

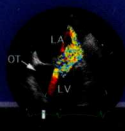
中华医学会麻醉学分会推荐读物

原著 Ronald D. Miller Neal H. Cohen Lars I. Eriksson
Lee A. Fleisher Jeanine P. Wiener-Kronish William L. Young

米勒麻醉学

MILLER'S ANESTHESIA

(简装版)



主译 邓小明 曾因明 黄宇光

副主译 李文志 姚尚龙 古妙宁 王国林

第 8 版

第 4 卷

ELSEVIER



北京大学医学出版社

中华医学会麻醉学分会推荐读物

Miller's Anesthesia
米勒麻醉学

(简装版)

原著主编 Ronald D. Miller

原著副主编 Neal H. Cohen

Lars I. Eriksson Lee A. Fleisher

Jeanine P. Wiener-Kronish William L. Young

主译 邓小明 曾因明 黄宇光

副主译 李文志 姚尚龙 古妙宁 王国林

第8版

第4卷

北京大学医学出版社

MILE MAZUIXUE (DI 8 BAN)

图书在版编目 (CIP) 数据

米勒麻醉学: 第8版: 简装版 / (美) 米勒 (Miller)

原著: 邓小明, 曾因明, 黄宇光主译. — 北京: 北京大学医学出版社, 2017.9

书名原文: Miller's Anesthesia

ISBN 978-7-5659-1586-4

I. ①米… II. ①米… ②邓… ③曾… ④黄… III. ①麻醉学 IV. ①R614

中国版本图书馆CIP数据核字 (2017) 第071691号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2016-2813

ELSEVIER

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200; Fax: (65) 6733-1817

Miller's Anesthesia, 8/E

Ronald D. Miller

Copyright © 2015 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

ISBN-13: 9780702052835

This translation of Miller's Anesthesia, 8/E by Ronald D. Miller, Neal H. Cohen, Lars I. Eriksson, Lee A. Fleisher, Jeanine P. Wiener-Kronish and William L. Young was undertaken by Peking University Medical Press and is published by arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

Miller's Anesthesia, 8/E by Ronald D. Miller, Neal H. Cohen, Lars I. Eriksson, Lee A. Fleisher, Jeanine P. Wiener-Kronish and William L. Young 由北京大学医学出版社进行翻译, 并根据北京大学医学出版社与爱思唯尔 (新加坡) 私人有限公司的协议约定出版。

《米勒麻醉学》(第8版) (邓小明 曾因明 黄宇光 译)

ISBN: 978-7-5659-1586-4

Copyright © 2017 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. and Peking University Medical Press.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from Elsevier (Singapore) Pte Ltd. Details on how to seek permission, further information about the Elsevier's permissions policies and arrangements with organizations such as the Copyright Clearance Center and the Copyright Licensing Agency, can be found at our website: www.elsevier.com/permissions.

This book and the individual contributions contained in it are protected under copyright by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. and Peking University Medical Press (other than as may be noted herein).

注意

本译本由 Elsevier (Singapore) Pte Ltd 和北京大学医学出版社完成。相关从业及研究人员必须凭借其自身经验和知识对文中描述的信息数据、方法策略、搭配组合、实验操作进行评估和使用。由于医学科学发展迅速, 临床诊断和给药剂量尤其需要经过独立验证。在法律允许的最大范围内, 爱思唯尔、译文的原文作者、原文编辑及原文内容提供者均不对译文或因产品责任、疏忽或其他操作造成的人身及/或财产伤害及/或损失承担责任, 亦不对由于使用文中提到的方法、产品、说明或思想而导致的人身及/或财产伤害及/或损失承担责任。

Published in China by Peking University Medical Press under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong SAR, Macau SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the contract.

米勒麻醉学 (第8版) (简装版) (第4卷)

主 译: 邓小明 曾因明 黄宇光

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京圣彩虹制版印刷技术有限公司

经 销: 新华书店

策划编辑: 王智敏

责任编辑: 刘 燕 董采萱 王智敏 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 喏

开 本: 710 mm × 1000 mm 1/16 印张: 190.75 插页: 28 字数: 6575 千字

版 次: 2017年9月第1版 2017年9月第1次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1586-4

定 价: 660.00 元 (全套定价)

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

目 录

第 1 卷

第一部分 绪 论

第 1 章 现代麻醉实践的范畴	2
--------------------	---

第 2 章 国际麻醉概况、实践及法律问题	9
-------------------------	---

第 3 章 围术期管理	44
----------------	----

第 4 章 手术室管理	51
----------------	----

第 5 章 医学信息学	68
----------------	----

第 6 章 质量改进与患者安全	81
--------------------	----

第 7 章 人员绩效与患者安全	99
--------------------	----

第 8 章 患者模拟	152
---------------	-----

第 9 章 麻醉学教育	190
----------------	-----

第 10 章 麻醉管理中的伦理学问题	210
-----------------------	-----

第 11 章 美国麻醉中的法律问题	227
----------------------	-----

第 12 章 麻醉管理模式	242
------------------	-----

第二部分 麻醉生理学

第 13 章 意识、记忆和麻醉	254
--------------------	-----

第 14 章 睡眠医学	272
----------------	-----

第 15 章 麻醉与围术期神经毒性	295
----------------------	-----

第 16 章 自主神经系统	311
------------------	-----

第 17 章 脑生理学和麻醉药物的影响	349
------------------------	-----

第 18 章 神经肌肉生理学与药理学	379
-----------------------	-----

第 19 章

呼吸生理学与病理生理学 399

第 20 章

心脏生理学 426

第 21 章

胃肠道生理学和病理生理学 443

第 22 章

肝生理学与病理生理学 468

第 23 章

肾生理学、病理生理学和药理学 490

第 2 卷

第三部分

麻醉药理学

第 24 章

药理学的基本原则 532

第 25 章

吸入麻醉药：作用机制 555

第 26 章

吸入麻醉药的药动学：摄取、
分布、代谢和毒性 577

第 27 章

吸入麻醉药：肺脏药理学 606

第 28 章

吸入麻醉药：心血管药理学 637

第 29 章

吸入麻醉药：给药系统 678

第 30 章

静脉麻醉药 740

第 31 章

阿片类镇痛药 779

第 32 章

非阿片类镇痛药 826

第 33 章

静脉药物输注系统 830

第 34 章

神经肌肉阻滞药药理学 865

第 35 章

神经肌肉阻滞作用的拮抗 898

第 36 章

局部麻醉药 928

第四部分

麻醉管理

第 37 章

麻醉风险 954

第 38 章

术前评估 980

第 39 章

合并症的麻醉评估 1043

第 40 章

补充和替代疗法对麻醉的影响 1107

第 41 章

患者体位及其相关风险 1119

第 3 卷

第 42 章

神经肌肉疾病和其他遗传性疾病 1143

第 43 章	
恶性高热和肌肉相关疾病	1161
第 44 章	
监护仪的基本原理	1186
第 45 章	
心血管监测	1217
第 46 章	
围术期超声心动图	1259
第 47 章	
心电图、围术期心肌缺血与心肌梗死	1290
第 48 章	
植入式心脏脉冲发生器：起搏器和心脏复律除颤器	1320
第 49 章	
神经学监测	1347
第 50 章	
全身麻醉与镇静期间的脑状态监测	1379
第 51 章	
呼吸功能监测	1393
第 52 章	
肾功能监测	1428
第 53 章	
神经肌肉监测	1451
第 54 章	
温度调节与监测	1467
第 55 章	
成人气道管理	1489
第 56 章	
椎管内麻醉	1521

第 57 章	
周围神经阻滞	1553
第 58 章	
超声引导的区域麻醉	1581
第 59 章	
围术期液体及电解质治疗	1595
第 60 章	
围术期酸碱平衡	1636
第 61 章	
患者血液管理：输血疗法	1655
第 62 章	
患者血液管理：凝血	1690
第 63 章	
患者血液管理：自体输血、重组因子 VIIa 治疗和血液利用	1703

第 4 卷

第五部分 成人亚专业麻醉管理

第 64 章	
麻醉与慢性疼痛的治疗	1718
第 65 章	
姑息医学	1737
第 66 章	
胸外科手术的麻醉	1759
第 67 章	
心脏外科手术的麻醉	1819
第 68 章	
心律失常治疗中的麻醉处理	1900

第 69 章		
血管外科手术的麻醉	1909	
第 70 章		
神经外科手术的麻醉	1959	
第 71 章		
减重手术的麻醉	1996	
第 72 章		
肾和泌尿生殖系统的麻醉	2011	
第 73 章		
麻醉与肝胆系统	2036	
第 74 章		
腹部器官移植麻醉	2053	
第 75 章		
器官获取的麻醉	2078	
第 76 章		
脑死亡	2092	
第 77 章		
产科麻醉	2110	
第 78 章		
胎儿手术及其他胎儿治疗的麻醉	2137	
第 79 章		
矫形外科手术的麻醉	2161	
第 80 章		
老年患者的麻醉	2180	
第 81 章		
创伤麻醉	2194	
第 82 章		
麻醉、院前急救与创伤救治	2228	
第 83 章		
麻醉从业人员在自然灾害和人为灾害救援中的作用	2245	
第 84 章		
眼科手术的麻醉	2276	
第 85 章		
耳、鼻、喉科手术的麻醉	2286	
第 86 章		
麻醉机器人的管理	2310	
第 87 章		
机器人手术的麻醉	2335	
第 88 章		
激光手术的麻醉	2350	
第 5 卷		
第 89 章		
日间（门诊患者）手术的麻醉	2363	
第 90 章		
非手术室内的麻醉	2392	
第 91 章		
极端环境（高压、低压和太空）中的 临床治疗	2417	
第六部分		
儿科麻醉		
第 92 章		
小儿区域麻醉	2446	
第 93 章		
小儿麻醉	2492	

第 94 章
小儿心脏手术麻醉 2530

第 95 章
小儿与新生儿重症监护治疗 2578

第七部分 术后治疗

第 96 章
麻醉后监护病房 2642

第 97 章
术后恶心呕吐 2662

第 98 章
急性术后疼痛 2688

第 99 章
手术和麻醉引起的认知功能障碍和
其他长期并发症 2709

第 100 章
术后失明 2720

第八部分 危重症医学

第 101 章
危重症麻醉学 2738

第 102 章
危重症治疗规程和决策支持 2756

第 103 章
呼吸治疗 2764

第 104 章
一氧化氮和其他吸入性肺血管
舒张药 2782

第 105 章
神经重症监测治疗 2794

第 106 章
营养与代谢组学 2815

第 107 章
体外支持疗法 2848

第 108 章
心肺复苏：基础生命支持和
高级生命支持 2869

第九部分 附属问题及相关责任

第 109 章
手术室用电安全 2902

第 110 章
环境安全和药物依赖 2913

第 111 章
麻醉中的统计方法 2927

第 112 章
美国麻醉医师协会 (ASA) 临床指南
的证据分级和评价 2937

索引 2951

成人亚专业麻醉管理

点要

麻醉学是临床医学的重要组成部分，也是现代医学发展的前沿学科。随着医学模式的转变和人们健康观念的更新，麻醉学在临床中的应用越来越广泛。成人亚专业麻醉管理是麻醉学的一个重要分支，主要涉及成人患者在手术、分娩、重症监护等过程中的麻醉管理。本部分主要介绍了成人亚专业麻醉管理的要点，包括术前评估、麻醉方案设计、术中监测与管理、术后复苏与并发症防治等方面。

术前评估是麻醉管理的重要环节，包括患者的病史、体格检查、实验室检查等。麻醉方案设计应根据患者的具体情况，选择合适的麻醉方法和药物。术中监测与管理是保证患者安全的关键，包括生命体征的监测、麻醉深度的控制、气道管理、血流动力学管理等。术后复苏与并发症防治是麻醉管理的延续，包括患者的苏醒、疼痛管理、呼吸系统的管理等。

成人亚专业麻醉管理的要点包括：术前评估、麻醉方案设计、术中监测与管理、术后复苏与并发症防治。术前评估包括病史、体格检查、实验室检查等。麻醉方案设计应根据患者的具体情况，选择合适的麻醉方法和药物。术中监测与管理是保证患者安全的关键，包括生命体征的监测、麻醉深度的控制、气道管理、血流动力学管理等。术后复苏与并发症防治是麻醉管理的延续，包括患者的苏醒、疼痛管理、呼吸系统的管理等。

成人亚专业麻醉管理的要点包括：术前评估、麻醉方案设计、术中监测与管理、术后复苏与并发症防治。术前评估包括病史、体格检查、实验室检查等。麻醉方案设计应根据患者的具体情况，选择合适的麻醉方法和药物。术中监测与管理是保证患者安全的关键，包括生命体征的监测、麻醉深度的控制、气道管理、血流动力学管理等。术后复苏与并发症防治是麻醉管理的延续，包括患者的苏醒、疼痛管理、呼吸系统的管理等。

成人亚专业麻醉

成人亚专业麻醉

成人亚专业麻醉

抑制性机制

改变型主的主患源来并类并

抑制性机制也发挥着作用。在神经系统中，抑制性神经元的活动对于维持神经网络的平衡至关重要。当抑制性神经元的活动受到抑制时，神经网络的兴奋性会相应增加，可能导致神经元的过度兴奋甚至癫痫发作。此外，抑制性神经元的活动还与疼痛、焦虑、抑郁等情绪障碍密切相关。研究表明，某些药物可以通过抑制神经元的兴奋性来发挥镇痛、抗焦虑等作用。因此，了解抑制性机制对于临床麻醉和药物治疗具有重要意义。

在成人亚专业麻醉管理中，抑制性机制的研究有助于优化麻醉方案。例如，通过调节抑制性神经元的活性，可以更好地控制患者的麻醉深度，减少术中知晓的发生。此外，了解抑制性机制还可以帮助医生识别和处理麻醉并发症，如低血压、呼吸抑制等。总之，深入研究抑制性机制将为成人亚专业麻醉管理提供新的思路和方法。

伤害性感受器将痛觉信号经由脊髓神经元投射到大脑。这个传递过程由直接的单突触连接或者多个中间神经元参与的（1+2型）间接连接所组成。伤害性感受器分为A δ 和C两种类型。A δ 纤维传导快速刺痛觉，C纤维传导慢痛觉。痛觉信号在脊髓背角通过门控机制进行调制。门控理论认为，痛觉信号在传入脊髓背角时，会受到抑制性中间神经元的抑制。这种抑制作用可以通过多种途径实现，包括GABA能抑制、甘氨酸能抑制等。此外，痛觉信号还可以通过下行抑制通路进行调制。下行抑制通路是指从大脑皮层、丘脑等高级中枢发出的下行神经纤维，它们通过释放GABA或甘氨酸等抑制性递质，抑制脊髓背角的痛觉神经元。这种下行抑制通路在痛觉调制中起着重要作用。了解痛觉的抑制性机制有助于开发新的镇痛药物，提高疼痛管理的疗效。

伤害性感受器将痛觉信号经由脊髓神经元投射到大脑。这个传递过程由直接的单突触连接或者多个中间神经元参与的（1+2型）间接连接所组成。伤害性感受器分为A δ 和C两种类型。A δ 纤维传导快速刺痛觉，C纤维传导慢痛觉。痛觉信号在脊髓背角通过门控机制进行调制。门控理论认为，痛觉信号在传入脊髓背角时，会受到抑制性中间神经元的抑制。这种抑制作用可以通过多种途径实现，包括GABA能抑制、甘氨酸能抑制等。此外，痛觉信号还可以通过下行抑制通路进行调制。下行抑制通路是指从大脑皮层、丘脑等高级中枢发出的下行神经纤维，它们通过释放GABA或甘氨酸等抑制性递质，抑制脊髓背角的痛觉神经元。这种下行抑制通路在痛觉调制中起着重要作用。了解痛觉的抑制性机制有助于开发新的镇痛药物，提高疼痛管理的疗效。

要 点

- 持续性疼痛可改变神经元的功能、受体和离子通道的正常生理状态。
- 由于慢性疼痛的病因和临床表现的多样性，其分类应包括痛性疼痛、神经病理性疼痛、炎性疼痛、关节疼痛和肌肉骨骼疼痛。
- 慢性疼痛的跨学科协作治疗应包括心理学、物理治疗、职业治疗、神经病学和麻醉学领域的专家。
- 治疗慢性疼痛的药物种类繁多，包括阿片类药物、非甾体抗炎药及解热镇痛药、5-羟色胺受体的配体、抗癫痫药物、抗抑郁药物、外用镇痛药（如非甾体抗炎药、辣椒素、局部麻醉剂及阿片类药物）以及其他辅助用药，如局部麻醉剂、 α_2 -受体激动剂、巴氯芬、肉毒杆菌毒素、止吐药、泻药，以及新型药物，如大麻酚类和离子通道阻滞剂。
- 慢性疼痛的介入治疗包括诊断性阻滞、治疗性阻滞、连续置管神经阻滞（外周、硬膜外或鞘内），以及神经刺激术，如针灸、经皮神经电刺激及脊髓刺激。
- 慢性疼痛患者的围术期管理包括以下三个方面：阿片类和非阿片类镇痛药的使用，对药物依赖、成瘾和假性成瘾的评估，以及临床实践中其他需要考虑的事项。

持续性疼痛患者的生理改变

兴奋性机制

疼痛大致可分为两大类：生理性疼痛和病理性疼痛。生理性疼痛（急性、伤害感受性）是人类必不可少的早期预警信号，通常诱发反射性逃避，使机体免受进一步的损伤，从而提高生存率。与此相反，病理性疼痛（如神经病理性）是一种神经系统（对损伤或疾病）适应不良的表现，是一种疾病^[1]。生理性疼痛是由初级传入神经元、脊髓中间神经元、上行传导束以及一些脊髓以上水平的部位组成的感觉神经系统介导的。三叉神经节和背根神经节（dorsal root ganglia, DRG）发出高阈值的 A δ 和 C 类神经纤维支配外周组织（皮肤、肌肉、关节及内脏）。这些特化的初级传入神经元也称伤害性感受器。它们可将伤害性刺激转换为

动作电位并传递到脊髓背角（图 64-1）。当外周组织损伤时，初级传入神经元被热、机械和（或）化学等刺激敏化或（和）直接激活。这些刺激因子包括氢离子、交感胺类、腺苷三磷酸（adenosine triphosphate, ATP）、谷氨酸、神经肽（降钙素基因相关肽和 P 物质）、神经生长因子、前列腺素、缓激肽、促炎细胞因子和趋化因子^[2-3]。多数刺激因子可以导致神经元细胞膜上的阳离子通道开放（门控）。这些通道包括辣椒素、氢离子和热敏感的瞬时感受器电位受体 1（transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1）或者 ATP 门控嘌呤 P2X₃ 受体。通道开放引起伤害性感受器末梢的钠离子和钙离子内流。如果这种去极化电流足以使电压门控钠离子通道激活（例如 Na_v1.8），那么它们也将开放，从而进一步使细胞膜去极化而引起爆发性动作电位。动作电位沿感觉神经轴突传递到脊髓背角^[3-4]。随后这些冲动被传递到脊髓神经元、脑干、丘脑和大脑皮质^[5-6]。

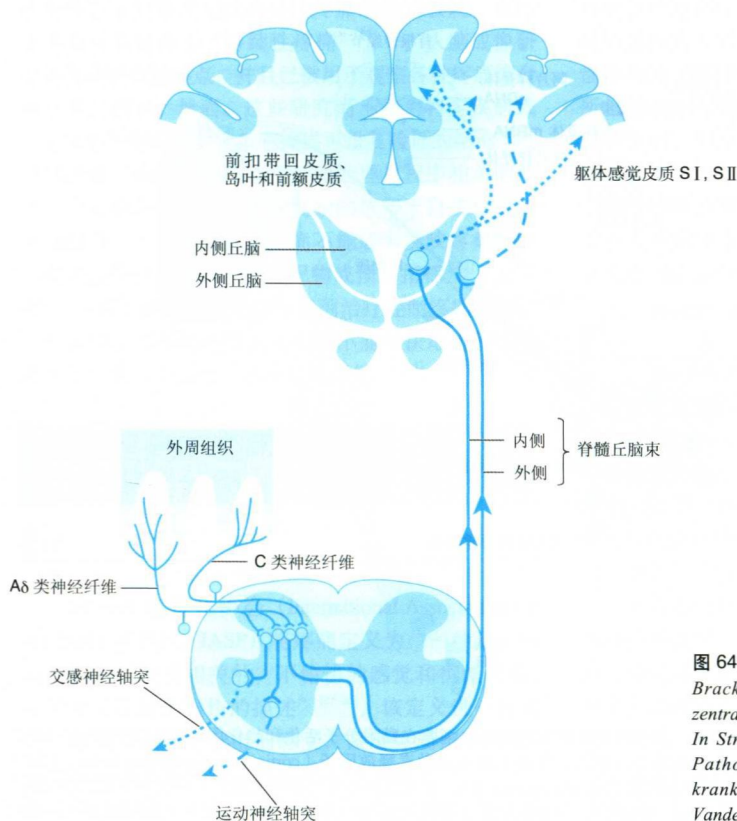
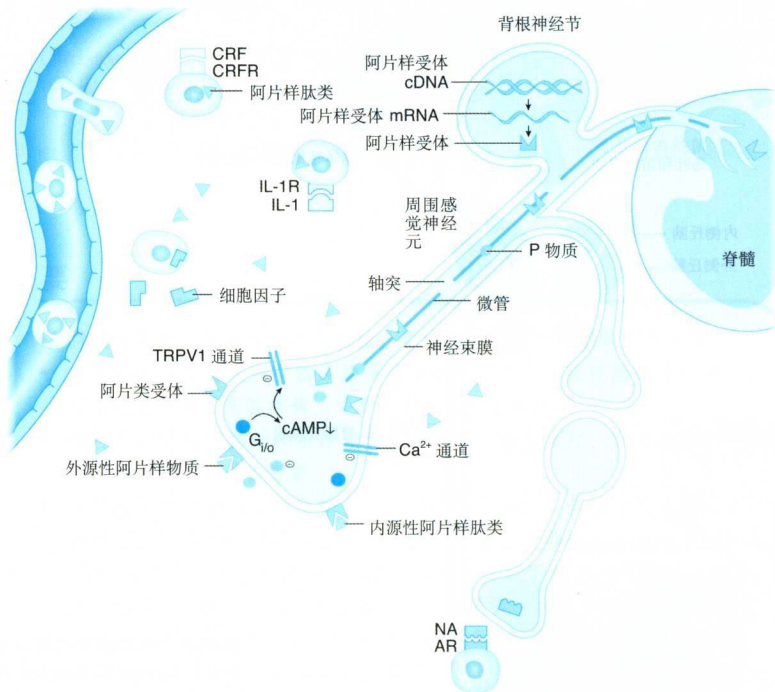


图 64-1 伤害感受性神经通路 (Modified from Brack A, Stein C, Schaible HG: *Periphere und zentrale Mechanismen des Entzündungsschmerzes*. In Straub RH, editor: *Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie komplexer chronischer Erkrankungen*, vol 1, Göttingen, Germany, 2006, Vandenhoeck & Ruprecht, pp 183-192.)

伤害性感受器将痛觉信号经由脊髓神经元投射到大脑。这个传递过程由直接的单突触连接或者多个兴奋性或抑制性中间神经元介导。伤害性感受器的中枢端含有兴奋性递质，如谷氨酸、P 物质和神经营养因子。它们分别激活突触后 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA)、神经激肽 (neurokinin, NK₁) 和酪氨酸激酶受体。反复刺激伤害性感受器可使周围神经元和中枢神经元敏化 (活性依赖可塑性)。伤害性感受器持续兴奋导致脊髓神经元输出递增，称为上扬现象 (wind-up)。随后，敏化因伤害性感受器和脊髓神经元的基因转录改变而持续存在。这些基因编码各种位于伤害性感受器和脊髓神经元的神经肽、神经递质、离子通道、受体和信号分子 (转录依赖可塑性)。重要的实例包括 NMDA 受体、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、钙离子和钠离子通道以及神经元或 (和) 神经胶质细胞表达的细胞因子和趋化因子^[7,8]。此外，周围和中枢神经系统的细胞出现凋亡。神经生长以及轴突侧支萌芽使神经回路发生生理性重塑^[1,5]。

抑制性机制

在发生上述机制的同时，外周和中枢神经系统强大的内源性镇痛机制也发挥着作用。在损伤组织中，白细胞来源的阿片样肽类作用于含有阿片受体的外周伤害性感受器末端^[9,10]后会产生镇痛效应，而且分泌的抗炎细胞因子也具有镇痛作用^[2]。周围组织炎症导致背根神经元阿片样受体表达和轴突运输增加，以及 G 蛋白阿片受体耦联增加。同时，神经束膜的通透性也增加。这些现象都依赖于感觉神经元电活动、促炎细胞因子的产生以及炎症组织内神经生长因子的存在。与此同时，含有阿片肽的免疫细胞在炎症组织中渗出和积聚^[10]。这些细胞上调阿片样肽类前体基因的表达，并通过酶切将其加工成功能活性肽^[11-12]。受应激、儿茶酚胺、促肾上腺皮质激素释放因子、细胞因子、趋化因子或细菌等的影响，白细胞分泌阿片类物质。后者激活外周阿片样受体，通过抑制伤害性感受器的兴奋性或 (和) 兴奋性神经肽的释放而产生镇痛作用^[10,13] (彩图 64-2)。这



彩图 64-2 周围损伤组织内的内源性镇痛机制。含有阿片样肽类的循环白细胞在黏附分子活化和趋化因子的作用下渗出。随后，这些白细胞受应激或释放因子的刺激分泌阿片样肽类。例如，促肾上腺皮质激素释放因子（corticotropin-releasing factor, CRF）、白细胞介素- 1β （interleukin- 1β , IL-1）和去甲肾上腺素（noradrenaline, NA，由交感神经节后神经元释放）可以分别激活白细胞上的促肾上腺皮质激素释放因子受体（CRF receptor, CRFR）、白细胞介素-1受体（IL-1R）和肾上腺素能受体（adrenergic receptor, AR），引起阿片样物质的释放。外源性阿片样物质或内源性阿片样肽类（绿色三角符号）与阿片样受体结合。这些受体在背根神经节内合成并沿轴突微管被输送到外周（和中枢）的感觉神经末梢。随后通过抑制离子通道（例如 TRPV1、钙离子）（见图 64-3 和文章内容）和 P 物质的释放产生镇痛作用（Modified from Stein C, Machelska H: Modulation of peripheral sensory neurons by the immune system: implications for pain therapy, *Pharmacol Rev* 63:860-881, 2011.）

些机制已被证实与临床有关。研究发现膝关节炎患者的免疫细胞表达阿片样肽类，其滑膜组织内的感觉神经末梢表达阿片样受体^[14]。膝关节手术后，当关节内应用拮抗剂纳洛酮以阻断内源性阿片样肽类和受体之间的相互作用时^[15]，这些患者术后的疼痛程度和镇痛药物的使用量显著增加，而刺激阿片样肽类的分泌则可缓解术后疼痛，同时减少镇痛药物的使用^[16]。

脊髓同样存在内源性镇痛机制。脊髓中间神经元释放的阿片类物质、 γ -氨基丁酸（ γ -aminobutyric acid, GABA）或甘氨酸激活突触前伤害性感受器中枢端的阿片或（和）GABA受体，使兴奋性递质的释放减少。此外，阿片类物质或 GABA 分别激活突触后钾离子或氯离子通道，诱发了背角神经元的超极化抑制电位。持续性的伤害性刺激上调了脊髓中间神经元阿片样肽类基因的表达和阿片肽的合成^[17-18]。另外，强大

的脑干下行抑制通路也通过去甲肾上腺素能、5-羟色胺能和阿片能神经系统而被激活。中脑导水管周围灰质是下行抑制通路的一个关键脑区，它投射到延髓头端腹内侧，然后沿着后侧索投射到脊髓背角^[19]。兴奋性和抑制性神经递质介导的神经信号与认知、情感、环境因素（见后）的整合最终产生了疼痛的中枢感知。当生物因素、心理因素以及社会因素之间的复杂平衡被打破时，则开始出现慢性疼痛。

基础研究的临床转化

疼痛相关的基础研究进展很快，但其临床转化应用却十分困难^[20]。开展动物研究是非常必要的。由于伦理方面的原因，动物实验的研究时间仅限于数天或数周。但人类慢性疼痛通常持续数月或数年。因此，

动物模型未能真实地反映慢性疼痛的临床表现, 而应更谨慎地将其称为“持续性疼痛”^[21-22]。人脑成像是目前研究的热点, 并且已被用于观察各种疼痛综合征患者的变化。然而, 这些研究尚不能为特定疾病或特定综合征的病理生理基础提供可重复验证的结论^[21]。神经成像仅能检测到伤害性刺激处理过程中相关的变化, 但是临床疼痛包含更为复杂的依赖于自主评价的主观感受。因此, 成像技术尚不能成为反映疼痛的较为客观的评估指标、生物标记物或预测指标^[23] (见下文)。同样, 虽然基础研究为基因治疗控制疼痛提供了一些证据, 但是这些研究结果尚不能很快地为临床疼痛的个体化 (个性化) 治疗提供指导^[21, 24]。

慢性疼痛的临床定义、患病率和分类

定 义

国际疼痛研究协会 (International Association for the Study of Pain, IASP) 将疼痛定义为“一种与实际或潜在组织损伤相关的、不愉快的感觉和情绪体验, 或患者关于此类损伤的描述”^[25-26]。该定义进一步阐明了疼痛常常是主观上的感受, 是身体局部的感觉。同时它也是不愉快的, 因此也包含情绪成分。此外, 除了恶性疾病外, 许多人在没有组织损伤或任何病理生理改变的情况下感觉到疼痛, 通常没有办法区分他们的疼痛是否源于组织损伤。如果患者把他们的感受认定为疼痛或者他们所反映的感受与组织损伤引起的疼痛相同, 那么就应当被认为是疼痛。该定义避免了把疼痛和刺激混为一谈。伤害性感受是周围感觉神经元 (伤害性感受器) 和更高级伤害感受通路中的神经生理活动。IASP 将其定义为“编码伤害性刺激的神经过程”。伤害性刺激不等同于疼痛。疼痛往往是一种心理状态, 尽管它常有一个直接的生理基础。美国麻醉医师协会将慢性疼痛定义为“持续时间超过组织损伤和正常愈合预期时间, 并且对患者的功能或健康产生不利影响的疼痛”^[27]。IASP 分类分会于 1986 年将慢性疼痛定义为“无明显生理改变且持续时间已超过正常组织愈合时间 (通常为 3 个月) 的疼痛”。慢性疼痛的存在和程度往往与组织损害程度无关。

患 病 率

除了这些笼统的定义外, 人们对慢性疼痛患者的特征还没有达成共识。这可能是不同刊物报告的慢性

疼痛患病率有巨大差异的原因之一。由于统计患病率时所选择的人群不同、存在未被检出的合并症、对慢性疼痛尚无统一定义以及数据收集方法不同等原因, 所报道的慢性疼痛患病率从 20% 至 60% 不等。一些调查表明, 妇女和老年人的患病率更高。另外, 慢性疼痛造成了巨大的社会经济负担。仅在美国, 每年用于慢性疼痛治疗相关的卫生保健、残疾补偿、误工以及相关费用的总支出就超过了 6000 亿美元。其他国家也有类似的报告^[28-29]。

分 类

按照传统方法, 慢性疼痛可分为恶性疼痛 (与癌症及其治疗有关) 和良性疼痛 (如神经病理性、肌肉骨骼性和炎性)。慢性疼痛既有生理学机制也有心理学机制, 要想严格地对两者进行区分似不恰当。癌症患者往往比患有慢性非恶性疼痛的患者有更严重的健康损害。患有非恶性疼痛的患者可能比癌症患者的疼痛评分高, 对疼痛缓解的期望也更高^[30]。非恶性慢性疼痛通常分为炎症性 (如关节炎)、肌肉骨骼性 (如腰痛)、头痛及神经病理性疼痛 (如带状疱疹后神经痛、幻肢痛、复杂区域疼痛综合征、糖尿病性神经病变、人类免疫缺陷病毒相关的神经病变)。神经病理性疼痛的主要症状包括自发性刀割样痛、刺痛或烧灼痛、痛觉过敏以及痛觉超敏, 或者这些症状的任意组合^[31]。癌症疼痛可发生于肿瘤侵袭由感觉神经支配的组织 (如胸膜或腹膜), 或者肿瘤直接侵入外周神经丛。后一种情况表现为以神经病理性疼痛的症状为主。对癌症疼痛治疗存在的问题是, 患者对疼痛的自我描述与医务人员的评估不吻合。医务人员和家庭成员可能低估了患者的疼痛程度, 导致疼痛控制不足^[29]。癌症的许多治疗都会伴有严重疼痛。例如细胞毒性的放、化疗经常引起口腔黏膜炎性疼痛, 这种现象在接受骨髓移植的患者中尤为显著^[32]。

慢性疼痛的生物-心理-社会学概念

生物 (组织损伤)、认知 (记忆、期望)、情绪 (焦虑、抑郁) 和环境因素 (强化、条件反射) 同时影响着癌性与非癌性慢性疼痛患者。很多患者有活动受限, 缺乏动力, 并存在抑郁、愤怒和焦虑, 以及对再损伤的恐惧。这些因素妨碍他们回到正常工作或者参与娱乐活动。这类患者可能会变得过于关注疼痛和躯体的病变, 从而影响睡眠, 变得易激惹及回避社交活动。其他的认知因素, 如患者的期望或信念 (如感到无法控制疼痛), 会影响其心理、社会和生理功能。疼

痛行为,如跛行、服药或抗拒活动等,易受“操作式条件反射”的影响,即应答奖赏和惩罚。例如,患者的疼痛行为会因配偶或医务工作者的关注而加重(如神经阻滞不全或者药物的使用不足)。与此相反,当疼痛被忽视,或因周围人的关注和鼓励而使患者增加了活动时,疼痛行为可能消失^[33]。应答的学习机制(即经典的条件反射)可能也参与了疼痛的慢性化^[34]。其他参与疼痛慢性化的因素,如药物滥用问题、家庭不和睦、法律或保险制度的限制等常常并存。因此,患者一旦感觉疼痛便会寻医问药,导致医疗保健系统的过度使用。这些生物因素、心理因素以及社会因素的共同作用导致疼痛持续状态和病态行为^[33-34]。仅仅治疗这种复杂的综合征中的一个方面显然是不够的。因此,出现了疼痛的生物-心理-社会学的概念。这一概念最早是在1959年由Engel首先提出的^[35],但很晚才被应用到日常医疗实践中,特别是用于慢性疼痛患者的治疗^[36-37]。这一概念有助于理解为什么在没有明显生理原因的情况下慢性疼痛仍可存在,以及为什么病理性的身体症状一直未被患者发现。社会性和躯体性疼痛体验和调节可能有一个共同的神经解剖学基础^[38]。多模式疼痛治疗应包括生理、心理和社会技能等多个方面,并强调患者的主动参与,从而通过改善患者的功能和健康状况使其恢复健康^[34,39]。

慢性疼痛的跨学科治疗

麻醉医师 John J. Bonica 首先意识到慢性疼痛的治疗需要跨学科协作的必要性。Bonica 在第二次世界大战中以及战后积累了相当的经验,这使他确信,跨学科联合治疗可使医生根据各自的专业知识和技能对疼痛做出正确的诊断,制订最有效的治疗策略,从而更有效地解决复杂的疼痛问题。华盛顿州的 Tacoma 总医院成立了第一个跨学科联合的疼痛治疗机构。随后,华盛顿大学在1960年也成立了相似的疼痛治疗机构。1970—1990年,北美和欧洲疼痛治疗机构的数量不断增加,主要是由麻醉医师负责。这些综合疼痛治疗中心应该有专职人员和专门的设施去评估和治疗慢性疼痛的生物医学、社会学、心理学和职业等各个因素,并且应对医学生、住院医师和进修医师进行教育培训。IASP 已经公布了疼痛治疗机构建设的指导方针^[40]。跨学科、多模式的治疗方法加速了生理、社会和心理功能的恢复,降低了医疗费用,促进了职业能力的恢复。Meta 分析研究表明,这种治疗模式为非恶性的慢性疼痛提供了最有效、最经济的基于循证医学的治疗^[37]。如果没有跨学科联合的治疗模式,则治

疗并不完善,而且极易导致误诊。例如,在椎间盘源性腰痛中忽视了心理学因素,或在“心因性”疼痛中漏诊了身体上的病因,均可能导致错误的诊断^[41]。此外,传统的单模式疗法,如单纯的药物疗法,只会使患者继续昂贵且无效的治疗,并不断地寻医问药^[37,39]。

疼痛治疗核心团队应包括一名治疗疼痛的医师(受过疼痛治疗培训的麻醉医师)、一名心理医师、一名理疗医师以及一名职业治疗师。同时也可以包括其他医学专业,如神经病学。根据当地情况,这个团队可以纳入管理人员、专科护士和药剂师。疼痛治疗核心团队初步评估患者,以决定是否还需要其他学科专家来完成对疼痛的全面评估。评估后,整个核心团队参与制订综合治疗方案。针对患者的个人要求、能力和对疗效的期望,制订个体化的治疗方案,以获得可量化的疗效。对某些患者来说,患者教育和药物治疗就足够了,其他患者可能需要为时几周的高强度全日康复治疗。根据患者的预后(疼痛导致永久性残疾的低、中、高风险)尽早对疼痛治疗进行分级,可以显著提高临床治疗的性价比^[42]。为了培养患者的依从性,结合患者预期,公开讨论治疗目标是必要的。例如,许多患者希望彻底消除疼痛并恢复全部功能,然而,这个目标可能无法实现。许多情况下,现实的治疗目标是:减轻疼痛,改善躯体功能、情绪和睡眠,形成积极的适应能力,以及重返工作岗位。因此,康复比治愈更适合作为治疗目标^[37]。

心理治疗

心理医生的作用包括初步评估和心理治疗,例如进行教育、认知行为治疗和放松训练。对患者的评估应着重于慢性疼痛的感觉、情感、认知、行为以及职业等方面。详细询问病史、行为分析以及问卷调查是必不可少的。多数问卷包含对疼痛强度(如数字或视觉模拟量表)、疼痛行为(如 West Haven-Yale 多维疼痛量表)、多维疼痛性质、认知应对、恐惧(如状态-特性-焦虑-总结)、抑郁和其他相关症状等方面。疼痛心理治疗的适应证包括相关的躯体化症状、抑郁症、适应能力差、药物滥用和易受周围环境(如家庭成员)强化的疼痛行为。某些类型的疼痛综合征患者,如慢性头痛、炎性风湿痛或非特异性背痛,可能从行为治疗中获益^[34,37]。这意味着观点的根本转变,即患者从单纯地被动接受治疗转变为积极依靠自己克服疼痛进行功能恢复和职业康复训练,并减少医疗依赖。因此,仅仅减轻疼痛不再是治疗的重点^[37]。

物理治疗

理疗师的任务包括对患者的肌肉骨骼系统的初步评估, 对患者的工作场所和住所的评估, 对患者主动生理适应能力的培养, 以及对物理康复的管理。强调患者自我管理的强化训练方案是慢性非恶性疼痛的综合方案的组成部分^[37, 43]。适应性、灵活性以及姿势的改善抵消了废用带来的副作用, 是行为疗法的补充。理疗师鼓励患者在日常生活中进行定期训练, 帮助患者忍受疼痛并尽可能地多运动, 以及加强对患者疼痛管理的生物-心理-社会模式的教育。不同的训练技术, 例如肌肉适应性训练、有氧运动以及其他方法对改善功能, 以及减少痛苦、残疾和恐惧回避行为是有效的^[44-45]。但按摩或推拿等被动治疗是无益的^[46]。分等级训练的概念来自于 Fordyce^[33]。患者在指导下找出对每项训练的基本耐受水平, 然后协商制订训练计划。患者每天记录改善情况, 并且被要求不论自身感受如何必须完成训练计划。因此, 是依照计划而不是根据疼痛情况安排物理治疗。因为物理治疗效果和疼痛改善情况并不是一致的。当然, 患者本人的动力是决定其能否很好地学会疼痛管理的重要因素^[47]。

职业治疗

职业治疗师指导患者克服疼痛带来的限制并实现生活目标。职业治疗评估包括对工作史及工作场所、家庭生活和日常活动的评估, 以及通过体格检查来明确关节活动幅度和可能存在影响活动的运动障碍或畸形。主要的治疗目标是减少疼痛及其导致的功能损害, 促进日常生活中最佳的功能, 鼓励建立有意义的家庭、社会和工作关系^[48]。职业治疗的一个重要的目标是帮助患者重返工作岗位, 包括特殊的工作岗位^[49]。例如, 因腰背疼痛等原因病假后重返工作岗位的机会会随着休假时间的延长而明显减少, 从而产生如工资补偿、社会保障和生产损失等巨大的社会成本^[29]。重返工作的障碍包括工作不满意以及认为是工作因素导致了疼痛。职业治疗师应当与患者一起制订治疗方案, 以增加患者的自尊, 恢复自立, 使其克服疼痛, 在工作和娱乐中达到最佳状态。

麻醉学

过去的几十年间, 麻醉医师在慢性疼痛治疗中的作用发生了巨大变化。“神经阻滞治疗”已经被跨学科的疼痛治疗中心所取代。现在, 麻醉医师同时担当

了医师培训者和技术专家的角色。能否把局部麻醉技术、药理知识和慢性疼痛的心理-社会因素以最佳方式结合, 以提供更加全面的疼痛治疗服务是麻醉医师面临的一项挑战。在以广义的生物-心理-社会学为基础的综合治疗中, 麻醉医师需要发挥他们在药物治疗、神经阻滞以及操作技巧方面的特长。因为治疗的重点不仅是减轻疼痛, 而且要减少残疾、提高生活质量以及改善功能。传统的“按需”给药方式或利用神经阻滞使疼痛短期缓解的方法可能会加重疼痛行为, 患者会坚持认为对其潜在的身体异常最好通过生物医学的方法处理^[39], 这也会导致患者过度期待治疗效果。例如, 患者会认为在治疗中他应该是一个被动接受者而不是主动参与者。患者会错误地认为疼痛是他生活中的首要问题。这种治疗方法忽略了疼痛的心理-社会因素, 延续了昂贵且无效的单一生物医学治疗方案, 并导致在慢性疼痛患者中产生医源性并发症、过度医疗以及高额的医疗费用^[39]。

麻醉医师在跨学科治疗团队中的作用因患者类型的不同而不同。对癌性和急性疼痛的处理需要麻醉医师全面的专业技能和药理知识。在慢性非恶性疼痛治疗中, 麻醉医师作为一个教育者、指导者和激励者的角色更为重要。作为一名跨学科治疗团队的成员, 麻醉医师必须加强和保持对生物-社会-心理因素的关注, 对患者的身体症状做出恰当的判断, 并且合理用药。与团队其他成员一起, 麻醉医师采用激励策略来鼓励患者在身体、心理、社会、休闲和职业等方面达到自我管理的康复目标。同时, 麻醉医师的参与可使患者确信他的疼痛是真实存在的, 从而避免患者认为“疼痛只是我的想象”。麻醉医师监测患者的身体状况、新病情发生的可能性以及用药情况。此外, 麻醉医师对未检查出相关异常的患者给予安慰和解释, 同时负责向患者说明手术的局限性, 以便其做出知情选择。麻醉医师在指导制订多模式治疗方案上发挥着决定性的作用。这反映了一个事实, 即世界上大多数的疼痛治疗医师是麻醉科医师。在临床上, 麻醉医师与其他医护专业人员密切协作, 从而在手术室外的工作领域得到了更多的认可^[39]。

慢性疼痛的治疗药物

镇痛药物干扰神经系统伤害性刺激(伤害性感受)的产生和(或)传递。这种作用可发生在外周和(或)中枢水平的轴突。其治疗目标是减轻疼痛的感觉。镇痛药用来调节疼痛介质(如前列腺素)的产生, 或者调节转导或传递伤害性刺激的神经受体或离子通

道的激活(如肽、激肽、单胺受体及钠离子通道)。目前用于治疗慢性疼痛的药物包括阿片类药物、非甾体抗炎药(NSAIDs)、5-羟色胺化合物、抗癫痫药物和抗抑郁药物(表 64-1)。其他正在研究的药物包括肾上腺素受体激动剂、兴奋性氨基酸受体(如 NMDA)拮抗剂、神经营养因子拮抗剂、神经肽(如降钙素基因相关肽)受体拮抗剂、激肽受体拮抗剂、前列腺素 E 受体拮抗剂、大麻素类以及离子通道(如 TRP、P2X)阻滞剂。局部麻醉药用于局部和区域麻醉。混合性药物具有多种作用机制,例如,同时具有抑制去甲肾上腺素再摄取和激活阿片受体的作用(曲马朵、他喷他多),或同时具有阿片受体激动和 NMDA 受体拮抗剂效应(氯胺酮)。依据病情可以采用各种不同的给药途径(如口服、静脉注射、皮下注射、鞘内注射、硬膜外注射、外用、关节内注射及经黏膜给药)。此外,已经证实,通过阿片和非阿片机制,安慰剂治疗也可产生显著的镇痛效应^[50]。对慢性疼痛需要采取跨学科的治疗方法,包括各种药物治疗和非药物治疗(心理治疗及理疗)(见前“慢性疼痛的跨学科治疗”)。

阿片类药物

阿片类药物作用于具有 7 次跨膜的 G 蛋白耦联受体(见第 31 章)。已克隆出三种类型的阿片类受体(μ 、 δ 和 κ)。基于基因的多态性、剪切变异体和选

择性处理等方式,阿片受体的一些亚型也被发现(如 μ_1 、 μ_2 、 δ_1 和 δ_2)。阿片类受体分布在各级神经轴突,并且可以被激活,包括初级感觉神经元(伤害性感受器)的外周突和中枢突、脊髓(中间神经元和投射神经元)、脑干、中脑和皮质。所有的阿片类受体与 G 蛋白(主要是 Gi/Go)耦联,随后抑制腺苷酸环化酶,降低电压门控钙通道的通透性或开放钾通道,或者是这些效应的任何联合(见图 64-3 上半部)。这些效应最终导致神经元活性降低。钙离子内流受阻抑制了兴奋性(伤害性)神经递质的释放。典型的例子如抑制初级感觉神经元在脊髓和受损组织内释放 P 物质。在突触后膜,阿片类药物通过开放钾离子通道产生超极化,从而阻止了二级投射神经元内动作电位的形成或传播。此外,阿片类药物抑制感觉神经元特异性河豚毒素抵抗钠离子通道、TRPV1 通道以及脊髓内的谷氨酸受体(如 NMDA)诱发的兴奋性突触后电流。其结果是导致伤害性刺激在各级神经轴突传递的减少和疼痛感觉的明显降低。内源性阿片受体配体的前体是来自阿黑皮素原(编码 β -内啡肽)、脑啡肽原(编码 Met-脑啡肽和 Leu-脑啡肽)和强啡肽原(编码强啡肽类)。这些肽类的氨基端包含共同的 Tyr-Gly-Gly-Phe-Met/Leu 序列,称为阿片类基序。 β -内啡肽和脑啡肽是强效止痛剂,作用于 μ 和 δ 受体。强啡肽类可以分别经由 NMDA 受体和 κ 阿片受体引起疼痛和镇痛效应。约 1/4 来自未知前体的四肽(内吗啡)不包含泛阿片类基

表 64-1 镇痛药物、作用靶点、机制和副作用

药物	目标	机制	功能性后果	副作用
阿片类药物	G 蛋白耦联 μ 、 δ 、 κ 受体	↓cAMP ↓Ca ²⁺ 电流 ↑K ⁺ 电流	↓外周和中枢神经元的兴奋性 ↓兴奋性神经递质的释放	μ 、 δ : 镇静作用、恶心、欣快感 / 奖赏、呼吸抑制、便秘 κ : 焦虑 / 厌恶、多尿、镇静作用
NSAIDs	环氧合酶 (COX-1、COX-2)	↓前列腺素 ↓血栓素	↓感觉神经元的致敏作用 ↑脊髓神经元的抑制作用	非选择性: 胃溃疡、穿孔、出血、肾损害 COX-2: 血栓形成、心肌梗死、脑卒中
5-羟色胺激动剂	G 蛋白耦联 5-HT 受体 5-HT ₃ : 离子通道	↓cAMP (5-HT ₁) ↑cAMP (5-HT ₄₋₇) ↑磷脂酶 C (5-HT ₂)	↓兴奋性神经肽的释放 ↓神经性炎症 ↑血管收缩	心肌梗死、脑卒中、外周血管闭塞
抗癫痫药物	Na ⁺ 、Ca ²⁺ 通道, GABA 受体	↓Na ⁺ 电流 ↓Ca ²⁺ 电流 ↑GABA 受体活动度	↓外周神经元和中枢神经元的兴奋性 ↓兴奋性神经递质的释放	镇静作用、眩晕、认知损害、共济失调、肝毒性及血小板减少症
抗抑郁药物	去甲肾上腺素 /5-HT 载体 Na ⁺ 、K ⁺ 离子通道	↓去甲肾上腺素 /5-HT 再摄取 ↓Na ⁺ 电流 ↑K ⁺ 电流	↑外周神经元和中枢神经元的兴奋性	心律失常、心肌梗死、镇静作用、恶心、口干、便秘、眩晕、睡眠障碍、视力模糊

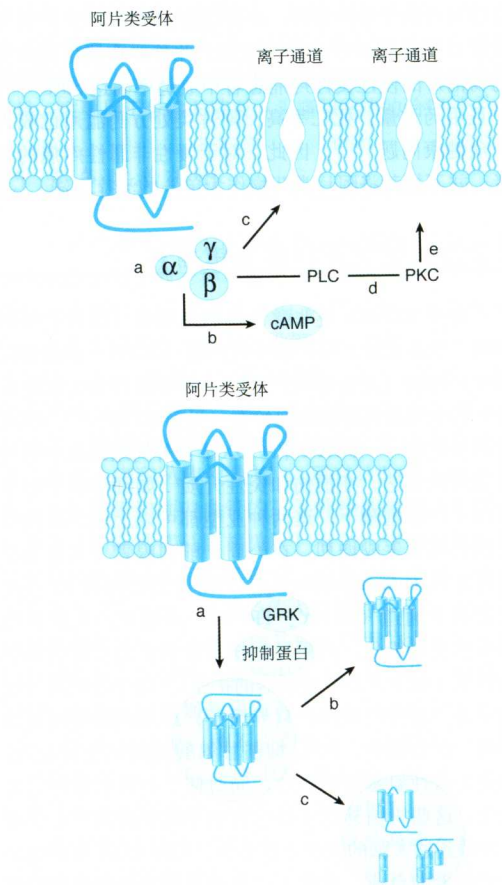


图 64-3 阿片类受体的信号通路和再循环。上半部分：阿片类配体诱导受体发生构象改变，使 G 蛋白与受体耦联。游离的异源三聚体 G 蛋白裂解为活化的 Ga 和 G $\beta\gamma$ 亚基 (a)，可以抑制腺苷酸环化酶，减少 cAMP (b)，降低电压门控钙离子通道 (Ca $^{2+}$) 的传导性或开放整流钾离子 (K $^{+}$) 通道 (c)。此外，磷脂酶 C (phospholipase, PLC) / 磷酸激酶 C (phosphokinase, PKC) 的途径可以被激活 (d)，以调节质膜上 Ca $^{2+}$ 离子通道的活性 (e)。下半部分：阿片类受体的脱敏化和运输能被 G 蛋白耦联受体激酶 (G-protein-coupled receptor kinase, GRK) 激活。在与抑制蛋白结合后，质膜上的受体处于脱敏状态 (a)。随后，抑制蛋白结合受体可以通过一个依赖性网格蛋白途径被内化，并且循环到细胞表面 (b) 或在溶酶体降解 (c) (Modified from Zöllner C, Stein C: *Opioids, Handb Exp Pharmacol* 177:31-63, 2007.)

序，但能与 μ 受体高选择性结合。阿片样肽类及其受体在整个中枢和周围神经系统、神经内分泌组织和免疫细胞中表达^[10, 51]。细胞外的阿片样肽类被氨基肽酶 N 和中性内肽酶快速酶解而失活。这两种肽酶在中枢神经系统、周围神经和白细胞内表达。在阿片样肽类中，脑啡肽是它们的最适底物。许多动物模型和小样

本的人类试验已经证实，在中枢和周围神经系统运用肽酶抑制剂抑制内源性阿片肽的细胞外降解可产生强大的镇痛效应^[52-53]。

常用的阿片类药物 (吗啡、可待因、美沙酮、芬太尼及其衍生物) 是 μ 受体激动剂。纳洛酮是所有三种受体的非选择性拮抗剂。部分激动剂比完全激动剂需要结合更多的功能受体才能产生相同的效应。混合性激动/拮抗剂 (丁丙诺啡、布托菲诺、纳布啡和喷他佐辛) 在低剂量时可作为激动剂，而在较高剂量时可作为拮抗剂 (在相同或不同的受体类型)。这类化合物的镇痛效果具有典型的封顶效应，当与纯激动剂一起使用时可能会引起急性戒断综合征。所有这三种受体 (μ 、 δ 和 κ) 都介导镇痛作用，但有不同的副作用。 μ 受体介导呼吸抑制、镇静、奖赏和欣快感、恶心、尿滞留、胆管痉挛和便秘^[54]。 κ 受体介导焦虑、厌恶、镇静和利尿作用。 δ 受体介导奖赏和欣快感、呼吸抑制和便秘^[51]。在实验研究中常常观察到使用阿片类药物产生的免疫抑制现象，但这一现象没有在临床研究中得到证实^[55]。长期给予完全激动剂可能会出现耐受性和生理依赖性，突然停药或者使用拮抗剂可导致戒断综合征 (见后文“慢性疼痛患者的围术期管理”)。

耐受性指药物的效应在反复给予相同剂量药物后降低，或需要增加剂量来产生相同药效的现象。耐受性与依赖性不同 (见“慢性疼痛患者的围术期管理”)。阿片类药物的全部效应 (如镇痛、恶心、呼吸抑制、镇静及便秘) 均可形成耐受，尽管程度不同。例如，呼吸抑制、镇静和恶心的耐受性通常比便秘或瞳孔缩小的耐受性形成快^[54-57] (见后文“其他镇痛药及辅助用药”)。此外，阿片类药物之间的不完全交叉耐受或遗传差别可以解释一些临床现象，如对一些疼痛缓解不理想或有无法耐受副作用的患者，更换阿片药物种类 (阿片类药物轮替) 有时会有效^[58]。阿片类药物引起的适应可发生在多层次的神经水平和其他器官系统，从开始直接改变阿片类受体的信号通路进而扩展到包括学习行为的复杂神经网络。产生药效耐受可能的机制包括阿片受体-G 蛋白的解耦联，受体内化和再循环减少，以及 NMDA 受体的敏感性提高^[51, 59] (图 64-3 下半部分)。此外，药动学 (如阿片类药物分布或代谢的变化) 和获得性耐受 (如轻度中毒时形成的代偿)，还有肿瘤生长、炎症或神经瘤的形成导致伤害性刺激增加也是导致剂量需求增加的可能原因^[56, 60]。目前尚缺乏设计严谨的临床对照研究，以明确证实患者对阿片类药物镇痛 (如减轻临床疼痛) 产生药效学耐受^[61]。