

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2022.09.011

全身麻醉病人术前内源性阿片肽、痛觉敏感度及术中瑞芬太尼消耗量相关性研究 *

马崇皓¹ 张 妙¹ 李怀亮¹ 张林忠^{2△}(¹山西医科大学麻醉学院, 太原 030001; ²山西医科大学第二医院麻醉科, 太原 030001)

疼痛可引起机体交感神经兴奋、增加心肌氧耗、降低通气功能等多种不良反应, 减慢病人康复, 是增加围手术期并发症与死亡率的重要原因之一^[1], 而过量使用阿片类药物导致过度镇痛则会产生痛觉过敏、呼吸抑制、药物依赖等不良反应。围手术期镇痛治疗与病人术后快速康复 (enhanced recovery after surgery, ERAS) 直接相关, 然而对于疼痛及镇痛评价仍然缺乏客观准确的指标体系。既往研究表明内源性阿片肽 (endogenous opioid peptides, EOP) 可通过激活 β -抑制蛋白 2、促进丝裂原活化蛋白激酶级联反应等多种机制完成对痛觉的调节, 且与麻醉性镇痛药物存在一定联系, 但其相关性尚不明确^[2]。因此, 本研究旨在对全身麻醉病人血清中 EOP 含量、痛觉敏感度, 以及两者与术中麻醉性镇痛药瑞芬太尼消耗量之间的相关性进行探讨, 探索围手术期麻醉性镇痛药物应用的预测指标, 为合理使用外源性镇痛药和促进病人康复提供参考。

方 法

1. 一般资料

本研究已通过山西医科大学第二医院伦理委员会审核 [(2020) YX 第 (141) 号], 病人及其家属均知情同意并签署知情同意书。本研究为前瞻性研究, 选取山西医科大学第二医院 2021 年 3 月至 2021 年 9 月住院病人, 术前诊断为腰椎间盘突出症, 择期行腰椎后路腰椎体间融合术 (posterior lumbar interbody fusion, PLIF) 病人 72 例, 年龄 18~65 岁, 美国麻醉医师协会 (American Society of Anesthesiologists, ASA) 评分 I-II 级。

纳入标准: 无高血压、糖尿病病史; 术前肝、肾、心、肺功能正常; 无精神心理异常; 疼痛或下肢感觉异常病程超过 3 个月; 无药物依赖与滥用史; 手术时间 1~3 小时。

排除标准: 排除不能配合导致脱落的病例、术中血流动力学波动明显者 (波动范围超过基础值 30%)、术中发生不良心血管事件者。

2. 方法

病人入室后开放上肢静脉通路, 麻醉诱导前静脉输注乳酸钠林格氏液 10 ml/kg。常规监测心率、心电图、血氧饱和度、呼吸末二氧化碳分压、脑电双频指数。麻醉诱导使用咪达唑仑 0.03 mg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg、舒芬太尼 0.5 μ g/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg。面罩吸氧 6 L/min, 3 分钟后行气管插管, 潮气量 7 ml/kg、呼吸频率每分钟 12 次。术中根据呼吸末二氧化碳分压调整潮气量与呼吸频率, 使其维持在 35~45 mmHg。术中维持输注丙泊酚 4~12 mg (kg·h), 并根据 BIS 调整用量, 使其维持 40~60; 瑞芬太尼 5~15 μ g (kg·h), 并根据血流动力学调整用量, 使血压、心率波动不超过 30%。术中按需追加罗库溴铵。手术结束前 30 分钟静脉给予舒芬太尼 0.1 μ g/kg 和缝合手术切口前采用 0.33% 罗哌卡因切口部位局部浸润麻醉进行术后镇痛。具体麻醉过程由不参与数据指标收集的临床麻醉医师实施。

3. 观察指标

术前记录病人年龄、性别、体重、平均动脉压情况; 术中记录病人麻醉时长、瑞芬太尼消耗量、舒芬太尼消耗量; 分别于手术麻醉前 (T1)、麻醉恢复后 30 min (T2) 取非输液侧肘静脉血 3 ml, 采用 ELISA 法测定血清 β -内啡肽 (β -endorphin, β -EP)、亮氨酸脑啡肽 (leuthine enkephalin, LEK) 和强啡肽 (dynorphin, DYN) 含量; 分别于手术麻醉前 (T1)、手术后 24 小时 (T3) 使用定量感觉检查 (quantitative sensory testing, QST) 法测定病人热痛阈、热耐痛阈、缺血痛阈、缺血耐痛阈和机械痛阈。上述观察指标由专职观察医师进行采集记录。

热痛测量方法: 使用 UGO 全自动热辐射刺激

* 基金项目: 山西省重点研发计划项目 (201903D321161); 2021 年山西省回国留学人员科研资助项目 (2021-170)

△ 通信作者 张林忠 zlz1974@139.com



仪, 设定红外线照射强度为 30, 时间上限为 60 s。嘱病人将非优势侧无名指远端指腹放置于测试台上并稍用力, 按下开始按钮机器开始加热, 记录受试者最初感到疼痛的时间, 即为热痛阈值; 受试者无法忍受疼痛并将手挪开的时间, 即为热耐痛阈值。

缺血痛测量方法: 使用手动式血压计, 测试前嘱受试者锻炼非优势侧手臂 2 分钟, 将袖带置于肘横纹上 2 cm 处, 以 10 mmHg/s 的速度缓慢加压直到病人感到出现压痛 (上限 250 mmHg), 即为缺血痛阈值; 以 10 mmHg/s 的速度缓慢加压至 200 mmHg, 保持袖带充气, 直到出现无法忍受的疼痛时所持续的时间 (s), 即为缺血耐痛阈值。

机械痛测量方法: 使用 von Frey 纤毛测定工具, 将纤毛丝垂直置于受试者非优势侧上臂内侧, 用手缓慢加压至纤毛丝弯曲, 持续 5 s, 记录受试者刚开始感到疼痛的纤毛丝型号, 即为机械痛阈值。上述方法均 3 次测量取平均值。

4. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析, 计量资料符合正态分布者以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 组内采用配对 t 检验; 不符合正态分布者以中位数 (四分位间距) [M(Q)] 表示, 组内比较采用配对秩和检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。进行相关性分析时, 符合正态分布资料采用 Pearson 相关分析; 不符合正态分布资料采用 Spearman 偏相关分析。分析痛觉敏感度及瑞芬太尼消耗量影响因素时采用多因素线性回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 病人一般情况

例数	性别 (男/女)	平均动脉压 (mmHg)	年龄 (岁)	体重 (kg)	舒芬太尼用量 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	瑞芬太尼用量 $\mu\text{g} (\text{kg} \cdot \text{min})$
66	26/40	93.14 $\pm$ 7.63	55 (8.75)	66.25 (14.45)	1.04 $\pm$ 0.13	9.08 $\pm$ 1.81

表 2 麻醉前后血清 EOP 含量变化

类型	T1	T2
β -EP (ng/ml)	8.15 $\pm$ 2.07	7.45 $\pm$ 1.79*
LEK (pg/ml)	24.52 $\pm$ 5.88	19.80 $\pm$ 4.53***
DYN (pg/ml)	246.79 $\pm$ 66.35	200.17 $\pm$ 59.30***

* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, 与术前相比

表 3 麻醉前后痛觉敏感度变化

类型	T1	T3
热痛阈 (s)	27.60 $\pm$ 9.98	23.4 $\pm$ 8.92*
热耐痛阈 (s)	40.81 $\pm$ 12.33	32.89 $\pm$ 14.21***
缺血痛阈 (mmHg)	103.24 $\pm$ 40.34	90.67 $\pm$ 35.71***
缺血耐痛阈 (s)	192.5 (145.5)	81.5 (98.25) ***
机械痛阈 (g)	60 (55)	15 (50) ***

* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, 与术前相比

结 果

1. 病人一般情况

试验共纳入病人 72 例, 其中 5 例病人因手术时长不足 1 小时或超过 3 小时不符合纳入标准被排除, 1 例因术后失访被排除, 最终纳入 66 例。所有病人一般情况见表 1。

2. 麻醉前后血清 EOP 含量变化

与 T1 比较, T2 时刻病人血清 β -EP、LEK、DYN 水平降低 (见表 2)。表明与术前相比, 病人术后内源性镇痛物质分泌受到抑制。

3. 麻醉前后痛觉敏感度变化

与 T1 相比较, T3 时病人热痛阈、热耐痛阈、缺血痛阈、缺血耐痛阈、机械痛阈明显降低 (见表 3)。表明与术前相比, 病人术后对疼痛耐受程度降低, 对痛觉更加敏感。

4. 麻醉前血清 EOP、痛觉敏感度与瑞芬太尼消耗量相关性分析及回归分析

Pearson 及 Spearman 相关分析结果显示 T1 时病人缺血痛阈、机械痛阈水平与 β -EP、LEK 水平呈显著正相关。

分别以 T1 缺血痛阈、机械痛阈为因变量, 以 T1 β -EP、T1 LEK、T1 DYN、年龄、体重、T1 平均动脉压为自变量进行多重线性回归分析, 结果表明 T1 时病人缺血痛阈、机械痛阈水平与 β -EP、LEK 水平呈显著正相关 (见表 4、5)。

Pearson 相关分析结果显示术中瑞芬太尼消耗



量与 T1 时病人 β -EP、LEK 水平、T1 缺血痛阈、机械痛阈水平呈显著正相关，与体重水平呈负相关。

以瑞芬太尼消耗量为因变量，以 T1 热痛阈、T1 热耐痛阈、T1 机械痛阈、T1 缺血痛阈、T1 缺血耐痛阈、T1 β -EP、T1 LEK、T1 DYN、年龄、体重、T1 MAP、舒芬太尼消耗量为自变量进行多元线性逐步回归分析，结果表明 T1 β -EP 水平与术中瑞芬太尼消耗量呈正相关（见表 6）。

讨 论

疼痛是一种机体适应性及保护性的系统，对于减少甚至避免有害性因素对机体造成伤害起到至关重要的作用。对于疼痛的评估目前缺乏客观、准确的评价指标，本研究通过对 EOP、疼痛敏感度以及瑞芬太尼用量之间相关分析，探讨可能用于疼痛评估及治疗的新思路。

EOP 在人体内分布广泛，主要来源于神经及免疫系统。在炎症反应中 EOP 水平可因炎症因子的

刺激而升高，研究表明炎症反应时 IL-4 作用于周围神经，导致巨噬细胞从促炎的 M1 型转变为具有抗炎作用的 M2 型，从而促进包括 β -EP、LEK、DYN 在内的 EOP 释放^[3]。本研究发现与麻醉前比较，麻醉后病人血清 EOP 水平明显降低，这可能是因为麻醉过程中使用了外源性阿片类药物，这类药物不仅可以阻止 β -EP 等 EOP 的产生、削弱下调 μ 阿片受体的功能，还可以抑制炎症反应的发生^[4]。此外，苯二氮草类药物的使用同样可以抑制 β -EP 的分泌^[5]。

本研究表明全身麻醉病人术后痛阈及耐痛阈均较术前有所降低，即病人发生了痛觉过敏。在使用瑞芬太尼后，钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 活化磷酸化增强 Ca^{2+} 信号传递，引起脊髓中 NMDA 受体亚基的膜运输加强，NMDA 受体介导的峰值电流幅度增强，导致痛觉过敏发生^[6]。手术创伤可促进炎症反应的发生，免疫细胞通过释放可溶性因子与脊髓背角 II 层的钙结合蛋白神经元增强痛觉信号的传递均可促进外周伤害性感受器的敏化^[7]。此外内源性 DYN 也可通过降低 μ 阿片受体的表达及促进

表 4 多元线性回归分析 T1 缺血痛阈影响因素

	未标准化系数		标准化系数	<i>t</i>	<i>P</i>	β 的 95% 置信区间	
	β	标准错误	β			下限	上限
常量	-27.246	15.956		-1.708	0.093	-59.174	4.681
体重	0.047	0.080	0.053	0.590	0.557	-0.113	0.208
年龄	0.167	0.118	0.131	1.425	0.159	-0.068	0.403
T1 β -EP	2.157	0.467	0.447	4.621	0.000	1.223	3.090
T1 LEK	0.799	0.162	0.471	4.948	0.000	0.476	1.123
T1 DYN	0.000	0.014	-0.001	-0.006	0.996	-0.028	0.028
T1 MAP	0.059	0.119	0.045	0.459	0.622	-0.179	0.296

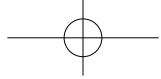
表 5 多元线性回归分析 T1 机械痛阈影响因素

	未标准化系数		标准化系数	<i>t</i>	<i>P</i>	β 的 95% 置信区间	
	β	标准错误	β			下限	上限
常量	-128.541	105.769		-1.215	0.229	-340.185	83.103
体重	-0.748	0.532	-0.139	-1.405	0.165	-1.812	0.317
年龄	-0.038	0.779	-0.005	-0.049	0.961	-1.597	1.521
T1 β -EP	11.208	3.093	0.385	3.623	0.001	5.018	17.398
T1 LEK	3.861	1.071	0.372	3.563	0.001	1.673	5.959
T1 DYN	0.088	0.091	0.097	0.961	0.341	-0.095	0.271
T1 MAP	0.363	0.786	0.046	0.462	0.646	-1.209	1.936

Pearson 及 Spearman 相关分析结果显示 T1 时病人缺血耐痛阈、热痛阈、热耐痛阈水平与年龄、体重、 β -EP、LEK、DYN 水平无明显相关。

表 6 多元线性逐步回归分析瑞芬太尼消耗量影响因素

	未标准化系数		标准化系数	<i>t</i>	<i>P</i>	β 的 95% 置信区间	
	β	标准错误	β			下限	上限
常量	4.833	0.738		6.548	0.000	3.359	6.308
T1 β -EP	0.521	0.088	0.595	5.929	0.000	0.345	0.696



P 物质的释放而诱导痛觉过敏的发生^[8]。

围手术期痛觉敏感度的变化可能与血清 EOP 水平有关。本研究表明术前机械痛阈与血清 β -EP、LEK 水平呈正相关。受累神经周围累积的 T 淋巴细胞可通过 β -EP 激活局部阿片受体以减轻机械痛觉过敏^[9]，且 T 细胞与 β -EP 表达呈正相关；应用 MOR 和 DOR 激动剂均可减轻机械痛觉过敏，此效应既与降低 C 神经纤维末梢痛觉感受器的敏感性有关，也与抑制神经胶质细胞源性营养因子和神经生长因子有关^[10]；而 LEK/GABA 则参与脑干-脊髓下行抑制回路对机械痛阈的调制^[11]。缺血痛主要与肌肉组织无氧代谢产生乳酸等酸性代谢物堆积有关，可激活肌组织中类 A δ 及 C 神经纤维末梢感受器受体及酸敏感性离子通道。本研究表明术前缺血痛阈与血清 β -EP、LEK 水平呈正相关，可能与激动阿片受体降低 A δ 及 C 神经纤维末梢兴奋性突触后电流^[12]和增加疼痛耐受有关。本研究未观察到术前热痛阈与 EOP 之间存在相关性，这与 Ahn 等^[13]研究结果一致。Duan 等^[14]观察到热痛刺激主要激活脊髓背角椎板 I/II 层和 V 层的神经元放电，而机械痛刺激主要激活 II 层神经元放电，表明热痛与机械痛传导通路不同，这可能是热痛阈与 EOP 相关性不明显的原因。

关于术中瑞芬太尼用量与 β -EP 水平研究报道较少，本研究结果显示，手术中外源性阿片镇痛药瑞芬太尼用量与术前血清 β -EP 水平呈正相关，即术前血清 β -EP 水平越高，术中瑞芬太尼消耗量越高。 β -EP 主要通过激活周围感觉神经纤维或中枢神经系统中的 MOR 发挥镇痛作用^[15]。静息血清 β -EP 水平的增高与病人机械痛程度相关^[13,16]，Bruehl 等^[17]研究表明，静息 β -EP 升高提示内源性阿片肽镇痛作用降低，其机制可能是机体慢性疼痛刺激下释放 β -EP 持续作用于 MOR，使 G 蛋白偶联受体磷酸化、脱敏感及内化，表现为对内源性阿片药物耐受^[18]。近期研究表明，较低水平的内源性阿片肽预示着机体对吗啡的镇痛效果更好，吗啡需要量更低^[19]，这也佐证了本研究结果。已有研究证实病人基因型（如 OPRM1 基因 A118G 单核苷酸多态性）和表型因素可用于预测阿片类药物镇痛效果^[20]，而术前 β -EP 水平也可能成为手术病人疼痛敏感性及围手术期阿片类药物瑞芬太尼应用的预测因素。

本研究主要对术前 EOP、痛觉敏感性与瑞芬太尼消耗量进行了相关性分析，但样本量较少，未来需要扩大样本量进行更为深入的研究，来证实 EOP 在开发个体化镇痛药物算法方面的临床价值。

综上所述，全身麻醉手术可引起围手术期 EOP 水平降低、痛觉阈值降低，术前缺血痛阈、机械痛阈与血清 β -EP 及 LEK 呈正相关；术中瑞芬太尼消耗量与术前血清 β -EP 水平呈显著正相关。术前 β -EP 可能有助于指导手术病人围手术期个体化应用阿片类镇痛药，未来对于疼痛敏感性与围手术期镇痛管理仍需深入研究，为镇痛药个体化合理应用提供临床理论指导。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery[J]. Lancet (London, England), 2019, 393(10180):1537-1546.
- [2] Corder G, Castro DC, Bruchas MR, *et al.* Endogenous and exogenous opioids in pain[J]. Ann Rev Neurosci, 2018, 41:453-473.
- [3] Celik M, Labuz D, Keye J, *et al.* IL-4 induces M2 macrophages to produce sustained analgesia via opioids[J]. JCI Insight, 2020, 5(4): e133093.
- [4] Stephan BC, Parsa FD. Avoiding opioids and their harmful side effects in the postoperative patient: exogenous opioids, endogenous endorphins, wellness, mood, and their relation to postoperative pain[J]. Hawaii J Med Public Health, 2016, 75(3):63-67.
- [5] Chen ZY, Wang HQ, Xu WP, *et al.* Effect of intravenous general anaesthesia with epidural block on the expression of pre-endogenous opioid peptide genes[J]. J Int Med Res, 2014, 42(3):765-772.
- [6] Li SS, Zeng J, Wan XX, *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] 郁梅, 唐宗湘. 脊髓背角内参与机械性痛觉超敏的神经环路由损伤性质决定 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(6):410-412.
- [8] Vanderah TW, Gardell LR, Burgess SE, *et al.* Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioid antinociceptive tolerance[J]. J Neurosci, 2000, 20(18):7074-7079.
- [9] Labuz D, Celik MO, Zimmer A, *et al.* Distinct roles of exogenous opioid agonists and endogenous opioid peptides in the peripheral control of neuropathy-triggered heat pain[J]. Sci Rep, 2016, 6:32799.
- [10] Joseph EK, Levine JD. Mu and delta opioid receptors on nociceptors attenuate mechanical hyperalgesia in rat[J]. Neuroscience, 2010, 171(1):344-350.
- [11] François A, Low SA, Sypek EI, *et al.* A brainstem-spinal cord inhibitory circuit for mechanical pain mod-



- ulation by GABA and enkephalins[J]. *Neuron*, 2017, 93(4):822-839.e6.
- [12] Ikoma M, Kohno T, Baba H. Differential presynaptic effects of opioid agonists on Delta-and C-afferent glutamatergic transmission to the spinal dorsal horn[J]. *Anesthesiology*, 2007, 107(5):807-812.
- [13] Ahn H, La JH, Chung JM, *et al.* The relationship between β -endorphin and experimental pain sensitivity in older adults with knee osteoarthritis[J]. *Biol Res Nurs*, 2019, 21(4):400-406.
- [14] Duan B, Cheng L, Bourane S, *et al.* Identification of spinal circuits transmitting and gating mechanical pain[J]. *Cell*, 2014, 159(6):1417-1432.
- [15] He X, Huang L, Qiu S, *et al.* β -Endorphin attenuates collagen-induced arthritis partially by inhibiting peripheral pro-inflammatory mediators[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4):4014-4018.
- [16] Akintoye OO, Owoyele BV, Fabunmi OA, *et al.* Diabetic neuropathy is associated with increased pain perception, low serum beta-endorphin and increase insulin resistance among Nigerian cohorts in Ekiti State[J]. *Heliyon*, 2020, 6(7):e04377.
- [17] Bruehl S, Burns JW, Gupta R, *et al.* Do resting plasma β -endorphin levels predict responses to opioid analgesics? [J]. *Clin J Pain*, 2017, 33(1):12-20.
- [18] Petraschka M, Li S, Gilbert TL, *et al.* The absence of endogenous beta-endorphin selectively blocks phosphorylation and desensitization of mu opioid receptors following partial sciatic nerve ligation[J]. *Neuroscience*, 2007, 146(4):1795-1807.
- [19] Bruehl S, Burns JW, Morgan A, *et al.* The association between endogenous opioid function and morphine responsiveness: a moderating role for endocannabinoids[J]. *Pain*, 2019, 160(3):676-687.
- [20] Hwang IC, Park JY, Myung SK, *et al.* OPRM1 A118G gene variant and postoperative opioid requirement: a systematic review and meta-analysis[J]. *Anesthesiology*, 2014, 121(4):825-834.

• 消 息 •

中国医师协会 2022 年疼痛科医师年会通知

为进一步开展学术交流与合作,促进我国疼痛科专业医护人员临床技术水平的提高。由中国医师协会、中国医师协会疼痛科医师分会、《中国疼痛医学杂志》编辑部主办,山西省医师协会疼痛科医师分会承办,山西医科大学第一医院、中日友好医院协办的“中国医师协会 2022 年疼痛科医师年会”将于 2022 年 11 月在山西省太原市召开。

本次会议将为您提供展示最新研究成果或进展的平台,同时给您提供与疼痛相关研究领域的专家、学者面对面交流的机会,深入探讨疼痛学前沿理论和诊疗进展,共同推动疼痛医学的发展与进步。会议将设置学科建设与管理、临床技术应用与发展、癌痛、神经病理性疼痛、骨与关节疾病、脊柱内镜技术、青年医师论坛、疑难病例讨论等专题。大会组委会诚挚地邀请全国各地的疼痛科同道踊跃参加此次盛会!全程参会并通过考核者将授予国家级 I 类继续医学教育学分。

联系人:李水清 13521191662

孙永海 010-66938017 13552265533

任莉梅 010-82801705 13910566182

中国医师协会:李磊 010-63313681