

## · 临床研究 ·

## 手术末期瑞芬太尼逐级撤药可以减轻颈椎手术患者术后痛觉过敏

景栋昆 杨智勇 吕锐 曹剑 顾健腾 鲁开智 易斌

**【摘要】** 目的 观察手术末期瑞芬太尼逐级撤药减轻骨科手术患者术后痛觉过敏的效果。方法 选择 2017 年 3 至 12 月在本院择期行颈椎手术的患者 80 例,男 45 例,女 35 例,年龄 20~55 岁,BMI 18.5~24 kg/m<sup>2</sup>,ASA II 或 III 级。按照随机数字表法将患者分为逐级撤药组(G 组)和立即撤药组(A 组),每组 40 例。患者入室后进行常规监测,所有患者均行静脉麻醉,静脉泵注丙泊酚 6~8 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>和瑞芬太尼 0.08~0.20 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>,在手术结束时,G 组瑞芬太尼持续泵入,每 5 分钟泵入量减少麻醉维持量的三分之一,于术后 15 min 停止泵入;A 组在术后立即停止瑞芬太尼的泵入。在麻醉诱导前和术后 1、2、6、24 h 进行机械痛阈值测定,记录术后 1、2、6、24 h 的 VAS 评分,以及患者术后 0~1、1~2、2~6、6~24 h 时段舒芬太尼用量,记录患者术后苏醒时间、意识恢复时间、术后拔管时间以及术后恶心、呕吐、呼吸抑制、低血压和寒战等不良反应的发生情况。**结果** 与麻醉诱导前比较,术后 1、2 h A 组患者机械痛阈值明显降低( $P<0.05$ ),G 组患者不同时点机械痛阈值差异无统计学意义。术后 1、2 h G 组患者 VAS 评分明显低于 A 组( $P<0.05$ )。术后 0~1、1~2 h G 组患者舒芬太尼用量明显低于 A 组( $P<0.05$ ),且术后 PACU 舒芬太尼追加次数明显少于 A 组( $P<0.05$ )。两组患者术后苏醒时间、意识恢复时间和术后拔管时间差异无统计学意义。G 组患者术后恶心呕吐、呼吸抑制的发生率明显低于 A 组( $P<0.05$ )。两组患者低血压、寒战的发生情况差异无统计学意义。**结论** 手术末期瑞芬太尼逐级撤药可以减轻颈椎手术患者术后痛觉过敏,降低患者术后疼痛感,并减少术后恶心呕吐、呼吸抑制的发生。

**【关键词】** 逐级撤药;瑞芬太尼;痛觉过敏;全身麻醉

**Gradual withdrawal of remifentanyl in the end of operation may prevent postoperative hyperalgesia in patients undergoing cervical spine surgery** JING Dongkun, YANG Zhiyong, LYU Rui, CAO Jian, GU Jianteng, LU Kaizhi, YI Bin. Department of Anesthesiology, Southwest Hospital, Third Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: YI Bin, Email: yibin1974@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of gradual withdrawal of remifentanyl on postoperative hyperalgesia in patients undergoing cervical spine surgery. **Methods** Eighty patients undergoing elective cervical spine surgery were assigned into two groups according to the table of random number: the gradual withdrawal group (group G) and the abrupt withdrawal group (group A), including 45 males and 35 females, aged 20 - 55 years, BMI 18.5 - 24 kg/m<sup>2</sup>, ASA physical status II - III, 40 cases in each group. The vital signs were monitored and the intravenous anesthesia was performed. All the patients were treated with 0.2 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> remifentanyl and 4 - 12 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> propofol. At the end of the surgery, anesthesia maintenance of remifentanyl in group G gradually reduced by one-third of that during surgery per five minutes and stopped at 15 minutes after surgery. Group A stopped abruptly after surgery. The threshold of mechanical pain was detected before induction and 1, 2, 6 and 24 h after surgery. The VAS score were recorded at 1, 2, 6 and 24 h after surgery and the sufentanil consumption were recorded simultaneously. The awakening time, consciousness recovery time and extubation time of patients were recorded. The adverse reactions such as nausea, vomiting, respiratory inhibition, hypotension and chills after operation were recorded. **Results** The mechanical pain thresholds at 1 and 2 h after operation in group A were decreased significantly ( $P < 0.05$ ), while the mechanical pain thresholds in group G were not significantly changed after surgery. The VAS scores at 1 and 2 h after operation and the postoperative consumption of sufentanil in 0 - 1, 1 - 2 h periods after surgery in group G were significantly lower than those in group A ( $P < 0.05$ ). There

DOI:10.12089/jca.2019.03.007

基金编号:国家自然科学基金面上项目(81870422)

作者单位:400038 重庆市,陆军军医大学第一附属医院手术麻醉科

通信作者:易斌,Email:yibin1974@163.com

was no significant difference in awakening time, consciousness recovery time, postoperative extubation time between two groups. The incidence of nausea and respiratory inhibition was significantly decreased in group G compared with group A. **Conclusion** Gradual withdrawal of remifentanyl in the end of operation may prevent opioid-induced hyperalgesia in patients undergoing orthopaedic operation, reduce postoperative pain and the incidence of nausea, vomiting and postoperative respiratory depression.

**【Key words】** Gradual withdrawal; Remifentanyl; Hyperalgesia; General anesthesia

瑞芬太尼作为一种超短效的阿片受体激动药,具有镇痛效果好、作用时间短、可控性好、无蓄积等特点<sup>[1]</sup>,常作为麻醉维持药物使用,但停止输注后会产生痛觉过敏,导致患者术后剧烈疼痛,增加术后阿片类镇痛药物用量<sup>[2-3]</sup>;尤其对于骨科手术患者,其术后疼痛较剧烈,合并痛觉过敏时,则可能明显增加术后镇痛药物的使用,增加呼吸抑制的可能性,不利于患者术后康复<sup>[4]</sup>。目前最新研究表明瑞芬太尼逐级撤药可预防痛觉过敏的产生<sup>[5]</sup>,本研究评价瑞芬太尼逐级撤药对瑞芬太尼致骨科患者术后痛觉过敏的影响,旨在为临床骨科患者术后镇痛提供新思路。

### 资料与方法

**一般资料** 本研究经本院伦理委员会审核批准,在中国临床试验注册中心注册(ChiCTR-IPR-17011624),所有纳入患者签署知情同意书。选择 2017 年 3 至 12 月在本院择期行颈椎手术患者,性别不限,年龄 20~55 岁, BMI 18.5~24 kg/m<sup>2</sup>, ASA II 或 III 级。排除标准:有高血压心律失常等心血管疾病、肝肾功能不全、中度以上贫血及既往有精神障碍、慢性疼痛、药物成瘾、麻醉药物过敏史及酗酒患者。按照随机数字表法将患者分为逐级撤药组(G 组)和立即撤药组(A 组)。

**麻醉方法** 患者术前禁饮禁食 6 h。入室后监测 HR、BP、SpO<sub>2</sub>、ECG 和 BIS,建立外周静脉通路。两组患者麻醉诱导方法相同,均采用咪达唑仑 0.03 mg/kg、阿曲库铵 0.15 mg/kg、丙泊酚 1.5~2 mg/kg、瑞芬太尼 1.5 μg/kg 静脉诱导麻醉,完成气管插管后,麻醉维持使用瑞芬太尼 0.08~0.20 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>复合丙泊酚 6~8 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>,术中调整丙泊酚速率,维持 BP 波动幅度在基础值的 20%, BIS 值维持在 40~50。术中发生心动过缓(HR < 50 次/分)时,静脉注射阿托品 0.5 mg;发生低血压(MAP < 60 mmHg)时,静脉注射去氧肾上腺素 10 μg。在手术结束时,G 组患者瑞芬太尼持续泵入,每 5 分钟泵入量减少麻醉维持量的三分之一,于术后 15 min 停止泵入;A 组患者在术后立即停止瑞芬

太尼的泵入。术毕不用纳洛酮等拮抗药物。当自主呼吸 ≥ 12 次/分,吸入空气 SpO<sub>2</sub> ≥ 95%, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> 35~45 mm Hg, V<sub>T</sub> ≥ 6 ml/kg,意识恢复时,拔除气管导管。待生命体征平稳后,送至 PACU 观察。患者送至 PACU 接镇痛泵行 PCA,镇痛方案:舒芬太尼 100 μg,生理盐水稀释至 100 ml,背景输注速率 2 ml/h,单次注射量 0.5 ml,锁定时间 15 min。维持视觉模拟评分(VAS 评分) < 4 分。PACU 期间 VAS 评分 ≥ 4 分时,静脉注射舒芬太尼 0.04 μg/kg,间隔时间 10 min。患者苏醒评分(Steward 评分) > 4 分后带镇痛泵出 PACU,使用至术后 24 h。

**观察指标** 痛觉过敏评估:麻醉诱导前及术后 1、2、6、24 h,采用电子 von Frey 纤维测定患者机械痛阈,测定位置为切口下方 5 cm 处,每次刺激间隔 10 s,连续测定 3 次,取平均值。测定时将电子式 Von frey 机械刺激仪的纤维丝垂直刺激测试点,逐渐施加压力,持续时间 < 4 s,当患者诉疼痛时停止刺激,软件自动记录机械痛阈数值;术后疼痛评估:采用 VAS 评估患者疼痛程度,观察术后 1、2、6、24 h 两组患者 VAS 评分;记录术后 0~1、1~2、2~6、6~24 h 时段舒芬太尼用量;记录患者术后苏醒时间、意识恢复时间(停止药物输注至呼唤睁眼的时间)和术后拔管时间(停止药物输注至拔除气管导管的时间);记录术后恶心呕吐、呼吸抑制(SpO<sub>2</sub> < 85%)、低血压和寒战等不良反应的发生情况。

**统计分析** 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内比较采用重复测量数据方差分析。偏态分布计量资料组间比较采用秩和检验。计数资料比较采用 χ<sup>2</sup> 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结果

本研究共纳入患者 80 例。两组患者性别构成比、年龄、身高、体重、ASA 分级、手术时间和手术种类等一般资料差异均无统计学意义(表 1)。

与麻醉诱导前比较,术后 1、2 h A 组患者机械痛阈值明显降低(P < 0.05),而术后 6 h 与麻醉诱导

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	身高 (cm)	体重 (kg)	ASA II/III 级 (例)	手术时间 (min)	后路颈椎椎板开门式椎管 扩大成形/前路颈椎椎间 盘摘除、人工椎间盘置换 术(例)
G 组	40	23/17	40.5±11.6	163.8±12.6	65.7±11.9	23/17	165.7±12.5	21/19
A 组	40	22/18	42.7±9.3	165.7±10.4	67.3±13.5	21/19	167.4±16.1	22/18

前机械痛阈值差异无统计学意义。G 组患者不同时间点机械痛阈值差异无统计学意义。麻醉诱导前两组患者机械痛阈值差异无统计学意义(表 2)。

术后 1、2 h G 组患者 VAS 评分明显低于 A 组 ( $P<0.05$ ), 术后 6、24 h 两组 VAS 评分差异无统计学意义(表 3)。

术后 0~1、1~2 h G 组患者舒芬太尼用量明显低于 A 组 ( $P<0.05$ ), 且术后 PACU 舒芬太尼追加次数明显少于 A 组 ( $P<0.05$ ), 两组患者术后 6~24 h 舒芬太尼用量差异无统计学意义(表 4)。

两组患者术后苏醒时间、意识恢复时间和术后拔管时间差异无统计学意义(表 5)。

G 组患者术后恶心呕吐、呼吸抑制 ( $SpO_2<85%$ ) 的发生率明显低于 A 组 ( $P<0.05$ ), 两组患者术后低血压、寒战的发生情况差异无统计学意义(表 6)。

## 讨 论

瑞芬太尼广泛用于全身麻醉, 其代谢不受血浆胆碱酯酶及抗胆碱酯酶药物的影响, 亦不受肝、肾功能及年龄、体重、性别的影响, 主要通过血浆和组织中的非特异性酯酶水解代谢, 镇痛效果好, 无蓄积, 然而研究报道持续输注较大剂量容易发生痛觉过敏和阿片耐受<sup>[6-7]</sup>。瑞芬太尼引起的痛觉过敏与其药效相背, 不仅降低了药物的镇痛效果, 还可产生异常性疼痛和痛觉过敏<sup>[3, 8-9]</sup>。同时骨科手术患者术后疼痛较强, 颈部骨科手术神经阻滞术后镇痛难以实施, 痛觉过敏又易导致舒芬太尼术后静脉镇痛过量, 从而产生呼吸抑制, 本研究探讨手术末期瑞芬太尼逐级撤药减轻颈椎手术患者术后痛觉过敏, 旨在为该类药物患者术后镇痛寻找新方案。

表 2 两组患者不同时点机械痛阈值的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	麻醉诱导前	术后 1 h	术后 2 h	术后 6 h	术后 24 h
G 组	40	55.4±9.7	53.7±10.6	53.8±12.6	53.5±10.9	55.8±10.3
A 组	40	58.7±10.3	49.6±11.4 <sup>a</sup>	50.5±11.0 <sup>a</sup>	55.4±10.5	56.7±11.3

注: 与麻醉诱导前比较, <sup>a</sup> $P<0.05$

表 3 两组患者术后不同时点 VAS 评分的比较 (分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	术后 1 h	术后 2 h	术后 6 h	术后 24 h
G 组	40	2.0±0.3 <sup>a</sup>	1.4±0.4 <sup>a</sup>	1.1±0.2	0.2±0.3
A 组	40	2.5±0.6	2.0±0.2	1.3±0.3	0.4±0.2

注: 与 A 组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$

表 4 两组患者术后不同时段舒芬太尼用量和追加次数的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	舒芬太尼用量 ( $\mu\text{g}$ )				追加次数 (次)
		0~1 h	1~2 h	2~6 h	6~24 h	
G 组	40	3.5±0.4 <sup>a</sup>	2.7±0.3 <sup>a</sup>	8.1±0.4	36.0±0.3	1.2±0.4 <sup>a</sup>
A 组	40	6.4±0.6	5.2±0.5	8.0±0.3	36.0±0.2	4.7±0.5

注: 与 A 组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$

表 5 两组患者术后苏醒时间、意识恢复时间和术后拔管时间的比较 (min,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	苏醒时间	意识恢复时间	术后拔管时间
G 组	40	8.9±2.4	11.1±4.3	12.0±4.2
A 组	40	9.1±2.0	11.5±3.1	12.2±3.6

表 6 两组患者术后不良反应发生情况的比较 [例 (%)]

组别	例数	恶心呕吐	低血压	寒战	呼吸抑制
G 组	40	4(10.0) <sup>a</sup>	9(22.5)	2(5.0)	0(0.0) <sup>a</sup>
A 组	40	8(20.0)	8(20.0)	3(7.5)	4(10.0)

注:与 A 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

研究结果显示颈椎手术患者手术末期立即撤药可使患者机械痛阈值明显降低,并且 VAS 评分明显高于逐级撤药患者,说明立即撤药患者术后存在痛觉过敏,而痛觉过敏加剧了患者的术后疼痛。逐级撤药患者术后机械痛阈值较术前差异无统计学差异,显示逐级撤药可以避免痛觉过敏的发生。另外立即撤药患者术后 0~1、1~2 h 舒芬太尼用量明显高于、术后 PACU 舒芬太尼追加使用次数明显多于逐级撤药患者,并且立即撤药患者术后恶心呕吐、呼吸抑制的发生率明显高于逐级撤药患者,显示立即撤药患者产生的痛觉过敏加大了患者术后镇痛药的使用量而引起相关不良反应的发生率升高。

瑞芬太尼诱发术后痛觉过敏的可能机制有:上调环磷酸腺苷通路;脊髓强啡肽的释放;中枢神经系统 N-甲基-D-门冬氨酸伤害性疼痛感受系统的激活;瑞芬太尼导致  $\mu$  阿片类受体失活<sup>[6, 10-11]</sup>。目前关于瑞芬太尼逐级撤药减轻患者术后痛觉过敏的机制尚不清楚,有研究表明在细胞水平上  $\mu$  阿片受体在与瑞芬太尼结合后会迅速内吞到细胞内,而内吞的受体会再循环至细胞膜;由此推测瑞芬太尼的立即撤药可以导致  $\mu$  阿片受体迅速从胞液循环至细胞膜上从而同时暴露大量受体并导致手术患者发生痛觉过敏,内源性抗痛觉过敏系统对  $\mu$  受体的迅速释放难以及时有效反应<sup>[12-13]</sup>。在瑞芬太尼逐级撤药时,可以降低  $\mu$  受体的再循环速度,使内源性抗痛觉过敏系统有足够时间反应和调控,从而可以降低痛觉过敏的发生率<sup>[12]</sup>。然而,具体机制仍有待于进一步研究。

综上所述,应用逐级撤药的撤药方式,可以有效预防颈椎手术患者术后痛觉过敏,并且对患者

术后苏醒时间、意识恢复时间和术后拔管时间无明显影响,可减少患者术后呼吸抑制的发生。

## 参 考 文 献

- [1] Machado ML, Soares JHN, Kuster de Albuquerque Gress MA, et al. Dose-finding study comparing three treatments of remifentanil in cats anesthetized with isoflurane undergoing ovariohysterectomy. *J Feline Med Surg*, 2018, 20(2): 164-171.
- [2] 刘健萍, 陈茜, 蓝雨雁. 全凭静脉麻醉下不同麻醉深度对下腹部剖腹手术患者术后痛觉过敏的影响. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(4): 345-348.
- [3] Yang M, Zhang J, Zhang F, et al. Preoperative and intraoperative continuous use of dexmedetomidine on hyperalgesia after patients' remifentanil anesthesia. *Niger J Clin Pract*, 2017, 20(2): 244-247.
- [4] Lee M, Silverman SM, Hansen H, et al. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain physician*, 2011, 14(2): 145-161.
- [5] Comelon M, Raeder J, Stubhaug A, et al. Gradual withdrawal of remifentanil infusion may prevent opioid-induced hyperalgesia. *Br J Anaesth*, 2016, 116(4): 524-530.
- [6] Santonocito C, Noto A, Crimi C, et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia: current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies. *Local Reg Anesth*, 2018, 11:15-23.
- [7] Zhang L, Shu R, Zhao Q, et al. Preoperative butorphanol and flurbiprofen axetil therapy attenuates remifentanil-induced hyperalgesia after laparoscopic gynaecological surgery: a randomized double-blind controlled trial. *Br J Anaesth*, 2016, 117(4): 504-511.
- [8] Kim SH, Stoicea N, Soghomonyan S, et al. Remifentanil-acute opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: a systematic review. *Am J Ther*, 2015, 22(3): e62-74.
- [9] 张麟临, 赵元, 王新, 等. 氟比洛芬酯复合地佐辛预防瑞芬太尼复合麻醉患者术后痛觉过敏的效果. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(4): 392-395.
- [10] Braulio G, Passos SC, Leite F, et al. Effects of transcranial direct current stimulation block remifentanil-induced hyperalgesia: a randomized, double-blind clinical trial. *Front Pharmacol*, 2018, 9:94.
- [11] Mercieri M, Palmisani S, De Blasi RA, et al. Low-dose buprenorphine infusion to prevent postoperative hyperalgesia in patients undergoing major lung surgery and remifentanil infusion: a double-blind, randomized, active-controlled trial. *Br J Anaesth*, 2017, 119(4): 792-802.
- [12] 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 Neurosci*, 2000, 20(23): 8578-8584.
- [13] Angst MS, Koppert W, Pahl I, et al. Short-term infusion of the  $\mu$ -opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain*, 2003, 106(1-2): 49-57.

(收稿日期:2018-06-15)