

# 去阿片化麻醉与镇痛的研究进展

夏明 徐建国

研究表明阿片类药物滥用、误用产生系列严重问题,权衡其利弊,在麻醉与疼痛管理中阿片类镇痛药的合理使用引起广大国内外学者的重视<sup>[1]</sup>。尽管目前我国手术患者阿片类药物用量较低,但上升趋势明显,因此麻醉科医师应积极面对阿片类药物不良反应及滥用、成瘾问题。去阿片化麻醉(opioid-free anesthesia, OFA)与镇痛技术是一种全新的麻醉理念,然而国内国际麻醉学界对其评价尚存在争议,本综述对 OFA 的优缺点及面临的问题挑战等研究的最新进展作一阐述。

## 去阿片化麻醉技术概述

阿片类药物用于缓解疼痛可追溯至 17 世纪,随着医疗的发展以及对阿片类药物的研究与研发,阿片类药物已经广泛应用于临床治疗中,尤其强效阿片类药物凭借其强大的镇痛作用,成为治疗术后疼痛、癌痛和慢性疼痛的主要药物。然而,阿片类药物是一把双刃剑,在带来有效镇痛作用的同时,也不可避免地带来其他不良反应,如呼吸抑制、恶心呕吐、痛觉过敏、免疫抑制、皮肤瘙痒、肌阵挛等。针对围手术期使用阿片类镇痛药带来的不良反应,Oderda 等<sup>[2]</sup>回顾性研究 319 898 例手术患者,其中 12.2% 的患者发生了上述不良反应,与未发生不良反应的患者比较,病情转归差、住院时间长、再住院率高,导致医疗费用增加,从而使患者满意度降低。近年来对阿片类药物的研究表明,围术期阿片类药物的应用可能与术后不良事件发病率与死亡率增加有关,也可能导致肿瘤患者的术后复发或转移。

随着“舒适化医疗”概念的提出,医学界对疼痛管理也更加重视,希望可以在有效镇痛下,尽量避免或降低不良反应的发生。在这种背景下,OFA 与镇痛技术应运而生。OFA 是一种结合多种非阿片类药物和(或)技术的多模式麻醉策略,在不使用阿片类药物的情况下获得高质量麻醉<sup>[3]</sup>。阿片类镇痛药的作用机制是作用于阿片受体从而产生阻断痛觉神经的传导、传递。研究表明,这种抗伤害性感觉传导可以通过干扰各种神经介质来获得,并非只通过阿片类药物来实现,如静脉注射利多卡因可阻断钠通道和伤害性刺激引起的外周神经元放电,抑制 NMDA 受体,发挥镇痛、催眠作用和抑制自主神经系统(autonomic nerves system, ANS)对手术

应激的反应;非甾体抗炎药(NSAIDs)可减少 50% 吗啡的使用,NSAIDs 与地塞米松均可产生镇痛作用;NMDA 受体拮抗剂,氯胺酮能产生镇痛和催眠作用,并且可以防止术后痛觉过敏; $\alpha_2$  受体激动剂(可乐定、右美托咪啶)刺激位于中枢神经系统的  $\alpha_2$  肾上腺素能受体,产生镇静、催眠、解焦虑、解交感和镇痛作用,是 OFA 的良好佐剂。此外,神经阻滞、针刺、局麻药局部浸润等技术都可提供镇痛作用。并且 OFA 完全契合加速康复外科(ERAS)理念,采用多模式麻醉与疼痛管理,能显著改善患者预后,降低患者术后不良反应的发生,促进患者康复<sup>[4]</sup>。

## 去阿片化技术的优点

在一项 80 例妇科腹腔镜手术的随机对照研究中,患者被随机分成两组:使用阿片类药物为 O 组,无阿片类药物组为 OF 组。主要预后指标为术后 24 h 的 QOR-40,次要预后指标为术后数字评分量表(NRS),首次抢救镇痛时间、抢救镇痛次数、术后恶心呕吐的发生率等。结果表明,OF 组在不良事件方面明显优于 O 组,如改善第 2 天的生活质量、延长术后镇痛时间、降低术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)发生率。此外,减少了对丙泊酚的需求,并保持了术中血流动力学稳定,减少 PACU 中阿片类药物的消耗<sup>[5]</sup>。在 48 例接受改良乳腺癌根治术的乳腺癌患者队列中,将 OFA 方案(包括利多卡因、布比卡因和右美托咪定以及丙泊酚诱导和异氟醚维持)与 OA 方案(包括注射吗啡和维库溴铵以及丙泊酚诱导和异氟醚维持)进行了比较,包括 PONV 发生率、在 PACU 中的停留时间、术后镇痛需求、VAS 疼痛评分量表和欧洲生活质量 QoL-5D 问卷的生活质量评分,结果表明 OFA 方案优势明显,可显著提高患者满意度,缩短住院时间<sup>[6]</sup>。不仅在患者各类手术中,OFA 可明显减少阿片类相关不良反应,对患儿的研究中也显示类似的结果。有学者对接受手部手术和扁桃体切除术的患儿进行研究,在 OFA 组中,PONV 的发病率、术后镇痛药物的使用和达到出院标准的时间都较 OA 组有所减少<sup>[7-8]</sup>。除了在前瞻性研究中进行评估之外,去阿片化手术疼痛管理方法,对出现并发症的患者或不能使用阿片类药物方案的患者有益。例如,易患呼吸抑制的病态肥胖患者,阿片类药物诱发 PONV 的高风险患者、产后患者或阿片类药物诱发的谵妄患者均受益于此项技术<sup>[9]</sup>。对 MarketScan 数据库(包括急诊或住院期间使用阿片类药物的患者)的分析表明,处方中含有阿片类药物的患者较处方中无阿片类药物的患者产生的整体医疗资源利用成本高(49 766 美元 vs 19 875 美元)<sup>[10]</sup>。

DOI: 10.12089/jca.2020.09.018

作者单位:200011 上海交通大学医学院附属第九人民医院麻醉科(夏明);东部战区总医院麻醉科(徐建国)

通信作者:夏明,Email: xiaming1980@xzhmu.edu.cn

近年来研究表明, OFA 可减少呼吸抑制、恶心呕吐等不良反应的发生率、减少术后阿片类镇痛药的使用、降低阿片类药物滥用和成瘾风险, 还可改善患者预后, 促进患者康复和机能恢复、缩短住院时间, 从而减轻患者经济负担, 提高医疗满意度, 提高医疗资源利用率, 降低医疗保健成本等。

阿片类镇痛药可能促肿瘤转移与复发。晚期癌痛患者治疗的主要目的是镇痛, 减轻患者不良体验, 提高生活质量, 延长生存期。吗啡作为经典和“金标准”的药物, 一直是治疗癌痛和慢性痛的主要药物, 同时也具有免疫抑制、便秘和成瘾等不良反应。这意味着长期应用吗啡等阿片类药物的癌痛患者, 可能有尊严地摆脱癌痛打击, 却难避免肿瘤扩散和转移的危险。研究表明, 阿片类药物可能通过抑制细胞免疫、刺激血管生成等作用促进肿瘤细胞生长。因此, 围术期阿片类药物的使用可能会影响癌症手术患者的长期转归。Cassinello 等<sup>[11]</sup>研究表明, 围术期使用阿片类药物能通过抑制巨噬细胞和 B 细胞等免疫细胞, 产生细胞和体液的免疫抑制。一项动物实验研究表明, 吗啡可通过激活 MOR ( $\mu$  阿片受体) 和 VEGF 受体产生免疫抑制和促血管生成作用<sup>[11]</sup>。不仅如此, Neeman 等<sup>[12]</sup>研究表明, 无论在体内还是体外实验, 吗啡均会促进雌激素受体 (ER) 阴性乳腺癌组织的血管生成和癌细胞生长。而曲马多虽也作用于  $\mu$  受体, 但没有免疫抑制作用。2005—2010 年乳腺癌患者的回顾性分析的结果表明, 乳腺癌患者术后用曲马多控制疼痛可明显降低术后复发和死亡率<sup>[13]</sup>, 且体外实验表明曲马多通过肾上腺素能受体途径抑制增殖、诱导凋亡以及对 5-HT 受体和 TRPV 1 的作用等而发挥抗肿瘤作用。

非阿片类镇痛药或技术可能对肿瘤转移与复发具有负向调节作用。OFA 通过使用氯胺酮、右美托咪定、局麻药、神经阻滞等药物或技术代替阿片类药物的作用, 通过节阿片作用实现负向调节肿瘤转移效应。Biki 等<sup>[14]</sup>对患有侵袭性前列腺癌的手术患者的回顾分析, 结果表明, 通过硬膜外镇痛联合全身麻醉较阿片类药物联合全身麻醉的患者前列腺癌的复发率减少 57%。研究分析, 多数酰胺类局麻药不仅可减少阿片类镇痛药的使用, 而且可通过抑制各种细胞因子生成或阻滞神经传导等多种途径, 抑制肿瘤细胞增殖和转移, 诱导其凋亡, 从而产生抗肿瘤效应<sup>[15]</sup>。有学者对比了椎旁阻滞联合丙泊酚和基于阿片类药物全麻的乳腺癌切除术患者的血浆, 结果表明, 前者可明显抑制肿瘤细胞的进展<sup>[16]</sup>。但近期也有研究表明区域麻醉镇痛 (椎旁阻滞和丙泊酚) 与挥发性麻醉药 (七氟醚) 和阿片类药物比较, 根治手术后乳腺癌复发并未减少, 乳房切口持续疼痛比例和严重程度相似。临床医师既可以选择区域麻醉镇痛, 也可以选择全身麻醉镇痛, 并不影响乳腺癌复发和切口持续疼痛<sup>[17]</sup>。因此阿片类潜在促进肿瘤转移复发的作用仍需进一步深入研究。

#### 去阿片化技术的缺点

阿片类药物在麻醉过程中, 除了产生有效的镇痛作用外, 还通过抑制交感神经系统来稳定血液动力学。一项胸部

手术的临床对照试验表明, OFA 组高血压事件发生率比阿片类药物麻醉组显著增多<sup>[18]</sup>。另一项 OFA 对心脏手术后影响的回顾性研究中结果则表明, OFA 可能与某些不良反应有关, 如不良血流动力学事件发生率较高或有毒血浆水平引起的不良反应。去甲肾上腺素和抗高血压药的使用有增加的趋势, 可能与丙泊酚用量的增加、乌拉地尔/尼卡地平半衰期以及利多卡因的血管活性作用等因素有关<sup>[4]</sup>。最新研究表明, OFA 在全膝或全髋关节置换术等骨科手术中不易维持血流动力学稳定<sup>[19]</sup>。

OFA 的观点是避免术中使用阿片类药物将会带来更好的预后效果。在全身麻醉期间减少阿片类药物、伍用多种镇痛药可能会导致患者发生预料之外的特异性不良事件、药物相互作用和协同药物特异性不良事件<sup>[20]</sup>。不同镇痛药在作用机制、药效、疗效、不良反应及药物-药物相互作用等方面存在差异。如区域神经阻滞技术可能有局麻药过量中毒、出血等不良反应; 非阿片类药物如非甾体抗炎药 (NSAIDs) 药物有镇痛封顶剂量, 且可能与血小板功能异常、胃肠道功能减弱及出血以及肾功能异常有关; 对乙酰氨基酚没有抑制血小板聚集、胃肠道蠕动、心血管活性及引发出血等一些 NSAIDs 相关的不良反应, 但镇痛作用轻微, 无抗炎作用<sup>[3]</sup>。

目前缺乏准确的生物学监测指标来监测术中伤害感受。交感神经/副交感神经的平衡用于解决术中伤害刺激带来的不良事件。从阿片类药物麻醉向 OFA 麻醉的转变提出了伤害感受性监测的问题, 即监测对麻醉和手术压力的病理生理反应<sup>[21]</sup>。目前“伤害感受”仍然经常被误解为“疼痛”, 但两者却有实质性差异, 疼痛是一种令人不快的主观感受, 或不伴有实质性组织损伤。伤害感受输入到达中枢神经系统会引起中枢敏化, 而中枢敏化又会导致急性和持续性术后疼痛, 麻醉科医师需要对术中伤害感受进行直接评估。因此, 研发准确的术中伤害感受监测仪器是 OFA 面临的一大挑战<sup>[22]</sup>。

#### 小 结

OFA 基于多模式麻醉和镇痛来避免使用阿片类镇痛药, 不仅能避免产生阿片类药物相关不良反应, 还能带来更多附加益处。从生理学上, 术中使用阿片类药物虽可显著抑制患者疼痛体验, 但伤害刺激已经形成, 使用 OFA 可在伤害刺激传导通路中阻断伤害刺激上传, 不仅能发挥镇痛作用, 还可避免伤害刺激带来的一系列不良反应。因此, 原理上 OFA 是利大于弊, 切实可行的, 但尚缺乏循证学依据来证实 OFA 的益处。基于现有研究表明 OFA 在患有肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征或阿片依赖等患者手术中, 可明显减少术后不良反应的发生, 已证实其可行性。虽然已有研究表明 OFA 在胃食管癌、乳腺癌、前列腺癌等肿瘤患者麻醉与术后疼痛治疗中可降低肿瘤复发与死亡率, 但 OFA 是否能减少肿瘤患者术后复发与转移, 降低死亡率, 以及其对肿瘤细胞负性调节的机制尚待完善, 还需进一步研究<sup>[23]</sup>。随着近年来广大学者对阿片类药物与肿瘤关系的关注, 大量研究数据

提示阿片类药物通过不同的作用机制来促进肿瘤细胞的发生发展。因此, OFA 在肿瘤患者手术的临床麻醉与镇痛中可能具有潜在的巨大优势, 甚至在无法完全去除阿片类药物的临床路径中使用弱阿片化策略也可部分发挥去阿片化技术的优势作用。去/弱阿片化技术与肿瘤预后关系仍须进一步深入探讨和研究。

### 参 考 文 献

- [1] Blanco C, Volkow ND. Management of opioid use disorder in the USA: present status and future directions. *Lancet*, 2019, 393(10182): 1760-1772.
- [2] Oderda GM, Gan TJ, Johnson BH, et al. Effect of opioid-related adverse events on outcomes in selected surgical patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2013, 27(1): 62-70.
- [3] Beloil H. Opioid-free anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiology*, 2019, 33(3): 353-360.
- [4] Guinot PG, Spitz A, Berthoud V, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study. *BMC Anesthesiol*, 2019, 19(1): 136.
- [5] KYK H, WZB W. Opioid-free total Intravenous anesthesia improves postoperative quality of recovery after ambulatory gynecologic laparoscopy. *Anesth Essays Res*, 2019, 13(2): 199-203.
- [6] Tripathy S, Rath S, Agrawal S, et al. Opioid-free anesthesia for breast cancer surgery: an observational study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2018, 34(1): 35-40.
- [7] De Windt AC, Asehounne K, Roquilly A, et al. An opioid-free anaesthetic using nerve blocks enhances rapid recovery after minor hand surgery in children. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27(6): 521-525.
- [8] Pestieau SR, Quezado ZM, Johnson YJ, et al. High-dose dexmedetomidine increases the opioid-free interval and decreases opioid requirement after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth*, 2011, 58(6): 540-550.
- [9] Nassif GJ, Miller TE. Evolving the management of acute perioperative pain towards opioid free protocols: a narrative review. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(12): 2129-2136.
- [10] Xie L, Joshi AV., Schaaf D, et al. Differences in healthcare utilization and associated costs between patients prescribed vs. non-prescribed opioids during an inpatient or emergency department visit. *Pain Pract*, 2014, 14(5): 466-256.
- [11] Cassinello F, Prieto I, delolmo M, et al. Cancer surgery: how may anesthesia influence outcome? *J Clin Anesth*, 2015, 27(3): 262-272.
- [12] Neeman E, Ben-Eliyahu S. Surgery and stress promote cancer metastasis: new outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement. *Brain Behav Immun*, 2013, 30(Suppl): S32-40.
- [13] Kim MH, Oh JE, Park S, et al. Tramadol use is associated with enhanced postoperative outcomes in breast cancer patients: a retrospective clinical study with in vitro confirmation. *Br J Anaesth*, 2019, 123(6): 865-876.
- [14] Biki B, Mascha E, Moriarty DC, et al. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology*, 2008, 109(2): 180-187.
- [15] 夏明, 徐建国. 麻醉药物与肿瘤转移. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(5): 515-517.
- [16] 夏明, 张咏梅, 段满林, 等. 麻醉药物对乳腺癌细胞生长和转移的作用研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(8): 816-818.
- [17] Sessler DI, Pei L, Huang Y, et al. Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2019, 394(10211): 1807-1815.
- [18] Bello M, Oger S, Bedon-Cardre S, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on postoperative epidural ropivacaine requirement after thoracic surgery: a retrospective unmatched case-control study. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2019, 38(5): 499-505.
- [19] 吴朋, 冉小利, 黄炳强, 等. 多学科合作疼痛管理对全膝关节和全膝关节置换术患者快速康复的影响. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(8): 935-938.
- [20] Steyaert A, Lavand'homme P. Prevention and treatment of chronic postsurgical pain: a narrative review. *Drugs*, 2018, 78(3): 339-354.
- [21] Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain: from mechanisms to treatment. *Pain Rep*, 2017, 2(2): e588.
- [22] Lavand'homme P. Opioid-free anaesthesia: Pro: damned if you don't use opioids during surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2019, 36(4): 247-249.
- [23] de Oliveira GS, Ahmad S, Schink JC, et al. Intraoperative neuraxial anesthesia but not postoperative neuraxial analgesia is associated with increased relapse-free survival in ovarian cancer patients after primary cytoreductive surgery. *Reg Anesth Pain Med*, 2011, 36(3): 271-277.

(收稿日期: 2019-08-21)