

· 综述 ·

子宫切除术后慢性疼痛研究进展

韩超 孙杰 李士通

子宫切除术后慢性疼痛 (chronic post-hysterectomy pain, CPHP) 是子宫切除术后常见并发症, 指子宫切除术后连续或间歇性疼痛持续超过 3 个月, 并排除恶性肿瘤、慢性感染所致疼痛, 且疼痛性质与术前原有疼痛不一致。CPHP 不仅影响患者康复, 还造成家庭和社会的经济负担。本文就 CPHP 研究最新进展作一综述。

CPHP 发生机制

CPHP 作为术后慢性疼痛 (chronic post surgery pain, CPSP) 的一种, 其发病机制与 CPSP 的相关机制类似, 包括受损神经元改变、神经可塑性、持续炎症、下行传导通路的改变等^[1]。

CPHP 最常见的疼痛部位是盆腔中部和腹壁瘢痕。在一项对子宫切除术后盆腔疼痛患者进行腹腔镜检查的回顾性分析中发现, 组织粘连、附件残留和子宫内膜异位是慢性疼痛发生的主要原因^[2]。瘢痕形成也是 CPHP 形成的直接原因。当皮肤和组织开始愈合时, 瘢痕组织引起周围组织变形, 神经受压^[3]或神经瘤形成^[4], 导致疼痛持续存在。

CPHP 发病率在不同研究中差别较大, 约 5% ~ 32%^[5], 这与研究所采用慢性疼痛的诊断标准有关。CPHP 所致疼痛一般较轻, 多数患者数字疼痛评分 (NRS) < 3 分, 仅 6.9% 患者为剧烈疼痛 (NRS > 7 分), 并且疼痛程度随时间延长而减轻^[6]。CPHP 患者中神经病理性疼痛 (neuropathic pain) 的发病率接近 50%^[7~10]。疼痛对日常生活的影响较轻微, 主要是影响患者的心情和睡眠^[9]。

危险因素

患者因素 年龄是某些手术后慢性疼痛发病的高危因素, 如乳腺、疝气手术等。Brandsborg 等^[11]在对 1 135 例 CPHP 患者进行的回顾性分析后发现, 年龄与疼痛不相关。然而, 这个观点最近受到了质疑, 一项包含 2 929 患者的队列研究认为, 年龄 < 51 岁是 CPHP 发病的危险因素^[9]。术前存在慢性盆腔疼痛或其他部位疼痛、腹部手术史、剖宫产史、吸烟史也可能是 CPHP 的高危因素^[6, 9, 12]。手术指征、子宫的组织病理学诊断 (如纤维子宫肌瘤、子宫腺肌病) 和子宫重

量与 CPHP 发病并不相关^[8]。

社会心理 疼痛感知受情绪、记忆、期望和社会环境的影响, 因此疼痛评估和管理应考虑社会心理因素。心理脆弱 (极度恐惧)、焦虑、抑郁、神经质和较晚返回工作被认为是 CPSP 发病的危险因素^[1]。研究同样发现, 术前有抑郁症状的年轻女性子宫切除术后更易发生 CPHP^[13]。

手术因素 子宫切除术临床有多种手术方式, 包括经腹、经腹腔镜、阴式; 子宫全切或次全切。手术方式对 CPHP 的影响目前存在争论。有研究发现, 术后 4 个月时经腹子宫切除 CPHP 发病率为 25.1%, 经阴道子宫切除 CPHP 发病率为 11.8%^[9]。Pinto 等^[14]在另一项前瞻性研究中进一步指出, 经腹子宫切除术 (正中切口和 Pfannenstiel 切口) 是 CPHP 的预测因素。然而, Brandsborg 等^[12]研究则未发现不同子宫切除术后 CPHP 发病的差异, 因而认为手术本身对 CPHP 的影响较小。最近的一项横断面研究发现, 机器人辅助腹腔镜下子宫切除术与经腹子宫切除术在 CPHP 发病率上并无差异, 这似乎印证了 Brandsborg 的结论^[15]。手术方式对子宫切除术后 CPSP 的影响还有待多中心、大样本的研究证实。

麻醉因素 目前尚无麻醉方式和麻醉药物与 CPHP 相关的结论。在 Brandsborg 的子宫切除术相关研究中, 脊麻患者中仅有 14.5% 发生 CPHP, 显著低于全麻患者的 33.6%。然而在同一研究中, 硬膜外麻醉并未降低 CPHP 的发生率^[11]。在一项开腹子宫切除术不同麻醉方式对 CPHP 影响的研究表明, 使用丙泊酚组在术后 3 个月慢性疼痛的发生率显著低于七氟醚组^[16]。

术后镇痛 多项临床试验均表明, 慢性疼痛发生与术后急性疼痛管理显著相关, 术后急性疼痛的强度已被证明是几种手术后慢性疼痛的主要危险因素^[17], 但目前仍不清楚术后急性疼痛增加风险是由于对急性疼痛易感或因为术后疼痛管理不足而增加了风险。有证据表明, 子宫切除术后持续 4 个月以上的慢性疼痛与术后急性疼痛密切相关^[12]。关于术后镇痛方式对 CPHP 影响的研究不多。有报道, 硬膜外镇痛相比术后单纯使用阿片类药物, 能显著降低 CPHP 的发生^[18]。然而, 硬膜外镇痛与切口持续浸润相比, 并没有证据证明其能降低 CPHP 的发病率^[19]。

遗传因素 慢性疼痛在不同手术、不同病种间的个体差异不能单纯由手术或治疗因素来解释, 遗传因素也认为是慢性疼痛发生的重要因素。研究表明, 一些基因多态性被认为与不同类型的慢性疼痛有关, 如 GTP 环化水解酶 1 (GTP cyclohydrolase, GCH1)^[20]、钾离子通道亚基 (potassium

DOI: 10.12089/jca.2018.04.023

基金项目: 无锡市科技局医疗与公众健康技术研发项目资助 (CSE31N1522); 宜兴市科技局科技创新 (社会发展) 项目资助

作者单位: 214200 江苏省宜兴市人民医院麻醉科 (韩超); 江苏省人民医院麻醉科 (孙杰); 上海市第一人民医院麻醉科 (李士通)

通信作者: 韩超, Email: staff940@yxph.com

channel subunit, KCNS1)^[21]、儿茶酚胺氧位甲基转移酶(catecholamine-O-methyltransferase, COMT)^[22]等。最近有研究发现,阿片受体 μ_1 (opioid receptor μ_1 , OPRM1)可能影响子宫切除术等下腹部手术 CPSP 的发生^[23]。目前认为,疼痛敏感和 CPHP 风险是复杂的多基因遗传性状,尚未发现任何一项遗传学因素可以作为预测 CPHP 的特异性指标。

抗癫痫药 加巴喷丁、普瑞巴林被广泛用于术后疼痛的治疗。有研究认为,术前使用加巴喷丁、普瑞巴林均能减轻子宫切除术后急性疼痛程度,预防 CPHP 的发生^[24~26]。然而最近一项包含双盲、安慰剂对照和随机试验的系统性综述指出,现有证据并不足以支持加巴喷丁、普瑞巴林对 CPHP 的预防作用^[27,28]。

预测指标

临床研究表明,组织损伤引起的感觉过敏可以随着伤口愈合而消失,但在某些情况下,神经元超敏反应持续存在导致慢性疼痛发生。因此,术前感觉过敏性测试,可能用于预测术后急、慢性疼痛。Brandsborg 等^[29]采用一系列感觉敏感测试,包括毛刷引起的异常性疼痛(brush-evoked allodynia)、针刺痛觉过敏(pinprick hyperalgesia)、发条样疼痛(wind-up-like pain)和压力疼痛检测阈值(pressure pain detection thresholds),来评估这些指标对预测 CPHP 发病的可行性。结果表明,虽然针刺痛觉过敏、发条样疼痛、压力疼痛检测阈值都与术后急性疼痛相关,但只有毛刷引起的异常性疼痛才和 CPHP 发生相关。

预防策略和治疗

CPHP 的预防应当参照 CPSP 相关策略,针对多种危险因素的干预措施联合应用,包括满意的围术期镇痛,神经保护,微创技术,最大限度地减少组织创伤^[30]。其中围术期镇痛受到更多的重视。多模式镇痛被认为是降低慢性疼痛发生的标准模式^[31]。镇痛应贯穿围术期整个炎症反应过程,不仅是各类镇痛药的使用,也包括各类神经阻滞技术。腹横肌平面(TAP)阻滞是一种新型腹部手术术后镇痛方法。有研究认为,TAP 能降低子宫切除术后急性疼痛的严重程度,减少 CPHP 的发生^[32]。

麻醉医师术前详细介绍手术过程和预期的疼痛感觉经验,让患者了解、参与镇痛治疗方案,可以减少患者焦虑和促进恢复,降低高危人群中 CPHP 进展。加拿大多伦多总院的做法可能更值得借鉴推广,他们成立了一个由麻醉/疼痛医师主导,包含心理医师、康复科医师、针灸师、理疗师的疼痛处理服务团队(transitional pain service, TPS),提供从入院至术后 6 个月细致、优化的疼痛管理方案,有效减少了术后急慢性疼痛发生和阿片类镇痛药物的使用,并降低了整体的医疗费用^[30]。

目前尚无特异性的 CPHP 治疗方案。各类镇痛药、加巴喷丁和普瑞巴林可以缓解疼痛症状。近年来发现,骶神经刺激调节可能对缓解 CPHP 有效^[33,34],也有手术切断髂腹

股沟神经治疗 CPHP 的报道^[35]。但这些治疗仍需进一步的研究证实。

小 结

CPHP 是子宫切除术后常见并发症,虽然疼痛程度较轻,但仍影响患者康复,值得临床关注。研究发现了一些 CPHP 的危险因素,并提出了相关干预措施,但这些数据都来源于国外文献。基于人种的差异,这些结果可能并不适用于中国人群,因而有必要进一步开展 CPHP 的相关研究。

参 考 文 献

- [1] Reddi D, Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgrad Med J*, 2014, 90(1062): 222-227.
- [2] Behera M, Vilos GA, Hollett-Caines J, et al. Laparoscopic findings, histopathologic evaluation, and clinical outcomes in women with chronic pelvic pain after hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 2006, 13(5): 431-435.
- [3] Loos MJ, Scheltinga MR, Mulders LG, et al. The pfannenstiel incision as a source of chronic pain. *Obstet Gynecol*, 2008, 111(4): 839-846.
- [4] Ducic I, Moxley M, Alattar A. Algorithm for treatment of postoperative incisional groin pain after cesarean delivery or hysterectomy. *Obstet Gynecol*, 2006, 108(1): 27-31.
- [5] Brandsborg B, Nikolajsen L, Kehlet H, et al. Chronic pain after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008, 52(3): 327-331.
- [6] Pokkinen SM, Nieminen K, Yli-Hankala A, et al. Persistent posthysterectomy pain: a prospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol*, 2015, 32(10): 718-724.
- [7] Theunissen M, Peters ML, Schepers J, et al. Recovery 3 and 12 months after hysterectomy: epidemiology and predictors of chronic pain, physical functioning, and global surgical recovery. *Medicine*, 2016, 95(26): e3980.
- [8] Beyaz SG, Özocak H, Ergöncü T, et al. Chronic postsurgical pain and neuropathic symptoms after abdominal hysterectomy: a silent epidemic. *Medicine*, 2016, 95(33): e4484.
- [9] Montes A, Roca G, Sabate S, et al. Genetic and clinical factors associated with chronic postsurgical pain after hernia repair, hysterectomy, and thoracotomy: a two-year multicenter cohort study. *Anesthesiology*, 2015, 122(5): 1123-1141.
- [10] Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, et al. Systematic review of neuropathic component in persistent postsurgical pain. *Scand J Pain*, 2012, 3(3): 184-184.
- [11] Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT, et al. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology*, 2007, 106(5): 1003-1012.
- [12] Brandsborg B, Dueholm M, Nikolajsen L, et al. A prospective study of risk factors for pain persisting 4 months

- after hysterectomy. *Clin J Pain*, 2009, 25(4): 263-268.
- [13] Vandyk AD, Brenner I, Tranmer J, et al. Depressive symptoms before and after elective hysterectomy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2011, 40(5): 566-576.
- [14] Pinto PR, McIntyre T, Nogueira-Silva C, et al. Risk factors for persistent postsurgical pain in women undergoing hysterectomy due to benign causes: a prospective predictive study. *J Pain*, 2012, 13(11): 1045-1057.
- [15] Sørensen J, Kjeldsen JL, Kugathasan P, et al. The risk of developing postoperative chronic pain after abdominal and robot-assisted laparoscopic hysterectomy: a cross-sectional study. *J Gynecol Surg*, 2015, 31(4): 198-204.
- [16] Ogurlu M, Sari S, Küçük M, et al. Comparison of the effect of propofol and sevoflurane anaesthesia on acute and chronic postoperative pain after hysterectomy. *Anaesth Intensive Care*, 2014, 42(3): 365-370.
- [17] Kai MG, Bottros MM, Raja SN. Preventing chronic pain following acute pain: risk factors, preventive strategies, and their efficacy. *Eur J Pain Suppl*, 2011, 5(S2): 365-372.
- [18] Bouman EA, Theunissen M, Bons SA, et al. Reduced incidence of chronic postsurgical pain after epidural analgesia for abdominal surgery. *Pain Practice*, 2014, 14(2): E76-E84.
- [19] Fassoulaki A, Chassiakos D, Melemenis A. Intermittent epidural vs continuous wound infusion of ropivacaine for acute and chronic pain control after hysterectomy or myomectomy: a randomized controlled trial. *Pain Med*, 2014, 15(9): 1603-1608.
- [20] Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med*, 2006, 12(11): 1269-1277.
- [21] Costigan M, Belfer I, Griffin RS, et al. Multiple chronic pain states are associated with a common amino acid-changing allele in KCNS1. *Brain*, 2010, 133(9): 2519-2527.
- [22] Belfer I, Segall S. COMT genetic variants and pain. *Drugs Today*, 2011, 47(6): 457-467.
- [23] Yuri K, Boris G, Ariel L, et al. Chronic pain after lower abdominal surgery: do catechol-O-methyl transferase/opioid receptor μ -1 polymorphisms contribute? *Molecular Pain*, 2013, 9(1): 1-7.
- [24] Sen H, Sizlan A, Yanarates O, et al. A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesth Analg*, 2009, 109(5): 1645-1650.
- [25] Farzi F, Naderi Nabi B, Mirmansouri A, et al. Postoperative pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind, controlled trial comparing the effects of tramadol and gabapentin as premedication. *Anesth Pain Med*, 2016, 6(1): e32360.
- [26] Clarke H, Bonin RP, Orser BA, et al. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*, 2012, 115(2): 428-442.
- [27] Fassoulaki A, Melemenis A, Tsaroucha A, et al. Perioperative pregabalin for acute and chronic pain after abdominal hysterectomy or myomectomy: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*, 2012, 29(11): 531-536.
- [28] Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 7(7): CD008307.
- [29] Brandsborg B, Dueholm M, Kehlet H, et al. Mechanosensitivity before and after hysterectomy: a prospective study on the prediction of acute and chronic postoperative pain. *Br J Anaesth*, 2011, 107(6): 940-947.
- [30] Katz J, Weinrib A, Fashler SR, et al. The Toronto General Hospital Transitional Pain Service: development and implementation of a multidisciplinary program to prevent chronic postsurgical pain. *J Pain Res*, 2015, 8: 695-702.
- [31] Clarke H, Poon M, Weinrib A, et al. Preventive analgesia and novel strategies for the prevention of chronic postsurgical pain. *Drugs*, 2015, 75(4): 339-351.
- [32] Amr YM, Amin SM. Comparative study between effect of pre-versus post-incisional transversus abdominis plane block on acute and chronic post-abdominal hysterectomy pain. *Anesth Essays Res*, 2011, 5(1): 77-82.
- [33] Martellucci J, Naldini G, Del Popolo G, et al. Sacral nerve modulation in the treatment of chronic pain after pelvic surgery. *Colorectal Dis*, 2012, 14(4): 502-507.
- [34] Marcelissen T, Van KP, De WS. Sacral neuromodulation as a treatment for neuropathic clitoral pain after abdominal hysterectomy. *Int Urogynecol J*, 2010, 21(10): 1305-1307.
- [35] Farrell SA, Clermont ME. Surgical treatment of intractable pelvic, groin, and perineal neuropathic pain in a gynaecologic patient: triple neurectomy. *J Obstet Gynaecol Can*, 2015, 37(2): 145-149.

(收稿日期: 2017-03-31)