

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.031>

## 瑞芬太尼诱发术后痛觉过敏的机制及防治进展

刘艳, 么金明 综述 吕湘琪 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院麻醉科, 哈尔滨 150086)

**[摘要]** 瑞芬太尼在临床实践中的应用具有诸多优点, 从日间手术麻醉到更复杂的大型手术均广泛应用瑞芬太尼。尽管如此, 瑞芬太尼一直与阿片诱导的痛觉过敏(opioid-induced hyperalgesia, OIH)的发生有关, OIH的发生可能会导致延迟术后的恢复和患者的及时出院等问题。此外, 它会导致患者的不适与较高的疼痛评分, 增加镇痛药物的用量, 以及由此带来的其他相关不良反应。瑞芬太尼是最易发生痛觉过敏的阿片类药物, 因此本文对瑞芬太尼诱导的痛觉过敏(remifentanil-induced hyperalgesia, RIH)进行综述, 描述相关的发生机制和预防措施旨在降低发病率。

**[关键词]** 瑞芬太尼; 痛觉过敏; 机制; 防治

## Research progress on remifentanil-induced hyperalgesia and its prevention and treatment

LIU Yan, YAO Jinming, LÜ Xiangqi

(Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

**Abstract** Remifentanil has several advantages in clinical practice, ranging from daytime anesthesia to more complex large-scale surgery. Nevertheless, remifentanil has been associated with opioid-induced hyperalgesia (OIH). The development of OIH may lead to some problems, delaying the recovery after surgery and prompt discharge of patients. In addition, it can lead to discomfort and higher pain scores, more use of analgesics, and related side effects. Remifentanil is the most susceptible opioid drug to hyperalgesia. Therefore, we review the mechanism and preventive measures of remifentanil-induced hyperalgesia (RIH) to reduce the incidence of hyperalgesia.

**Keywords** remifentanil; hyperalgesia; mechanism; prevention and treatment

阿片类药物引起的痛觉过敏(opioid-induced hyperalgesia, OIH)是指应用阿片类药物后出现反常性的痛阈值降低, 主要表现为对疼痛刺激的敏感性增强<sup>[1]</sup>。瑞芬太尼是一种新型的 $\mu$ -阿片受体激动剂, 因其具有独特的药代动力学特性, 起效

快, 消除半衰期短, 不依赖肝肾代谢, 长期输注无蓄积, 被广泛应用于临床麻醉中<sup>[2]</sup>。瑞芬太尼除具有强大的镇痛作用外, 近些年来临床发现应用瑞芬太尼后能反常的降低停药后的痛阈, 即发生痛觉过敏现象<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>表明: 引起OIH发生最

收稿日期 (Date of reception): 2019-02-26

通信作者 (Corresponding author): 吕湘琪, Email: lvxiangqi@163.com

常见的就是瑞芬太尼引起的痛觉过敏(remifentanyl-induced hyperalgesia, RIH)。术中应用相对大剂量瑞芬太尼导致术后异常疼痛发生率以及吗啡消耗量增加。研究<sup>[5]</sup>发现:瑞芬太尼的输注速率 $0.3 \pm 0.2 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 时,术后OIH发生率明显增高,表明大剂量瑞芬太尼更易引起阿片类药物痛觉过敏。目前,RIH的机制尚不明确,缺乏临床诊断标准,防治效果亦不佳,给术后疼痛管理造成极大挑战。本文主要就RIH发生的可能机制以及目前对RIH防治的研究进展作一综述,旨在为今后的基础研究和临床诊治以及优化阿片药物的临床应用提供依据。

## 1 RIH发生的可能机制

### 1.1 中枢谷氨酸能通路的激活

RIH发生的可能机制主要通过激活N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体实现。NMDA受体是一种谷氨酸受体,且其离子通道蛋白存在于神经细胞中,在NMDA受体激活后,一个非特异性阳离子通道被打开,允许 $\text{Ca}^{2+}$ 和 $\text{Na}^{+}$ 进入细胞内和 $\text{K}^{+}$ 进入细胞外,从而触发兴奋性突触后电位的产生,同时也增加细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度, $\text{Ca}^{2+}$ 又可作为第二信使参与到各个信号通路中,其中包括伤害性感受通路。中枢神经系统中NMDA受体的异常激活和伤害性C纤维与脊髓背角神经元之间突触的长期增强被认为在RIH中起关键作用<sup>[6]</sup>。应用瑞芬太尼后体内通过蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)和钙/钙调素依赖性蛋白激酶II( $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII)的激活使NMDA受体亚基磷酸化,从而增强NMDA受体的功能和数量,进而导致兴奋性神经递质谷氨酸含量增多和RIH的发生。研究<sup>[7-9]</sup>表明:通过使用PKC抑制剂chelerythrine, CaMKII抑制剂p38, KN93调节NMDA亚基的磷酸化能够降低痛觉异常和痛觉过敏的发生率。由此推断抑制NMDA通路或许对于RIH的防治起到一定积极作用。

### 1.2 强啡肽的激活

强啡肽是体内的一种内源性阿片肽,其增加会诱导RIH的发生。阿片类药物可引起脊髓可塑性改变,应用瑞芬太尼麻醉术后会诱导脊髓浅层伤害性信息与即刻早期基因c-Fos免疫反应性的早期激活。c-Fos是一组描述细胞受到伤害性刺激后迅速表达的基因,其激活可视为神经元接受伤害

性刺激激活的标志;同时也增强脊髓背角中细胞外信号调节激酶2(extracellular regulated kinase 2, ERK2)磷酸化状态(p-ERK1/2)的免疫反应性,进而在脊髓水平调节原发性强啡肽mRNA水平,导致强啡肽的持续增加,强啡肽能激活脊髓中缓激肽受体,这种受体能导致对疼痛的超敏感性,由此诱导了术后痛觉敏化的发生<sup>[10-11]</sup>。因此在理论上给予一定量的强啡肽抑制剂或拮抗剂可以减轻RIH的发生。

### 1.3 阿片受体的改变

$\mu$ -阿片受体( $\mu$ -opioid receptor, MOR)磷酸化可能是阿片痛觉过敏的一个重要机制。主要包括以下机制:1)中枢MOR脱敏。MOR激动剂的长期作用引起了MOR与G蛋白解偶联,并对环磷酸腺苷(cAMP)的抑制能力减弱,导致cAMP水平的升高,即产生MOR脱敏,从而诱发痛觉过敏的发生。2)中枢MOR内吞受抑制。MOR内吞时,受体的羧基端肽链先被GRKs磷酸化,继与 $\beta$ -arrestin结合,此时细胞膜的MOR在 $\beta$ -arrestin和网格蛋白作用下,形成一个凹陷的小囊泡,即内吞过程。目前认为MOR内吞能抑制痛觉过敏的形成机制主要是受体内吞抑制cAMP的活性,避免cAMP含量增加从而诱发RIH的发生<sup>[12]</sup>。目前,针对这一机制来逆转OIH发生的文献甚少,有待于进一步的探索与研究。

### 1.4 抑制性神经递质受体系统功能降低

动物实验研究<sup>[13]</sup>表明:对大鼠海马CA1区注射芬太尼后,可观察到锥体神经元对突出触刺激的敏感性增强,同时通过免疫组织化学可发现神经元包体及突触中的抑制性神经递质 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)含量降低,说明释放到锥体神经元上的GABA减少。由此推测抑制性神经递质的减少会导致兴奋性神经递质的相对增多,可能是OIH发生的一个原因。研究<sup>[14]</sup>表明:抑制性神经递质的衍生物Gabapentin能够防止芬太尼诱导的痛觉过敏,尽管Gabapentin在此过程中的真正作用并不明确,但是提示体内GABA含量增多对于预防OIH可能有一定作用。此外,长期服用阿片类药物会导致GABA受体功能的下调,从而减少对疼痛信号的抑制<sup>[15]</sup>。

### 1.5 其他

此外,还有其他的可能机制,例如 $\mu$ 受体功能由抑制性向兴奋性转变,促进伤害性信号的转导

诱发OIH的发生<sup>[16]</sup>；遗传敏感性因素的参与，如儿茶酚胺分解酶的多态性被认为和疼痛敏感性有关<sup>[17]</sup>。以上机制近年来研究尚少，有待于深入探索与证实。

## 2 RIH的防治措施

### 2.1 NMDA受体拮抗剂或阻断剂

动物实验<sup>[18]</sup>提示减少NMDA受体数量可以抑制RIH的发生。Shimoyama等<sup>[19]</sup>已在大鼠模型中证实了NMDA受体在阿片耐受和痛觉过敏发展中的作用，给予18聚磷酸二酯反义寡脱氧核苷酸中断NMDA受体上调，可以产生抗痛觉过敏作用。该作者认为脊髓背角的NMDA受体上存在一个启动痛觉过敏反应的作用位点，给予18聚磷酸二酯反义寡脱氧核苷酸对这一位点进行反义治疗，减少NMDA受体的数量，对减轻NMDA所致热痛觉过敏起积极作用。此外，氯胺酮是一种NMDA受体拮抗剂，已被证实可以用于预防瑞芬太尼诱导的痛觉过敏<sup>[20]</sup>，低剂量的氯胺酮(静脉注射 $\leq 0.5$  mg/kg或 $\leq 5$   $\mu$ g/(kg·min))可减少术后吗啡的用量和疼痛强度。Joly等<sup>[21]</sup>也证明小剂量氯胺酮可减少术后阿片类药物的消耗和痛觉过敏。综上，无论采取何种措施，只要减少或者抑制NMDA受体均可改善痛觉过敏的发生。NMDA受体减少抑制RIH的发生可能与NMDA受体被抑制，伤害性感受通路转导受阻，兴奋性神经递质产生减少有关。与此同时，NMDA受体减少可以预防RIH也进一步证实了中枢谷氨酸能通路的激活参与RIH的发生。

### 2.2 环氧合酶抑制剂

临床报告<sup>[22]</sup>表明：环氧合酶(cyclooxygenase, COX)抑制剂可改善动物、人类志愿者和患者的OIH，动物的切口疼痛模型与脊髓COX-1激活有关，而COX-2在炎性疼痛模型中激活。有学者<sup>[22]</sup>在人类实验中对比了2种环氧合酶抑制剂COX-1抑制剂和COX-2抑制剂，发现RIH的发生与COX-2的激活相关性更强；此外还指出糖皮质激素抑制COX-2基因在中枢和外周的表达，但并未直接表明糖皮质激素可以抑制RIH的发生，有待将来进一步研究。与此同时，Tröster等<sup>[23]</sup>也发现：只有在使用瑞芬太尼前30 min使用COX-2抑制剂帕瑞昔布(Parecoxib)进行早期治疗，才能有效地减少阿片类药物引起的痛觉过敏，这取决于前列腺素是否已经对伤害性系统敏感。此外，叶柏波等<sup>[24]</sup>和马良

等<sup>[25]</sup>的研究均表明环氧合酶抑制剂氟比洛芬酯抑制瑞芬太尼麻醉术后痛觉过敏。环氧合酶抑制剂塞来昔布<sup>[26]</sup>可能具有减轻RIH的疗效。关于COX抑制剂作用于RIH的机制，有证据表明<sup>[22]</sup>COX抑制剂可拮抗NMDA受体激活；脊髓COX抑制在产生抗强迫症和降低超敏反应中起重要作用。这可能是COX抑制剂对预防术后急性痛觉过敏具有重要意义的原因。而Tröster等<sup>[23]</sup>表明环氧合酶抑制剂可降低动物对阿片类药物耐受性的发生率，然而COX抑制剂与阿片类药物的中枢镇痛相互作用的确切机制尚不清楚。COX抑制后更多的花生四烯酸进入脂氧合酶途径，12-过氧化花生四烯酸等代谢产物增多，这种代谢物通过调节电压依赖性钾通道减少了GABA介导的导水管周围灰质神经元的动作电位持续时间，且产生的GABA释放抑制可能与阿片类药物对GABA介导的突触电流的突触前抑制有协同作用，此外，COX-2抑制后增加的内源性大麻素水平可协同作用于阿片类。

### 2.3 $\alpha_2$ 受体激动剂

$\alpha_2$ 受体激动剂能够抑制RIH的发生，其中以右美托咪定为代表。右美托咪定最初作为短期镇静剂用于临床。因为它是一种快速代谢药物，血浆半衰期短，为2~2.5 h，对 $\alpha_2$ 受体的亲和力比 $\alpha_1$ 受体大得多。Lee等<sup>[27]</sup>研究表明：右美托咪定初始剂量1  $\mu$ g/kg输注10 min，维持连续输注0.7  $\mu$ g/(kg·h)可以有效减轻大剂量瑞芬太尼诱导的痛觉过敏。Qiu等<sup>[28]</sup>研究表明：在甲状腺切除术中通过术中输注低剂量(0.2  $\mu$ g/kg)和大剂量(0.6  $\mu$ g/kg)右美托咪定可显著减弱RIH。Yu等<sup>[29]</sup>也认为右美托咪定或右美托咪定联合应用氟比洛芬酯可有效减轻或预防术后痛觉过敏，这种协同作用也有助于减少瑞芬太尼在手术期间的使用，以进一步防止其过度使用导致RIH。研究<sup>[28]</sup>表明：右美托咪定对抗RIH有积极作用可能与其通过调节脊髓NMDA受体的转运以及蛋白激酶C和钙调蛋白依赖性蛋白激酶II途径有关。此外，右美托咪定可通过有效抑制胶质细胞增殖以及激活周围和中枢致敏相关的相邻神经细胞，增加脊髓中乙酰胆碱水平可有效降低痛觉过敏发生，且 $\alpha_2$ 肾上腺素能受体激动剂与阿片类药物联合使用可在一定程度上提高镇痛效果。

### 2.4 阿片受体拮抗剂

纳洛酮可以逆转阿片类药物的镇痛作用，小剂量纳洛酮会选择性获得抗超痛作用而不影响镇痛效果<sup>[2]</sup>。Koo等<sup>[2]</sup>证实与单独使用瑞芬太尼相



比, 在麻醉期间向大剂量瑞芬太尼中加入小剂量纳洛酮[0.05  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ]可显著减少切口周围区域的术后痛觉过敏发生率; 并指出纳洛酮的抗痛觉过敏作用可能由拮抗或修饰与引起阿片痛觉过敏相关的NMDA和 $\mu$ -阿片受体上调有关, 其具体作用机制目前尚不明确。

## 2.5 阿片受体部分激动剂

Kammerman等<sup>[30]</sup>以及Singh等<sup>[31]</sup>均在小鼠实验中发现曲马多有抗术后痛觉过敏的作用。Mercieri等<sup>[32]</sup>研究表明: 丁丙诺啡在肺部手术患者全身麻醉期间以低剂量输注, 可防止切口周围术后痛觉过敏, 并减少痛觉过敏面积, 丁丙诺啡治疗组患者发生痛觉过敏的风险显著低于未治疗组(27% vs 87%); 同时还指出丁丙诺啡抗痛觉过敏的可能机制是其K受体拮抗作用, 其通过强啡肽介导的机制抑制伤害性NMDA受体的活性, 从而达到预防RIH的效果。

## 2.6 抗癫痫药

Lee等<sup>[33]</sup>报道了术前单剂量普瑞巴林对术中大剂量瑞芬太尼患者RIH有减弱作用, 表明普瑞巴林能与电压门控钙通道的 $\alpha_2\delta$ -1亚单位有效结合, 这可能损害通道运输并减少几种神经递质的释放, 包括谷氨酸、去甲肾上腺素、血清素、多巴胺和P物质, 从而减少减轻RIH。Arumugam等<sup>[34]</sup>的Meta分析表明: 术前应用一定量的加巴喷丁可以显著减少术后阿片类药物的消耗, 从而预防OIH的发生。加巴喷丁是GABA的衍生物, 由此推断其防治RIH可能与抑制性神经递质受体系统功能降低这一机制有关。

## 2.7 其他

此外, 还有一些其他的药物, 如丙泊酚作为一种常用的静脉麻醉药, 具有抗痛觉过敏的作用<sup>[3]</sup>。利多卡因的围手术期全身给药会显著改善术后的疼痛情况, 延迟镇痛要求, 降低阿片需要量<sup>[35]</sup>。普萘洛尔对OIH也有一定的预防作用<sup>[36]</sup>。以上预防OIH的机制均尚不明确。另外有研究<sup>[37]</sup>表明瑞芬太尼的逐渐减退可能有助于预防OIH的发展, 这可能与阿片受体的改变有关。

## 3 结语

综上所述, 与其他阿片药物相比, 瑞芬太尼具有独特的临床优势从而在临床上广泛应用, 尽

管如此, RIH的发展是一个公认的风险。瑞芬太尼的应用, 尤其是长期使用以及高剂量输注成为RIH发生的高危因素。

## 参考文献

1. Santonocito C, Noto A, Crimi C, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Local Reg Anesth*, 2018, 11: 15-23.
2. Koo CH, Yoon S, Kim BR, et al. Intraoperative naloxone reduces remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia but not pain: a randomized controlled trial[J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(6): 1161-1168.
3. Yu EH, Tran DH, Lam SW, et al. Remifentanyl tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long-term pain?[J]. *Anaesthesia*, 2016, 71(11): 1347-1362.
4. Yamashita S, Yokouchi T, Tanaka M. Effects of intraoperative high-dose vs. low-dose remifentanyl for postoperative epidural analgesia after gynecological abdominal surgery: a randomized clinical trial[J]. *J Clin Anesth*, 2016, 32: 153-158.
5. Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement[J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(2): 409-417.
6. Li S, Zeng J, Wan X, et al. Enhancement of spinal dorsal horn neuron NMDA receptor phosphorylation as the mechanism of remifentanyl induced hyperalgesia: Roles of PKC and CaMKII[J]. *Mol Pain*, 2017, 13: 1744806917723789.
7. Bu F, Tian H, Gong S, et al. Phosphorylation of NR2B NMDA subunits by protein kinase C in arcuate nucleus contributes to inflammatory pain in rats[R]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15945.
8. Liu Y, Liang Y, Hou B, et al. The inhibitor of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II KN93 attenuates bone cancer pain via inhibition of KIF17/NR2B trafficking in mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 124: 19-26.
9. Wang Z, Ma W, Chabot JG, et al. Calcitonin gene-related peptide as a regulator of neuronal CaMKII-CREB, microglial p38-NFkappaB and astroglial ERK-Stat1/3 cascades mediating the development of tolerance to morphine-induced analgesia[J]. *Pain*, 2010, 151(1): 194-205.
10. Romero A, González-Cuello A, Laorden ML, et al. Effects of surgery and/or remifentanyl administration on the expression of pERK1/2, c-Fos and dynorphin in the dorsal root ganglia in mice[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2012, 385(4): 397-409.
11. Campillo A, González-Cuello A, Cabañero 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.
12. 付桃芳, 杜俊英, 王玲玲, 等. 中枢 $\mu$ 阿片受体磷酸化与阿片耐受的相关性研究进展[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 26(1): 65-68.  
FU Taofang, DU Junying, WANG Lingling, et al. Progress in the research of the relationship between central mu opioid receptor phosphorylation and opioid tolerance[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacy*, 2017, 26(1): 65-68.
  13. Kouvaras E, Asprodingi EK, Asouchidou I, et al. Fentanyl treatment reduces GABAergic inhibition in the CA1 area of the hippocampus 24h after acute exposure to the drug[J]. *Neuropharmacology*, 2008, 55(7): 1172-1182.
  14. Van Elstraete AC, Sitbon P, Mazoit JX, et al. Gabapentin prevents delayed and long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats.[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(3): 484-494.
  15. Li Q. Antagonists of toll like receptor 4 maybe a new strategy to counteract opioid-induced hyperalgesia and opioid tolerance[J]. *Med Hypotheses*, 2012, 79: 754-756.
  16. Virk MS, Williams JT. Agonist-specific regulation of  $\mu$ -opioid receptor desensitization and recovery from desensitization[J]. *Mol Pharmacol* 2008, 73(4): 1301-1308.
  17. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, et al. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli[J]. *Pain*, 2006, 125(3): 216-224.
  18. Gu X, Wu X, Liu Y, et al. Tyrosine phosphorylation of the N-Methyl-D-Aspartate receptor 2B subunit in spinal cord contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamine[J]. *Mol Pain*, 2009, 5(1): 76.
  19. Shimoyama N, Shimoyama M, Davis AM, et al. An antisense oligonucleotide to the N-methyl-D-aspartate (NMDA) subunit NMDAR1 attenuates NMDA-induced nociception, hyperalgesia, and morphine tolerance[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312(2): 834-840.
  20. García-Henares JF, Moral-Munoz JA, Salazar A, et al. Effects of ketamine on postoperative pain after remifentanyl-based anesthesia for major and minor surgery in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 921.
  21. Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine[J]. *Anesthesiology*, 2005, 103(1): 147-155.
  22. Lenz H, Raeder J, Draeqni 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.
  23. Tröster A, Sittl R, Singler B, et al. Modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in humans[J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(5): 1016-1023.
  24. 叶柏波, 刘德昭, 沈宁. 氟比洛芬酯抑制瑞芬太尼致患者术后痛觉过敏的药效学研究[J]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2011, 5(4): 297-300.
  25. YE Baibo, LIU Dezha, SHEN Ning. Dose-response relationship of flurbiprofen for inhibiting postoperative hyperalgesia after remifentanyl-based anesthesia[J]. *Chinese Archives of General Surgery. Electronic Version*, 2011, 5(4): 297-300.
  26. MA Liang, DAI Chunyu. Preventive effect of flurbiprofen axetil or small-dose ketamine for remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia[J]. *Journal of Kunming Medical University*, 2014, 35(1): 106-108.
  27. Ozmecet O, Bali C, Cok OY, et al. Preoperative paracetamol improves postcesarean delivery pain management: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Anesth*, 2016, 33: 51-57.
  28. Lee C, Kim Y, Kim J. Antihyperalgesic effects of dexmedetomidine on high-dose remifentanyl-induced hyperalgesia[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2013, 64(4): 301-307.
  29. Qiu H, Sun Z, Shadhiya F, et al. The influence of dexmedetomidine on remifentanyl induced hyperalgesia and the sex differences[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3596-3602.
  30. Yu Z, Wu W, Wu X, et al. Protective effects of dexmedetomidine combined with flurbiprofen axetil on remifentanyl-induced hyperalgesia: A randomized controlled trial[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4): 2622-2628.
  31. Kameron P, Koller A, Loram L. Postoperative administration of the analgesic tramadol, but not the selective cyclooxygenase-2 inhibitor parecoxib, abolishes postoperative hyperalgesia in a new model of postoperative pain in rats[J]. *Pharmacology*, 2007, 80(4): 244-248.
  32. Singh VP, Patil CS, Kulkarni SK. Analysis of interaction between etoricoxib and tramadol against mechanical hyperalgesia of spinal cord injury in rats[J]. *Life Sci*, 2006, 78(11): 1168-1174.
  33. Mercieri M, Palmisani S, De Blasi RA, et al. Low-dose buprenorphine infusion to prevent postoperative hyperalgesia in patients undergoing major lung surgery and remifentanyl infusion: a double-blind, randomized, active-controlled trial[J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(4): 792-802.
  34. Lee C, Lee HW, Kim JN. Effect of oral pregabalin on opioid-induced hyperalgesia in patients undergoing laparo-endoscopic single-site urologic surgery[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2013, 64(1): 19-24.
  35. Arumugam S, Lau CS, Chamberlain RS. Use of preoperative gabapentin significantly reduces postoperative opioid consumption: a meta-analysis[J]. *J Pain Res*, 2016, 9: 631-640.
  36. Song X, Sun Y, Zhang X, et al. Effect of perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative recovery following laparoscopic

- cholecystectomy-A randomized controlled trial[J]. Int J Surg, 2017, 45: 8-13.
36. Chu LF, Cun T, Ngai LK, et al. Modulation of remifentanil-induced postinfusion hyperalgesia by the  $\beta$ -blocker propranolol in humans[J]. Pain, 2012, 153(5): 974-981.
37. Comelon M, Raeder J, Stubhaug A, et al. Gradual withdrawal of remifentanil infusion may prevent opioid-induced hyperalgesia[J]. Br J Anaesth, 2016, 116(4): 524-530.

本文引用: 刘艳, 么金明, 吕湘琪. 瑞芬太尼诱发术后痛觉过敏的机制及防治进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(10): 2298-2303. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.031

**Cite this article as:** LIU Yan, YAO Jinming, LÜ Xiangqi. Research progress on remifentanil-induced hyperalgesia and its prevention and treatment[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(10): 2298-2303. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.031

## 本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF- $\kappa$ B	核因子- $\kappa$ B
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO <sub>2</sub>	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO <sub>2</sub>	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧合酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C-反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO <sub>2</sub>	血氧饱和度
CV	变异系数	IC <sub>50</sub>	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH <sub>2</sub> O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砜	ICU	加强监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织