

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.19.025

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240507.1349.018\(2024-05-07\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240507.1349.018(2024-05-07))

无阿片化麻醉临床应用的研究进展*

邓东香,林冠文,王道杰,伍冬晨,林娅美,吴多志[△]

(海南医学院附属海南医院/海南省人民医院麻醉科,海口 570311)

[摘要] 无阿片化麻醉(OFA)是一种结合多种非阿片类药物和(或)技术以获得高质量麻醉的多模式镇痛策略。随着加速康复外科(ERAS)理念的普及,OFA成为围手术期医师共同关注的热点。OFA契合ERAS理念,在多模式麻醉与疼痛管理下能减少手术应激、炎症反应和术后并发症,明显改善患者预后,促进患者术后快速康复并减轻医疗卫生资源负担。该文就阿片类药物的不良反应、OFA概念和适应证,近年来OFA在临床中的应用、存在的争议及有待解决的问题进行了综述。

[关键词] 无阿片化麻醉;阿片类药物;加速康复外科;多模式镇痛;综述

[中图分类号] R614 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)19-3018-06

Research progress on clinical application of opioid-free anesthesia*

DENG Dongxiang, LIN Guanwen, WANG Daojie, WU Dongchen, LIN Yamei, WU Duozi[△]

(Department of Anesthesiology, Affiliated Hainan Hospital, Hainan Medical College/Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan 570311, China)

[Abstract] Opioid-free anesthesia (OFA) is a multimodal analgesic strategy that combines multiple non-opioid drugs and/or techniques to obtain high-quality anesthesia. With the popularization of the concept of enhanced recovery after surgery (ERAS), OFA has become a common concern hot spot for perioperative physicians. OFA is in line with the ERAS concept, and under multimodal anesthesia and pain management, it can reduce surgical stress, inflammation reaction and postoperative complications, significantly improve the prognosis of patients, promote postoperative rapid recovery and reduce the burden of medical and health resources. This article reviews the adverse reactions of opioids, OFA concept and indications, the clinical application of OFA in recent years, the existing controversies and problems to be solved.

[Key words] opioid-free anesthesia; opioids; enhanced recovery after surgery; multimodal analgesia; review

随着新型阿片类药物的普及,阿片类镇痛药的使用变得越来越广泛,但由于存在诸多不良反应,限制了其在围手术期的广泛应用,其中最相关的不良反应包括呼吸抑制、胃肠道麻痹、痛觉过敏、炎症调节和免疫调节^[1]。加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念要求临床更好地进行围手术期的疼痛管理,最大限度地减少不良反应的发生,提供有效的镇痛作用。而ERAS是一种循证的围手术期优化措施,是多模式循证策略的结合,应用ERAS理念指导围手术期的管理,可减少手术应激、炎症反应及术后并发症,促进患者术后快速康复,进而缩短患者住院时间^[2]。在这种背景下,无阿片化麻醉(opioid-free anesthesia, OFA)技术应运而生,OFA目前在多个外科手术领域中的安全性和可行性已被证实,但相关的临床实践与文献仍然较少。本综述以阿片类药物带来的不良反应为出发点,对OFA在临床中的应用、存在的争议及有待解决的问题等研究的最新

进展进行综述如下。

1 阿片类药物的不良反应

目前,阿片类药物已广泛应用于临床治疗,强效阿片类药物凭借其强大的镇痛作用,成为治疗术后疼痛、癌痛和慢性疼痛的主要药物。在带来有效镇痛作用的同时,阿片类药物也不可避免地带来其他不良反应,包括呼吸受阻、肌肉强直、呼吸抑制、头晕、头痛、镇静、瘙痒、寒战、尿潴留、肠功能障碍等^[3]。阿片类药物本身具有成瘾性,存在滥用和过量导致意外死亡的风险^[4],不当使用还可能诱导痛觉过敏,导致术后镇痛需求增加。术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)也被证明与住院时间延长、医疗费用增加、非正常再入院概率提高及患者对围手术期体验不满意有关^[5]。因此,术中使用阿片类药物虽然能有效减轻手术引起的激素应激反应和血流动力学不稳定,但手术期间使用高剂量的阿片类药物会不可避免地导致不良反应,影响患者的术后康复。

* 基金项目:海南省重点研发计划项目(ZDYF2021SHFZ087)。 [△] 通信作者, E-mail: 13976674619@163.com。

阿片类药物具有潜在不良反应,患者会由即时不良反应到产生慢性影响,进而导致长期后遗症,最终成为系统性医疗负担。这些不良反应不仅会导致患者住院时间延长,还会导致非正常再入院、依赖、成瘾、痛觉过敏,急性疼痛逐步发展为慢性疼痛^[6]。在更大范围内,当治疗不当的急性疼痛转变为慢性疼痛时,阿片类药物的滥用就成为主要的公共卫生问题,从而推高了医疗保健成本并降低了患者的满意度。有研究证实,长期暴露于高剂量阿片类药物可能会限制肿瘤进展,而在癌症手术中使用一次性或低剂量阿片类药物可能会促进肿瘤生长^[7]。OH 等^[8]发现术中使用大剂量阿片类药物可能与食管鳞状细胞癌的复发率相关,但与腺癌无关;另有研究表明手术期间使用阿片类药物的剂量也与前列腺癌、口腔癌和非小细胞肺癌等其他癌症的复发率有关^[9],但使用 OFA 的研究尚未证实这一点。此外,在慢性疼痛患者的研究中发现,长期使用阿片类药物治疗可能会改变此类患者的免疫系统,产生免疫抑制,增加感染风险,并导致痛觉敏化^[10]。

2 无阿片化麻醉的概述及适应证

OFA 尚无统一的定义,目前最确切的定义是指在围手术期最大限度地增加非阿片类药物和措施用于麻醉和镇痛,但同时保留使用阿片类药物的机会。OFA 中的无阿片类药物并非无镇痛,而是基于多模式麻醉策略,将多种非阿片类药物和(或)技术相结合以获得高质量的麻醉^[11-12],达到麻醉镇痛,减少交感神经反射,获得稳定的血流动力学、良好的器官灌注和高质量的麻醉恢复^[13]。其中一种策略是在实施多模式镇痛或平衡镇痛期间增加非阿片类药物的辅助^[14],进而减少术后阿片类药物的使用并避免与阿片类药物相关的不良影响。多模式镇痛是通过结合不同的镇痛药实现,而这些镇痛药是通过不同的作用机制在中枢神经系统的不同部位发挥作用,目的是通过不同镇痛药之间的累加或协同作用,减少每种单独药物的剂量,从而减少相同药物产生不良反应的可能性,实现充分和适当的镇痛。OFA 常涉及使用交感神经药物和非阿片类镇痛药^[15],可在术中应用的非阿片类镇痛药包括 α_2 受体激动剂(可乐定和右美托咪定)、 β 受体阻滞剂(艾司洛尔)、非甾体抗炎药、加巴喷丁/普瑞巴林、利多卡因、硫酸镁、艾司氯胺酮、氯胺酮及地塞米松。

研究发现,在 OFA 常用的多模式镇痛药物配伍方案中,多采用右美托咪定、利多卡因联合氯胺酮或艾司氯胺酮的多模式镇痛方案代替阿片类药物进行多模式全身麻醉^[16-21]。而少数研究选择氯胺酮、利多卡因、地塞米松联合或不联合硫酸镁和(或)右美托咪定,右美托咪定、利多卡因联合地塞米松或氟比洛芬酯等方案^[22-25],其中右美托咪定、氟比洛芬酯常作为麻醉诱导前用药。而术中维持麻醉中,较多采用右美

托咪定、利多卡因联合氯胺酮或艾司氯胺酮连续输注的多模式镇痛方案,少数研究选择右美托咪定、利多卡因或艾司氯胺酮的方案,可见 OFA 选择的药物方案在不同手术领域中应用不同。研究表明,所有这些具有镇痛作用的药物如果一起给药,都会改变与伤害感受有关的病理生理过程,通过这种方式,可以获得更有效的术中镇痛,且不良反应更少^[26]。多模式镇痛还涉及不同的麻醉技术,如椎管内麻醉、局部伤口浸润镇痛、胸椎旁神经阻滞、肋间神经阻滞、腹横肌平面阻滞和臂丛神经阻滞等^[27]。有证据表明,将 OFA 技术与非阿片类药物辅助使用,不仅可以最大限度地减少阿片类药物的不良反应,还可以让患者更早地下床活动和恢复肠道功能^[28]。然而,目前对于统一的 OFA 最佳药物配伍方案、区域技术、非阿片类药物的联合使用等方面尚无明确建议,需要进一步研究确定是否应该根据患者特征来制订个体化的麻醉镇痛方案。

有研究发现,OFA 可明显减少术后阿片类药物消耗和术后不良事件,而不会增加术中不良事件、术后急性疼痛、麻醉恢复室(postanesthesia care unit, PACU)停留时间,且可至少减少 20% 的 PONV^[29]。在减肥手术(bariatric surgery, BS)中使用 OFA 麻醉方案与加速术后恢复、缩短住院时间、降低医疗服务成本、促进患者早期活动也存在相关性^[19,30-31]。对于某些 PONV 高危人群、病态肥胖患者、阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)患者、术后疼痛高敏患者、急慢性阿片药物成瘾的癌症患者、复杂区域疼痛综合征患者、慢性阻塞性肺疾病患者、易出现术后呼吸抑制风险的高危患者等,OFA 相对于阿片类药物更具有临床优势^[32]。

3 无阿片化麻醉在临床中的应用

3.1 心脏手术

一项接受体外循环心脏手术的回顾性队列研究发现,与阿片化麻醉比较,OFA 患者总吗啡消耗量较小,拔管时间及 ICU 停留时间较短,证实 OFA 可能有益于体外循环心脏手术患者的术后过程^[33]。另一项成人心脏手术回顾性研究发现,OFA 患者术后 48 h 内阿片类药物的总消耗量低于静脉注射吗啡,且咳嗽时最大疼痛评分较低,心房颤动发生率和无创通气使用率较低,表明以右美托咪定为基础的 OFA 用于心脏手术患者不仅可行,还可降低术后吗啡用量,改善患者预后^[22]。虽然 OFA 用于心脏手术可行,但由于心脏手术的风险相对较高,临床需要权衡其中的利弊。

3.2 胸科手术

近年来,OFA 在胸外科大手术中的临床应用逐渐增多。WANG 等^[34]对 80 例电视胸腔镜手术进行前瞻性随机对照研究,结果显示,相较于阿片化麻醉,OFA 患者术后 0.5 h 和 1 h 的疼痛评分和术后 0~24 h 舒芬太尼累积剂量较低,进一步证实了 OFA 可能加强接受电视胸腔镜手术患者的术后恢复。

SELIM 等^[23]在对 81 例接受电视辅助胸腔镜手术回顾性研究发现,与传统阿片化麻醉比较,OFA 患者术后 48 h 的累积吗啡用量和术后 24 h 疼痛评分较低,两者之间在呼吸或血流动力学并发症方面没有差异,表明 OFA 在电视辅助胸腔镜手术或机器人辅助胸腔镜手术中安全可行。DAMICO 等^[35]对 1 项随机对照和 5 项观察性队列研究进行系统综述和 meta 分析,结果显示 OFA 相比阿片化麻醉,术后并发症和对阿片药物的需求较少,术后 48 h 镇痛效果较好。以上研究证明 OFA 用于电视辅助胸腔镜手术安全可行,能促进患者术后康复和减少术后阿片类药物的使用,减轻阿片药物的不良反应,缩短住院时间。

3.3 妇科手术

CHOI 等^[24]在 75 例妇科腹腔镜手术的前瞻性随机对照研究中发现,OFA 能降低术后 30 min 的术后疼痛评分,PACU 中恶心、寒战的发生率和激素应激水平,表明 OFA 能提高妇科腹腔镜手术患者的术后恢复质量。CHEN 等^[36]在 ERAS 方案下将 OFA 用于妇科腹腔镜手术的非劣效性随机对照试验,发现以非阿片类药物艾司氯胺酮和右美托咪定为代表的 OFA 技术可作为 ERAS 方案下妇科腹腔镜手术的替代麻醉方案,OFA 的镇痛效果较好,术中麻醉稳定性较高,PONV 发生率低,能改善患者术后睡眠质量,但会延长苏醒和定向力恢复时间。MASSOTH 等^[37]在 152 例妇科腹腔镜手术的随机对照研究中发现,无阿片类药物的多模式全身麻醉安全可行,但与含阿片类药物的麻醉比较,PONV 发生率并未降低,疼痛评分和吗啡消耗量也并未减少。TOCHIE 等^[25]在 36 例资源匮乏地区的妇科手术随机对照研究中发现,OFA 相较于阿片化麻醉,术中血流动力学稳定性和患者满意度更高,术后未使用吗啡缓解疼痛,前 6 h 内低氧血症、麻痹性肠梗阻及 PONV 发生更少,证明以不含右美托咪定的 OFA 方案在资源匮乏地区具有较高的成功率且术中血流动力学变化、术后并发症、疼痛和阿片类药物消耗等方面均表现出明显优势。上述研究表明 OFA 可用于妇科腹腔镜手术患者,但某些研究对 PONV、疼痛评分及吗啡消耗量的减少等方面仍存在争议,需要进一步探索。

3.4 普通外科手术

最近,OFA 在胰腺、阑尾、胆囊切除术及结直肠癌根治术等领域的应用逐渐增多。HUBLET 等^[16]在一项纳入 77 例胰腺切除术患者的回顾性研究中发现,与阿片化麻醉比较,OFA 患者疼痛评分和阿片类药物消耗量均较低,住院时间缩短了 4 d,证明 OFA 不仅可行,患者还拥有更好的预后,并且与疼痛预后独立相关。在另一项腹腔镜胆囊切除术的随机前瞻性研究中发现,OFA 麻醉的患者和接受阿片化麻醉的患者在术后 1、4、8、12、24 h 等不同时间间隔的 PONV 发生率无明显差异,但接受阿片化麻醉的患者

整体 PONV 发生率更高^[17]。CHEN 等^[14]在腹腔镜阑尾切除术或胆囊切除术的随机双盲多中心研究中发现,艾司氯胺酮和丙泊酚的协同作用可减少 PONV 及其他短期不良事件,为 ERAS 提供更好的安全性和满意度。一项 204 例患者的回顾性队列研究发现,在腹壁下动脉穿支皮瓣手术中,OFA 联合目标导向液体治疗与阿片化麻醉的主要并发症无差异;在回归分析中,OFA 联合目标导向液体治疗具有较少的轻微并发症、疼痛和 PONV,同时皮瓣和周围皮肤之间的皮肤温度差异较小,术后阿片类药物使用较少,住院时间较短^[18]。有研究发现,OFA 可用于结直肠癌根治术的患者术中伤害性反应的处理,术后 24、72 h 的补救镇痛药消耗较低^[38]。因此,OFA 是可用于腹部手术的麻醉技术。

3.5 BS

TORRE 等^[30]在一项 BS 倾向评分匹配分析研究中发现,与阿片化麻醉比较,OFA 患者只需要较少的止吐药并能提前出院。另一项腹腔镜 BS 的回顾性队列研究中发现,OFA 与较低的吗啡需求量相关^[31]。ULBING 等^[19]在一项 BS 前瞻观察性队列研究中发现,与接受传统阿片化麻醉的患者比较,接受 OFA 的患者在术后 24、48 h 内术后疼痛更少,恢复质量问卷评分较高,术后只需要较少的阿片类药物治疗。有研究进行腹腔镜 BS 的随机对照试验,证实与 OFA 相比阿片化麻醉能降低术后吗啡消耗量,缩短首次请求补救镇痛的时间,降低术后 4、6 h 的术后疼痛评分和 PONV 发生率^[20]。在 48 例接受 BS 合并 OSA 患者的前瞻性随机对照研究中发现,以艾司氯胺酮为基础的 OFA 对 BS 合并 OSA 患者具有较好的镇痛作用,且安全、可行、耐受性好^[39]。

3.6 骨科和乳腺外科手术

研究人员在全髋关节置换术中发现,与阿片化麻醉策略比较,OFA 可以减少术后阿片类药物的消耗、疼痛评分,缩短住院时间,减轻阿片类药物的不良反应且无临床并发症^[40]。SOFFIN 等^[28]在腰椎减压手术的回顾性配对队列研究中发现,OFA 患者和传统阿片化麻醉患者在 PACU 中的最差术后疼痛评分或阿片类药物消耗量差异无统计学意义,但 OFA 患者在围手术期的阿片类药物总用量明显减少,PACU 的停留时间明显缩短。在乳腺外科手术领域,有研究对 80 例乳腺肿块切除术患者联合应用右美托咪定-艾司氯胺酮-利多卡因的 OFA 多模式麻醉,发现 OFA 患者首次补救镇痛时间延长,在进入手术室、麻醉诱导前、插管后即刻,以及手术切开后 1、5、10 min 的平均动脉压和心率较高,低血压和心动过缓的发生率较低,使用阿托品和麻黄碱的患者较少,PONV 和使用昂丹司琼的患者较少,患者满意度评分较高,但 OFA 患者苏醒时间和定向恢复时间较长;两种麻醉方案的患者拔管后 2、12、24 h 的疼痛评分比较差异无统计学

意义($P>0.05$),表明乳房肿块切除术患者采用 OFA 麻醉方案术后镇痛效果更好,血流动力学更稳定, PONV 发生率更低^[21],但在临床实践中需要权衡 OFA 的优势与较长的苏醒时间和定向恢复时间。BENEDETTO 等^[41]在乳腺癌切除术的单中心回顾性研究中发现,联合使用氯胺酮、镁和可乐定的 OFA 方案能有效控制该类手术患者术后 30 min、6 h、12 h 和 24 h 的疼痛,同时减少 PONV。

3.7 无痛分娩和神经外科手术

GAO 等^[42]进行初产妇无痛分娩的随机对照研究,结果显示,与接受 0.1%罗哌卡因+舒芬太尼(0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的患者比较,接受 0.1%罗哌卡因+右美托咪定(0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的患者首次硬膜外推注时间明显延长(115 min vs. 68 min),接受额外自控硬膜外镇痛推注占比较低(27.5% vs. 49.0%),瘙痒发生率较低(0 vs. 11.8%),表明无痛分娩中非阿片类药物右美托咪定优于阿片类镇痛药舒芬太尼。在蝶窦垂体瘤切除术中,右美托咪定无阿片化麻醉在经蝶手术患者中能提供更快的苏醒和早期认知恢复^[43]。目前,OFA 在无痛分娩和神经外科等领域的研究较少,对此类患者麻醉的安全性还需要进一步证实。

4 OFA 待解决的问题与展望

OFA 在减肥、妇科、乳腺外科、骨科和脊柱外科、普通外科等领域已展现出优势,并逐渐扩展到心胸外科、神经外科等大手术领域。OFA 能帮助患者最大限度地减少阿片类药物的使用,减少 PACU 的停留时间,进而减轻医疗资源负担,提高患者的生活质量和满意度,且不会对围手术期的疼痛管理或术后恢复产生负面影响^[44]。但有学者提出,减少术中阿片类药物的使用可能会产生或加重长期疼痛和增加阿片类药物消耗总量^[45],有必要重新评估 OFA 麻醉方案。欧美国家的阿片类药物人均消耗量远超过中国,阿片类药物消耗量的增加可能与患者住院时间延长、医疗费用增加、再入院率和住院致死率风险增加等相关^[46]。而欧美国家在实施手术疼痛管理时,全面减少阿片类药物则可能会使术中痛觉在术后疼痛管理方面的作用被忽视,从而损伤了患者的预后^[45]。结合近年 OFA 研究结果,发现 OFA 能提供术中有效镇痛的同时也能促进患者术后快速康复,减少术后不良事件的发生^[19,21,24,30,34]。因此,结合目前研究数据认为 OFA 在临床中的应用仍存在争议,需进一步扩大研究来明确 OFA 所带来的益处。

OFA 仍存在许多有待解决的问题。(1)使用多模式镇痛药可能产生意外不良影响。有研究发现,在 OFA 中出现血糖水平升高的现象,可能是因为胰岛素分泌增多抑制了右美托咪定、七氟醚和(或)非阿片类麻醉药物,不能有效控制应激反应^[47],这些可能的机制需要进一步的研究。(2)经常使用 α_2 受体激动剂(如右美托咪定),可能会促进不必要的不良反应,

包括增加手术期间低血压和心动过缓的风险^[48]。因此,对于 OFA 中使用的替代药物在血流动力学不良反应(如心动过缓)方面仍然存在不确定性,需要进一步研究收集有关不良反应(尤其是严重不良事件)的数据,以明确评估 OFA 在临床应用中的获益与风险,权衡 OFA 在临床的广泛应用。(3)有研究发现,OFA 中包含术中持续泵注右美托咪定等麻醉操作,会出现与右美托咪定相关的镇静时间、PACU 停留时间及拔管时间延长等相关问题^[37],对于这种不良结果的研究证据有待未来进一步探索。(4)随着多模式镇痛方法的广泛实施,在 OFA 中替代阿片类药物的成分仍然有潜在不良反应,因此在使用过程中需要进行严密监测,最大限度地减少未来预期不良反应的发生。(5)少有研究探索非阿片类镇痛药的不良反应是否会影响住院时间,未来应考虑对此方向进行相关研究。(6)关于 OFA 用于腹腔镜手术在 PONV、疼痛评分及吗啡消耗减少等方面仍存在争议,可能与具体的 OFA 用药方案有关,需要进一步研究。(7)OFA 的最佳药物组合与配伍尚不清楚,这些药物又如何适应不同手术、患者,相关问题需进一步解决。

目前 OFA 在临床中的应用虽有优势但也存在众多未解决的问题及争议,同时对于其临床适应性也需予以明确。但结合近年来 OFA 用于临床时所带来的益处,相信 OFA 在临床麻醉中会受到越来越多的关注,有望在未来得到进一步发展。随着 OFA 研究的不断深入,可能会促进麻醉医师更积极地探索与实践多模式麻醉及镇痛理念,未来期待更多在不同种类手术领域的大样本、高质量研究结果,为 OFA 的进一步发展指明方向。

参考文献

- [1] KHADEMI H, KAMANGAR F, BRENNAN P, et al. Opioid therapy and its side effects: a review [J]. Arch Iran Med, 2016, 19(12): 870-876.
- [2] MONINGI S, PATKI A, PADHY N, et al. Enhanced recovery after surgery: an anesthesiologist's perspective [J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2019, 35(Suppl. 1): 5-13.
- [3] SHARMA A, JAMAL M M. Opioid induced bowel disease: a twenty-first century physicians' dilemma. Considering pathophysiology and treatment strategies [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2013, 15(7): 334.
- [4] KOEPKE E J, MANNING E L, MILLER T E, et al. The rising tide of opioid use and abuse: the role of the anesthesiologist [J]. Perioper Med, 2018, 7: 16.
- [5] MOON Y E. Postoperative nausea and vomiting

- [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2014, 67 (3): 164-170.
- [6] BRUERA E, PAICE J A. Cancer pain management; safe and effective use of opioids[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2015, 2015: 593-599.
- [7] COLVIN L A, FALLON M T, BUGGY D J. Cancer biology, analgesics, and anaesthetics: is there a link? [J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(2): 140-143.
- [8] OH T K, JEON J H, LEE J M, et al. Association of high-dose postoperative opioids with recurrence risk in esophageal squamous cell carcinoma: reinterpreting ERAS protocols for long-term oncologic surgery outcomes [J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(10): 1-8.
- [9] PATINO M A, RAMIREZ R E, PEREZ C A, et al. The impact of intraoperative opioid use on survival after oral cancer surgery[J]. *Oral Oncol*, 2017, 74: 1-7.
- [10] DIASSO P D K, BIRKE H, NIELSEN S D, et al. The effects of long-term opioid treatment on the immune system in chronic non-cancer pain patients: a systematic review [J]. *Eur J Pain*, 2020, 24(3): 481-496.
- [11] BELOEIL H. Opioid-free anesthesia [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2019, 33(3): 353-360.
- [12] CHIA P A, CANNESON M, BUI C C M. Opioid free anesthesia: feasible? [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2020, 33(4): 512-517.
- [13] HARKOUK H, FLETCHER D, BELOEIL H. Opioid free anaesthesia: myth or reality? [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2019, 38(2): 111-112.
- [14] CHEN H Y, MENG X Y, GAO H, et al. Esketamine-based opioid-free anaesthesia alleviates postoperative nausea and vomiting in patients who underwent laparoscopic surgery: study protocol for a randomized, double-blinded, multicentre trial [J]. *Trials*, 2023, 24(1): 13.
- [15] TOLESKA M, DIMITROVSKI A. Is opioid-free general anesthesia more superior for postoperative pain versus opioid general anesthesia in laparoscopic cholecystectomy? [J]. *Pril*, 2019, 40(2): 81-87.
- [16] HUBLET S, GALLAND M, NAVEZ J, et al. Opioid-free versus opioid-based anesthesia in pancreatic surgery [J]. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 9.
- [17] TOLESKA M, DIMITROVSKI A, DIMITROVSKA N T. Postoperative nausea and vomiting in opioid-free anesthesia versus opioid based anesthesia in laparoscopic cholecystectomy [J]. *Pril*, 2022, 43(3): 101-108.
- [18] MULIER H, DE FRENE B, BENMERIDJA L, et al. Impact of opioid-free anesthesia on complications after deep inferior epigastric perforator flap surgery: a retrospective cohort study [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2021, 74(3): 504-511.
- [19] ULBING S, INFANGER L, FLEISCHMANN E, et al. The performance of opioid-free anesthesia for bariatric surgery in clinical practice [J]. *Obes Surg*, 2023, 33(6): 1687-1693.
- [20] AHMED S A, ABDELGHANY M S, AFANDY M E. The effect of opioid-free anesthesia on the post-operative opioid consumption in laparoscopic bariatric surgeries: a randomized controlled double-blind study [J]. *J Opioid Manag*, 2022, 18(1): 47-56.
- [21] QIAN X L, LI P, CHEN Y J, et al. Opioid free total intravenous anesthesia with dexmedetomidine-esketamine-lidocaine for patients undergoing lumpectomy [J]. *J Clin Med Res*, 2023, 15(8): 415-422.
- [22] AGUERRECHE C, CADIER G, BEURTON A, et al. Feasibility and postoperative opioid sparing effect of an opioid-free anaesthesia in adult cardiac surgery: a retrospective study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2021, 21(1): 166.
- [23] SELIM J, JARLIER X, CLAVIER T, et al. Impact of opioid-free anesthesia after video-assisted thoracic surgery: a propensity score study [J]. *Ann Thorac Surg*, 2022, 114(1): 218-224.
- [24] CHOI H, SONG J Y, OH E J, et al. The effect of opioid-free anesthesia on the quality of recovery after gynecological laparoscopy: a prospective randomized controlled trial [J]. *J Pain Res*, 2022, 15: 2197-2209.
- [25] TOCHIE J N, BENGONO BENGONO R S, ME-TOGO J M, et al. The efficacy and safety of an adapted opioid-free anesthesia regimen versus conventional general anesthesia in gynecological surgery for low-resource settings: a randomized pilot study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 325.
- [26] WHITE P F. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after am-

- bulatory surgery[J]. *Anesth Analg*, 2002, 94(3):577-585.
- [27] BABOLI K M, LIU H, POGGIO J L. Opioid-free postoperative analgesia; is it feasible? [J]. *Curr Probl Surg*, 2020, 57(7):100794.
- [28] SOFFIN E M, WETMORE D S, BECKMAN J D, et al. Opioid-free anesthesia within an enhanced recovery after surgery pathway for minimally invasive lumbar spine surgery: a retrospective matched cohort study[J]. *Neurosurg Focus*, 2019, 46(4):E8.
- [29] OLAUSSON A, SVENSSON C J, ANDRELL P, et al. Total opioid-free general anaesthesia can improve postoperative outcomes after surgery, without evidence of adverse effects on patient safety and pain management; a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2022, 66(2):170-185.
- [30] TORRE A, MARENGO M, LEDINGHAM N S, et al. Opioid-free anesthesia in bariatric surgery: a propensity score-matched analysis[J]. *Obes Surg*, 2022, 32(5):1673-1680.
- [31] BERLIER J, CARABALONA J F, TETE H, et al. Effects of opioid-free anesthesia on postoperative morphine consumption after bariatric surgery[J]. *J Clin Anesth*, 2022, 81:110906.
- [32] SULTANA A, TORRES D, SCHUMANN R. Special indications for opioid free anaesthesia and analgesia, patient and procedure related; including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2017, 31(4):547-560.
- [33] GUINOT P G, SPITZ A, BERTHOUD V, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on postoperative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2019, 19(1):136.
- [34] WANG X R, JIA X Y, JIANG Y Y, et al. Opioid-free anesthesia for postoperative recovery after video-assisted thoracic surgery: a prospective, randomized controlled trial [J]. *Front Surg*, 2022, 9:1035972.
- [35] DAMICO F, BARUCCO G, LICHERI M, et al. Opioid free anesthesia in thoracic surgery: a systematic review and meta analysis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(23):6955.
- [36] CHEN L, HE W, LIU X, et al. Application of opioid-free general anesthesia for gynecological laparoscopic surgery under ERAS protocol: a non-inferiority randomized controlled trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2023, 23(1):34.
- [37] MASSOTH C, SCHWELLENBACH J, SAADAT-GILANI K, et al. Impact of opioid-free anaesthesia on postoperative nausea, vomiting and pain after gynaecological laparoscopy: a randomised controlled trial[J]. *J Clin Anesth*, 2021, 75:110437.
- [38] AN G, WANG G, ZHAO B, et al. Opioid-free anesthesia compared to opioid anesthesia for laparoscopic radical colectomy with pain threshold index monitoring; a randomized controlled study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1):241.
- [39] GUO Y, CHEN L, GAO Z, et al. Is esketamine-based opioid-free anesthesia more superior for postoperative analgesia in obstructive sleep apnea patients undergoing bariatric surgery? A study protocol [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:1039042.
- [40] URVOY B, AVELINE C, BELOT N, et al. Opioid-free anaesthesia for anterior total hip replacement under general anaesthesia: the observational prospective study of opiate-free anaesthesia for anterior total hip replacement trial [J]. *Br J Anaesth*, 2021, 126(4):136-139.
- [41] BENEDETTO P, PELLI M, LOFFREDO C, et al. Opioid-free anesthesia versus opioid-inclusive anesthesia for breast cancer surgery: a retrospective study[J]. *J Anesth Analg Crit Care*, 2021, 1(1):6.
- [42] GAO W, WANG J, ZHANG Z, et al. Opioid-free labor analgesia: dexmedetomidine as an adjuvant combined with ropivacaine[J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022:2235025.
- [43] AYYAWAR H, BHARTI N, PANDA N, et al. A comparative study of opioid-free anesthesia with opioid-base anesthesia for recovery characteristics and postoperative cognitive dysfunction after trans-sphenoidal resection of pituitary tumors[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2023, 35(1):91-92.
- [44] SHAFFER E E, PHAM A, WOLDMAN R L, et al. Estimating the effect of intravenous acetaminophen for postoperative pain management on length of stay and inpatient hospital costs[J]. *Adv Ther*, 2017, 33(12):2211-2228. (下转 3028 页)