

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.028

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.028>

## 不同时间点应用羟考酮对全身麻醉术后痛觉过敏的预防及治疗

黄政坤, 沈杰, 施海明, 张云仙, 苏海丰

(江苏省原子医学研究所附属江原医院麻醉科, 江苏 无锡 214063)

**[摘要]** 目的: 观察不同时间点给予羟考酮注射液对术后痛觉过敏的防治效果。方法: 选择全身麻醉下行择期甲状腺癌根治术患者90例, 年龄18~65岁, 男22例, 女68例, 美国麻醉医师协会分级(American Society of Anesthesiologists, ASA)I-II级。将患者随机分为3组: 术前10 min给予羟考酮组(A组,  $n=30$ )、术毕前10 min给予羟考酮组(B组,  $n=30$ )、对照组(C组,  $n=30$ )。3组患者均给予盐酸戊乙奎醚0.01 mg/kg, 咪达唑仑0.02~0.03 mg/kg, 阿曲库铵0.15 mg/kg, 瑞芬太尼1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 丙泊酚2~2.5 mg/kg, 在Narcotrend指数(NTI) $<46$ 后, 经口明视行气管插管, 机械通气。术中维持NTS在D1~E0, 即NTI为27~56, 根据Narcotrend监测调整丙泊酚的泵注速度, 瑞芬太尼以0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 恒速输注至手术结束。分别记录麻醉时间、苏醒时间、术中瑞芬太尼的使用剂量、手术前后的冷痛阈值、术后疼痛VAS评分和Ramsay镇静评分、术后恶心、呕吐及呼吸抑制的发生率。结果: 与C组相比, A组和B组术后视觉模拟(Visual Analogue Scale, VAS)评分明显降低( $P<0.05$ )。C组出现痛觉过敏, 术后痛阈值低于术前( $P<0.05$ ), A组术前及术后痛阈值为( $38.2\pm 1.8$ ) s和( $39.1\pm 1.9$ ) s, B组术前及术后痛阈值为( $38.9\pm 1.5$ ) s和( $42.1\pm 2.3$ ) s, 两组术前痛阈值差异无统计学意义( $P>0.05$ )、术后痛阈值差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与C组比较, 术后的Ramsay镇静评分、恶心、呕吐及呼吸抑制发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论: 术毕前10 min给予羟考酮能更好地预防全身麻醉术后的痛觉过敏, 改善患者的术后疼痛, 不增加患者术后恶心、呕吐等不良反应。

**[关键词]** 不同时间点; 羟考酮; 痛觉过敏; 全身麻醉

## Prevention and treatment of hyperalgesia after general anesthesia with oxycodone at different time points

HUANG Zhengkun, SHEN Jie, SHI Haiming, ZHANG Yunxian, SU Haifeng

(Department of Anesthesia, Jiangyuan Hospital Affiliated to Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi Jiangsu 214063, China)

**Abstract** **Objective:** To observe the effect of oxycodone injection on postoperative hyperalgesia at different time points. **Methods:** Ninety patients aged 18–65 years old with selective radical thyroidectomy under general anesthesia were selected. There were 22 males and 68 females with American Society of Anesthesiologists (ASA) grade I or II. The patients were randomly divided into three groups: the oxycodone group (group A,  $n=30$ ) 10 minutes before

收稿日期 (Date of reception): 2019-08-13

通信作者 (Corresponding author): 沈杰, Email: 13616145850@163.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省原子医学研究所青年基金 (QN201709)。This work was supported by Youth Fund of Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, China (QN201709).

operation, the oxycodone group (group B,  $n=30$ ) 10 minutes before operation and the control group (group C,  $n=30$ ). Penehyclidine hydrochloride 0.01 mg/kg, midazolam 0.02–0.03 mg/kg, atracurium 0.15 mg/kg, remifentanil 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , propofol 2–2.5 mg/kg were given to all three groups. After the Narcotrend index (NTI) <46, tracheal intubation and mechanical ventilation were performed through oral intubation. NTS was maintained at D1–E0, i.e., NTI was at 27–56. The pump speed of propofol was adjusted according to Narcotrend monitoring. Remifentanil was infused at a constant rate of 0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  until the end of the operation. The anesthesia time, recovery time, intraoperative dosage of remifentanil, cold pain threshold before and after operation, VAS score and Ramsay sedation score, incidence of nausea, vomiting and respiratory depression after operation were recorded. **Results:** Compared with control group C, the VAS scores of group A and group B were significantly lower ( $P<0.05$ ). The pain threshold of control group was lower than that of preoperative group ( $P<0.05$ ). The pain threshold of group A was (38.2 $\pm$ 1.8) s and (39.1 $\pm$ 1.9) s before and after operation, and that of group B was (38.9 $\pm$ 1.5) s and (42.1 $\pm$ 2.3) s before and after operation. There was no significant difference between the two groups in preoperative pain threshold ( $P>0.05$ ) and postoperative pain threshold ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, there was no significant difference in Ramsay sedation score, nausea, vomiting and respiratory depression ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Oxycodone given 10 minutes before the end of operation can better prevent hyperalgesia after general anesthesia, and improve the postoperative pain of patients, without increasing postoperative nausea and vomiting adverse reactions.

**Keywords** different time points; oxycodone; hyperalgesia; general anesthesia

在临床手术中, 丙泊酚联合瑞芬太尼及阿曲库铵的全凭静脉麻醉较为常见。该方法的主要优点为: 1) 药物起效迅速; 2) 麻醉过程平稳; 3) 长时间使用体内无蓄积; 4) 停药后患者快速苏醒; 5) 术后恶心、呕吐发生率低。其中瑞芬太尼因起效迅速、镇痛作用强、体内代谢清除快、持续输注无蓄积的优点被广泛应用于麻醉中。研究<sup>[1]</sup>显示: 瑞芬太尼静脉给药后, 作用持续时间仅 5~10 min, 其分布半衰期为 1 min, 消除半衰期约为 9 min, 镇痛作用消退快, 且术中大剂量使用可能会导致瑞芬太尼痛觉过敏的发生, 进而影响患者的预后, 因此预防瑞芬太尼引起的痛觉过敏有积极的临床意义。羟考酮是  $\mu$  和  $\kappa$  受体激动药, 作为纯阿片类受体激动剂, 盐酸羟考酮注射液具有镇痛效果强, 且无镇痛封顶效应, 对循环、呼吸抑制影响小<sup>[2]</sup>。目前尚无不同时间点静脉注射羟考酮对瑞芬太尼诱发的痛觉过敏的防治效果的研究。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选择 2017 年 7 月至 2018 年 11 月于江苏省江原医院行甲状腺癌根治术的 90 例患者。本研究经江苏省原子医学研究所医学伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。

### 1.1.2 纳入标准

1) 年龄 18~65 岁者; 2) 美国麻醉医师协会分级 (American Society of Anesthesiologists, ASA) I~II 级者; 3) 体重指数 (BMI) 为 19~24  $\text{kg}/\text{m}^2$  者; 4) 拟在全身麻醉下行甲状腺癌根治术者。

### 1.1.3 排除标准

1) 有甲状腺或颈部手术史者; 2) 血液及内分泌系统障碍者; 3) 严重的心肺及神经系统疾病者; 4) 有严重的肝肾功能障碍者; 5) 有药物滥用及酗酒史者; 6) 术前 1 周内使用过精神类药物者; 7) 妊娠、糖尿病、严重的高血压病史等者; 8) 近期 (15 d 内) 服用单胺氧化酶抑制剂、激素类、止痛药类药物者。

### 1.1.4 分组

将符合条件的 90 例患者应用随机数字表法分为 3 组: 1) A 组。Narcotrend 监测组根据 NT 指数给予麻醉药。手术划皮前 10 min, 静脉推注 0.1 mg/kg 盐酸羟考酮注射液 (用生理盐水稀释至 10 mL); 手术结束前 10 min, 静脉推注生理盐水 10 mL。2) B 组。Narcotrend 监测组根据 NT 指数给予麻醉药。手术划皮前 10 min, 静脉推注生理盐水 10 mL; 手术结束前 10 min, 静脉推注 0.1 mg/kg 盐酸羟考酮注射液 (用生理盐水稀释至 10 mL)。3) C 组。为对照组, Narcotrend 监测组根据 NT 指数给予麻醉药。手术划皮前 10 min 及手术结束前 10 min 分别静脉推注生理盐水 10 mL。

### 1.1.5 主要药品及器材

咪达唑仑注射液(2 mL:10 mg)购自江苏恩华药业股份有限公司;丙泊酚注射液(20 mL:200 mg)购自西安立邦医药有限公司;盐酸戊乙奎醚注射液(1 mL:1 mg)购自成都力思特制药股份有限公司;注射用盐酸瑞芬太尼(1 mg/瓶)购自湖北宜昌人福药业有限公司;注射用顺苯磺酸阿曲库铵(5 mg/瓶)购自江苏恒瑞医药股份有限公司;恒速输注泵购自深圳圣诺医疗有限公司;Datex-Ohmeda5多功能监护仪和GE9100麻醉机购自美国通用电气公司;Narcotrend-Compact麻醉深度监测仪购自德国汉诺威医科大学。

## 1.2 麻醉方法

### 1.2.1 麻醉前准备

术前1 d访视患者,测量患者的冷痛阈值(测量方法参考Rebhorn等<sup>[3]</sup>的研究,具体如下:将非优势手放入0.1~2.0 °C的冰水中,水没至手腕处,手不要碰到容器的底部。每10 s询问1次,当患者感觉疼痛的时候即为冷痛阈值,当手在容器中时,应将水不断搅拌为避免体温引起局部水温度改变影响测量效果,最长测量时间为3 min。入室前常规禁食禁饮6~8 h,患者均未使用术前药。入室后开放上肢外周静脉,麻醉诱导前常规输注乳酸钠林格液6 mL/kg。监测平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)、心电图(electrocardiogram, ECG)和SpO<sub>2</sub>,用酒精棉球擦拭患者前额,粘贴Narcotrend专用电极。

### 1.2.2 麻醉诱导

3组患者均使用盐酸戊乙奎醚0.01 mg/kg,咪达唑仑0.02~0.03 mg/kg,阿曲库铵0.15 mg/kg,瑞芬太尼1 μg/kg,丙泊酚2~2.5 mg/kg,在Narcotrend指数(NTI)<46后,经口明视下气管插管,行机械通气:潮气量6~8 mL/kg,呼吸频率10~12 min<sup>-1</sup>,吸呼比1:2,维持PetCO<sub>2</sub> 35~45 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。A组在划皮前10 min中静脉推注0.1 mg/kg盐酸羟考酮注射液(用生理盐水稀释至10 mL);B组手术结束前10 min,静脉推注0.1 mg/kg盐酸羟考酮注射液(用生理盐水稀释至10 mL);C组根据NT指数给予麻醉药。

### 1.2.3 麻醉维持

3组患者均根据Narcotrend监测调整丙泊酚泵注速度,预设NTS在D1~E0,即NTI为27~56。术中3组患者血压依据其基础血压进行调控在

正常范围内波动,HR低于45 min<sup>-1</sup>,静脉注射阿托品0.5 mg。术中根据情况每次给予顺阿曲库铵0.07 mg/kg维持肌松,手术结束前30 min不再使用肌松剂。术中3组丙泊酚的泵注速度为4~6 mg/kg/h,瑞芬太尼0.5~1.0 μg/kg/min。手术缝至皮下时停止泵入所有麻醉药,给予盐酸托烷司琼4 mg预防术后恶心、呕吐。符合拔管指征时拔出气管导管,然后送往麻醉后监测治疗室(postanesthesia care unit, PACU)进行观察,测定记录术后冷痛阈值、术后恶心、呕吐以及呼吸抑制的发生情况,完全清醒后送往普通病房,术后第1天到病房进行随访。

## 1.3 监测指标

记录患者术前术后的冷痛阈值、术后视觉模拟量表(Visual Analogue Scale, VAS)评分、术后Ramsay镇静评分、恶心、呕吐及呼吸抑制的发生情况。

## 1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。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,组内比较采用配对 $t$ 检验;等级资料(用四分位数表示)采用秩和检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

3组患者在年龄、BMI、麻醉时间、苏醒时间及术中瑞芬太尼用量等方面差异均无统计学意义( $P>0.05$ ,表1)。

### 2.2 术前术后冷痛阈值比较

C组术后的冷痛阈值明显低于术前( $P<0.05$ ),表明使用瑞芬太尼后出现痛觉过敏。与术前的冷痛阈值相比,A组和B组的术后冷痛阈值均明显升高(均 $P<0.05$ ),说明羟考酮能有效防治瑞芬太尼引起的痛觉过敏。此外,术后B组的痛阈值高于A组( $P<0.05$ ,表2)。

### 2.3 术后VAS评分及Ramsay镇静评分比较

3组患者术后VAS评分显示:静脉注射羟考酮能有效减轻术后疼痛,A组、B组的VAS评分明显低于C组( $P<0.05$ ),2个时间点给予羟考酮对术后Ramsay镇静评分差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表3)。

表1 3组患者一般资料比较( $n=30$ )Table 1 Comparison of general data of patients among the three groups ( $n=30$ )

组别	年龄/岁	BMI/( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )	麻醉时间/min	苏醒时间/min	瑞芬太尼总量/mg
A组	35 ± 10	22.3 ± 1.1	81 ± 15	5.3 ± 1.2	0.91 ± 0.13
B组	36 ± 9	21.7 ± 0.9	87 ± 20	5.1 ± 1.6	1.0 ± 0.15
C组	38 ± 11	22.9 ± 1.3	83 ± 19	5.5 ± 1.3	1.01 ± 0.1

表2 患者术前术后冷痛阈值比较( $n=30$ )Table 2 Comparison of the preoperative and postoperative cold pain thresholds ( $n=30$ )

组别	术前冷痛阈值/s	术后冷痛阈值/s	P
A组	38.2 ± 1.8	39.1 ± 1.9	<0.05
B组	38.9 ± 1.5	42.1 ± 2.3*	<0.05
C组	39.8 ± 1.2	32.6 ± 1.7	<0.05

与A组相比, B组术后冷痛阈值显著较高(\* $P<0.05$ )。

Compared with group A, the postoperative cold pain threshold of group B was significantly higher (\* $P<0.05$ ).

表3 患者术后VAS评分及Ramsay镇静评分比较( $n=30$ )Table 3 Comparison of postoperative VAS scores and Ramsay sedation scores ( $n=30$ )

组别	VAS评分	Ramsay镇静评分
A组	1~2.5*	1
B组	0~1.5*	1
C组	3~3.5	1

与C组比较, \* $P<0.05$

Compared with group C, \* $P<0.05$ .

## 2.4 术后并发症

3组患者均未发生呼吸抑制; A组4例、B组、C组各3例发生恶心、呕吐, 发生率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

瑞芬太尼为纯粹的 $\mu$ 型阿片受体激动剂, 其化学结构中含有酯键, 可被血液和组织中的非特异性酯酶迅速水解, 这种特殊的代谢方式使其作用时间短、恢复迅速、无蓄积, 故瑞芬太尼被广泛应用于全身麻醉中。但临床应用过程

中, 瑞芬太尼被发现可导致痛觉过敏。痛觉过敏通常是指外周组织损伤或炎症导致的对伤害性刺激产生过强的伤害性反应, 或对非伤害性刺激产生伤害性反应<sup>[4]</sup>。Vinik等<sup>[5]</sup>对患者持续输注瑞芬太尼并定期测量压痛阈值, 发现瑞芬太尼以 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1})$ 的速度输注90 min后, 镇痛作用降低, 在输注瑞芬太尼240 min后, 压痛阈值与最初的基数已无差别。Joly等<sup>[6]</sup>证实术中大剂量瑞芬太尼可诱发手术切口附近较明显的痛觉过敏, 术后吗啡等镇痛药的需要量增大。患者术后早期疼痛及瑞芬太尼所致痛觉过敏的发生既增加了患者的痛苦, 不利术后的恢复又可能使急性持续疼痛发展为慢性疼痛, 增加患者术后应激反应的发生, 不利于血流动力学的稳定, 同时还会增加患者治疗费用和住院时间。

关于瑞芬引起的痛觉过敏, Simonnet等<sup>[7]</sup>提出了相互拮抗理论, 即一种通过激活抗伤害刺激系统而发挥镇痛作用, 另一种是通过激活伤害刺激增强系统引起痛觉敏感性增强, 且瑞芬太尼首先激活抗伤害性刺激系统, 伤害性刺激系统激活较慢。瑞芬太尼产生的痛觉过敏的机制还未明确, 可能与阿片受体改变、NMDA(N-methyl-D-aspartic acid)受体的激活、活化 $\delta$ 受体及炎症因子的释放有关, 通过以上途径引起中枢和外周对伤害性刺激敏感性增加, 引起痛觉过敏<sup>[8]</sup>。羟考酮作用于中枢神经系统突触前末端细胞膜上的 $\mu$ 阿片受体, 减少或阻断c纤维向脊髓背角神经元的传递, 从而阻止或延缓疼痛, 还可能通过 $\kappa$ 受体作用于平滑肌构成的器官发挥镇痛作用, 另外还可与 $\delta$ 受体结合, 可竞争拮抗瑞芬太尼与 $\delta$ 受体的结合<sup>[8-9]</sup>。

从本研究的术前术后的痛阈值数据及术后VAS评分可看出: 羟考酮对预防瑞芬太尼痛觉过敏有效, 且术毕前10 min注射效果更好。其原因可能为: 1)瑞芬太尼激活伤害性刺激发生较慢, 研究<sup>[10]</sup>显示健康人群在持续输注60~90 min后, 会发生机械性痛觉过敏, 因此在痛觉过敏即将产生时(即术毕前10 min)给予羟考酮效果更佳。2)羟考酮

静脉给药后3~4 min起效, 5 min达峰值, 术毕前10 min给药可以阻止和缓解疼痛, 预防痛觉过敏的发生。术前10 min给药组在痛觉过敏发生时, 药物已经进入半衰期, 虽有一定的镇痛效果, 但随药物浓度的降低镇痛效果减弱。3组患者的术后不良反应及Ramsay镇静评分差异无统计学意义, 表明静脉注射羟考酮的2个时间点均安全。已知羟考酮有镇痛作用, 本研究中A组诱导前就给予, 围手术期会产生一定的镇痛作用, 而其他两组未给予, 结果显示其他两组瑞芬用量较A组高, 但是无统计学意义( $P>0.05$ ), 考虑与样本量较小有关。

综上, 术毕前10 min静脉注射羟考酮能更有效地预防瑞芬太尼引起的痛觉过敏, 缓解患者术后疼痛, 且不增加全身麻醉术后患者恶心、呕吐等不良反应。

## 参考文献

1. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis[J]. Br J Anaesth, 2014, 112(6): 991-1004.
2. Staahl C, Christrup LL, Andersen SD, et al. A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model[J]. Pain, 2006, 123(1/2): 28-36.
3. Rebhorn C, Breimhorst M, Buniatyan D, et al. The efficacy of acupuncture in human pain models: A randomized, controlled, double-blinded study[J]. Pain, 2012, 153(9): 1852-1862.
4. 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.
5. Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans[J]. Anesth Analg, 1998, 86(6): 1307-1311.
6. 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.
7. Simonnet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain?[J]. Neuroreport, 2003, 14(1): 1-7.
8. 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.
9. Yang PP, Yeh GC, Yeh TK, et al. Activation of delta-opioid receptor contributes to the antinociceptive effect of oxycodone in mice[J]. Pharmacol Res, 2016, 111: 867-876.
10. 贾娟, 石翊飒. 瑞芬太尼诱发痛觉过敏相关受体机制的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(9): 696-699.  
JIA Juan, SHI Yisa. Progress of the research of mechanism of receptors involved in remifentanyl-induced hyperalgesia[J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2016, 22(9): 696-699.

本文引用: 黄政坤, 沈杰, 施海明, 张云仙, 苏海丰. 不同时间点应用羟考酮对全身麻醉术后痛觉过敏的预防及治疗[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(8): 2103-2107. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.028

**Cite this article as:** HUANG Zhengkun, SHEN Jie, SHI Haiming, ZHANG Yunxian, SU Haifeng. Prevention and treatment of hyperalgesia after general anesthesia with oxycodone at different time points[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(8): 2103-2107. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.028