

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2024.09.009

瑞芬太尼诱发痛觉过敏机制及防治策略的研究新进展 *

张瑾瑾^{1,2} 张达颖^{1,2 Δ}(¹ 南昌大学第一附属医院疼痛科, 南昌 330006; ² 江西省卫生健康委员会神经性疼痛重点实验室, 南昌 330006)

摘 要 瑞芬太尼具有起效快、半衰期短、长时间输注无蓄积等优点, 是临床工作中广泛应用的阿片类药物。瑞芬太尼除了在术中发挥镇痛作用, 还可导致术后机体对疼痛敏感性增高, 即瑞芬太尼诱发痛觉过敏 (remifentanil-induced hyperalgesia, RIH), 严重影响病人术后恢复及生活质量。RIH 的发生发展机制错综复杂, 涉及受体功能失调、离子通道改变以及神经炎症等诸多因素。本文就 RIH 发生机制及防治策略的研究进展进行综述, 旨在为今后分子机制研究及临床诊疗策略提供理论参考。

关键词 瑞芬太尼; 痛觉过敏; 机制; 防治策略

Recent progress in research on mechanisms and preventive strategies for remifentanil-induced hyperalgesia *

ZHANG Jin-jin^{1,2}, ZHANG Da-ying^{1,2 Δ}(¹ Department of Pain Medicine, The First Affiliated Hospital, Jiangxi Medical College, Nanchang University, Nanchang 330006, China; ² Key Laboratory of Neuropathic Pain (the First Affiliated Hospital of Nanchang University), Healthcare Commission of Jiangxi Province, Nanchang 330006, China)

Abstract Remifentanil is an opioid medicine, which widely used in clinical practice due to its rapid onset, short half-life, and lack of accumulation with prolonged infusion. Apart from its analgesic effect during surgery, remifentanil can also increase postoperative pain sensitivity, which is known as remifentanil-induced hyperalgesia (RIH). RIH has an significant affect on patients' postoperative recovery and quality of life. The mechanisms of the development of RIH are complex and intricate. This article reviews recent progress in the understanding of the mechanisms and preventive strategies for RIH, aiming to provide theoretical references for future molecular mechanism research and clinical treatment strategies.

Keywords remifentanil; hyperalgesia; mechanisms; preventive strategies

瑞芬太尼是一种超短效 μ 阿片受体激动剂, 于 2003 年在国内获批上市, 适应证为“全身麻醉诱导和全身麻醉中维持镇痛”。瑞芬太尼具有起效快、半衰期短、清除快、无蓄积及代谢不经肝肾功能代谢等独特优势, 广泛应用于临床。然而, 瑞芬太尼在术中发挥镇痛作用后还可增加疼痛敏感性, 即瑞芬太尼诱发痛觉过敏 (remifentanil-induced hyperalgesia, RIH), 这与其治疗初衷相悖^[1]。RIH 是一种疼痛敏化的状态, 表现为疼痛阈值下降, 刺激-疼痛曲线左移, 即同等强度刺激可诱发更为强烈的疼痛感觉^[2]。目前 RIH 发生机制尚不十分清楚, 涉及受体功能失调、离子通道改变以及神经炎症

等多因素的复杂病理生理过程。近年来随着神经科学领域的迅速发展, RIH 的机制研究在细胞及分子水平取得了新的进展。深入理解 RIH 的发生机制不仅能加强对疼痛的认识, 也为临床实践提供指导, 有助于改善病人的疼痛管理和生活质量。本文就 RIH 的发生机制及防治策略进行综述, 旨在为临床工作中优化阿片类药物的使用提供一定的理论依据。

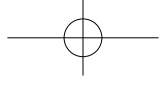
一、RIH 的发生机制

1. NMDA 受体激活

N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA) 受体是一种谷氨酸受体, 参与调节

* 基金项目: 国家重点研发计划“主动健康和人口老龄化科技应对重点专项”(2022YFC3602202); 江西省研究生创新专项基金(YC2022-B061)

Δ 通信作者 张达颖 zdysino@163.com



神经元轴突和树突发育及突触可塑性^[3]。瑞芬太尼可直接激活 NMDA 受体, 增加突触后膜钙离子通透性, 导致大量钙离子内流, 激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 及钙/钙调蛋白依赖性蛋白酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) 使 NMDA 受体亚基磷酸化, 进而增高 NMDA 受体兴奋性并增加钙离子内流, 钙离子内流又可进一步活化 PKC 及 CaMKII, 形成一种正反馈进而介导 RIH 的发生^[4]。此外, NMDA 受体的异常激活和伤害感受性 C 纤维与脊髓背角神经元之间突触传递的长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 在 RIH 中也起着关键作用^[5]。瑞芬太尼增强 NMDA 受体兴奋性具有浓度依赖性, 电生理记录结果显示 NMDA 诱发电流的幅度增强, 即使在离体脊髓片被冲洗 40 min 后仍保持不变^[6], 这在一定程度上可以解释临床工作中停用瑞芬太尼数小时甚至数天后仍可诱发 RIH 的现象。因此, 抑制 NMDA 通路或许对于 RIH 的防治起到一定积极作用。

2. AMPA 受体激活

α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA) 受体是由谷氨酸受体 1~4 四个亚基组成的四异聚体, 主要介导中枢神经系统快速兴奋性突触传递。Kalirin-7 是成熟神经系统中主要的 Kalirin 亚型, 参与调节 AMPA 受体的转运和神经元树突棘的可塑性^[7]。有研究报道称脊髓蛋白激酶 M ζ 可通过 Kalirin-7 过表达调节 AMPA 受体转运并增加树突棘数量, 进而诱发痛觉过敏^[8]。而褪黑素可抑制 AMPA 受体和 Kalirin-7 的蛋白表达, 改善神经元树突棘可塑性进而降低 RIH^[9]。此外, 近年来研究发现特异性敲降大鼠脊髓背根神经节中跨膜蛋白 16C 可上调 AMPA 受体的表达, 增加神经元兴奋性, 进而加重 RIH^[10]。

3. TRPV1 受体上调

瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 是一种电压门控钙离子通道, 可被热刺激、辣椒素、内啡肽等多种调控因子激活, 参与调控伤害感受器功能及神经炎症等。瑞芬太尼可介导背根神经节及脊髓背角中 TRPV1 受体的上调, 促进小胶质细胞释放炎症因子 TNF- α , 进而加剧疼痛诱发痛觉过敏^[11]。

4. T 型钙离子通道激活

T 型钙离子通道又称低电压激活的钙通道, 可以在较弱的去极化刺激下激活, 具有低电压激活、快速失活的特点, 这种门控特性使其在细胞膜发生

轻微去极化的情况下导致通道开放, 是细胞在接近静息电位状态时胞内钙离子的重要来源。近年有研究发现^[12], 瑞芬太尼通过上调丘脑腹后外侧核谷氨酸能神经元 (VPL^{Glu}) 中 T 型钙离子通道依赖性爆发性放电, 激活初级躯体感觉皮质谷氨酸能神经元 (S1HL^{Glu}), 从而诱导 RIH。术前抑制 VPL^{Glu} 神经元 T 型钙离子通道依赖的簇状放电或化学抑制投射到 S1HL 的 VPL^{Glu} 神经末梢活动, 均可以消除 RIH 模型小鼠 S1HL^{Glu} 神经元兴奋性的增加, 进而缓解 RIH。该研究结果揭示了离子通道介导的 RIH 神经回路基础, 为 RIH 防治提供了新的思路。

5. ERK1/2 信号通道激活

细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 是真核细胞内重要的信号传导激酶, 与 p38 激酶同属于丝裂原活化蛋白激酶家族^[13]。ERK1/2 参与脊髓痛觉信号调制, 是引起慢性疼痛过敏的关键因素^[14]。瑞芬太尼通过激活脊髓背角中 ERK1/2 信号通路, 抑制脊髓 κ 阿片受体功能, 增加脊髓背角中突触结构可塑性变化, 进而介导 RIH 的发生^[15]。此外, 有研究报道 RIH 模型大鼠脊髓背角中神经元、星形胶质细胞以及小胶质细胞内磷酸化 ERK1/2 表达均上调, 而鞘内注射丙戊茶碱可抑制磷酸化 ERK1/2 的表达, 进而缓解 RIH^[16]。

6. 小胶质细胞活化

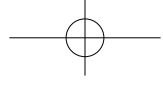
小胶质细胞是一种神经胶质细胞, 当外界伤害性刺激作用于机体时, 小胶质细胞活化并与星形胶质细胞及神经元产生相互作用, 诱导神经炎症的发生, 进而易化疼痛信号的传导^[17]。小胶质细胞活化后可分泌多种神经活性因子并增加 Toll 样受体表达, 增强突触的兴奋性进而促进痛觉过敏^[18]。此外, 近期研究发现小胶质细胞可介导钾氯共转运体下调, 导致细胞内氯离子增加并降低抑制性信号输入, 进而可选择性增强脊髓痛觉回路的输出导致痛觉过敏^[19]。RIH 状态下, 脊髓小胶质细胞可表现出明显的 M1 极化, 进而介导瑞芬太尼诱发痛觉过敏的发生^[20]。此外, 一项 RIH 模型大鼠的研究提示, 脊髓小胶质细胞活化后可增加趋化因子 CCL21 的表达, 进而介导 RIH 的发生^[21]。

二、RIH 防治策略

1. 药物干预

瑞芬太尼在输注过程中可减轻疼痛和机械性痛敏, 但在停药后可诱发痛觉过敏, 而给予药物干预后可在一定程度上缓解 RIH。

(1) NMDA 受体拮抗剂: 氯胺酮是非竞争性 NMDA 受体拮抗剂, 主要通过缩短 NMDA 受体通



道开放时间和降低 NMDA 受体通道开放频率而发挥镇痛及抗抑郁作用^[22]。Koppert 等^[23]的一项临床试验发现以 5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 速率持续泵注氯胺酮 30 min 可有效降低 RIH 的程度及痛敏面积。此外, Kwon 等^[24]对乳房切除术病人给予小剂量氯胺酮, 继而以 3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 泵注, 结果发现氯胺酮可明显缓解 RIH。然而 Leal 等^[25]的一项临床报道显示, 择期行胆囊切除术病人给予 5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 氯胺酮并不能有效缓解静脉输注 0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 瑞芬太尼所诱发的痛觉过敏。目前多数临床研究支持小剂量氯胺酮可有效缓解 RIH, 由于试验对象、手术方式、给药方式及给药剂量等存在诸多差异, 可能对结果产生一定的影响。有研究报道 RIH 模型小鼠中 CaMKII α 及 NMDA 受体磷酸化水平明显上调, 而给予氯胺酮可阻断 CaMKII α 及 NMDA 受体磷酸化进而缓解 RIH^[26,27]。氯胺酮因存在急性精神不良反应在一定程度上限制了其在临床上的广泛应用, 但近年来研究发现小剂量氯胺酮在发挥抗痛觉过敏及抗抑郁作用的同时其不良反应也减轻了。

(2) α_2 受体激动剂: 右美托咪定是一种高度选择性 α_2 受体激动剂, 作用于脑干蓝斑核内的 α_2 受体, 抑制突触前膜 P 物质等伤害性肽类释放, 此外可引起神经细胞膜的超极化, 进而抑制脊髓后角向大脑传递疼痛信号。右美托咪定还可以减少痛觉过敏, 降低术后疼痛评分, 并减少阿片类药物的使用^[28]。临床研究显示给予首剂量右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后再予以 0.7 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 剂量持续泵注, 可明显减轻大剂量瑞芬太尼引起的术后痛觉过敏, 且不增加术后不良反应^[29]。动物实验表明, RIH 模型大鼠中脊髓 N-甲基-D-天冬氨酸受体亚型 2B (N-methyl-D-aspartate receptor subtype 2B, NR2B) 磷酸化增加, 而给予右美托咪定可降低脊髓 NR2B 磷酸化水平进而缓解 RIH^[30]。离体电生理记录显示, 瑞芬太尼可通过激活 NMDA 受体使微小兴奋性突触后电流振幅增大、频率增高, 而右美托咪定可减弱瑞芬太尼引起的 NMAD 受体功能增强^[31], 这可能是右美托咪定预防 RIH 的潜在机制。

(3) 非甾体抗炎药: 非甾体抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs) 主要通过抑制环氧合酶 (cyclooxygenase, COX), 减少炎症介质前列腺素合成, 从而发挥解热、镇痛及消炎作用。RIH 状态中, 脊髓背角中 COX2 表达上调, 而给予 COX2 抑制剂可逆转 RIH 的发生^[32]。Troster 等^[33]一项临床研究发现, 预防性使用选择性 COX2 抑制剂帕瑞昔布可有效减少瑞芬太尼引起的痛觉过敏, 而在停

用瑞芬太尼后给药并不能有效缓解 RIH, 这提示选择性 COX2 抑制剂改善 RIH 可能与前列腺素是否已经造成中枢敏化密切相关。NSAIDs 类药物可在一定程度上预防 RIH, 但当 RIH 已发生其治疗效果较为有限, 常需协同其他药物方可产生治疗作用, 具体机制需进一步研究。

(4) 阿片受体拮抗剂: 纳洛酮是临床中常用的阿片受体拮抗药, 通过竞争性结合阿片受体起作用, 主要对 μ 受体有强大亲和力。Aguado 等^[34]在 RIH 动物模型中发现给予极小剂量纳洛酮 0.17 $\text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 可有效阻断大鼠尾静脉持续泵注 4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 瑞芬太尼所诱发的痛觉过敏, 同时并不影响对于阿片类药物的耐受性。Koo 等^[35]发现给予小剂量 0.05 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 纳洛酮可有效缓解 RIH, 同时并不影响疼痛治疗效果, 其机制可能与 μ 阿片受体上调有关。此外, 一项 RIH 模型大鼠的研究显示纳洛酮可通过抑制脊髓 NLRP3 炎症小体的表达, 降低 NMDA 受体的磷酸化, 进而缓解 RIH^[36]。

2. 非药物干预

药物干预策略已被证实可有效缓解 RIH, 但治疗药物在一定程度上给病人增加了额外的肝肾功能负担, 并且一些药物的不良反应也限制了其临床用药, 因此积极探索非药物干预缓解 RIH 同样具有意义。

(1) 调整输注方式: 长时间输注瑞芬太尼可增加 RIH 的发生率, 持续输注瑞芬太尼超 2 小时, RIH 的发生率为 32.7%, 且累计输注量超 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, RIH 发生率可达 41.8%^[37]。RIH 常由于突然停用瑞芬太尼所致, 逐步减少瑞芬太尼剂量可以有效提高病人术后机械痛阈值^[38]。瑞芬太尼突然撤药可增强大鼠脊髓突触的 LTP, 而逐步降低瑞芬太尼输注速率直至停药并未观察到 LTP 的明显变化, 提示 LTP 的增强可能是 RIH 的潜在机制^[39,40]。

(2) 电针治疗: 电针对于疼痛治疗效果确切, 且具有快速、便捷及安全等优势^[41,42]。电针刺激环跳穴和阳陵泉穴可以减轻瑞芬太尼引起的术后痛觉过敏, 其机制可能是通过降低白细胞分化抗原及炎症因子的表达抑制脊髓小胶质细胞活化, 进而缓解 RIH^[43]。

(3) 其他: Echevarria 等^[44]一项临床研究发现, 择期行开放式鼻中隔成形术的病人中, 术中给予 70% N_2O 可有效降低术后 RIH 的发生。选择性敲除小鼠一氧化氮合酶基因可显著缓解术后 RIH 的程度, 提示一氧化氮酶在一定程度上参与了 RIH 的发生^[45]。此外, Braulio 等^[46]的临床试验结果显示经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation,

tDCS) 丘脑皮质区域可在一定程度上缓解 RIH, 这为不依赖药物干预 RIH 提供了新的思路。

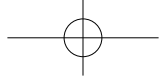
三、总结与展望

瑞芬太尼在术中可较好发挥镇痛作用, 而术后常导致痛觉过敏, 这在一定程度上限制了其进一步推广与应用。瑞芬太尼自身独特药代动力学特性可能是 RIH 发生的关键, 在瑞芬太尼代谢前适当衔接中长效阿片类药物可能是预防 RIH 的有效策略。此外, 近年来随着神经科学技术的快速更新迭代, 瑞芬太尼诱发痛觉过敏的机制探索已由分子水平逐步上升至神经细胞及环路水平, 更多中枢神经细胞、胶质细胞以及神经环路参与介导 RIH 的发生机制将被抽丝剥茧, 靶细胞及靶基因精准调控有望成为新型研究手段。相信在不远的未来, 瑞芬太尼将发挥出更优镇痛效能、更少不良反应, 加速推进舒适化医疗, 更好地为临床服务。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Dello Russo C, Di Franco V, Tabolacci E, *et al.* Remifentanyl-induced hyperalgesia in healthy volunteers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Pain*, 2024, 165(5):972-982.
- [2] Koponen ME, Forget P. Pharmacological interventions for opioid-induced hyperalgesia: a scoping review of preclinical trials[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(23):7060.
- [3] McNearney TA, Westlund K. N. Pluripotential GluN1 (NMDA NR1): functional significance in cellular nuclei in pain/nociception[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17):13196.
- [4] Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain[J]. *Science*, 2000, 288(5472):1765-1769.
- [5] Drdla R, Gassner M, Gingl E, *et al.* Induction of synaptic long-term potentiation after opioid withdrawal[J]. *Science*, 2009, 325(5937):207-210.
- [6] Zhao M, Joo DT. Enhancement of spinal N-methyl-D-aspartate receptor function by remifentanyl action at delta-opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance[J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(2):308-317.
- [8] Zhang L, Guo S, Zhao Q, *et al.* Spinal protein kinase mζeta regulates alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor trafficking and dendritic spine plasticity via kalirin-7 in the pathogenesis of remifentanyl-induced postincisional hyperalgesia in rats[J]. *Anesthesiology*, 2018, 129(1):173-186.
- [9] 吕晓敏, 陈红, 薛朝霞, 等. 褪黑素通过改善神经元树突棘可塑性在瑞芬太尼诱发大鼠痛觉过敏机制中的作用 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(9):1633-1638.
- [10] Li Y, Zhang L, Li J, *et al.* A role for transmembrane protein 16C/Slack impairment in excitatory nociceptive synaptic plasticity in the pathogenesis of remifentanyl-induced hyperalgesia in rat[J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37(5):669-683.
- [12] Jin Y, Mao Y, Chen D, *et al.* Thalamocortical circuits drive remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(24):e158742.
- [13] Hirashima T, Hino N, Aoki K, *et al.* Stretching the limits of extracellular signal-related kinase (ERK) signaling-Cell mechanosensing to ERK activation[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2023, 84:102217.
- [14] Zhen W, Zhen H, Wang Y, *et al.* Mechanism of ERK/CREB pathway in pain and analgesia[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16:1156674.
- [15] 陈岗, 李晶晶, 宋凤香, 等. ERK/c-Fos 信号通路调控 KOR 在瑞芬太尼诱发痛觉过敏中的作用 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(12):897-904.
- [16] 金旭, 石翊飒, 张东, 等. 丙戊茶碱对趾部切口痛大鼠脊髓 ERK1/2 磷酸化的影响 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(5):331-337.
- [17] Sanz-Gonzalez M, Zhang J. Our understanding of microglia involvement in neuropathic pain has expanded[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 118:190-191.
- [18] Sun Y, Zhang W, Liu Y, *et al.* Intrathecal injection of JWH015 attenuates remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia by inhibiting activation of spinal glia in a rat model[J]. *Anesth Analg*, 2014, 118(4):841-853.
- [19] Tansley S, Gu N, Guzman AU, *et al.* Microglia-mediated degradation of perineuronal nets promotes pain[J]. *Science*, 2022, 377(6601):80-86.
- [20] Liu X, Cai H, Peng L, *et al.* Microglial Nrf2/HO-1 signaling gates remifentanyl-induced hyperalgesia via suppressing TRPV4-mediated M1 polarization[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 214:87-100.
- [21] Wang C, Li Q, Jia Z, *et al.* Spinal caspase-6 contributes to remifentanyl-induced hyperalgesia via regulating CCL21/CXCR3 pathway in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 721:134802.
- [22] Bloomfield A, Chan N, Fryml L, *et al.* Ketamine for chronic pain and mental health: regulations, legalities, and the growth of infusion clinics[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2023, 27(10):579-585.
- [23] Koppert W, Sittl R, Scheuber K, *et al.* Differential modulation of remifentanyl-induced analgesia and post-infusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans[J]. *Anesthesiology*, 2003, 99(1):152-159.
- [24] Kwon OS, Lee HJ, Yoon JY, *et al.* Intraoperative low dose ketamine reduce postoperative pain after combined anesthesia with propofol and remifentanyl in mastectomy patients[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2009, 57(5):604-609.



- [25] Leal PC, Salomao R, Brunialti MK, *et al.* Evaluation of the effect of ketamine on remifentanyl-induced hyperalgesia: a double-blind, randomized study[J]. *J Clin Anesth*, 2015, 27(4):331-337.
- [26] Qi F, Liu T, Zhang X, *et al.* Ketamine reduces remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia mediated by CaMKII-NMDAR in the primary somatosensory cerebral cortex region in mice[J]. *Neuropharmacology*, 2020, 162:107783.
- [27] Wang J, Feng Y, Qi Z, *et al.* The role and mechanism of esketamine in preventing and treating remifentanyl-induced hyperalgesia based on the NMDA receptor-CaMKII pathway[J]. *Open Life Sci*, 2024, 19(1):20220816.
- [28] 黄晓玲, 邹毅, 单文燕, 等. 不同剂量右美托咪定对瑞芬太尼诱发的术后痛觉过敏影响 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(9):655-658.
- [29] Wu Z, Yu J, Lin Q, *et al.* Effects of an intraoperative intravenous bolus dose of dexmedetomidine on remifentanyl-induced postinfusion hyperalgesia in patients undergoing thyroidectomy: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Anesth Analg*, 2021, 132(2):320-328.
- [30] Zheng Y, Cui S, Liu Y, *et al.* Dexmedetomidine prevents remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and decreases spinal tyrosine phosphorylation of N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit[J]. *Brain Res Bull*, 2012, 87(4-5):427-431.
- [32] Peng Y, Zang T, Zhou L, *et al.* COX-2 contributed to the remifentanyl-induced hyperalgesia related to ephrinB/EphB signaling[J]. *Neurol Res*, 2019, 41(6):519-527.
- [33] Troster 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.
- [34] Aguado D, Abreu M, Benito J, *et al.* Effects of naloxone on opioid-induced hyperalgesia and tolerance to remifentanyl under sevoflurane anesthesia in rats[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(5):1160-1169.
- [35] 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.
- [36] Yuan Y, Zhao Y, Shen M, *et al.* Spinal NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 β release and contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia by regulating NMDA receptor NR1 subunit phosphorylation and GLT-1 expression in rats[J]. *Mol Pain*, 2022, 18:17448069221093016.
- [37] 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.
- [38] Luo M, Han X, Li H, *et al.* Effects of remifentanyl gradual withdrawal combined with postoperative infusion on postoperative hyperalgesia in patients undergoing laparoscopic hysterectomy: a factorial design, double-blind, randomized controlled trial[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18:583-595.
- [39] Comelon M, Raeder J, Stubhaug A, *et al.* Gradual withdrawal of remifentanyl infusion may prevent opioid-induced hyperalgesia[J]. *Br J Anaesth*, 2016, 116(4):524-530.
- [40] Ruscheweyh R, Wilder-Smith O, Drdla R, *et al.* Long-term potentiation in spinal nociceptive pathways as a novel target for pain therapy[J]. *Mol Pain*, 2011, 7:20.
- [41] Xu Y, Zhu X, Chen Y, *et al.* Electroacupuncture alleviates mechanical allodynia and anxiety-like behaviors induced by chronic neuropathic pain via regulating rostral anterior cingulate cortex-dorsal raphe nucleus neural circuit[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(12):4043-4058.
- [42] Faria M, Teixeira M, Pinto MJ, *et al.* Efficacy of acupuncture on cancer pain: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Integr Med*, 2024, 22(3):235-244.
- [43] Xie Y, Ma J, Wang D, *et al.* Electro-acupuncture stimulation prevents remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia by suppressing spinal microglia in rats[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(1):353-359.
- [44] Echevarria G, Elgueta F, Fierro C, *et al.* Nitrous oxide (N₂O) reduces postoperative opioid-induced hyperalgesia after remifentanyl-propofol anaesthesia in humans[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(6):959-965.
- [45] Celerier E, Gonzalez JR, Maldonado R, *et al.* Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase[J]. *Anesthesiology*, 2006, 104(3):546-555.
- [46] Braulio G, Passos SC, Leite F, *et al.* Effects of transcranial direct current stimulation block remifentanyl-induced hyperalgesia: a randomized, double-blind clinical trial[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:94.