

芬太尼诱发腹腔镜胆囊切除术患者术后
痛觉过敏的剂量效应关系

杨伟伟¹, 尤浩军²

1. 西安市第九医院麻醉科, 陕西 西安 710054;

2. 西安交通大学医学部疼痛生物医学研究中心, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 观察芬太尼诱发腹腔镜胆囊切除术患者术后痛觉过敏的剂量效应关系。**方法** 择期行腹腔镜胆囊切除术男性患者 100 例, 年龄 29 ~ 42 岁, 美国麻醉医师协会分级 (ASA) I 或 II 级, 患者随机分为 4 组 (每组 25 例): 帕瑞昔布钠 (P 组) 和不同剂量芬太尼组 (F1 组、F2 组、F3 组)。所有患者术中采用丙泊酚复合芬太尼静脉麻醉。P 组于气管导管拔出后 5 min 静脉注射帕瑞昔布钠 40 mg 术后镇痛; F1、F2、F3 组于拔出气管导管后 5 min 采用微量注射泵静脉输入不同剂量芬太尼术后镇痛, F1 组: $0.25\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, F2 组: $0.5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, F3 组: $1.0\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, 持续输入时间 4 h。评估拔出气管导管后 10 min、2、4、8、12、24、48 h 时 VAS 疼痛评分, Ramsay 镇静评分, 测量患者手术切口周围触压痛域; 记录观察期恶心/呕吐、头晕、过度镇静、呼吸抑制发生情况。**结果** F1 组、F2 组与 P 组比较 VAS 评分、触压痛域均无统计学差异 (P 均 >0.05); F3 组在 12 ~ 48 h 时, VAS 评分较高, 触压痛域较大, 差异有统计学意义 (P 均 <0.05)。与 P 组比较, F3 组术后 48 h 头晕发生率较高, 差异有统计学意义 ($32\% \text{ vs } 0, P < 0.05$)。**结论** 在腹腔镜胆囊切除术, 芬太尼可能引起阿片诱发的痛觉过敏, 且呈现剂量依赖性。**关键词:** 阿片诱发痛觉过敏; 芬太尼; 剂量效应关系; 腹腔镜胆囊切除术
中图分类号: R 614.2 R 657.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674 - 8182(2017)12 - 1604 - 04

Dose-effect relation of fentanyl on postoperative hyperalgesia in
patients undergoing laparoscopic cholecystectomy

YANG Wei-wei*, YOU Hao-Jun

* Department of Anesthesiology, Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an, Shaanxi 710054, China

Corresponding author: YOU Hao-Jun, E-mail: yhj@mail.xjtu.edu.cn

Abstract: **Objective** To observe the dose-effect relation of fentanyl on postoperative hyperalgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. **Methods** A total of 100 male patients aged 29 to 42 years old with American Society of Anesthesiologists (ASA) class I or II receiving scheduled laparoscopic cholecystectomy were selected and randomly divided into four groups ($n = 25$, each): parecoxib sodium group (group P) and groups of different doses of fentanyl (groups F1, F2, F3). The intravenous anesthesia of propofol combined with fentanyl was used during operation in all patients. For postoperative analgesia, intravenous injection of 40 mg parecoxib sodium was given in group P, and intravenous injection of different doses of fentanyl was respectively given with a microinjection pump in groups F1 ($0.25\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$), F2 ($0.5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) and F3 ($1.0\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) for hours at 5-min after tracheal catheter was drawn out. The visual analogue scale (VAS) pain score and Ramsay sedation score were evaluated at 10-min, 2, 4, 8, 12, 24 and 48 h after tracheal catheter was drawn out. The area of allodynia around surgical incision was measured. Nausea and vomiting, dizziness, excessive sedation and respiratory depression were recorded during observation period. **Results** There were no significant differences in VAS score and area of allodynia between groups F1, F2 and group P (all $P > 0.05$). Compared with group P, the VAS score was higher, the area of allodynia was greater at postoperative 12 h to 48 h, and the incidence of dizziness was significantly higher at postoperative 48 h in group F3 (all $P < 0.05$). **Conclusion** In laparoscopic cholecystectomy, fentanyl may cause opioid-induced hyperalgesia (OIH) with dose dependent.
Key words: Opioid-induced hyperalgesia; Fentanyl; Dose-effect relation; Laparoscopic cholecystectomy

阿片类药物诱发的痛觉过敏 (opioid-induced hyperalgesia, OIH) 已在临床实践及健康受试者试验中得到证实^[1]。其中以瑞芬太尼麻醉诱发患者术后早期 OIH 报道最为多见^[2]。然而,临床中芬太尼麻醉及术后镇痛诱发 OIH 的报道较少。Mauermann 等^[3]报道,在健康志愿者,静脉注射大剂量芬太尼 ($10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) 诱发了 OIH,但该试验并未观察芬太尼诱发 OIH 的剂量相关性。本研究采用芬太尼麻醉诱导及维持麻醉,并给予不同剂量芬太尼 ($0.25\sim1.0\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) 术后镇痛,观察气管导管拔除后的不同时点患者视觉模拟评分 (VAS) 和触压痛域,进而评估芬太尼诱发 OIH 的剂量效应。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经医院伦理委员会批准,并与家属或患者本人签署知情同意书。择期行腹腔镜胆囊切除术男性患者 100 例,年龄 29~42 岁,ASA I 级或 II 级,体质指数 $19\sim24\text{ kg/m}^2$ 。所有患者无心血管系统、呼吸系统、神经系统合并症,肝肾功能基本正常。排除慢性疼痛史、大量饮酒史、长期服用镇静药、阿片类药物史的患者。所有患者熟悉 VAS 评分方法,触压痛域测量方法。按随机数字表法将患者分为 4 组:帕瑞昔布钠组 (P 组) 和不同剂量芬太尼组 (F1 组、F2 组、F3 组)。

1.2 研究方法 所有患者无术前用药,入手术室后建立静脉通路,监测血压 (BP)、血氧饱和度 (SpO_2)、心电图 (ECG)、脑电双频指数 (BIS) 和呼气末二氧化碳分压 ($\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$)。采用丙泊酚复合芬太尼静脉麻醉,麻醉诱导:咪达唑仑 0.04 mg/kg ,丙泊酚 2 mg/kg ,芬太尼 $4\text{ }\mu\text{g/kg}$,顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg 。麻醉维持:静脉输注异丙酚 $4\sim6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,芬太尼 $2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,按需追加顺式阿曲库铵。维持术中血压在基础值 $\pm 20\%$,电脑双频指数 (BIS) 值在 $45\sim55$ 。患者清醒拔出气管导管后 5 min 给予术后镇痛,P 组静脉注射帕瑞昔布钠 (Pax) 40 mg 术后镇痛,芬太尼组采用微量注射泵静脉输入不同剂量芬太尼术后镇痛,F1 组: $0.25\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,F2 组: $0.5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,F3 组: $1.0\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,静脉

注射持续时间 4 h。由未参与麻醉实施过程的麻醉医师测量患者 VAS 评分和触压痛域。

1.3 观察指标 评估患者拔出气管导管后 10 min,2、4、8、12、24、48 h 时 VAS 疼痛评分 (无痛为 0 分,不能忍受的剧痛为 10 分),Ramsay 镇静评分 (1 分,烦躁不安;2 分,清醒可安静合作;3 分,嗜睡,能听从指令;4 分,浅睡眠状态,可唤醒;5 分,呼唤反应迟钝;6 分,深睡眠状态,对呼唤无反应;评分 >5 分为镇静过度)。参考文献方法^[3-4],测量患者切口周围触压痛域,选择肚脐切口处,划两条互相垂直的直线,在切口远端,用棉签均匀地由远向近触压患者皮肤 (间隔距离 0.5 cm),当触压时患者感觉到疼痛时停止,并记录与切口的距离,通过公式计算触压痛域 ($(D/2\times d/2\times\pi)$)。记录手术时间,麻醉时间,拔管时间。记录恶心/呕吐、头晕、过度镇静、呼吸抑制发生情况。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患者一般资料比较 4 组患者的年龄、体重、体质指数、手术时间、麻醉时间、术中芬太尼用量比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。见表 1。

2.2 4 组患者不良反应发生情况比较 与 P 组比较,F3 组患者术后 48 h 头晕发生率较高,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

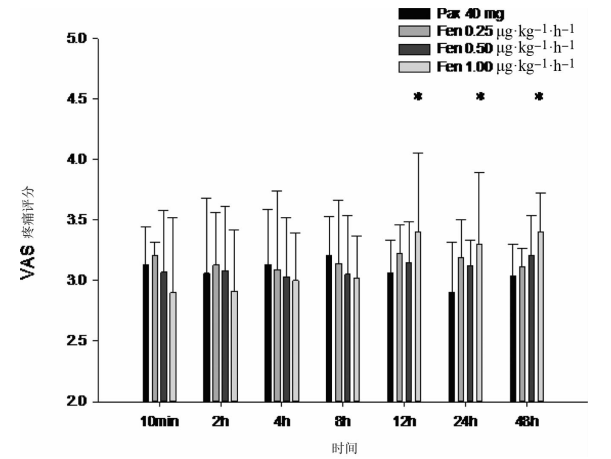
2.3 4 组 VAS 评分及触压痛域比较 与 P 组比较,在 2~8 h 时,F3 组 VAS 评分较低,但差异无统计学意义 (P 均 >0.05);在 12~48 h 时,F3 组 VAS 评分较高,差异有统计学意义 (P 均 <0.05);F1、F2 组与 P 组比较差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。见图 1。与 P 组比较,在 2~8 h 时,F3 组触压痛域较小,但差异无统计学意义 (P 均 >0.05),在 12~48 h 时,F3 组触压痛域较大,差异有统计学意义 (P 均 <0.05);F1、F2 组与 P 组比较差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。见图 2。

表 1 4 组患者一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	体重 (kg)	体质指数 (kg/m^2)	手术时间 (min)	麻醉时间 (min)	术中芬太尼用量 (μg)
P 组	25	35.6 ± 2.9	59.8 ± 7.3	20.7 ± 1.9	45.2 ± 2.8	51.8 ± 3.2	315.8 ± 20.7
F1 组	25	32.1 ± 6.2	62.4 ± 4.7	21.4 ± 1.1	42.8 ± 6.7	50.5 ± 4.3	320.4 ± 14.3
F2 组	25	34.1 ± 4.7	60.7 ± 5.9	20.9 ± 1.6	44.5 ± 3.7	49.7 ± 5.1	311.5 ± 29.2
F3 组	25	32.9 ± 5.4	63.5 ± 3.6	21.6 ± 1.3	41.9 ± 7.2	52.1 ± 2.9	326.8 ± 12.5

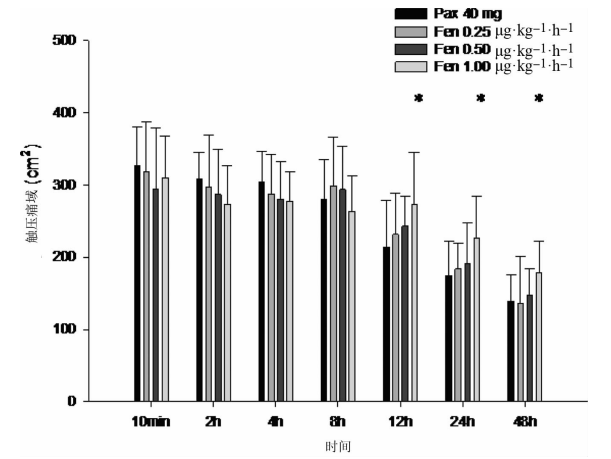
表 2 4 组患者不良反应发生情况比较 例(%)					
组别	例数	恶心/呕吐	头晕	过度镇静	呼吸抑制
P 组	25	1(4)	0	0	1(4)
F1 组	25	2(8)	2(8)	1(4)	0
F2 组	25	4(16)	3(12)	0	1(4)
F3 组	25	7(28)	8(32) ^a	1(4)	1(4)

注:与 P 组比较,^a*P* < 0.05



注:与 P 组比较,* *P* < 0.05。

图 1 Pax 和 Fen 对患者 VAS 评分的影响



注:与 P 组比较,* *P* < 0.05。

图 2 Pax 和 Fen 对患者触压痛域的影响

3 讨论

本研究比较观察了不同剂量芬太尼对腹腔镜胆囊切除术后患者疼痛及痛觉过敏的影响。结果显示,与 P 组和低剂量芬太尼组(0.25 μg · kg⁻¹ · h⁻¹, 0.5 μg · kg⁻¹ · h⁻¹)比较,高剂量芬太尼组(1.0 μg · kg⁻¹ · h⁻¹)在术后 10 min ~ 8 h 时镇痛效果未见明显增强,VAS 评分无显著下降。然而,在术后 12 ~ 48 h,高剂量组患者疼痛评分较高,触压痛域较大,可能诱发了 OIH。

在临床实践中,芬太尼所致 OIH 的研究报道较少,Chia 等^[5]报道,在女性腹部手术,术中静脉注射大剂量芬太尼(15 μg · kg⁻¹ · h⁻¹,注射时间 20 min)

导致患者术后 4 h 和 8 h 时疼痛评分更高,对镇痛药物的需要量更大。Cooper 等^[6]报道,在剖宫产术患者,蛛网膜下腔注入芬太尼(25 g)导致患者术后 6 h 时对吗啡的需要量更大,但疼痛评分与对照组无差别。Mauermann 等^[3]报道,在电刺激诱发痛的健康志愿者,输入大剂量芬太尼(10 μg · kg⁻¹ · h⁻¹,注射时间 1 h)明显降低患者在电刺激时 1 h 内(测试间隔时间 15 min)疼痛评分,然而,在 4.5 ~ 6.5 h 时,大剂量组诱发了 OIH,志愿者前臂疼痛试验区继发性机械刺激痛域增大。上述研究支持芬太尼能够诱发 OIH,但上述研究并未观察芬太尼诱发 OIH 的剂量效应。

芬太尼在体内的代谢半衰期较长(约 3.7 h),大剂量静脉注射后容易产生蓄积效应。目前,除体外循环手术,芬太尼常用作麻醉诱导和术后镇痛。但在时间较短的手术,也可以用于麻醉维持。陶玉娟等^[7]报道,在老年腹腔镜手术中,持续静脉注射芬太尼(2 μg · kg⁻¹ · h⁻¹)维持麻醉,麻醉效果和术后苏醒时间与瑞芬太尼维持麻醉比较尚可接受。本研究所选对象为男性年轻患者,试验中所用芬太尼诱导剂量(4 g/kg)和维持剂量(2 μg · kg⁻¹ · h⁻¹)具有合理性和可行性。本研究术后镇痛剂量为 0.25 ~ 1.0 μg · kg⁻¹ · h⁻¹,静脉注射时间 4 h,在观察期内过度镇静和呼吸抑制情况无明显增高。与 Mauermann 等^[3]试验剂量(10 μg · kg⁻¹,持续注射时间 1 h)比较,本试验输注剂量较小,注射时间较长,术后镇痛的剂量具有安全性和可行性。由于疼痛模型、手术创伤的大小、患者或健康志愿者等因素的不同,芬太尼输注剂量和持续时间的不同,导致阿片类药物在体内的代谢也不同,因而芬太尼诱发 OIH 的剂量难以定量研究,所以本研究对其他手术、高龄患者等的临床指导意义同样有限。

选择腹腔镜胆囊切除术男性患者作为观察芬太尼所致 OIH 的研究对象,该手术时间较短,切口小,术后疼痛程度较轻,手术刺激引起的炎症和应激反应对疼痛的干扰较小^[8]。且由于男性和女性在生理、心理、疼痛感受、中枢内源性痛觉调控机制^[9]、激素水平^[10]等的不同,对疼痛的耐受也明显不同,所以本研究选择男性患者。帕瑞昔布是 COX-2 抑制剂,能够抑制瑞芬太尼麻醉引起的早期痛觉过敏,降低术后疼痛评分,减小痛觉过敏区域面积^[11-12]。选择生理盐水对照后需要进行补救镇痛措施,会影响对痛觉过敏的评估,所以选择拔管后静脉注射帕瑞昔布钠作为对照,结果显示,患者术后无需额外追加镇痛药。结合触压痛域结果,显示在 10 min ~ 4 h 时,与低剂量组(F1 组,F2 组)比较,高剂量组(F3 组)VAS 评分虽然

较低,但差异无统计学意义。然而,在 12、24 和 48 h 时,高剂量组 VAS 评分明显较高,触压痛域面积明显较大,表明触压痛域可能是另一研究 OIH 的可靠指标。

本研究不同之处在于:(1)在麻醉诱导和维持期应用芬太尼麻醉,减少了其他药物,如吸入麻醉药等对患者疼痛的干扰,但不复合丙泊酚的静脉全身麻醉尚不可实施。(2)芬太尼注射时间为 4 h,能够有效减轻患者术后急性疼痛,提高患者满意度。观察时间为 10 min ~ 48 h,在 12 ~ 48 h 时,芬太尼代谢基本完成,评估疼痛评分和触压痛域时受到的药物残余干扰作用基本消除,芬太尼诱发的 OIH 效应可能来自高位中枢的内源性调控作用失衡,尤其是下行易化效应^[13]。

综上所述,本研究表明芬太尼静脉注射能够引起 OIH。低剂量($0.25、0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$),短时间(4 h)静脉注射用于术后镇痛并未引起 OIH,但是,高剂量($1.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)引起了 OIH,本研究为芬太尼术后镇痛提供一个不易诱发 OIH 的剂量范围。此外,本研究支持非阿片类药物(COX-2 抑制剂)在术后镇痛中的应用效果。由于本研究主要针对男性腹腔镜胆囊切除术后患者,在不同手术、女性患者、高龄患者的结果不能一概而论。所以,本研究主要为腹腔镜胆囊切除术后镇痛,痛觉过敏的预防提供有限的参考。

参考文献

- [1] Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, et al. Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review [J]. *Pain Med*, 2009, 10(5): 829–839.
- [2] Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2014, 112(6): 991–1004.
- [3] Mauermann E, Filitz J, Dolder P, et al. Does Fentanyl Lead to Opioid-Induced Hyperalgesia in Healthy Volunteers?: A Double-blind, Randomized, Crossover Trial [J]. *Anesthesiology*, 2016, 124(2): 453–463.
- [4] Tröster A, Ihmsen H, Singler B, et al. Interaction of fentanyl and buprenorphine in an experimental model of pain and central sensitization in human volunteers [J]. *Clin J Pain*, 2012, 28(8): 705–711.
- [5] Chia YY, Liu K, Wang JJ, et al. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance [J]. *Can J Anaesth*, 1999, 46(9): 872–877.
- [6] Cooper DW, Garcia E, Mowbray P, et al. Patient-controlled epidural fentanyl following spinal fentanyl at Caesarean section [J]. *Anaesthesia*, 2002, 57(3): 266–270.
- [7] 陶玉娟. 舒芬太尼、芬太尼用于老年腹腔镜全麻手术麻醉效果比较 [J]. *山东医药*, 2016, 56(36): 95–97.
- [8] Yildirim V, Doganci S, Cinar S, et al. Acute high dose-fentanyl exposure produces hyperalgesia and tactile allodynia after coronary artery bypass surgery [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(22): 3425–3434.
- [9] Lei J, Jin L, Zhao Y, et al. Sex-related differences in descending nor-epinephrine and serotonin controls of spinal withdrawal reflex during intramuscular saline induced muscle nociception in rats [J]. *Exp Neurol*, 2011, 228(2): 206–214.
- [10] Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(12): 859–866.
- [11] 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(6): 1289–1297.
- [12] 周伟, 赵正兰, 方琴. 帕瑞昔布钠对大脑半球神经胶质瘤切除患者术后镇痛的影响 [J]. *中国临床研究*, 2015, 28(4): 486–488.
- [13] You HJ, Lei J, Xiao Y, et al. Pre-emptive analgesia and its supraspinal mechanisms: enhanced descending inhibition and decreased descending facilitation by dexmedetomidine [J]. *J Physiol (Lond)*, 2016, 594(7): 1875–1890.

收稿日期: 2017-08-06 编辑: 王国品