

开腹肝脏术后疼痛的影响因素及合理化管理

陈美婷, 金保, 杜顺达

陈美婷, 金保, 杜顺达, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院肝脏外科 北京市 100730

杜顺达, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事肝脏术后疼痛管理及快速康复的研究。

作者贡献分布: 本文综述由陈美婷完成; 杜顺达与金保修改; 杜顺达审校。

通讯作者: 杜顺达, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 100730, 北京市东城区帅府园1号, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院肝脏外科. dushd@pumch.cn
电话: 010-69152800

收稿日期: 2017-06-12

修回日期: 2017-07-12

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-09-28

Pain after open hepatectomy: Risk factors and proper management

Mei-Ting Chen, Bao Jin, Shun-Da Du

Mei-Ting Chen, Bao Jin, Shun-Da Du, Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, China Academy of Medical Science, Beijing 100730, China

Correspondence to: Shun-Da Du, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, China Academy of Medical Science, 1 Shuaifuyuan, Dongcheng District, Beijing 100730, China. dushd@pumch.cn

Received: 2017-06-12

Revised: 2017-07-12

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-09-28

Abstract

Pain has great impact on life quality and

survival for human being. Nowadays, researchers pay more attention to therapy associated pain, especially postoperative pain. Plenty of factors may influence pain after open abdominal surgery, including age, gender, preoperative pain scale, mental status, type of surgery, and gene polymorphism. Several signal transduction pathways are involved in the development of postoperative pain, such as AMPK, p-p38-MAPK and TLR-4 pathways, which activate large amounts of inflammatory cytokines and stimulate nerve terminals. Combination of opioid and non-steroid anti-inflammatory drugs remarkably reduces postoperative pain as well as drug-related adverse effects, which has become a hot area for enhanced recovery after open hepatectomy.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatectomy; Pain; Risk factors; Signal transduction pathway; Enhanced recovery after surgery

Chen MT, Jin B, Du SD. Pain after open hepatectomy: Risk factors and proper management. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2441-2448 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2441.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i27.2441>

摘要

疼痛影响着人类的生活质量甚至生存。有关治疗引起的疼痛,尤其是术后疼痛备受关注。影响开腹手术术后疼痛的因素众多,包括:年龄、性别、术前疼痛评分、术前心理状态等基线因素,以及手术方式及类型等,基因多态性也参与其中。包括腺苷单磷酸活化

背景资料

多模式镇痛在多种手术中疗效显著,但开腹肝脏手术后疼痛明显,疼痛的认识和管理更加重要。近年的研究表明,疼痛的影响因素众多,机制研究也日新月异,随着加速康复外科的发展,开腹肝切除术后疼痛管理有望成为肝脏手术快速康复的新手段。

同行评议者

李文岗,教授,厦门大学医学院;汤绍涛,教授,博士生导师,华中科技大学同济医学院附属协和医院

■ 研究前沿

疼痛的基因多态性、机制的研究及镇痛药物的选择及新型药物靶点, 肝脏加速康复的措施, 都是该领域亟待研究的问题。

激酶、p-p38-丝氨酸活化蛋白激酶及Toll样受体-4等信号传导通路可能参与其中, 激活了大量炎症因子、刺激神经末梢, 从而产生了疼痛。阿片类、非甾体类抗炎药等的联合应用, 可显著降低术后疼痛, 并降低相关药物的不良反应, 是开腹肝脏术后快速康复的研究热点之一。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝脏手术; 疼痛; 危险因素; 信号传导通路; 快速康复

核心提要: 开腹肝脏手术后疼痛的高危因素包括年轻女性、开腹手术等, 术后多种信号传导通路促进炎症因子产生导致疼痛。阿片类及非甾体抗炎药联合应用可降低开腹肝脏术后疼痛并促进快速康复。

陈美婷, 金保, 杜顺达. 开腹肝脏术后疼痛的影响因素及合理化管理. 世界华人消化杂志 2017; 25(27): 2441-2448 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2441.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2441>

0 引言

自人类诞生以来, 各种疼痛就一直影响着人类的生活质量、甚至生存。随着对疼痛的认识, 1995年美国疼痛协会^[1]定义疼痛为第五生命体征。有关治疗引起的疼痛, 尤其是术后疼痛被关注最多, 因为这是诊治过程中对患者产生的额外伤害, 并且对患者近期及远期生活质量有着重要的影响。狭义的术后疼痛, 是指手术后即刻发生的急性疼痛, 持续时间一般<7 d^[2]。如果处理不当, 部分患者会发生慢性术后疼痛(chronic postsurgical pain, CPSP), 又称为持续性术后疼痛, 是指术后8 wk以上仍存在手术相关性疼痛且除外其他病因所致的疼痛^[3], 其发生率约10%-50%。轻度至中度的术后疼痛一般无明显活动障碍, 给予处理相对少, CPSP的发生率高, 约35%-45%, 重度术后疼痛指出现明显的活动障碍, 在积极处理后, CPSP发生率为5%-10%^[3,4]。而开腹手术, 尤其是上腹部手术, 术后往往会出现持续数日以上的重度疼痛^[2-5], 且发生CPSP的比率约5%-50%^[6]。术后快速康复是指通过一系列围手术期优化处理措施降低术后应激、合理管理疼痛、早期恢复饮食和活动, 减少术后并发症、降低术后住院日和

住院费用^[7]。所以, 开腹手术的术后疼痛管理对患者的生活质量、术后快速康复至关重要。在开腹手术中, 肝脏手术术后疼痛剧烈、应激反应多、术后恢复时间较长, 故疼痛的管理尤为重要, 本文以开腹肝脏术后疼痛管理为主题, 阐述临床上对术后疼痛认识 and 治疗的进展。

1 疼痛评估方法

成人疼痛最常用的疼痛评估方法是视觉模拟评分法(visual analogue scales, VAS)。VAS是用一条长100 mm的标尺, 一端是无痛, 一端是最剧烈的难以忍受疼痛, 让患者将根据疼痛强度标记在标尺上, 测量0到标记点的距离, 为疼痛评分。VAS的出现, 极大满足了临床的需求, 其接受度及有效性都非常高。但临床中逐渐发现, 对于老年人和认知功能障碍的患者, 该评估方法应用困难且效果差。Peters和Hawker等学者的两项研究均发现, VAS对疼痛再测量的可靠程度与患者受教育程度相关, 受教育程度低, VAS的可信度下降。为了降低疼痛评分的难度, 有学者提出了数字评分法(numerical rating score, NRS): 疼痛程度用0到10之间的整数来表示, 0为无痛, 10为难以忍受的剧烈疼痛。NRS出现, 使得对于不同受教育程度的患者进行疼痛再测量的可靠性提高, 并且其有效性与VAS相近^[8]。但因为用抽象的数字表示, 使得NRS对疼痛的变化反映不够敏感。实际上, 临床上部分对于疼痛处理要求不是特别高的项目, VAS、NRS显得过于繁琐。为了进一步简化疼痛评估, 出现了语言评分法(verbal rating score, VRS): 把疼痛分为无痛、轻度疼痛、中度疼痛、重度疼痛、极重度疼痛5个等级。一项评估491名健康受试者行常规内镜检查时疼痛程度的临床试验表明, 老年患者更倾向于用VRS来评估疼痛程度^[9,10]。Peters等^[10]发现>75岁以上患者, 有42.9%倾向于VRS, 只有28.5%的患者倾向于VAS。在临床实践中出现的各种评估方法, 使得可以针对不同的人群, 作出不同的选择, 从而优化疼痛评估的敏感性和可靠性。

2 肝脏术后疼痛影响因素

术后疼痛影响因素较多, 包括基线因素、手术相关因素及基因多态性等。在基线因素方面, 目前研究相对较为明确: 年轻患者(<64岁)、女性、术前VAS评分高及术前焦虑或恐惧的患者^[4,6,11]术后疼痛慢性化风险更高。

手术相关因素中, 手术部位和类型会对术后疼痛产生不同影响. Kalkman等^[12]发现手术类型是术后疼痛发生的独立预测因素. 其中, 开腹手术术后严重疼痛(VAS>8分)的发生率高达68.1%. Holtzman等^[7]观察了65名肝供体的成人, 发现在肝切除术后第1天活动时中重度疼痛(VAS≥4分)发生率高达72%. 国内学者^[13]分析了555例行开腹肝切除患者的术后疼痛情况, 发现中重度疼痛发生率为45.95%.

创伤持续的时间对术后疼痛的影响并不明确. Peters等^[10]在前瞻性队列研究中发现, 手术时间超过3 h的术后急性疼痛发生率显著升高. 但国内学者发现, 开腹肝切除术后疼痛和非疼痛的2组患者, 其手术时间并无显著差异^[13], 这可能与肝脏手术总体持续时间过长、创伤过大有关.

切口大小、麻醉方式也会影响术后疼痛. Kalkman等^[12]在1416例手术患者中发现, 大切口(切口长度≥10 cm)手术后发生严重术后疼痛(术后1 h内VAS≥8分)的比例为58.3%, 小切口则仅为23.5%; 多因素分析提示切口大小是发生术后疼痛的独立预测因素. 吴先平等^[14]对2859例行整形手术及腹部手术的患者, 根据手术切口大小、麻醉方式、手术时间等建立了术后疼痛的多元回归预测模型. 结果提示, 手术切口大小、麻醉方式等是术后疼痛的高危因素: 切口越小, 术后VAS评分越低; 而全身麻醉的术后疼痛发生率更高. 骆鹏飞等^[13]在开腹肝切除患者术后疼痛的影响因素中也发现, 切口越长、切除剑突均为术后疼痛发生的独立相关因素.

肝癌引起的疼痛部分属于癌性疼痛, 癌性疼痛是手术相关疼痛的特殊类型. van den Beuken-van Everdingen等^[15]回顾了近40年来52项研究发现, 针对恶性肿瘤患者, 癌性疼痛的发生率高于50%; 而在癌性疼痛的患者中, 64%为进展期肿瘤或转移癌患者. 和非肿瘤患者相比, 肿瘤患者在开腹手术后疼痛发生比例几乎要高出一倍^[11]. 癌性疼痛发生可能和肿瘤生长直接侵袭神经纤维及诱导感觉神经和交感神经过度兴奋相关. 近年研究提示脊髓胶质细胞的活化在痛觉过敏的发生中有关键的作用; Song等^[16]通过腹腔种植骨癌的动物试验发现可以通过激活脊髓胶质细胞疼痛相关的腺苷单磷酸活化激酶(adenosine monophosphate-

activated kinase, AMPK)信号转导通路而发挥镇痛作用. 然而临床上对于癌性疼痛的管理存在缺失. Deandrea等^[17]总结了43项研究并统计癌症患者的疼痛管理指数, 发现超过一半的患者疼痛未获合理处理; 美国国家肿瘤数据库126988例肝细胞肝癌患者中, 仅32.6%的患者接受过疼痛治疗^[18], 肿瘤晚期疼痛管理不足可能与舒缓医疗发展不足有关, 目前癌性疼痛的管理还待进一步加强, 以提高肿瘤患者的生活质量.

近年来, 学者们逐渐认识到基因多态性参与了术后疼痛. Dimova等^[19]分析了99例漏斗胸整形手术术后患者的16个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP), 发现IL1A rs1800587及COMT rs4646312可预测术后疼痛程度, 并和术后疼痛慢性化相关. Montes等^[11]对1011例分别行胸、腹部手术的患者进行基因型分析发现DRD2基因SNP(rs12364283及rs4648317)与CPSP的发生相关, DRD2表达增加可能促进了镇痛药物的成瘾. Dimova等^[20]分发现LAMB3 rs2076222的C等位基因与腹腔镜结肠切除术后患者阿片类药物低敏感性、疼痛高敏感性密切相关, C/C基因型患者术后麻醉药物用量显著低于A/A基因型^[21]. 而Duan等^[22]分析1025例妇产科腹腔镜手术患者的钠通道IV型-α亚型(sodium-channel type IV-α subunit, SCN9A)基因, 发现SNP rs4286289、rs6746030均与术后疼痛严重程度显著相关, 而rs4286289可以预测严重术后疼痛的发生, 可能与SCN9A基因的转录蛋白Nav1.7是人体疼痛信号转导通路上的重要的离子通道相关. 基因多态性揭示了术后疼痛的个体差异, 亦提示术后疼痛的发生与细胞因子、疼痛传导通路密切相关, 有望根据患者的基因来预测术后疼痛及镇痛药敏感性, 实现个性化的术后疼痛治疗.

应用要点

多角度分析疼痛的危险因素, 加强疼痛管理, 可促进开腹肝脏术后快速康复.

3 疼痛机制和信号传导通路

3.1 疼痛机制 接受伤害性刺激的一级感觉神经元的神经末梢也称伤害感受器. 组织损伤转变为感觉神经末梢的电活动, 传递至脊髓背根的感觉神经元(dorsal root ganglion, DRG); 与此同时, 巨噬细胞和单核细胞趋化到局部组织中, 释放大量炎症因子, 激活伤害感受器, 引起疼痛. 2014年DeVon等总结了10项近年的研

同行评价

本文系统阐述了开腹肝脏手术的危险因素、术后疼痛的机制研究进展、疼痛的管理与快速康复的关系, 有一定的参考价值。

究发现, 无论急性或慢性疼痛, 患者血清或组织液的促炎细胞因子均著升高^[4], 包括白介素(interleukin, IL)-2、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、C反应蛋白等, 而血清抗炎细胞因子降低, 包括IL-4和IL-10等; 在镇痛药物治疗后均可观察到促炎细胞因子的下降。更深入的研究^[23]提示, 这些疼痛相关的细胞因子的释放, 是通过激活胞浆内一系列的上游信号传导通路实现的。

3.2 疼痛的信号传导通路 目前研究较为明确的疼痛相关的信号传导通路包括AMPK通路、磷酸化的p38(phosphorylated form p38, p-p38)-丝氨酸活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路及Toll样受体-4(Toll like receptor 4, TLR-4)通路。

AMPK在肝脏、骨骼肌、大脑等多种组织中表达, 其激活后, 可降低小胶质细胞内促炎细胞因子的表达, 包括TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8等, 也可以降低*c-fos*、*cox-2*等基因的表达, 从而发挥抗炎及镇痛的作用^[24,25]。敲除AMPK- $\alpha 2$ 基因的小鼠对疼痛反应敏感性显著提高^[24]。Song等^[16]在大鼠疼痛模型中发现, 白藜芦醇可以激活AMPK而抑制小胶质细胞及星形细胞的活化, 并减少脊髓中MAPK的磷酸化, 从而降低下游促炎细胞因子的表达, 减轻大鼠的触摸痛。这进一步验证了AMPK通路在术后疼痛的重要作用。

MAPK家族在炎症反应和手术损伤诱导的神经源性疼痛的传导通路中至关重要。MAPK家族包括3种主要蛋白, 即胞外信号调节激酶、p38、c-Jun氨基末端激酶。而p-p38是连接转录因子活化和促炎介质合成与释放的桥梁。在大鼠足爪切口疼痛模型中, p38抑制剂可以抑制小胶质细胞的激活, 降低切口疼痛及CPSP风险^[26]。大鼠皮肤肌肉切除分离术后脊髓同侧的DRG中p-p38、IL-1 β 等大量表达, 参与诱导术后的机械触痛^[27]。在大鼠剪切痛模型中发现在高阈值脊髓神经元中MAPK-p38的激活可上调谷氨酸转运体, 降低术后的非诱发性疼痛, 但对机械痛和温觉过敏无显著影响^[28]。

神经损伤激活胶质细胞后合成并释放一系列炎症因子, 包括TLR-4、IL-1 β 、TNF- α 。TLR-4与各种促炎介质的互相作用广泛, 并参与调控小胶质细胞, 与神经损伤后疼痛的发生密切相关。TLR-4的激活可以启动若干重要

的信号转导通路, 包括MAPK, 增加炎症介质的表达。Jin等^[29]用转染了破坏性TLR4基因突变的小鼠建立神经炎症模型, 发现TLR4表达缺陷小鼠的大脑中, TNF- α 、IL-1 β 、IL-10和IL-17表达降低, 小胶质细胞的活化也受抑制。另外, TLR信号通路和补体在炎症反应过程中也有密切的互相作用, Zou等^[30]在动物败血症的实验中发现TLR2、TLR3、TLR4的激活可促进巨噬细胞中补体因子B的释放, 增加补体C3的沉积, 促进神经源性疼痛。

TLR-4、TNF- α 、IL-1 β 和MAPK及AMPK通路密切关联, 参与到神经炎症反应及神经源性的疼痛信号传导中, 简化后如图1所示。

开腹肝脏手术切口较大, 手术时间持续较长, 创伤刺激重, 各种信号通路开放, 诱发炎症因子的释放; 同时由于切口多位于肋下, 加上为暴露而牵拉肋弓, 容易导致肋间神经离断, 或损伤肋间神经; 另外, 手术对肝组织的损伤, 术后残余肝脏组织会迅速增生, 这也影响了炎症因子的灭活^[31]。综合上述因素, 肝脏术后疼痛较其他开腹手术后疼痛严重。

4 术后疼痛管理

对于开腹肝脏手术来说, 术后多模式镇痛可以促进患者快速康复。多模式镇痛方案包括静脉内患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)、硬膜外阻滞等, 应用的药物有阿片类、非阿片类及辅助用药。辅助用药是为减少主要镇痛药物的不良反应或加强镇痛作用的药物, 包括抗抑郁药、肌肉松弛药、N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂等。

阿片类药物是术后多模式镇痛的重要组成部分, 主要用于急性及中重度的术后疼痛, 包括芬太尼、舒芬太尼、叔丁啡、吗啡等, 目前以舒芬太尼在PCA中最为常用。Arshad等^[32]比较了60例行大型腹部手术的患者术后使用经皮芬太尼和叔丁啡的镇痛药效, 发现使用芬太尼的患者术后第3天平均VAS评分为1.43分, 显著低于叔丁啡组(VAS 1.87分), 可见经皮芬太尼的镇痛效果优于叔丁啡。尽管阿片类镇痛效果较好, 但是恶心呕吐、瘙痒、尿潴留、便秘、呼吸抑制等不良反应常有发生, 恶心呕吐发生率更是高达25%-36%^[32]。

相比阿片类药物, 曲马多、布比卡因、罗哌卡因等不良反应则相对较少, 一般与其他药

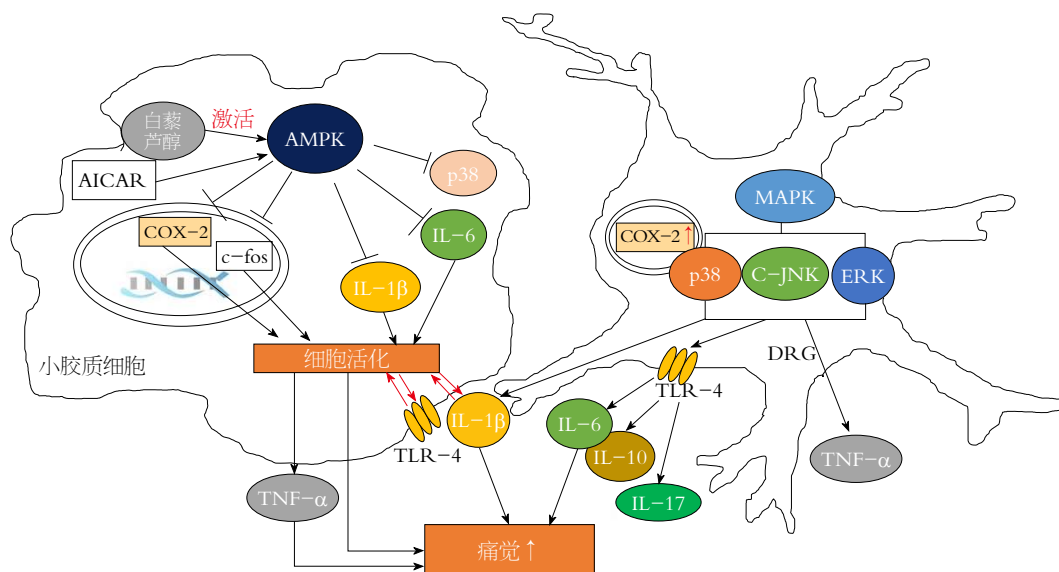


图1 AMPK、MAPK及TLR-4信号转导通路^[16,23-25,29]. AMPK: 腺苷单磷酸活化激酶; MAPK: 丝氨酸活化蛋白激酶; TLR-4: Toll样受体-4; AICAR: 5-氨基-4-甲酰胺咪唑核苷酸; COX-2: 环氧合酶2; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL: 白介素; ERK: 胞外信号调节激酶; DRG: 背根的感觉神经元.

物联合使用来增加效果, 常用于关节置换术、关节镜手术、开腹手术等. Singh等^[33]比较了90例上腹部手术患者的术后镇痛, 发现2 mg/kg曲马多联合0.2%罗哌卡因硬膜下给药的镇痛效果和持续时间优于1 mg/kg曲马多或单独使用0.2%罗哌卡因, 恶心呕吐等不良反应的发生率仅10%-16%. 而Mistry等^[34]发现罗哌卡因椎旁阻滞有效减少供体肝移植术后患者阿片类药物的用量, 罗哌卡因组较对照组减少了20.98 mg吗啡药量.

非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)可分为非选择性的COX抑制剂和选择性环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)抑制剂, 单独应用时多用于轻中度的疼痛. 非选择性的COX抑制剂, 不良反应包括抑制血小板、胃肠道损害、肾损害和心血管事件; 而选择性COX-2抑制剂可以减少血小板抑制和胃肠道反应的发生. 一项观察120例肝癌患者行肝动脉化疗栓塞术后疼痛情况的随机对照试验发现, 与安慰剂相比, 术后使用帕瑞昔布镇痛的患者术后24 h的疼痛评分(VAS 2.4分)相比安慰剂组(VAS 4.8分)显著降低, 而不良反应无明显升高^[35]. Lin等^[36]将180例行腹腔镜胆囊切除术的患者随机分成3组, 分别使用帕瑞昔布、布比卡因及安慰剂辅助术后镇痛, 评估术后1-24 h的VAS评分, 发现局部使用布比卡因及静脉使用帕瑞昔布可显著降低术后

疼痛.

NSAID与阿片类药物联合用药, 能减少阿片类药物的用量及不良反应, 可用于术后轻、中、重度疼痛的镇痛, 或作为多模式镇痛的一部分在术前、术后立即使用. SarriDou等^[37]将90例局麻下膝关节成形术的患者随机分成2组, 发现帕瑞昔布组相比安慰剂组的静息VAS评分更低, 并能减少PCA进行疼痛补救的次数, 减少吗啡用. 但Najib等分析了320例行胸膜粘连松解术并放置胸腔引流管的患者术后疼痛情况, 发现NSAID组与阿片组在术后VAS评分和引流管并发症方面均无显著差别^[38]. 近期研究^[39]对比了健康的肝移植供体及肝硬化患者在肝脏大部切除术后使用PCA+帕瑞昔布联合镇痛的疗效, 发现联合镇痛均可降低这两类患者的术后急性疼痛. 与酮洛酸相比, 帕瑞昔布联合PCA可有效缓解活体肝移植患者术后疼痛, 并减少阿片类药物用量^[40]. 北京协和医院肝外科的研究^[41]提示, 帕瑞昔布联合阿片类使用可有效改善开腹肝脏手术后疼痛, 降低阿片类药物用量, 并且不增加住院费用. 选择性COX-2抑制剂合并阿片类药物在肝脏术后疼痛管理发挥重要作用, 而疼痛改善程度的效果、不良反应的发生尚待进一步研究, 有望成为术后快速康复的重要措施.

除了上述的传统镇痛项目外, 近年来, 不少研究探究超声引导下多点肋缘下腹横肌平

面阻滞对肝脏术中及术后的镇痛效果^[42,43], 但开腹肝脏手术切口与阻滞进针位点相近, 容易出现肝脏损伤, 尤其对于肝脏肿大的患者. 为了改进麻醉阻滞方案, 有研究提出椎旁导管注射局麻药物、椎旁神经阻滞及腹横肌平面导管置入可有效缓解肝切除术后疼痛, 并减少阿片类药物用量, 已有部分临床研究证实其安全性^[34,44,45], 但尚未广泛使用.

5 肝脏术后快速康复

术后快速康复(enhanced recovery after surgery, ERAS)最早在结直肠手术中提出, 随后在各种手术中也广泛应用. 目前肝脏手术后ERAS缺少指南, 仍然沿用结直肠ERAS的指南^[46]. ERAS的主要临床目标为缩短住院时间、减少术后并发症和死亡率. van Dam等^[47]提出, 对肝切除术而言, 功能恢复是ERAS的另一项重要临床目标, 即血清胆红素水平下降或恢复正常、疼痛控制良好、固体食物可耐受、无需静脉输液及下地活动. 术后镇痛是促进ERAS较为重要的一个方面, 周红等^[48]收集了90例行肝部分切除的肝癌患者, 发现使用麻醉诱导前帕瑞昔布静注、关腹前罗哌卡因腹横肌平面阻滞的多模式预防性镇痛不仅可以减轻术后疼痛, 还可以显著缩短肛门排气、排便时间, 增加下床时间. 因此多模式镇痛, 包括上述镇痛药物及镇痛模式, 能缩小住院时间^[49-51], 促进快速康复, 这也是目前研究的热点之一.

6 结论

影响术后疼痛的因素众多, 包括: 年龄、性别、术前疼痛评分、术前心理状态、手术方式及类型等, 基因多态性也参与其中. 在机制上, 术后疼痛与神经刺激、炎症因子的大量激活相关, AMPK、p-p38-MAPK及TLR-4通路可能作为其中的信号传导通路. 新型的选择性COX-2抑制剂可减少传统NSAID药物的不良反应, 和其他用药联合应用, 可显著降低术后疼痛, 有望成为多模式镇痛的有力补充. 不同的镇痛模式是开腹手术术后管理的重要组成部分, 可促进快速康复, 但有待更大规模的临床研究进一步证实.

7 参考文献

- Morone NE, Weiner DK. Pain as the fifth vital sign: exposing the vital need for pain education.

- Clin Ther* 2013; 35: 1728-1732 [PMID: 24145043 DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.10.001]
- 中华医学会麻醉学分会. 成人术后疼痛处理专家共识. *临床麻醉学杂志* 2010; 26: 190-196
- Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain* 2013; 154: 95-102 [PMID: 23273105 DOI: 10.1016/j.pain.2012.09.010]
- Richebé P, Julien M, Brulotte V. Potential strategies for preventing chronic postoperative pain: a practical approach: Continuing Professional Development. *Can J Anaesth* 2015; 62: 1329-1341 [PMID: 26481936 DOI: 10.1007/s12630-015-0499-4]
- Sansone P, Pace MC, Passavanti MB, Pota V, Colella U, Aurilio C. Epidemiology and incidence of acute and chronic Post-Surgical pain. *Ann Ital Chir* 2015; 86: 285-292 [PMID: 26343897]
- Reddi D, Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgrad Med J* 2014; 90: 222-227; quiz 226 [PMID: 24572639 DOI: 10.1136/postgradmedj-2013-132215]
- Holtzman S, Clarke HA, McCluskey SA, Turcotte K, Grant D, Katz J. Acute and chronic postsurgical pain after living liver donation: Incidence and predictors. *Liver Transpl* 2014; 20: 1336-1346 [PMID: 25045167 DOI: 10.1002/lt.23949]
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 Suppl 11: S240-S252 [PMID: 22588748 DOI: 10.1002/acr.20543]
- Gagliese L, Katz J. Age differences in postoperative pain are scale dependent: a comparison of measures of pain intensity and quality in younger and older surgical patients. *Pain* 2003; 103: 11-20 [PMID: 12749954 DOI: 10.1016/S0304-3959(02)00327-5]
- Peters ML, Patijn J, Lamé I. Pain assessment in younger and older pain patients: psychometric properties and patient preference of five commonly used measures of pain intensity. *Pain Med* 2007; 8: 601-610 [PMID: 17883744 DOI: 10.1111/j.1526-4637.2007.00311.x]
- Montes A, Roca G, Sabate S, Lao JI, Navarro A, Cantillo J, Canet J; GENDOLCAT Study Group. Genetic and Clinical Factors Associated with Chronic Postsurgical Pain after Hernia Repair, Hysterectomy, and Thoracotomy: A Two-year Multicenter Cohort Study. *Anesthesiology* 2015; 122: 1123-1141 [PMID: 25985024 DOI: 10.1097/ALN.0000000000000611]
- Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KG. Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain* 2003; 105: 415-423 [PMID: 14527702 DOI: 10.1016/S0304-3959(03)00252-5]
- 骆鹏飞, 姜卫东, 许戈良, 马金良, 葛勇胜, 余继海, 乔晓斐. 肝切除术后疼痛分析. *中华普通外科杂志* 2015; 30: 194-197

- 14 吴先平, 韦志军, 江映. 术后疼痛高危因素的分析. *临床麻醉学杂志* 2011; 27: 353-355
- 15 van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449 [PMID: 17355955 DOI: 10.1093/annonc/mdm056]
- 16 Song H, Han Y, Pan C, Deng X, Dai W, Hu L, Jiang C, Yang Y, Cheng Z, Li F, Zhang G, Wu X, Liu W. Activation of Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase Suppresses Neuroinflammation and Ameliorates Bone Cancer Pain: Involvement of Inhibition on Mitogen-activated Protein Kinase. *Anesthesiology* 2015; 123: 1170-1185 [PMID: 26378398 DOI: 10.1097/ALN.0000000000000856]
- 17 Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* 2008; 19: 1985-1991 [PMID: 18632721 DOI: 10.1093/annonc/mdn419]
- 18 Hammad AY, Robbins JR, Turaga KK, Christians KK, Gamblin TC, Johnston FM. Palliative interventions for hepatocellular carcinoma patients: analysis of the National Cancer Database. *Ann Palliat Med* 2017; 6: 26-35 [PMID: 28061532 DOI: 10.21037/apm.2016.11.02]
- 19 Dimova V, Lotsch J, Huhne K, Winterpacht A, Heesen M, Parthum A, Weber P G, Carbon R, Griessinger N, Sittl R, Lautenbacher S. Association of genetic and psychological factors with persistent pain after cosmetic thoracic surgery. *J Pain Res* 2015; 8: 829-844 [PMID: 4669922 DOI: 10.2147/JPR.S90434]
- 20 Dimova V, Lötsch J, Hühne K, Winterpacht A, Heesen M, Parthum A, Weber PG, Carbon R, Griessinger N, Sittl R, Lautenbacher S. Association of genetic and psychological factors with persistent pain after cosmetic thoracic surgery. *J Pain Res* 2015; 8: 829-844 [PMID: 26664154 DOI: 10.2147/JPR.S90434]
- 21 Mieda T, Nishizawa D, Nakagawa H, Tsujita M, Imanishi H, Terao K, Yoshikawa H, Itoh K, Amano K, Tashiro J, Ishii T, Ariyama J, Yamaguchi S, Kasai S, Hasegawa J, Ikeda K, Kitamura A, Hayashida M. Genome-wide association study identifies candidate loci associated with postoperative fentanyl requirements after laparoscopic-assisted colectomy. *Pharmacogenomics* 2016; 17: 133-145 [PMID: 26566055 DOI: 10.2217/pgs.15.151]
- 22 Duan G, Xiang G, Guo S, Zhang Y, Ying Y, Huang P, Zheng H, Zhang M, Li N, Zhang X. Genotypic Analysis of SCN9A for Prediction of Postoperative Pain in Female Patients Undergoing Gynecological Laparoscopic Surgery. *Pain Physician* 2016; 19: E151-E162 [PMID: 26752484]
- 23 Kaminska B, Mota M, Pizzi M. Signal transduction and epigenetic mechanisms in the control of microglia activation during neuroinflammation. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862: 339-351 [PMID: 26524636 DOI: 10.1016/j.bbdis.2015.10.026]
- 24 Russe OQ, Möser CV, Kynast KL, King TS, Stephan H, Geisslinger G, Niederberger E. Activation of the AMP-activated protein kinase reduces inflammatory nociception. *J Pain* 2013; 14: 1330-1340 [PMID: 23916727 DOI: 10.1016/j.jpain.2013.05.012]
- 25 Chen CC, Lin JT, Cheng YF, Kuo CY, Huang CF, Kao SH, Liang YJ, Cheng CY, Chen HM. Amelioration of LPS-induced inflammation response in microglia by AMPK activation. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 692061 [PMID: 25025067 DOI: 10.1155/2014/692061]
- 26 Brea D, Blanco M, Ramos-Cabrer P, Moldes O, Arias S, Pérez-Mato M, Leira R, Sobrino T, Castillo J. Toll-like receptors 2 and 4 in ischemic stroke: outcome and therapeutic values. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31: 1424-1431 [PMID: 21206505 DOI: 10.1038/jcbfm.2010.231]
- 27 Chen H, Jiang YS, Sun Y, Xiong YC. p38 and interleukin-1 beta pathway via toll-like receptor 4 contributed to the skin and muscle incision and retraction-induced allodynia. *J Surg Res* 2015; 197: 339-347 [PMID: 25979559 DOI: 10.1016/j.jss.2015.04.061]
- 28 Reichl S, Segelcke D, Keller V, Jonas R, Boecker A, Wenk M, Evers D, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Activation of glial glutamate transporter via MAPK p38 prevents enhanced and long-lasting non-evoked resting pain after surgical incision in rats. *Neuropharmacology* 2016; 105: 607-617 [PMID: 26920805 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.02.024]
- 29 Jin JJ, Kim HD, Maxwell JA, Li L, Fukuchi K. Toll-like receptor 4-dependent upregulation of cytokines in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2008; 5: 23 [PMID: 18510752 DOI: 10.1186/1742-2094-5-23]
- 30 Zou L, Feng Y, Li Y, Zhang M, Chen C, Cai J, Gong Y, Wang L, Thurman JM, Wu X, Atkinson JP, Chao W. Complement factor B is the downstream effector of TLRs and plays an important role in a mouse model of severe sepsis. *J Immunol* 2013; 191: 5625-5635 [PMID: 24154627 DOI: 10.4049/jimmunol.1301903]
- 31 王改平, 李晓芳, 陈莎莎, 靳伟, 徐存拴. 肝脏炎症反应与肝再生关系的研究进展. *中国免疫学杂志* 2015; 31: 1115-1119
- 32 Arshad Z, Prakash R, Gautam S, Kumar S. Comparison between Transdermal Buprenorphine and Transdermal Fentanyl for Postoperative Pain Relief after Major Abdominal Surgeries. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: UC01-UC04 [PMID: 26816973 DOI: 10.7860/JCDR/2015/16327.6917]
- 33 Singh AP, Singh D, Singh Y, Jain G. Postoperative analgesic efficacy of epidural tramadol as adjunct to ropivacaine in adult upper abdominal surgeries. *Anesth Essays Res* 2015; 9: 369-373 [PMID: 26712976 DOI: 10.4103/0259-1162.161805]
- 34 Mistry K, Hutchins J, Leiting J, Mangalick K, Pruett T, Chinnakotla S. Continuous Paravertebral Infusions as an Effective Adjunct for Postoperative Pain Management in Living Liver Donors: A Retrospective Observational Study. *Transplant Proc* 2017; 49: 309-315 [PMID: 28219590 DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.11.045]
- 35 Lv N, Kong Y, Mu L, Pan T, Xie Q, Zhao M. Effect of perioperative parecoxib sodium on postoperative pain control for transcatheter arterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Eur Radiol* 2016; 26: 3492-3499 [PMID: 26801163 DOI: 10.1007/s00330-016-4207-8]

- 36 Lin S, Hua J, Xu B, Yang T, He Z, Xu C, Meng H, Zhou B, Song Z. Comparison of bupivacaine and parecoxib for postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 13824-13829 [PMID: 26550332]
- 37 Sarriou DG, Chalmouki G, Braoudaki M, Koutsoupaki A, Mela A, Vadalouka A. Intravenous parecoxib and continuous femoral block for postoperative analgesia after total knee arthroplasty. A randomized, double-blind, prospective trial. *Pain Physician* 2015; 18: 267-276 [PMID: 26000670]
- 38 Stoot JH, van Dam RM, Busch OR, van Hillegersberg R, De Boer M, Olde Damink SW, Bemelmans MH, Dejong CH; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. The effect of a multimodal fast-track programme on outcomes in laparoscopic liver surgery: a multicentre pilot study. *HPB (Oxford)* 2009; 11: 140-144 [PMID: 19590638 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00025.x]
- 39 Lim KI, Chiu YC, Chen CL, Wang CH, Huang CJ, Cheng KW, Wu SC, Shih TH, Yang SC, Juang SE, Huang CE, Jawan B, Lee YE. Effects of Pre-Existing Liver Disease on Acute Pain Management Using Patient-Controlled Analgesia Fentanyl With Parecoxib After Major Liver Resection: A Retrospective, Pragmatic Study. *Transplant Proc* 2016; 48: 1080-1082 [PMID: 27320562 DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.11.023]
- 40 Lim KI, Liu CK, Chen CL, Wang CH, Huang CJ, Cheng KW, Wu SC, Shih TH, Yang SC, Lee YE, Jawan B, Juang SE. Transitional Study of Patient-Controlled Analgesia Morphine With Ketorolac to Patient-Controlled Analgesia Morphine With Parecoxib Among Donors in Adult Living Donor Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant Proc* 2016; 48: 1074-1076 [PMID: 27320560 DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.11.021]
- 41 Chen MT, Jin B, Du SD, Pei LJ, Zhu B, Yan L, Chi TY, Xu HF, Zheng YC, Xu YY, Zhao HT, Lu X, Sang XT, Mao YL, Huang YG. Role of a selective cloxygenase-2 inhibitor on pain and enhanced recovery after open hepatectomy: a randomized controlled trial. *Transl Cancer Res* 2017; 6: 806-814 [DOI: 10.21037/tcr.2017.08.17]
- 42 李莞盈, 丁文刚, 李文志. 腹横肌平面阻滞应用于腹部器官移植手术后镇痛的发展. *中国疼痛医学杂志* 2015; 21: 697-700, 703
- 43 孙乾伟, 刘功俭. 多点肋缘下腹横肌平面阻滞对肝脏手术患者镇痛效果的影响. *医学信息* 2016; 29: 120-121
- 44 Karanicolas P, Cleary S, McHardy P, McCluskey S, Sawyer J, Ladak S, Law C, Wei A, Coburn N, Ko R, Katz J, Kiss A, Khan J, Coimbatore S, Lam-McCulloch J, Clarke H. Medial open transversus abdominis plane (MOTAP) catheters for analgesia following open liver resection: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 241 [PMID: 24950773 DOI: 10.1186/1745-6215-15-241]
- 45 Behman R, McHardy P, Sawyer J, Lam-McCulloch J, Karanicolas PJ. Medial open transversus abdominal plane catheter analgesia: a simple, safe, effective technique after open liver resection. *J Am Coll Surg* 2014; 218: e91-e94 [PMID: 24745582 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.054]
- 46 Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, von Meyenfeldt MF, Fearon KC, Revhaug A, Norderval S, Ljungqvist O, Lobo DN, Dejong CH; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009; 144: 961-969 [PMID: 19841366 DOI: 10.1001/archsurg.2009.170]
- 47 van Dam RM, Hendry PO, Coolen MM, Bemelmans MH, Lassen K, Revhaug A, Fearon KC, Garden OJ, Dejong CH; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Initial experience with a multimodal enhanced recovery programme in patients undergoing liver resection. *Br J Surg* 2008; 95: 969-975 [PMID: 18618897 DOI: 10.1002/bjs.6227]
- 48 周红, 英卫东, 乔晓斐, 刘凤平, 陈璐, 胡传来. 多模式预防性镇痛在肝癌肝部分切除患者围手术期的应用. *中华外科杂志* 2017; 55: 141-145
- 49 Wong-Lun-Hing EM, van Dam RM, Welsh FK, Wells JK, John TG, Cresswell AB, Dejong CH, Rees M. Postoperative pain control using continuous i.m. bupivacaine infusion plus patient-controlled analgesia compared with epidural analgesia after major hepatectomy. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 601-609 [PMID: 24151899 DOI: 10.1111/hpb.12183]
- 50 de'Angelis N, Menahem B, Compagnon P, Merle JC, Brunetti F, Luciani A, Cherqui D, Laurent A. Minor laparoscopic liver resection: toward 1-day surgery? *Surg Endosc* 2017 Apr 4. [Epub ahead of print] [PMID: 28378083 DOI: 10.1007/s00464-017-5498-9]
- 51 Wong-Lun-Hing EM, van Dam RM, van Breukelen GJ, Tanis PJ, Ratti F, van Hillegersberg R, Slooter GD, de Wilt JH, Liem MS, de Boer MT, Klaase JM, Neumann UP, Aldrighetti LA, Dejong CH; ORANGE II Collaborative Group. Randomized clinical trial of open versus laparoscopic left lateral hepatic sectionectomy within an enhanced recovery after surgery programme (ORANGE II study). *Br J Surg* 2017; 104: 525-535 [PMID: 28138958 DOI: 10.1002/bjs.10438]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

