

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2025.09.007

基于前瞻性队列建立与验证骨科术后慢性疼痛的预测模型 *

宋子扬¹ 罗浩威² 贺毅² 江惠珍¹ 李咏梅^{1△}
(广州医科大学附属第五医院¹药学部; ²骨科, 广州 510700)

摘要 目的: 基于前瞻性设计, 开发与验证适用于不同骨科术式的慢性术后疼痛 (chronic post-surgical pain, CPSP) 预测模型。**方法:** 选取 2023 年 7 月至 2024 年 5 月在广州医科大学附属第五医院行择期骨科手术的成年病人。采用多因素 logistic 回归建立 CPSP 预测模型, 通过自举法与验证集进行模型的内外验证。**结果:** 共 298 例病人纳入分析, 以先入组的 200 例作为训练集, 后入组的 98 例作为验证集, 两数据集中分别有 104 例 (52%) 和 50 例 (51%) 发生了 CPSP。所得 CPSP 预测模型在内外验证中的 ROC 曲线下面积分别为 0.781 (95% CI: 0.692-0.922) 和 0.822 (95% CI: 0.739-0.905), 提示模型具有良好的区分度。模型的校准曲线在内外验证中均接近对角线, 提示预测风险与实际风险具有良好的一致性。模型的决策分析曲线高于极端曲线, 提示基于模型的干预具有临床获益。模型共包含 5 个预测因子, 分别为术前 DN4 评分、术后首日疼痛的最严重程度、术后首日的 DN4 评分、术后住院天数和围手术期使用科博肽辅助镇痛。**结论:** 本研究建立并验证了适用于不同骨科术式的 CPSP 预测模型, 可用于早期识别 CPSP 的风险病人。研究首次发现围手术期使用科博肽辅助镇痛为 CPSP 的风险因素之一, 其与 CPSP 的关系有待进一步研究。

关键词 骨科; 慢性术后疼痛; 预测模型; 前瞻性队列; 科博肽

Development and validation of a prediction model for chronic post-surgical pain in orthopedic surgery based on a prospective cohort study *

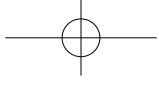
SONG Zi-yang¹, LUO Hao-wei², HE Yi², JIANG Hui-zhen¹, LI Yong-mei^{1△}

(¹ Department of Pharmacy; ² Department of Orthopedics, the Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510700, China)

Abstract Objective: Based on a prospective design, a predictive model for chronic post-surgical pain (CPSP) was developed and verified for different orthopedic surgery types. **Methods:** Subjects were selected from adult patients who underwent elective orthopedic surgery at the Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from July 2023 to May 2024. Multivariate logistic regression was used to establish a CPSP prediction model, and the model was internally and externally validated by bootstrapping and validation sets. **Results:** A total of 298 patients were included in the formal analysis; the first 200 enrolled cases were designated as the training set, with the subsequent 98 cases allocated to the validation set. CPSP developed in 104 cases (52%) within the training cohort and 50 cases (51%) in the validation cohort. The areas under the ROC curve of the obtained CPSP prediction model in the internal and external validation were 0.781 (95% CI: 0.692-0.922) and 0.822 (95% CI: 0.739-0.905), indicating that the model had good distinction. The calibration curve of the model was close to the diagonal in both internal and external validation, indicating that the predicted risk was well consistent with the actual risk. The decision curve of the model was higher than the extreme curve, suggesting that model-based interventions had clinical benefits. The model contained 5 predictors, namely preoperative DN4 score, worst pain on the POD1, DN4 score on the POD1, the number of days of postoperative hospitalization, and perioperative use of cobratide to assist analgesia. **Conclusion:** This study established and verified a CPSP

* 基金项目: 上海吴孟超医学科技基金会——广东省药学会外科药理学曼陀罗研究专项 (2022WKYX06)

△ 通信作者 李咏梅 747560265@qq.com



prediction model suitable for different orthopedic surgery procedures, which can be used to identify patients at risk of CPSP early. For the first time, the study found that perioperative use of cobratide is one of the risk factors for CPSP, and its relationship with CPSP needs further study.

Keywords orthopedic; chronic post-surgical pain; predictive model; prospective cohort; cobratide

慢性术后疼痛 (chronic post-surgical pain, CPSP) 是手术区域或相关部位自手术后出现或加重, 并在组织损伤愈合后持续存在, 持续时间至少为术后 3 个月的慢性疼痛^[1]。CPSP 在大多数手术中均有报告, 总发生率达 20.7%^[2], 不仅不利于病人的功能康复^[3], 带来较大的经济负担^[4], 还易伴发多种精神疾病^[5]。系统评价与网状荟萃分析^[6]显示, 普瑞巴林、静注利多卡因、氯胺酮或非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 对 CPSP 具有改善作用。CPSP 的风险因素包含病人的人口统计学资料、治疗过程与疼痛情况等^[7], 其中术后急性疼痛的最严重程度是 CPSP 一致的预测因素^[8], 科博肽、奈福泮和右美托咪定等治疗术后急性疼痛的辅助药物亦有望减少 CPSP 的发生。一项纳入了 50,523 例病人的研究显示骨科手术的术后首日疼痛强度最高^[9], 此外前瞻性研究发现骨科手术比其他术式更易发生 CPSP^[10]。因此, 及早识别与干预 CPSP 风险较高的病人显得尤为必要。

在外科手术的临床实践中, 预测模型用于预测干预后出现不良结局的风险, 如广泛使用的美国麻醉师协会 (American Society of Anesthesiologists, ASA) 的身体状况分类系统^[11], 可用于预测手术并发症和死亡率, 为麻醉医师的术前评估提供了帮助。构建可靠的骨科 CPSP 预测模型具有良好的成本效益, 可提供更客观的概率估计为临床防治的决策提供支持和帮助。根据成人 CPSP 预测模型的系统评价^[2], 现有模型的区分度从中等到良好, 受试者工作曲线下面积 (area under the receiver operator characteristic curve, AUC-ROC) 范围为 0.690 至 0.816。然而, 现有的骨科 CPSP 预测模型主要针对特定术式或人群进行, 包括腰椎手术^[12-14]、全膝关节置换术^[15,16]与老年病人骨科手术^[17], 难以直接推广至其他术式的病人。冯康平等^[18]建立了针对成年择期骨科手术病人的 CPSP 预测模型, 适用于不同骨科术式的病人, 但未对模型区分度和校准度进行评价, 缺乏内外部验证, 其预测性能受限。一些 CPSP 通用预测模型^[10,19,20]的样本包含了骨科手术, 但存在开发与验证队列中表现不一致、以骨科手术作为预测因子之一等局限, 其临床价值受限。因此, 目前尚缺少适用于不同骨科术式的 CPSP 预测模型为其疼痛管

理提供参考。本研究基于前瞻性设计, 对成年病人的骨科手术后疼痛情况开展调查, 开发与验证适用于不同骨科术式的多变量临床预测模型, 以期提高其 CPSP 的个体化预测。

方 法

1. 一般资料

本研究通过广州医科大学附属第五医院医学伦理委员会审核 (伦理批号 GYWY-L2023-89), 采用前瞻性、观察性队列设计, 并在中国临床试验注册中心注册 (注册号 ChiCTR2300074262)。获取知情同意后, 选取 2023 年 7 月至 2024 年 5 月在广州医科大学附属第五医院行择期骨科手术的成年病人。采用问卷调查和电子病历在手术前和术后首日获取其人口统计学、用药信息、疼痛情况等一般资料, 通过电话随访获取其 CPSP 发生情况。

纳入标准: ① 18 周岁及以上; ② 拟行骨科择期手术的住院病人; ③ ASA 身体状况分级 < IV; ④ 预计术后 3 个月内无需再次进行手术; ⑤ 3 个月内未同时参加药物或医疗器械临床研究。

排除标准: ① 有认知障碍而无法理解问卷内容或缺乏知情同意能力; ② 有生理障碍而无法进行语言交流; ③ 经研究者判断认为不适合参与本研究。

退出标准: ① 在手术后 3 个月内因各种原因再次进行手术; ② 研究期间不愿继续接受调查; ③ 因失访等原因结局指标缺失。

2. 样本量计算

现有研究最终确定的预测变量通常为 3~6 个^[2]。本研究候选预测变量共 27 个 (见表 1), 通过单因素分析筛选控制进入多因素分析的变量不超过 10 个, 根据 10EPV (Events Per Variable) 原则, 共需要 100 个二分类结局中观察数较少的结局以建立预测模型。大样本的队列研究显示骨科 CPSP 发生率接近 50%, 故本研究所需建模训练集样本量

$$= \frac{\text{拟进入多因素分析的变量} \times \text{EPV}}{1 - \text{结局阳性率}} = \frac{10 \times 10}{1 - 50\%} = 200,$$

所需验证集样本量为 100^[21]。

3. 研究终点

本研究以 CPSP 为终点。参考国际疼痛学会



表 1 候选预测变量的数据类型与定义
Table 1 Data types and definitions of candidate predictors

变量名 Variable	定义 Definition
性别 Gender	分为男性和女性
年龄 Age	病人年龄
体重指数 BMI	病人的身高和体重换算，体重指数 (body mass index, BMI) = kg/m ²
饮酒史 Drinking history	分为有或无饮酒史，饮酒史定义为调查前平均每日酒精摄入量超过 15 g，且持续 6 周及以上时间。戒酒不超过 3 个月仍定义为有饮酒史
吸烟史 Smoking history	分为有或无吸烟史，吸烟史定义为每日吸烟 1 支及以上，持续 3 个月及以上时间。戒烟不超过 1 年者仍定义为有吸烟史
配偶情况 Spouse	分为有或无
术前疼痛强度 Preoperative pain intensity	以数字分级评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分表示病人入院手术前 1 周内疼痛的平均程度 (0 = 无痛，10 = 可想象的最严重疼痛)，以静息或运动疼痛中较高的评分为术前疼痛强度
术前 DN4 评分 Preoperative DN4 score	通过神经病理性疼痛量表 (douleur neuropathique 4 questionnaire, DN4) 的前 7 项评估术前疼痛的神经病理性特征，满分为 7 分
术前阿片类药物的使用 Preoperative opioid use	分为是或否
术前 NSAIDs 的使用 Preoperative NSAIDs	分为是或否
手术部位术前疼痛 Preoperative pain at the surgical site	分为有或无，定义为手术部位术前疼痛强度 > 3
其他部位术前疼痛 Preoperative pain at the other site	分为有或无，定义为其他部位术前疼痛强度 > 3
术前慢性疼痛 Chronic pain before surgery	分为有或无，定义为术前疼痛强度 > 3 且疼痛持续时间长达 3 个月或更长时间
疼痛灾难化 Preoperative pain catastrophizing	分为有或无，疼痛灾难化定义为疼痛灾难化量表 (pain catastrophizing scale, PCS) ≥ 38 分
手术时长 Surgery duration	手术所用时间 (min)
手术术式 Surgical procedure	分为脊柱手术、关节置换术、手足手术 (除关节置换术以外在手骨与足骨开展的手术)、其他手术 (包括除前 3 种手术以外的韧带修补重建手术、骨折切开复位内固定手术、不涉及植入人工关节的关节成形术以及病损切除手术)
麻醉方式 Anesthesia method	分为全身麻醉、椎管内麻醉、神经阻滞和局部麻醉
ASA 分级 ASA level	分为 I-III 级
术中出血量 Intraoperative blood	术中出血毫升数
术后首日疼痛的最严重程度 Worst pain on POD1	术后第 1 日询问病人术后经历的最大疼痛，以 NRS 评分表示
术后首日的 DN4 评分 DN4 score on POD1	通过 DN4 量表的前 7 项评估疼痛的神经病理性特征，满分为 7 分
多模式镇痛情况 Perioperative multidrug analgesia	是否联用了不同作用机制的镇痛药物或镇痛技术
围手术期 NSAIDs 使用的时长 NSAIDs morethan 24 h	分为超过 24 h 或未超过 24 h
围手术期右美托咪定的使用 Perioperative dexmedetomidine	分为是或否
围手术期奈福泮的使用 Perioperative nefopam	分为是或否
围手术期科博肽的使用 Perioperative cobratide	分为是或否
术后住院天数 Postoperative hospital stay	术后住院天数

(International Association for the Study of Pain, IASP) 在 ICD-11 中对 CPSP 的最新定义^[1]，在病人术后 3 个月时进行随访，并将发生 CPSP 定义为：①近 1 周内运动或静息时的平均 NRS 评分 ≥ 1 分；②疼痛位于手术区域或相关部位；③疼痛在手术后出现或增加强度；④排除恶性肿瘤或慢性感染等其他原因。

4. 统计学分析

采用 SPSS 25.0 与 R 4.4.1 软件进行统计分析。

①缺失值处理：利用预测均值匹配法填补定量数据，利用 logistic 回归填补二分类数据，贝叶斯多分类回归填补多分类数据；②统计描述：对于计量资料，正态分布以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示，采用 *t* 检验进行单因素分析；偏态分布表示为中位数 (*M*) 和四分位数范围 (*P*₂₅-*P*₇₅)，采用非参数秩和检验进行差异分析。计数资料表示为构成比 (%)，差异比较采用 χ^2 检验。所有的统计检验均是双侧，*P* < 0.05

认为差异有统计学意义；③预测模型开发：将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素二元 logistic 回归，采用后退逐步法结合赤池信息量准则 (akaike information criterion, AIC) 确定最终进入模型的变量；④模型评估与验证：采用区分度、校准度和决策曲线分析等指标评估模型的有效性，采用自举法与验证队列进行模型的内外验证；⑤模型的呈现：通过风险概率公式与列线图呈现预测模型。

结 果

1. 研究流程

本研究于 2023 年 7 月至 2024 年 5 月共筛选 396 例拟行骨科择期手术的成年病人，入组 374 例，成功随访了 298 例并纳入正式分析，以先入组的 200 例病人作为训练集，后入组的 98 例作为验证集，研究流程图见图 1。

2. 一般资料与单因素分析

纳入分析的病人数据中，BMI 缺失 6 例 (2.01%)，术中出血量缺失 2 例 (0.67%)，已通过预定插补方案进行插补，其余变量无缺失。训练集与验证集中有 104 例 (52%) 和 50 例 (51%) 病人发生 CPSP。训练集与验证集之间术前疼痛强度、手术部位术前疼痛、手术时长、手术术式、术中出血量、围手术期右美托咪啶和奈福泮的使用差异有统计学意义 ($P = 0.01 \sim 0.045$ ，见表 2)，两数据集样本特征存在差异，可用于模型外推能力的验证。训练集中 CPSP 组与非 CPSP 组之间有 9 个预测变量的差异有统计学意义 ($P \leq 0.046$ ，见表 2)，分别为术前 DN4 评分、术前阿片类药物使用、手术部位术前疼痛、麻醉方式、术中出血量、术后首日疼痛的最严重程度、术后首日的 DN4 评分、围手术期科博肽的使用和术后住院天数。

3. 模型的建立

将上述单因素分析筛选所得变量纳入多因素分析，最终 CPSP 预测模型包含 5 个预测因子，分别为术前 DN4 评分、术后首日疼痛的最严重程度、术后首日的 DN4 评分、术后住院天数与围手术期科博肽的使用。各变量方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF) 均 < 10 (见表 3)，各变量间无多重线性关系。

4. 模型的评估与验证

CPSP 预测模型具有良好区分度与校准度，约登指数最大时预测概率截断值为 0.574，AUC-ROC 为 0.769 (95% CI: 0.705-0.834)，500 次自举法内部验证与外部验证的 AUC-ROC 分别为 0.781 (95% CI:

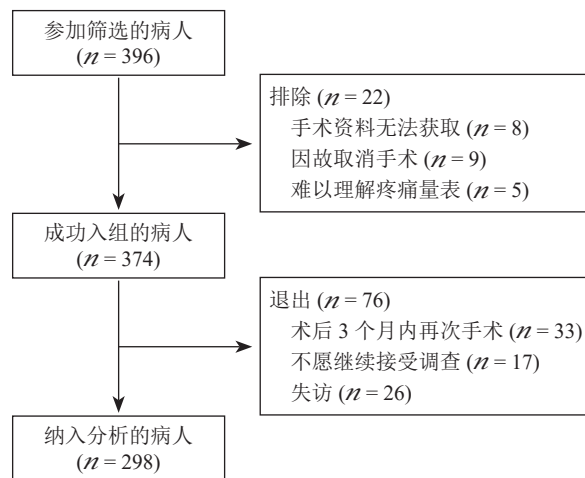


图 1 研究流程图

Fig. 1 Flowchart of cohort study

0.692-0.922) 和 0.822 (95% CI: 0.739-0.905) (见图 2A)；其校准曲线在内外部验证中均接近对角线，预测风险与实际发生风险的一致性较好 (见图 2B, 2C)；各项模型混淆指标均 > 0.6 ，范围为 0.615 至 0.823 (见表 4)。

5. 模型的决策曲线分析

CPSP 预测模型曲线在极端曲线上，基于模型的干预与全干预或全不干预相比具有净获益，病人可受益于预测结果 (见图 3)。

6. 模型的列线图与概率公式

所得 CPSP 预测模型以 CPSP 的列线图 (见图 4) 呈现，根据病人的情况，可将相关信息带入公式计算其概率风险，若结果高于 0.574，则发生 CPSP 的风险较高。风险概率公式为：

$$P(\text{CPSP}) = \frac{1}{1 + e^{-(2.611 + \text{术前 DN4 评分} \times 0.247 + \text{术后首日疼痛的最严重程度} \times 0.214 + \text{术后首日的 DN4 评分} \times 0.291 + \text{术后住院天数} \times 0.073 + \text{围手术期使用科博肽} \times 0.594)}}$$

讨 论

本研究建立与验证了骨科 CPSP 预测模型，CPSP 模型在训练集与验证集中均表现出良好的区分度与校准度，模型包括 5 项预测因子，其中围手术期使用科博肽 (OR 1.81) 对 CPSP 发生风险贡献最大，其次是数值较高的术后首日的 DN4 评分 (OR 1.34)、术前 DN4 评分 (OR 1.28)、术后首日疼痛的最严重程度 (OR 1.24) 和术后住院天数 (OR 1.08)，该预测模型性能良好，临床决策曲线高于极端曲线，可在出院时预测术后急性疼痛向 CPSP 的转变。

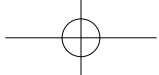
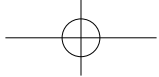


表 2 病人资料的描述统计与单变量分析
Table 2 Descriptive statistics and univariate analysis of patient data

变量 Variable	训练集 Train set				χ^2/Z	P^a 值 P^a value	验证集	χ^2/Z	P^b 值 P^b value
	合计 Total ($n = 200$)	非 CPSP ($n = 96$)	CPSP ($n = 104$)	Validation set 合计 Total ($n = 98$)					
性别 Gender									
女 Female	n (%)	71 (35.5%)	35 (36.5%)	36 (34.6%)	0.07	0.786	36 (36.7%)	0.04	0.835
男 Male	n (%)	129 (64.5%)	61 (63.5%)	68 (65.4%)			62 (63.3%)		
体重指数 BMI (kg/m ²)	M (IQR)	24.0 (21.8~26.6)	24.2 (22.0~27.0)	23.6 (21.5~26.4)	-0.92	0.359	24.3 (22.0~26.7)	-0.46	0.643
年龄 (岁) Age (Years)	M (IQR)	47.0 (34.5~57.0)	46.0 (34.0~57.5)	49.0 (35.0~57.0)	-0.47	0.638	49.5 (36.0~57.0)	-0.61	0.540
饮酒史 Drinking history									
无 No	n (%)	190 (95%)	92 (95.8%)	98 (94.2%)	0.04	0.846	95 (96.9%)	0.22	0.640
有 Yes	n (%)	10 (5%)	4 (4.2%)	6 (5.8%)			3 (3.1%)		
吸烟史 Smoking history									
无 No	n (%)	161 (80.5%)	79 (82.3%)	82 (78.8%)	0.38	0.539	80 (81.6%)	0.05	0.815
有 Yes	n (%)	39 (19.5%)	17 (17.7%)	22 (21.2%)			18 (18.4%)		
配偶 Spouse									
无 No	n (%)	44 (22%)	22 (22.9%)	22 (21.2%)	0.09	0.764	20 (20.4%)	0.10	0.753
有 Yes	n (%)	156 (78%)	74 (77.1%)	82 (78.8%)			78 (79.6%)		
术前疼痛强度 Preoperative pain intensity	M (IQR)	5.0 (2.0~6.5)	5.0 (1.0~6.5)	5.0 (3.0~6.5)	-1.12	0.261	4.0 (1.0~6.0)	-2.97	0.003*
术前 DN4 评分 Preoperative DN4 score	M (IQR)	1.0 (0.0~2.0)	1.0 (0.0~2.0)	2.0 (1.0~3.0)	-3.71	< 0.001*	1.0 (0.0~2.0)	-0.60	0.548
术前阿片类药物的使用 Preoperative opioid use									
无 No	n (%)	148 (74%)	78 (81.2%)	70 (67.3%)	5.04	0.025*	71 (72.4%)	0.08	0.776
有 Yes	n (%)	52 (26%)	18 (18.8%)	34 (32.7%)			27 (27.6%)		
术前 NSAIDs 的使用 Preoperative NSAIDs									
无 No	n (%)	121 (60.5%)	64 (66.7%)	57 (54.8%)	2.94	0.087	66 (67.3%)	1.32	0.251
有 Yes	n (%)	79 (39.5%)	32 (33.3%)	47 (45.2%)			32 (32.7%)		
手术部位术前疼痛 Preoperative pain at the surgical site									
无 No	n (%)	78 (39%)	47 (49%)	31 (29.8%)	7.70	0.006*	53 (54.1%)	6.07	0.014*
有 Yes	n (%)	122 (61%)	49 (51%)	73 (70.2%)			45 (45.9%)		
其他部位术前疼痛 Preoperative pain at the other site									
无 No	n (%)	132 (66%)	65 (67.7%)	67 (64.4%)	0.24	0.624	65 (66.3%)	0.00	0.955
有 Yes	n (%)	68 (34%)	31 (32.3%)	37 (35.6%)			33 (33.7%)		
术前慢性疼痛 Chronic pain before surgery									
无 No	n (%)	143 (71.5%)	70 (72.9%)	73 (70.2%)	0.18	0.670	68 (69.4%)	0.14	0.706
有 Yes	n (%)	57 (28.5%)	26 (27.1%)	31 (29.8%)			30 (30.6%)		
术前疼痛灾难化 Preoperative pain catastrophizing									
无 No	n (%)	195 (97.5%)	93 (96.9%)	102 (98.1%)	0.01	0.928	98 (100%)	1.21	0.272
有 Yes	n (%)	5 (2.5%)	3 (3.1%)	2 (1.9%)			0 (0%)		
手术时长 Surgery duration (min)	M (IQR)	110.0 (71.0~155.0)	105.0 (67.5~150.0)	115.0 (75.0~157.5)	-0.95	0.341	77.5 (50.0~135.0)	-3.20	0.001*
手术术式 Surgical procedure									
其他手术 Other surgery	n (%)	119 (59.5%)	52 (54.2%)	67 (64.4%)	5.39	0.145	56 (57.1%)	10.86	0.013*
脊柱手术 Spinal surgery	n (%)	44 (22%)	27 (28.1%)	17 (16.3%)			15 (15.3%)		
关节置换术 Joint replacement	n (%)	18 (9%)	10 (10.4%)	8 (7.7%)			5 (5.1%)		
手足手术 Hand and foot surgery	n (%)	19 (9.5%)	7 (7.3%)	12 (11.5%)			22 (22.4%)		
麻醉方式 Anesthesia method									
椎管内麻醉 Intraspinal anesthesia	n (%)	94 (47%)	39 (40.6%)	55 (52.9%)	8.02	0.046*	45 (45.9%)	3.13	0.372
神经阻滞 Nerve block	n (%)	45 (22.5%)	22 (22.9%)	23 (22.1%)			28 (28.6%)		
全身麻醉 General anesthesia	n (%)	43 (21.5%)	21 (21.9%)	22 (21.2%)			14 (14.3%)		
局部麻醉 Local anesthesia	n (%)	18 (9%)	14 (14.6%)	4 (3.8%)			11 (11.2%)		



续表

变量 Variable		训练集 Train set			χ^2/Z	P^a 值 P^a value	验证集 Validation set	χ^2/Z	P^b 值 P^b value
		合计 Total ($n = 200$)	非 CPSP ($n = 96$)	CPSP ($n = 104$)			合计 Total ($n = 98$)		
ASA 分级 ASA level									
II	n (%)	165 (82.5%)	78 (81.2%)	87 (83.7%)	0.21	0.898	80 (81.6%)	0.87	0.648
I	n (%)	23 (11.5%)	12 (12.5%)	11 (10.6%)			14 (14.3%)		
III	n (%)	12 (6%)	6 (6.2%)	6 (5.8%)			4 (4.1%)		
术中出血量 Intraoperative blood loss (ml)	M (IQR)	20.0 (5.0~50.0)	10.0 (5.0~50.0)	20.0 (7.5~50.0)	-2.16	0.031*	10.0 (5.0~30.0)	-2.20	0.028*
术后首日疼痛的最严重程度 Worst pain on POD1	M (IQR)	6.0 (4.0~8.0)	5.0 (3.0~7.0)	8.0 (5.0~9.0)	-5.45	< 0.001*	6.0 (3.0~8.0)	-0.53	0.598
术后首日的 DN4 评分 DN4 score on POD1	M (IQR)	1.0 (1.0~2.0)	1.0 (0.0~2.0)	2.0 (1.0~3.0)	-3.89	< 0.001*	1.0 (0.0~2.0)	-0.33	0.745
多模式镇痛情况 Perioperative multidrug analgesia									
未联用 No	n (%)	45 (22.5%)	26 (27.1%)	19 (18.3%)	2.22	0.136	30 (30.6%)	2.30	0.130
联用 Yes	n (%)	155 (77.5%)	70 (72.9%)	85 (81.7%)			68 (69.4%)		
围手术期 NSAIDs 使用时长 Duration of perioperative NSAIDs use									
< 24 h	n (%)	72 (36%)	40 (41.7%)	32 (30.8%)	2.57	0.109	31 (31.6%)	0.55	0.456
≥ 24 h	n (%)	128 (64%)	56 (58.3%)	72 (69.2%)			67 (68.4%)		
围手术期右美托咪啶的使用 Perioperative dexmedetomidine									
否 No	n (%)	136 (68%)	67 (69.8%)	69 (66.3%)	0.27	0.602	55 (56.1%)	4.03	0.045*
是 Yes	n (%)	64 (32%)	29 (30.2%)	35 (33.7%)			43 (43.9%)		
围手术期奈福泮的使用 Perioperative nefopam									
否 No	n (%)	117 (58.5%)	59 (61.5%)	58 (55.8%)	0.67	0.415	76 (77.6%)	10.46	0.001*
是 Yes	n (%)	83 (41.5%)	37 (38.5%)	46 (44.2%)			22 (22.4%)		
围手术期科博肽的使用 Perioperative cobratide									
否 No	n (%)	146 (73%)	79 (82.3%)	67 (64.4%)	8.09	0.004*	69 (70.4%)	0.22	0.639
是 Yes	n (%)	54 (27%)	17 (17.7%)	37 (35.6%)			29 (29.6%)		
术后住院天数 Postoperative hospital stay	M (IQR)	5.0 (3.0~9.0)	5.0 (3.0~7.5)	7.0 (4.0~11.0)	-3.61	< 0.001*	5.0 (3.0~8.0)	-1.07	0.284

* $P < 0.05$; P^a : 训练集中 CPSP 组与非 CPSP 组之间各变量差异分析的 P 值; P^b : 训练集与验证集之间各变量差异分析的 P 值

表 3 CPSP 的最终预测模型

Table 3 Final prediction model of the CPSP

预测变量 Predictor variables	CPSP 预测模型 Model CPSP			
	回归系数 β coefficient	比值比 (95% CI) OR (95% CI)	P 值 P value	方差膨胀因子 VIF
截距 Intercept	-2.61124			
术前 DN4 评分 Preoperative DN4 score	0.24679	1.28 (0.98-1.67)	0.066	1.149
术后首日疼痛的最严重程度 Worst pain on POD1	0.21407	1.24 (1.09-1.41)	0.001	1.264
术后首日的 DN4 评分 DN4 score on POD1	0.29097	1.34 (1.00-1.79)	0.049	1.182
术后住院天数 Postoperative hospital stay	0.07338	1.08 (1.00-1.16)	0.053	1.117
围手术期科博肽的使用 Perioperative cobratide				
是 Yes	0.59447	1.81 (0.86-3.83)	0.119	1.080
否 No				

本研究 CPSP 发生率为 51.68% (154/298), 高于 CPSP 预测模型系统评价中 20.7% 的发生率^[2], 但与骨科手术文献报告的发生率 48% 相符^[21]。不同研究之间的差异可能归因于对 CPSP 的不同定义

和不同的手术方式。本研究中参照 ICD-11 对 CPSP 定义^[1], 强调 CPSP 应由手术引起或加剧, 排除了已存术前疼痛的延续, 部分手术区域术前疼痛剧烈的病人术后即得到一定缓解, 虽疼痛持续至术后 3

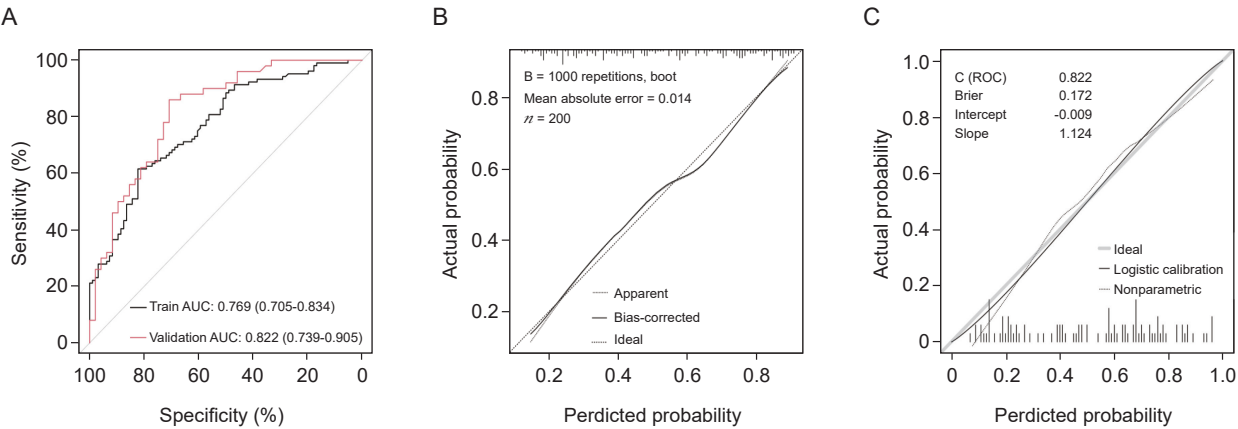


图 2 预测模型的 ROC 与校准曲线图
(A) CPSP 预测模型的 ROC 曲线; (B) 训练集校准曲线; (C) 验证集校准曲线

Fig. 2 Plot of the ROC curve and calibration curve of the prediction model
(A) ROC curves; (B) Training set calibration curves; (C) Validation set calibration curves of the CPSP prediction model

表 4 预测模型混淆矩阵
Table 4 Confusion matrix of prediction Model

数据集 Set	AUC-ROC (95% CI)	准确率 Accuracy (95% CI)	灵敏度 Sensitivity (95% CI)	特异度 Specificity (95% CI)	阳性预测值 PPV (95% CI)	阴性预测值 NPV (95% CI)	截断值 Cut off
训练集 Train	0.769 (0.705-0.834)	0.715 (0.647-0.776)	0.615 (0.522-0.709)	0.823 (0.747-0.899)	0.790 (0.701-0.879)	0.664 (0.579-0.749)	0.574
验证集 Validation	0.822 (0.739-0.905)	0.724 (0.625-0.810)	0.720 (0.596-0.844)	0.729 (0.603-0.855)	0.735 (0.611-0.858)	0.714 (0.588-0.841)	0.574

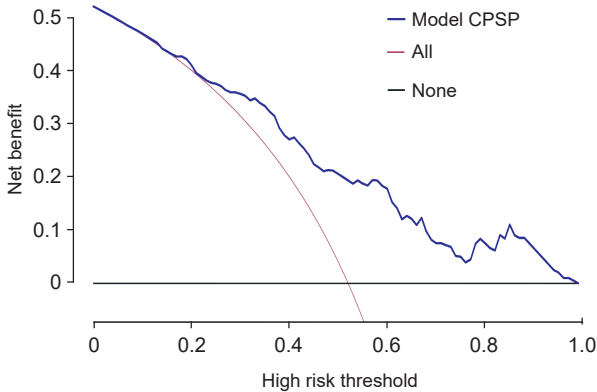


图 3 CPSP 的预测模型的决策曲线图
Fig. 3 Decision curve of CPSP prediction model

个月,但不被认定为 CPSP。此外,本研究终点的疼痛评分分界为 ≥ 1 , 低于部分研究设定的 ≥ 3 , 骨科 CPSP 发生率高于其他手术也可能是本研究 CPSP 发生率较高的原因^[10]。

较高的 DN4 评分、术后首日疼痛的最严重程度和术后住院天数被本研究确认为预测因子,该发现与已发表研究相符。对神经病理性疼痛病人的系

统分析^[22]表明,疼痛区域内存在瘙痒和冰冻样疼痛是明确的神经损害有关特征。Beloeil 等^[23]在 593 例病人的多中心前瞻性研究中发现,手术当天或第 2 天 DN4 评分 ≥ 4 是神经病理性 CPSP (OR 4.22, 95% CI : 2.19-8.12) 的危险因素,外周和中枢神经系统均在术后早期开始敏化。Buvanendran 等^[24]调查了行全膝关节置换术的 245 例病人后发现,术后 3 天的平均疼痛强度可提高术后 6 个月 CPSP (OR 1.53, 95% CI : 1.12-2.09) 的风险。此外多项研究显示,高强度的术后急性疼痛是不同手术中一致的 CPSP 预测因子^[19,20,25]。Liu 等^[17]在 1227 例老年骨科手术病人的研究中发现,术后住院天数是 CPSP 的风险因素之一。本研究未发现性别、年龄、肥胖、吸烟及疼痛灾难化等人口统计学因素与 CPSP 存在统计学显著性关联,此结果与一项全膝关节置换术后持续性疼痛的系统评价^[26]结论具有一致性,同时与另一项针对 CPSP 危险因素的前瞻性队列研究^[24]结果相吻合。具体而言,前者证实性别、年龄和体重对 CPSP 无显著预测价值,后者则显示疼痛灾难化量表评分与术后 6 个月 CPSP 发生率无相关性。

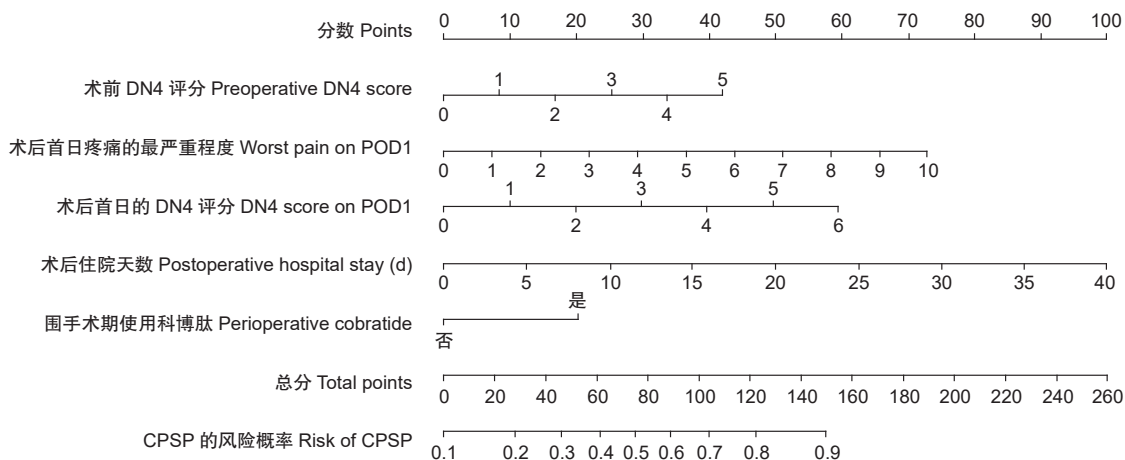


图4 CPSP 预测模型的列线图

Fig. 4 Nomogram of the CPSP prediction model

本研究首次发现围手术期使用科博肽是 CPSP 的预测因素之一，科博肽的主要成分为眼镜蛇毒中的神经毒素，常用于各种慢性神经病理性疼痛治疗，通常认为其通过对神经肌肉接头的阻断等机制产生镇痛作用，与其他机制镇痛药联用可协同增效。然而有研究也观察到了其潜在的致痛作用。吴宁等^[27]在动物试验中发现科博肽具有一定急性毒性，可能会累及肌肉神经系统。Zhao 等^[28]采用热板试验和脊髓损伤小鼠模型评估眼镜蛇毒神经毒素的中枢效应，结果显示眼镜蛇神经毒素对疼痛具有双重调节作用，低剂量时通过激活腺苷 A_1 Rs 来抑制 MAPK/ERK 通路，从而发挥镇痛效果，但高剂量时则会激活 A_{2A} Rs 产生疼痛敏化。目前，科博肽与 CPSP 关系相关研究较少，其因果关系仍待进一步阐明。

本研究在单因素分析中发现术前使用阿片类药物与 CPSP 风险增加有关。Nguyen 等^[29]发现在关节置换术前减少阿片类药物用量 50% 以上可改善术后 6~12 个月的预后结果。Baca 等^[30]和 van Gulik 等^[31]研究分别发现术中瑞芬太尼的使用可增加术后急性疼痛和 CPSP 的风险，减少阿片类药物的使用有望减少 CPSP 的发生。一项随机对照试验的系统评价与网状荟萃分析^[6]未证实奈福泮、右美托咪啶对 CPSP 的益处，该发现与本研究结果相符。该荟萃分析还发现静注利多卡因 (OR 0.32, 95% CI : 0.17-0.58)、氯胺酮 (OR 0.64, 95% CI : 0.44-0.92) 和口服加巴喷丁类 (OR 0.67, 95% CI : 0.47-0.92) 与术后 6 个月 CPSP 的发生风险降低存在显著相关性，但研究者特别强调该保护效应可能归因于术后急性疼痛的改善。另一项前瞻性研究也发现，围手术期应用加巴喷丁可有

效降低术后慢性疼痛及神经病理性疼痛的发生率^[32]，由于本研究中使用该药物病人比例过小，故未分析其对 CPSP 的影响。总之，采用预防镇痛与多模式镇痛来减少术后急性疼痛与调控阿片类药物用量仍是预防 CPSP 的主要手段，但药物构成尚无标准方案^[33]。此外，有限的预防 CPSP 证据均来自全干预病人对未干预病人的比较^[6]，该干预对原 CPSP 阴性的病人无净获益，本研究所得 CPSP 预测模型临床决策曲线高于极端曲线，基于模型的干预优于对全体病人的预防给药。

现有的骨科 CPSP 预测模型^[12-16]主要针对特定术式进行，本研究所得模型适用于不同骨科术式的病人群体，预测时间点为出院前，预测因素简便易得，可为临床应用提供便利。系统评价^[2]显示现有模型的 AUC-ROC 范围为 0.690 至 0.816，本研究所得骨科 CPSP 预测模型的 AUC-ROC 为训练集 0.769 和验证集 0.822，具有良好的区分度。此外，模型的校准度良好，准确率 > 70%，临床决策曲线高于极端曲线，模型以概率公式与列线图呈现，对临床实践具有一定参考价值。

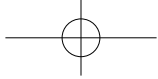
本研究存在的局限性：尽管训练集与验证集存在差异，不来自同一数据集，验证结果具有一定稳健性，但为单中心研究，模型在其他医院的重复性仍需进一步评估。

综上所述，本研究对接受不同骨科术式的病人进行前瞻性研究，建立并验证了骨科 CPSP 预测模型，可用于早期识别 CPSP 的风险病人，为其疼痛管理提供帮助。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 冯艺, 许军军, 林夏清, 等. 慢性术后或创伤后疼痛[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(4):241-245.
- [2] Papadomanolakis-Pakis N, Uhrbrand P, Haroutounian S, *et al.* Prognostic prediction models for chronic postsurgical pain in adults: a systematic review[J]. *Pain*, 2021, 162(11):2644-2657.
- [3] Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention[J]. *J Pain Res*, 2017, 10: 2287-2298.
- [4] Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. Relieving pain in america: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research[R]. *Mil Med*, 2016, 181(5): 397-399.
- [5] 徐骊驰, 徐淑香, 黄宇光. 慢性疼痛合并认知障碍相关机制研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2024, 30(12):900-906.
- [6] Doleman B, Mathiesen O, Sutton AJ, *et al.* Non-opioid analgesics for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Br J Anaesth*, 2023, 130(6):719-728.
- [7] 韩琦, 冯艺. 术后急、慢性疼痛危险因素研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(11):849-853.
- [8] Rosenberger DC, Pogatzki-Zahn EM. Chronic post-surgical pain-update on incidence, risk factors and preventive treatment options[J]. *BJA Educ*, 2022, 22(5):190-196.
- [9] Gerbershagen HJ, Aduckathil S, Van Wijck AJM, *et al.* Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(4):934-944.
- [10] Van Driel MEC, Van Dijk JFM, Baart SJ, *et al.* Development and validation of a multivariable prediction model for early prediction of chronic postsurgical pain in adults: a prospective cohort study[J]. *Br J Anaesth*, 2022, 129(3):407-415.
- [11] Hackett NJ, De Oliveira GS, Jain UK, *et al.* ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery[J]. *Int J Surg*, 2015, 18:184-190.
- [12] McGirt MJ, Bydon M, Archer KR, *et al.* An analysis from the quality outcomes database, part 1. disability, quality of life, and pain outcomes following lumbar spine surgery: predicting likely individual patient outcomes for shared decision-making[J]. *J Neurosurg Spine*, 2017, 27(4):357-369.
- [13] Hegarty D, Shorten G. Multivariate prognostic modeling of persistent pain following lumbar discectomy[J]. *Pain Physician*, 2012, 15(5):421-434.
- [14] Abbott AD, Tyni-Lenné R, Hedlund R. Leg pain and psychological variables predict outcome 2-3 years after lumbar fusion surgery[J]. *Eur Spine J*, 2011, 20(10): 1626-1634.
- [15] Twigg JG, Wakelin EA, Fritsch BA, *et al.* Clinical and statistical validation of a probabilistic prediction tool of total knee arthroplasty outcome[J]. *J Arthroplasty*, 2019, 34(11):2624-2631.
- [16] Sanchez-Santos MT, Garriga C, Judge A, *et al.* Development and validation of a clinical prediction model for patient-reported pain and function after primary total knee replacement surgery[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):3381.
- [17] Liu X, Li N, Gao Y, *et al.* Development and validation of a nomogram to predict chronic postoperative pain in elderly orthopedic patients[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(11):11868-11883.
- [18] 冯康平, 张新建, 张春艳. 骨科手术后慢性疼痛发生的危险因素分析及预测模型构建[J]. 职业与健康, 2017, 33(20):2877-2880.
- [19] Althaus A, Hinrichs-Rocker A, Chapman R, *et al.* Development of a risk index for the prediction of chronic post-surgical pain[J]. *Eur J Pain*, 2012, 16(6):901-910.
- [20] Mathes T, Pape-Köhler C, Moerders L, *et al.* External validation and update of the RICP-A multivariate model to predict chronic postoperative pain[J]. *Pain Med*, 2018, 19(8):1674-1682.
- [21] Fuzier R, Rousset J, Bataille B, *et al.* One half of patients reports persistent pain three months after orthopaedic surgery[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2015, 34(3): 159-164.
- [22] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, *et al.* Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)[J]. *Pain*, 2005, 114(1):29-36.
- [23] Beloeil H, Sion B, Rousseau C, *et al.* Early postoperative neuropathic pain assessed by the DN4 score predicts an increased risk of persistent postsurgical neuropathic pain[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(10):652-657.
- [24] Buvanendran A, Della Valle CJ, Kroin JS, *et al.* Acute postoperative pain is an independent predictor of chronic postsurgical pain following total knee arthroplasty at 6 months: a prospective cohort study[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2019, 44(3):e100036.
- [25] Lim J, Chen D, McNicol E, *et al.* Risk factors for persistent pain after breast and thoracic surgeries: a systematic literature review and meta-analysis[J]. *Pain*, 2022, 163(1):3-20.
- [26] Lewis GN, Rice DA, McNair PJ, *et al.* Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Anaesth*, 2015, 114(4):551-561.
- [27] 吴宁, 张金娟, 熊英, 等. 眼镜蛇神经毒素急性毒性试验[J]. 贵阳医学院学报, 2016, 41(1):57-59, 66.
- [28] Zhao C, Zhao J, Yang Q, *et al.* Cobra neurotoxin pro-



- duces central analgesic and hyperalgesic actions via adenosine A₁ and A_{2A} receptors[J]. *Mol Pain*, 2017, 13: 1744806917720336.
- [29] Nguyen LCL, Sing DC, Bozic KJ. Preoperative reduction of opioid use before total joint arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2016, 31(9 Suppl):282-287.
- [30] Baca Q, Marti F, Poblete B, *et al.* Predicting acute pain after surgery: a multivariate analysis[J]. *Ann Surg*, 2021, 273(2):289-298.
- [31] van Gulik L, Ahlers SJGM, Van De Garde EMW, *et al.* Remifentanyl during cardiac surgery is associated with chronic thoracic pain 1 yr after sternotomy[J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(4):616-622.
- [32] 周勤, 王友于, 兰志勋. 围术期口服加巴喷丁预防开胸术后慢性疼痛临床研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(3):230-233, 237.
- [33] 北京医学会骨科专业委员会关节外科学组, 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 中国全膝关节置换术围手术期疼痛管理指南 (2022)[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(6):965-985.

• 国际译文 •

印迹细胞上 AMPA 受体的动态再分布参与感觉学习过程

学习和记忆是信息获取、存储与检索的过程。感觉学习对于大脑处理信息、塑造行为和认知功能至关重要。小鼠桶状皮层作为整合感觉信息的关键脑区，在感觉记忆存储中扮演重要角色。在感觉记忆形成和提取过程中，如何标记桶状皮层印迹细胞？印迹细胞在突触可塑性层面如何变化？是神经科学领域的前沿问题。研究者采用 RAM (robust activity marking) 系统标记印迹细胞，并结合在体双光子成像、光/化学遗传学和脑片膜片钳电生理记录等技术，探索了桶状皮层感觉记忆相关印迹细胞的突触重塑规律。主要结果：（1）采用 RAM 系统，研究者首先标记感觉任务激活的神经元 (RAM⁺)，并对此进行验证。激活 RAM⁺ 神经元可诱发舔水行为，抑制该群神经元则显著降低任务表现。（2）感觉学习主要募集 L2/3 的兴奋性神经元为记忆印迹细胞。相比于非印迹细胞 (RAM⁻)，印迹细胞 (RAM⁺) 神经元兴奋性增加，mEPSC 的频率和幅度增加，树突棘密度增加，mIPSC 的频率和幅度降低。（3）采用 SEP-GluA1 敲入小鼠，研究者发现 RAM⁺ 神经元树突棘表面 GluA1 水平发生特异性增加。更有趣的是，RAM⁺ 与 RAM⁻ 神经元的树突棘表面 GluA1 呈现相反的变化趋势，均与小鼠行为表现成正相关性。（4）脑片膜片钳电生理实验表明，感觉学习选择性增强特定神经元集群（L4-L2/3 RAM⁺ 神经元）的突触连接效率。结论：印迹细胞上内源性 AMPA 受体的动态再分布，在感觉学习中至关重要。该研究为感觉异常疾病（如孤独症、神经发育障碍等）的治疗提供新思路和新靶点。

(Li J, Zhou R, Wang J, *et al.* Dynamic redistribution of AMPA receptors toward memory-related neuronal ensembles in mice barrel cortex during sensory learning. *Neuron*, 2025, 113:1-18. doi: 10.1016/j.neuron.2025.06.002. 北京大学神经科学研究所, 李昱成 译, 刘风雨 校)