

## 氢吗啡酮术后镇痛对肠道腹腔镜手术患者苏醒期 CO<sub>2</sub>残留的影响

王益敏<sup>1</sup>, 林世清<sup>1</sup>, 孙来保<sup>1</sup>, 陈兰兰<sup>1</sup>, 张勇<sup>1</sup>, 王敏<sup>2</sup>  
(1. 中山大学附属第一医院, 广东广州 510080; 2. 兰州大学第二医院, 甘肃兰州 730030)

**摘要:**【目的】探讨氢吗啡酮用于术后镇痛对肠道腹腔镜手术患者苏醒期CO<sub>2</sub>残留的影响。【方法】100例全麻下行腹腔镜结肠手术患者随机均分为2组, 术后均行静脉自控镇痛, 镇痛配方为氢吗啡酮8 mg(H组), 吗啡40 mg(M组), 分别用生理盐水稀释至100 mL, 单次按压剂量2 mL/次, 背景剂量2 mL/h, 锁定时间15 min, 2组均于手术结束前半小时开启静脉镇痛泵。记录手术、气腹、麻醉、拔管、苏醒及在麻醉恢复室停留时间, 气腹后30 min(T<sub>0</sub>)拔管后10 min(T<sub>1</sub>)、拔管后30 min(T<sub>2</sub>)、1 h(T<sub>3</sub>)、2 h(T<sub>4</sub>)及24 h(T<sub>5</sub>)的PaCO<sub>2</sub>、VAS疼痛评分、Ramsay镇静评分、术后肩背部疼痛、恶心、呕吐、嗜睡、皮肤瘙痒等不良反应情况以及术后患者满意度。【结果】与H组比较, M组T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub>时PaCO<sub>2</sub>升高, 术后苏醒时间, 拔管时间及恢复室停留时间均延长, 肩背部疼痛, 恶心、呕吐, 嗜睡发生率均高于H组( $P < 0.05$ )。与M组比较, H组T<sub>1</sub>~T<sub>3</sub>时VAS评分降低( $P < 0.05$ ), 在T<sub>1</sub>~T<sub>4</sub>时Ramsay镇静评分降低( $P < 0.05$ )。【结论】与吗啡相比较, 氢吗啡酮用于腹腔镜肠道手术术后镇痛效果好, 不良反应少, 可降低患者苏醒期的CO<sub>2</sub>残留, 是一种安全有效的术后镇痛药物。

**关键词:** 氢吗啡酮; 术后镇痛; 腹腔镜; 结肠手术; CO<sub>2</sub>残留

中图分类号: R614

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2017)03-0433-05

## Effect of Hydromorphone for Postoperative Analgesia on Residual Carbon Dioxide during Recovery after Laparoscopic Colorectal Surgery

WANG Yi-min<sup>1</sup>, LIN Shi-qing<sup>1</sup>, SUN Lai-bao<sup>1</sup>, CHEN Lan-lan<sup>1</sup>, ZHANG Yong<sup>1</sup>, WANG Min<sup>2</sup>

(1. The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

Corresponding to: WANG Min; E-mail: 497164836@qq.com

**Abstract:** 【Objective】 To evaluate the effect of hydromorphone for postoperative analgesia on residual carbon dioxide during recovery after laparoscopic colorectal surgery. 【Methods】 A total of 100 patients performed with elective laparoscopic colorectal surgery were randomly allocated into two groups according to different patient controlled intravenous analgesia (PCIA) formula: Group H contained hydromorphone 8 mg and Group M contained morphine 40 mg. Total PCIA volume was 100 mL saline with loading volume 2 mL, background volume 2 mL/h, and lockout time was set on 15 min. Analgesia infusion pump was used in the two groups half an hour before the end of surgery. Surgery time, pneumoperitoneum time, anesthesia time, extubation time, recovery time and retention time in postanesthesia care unit (PACU) were recorded, respectively. PaCO<sub>2</sub>, the pain Visual Analogue Scale (VAS) score, Ramsay sedation score, at 30 min (T<sub>0</sub>) after pneumoperitoneum, extubation time (T<sub>1</sub>), 30 min (T<sub>2</sub>), 1 h (T<sub>3</sub>), 2 h (T<sub>4</sub>), and 24 h (T<sub>5</sub>) after extubation, the times of PCA compressions were recorded. Anesthesia complications during waking-up period such as postoperative nausea and vomiting (PONV), shoulder pain, hypersomnia, pruritus and satisfaction degree after surgery were also recorded. 【Results】 Compared with group H, PaCO<sub>2</sub> was higher at T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub> ( $P < 0.05$ ); Recovery time, extubation time and the retention time in PACU were longer after surgery ( $P < 0.05$ ); The incidence of postoperative nausea and vomiting, shoulder pain were higher in group M ( $P < 0.05$ ). Compared with group M, VAS score at T<sub>1</sub>~T<sub>3</sub>, and Ramsay sedation score T<sub>1</sub>~T<sub>4</sub> were decreased in group H

收稿日期: 2016-10-13

基金项目: 大亚湾科技计划项目(2014A01015)

作者简介: 王益敏, 硕士研究生, 住院医师, E-mail: vanmingo@163.com; 王敏, 通信作者, E-mail: 497164836@qq.com

( $P < 0.05$ ). 【Conclusion】 Compared with morphine, hydromorphone can increase fewer residual carbon dioxide during recovery and fewer side effects for the patients caused by that after laparoscopic colorectal surgery. Hydromorphone was a safer and more effective analgesic for postoperative analgesia than morphine.

**Key words:** hydromorphone; postoperative analgesia; laparoscopic; colorectal surgery; residual carbon dioxide

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(3):433-437]

术后疼痛和不良反应与气腹存在着密切的关系,其中气腹后 $\text{CO}_2$ 吸收所产生的碳酸对膈膜的刺激是腹腔镜术后肩痛的主要原因<sup>[1]</sup>,同时 $\text{CO}_2$ 气腹也容易导致术后恶心、呕吐等不良反应。有研究<sup>[2]</sup>表明腹腔镜手术后易导致 $\text{CO}_2$ 在患者体内残留,将造成病人苏醒延迟甚至呼吸抑制,继而影响麻醉复苏<sup>[3]</sup>。肠道腹腔镜手术由于操作精细,时间长,更容易引起患者术后疼痛和 $\text{CO}_2$ 在体内残留,为了提高患者术后苏醒期复苏质量,寻求良好的镇痛策略,促进腹腔镜手术后 $\text{CO}_2$ 排出是当前亟需解决的问题。有资料显示不同的镇痛方法对腹腔镜结直肠手术后患者 $\text{CO}_2$ 残留有一定的影响<sup>[4]</sup>,但不同镇痛药物对残留的 $\text{CO}_2$ 排出影响如何目前尚无报道。本研究旨在探讨氢吗啡酮用于肠道腹腔镜手术后静脉镇痛效果及其对苏醒期 $\text{CO}_2$ 残留的影响,为临床应用提供参考。

## 1 材料与方 法

### 1.1 病例资料

选取中山大学附属第一医院2015年3月1日至10月31日择期行腹腔镜肠道手术患者100例。纳入标准:男女性别不限,ASA I或II级,年龄40~65岁,体质量50~70 kg,患者术前无呼吸、循环、神经系统等重大疾病史,无药物过敏史。排除标准:术中中转开腹,术后送入ICU患者。采用双盲法,将入选患者按1~100顺序进行编号,再利用随机数字表法对其进行分组,均分为两组,每组50例。本研究已获我院伦理委员会批准,并与患者或家属签署知情同意书。

### 1.2 麻醉实施

患者均在术前30 min肌注苯巴比妥钠0.1 g,东莨菪碱0.3 mg。入室后常规监测ECG、BP、 $\text{SpO}_2$ 、RR及脑电意识监测(Narcotrend),开放上肢静脉通道。麻醉诱导:静脉给予丙泊酚3~4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 靶控输注(target controlled infusion, TCI),芬太尼2~4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,苯磺酸顺式阿曲库铵0.2 mg/kg。

插入气管导管后行机械通气,VT 10~12 mL/kg,  $\text{FiO}_2$ 为0.5, I:E为1:2, RR 10~14次/min,手术中维持 $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 为4.66~5.32 kPa。行左手桡动脉穿刺建立通道备抽动脉血行血气分析。麻醉维持:采用丙泊酚2~4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  TCI,泵注瑞芬太尼0.15~0.3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 至术毕,每隔1 h间断静脉注射顺式阿曲库铵0.1 mg/kg,术中根据手术需要调节麻醉深度,维持Narcotrend值在D2~E0(46~27),必要时通过补液给予相应的血管活性药物维持HR和MAP的稳定。气腹压力设定为2.0 kPa,在腔镜操作结束时,停止充入 $\text{CO}_2$ ,不作残余 $\text{CO}_2$ 吸引,拔除穿刺器后关闭手术切口。实验设计者预先分好组后,对术后镇痛药物进行分配,其中H组8 mg盐酸氢吗啡酮注射液(锐宁,宜昌人福医药有限公司,批号:1151001)加入生理盐水配制到100 mL;M组40 mg盐酸吗啡注射液(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,批号:150411-1)加入生理盐水配制到100 mL;所有患者均在手术结束前30 min由麻醉复苏室配泵护士连接并开启一次性使用输注泵(PCA-100B,浙江辰和),行静脉自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)。其中,输注泵上只标注患者姓名,科室,床号及住院号,尚未写明药物名称,研究人员与患者均不知镇痛药物种类。单次按压剂量2 mL/次,锁定时间15 min,背景剂量2 mL/h。手术结束时停止输注所有麻醉维持药物,带气管内导管将病人送入麻醉恢复室(postanesthesia care unit, PACU),待自主呼吸恢复,予新斯的明1 mg和阿托品0.5 mg拮抗残留肌松作用,完全清醒后拔出气管内导管。

### 1.3 监测指标

记录手术、气腹、麻醉时间,术毕苏醒时间,拔管时间(患者苏醒至拔除气管内导管)及PACU停留时间,气腹后30 min( $T_0$ ),拔管后10 min( $T_1$ )、30 min( $T_2$ )、1 h( $T_3$ )、2 h( $T_4$ )及24 h( $T_5$ )的 $\text{PaCO}_2$ ,记录VAS评分和Ramsay镇静评分,参照文献[5],(0分为无痛,10分为难以忍受的剧痛);镇静程度评分(1分:烦躁,2分:合作,3分:嗜睡,4分:入睡

能唤醒,5分:对唤醒反应迟钝,6分:不可唤醒),上述评分由相应的复苏室管床护士负责采集数据后交给研究人员,其中T<sub>1</sub>时刻评分是拔出气管导管后10 min,患者处在相对清醒状态下在PA-CU进行,T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、T<sub>5</sub>在病房随访观察。记录患者术后肩背部疼痛,恶心或呕吐,皮肤瘙痒等不良反应发生率。随访患者术后镇痛满意度,分为差、基本满意、良好三个等级,其中良好为镇痛效果满意。

#### 1.4 统计分析

采用SPSS 19.0统计学软件进行分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因

素方差分析,组内比较采用重复测量设计的方差分析,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

两组患者性别、年龄、身高、体质量、ASA分级及手术种类差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1)。H组镇痛良好患者48例,占96%,M组镇痛良好患者42例,占84%,统计学表明H组镇痛满意度优于M组( $P < 0.05$ ),其中镇痛效果 $< 3$ 分为良好,3~5分为基本满意, $> 5$ 分为差。

表1 患者一般资料比较

Table 1 Demographics and characteristics of the patients

	Man/Woman	Age/years	Weight(kg)	Hight/cm	ASA I/II	Operative types	
						Colon	Rectum
Group H	32/18	56.4 ± 6.8	63.9 ± 6.5	163.8 ± 7.3	30/20	28	22
Group M	34/16	55.2 ± 7.2	65.1 ± 6.2	164.5 ± 7.1	29/21	25	25

### 2.2 镇静镇痛与PaCO<sub>2</sub>评分比较

H组T<sub>1</sub>~T<sub>4</sub>时刻Ramsay镇静评分低于M组( $P < 0.05$ ),T<sub>1</sub>~T<sub>3</sub>时VAS评分降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表2)。与T<sub>1</sub>时比较,T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub>时2

组患者的PaCO<sub>2</sub>增高(其中H组F值=23.7346, $P = 0.022$ ;M组F值=18.4823, $P = 0.0365$ ),其中H组T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub>时的PaCO<sub>2</sub>低于M组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表3)。

表2 两组患者Ramsay评分、VAS评分比较

Table 2 Comparison of Ramsay score, VAS score at different time between two groups (score,  $n = 50, \bar{x} \pm s$ )

	Group	Time				
		T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>
Ramsay score	Group M	3.9 ± 0.6	3.5 ± 0.4	3.2 ± 0.5	3.3 ± 0.3	2.3 ± 0.3
	Group H	2.3 ± 0.4 <sup>1)</sup>	2.0 ± 0.2 <sup>1)</sup>	2.2 ± 0.3 <sup>1)</sup>	2.1 ± 0.2 <sup>1)</sup>	2.2 ± 0.4
VAS score	Group M	4.5 ± 0.6	4.3 ± 0.4	3.9 ± 0.5	2.7 ± 0.3	2.5 ± 0.5
	Group H	2.5 ± 0.4 <sup>1)</sup>	2.2 ± 0.3 <sup>1)</sup>	2.4 ± 0.3 <sup>1)</sup>	2.6 ± 0.5	2.6 ± 0.2

Compared with group M, 1)  $P < 0.05$

表3 两组患者不同时点PaCO<sub>2</sub>比较

Table 3 Comparison of PaCO<sub>2</sub> at different time between two groups (kPa,  $n = 50, \bar{x} \pm s$ )

	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>
Group H	6.32 ± 0.55	5.43 ± 0.49	6.02 ± 0.56 <sup>1)</sup>	6.21 ± 0.57 <sup>1)</sup>	6.06 ± 0.53 <sup>1)</sup>	5.41 ± 0.52
Group M	6.24 ± 0.51	5.73 ± 0.52	6.94 ± 0.60 <sup>1)2)</sup>	7.12 ± 0.55 <sup>1)2)</sup>	6.70 ± 0.51 <sup>1)2)</sup>	5.47 ± 0.56

Compared with T<sub>1</sub> Intra-group, 1)  $P < 0.05$ , Compared with group H, 2)  $P < 0.05$

### 2.3 麻醉、手术等相关时间比较

两组患者麻醉,手术,气腹时间无显著差异性。与H组比较,M组苏醒时间,拔管时间及PA-

CU停留时间均延长,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表4)。

表4 两组患者麻醉及手术等相关时间比较

Table 4 Comparison of surgery time, pneumoperitoneum time, anesthesia time, extubation time, recovery time and retention time in PACU between two groups (min,  $n = 50$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

Group	Anesthesia	Surgery	Pneumoperitoneum	Recovery	Extubation	Retention in PACU
Group H	158.6 ± 18.3	130.2 ± 19.6	120.5 ± 16.2	6.5 ± 2.7	4.8 ± 1.8	24.2 ± 9.5
Group M	160.3 ± 17.4	128.6 ± 20.8	118.7 ± 17.6	12.2 ± 2.5 <sup>1)</sup>	11.2 ± 1.5 <sup>1)</sup>	38.5 ± 9.1 <sup>1)</sup>

1) Compared with group H,  $P < 0.05$ 

## 2.4 术后不良反应发生率比较

M组手术后肩背部疼痛,恶心、呕吐,嗜睡均

高于H组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),两者患者皮肤瘙痒发生率无统计学意义( $P > 0.05$ ,表5)。

表5 两组患者术后不良反应发生率的比较

Table 5 Comparison of anesthesia complications such as postoperative PONV, shoulder pain, hypersomnia and pruritus between two groups [case(%)]

Group	Shoulder pain	PONV	Hypersomnia	Pruritus
Group H	6(12%)	10(20%)	5(10%)	7(14%)
Group M	14(28%) <sup>1)</sup>	20(40%) <sup>1)</sup>	13(26%) <sup>1)</sup>	6(12%)

1) Compared with group H,  $P < 0.05$ 

## 3 讨论

目前治疗中重度疼痛的最有效的药物主要是阿片类镇痛药物。氢吗啡酮是半合成的吗啡类衍生物,属于纯阿片类受体激动剂,与吗啡一样作用于 $\mu$ 受体和部分 $\delta$ 受体,在临床癌痛、急慢性疼痛等治疗上有着广泛的应用<sup>[6-7]</sup>。由于氢吗啡酮具有独特的化学结构,其在药效学和药代学上有更强的镇痛作用和更少的代谢产物蓄积。不断有临床研究证明其用于镇痛比吗啡更有优势<sup>[8]</sup>, Murray等<sup>[7]</sup>的临床随机对照试验也说明氢吗啡酮不良反应发生率低于吗啡。氢吗啡酮的药效是吗啡的5~8倍,且氢吗啡酮2 mg(2 mL/支)的效价与吗啡10 mg(1 mL/支)相当<sup>[9]</sup>。本研究参考该效价比制定术后镇痛配方。

本研究采用氢吗啡酮和吗啡用于术后镇痛进行比较,结果表明氢吗啡酮的镇静镇痛效果都优于吗啡,这与Kumar等<sup>[10]</sup>的研究一致。本研究结果显示所有患者术后24 h内均存在一定的CO<sub>2</sub>残留,观察到吸收高峰在手术后2 h内,同期氢吗啡酮组患者PaCO<sub>2</sub>明显低于吗啡组,其下降速率也更快,表明氢吗啡酮术后镇痛更能促进残留CO<sub>2</sub>的排出。我们认为可能是由于氢吗啡酮的镇痛作用强,并且血脑屏障的消除半衰期远短于吗

啡,不易产生药物蓄积<sup>[11-12]</sup>,无吗啡样较强的中枢性呼吸抑制效应,从而可在一定程度上改善患者的自主呼吸,加快腹腔镜手术后体内残留的CO<sub>2</sub>排出。Draper等<sup>[13]</sup>的研究观察发现气腹手术后未进行术后镇痛的患者大约有50%体内残余的CO<sub>2</sub>需经24 h才能清除,30%患者需经1~3 d,少数患者甚至要经过7~9 d才能排净。而本研究中所有患者PaCO<sub>2</sub>均在术后24 h恢复正常,充分说明术后镇痛的重要性。

在本研究中,两组患者手术种类,麻醉、手术和气腹时间相类似的情况下,氢吗啡酮组患者术后苏醒时间、拔管时间和在PACU的停留时间均较吗啡组减少,说明在术后早期应用氢吗啡酮镇痛可以提高患者的苏醒质量,这可能是由于其轻度的呼吸中枢抑制和适宜的镇静镇痛效果,使患者可较快的恢复自主呼吸。有文献报道腹腔镜术后常见并发症,如肩背痛的发生率为30%~40%,而恶心、呕吐发生率高达68%<sup>[14]</sup>,而我们的研究发现吗啡组肩背痛的发生率为28%,氢吗啡酮组仅为12%,说明良好的术后镇痛可以减少肩背痛的发生,其中氢吗啡酮的效果更优。可能的原因仍然是由于氢吗啡酮可更快的促进体内残留CO<sub>2</sub>地排出,减轻了CO<sub>2</sub>气腹产生的碳酸对腹膜和膈神经刺激后引发的反射性疼痛<sup>[15]</sup>,从而减少了术后肩背部疼痛的发生。本研究中吗啡组和氢吗啡酮

组患者恶心或呕吐的发生率分别为40%和20%,明显低于以往报道<sup>[14]</sup>,而氢吗啡酮发生率更低的机制可能是由于减少了由于CO<sub>2</sub>蓄积后产生的碳酸对胃肠道机械感受器和化学感受器地刺激,减弱了对催吐中枢的兴奋作用<sup>[15]</sup>。其中,吗啡组患者嗜睡的发生率高于氢吗啡酮组的原因可能是由于吗啡的过度镇静作用,因此也影响了CO<sub>2</sub>的排出。新近研究表明阿片受体在诱发瘙痒中具有重要作用,而阿片拮抗剂可通过不同途径修饰瘙痒感觉神经元而抑制皮肤瘙痒<sup>[16]</sup>。本研究中两组瘙痒发生率没有明显的差异,可能是与它们均作用于相同的阿片类受体有关。

综上所述,与吗啡相比较,氢吗啡酮具有更合适的术后镇静镇痛效果,能更快地排出肠道腹腔镜手术后残留的CO<sub>2</sub>,提高了复苏质量,降低了不良反应发生率,是一种安全有效的术后镇痛药物。

#### 参考文献

- [1] Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, et al. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain [J]. *Clin J Pain*, 1996, 12(1): 50-55.
- [2] Khanna A, Sezen E, Barlow A, et al. Randomized clinical trial of a sample pulmonary recruitment maneuver to reduce pain after laparoscopy [J]. *Br J Surg*, 2013, 100(10): 1290-1294.
- [3] 郭曲练, 姚尚龙. 临床麻醉学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 179.  
Guo QL, Yao SL. *Clinical anesthesiology* [M]. Third Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 179.
- [4] 冉雪莲, 陈峻. 不同镇痛方法对腹腔镜结直肠手术后患者二氧化碳残留的影响[J]. *广东医学杂志*, 2014, 35(23): 3696-3698.  
Ran XL, Chen J. The effect of different analgesic methods on carbon residue after laparoscopic colorectal surgery patients [J]. *Guangdong Med J*, 2014, 35(23): 3696-3698.
- [5] 陈红斌, 林晓峰, 杨远霞, 等. 病人自控镇静镇痛在玻璃体和斜视手术的应用研究[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2007, 28(3): 344-347.  
Chen HB, Lin XF, Yang YX, et al. Patient-controlled sedation analgesia during vitreous and strabismus surgery [J]. *J Sun Yat-sen Univ: med sci*, 2007, 28(3): 344-347.
- [6] Quigley C, Wiffen P. A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2003, 25(2): 169-178.
- [7] Murray A, Hagen NA. Hydromorphone [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2005, 29(5 Suppl): S57-66.
- [8] 燕琳, 张传汉. 氢吗啡酮的药理作用及临床研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(9): 701-703.  
Yan L, Zhang CH. Pharmacological effects and clinical research progress of Hydromorphone [J]. *Chin J Pain Med*, 2015, 21(9): 701-703.
- [9] 蔡哲, 曾祥灵, 顾祥阳, 等. 氢吗啡酮替代吗啡改善术后镇痛的效能[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2016, 37(4): 579-584.  
Cai Z, Zeng XL, Gu XY, et al. Efficacy of Morphine Rotation to Hydromorphone in Postoperative Analgesia [J]. *J Sun Yat-sen Univ: med sci*, 2016, 37(4): 579-584.
- [10] Kumar P, Sunkaraneni S, Sirohi S, et al. Hydromorphone efficacy and treatment protocol impact on tolerance and mu-opioid receptor regulation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 597(1-3): 39-45.
- [11] Vandenbossche J, Richarz U, Richards HM. Repeat-dose steady-state pharmacokinetic evaluation of once-daily hydromorphone extended-release (OROS hydromorphone ER) in patients with chronic pain [J]. *J Pain Res*, 2012, 19(5): 523-533.
- [12] Felden L, Walter C, Harder S, et al. Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: a meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(3): 319-328.
- [13] Draper K, Jefson R, Jongeward R, et al. Duration of postlaparoscopic pneumoperitoneum [J]. *Surg Endosc*, 1997, 11(8): 809-811.
- [14] Joris J, Thiry E, Paris P, et al. Pain after laparoscopic cholecystectomy: characteristics and effect of intraperitoneal bupivacaine [J]. *Anesth Analg*, 1995, 81(2): 379-384.
- [15] Aitola P, Airo I, Kaukinen S, et al. Comparison of N<sub>2</sub>O and CO<sub>2</sub> pneumoperitoneums during laparoscopic cholecystectomy with special reference to postoperative pain [J]. *Surg Laparosc Endosc*, 1998, 8(2): 140-144.
- [16] Lee J, Shin JU, Noh S, et al. Clinical efficacy and safety of naltrexone combination therapy in older patients with severe pruritus [J]. *Ann Dermatol*, 2016, 28(2): 159-163.

(编辑 王晓鹰)