

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research不同剂量阿芬太尼对腹腔镜胆囊切除术患者的
临床研究Clinical study on the effects of different doses of alfentanil on patients
undergoing laparoscopic cholecystectomy王晓群,倪文静,周广伟,
张满和(唐山市工人医院 麻醉二科,河北 唐山
063000)WANG Xiao-qun, NI Wen-jing,
ZHOU Guang-wei, ZHANG Man-he(Department of Anesthesia II, Tangshan
Gongren Hospital, Tangshan 063000,
Hebei Province, China)基金项目:河北省卫生健康委医学科学研究课
题计划基金资助项目(20221803)作者简介:王晓群(1988-),女,主治医师,主要
从事临床麻醉及围术期器官保护方
向的工作和研究

通信作者:张满和,主任医师,硕士生导师

MP:15833466266

E-mail:IMTHEBEST319@126.com

摘要:目的 观察不同剂量阿芬太尼注射液应用于腹腔镜胆囊切除术患者瑞芬太尼注射液持续输注后痛觉过敏的临床疗效和安全性。方法 将拟行腹腔镜胆囊切除术的患者分为A组、B组、C组和D组。在手术结束前10 min, A组、B组、C组分别静脉注射阿芬太尼5、15和25 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, D组注射0.9% NaCl。比较4组患者麻醉诱导前(T_0)、诱导后5 min(T_1)、插管时(T_2)、切皮时(T_3)、拔管时(T_4)和拔管后10 min(T_5)的血流动力学指标、苏醒质量、镇痛与镇静评分、术后痛觉过敏发生率和炎症因子,并进行安全性评价。结果 A组、B组、C组和D组最终均有42例纳入统计分析。 T_4 时, A组、B组、C组和D组的平均动脉压(MAP)分别为(92.81 ± 10.31)、(87.50 ± 10.33)、(85.60 ± 9.69)及(98.48 ± 7.07) mmHg, 心率(HR)分别为(87.36 ± 9.25)、(81.76 ± 9.35)、(80.24 ± 9.38)及(92.83 ± 9.73) $\text{beat} \cdot \text{min}^{-1}$; T_5 时, A组、B组、C组和D组MAP分别为(95.40 ± 8.63)、(90.19 ± 8.79)、(89.71 ± 8.86)及(99.48 ± 8.72) mmHg, HR分别为(92.31 ± 8.56)、(87.55 ± 8.84)、(86.24 ± 8.64)及(97.33 ± 8.51) $\text{beat} \cdot \text{min}^{-1}$ 。A组、B组、C组和D组拔管时间分别为(9.07 ± 1.02)、(9.38 ± 1.25)、(11.48 ± 1.58)及(10.74 ± 1.38) min, A组、B组、C组和D组自主呼吸恢复时间分别为(6.52 ± 1.27)、(6.86 ± 1.28)、(8.38 ± 1.53)及(7.29 ± 1.13) min, A组、B组、C组和D组麻醉后监测治疗室(PACU)停留时间分别为(22.64 ± 4.57)、(23.69 ± 4.25)、(32.95 ± 4.62)及(27.26 ± 4.98) min。术后2 h, A组、B组、C组、D组痛觉过敏发生率分别为4.76% (2例/42例)、2.38% (1例/42例)、0及21.43% (9例/42例); 术后24 h, A组、B组、C组、D组痛觉过敏发生率分别为9.52% (4例/42例)、4.76% (2例/42例)、0及23.81% (10例/42例), D组上述指标与A组、B组和C组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。A组和D组未见明显药物不良反应, B组药物不良反应有恶心呕吐, C组药物不良反应有呼吸抑制, A组、B组、C组和D组总药物不良反应分别为0、2.38% (1例/42例)、4.76% (2例/42例)及0,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论 相较于低剂量阿芬太尼注射液,高剂量阿芬太尼注射液应用于胆囊切除术中,可减轻患者痛觉过敏,有效镇痛,缓解炎症反应,但对患者苏醒质量改善效果不明显。

关键词:阿芬太尼注射液;瑞芬太尼注射液;腹腔镜胆囊切除术;痛觉过敏

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.18.007

中图分类号:R575.6

文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)18-2611-07

Abstract: Objective To observe the effects and safety of different doses of alfentanil injection on hyperalgesia after continuous infusion of remifentanil injection in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

Method The patients scheduled to undergo laparoscopic cholecystectomy

were divided into group A, group B, group C and group D. Ten minutes before the end of the surgery, groups A, B and C were intravenously injected with alfentanil at doses of 5, 15 and 25 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, respectively, while group D was injected with 0.9% NaCl. The hemodynamics indices [before anesthesia induction (T_0), 5 minutes after induction (T_1), during intubation (T_2), at skin incision (T_3), during extubation (T_4), 10 minutes after extubation (T_5)], quality of awakening, analgesia and sedation scores, incidence of postoperative hyperalgesia, inflammatory factors and safety were compared among the 4 groups. **Results** A total of 42 patients in each group were included in the statistical analysis. At T_4 , mean arterial pressure (MAP) values in groups A, B, C and D were (92.81 ± 10.31), (87.50 ± 10.33), (85.60 ± 9.69) and (98.48 ± 7.07) mmHg, respectively; heart rate (HR) values were (87.36 ± 9.25), (81.76 ± 9.35), (80.24 ± 9.38) and (92.83 ± 9.73) $\text{beat} \cdot \text{min}^{-1}$, respectively; at T_5 , MAP values were (95.40 ± 8.63), (90.19 ± 8.79), (89.71 ± 8.86) and (99.48 ± 8.72) mmHg, respectively; HR values were (92.31 ± 8.56), (87.55 ± 8.84), (86.24 ± 8.64) and (97.33 ± 8.51) $\text{beat} \cdot \text{min}^{-1}$, respectively; extubation time were (9.07 ± 1.02), (9.38 ± 1.25), (11.48 ± 1.58) and (10.74 ± 1.38) min; spontaneous breathing recovery time were (6.52 ± 1.27), (6.86 ± 1.28), (8.38 ± 1.53) and (7.29 ± 1.13) min; and PACU stay time were (22.64 ± 4.57), (23.69 ± 4.25), (32.95 ± 4.62) and (27.26 ± 4.98) min for groups A, B, C, and D, respectively; the incidence of hyperalgesia at 2 h postoperation were 4.76% (2 cases/42 cases), 2.38% (1 cases/42 cases), 0 and 21.43% (9 cases/42 cases), and at 24 h postoperation were 9.52% (4 cases/42 cases), 4.76% (2 cases/42 cases), 0 and 23.81% (10 cases/42 cases) in groups A, B, C, and D, respectively. Differences between group D and the other three groups were statistically significant (all $P < 0.05$). There were no obvious adverse drug reactions in groups A and D. Adverse drug reactions in group B included nausea and vomiting, and adverse drug reactions in group C included respiratory depression. The total adverse drug reactions in groups A, B, C, and D were 0% (0 cases/42 cases), 2.38% (1 case/42 cases), 4.76% (2 cases/42 cases), and 0% (0 cases/42 cases), respectively, and there were no statistically significant differences (all $P > 0.05$). **Conclusion** Compared with low dose alfentanil injection, high dose alfentanil injection applied in cholecystectomy can reduce hyperalgesia, effectively relieve pain, and alleviate inflammatory response, but the effect on improving the recovery quality of patients is not obvious.

Key words: alfentanil injection; remifentanil injection; laparoscopic cholecystectomy; hyperalgesia

腹腔镜胆囊切除术是临床用于治疗胆囊结石的手术形式,具有创伤小、手术时间短、恢复快等诸多优点,该种术式的实施,常需要在全身麻醉的方式下完成,为了保证手术过程中的麻醉效果,需选用合理的麻醉药物^[1]。阿片类药物因其具有强效镇痛作用,是围术期首选药物之一^[2]。瑞芬太尼具有快速起效和快速消退的药理学特性,被广泛用于镇静/镇痛的维持,但临床研究表明,术中使用瑞芬太尼引起术后痛觉过敏/药物耐受更为明显^[3]。阿芬太尼是 μ 阿片受体激动药,镇痛效力强劲,在安全性和稳定性方面优势明显,能维持血流动力学稳定,降低呼吸抑制发生率,减少呛咳诱发风险,不会引发痛觉过敏^[4]。但阿芬太尼用于降低瑞芬太尼持续输注后痛觉过敏仍需进一步研究,基于此,本研究探讨不同剂量阿芬太尼对腹腔镜胆囊切除术患者瑞芬太尼持续输注后痛觉过敏的影响,为临床提供用药参考。

材料、对象与方法

1 研究设计

本研究按前瞻性、随机、对照、单盲、单中心临床

研究方法设计。

2 病例选择

2021年6月至2022年6月以本院收治的行腹腔镜胆囊切除术患者为研究对象。本研究经唐山市工人医院医学伦理委员会审批通过(伦理审批号:GRYY-LL-KJ2021-K30)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《胆囊良性疾病外科治疗专家共识》中关于结石胆囊炎、胆囊息肉的诊断标准^[5]。①结合临床症状、实验室与影像学结果,明确诊断为结石性胆囊炎、胆囊息肉;②具备腹腔镜胆囊切除术手术指征,择期手术;③美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)^[6]分级I~II级;④无阿片类药物过敏史;⑤无神经系统疾病或精神病史。

排除标准 ①存在腹腔镜胆囊切除术的禁忌症,如严重的腹腔粘连、胆囊癌等者;②存在全身麻醉的禁忌症,如严重的呼吸系统疾病、心血管疾病等者;③近期内有感染、发热者;④严重的肝、肾、心、肺功能不

全者;⑤有药物和酒精滥用史者;⑥合并恶性肿瘤、糖尿病患者;⑦中转开腹者;⑧既往有腹部手术史者;⑨合并慢性疼痛疾病或近3个月内长期规律服用镇痛药物者;⑩妊娠期、哺乳期妇女。

3 药品、试剂与仪器

咪达唑仑注射液,规格:每支2 mL/10 mg,批号:MD220414,批准文号:国药准字H10980025,江苏恩华药业股份有限公司生产;丙泊酚注射液,规格:每支10 mL/0.1 g,批号:20210915,批准文号:国药准字H19990282,西安力邦制药有限公司生产;罗库溴铵注射液,规格:每支5 mL/50 mg,批号:201109,批准文号:国药准字H20090070,浙江仙琚制药有限公司生产;枸橼酸芬太尼注射液,规格:每支10 mL/0.5 mg,批号:11E01042,批准文号:国药准字H20123298、注射用瑞芬太尼,规格:每支1 mg,批号:10A11281,批准文号:国药准字H20030197、盐酸阿芬太尼注射液,规格:每支10 mL/5 mg,批号:23T090311,批准文号:国药准字H20203054、枸橼酸舒芬太尼注射液,规格:每支1 mL/50 μg ,批号:11A10141,批准文号:国药准字H20054171,均为宜昌人福药业有限公司生产;地佐辛注射液,规格:每支1 mL/5 mg,批号:19121431,批准文号:国药准字H20080329,江苏省扬子江药业集团有限公司生产;右美托咪定注射液,规格:每支2 mL/200 μg ,批号:220329BP,批准文号:国药准字H20090248,江苏恒瑞医药股份有限公司生产;白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-10和高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)酶联免疫吸附实验试剂盒,均由上海将来公司生产。

Aestiva/5 麻醉呼吸机,美国通用电气医疗系统有限公司产品;MP50 麻醉监护仪,荷兰皇家飞利浦公司产品;BIS-EEG-VISTA 麻醉深度监测仪,美国柯惠医疗器械公司产品;F6 双道微量注射泵,浙江史密斯医学仪器有限公司产品;Bio Tek synergy H1 多功能酶标仪,美国 BioTek 公司产品。

4 分组与治疗方法

将患者随机分为A组、B组、C组和D组。入室后监测生命体征,连接麻醉深度监护仪,面罩吸氧,保暖,建立上肢静脉通路。

麻醉诱导 常规全麻诱导:咪达唑仑注射液 $0.1 \sim 0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,丙泊酚注射液 $1 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,罗库溴铵注射液 $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,芬太尼注射液 $3 \sim 5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 行气管内插管后启动机械通气操作。设置潮气量 $6 \sim 8 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,吸气:呼气为1:2,根据患者状况动态进行调整,确保呼气末二氧化碳分压处于

$35 \sim 45 \text{ mmHg}$ 。

麻醉维持 瑞芬太尼注射液 $0.3 \sim 0.4 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 和丙泊酚注射液 $5 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,根据脑电双频指数值(40~60)调整麻醉药物。手术结束(手术结束定义:以缝皮完成时为终点)前10 min, A组、B组、C组和D组分别静脉注射阿芬太尼注射液5、15、25 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和等容积0.9% NaCl,术毕停止泵注瑞芬太尼注射液。

术后镇痛 术后4组患者均给予镇痛泵镇痛。镇痛泵组成:地佐辛注射液、右美托咪定注射液和舒芬太尼注射液分别为25 mg、100 μg 和50 μg ,使用0.9% NaCl进行稀释,最终至100 mL药物总量。设定背景输注剂量为 $2 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$,每次追加剂量为2 mL,设置锁定时间为15 min。

5 观察指标与疗效判定

血流动力学^[7] 分别在麻醉诱导前(T_0)、诱导后5 min(T_1)、插管时(T_2)、切皮时(T_3)、拔管时(T_4)和拔管后10 min(T_5),记录并比较4组患者心率(heart rate, HR)和平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)。

苏醒质量^[8] 观察并记录4组患者自主呼吸恢复时间、麻醉后监测治疗室(post-anesthesia care unit, PACU)停留时间和拔管时间。

镇痛与镇静评分 在4组患者苏醒后0(即刻)、1、3、6及24 h用疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)、镇静(Ramsay)评分和警觉性评估/镇静量表(observer's assessment of alertness/sedation, OAA/S)进行评分。VAS评分^[9]:分值0分(无痛)~10分(无法忍受剧痛);Ramsay评分^[10]:1分(不安静,烦躁)~6分(深睡,呼唤不醒);OAA/S评分^[11]分值0分(对轻微疼痛无反应)~5分(正常声音反应灵敏)。上述评分均待患者完全清醒,对正常呼名反应灵敏,且能够理解并配合指令后,以确保疼痛与镇静评估的可靠性。

痛觉过敏^[12] 术后2和24 h内,出现下述标准2项以上则为阳性:①疼痛区域扩增:自发性疼痛或痛觉超敏区域超出手术切口范围;②爆发性剧烈疼痛:VAS评分持续 >8 ;③安抚无效的剧痛:术后切口疼痛剧烈,VAS评分 >8 分且安抚无效;④异常性疼痛:对轻触、冷刺激诱发疼痛;⑤痛行为表现:存在肢体保护性动作;⑥难以控制的镇痛需求:术后任意时间出现疼痛需麻醉医师处理;⑦疼痛-临床分离:术后疼痛程度与临床情况存在严重偏差。

炎症因子^[13] 在术前24 h、术毕即刻和术后24 h,采集4组患者空腹静脉血,以 $1500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心

10 min后,取上清液,根据酶联免疫吸附实验试剂盒说明书要求,检测患者 HMGB1、IL-6 和 IL-10 水平。

安全性评价^[14] 记录4组患者麻醉苏醒期呛咳、呼吸抑制、恶心呕吐等麻醉相关药物不良反应发生情况。

6 统计学处理

用 SPSS 24.0 软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较用独立样本 *t* 检验,组内不同时间点比较用配对样本 *t* 检验,多组间比较用单因素方差分析。计数资料用率(%)表示,组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。

结 果

1 一般资料

本研究筛选住院患者 178 例,入组 175 例,其中 A

组 44 例,B 组 45 例,C 组 43 例,D 组 43 例,其中 A 组因术中出血过多脱落 2 例,最终 42 例纳入统计分析;B 组因中途退出脱落 3 例,最终 42 例纳入统计分析;C 组因转院脱落 1 例,最终 42 例纳入统计分析;D 组因病情变化均脱落 1 例,最终 42 例纳入统计分析。4 组患者的年龄、性别、体质量指数、疾病类型等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具可比性,见表 1。

2 4 组患者血流动力学的比较

T_0 、 T_1 、 T_2 、 T_3 时,4 组患者的 MAP 和 HR 水平比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), T_4 、 T_5 时,4 组患者的 MAP 和 HR 水平比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),且 A 组、B 组和 C 组的 MAP 和 HR 水平均显著低于 D 组(均 $P < 0.05$),B 组和 C 组的 MAP 和 HR 水平均显著低于 A 组(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 1 4 组患者一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data among four groups($\bar{x} \pm s$)

Item	A (n = 42)	B (n = 42)	C (n = 42)	D (n = 42)
Age (years)	50.17 ± 6.44	51.10 ± 7.36	51.88 ± 5.92	52.29 ± 7.04
Sex (male/female)	23/19	26/16	22/20	25/17
BMI (kg · m ⁻²)	23.46 ± 2.44	23.49 ± 2.93	23.51 ± 2.26	22.79 ± 2.89
Type of disease (calculous cholecystitis/gallbladder polyp)	26/16	25/17	21/21	24/18
ASA grade (I / II)	23/19	20/22	24/18	22/20
Time from drug administration to the end of surgery (min)	10.29 ± 1.37	10.31 ± 1.16	10.17 ± 1.46	10.21 ± 1.30
HR (times · minute ⁻¹)	78.40 ± 7.34	79.19 ± 7.72	78.10 ± 7.19	79.36 ± 7.83
SBP (mmHg)	122.19 ± 13.29	120.40 ± 12.57	123.55 ± 12.89	121.26 ± 13.14
DBP (mmHg)	82.55 ± 8.37	83.57 ± 8.78	82.74 ± 8.98	81.88 ± 8.55

BMI: Body mass index; ASA: American Society of Anesthesiologists; HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; A: 5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ alfentanil; B: 15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ alfentanil; C: 25 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ alfentanil; D: 0.9% NaCl.

表 2 4 组患者血流动力学指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of hemodynamic parameters among the four groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Time	A (n = 42)	B (n = 42)	C (n = 42)	D (n = 42)
MAP (mmHg)	T_0	91.14 ± 9.06	89.71 ± 9.47	88.10 ± 8.68	89.31 ± 8.60
	T_1	80.33 ± 7.28	79.12 ± 7.04	78.24 ± 7.21	78.81 ± 8.03
	T_2	83.52 ± 7.03	82.43 ± 7.14	81.40 ± 7.29	82.86 ± 7.37
	T_3	85.31 ± 6.32	84.19 ± 6.67	83.17 ± 6.11	84.90 ± 6.38
	T_4	92.81 ± 10.31 ^{##}	87.50 ± 10.33 ^{###*}	85.60 ± 9.69 ^{####*}	98.48 ± 7.07
	T_5	95.40 ± 8.63 [#]	90.19 ± 8.79 ^{####*}	89.71 ± 8.86 ^{#####}	99.48 ± 8.72
HR (times · min ⁻¹)	T_0	90.26 ± 9.33	88.67 ± 9.30	89.29 ± 9.03	92.55 ± 8.34
	T_1	73.58 ± 7.00	72.17 ± 7.28	71.24 ± 7.46	72.45 ± 7.23
	T_2	76.24 ± 7.26	75.02 ± 7.54	74.33 ± 7.08	75.12 ± 7.40
	T_3	79.71 ± 6.50	78.14 ± 6.80	77.26 ± 6.45	78.31 ± 6.82
	T_4	87.36 ± 9.25 [#]	81.76 ± 9.35 ^{####*}	80.24 ± 9.38 ^{#####}	92.83 ± 9.73
	T_5	92.31 ± 8.56 ^{##}	87.55 ± 8.84 ^{####*}	86.24 ± 8.64 ^{#####}	97.33 ± 8.51

MAP: Mean arterial pressure; HR: Heart rate; T_0 : Before anesthesia induction; T_1 : 5 minutes after induction; T_2 : During intubation; T_3 : At skin incision; T_4 : During extubation; T_5 : 10 minutes after extubation; Compared with group A, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; Compared with group D, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$, ^{###} $P < 0.001$.

3 4组患者苏醒质量的比较

A、B、C、D组患者 PACU 停留时间、自主呼吸恢复时间和拔管时间比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),其中 A 组和 B 组的 PACU 停留时间、自主呼吸恢复时间和拔管时间均显著早于 D 组(均 $P < 0.05$),C 组的 PACU 停留时间、自主呼吸恢复时间和拔管时间均显著晚于 D 组(均 $P < 0.05$),A 组和 B 组组间比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

4 4组患者术后镇痛与镇静评分的比较

术后 0 和 1 h,4 组患者的 VAS 评分比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),术后 3、6 和 24 h,4 组患者的 VAS 评分比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),术后 1、3、6 和 24 h,4 组患者的 VAS 评分均显著高于术后 0 h(均 $P < 0.05$),其中 A 组和 D 组术后 3、6 和 24 h 的 VAS 评分均显著高于 B 组和 C 组(均 $P < 0.05$),术后 0 h 4 组患者的 Ramsay 评分和 OAA/S 评分比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),术后 1、3、6 和 24 h,4 组患者的 Ramsay 评分均显著低于术后 0 h,OAA/S 评分

均显著高于术后 0 h(均 $P < 0.05$)。4 组患者的 Ramsay 评分和 OAA/S 评分比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 4。

5 4组患者术后痛觉过敏发生率的比较

术后 2 h,A 组、B 组、C 组和 D 组痛觉过敏发生率分别为 4.76% (2 例/42 例)、2.38% (1 例/42 例)、0 和 21.43% (9 例/42 例);术后 24 h,A 组、B 组、C 组和 D 组痛觉过敏发生率分别为 9.52% (4 例/42 例)、4.76% (2 例/42 例)、0 和 23.81% (10 例/42 例)。术后 2 h、术后 24 h,4 组患者痛觉过敏发生率比较,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中术后 2 h,D 组痛觉过敏发生率显著高于 A 组、B 组和 C 组(均 $P < 0.05$),术后 24 h,D 组痛觉过敏发生率显著高于 B 组和 C 组(均 $P < 0.05$)。

6 4组患者炎症因子的比较

术前 24 h,A、B、C、D 组患者的 HMGB1、IL-6 和 IL-10 水平比较,在统计学上差异均无统计学意义($P > 0.05$),术毕即刻和术后 24 h,4 组患者的 HMGB1、IL-6 和 IL-10 水平比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),其中 4 组患者的

表 3 4组患者苏醒质量的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of recovery quality among the four groups($\bar{x} \pm s$)

Item	A (n = 42)	B (n = 42)	C (n = 42)	D (n = 42)
Extubation time (min)	9.07 ± 1.02 ^{###}	9.38 ± 1.25 ^{###}	11.48 ± 1.58 ^{****}	10.74 ± 1.38 ^{***}
Time for the restoration of spontaneous respiration (min)	6.52 ± 1.27 [#]	6.86 ± 1.28 [#]	8.38 ± 1.53 ^{****}	7.29 ± 1.13 ^{**}
Duration of stay in the PACU (min)	22.64 ± 4.57 ^{###}	23.69 ± 4.25 ^{###}	32.95 ± 4.62 ^{*****}	27.26 ± 4.98 ^{***}

PACU: Post-anesthesia care unit; Compared with group A, ^{*} $P < 0.01$, ^{***} $P < 0.001$; Compared with group D, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$, ^{###} $P < 0.001$.

表 4 4组患者术后镇痛与镇静评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of postoperative analgesia and sedation scores among the four groups (points, $\bar{x} \pm s$)

Item	Time	A (n = 42)	B (n = 42)	C (n = 42)	D (n = 42)
VAS	0 h	1.52 ± 0.51	1.45 ± 0.50	1.38 ± 0.58	1.40 ± 0.54
	1 h	2.38 ± 0.49 ^{△△△}	2.26 ± 0.45 ^{△△△}	2.26 ± 0.45 ^{△△△}	2.40 ± 0.50 ^{△△△}
	3 h	3.10 ± 0.48 ^{△△△}	2.95 ± 0.22 ^{*△△△##}	2.90 ± 0.37 ^{*△△△###}	3.26 ± 0.54 ^{△△△}
	6 h	3.79 ± 0.47 ^{△△△}	3.52 ± 0.55 ^{*△△△###}	3.48 ± 0.51 ^{*△△△###}	3.83 ± 0.44 ^{△△△}
	24 h	2.17 ± 0.49 ^{△△△}	2.07 ± 0.41 ^{*△△△#}	2.02 ± 0.41 ^{*△△△#}	2.26 ± 0.45 ^{△△△}
Ramsay	0 h	2.88 ± 0.33	2.86 ± 0.47	2.88 ± 0.40	2.83 ± 0.38
	1 h	2.55 ± 0.50 ^{△△}	2.62 ± 0.54 ^{△△}	2.62 ± 0.49 ^{△△}	2.52 ± 0.51 ^{△△}
	3 h	2.36 ± 0.48 ^{△△△}	2.40 ± 0.50 ^{△△△}	2.48 ± 0.51 ^{△△△}	2.31 ± 0.47 ^{△△△}
	6 h	2.21 ± 0.42 ^{△△△}	2.24 ± 0.43 ^{△△△}	2.29 ± 0.51 ^{△△△}	2.21 ± 0.42 ^{△△△}
	24 h	1.76 ± 0.43 ^{△△△}	1.83 ± 0.38 ^{△△△}	1.88 ± 0.33 ^{△△△}	1.83 ± 0.38 ^{△△△}
OAA/S	0 h	3.79 ± 0.47	3.74 ± 0.50	3.71 ± 0.51	3.74 ± 0.45
	1 h	4.07 ± 0.46 ^{△△}	3.95 ± 0.38 [△]	3.93 ± 0.41 [△]	4.07 ± 0.46 ^{△△}
	3 h	4.36 ± 0.48 ^{△△△}	4.24 ± 0.53 ^{△△△}	4.17 ± 0.38 ^{△△△}	4.33 ± 0.57 ^{△△△}
	6 h	4.52 ± 0.51 ^{△△△}	4.43 ± 0.59 ^{△△△}	4.29 ± 0.51 ^{△△△}	4.55 ± 0.50 ^{△△△}
	24 h	4.69 ± 0.47 ^{△△△}	4.64 ± 0.48 ^{△△△}	4.57 ± 0.50 ^{△△△}	4.62 ± 0.49 ^{△△△}

VAS: Visual analogue scale; OAA/S: Observer's assessment of alertness/sedation; Compared with group A, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; Compared with 0 hours, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$, ^{△△△} $P < 0.001$; Compared with group D, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$, ^{###} $P < 0.001$.

HMGB1、IL-6 和 IL-10 水平均显著高于术前 24 h (均 $P<0.05$),A 组和 D 组术毕即刻和术后 24 h 的

HMGB1、IL-6 和 IL-10 水平均显著高于 B 组和 C 组 (均 $P<0.05$),见表 5。

表 5 4 组患者炎症因子的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of inflammatory factors among the four groups($\bar{x}\pm s$)

Item	Time	A($n=42$)	B($n=42$)	C($n=42$)	D($n=42$)
HMGB1($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	24 h before the operation	6.48 $\pm$ 1.31	6.64 $\pm$ 1.44	7.12 $\pm$ 1.54	6.76 $\pm$ 1.34
	Immediately after the operation	15.69 $\pm$ 3.75 $\Delta\Delta\Delta$	13.26 $\pm$ 3.79 $^{*}\Delta\Delta\Delta\#$	13.54 $\pm$ 3.18 $^{*}\Delta\Delta\Delta\#$	15.91 $\pm$ 3.38 $\Delta\Delta\Delta$
	24 hours after the operation	21.78 $\pm$ 4.42 $\Delta\Delta\Delta$	19.43 $\pm$ 4.61 $^{*}\Delta\Delta\Delta\#$	18.62 $\pm$ 4.03 $^{*}\Delta\Delta\Delta\#$	21.97 $\pm$ 4.86 $\Delta\Delta\Delta$
IL-6($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	24 h before the operation	34.67 $\pm$ 4.45	35.34 $\pm$ 5.93	36.40 $\pm$ 5.61	35.78 $\pm$ 6.76
	Immediately after the operation	61.53 $\pm$ 6.92 $\Delta\Delta\Delta$	56.59 $\pm$ 7.49 $^{*}\Delta\Delta\Delta$	54.92 $\pm$ 6.89 $^{*}\Delta\Delta\Delta$	63.58 $\pm$ 7.47 $\Delta\Delta\Delta$
	24 h after the operation	75.16 $\pm$ 6.83 $\Delta\Delta\Delta$	71.93 $\pm$ 7.39 $^{*}\Delta\Delta\Delta\#$	70.15 $\pm$ 8.35 $^{*}\Delta\Delta\Delta\#$	75.83 $\pm$ 7.46 $\Delta\Delta\Delta$
IL-10($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	24 h before the operation	9.86 $\pm$ 1.83	10.54 $\pm$ 2.30	10.98 $\pm$ 3.42	10.63 $\pm$ 2.24
	Immediately after the operation	20.30 $\pm$ 2.86 $\Delta\Delta\Delta$	18.50 $\pm$ 2.71 $^{*}\Delta\Delta\Delta\#$	17.74 $\pm$ 3.75 $^{*}\Delta\Delta\Delta\#$	20.96 $\pm$ 3.92 $\Delta\Delta\Delta$
	24 h after the operation	32.49 $\pm$ 3.42 $\Delta\Delta\Delta$	29.42 $\pm$ 3.89 $^{*}\Delta\Delta\Delta\#$	28.81 $\pm$ 4.78 $^{*}\Delta\Delta\Delta\#\#$	32.97 $\pm$ 4.57 $\Delta\Delta\Delta$

HMGB1:High mobility group protein B1; IL-6: Interleukin-6; IL-10: Interleukin-10; Compared with group A at the same time, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$; Compared with 24 hours before the operation, $\Delta\Delta\Delta P<0.001$; Compared with group D at the same time, $\#P<0.05$, $\#\#P<0.01$, $\#\#\#P<0.001$.

7 安全性评价

A 组和 D 组患者未见明显药物不良反应,B 组有 1 例恶心呕吐,C 组有 2 例呼吸抑制,A 组、B 组、C 组和 D 组总药物不良反应分别为 0%、2.38%、4.76% 及 0%,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

讨 论

阿片类药物应用后患者对伤害性刺激的敏感性升高,进而出现痛觉过敏,可能促进术后慢性疼痛的产生与发展^[15]。在麻醉期间连续接触大剂量瑞芬太尼会诱发瑞芬太尼输注后痛觉过敏,目前认为,使用多模式镇痛技术或区域阻滞技术具有保护性^[16]。丙泊酚具有高度亲脂性,起效快,能迅速穿过血脑屏障,其代谢产物由肾排泄且代谢迅速,但丙泊酚可能导致呼吸和循环抑制^[17]。阿芬太尼为新型的芬太尼衍生物,作用持续时间短暂、起效迅速、不会引发痛觉敏化,在麻醉诱导和维持中应用广泛^[18]。既往研究发现,在无痛胃镜的检查中,与阿芬太尼 7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 比较,使用阿芬太尼 9 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 复合丙泊酚,呼吸抑制的发生率出现显著升高^[19]。在本研究中,手术过程中分别应用 5、15、25 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的阿芬太尼以及 0.9% NaCl,发现术后 2 h,应用生理盐水的 D 组痛觉过敏发生率显著高于分别应用 5、15、25 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 阿芬太尼的 A 组、B 组、C 组,术后 24 h,D 组痛觉过敏发生率显著高于 B 组、C 组,分析其原因为阿芬太尼高选择性作用于 μ -阿片受体,通过一系列传导途径而促使膜电位发生超极化变化,会使神经递质的释放减少,进而阻断神经冲动而产生镇痛等效应^[20]。

有研究表明,在腹腔镜胆囊切除术全麻中使用阿芬太尼泵注维持镇痛,患者恢复时间更短,苏醒质量更高^[21]。在本研究中,发现术中使用不同剂量阿芬太尼,术后 A 组和 B 组自主呼吸恢复时间、PACU 停留时间和拔管时间均显著早于 D 组,且 C 组显著晚于 D 组,A 组和 D 组术后 3、6 和 24 h VAS 评分均显著高于 B 组和 C 组,提示较小剂量阿芬太尼能够改善患者的苏醒质量,但镇痛效果有限。分析其原因可能为与阿芬太尼消除半衰期较短,很少积蓄,对认知功能影响小^[22-23]。本研究还发现,不同剂量阿芬太尼对患者镇静效果无明显影响,可能与患者年龄、手术室环境及心理接受度和配合度高有关。一项降低患儿气管插管血流动力学反应研究表明,危重患儿进行麻醉诱导时,对于高剂量阿芬太尼的使用需谨慎,10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 阿芬太尼无法抑制插管反应,25 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可有效抑制,50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 则会导致循环不稳定^[24]。在本研究中,发现在手术结束前 10 min 运用不同剂量阿芬太尼,在 T_4 、 T_5 时,A 组、B 组和 C 组患者 MAP 和 HR 水平显著低于 D 组患者,B 组和 C 组患者 MAP 和 HR 水平显著低于 A 组患者,提示阿芬太尼对呼吸和循环有一定抑制作用且存在着剂量效应,这与陈小波等^[25] 研究结论相似。可能是由于手术创伤会消耗患者免疫球蛋白,进而降低免疫力、术后麻醉后苏醒常伴疼痛应激反应会促进炎症因子释放^[26]。

HMGB1 作为典型的损伤相关分子模式分子,会作为强效的促炎介质发挥作用;促炎细胞因子 IL-6 在外周和中枢神经炎症中也发挥关键作用;IL-10 水平升高则免疫增强^[27]。本研究显示,A 组、D 组术毕即刻和术后 24 h 的 HMGB1、IL-6 和 IL-10 水平均

显著高于B组和C组,提示高剂量阿芬太尼可减轻患者的炎症反应。且不同剂量阿芬太尼应用患者的总药物不良反应比较,在统计学上差异均无统计学意义,较高剂量未增加患者的药物不良反应,药物安全性较高。痛觉过敏的发生涉及复杂的神经生物学机制,包括中枢谷氨酸能系统激活、NMDA受体参与及神经免疫炎症反应等。研究表明,阿芬太尼能有效抑制这些因子的升高。推测其中原因,可能是由于阿芬太尼通过调控神经炎症通路,从而缓解了瑞芬太尼诱发的痛觉过敏,而非仅仅提供了短暂的镇痛作用。

本研究提示:相较于低剂量阿芬太尼,高剂量阿芬太尼应用能够减轻患者的痛觉过敏,有效镇痛,抑制炎症反应,但对患者苏醒质量改善效果不明显。本研究局限性:尽管本研究避免了明显的慢性疼痛患者入组,但未使用标准化的疼痛评估量表对所有患者进行术前的全面疼痛筛查,可能无法完全排除亚临床疼痛状态对术后痛觉过敏评估的潜在影响,未来将会通过纳入更全面的术前疼痛评估及更大样本量,进一步控制此类混杂因素,以提高结果的可靠性。

参考文献:

- [1] 张振亚,蒋艺,谢朝,等. 氟比洛芬酯注射液和/或罗哌卡因注射液用于腹腔镜胆囊切除术后镇痛的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(23): 3017—3020.
- [2] 牛聪,张家敏,张晨叶,等. 经皮穴位电刺激对髋关节置换术患者术后苏醒期躁动的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2021,37(11): 1139—1142.
- [3] 李璐宏,罗艳. 术中瑞芬太尼持续泵注对胃肠术后镇痛的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版),2021,41(4): 509—513.
- [4] 蒋婷婷,刘月,徐漫,等. 复合丙泊酚时阿芬太尼抑制胃镜置入反应的半数有效剂量[J]. 临床麻醉学杂志,2022,38(8): 791—794.
- [5] 中华医学会外科学分会胆道外科学组,中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会. 胆囊良性疾病外科治疗的专家共识(2021版)[J]. 中华外科杂志,2022,60(1): 6.
- [6] APFELBAUM JL, CONNIS RT. The American society of anesthesiologists practice parameter methodology[J]. *Anesthesiology*, 2019,130(3): 367—384.
- [7] 姚晶曼,李元海. 依托咪酯联合丙泊酚用于老年患者无痛气管镜诊疗的临床观察[J]. 中国药房,2020,31(24): 3031—3035.
- [8] 张金立,闫红丽,张艺璇. 盐酸右美托咪定联合盐酸羟考酮对腹部闭合性损伤手术患者苏醒质量的影响[J]. 医药导报,2020,39(2): 189—194.
- [9] 王永徽,刘广林,董海龙,等. 超声引导下三点阻滞与椎旁阻滞用于剖腹肝胆手术术后镇痛的比较[J]. 临床麻醉学杂志,2020,36(5): 421—424.
- [10] OKAMOTO R, HOSOKAWA Y, HOSOKAWA I, et al. Cardamonin decreases inflammatory mediator expression in IL-1 β -stimulated human periodontal ligament cells[J]. *Mol Biol Rep*, 2024,51(1): 222.
- [11] 周俊辉,刘彬,刘晓乐,等. 羟考酮用于Stanford A型主动脉夹层撕裂患者急诊手术前镇痛效果的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2020,36(1): 54—57.
- [12] 陈秋宇,孙一午,周敏,等. 术中持续泵注艾司氯胺酮对肺部手术患者术后痛觉过敏的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2024,4(12): 1281—1286.
- [13] 徐丽,张玉坤,陈军,等. 维生素C注射液联合右美托咪定对口腔颌面部恶性肿瘤术后炎症反应和氧化应激的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2021,37(10): 1065—1069.
- [14] 张云霄,李宗超,陈冀衡. 地塞米松用于胸腔镜肺癌根治术患者多模式镇痛的有效性和安全性[J]. 中国新药杂志,2020,29(23): 2700—2704.
- [15] 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.
- [16] 陶坤明,袁红斌. 阿片类药物的围术期应用:当前的关注和争议[J]. 上海医学,2020,43(2): 89—93.
- [17] 陈洁娟,邹小华,陈佳,等. 不同剂量阿芬太尼复合丙泊酚用于无痛胃镜检查的效果[J]. 临床麻醉学杂志,2022,38(1): 46—51.
- [18] WANG L, WU Q, WANG M, et al. The safety and efficacy of alfentanil combined with midazolam in fiberoptic bronchoscopy sedation: A randomized, double-blind, controlled trial[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022,13:1036840. 2022-11-21 [2025-04-09]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1036840>.
- [19] 刘月,胡静,张芳芳,等. 不同剂量阿芬太尼复合丙泊酚在胃镜检查中的应用[J]. 临床麻醉学杂志,2022,38(5): 487—491.
- [20] 陈明华,薛富善,冯艺,等. 盐酸阿芬太尼注射液在全身麻醉中有效性和安全性研究:一项多中心、双盲、对照研究[J]. 中国药理学通报,2022,38(10): 1504—1510.
- [21] 王波,李钧,杨志伟,等. 复合丙泊酚时阿芬太尼抑制患儿无痛皮肤磨削术中体动反应的半数有效剂量[J]. 临床麻醉学杂志,2022,38(5): 503—506.
- [22] 柳胜安,尹骏,张晨,等. 阿芬太尼复合丙泊酚对结肠镜检查患者术后恢复质量的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2021,37(11): 1148—1153.
- [23] BARKER M, DIXON A A, CAMPOROTA L, et al. Sedation with alfentanil versus fentanyl in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: Outcomes from a single-centre retrospective study[J]. *Perfusion*, 2020,35(2): 104—109.
- [24] 龙翔,查宁晖,曾萍,等. 阿芬太尼和舒芬太尼用于患儿腹腔镜疝囊高位结扎术的效果比较[J]. 临床麻醉学杂志,2021,37(12): 1263—1266.
- [25] 陈小波,易雪,韩梅,等. 不同剂量阿芬太尼对老年患者快速顺序诱导气管插管心血管反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2023,39(10): 1026—1030.
- [26] 王巍,陈琳. 开腹与腹腔镜肌瘤剔除术后子宫肌瘤患者术后感染与卵巢储备功能变化[J]. 中华医院感染学杂志,2021,31(23): 3632—3636.
- [27] BOLAY H, KARADAS Ö, ÖZTÜRK B, et al. HMGB1, NLRP3, IL-6 and ACE2 levels are elevated in COVID-19 with headache: A window to the infection-related headache mechanism[J]. *J Headache Pain*, 2021,22(1): 94.

(收稿日期 2025-06-03)