

# 无阿片麻醉的临床应用进展

林哲昕<sup>1</sup> 刘娜娜<sup>1</sup> 高晓增<sup>2\*</sup>

1.华北理工大学; 2.华北理工大学附属医院

**【摘要】**随着科技的进步,生活水平的提高,越来越多的患者对阿片类药物带来的不良反应表现出不满。随着加速康复外科的发展,无阿片类麻醉应运而生。本文阐述了无阿片类麻醉最近的临床应用进展。

**【关键词】**无阿片类麻醉;阿片类药物;艾司氯胺酮;右美托咪定

自阿片类镇痛药物问世以来,在临床麻醉与镇痛的应用中占据着举足轻重的地位。随着阿片类镇痛药物越来越广泛的应用,出现的各种不良反应以及滥用、成瘾等问题也逐渐被人们所熟知。有研究显示,在过去的 20 多年的时间里,有大约 44 万余人死于阿片类药物的过量使用、滥用<sup>[1]</sup>。而阿片类镇痛药物的这些弊端,不利于患者的快速康复,与近年来新兴的加速康复外科(Enhanced Recovery After Surgery, ERAS)理念相悖。如何规避这些对患者快速康复产生的不利影响,成为当前研究的热门话题。无阿片类麻醉(Opioid-free anesthesia, OFA)的出现,为解决这个问题开辟了新的思路。

## 1.阿片类药物不良反应

大约 10%~50%的患者在最初服用或注射阿片类药物后会出现皮肤瘙痒的症状,特别是在神经轴阻滞<sup>[2]</sup>。而令患者自身最为关注的阿片类药物的不良反应是术后恶心呕吐(Postoperative Nausea and Vomiting, PONV)。在 J. Frauenknecht 等人的一篇 meta 分析中发现,阿片类药物与 PONV 有着直接的关联,从而建议麻醉医师根据具体情况慎重考虑术中阿片类药物的选择<sup>[3]</sup>。阿片类药物导致 PONV 的机制主要包括:化学感受器触发区感受到刺激引发恶心呕吐反射、阿片类药物增加前庭敏感性以激活髓质的呕吐中心、兴奋胃肠道阿片受体而抑制胃肠道蠕动导致胃排空延迟从而激活髓质呕吐中心<sup>[2, 4]</sup>。绝大多数的患者认为 PONV 是比术后疼痛还难以忍受的存在,长时间的呕吐会导致患者水、电解质与酸碱平衡的紊乱、伤口开裂、出血等不良事件的出现,严重的可能导致误吸、吸入性肺炎等问题,导致住院时间延长、医疗费用增加,降低患者就诊满意度<sup>[5]</sup>。阿片类药物另一个不容忽视的不良反应是呼吸抑制(opioid induced respiratory depression, OIRD)。由于应用阿片类药物的种类、药物给药途径以及患者自身的情况等等的不同,OIRD 的发生率从 0.1%到 37%不等<sup>[6]</sup>。Lee 等人<sup>[7]</sup>分析了麻醉封闭索赔项目数据库,发现超过 88%的 OIRD 发生在手术后 24 小时内,这些出现 OIRD 患者最常见的结局是死亡(55%),

其次是可恢复性损伤(23%)和脑损伤(22%)。发生 OIRD 主要与年龄、睡眠呼吸暂停综合征、肺部疾病、心脑血管疾病、糖尿病、吸烟与否等有着密切的关系<sup>[8]</sup>。近年来,越来越多的证据表明,在手术中使用阿片类药物可能导致术后痛觉过敏,导致慢性术后疼痛和长期使用阿片类药物<sup>[9]</sup>。其中瑞芬太尼是诱发痛觉过敏的主要阿片类药物已被证实,Fletcher 和 Martinez 的 meta 分析证明<sup>[10]</sup>,术中大剂量的瑞芬太尼的使用与术后 24 小时内急性疼痛强度的显著增加和吗啡的使用增加有关;与术后痛觉过敏有关。阿片类药物所导致的谵妄也不容忽视。研究证明患者术中使用时哌替啶与术后谵妄的发生成正相关<sup>[11]</sup>。阿片类药物与镇静药物复合使用时,也会增加谵妄的发生概率。谵妄在高龄、虚弱的老年人或有认知功能障碍的人群中更易出现,同时静脉注射阿片类药物比起口服给药也更易出现<sup>[12]</sup>。阿片类药物还会降低 T 淋巴细胞的增殖速率、降低 NK 细胞的活性等引起机体的免疫抑制;因为免疫抑制的存在,还可能导致肿瘤细胞的转移,导致癌症的复发<sup>[13]</sup>。

## 2.OFA 理论概况

基于规避阿片类药物的不良反应与 ERAS 理念,OFA 逐渐进入人们的视野。无阿片麻醉(Opioid-free anesthesia, OFA)指的是一种结合多种非阿片类药物和(或)技术的多模式麻醉策略,在不使用阿片类药物的情况下获得高质量麻醉<sup>[14]</sup>。研究发现,OFA 可以显著减少使用阿片类药物后的不良反应,尤其是患者术后出现的恶心呕吐,大大提高了患者的术后康复质量<sup>[15]</sup>。

## 3.OFA 的可行性

随着 ERAS 理念的深入人心,OFA 作为一种与其相符的麻醉方式也得到了越来越多的关注,越来越多的学科手术开始尝试 OFA。Estebe J P 等人<sup>[16]</sup>的一项关于腹部与泌尿外科癌症开腹手术(手术时长 > 4 小时)的回顾性研究中证明,全静脉 OFA 的麻醉方式是可行的,是安全的。在满足麻醉镇痛的需求的同时,对患者各项生命体征也没有太大的影响,

甚至可以加快术后患者的康复。在一项纳入 38 篇 OFA 研究的 meta 分析中指出, OFA 组患者术后 PONV 的发生率较阿片类药物麻醉组减低, 且 OFA 组患者术后恢复质量更好<sup>[17]</sup>。

#### 4.OFA 麻醉方案

与常规的阿片类全身麻醉方式相似, 临床上常用的 OFA 的麻醉方式也是全凭静脉麻醉和静吸复合麻醉。Qian Xia 等人<sup>[18]</sup>的在日间乳房肿瘤切除术的 OFA 麻醉方案是: 艾司氯胺酮+右美托咪定+利多卡因的全凭静脉麻醉。对于接受 OFA 麻醉的患者, 麻醉诱导前给予 0.5μg/kg 右美托咪定持续泵注 10 分钟, 同时缓慢静注 0.1 mg/kg 艾司氯胺酮和 1.5 mg/kg 利多卡因; 0.03 ~ 0.04 mg/kg 咪达唑仑、1.5 ~ 2.0 mg/kg 异丙酚、0.2 ~ 0.3 mg/kg 顺阿曲库铵静脉快速诱导麻醉; 术中 4 ~ 6mg /kg/h 异丙酚、0.1 ~ 0.2μg/kg/h 右美托咪定、0.1 ~ 0.2 mg/kg/h 艾司氯胺酮、1 ~ 1.5 mg/kg/h 利多卡因维持麻醉。接受该 OFA 麻醉方案的患者相比于对照组有着更稳定的血流动力学指标, 更好的术后止痛效果, 更低的 PONV 发生率以及更高的手术满意度。这些优势在日间手术中显得尤为重要, 更加符合开展日间手术的初衷。一项关于 OFA 开放性根治性膀胱切除术的回顾性研究<sup>[19]</sup>中的 OFA 麻醉方案是: 氯胺酮+右美托咪定+七氟烷, 对于接受 OFA 方案的患者, 麻醉由 2mg/kg 异丙酚、0.3mg/kg 氯胺酮和 0.6mg/kg 罗库溴铵诱导; 七氟醚维持在年龄校正后的最小剂量肺泡浓度为 0.6, 同时 0.3~0.5mg/kg/h 的右美托咪定持续泵注直至关闭腹膜时停止; 0.25%布比卡因硬膜外持续镇痛。研究表明基于硬膜外镇痛的 OFA 在开放性根治性膀胱切除术中是可行的, 并且缩短了术后患者首次排便的时间, 显著加速肠道功能的恢复, 减低了术后肠梗阻的发生率。

在一篇对有支气管哮喘病史的患者实行 OFA 的研究中发现, OFA 全麻复合硬膜外麻醉, 可以达到良好的麻醉效果, 降低麻醉诱导气管插管后的气道压, 降低麻醉手术过程中的支气管哮喘发作的风险<sup>[20]</sup>。在一篇纳入了 7 个关于脊柱手术的研究的综述中提出, OFA 复合术前区域阻滞、多模式镇痛可以缩短术后患者在麻醉后恢复室 (Post Anesthesia Care Unit, PACU) 的时间, 并减少 PONV 的发生率, 降低患者术后 30 天内阿片类药物的使用频率和剂量, 有利于患者更快更好的康复<sup>[21]</sup>。

#### 5.OFA 临床优势

当前有越来越多的临床试验研究证明了 OFA 这一新兴麻醉方式的可以为手术麻醉提供满意的镇痛效果, OFA 是安全的、可行的。同时也证实了 OFA 可以减少阿片类药物带来的一些不良反应, 其中最为明显也是得出实验结论最多的就是 PONV。OFA 可以减低 PONV 的发生率。有文献指出, OFA 与 PONV 减少 20%相关<sup>[22]</sup>。这为 PONV 的高发人群例如女

性、晕动症患者亦或是有 PONV 病史的患者提供了更具优势的麻醉方式, 减轻了患者术后的痛苦, 提升了患者的就诊满意度。OFA 选取的镇痛药物和 (或) 镇痛方式在满足手术过程中要求的镇痛效果的前提下, 也延长了患者术后爆发性疼痛发生的时间, 降低了痛觉过敏的发生率。

同时 OFA 也可提高特殊人群的康复质量。OFA 用于支气管哮喘的患者可以降低插管后的气道压, 减少术中哮喘发作的概率<sup>[20]</sup>。OFA 用于老年患者, 可以降低老年患者术后谵妄的发生率<sup>[23]</sup>。OFA 用于儿童, 也可以得到良好的麻醉镇痛效果, 满意的术中血流动力学指标, 减低患儿术后使用阿片类药物的频次与剂量, 缩短患儿在院时间, 有利于患儿的身心发展<sup>[24, 25]</sup>。OFA 所用药物的呼吸抑制作用小, 因此对于病态肥胖、睡眠呼吸暂停综合征等易诱发术后呼吸抑制症状的患者特别友好, 降低了该类患者围术期呼吸管理的风险<sup>[26]</sup>。

综上所述, OFA 用于临床, 可以减少阿片类药物的使用量, 降低阿片类药物依赖性、成瘾性、滥用的风险; 同时还可以降低阿片类药物不良反应的发生概率, 改善患者预后, 提高患者的舒适度, 加快患者功能恢复与术后康复; 缩短患者的在院时间, 在为患者节省时间成本、减轻经济负担的同时也节约了社会医疗资源, 降低了医疗保健成本。

#### 6.小结

虽然有越来越多的临床试验研究证实了 OFA 的可行性、安全性及有效性, 但是绝大多数的研究都是小样本量, 单一的手术方式。且对于患者远期的恢复质量既影响也因 OFA 出现时间短而充满了不确定性。OFA 用于临床麻醉有着让麻醉医师及外科手术医师满意的优势, 但由于 OFA 在麻醉领域属于“新星”, 没有完善的药物选择、剂量、组合方式的标准, 缺乏更大样本量与更完善的临床试验研究数据的支持, 故而需要麻醉医师更加慎重的使用这种麻醉方式。相信在未来, OFA 会成为一种新的主流麻醉方式广泛的应用于临床。

#### 参考文献:

- [1]BOLOORI A, ARNETZ BB, VIENS F, et al.Misalignment of stakeholder incentives in the opioid crisis[J].Int J Environ Res Public Health, 2020, 17 ( 20 ) : 7535.
- [2]崔诗允.镇痛药物不良反应专家共识[J].肿瘤代谢与营养电子杂志, 2021, 8 ( 02 ) : 139-143.
- [3]Frauenknecht J, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, et al. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. Anaesthesia 2019; 74 ( 5 ) : 651 - 62.
- [4]Smith H, Laufer A. Opioid induced nausea and vomiting [J]. Eur J

Pharmacol, 2014, 722: 67-78.

[5]Wang Y, Yang Q, Lin J, et al.Risk factors of postoperative nausea and vomiting after total hip arthroplasty or total knee arthroplasty: a retrospective study[J].Annals of Translational Medicine, 2020 ( 17 ) .DOI : 10.21037/ATM-20-5486.

[6]Koepeke E J, Manning E L, Miller T E, et al.The rising tide of opioid use and abuse: the role of the anesthesiologist[J].Perioperative Medicine, 2018, 7 ( 1 ) : 16.DOI: 10.1186/s13741-018-0097-4.

[7]Lee L A, Caplan R A, Stephens L S, et al. Postoperative Opioid-induced Respiratory Depression[J].Obstetric Anesthesia Digest, 2016, 36 ( 1 ) : 2-3.DOI: 10.1097/01.aoa.0000479472.91409.5b.

[8]李娜, 陆宇晗, 于文华等.阿片类药物引起呼吸抑制的危险因素及预防研究进展[J].中国疼痛医学杂志, 2021, 27 ( 04 ) : 292-296.

[9]Lavand' homme P, Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: tolerance and hyperalgesia[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017; 31 ( 4 ) : 487 - 98.

[10]Fletcher D, Martinez V .Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis[J].Br J Anaesth, 2014 ( 6 ) : 991-1004.DOI: 10.1097/01.SA.0000461277.28956.5d.

[11]王玉田, 周升柱, 王泽平等.麻醉相关的术后谵妄影响因素分析[J].中国实验诊断学, 2015, 19 ( 05 ) : 865-868.

[12]韩静波, 简道林.术后谵妄危险因素的概述[J].医学综述, 2015, 21 ( 19 ) : 3526-3529.

[13]白冰, 黄宇光.手术和麻醉药物对肿瘤患者围手术期免疫功能的影响[J].中国免疫学杂志, 2019, 35 ( 07 ) : 881-887.

[14]Beloil H. Opioid-free anesthesia.Best Pract Res Clin Anaesth Siology, 2019, 33 ( 3 ) : 353-360.

[15]Feenstra Minke L, Jansen Simone, Eshuis Wietse J, et al.Opioid-free anesthesia : A systematic review and meta-analysis.[J].Journal of clinical anesthesia, 2023, 90: 111215-111215.

[16]Estebe J P, Morel M, Timoth é e Daouphars, et al.Lessons from the Analysis of a Retrospective Cohort of Patients Who Underwent Large Open Abdominal Surgery Under Total Intravenous Opioid-Free Anesthesia.[J].Springer International Publishing, 2021 ( 1 ) .DOI :

10.1007/S40801-020-00218-3.

[17]Feenstra Minke L, Jansen Simone, Eshuis Wietse J, et al. Opioid-free anesthesia : A systematic review and meta-analysis.[J]. Journal of clinical anesthesia, 2023, 90: 111215-111215.

[18]Qian Xia Li et al. Opioid Free Total Intravenous Anesthesia With Dexmedetomidine-Esketamine-Lidocaine for Patients Undergoing Lumpectomy.[J]. Journal of clinical medicine research, 2023, 15 ( 8-9 ) : 415-422.

[19]Burkhard JohnPatrik et al. Opioid-Free Anesthesia for Open Radical Cystectomy Is Feasible and Accelerates Return of Bowel Function: A Matched Cohort Study.[J]. Journal of clinical medicine, 2023, 12 ( 11 )

[20]肖兴鹏, 姜小月, 左芳芳等.有哮喘史患者采用无阿片类镇痛药全身麻醉联合硬膜外麻醉的可行性[J].中国临床研究, 2017, 30 ( 08 ) : 1009-1012+1017.DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2017.08.001.

[21]Taylor Charity et al. Multimodal Analgesia and Opioid-Free Anesthesia in Spinal Surgery: A Literature Review.[J]. Journal of perianesthesia nursing: official journal of the American Society of PeriAnesthesia Nurses, 2023, 38 ( 6 ) : 938-942.

[22]Frauenknecht, K, et al.Analgesic impact of intra - operative opioids vs. opioid - free anaesthesia : a systematic review and meta - analysis[J].Anaesthesia, 2019, 74 ( 5 ) : 651-662.DOI: 10.1111/anae.14582

[23]周斌, 余艳丽, 邱珍等.艾司氯胺酮在老年患者去阿片全身麻醉诱导中的应用[J].中国新药与临床杂志, 2022, 41 ( 03 ) : 162-166.DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2022.03.08.

[24]董彦海, 张苗, 崔子慧.两种麻醉方式在小儿全身麻醉下多生牙拔除术中的应用分析[J].口腔颌面外科杂志, 2023, 33 ( 04 ) : 243-247.

[25]Pestieau S R, Quezado Z M, Johnson Y J, et al.High-dose dexmedetomidine increases the opioid-free interval and decreases opioid requirement after tonsillectomy in children.[J].Canadian journal of anesthesia: Journal canadien d'anesthesie, 2011 ( 6 ) : 58.

[26]Nassif G J, Miller T E .Evolving the management of acute perioperative pain towards opioid free protocols: a narrative review[J].Current Medical Research and Opinion, 2019, 35 ( 12 ) : 1-1.DOI : 10.1080/03007995.2019.1646001.