

- adipose tissue: A twenty four month follow-up study[J]. *Int Orthop*, 2021, 45(3): 627-633.
- [21] GOBBI A, DALLOI, ROGERS C, et al. Two-year clinical outcomes of autologous microfragmented adipose tissue in elderly patients with knee osteoarthritis: A multi-centric, international study[J]. *Int Orthop*, 2021, 45(5): 1179-1188.
- [22] CHIAVONE PANNI A, VASSO M, BRAILE A, et al. Preliminary results of autologous adipose-derived stem cells in early knee osteoarthritis: Identification of a subpopulation with greater response[J]. *Int Orthop*, 2019, 43(1): 7-13.
- [23] ULIVI M, MERONI V, VIGANÒ M, et al. Micro-fragmented adipose tissue (mFAT) associated with arthroscopic debridement provides functional improvement in knee osteoarthritis: A randomized controlled trial[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2023, 31(8): 3079-3090.
- [24] 刘大诚,李艺楠.PRP联合ADSCs负载藻酸钙凝胶修复软骨缺损的效果研究[J].*局解手术学杂志*,2024,33(5):393-398.
- [25] BHATTACHARJEE M, ESCOBAR IVIRICO J L, KAN H M, et al. Injectable amnion hydrogel-mediated delivery of adipose-derived stem cells for osteoarthritis treatment[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(4): e2120968119.
- [26] LI H B, XIANG D, GONG C C, et al. Naturally derived injectable hydrogels with ROS-scavenging property to protect transplanted stem cell bioactivity for osteoarthritic cartilage repair[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 10: 1109074.
- [27] 张桂红,蔡树鹏.3D打印金属微孔支架填充PRP搭载ADSCs修复大节段骨缺损的护理措施[J].*中国医药科学*,2022,12(2): 98-100,120.
- [28] WANG G, CUI Y T, LENG Y, et al. Engineered three-dimensional bioactive scaffold for enhanced bone regeneration through modulating transplanted adipose derived mesenchymal stem cell and stimulating angiogenesis[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12: 1342590.
- [29] FUJIMOTO R, MURATA D, NAKAYAMA K. Bio-3D printing of scaffold-free osteogenic and chondrogenic constructs using rat adipose-derived stromal cells[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(2): 52.
- [30] CHENG J H, YEN K T, CHOU W Y, et al. Autologous adipose-derived mesenchymal stem cells combined with shockwave therapy synergistically ameliorates the osteoarthritic pathological factors in knee joint[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(4): 318.
- [31] VARGEL I, TUNCEL A, BAYSAL N, et al. Autologous adipose-derived tissue stromal vascular fraction (AD-tSVF) for knee osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13517.
- [32] SUZUKI J, SHIMIZU Y, TSUZUKI K, et al. No influence on tumor growth by intramuscular injection of adipose-derived regenerative cells: Safety evaluation of therapeutic angiogenesis with cell therapy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(1): H447-H457.
- [33] BIAZZO A, D'AMBROSI R, MASIA F, et al. Autologous adipose stem cell therapy for knee osteoarthritis: Where are we now?[J]. *Phys Sportsmed*, 2020, 48(4): 392-399.
- [34] SCHWEICH-ADAMI L C, SILVA R A D, BARANOSKI A, et al. Effects of adipose-derived stem cells in the treatment of knee osteoarthritis: A case report in Brazil's unified health system[J]. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*, 2021, 59(3): e471-e474.

收稿日期:2024-08-30

(本文编辑:方能)

周围神经阻滞发生后反跳痛的研究进展

刘逸凡,张宝州,郑晋伟

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.03.031

【中图分类号】 R614.4 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)03-0327-04

随着超声可视化的普及,周围神经阻滞(peripheral nerve block, PNB)在骨科手术中得到广泛应用,但临床上部分患者在PNB作用消退后会出现短

暂而剧烈的疼痛。国外学者根据PNB前后疼痛评分的差异,将PNB恢复期出现的疼痛称为反跳痛(rebound pain, RP)^[1]。已有研究表明,PNB效果消退后RP现象(PNB-RP)可高达40%~49.6%^[2-4]。此外,PNB-RP往往出现在手术后的夜间,给临床的疼痛管理带来了较大的挑战。因此,本文就PNB-RP的定义、发生机制、危险因素预防和治理措施等方面进行综述。

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2021KY286);宁波市医学重点学科(2022-B10)

作者单位:312000浙江省绍兴,绍兴文理学院医学院(刘逸凡、张宝州);宁波市第二医院(郑晋伟)

通信作者:郑晋伟,mail:zjw_1007@163.com

1 PNB-RP 的定义

PNB-RP 属于一种术后的急性疼痛,常与术后切口痛相混淆。PNB-RP 不同时期的定义略有差异(表 1),目前尚未达成一致。Williams 等^[1]最早提出反跳痛评分(rebound pain score, RPS)作为标准化指标。Barry 等^[3]报道了一种改良的 RPS(MRPS),即 PNB 发挥作用时患者在麻醉后恢复室(PACU)的最后一次数字评分量表(NRS)评分与神经阻滞 24 h 内患者报告的最高 NRS 评分之间的差值;若患者术后未进入 PACU,则在离开手术室之前立即记录 NRS 评分作为代替。MRPS 在临床应用中更有价值,因其限定了一个固定的时间段,而不是一个个体化的时间点。

2 PNB-RP 可能的发生机制

2.1 痛觉过敏 动物研究表明,罗哌卡因神经旁阻断大鼠坐骨神经可引起大鼠后足部一过性热痛觉过敏,并在感觉阻滞消失持续 5~7 h^[7]。An 等^[8]观察到,PNB 注射完成后 5~24 h,布比卡因组的热刺激反应高于对照组。PNB-RP 的动物实验是否具备临床意义,及动物实验和临床的相关性问题还需进一步研究。

2.2 局部麻醉药的神经毒性作用 局部麻醉药用于 PNB 和椎管内麻醉时均具有神经毒性作用。一项大鼠坐骨神经阻滞实验中,布比卡因组在注射布比卡因后第 2 天出现了轴突变性和施万细胞反应,表现为沃勒变性和轴突脱髓鞘,该表现在注射后第 7 天消失^[8]。局部麻醉药对多种组织均具有毒性,临床浓度水平就可诱导神经发生损伤,并可能导致围手术期神经损伤^[9]。

2.3 PNB 持续时间过短 大量研究证明延长 PNB 的持续时间对 PNB-RP 的减轻有一定的作用^[1,3,4,10-11]。Stone 等^[12]提出,PNB-RP 是由于 PNB 的持续时间短于预期的镇痛时间而出现的疼痛。延长 PNB 的持

续时间是否能够预防 PNB-RP,这一观点还需要更多的临床试验来支持。

2.4 炎症因子激活 最近一项研究提出 PNB-RP 的发生机制可能是局部麻醉药易化伤口周围的炎症反应,产生大量炎症因子,通过神经末梢传到脊髓,引起脊髓中小胶质细胞的活化并释放炎症分子,再通过炎症级联反应实现痛觉信号的传导^[13]。而有动物实验显示^[14],使用布比卡因进行神经阻滞可减轻炎症性疼痛中的热痛觉过敏和局部炎症。

3 PNB-RP 的危险因素

3.1 患者因素 PNB-RP 与患者的年龄以及性别相关^[3,15]。年轻患者是 PNB-RP 的危险因素,老年患者 PNB-RP 的发生率和疼痛程度均较低,这可能与老年患者对疼痛的耐受性较高相关。与男性相比,女性术后疼痛的感知更敏感。此外,有术前疼痛的患者发生 PNB-RP 的可能性大于没有术前疼痛的患者。

3.2 麻醉及药物相关因素 一项研究表明^[16],术前使用地塞米松预处理的患者比没有预处理的患者,发生 PNB-RP 的可能性小。研究指出在 PNB 中未添加佐剂、术后未服用阿片类药物和非甾体类药物的患者 PNB-RP 的发生率较高。

3.3 手术类型 手术类型也与 PNB-RP 的发生有关。接受骨科手术的患者比接受软组织手术的患者更容易发生 PNB-RP^[3,16]。且在骨科手术中,上肢术后 PNB-RP 的强度要高于下肢^[4]。这一危险因素具有临床意义,因 PNB 多数应用于骨科手术。

4 预防和治疗措施

4.1 优化术前教育 目前 RP 的病理生理机制尚不明确,制定有效预防 PNB-RP 的策略具有挑战性,术前告知患者术后可能出现的 PNB-RP 有助于患者的心理建设^[4]。此外,在 PNB 仍有效时服用长效镇痛药也是有益的^[11]。对于可能的高危患者,除了术前

表 1 PNB-RP 不同时期的定义

作者	年份	定义
Williams 等 ^[1]	2007	患者第一次报告“否”(即 PNB 没有提供镇痛)后的前 12 h 内记录的最高 NRS 评分减去患者报告最后一次“是”(即 PNB 正在提供镇痛)时所报告的 NRS 评分
Galos 等 ^[5]	2016	PNB 消退后,疼痛的严重程度可能会相对较快地增加
Lavand'homme ^[4]	2018	PNB 消退后,由非对抗性的伤害性输入引起的机械手术疼痛
Dada 等 ^[6]	2019	PNB 后 8~24 h 发生的痛觉过敏状态
Barry 等 ^[3]	2021	PNB 后从控制良好的疼痛(NRS≤3)过渡到控制不佳的疼痛(NRS≥7)

教育,还应考虑术中及术后是否需要采取其他的预防措施。

4.2 延长PNB的持续时间 研究表明,PNB-RP代表在缺乏足够全身镇痛的情况下,预期伤害性反应的暴露^[10],而延长PNB的持续时间可能是一种有效的预防手段。

4.2.1 使用佐剂 在局麻药中添加佐剂如地塞米松可以延长镇痛时间,且PNB使用佐剂可影响PNB-RP的严重程度^[4]。一项Meta分析显示^[17],静脉和神经周围注射地塞米松均可降低PNB-RP的发生率。在肌间沟入路的臂丛神经阻滞(ISBPB),使用罗哌卡因+地塞米松,在阻滞消退后疼痛的增加明显减少,PNB-RP的发生率较低^[18]。

右美托咪定作为PNB佐剂可延长PNB持续时间且无神经毒性作用^[19]。在关节镜下肩袖修复术中,左旋布比卡因中添加右美托咪定不仅延长了ISBPB的持续时间,且在PNB效果消失后PNB-RP得到缓解^[20]。

4.2.2 布比卡因脂质体 研究表明^[21]布比卡因脂质体能够延长PNB镇痛时间(可长达72h),这意味着使用布比卡因脂质体有可能通过延长PNB的镇痛时间使患者平稳渡过PNB-RP出现的时间段。另一项研究显示^[22],ISBPB术后24h使用麻醉药物优于ISBPB加布比卡因脂质体,使用布比卡因脂质体的患者在术后需要更多的麻醉药物,肩关节置换术后72h疼痛评分中,单独使用ISBPB与使用ISBPB+布比卡因脂质体相当。因此,能否通过使用布比卡因脂质体来延长PNB的持续时间以减轻PNB-RP还需进一步研究。

4.2.3 连续外周神经阻滞(cPNB) cPNB在减轻PNB-RP方面起着至关重要的作用^[23]。踝关节骨折手术中使用cPNB比单次注射周围神经阻滞(sPNB),可显著减轻PNB-RP和口服阿片类镇痛的需求^[24]。使用髂筋膜阻滞的股骨颈骨折患者中,当出现PNB-RP时放置连续髂筋膜阻滞导管并持续至术后,可改善围手术期镇痛^[25]。Ganta等^[23]研究表明,踝关节骨折切开复位内固定术后早期,cPNB组在术后8、12、24、48和72h的疼痛评分平均值低于sPNB组,但仅在12h的时间点上有显著差异,且术后72h两组患者满意度差异无统计学意义。

cPNB需要放置神经导管,神经导管的使用需要

额外的专业知识,并与时间效率降低,并发症风险增加,设备、药物和cPNB管理的额外费用有关^[26]。同时也复杂了麻醉手段。cPNB作为预防及治疗手段之一,是否使用要综合手术的情况及患者自身的意愿。

4.3 完善术前/术后多模式镇痛 研究表明PNB仅阻断从刺激部位到脊髓和更高中枢的伤害性疼痛传递^[27]。有研究显示^[28],术后立即口服镇痛药,可在PNB失效前达到一种稳定的状态,以平稳过渡术后疼痛。因此,在围手术期通过联合使用具有不同作用机制的镇痛药来补充PNB的多模式镇痛将是一个可行的方案。

口服镇痛药包括非甾体类抗炎药物、阿片类药物等。非甾体抗炎药中的对乙酰氨基酚和布洛芬,以及镇咳药物右美沙芬均可作为控制PNB-RP的抢救药物^[11]。同时建议围术期尽量避免使用导致痛觉过敏的药物,如挥发性气体和短效阿片类药物,包括使用调节疼痛反应的药物,如艾司洛尔^[29]。

虽然目前没有证据表明,多模式镇痛可以防止PNB-RP,但其在围术期疼痛管理中扮演了重要的角色,应在没有其他禁忌的情况下,常规使用非甾体抗炎药/COX-2抑制剂和口服阿片类药物,以完善术前/术后镇痛。

5 总结与展望

超声可视化技术的应用,能够使神经阻滞定位更加准确^[30],而目前临床PNB-RP的发生率依旧较高,在未来研究中PNB-RP的发生机制是关注的重点。在充分了解其发生机制的基础上,临床上的预防和治疗措施才更有针对性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] WILLIAMS B A, BOTTEGAL M T, KENTOR M L, et al. Rebound pain scores as a function of femoral nerve block duration after anterior cruciate ligament reconstruction: Retrospective analysis of a prospective, randomized clinical trial[J]. Reg Anesth Pain Med, 2007, 32(3): 186-192.
- [2] TOUIL N, PAVLOPOULOU A, BARBIER O, et al. Evaluation of intraoperative ketamine on the prevention of severe rebound pain upon cessation of peripheral nerve block: A prospective randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. Br J Anaesth, 2022, 128(4): 734-741.

- [3] BARRY G S, BAILEY J G, SARDINHA J, et al. Factors associated with rebound pain after peripheral nerve block for ambulatory surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2021, 126(4): 862-871.
- [4] LAVAND'HOMME P. Rebound pain after regional anesthesia in the ambulatory patient[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(6): 679-684.
- [5] GALOS D K, TAORMINA D P, CRESPO A, et al. Does brachial plexus blockade result in improved pain scores after distal radius fracture fixation? A randomized trial[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2016, 474(5): 1247-1254.
- [6] DADA O, GONZALEZ ZACARIAS A, ONGAIGUI C, et al. Does rebound pain after peripheral nerve block for orthopedic surgery impact postoperative analgesia and opioid consumption? A narrative review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(18): E3257.
- [7] KOLARCZYK L M, WILLIAMS B A. Transient heat hyperalgesia during resolution of ropivacaine sciatic nerve block in the rat[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2011, 36(3): 220-224.
- [8] AN K, ELKASSABANY N M, LIU J. Dexamethasone as adjuvant to bupivacaine prolongs the duration of thermal antinociception and prevents bupivacaine-induced rebound hyperalgesia via regional mechanism in a mouse sciatic nerve block model[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123459.
- [9] VERLINDE M, HOLLMANN M W, STEVENS M F, et al. Local anesthetic-induced neurotoxicity[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 339.
- [10] MUÑOZ-LEYVA F, CUBILLOS J, CHIN K J. Managing rebound pain after regional anesthesia[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2020, 73(5): 372-383.
- [11] 李庆宝, 聂晗笑, 李世宏, 等. 神经阻滞作用消退后出现爆发痛的影响因素、病理机制及防治措施研究进展[J]. *山东医药*, 2024, 64(9): 95-99.
- [12] STONE A, LIRK P, VLASSAKOV K. Rebound pain after peripheral nerve blockade-bad timing or rude awakening?[J]. *Anesthesiol Clin*, 2022, 40(3): 445-454.
- [13] 姚佳惠, 浦少锋, 杜冬萍. 神经阻滞反跳痛的研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(6): 453-457.
- [14] BELOEIL H, GENTILI M, BENHAMOU D, et al. The effect of a peripheral block on inflammation-induced prostaglandin E2 and cyclooxygenase expression in rats[J]. *Anesth Analg*, 2009, 109(3): 943-950.
- [15] 赵锋, 颜峰, 孟利锋, 等. 股骨颈骨折患者术后爆发痛发生现状及影响因素分析[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(9): 1498-1501.
- [16] ADMASSIE B M, TEGEGNE B A, ALEMU W M, et al. Magnitude and severity of rebound pain after resolution of peripheral nerve block and associated factors among patients undergoes surgery at university of Gondar comprehensive specialized hospital northwest, Ethiopia, 2022. Longitudinal cross-sectional study[J]. *Ann Med Surg*, 2022, 84: 104915.
- [17] SINGH N P, MAKKAR J K, CHAWLA J K, et al. Prophylactic dexamethasone for rebound pain after peripheral nerve block in adult surgical patients: Systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis of randomised controlled trials[J]. *Br J Anaesth*, 2024, 132(5): 1112-1121.
- [18] FANG J, SHI Y C, DU F, et al. The effect of perineural dexamethasone on rebound pain after ropivacaine single-injection nerve block: A randomized controlled trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2021, 21(1): 47.
- [19] KNIGHT J B, SCHOTT N J, KENTOR M L, et al. Neurotoxicity of common peripheral nerve block adjuvants[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015, 28(5): 598-604.
- [20] LEE J J, KIM D Y, HWANG J T, et al. Dexmedetomidine combined with suprascapular nerve block and axillary nerve block has a synergistic effect on relieving postoperative pain after arthroscopic rotator cuff repair[J]. *Knee Surg Phys Traumatol Arthrosc*, 2021, 29(12): 4022-4031.
- [21] LAMBRECHTS M, O'BRIEN M J, SAVOIE F H, et al. Liposomal extended-release bupivacaine for postsurgical analgesia[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2013, 7: 885-890.
- [22] KIM J H, KOH H J, KIM D K, et al. Interscalene brachial plexus bolus block versus patient-controlled interscalene indwelling catheter analgesia for the first 48 hours after arthroscopic rotator cuff repair[J]. *J Shoulder Elb Surg*, 2018, 27(7): 1243-1250.
- [23] GANTA A, DING D, FISHER N, et al. Continuous infraclavicular brachial block versus single-shot nerve block for distal radius surgery: A prospective randomized control trial[J]. *J Orthop Trauma*, 2018, 32(1): 22-26.
- [24] DING D Y, MANOLI A, GALOS D K, et al. Continuous popliteal sciatic nerve block versus single injection nerve block for ankle fracture surgery: A prospective randomized comparative trial[J]. *J Orthop Trauma*, 2015, 29(9): 393-398.
- [25] RILEY M, TASSIE B, GAWTHORNE J, et al. Increased opioid consumption after regional nerve blockade: Association of Fascia iliaca block with rebound pain in neck of femur fracture[J]. *Br J Anaesth*, 2021, 127(1): e15-e17.
- [26] HAURITZ R W, HANNIG K E, BALOCCO A L, et al. Peripheral nerve catheters: A critical review of the efficacy[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2019, 33(3): 325-339.
- [27] STREB T, SCHNEIDER A, WIESMANN T, et al. Rebound pain-from definition to treatment[J]. *Anaesthesiologie*, 2022, 71(8): 638-645.
- [28] DAWSON S, LOEWENSTEIN S N. Severe rebound pain after peripheral nerve block for ambulatory extremity surgery is an underappreciated problem. Comment on *Br J Anaesth* 2021; 126: 862-71[J]. *Br J Anaesth*, 2021, 126(6): e204-e205.
- [29] NOBRE L V, CUNHA G P, DE SOUSA P C C B, et al. Peripheral nerve block and rebound pain: Literature review[J]. *Braz J Anesthesiol Engl Ed*, 2019, 69(6): 587-593.
- [30] 周智丽, 钱家树. B超引导下踝关节神经阻滞麻醉在足部清创患者中的应用[J]. *现代实用医学*, 2018, 30(8): 1092-1093, 1095.

收稿日期: 2024-11-01

(本文编辑: 方能)