

骨与关节多学科交叉研究专题

酮咯酸氨丁三醇与帕瑞昔布钠对腰椎经椎间孔入路减压椎间融合手术后出血量的影响

陈东¹, 王俊武¹, 石鹏志², 冯新民^{1,3}, 张亮^{1,3}

(1. 扬州大学临床医学院, 江苏扬州, 225001; 2. 大连医科大学, 江苏大连, 116044;

3. 江苏省苏北人民医院骨科研究所, 江苏扬州, 225001)

摘要:目的 探讨酮咯酸氨丁三醇与帕瑞昔布钠对腰椎经椎间孔入路减压椎间融合手术(TLIF)患者术后出血量的影响。方法 选取因单节段腰椎管狭窄症行TLIF的59例患者为研究对象,随机分为酮咯酸氨丁三醇组($n=31$)与帕瑞昔布钠组($n=28$)。酮咯酸氨丁三醇组术后予以酮咯酸氨丁三醇30 mg, 静脉滴注, 2次/d, 共3 d; 帕瑞昔布钠组予以帕瑞昔布钠40 mg, 静脉推注, 2次/d, 共3 d。统计2组患者的一般资料、手术时间、术中失血量、术后引流量及显性失血量。检测手术前后血细胞分析、凝血功能、肝肾功能等指标,并计算总失血量及隐性失血量。结果 帕瑞昔布钠组总失血量、显性失血量、术后引流量均少于酮咯酸氨丁三醇组,差异有统计学意义($P<0.05$)。帕瑞昔布钠组术后凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间均长于酮咯酸氨丁三醇组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 与酮咯酸氨丁三醇相比,TLIF术后使用帕瑞昔布钠可减少术后总失血量、显性失血量及引流量,但其对隐性失血量影响较小。此外,帕瑞昔布钠可能对凝血功能影响更小。

关键词: 酮咯酸氨丁三醇; 帕瑞昔布钠; 失血量; 术后引流量; 凝血功能

中图分类号: R 274.34; R 61 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)12-024-04 DOI: 10.7619/jcmp.20210146

Effects of ketorolac tromethamine and parecoxib sodium on postoperative blood loss in patients undergoing transforaminal lumbar interbody fusion

CHEN Dong¹, WANG Junwu¹, SHI Pengzhi², FENG Xinmin^{1,3}, ZHANG Liang^{1,3}

(1. Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001; 2. Dalian Medical

University, Dalian, Liaoning, 116044; 3. Orthopaedic Institute, Subei People's Hospital

of Jiangsu Province, Yangzhou, Jiangsu, 225001)

Abstract: Objective To investigate the effects of ketorolac tromethamine and parecoxib sodium on postoperative blood loss of patients after transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF). **Methods** Fifty-nine patients who underwent TLIF surgery for single-level lumbar spinal stenosis were selected as subjects, and randomly divided into ketorolac tromethamine group ($n=31$) and parecoxib sodium group ($n=28$). The ketorolac tromethamine group was given 30 mg of ketorolac tromethamine intravenously, twice a day, for a total of 3 days after surgery, while the parecoxib sodium group was given 40 mg of parecoxib sodium intravenously, twice a day, for a total of 3 days. The general information, operation time, intraoperative blood loss, postoperative drainage volume and dominant blood loss of two groups were counted. The indexes of blood cell analysis, blood coagulation function, liver and kidney function before and after operation were detected, and the total blood loss and latent blood loss were calculated. **Results** The total blood loss, dominant blood loss and postoperative drainage volume in the parecoxib sodium group were significantly less than those in the ketorolac tromethamine group ($P<0.05$). Postoperative prothrombin time and activated partial thromboplastin time in the parecoxib sodium group were significantly longer than those in the ketorolac tromethamine group ($P<0.05$).

Conclusion Compared with ketorolac tromethamine, the use of parecoxib sodium after TLIF can reduce postoperative total blood loss, dominant blood loss and drainage volume, but it has little effect on latent blood loss. In addition, parecoxib sodium may have less effect on blood coagulation function.

Key words: ketorolac tromethamine; parecoxib sodium; volume of loss bleeding; postoperative drainage volume; coagulation function

腰椎管狭窄症是中老年人群较为常见的骨科疾病,保守治疗无效者常需手术治疗。腰椎经椎间孔入路减压椎间融合手术(TLIF)是一种较为常见的术式,临床疗效较佳^[1]。但手术常需广泛剥离腰椎后方肌肉软组织,从而进行内固定植入、椎管减压及椎间植骨融合等操作,大部分患者术后会感到疼痛,常需予以不同程度的镇痛药物治疗。非甾体抗炎药(NSAIDs)是目前骨科手术及脊柱外科手术术后常用的镇痛药物^[2],而酮咯酸氨丁三醇、帕瑞昔布钠均是常见的NSAIDs类药物。酮咯酸氨丁三醇作为非选择性的NSAIDs,通过抑制环氧合酶-1(COX-1)而影响血管收缩和血小板聚集,可能增高术后出血风险;帕瑞昔布钠作为高选择性的NSAIDs,极少抑制COX-1,可能对术后出血影响较小。TLIF手术创伤大,术中失血较多,同时存在较多的隐性失血^[3-4],围术期失血过多常会继发贫血等相关并发症,严重影响手术疗效。本研究比较酮咯酸氨丁三醇与帕瑞昔布钠对TLIF术后失血量的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年2月—2019年2月因腰椎管狭窄症行单节段TLIF的59例患者为研究对象,采用随机数字表法分为酮咯酸氨丁三醇组($n=31$)与帕瑞昔布钠组($n=28$)。酮咯酸氨丁三醇组中男16例,女15例,年龄(60.6 ± 11.8)岁;帕瑞昔布钠组中男13例,女15例,年龄(60.9 ± 11.5)岁。纳入标准:①影像学检查提示症状及体征相符的单节段腰椎管狭窄症者;②腰腿痛或间歇性跛行症状明显,反复发作,严重影响工作和生活者;③经至少3个月以上正规保守治疗无效者。排除标准:①伴有凝血功能障碍,伴有其他血液系统疾病或者术前血红蛋白低于100 g/L者;②术中发生脑脊液漏者;③术中损伤血管出现大量出血或使用自体血回输者;④近期或正在使用抗凝药物、抗血小板药物、溶栓药及

NSAIDs等药物者;⑤严重肝肾功能不全者;⑥哺乳期及妊娠期妇女;⑦酮咯酸氨丁三醇和帕瑞昔布钠使用禁忌者;⑧重度心力衰竭者。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

2组患者均在全麻下由同一组脊柱外科专科医生进行单节段TLIF。2组患者术前均未予以超前镇痛治疗,术后酮咯酸氨丁三醇组予以酮咯酸氨丁三醇(山东新时代药业有限公司,国药准字H20052634)30 mg,静脉滴注,2次/d,共3 d,帕瑞昔布钠组予以帕瑞昔布钠(pharmacia and upjohn company,国药准字J20080044)40 mg静脉推注,2次/d,共3 d。研究期间2组患者均未予以其他镇痛药物。术后第3天检查血常规、肝肾功能及凝血常规。3 d后停用镇痛药物,部分患者按需予以镇痛治疗。

1.3 观察指标

记录2组患者性别、年龄、体质量、基础疾病、手术节段、手术时间、术中失血量、术后总引流量及术后可能与药物相关的不良反应。检测2组患者术后第3天的血红蛋白、红细胞压积、血小板计数、凝血常规(凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间)。分别于术后24、48、72 h使用视觉模拟评分法(VAS)评估2组患者术后疼痛情况。

根据Nadler等^[5]公式计算术前总血容量,总血容量= $k_1 \times \text{身高(m)}^3 + k_2 \times \text{体质量(kg)} + k_3$,男性: $k_1=0.3369$, $k_2=0.0322$, $k_3=0.6041$;女性: $k_1=0.3561$, $k_2=0.0331$, $k_3=0.1833$ 。总失血量=总血容量 $\times (\text{Hct}_{\text{术前}} - \text{Hct}_{\text{术后}}) / \text{Hct}_{\text{平均}}$ 。根据Gross公式^[6]计算患者术后3 d显性失血量及隐性失血量。显性失血量=术中失血量+术后引流量,隐性失血量=总失血量-显性失血量+输血量。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法进行比较分析,计量资料采用 t 检验进行

比较分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2 组患者在性别、年龄、体质量指数、基础疾病、手术节段、手术时间等方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 围术期失血相关指标

帕瑞昔布钠组术后总失血量、显性失血量及引流量均少于酮咯酸氨丁三醇组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 帕瑞昔布钠组隐性失血量、术中失血量少于酮咯酸氨丁三醇组, 但差异无统计

学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 围术期血液学相关指标

2 组手术前后血红蛋白、血小板计数、红细胞压积、术后肝功能(谷丙转氨酶及谷草转氨酶)及肾功能(尿素氮及肌酐)等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 帕瑞昔布钠组凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间均短于酮咯酸氨丁三醇组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 2 组患者 VAS 评分比较

术后 24、48、72 h, 帕瑞昔布钠组 VAS 评分均低于酮咯酸氨丁三醇组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 1 2 组患者基本资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	性别		年龄/岁	基础疾病		体质量 指数/(kg/m ²)	手术节段			手术时间/min
	男	女		高血压	糖尿病		L ₃ ~ L ₄	L ₄ ~ L ₅	L ₅ ~ S ₁	
酮咯酸氨丁三醇组 (n=31)	16	15	60.6 ± 11.8	6	4	24.4 ± 2.9	2	22	7	125.5 ± 35.7
帕瑞昔布钠组 (n=28)	13	15	60.9 ± 11.5	6	1	24.0 ± 2.7	1	19	8	128.4 ± 38.0

表 2 2 组患者围术期失血相关指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	总失血量	显性失血量	隐性失血量	术中失血量	术后引流量
酮咯酸氨丁三醇组 (n=31)	1 191.7 ± 382.9	694.2 ± 192.0	497.5 ± 391.2	275.2 ± 103.2	419.0 ± 145.6
帕瑞昔布钠组 (n=28)	994.0 ± 275.8*	599.3 ± 124.7*	394.8 ± 277.4	258.2 ± 80.5	341.1 ± 82.4*

与酮咯酸氨丁三醇组比较, * $P < 0.05$ 。

表 3 2 组患者围术期血液学相关指标 ($\bar{x} \pm s$)

指标		酮咯酸氨丁三醇组	帕瑞昔布钠组
		(n=31)	(n=28)
血红蛋白/(g/L)	术前	144.0 ± 16.6	142.1 ± 15.7
	术后	113.5 ± 13.8	112.0 ± 12.7
红细胞压积/%	术前	42.9 ± 4.9	42.0 ± 3.8
	术后	32.5 ± 4.0	33.0 ± 3.7
血小板/($\times 10^9$ /L)	术前	183.1 ± 62.3	187.9 ± 79.4
	术后	158.2 ± 43.0	166.4 ± 60.3
凝血酶原时间/s		13.5 ± 0.8	12.9 ± 0.6*
活化部分凝血活酶时间/s		37.4 ± 4.0	35.4 ± 3.3*
谷丙转氨酶/(μ /L)		18.0 ± 9.7	17.4 ± 8.3
谷草转氨酶/(μ /L)		19.1 ± 5.3	17.9 ± 4.8
肌酐/(μ mol/L)		61.3 ± 13.3	61.3 ± 15.3
尿素氮/(mmol/L)		4.4 ± 1.2	4.6 ± 1.6

与酮咯酸氨丁三醇组比较, * $P < 0.05$ 。

表 4 2 组患者术后 VAS 评分 ($\bar{x} \pm s$)

组别	分		
	24 h	48 h	72 h
酮咯酸氨丁三醇组 (n=31)	3.8 ± 0.8	2.5 ± 0.5	2.0 ± 0.7
帕瑞昔布钠组 (n=31)	3.6 ± 0.7	2.4 ± 0.6	1.9 ± 0.5

VAS: 视觉模拟评分法。

3 讨论

NSAIDs 主要通过抑制 COX-1 和环氧合酶-2 (COX-2) 发挥作用。COX-1 主要通过产生内源性

的前列腺素, 介导碳酸盐、黏液的释放来维持胃肠道的血流及黏膜屏障作用^[7]。此外, COX-1 在血管收缩和血小板聚集中也发挥重要作用^[8]。COX-2 在正常生理条件下存在于较少组织中, 可以诱导炎症部位分泌前列腺素^[9], 从而增强传入神经末梢的敏感性, 导致疼痛^[10]。非选择性的 NSAID 同时抑制 COX-1 和 COX-2, 因此有发生消化道出血、消化性溃疡或血小板聚集障碍等不良反应的风险。而高选择性 NSAIDs 主要抑制 COX-2, 极少抑制 COX-1, 故减少了上诉非选择性 NSAID 的不良反应的发生。NSAIDs 是脊柱外科术后常用的镇痛药物, 研究不同类型 NSAIDs 对 TLIF 术后失血量的影响, 对于保障围术期血液安全及镇痛药物的合理使用具有重要意义。本研究中, 2 种镇痛药物镇痛效果相当, 说明在 TLIF 术后使用均可以达到满意的镇痛效果。TEERA-WATTANANON C 等^[11] 研究发现高选择性 NSAIDs 不会导致血小板功能障碍, 而非选择性 NSAIDs 可能降低血小板聚集而影响凝血功能。本研究中, 在术后 3 个月的随访过程中 2 组均未出现深静脉血栓、肺栓塞及脑卒中等并发症, 但酮

咯酸氨丁三醇组术后凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间较帕瑞昔布钠组明显延长,提示与非选择性 NSAIDs 比较,高选择性 NSAIDs 对凝血功能影响更小,理论上可能更安全。

脊柱手术患者术前贫血率可达 21.6%,且术前非贫血患者术后贫血率可高达 71.8%^[12]。患者围术期贫血会增高术后红细胞输入率及感染率,影响患者康复及治疗效果^[13-14]。在评估围术期失血量时,隐性失血通常被忽略,即使患者在术后根据术中出血量及术后引流情况进行输血,患者仍可能发生贫血、灌注不足及凝血功能障碍等并发症^[15]。XU D 等^[16]报道在腰椎后路融合手术中隐性失血量高达 362.8 mL,占总失血量的 47%。作者前期研究同样发现在腰椎后路融合手术中,隐性失血量高达 524 mL^[4],占总失血量的 41.38%^[3]。因此,隐性失血在脊柱手术后的失血评估中不容忽视。

本研究中,2 组患者隐性失血量、术中失血量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);帕瑞昔布钠组总失血量及显性失血量均少于酮咯酸氨丁三醇组,表明帕瑞昔布钠组减少总失血量主要是通过减少显性失血量即术后引流量实现的,不同类型 NSAIDs 药物对于隐性失血量的影响无显著差异。2 组患者手术前后血小板计数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但帕瑞昔布钠组术后凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间均显著短于酮咯酸氨丁三醇组。究其原因,可能是高选择性 NSAID 极少抑制 COX-1 酶而较少影响凝血功能,从而可能减少术后引流量。此外,与酮咯酸氨丁三醇组比较,帕瑞昔布钠组引流量更少,有利于尽早拔除引流管,缩短患者卧床时间,有助于患者早期康复。本研究中,2 组患者均未输血,可能与本研究选择单节段手术有关,但也不排除样本量太少的的原因。因此还需要纳入多节段及大样本病例来进一步比较不同类型 NSAIDs 对引流量的影响。本研究存在一定局限性,首先纳入的研究对象较少,后续需大样本高质量的随机对照实验深入研究,其次本研究 2 种药物的给药方式未统一,可能存在一定偏倚。

综上所述,TLIF 围术期使用不同类型 NSAIDs 镇痛对于隐性失血量没有影响,但应用高选择性 NSAIDs 可以减少围术期总失血量及术后引流量,且对凝血功能影响较小。围术期应合理选择镇痛药物治疗,特别是有出血倾向的患者,术前、术后使

用帕瑞昔布钠镇痛在理论上可能更安全。

参考文献

- [1] KURRA S, LAVELLE W F, SILVERSTEIN M P, *et al.* Long-term outcomes of transforaminal lumbar interbody fusion in patients with spinal Stenosis and degenerative scoliosis[J]. *Spine J*, 2018, 18(6): 1014-1021.
- [2] 周宗科, 廖刃, 唐佩福, 等. 中国骨科手术加速康复围手术期疼痛管理指南[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2019, 12(12): 929-938.
- [3] 张圣飞, 张亮, 张志强, 等. PLIF 手术隐性失血危险因素分析[J]. *实用骨科杂志*, 2018, 24(8): 673-676.
- [4] 王峰, 王静成, 南利平, 等. 氨甲环酸应用于腰椎后路椎间融合术的安全性和有效性[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2019, 29(5): 422-430.
- [5] NADLER S B, HIDALGO J H, BLOCH T. Prediction of blood volume in normal human adults[J]. *Surgery*, 1962, 51(2): 224-232.
- [6] GROSS J B. Estimating allowable blood loss[J]. *Anesthesiology*, 1983, 58(3): 277-280.
- [7] TAKEUCHI K, AMAGASE K. Roles of cyclooxygenase, prostaglandin E2 and EP receptors in mucosal protection and ulcer healing in the gastrointestinal tract[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(18): 2002-2011.
- [8] ANWAR A, JOHN ANWAR I, DELAFONTAINE P. Elevation of cardiovascular risk by non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2015, 25(8): 726-735.
- [9] SHARMA V, BHATIA P, ALAM O, *et al.* Recent advancement in the discovery and development of COX-2 inhibitors: Insight into biological activities and SAR studies (2008-2019)[J]. *Bioorg Chem*, 2019, 89: 103007.
- [10] VADIVELU N, GOWDA A M, URMAN R D, *et al.* Ketorolac tromethamine - routes and clinical implications[J]. *Pain Pract*, 2015, 15(2): 175-193.
- [11] TEERAWATTANANON C, TANTAYAKOM P, SUWANAWIBOON B, *et al.* Risk of perioperative bleeding related to highly selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 46(4): 520-528.
- [12] LASOCKI S, KRAUSPE R, VON HEYMAN C, *et al.* PREPARE: the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery: a multicentre, observational study[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2015, 32(3): 160-167.
- [13] SMILOWITZ N R, OBERWEIS B S, NUKALA S, *et al.* Association between Anemia, bleeding, and transfusion with long-term mortality following noncardiac surgery[J]. *Am J Med*, 2016, 129(3): 315-23. e2.
- [14] ELLERMANN I, BUECKMANN A, EVESLAGE M, *et al.* Treating Anemia in the preanesthesia assessment clinic: results of a retrospective evaluation[J]. *Anesth Analg*, 2018, 127(5): 1202-1210.
- [15] SMITH G H, TSANG J, MOLYNEUX S G, *et al.* The hidden blood loss after hip fracture[J]. *Injury*, 2011, 42(2): 133-135.
- [16] XU D, REN Z, CHEN X, *et al.* The further exploration of hidden blood loss in posterior lumbar fusion surgery[J]. *Orthop Traumatol; Surg Res*, 2017, 103(4): 527-530.

(本文编辑:周娟)