

对乙酰氨基酚甘露醇注射液在多模式镇痛的应用

赖铁锋* 童素兰 温丽珍

广东省紫金县第二人民医院麻醉科 广东河源 517447

摘要：患者的术后疼痛常引起机体一系列不良的应激反应，延迟术后快速康复。围术期良好的疼痛管理策略是加速康复外科的重要环节之一。除临床上常用的非甾体抗炎药外，对乙酰氨基酚甘露醇注射液是国外多模式镇痛中最常用的非阿片类药物，围术期合理联合使用静脉注射对乙酰氨基酚甘露醇注射液能安全地改善所有类型手术的疼痛和降低不同镇痛药物相关副作用，提高的术后镇痛满意度，并减少术后并发症的发生，但临床使用时需注意其肝毒性和电解质紊乱的潜在危害。对乙酰氨基酚甘露醇注射液在围术期的用法用量及其远期预后的影响在国内仍欠缺大数据的研究。

关键词：对乙酰氨基酚甘露醇注射液；多模式镇痛；加速康复；术后镇痛

引言

对乙酰氨基酚（Acetaminophen），也称扑热息痛（Paracetamol）于1878年由Harmon Northrop Morse首次合成，并于1887年引入医学领域。由于其解热镇痛效果良好、刺激性较小、作用快、过敏现象少及对儿童和成人副作用小等优势^[1-3]，现临床上已基本上取代以往解热镇痛药物，如阿司匹林、非那西丁和安乃近等。尽管它为非处方药，对乙酰氨基酚甘露醇注射液制剂是欧美国家最常用的处方止痛药。在英格兰，2022年4月至2023年3月有1600万张对乙酰氨基酚的处方^[4]；在苏格兰，2018年里超过500000患者接受三个或更多的处方药物中包含了对乙酰氨基酚^[5]。在亚洲国家，对乙酰氨基酚使用率低于欧美国家。在日本，对乙酰氨基酚的处方频率（10.5%）低于洛索洛芬（32.5%）等^[6]；在中国，很少研究分析中国医院的对乙酰氨基酚药物消耗量，有一个回顾性研究分析了2015年至2018年关于中国镇痛药物使用的临床数据，结果显示羟考酮与对乙酰氨基酚复方合剂的处方药物占比增加^[7]。因对乙酰氨基酚甘露醇注射液结合了对乙酰氨基酚和甘露醇的镇痛、解热和稳定的特性，在患者无法口服或直肠服药的情况下特别有益，在临床上开始广泛使用。

1. 对乙酰氨基酚甘露醇注射液的镇痛机制

对乙酰氨基酚甘露醇注射液的确切镇痛机制尚不完全清楚。甘露醇常用于控制颅内压升高和作为肾脏保护剂。现有的文献认为对乙酰氨基酚甘露醇注射液能迅速进入中枢神经系统，是甘露醇主要以其渗透特性。甘露醇与对乙酰氨基酚组合时，甘露醇充当稳定化合物，增强对乙酰氨基酚的溶解度和递送。对乙酰氨基酚和甘露醇的组合已被研究其在术后镇痛中的潜在益处，可能是由于其高脂溶性和低蛋白结合性共同发挥中枢神经性镇痛作用^[8]。Crawley等人^[9]研究了全身和鞘内应用对乙酰氨基酚，发现其通过直接激活痛觉前脊髓受体引起的痛觉过敏。作用部位是通过介导脊髓敏化的机制在神经纤维鞘内发生的，从而间接证实中枢镇痛的作用。关于对乙酰氨基酚的镇痛机制还有两个：其一，通过抑制环氧合酶介导的中央前列腺素的生成发挥作用，但与非甾体抗炎类药（non-steroid anti-inflammatory drug, NSAIDs）不同，对乙酰氨基酚已被证明不能减少组织炎症^[8, 10-13]。同时，对乙酰氨基酚还能够通过脊髓的P物质和N₁甲基-门冬氨酸（NMDA）发挥一氧化氮途径的抑制作用^[14, 15]。其二，通过抑制COX-2活性和激活降低5-羟色胺能通路来发挥中枢镇痛作用^[16]。总体而言，虽然对乙酰氨基酚的镇痛机制涉及与各种神经递质系统和受体的多方面相互作用，但甘露醇的添加主要用于改善对乙酰氨基酚在临床应用中的药代动力学和镇痛效果。

目前临床上对乙酰氨基酚有口服和静脉注射两种剂型。静脉注射方式在80多个国家获得临床应用批准，其镇痛效果与口服相当，且方便、安全、起效快^[17]，同时避免了药物经过胃肠道吸收过程中可能引起的恶心、呕吐、消化道出血等副作用和风险^[18]。

2. 对乙酰氨基酚甘露醇注射液在围术期多模式镇痛的应用

2.1 对乙酰氨基酚甘露醇注射液在术前的预防性镇痛的应用

术前预防性镇痛是一种旨在通过在手术刺激开始前施用镇痛药来最大程度地减少术后疼痛的策略。这种方法对于已知会引起严重疼痛的手术尤其重要。Xuan 等人^[19]的 Meta 分析显示，在非骨科手术的术前 10–30 分钟静脉输注 1g 或 2g 对乙酰氨基酚甘露醇注射液，相较于安慰剂，术后全身麻醉后阿片类药物消耗量显著减少。静脉注射对乙酰氨基酚甘露醇注射液预防性镇痛可降低患者术后 12 小时的疼痛评分，但对 24 小时的效果尚不确定。另一项国外的回顾性研究纳入 1416 例患者，在全膝关节置换术前 30–60 分钟患者优先接受对乙酰氨基酚、塞来昔布和加巴喷丁，可减少术后阿片类药物需求和疼痛评分^[20]。国内一项研究显示，术前静注 0.3g 对乙酰氨基酚甘露醇注射液预防性镇痛，并未减少术后吗啡的使用量或改善疼痛的缓解^[21]。然而，另一些国内研究表明，术前输注 0.5g 或 0.65g 对乙酰氨基酚甘露醇注射液联合神经阻滞预防性镇痛，可显著减少 24 小时内吗啡消耗量，并减少患者焦虑的情况^[22–23]。国内外研究结果存在一定不一致性，主要差异在于术前预防性镇痛对乙酰氨基酚甘露醇注射液的用量，国外研究的用量是国内研究的两倍以上。

2.2 对乙酰氨基酚甘露醇注射液在术后镇痛的应用

阿片类药物在术后镇痛中非常有效，但也与嗜睡有关，以及呼吸系统并发症、低血压、恶心和呕吐。因此，减少阿片类药物消耗的替代镇痛策略不应被忽视。在欧美国家，除 NSAIDs 外，对乙酰氨基酚常规用于术后多模式镇痛。Wick 等人^[24]于 2017 年在 JAMA 上发表了关于术后多模式镇痛疼痛治疗非阿片类镇痛及技术的综述提出对乙酰氨基酚可以产生优越的镇痛效果和减少术后阿片类药物消耗量，同时还减少一些与阿片类药物相关的不良事件，如术后恶心、呕吐和镇静。Macario 等人^[25]的综述回顾了去发表过的 16 篇关于静脉注射对乙酰氨基酚甘露醇注射液在术后镇痛的安全性和有效性的临床试验。研究表明，在 14 项研究中，12 项结果显示患者术后疼痛评分下降，而 10 项结果显示术后阿片类药物的总消耗量减少。Gottlieb 等人^[2]的进行了一项包括 232 例 19–85 岁患者的多中心研究，对非腹腔镜手术、

整形或骨科手术后进行了间隙性静脉注射对乙酰氨基酚甘露醇注射液 1g 镇痛（总量 4g/d），持续 48 小时至 5 天；研究表明这种治疗对缓解急性疼痛具有益处，并且没有出现严重不良事件。Botzenhardt 等人^[26]的研究了澳大利亚、德国、英国、香港和马来西亚 5 家医院儿科普通病房中 2–18 岁儿童的术后镇痛处方数据，结果显示对乙酰氨基酚甘露醇注射液镇痛药处方（每次 11mg/kg–20mg/kg 每日 4 次）具有良好且安全的镇痛效果。然而，Patterson 等人^[27]进行的真实世界研究分析了美国 67494 家医院部分或全肩关节置换手术的数据。该研究评估了肩关节置换手术后静脉注射对乙酰氨基酚甘露醇注射液的使用和有效性，结果表明对乙酰氨基酚甘露醇注射液的使用与阿片类药物使用率的降低或住院时间或费用无关。

国内的一项研究显示，静脉注射对乙酰氨基酚甘露醇注射液（2g/d）在中国成年人骨科择期手术后可减少对吗啡的消耗量，但减少程度与临床无关^[28]。国内关于对乙酰氨基酚甘露醇注射液用于术后多模式镇痛的数据较少，主要侧重于在剖宫产术、小儿拔牙术、膝关节置换术、腰椎间盘术，但有限研究显示可降低术后疼痛^[29–31]。总体而言，所有国内研究表明静脉注射对乙酰氨基酚甘露醇注射液对术后疼痛有一定效果，但临床试验中每次用量较少，总量不超过 2g/d。

对乙酰氨基酚甘露醇注射液可用于围术期多模式镇痛，包括术前静注对乙酰氨基酚甘露醇注射液预防性镇痛，术后增加联合 NSAIDs、阿片类药物、神经阻滞等方式使用对乙酰氨基酚甘露醇注射液进行镇痛。这种策略可以减少成年人和小儿术后对疼痛和阿片类药物的需求量，从而可降低患者的疼痛的程度并提升满意度。在国内，Meng 等人^[32]进行了一个真实世界的研究，调查了中国山东地区三家大型医院口服 NSAIDs 的处方模式和安全性概况。他们的研究结果显示，在持续 8 年的观察期内，82% 患者使用了 NSAIDs 进行镇痛。因此，静注对乙酰氨基酚甘露醇注射液的多模式镇痛为我们提供了一个更加合适的围术期疼痛管理策略。

3. 对乙酰氨基酚甘露醇注射液的副作用

据现有研究表明，静脉注射治疗剂量的对乙酰氨基酚甘露醇注射液具有高安全性和有效性^[33]，几乎没有严重不良反应，其不良反应发生率低于 1/10000^[17]。Marzilawati 等人^[34]的回顾性分析显示，在英国、欧洲、美国和大洋洲，最常见的是对乙酰氨基酚药物过量引起从一系列轻微到严重的肝

损伤, 导致急性肝功能衰竭 (Acute liver failure, ALF) 和死亡。对乙酰氨基酚过量引起的 ALF 在英国最常见 (病因的 60–75%), 但在美国较为罕见 (约占 ALF 病因的 20%), 在欧洲某些地区 (法国 ALF 病因的 2%) 甚至更低。由于医疗临床用药习惯的差异和缺乏非处方药数据, 对乙酰氨基酚过量导致的 ALF 在亚洲被认为是罕见的^[35]。迄今为止, 仅来自香港和马来西亚檳城的两项小样本研究的报告显示, 对乙酰氨基酚诱导的肝毒性发生率较低, 范围为 2–6%^[36, 37]。在日本一项随机、单盲、安慰剂对照研究中, 对乙酰氨基酚治疗剂量的肝脏适应性发现肝转氨酶 (ALT) 升高可能是由亚临床肝细胞损伤引起, 在一些健康人群中反复给药 3g/d 的 APAP 时发生, 但 ALT 升高被认为是短暂和自限的^[39]。

考虑到对乙酰氨基酚的肝毒性, 在美国, 建议体重大于 50kg 的成人和青少年每日最大剂量为 4g^[38]。在欧盟, 对于体重大于 50kg 且存在一定肝毒性风险的老年人, 建议对乙酰氨基酚每日最大剂量为 3g^[40]。在日本, 2011 年以前对乙酰氨基酚日最大剂量为 1.5g/d, 现上限剂量已经提高至 4g/d。相比之下, 在中国, 食品药品监督管理局药物评价中心建议所有成人对乙酰氨基酚的每日最大剂量为 2g^[28]。

另外, 由于甘露醇渗透效应, 甘露醇会引起血压等血流动力学参数的短暂变化, 同时可导致血清钠和钾水平发生显著变化, 因此需要在治疗期间仔细监测血压及电解质。

4. 结语

综上所述, 静脉注射对乙酰氨基酚甘露醇注射液在围术期多模式镇痛策略中起着重要作用。在术前及术后静脉注射对乙酰氨基酚甘露醇注射液能有效缓解疼痛, 减少阿片类药物的使用量, 提高患者满意度。对乙酰氨基酚甘露醇注射液在临床应用中疗效高且安全, 且急性肝衰竭发生率低。在国内, 建议在成年人围术期镇痛策略中常规使用对乙酰氨基酚甘露醇注射液, 与 NSAIDs 类、阿片类药物、区域阻滞等方式组合进行多模式镇痛。关于在国内是否应采用与日本和欧美国家相同的最大每日使用剂量, 仍需进行大样本临床试验研究

参考文献:

[1]Tan E, Braithwaite I, McKinlay CJD, et al.Comparison of Acetaminophen (Paracetamol) With Ibuprofen for Treatment of Fever or Pain in Children Younger Than 2 Years: A Systematic Review and Meta-analysis.[J].JAMA Netw Open.2020, 3 (10) :

e2022398.

[2]Gottlieb I J, Gilchrist N, Carson S, et al.Extending the safety profile of the post-operative administration of an intravenous acetaminophen/ibuprofen fixed dose combination: An open-label, multi-center, single arm, multiple dose study.[J].Biomed Pharmacother, 2021, 139: 111710.

[3]谷彤彤, 张航, 程楚豪, 等.布洛芬与对乙酰氨基酚甘露醇注射液的药品不良反应对比分析 [J].中国医院用药评价与分析, 2022, 22 (09) : 1145–1148.

[4]openprescribing.net.Bennett Institute for Applied Data Science, University of Oxford, 2022.[EB/OL]. (2022–12–30) openprescribing.net.

[5]MacIntyre I M, Turtle E J, Farrah T E, et al.Regular Acetaminophen Use and Blood Pressure in People With Hypertension: The PATH-BP Trial.[J].Circulation, 2022, 145(6) 416–423.

[6]Ushida T, Matsui D, Inoue T, et al.Recent prescription status of oral analgesics in Japan in real-world clinical settings: retrospective study using a large-scale prescription database.[J].Expert Opin Pharmacother, 2019, 20 (16) : 2041–2052.

[7]Xiang C, Pan M, Shen Q, et al.Clinical Consumption of Compound Opioid Analgesics in China: A Retrospective Analysis of National Data 2015–2018.[J].Biol Pharm Bull, 2021, 44 (9) : 1316–1322.

[8]Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al.Paracetamol: new vistas of an old drug.[J].CNS Drug Rev, 2006, 12 (3–4) : 250–275.

[9]Crawley B, Saito O, Malkmus S, et al.Acetaminophen prevents hyperalgesia in central pain cascade.[J].Neurosci Lett, 2008, 442 (1) : 50–53.

[10]Smith H S.Potential analgesic mechanisms of acetaminophen.[J].Pain Physician, 2009, 12 (1) : 269–280.

[11]Anderson B J.Paracetamol (Acetaminophen) : mechanisms of action.[J].Paediatr Anaesth, 2008, 18 (10) : 915–921.

[12]Pickering G, Lorient M, Libert F, et al.Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism.[J].Clin Pharmacol Ther, 2006, 79 (4) :

371–378.

[13]Graham G G, Scott K F.Mechanism of action of paracetamol.[J].Am J Ther, 2005, 12 (1) : 46–55.

[14]Björkman R, Hallman K M, Hedner J, et al.Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P.[J].Pain, 1994, 57 (3) : 259–264.

[15]Björkman R.Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol.Experimental studies in the rat.[J].Acta Anaesthesiol Scand Suppl, 1995, 103: 1–44.

[16]Sandrini M, Vitale G, Ruggieri V, et al.Effect of acute and repeated administration of paracetamol on opioidergic and serotonergic systems in rats.[J].Inflamm Res, 2007, 56 (4) : 139–142.

[17]王国年 张学慧 A. 对乙酰氨基酚甘露醇注射液在术后镇痛中的应用 [J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32 (02) : 198–200.

[18]Bhoja R, Ryan MW, Klein K, et al.Intravenous vs oral acetaminophen in sinus surgery: A randomized clinical trial.Laryngoscope Investig Otolaryngol.[J].Laryngoscope Investig Otolaryngol, 2020, 5 (3) : 348–353.

[19]Xuan C, Yan W, Wang D, et al.Effect of Preemptive Acetaminophen on Opioid Consumption: A Meta-Analysis.[J].Pain Physician, 2021, 24 (2) : E153–E160.

[20]Passias B J, Johnson D B, Schuette H B, et al.Preemptive multimodal analgesia and post-operative pain outcomes in total hip and total knee arthroplasty.[J].Arch Orthop Trauma Surg, 2023, 143 (5) : 2401–2407.

[21]Wang Q, Ma T, Wang L, et al.Efficacy of Adding Acetaminophen to Preemptive Multimodal Analgesia in Total Knee Arthroplasty: A Double-blinded Randomized Study.[J].Orthop Surg, 2023, 15 (9) : 2283–2290.

[22]Zheng C, Hou Z, Wang T, et al.Impact of multimodal analgesia on postoperative anxiety and depression following total knee arthroplasty.[J].J Orthop Surg Res, 2023, 18 (1) : 712.

[23]Geng Z Y, Zhang Y, Bi H, et al.Addition of preoperative transversus abdominis plane block to multimodal analgesia in open gynecological surgery: a randomized controlled

trial.[J].BMC Anesthesiol, 2023, 23 (1) : 21.

[24]Wick E C, Grant M C, Wu C L.Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review.[J].JAMA Surg, 2017, 152 (7) : 691–697.

[25]Macario A, Royal M A.A literature review of randomized clinical trials of intravenous acetaminophen (paracetamol) for acute postoperative pain.[J].Pain Pract, 2011, 11 (3) : 290–296.

[26]Botzenhardt S, Rashed A N, Wong I C K, et al.Analgesic Drug Prescription Patterns on Five International Paediatric Wards.[J].Paediatr Drugs, 2016, 18 (6) : 465–473.

[27]Patterson DC, Cagle PJ Jr, Poeran J, et al.Effectiveness of intravenous acetaminophen for postoperative pain management in shoulder arthroplasties: A population-based study.[J].J Orthop Translat, 2018, 18: 119–127.

[28]Yin F, Ma W, Liu Q, et al.Efficacy and safety of intravenous acetaminophen (2g/day) for reducing opioid consumption in Chinese adults after elective orthopedic surgery: A multicenter randomized controlled trial.[J].Front Pharmacol, 2022, 13: 909572.

[29]崔逢文, 周升柱, 张春城, 等. 对乙酰氨基酚甘露醇注射液不同给药途径下双侧全膝关节置换术后镇痛效果的临床观察 [Z]. 长春中医药大学学报, 2022, 38 (10) : 1152–1154.

[30]程羽静, 石海霞, 于建设. 自控硬膜外镇痛联合对乙酰氨基酚甘露醇注射液应用在剖宫产术后的镇痛效果 [Z]. 内蒙古医科大学学报, 2023, 45 (2) : 149–152.

[31]Geng Z Y, Bi H, Zhang D, et al.The impact of multimodal analgesia based enhanced recovery protocol on quality of recovery after laparoscopic gynecological surgery: a randomized controlled trial.[J].BMC Anesthesiol, 2021, 21 (1) : 179.

[32]Meng Q, Zhang Z, Li F, et al.The prescription patterns and safety profiles of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs in China: an 8-year real-life analysis.[J].Ann Palliat Med, 2021, 10 (2) : 2224–2237.

- [33]Gregoire N, Hovsepian L, Gualano V, et al.Safety and pharmacokinetics of paracetamol following intravenous administration of 5 g during the first 24 h with a 2-g starting dose.[J].Clin Pharmacol Ther, 2007, 81 (3) : 401-405.
- [34]Marzilawati A, Ngau Y, Mahadeva S.Low rates of hepatotoxicity among Asian patients with paracetamol overdose: a review of 1024 cases.[J].BMC Pharmacol Toxicol, 2012, 13: 8.
- [35]Acharya S K, Batra Y, Hazari S, et al.Etiopathogenesis of acute hepatic failure: Eastern versus Western countries.[J].J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17 Suppl 3: S268-S273.
- [36]Zain Z M, Fathelrahman A I, Rahman A F A.Characteristics and outcomes of paracetamol poisoning cases at a general hospital in Northern Malaysia.[J].Singapore Med J, 2006, 47 (2) : 134-137.
- [37]Chan T Y, Chan A Y, Critchley J A.Paracetamol poisoning and hepatotoxicity in Chinese—the Prince of Wales Hospital (Hong Kong) experience.[J].Singapore Med J, 1993, 34 (4) : 299-302.
- [38]Richette P, Latourte A, Frazier A.Safety and efficacy of paracetamol and NSAIDs in osteoarthritis: which drug to recommend ? [J].Expert Opin Drug Saf, 2015, 14 (8) : 1259-1268.
- [39]Maeda M, Tanaka R, Aso M, et al.Hepatic Adaptation to Therapeutic Doses of Acetaminophen: An Exploratory Study in Healthy Individuals.[J].Clin Ther.2020, 42 (7) : 1276-1291.
- [40]Mian P, Allegaert K, Spriet I, et al.Paracetamol in Older People: Towards Evidence-Based Dosing ? [J].Drugs Aging, 2018, 35 (7) : 603-624.

作者简介:

赖铁锋 (1979—), 男, 汉族, 广东省紫金县人, 本科, 主治医师, 单位: 河源市紫金县第二人民医院, 研究方向: 围术期多模式镇痛。