

resistance to EGFR inhibitors[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75):75ra26.

[29] Meder L, König K, Ozretic L, et al. NOTCH, ASCL1, p53 and RB alterations define an alternative pathway driving neuroendocrine and small cell lung carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(4):927-938.

• 综述 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.10.042

[30] Liu H, Peng J, Bai Y, et al. Up-regulation of DLL1 May promote the chemotherapeutic sensitivity in small cell lung cancer[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2013, 16(6):282-288.

(收稿日期:2016-12-15 修回日期:2017-02-21)

阿片类药物用于小儿术后静脉镇痛的研究进展

金平¹综述, 陆凤娇¹, 石翊珮^{2△} 审校

(1. 兰州大学第二临床医学院 730000; 2. 兰州大学第二医院麻醉医学中心 730030)

[关键词] 阿片类药物; 小儿; 术后镇痛

[中图分类号] R452

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)10-1419-03

多模式镇痛是小儿术后镇痛的主要趋势,能够保证镇痛效果的同时降低不良反应^[1]。阿片类药物是多模式镇痛中重要组成部分,小儿术后静脉镇痛药物包括吗啡、氢吗啡酮、芬太尼家族、美沙酮等强效阿片类镇痛药物,安全性更高的激动-拮抗药物如纳布啡和混合机制镇痛药物曲马多等。静脉给药方式包括单次静脉注射、静脉滴注、静脉患者自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)以及靶控输注(target controlled infusion, TCI)。实施阿片类药物静脉镇痛治疗的场所包括手术室内、麻醉恢复室、病房、日间手术后及基于远程无线镇痛模式的家庭治疗等。小儿术后静脉镇痛治疗需要医生、护士和小儿家庭成员及社会多方面参与,更多的了解阿片类药物在不同年龄段、不同性别和种族之间的个体化差异,控制临床实际条件以确保其安全性和有效性。

1 镇痛药物的进展

1.1 吗啡 吗啡作为镇痛药物“金标准”长时间广泛应用于小儿术后急性疼痛治疗,可用于所有年龄段的小儿,药代动力学在小儿包括足月婴幼儿群体研究较明晰,其半衰期和清除率在不同年龄段有所不同。鉴于其镇痛效价较低和不良反应较多,国内逐渐被镇痛效价更强、安全性更高的人工合成芬太尼家族及半合成阿片类镇痛药物取代。

1.2 芬太尼家族 芬太尼家族镇痛药物与吗啡相比,脂溶性更强, μ_1 受体选择性高,具有起效时间快、镇痛效价高、不良反应较少的优点。芬太尼起效时间2~3 min,作用时间30~60 min,镇痛效价约为吗啡的80~100倍,静脉使用剂量如下:新生儿或婴儿,单次静脉注射1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 每次,3~5 min缓慢推注,间隔2~4 h可重复给药;1~12岁的小儿1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 每次,间隔30~60 min可重复给药;在单次静脉注射基础之上可连续输注,新生儿0.5~1.0 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,1~12岁小儿1.0 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,按照实际临床环境酌情增减使用^[2]。更强效镇痛药物舒芬太尼在国内广泛应用,2~8岁小儿群体清除率是成年人的两倍,较芬太尼脂溶性更强,镇痛维持时间更长,镇痛效价约为吗啡的800~1 000倍, μ_1 受体的高选择性使其不良反应更小,舒芬太尼在临床小儿术后镇痛治疗中逐渐得到认可和推广,可单次静脉注射或使用PCIA提供疼痛治疗服务。瑞芬太尼快速起效,1 min可达有效浓度,作时间仅5~10

min,镇痛效价约等于芬太尼,相比芬太尼未见其他优点,也未见其他不良反应。瑞芬太尼通过血浆和组织中非特异性酯酶水解代谢,半衰期在2~18岁的年龄段患者无差异,不同年龄段药代动力学稳定,间断推注不适用于小儿术后镇痛,用靶控患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)的方式能使患者体内镇痛药物迅速达到设定的血药浓度,可对血药浓度进行调控,满足了不同患者不同时间点的镇痛需求,最大限度地符合按需法则和给药个体化的规律。靶控输注用于术后镇痛需注意其快速起效引起的呼吸抑制,在小儿术后镇痛使用时即使低剂量也可引起呼吸抑制,而且易产生阿片类药物诱导的痛觉过敏(opioid-induced hyperalgesia, OIH),小儿术后痛觉过敏多与大剂量输注瑞芬太尼和突然停止输注镇痛药物相关。

1.3 氢吗啡酮 半合成镇痛药物氢吗啡酮在国外广泛应用于小儿急性疼痛治疗,镇痛效价约为吗啡5~10倍,与吗啡相比起效时间快,15~20 min达到峰浓度,作用时间较长。小儿术后静脉单次注射,1~12岁小儿每次15 $\mu\text{g}/\text{kg}$,2~3 min缓慢注射,3~6 h后可重复给药。研究显示其不良反应和吗啡未见差异,但可作为吗啡替代药物,适用于小儿PCIA。一项随机对照研究显示,在需要阿片类药物轮替的试验对象中,88.5%不能耐受不良反应需替换药物的患者为氢吗啡酮代替吗啡,最常见的原因即吗啡镇痛不足和不良反应皮肤瘙痒,进一步的临床研究需观测二者在小儿PCIA中的不良反应^[3]。氢吗啡酮费用较为昂贵,小儿PCIA配方未见统一有效的证据,需临床试验进一步探讨。

1.4 其他 激动-拮抗药物如纳布啡属于 κ 受体的激动和 μ 受体拮抗药物,镇痛效果类似于吗啡,2~3 min起效,持续作用3~6 h,不良反应较少,很少引起呼吸抑制,安全性高。Schnabel等^[4]通过系统评价发现,纳布啡治疗小儿术后疼痛研究的纳入文献质量低,与安慰剂空白对照比较,纳布啡并未显示出明显的镇痛效果,而且缺少和其他常用阿片类药物的比较研究。部分阿片受体激动药物曲马多也被用于小儿术后镇痛,一项关于曲马多用于小儿术后疼痛治疗的系统评价证据显示,曲马多使用率低,镇痛效价与强效阿片类药物比较研究少,不良反应很少被报道^[5]。由于此类药物非 μ 受体激动,镇痛效价较低,在临床使用中常与其他镇痛药物配伍使用。对于同为 μ

受体激动的强效阿片类药物叠加使用不会增加镇痛效果,相反会增加不良反应,但是作用于不同受体或镇痛机制不同的阿片类药物配伍用于小儿术后静脉镇痛能否增加镇痛效果和降低不良反应需更多前瞻性研究。

2 阿片类静脉镇痛方式和实施治疗场所进展

小儿术后静脉给药包括单次静脉注射、静脉滴注、静脉自控镇痛及靶控输注,其中 PCIA 应用最为广泛,体现个体化用药。舒芬太尼和瑞芬太尼鉴于药理特性可用于术后靶控输注镇痛,由于瑞芬太尼输注可能引起痛觉过敏、呼吸抑制等不良反应,小儿术后靶控输注阿片类药物控制疼痛较少使用。小儿术后静脉阿片类药物镇痛实施治疗从手术结束停止术中维持镇痛药物到术后多日不等,需关注麻醉复苏阶段的镇痛空白期出现的呛咳反应、血流动力学改变、术后躁动等不良事件。Tan 等^[6]一项系统评价显示,手术结束前低剂量阿片类药物注射可以预防小儿苏醒期躁动的发生,如芬太尼 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、舒芬太尼 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。Park 等^[7]通过随机对照试验发现,麻醉复苏阶段靶控输注瑞芬太尼 2 ng/mL 至气管拔管可有效抑制小儿苏醒期呛咳反应,有利于患儿平稳复苏。麻醉恢复室和病房使用静脉阿片类药物镇痛主要以麻醉医生配置 PCIA 为主,或外科医生静脉注射安全性较高的非阿片类或弱阿片类镇痛药物,但是过分担忧阿片类药物不良反应使病房患儿术后疼痛控制并不完善。随着日间手术的快速发展,越来越多的手术患儿将不需要住院治疗,安全有效的门诊手术后镇痛措施愈发重要。基于无线远程控制系统,在家庭使用 PCIA 也在实践中得以开展,Mherekumombe 等^[8]借助计算机动态药物输送设备(computerized ambulatory drug delivery device, CADD)将 PCA 应用于家庭,发现在剂量调节和药物使用未见不良事件。但是遥测患者监控系统监视不足或增加其风险,随着无线网络的覆盖,无线镇痛模式也是未来发展趋势之一。低龄患儿可在父母或护士控制下使用镇痛泵治疗,这种镇痛模式安全性亦受到考验,多项研究显示出父母和护士在控制患儿疼痛中的重要性和安全性^[9],但是父母对阿片类药物及疼痛评估等方面认识不足,规范宣教和培训及父母本身认知和学历水平都可能影响安全性^[10]。

3 阿片类药物在小儿群体的个体差异

阿片类药物在小儿群体个体差异巨大,也正是个体差异导致不同个体对镇痛药物的敏感性和不良反应有所不同,个体化使用阿片类药物治疗尤为重要。

3.1 人口学差异 不同年龄段小儿群体的药代动力学和药代动力学具有差异,新生儿和婴幼儿群体而言, μ_1 和 μ_2 受体分布相对不平衡、对肺换气不足敏感、肝肾功能不全及血脑屏障发育不全都会影响阿片类药物在小儿体内的分布和不良反应发生率,所以新生儿和婴幼儿可能更易发生呼吸抑制,而且无论哪种阿片类药物均有导致呼吸抑制的可能。McPherson 等^[11]研究显示早产儿使用高剂量的芬太尼会导致小脑损伤以及小脑发育不良,但需要更多前瞻性研究来支持。阿片类药物对神经系统影响研究侧重于年龄小且长期使用阿片类镇痛药物的患儿而言,目前国内外就阿片类镇痛药的神经毒性还存在争议。种族和性别对阿片类镇痛药物效果和不良反应也体现出一定的差异。Sadhasivam 等^[12]通过临床前瞻性观察研究显示,种族是影响小儿围术期疼痛和阿片类药物不良反应的一个因素,相对而言,非裔美国小儿围术期遭受更剧烈的疼痛和更多的不良反应。Jimenez 等^[13]通过前瞻性队列研究发现,3~

17 岁小儿使用吗啡出现的不良反应在拉丁美洲人种和非拉丁美洲人种之间有显著的差异。Sadhasivam 等^[14]通过对 219 例白种人小儿实施相同标准吗啡静脉注射镇痛,发现性别会影响吗啡的镇痛效果和和不良反应,女性患儿需要更多的吗啡类药物。通常认为雌激素与成年男性和女性疼痛敏感度及阿片类药物不良反应发生率相关,小儿疼痛敏感性相关因素需更多研究探讨。一项关于小儿性别和疼痛敏感度、痛阈、疼痛耐受相关的系统评价并未发现不同性别小儿与疼痛敏感性方面有显著差异,Meta 分析显示女性小儿对冷压痛更加敏感,但是纳入研究的小儿平均年龄均大于 12 岁,性别与疼痛的关系和发育阶段相关,需更多不同年龄段相关研究来验证^[15]。

3.2 基因水平 第十届医学创新峰会公布的 2016 年十大医疗创新榜单中,“基于基因组学的临床试验”排名第二,而且正在向加快新的靶向治疗转变。Mamie 等^[16]首次发现小儿疼痛敏感相关基因型,其中 ABCB1 和 OPRM 基因型在小儿疼痛敏感性差异方面具有临床意义,NTRK1 和 COMT 具有亚临床意义。在一项纳入 114 对双胞胎为试验对象,针对基因与阿片类药物镇痛效果和和不良反应的双生子研究显示,基因在阿片类药物的敏感性和不良反应差异性相关因素中的比重达到 30%^[17]。个体对阿片类药物的反应是由多基因遗传所决定的,任何单一基因起的作用都是有限的,通过基因和遗传水平研究个体化差异能更好地指导小儿术后静脉阿片类药物临床应用。

4 安全性的研究进展

4.1 常见不良反应 阿片类药物不良反应制约着小儿术后静脉镇痛临床应用,常见的不良反应包括恶心呕吐、皮肤瘙痒、镇静过度、呼吸抑制等。判断患儿易发生恶心呕吐的高危因素,手术结束前联合不同机制的止吐药物预防小儿术后静脉镇痛阿片类药物引起的恶心呕吐效果较好。Park 等^[18]对 218 例 2~15 岁使用芬太尼术后静脉镇痛患儿对比研究显示,手术结束时给予 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 雷莫司琼预防术后 24 h 内恶心呕吐效果显著优于 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 昂丹司琼。术中提前预测和预防性治疗不良反应,使用阿片类药物镇痛时出现轻度不良反应时,须积极补救治疗,同时因根据具体临床实际环境酌情减量或停止使用。

4.2 呼吸抑制 阿片类药物介导的小儿呼吸抑制发生率低,一旦发生却易造成严重损伤。Niesters 等^[19]通过检索阿片类介导呼吸抑制(opioid-induced respiratory depression, OIRD)病例报道回顾分析显示,吗啡用于肾功能损伤患儿,可待因用于 CYP2D6 介导超高速代谢型患儿、阿片类药物用于扁桃体切除术和伴有阻塞性睡眠呼吸暂停患儿是小儿发生呼吸抑制的 3 个特异性危险因素。美国急救医疗研究所(emergency care research institute, ECRD)发布的《2016 年十大医疗技术危害名单》中“未能有效监控阿片类药物诱发的呼吸抑制可致术后患者脑损伤或死亡”位列第三。对小儿术后静脉阿片类药物镇痛时呼吸抑制监测和预防尤为重要,通过使用多模式镇痛减少阿片类药物用量,同时使用先进的方法和仪器监测以降低呼吸抑制发生。Chung 等^[20]通过制作阿片类呼吸抑制相关因素为代码,进行运算预测和判断小儿呼吸抑制发生率;van Loon 等^[21]通过使用无线连续调频雷达持续无创监测患者呼吸频率以监测和预防呼吸抑制;Miller 等^[22]认为开发患儿能够耐受的连续无创监测呼吸末二氧化碳装置能够及时发现术后患儿呼吸异常。呼吸指标监测是预防和发现阿片类呼吸抑制的重要

部分。

5 展 望

阿片类镇痛药物是小儿术后中重度疼痛和爆发性疼痛治疗有效的药物,PCIA 模式多用于小儿术后急性疼痛治疗。未来多模式镇痛是小儿术后镇痛的“金标准”,联合不同给药方式、非阿片类药物以及局部神经阻滞使患儿达到完善的术后镇痛。同时,提高阿片类药物个体差异性认识、关注和预测不良反应高发因素及相互联系,加强监护措施,提高安全性。借助先进的机械和电信设备拓宽临床治疗场所,通过转化医学开发更加安全有效的镇痛药物应用于小儿术后静脉镇痛,提高阿片类药物在小儿术后静脉镇痛的有效性。

参考文献

- [1] Liu Y, Seipel C, Lopez ME, et al. A retrospective study of multimodal analgesic treatment after laparoscopic appendectomy in children[J]. *Paediatr Anaesth*, 2013, 23(12): 1187-1192.
- [2] World Health Organization. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses[M]. Geneva: World Health Organization, 2012: 47-48.
- [3] DiGiusto M, Bhalla T, Martin D, et al. Patient-controlled analgesia in the pediatric population: morphine versus hydromorphone[J]. *J Pain Res*, 2014, 7(8): 471-475.
- [4] Schnabel A, Reichl SU, Zahn PK, et al. Nalbuphine for postoperative pain treatment in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 7: D9583.
- [5] Schnabel A, Reichl SU, Meyer-Friessem C, et al. Tramadol for postoperative pain treatment in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 3: D9574.
- [6] Tan Y, Shi Y, Ding H, et al. mu-Opioid agonists for preventing emergence agitation under sevoflurane anesthesia in children: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Paediatr Anaesth*, 2016, 26(2): 139-150.
- [7] Park JS, Kim KJ, Lee JH, et al. A Randomized comparison of remifentanyl target-controlled infusion versus dexmedetomidine single-dose administration: a better method for smooth recovery from general sevoflurane anesthesia[J]. *Am J Ther*, 2016, 23(3): e690-e696.
- [8] Mherekumombe MF, Collins JJ. Patient-controlled analgesia for children at home[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2015, 49(5): 923-927.
- [9] Czarnecki ML, Hainsworth K, Simpson PM, et al. Is there an alternative to continuous opioid infusion for neonatal pain control? A preliminary report of parent/nurse-controlled analgesia in the neonatal intensive care unit[J]. *Paediatr Anaesth*, 2014, 24(4): 377-385.
- [10] Angheliescu DL, Faughnan LG, Oakes LL, et al. Parent-controlled PCA for pain management in pediatric oncology: is it safe? [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 34(6): 416-420.
- [11] McPherson C, Haslam M, Pineda R, et al. Brain injury and development in preterm infants exposed to fentanyl[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(12): 1291-1297.
- [12] Sadhasivam S, Chidambaran V, Ngamprasertwong P, et al. Race and unequal burden of perioperative pain and opioid related adverse effects in children[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(5): 832-838.
- [13] Jimenez N, Anderson GD, Shen DD, et al. Is ethnicity associated with morphine's side effects in children? Morphine pharmacokinetics, analgesic response, and side effects in children having tonsillectomy[J]. *Paediatr Anaesth*, 2012, 22(7): 669-675.
- [14] Sadhasivam S, Chidambaran V, Olbrecht VA, et al. Opioid-related adverse effects in children undergoing surgery: unequal burden on younger girls with higher doses of opioids[J]. *Pain Med*, 2015, 16(5): 985-997.
- [15] Boerner KE, Birnie KA, Caes L, et al. Sex differences in experimental pain among healthy children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pain*, 2014, 155(5): 983-993.
- [16] Mamie C, Rebsamen MC, Morris MA, et al. First evidence of a polygenic susceptibility to pain in a pediatric cohort[J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(1): 170-177.
- [17] Angst MS, Lazzeroni LC, Phillips NG, et al. Aversive and reinforcing opioid effects: a pharmacogenomic twin study[J]. *Anesthesiology*, 2012, 117(1): 22-37.
- [18] Park YH, Jang YE, Byon HJ, et al. Comparison of the efficacy of ramosetron and ondansetron in the prophylaxis of postoperative vomiting in children receiving fentanyl by patient-controlled analgesia after orthopedic surgery: a randomized controlled trial[J]. *Paediatr Anaesth*, 2013, 23(4): 360-364.
- [19] Niesters M, Overdyk F, Smith T, et al. Buprenorphine-induced respiratory depression and involvement of ABCB1 SNPs in opioid-induced respiratory depression in paediatrics[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(5): 842-843.
- [20] Chung CP, Callahan ST, Cooper WO, et al. Development of an algorithm to identify serious opioid toxicity in children[J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8(7): 293.
- [21] van Loon K, Breteler MJ, van Wolfwinkel L, et al. Wireless non-invasive continuous respiratory monitoring with FMCW radar: a clinical validation study[J]. *J Clin Monit Comput*, 2016, 30(6): 797-805.
- [22] Miller KM, Kim AY, Yaster M, et al. Long-term tolerability of capnography and respiratory inductance plethysmography for respiratory monitoring in pediatric patients treated with patient-controlled analgesia[J]. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25(10): 1054-1059.