

# 不同剂量氟比洛芬酯注射液对分化型甲状腺癌术后镇痛效果和炎症因子水平的影响

金 平

**[摘要]** **目的:**探讨不同剂量氟比洛芬酯注射液对分化型甲状腺癌术后镇痛效果和炎症因子水平的影响。**方法:**选取 120 例分化型甲状腺癌病人作为研究对象,随机分为 4 组,麻醉诱导结束后分别给予 0.9% 氯化钠注射液(对照组)及氟比洛芬酯 0.5 mg/kg(D1 组)、1.0 mg/kg(D2 组)、1.5 mg/kg(D3 组),每组 30 例。采用视觉模拟评分法(VAS)评估病人术后疼痛程度。酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素 IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的水平。**结果:**D1 组、D2 组和 D3 组术后 24 h VAS 评分均显著低于术后 2 h ( $P < 0.01$ )。术后 2、12、24 h, D1 组、D2 组和 D3 组的 VAS 评分均显著低于对照组( $P < 0.01$ )。D1 组、D2 组和 D3 组血清 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平均显著低于对照组( $P < 0.01$ )。D3 组 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平均显著低于其他各组( $P < 0.01$ )。4 组不良反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:**通过影响炎症细胞因子水平,氟比洛芬酯 1.5 mg/kg 能更显著降低术后炎症反应状态,有利于病人术后的恢复。

**[关键词]** 甲状腺肿瘤;氟比洛芬酯;镇痛;炎症因子

**[中图分类号]** R 736.1

**[文献标志码]** A

**DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.06.020

## The effect of different doses of flurbiprofen axetil injection on the analgesia and inflammatory cytokine levels in patients with differentiated thyroid cancer

JIN Ping

(Department of General Surgery, Shanghai Fifth Rehabilitation Hospital, Shanghai 201699, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the effect of different doses of flurbiprofen injection on the analgesia and inflammatory cytokine levels in patients with differentiated thyroid cancer. **Methods:** One hundred and twenty patients with thyroid cancer in our hospital were selected as the research object. The patients were randomly divided into flurbiprofen axetil 0.5 mg/kg group in each group (group D1), flurbiprofen axetil 1 mg/kg group (group D2), flurbiprofen axetil 1.5 mg/kg group (group D3) and the control group of 30 cases in each group. The patients were given different dose of flurbiprofen in the end of the induction of anesthesia. The visual analogue scale (VAS) was used to assess the degree of pain in patients. The level of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The adverse reactions were observed in each group. **Results:** The VAS score of postoperative 24 h was significantly lower than that of postoperative 2 h in group D1, group D2 and group D3. VAS score of postoperative 2 h in group D2 and group D3 was significantly lower than those in control group. VAS score of postoperative 12 h in group D1, group D2 and group D3 was significantly lower than that in control group. VAS score of postoperative 24 h in group D2 and group D3 was significantly lower than that in control group. The serum IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels of group D1, group D2 and group D3 were significantly lower than those of the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in group D3 were significantly lower than those in other groups. There were no statistical difference in the incidence of adverse events in the four groups. **Conclusions:** Flurbiprofen axetil 1.5 mg/kg can significantly decrease the level of serum IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$ , and there were no significant increase in adverse reactions.

**[Key words]** thyroid neoplasms; flurbiprofen axetil; analgesia; inflammatory factors

甲状腺癌发病率约占全身恶性肿瘤的 1.5%<sup>[1]</sup>,约有 85% 的类型表现为分化型甲状腺癌<sup>[2]</sup>。临床治疗主要以手术切除为主,而肿瘤被切除后,甲状腺肿瘤内环境发生改变,机体的炎症细胞因子呈高水平表达,术后易发生声嘶、呛咳、颈部刺

痛等并发症,影响病人预后。氟比洛芬酯是一类非甾体类抗炎药物,以脂微球为载体,能选择性地蓄积在血管损伤部位和炎症部位,通过抑制炎症因子的释放和前列腺素的合成发挥抗炎作用,但其剂量大小对术后镇痛作用和抗炎作用的影响鲜有报道。本文就不同剂量的氟比洛芬酯预处理对甲状腺癌病人术后的镇痛作用及其血清白细胞介素(IL)-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平的影响作一报道。

**[收稿日期]** 2017-01-16

**[作者单位]** 上海市第五康复医院 普外科,201699

**[作者简介]** 金平(1974-),男,主治医师。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2013年10月至2016年10月收治的甲状腺癌病人120例,其中男68例,女52例,年龄36~77岁。按所用剂量不同分为分为氟比洛芬酯0.5 mg/kg (D1组)、1.0 mg/kg (D2组)、1.5 mg/kg (D3组)组,对照组应用0.9%氯化钠注射液,各30例,4组均具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,全部病人均知情同意并签署知情同意书。入选标准:均行标准甲状腺癌根治术,病理分型为分化型甲状腺癌。排除标准:排除伴有心、肺、肝、肾等重要器官功能异常和甲状腺功能指标异常和术前接受抗肿瘤免疫治疗及有炎症反应的病人。

1.2 方法 全部病人均行麻醉诱导,依次静脉注射咪达唑仑0.05~0.1 mg/kg、舒芬太尼0.5 μg/kg、依托咪酯0.3 mg/kg。D1组、D2组和D3组于麻醉诱导结束给予氟比洛芬酯(规格50 mg:5 mL,批号15062715,北京泰德制药股份有限公司)0.5、1.0、1.5 mg/kg溶于20 mL 0.9%氯化钠注射液中,静脉注射。对照组给予20 mL 0.9%氯化钠注射液。于术后24 h抽取病人外周静脉血3 mL,3 000 r/min离心10 min,分离血清-80℃保存。采用酶联免疫吸附法测定血清IL-6、IL-8和TNF-α的水平(试剂盒购自美国R&D公司),全部操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 评价标准 观察并记录术后2 h、12 h和24 h活动时的疼痛程度,采用视觉模拟评分法(VAS)评估疼痛程度:0分为无痛,1~2分为轻度疼痛,3~6分为中度疼痛尚可忍受,7~9分为难以忍受的疼痛,10分为极度疼痛。得分高低与疼痛程度呈正相关关系。记录4组病人术后发生的皮疹、恶心、呕吐、心悸、呼吸抑制等各方面的不良反应。

1.4 统计学方法 采用t检验、方差分析和q检验及Fisher确切概率法。

## 2 结果

2.1 4组病人疼痛比较 术后12 h与术后2 h对照组、D1组和D3组VAS评分差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),而术后24 h 4组VAS评分均低于术后2 h( $P<0.01$ )。术后2 h, D1组、D2组和D3组的VAS评分显著低于对照组( $P<0.01$ ), D2组与D3组的VAS评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。术后12 h, D1组、D2组和D3组的VAS评分均显著低

于对照组( $P<0.01$ )。D2组、D3组与D1组VAS评分差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。D2组和D3组的VAS评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。术后24 h, D1组、D2组和D3组的VAS评分均显著低于对照组( $P<0.01$ )(见表1)。

表1 4组病人疼痛程度的比较( $\bar{x}\pm s$ ;分)

分组	n	术后2 h	术后12 h	术后24 h
对照组	30	5.2±1.3	5.1±1.2	4.2±1.1 <sup>△△</sup>
D1组	30	4.3±1.0 <sup>**</sup>	3.9±0.8 <sup>**</sup>	3.6±0.7 <sup>**△△</sup>
D2组	30	3.4±0.7 <sup>**##</sup>	2.9±0.5 <sup>**##△△</sup>	2.7±0.6 <sup>**##△△</sup>
D3组	30	3.0±0.5 <sup>**##</sup>	2.8±0.3 <sup>**##</sup>	2.1±0.4 <sup>**##▲▲△△</sup>
F	—	33.67	56.98	47.03
P	—	<0.01	<0.01	<0.01
MS <sub>组内</sub>	—	0.858	0.605	0.555

q检验:与对照组比较<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ;与D1组比较<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与D2组比较<sup>▲▲</sup> $P<0.01$ ;与术后2 h比较<sup>△△</sup> $P<0.01$

2.2 4组病人血清IL-6、IL-8和TNF-α水平比较 4组血清IL-6、IL-8和TNF-α水平差异均有统计学意义( $P<0.01$ ), D1组显著低于对照组( $P<0.01$ ), D2组显著低于D1组( $P<0.01$ ), D3组显著低于D2组( $P<0.01$ )(见表2)。

表2 4组病人血清IL-6、IL-8和TNF-α水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

分组	n	IL-6/(pg/mL)	IL-8/(ng/mL)	TNF-α/(pg/mL)
对照组	30	42.7±7.5	18.7±3.3	41.9±6.2
D1组	30	31.9±6.8 <sup>**</sup>	13.6±3.6 <sup>**</sup>	36.7±5.3 <sup>**</sup>
D2组	30	26.3±7.5 <sup>**##</sup>	9.3±2.5 <sup>**##</sup>	30.2±6.8 <sup>**##</sup>
D3组	30	17.6±4.2 <sup>**##▲▲</sup>	4.6±1.7 <sup>**##▲▲</sup>	20.5±4.6 <sup>**##▲▲</sup>
F	—	75.24	131.79	76.21
P	—	<0.01	<0.01	<0.01
MS <sub>组内</sub>	—	44.095	8.248	33.483

q检验:与对照组比较<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ;与D1组比较<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与D2组比较<sup>▲▲</sup> $P<0.01$

2.3 各组病人术后不良反应比较 4组病人术后不良反应主要表现在皮疹、恶心、呕吐、心悸、呼吸抑制等,对照组3例, D1组5例, D2组4例, D3组4例。经Fisher确切概率法检验,4组不良反应发生率差异无统计学意义(Fisher=0.68,  $P>0.05$ )。

## 3 讨论

氟比洛芬酯是一类非特异性前列腺素合成抑制剂,通过脂微球技术包裹而成,静脉注射进入机体后,被酯酶水解成活性代谢物氟比洛芬,并在切口部位和炎症部位靶向聚集,提高该部位的氟比洛芬的局部血药浓度,抑制COX合成,降低花生四烯酸代

表 4 4 组病人术后不良反应的比较(n)

分组	n	皮疹	恶心	呕吐	心悸	呼吸抑制	合计
对照组	30	1	0	1	1	0	3
D1 组	30	1	2	1	0	1	5
D2 组	30	0	1	2	1	0	4
D3 组	30	1	1	1	0	1	4
合计	120	3	4	5	2	2	16

谢为前列腺素类物质 (prostaglandins, PGs)<sup>[3]</sup>。PGs 是体内的一类炎性介质,能提高炎性细胞内的环腺苷酸,造成机体的炎症高反应状态,通过抑制 PGs 的生成,降低全身炎症反应<sup>[4-5]</sup>。

IL-6 是由 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核细胞等生成的促炎症因子<sup>[6]</sup>,在机体炎症刺激和感染中发挥重要作用,能作用于血管内皮细胞,促进细胞通透性增加,导致炎性渗出,是反映创伤应激的有效指标。IL-6 水平升高常提示炎症反应的存在,不利于机体恢复<sup>[7]</sup>。IL-8 是细胞因子中最强的白细胞趋化因子,具有吸引中性粒细胞、嗜酸性细胞和 T 细胞的作用,诱导中性粒细胞脱颗粒释放蛋白水解酶、花生四烯酸等物质,从而加剧组织损伤部位的炎症反应<sup>[8]</sup>。本研究中,4 组病人术后 IL-6 和 IL-8 均表现为不同程度的升高,而 D3 组病人的 IL-6 和 IL-8 水平显著低于其他 3 组,其机制在于氟比洛芬酯通过减少 PG 的生成,降低了细胞内环腺苷酸的水平,从而抑制了 IL-6 和 IL-8 的释放<sup>[9]</sup>。其次,氟比洛芬酯具有抑制核因子  $\kappa$ B 活化的作用,能通过该作用抑制 IL-6 和 IL-8 的生成<sup>[10]</sup>,从而减轻分化型甲状腺癌术后的炎症反应,而高剂量的氟比洛芬酯 (1.5 mg/kg) 能更显著降低血清炎症因子水平。

TNF- $\alpha$  是由活化的单核细胞和巨噬细胞分泌的炎症细胞因子,属于一类蛋白质,具有介导炎症反应和免疫反应作用<sup>[11]</sup>,当机体处于外伤、炎症等应激条件时,TNF- $\alpha$  水平会显著增加<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,与对照组和低剂量氟比洛芬酯组相比,氟比洛芬酯 1.5 mg/kg 能显著降低 TNF- $\alpha$  水平,提示术前静脉注射氟比洛芬酯能有效降低术中促炎细胞因子 TNF- $\alpha$  的水平,从而抑制炎症反应。

早期术后口服非甾体抗炎药应用广泛,然而会直接刺激胃黏膜,诱发不良反应,静脉注射氟比洛芬酯对创伤和肿瘤部位产生靶向作用,且减轻了对胃黏膜的损害。本文结果显示各组病人的不良反应发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),提示增加氟比

洛芬酯的用药剂量,未显著增加不良反应的发生。

综上所述,术前静脉注射不同剂量的氟比洛芬酯均能有效减轻术后疼痛,且氟比洛芬酯 1.5 mg/kg 能更显著通过影响炎症细胞因子水平降低术后炎症反应状态,有利于病人术后的恢复。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] CURADO MP, EDWARDS B, SHIN HR, *et al.* Cancer incidence in five continents [M]. Lyon: IACR EB meeting, 2009: 160.
- [2] 彭一帆, 山院飞, 赵胤铭, 等. 分化型甲状腺癌术后患者血清 Cyfra21.1、Gal-3 VEGF 水平及其意义 [J]. 重庆医科大学学报, 2015(11): 1441.
- [3] SUN BZ, CHEN L, WU Q, *et al.* Suppression of inflammatory response by flurbiprofen following focal cerebral ischemia involves the NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. Intern J Clin Exp Med, 2014, 7(9): 3087.
- [4] LI LK, CHENG W, LIU DH, *et al.* A novel, recovery, and reproducible minimally invasive cardiopulmonary bypass model with lung injury in rats [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(24): 4715.
- [5] SHEN J, GAN L, ZHU C, *et al.* Novel NSAIDs ophthalmic formulation: flurbiprofen axetil emulsion with low irritancy and improved anti-inflammation effect [J]. Int J Pharm, 2011, 412(1/2): 115.
- [6] TANIGUCHI K, KARIN M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer [J]. Semin Immunol, 2014, 26(1): 54.
- [7] TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 6(10): a016295.
- [8] MENDIETA D, LA CRUZ-AGUILERA DL, BARRERA-VILLALPANDO MI, *et al.* IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients [J]. J Neuroimmunol, 2015, 290(1): 22.
- [9] AKMAL M, SIREGAR TN, WAHYUNI S, *et al.* The expression of cyclic adenosine monophosphate responsive element modulator in rat sertoli cells following seminal extract administration [J]. Vet World, 2016, 9(9): 1001.
- [10] SCHOELER D, GRÜTZKAU A, HENZ BM, *et al.* Interleukin-6 enhances whereas tumor necrosis factor [ $\alpha$ ] and interferons inhibit integrin expression and adhesion of human mast cells to extracellular matrix proteins [J]. J Invest Dermatol, 2015, 34(4): S263.
- [11] OE Y, MOCHIZUKI K, MIYAUCHI R, *et al.* Plasma TNF- $\alpha$  is associated with inflammation and nutrition status in community-dwelling Japanese elderly [J]. J Nutr Sci Vitaminol, 2015, 61(3): 263.
- [12] JIANG Y, AN Y, JIANG D, *et al.* TNF- $\alpha$  Regulating Interleukin-33 Induces Acute Pancreatic Inflammation in Rats. [J]. Ann Clin Lab Sci, 2016, 46(1): 54.