



## 术后急、慢性疼痛危险因素研究进展\*

韩琦<sup>1</sup> 冯艺<sup>2△</sup>

(北京大学人民医院<sup>1</sup>麻醉科; <sup>2</sup>麻醉科与疼痛医学科, 北京 100044)

**摘要** 随着医学的不断发展和医疗技术的提高, 全世界每年手术量不断增长。随着加速康复外科 (enhanced recovery after surgery, ERAS) 概念的提出, 疼痛作为影响 ERAS 的重要因素得到越来越多的关注。尽管近年来对术后疼痛的认识不断深入、术后镇痛方法不断发展, 术后急性及慢性疼痛的发生率仍然居高不下。在临床工作中, 如何根据危险因素及预测因子早期识别易发生疼痛的高危个体并尽早干预有效防止严重术后急、慢性疼痛的发生成为疼痛领域新的研究热点。除了传统的流行病学调查、临床观察研究等研究方法外, 分子生物学、神经生物学等常用的研究方法也被越来越多的应用。现就术后急、慢性疼痛主观及客观预测因素展开综述。

**关键词** 术后镇痛; 认知功能; 疼痛灾难化; 条件疼痛调节; 心率变异指数; 脑电图

随着医学的进步和医疗技术的不断提高, 全世界每年会实施超过 2 亿 4 千万台的手术, 并且这个数字还在逐年递增<sup>[1]</sup>。随着以有效的方法减少手术应激、降低疼痛与并发症的发生率、加快功能康复、提高病人满意度为核心的加速康复外科 (enhanced recovery after surgery, ERAS) 理念在多个学科中被越来越重视, 越来越多的医学工作者对疼痛这一影响病人加速康复的重要因素越来越关注<sup>[2]</sup>。尽管近些年来随着对术后疼痛的认识不断深入, 预防和治疗术后疼痛的方法不断发展, 但术后中到重度的急性疼痛发生率依然高达 30%, 其中 10%~50% 的病人会逐渐发展成为慢性疼痛<sup>[3]</sup>。术后急性疼痛可延长病人的住院时间、增加病人的医疗费用, 还与心血管事件以及血栓相关性疾病等严重术后并发症有密切联系<sup>[2]</sup>; 而术后慢性疼痛, 除了严重影响病人的康复及生活质量, 还会显著增加抑郁、焦虑、失眠等疾病的发病率<sup>[4]</sup>, 不仅给病人带来了巨大的病痛折磨, 还会造成了数以亿计医疗支出和社会负担<sup>[3,4]</sup>。据流行病学调查, 仅美国每年就有超过 1 亿成年人受到慢性疼痛的困扰, 每年因疼痛造成的直接 (治疗费用) 和间接 (生产力下降) 经济损失高达 6500 亿美元, 远远超过其他任何疾病造成的经济损失<sup>[5]</sup>。

在临床实践中, 术后疼痛的强度和持续时间个体差异非常大, 在接受了相同的术式之后某些病人镇痛需要的血浆阿片类药物浓度个体差异性很大, 最高甚至可以超过预计的 5 倍<sup>[6]</sup>, 许多研究显示,

这与病人自身是否存在易发生术后剧烈疼痛的危险因素密切相关<sup>[7]</sup>。现就关于术后急、慢性疼痛危险因素对已有研究展开综述, 通过梳理了急、慢性疼痛的危险因素, 分析总结了急慢性疼痛危险因素的特性和个性, 为临床工作中早期识别急、慢性疼痛易感病人从而采取更有效手段预防严重急、慢性疼痛的发生提供指导, 为揭示急、慢性疼痛发生发展机制提供更多研究思路。

### 一、急性疼痛的危险因素

#### 1. 人口学特征

人口学特征是在临床中最先被关注可能与术后疼痛发生相关的因素, 主要研究的相关及预测因素包括年龄、性别、BMI 等。

多项研究提示病人越年轻术后急性疼痛强度越大<sup>[2,8]</sup>。也有研究提示年龄与术后急性疼痛强度没有相关性<sup>[9]</sup>, 但是样本量较小, 统计效能低不能正确反映年龄与术后疼痛之间的相关性。女性术后疼痛更加明显<sup>[2,7]</sup>, 但也有研究提示术后急性疼痛评分与性别的相关性极其微弱<sup>[9]</sup>, 随后的研究证实这可能与女性在接受术后镇痛时更容易发生不良反应有关<sup>[10]</sup>。接受阿片类药物病人自控镇痛治疗的女性病人发生恶心呕吐等不良事件的概率高于男性 (0.9%~1.1% 比 0.1%~0.3%)<sup>[10]</sup>, 因而术后急性疼痛发生的性别差异其本质反映的是术后常用镇痛措施在不同性别中不良反应发生之间的差异。身体质量指数 (body mass index, BMI) 与术后急性疼痛密切相关, 在接受椎管狭窄行椎管减压手术的病人中, BMI

\* 基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC2001905)

△ 通讯作者 yifeng65@sina.com



越大术后中到重度急性疼痛危险越高 ( $P = 0.0027$ )<sup>[11]</sup>, 这可能与脂肪组织中的抵抗素因子可调节炎性过程、双向调节非特异性促炎因子有关<sup>[12]</sup>。术前吸烟的病人术后3天疼痛强度更大 ( $R_s = 0.39$ ,  $P = 0.02$ ;  $R^2 = 0.201$ ,  $P < 0.001$ )<sup>[13]</sup>。教育水平、ASA、种族等其他人口学因素都曾在不同研究中被研究与术后急性疼痛的相关性<sup>[7]</sup>, 但同一因素的相关研究样本量与数量非常有限, 因此这些因素是否与术后急性疼痛相关仍需更多研究证实。

## 2. 精神心理因素

可能对术后疼痛产生影响的精神心理因素主要可以分为三类: 焦虑、抑郁以及对手术及术后疼痛的担忧。焦虑是术后疼痛最有可能的危险因素 ( $R^2 = 0.074$ ,  $P < 0.001$ )<sup>[7]</sup>。而在开放性肾切除术病人中, 术前焦虑评分与术后早期 (12 h~24 h) 疼痛评分相关 ( $R^2 = 0.239$ ,  $P < 0.000$ ), 术前抑郁评分与术后疼痛并不相关 ( $P = 0.096$ )<sup>[14]</sup>。灾难化与疼痛关联性在所有精神压力亚型中的平均效应规模最大<sup>[15]</sup>。术前疼痛灾难评分与术后疼痛强度相关<sup>[7]</sup>, 特别是在术后第二天到术后第四天 ( $OR = 1.90-2.30$ )<sup>[8]</sup>。作者推测可能与术后48 h后病人活动增加, 病人对手术和疼痛的恐惧心理无法掩盖有关<sup>[8,14]</sup>。

## 3. 术前疼痛与术前镇痛

术前存在疼痛的病人术后更容易发生急性疼痛 ( $R^2 = 0.06$ ,  $P < 0.05$ ), 可能与术前有疼痛症状的病人的周围痛觉感受器的敏感性增强, 前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 等炎症介质的释放增加了疼痛的传入<sup>[8]</sup>。术前使用阿片类药物的病人术后急性痛评分更高<sup>[15]</sup>。但术前减少阿片类药物的使用, 合理应用其他镇痛药物 (如 NAIDs 类) 可以显著减少病人术后疼痛 ( $P = 0.007$ )<sup>[16]</sup>。

## 4. 手术因素

手术因素主要包括手术类型和手术时长两个方面。

不同类型手术会造成不同程度的组织损伤, 在综合各种类型手术术后疼痛的研究中, 与其他类型的手术相比, 大关节骨科、胸科、开腹手术术后疼痛强度较高<sup>[16]</sup>。胸科手术由于肋间神经的卡压和损伤, 术后咳嗽、呼吸、发音均易引起疼痛<sup>[17]</sup>; 骨科手术 (特别是关节手术) 则由于骨膜较其他组织的痛阈更低, 易发生术后疼痛<sup>[16]</sup>。手术时间长短与术后疼痛关系尚存在争议<sup>[2,18]</sup>。癌症相关的手术除了手术时间长之外, 手术的创伤也相对较大, 因此术后疼痛是否与手术时长有关仍需更多相关研究。

## 5. 其他因素

术前骨折程度与术后疼痛强度相关<sup>[9,14]</sup>。与接受术中自体血回输病人相比, 接受异体血输注病人更易发生术后中到重度急性疼痛 ( $P = 0.018$ )<sup>[11]</sup>。这可能与输血激活炎症反应, 造成 TNF- $\alpha$  和白细胞介素 6 等介质的高表达, 进而介导组织损伤和炎症级联反应<sup>[19]</sup>, 而炎症反应与术后急性疼痛机制密切相关。

## 二、慢性疼痛的危险因素

术后新发慢性痛定义为: ①术后新发; ②术前不存在且与其他因素无关 (如感染); ③持续至少3个月<sup>[20]</sup>。慢性疼痛的持续时间超过正常组织恢复的时间, 治疗较困难, 严重影响病人术后生活质量, 被认定为重要术后并发症<sup>[4]</sup>。因此早期对预测慢性疼痛发生的因素进行识别进而避免慢性疼痛发生就变得尤为重要。

许多研究都提示术后急性疼痛发生与术后慢性疼痛发生密切相关。例如接受正中开胸搭桥术的病人中, 术后第一天静息态数字评分法 (numerical rating scales, NRS) 评分是慢性胸痛疼痛最显著的独立预测因子 ( $OR = 2.60$ ,  $P < 0.001$ )<sup>[21]</sup>; 剖宫产术后24 h~48 h 静脉镇痛药物使用剂量是术后3个月发生持续性疼痛的独立危险因素 ( $P = 0.000$ )<sup>[22]</sup>。但并不是所有的研究都提示术后慢性痛与术后急性痛必然相关<sup>[8]</sup>。慢性疼痛相关危险因素有许多与急性疼痛相关危险因素相似, 但也有其独特的相关危险因素。

## 1. 与急性疼痛相同的危险因素

(1) 人口学特征: 年轻、女性、BMI 大、术前吸烟 (或曾经戒烟) 的病人更容易发生慢性痛。

在对接受皮肤黑色素瘤切除手术病人进行52个月的随访后, 研究者发现术后慢性疼痛的病人平均年龄明显小于未发生慢性疼痛的病人 [49.5岁 (SD15.4) vs. 62.1岁 (SD15.6)]<sup>[23]</sup>; 另一项研究显示年轻病人在接受相同术式后360天内使用的阿片类药物更多 (IRR:1.40)<sup>[24]</sup>。在接受肩关节置换术的病人中, BMI 越高, 术后阿片类药物使用越多 (IRR:0.91)<sup>[24]</sup>。原因可能与肥胖病人手术难度更大, 手术时间和术中组织损伤更多有关。女性病人更易发生慢性疼痛 ( $R^2 = 0.04$ ,  $P < 0.05$ )<sup>[8]</sup> 并且在术后181-360天使用更多的阿片类药物 (1.4 vs. 1.0, IRR:1.10)<sup>[24]</sup>。除此之外, 术前吸烟、持续吸烟或曾经吸烟已戒烟的病人接受冠脉搭桥手术后发生术后慢性疼痛风险高 ( $OR = 8.49$ ,  $P = 0.020$ )<sup>[21]</sup>。吸烟影响术后慢性疼痛发生的原因可能是尼古丁和内源性阿片系统之间的相互作用<sup>[25]</sup>。

(2) 术前心理认知因素: 术前疼痛与手术灾难化、术前焦虑抑郁均与术后慢性疼痛的发生相关。



在接受腹腔镜妇科手术的病人中,术前疼痛灾难化评分与术后慢性疼痛发生正相关 ( $R^2 = 0.407$ ,  $P = 0.002$ )<sup>[26]</sup>;在接受各种不同类型手术病人中,术前对手术效果担忧的病人术后慢性痛发生风险更高 ( $R^2 = 0.10$ ,  $P < 0.01$ )<sup>[8]</sup>;在接受膝关节置换术的病人中,对术后预期越好的病人术后慢性疼痛发生越少 ( $P = 0.014$ )<sup>[27]</sup>。术前焦虑或抑郁的病人接受冠脉搭桥手术后易发生术后慢性疼痛 ( $OR = 1.11$ ,  $P = 0.15$ ;  $OR = 1.15$ ,  $P = 0.07$ )<sup>[21]</sup>;术前服用用于临床抗抑郁治疗的帕罗西汀可以有效减少术后阿片类药物用量、降低手术病人术后疼痛、有助于病人术后功能恢复<sup>[28]</sup>,从侧面说明了术前焦虑抑郁是术后慢性疼痛发生的相关因素。

(3) 术前疼痛与术前镇痛:术前存在慢性盆腔痛的病人在接受腹腔镜手术后易发生慢性疼痛 ( $R^2 = 0.353$ ,  $P < 0.001$ )<sup>[26]</sup>,术前手术部位已存在疼痛的病人术后更容易发生慢性疼痛<sup>[4]</sup>。术前存在慢性痛的病人在接受择期肩关节手术术后 271~360 天后使用更多的阿片类药物 (IRR:1.38) 说明术前存在慢性痛病人在术后 271~360 天更容易发生慢性疼痛<sup>[24]</sup>。术前 3~6 月即开始使用阿片类药物的病人在接受脊柱手术后使用阿片类药物的时间比术前不使用阿片类药物的病人有明显的延长 ( $RR = 4.004$ ;  $P = 0.0014$ )<sup>[29]</sup>,说明术前使用阿片类药物的病人术后易发生慢性疼痛,从而增加阿片类药物使用时间。

(4) 手术类型:与急性痛相似,截肢、胸科、乳腺、大关节置换手术等对神经损伤风险较高的手术更易发生中到重度的慢性疼痛 (5%~25%)<sup>[20]</sup>。在胸科手术中,3%~15% 病人会由于肋间神经的损伤造成运动后神经疼痛为主的中到重度慢性疼痛<sup>[17]</sup>;而大关节置换术后(膝、髋关节置换术后)15%~19% 病人报告中到重度慢性疼痛<sup>[20]</sup>。

## 2. 慢性痛特有相关因素

(1) 疼痛异感:疼痛异感包括感觉异常和痛觉敏化。术前存在感觉异常与术后发生持续性疼痛密切相关 ( $OR = 9.3$ )<sup>[23]</sup>。有研究者将术前将 100 g 重物置于病人腹部中央发生疼痛者定义为痛觉敏化,随后的随访中发现痛觉敏化病人术后慢性疼痛发生率比不存在痛觉敏化的病人高 ( $P = 0.01$ )<sup>[26]</sup>。然而,术后急性痛期(术后 1 周之内)的痛觉敏化并不能预测慢性疼痛的发生 ( $P = 0.360$ )<sup>[21]</sup>。

(2) 麻醉相关因素:与急性痛不同,麻醉方式及麻醉药物选择是慢性疼痛的发生的相关因素。同样是接受剖宫产手术,全麻下接受手术的病人比椎管内麻醉下更易发生术后慢性疼痛<sup>[22]</sup>。而在心脏手术中,

术中大量瑞芬太尼输注 (0.14~0.26 microg/kg/min) 的病人比通过术前实施椎管内阻滞减少术中瑞芬太尼使用量 (< 0.12 microg/kg/min) 的病人术后发生慢性疼痛风险更高 ( $RR = 2.7 \sim 4.2$ )<sup>[30]</sup>。

(3) 其他手术因素:若干研究都提示急诊手术的术后慢性疼痛发生率较常规手术高<sup>[17]</sup>,这与急诊手术病人术前生理和心理准备都不充分有关。除此之外,手术时间越长,术后发生慢性痛的风险越高<sup>[18]</sup>。

## 三、疼痛发生的客观危险因素指标

### 1. 条件疼痛调节 (conditioned pain modulation, CPM)

CPM 是一种急性疼痛诱导的内源性镇痛机制,其强度在术前预测术后慢性疼痛发生的可能性。2015 年 Peters 等对大鼠进行研究发现 CPM 预测术后慢性痛可能的机制与内源性去甲肾上腺素能受体有关:主要与去甲肾上腺素能受体在术后痛觉敏化的恢复时间过程中的重要作用有关<sup>[31]</sup>。术前 CPM 低的病人接受胸部或腹部手术,术后慢性疼痛发生率<sup>[27]</sup>。

### 2. 心率变异指数 (heart rate variability, HRV)

疼痛主要有三种类型:伤害性、炎症性和神经性,均是由周围和中枢神经系统通过传导、传递、条件、感知和敏化过程来调控的<sup>[32]</sup>。疼痛的感知可以被很多因素调节,比如自主神经系统和激素。迷走神经和交感神经系统通过改变连续的心跳时间 (R-R) 间隔来调节心率变异性 (HRV) 的某些组成部分,这些变化可以从心电图获得<sup>[33]</sup>。归一化高频 (HRV 高频分量的功率除以 HRV 总功率) 和低频排列熵 (HRV 低频分量的排列熵) 与疼痛评分负相关<sup>[34]</sup>。在对局部麻醉下接受血管外科手术病人进行研究发现术前 HRV 分析可以准确预测 49 岁以上男性和绝经后女性术中疼痛<sup>[35]</sup>。临床上关于 HRV 的研究非常有限,有待大规模临床试验验证其是否可以预测术后急、慢性疼痛。

### 3. 脑电图 (electroencephalograph, EEG)

神经生理学研究中使用动作相关电位 (ERPs) 来揭示神经活动时间太短,无法模拟真实临床疼痛体验,因此神经生物科学家普遍认为应选用连续脑电图进行相关研究<sup>[36]</sup>。峰值阿尔法频率 (peak alpha frequency, PAF) 被认为是一种稳定的测量方法,随着认知过程、注意力需求和觉醒而增加<sup>[37]</sup>。在对健康志愿者进行研究发现静息状态下 PAF 具有固定疼痛调节性,可以预测个体对长时间疼痛的反应性,从而揭示了 PAF 在疼痛研究和临床疼痛表征方面的潜力<sup>[38]</sup>。

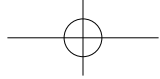
#### 四、总结

在众多危险因素当中,某些因素是无法改变的,如年龄、性别、BMI、拟接受胸科或大关节手术,对于具有这些相关危险因素的病人,我们应当给予关注并采取积极镇痛措施减少术后急性疼痛的发生。对于可以干预的危险因素,则应该积极采取措施尽量减少其对急、慢性疼痛的影响。例如自体血回输代替异体血输注减少急性疼痛的发生;通过选择区域阻滞减少瑞芬太尼输注、积极控制急性疼痛减少慢性疼痛的发生;而术前积极心理疏导缓解病人紧张焦虑情绪、鼓励病人戒烟、使用非阿片类药物减少或避免阿片类药物用量、术中尽可能减少手术时间则可以同时减少急、慢性疼痛的发生。

近年来,随着疼痛机制的研究越发深入,疼痛学与神经生物学交叉学科的发展突飞猛进,关于客观、稳定疼痛预测指标的相关研究逐渐出现并且得到越来越多的关注。除了传统临床观察研究及流行病调查研究之外,分子生物学、神经生物学等常用的研究方法也被越来越多的应用,为疼痛相关因素影响术后急、慢性疼痛发生发展的机制提供了客观依据。然而这些研究通常样本量较小、仅限于实验室,研究对象仅限于动物或健康志愿者,缺乏临床真实世界研究验证,其研究结果是否有临床医学价值仍有待商榷。因此,未来还需要更多相关研究来提供客观指标早期识别具有易发生急、慢性疼痛相关因素的病人,为术后急、慢性疼痛的预防和管理提供更加客观和有针对性的指导。

#### 参 考 文 献

- [1] Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, *et al.* An estimation of the global volume of surgery: A modelling strategy based on available data[J]. *Lancet*, 2008, 372(9633):139-144.
- [2] 钟善琼, 苟菊香, 周倩. 甲状腺病人术后疼痛的相关因素分析 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(11):866-871.
- [3] van Ransbeeck A, Budilivski A, Spahn DR, *et al.* Pain assessment discrepancies: A cross-sectional study highlights the amount of underrated pain[J]. *Pain Pract*, 2018, 18(3):360-367.
- [4] 金菊英, 彭丽桦, 杜洵松, 等. 手术后慢性疼痛的流行病学调查和危险因素分析 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 27(7):505-512.
- [5] 翁任楠, 马晋平. 为疼痛买单 [J]. *世界科学*, 2016, 12:14-16.
- [6] Sommer M, Geurts JW, Stessel B, *et al.* Prevalence and predictors of postoperative pain after ear, nose, and throat surgery[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 135(2):124-130.
- [7] Ip HY, Abrishami A, Peng PW, *et al.* Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review[J]. *Anesthesiology*, 2009, 111(3): 657-677.
- [8] Wang Y, Liu Z, Chen S, *et al.* Pre-surgery beliefs about pain and surgery as predictors of acute and chronic post-surgical pain: A prospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2018, 52:50-55.
- [9] Won SH, Chung CY, Park MS, *et al.* Characteristics of and factors contributing to immediate postoperative pain after ankle fracture surgery[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2018, 57(5):890-893.
- [10] Niesters M, Dahan A, Kest B, *et al.* Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies[J]. *Pain*, 2010, 151(1):61-68.
- [11] Fan Q, Xie H, Ma Z, *et al.* Perioperative predictors of moderate and severe postoperative pain in idiopathic scoliosis patients following spinal correction and fusion operations[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(46): e13215.
- [12] Hozumi J, Sumitani M, Nishizawa D, *et al.* Resistin is a novel marker for postoperative pain intensity[J]. *Anesth Analg*, 2019, 128(3): 563-568.
- [13] Chowdhury NI, Turner JH, Dorminy C, *et al.* Preoperative quality-of-life measures predict acute postoperative pain in endoscopic sinus surgery[J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(6):1274-1279.
- [14] Mimic A, Bantel C, Jovicic J, *et al.* Psychological factors as predictors of early postoperative pain after open nephrectomy[J]. *J Pain Res*, 2018, 11:955-966.
- [15] Menendez ME, Lawler SM, Ring D, *et al.* High pain intensity after total shoulder arthroplasty[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2018, 27(12):2113-2119.
- [16] Manalo J, Castillo T, Hennessy D, *et al.* Preoperative opioid medication use negatively affect health related quality of life after total knee arthroplasty[J]. *Knee*, 2018, 25(5):946-951.
- [17] Wang Y, Cheng J, Yang L, *et al.* Ropivacaine for intercostal nerve block improves early postoperative cognitive dysfunction in patients following thoracotomy for esophageal cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 460-465.
- [18] 胡小霞, 苟菊香, 王建, 等. 乳腺疾病病人术后疼痛现状及相关因素分析 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(9):710-714.
- [19] Thomas L, Rao Z, Gerstmeier J, *et al.* Selective up-regulation of TNF $\alpha$  expression in classically-activated human monocyte-derived macrophages (M1) through



- pharmacological interference with V-ATPase[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 130:71-82.
- [20] Stephan A. S, Patricia L, Antonia B, *et al*. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic post-surgical or posttraumatic pain[J]. *Pain*, 2019, 160(1):45-52.
- [21] Setälä P, Kalliomäki ML, Järvelä K, *et al*. Postoperative hyperalgesia does not predict persistent post-sternotomy pain; observational study based on clinical examination[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2016, 60(4):520-528.
- [22] Wang LZ, Wei CN, Xiao F, *et al*. Incidence and risk factors for chronic pain after elective caesarean delivery under spinal anaesthesia in a Chinese cohort: A prospective study[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2018, 34:21-27.
- [23] Høimyr H, von Sperling ML, Rokkones KA, *et al*. Persistent pain after surgery for cutaneous melanoma[J]. *Clin J Pain*, 2012, 28(2):149-156.
- [24] Rao AG, Chan PH, Prentice HA, *et al*. Risk factors for postoperative opioid use after elective shoulder arthroplasty[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2018, 27(11):1960-1968.
- [25] Ueno K, Kiguchi N, Kobayashi Y, *et al*. Possible involvement of endogenous opioid system located downstream of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor in mice with physical dependence on nicotine[J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 124(1):47-53.
- [26] Jarrell J, Ross S, Robert M, *et al*. Prediction of postoperative pain after gynecologic laparoscopy for nonacute pelvic pain[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 211(4):360.e1-8.
- [27] Tilbury C, Haanstra TM, Verdegaal S, *et al*. Patients' pre-operative general and specific outcome expectations predict postoperative pain and function after total knee and total hip arthroplasties[J]. *Scand J Pain*, 2018, 18(3):457-466.
- [28] Hyer L, Scott C, Mullen CM, *et al*. Randomized double-blind placebo trial of duloxetine in perioperative spine patients[J]. *J Opioid Manag*, 2015, 11(2):147-155.
- [29] Rosenthal BD, Suleiman LI, Kannan A, *et al*. Risk factors for prolonged postoperative opioid use after spine surgery: A review of dispensation trends from a state-run prescription monitoring program[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2019, 27(1):32-38.
- [30] Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, *et al*. Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: Low-dose remifentanyl plus presurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanyl with postsurgical epidural analgesia[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2010, 24(4):608-616.
- [31] Peters CM, Hayashida K, Suto T, *et al*. Individual differences in acute pain-induced endogenous analgesia predict time to resolution of postoperative pain in the rat[J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(4):895-907.
- [32] Li J, Huang X, Sang K, *et al*. Modulation of prefrontal connectivity in postherpetic neuralgia patients with chronic pain: A resting-state functional magnetic resonance-imaging study[J]. *J Pain Res*, 2018, 11:2131-2144.
- [33] Milicević G. Low to high frequency ratio of heart rate variability spectra fails to describe sympatho-vagal balance in cardiac patients[J]. *Coll Antropol*, 2005, 29(1):295-300.
- [34] Adjei T, Von Rosenberg W, Goverdovsky V, *et al*. Pain prediction from ECG in vascular surgery[J]. *IEEE J Transl Eng Health Med*, 2017, 5:2800310.
- [35] Powezka K, Adjei T, von Rosenberg W, *et al*. A pilot study of preoperative heart rate variability predicting pain during local anesthetic varicose vein surgery[J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2019, 7(3):382-386.
- [36] Huber MT, Bartling J, Pachur D, *et al*. EEG responses to tonic heat pain[J]. *Exp Brain Res*, 2006, 173(1):14-24.
- [37] Vuga M, Fox NA, Cohn JF, *et al*. Long-term stability of frontal electroencephalographic asymmetry in adults with a history of depression and controls[J]. *Int J Psychophysiol*, 2006, 59(2): 107-115.
- [38] Nir RR, Sinai A, Raz E, *et al*. Pain assessment by continuous EEG: Association between subjective perception of tonic pain and peak frequency of alpha oscillations during stimulation and at rest[J]. *Brain Res*, 2010, 1344:77-86.

《中国疼痛医学杂志》编辑部，北京海淀区学院路 38 号，北京大学医学部，100191

电 话：010-82801712；010-82801705

邮 箱：pain1712@126.com

投稿请登录：<http://casp.ijournals.cn> 在线投稿

QQ 群：222950859 微信公众平台微信号：pain1712

