

## 氟比洛芬酯复合舒芬太尼用于宫颈癌患者围手术期镇痛效果及对免疫功能和肿瘤标志物的影响

金立耸

**[摘要]** 目的 研究氟比洛芬酯复合舒芬太尼用于宫颈癌患者围手术期镇痛效果及对免疫功能和血清肿瘤标志物的影响。方法 将86例宫颈癌患者随机分成研究组和对照组,各43例。研究组患者应用氟比洛芬酯复合舒芬太尼进行镇痛,对照组患者采用舒芬太尼进行麻醉镇痛。比较两组患者的镇痛效果及手术前后免疫功能、血清肿瘤标志物变化。结果 研究组患者在术后1 h、4 h、12 h、24 h、48 h的视觉模拟评分(VAS)评分均低于对照组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=2.37、1.98、2.99、3.99、4.91,  $P$ 均 $<0.05$ )。研究组患者术后1 d、2 d的免疫功能指标 $CD^4$ 、 $CD^8$ 、 $CD^4/CD^8$ 水平高于对照组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=3.46、2.72、2.82、9.32、3.49、4.56,  $P$ 均 $<0.05$ )。研究组患者术后3 d、7 d的血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)、糖类抗原125(CA125)水平低于对照组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=7.17、3.54、5.06、11.67、7.47、7.28,  $P$ 均 $<0.05$ )。结论 宫颈癌患者围术期应用氟比洛芬酯复合舒芬太尼进行麻醉能有效减轻机体疼痛,减少对细胞免疫系统的影响,降低血清肿瘤标志物表达水平,提高手术效果。**[关键词]** 氟比洛芬酯; 舒芬太尼; 宫颈癌; 镇痛效果; 免疫功能; 血清肿瘤标志物

**Effect of flurbiprofen axetil combined with sufentanil on perioperative analgesia in patients with cervical cancer and its influence on immune function and serum tumor markers** JIN Lisong. Department of Anesthesiology, the People's Hospital of Sanmen County, Sanmen 317100, China.

**[Abstract]** **Objective** To study the analgesic effect of flurbiprofen axetil combined with sufentanil in patients with cervical cancer during perioperative period and its influence on immune function and serum tumor markers. **Methods** Totally 86 patients with cervical cancer were randomly divided into the study group and the control group with 43 cases in each. Patients in the study group were given flurbiprofen axetil combined with sufentanil for analgesia, while patients in the control group were given sufentanil for analgesia. The analgesic effect, immune function and serum tumor markers of the two groups were compared. **Results** The VAS scores of the study group at 1 h, 4 h, 12 h, 24 h and 48 h after operation were significantly lower than those of the control group ( $t=2.37, 1.98, 2.99, 3.99, 4.91, P<0.05$ ). The levels of  $CD^4$ ,  $CD^8$  and  $CD^4/CD^8$  of the study group were significantly higher than those of the control group on the 1st and 2nd day after operation ( $t= 3.46, 2.72, 2.82, 9.32, 3.49, 4.56, P<0.05$ ). The levels of CEA, SCC-Ag, and CA125 of the study group were significantly lower than those of the control group on the 3rd and 7th day after operation ( $t= 7.17, 3.54, 5.06, 11.67, 7.47, 7.28, P<0.05$ ). **Conclusion** The application of flurbiprofen axetil combined with sufentanil anesthesia in patients with cervical cancer during perioperative period can effectively relieve pain, reduce the influence on cellular immune system, reduce the level of serum tumor markers, and improve the surgical effect.

**[Key words]** flurbiprofen; sufentanil; cervical cancer; analgesic effect; immune function; serum tumor markers

氟比洛芬酯复合舒芬太尼用于宫颈癌患者围手术期具有良好的镇痛效果,促进患者术后伤口愈合,缩短术后住院时间,减少不良反应发生,但是对于其免疫系统应激反应具有一定的影响<sup>[1]</sup>。本次研

究对氟比洛芬酯复合舒芬太尼用于宫颈癌患者围手术期镇痛效果进行分析,探讨其对免疫功能和血清肿瘤标志物的影响。现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年1月至2017年10月期间在三门县人民医院行宫颈癌根治术治疗的86例

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.01.011

作者单位:317100 浙江三门,三门县人民医院麻醉科

患者作为观察对象,年龄45~65岁,平均(64.91±3.37)岁;体重50~74 kg,平均(65.17±3.46)kg;美国麻醉医师协会(American society of anesthesiology ASA)分级I~II级。入选标准:①经观察临床症状、影像学及病理诊断确诊为宫颈癌;②ASA分级I~II级<sup>[2]</sup>;③研究前未接受放化疗、糖皮质激素治疗既往史;④自愿签署知情同意书。排除标准:①合并有血液系统疾病、传染性疾病、神经系统疾病、自身免疫系统疾病及其他恶性肿瘤者;②合并有严重的心功能不全、肝肾功能异常、凝血功能障碍等情况<sup>[3]</sup>;③有药物过敏史;④合并精神意识障碍者。所有患者随机分为两组,每组各43例。研究组中患者年龄为46~65岁,平均年龄(56.81±4.56)岁;平均体重(65.13±3.49)kg;癌症类型:40例为鳞癌、3例为腺癌。对照组中患者年龄为45~63岁,平均年龄(56.43±4.85)岁;平均体重(64.72±3.22)kg;癌症类型:39例为鳞癌、4例为腺癌。两组患者基本临床资料和癌症类型比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

1.2 方法 所有患者均于术前30 min肌注阿托品0.5 mg、苯巴比妥钠0.1 g。选择静脉麻醉方法,给予咪唑安定0.04 mg/kg,并选择舒芬太尼、丙泊酚及维库溴铵进行诱导麻醉、麻醉维持。经对丙泊酚浓度进行调整而使脑电双频指数保持于50~60之间。同时,于术毕前30 min,停止应用舒芬太尼。研究组患者术前均予以诱导麻醉,术前30 min氟比洛芬酯

注射剂(由北京泰德制药股份有限公司生产)50 mg静脉注射;术前30 min舒芬太尼注射剂(由宜昌人福药业有限责任公司生产)0.4 mg/kg静脉注射。并靶控输注舒芬太尼0.2 ng/ml,于完成手术后,准确连接自控静脉镇痛泵,其中镇痛药物组成为:舒芬太尼50 mg、氟比洛芬酯150 mg、昂丹司琼8 mg及适量0.9%氯化钠注射液共同配置成100 ml。设置自控静脉镇痛参数为2 ml负荷量,持续输注量设置成2 ml/h,患者的自控追加量设置为2 ml,锁定时间为15 min。对照组患者操作同研究组,但术中未应用氟比洛芬酯。

1.3 观察指标 观察两组患者的镇痛效果[(术后1 h、4 h、12 h、24 h、48 h患者视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)],麻醉前及术后1 d、2 d的免疫功能指标 $CD^4$ 、 $CD^8$ 、 $CD^4/CD^8$ ,麻醉前及术后3 d、7 d的血清肿瘤标志物癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag)、糖类抗原125(cancer antigen125, CA125)水平变化。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。计量资料采用重复测量数据的方差分析和 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组术后不同时点的VAS评分结果见表1

表1 两组患者镇痛效果VAS评分对比/分

组别	术后1 h	术后4 h	术后12 h	术后24 h	术后48 h
研究组	3.42 ± 1.38*	2.52 ± 1.56*	2.04 ± 1.32*	1.42 ± 0.82*	0.92 ± 0.21*
对照组	4.23 ± 1.76	3.21 ± 1.67	2.96 ± 1.53	2.32 ± 1.23	1.41 ± 0.62

注\*:与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,研究组患者在术后1 h、4 h、12 h、24 h、48 h的VAS评分均低于对照组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=2.37、1.98、2.99、3.99、4.91, $P$ 均 $< 0.05$ )。

2.2 两组患者麻醉前及术后免疫功能比较见表2

由表2可见,两组患者麻醉前后的 $CD^4$ 、 $CD^8$ 、 $CD^4/CD^8$ 比较,差异均有统计学意义( $F$ 分别=4.15、4.22、5.06、3.74、3.25、3.98, $P$ 均 $< 0.05$ )。两组治疗前 $CD^4$ 、 $CD^8$ 、 $CD^4/CD^8$ 水平比较,差异均无统计学意义( $t$ 分别=0.61、0.34、1.34, $P$ 均 $> 0.05$ ),研究组患者

在术后1 d、2 d的 $CD^4$ 、 $CD^8$ 、 $CD^4/CD^8$ 水平均高于对照组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=3.46、2.72、2.82; 9.32、3.49、4.56, $P$ 均 $< 0.05$ )。研究组患者术后1 d、2 d的 $CD^4$ 水平均低于麻醉前,术后2 d的 $CD^4/CD^8$ 水平低于麻醉前,差异均有统计学意义( $t$ 分别=3.05、2.69、1.67, $P$ 均 $< 0.05$ ),术后1 d和2 d的 $CD^8$ 与麻醉前比较,差异无统计学意义( $t$ 分别=1.25、1.04, $P$ 均 $> 0.05$ )。对照组患者术后1 d、2 d的 $CD^4$ 、 $CD^8$ 、 $CD^4/CD^8$ 水平均低于麻醉前,差异均有统计学意义( $t$ 分别=5.70、3.99、2.82; 10.39、4.77、4.41, $P$ 均 $< 0.05$ );术后

2 d的CD<sup>4</sup>、CD<sup>4</sup>/CD<sup>8</sup>水平均低于术后1 d,差异均有统计学意义( $t$ 分别=6.64、1.95,  $P$ 均<0.05), CD<sup>8</sup>水平低于术后1 d,但差异无统计学意义( $t$ =1.13,  $P$ >0.05)。

表2 两组患者麻醉前及术后免疫功能比较/%

组别	CD <sup>4</sup>	CD <sup>8</sup>	CD <sup>4</sup> /CD <sup>8</sup>
研究组			
麻醉前	41.32 ± 3.53	26.55 ± 3.98	1.61 ± 0.24
术后1 d	38.93 ± 3.74* <sup>#</sup>	25.73 ± 3.86*	1.52 ± 0.35*
术后2 d	39.05 ± 4.26* <sup>#</sup>	25.42 ± 3.05*	1.51 ± 0.31* <sup>#</sup>
对照组			
麻醉前	40.78 ± 4.36	26.86 ± 4.08	1.52 ± 0.35
术后1 d	36.32 ± 3.23 <sup>#</sup>	23.52 ± 3.67 <sup>#</sup>	1.33 ± 0.27 <sup>#</sup>
术后2 d	31.84 ± 2.75 <sup>#Δ</sup>	22.93 ± 3.54 <sup>#</sup>	1.21 ± 0.30 <sup>#Δ</sup>

注: \*: 与对照组比较,  $P$ <0.05; #: 与麻醉前比较,  $P$ <0.05; Δ: 与术后1 d比较,  $P$ <0.05。

2.3 两组患者麻醉前及术后的血清肿瘤标志物结果见表3

表3 两组患者麻醉前及术后血清肿瘤标志物结果/mg/ml

组别	CEA	SCC-Ag	CA125
研究组			
麻醉前	109.71 ± 7.37	1.23 ± 0.32	25.63 ± 2.64
术后3 d	78.57 ± 6.73* <sup>#</sup>	0.84 ± 0.23* <sup>#</sup>	20.16 ± 2.02* <sup>#</sup>
术后7 d	59.96 ± 6.41* <sup>#Δ</sup>	0.53 ± 0.14* <sup>#Δ</sup>	16.43 ± 2.13* <sup>#Δ</sup>
对照组			
麻醉前	109.59 ± 7.83	1.22 ± 0.24	25.32 ± 2.75
术后3 d	89.28 ± 7.12 <sup>#</sup>	1.05 ± 0.34 <sup>#</sup>	22.47 ± 2.21 <sup>#</sup>
术后7 d	76.74 ± 6.92 <sup>#Δ</sup>	0.74 ± 0.12 <sup>#Δ</sup>	19.54 ± 1.82 <sup>#Δ</sup>

注: \*: 与对照组比较,  $P$ <0.05; #: 与麻醉前比较,  $P$ <0.05; Δ: 与术后3 d比较,  $P$ <0.05。

由表3可见, 两组患者麻醉前后的CEA、SCC-Ag、CA125比较, 差异均有统计学意义( $F$ 分别=6.12、5.19、5.66、3.59、3.38、4.12,  $P$ 均<0.05)。两组麻醉前CEA、SCC-Ag、CA125水平比较, 差异均无统计学意义( $t$ 分别=0.07、0.16、0.53,  $P$ 均>0.05), 研究组患者在术后3 d、7 d的CEA、SCC-Ag、CA125水平均低于对照组, 差异均有统计学意义( $t$ 分别=7.17、3.54、5.06、11.67、7.47、7.28,  $P$ 均<0.05)。研究组患者术后3 d、7 d的CEA、SCC-Ag、CA125水平均低于麻醉前, 差异均有统计学意义( $t$ 分别=20.46、6.49、10.79、33.40、13.14、17.78,  $P$ 均<0.05); 术后7 d各

指标均低于术后3 d, 差异均有统计学意义( $t$ 分别=13.13、7.55、8.33,  $P$ 均<0.05)。对照组患者术后3 d、7 d的CEA、SCC-Ag、CA125水平均低于麻醉前, 差异均有统计学意义( $t$ 分别=12.58、2.68、5.30、20.61、11.73、11.49,  $P$ 均<0.05); 术后7 d各指标均低于术后3 d, 差异均有统计学意义( $t$ 分别=8.28、5.64、6.71,  $P$ 均<0.05)。

### 3 讨论

氟比洛芬酯作为新型非甾体类靶向镇痛药物, 其将脂微球作为药物载体, 结构特点存在转运性、靶向性及缓释性, 可选择性的聚集于手术切口及肿瘤位置、血管损伤位置, 使前列腺素合成减少, 减轻手术创伤, 调节痛觉过敏状态, 使镇痛时间延长<sup>[4]</sup>。而舒芬太尼作为临床常用的强效阿片类镇痛药物, 其可选择性的作用在M受体, 存在的亲和力为芬太尼7~10倍, 能发挥强效镇痛作用<sup>[5]</sup>; 且镇痛持续时间长, 联合氟比洛芬酯共同作用能于增强镇痛效果情况下, 降低手术、疼痛对机体免疫功能产生的不良影响<sup>[6]</sup>。

本次研究结果显示: 两组术后VAS评分均降低, 其中在术后同一时间段的比较中, 氟比洛芬酯复合舒芬太尼组患者的VAS评分要低于舒芬太尼组患者, 差异均有统计学意义( $P$ 均<0.05), 结果表明, 两组患者均具有良好的镇痛效果, 术后疼痛情况逐渐缓解, 能有效减轻或消除机体围术期疼痛, 其中氟比洛芬酯复合舒芬太尼组患者镇痛效果更好。本次研究结果显示, 两组术后免疫功能均有所降低, 其中氟比洛芬酯复合舒芬太尼组患者术后1 d、2 d的免疫功能指标CD<sup>4</sup>、CD<sup>8</sup>、CD<sup>4</sup>/CD<sup>8</sup>水平仍高于舒芬太尼组患者( $P$ 均<0.05), 结果提示氟比洛芬酯复合舒芬太尼均能减少对细胞免疫功能的影响, 预防疼痛、阿片类药物单用引起细胞免疫功能抑制。本次研究还显示, 氟比洛芬酯复合舒芬太尼组患者患者术后1 d、2 d的CD<sup>4</sup>水平均低于麻醉前, 术后2 d的CD<sup>4</sup>/CD<sup>8</sup>水平低于麻醉前( $P$ 均<0.05), CD<sup>8</sup>水平比较, 差异无统计学意义( $P$ >0.05)。舒芬太尼组患者患者术后1 d、2 d的CD<sup>4</sup>、CD<sup>8</sup>、CD<sup>4</sup>/CD<sup>8</sup>水平均低于麻醉前, 术后2 d的CD<sup>4</sup>、CD<sup>4</sup>/CD<sup>8</sup>水平均低于术后1 d, 差异均有统计学意义( $P$ 均<0.05)。结果表明对照组宫颈癌患者术后, 细胞免疫功能处于相对抑制的状态, 机体杀伤肿瘤细胞的能力下降, 而氟比洛芬酯复合舒芬太尼组患者CD<sup>8</sup>水平未见明显降低, 提示氟比洛芬酯复合舒芬太尼组患者术后机体

免疫功能未收到明显抑制<sup>[7]</sup>。

血清CEA作为广泛肿瘤标志物,属于胚胎性致癌物质,其表达水平和宫颈癌临床分期、预后显示为高度正相关<sup>[8]</sup>;而SCC-Ag作为临床评估宫颈鳞癌相关严重程度主要标志物,为丝氨酸蛋白酶抑制剂,是临床监测宫颈鳞癌患者预后的重要指标之一,监测其表达水平能反映肿瘤进展情况<sup>[9]</sup>;CA125作为高分子类糖蛋白,多分布在输卵管内膜、子宫内膜、胸腹膜及宫颈上皮等相关组织内,其表达水平和宫颈癌临床分期、病情严重程度存在高度正相关性,特别是腺癌<sup>[10]</sup>。本次研究结果表明,氟比洛芬酯复合舒芬太尼组患者的血清肿瘤标志物CEA、SCC-Ag、CA125水平均低于舒芬太尼组患者( $P$ 均 $<0.05$ );且两组患者的CEA、SCC-Ag、CA125水平于麻醉前、术后3 d、术后7 d逐渐降低( $P$ 均 $<0.05$ )。结果提示宫颈癌患者围术期应用氟比洛芬酯复合舒芬太尼麻醉,能对血清肿瘤标志物的表达水平进行调节,提高手术实施效果,减缓或控制癌症进展;分析原因可能是氟比洛芬酯复合舒芬太尼麻醉能发挥强效镇痛作用,减少对机体免疫功能的影响,提高手术质量与效果,进而影响血清肿瘤标志物表达<sup>[11]</sup>。

综上所述,氟比洛芬酯复合舒芬太尼与单用舒芬太尼在宫颈癌患者围手术期均有良好的镇痛效果,但复合使用镇痛效果更佳。氟比洛芬酯复合舒芬太尼用于宫颈癌患者围手术期,明显减少机体免疫功能的抑制状态,更好地调节血清肿瘤标志物的表达水平,减缓或控制癌症进展。本次研究关于宫颈癌围手术期的用药均为回顾性研究,且样本量小、均质性差,试验的统计学意义并不能完全代表临床意义。因此,对于今后的临床研究,应建立一个标准化的试验研究系统,完善试验设计,提高试验样本容量及可信度。

#### 参考文献

- 1 陈秀莺,管锦生,陈小琳.氟比洛芬酯联合地佐辛超前镇痛对宫颈癌患者术后疼痛的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(23):5925-5927.
- 2 康凯,王玥,张春雷,等.两种非甾体类镇痛药复合不同剂量舒芬太尼用于妇科开腹术后镇痛衔接效果的临床比较[J].北京医学,2015,37(7):654-657.
- 3 高翔,林传涛,陈小琳,等.氟比洛芬酯超前镇痛对宫颈癌手术患者细胞免疫功能的影响[J].福建医药杂志,2014,36(1):78-80.
- 4 朱志华,丛仔红,李景明,等.舒芬太尼与芬太尼对宫颈癌患者术后苏醒质量的影响[J].湖南师范大学学报,2017,14(5):77-79.
- 5 陈金华,靳红绪.氟比洛芬酯超前镇痛预防上腹部手术苏醒期躁动的临床效果[J].山西医药杂志,2015,44(20):2424-2426.
- 6 高翔,林传涛,陈小琳.氟比洛芬酯超前镇痛对宫颈癌手术患者细胞免疫功能的影响[J].福建医药杂志,2014,36(1):78-80.
- 7 朱国松,韩雪,张加强.比较羟考酮和舒芬太尼对腹腔镜下宫颈癌根治术患者免疫功能的影响[J].新医学,2017,48(8):555-559.
- 8 陈秀莺,管锦生,陈小琳,等.氟比洛芬酯联合地佐辛超前镇痛对宫颈癌患者术后疼痛的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(23):5925-5927.
- 9 周杰,曾志英,黄美荣,等.地佐辛超前镇痛对宫颈癌根治术患者的临床价值[J].湖南师范大学学报(医学版),2015,12(22):23-25.
- 10 张法勇.舒芬太尼复合右美托咪定用于宫颈癌根治术后镇痛的效果观察[J].蚌埠医学院学报,2014,11(9):1176-1179.
- 11 王梦,程亮亮.舒芬太尼与芬太尼对宫颈癌手术麻醉效果的比较[J].海南医学,2015,26(16):2462-2463.

(收稿日期 2018-06-15)

(本文编辑 蔡华波)