

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170725.002

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170725.0906.004.html>

氟比洛芬酯预处理对腹部手术后机体疼痛程度、应激激素及介质分泌的影响

陈颖

(四川省凉山州中西医结合医院麻醉科, 四川 凉山 615000)

[摘要] **目的:** 研究氟比洛芬酯预处理对腹部手术后机体疼痛程度、应激激素及介质分泌的影响。**方法:** 选择在我院接受腹部手术的患者, 随机分为两组, 干预组接受氟比洛芬酯预处理联合常规静脉麻醉, 对照组仅接受常规静脉麻醉。手术前及手术后 12、24 h, 检测血清中痛觉神经递质及细胞因子、应激激素及介质的含量。**结果:** 手术后 12、24 h, 两组患者血清中 NPY、SP、Glu、TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-10、ACTH、Cor、Ins、NE、E 的含量均显著高于手术前, SOD、GHS-Px、HO-1 的含量显著低于手术前 ($P < 0.05$) 且干预组患者手术后 12、24 h 血清中 NPY、SP、Glu、TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-10、ACTH、Cor、Ins、NE、E 的含量均显著低于对照组, SOD、GHS-Px、HO-1 的含量显著高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 氟比洛芬酯预处理能够减轻腹部手术后机体的疼痛程度和应激反应。

[关键词] 氟比洛芬酯; 疼痛; 细胞因子; 应激

[中图分类号] R441.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)14-1914-04

Effect of flurbiprofen axetil pretreatment on the pain degree, stress hormone and mediator secretion after abdominal surgery

CHEN Ying

(Anesthesiology Department, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital of Liangshan Prefecture in Sichuan Province, Liangshan, Sichuan Province, 615000)

[Foundation Project]: It is supported by University Personnel Training Program of Sichuan Province (2011018B).

[Author]: CHEN Ying (1985-), Female, M. B., Attending Physician, Tel: 17721951413, E-mail: duchenmin2010@163.com.

Received: 2017-07-10 Revised: 2017-07-19

JHMC, 2017; 23(14): 1914-1917

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective:** To study the effect of flurbiprofen axetil pretreatment on the pain degree, stress hormone and mediator secretion after abdominal surgery. **Methods:** Patients undergoing abdominal surgery in our hospital were selected and randomly divided into two groups, intervention group received flurbiprofen axetil pretreatment combined with routine intravenous anesthesia, and the control group only accepted conventional intravenous anesthesia. The levels of pain neurotransmitters and cytokines, stress hormones and mediators in serum were detected before operation as well as 12 hours and 24 hours after operation. **Results:** About 12 hours and 24 hours after operation, serum NPY, SP, Glu, TNF- α , IL-2, IL-6, IL-10, ACTH, Cor, Ins, NE and E levels of both groups of patients were significantly higher than those before operation while SOD, GHS-Px and HO-1 levels were significantly lower than those before operation ($P < 0.05$). Besides, 12 hours and 24 hours after operation, serum NPY, SP, Glu, TNF- α , IL-2, IL-6, IL-10, ACTH, Cor, Ins, NE and E levels of intervention group were significantly lower than those of control group while SOD, GHS-Px and HO-1 levels were significantly higher than those of control group ($P < 0.05$). **Conclusions:** Flurbiprofen axetil pretreatment can reduce the pain degree and stress response after abdominal surgery.

[KEY WORDS] Flurbiprofen axetil; Pain; cytokine; Stress

腹部手术后切口疼痛是影响术后机体功能恢复的重要因素,持续存在的切口疼痛一方面会影响患者的自主活动、进而不利于胃肠功能恢复,另一方面也会造成机体持续处于应激状态、引起多种内分泌激素异常分泌并造成内环境紊乱^[1,2]。

氟比洛芬酯是静脉注射的非甾体类药物,外部由脂质微球包裹、能够靶向疼痛部位并对环氧合酶产生非选择性的抑制作用,进而减少前列腺素的合成并减轻炎症反应、抑制疼痛感受。已有氟比洛芬酯超前镇痛用于骨科手术、胸部手术的报道^[3,4],但关于氟比洛芬酯预处理用于腹部手术的镇痛效果尚未明确。在下列研究中,我们具体分析了氟比洛芬酯预处理对腹部手术后机体疼痛程度、应激激素及介质分泌的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年5月~2017年3月期间在我院接受腹部手术的患者,所有患者均因腹部良性疾病接受全身麻醉下手术治疗,ASA分级I-II级,排除恶性肿瘤患者、精神疾病患者、自身免疫性疾病患者。共入组184例,采用随机数表法分为干预组和对照组,每组各92例。干预组接受接受氟比洛芬酯预处理联合常规静脉麻醉,包括男性52例,女性40例,年龄38~55岁;对照组仅接受常规静脉麻醉,包括男性55例,女性37例,年龄36~53岁。两组患者一般资料的比较无显著性差异($P>0.05$)。

1.2 麻醉方法

手术前给予东莨菪碱0.01 mg/kg、苯巴比妥2 mg/kg肌肉注射,进入手术室后常规开通静脉通路、连接监护仪器。干预组在麻醉诱导前5分钟给予1 mg/kg 氟比洛芬酯静脉推注、对照组则在同一时间给予等剂量生理盐水静脉推注,而后采用咪达唑仑0.05 mg/kg、丙泊酚1.2 mg/kg、舒芬太尼0.5 μg/kg、顺式阿曲库铵0.15 mg/kg 麻醉诱导,采用丙泊酚+顺式阿曲库铵微泵注入麻醉维持。

1.3 血清指标检测方法

手术前及手术后12、24 h,采集两组患者的肘静脉血,2 000~3 000 r/min 离心分离上层血清,采用酶联免疫吸附试剂盒测定 NPY、SP、TNF-α、IL-2、IL-6、IL-10、ACTH、Cor、Ins、NE、E 的含量,采用高效液相色谱法测定 Glu 的含量,采用放射免疫沉淀试剂盒测定 SOD、GHS-Px、HO-1 的含量。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件录入数据并进行统计,两组间数据的比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清中痛觉神经递质的含量

两组手术前血清中 NPY、SP、Glu 的含量无显著性差异 ($P>0.05$);手术后 12、24 h,两组患血清中 NPY、SP、Glu 的含量均显著高于手术前 ($P<0.05$)且干预组患者手术后 12、24 h 血清中 NPY、SP、Glu 的含量均显著低于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 手术前后血清中痛觉神经递质的含量 ($n=92$)

组别	时间	NPY (ng/L)	SP (ng/L)	Glu (μmol/L)
干预组	手术前	157.5±22.4	99.3±11.6	6.82±0.85
	手术后 12 h	215.2±28.5* #	132.6±16.8* #	8.61±1.06* #
	手术后 24 h	284.5±35.6* #	158.9±19.3* #	11.35±1.82* #
对照组	手术前	161.2±19.4	101.2±12.4	6.91±0.91
	手术后 12 h	275.8±31.2*	189.7±22.6*	12.46±1.52*
	手术后 24 h	315.2±44.8*	231.2±32.9*	18.87±2.25*

注:与组内手术前比较,* $P<0.05$;两组间同一时间比较,# $P<0.05$ 。

2.2 血清中痛觉相关细胞因子的含量

两组手术前血清中 TNF-α、IL-2、IL-6、IL-10 的含量无显著性差异 ($P>0.05$);手术后 12、24 h,两组血清中 TNF-α、IL-2、IL-6、IL-10 的含量均显著高于手术前 ($P<0.05$)且干预组患者手术后 12、24 h 血清中 TNF-α、IL-2、IL-6、IL-10 的含量均显著低于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 手术前后血清中痛觉相关细胞因子的含量 ($n=92$,pg/mL)

组别	时间	TNF-α	IL-2	IL-6	IL-10
干预组	手术前	12.52±1.85	10.25±1.84	30.21±4.58	17.68±2.03
	手术后 12 h	16.57±2.03* #	15.41±1.89* #	41.28±5.86* #	25.51±3.94* #
	手术后 24 h	20.33±2.80* #	19.28±2.25* #	48.58±5.24* #	31.24±3.85* #
对照组	手术前	12.71±1.78	10.41±1.75	30.82±4.14	18.02±1.76
	手术后 12 h	23.82±3.26*	19.45±2.04*	57.85±7.69*	45.46±6.46*
	手术后 24 h	31.25±4.29*	32.15±4.45*	69.21±9.24*	62.12±7.75*

注:与组内手术前比较,* $P<0.05$;两组间同一时间比较,# $P<0.05$ 。

2.3 血清中应激相关内分泌激素的含量

两组手术前血清中 ACTH、Cor、Ins、NE、E 的含量无显著性差异 ($P>0.05$);手术后 12、24 h,两组血清中 ACTH、Cor、Ins、NE、E 的含量均显著高于手术前 ($P<0.05$)且干预组患者手术后 12、24 h 血清中 ACTH、Cor、Ins、NE、E 的含量均显著低于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 手术前后血清中应激相关内分泌激素的含量 ($n=92$)

组别	时间	ACTH	Cor	Ins	NE	E
干预组	手术前	2.52±0.35	131.2±14.6	7.21±0.93	42.31±6.83	55.24±7.84
	手术后 12 h	3.41±0.46* #	178.7±20.3* #	10.23±1.75* #	50.38±7.82* #	66.12±7.85* #
	手术后 24 h	3.98±0.52* #	193.1±22.5* #	13.02±1.99* #	55.52±7.24* #	69.31±8.02* #
对照组	手术前	2.47±0.36	130.9±16.8	7.61±0.93	41.98±6.24	55.96±7.24
	手术后 12 h	4.77±0.51#	254.4±31.8#	14.52±1.78#	59.62±7.44#	72.41±8.94#
	手术后 24 h	5.85±0.78#	289.3±36.8#	20.31±3.28#	68.27±8.92#	80.35±9.25#

注:与组内手术前比较,* $P<0.05$;两组间同一时间比较,# $P<0.05$ 。

2.4 血清中应激相关内分泌介质的含量

两组手术前血清中 SOD、GSH-Px、HO-1 的含量无显著性差异 ($P > 0.05$); 手术后 12、24 h, 两组血清中 SOD、GSH-Px、HO-1 的含量均显著低于手术前 ($P < 0.05$), 且干预组患者手术后 12、24 h 血清中 SOD、GSH-Px、HO-1 的含量均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 手术前后血清中应激相关内分泌介质的含量 ($n = 92, U/L$)

组别	时间	SOD	GSH-Px	HO-1
干预组	手术前	103.51±13.52	84.51±9.35	52.37±7.85
	手术后 12 h	87.85±10.26* #	72.13±8.96* #	44.21±5.62* #
	手术后 24 h	79.31±9.42* #	66.41±8.92* #	38.49±5.26* #
对照组	手术前	102.98±14.62	84.23±10.24	53.02±7.71
	手术后 12 h	74.52±9.34#	61.03±8.94#	34.57±4.57#
	手术后 24 h	66.51±8.35#	55.21±6.86#	29.31±3.48#

注: 与组内手术前比较, * $P < 0.05$; 两组间同一时间比较, # $P < 0.05$ 。

3 讨论

手术切口疼痛是影响腹部手术后恢复的最重要病理因素, 术中操作对切口的牵拉、挤压会引起局部组织炎症反应激活, 进而造成局部感受器的神经冲动传入增多、引起相应的疼痛感受。超前镇痛是近年来新发展起来的镇痛模式, 在手术操作开始前给予镇痛药物, 进而减轻手术操作及创伤所引起的疼痛。氟比洛芬酯是具有环氧合酶非特异性抑制作用的静脉注射用非甾体类药物, 药物外部有脂质微球包裹, 因而对炎症部位具有较强的靶向性及穿透力, 能够在手术切口部位靶向性聚集并迅速穿越细胞膜、在短时间内发挥镇痛和抑炎的作用^[5,6]。已有研究证实, 麻醉前给予氟比洛芬酯预处理能够减轻骨科手术、胸外科手术以及妇产科手术后的疼痛程度, 同时对前列腺素的合成以及炎症细胞因子的分泌均具有抑制作用^[3,4,7]。尽管如此, 关于氟比洛芬酯预处理用于腹部手术的镇痛效果尚未见明确报道, 本研究重点分析了氟比洛芬酯预处理对腹部手术后疼痛的影响。

机体疼痛感觉的产生有赖于多种神经递质将外界伤害性刺激以神经冲动的形式传导至中枢神经系统。NPY、SP、Glu 是与疼痛信号传递密切相关的神经递质。SP 是神经系统中广泛分布的一类速激肽, 在脊髓背根神经元中表达丰富并且能够降低伤害性刺激的痛觉阈值, 使机体更加容易出现疼痛觉^[8]。NPY 是在脊髓神经元中特异性表达的一类神经肽, 对于细胞去极化过程的完成具有重要价值, 能够介导神经冲动由外周向中枢的传导并引起疼痛感受^[9]。Glu 是一类神经兴奋作用的氨基酸, 突触间隙内的 Glu 蓄积会作用于突触后膜的 N-甲基-D-天冬氨酸受体并引起钙离子内流, 进而促进神经冲动的传导、引起相应的疼痛感受^[10]。我们通过分析围手术期上述痛觉相关递质含量的变化可知: 两组患者手术后 12、24 h 血清中 NPY、SP、Glu 的含量均显

著升高且干预组患者血清中 NPY、SP、Glu 的含量均显著低于对照组。这就说明腹部手术后痛觉神经递质的分泌增多, 给予氟比洛芬酯预处理能够减少痛觉神经递质的分泌、减轻疼痛程度。

手术操作的创伤会引起切口局部炎症反应激活, 大量炎症介质的分泌会引起痛觉敏感性提高, 进而参与术后切口疼痛的发生。TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-10 是与切口疼痛、痛觉过敏密切相关的炎症细胞因子^[11]。TNF- α 是在炎症反应早期发生改变的细胞因子, 具有触发炎症反应的作^[12]; IL-2 由 T 细胞和 NK 细胞分泌, 主要参与体液免疫的活化及炎症反应的级联激活; IL-6 是具有促炎活性的细胞因子, 能够作用于周围神经组织并降低痛阈、增加痛觉敏感性; IL-10 是具有抑制性作用的细胞因子, 能够在多个环节抑制多种炎症介质的分泌, 在炎症反应激活过程代偿性分泌增多^[13]。我们通过分析围手术期上述痛觉相关细胞因子含量的变化可知: 两组手术后 12、24 h 血清中 TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-10 的含量均显著升高且干预组患者血清中 TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-10 的含量均显著低于对照组。这就说明腹部手术后痛觉细胞炎症细胞因子的分泌增多, 给予氟比洛芬酯预处理能够减少炎症细胞因子的分泌并改善炎症反应所致痛觉过敏、减轻疼痛程度。

术后持续存在的切口疼痛会造成机体处于应激状态并引起多种内分泌激素的改变。肾上腺是在应激过程中发挥重要作用的内分泌腺体。肾上腺皮质在下丘脑促激素 ACTH 的作用下合成 Cor, 一方面能够增强机体耐受创伤的能力, 另一方面具有升糖效应并在升高血糖的同时促进 Ins 代偿性分泌^[14]。肾上腺髓质在交感神经兴奋的基础上大量合成和分泌 NE 和 E, 进而引起血流动力学的波动^[15]。应激状态不仅会引起内分泌激素的改变, 还会引起氧化应激反应激活并大量消耗 SOD、GSH-Px、HO-1 等抗氧化酶^[16]。我们通过分析围手术期上述应激激素及介质的含量可知: 两组手术后 12、24 h 血清中 ACTH、Cor、Ins、NE、E 的含量均显著升高, SOD、GSH-Px、HO-1 的含量显著降低且干预组患者血清中 ACTH、Cor、Ins、NE、E 的含量均显著低于对照组, SOD、GSH-Px、HO-1 的含量显著高于对照组。这就说明腹部手术后应激反应显著激活, 给予氟比洛芬酯预处理能抑制应激反应。

氟比洛芬酯预处理能够减轻腹部手术后机体的疼痛程度和应激反应, 减少痛觉相关神经递质及细胞因子的生成、抑制应激相关内分泌激素及介质的分泌。

参考文献

- Misquith JC, Rao R, Ribeiro KS. Serial Peak Expiratory Flow Rates in Patients Undergoing Upper Abdominal Surgeries Under

- General Anaesthesia and Thoracic Epidural Analgesia [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(2): UC1-4.
- 2 Geng W, Hong W, Wang J, et al. Flurbiprofen Axetil Enhances Analgesic Effects of Sufentanil and Attenuates Postoperative Emergence Agitation and Systemic Proinflammation in Patients Undergoing Tangential Excision Surgery [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 601083.
 - 3 Yataba I, Otsuka N, Matsushita I, et al. The Long-Term Safety of S-Flurbiprofen Plaster for Osteoarthritis Patients; An Open-Label, 52-Week Study [J]. *Clin Drug Investig*, 2016, 36(8):673-682
 - 4 Wang D, Yang XL, Chai XQ, et al. A short-term increase of the postoperative naturally circulating dendritic cells subsets in flurbiprofen-treated patients with esophageal carcinoma undergoing thoracic surgery [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14): 18705-18712.
 - 5 Shen JC, Sun HL, Zhang MQ, et al. Flurbiprofen improves dysfunction of T-lymphocyte subsets and natural killer cells in cancer patients receiving post-operative morphine analgesia [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2014, 52(8): 669-675.
 - 6 Zhang L, Shu R, Zhao Q, et al. Preoperative butorphanol and flurbiprofen axetil therapy attenuates remifentanyl-induced hyperalgesia after laparoscopic gynaecological surgery; a randomized double-blind controlled trial[J]. *Br J Anaesth*, 2016, 117(4): 504-511.
 - 7 Verma P, Prajapati SK, Yadav R, et al. Single Intravenous Dose of Novel Flurbiprofen-Loaded Proniosome Formulations Provides Prolonged Systemic Exposure and Anti-inflammatory Effect [J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(11): 3688-3699.
 - 8 Nicodemi S, Corelli S, Sacchi M, et al. Recurrent incisional hernia, enterocutaneous fistula and loss of the substance of the abdominal wall; plastic with organic prosthesis, skin graft and VAC therapy. Clinical case [J]. *Annali italiani di chirurgia*, 2015, 86(2): 172-176.
 - 9 Kapritsou M, Papathanassoglou ED, Bozas E, et al. Comparative Evaluation of Pain, Stress, Neuropeptide Y, ACTH, and Cortisol Levels Between a Conventional Postoperative Care Protocol and a Fast-Track Recovery Program in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery[J]. *Biol Res Nurs*, 2017, 19(2): 180-189.
 - 10 Neal A, Yuen T, Bjorksten AR, et al. Peritumoural glutamate correlates with post-operative seizures in supratentorial gliomas [J]. *J Neurooncol*, 2016, 129(2): 259-267.
 - 11 Walsh DA, Mapp PI, Kelly S. Calcitonin gene-related peptide in the joint: contributions to pain and inflammation [J]. *British journal of clinical pharmacology*, 2015, 80(5): 965-978.
 - 12 Sutovsky J, Benco M, Sutovska M, et al. Cytokine and chemokine profile changes in patients with lower segment lumbar degenerative spondylolisthesis [J]. *Int J Surg*, 2017, 43:163-170.
 - 13 Kline R, Wong E, Haile M, et al. Peri-Operative Inflammatory Cytokines in Plasma of the Elderly Correlate in Prospective Study with Postoperative Changes in Cognitive Test Scores[J]. *Int J Anesthesiol Res*, 2016, 4(8):313-321.
 - 14 Daubert DL, Looney BM, Clifton RR, et al. Elevated corticosterone in the dorsal hindbrain increases plasma norepinephrine and neuropeptide Y, and recruits a vasopressin response to stress [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 307(2):212-224.
 - 15 Mravec B, Ondicova K, Tillinger A, et al. Subdiaphragmatic vagotomy enhances stress-induced epinephrine release in rats [J]. *Auton Neurosci*, 2015, 190:20-25.
 - 16 Acioli PC, Albuquerque Ade O, Guimarães IB, et al. Protective effects of abdominal electroacupuncture on oxidative stress and inflammation due to testis torsion/detorsion in rats [J]. *Acta Cir Bras*, 2014, 29(7): 450-456.
-
- (上接第 1913 页)
- 9 Bassingthwaighte JB, Raymond GM, Dash RK, et al. The pathway for oxygen: tutorial modelling on oxygen transport from air to mitochondrion: the pathway for oxygen [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 876: 103-110.
 - 10 Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: A prospective observational study [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2016, 33(9):681-689.
 - 11 Su X, Liu X, Ni L, et al. GFAP expression is regulated by Pax3 in brain glioma stem cells [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(3): 1277-1284.
 - 12 Gonzalez-Gronow M, Cuchacovich M, Francos R, et al. Catalytic autoantibodies against myelin basic protein (MBP) isolated from serum of autistic children impair in vitro models of synaptic plasticity in rat hippocampus[J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 15(287):1-8.
 - 13 Li YH, Fu HL, Tian ML, et al. Neuron-derived FGF10 ameliorates cerebral ischemia injury via inhibiting NF- κ B-dependent neuroinflammation and activating PI3K/Akt survival signaling pathway in mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 27(6): 19869.
 - 14 Yang PS, Lin PY, Chang CC, et al. *Antrodia camphorata* potentiates neuroprotection against cerebral ischemia in rats via downregulation of iNOS/HO-1/Bax and activated caspase-3 and inhibition of hydroxyl radical formation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015:232789.
 - 15 Lemke D, Pleidl HW, Zorn M, et al. Slowing down glioblastoma progression in mice by running or the anti-malarial drug dihydroartemisinin? Induction of oxidative stress in murine glioblastoma therapy [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35): 56713-56725.
 - 16 Lopez MG, Pandharipande P, Morse J, et al. Intraoperative cerebral oxygenation, oxidative injury, and delirium following cardiac surgery[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 103:192-198.
 - 17 Retta SF, Glading AJ. Oxidative stress and inflammation in cerebral cavernous malformation disease pathogenesis: Two sides of the same coin [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 81(Pt B):254-270.