

- ates ischemic injury in spinal cord neurons. *J Surg Res*, 2015, 195(1):21-28.
- [12] Gul S, Hanci V, Bahadır B, et al. The effectiveness of dexmedetomidine in experimental spinal cord injury compared to methylprednisolone in rats. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(4):490-494.
- [13] Celik F, Göçmez C, Kamaşak K, et al. The comparison of neuroprotective effects of intrathecal dexmedetomidine and methylprednisolone in spinal cord injury. *Int J Surg*, 2013, 11(5):414-418.
- [14] He H, Zhou Y, Zhou Y, et al. Dexmedetomidine mitigates microglia-mediated neuroinflammation through upregulation of programmed cell death protein 1 in a rat spinal cord injury model. *J Neurotrauma*, 2018, 35(21):2591-2603.
- [15] Rong H, Zhao Z, Feng J, et al. The effects of dexmedetomidine pretreatment on the pro- and anti-inflammation systems after spinal cord injury in rats. *Brain Behav Immun*, 2017, 64:195-207.
- [16] Sun Z, Zhao T, Lv S, et al. Dexmedetomidine attenuates spinal cord ischemia-reperfusion injury through both anti-inflammation and anti-apoptosis mechanisms in rabbits. *J Transl Med*, 2018, 16(1):209.
- [17] Freeman KA, Fullerton DA, Foley LS, et al. Spinal cord protection via alpha-2 agonist-mediated increase in glial cell-line-derived neurotrophic factor. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(2):578-586.
- [18] Wang SS, Song TT, Ning JS, et al. Preclinical efficacy of dexmedetomidine on spinal cord injury provoked oxidative renal damage. *Ren Fail*, 2015, 37(7):1190-1197.

(收稿日期:2018-01-03)

· 综述 ·

鞘内注射阿片类药物用于骨科手术后镇痛的研究进展

王玉洁 徐懋

骨科手术涉及范围广、创伤大,常导致严重的术后疼痛,由此可能导致术后运动恢复延迟、住院时间延长、心脑血管意外等不良事件,也可能扰乱自身免疫系统、影响睡眠质量和导致术后谵妄等^[1]。而疼痛作为第五大生命体征,日益引起临床的关注,减轻患者疼痛可以加速康复,减少不良事件,由此临床对术后镇痛的完善提出了更高的要求。目前骨科手术常用的镇痛方法包括:静注阿片类药物镇痛、硬膜外局麻药镇痛、外周神经阻滞及伤口局麻药浸润镇痛等^[2]。对于脊柱手术等,除了非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)外,通过静脉给予阿片类药物是主要的镇痛手段,但是静脉途径给药存在用药剂量大、镇痛效果不足以及术后剧烈恶心呕吐的缺点。1979年, Wang等^[3]首先发现人体鞘内注射吗啡(intrathecal morphine, ITM)可以缓解急性的剧烈疼痛,从此鞘内注射阿片类药物开始用于各类手术的围术期镇痛。鞘内注射局麻药也可以作为术后镇痛的选择,但是存在药效持续时间短、下肢运动阻滞时间长以及术后尿潴留、延长患者住院时间等缺点。与局麻药比较,阿片类药物鞘内注射起效早、消退迟,是更理想的鞘内注射药物。

阿片类药物鞘内注射镇痛的机制

阿片类药物镇痛已经有数百年的历史,但是阿片类药物

鞘内注射的镇痛机制仍存在一定争议。1979年,《柳叶刀》首先报道硬膜外单次注射吗啡2 mg可以缓解患者急性及慢性疼痛,并认为吗啡硬膜外注射后可以扩散至蛛网膜下腔,并直接作用于脊髓背角胶质细胞的特异性阿片受体,产生镇痛作用^[4]。目前,阿片类药物鞘内注射镇痛机理的主流观点是阿片类药物作用于脊髓背角胶质区的突触前及突触后阿片类受体,通过与G蛋白结合,抑制腺苷酸环化酶,引起钾离子通道的激活及降低电压依赖型钙离子通道,最终降低神经细胞的兴奋性^[5]。

适合鞘内注射的阿片类药物

几乎所有的阿片类药物鞘内注射都可以产生镇痛作用,但是其药代动力学存在差异。如果静脉给药,芬太尼的药效强度是吗啡的100倍,舒芬太尼是吗啡的1 000倍。但是如果鞘内给药,当达到相同的镇痛强度时,吗啡的用量仅为芬太尼的2~4倍,为舒芬太尼的10倍,亲脂性阿片类药物(如阿芬太尼、芬太尼及舒芬太尼)比亲水性药物(如吗啡、二氢吗啡酮)药效强度弱。也就是说,阿片类在脊髓的生物利用度与其脂溶解度相反,即亲水类阿片类药物(如吗啡、二氢吗啡酮)生物利用度高,而脂类阿片类药物(如阿芬太尼、芬太尼及舒芬太尼)生物利用度低^[6]。另外,阿片类药物的作用持续时间也与亲脂性有关,亲脂性越低,药效持续时间越长。

吗啡 由于吗啡具有亲水性,其生物利用度高,可能是最适合鞘内注射的药物,也是FDA最早批准可以用于硬膜外及鞘内注射的阿片类药物。鞘内单次注射吗啡起效时间

DOI:10.12089/jca.2019.03.022

作者单位:100191 北京大学第三医院麻醉科

通信作者:徐懋, Email: anae@163.com

为 1~2 h, 达峰时间约 5~10 h, 持续时间 12~24 h^[6]。既往研究显示, 鞘内注射吗啡 0.1 mg 可以有效用于剖宫产^[7]及腹腔镜胆囊切除手术^[8]的术后镇痛。创伤更大的手术则需要更大剂量的吗啡才能取得良好的镇痛效果, 比如膝关节置换手术需要 0.3 mg^[9]、大血管手术需要 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[10]。

由于药效持续时间长, 吗啡鞘内注射有可能导致迟发性呼吸抑制。研究显示, 吗啡的呼吸抑制及嗜睡呈剂量相关性, 2.5 mg 比 1 mg 吗啡的抑制作用强且持续时间长, 0.3~1 mg 吗啡鞘内注射镇痛效果明显, 且呼吸抑制作用不明显^[11]。目前认为, 蛛网膜下腔注射吗啡的推荐剂量为 0.075~0.15 mg, 硬膜外给药推荐剂量为 2.5~3.75 mg^[12]。

芬太尼 芬太尼的亲脂性是吗啡的 580 倍, 因此芬太尼从脑脊液进入脊髓的吸收速度更快, 清除速度也更快。芬太尼的清除率 ($27 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) 是吗啡 ($2.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) 的 10 倍。研究显示, $\text{L}_3\sim\text{L}_4$ 间隙硬膜外给予芬太尼 1 mg/kg, 10 min 即可扩散至脑脊液中, 其达峰时间为 10~30 min, 维持时间在 1~4 h^[13]。由于维持时间短, 芬太尼鞘内注射更适合短时镇痛 (如分娩镇痛等)。Kim 等^[14]发现, 在分娩镇痛时单纯鞘内给予左旋布比卡因 3 mg+芬太尼 20 μg 比单纯给予罗哌卡因 3 mg 的镇痛时间长 [(122±56) min vs (87±41) min], 镇痛平面高 (T_{5-6} vs T_8), 不全镇痛发生率低 (73% vs 97%)。值得注意的是, 与吗啡比较, 芬太尼在脑脊液的神经根扩散不明显, 因此发生呼吸抑制的几率较低^[15]。

舒芬太尼 舒芬太尼的脂溶性更高, 作用机制与芬太尼类似。对舒芬太尼鞘内注射的药代动力学研究发现, 蛛网膜下腔注射舒芬太尼后, 血浆浓度迅速升高, 而且在注射后 1.5~2 h 时, 血浆浓度明显高于硬膜外给药途径^[16]。

既往舒芬太尼多与局麻药联合鞘内注射用于术后镇痛。Abrishamkar 等^[17]对 30 例行腰椎间盘突出切除的患者给予舒芬太尼 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 鞘内注射, 发现舒芬太尼鞘内注射患者的 VAS 评分明显降低, 而尿潴留等不良反应两组无明显差异。Fournier 等^[18]发现, 芬太尼 40 μg 或舒芬太尼 7.5 μg 鞘内注射可以为下肢全膝关节置换提供满意的镇痛效果, 并且镇痛时间分别为 (214±120) min 和 (241±102) min, 同时不良反应少。而舒芬太尼 2.5 μg 与 0.5% 布比卡因 15 mg 联合鞘内注射, 可以维持下肢骨科手术患者血流动力学平稳, 而且与芬太尼 25 μg 比较, 其麻醉维持时间明显延长, 平均血氧饱和度明显升高, 不良反应及运动阻滞平面则无明显差异^[19]。

阿片类药物鞘内注射在不同骨科手术中的应用

青少年特发性脊柱侧凸手术 特发性脊柱侧凸患者手术时间长, 创伤大, 术后疼痛十分剧烈。Blackman 等^[20]于 1991 年首次在 33 例 11~16 岁行腰椎加减压融合手术的特发性脊柱侧凸患者缝合伤口前给予吗啡 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 鞘内注射, 发现 31 例患儿在术后 8~40 h 内 VAS 评分明显降低, 30 名患儿于麻醉结束后 15 min 内恢复了自主呼吸, 5 例患儿仅有轻微呼吸抑制, 证实吗啡鞘内注射可以为脊柱矫形手术提供

安全满意的镇痛, 且恶心及呼吸抑制在可控范围内。Ibach 等^[21]继续对 ITM 的作用时间进行研究, 发现缝合伤口前给予吗啡鞘内注射后, 青少年特发性脊柱侧凸患者术后 12 h 以内阿片类药物的用量均明显少于术后 13~24 h 的用量 [(15.9±1.7) mg vs (23.0±12.5) mg], 说明吗啡鞘内注射的镇痛作用可以维持至术后 12 h。Lesniak 等^[22]则通过对 256 例患儿的回顾性研究发现, 吗啡鞘内注射的术中出血量明显减少 [(655.8±323.0) ml vs (1793.1±964.3) ml], 平均输血量明显减少 [(293.7±170.9) ml vs (701.4±492.5) ml], 超过基础值 20% 的血压波动幅度减少 (14.8% vs 28.1%)。Tripi 等^[23]的研究则发现, 在特发性脊柱侧凸手术切口前给予吗啡鞘内注射, 术中使用瑞芬芬太尼的患者术后镇痛药物使用量并不增加, 说明吗啡鞘内注射可以缓解瑞芬芬太尼导致的痛觉超敏。

脊柱退行性疾病手术 脊柱退行性疾病包括腰椎间盘突出症、腰椎管狭窄症、腰椎滑脱症等。椎间减压融合手术是目前临床广泛应用的治疗脊柱退行性病变的手术方法之一。后路椎体的融合手术为了取得良好的暴露术野, 常需要切除广泛的软组织及牵拉扩张肌肉组织, 而且患者多有长时间的慢性疼痛病史, 因此术后疼痛通常十分剧烈。

对于脊柱手术, 过去通常采用硬膜外阻滞并置管镇痛, 但由于该操作需要放入内置导管, 增加了术后感染的风险, 而且通过硬膜外管持续给予阿片类药物, 其药物扩散更加广泛, 而且增加了呼吸抑制的风险。与其他手术不同的是, 后路减压固定融合手术会在术中打开硬脊膜, 因此外科手术医师可以在术中直接向蛛网膜下腔单次注射药物。既往许多研究者对于此类操作做了探索。1985 年, O'Neill 等^[24]首次研究了吗啡鞘内注射对于腰椎间盘突出及腰椎管狭窄患者的镇痛效果, 发现吗啡 1 mg 鞘内注射, 可以使得患者术后疼痛减轻, 镇痛药物追加剂量减少, 同时低血压、恶心呕吐、呼吸抑制无明显差异, 认为吗啡鞘内注射的镇痛效果明显, 但是瘙痒的发生率高, 其安全性仍需进一步研究。Hida 等^[25]对 78 例行后路颈椎椎板成形术的脊髓型脊椎病患者观察发现, 术前给予吗啡 0.3 mg 腰椎鞘内注射, 术后 7 d 内患者的 VAS 评分明显降低, 而不良反应发生率无明显差异, 证明吗啡鞘内注射对于颈椎后路椎板成形术也有较满意的镇痛效果。Araimo 等^[26]对微创后路腰椎手术的患者进行研究, 发现更小剂量的吗啡 0.1 mg 即可使患者的 VAS 评分低于静脉使用吗啡 (5 ± 2) mg 患者, 同时 12 h 内尿潴留、下肢感觉异常、便秘等不良反应的发生率明显降低, 而且两组均无恶心呕吐及瘙痒的发生, 表明即使是低剂量的吗啡鞘内注射也具有临床镇痛效果。研究显示, 吗啡 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 鞘内注射可以使脊柱矫形手术患者术后 VAS 评分明显降低, 且镇痛效果优于吗啡 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[27]。但是, 适合腰椎后路手术术后镇痛的吗啡剂量及给药时机还有待进一步研究。

下肢关节置换手术 关节置换常导致严重的术后疼痛, 目前常用的镇痛方式主要包括股神经阻滞、椎管内镇痛、静脉镇痛、局部浸润镇痛、非甾体抗炎药和多模式镇痛等。由

于鞘内用药特殊的作用机理,阿片类药物鞘内注射具有其他镇痛方式无法达到的镇痛效果。Kılıçkaya 等^[28]发现,芬太尼 25 μg 与吗啡 0.1 mg 分别与布比卡因 0.75 mg 联合鞘内注射,均可以有效缓解髋关节置换术后疼痛,而且芬太尼注射组镇痛时间更长。Rathmell 等^[29]发现吗啡 0.2 mg 鞘内注射联合患者自控静脉镇痛泵可以为下肢髋关节置换手术患者提供满意的镇痛效果,患者术后其他镇痛药物剂量减少,对膝关节置换手术没有不良影响。研究还发现,将酮咯酸复合吗啡鞘内注射,可以将吗啡的镇痛时间从 7 h 延长至 15 h,同时不引起更多的不良反应^[30]。

由于大剂量的吗啡鞘内注射有可能导致瘙痒的发生率增高,目前 ITM 并不单独应用于关节置换手术患者的术后镇痛,而是作为腰麻或者外周神经阻滞其他镇痛方式的补充。Kunopart 等^[31]发现,低剂量吗啡(0.1、0.2、0.3 mg)鞘内注射配合股神经镇痛,术后患者 VAS 评分更低,镇痛药消耗量更少。Kaczocha 等^[32]还发现,与单纯腰麻给予 0.5%布比卡因 12~15 mg 的患者比较,术前给予吗啡 0.2 mg 鞘内注射,行全膝关节置换术的患者术后 4 h 的疼痛程度减轻,阿片类药物使用量减少,大麻素分泌减少,显示了 ITM 辅助镇痛的优点,其机制可能与内源性的阿片受体可以对内源性的大麻素系统产生负性调节有关。Biswas 等^[33]发现吗啡 0.1 mg 鞘内注射联合 0.5%罗哌卡因 30 ml 收肌管注射可以使全膝关节置换手术患者术后 48 h 疼痛程度减轻,阿片类药物用量减少,同时不影响患者的术后功能恢复。因此,低剂量的吗啡鞘内注射可以作为其他镇痛方式的补充,在不增加不良反应的情况下,提高下肢关节置换手术患者舒适度。

下肢骨折手术 由于大剂量阿片类药物会导致系列并发症,因此 ITM 在下肢骨折手术中仅作为一般镇痛方式的补充或者作为慢性疼痛的治疗。Machino 等^[34]对 50 例下肢骨折的患者研究发现,与单纯给予布比卡因比较,布比卡因联合吗啡鞘内注射,可以使患者 12 h 以内的 VAS 评分降低,第一次追加镇痛药物的时间延后,术后使用其他镇痛药物的剂量减少;虽然术后恶心呕吐的发生率升高,但差异无统计学意义。Martínez 等^[35]发现吗啡 0.5 mg 鞘内注射可以引起羊驼术后长达 60 min 的呼吸抑制(2~4)次/分,而且需要纳洛酮 0.3 mg 拮抗,提示 ITM 时,需谨慎使用较大剂量吗啡并保持严密监测。Shaladi 等^[36]发现,吗啡鞘内注射可以有效缓解骨质疏松椎体骨折患者的慢性疼痛,并且改善生活质量,对静脉给药会导致严重不良反应的患者,可以选择连续的鞘内泵注吗啡。总之,在严密监测下,适当剂量吗啡鞘内注射可以作为骨折手术患者及骨折慢性疼痛的辅助镇痛手段。

阿片类药物鞘内注射的不良反应及预防

既往研究显示,阿片类药物的不良反应呈剂量相关性,各种阿片类药物在超过一定剂量后均会产生不良反应^[11]。阿片类药物鞘内注射的常见不良反应包括恶心呕吐、便秘、瘙痒、尿潴留、呼吸抑制以及意识水平降低,阿片类药物的主要镇痛作用是在大脑和脊髓中的 μ 受体介导的,而不良反

应则是由于这些区域外 μ 受体激活引起^[37]。

目前,减轻阿片类药物鞘内注射不良反应的主要手段是尽量减少药物的使用剂量。研究表明,有些外周阿片类拮抗剂能够在不影响镇痛的情况下阻断阿片类药物的不良反应。Reichle 等^[38]发现,阿片类药物鞘内注射的同时给予甲基纳曲酮,可以在不影响镇痛效果的同时,使恶心呕吐、便秘、瘙痒、肠梗阻及尿潴留等反应明显减轻。Floettmann 等^[39]研究表明,口服 Movantik 可以减轻阿片类药物引起的便秘,同时保留其镇痛作用。另外,研究显示,5-羟色胺受体拮抗剂、多巴胺受体拮抗剂、神经激肽受体拮抗剂均可以用于缓解阿片类药物导致的恶心呕吐^[40]。

综上所述,在合适剂量下,阿片类药物鞘内注射的术后镇痛效果明显,且各种不良反应一般可通过对症治疗得到有效缓解。阿片类药物鞘内注射可用于脊柱及下肢等骨科手术的术后镇痛,但是最佳剂量和给药时机还有待进一步明确。

参 考 文 献

- [1] Samartzis D, Bow C, Cheung JP, et al. Efficacy of postoperative pain management using continuous local anesthetic infusion at the iliac crest bone graft site in patients with adolescent idiopathic scoliosis: a parallel, double-blinded, randomized controlled pilot trial. *Global Spine J*, 2016, 6(3):220-228.
- [2] 刘松, 陆蓉, 黄成泉, 等. 老年骨科患者术后不同模式镇痛的临床研究. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(10):997-999.
- [3] Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecal applied morphine in man. *Anesthesiology*, 1979, 50(2):149-151.
- [4] Behar M, Magora F, Olshwang D, et al. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet*, 1979, 1(8115):527-529.
- [5] Bernards CM. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2002, 16(4):489-505.
- [6] Bernards CM. Recent insights into the pharmacokinetics of spinal opioids and the relevance to opioid selection. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2004, 17(5):441-447.
- [7] Moriyama K, Ohashi Y, Motoyasu A, et al. Intrathecal administration of morphine decreases persistent pain after cesarean section: a prospective observational study. *PLoS one*, 2016, 11(5):e0155114.
- [8] Motamed C, Bouaziz H, Franco D, et al. Analgesic effect of low-dose intrathecal morphine and bupivacaine in laparoscopic cholecystectomy. *Anaesthesia*, 2000, 55(2):118-124.
- [9] Cole PJ, Craske DA, Wheatley RG. Efficacy and respiratory effects of low-dose spinal morphine for postoperative analgesia following knee arthroplasty. *Br J Anaesth*, 2000, 85(2):233-237.
- [10] Elgendy H, Helmy HAR. Intrathecal morphine improves hemodynamic parameters and analgesia in patients undergoing aortic valve replacement surgery: a prospective, double-blind, randomized trial. *Pain physician*, 2017, 20(5):405-412.
- [11] Jacobson L, Chabal C, Brody MC. A dose-response study of intrathecal morphine: efficacy, duration, optimal dose, and side effects. *Anesth Analg*, 1988, 67(11):1082-1088.
- [12] Sultan P, Gutierrez MC, Carvalho B. Neuraxial morphine and re-

- spiratory depression; finding the right balance. *Drugs*, 2011, 71 (14):1807-1819.
- [13] Gourlay GK, Murphy TM, Plummer JL, et al. Pharmacokinetics of fentanyl in lumbar and cervical csf following lumbar epidural and intravenous administration. *Pain*, 1989, 38(3):253-259.
 - [14] Kim KM, Kim YW, Choi JW, et al. The comparison of clinically relevant doses of intrathecal ropivacaine and levobupivacaine with fentanyl for labor analgesia. *Korean J Anesthesiol*, 2013, 65 (6):525-530.
 - [15] Ummerhofer WC, Arends RH, Shen DD, et al. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *Anesthesiology*, 2000, 92(3):739-753.
 - [16] Ionescu TI, Taverne RH, Houweling PL, et al. Pharmacokinetic study of extradural and intrathecal sufentanil anaesthesia for major surgery. *Br J Anaesth*, 1991, 66(4):458-464.
 - [17] Abrishamkar S, Karimi M, Safavi M, et al. Effects of intraoperative-intrathecal sufentanil injection on postoperative pain management after single level lumbar discectomy. *Middle East J Anaesthesiol*, 2010, 20(6):839-844.
 - [18] Fournier R, Van Gessel E, Weber A, et al. A comparison of intrathecal analgesia with fentanyl or sufentanil after total hip replacement. *Anesth Analg*, 2000, 90(4):918-922.
 - [19] Hassani V, Movassaghi G, Safaian R, et al. Bupivacaine-sufentanil versus bupivacaine-fentanyl in spinal anesthesia of patients undergoing lower extremity surgery. *Anesth Pain Med*, 2014, 4 (2):e12091.
 - [20] Blackman RG, Reynolds J, Shively J. Intrathecal morphine: dosage and efficacy in younger patients for control of postoperative pain following spinal fusion. *Orthopedics*, 1991, 14 (5):555-557.
 - [21] Ibach BW, Loeber C, Shukry M, et al. Duration of intrathecal morphine effect in children with idiopathic scoliosis undergoing posterior spinal fusion. *J Opioid Manag*, 2015, 11(4):295-303.
 - [22] Lesniak AB, Tremblay P, Dalens BJ, et al. Intrathecal morphine reduces blood loss during idiopathic scoliosis surgery: retrospective study of 256 pediatric cases. *Paediatr Anaesth*, 2013, 23(3):265-270.
 - [23] Tripi PA, Kuestner ME, Poe-Kochert CS, et al. Intrathecal morphine attenuates acute opioid tolerance secondary to remifentanyl infusions during spinal surgery in adolescents. *J Pain Res*, 2015, 8:637-640.
 - [24] O'Neill P, Knickenberg C, Bogahalanda S, et al. Use of intrathecal morphine for postoperative pain relief following lumbar spine surgery. *J Neurosurg*, 1985, 63(3):413-416.
 - [25] Hida T, Yukawa Y, Ito K, et al. Intrathecal morphine for postoperative pain control after laminoplasty in patients with cervical spondylotic myelopathy. *J Orthop Sci*, 2016, 21(4):425-430.
 - [26] Araimo Morselli FS, Zuccarini F, Caporlingua F, et al. Intrathecal versus intravenous morphine in minimally invasive posterior lumbar fusion; a blinded randomized comparative prospective study. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2017, 42(5):281-284.
 - [27] 张萍, 郑曼, 张媛, 等. 鞘内注射吗啡用于脊柱矫形术后镇痛. *临床麻醉学杂志*, 2009, 25(12):1062-1063.
 - [28] Kilickaya R, Orak Y, Balci MA, et al. Comparison of the effects of intrathecal fentanyl and intrathecal morphine on pain in elective total knee replacement surgery. *Pain Res Manag*, 2016, 2016:3256583.
 - [29] Rathmell JP, Pino CA, Taylor R, et al. Intrathecal morphine for postoperative analgesia: a randomized, controlled, dose-ranging study after hip and knee arthroplasty. *Anesth Analg*, 2003, 97 (5):1452-1457.
 - [30] Lauretti GR, Righeti CC, Mattos AL. Intrathecal ketorolac enhances intrathecal morphine analgesia following total knee arthroplasty. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2013, 29(4):503-508.
 - [31] Kunopart M, Chanthong P, Thongpolsawat N, et al. Effects of single shot femoral nerve block combined with intrathecal morphine for postoperative analgesia: a randomized, controlled, dose-ranging study after total knee arthroplasty. *J Med Assoc Thai*, 2014, 97(2):195-202.
 - [32] Kaczocha M, Azim S, Nicholson J, et al. Intrathecal morphine administration reduces postoperative pain and peripheral endocannabinoid levels in total knee arthroplasty patients: a randomized clinical trial. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1):27.
 - [33] Biswas A, Perlas A, Ghosh M, et al. Relative contributions of adductor canal block and intrathecal morphine to analgesia and functional recovery after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med*, 2018, 43(2):154-160.
 - [34] Machino M, Yukawa Y, Hida T, et al. A prospective randomized study for postoperative pain relief of lower extremity fractures: efficacy of intrathecal morphine administration. *Nagoya J Med Sci*, 2010, 72(3-4):145-150.
 - [35] Martínez M, Murison PJ, Murrell J. Possible delayed respiratory depression following intrathecal injection of morphine and bupivacaine in an alpaca. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2014, 24(4):450-454.
 - [36] Shaladi A, Saltari MR, Piva B, et al. Continuous intrathecal morphine infusion in patients with vertebral fractures due to osteoporosis. *Clin J Pain*, 2007, 23(6):511-517.
 - [37] Pizzi LT, Toner R, Foley K, et al. Relationship between potential opioid-related adverse effects and hospital length of stay in patients receiving opioids after orthopedic surgery. *Pharmacotherapy*, 2012, 32(6):502-514.
 - [38] Reichle FM, Conzen PF. Methylnaltrexone, a new peripheral mu-receptor antagonist for the prevention and treatment of opioid-induced extracerebral side effects. *Curr Opin Investig Drugs*, 2008, 9(1):90-100.
 - [39] Floettmann E, Bui K, Sostek M, et al. Pharmacologic profile of naloxegol, a peripherally acting micro-opioid receptor antagonist, for the treatment of opioid-induced constipation. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 361(2):280-291.
 - [40] Mallick-Searle T, Fillman M. The pathophysiology, incidence, impact, and treatment of opioid-induced nausea and vomiting. *J Am Assoc Nurse Pract*, 2017, 29(11):704-710.

(收稿日期:2018-04-01)