

缓慢停药对瑞芬太尼诱发术后痛觉过敏的影响

陈伟 张赛男 朱迪 王明仓

【摘要】 目的 观察缓慢停药对瑞芬太尼诱发术后痛觉过敏的影响。方法 将择期子宫切除手术患者 120 例按随机数字表法分为小剂量瑞芬太尼组(S 组)、大剂量瑞芬太尼组(H 组)、大剂量瑞芬太尼缓慢停药组(W 组),每组各 40 例。记录 3 组患者手术时间和拔管时间;术后 30 min、6 h 和 24 h 的数字评分法(NRS)评分和镇痛药消耗量。结果 与 S 组比较,H 组患者术后 30 min 和 6 h 的 NRS 评分均显著增加(均 $P < 0.05$)。与 H 组比较,W 组患者术后 30 min 和 6 h 的 NRS 评分显著降低($P < 0.05$ 或 0.01)。与 S 组比较,H 组患者术后 30 min、6 h 和 24 h 的吗啡累积消耗量显著增加($P < 0.05$ 或 0.01)。与 H 组比较,W 组患者术后 30 min、6 h 和 24 h 的吗啡累积消耗量显著降低($P < 0.05$ 或 0.01)。结论 缓慢停药能够减轻大剂量瑞芬太尼输注所诱发的痛觉过敏。

【关键词】 瑞芬太尼 缓慢停药 痛觉过敏

临床普遍应用的阿片类药物均会导致痛觉过敏(opioid induced hyperalgesia, OIH)现象的发生。OIH 的产生和阿片类药物的药代动力学特点密切相关,瑞芬太尼起效快、代谢快、镇痛作用消退快,故其产生的疼痛过敏也快而强烈^[1]。研究发现多种药物,如氯胺酮、可乐定、右美托咪定等能够减轻 OIH^[2-4],但是药物干预往往存在一定的不良反应。最近一项研究发现,瑞芬太尼缓慢停药可能同样能够减轻 OIH^[5]。因此,本研究以子宫切除手术患者为观察对象,拟探讨缓慢停药对瑞芬太尼诱发术后痛觉过敏的影响,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2017 年 3 月至 2018 年 5 月我院行择期子宫切除手术患者 120 例,年龄 20~55 岁,ASA 分级 I 或 II 级,无酗酒、药物滥用史和精神疾病、严重呼吸循环病史,未应用阿片类或其它镇痛药、无慢性疼痛病史。采用随机数字表法分为小剂量瑞芬太尼组(S 组)、大剂量瑞芬太尼组(H 组)、大剂量瑞芬太尼缓慢停药组(W 组),每组各 40 例。3 组患者年龄、身高、体重、手术时间和拔管时间的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。本研究已获本院医学伦理委员会批准,并与患者或家属签署知情同意书。

表 1 3 组患者一般情况的比较

组别	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	手术时间(min)	拔管时间(min)
S 组	41.9 ± 7.3	156.1 ± 6.3	54.4 ± 9.3	102.2 ± 12.7	13.1 ± 3.0
H 组	43.4 ± 7.2	155.8 ± 5.9	56.3 ± 8.7	97.4 ± 14.3	13.0 ± 3.3
W 组	44.8 ± 7.8	155.5 ± 5.2	55.3 ± 8.8	99.9 ± 11.8	12.9 ± 2.9
F 值	1.654	0.118	0.417	1.381	0.027
P 值	0.196	0.889	0.660	0.255	0.974

1.2 方法 患者术前禁食 8 h、禁饮 6 h。监测无创血压、心电图和脉搏氧饱和度(SpO_2)。麻醉诱导:咪达唑仑 0.05mg/kg、丙泊酚 2mg/kg、瑞芬太尼 1 μ g/kg、罗库溴铵 0.6mg/kg,气管插管后行机械通气,设置潮气量 8ml/kg,呼吸频率 12 次/min,维持呼气末二氧化碳分压于 35~45mmHg。麻醉维持:S 组和 H 组分别以 0.05、0.3 μ g/(kg·min)速率持续输注瑞芬太尼(湖北宜昌人福药业股份有限公司),W 组术中以 0.3 μ g/(kg·min)速率持续输注瑞芬太尼,预计手术结束前 30min 调整为 0.2 μ g/(kg·min),15 min 后调整为 0.05 μ g/(kg·min),3 组患者均于缝皮结束停药^[5]。3 组患者均采用七氟烷维持麻醉,并间断追加罗库溴铵维持肌松。麻醉深度调节:当心率升高幅度大于基础值 15%、平均动脉压(mean arterial blood pressure, MAP)升高幅度大于基础值 20%时,以 0.5%的梯度递增七氟烷浓度;当 MAP < 60 mmHg,则以 0.5%的梯度递减七氟烷浓度,必要时静脉注射阿托品或麻黄碱。手术缝皮结束时停用瑞芬太尼和七氟烷,并静脉注射芬太尼 1 μ g/kg。术后送往麻醉恢复室进行观察,患者呼之睁眼或有指令性运动、自主呼吸 > 12 次/min 和 $SpO_2 > 95\%$ 时拔除气管导管。

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.16.2018-1716

作者单位:317000 台州恩泽医疗中心(集团)浙江省台州医院麻醉科

通信作者:王明仓, E-mail: wangmingcang@yeah.net

1.3 观察指标 于术后 30 min、6 h 和 24 h 时采用数字评分法(numerical rating scale,NRS)评估疼痛程度(无痛为 0 分,无法忍受的剧烈疼痛为 10 分),30 min 时点于麻醉恢复室内同一位麻醉护士完成,6 h 和 24 h 时点于病房同一位麻醉医生完成。术后镇痛的辅助措施采用静脉注射吗啡 3 mg,必要时重复给药直至患者疼痛评分低于 4 分。记录术后 30 min、6 h 和 24 h 内吗啡使用情况。同时记录手术时间(开始划皮至缝皮结束的时间)和拔管时间(手术结束至气管导管拔除的时间)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

与 S 组比较,H 组患者术后 30 min 和 6 h 的 NRS 评分显著增加($P=0.012,0.014$)。与 H 组比较,W 组患者术后 30 min 和 6 h 的 NRS 评分显著降低($P=0.015,0.001$)。3 组患者术后 24 h 的 NRS 评分差异无统计学意义($P=0.723$)。与 S 组比较,H 组患者术后 30 min、6 h 和 24 h 的吗啡累积消耗量显著增加($P=0.012,0.004,0.001$)。与 H 组比较,W 组患者术后 30 min、6 h 和 24 h 的吗啡累积消耗量显著降低($P=0.017,0.013,0.001$)。

表 2 3 组患者术后不同时点疼痛和镇痛药消耗量比较

组别	NRS(分)			吗啡累积消耗量(mg)		
	30min	6h	24h	30min	6h	24h
S 组	4.3 ± 1.2	3.8 ± 1.4	2.0 ± 1.3	2.8 ± 2.1	7.1 ± 2.8	9.1 ± 3.6
H 组	5.1 ± 1.7 ^{*△}	4.6 ± 1.6 ^{*△△}	1.8 ± 1.6	4.1 ± 2.0 ^{*△}	9.2 ± 3.0 ^{*△}	13.2 ± 3.8 ^{**△△}
W 组	4.3 ± 1.3	3.4 ± 1.3	1.9 ± 1.4	2.9 ± 2.6	7.4 ± 3.8	9.9 ± 3.4
F 值	4.220	7.974	0.325	4.143	5.047	14.636
P 值	0.017	0.001	0.723	0.018	0.008	0.001

注:与 S 组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与 W 组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

3 讨论

瑞芬太尼持续输注诱发痛觉过敏的现象越来越受到重视。研究表明,痛觉过敏与阿片类药物的作用时间相关,阿片类药物的作用时间越短,痛觉过敏出现越快越明显。瑞芬太尼为超短效阿片类药物,较其它同类药物更易诱发痛觉过敏^[1,6]。Guignard 等^[6]以开腹手术患者为研究对象,经 0.1 和 0.3 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 速度持续输注瑞芬太尼后均可出现痛觉过敏,且大剂量瑞芬太尼组术后阿片类镇痛药物消耗量较小剂量瑞芬太尼组增加

85%,疼痛程度增加 50%。本研究显示,与小剂量瑞芬太尼组相比,大剂量瑞芬太尼组患者术后 NRS 评分升高,提示痛觉过敏的形成。

研究表明,氯胺酮、可乐定、NSAID 类、右美托咪定等药物可预防或减轻瑞芬太尼引起的痛觉过敏现象^[2-4,7]。然而,药物干预不可避免的存在不必要的不良反应。Comelon 等^[5]研究结果显示,缓慢、分阶段的停止输注瑞芬太尼能够预防瑞芬太尼引起的热痛觉过敏现象。但该研究样本量小,未涉及临床手术患者,且未评估患者的主观疼痛。本研究中,笔者参照 Comelon 的停药方案,以行子宫切除术患者为观察对象,发现瑞芬太尼缓慢停药能够降低术后 30min 和 6h 时的主观疼痛评分,并且显著减少了术后 30min、6h 和 24h 时的补救性镇痛药消耗量,这些结果提示了缓慢停药能够减轻瑞芬太尼输注所引起的痛觉过敏。3 组患者术后 24h 时的 NRS 评分无统计学差异,可能与本研究仅测定了静态的 NRS 评分有关,并且 24h 时足量术后镇痛药物的使用也可能掩盖了瑞芬太尼输注所引起的术后急性疼痛。

对于缓慢停药减轻瑞芬太尼所致痛觉过敏的具体机制,目前尚不清楚。根据体外实验的结果推测可能与瑞芬太尼激活 μ 阿片受体而又突然停药时,瑞芬太尼因为其超短效的特性而迅速从 μ 受体上分离,从而使得大量的 μ 受体暴露于细胞膜上进而形成了痛觉过敏^[8]。缓慢停药能够避免 μ 受体的短时间集中暴露,故而能够减轻痛觉过敏现象。

综上所述,缓慢停药能够减轻大剂量瑞芬太尼输注所诱发的痛觉过敏。

4 参考文献

- [1] Laulin JP, Célèrier E, Larcher A, et al. Opiate tolerance to daily heroin administration: an apparent phenomenon associated with enhanced pain sensitivity[J]. Neuroscience, 1999, 89(3): 631-636. DOI: 10.1016/s0306-4522(98)00652-6.
- [2] Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanyl-induced post-operative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine[J]. Anesthesiology, 2005, 103(1): 147-155. PMID: 15983467.
- [3] Koppert W, Sittl R, Scheuber K, et al. Differential modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans[J]. Anesthesiology, 2003, 99: 152-159. PMID: 12826855.
- [4] Lee C, Kim YD, Kim JN. Antihyperalgesic effects of dexmedetomidine on high-dose remifentanyl-induced hyperalgesia[J]. Korean J Anesthesiol, 2013, 64 (4) :301-307. DOI: 10.4097/kjae.2013.64.4.301.

(下转第 1797 页)

- Based Study[J]. *Am J Neuroradiol*, 2017,38(2):371–5.DOI:10.3174/ajnr.A5009.
- [28] Weichert J, Hartge D, Krapp M, et al. Prevalence, characteristics and perinatal outcome of fetal ventriculomegaly in 29,000 pregnancies followed at a single institution[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2010,27(3):142–148.DOI:10.1159/000304735.
- [29] Kanal E, Barkovich A J, Bell C, et al. ACR guidance document on MR safe practices: 2013[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2013,37(3):501–530.DOI:10.1002/jmri.24011.
- [30] Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, et al. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes[J]. *JAMA*, 2016,316(9):952–961.DOI:10.1001/jama.2016.12126.
- [31] Sundgren PC, Leander P. Is administration of gadolinium-based contrast media to pregnant women and small children justified? [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2011,34(4):750–757.DOI:10.1002/jmri.22413.
- [32] Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation[J]. *European radiology*, 2005,15(6):1234–1240.DOI:10.1007/s00330-004-2583-y.
- [33] Patenaude Y, Pugash D, Lim K, et al. The use of magnetic resonance imaging in the obstetric patient[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2014,36(4):349–363.DOI:10.1016/s1701-2163(15)30612-5.
- [34] Committee on Obstetric P. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation[J]. *Obstet Gynecol*, 2017,130(4):e210–e216. DOI:10.1097/AOG.0000000000002355.

(收稿日期:2018-10-19)

(本文编辑:沈昱平)

(上接第 1781 页)

- [12] Yavuz U, Demir B, Yildirim T, et al. Salter innominate osteotomy in the treatment of late presentation Perthes disease[J]. *Hip International the Journal of Clinical & Experimental Research on Hip Pathology & Therapy*, 2014, 24(1):39. DOI:10.5301/hipint.5000086.
- [13] Vukasinovic Z, Spasovski D, Vucetic C, et al. Triple pelvic osteotomy in the treatment of Legg–Calvé–Perthes disease [J]. *International Orthopaedics*, 2009, 33(5):1377. DOI: 10.1007/s00264-009-0745-x.
- [14] 童学波,孙洁,沈丽萍,等.Chiari 骨盆内移截骨术治疗儿童 Perthes 病的远期疗效[J]. *中外医疗*, 2013, 32(18):61–62. DOI:10.3969/j.issn.1674-0742.2013.18.036.
- [15] 师东良,齐燕,王予彬,等. Salter 骨盆截骨术的现代临床应用观点[J]. *中国骨与关节杂志*, 2014, 3(9):697–701. DOI:10.3969/j.issn.2095-252X.2014.09.014.
- [16] 邓学海,刘传康,李明,等.骨盆三联截骨术加股骨近端截骨治疗大龄儿童发育性髋关节发育不良 32 例疗效观察[J]. *重庆医学*, 2012,41(13):1285–1287. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.13.016.
- [17] Elzohairy MM. Short follow-up evaluation of proximal femoral varus osteotomy for treatment of Legg–Calvé–Perthes disease [J]. *Journal of Orthopaedics & Traumatology Official Journal of the Italian Society of Orthopaedics & Traumatology*, 2016, 17(4): 345–351. DOI: 10.1007/s10195-016-0412-0.
- [18] 陈长春,付志厚.股骨近端内翻截骨术治疗 Perthes 病的现状[J]. *中国矫形外科杂志*, 2012,20(11):1020–1022. DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2012.11.17.
- [19] Hosalkar H, Munhoz da Cunha AL, Baldwin K, et al. Triple innominate osteotomy for Legg–Calvé–Perthes disease in children: does the lateral coverage change with time?[J]. *Clinical Orthopaedics & Related Research*, 2012, 470(9):2402–2410. DOI:10.1007/s11999-011-2189-z.
- [20] Thompson GH. Salter osteotomy in Legg–Calvé–Perthes disease[J]. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 2011, 31(2):S192–S197. DOI: 10.1097/BPO.0b013e318223b59d.
- [21] Chell J, Flowers MJ. Stulberg classification system[J]. *Journal of Bone and Joint Surgery–American Volume*, 2000, 82(10):1517. DOI:10.2106/00004623-200010000-00040.
- [22] 孙庆增,史迎春. 双侧 Salter 骨盆截骨术治疗发育性髋关节脱位[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2012,26(11):1129–1130.

(收稿日期:2018-11-15)

(本文编辑:陈丹)

(上接第 1792 页)

- [5] Comelon M, Raeder J, Stubhaug A, et al. Gradual withdrawal of remifentanyl infusion may prevent opioid-induced hyperalgesia [J]. *Br J Anaesth*, 116(4):524–530. DOI: 10.1093/bja/aev547.
- [6] Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement[J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(2):409–417. PMID: 10910490.
- [7] Lenz H, Raeder J, Draegni T, et al. Effects of COX inhibition on experimental pain and hyperalgesia during and after remifentanyl infusion in humans[J]. *Pain*, 2011,152: 1289–1297. DOI:10.1016/j.pain.2011.02.007.
- [8] Trafton JA, Abbadie C, Marek K, et al. Postsynaptic signaling via the $[\mu]$ -opioid receptor: responses of dorsal horn neurons to exogenous opioids and noxious stimulation[J]. *J Neurosci*, 2000, 20: 8578–8584. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-23-08578.2000.

(收稿日期:2018-07-07)

(本文编辑:严玮雯)