

不同浓度瑞芬太尼致痛觉过敏患者血清中强啡肽水平*

周丽丽¹, 王贵龙², 高鸿^{3**}, 刘艳秋³, 郭耀军¹

(1. 东莞东华医院 麻醉科, 广东 东莞 523220; 2. 贵州医科大学 麻醉学院, 贵州 贵阳 550004; 3. 贵州医科大学附院 麻醉科, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 观察不同血浆靶控浓度瑞芬太尼致痛觉过敏的发生情况及其对血清中强啡肽表达水平的影响。方法: 择期行妇科腹腔镜手术的患者 60 例, 随机均分为对照组(C 组)术中间断追加芬太尼 $1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 、小剂量瑞芬太尼组(S 组, $2 \mu\text{g}/\text{L}$)、中剂量瑞芬太尼组(M 组, $4 \mu\text{g}/\text{L}$) 及大剂量瑞芬太尼组(L 组, $6 \mu\text{g}/\text{L}$) ; 于诱导前, 术后苏醒即刻、苏醒后 15 min、30 min、1 h、2 h、6 h、24 h 记录视觉模拟评分(VAS), 记录各组患者痛觉过敏发生情况及术后哌替啶用量, 用 ELISA 法检测诱导前、停药后 7 min、苏醒后 15 min、1 h 测定血清强啡肽浓度。结果: M 组、L 组患者苏醒即刻、苏醒后 15 min、30 min、1 h 及 2 h VAS 评分明显高于 C 组、S 组($P < 0.05$) ; 与 C 组比较, S 组、M 组与 L 组痛觉过敏发生率均明显增高($P < 0.05$) , 哌替啶用量均明显增高($P < 0.05$) ; 与诱导前比较, M 组、L 组停药后 7 min、苏醒后 15 min 及 1 h 血清强啡肽水平明显增加($P < 0.05$)。结论: 大、中剂量瑞芬太尼可增加患者术后痛觉过敏的发生风险, 其机制可能与强啡肽的表达增加有关。

[关键词] 痛觉过敏; 强啡肽; 瑞芬太尼; 麻醉; 视觉模拟评分; 腹腔镜

[中图分类号] R614.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)09-1097-04

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.09.022

The Effects of Different Concentrations of Remifentanyl on Hyperalgesia and Serum Dynorphin Levels

ZHOU Lili¹, WANG Guilong², GAO Hong³, LIU Yanqiu³, GUO Yaojun¹

(1. Department of Anesthesiology, Donghua Hospital, Dongguan 523220, Guangdong, China; 2. School of Anesthesia, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 3. Department of Anesthesiology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of different concentrations of remifentanyl on hyperalgesia and serum dynorphin levels. **Methods:** Sixty female patients undergoing gynecologic laparoscopic surgery were randomly divided into four groups: control group (group C) with additional fentanyl $1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$, low-dose remifentanyl group (group S, $2 \mu\text{g}/\text{L}$), medium dose remifentanyl group (group M, $4 \mu\text{g}/\text{L}$) and high dose remifentanyl group (group L, $6 \mu\text{g}/\text{L}$). VAS scores and hyperalgesia were recorded before induction, immediately after awakening, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 6 h and 24 h after awakening. The dosages of pethidine were measured after the surgery. Serum dynorphin levels were assayed by ELISA at induction, at 7min after drug withdrawal, and at 15min and 1h after awakening. **Results:** The VAS scores of patients were significantly higher in groups M and L than those in groups C and S at immediately after awaking, at 15 minutes, 30 minutes, 1 h and 2 h after awaking ($P < 0.05$). The incidence rates of hyperalgesia and the dosages of meperidine in groups S, M and L were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.05$) relative to group C, respectively. Compared with before induction, serum dynorphin levels were significantly increased at 7 min after drug withdrawal,

*[基金项目] 贵州省卫生计生委科学技术基金(gzwjkj2016-1-007)

** 通信作者 E-mail:2169617@qq.com

网络出版时间:2019-09-16 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190916.2137.022.html>

15 min and 1 h after awaking in groups M and L($P < 0.05$). **Conclusion:** The large and medium dosages of remifentanyl may increase the incidence rates of postoperative hyperalgesia in patients, and the mechanism may be related to the increased expression of dynorphin.

[**Key words**] hyperalgesia; dynorphin; remifentanyl; anesthesia; visual analogue scale; laparoscopic operation

瑞芬太尼是起效迅速、持续泵注无蓄积、恢复迅速的短效阿片类药物,故大量应用于围术期麻醉管理^[1-2]。有研究报道,使用大剂量瑞芬太尼的患者极易发生痛觉过敏现象,对伤害性刺激的敏感性增加,术后疼痛剧烈^[3-5]。强啡肽是 κ 受体的特异性配体,由脑和脊髓神经元分泌,有学者发现强啡肽可使长期或大剂量使用阿片类药物的患者产生内源性抗阿片作用,是阿片类受体介导痛觉过敏的特异性指标^[6-8]。然而,瑞芬太尼致痛觉过敏患者血清中强啡肽表达水平及其与瑞芬太尼的量效关系尚无定论,本研究观察不同血浆靶控浓度瑞芬太尼致患者麻醉后痛觉过敏的发生情况及其对血清中强啡肽的影响,探讨瑞芬太尼导致痛觉过敏的可能机制。

1 资料和方法

1.1 临床资料

择期行妇科腹腔镜手术患者 60 例,ASA I、II 级,年龄 18 ~ 65 岁。无心血管相关性疾病、无内分泌疾病、肝肾功能无异常,无神经及精神系统疾病史、无滥用药物及酒精成瘾病史。采用随机数字表法,将患者分为 4 组,每组 15 例;对照组(C 组)术中断追加芬太尼 $1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,小剂量瑞芬太尼组(S 组)瑞芬太尼血浆靶控浓度为 $2 \mu\text{g}/\text{L}$,中剂量瑞芬太尼组(M 组)瑞芬太尼血浆靶控浓度为 $4 \mu\text{g}/\text{L}$,大剂量瑞芬太尼组(L 组)瑞芬太尼血浆靶控浓度为 $6 \mu\text{g}/\text{L}$;4 组患者年龄、体重、身高及体质量指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。若出现以下几种情况者移出本研究:麻醉过程中平均动脉压(MAP)高于基础值 20% 而使用降压药者、术后失访者、近期使用过阿片类药物及非甾体类抗炎药(NSAIDs)的患者。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.2 麻醉方法

患者入室后常规监测心电图、无创血压、脉搏氧饱和度,开放静脉通道输注乳酸钠林格注射液 $8 \sim 10 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$;清洁患者额部皮肤后,按说明书安置电极片并连接 Nacrotrend 麻醉深度监测仪,

表 1 各组患者一般资料($n = 15, \bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Clinical information of patients

指标	C 组	S 组	M 组	L 组
年龄(岁)	43 \pm 8	37 \pm 9	38 \pm 9	41 \pm 8
体质量(kg)	56.5 \pm 9.5	59.1 \pm 9.7	57.7 \pm 9.1	56.2 \pm 9.4
身高(cm)	159.5 \pm 8.1	160.7 \pm 7.5	158.7 \pm 8.5	159.9 \pm 7.5
体质量指数(kg/m^2)	23.9 \pm 3.2	24.1 \pm 2.7	23.2 \pm 3.4	24.6 \pm 2.8

调节仪器呈现规律脑电波及稳定数值。静脉注射咪达唑仑 $0.1 \text{ mg}/\text{kg}$,芬太尼 $3 \mu\text{g}/\text{kg}$,维库溴铵 $0.1 \text{ mg}/\text{kg}$,依托咪脂 $0.3 \text{ mg}/\text{kg}$ 行麻醉诱导,3 min 后行气管插管。术中呼吸频率 12 次/分,吸呼比为 1:2,潮气量 $8 \sim 10 \text{ mL}/\text{kg}$,氧流量 $1 \text{ L}/\text{min}$,呼气末二氧化碳分压(PETCO_2)维持在 $35 \sim 45 \text{ mmHg}$ 。术中 S 组、M 组、L 组瑞芬太尼血浆靶控浓度分别为 $2, 4, 6 \mu\text{g}/\text{L}$,丙泊酚血浆靶控浓度为 $2 \text{ mg}/\text{L}$,吸入 $0.5 \sim 1.0$ 最低肺泡有效浓度(MAC)的七氟烷,并间断推注维库溴铵 $1 \sim 2 \text{ mg}/\text{次}$,维持 Nacrotrend 麻醉深度监测仪在 D2 ~ E1 范围波动,使患者处于手术麻醉状态;C 组追加芬太尼 $1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,手术结束前 30 min 则不再给予,其余同瑞芬太尼组。缝皮时停用麻醉药,患者自主呼吸恢复后,常规给予新斯的明 1 mg 、阿托品 0.5 mg 拮抗肌松药残余作用,符合拔管体征后拔除气管导管。术后患者均送麻醉恢复室监测管理并观察 2 h,待完全清醒后返回病房。由麻醉医师观察记录患者视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS),观察过程中若患者 VAS 评分 > 7 分,立即给予哌替啶镇痛。

1.3 监测指标

于术前、苏醒即刻、苏醒后 15 min、30 min、1 h、2 h、6 h、24 h 记录患者 VAS 评分并评估疼痛级别,0 ~ 3 分为轻度疼痛,4 ~ 6 分为中度疼痛,7 ~ 10 分为重度疼痛。记录痛觉过敏发生情况,符合以下两项阳性标准即为发生痛觉过敏:(1)疼痛程度与临床情况严重不符,(2)VAS 评分 > 7 分,(3)术后镇痛药剂量增加并需要麻醉医生处理,(4)出现躁动达 1 级,(5)肢体保护性动作存在^[6-8]。记录术后哌替啶的用量,并于麻醉诱导前、停药后 7 min,苏

醒后 15 min 及 1 h 分别抽取外周血 5 mL,用 ELISA 法检测强啡肽的浓度。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用重复测量资料的方差分析;计数资料比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VAS 评分

各组患者诱导前 VAS 评分比较,差异均无统

计学意义($P > 0.05$);M 组、L 组患者苏醒即刻、苏醒后 15 min、30 min、1 h 及 2 h VAS 评分明显高于 C 组、S 组($P < 0.05$);苏醒后 6 h 及 24 h,各组患者 VAS 评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.2 术后痛觉过敏

C 组、S 组、M 组及 L 组痛觉过敏发生率分别为 0、6.7% (1/15)、26.7% (4/15) 及 46.7% (7/15),与 C 组比较,S 组、M 组及 L 组痛觉过敏发生率均明显增高($P < 0.05$);与 S 组比较,M 组与 L 组痛觉过敏发生率均明显增高($P < 0.05$);与 M 组比较,L 组痛觉过敏发生率明显增高($P < 0.05$)。

表 2 各组患者不同时间 VAS 评分 ($n = 15, \bar{x} \pm s$)
Tab.2 The effect of remifentanyl on patient VAS scores at different time points

时点	VAS 评分(分)			
	C 组	S 组	M 组	L 组
诱导前	2.0 ± 0.84	1.53 ± 0.91	1.93 ± 0.96	2.06 ± 1.09
苏醒即刻	2.46 ± 0.83	2.76 ± 1.12	3.73 ± 1.39 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	4.21 ± 1.61 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾
苏醒后 15 min	2.93 ± 0.88	2.85 ± 1.88	5.66 ± 1.75 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	6.13 ± 2.08 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾
苏醒后 30 min	2.60 ± 0.73	2.71 ± 1.73	5.00 ± 2.23 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	6.13 ± 2.08 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾
苏醒后 1 h	2.61 ± 0.65	2.56 ± 1.38	4.13 ± 1.72 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	4.53 ± 1.5 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾
苏醒后 2 h	1.87 ± 0.74	1.92 ± 1.41	3.20 ± 1.27 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	3.67 ± 1.39 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾
苏醒后 6 h	1.89 ± 0.51	1.75 ± 0.98	2.67 ± 1.18	2.93 ± 1.16
苏醒后 24 h	1.78 ± 0.48	1.85 ± 0.83	1.67 ± 0.82	1.80 ± 0.86

注: ⁽¹⁾与诱导前比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾与 C 组比较, $P < 0.01$; ⁽³⁾与 S 组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 术后哌替啶用量

C 组、S 组、M 组及 L 组患者哌替啶用量分别为 0 mg、(3.33 ± 12.90)mg、(23.33 ± 25.81)mg 及 (43.33 ± 45.77)mg,与 C 组比较,S 组、M 组与 L 组哌替啶用量均明显增高($P < 0.05$);与 S 组比较,M 组与 L 组哌替啶用量均明显增高($P < 0.05$);与 M 组比较,L 组哌替啶用量明显增高($P < 0.05$)。

2.4 各时点强啡肽水平

各时点 C 组、S 组强啡肽含量比较,差异无统

计学意义($P > 0.05$);与诱导前比较,M 组及 L 组停药后 7 min、苏醒后 15 min 及 1 h 血清强啡肽水平明显增加($P < 0.05$);与 C 组比较,M 组及 L 组停药后 7 min、苏醒后 15 min 及 1 h 血清强啡肽明显增加($P < 0.05$);与 S 组比较,M 组、L 组停药后 7 min、苏醒后 15 min 及 1 h 血清强啡肽水平明显增加($P < 0.05$);与 M 组比较,L 组停药后 7 min、苏醒后 15 min 及 1 h 血清强啡肽明显增加($P < 0.05$),见表 3。

表 3 各组患者不同时间血清强啡肽水平 ($n = 15$)
Tab.3 The effect of remifentanyl on patient serum dynorphin levels at different time points

时点	血清强啡肽(μmol/L)			
	C 组	S 组	M 组	L 组
诱导前	112.98 ± 26.23	106.77 ± 22.05	108.30 ± 20.28	102.85 ± 20.28
停药后 7 min	139.81 ± 17.61	152.77 ± 20.04	402.77 ± 99.03 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	629.85 ± 97.17 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾
苏醒后 15 min	154.03 ± 19.78	179.81 ± 14.53	512.13 ± 94.85 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	713.73 ± 91.12 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾
苏醒后 1 h	140.32 ± 17.88	144.94 ± 12.89	426.04 ± 87.69 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	568.11 ± 99.72 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾

注: ⁽¹⁾与诱导前比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾与 C 组比较, $P < 0.05$; ⁽³⁾与 S 组比较, $P < 0.05$; ⁽⁴⁾与 M 组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

长时间或大剂量使用阿片类药物的患者可出现一种以痛阈降低或对正常疼痛刺激过度反应为特点的异常现象,即痛觉过敏。目前认为痛觉过敏的发生机制主要有中枢谷氨酸能系统的激活作用,主要通过激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA 受体);脊髓及神经元强啡肽的释放增多及延髓头端腹内侧神经元细胞调节脊髓下行异化作用^[9-10]。

本研究发现瑞芬太尼致痛觉过敏患者血清中强啡肽表达量明显增加,这表明强啡肽可增加痛觉过敏的发生风险,Tang 等^[11]研究表明大鼠鞘内注射选择性阿片类受体激动剂 6~7 d 后,可使大鼠产生异常疼痛或异常躁动,此时,强啡肽含量较注射 μ -阿片类受体激动剂前有所增加,而鞘内注射含有抗强啡肽的抗体能有效抑制这种异常疼痛。另有 Campillo 等^[12]研究发现接受瑞芬太尼麻醉的小鼠,伤害性反应阈值显著下降,且强啡肽表达水平的升高。

本研究还发现使用大、中剂量瑞芬太尼的部分患者出现难以忍受的疼痛,表现出对正常疼痛刺激的过强反应,而芬太尼或小剂量瑞芬太尼组患者则没有出现这种情况,表明大剂量、长时间使用瑞芬太尼可能发生痛觉过敏现象。这与 Eisenberg 等^[8]的实验结果一致。

本研究在评估患者发生痛觉过敏时,为增加评估的客观性,除采用 VAS 评分外,结合痛觉过敏的临床表现及术后使用镇痛药量来判断痛觉过敏的发生情况。发现术中大剂量运用瑞芬太尼的患者术后痛觉过敏发生率明显增加且哌替啶耗量也明显加大。再次证明大剂量使用阿片类药物可以导致痛觉过敏现象,并致使术后需要使用更多的阿片类药物治疗疼痛。

综上,围术期大、中剂量瑞芬太尼的使用可增加患者术后痛觉过敏的发生风险,且这一作用与强啡肽的表达增加有关。

4 参考文献

- [1] MARUTA T, KODAMA Y, TANAKA I, et al. Comparison of the effect of continuous intravenous infusion and two bolus injections of remifentanyl on haemodynamic responses during anaesthesia induction: a prospective randomised single-centre study[J]. BMC Anesthesiol, 2016, 16(1):110-118.
- [2] CHOU Y W, TING C K, WANG H Y, et al. Enhanced

recovery after surgery: prediction for early extubation in video-assisted thoracic surgery using a response surface model in anesthesia[J]. J Formos Med Assoc, 2019, 37(1):10-19.

- [3] SANTONOCITO C, NOTO A, CRIMI C, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies[J]. Local Reg Anesth, 2018, 9(11):15-23.
- [4] SONG C, LIU P, ZHAO Q, et al. TRPV1 channel contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia via regulation of NMDA receptor trafficking in dorsal root ganglion[J]. J Pain Res, 2019, 15(12):667-677.
- [5] YU E H, TRAN D H, LAM S W, et al. Remifentanyl tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long-term pain[J]. Anaesthesia, 2016, 71(11):1347-1362.
- [6] NAVRATILOVA E, JI G, PHELPS C, et al. Kappa opioid signaling in the central nucleus of the amygdala promotes disinhibition and aversiveness of chronic neuropathic pain[J]. Pain, 2019, 160(4):824-832.
- [7] FERRE G, CIAPICKI G, DEMANGE P, et al. Structure and dynamics of dynorphin peptide and its receptor[J]. Vitam Florm, 2019, 111:17-47.
- [8] PODVIN S, YAKSH T, HOOK V. Emerging role of spinal dynorphin in chronic pain, a therapeutic perspective[J]. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 2016, 56: 511-533.
- [9] COMELON M, RAEDER J, STUBHAUG A, et al. Gradual withdrawal of remifentanyl infusion may prevent opioid-induced hyperalgesia[J]. British Journal of Anaesthesia, 2016, 116(4): 524-530.
- [10] YI P, PRYZBYLKOWSKI P. Opioid induced hyperalgesia[J]. Pain Medicine, 2015, 16(SUP 1): 32-36.
- [11] EISENBERG E, SUZAN E, PUD D. Opioid-induced hyperalgesia (OIH): a real clinical problem or just an experimental phenomenon[J]. Journal of Pain and Symptom Management, 2015, 49(3): 632-636.
- [12] WEINBROUM A A. Postoperative hyperalgesia-A clinically applicable narrative review[J]. Pharmacological Research, 2017, 120: 188-205.
- [13] KIM S H, STOICEA N, SOGHOMONYAN S, et al. Remifentanyl-acute opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: a systematic review[J]. American Journal of Therapeutics, 2015, 22(3): 62-74.
- [14] TANG R, EVANS H, CHAPUT A, et al. Multimodal analgesia for hip arthroplasty[J]. Orthop Clin North Am, 2009, 40(3): 377-387.
- [15] CAMPILLO A, GONZALEZ-CUELLO A, CABANERO D, et al. Increased spinal dynorphin levels and phospho-extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 and c-Fos immunoreactivity after surgery under remifentanyl anesthesia in mice[J]. Mol Pharmacol, 2010, 77(2): 185-194.

(2019-05-20 收稿,2019-08-28 修回)

中文编辑:周 凌;英文编辑:张启芳