

瑞芬太尼防治苏醒期躁动的作用机制及临床研究进展[△]

王娜^{1,2*}, 段永博^{2,3}, 肖中杰^{1,2}, 宋昱静^{1,2}, 阎文军^{2#} (1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730099; 2. 甘肃省人民医院麻醉科, 兰州 730013; 3. 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730013)

中图分类号 R971+.2;R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)15-1947-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.15.23



摘要 苏醒期躁动(EA)是全麻术后常见的并发症,尤其在儿童和青少年中发病率较高。瑞芬太尼作为一种超短效 μ 受体激动剂,因具有快速苏醒和低呼吸抑制风险的特点,成为防治EA的重要药物。本文综述了瑞芬太尼防治EA的作用机制与临床研究进展,发现其作用机制涉及传统的 μ 受体激活机制和基于神经-内分泌-免疫网络的潜在新机制(包括小胶质细胞炎症通路的调控、细胞因子与趋化因子的调节等)。临床研究表明,瑞芬太尼可显著缩短苏醒时间、降低EA发生率,并可与其他药物(如局麻药、镇静药、阿片类药物)联合应用,进一步优化镇痛效果和苏醒质量。未来研究应进一步探索瑞芬太尼的作用机制,优化临床治疗策略,并开展大规模临床试验以标准化用药方案,同时还应关注该药的远期效果,发展多模式治疗方案,以推动EA防治方案的进一步发展。

关键词 瑞芬太尼;苏醒期躁动;神经免疫机制;临床应用

Mechanism and clinical research progress of remifentanyl in the prevention and treatment of emergence agitation

WANG Na^{1,2}, DUAN Yongbo^{2,3}, XIAO Zhongjie^{1,2}, SONG Yujing^{1,2}, YAN Wenjun² (1. First School of Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730099, China; 2. Dept. of Anesthesiology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730013, China; 3. First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730013, China)

ABSTRACT Emergence agitation (EA) is a common complication after general anesthesia, especially in children and adolescents. Remifentanyl, as a short-acting μ -receptor agonist, has become an important drug for the prevention and treatment of EA due to its rapid recovery and low risk of respiratory depression. This article reviews the mechanism of action and clinical research progress of remifentanyl in the prevention and treatment of EA. Its mechanism of action involves the inhibition of pain signals mediated by traditional μ -receptor activation and potential new mechanism based on neural-endocrine-immune network, including regulation of microglial inflammatory pathways, and the modulation of cytokines and chemokines, etc. Clinical studies have shown that remifentanyl can significantly shorten the recovery time, reduce the incidence of EA, and further optimize the analgesic effect and recovery quality by combining with other drugs (such as local anesthetics, sedatives, and opioid drugs). Future research should further explore the mechanism of action of remifentanyl, optimize clinical treatment strategies, and conduct large-scale clinical trials to standardize the drug use plan, while paying attention to its long-term effects and the development of multimodal treatment plans to promote the further development of EA prevention and treatment plans.

KEYWORDS remifentanyl; emergence agitation; neuroimmune mechanisms; clinical applications

苏醒期躁动(emergence agitation, EA)是全麻后常见的临床表现,其特征是在术后苏醒阶段出现意识混

乱、行为亢进和情绪焦虑等症状。经历EA的患者不仅在麻醉恢复室(post-anesthesia care unit, PACU)的停留时间延长,还面临不良事件风险的显著增加,包括伤口裂开和管道脱出等,这些都可能对其预后产生不利影响^[1]。最新研究表明,患者EA的发生率各不相同,大约从0.25%到90.50%不等,其中儿童和青少年的EA发病率更高^[2]。瑞芬太尼作为一种超短效阿片类药物,因起效快和代谢迅速,在多种手术麻醉中备受推崇。它不仅

△基金项目 甘肃省重点研发计划项目(No.23YFHA0046);甘肃省科技计划项目(No.21JR7RA621, No.21JR7RA675);甘肃省重点人才项目(No.2023RCXM13);兰州市科技计划项目(No.2023-1-47)

*第一作者 医师,硕士研究生。研究方向:围手术期器官保护、围手术期镇痛。E-mail:349917542@qq.com

#通信作者 主任医师,教授,博士生导师,博士。研究方向:围手术期器官保护、围手术期镇痛。E-mail:13893370700@163.com

具有稳定的镇痛效果,还能显著缩短患者的麻醉恢复时间,在术后恢复期具有明显优势^[3]。研究表明,拔管前持续低剂量输注瑞芬太尼,能有效降低EA的发生率^[4]。尽管瑞芬太尼对EA有一定防治效果^[5],但其确切机制仍存在争议,这可能与瑞芬太尼对中枢神经系统内多个靶点和信号通路的复杂调节有关。本文旨在阐明瑞芬太尼防治EA的作用机制及其临床应用情况,从而为临床实践提供更有针对性和科学性的参考。

1 瑞芬太尼防治EA的作用机制

1.1 传统的 μ 受体激活机制

1.1.1 μ 受体在EA发病中的作用

引起EA的主要因素包括美国麻醉医师协会身体状况分级、手术类型、术后疼痛管理情况以及个体差异等^[6]。在此病理过程中, μ 受体作为中枢疼痛调控网络的关键靶点,其分布与功能异常对EA的发生具有重要影响。 μ 受体属于G蛋白偶联受体家族,广泛分布于大脑皮层、丘脑、中脑导水管周围灰质和脊髓背角等区域,这些脑区不仅参与疼痛信号的转导与调节,还可通过边缘系统(如杏仁核、海马)与情绪、认知功能调控网络形成交互作用。当术后疼痛或麻醉药物干扰 μ 受体介导的信号通路时,可导致脊髓背角痛觉敏化、边缘系统情绪调节失衡等,最终导致EA的发生^[7]。

1.1.2 瑞芬太尼通过 μ 受体调控EA的机制

瑞芬太尼具有高脂溶性,进入人体后可快速穿过血脑屏障,并在分子水平上特异性结合中枢神经系统内的 μ 受体,使其结构发生显著变化,从而激活相关的G蛋白;被激活的G蛋白通过其 α 亚基与腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC)相互作用,抑制AC活性,减少细胞内第二信使环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的产生,进而抑制蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)的活性;同时, μ 受体还减少了离子通道与其他下游信号分子的磷酸化,以此对中枢神经系统的神经元兴奋性与突触传递起到调节作用^[8]。

瑞芬太尼作用于 μ 受体后,抑制了钙离子内流,而钙离子在兴奋性神经递质释放过程中扮演着关键角色,其内流的减少直接导致谷氨酸等兴奋性神经递质释放量的降低,从而有效地阻止了疼痛信号从外周向中枢神经系统的传递,进而产生显著的镇痛效果^[9]。瑞芬太尼还可通过另一种机制来调节神经递质的释放,即激活钾离子通道使钾离子大量外流,使神经元细胞膜发生超极化现象,导致神经元的膜电位远离阈电位水平,显著降低神经元的兴奋性,从而进一步抑制神经递质的释

放^[10]。这一过程对维持神经系统的稳定性以及缓解疼痛相关的神经活动起到了重要作用。

在中枢神经系统中,瑞芬太尼对不同脑区的作用不同。在中脑导水管周围灰质区域,瑞芬太尼作为内源性镇痛系统的关键节点,能通过激活 μ 受体增强该区域对疼痛信号的调节作用,这一过程有效抑制了从脊髓背角传入的伤害性信号,产生了强大的内源性镇痛效应^[11]。在大脑皮质中,瑞芬太尼的作用途径更为复杂——其与 μ 受体结合,作用于 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能神经元上的钾离子和氯离子通道,使钾离子外流、氯离子内流,导致细胞膜发生超极化,进而降低GABA能神经元的兴奋性^[12]。在信号转导方面,该药能通过激活抑制型G蛋白来抑制AC活性,减少cAMP生成,进而影响PKA活性^[10]。

传统观点认为,瑞芬太尼通过激活 μ 受体发挥镇痛作用。在术后苏醒期,随着瑞芬太尼在体内的代谢减少和血药浓度下降, μ 受体的激动作用减弱,被抑制的疼痛信号通路逐渐恢复,导致患者疼痛感知增强,这可能是引发EA的关键因素之一^[2]。尽管如此,这一传统机制并不能完全解释瑞芬太尼调控EA的作用。临床发现,即使在瑞芬太尼血药浓度相同的情况下,不同患者EA的发生率和严重程度也存在差异^[13]。

1.2 基于神经-内分泌-免疫网络的潜在新机制

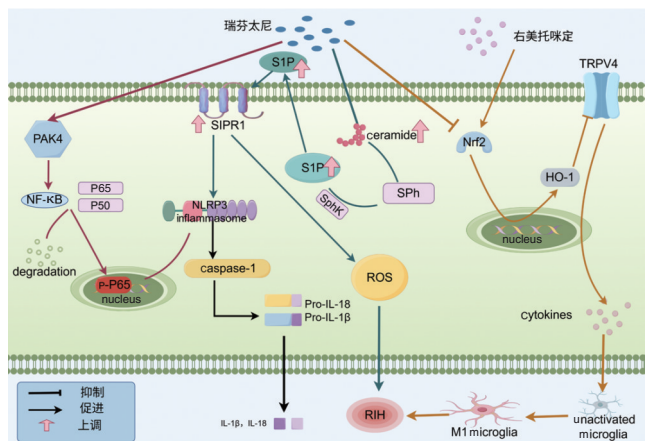
1.2.1 神经-内分泌-免疫网络在EA发病中的作用

神经-内分泌-免疫网络通过神经系统、内分泌系统与免疫系统的交互作用,在EA的病理生理过程中发挥着关键调控作用。手术创伤和炎症刺激能够激活巨噬细胞、小胶质细胞等免疫细胞,使其释放大量细胞因子和趋化因子^[14]。这些细胞因子一方面通过血脑屏障作用于中枢神经系统,激活脊髓背角小胶质细胞,增强N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体的敏感性,导致痛觉敏化;另一方面可通过下丘脑-垂体-肾上腺轴促进糖皮质激素释放,干扰内源性阿片肽系统的镇痛效应,加剧EA^[15]。可见,免疫源性信号已成为驱动神经-内分泌-免疫网络失衡的核心环节,其中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)与白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)是连接免疫激活与神经-内分泌反应的关键介质。TNF- α 可通过激活神经元上的相关受体,增强神经元的兴奋性,促使神经元膜电位更易达到阈电位水平,最终导致疼痛阈值降低,引发敏化现象^[16]。IL- 1β 能通过促进前列腺素E₂的合成,加剧炎症介质的释放,同时增强伤害性感受器的敏感性,使疼痛更加强烈^[17]。

1.2.2 瑞芬太尼通过神经-内分泌-免疫网络调控EA的机制

尽管术中持续输注瑞芬太尼可提供强效镇痛作用,但停药后患者常出现明显的痛觉过敏。研究表明,当瑞芬太尼的血药浓度在术后突然下降时,可激活小胶质细胞中的p21活化激酶4(p21-activated kinase 4,PAK4)/核因子κB(nuclear factor κB,NF-κB)/NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3,NLRP3)炎症信号轴,促进IL-1β和IL-18的大量释放,而这些促炎因子作用于脊髓背角,能加剧神经炎症反应,最终诱发机械性异常疼痛^[18]。此外,瑞芬太尼可上调脊髓中鞘氨醇激酶(sphingosine kinase,SphK)/鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate,S1P)/鞘氨醇-1-磷酸受体1(sphingosine-1-phosphate receptor 1,S1PR1)信号轴活性,促进SphK与S1P受体结合,增强NLRP3活性并促进活性氧(reactive oxygen,ROS)生成,加重敏化;当阻断该信号轴时,能够显著抑制炎症因子的表达,从而有效缓解痛觉超敏现象^[19]。同时,瑞芬太尼还可抑制核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2,Nrf2)/血红素加氧酶1(heme oxygenase-1,HO-1)抗氧化通路。Nrf2是细胞内重要的抗氧化转录因子,正常情况下,其能够激活下游HO-1等抗氧化酶的表达,维持细胞内氧化还原平衡。瑞芬太尼通过抑制Nrf2/HO-1信号通路,增强瞬时感受器电位香草酸受体4(transient receptor potential vanilloid 4,TRPV4)通道介导的M1极化,使其大量分泌促炎因子,引发神经炎症,最终导致机械性异常疼痛;此时使用右美托咪定能通过激活Nrf2信号通路抑制TRPV4表达,从而调控小胶质细胞极化状态,减轻术后瑞芬太尼导致的痛觉过敏^[20]。由上可知,瑞芬太尼可能通过多重神经免疫机制,包括炎症小体激活、脂质代谢通路失调及氧化应激失衡来调控脊髓背角免疫微环境,进而参与EA的病理过程。瑞芬太尼通过神经-内分泌-免疫网络调控EA的作用机制如图1所示。

瑞芬太尼可能通过调节细胞因子与趋化因子,参与EA的病理生理调控。Wu等^[21]研究表明,瑞芬太尼能显著抑制脑内IL-6信使核糖核酸的表达,降低cAMP水平,减少神经炎症反应。Wang等^[22]发现,瑞芬太尼联合丙泊酚麻醉可降低肝硬化患者术中血浆IL-6和TNF-α水平,维持一氧化氮和内皮素1平衡,其作用机制可能是通过抑制全身炎症反应从而改善术后恢复情况。然而,单独使用瑞芬太尼可能通过激活脊髓C-X-C基序趋化因子配体12/C-X-C基序趋化因子受体4(C-X-C motif chemokine receptor type 4,CXCR4)和C-C基序趋化因子



degradation:降解;p-P65:磷酸化P65;nucleus:细胞核;inflammasome:炎症小体;caspase-1:胱天蛋白酶1;ceramide:神经酰胺;Sph:鞘氨醇;Pro-IL-18:IL-18前体;RIH:瑞芬太尼诱发痛觉过敏;cytokines:细胞因子;M1 microglia:M1小胶质细胞;unactivated microglia:未激活的小胶质细胞。

图1 瑞芬太尼通过神经-内分泌-免疫网络调控EA的机制

配体21/CXCR3信号通路,提高NMDA受体的磷酸化水平,这种磷酸化改变了NMDA受体的功能,使得神经元对伤害性刺激的反应性增强,进而诱发痛觉过敏现象,增加了EA发生的风险^[23-24]。此外,瑞芬太尼预处理还具有独特的作用机制,其能够通过抑制C-C基序趋化因子配体7/IL-18信号轴,降低脊髓谷氨酸α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑烯丙酸受体的活性,这一机制不仅涉及对神经炎症的调控,还影响了突触可塑性,从而对术后疼痛与躁动产生双向调节作用:一方面,对神经炎症的抑制减轻了炎症介导的疼痛和神经功能紊乱;另一方面,对突触可塑性的调节影响了神经元之间的信息传递,进一步促进了疼痛感知和躁动的发生^[25]。同时,瑞芬太尼对IL-10等抗炎因子的调节作用可能具有保护性。动物实验表明,IL-10基因治疗可减弱阿片类药物的强化效应,这表明抗炎信号可能通过作用于伏隔核,调控神经免疫过程,改善术后异常行为^[26]。瑞芬太尼对IL-10的调节或许也是通过类似机制,参与到EA的调控之中。

尽管目前关于瑞芬太尼通过神经-内分泌-免疫网络调控EA的机制研究还处于初步阶段,但这些研究为进一步理解瑞芬太尼对EA的作用机制提供了新的视角,也为临床防治EA提供了潜在的干预靶点。

2 瑞芬太尼防治EA的临床研究

2.1 针对成人患者的临床研究

随着瑞芬太尼在成人患者EA防治中的应用逐渐增多,其效果和安全性已受到广泛关注。多个临床研究表明,瑞芬太尼不仅能有效控制术后疼痛,还能显著减轻

EA及相关不适症状。李开瑜等^[27]的研究比较了靶控输注舒芬太尼与瑞芬太尼对腹腔镜胆囊切除术患者的影响,结果显示瑞芬太尼组患者的平均苏醒时间较舒芬太尼组更短($P<0.05$),而舒芬太尼组患者术后3 h的疼痛评分更低($P<0.05$)。这表明瑞芬太尼在快速苏醒方面较舒芬太尼更具优势,但术后早期镇痛效果可能弱于后者。在安全性方面,瑞芬太尼因其快速代谢的特性,在停药后能迅速从体内清除,从而减少了术后呼吸抑制的风险和持续时间。刘海琴等^[28]指出,阿片类药物使用量与呼吸抑制风险呈正相关。瑞芬太尼因半衰期很短(3~10 min),故其停药后的呼吸抑制持续时间显著短于长效阿片类药物(如吗啡)^[29],但其术中累积剂量仍需严格监控。

有研究比较了瑞芬太尼与芬太尼在腹腔镜胆囊切除术后的效果^[30],结果表明,瑞芬太尼组患者在苏醒期的评分(如Ramsay镇静量表和视觉模拟评分)显著优于芬太尼组。Joshi^[31]的研究也支持了这一观点,其发现全麻手术后使用瑞芬太尼作为镇痛药物能减少术后疼痛管理需求,并能有效控制患者EA。在另一项随机对照试验中,接受瑞芬太尼静脉注射的患者相较于丙泊酚组患者,EA的发生率更低,平均拔管时间更短,且PACU停留时间也更短^[5]。可见,瑞芬太尼在镇痛的同时,还减少了镇静剂的使用需求,降低了副作用发生风险,特别适合需要快速恢复的患者。

2.2 针对儿童患者的临床研究

瑞芬太尼在儿童患者EA的防治中同样展现出显著的疗效。众多研究已经证实,瑞芬太尼能够有效减轻儿童术后的疼痛感和躁动症状。

在一项研究中,研究人员观察了儿童全麻手术后的恢复情况,结果发现,以七氟醚复合瑞芬太尼作为麻醉方案,能够迅速实现镇痛效果且使儿童在苏醒期的躁动评分显著降低、副作用显著减少^[32]。Choi等^[33]在儿童眼科手术中通过对比不同麻醉药物的使用效果,发现瑞芬太尼联合七氟醚麻醉降低了EA的发生率;而与单独使用瑞芬太尼相比,手术结束前10 min添加阿芬太尼(5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)并未提供额外益处。Qin等^[34]的研究进一步证实了这一点,其发现在先天性心脏病手术后使用瑞芬太尼的患儿EA发生率较低,且患儿满意度较高。这些研究表明,瑞芬太尼在儿童患者术后镇痛管理中具有显著优势,同时为解决EA这一临床难题提供了治疗选择。

3 瑞芬太尼防治EA的临床优化策略

瑞芬太尼因其快速起效和短效的特性,常联合其他药物使用,以增强术后镇痛效果并有效控制EA。根据近年来的研究,药物联合应用在减少瑞芬太尼剂量、副作用以及提高患者舒适度方面显示出良好的前景。

3.1 与局麻药联合应用

瑞芬太尼与局麻药(如利多卡因)联合使用可以显著延长术后镇痛的效果。一项随机双盲试验发现,瑞芬太尼在麻醉诱导期开始给药,在维持其适当输注速率的同时联合静脉输注利多卡因[术前推注1.5 mg/kg ,然后以2 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续输注]可使肾手术期间呼气末异氟醚浓度降低31%,术中瑞芬太尼需求量降低27%^[35]。此给药顺序及时间安排,一方面可使利多卡因提前发挥作用,降低手术部位的神经敏感性,减少瑞芬太尼的用量;另一方面,持续输注的利多卡因与瑞芬太尼在手术全程协同作用,可显著延长术后镇痛效果。

3.2 与其他阿片类药物联合应用

一些研究评估了瑞芬太尼与其他阿片类药物(如羟考酮、舒芬太尼)的联合应用效果。瑞芬太尼联合羟考酮(0.1~0.15 mg/kg)可通过 μ 受体与 κ 受体的双重激动作用,延长镇痛时间并减少单药的副作用,还能稳定血流动力学参数^[36]。舒芬太尼联合瑞芬太尼用于小儿扁桃体手术时,可降低患儿拔管后的心率和平均动脉压,减少EA评分和疼痛评分,同时缩短苏醒时间并降低不良反应发生率^[37]。

3.3 与镇静药联合应用

瑞芬太尼也常与镇静药(如右美托咪定)联合使用以增强镇静效果。右美托咪定是一种 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,能够提供理想的镇静效果,减少术前焦虑,并促进麻醉的平稳诱导。一项研究证实,右美托咪定联合瑞芬太尼可有效降低EA的发生率^[38]。

4 总结与展望

EA作为全身麻醉术后常见的临床状况,会导致患者在PACU停留时间延长,增加伤口裂开、管道脱出等不良事件发生风险,严重影响患者术后恢复质量。瑞芬太尼在EA防治中展现出多种作用机制:通过 μ 受体介导的脊髓镇痛和边缘系统镇静协同效应,阻断疼痛的神经环路传导;调控小胶质细胞M1/M2表型转换,抑制术后神经炎症反应;通过调节细胞因子与趋化因子,影响神经元突触可塑性。这些机制共同构成其“镇痛-抗炎-抗焦虑”的三重作用网络,为EA的病理生理学干预提供了创新靶点。在临床应用中,瑞芬太尼表现出良好的防治效果——在成人患者术后与其他药物(如舒芬太尼、芬太尼)的对比试验中,瑞芬太尼显著缩短了呼吸抑制的时间,并降低了EA的发生率;同时,GABA能系统的高敏感性,使瑞芬太尼在儿童患者群体中的应用尤为获益,以七氟醚复合瑞芬太尼作为麻醉方案可降低儿童EA评分,减少副作用。

尽管瑞芬太尼在EA防治中的应用取得了显著进展,但仍需要进一步的研究以深入探索其作用机制并优化临床治疗策略。第一,未来的研究应重点关注瑞芬太尼多机制之间的相互作用,包括其对小胶质细胞、GABA能系统以及神经炎症通路的影响,这将有助于识别更多特定的分子靶点,为临床干预提供更精准的靶向治疗方案。第二,未来应开展大规模、多中心的临床试验,以标准化瑞芬太尼的用药方案并明确其与其他药物(如右美托咪定、丙泊酚)联合使用的最佳剂量。此类研究还应结合患者的个体差异,特别是针对高危人群(如老年患者、儿童患者及合并症患者),探索个性化治疗方案,以优化术后恢复情况并减少不良反应的发生。第三,个体化医学在EA的治疗中将发挥越来越重要的作用——通过结合药物基因组学和先进的监测技术,临床医生能够更准确地预测患者对瑞芬太尼的反应,并根据患者的个体特征制订个性化的麻醉和镇痛策略,这不仅能提高治疗效果,还能最大限度地减少副作用。第四,目前关于瑞芬太尼远期效果(如认知功能、术后恢复情况和生活质量)的研究尚且有限,未来应加大这方面的研究力度。特别是对于儿童和老年患者群体,研究瑞芬太尼对其远期术后恢复的影响,能够对该药的安全性和应用范围提供更多依据。第五,发展多模式治疗方案,将药物治疗、心理干预和护理干预相结合,可能成为未来优化术后苏醒期管理的重要方向。

参考文献

[1] FIELDS A, HUANG J, SCHROEDER D, et al. Agitation in adults in the post-anaesthesia care unit after general anaesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2018, 121(5):1052-1058.

[2] LEE S J, SUNG T Y. Emergence agitation: current knowledge and unresolved questions[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2020, 73(6):471-485.

[3] HUANG Y H, LEE M S, LIN Y T, et al. Postoperative drip-infusion of remifentanyl reduces postoperative pain: a retrospective observational study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(17):9225.

[4] WANG Y T, LIU C C, WANG P, et al. Effect of dexmedetomidine combined with remifentanyl on emergence agitation during awakening from sevoflurane anesthesia for pediatric liver surgery[J]. *Ann Transplant*, 2024, 29: e943281.

[5] LI J, ZHU H R, WANG Y, et al. Remifentanyl is superior to propofol for treating emergence agitation in adults after general anesthesia[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 341-350.

[6] 张淼, 胡宪文, 李锐, 等. 全麻术后患者苏醒期躁动发生

情况及影响因素分析[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(2):397-400.

[7] COOPER A H, HEDDEN N S, CORDER G, et al. Endogenous μ -opioid receptor activity in the lateral and capsular subdivisions of the right central nucleus of the amygdala prevents chronic postoperative pain[J]. *J Neurosci Res*, 2022, 100(1):48-65.

[8] ZHUANG Y W, WANG Y, HE B Q, et al. Molecular recognition of morphine and fentanyl by the human μ -opioid receptor[J]. *Cell*, 2022, 185(23):4361-4375.e19.

[9] CAO B, XU Q X, SHI Y J, et al. Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):155.

[10] BURKLE H, DUNBAR S, VAN AKEN H. Remifentanyl[J]. *Anesth Analg*, 1996, 83(3):646-651.

[11] LUBEJKO S T, LIVRIZZI G, BUCZYNSKI S A, et al. Inputs to the locus coeruleus from the periaqueductal gray and rostroventral medulla shape opioid-mediated descending pain modulation[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(17):eadj9581.

[12] HAN Y, CAO L, YUAN K, et al. Unique pharmacology, brain dysfunction, and therapeutic advancements for fentanyl misuse and abuse[J]. *Neurosci Bull*, 2022, 38(11):1365-1382.

[13] VITIN A A, EGAN T D. Remifentanyl-induced hyperalgesia: the current state of affairs[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2024, 37(4):371-378.

[14] LI R, YE J J, GAN L B, et al. Traumatic inflammatory response: pathophysiological role and clinical value of cytokines[J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2024, 50(4):1313-1330.

[15] SMITH J A, DAS A, RAY S K, et al. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases[J]. *Brain Res Bull*, 2012, 87(1):10-20.

[16] LEE J, LEE G, KO G, et al. Nerve injury-induced gut dysbiosis contributes to spinal cord TNF- α expression and nociceptive sensitization[J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 110:155-161.

[17] REN K, TORRES R. Role of interleukin-1 β during pain and inflammation[J]. *Brain Res Rev*, 2009, 60(1):57-64.

[18] CUI C, WU X C, DONG S H, et al. Remifentanyl-induced inflammation in microglial cells: activation of the PAK4-mediated NF- κ B/NLRP3 pathway and onset of hyperalgesia[J]. *Brain Behav Immun*, 2025, 123:334-352.

[19] LI J, WANG Q, GAO Y Z, et al. Blocking SphK/S1P/S1PR1 axis signaling pathway alleviates remifentanyl-

- induced hyperalgesia in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2023, 801: 137131.
- [20] LIU X W, CAI H M, PENG L, et al. Microglial Nrf2/HO-1 signaling gates remifentanyl-induced hyperalgesia via suppressing TRPV4-mediated M1 polarization[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 214:87-100.
- [21] WU X, GUO L L, YE G M. Remifentanyl ameliorates lung injury in neonate rats with acute respiratory distress by down-regulating TIMP1 expression[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(10):6325-6334.
- [22] WANG Y S, QIU R E, KONG G Y, et al. Effects of propofol combined with remifentanyl anesthesia on the NO, endothelin and inflammatory cytokines in the plasma of patients with liver cirrhosis during the perioperative period [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(5):3694-3700.
- [23] LENG S Z, FANG M J, WANG Y M, et al. Elevated plasma CXCL12 leads to pain chronicity via positive feedback upregulation of CXCL12/CXCR4 axis in pain synapses[J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1):213.
- [24] WANG C Y, LI Q, JIA Z, et al. Spinal caspase-6 contributes to remifentanyl-induced hyperalgesia via regulating CCL21/CXCR3 pathway in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 721:134802.
- [25] QIANG Z, YU W L. Chemokine CCL7 regulates spinal phosphorylation of GluA1-containing AMPA receptor via interleukin-18 in remifentanyl-induced hyperalgesia in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 711:134440.
- [26] LACAGNINA M J, KOPEC A M, COX S S, et al. Opioid self-administration is attenuated by early-life experience and gene therapy for anti-inflammatory IL-10 in the nucleus accumbens of male rats[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(11):2128-2140.
- [27] 李开瑜, 汤敏誉, 梁鹏. 靶控输注舒芬太尼或瑞芬太尼对日间腹腔镜胆囊切除术患者术后镇痛和恢复的影响[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(8):1074-1077.
- [28] 刘海琴, 闫妍, 杨敏娟, 等. 阿片类药物致阻塞性睡眠呼吸暂停患者围手术期呼吸抑制风险及应对措施[J]. *世界临床药物*, 2019, 40(10):732-736.
- [29] DAHABA A A, GRABNER T, REHAK P H, et al. Remifentanyl versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: a randomized double blind study[J]. *Anesthesiology*, 2004, 101(3): 640-646.
- [30] 孟海. 芬太尼与瑞芬太尼诱导对腹腔镜胆囊切除术患者苏醒期躁动影响的比较[J]. *蚌埠医学院学报*, 2014, 39(3):326-328.
- [31] JOSHI G P. Rational multimodal analgesia for perioperative pain management[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2023, 27(8):227-237.
- [32] 丁美平, 包义勇, 韦友琴, 等. 瑞芬太尼、丙泊酚复合七氟醚在小儿腹股沟斜疝腹腔镜手术中的麻醉效果[J]. *中华疝和腹壁外科杂志*, 2022, 16(4):435-438.
- [33] CHOI Y H, KIM K M, LEE S K, et al. Effects of remifentanyl and remifentanyl-alfentanil administration on emergence agitation after brief ophthalmic surgery in children [J]. *BMC Anesthesiol*, 2016, 16(1):50.
- [34] QIN Z G, XU Y N. Effects of remifentanyl and sufentanyl anesthesia on cardiac function and serological parameters in congenital heart surgery[J]. *J Healthc Eng*, 2021, 2021: 4650291.
- [35] NAKHLI M S, KAHLOUL M, GUIZANI T, et al. Intravenous lidocaine as adjuvant to general anesthesia in renal surgery[J]. *Libyan J Med*, 2018, 13(1):1433418.
- [36] 孙星峰, 董苏琳, 黄绍强, 等. 不同剂量羟考酮复合异丙酚和瑞芬太尼用于腹腔镜手术患者的麻醉效果[J]. *复旦学报(医学版)*, 2019, 46(4):504-507, 514.
- [37] 田明, 李慧芳. 舒芬太尼联合瑞芬太尼对小儿七氟醚全麻扁桃体手术血流动力学和苏醒期躁动的影响[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2019, 25(4):402-406.
- [38] WANG F J, XIE D, XU H C, et al. The effects of remifentanyl-propofol combined with dexmedetomidine on cognitive dysfunction in elderly patients after ureteroscopic holmium laser lithotripsy: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2022, 23(1):192.

(收稿日期:2025-03-02 修回日期:2025-06-16)

(编辑:胡晓霖)