

达芬奇机器人结直肠手术加速康复外科围手术期 多模式镇痛研究

李玉萍, 柳欣欣, 刘江, 江志伟, 章程, 邵明月, 龚冠闻, 王刚

(南京中医药大学附属江苏省中医院普通外科 江苏 南京 210029)

摘要 目的: 在围手术期加速康复模式下应用多模式镇痛方案, 观察达芬奇机器人结直肠手术患者的术后镇痛及康复情况, 并探讨针对内脏痛的纳布啡在术后患者加速康复中的应用价值。**方法:** 随机选择 100 例择期行达芬奇机器人结直肠手术的患者, 随机分为研究组(多模式镇痛组)和对照组(静脉泵镇痛组)。多模式镇痛组采用纳布啡、非甾体类镇痛药及局部麻醉浸润的联合药物镇痛方案, 静脉泵镇痛组为常规静脉镇痛泵组, 观察两组患者术后疼痛及康复情况。**结果:** 和常规静脉泵镇痛组相比较, 联合纳布啡的多模式镇痛组围手术期尿潴留、便秘、恶心、呕吐、眩晕、嗜睡、呼吸抑制等不良反应均较少, 多模式镇痛组术后患者镇痛效果良好, 下床活动、胃肠通气、进食时间更早, 患者达到快速康复。**结论:** 多模式镇痛方案有助于达芬奇机器人结直肠手术患者的围手术期快速康复, 且疼痛控制良好, 术后恢复较快。

关键词 多模式镇痛; 纳布啡; 机器人手术; 结直肠手术; 加速康复外科

中图分类号 R605 R614 **文献标识码** A **文章编号** 2096-7721 (2022) 04-0311-08

收稿日期: 2021-12-30 录用日期: 2022-02-23

Received Date: 2021-12-30 Accepted Date: 2022-02-23

基金项目: 湖北陈孝平科技发展基金 (CXPJJH118000017-02-02)

Foundation Item: CHEN Xiaoping Foundation for the Development of Science and Technology of Hubei Province (CXPJJH118000017-02-02)

通讯作者: 柳欣欣, Email: gorilla1999@hotmail.com

Corresponding Author: LIU Xinxin, Email: gorilla1999@hotmail.com

引用格式: 李玉萍, 柳欣欣, 刘江, 等. 达芬奇机器人结直肠手术加速康复外科围手术期多模式镇痛研究 [J]. 机器人外科学杂志 (中英文), 2022, 3 (4): 311-318.

Citation: LI Y P, LIU X X, LIU J, et al. Study on perioperative multimodal analgesia in Da Vinci robotic colorectal surgery under ERAS[J]. Chinese Journal of Robotic Surgery, 2022, 3 (4): 311-318.

Study on perioperative multimodal analgesia in Da Vinci robotic colorectal surgery under ERAS

LI Yuping, LIU Xinxin, LIU Jiang, JIANG Zhiwei, ZHANG Cheng, SHAO Mingyue, GONG Guanwen, WANG Gang

(General Surgery Department, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract **Objective:** To observe the postoperative analgesic and rehabilitation effect of patients underwent Da Vinci robotic colorectal surgery with perioperative multimodal analgesia under ERAS, and to explore the clinical value of nalbuphine in patients under ERAS. **Methods:** 100 patients underwent robotic colorectal surgery were randomly selected and divided into the study group and the control group. The study group was given multimodal analgesia combined with nalbuphine, non-steroidal analgesics and local infiltration anesthesia. The control group was given routine intravenous analgesia. The postoperative pain and recovery of the two group were observed. **Results:** Compared with the control group, the study group had less adverse reactions in terms of perioperative urinary retention, constipation, nausea, vomiting, dizziness, drowsiness and respiratory depression. Postoperative analgesic effect of multimodal analgesia was good, and patients in the study group achieved faster recovery with earlier off-bed time, shorter gastrointestinal ventilation and feeding time. **Conclusion:** Perioperative multimodal analgesia under ERAS is useful for patients underwent Da Vinci robotic colorectal surgery, which could achieve good analgesic effect and accelerate recovery after surgery.

Key words Multimodal analgesia; Nalbuphine; Robotic surgery; Colorectal surgery; ERAS

加速康复外科(Enhanced recovery after surgery, ERAS)是通过对手术患者实施一系列有循证医学证据的围手术期管理措施,达到术后快速康复的目的^[1]。ERAS概念最早在1997年由丹麦哥本哈根大学外科医师Kehlet H教授提出,并在1999年制定了针对结肠切除手术的具体快速康复管理方案^[2]。合理充分的镇痛是达成ERAS目标的核心手段之一。因此,术后镇痛是ERAS的重要环节,而“手术无痛”被视作ERAS的终极目标之一^[3]。疼痛治疗的发展目前已进入多模式镇痛或联合镇痛的时代,即组合不同药物或者不同方法以增强镇痛效果、减少不良反应的发生。而且,加速康复外科同样提倡多模式镇痛。

阿片类药物与非甾体抗炎药(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDS)配合使用是术后镇痛尤其是控制中重度疼痛的最常用搭配方案之一,本研究旨在进一步研究联合纳布啡

治疗内脏痛的多模式镇痛对达芬奇机器人结直肠癌根治术患者术后镇痛的疗效与副作用。在围手术期ERAS模式下,为临床工作提供更合适的术后镇痛用药方案,可以降低围术期不良反应的发生率,更好地促进患者术后康复。

1 资料与方法

1.1 研究对象

随机选择需要择期行结直肠手术的患者,入选标准:①年龄18~80岁;②ASA I~II级;③达芬奇机器人结直肠癌根治术患者,无手术禁忌证;④术前肝肾功能检查正常。排除标准:①对盐酸纳布啡或其中的组分过敏者,阿片类药物过敏史患者;②阿片类药物滥用史,长期使用阿片类药物治疗慢性疼痛史,有精神疾病史或长期应用精神类药物;③合并有消化性溃

痨病史的患者；④术中改为开腹手术者；⑤肾功能不全，存在心、肺、肾、血液系统、免疫系统等严重功能障碍。

1.2 研究设计及试验分组

研究时间历经整个围手术期，所有患者在入院时通过询问病史、常规体格检查、实验室及辅助检查等多种途径，明确术前诊断及一般状况评估。入组患者随机分为研究组（多模式镇痛组）和对照组（静脉泵镇痛组）。为排除患者个体差别对试验的影响，对两组患者的基本情况对比，如性别、BMI、性别比例、ASA 分级比例、手术方式等因素，保证两组患者的基本情况无明显差异。

研究组：术前以加速康复外科围手术期准备，术前一晚 20:00~22:00 术能 750ml，术前 2h 口服碳水化合物 375ml（术能）；手术结束前行罗哌卡因切口浸润；术后 4h 给予纳布啡 10mg（纳布啡 0.2mg/kg，8h/次，建议 8am、2pm、10pm）及氟比洛芬酯 50mg 配成 100ml 生理盐水静滴，40~50 滴/min，q12h，持续 48h。术后第 1d、第 2d 给予托烷司琼 2mg 静推。

对照组：术前常规准备同研究组；手术结束前无局部切口浸润；术后麻醉苏醒后给予镇痛泵。舒芬太尼 3 μ g/kg 和托烷司琼 6mg 配置成 100ml 镇痛泵按 2ml/h 给予，持续 48h。

研究过程中，如果在两次给药间隔期间出现剧烈疼痛，则可追加给药，并记录镇痛药物的给药方式和剂量。

1.3 观察指标

1.3.1 主要疗效指标

通过两组患者的 VAS 评分^[4]及术后不良反应的发生率评价联合纳布啡的多模式术后镇痛的疗效及安全性，详细记录疼痛评分、恶心、呕吐、嗜睡、眩晕等发生率，观察多模式镇痛的有效性及其安全性。

1.3.2 次要疗效指标

比较两组患者术后临床恢复指标，如术后排气排便时间、术后下床活动时间、术后进食时间等。详细记录胃肠通气情况及进食情况，每天活动步数（术后给患者佩戴运动手环），术后各种管道拔除时间，术后住院时间等（见表 1）。

表 1 围手术期处理方案

Table 1 Perioperative management options

项目	研究组（多模式镇痛组）	对照组（静脉泵镇痛组）
术前肠道准备	术前 2d 半流质，术前 1d 口服 1 000ml 液体（聚乙二醇电解质 PEG）进行肠道准备。	同研究组
术前禁食	术前 6h 禁食、2h 禁饮，补充糖负荷；术前 20:00~22:00 术能 750ml，术前 2h 术能 375ml。	同研究组
鼻胃减压管置放	通常不放置，在腹胀、肠梗阻等情况时放置。	同研究组
麻醉及手术	机器人手术；静吸复合麻醉，术中避免输注过量溶液。	同研究组
麻醉及术后止痛方案	联合纳布啡的多模式止痛	经静脉患者自控微量泵止痛 PCI
术后液体输注	液体总量控制在 1 000ml 以内	同研究组
早期下床活动	鼓励患者主动活动；手术当天床上翻身、坐起活动，手术后第 1d 床旁活动，以后逐渐增加。	同研究组
术后饮水、进食	早期进食、饮水。	同研究组
营养支持方案	口服营养补充剂（ONS）安素、能全素等。	同研究组

1.4 统计学方法

所有数据均采用 SPSS25.0 统计学软件进行分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

通过入选标准及排除标准, 随机选择入选 100 例择期行结直肠手术的患者进行研究, 其中研究组 50 例, 对照组 50 例。患者资料和手术方

式见表 2。两组患者一般资料及手术方式相比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 患者围手术期疼痛评分情况

研究组术后镇痛效果良好, 术后 VAS 疼痛评分均小于 2 分, 所有入组病例两次用药之间均未追加给药 (见表 3)。研究组比对照组组患者的术后疼痛评分均有显著改善 ($P < 0.01$)。

2.3 患者术后康复情况

与对照组患者相比, 研究组患者的术后排气时间、排便时间更短, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 并且研究组患者的下床活动时间、

表 2 两组结直肠癌患者临床资料与手术方式比较

Table 2 Comparison of clinical data and surgical methods between two groups of patients with colorectal cancer

指标	研究组 (n=50)	对照组 (n=50)	χ^2/t 值	P 值
ASA (I / II, 例)	12/38	16/34	0.884	0.347
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	56.51 \pm 8.510	57.09 \pm 10.184	-1.765	0.078
性别 (男 / 女, 例)	30/20	27/23	0.635	0.427
身高 ($\bar{x} \pm s$, cm)	167.5 \pm 7.072	167.7 \pm 7.119	-1.438	0.151
体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	65.106 \pm 8.856	64.85 \pm 11.01	0.779	0.436
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.17 \pm 2.76	23.45 \pm 3.72	-1.592	0.112
手术方式				>0.05
右半结肠切除	14	17		
左半结肠切除	6	5		
乙状结肠切除	4	5		
直肠全系膜切除	26	23		

表 3 两组患者术后 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of postoperative VAS scores between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	2h	6h	12h	24h	48h
研究组	4.31 \pm 0.95	3.51 \pm 1.14	3.48 \pm 0.97	2.68 \pm 0.61	1.75 \pm 0.74
对照组	1.56 \pm 0.50	0.91 \pm 0.82	1.00 \pm 0.57	0.63 \pm 0.49	0.88 \pm 0.66
t 值	15.71	12.065	18.537	17.687	6.021
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

进食时间更短 ($P<0.01$)，见表4。术后两组患者的活动量（运动步数）相比，研究组明显大于对照组，差异具有统计学意义 ($P<0.05$)，见表5。

2.4 围手术期不良反应记录

所有患者均耐受本研究设计的围手术期方案，观察期间患者出现恶心、呕吐、眩晕、嗜睡、尿潴留等不良反应的总体发生率不高（见表6）。两组患者术后发生眩晕 ($P=0.504$)、嗜睡 ($P=0.307$) 及尿潴留 ($P=0.168$) 等不良反应情况比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与对照组相比，研究组患者发生恶心呕吐的不良反应更少，差异具有统计学意义 ($P=0.026$)。

3 讨论

目前本科室针对结直肠癌患者通常采用机器人结直肠癌根治术进行治疗，该手术具有创伤小、术后恢复快的优点^[5]。但进行机器人结直肠癌根治术的患者，在术后仍会出现不同程度的疼痛，这会影响患者术后康复。术后镇痛不足对患者危害极大：①疼痛所致的免疫抑制会导致伤口愈合延缓、恢复时间延长、术后感染风险增加等；②影响患者心理健康，如增加焦虑和抑郁风险；③影响早期活动，延迟下床时间，增加静脉血栓栓塞风险；④影响肠功能恢复，最终会延长住院时间，增加再入院风险^[6]。相反，

表4 两组患者术后恢复时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of postoperative recovery time between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	排气时间 (h)	排便时间 (h)	下床活动时间 (h)	进食时间 (h)
研究组	47.03 ± 19.01	53.76 ± 30.99	22.25 ± 5.23	25.31 ± 4.90
对照组	33.05 ± 29.07	37.63 ± 30.96	17.08 ± 5.12	17.12 ± 4.53
t值	-2.202	-2.018	-3.869	-6.722
P值	0.032	0.048	0.000	0.000

表5 两组患者手术前后运动步数比较 (千步)

Table 5 Comparison of exercise steps before and after surgery between the two groups (in Thousand)

组别	术前 2d	术前 1d	手术当日	术后 1d	术后第 2d	术后第 3d
研究组	5.28 ± 0.86	5.30 ± 0.98	0.02 ± 0.76	0.23 ± 1.85	0.54 ± 1.56	1.01 ± 1.17
对照组	5.23 ± 0.80	5.25 ± 0.94	0.07 ± 1.70	0.81 ± 1.54	1.26 ± 1.27	2.58 ± 1.53
P值	0.673	0.787	0.100	0.024	0.035	0.032

表6 两组患者术后不良反应比较

Table 6 Comparison of postoperative adverse reaction between the two groups

组别	恶心呕吐	眩晕	嗜睡	尿潴留
对照组	7	6	3	4
研究组	1	4	1	1
χ^2 值	4.89	0.444	1.041	1.894
P值	0.026	0.504	0.307	0.168

良好的术后镇痛可提高患者生活质量，缓解紧张和焦虑，且可提高早期进食、早期活动等依从性，加快机体机能恢复^[7]。

包括结肠癌根治术在内的腹部外科手术，术后疼痛主要来源于三个方面：术后切口疼痛，术后炎性介质的释放导致的中枢和外周痛觉神经敏感疼痛，术后内脏痛。

术后切口疼痛：大多数手术患者术后存在中重度疼痛，其中切口疼痛的强度和发生率占重要地位^[8]。在手术切口行局麻药浸润是近年来针对切口疼痛常用的术后镇痛方法，操作简便易学。这种方法可使药物在局部有最大的浓度，并降低全身毒性^[9]。罗哌卡因是一种长效的酰胺类局麻药，起效快、作用时间长、毒性低、效果确切，在切口镇痛的研究中被证实是十分有效的^[10]。

炎性介质释放导致的疼痛：有研究表明术后疼痛的主要机制是手术造成的直接伤害性刺激，以及炎性介质的释放导致的中枢和外周痛觉神经敏感^[11]。NSAIDs 由于具备抗炎镇痛、运动镇痛、靶向镇痛的优点，是现今多模式镇痛的基础用药。近年来几项新的临床试验认为 COX-2 抑制剂可有效缓解各种手术后疼痛，在术后疼痛治疗中疗效明显^[12-13]。

内脏痛：胃肠术后疼痛除了以上两种疼痛机制外，还有继发于胃肠切除后的腹内损伤引起的内脏痛以及由气腹造成的腹壁扩张或膈下刺激引起的疼痛等。Gupta A 等^[14]认为，术后疼痛以内脏痛为主，疼痛强度在术后的第一个 24h 后可迅速减轻。大多数的阿片类药物因不激动 κ 受体而不能很好地抑制内脏痛，而以激动内脏 κ 受体为主的药物可有效减轻手术导致的内脏痛^[15-16]，且相对较少引起肠麻痹及术后恶心、呕吐。纳布啡（商品名：瑞静）是 κ 受体完全激动药物，具有 μ 阿片受体部分拮抗作用，镇

痛效果强，镇痛起效快（2~3min）、镇痛时间持久（3~6h）^[16]。减少阿片类药物引起的恶心、呕吐等不适^[17-18]，有利于促进术后胃肠功能更早的恢复，有助于患者更快的进饮、进食^[19]。

多模式镇痛机制复杂，环节多，没有一种药物可以作用在所有位点，将作用机制不同的药物组合在一起，发挥其镇痛的协同或相加作用，可以提高对药物的耐受性，降低单一用药的剂量和不良反应^[20]。目前推荐的联合应用包括弱阿片类药物与选择性 COX-2 抑制剂、非选择性 NSAIDs 或对乙酰氨基酚等联合使用，也可选择镇痛方法的联合应用（如在全身应用 NSAIDs 和阿片类药物的同时使用局麻药实施神经阻滞^[21]）。

本研究中的研究组正是针对腹部外科手术术后疼痛，采取罗哌卡因（针对切口痛）、凯纷（针对炎性痛）和纳布啡（针对内脏痛）联合用药的多模式镇痛方式。研究表明，该方案应用于围手术期术后镇痛效果良好，副作用小，能更好地促进患者术后康复。作为阿片受体部分激动剂，针对内脏 κ 受体的纳布啡与常规阿片类药物相比，其不良反应总发生率更小，安全性更高。纳布啡能改善恶心、呕吐^[22-23]，稳定血液中皮质醇水平降低术中应激反应^[24]，逆转硬膜外吗啡所导致的尿潴留^[25]。纳布啡还表现出镇静作用^[26-27]，对呼吸抑制作用较轻微，有封顶效应^[28]。对心血管系统的作用影响也比吗啡弱^[29]，对动脉压的影响小^[30]，血流动力学更易维持稳定^[31]。相关研究表明，在结肠癌根治术后静脉自控镇痛的应用中，相较于吗啡而言，纳布啡疗效显著，不良反应发生率低，安全性高^[32]。

ERAS 旨在减少手术患者的生理及心理的创伤应激，尽量减轻手术对患者的机能损伤，促进其机能恢复，最终达到快速康复的目的^[1]。

2007年在黎介寿院士的倡导下，本团队在国内率先开展了胃肠手术方面的加速康复外科研究^[33-35]，得到了很好的临床应用效果。随着ERAS的广泛应用及推广，目前多个ERAS操作指南或共识均已制定及发布^[15]。ERAS围手术期的各种优化措施也在经历不断变化和改进，2018年本科室团队与加速康复外科鼻祖Kehlet H教授共同在*Annals of Surgery*杂志上发表了研究^[36]，阐明ERAS无需过多的措施，强调多模式止痛、早期进食、早期下床活动、摆脱鼻胃管、合理化输液、微创手术等六大关键措施。术后多模式镇痛是ERAS的核心措施。本研究所使用的多模式镇痛方案是本研究团队多年临床探索及经验总结的结果，从理论及实践上均证实该方案应用于围手术期术后镇痛效果良好、实施方便、副作用较小，可很好地促进患者术后快速康复。加速康复外科既是一个崭新的理念，更是一个需要学者们不断努力探索的临床实践，本团队正努力实现黎介寿院士倡导的“无痛、无应激、无并发症，疗效更好”的外科理想，以更好地服务广大患者。

参考文献

- [1] Steenhagen E. Enhanced recovery after surgery: it's time to change practice! [J]. *Nutrition in Clinical Practice*, 2016, 31(1): 18-29.
- [2] Kehlet H, Mogensen T. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme [J]. *The British Journal of Surgery*, 1999, 86(2): 227-230.
- [3] Kehlet H, Slim K. The future of fast-track surgery [J]. *The British Journal of Surgery*, 2012, 99(8): 1025-1026.
- [4] Jensen M P, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods [J]. *Pain*, 1986, 27(1): 117-126.
- [5] 刘正, 刘骞. 微创技术在结直肠肿瘤外科手术中的应用与展望 [J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(11): 464-466.
- [6] Oderda G. Challenges in the management of acute postsurgical pain [J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 32(9 Suppl): 6s-11s.
- [7] 江志伟, 黎介寿. 加速康复外科的现状与展望 [J]. *浙江医学*, 2016, 38(1): 9-10, 25.
- [8] 董晓西, 金周晟, 夏芳芳, 等. 肋缘下腹横肌平面阻滞对胆道手术患者术后镇痛效果的影响 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2011, 23(2): 120-122.
- [9] Montazeri K, Okhovat A, Honarmand A, et al. Preincisional infiltration of tonsils with dexamethasone dose not reduce posttonsillectomy vomiting and pain in children [J]. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 2009, 3(2): 53-56.
- [10] Papagiannopoulou P, Argiriadou H, Georgiou M, et al. Preincisional local infiltration of levobupivacaine vs ropivacaine for pain control after laparoscopic cholecystectomy [J]. *Surgical Endoscopy*, 2003, 17(12): 1961-1964.
- [11] Ji R R, Kohno T, Moore K A, et al. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? [J]. *Trends in Neurosciences*, 2003, 26(12): 696-705.
- [12] Luscombe K S, McDonnell N J, Muchatutan A, et al. A randomised comparison of parecoxib versus placebo for pain management following minor day stay gynaecological surgery [J]. *Anaesthesia and Intensive Care*, 2010, 38(1): 141-148.
- [13] Langford R M, Joshi G P, Gan T J, et al. Reduction in opioid-related adverse events and improvement in function with parecoxib followed by valdecoxib treatment after non-cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial [J]. *Clinical Drug Investigation*, 2009, 29(9): 577-690.
- [14] Gupta A, Thorn S E, Axelsson K, et al. Postoperative pain relief using intermittent injections of 0.5% ropivacaine through a catheter after laparoscopic cholecystectomy [J]. *Anesthesia and Analgesia*, 2002, 95(2): 450-456.
- [15] 陈凛, 陈亚进, 董海龙, 等. 加速康复外科中国专家共识及路径管理指南 (2018版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(1): 1-20.
- [16] Arnould J F, Pinaud M. Pharmacology of nalbuphine

- [J]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*, 1992, 11(2): 221–228.
- [17] Parker R K, Holtmann B, White P F. Patient-controlled epidural analgesia: interactions between nalbuphine and hydromorphone [J]. *Anesthesia and Analgesia*, 1997, 84(4): 757–763.
- [18] Teter K A, Viellion G, Keating E M. Patient controlled analgesia and GI dysfunction [J]. *Orthopedic Nursing*, 1990, 9(4): 51–56.
- [19] Malinovsky J M, Lepage J Y, Karam G, et al. Nalbuphine reverses urinary effects of epidural morphine: a case report [J]. *Journal of Clinical Anesthesia*, 2002, 14(7): 535–538.
- [20] Elvir-Lazo O L, White P F. The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery [J]. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 2010, 23(6): 697–703.
- [21] 徐建国, 吴新民, 罗爱伦, 等. 成人术后疼痛处理专家共识 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2010, 26(3): 190–196.
- [22] Zsigmond E K, Winnie A P, Raza S M, et al. Nalbuphine as an analgesic component in balanced anesthesia for cardiac surgery [J]. *Anesthesia and Analgesia*, 1987, 66(11): 1155–1164.
- [23] Cohen S E, Ratner E F, Kreitzman T R, et al. Nalbuphine is better than naloxone for treatment of side effects after epidural morphine [J]. *Anesthesia and Analgesia*, 1992, 75(5): 747–752.
- [24] Woods M P, Rayburn W F, Mcintosh D G, et al. Nalbuphine after major gynecologic surgery. Comparison of patient-controlled analgesia and intramuscular injections [J]. *The Journal of Reproductive Medicine*, 1991, 36(9): 647–650.
- [25] Mattia C, DI Bussolo E, Coluzzi F. Non-analgesic effects of opioids: the interaction of opioids with bone and joints [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2012, 18(37): 6005–6009.
- [26] Graham J L, Mccaughey W, Bell P F. Nalbuphine and pentazocine in an opioid-benzodiazepine sedative technique: a double-blind comparison [J]. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 1988, 70(4): 200–204.
- [27] Sury M R, Cole P V. Nalbuphine combined with midazolam for outpatient sedation. An assessment of safety in volunteers [J]. *Anaesthesia*, 1988, 43(4): 281–284.
- [28] Schultz-Machata A M, becke K, Weiss M. Nalbuphine in pediatric anesthesia [J]. *Der Anaesthesist*, 2014, 63(2): 135–143.
- [29] Bressolle F, Khier S, Rochette A, et al. Population pharmacokinetics of nalbuphine after surgery in children [J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2011, 106(4): 558–565.
- [30] Miller R R. Evaluation of nalbuphine hydrochloride [J]. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1980, 37(7): 942–949.
- [31] 刘韶华, 万有栋, 罗永刚, 等. 纳布啡用于 ICU 患者镇痛的有效性和安全性 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(5): 471–476.
- [32] JIANG Q, ZHANG R F, LIU T. Effect of nalbuphine on patient controlled intravenous analgesia after radical resection of colon cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(3): 2533–2538.
- [33] 江志伟, 黎介寿, 汪志明, 等. 胃癌患者应用加速康复外科治疗的安全性及有效性研究 [J]. *中华外科杂志*, 2007, 45(19): 1314–1317.
- [34] 柳欣欣, 江志伟, 汪志明, 等. 加速康复外科在结直肠癌手术患者的应用研究 [J]. *肠外与肠内营养*, 2007, 14(4): 205–208.
- [35] LIU X X, JIANG Z W, WANG Z M, et al. Multimodal optimization of surgical care shows beneficial outcome in gastrectomy surgery [J]. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2010, 34(3): 313–321.
- [36] LI Y, JIANG Z W, Henrik K, et al. Is an extensive ERAS program able to bring a better outcome in contrast with standard eras program for laparoscopic colorectal cancer surgery? [J]. *Annals of Surgery*, 2019, 269(3): e35–e36