

· 论著 · 一次研究 ·

口服普瑞巴林对胸腔镜手术患者术后睡眠的影响



刘泓妍¹, 王清峰¹, 刘郁莹¹, 张丽¹, 徐祇彪¹, 赵林林^{1, 2}

1. 徐州医科大学麻醉学院 (江苏徐州 221004)

2. 徐州医科大学附属医院麻醉科 (江苏徐州 221002)

【摘要】目的 观察术后口服普瑞巴林对电视辅助胸腔镜手术 (VATS) 患者术后睡眠的影响。**方法** 择期全麻下行 VATS 的患者 120 例, 随机分为 75 mg 普瑞巴林组 (A 组)、150 mg 普瑞巴林组 (B 组) 和安慰剂组 (C 组), 每组 40 例。于手术当晚、术后第 1 天和第 2 天早晚, 3 组患者分别口服普瑞巴林 1 粒和形状气味相同的安慰剂 1 粒、普瑞巴林 2 粒以及安慰剂 2 粒。手术当晚采用雅典失眠量表 (AIS) 评估患者术后睡眠障碍 (PSD) 发生率, 采用 St. Mary's 医院睡眠问卷 (SMH) 评估患者术前至术后第 2 天的每夜睡眠质量, 术前 1 d、术后 7 d 和 1 个月, 采用匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 评估患者术前和术后的睡眠情况, 采用数字疼痛评分 (NRS) 评估患者术后切口和肩部疼痛; 记录补救镇痛情况、术后 72 h 内不良反应的发生情况以及患者满意度评分。**结果** A、B、C 组患者 PSD 发生率分别为 45.0%, 42.5%, 72.5%; A 组、B 组均明显低于 C 组 (分别与 C 组两两比较, $P < 0.0167$)。术后 3 d, A 组、B 组 SMH 评分明显高于 C 组 (分别与 C 组两两比较, $P < 0.0167$)。术后第 1、第 2 天, A、B 两组切口处 NRS 评分和术后补救镇痛发生率显著低于 C 组 (分别与 C 组两两比较, $P < 0.0167$); 其余时间点, 3 组患者切口处和肩部疼痛评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。A 组、B 组术后患者满意度评分明显高于 C 组 ($P < 0.01$)。B 组头晕发生率明显高于 A、C 两组 ($P < 0.0167$)。**结论** VATS 术后连续 3 d 口服普瑞巴林可降低患者 PSD 发生率, 改善睡眠质量, 但 150 mg 普瑞巴林可能增加头晕发生率。

【关键词】 普瑞巴林; 术后睡眠障碍; 胸腔镜手术; 肺癌

Effect of oral pregabalin on postoperative sleep of patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery

LIU Hongyan¹, WANG Qingfeng¹, LIU Yuyun¹, ZHANG Li¹, XU Zhibiao¹, ZHAO Linlin^{1,2}

1. School of Anesthesiology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China

2. Department of Anesthesiology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Corresponding author: ZHAO Linlin, Email: lin1675@163.com

【Abstract】Objective To explore the effect of pregabalin on sleep of patients after video-assisted thoracic surgery (VATS). **Methods** 120 cases of patients undergoing VATS under general anesthesia were randomly divided into 75 mg pregabalin group (group A), 150 mg

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202402011

通信作者: 赵林林, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: lin1675@163.com

pregabalin group (group B), and placebo group (group C), with 40 patients in each group. On the night of the operation, the morning and evening of the first day and the second day after the operation, the patients in the three groups were given one tablet of pregabalin (75 mg), one tablet of placebo with the same shape and smell, two tablets of pregabalin (150 mg) and two tablets of placebo with the same shape and smell respectively. Athens insomnia scale (AIS) was used to evaluate the incidence of postoperative sleep disturbance (PSD) on the night of operation, and the patients' sleep quality every night from one night before operation to the 2nd day after operation was assessed using the St. Mary's Hospital sleep questionnaire (SMH). Pittsburgh sleep quality index (PSQI) was used to evaluate the patients' sleep quality one day before the operation, 7 days after operation, and 1 month after the operation. The digital rating scale (NRS) was used to evaluate the patients' pain at the incision and the surgical side. The remedial analgesia, incidence of adverse events in the 72 h postoperative period, and patient satisfaction score were recorded. **Results** The incidence of PSD in group A, group B and group C was 45.0%, 42.5% and 72.5%, respectively, the incidence of group A and group B was significantly lower than in group C (group A, B and C compared in pairs, $P < 0.0167$). The SMH scores in group A and group B were significantly higher than in group C on the day of operation, the first day and the second day after operation (group A, B and C compared in pairs, $P < 0.0167$). The incidence of NRS scores in groups A and B at the incision and postoperative remedial analgesia was significantly lower than in group C on postoperative day 1 and postoperative day 2 (group A, B and C compared in pairs, $P < 0.0167$). There was no statistically significant difference in the pain scores at the incision and shoulder among the three groups at the remaining time points. The postoperative patient satisfaction scores were significantly higher in group A and group B than in group C ($P < 0.01$). The incidence of dizziness in group B was significantly higher than in the other two groups ($P < 0.0167$). **Conclusion** Oral administration of pregabalin (75 mg/150 mg) for 3 days after VATS can reduce the incidence of PSD and improve the quality of sleep that night, but oral administration of 150 mg pregabalin may increase the incidence of dizziness.

【Keywords】 Pregabalin; Postoperative sleep disturbance; Video-assisted thoracic surgery; Lung cancer

术后睡眠障碍 (postoperative sleep disturbance, PSD) 是术后普遍发生的并发症之一, 可以睡眠剥夺、昼夜节律紊乱和结构异常的形式出现, 有研究^[1]表明其发生率高达 69.7%。电视辅助胸腔镜手术 (video-assisted thoracic surgery, VATS) 患者术后由于环境改变、手术打击、切口疼痛、引流管刺激等引起不同程度的 PSD, 常导致患者康复延迟、认知功能损伤、疼痛敏感和心血管事件发生等不良后果。但目前还没有关于 PSD 预防药物的研究^[2]。

普瑞巴林是新型 γ 氨基丁酸受体拮抗剂, 与中枢神经系统中电压门控钙通道的 $\alpha 2-\delta$ 亚基结合, 能阻断电压依赖性钙通道, 减少兴奋性神经递质的释放, 具有镇痛、抗癫痫和抗焦虑活性^[1, 3]。有研究^[4-5]表明, 普瑞巴林对睡眠有直接作用, 可改

善非手术患者睡眠潜伏期和睡眠开始后的失眠, 延长深度睡眠时间, 对神经性疼痛、纤维肌痛、不宁腿综合征、部分发作性癫痫发作和一般性焦虑障碍等疾病相关的睡眠障碍均有积极作用^[6-7]。已有研究^[8-10]表明术前单剂或联合术后口服普瑞巴林可减轻术后疼痛, 改善术后睡眠, 普瑞巴林给药后 1 h 内达到血浆峰浓度。但术前口服普瑞巴林是否增加不良反应 (头晕、嗜睡等) 的发生率尚不可知, 且关于围手术期最有可能影响睡眠质量的普瑞巴林使用剂量、服用时间和时机尚无共识。本研究设计前瞻性随机对照试验, 观察全身麻醉 VATS 患者在术后连续 3 d 口服不同剂量普瑞巴林对睡眠质量的影响, 旨在为普瑞巴林在临床实践中的应用提供更为科学、具体的参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

预试验结果显示, VATS 患者 PSD 发生率约为 70%。根据既往文献资料^[11], 认为发生率下降 30% 具有临床意义。检验效能取 80%, $\alpha=0.05$, 使用 PASS 15.0 软件计算样本量为每组 36 例, 考虑 10% 的脱落率, 得出每组患者需要 40 例, 总样本量为 120 例。

本研究采用单中心、前瞻性、双盲、随机、安慰剂对照试验, 获得徐州医科大学附属医院伦理委员会批准(伦理批件编号: XYFY2023-KL092-01), 受试者均签署知情同意书。选取 2023 年 6—10 月于徐州医科大学附属医院行择期全身麻醉 VATS 的患者 120 例。

纳入标准: ①研究对象为年龄 18~65 岁; ②美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)麻醉分级 I~II 级; ③拟行择期全身麻醉 VATS(肺叶切除术、肺楔形切除术)的患者。排除标准: 单侧全肺切除; 术前存在睡眠障碍[匹兹堡睡眠质量指数评分(Pittsburgh sleep quality index, PSQI) > 5 分]; 存在焦虑或抑郁倾向; 服用镇静剂、抗抑郁药 > 3 个月; 对普瑞巴林过敏者; 术前肝肾功能异常者; 有药物和酒精依赖; 无法正常交流: 听力障碍、语言理解障碍、精神疾病等; 不能理解量表内容、拒绝参与。剔除标准: 由胸腔镜手术转为开放手术者; 因严重的术后并发症(入住重症监护病房等)导致术后住院时间延长者; 试验过程中主动要求退出试验者。

1.2 干预方法

通过计算机生成的随机数字表将患者分为 A、B、C 3 组, 每组 40 例。使用不透明的密封信封实现分配隐藏。本试验为双盲试验, 设盲对象为患者、手术人员与术后评估人员。实施人员不设盲, 但不会参与术后护理和评估。同时为每位受试者准备“应急信件”, 内有具体分组信息, 与药物编号一一对应, 用于研究过程中的“紧急揭盲”。一旦出现紧急状况, 研究者拆阅对应的应急信件, 对该受试者进行“紧急揭盲”, 并采取必要措施保证受试者的安全。应急信件一旦被拆阅, 该受试者将作为脱落病例处理。

所有患者术前常规禁食、禁饮, 入室后开

放外周静脉通道, 监护仪(型号: Model No. USE1503A, 钰纬科技开发股份有限公司)监测心电图、有创动脉血压、脉氧饱和度(SpO_2)、呼气末二氧化碳($P_{ET}CO_2$)、体温等。采用相同的诱导方案(咪达唑仑 $0.05\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、依托咪酯 $0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、舒芬太尼 $0.5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、罗库溴铵 $0.6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)进行麻醉诱导, 选择合适的双腔管气管插管, 纤支镜定位。单肺通气, 潮气量 $5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$, 吸呼比 1:1.5, 通气频率 12 次/min, 维持 $P_{ET}CO_2$ 35~45 mmHg。麻醉维持采用静吸复合麻醉: 吸入 1.0% 七氟烷, 丙泊酚 $2\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, 瑞芬太尼 $4\sim 18\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。术中所有患者均由外科医生进行肋间神经阻滞(罗哌卡因复合利多卡因)。

手术结束前均给予氟比洛芬酯 50 mg 镇痛。将患者转运至麻醉恢复室等待苏醒拔管, 予新斯的明 $0.02\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, iv 和阿托品 $0.01\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, iv 拮抗残余肌松; 氟马西尼 0.5 mg 拮抗苯二氮草类药物, 符合拔管指征后拔除双腔管。

所有患者均使用术后镇痛泵, 镇痛方案: 舒芬太尼 $2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、地佐辛 $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、托烷司琼 6 mg, 0.9% 氯化钠注射液稀释至 100 mL。若静息状态下患者疼痛数字评分(numerical rating scale, NRS) ≥ 4 分, 或患者主动要求追加镇痛, 视为镇痛不充分, 静脉注射地佐辛 5 mg 补救镇痛。若出现 III 级及以上恶心、呕吐则给予甲氧氯普胺 10 mg。

于手术当晚、术后第 1 天和第 2 天早晚, 3 组患者按如下方案给药: A 组: 口服普瑞巴林胶囊[齐鲁制药(海南)有限公司, 规格: 75 mg, 批号: 20240927]1 粒(75 mg)和形状气味相同的安慰剂(浙江省浦江县恩尔康胶囊有限公司)1 粒; B 组: 口服普瑞巴林胶囊[齐鲁制药(海南)有限公司, 规格: 75 mg, 批号: 20240927]2 粒; C 组: 口服形状气味相同的安慰剂(浙江省浦江县恩尔康胶囊有限公司)2 粒。

1.3 结果测量

术后睡眠质量采用雅典失眠量表(Athens insomnia scale, AIS)、St.Mary's 医院睡眠问卷(St. Mary's Hospital sleep questionnaire, SMH)评分和 PSQI 评分进行评价。采用 NRS 评估术后疼痛。AIS 是一份自我评估的心理测量问卷, 根据国际疾病和相关健康问题统计分类标准(第 10 修

订版)来量化睡眠困难,包括8个项目:夜间醒来、睡眠诱导、最终觉醒、总睡眠时间、睡眠质量、幸福感、功能能力和白天嗜睡,评分范围为0~24分,总分 ≥ 6 分诊断为失眠^[12]。SMH能评估住院期间的睡眠质量,从睡眠障碍、睡眠时长、夜间醒来次数、睡眠深度、睡眠满意度、日间清醒度五个维度系统分析单次睡眠质量,总分28分,分数越高表示睡眠质量越好^[13]。PSQI由18个条目组成,评分范围0~21分,分数越高表明睡眠质量越差^[14]。采用Likert 10分量表进行病房环境与患者的麻醉满意度评分,评价标准:极度满意(10分)、非常满意(9分)、满意(8分)、稍微满意(7分)、有些满意(6分)、一般(5分)、有些不满意(4分)、稍微不满意(3分)、不满意(2分)、非常不满意(1分)。

主要指标:手术当晚PSD发生率(根据以往研究结果,以AIS ≥ 6 分表明患者存在PSD)。

次要指标:术后连续3晚的SMH评分;术后第7天和术后1个月时的PSQI评分;术后连续3d、术后第7天和术后1个月时患者术侧肩部、切口处NRS评分;补救镇痛情况;患者满意度(1~10分);术后72h内恶心呕吐、头晕

头痛、嗜睡和呼吸抑制等所有使用药物导致的不良反应发生率。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行数据分析。使用Kolmogorov-Smirnov检验计量资料是否服从正态分布,Levene检验评估方差齐性。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,并进行两两比较,方差齐采用LSD检验,方差不齐则用Dunnnett-t检验;组内各时点比较采用重复测量数据方差分析。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Kruskal-Wails H秩和检验。计数资料用频数(率)表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法比较。所有分析均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$;当总体比较有差异时,两两比较使用Bonferroni法,检验水准为 $\alpha'=0.05/3=0.0167$ 。

2 结果

2023年6—10月本试验共纳入120个病例,每组40例,均顺利完成试验,无脱落或剔除。病例筛选流程图见图1。

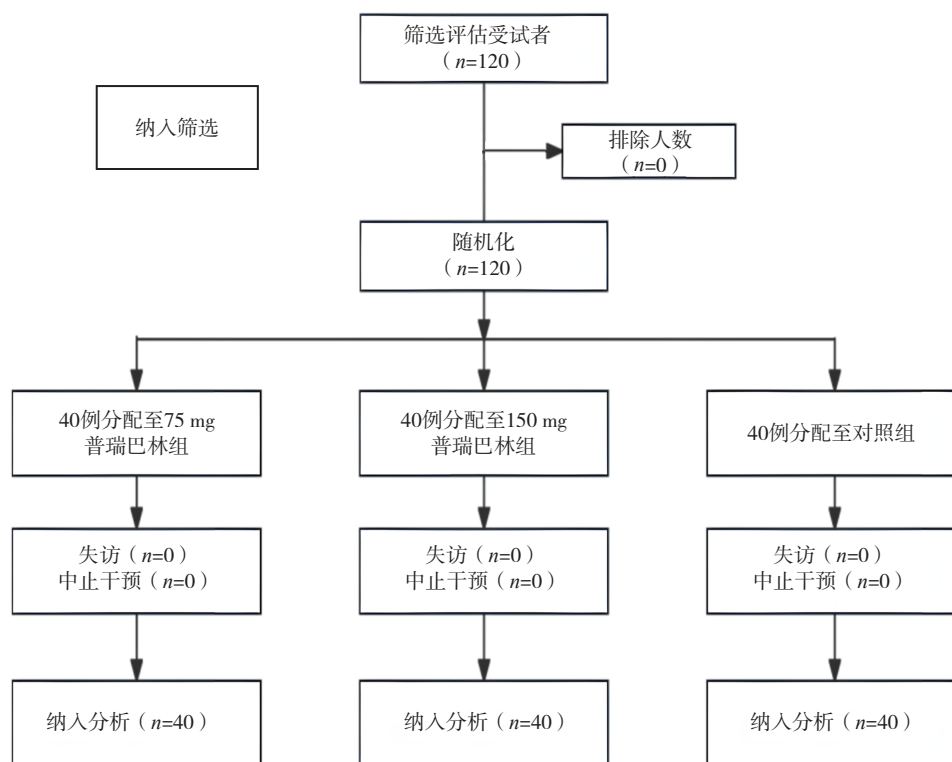


图1 基于CONSORT声明的病例筛选流程图

Figure 1. Flowchart of patient screening based on CONSORT statement

注: CONSORT: 临床试验报告统一标准。

2.1 一般资料比较

3组患者在性别、年龄、身体质量指数(BMI)、ASA 分级、手术类型、术侧、手术时间, 以及术前焦虑抑郁评分、PSQI、SMH 评分及病房环境满意度(1~10分)等方面差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表1。3组患者的手术或麻醉时长、舒芬太尼、瑞芬太尼用量及各个时间点[入手术室时(T0)、单肺通气10 min(T1)、切皮后15 min(T2)、缝皮时(T3)]的各项生命体征[平均动脉压(MAP)、心率(HR)、SpO₂]比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表2。

2.2 PSD发生率比较

手术当晚, A组、B组、C组患者的PSD发生率分别为45.0%, 42.5%, 72.5%, A组和B组PSD发生率均低于C组(A、B组分别与C组两两比较, $P < 0.0167$), A、B两组发生率差异

无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.3 术后PSQI评分、SMH评分及患者满意度比较

3组术后第7天、术后1个月时PSQI评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

手术当天、术后第1天和术后第2天, A组、B组患者SMH评分均明显高于C组(A、B组分别与C组两两比较, $P < 0.0167$), A组与B组间差异无统计学意义($P > 0.05$); 3组SMH评分于手术当天降至最低, 术后第1天和术后第2天患者SMH评分开始上升, 但仍显著低于术前($P < 0.05$), 见表3。不同时点3组SMH评分变化见图2, C组下降和上升幅度最大, B组上升幅度和下降幅度最小。

术后A组、B组患者满意度评分明显高于C组($P < 0.0167$), 见表3。

表1 3组患者术前一般资料比较[$\bar{x} \pm s$, $n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$, $n=40$]

Table 1. Comparison of preoperative general information of patients in 3 groups

[$\bar{x} \pm s$, $n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$, $n=40$]

变量	A组	B组	C组	$F/H/\chi^2$	P
年龄(岁)	52.95 ± 6.34	51.98 ± 7.52	53.03 ± 6.32	0.30	0.741
性别				0.28	0.868
男	14 (35.0)	16 (40.0)	16 (40.0)		
女	26 (65.0)	24 (60.0)	24 (60.0)		
BMI (kg · m ⁻²)	24.36 ± 2.43	24.30 ± 2.45	24.56 ± 2.32	0.13	0.882
ASA				4.83	0.089
I级	5 (12.5)	7 (17.5)	1 (2.5)		
II级	35 (87.5)	33 (82.5)	39 (97.5)		
术侧				2.71	0.258
右	27 (67.5)	25 (62.5)	20 (50.0)		
左	13 (32.5)	15 (37.5)	20 (50.0)		
手术方式				3.45	0.178
肺叶切	31 (77.5)	34 (85.0)	27 (67.5)		
肺楔形切	9 (22.5)	6 (15.0)	13 (32.5)		
手术时间				4.25	0.373
上午	10 (25.0)	11 (27.5)	17 (42.5)		
下午	24 (60.0)	22 (55.0)	20 (50.0)		
晚上	6 (15.0)	7 (17.5)	3 (7.5)		
PSQI评分	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)	2.29	0.826
SAS评分	30.00 (28.00, 33.00)	31.00 (29.00, 35.00)	32.00 (28.00, 34.00)	1.64	0.440
SDS评分	33.00 (30.00, 35.25)	33.00 (30.25, 38.00)	33.00 (30.00, 33.00)	4.72	0.094
SMH评分	24.55 ± 1.38	24.53 ± 1.41	24.45 ± 1.06	0.07	0.937
病房环境满意度	6.13 ± 0.97	6.10 ± 1.03	6.00 ± 0.99	0.18	0.800

注: PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数; SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表; SMH: St.Mary's医院睡眠问卷。

表2 3组患者术中资料比较 $[\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75}), n=40]$

Table 2. Comparison of intra-operative data of patients in 3 groups $[\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75}), n=40]$

变量	A组	B组	C组	F/H	P
麻醉时长 (min)	141.74 ± 29.91	141.88 ± 31.22	131.75 ± 27.73	1.52	0.225
手术时间 (min)	118.38 ± 31.04	116.50 ± 32.01	103.63 ± 29.94	2.68	0.073
舒芬太尼用量 (μg)	35.00 (32.75, 40.00)	35.00 (35.00, 40.00)	39.00 (35.00, 40.00)	0.79	0.675
瑞芬太尼用量 (mg)	1.60 (1.40, 1.90)	1.60 (1.50, 1.90)	1.45 (1.20, 1.80)	4.52	0.105
MAP (mmHg)					
T0	90.00 (86.00, 96.00)	93.00 (85.50, 99.00)	92.00 (86.00, 98.00)	1.03	0.554
T1	80.00 (76.75, 85.25)	82.50 (78.00, 87.00)	82.00 (76.00, 87.10)	0.68	0.713
T2	77.00 (74.50, 81.00)	81.00 (75.00, 89.00)	80.00 (76.00, 85.75)	3.52	0.172
T3	78.00 (76.00, 84.00)	78.50 (75.25, 85.00)	81.50 (77.00, 86.75)	1.51	0.469
HR (次/min)					
T0	74.00 (68.00, 80.00)	72.00 (70.00, 76.00)	72.00 (67.00, 77.00)	1.34	0.512
T1	67.00 (62.00, 72.00)	64.50 (62.00, 67.00)	63.00 (60.00, 69.00)	3.60	0.165
T2	65.50 (62.00, 70.50)	63.00 (59.00, 66.00)	64.00 (58.00, 68.00)	4.75	0.093
T3	66.00 (61.75, 69.25)	65.00 (60.00, 69.50)	63.00 (60.25, 68.00)	1.13	0.570
SpO ₂ (%)					
T0	98.00 (98.00, 99.00)	98.00 (98.00, 99.00)	99.00 (98.00, 98.75)	4.63	0.099
T1	99.00 (98.00, 99.00)	99.00 (98.00, 100.00)	99.00 (98.00, 99.00)	0.97	0.615
T2	99.00 (98.00, 99.00)	99.00 (98.00, 100.00)	99.00 (98.00, 99.00)	3.43	0.180
T3	99.00 (98.00, 100.00)	99.00 (98.00, 99.75)	99.00 (98.00, 99.00)	1.45	0.483

注: T0: 入手术室时; T1: 单肺通气10 min; T2: 切皮后15 min; T3: 缝皮时。

表3 3组患者各时点SMH和PSQI评分以及PSD发生率、满意度比较

$[\bar{x} \pm s, n(\%), M(P_{25}, P_{75}), n=40]$

Table 3. Comparison of sleep at various time points of patients in 3 groups

$[\bar{x} \pm s, n(\%), M(P_{25}, P_{75}), n=40]$

评价指标	A组	B组	C组	F/H/ χ^2	P
发生PSD	18 (45.0) ^c	17 (42.5) ^c	29 (72.5)	8.91	0.012
SMH评分					
术前	24.55 ± 1.38	24.53 ± 1.41	24.45 ± 1.06	0.07	0.937
手术当天	21.18 ± 2.49 ^{cs}	21.40 ± 2.84 ^{cs}	18.78 ± 3.04 ^s	10.79	<0.01
术后第1天	22.15 ± 1.51 ^{cs}	22.48 ± 1.57 ^{cs}	21.08 ± 1.79 ^s	8.11	0.002
术后第2天	22.98 ± 1.25 ^{cs}	23.53 ± 1.48 ^{cs}	22.38 ± 1.71 ^s	5.95	0.015
PSQI评分					
术后第7天	5.00 (5.00, 6.75)	5.50 (4.00, 6.00)	6.00 (5.00, 7.00)	0.68	0.711
术后1个月	5.00 (5.00, 6.00)	5.00 (5.00, 6.00)	5.00 (5.00, 6.00)	1.84	0.399
患者满意度	6.75 ± 0.98 ^c	6.93 ± 1.10 ^c	5.78 ± 1.29	12.04	<0.01

注: ^c表示与C组比较, $P < 0.0167$; ^s表示与本组术前比较, $P < 0.05$ 。

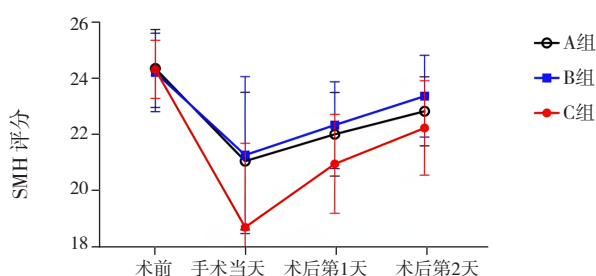


图2 3组患者不同时点SMH评分变化

Figure 2. Changes of SMH scores at different time points of patients in 3 group

2.4 NRS评分及术后镇痛比较

3组各个时间点的NRS评分与补救镇痛发生情况见表4。手术当天,3组患者切口处及同侧肩部NRS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后第1天和术后第2天,A组、B组切口处NRS评分均显著低于C组(A、B组分别与C组

两两比较, $P<0.0167$),A、B两组间切口处NRS评分无明显差异($P>0.05$);术后第7天和术后1个月时,3组间切口处NRS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后第1、2、7天和术后1个月时,3组患者肩部NRS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。A组、B组患者术后补救镇痛发生率显著低于C组(分别与C组两两比较, $P<0.0167$),A、B组间补救镇痛发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 不良反应发生比较

本研究中,3组患者均未发生严重不良反应,未出现呼吸抑制。B组头晕发生率(55.0%)高于A组和C组,差异有统计学意义(分别与C组两两比较, $P<0.0167$)。3组患者恶心、呕吐、头疼、嗜睡等不良反应发生率差异均无统计学意义($P>0.05$),表5。

表4 3组患者不同时间点NRS评分与补救镇痛发生情况比较[M(P_{25} , P_{75}), n(%), n=40]Table 4. NRS scores at different time points and occurrence of remedial analgesia of patients in 3 groups [M(P_{25} , P_{75}), n(%), n=40]

评价指标	A组	B组	C组	H/χ^2	P
切口处NRS评分					
手术当天	3.00 (3.00, 4.00)	3.00 (3.00, 4.00)	3.00 (3.00, 4.00)	3.29	0.193
术后第1天	2.00 (2.00, 3.00) ^c	2.00 (2.00, 3.00) ^c	3.00 (3.00, 3.00)	27.59	<0.01
术后第2天	2.00 (1.20, 2.50) ^c	2.00 (2.00, 2.00) ^c	2.00 (2.00, 3.00)	15.59	<0.01
术后第7天	2.00 (1.00, 2.00)	2.00 (2.00, 3.00)	2.00 (2.00, 2.00)	0.31	0.858
术后1个月	0.50 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 1.00)	1.00 (0.00, 1.00)	2.72	0.256
术侧肩部NRS评分					
手术当天	1.00 (0.00, 2.00)	0.00 (0.00, 2.00)	1.00 (0.00, 2.00)	2.54	0.280
术后第1天	0.00 (0.00, 2.00)	0.00 (0.00, 1.00)	1.00 (0.00, 2.75)	1.92	0.383
术后第2天	0.00 (0.00, 2.00)	0.00 (0.00, 1.00)	0.50 (0.00, 2.00)	2.29	0.169
术后第7天	1.00 (0.00, 1.25)	0.00 (0.00, 1.00)	1.00 (0.00, 1.75)	2.20	0.333
术后1个月	0.50 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 1.00)	2.34	0.310
发生补救镇痛	7 (17.5) ^c	5 (12.5) ^c	14 (35.0)	6.58	0.037

注:^c表示与C组比较, $P<0.0167$ 。

表5 3组患者不良反应比较[n(%), n=40]

Table 5 Comparison of adverse effects in 3 groups of patients[n(%), n=40]

不良反应	A组	B组	C组	χ^2	P
恶心	10 (25.0)	15 (37.5)	12 (30.0)	1.49	0.476
呕吐	7 (17.5)	8 (20.0)	6 (15.0)	0.35	0.841
头疼	2 (5.0)	1 (2.5)	4 (10.0)	2.12	0.346
头晕	10 (25.0)	22 (55.0) ^{ac}	13 (32.5)	8.32	0.016
嗜睡	12 (30.0)	20 (50.0)	14 (35.0)	3.67	0.160

注:^a表示与A组比较, $P<0.0167$; ^c表示与C组比较, $P<0.0167$ 。

3 讨论

肺癌是全球第二大常见癌症^[15]，肺癌根治术是当前临床治疗肺癌常见的治疗方式。传统开胸手术创伤严重，术后疼痛剧烈，随着腔镜技术的发展，不仅可以减轻对肋间肌和肋骨的牵拉，也可减轻术中创伤和术后疼痛程度，使得患者住院时长缩短，术后并发症发生率明显降低。尽管胸腔镜技术能显著减少创伤，减轻应激反应及炎症反应，但术后患者仍存在疼痛、恶心呕吐、头晕等不适，同时病房环境、体位限制等也会导致不同程度的 PSD，包括总睡眠时间减少、睡眠碎片化等。

目前褪黑素广泛应用于缓解患者 PSD，但是有关褪黑素对患者术后睡眠改善及神经安定作用的研究结果多存在争议。最近一项系统评价研究^[16]结论提示，没有足够证据表明药物治疗可以改善住院患者的睡眠质量或睡眠数量。

本研究排除了术前已经存在睡眠障碍（即 PSQI 评分 > 5）的患者，且 3 组患者术前 PSQI 评分无明显差异。C 组手术当晚 PSD 发生率为 72.5%，与既往研究结果^[17]基本一致。早期临床实践中，普瑞巴林剂量范围为 300~600 mg·d⁻¹^[10]，研究^[18]显示，普瑞巴林剂量越高（≥ 300 mg），不良反应发生率也随之增高，目前普遍接受的剂量是 150 mg，bid^[19]。一项荟萃分析^[20]结果显示，普瑞巴林 75~150 mg 可减轻术后疼痛，改善睡眠，且不良反应发生率较低，因此本试验设置了 75 mg 和 150 mg 两种剂量进行比较。本研究中，VATS 术后口服普瑞巴林的患者，手术当晚 PSD 发生率明显降低，术后连续 3 d 睡眠质量改善。3 组患者每日主观睡眠质量变化趋势相似，手术当天与术后第 1 天，C 组睡眠质量明显下降，A、B 两组也有降低，但下降幅度减小，且两组的下降程度相似。由此可见，术后口服普瑞巴林可提高当晚睡眠质量，但睡眠质量的改善与普瑞巴林剂量不存在依赖关系。与术前比较，A、B 两组患者术后 SMH 评分明显偏低，表明单纯口服普瑞巴林不能完全使患者术后睡眠质量恢复至术前状态，这可能与影响术后睡眠的因素复杂多样有关，而口服普瑞巴林对睡眠的改善作用有限。

疼痛是术后患者 PSD 的主要原因^[21]，手术切口被认为会引起痛觉过敏和中枢神经系统敏

化^[22]，但并非所有患者都能耐受中枢作用镇痛药，其不良反应如嗜睡或头晕可能会限制手术后的活动和恢复。近年来加速康复外科（enhanced recovery after surgery, ERAS）理念深入人心，当前主要采用多模式镇痛策略，即通过综合运用多种镇痛技术或不同作用机制的镇痛药物，针对疼痛传导通路上的多个关键靶点进行干预，以达到镇痛效果的叠加或协同作用，从而更有效地缓解患者的痛感^[23]，降低疼痛程度不仅可以减轻患者的不适，改善睡眠，还可以促进患者早期咳嗽及下床活动，有利于降低各种术后并发症的发生风险，促进患者康复等。阿片类药物因其强大高效镇痛效果而被广泛用于患者静脉自控镇痛。然而，阿片类药物会引起不良反应如呼吸抑制、镇静、恶心、呕吐和便秘等，常阻碍患者术后的早期恢复，并且围手术期阿片类药物的消耗和 PSD 的发展之间的联系目前仍是矛盾的^[24-25]。

普瑞巴林通过拮抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体，减轻中枢敏化，抑制中枢神经系统电压依赖性钙通道，减少谷氨酸等神经递质释放，可有效缓解术后的急性疼痛。大量关于普瑞巴林（及其结构类似物加巴喷丁）的综述和荟萃分析^[26-29]表明，与安慰剂相比，围手术期使用普瑞巴林可产生阿片样物质保留效应并改善术后疼痛评分。在本试验中，术后 2 d 普瑞巴林组的切口处 NRS 评分低于对照组，并且与对照组相比，普瑞巴林组术后补救镇痛发生率也明显降低，与既往研究结果一致。部分患者由于手术创伤、术中体位、胸腔引流管及术后长时间制动^[30]，常有患侧肩部肌肉僵硬和疼痛，甚至肩痛大于切口痛，疼痛呈钝痛，主要位于肩关节的后侧、三角肌区、肩关节的上后区或锁骨的外侧三分之一区域^[31]。这是因为膈神经与锁骨上神经相交并共同位于 C3，前者支配膈肌的胸膜面，两者共同介导脊髓丘脑束的感觉传入纤维，当膈肌受到刺激时肩部会产生牵涉痛。本研究中，与对照组相比，普瑞巴林组并未明显降低术侧肩部 NRS 评分，这可能与非甾体抗炎药物及术中肋间神经阻滞的应用有关^[32]。两项荟萃分析^[33-34]结果显示，普瑞巴林对术后持续性疼痛没有影响，尽管个别试验报告了预防性普瑞巴林的影响，在本研究中，普瑞巴林组并未降低患者术后第 7 天和术后 1 个月切口处 NRS 评分，这可能是药物代谢消除的原因。

多数研究^[35-37]认为,普瑞巴林安全性良好,空腹口服普瑞巴林吸收迅速,其消除半衰期为6 h,药代动力学稳定,个体化差异影响极小。口服生物利用度达到90%以上,无明显体内积蓄现象。最常见的不良反应为头晕(4%)和嗜睡(4%),多呈一过性。Onakpoya等^[38]的研究表明,与安慰剂比较,口服普瑞巴林可增加嗜睡、头晕、外周水肿等不良反应发生率。Grant等^[39]的荟萃分析表明,普瑞巴林导致的头晕和嗜睡发生率极低。在本研究中,所有患者均未出现呼吸抑制等严重不良反应,这可能与普瑞巴林的使用剂量有关,但B组患者头晕发生率高于A、C两组,表明较高剂量的普瑞巴林更有可能导致头晕。

普瑞巴林对术后睡眠质量和PSD的预防作用的潜在机制目前尚不清楚。普瑞巴林可通过减弱组织损伤诱导的背角神经元超兴奋性,从而缓解患者术后疼痛,同时,普瑞巴林可能通过减少唤醒/睡眠时段的数量,增加睡眠时段的持续时间,通过减少觉醒次数从而增加睡眠周期的时间。因此,普瑞巴林对PSD的有益作用很可能与缓解疼痛和对睡眠的直接作用有关。尽管如此,仍需要进一步的研究来证实普瑞巴林对PSD的预防作用的机制。

本研究存在以下局限性:①该试验是在单一中心进行的,因此需要多中心研究;②由于条件限制,本研究中睡眠治疗均采用主观量表评分,未行多导睡眠图监测,无法进一步分析普瑞巴林对夜间不同睡眠时相的影响;③本研究结果仅适用于18~65岁的患者,而对65岁以上的老年患者还需进一步论证;④本研究仅设置75 mg和150 mg普瑞巴林两种干预剂量,其他剂量能否进一步改善患者术后睡眠质量尚不可知。

综上所述,本研究结果显示,术后连续3 d口服普瑞巴林可降低VATS患者PSD的发生率,改善睡眠质量,但150 mg普瑞巴林可能导致更高的头晕发生率。仍需要更大样本量的进一步研究来证实普瑞巴林对PSD的预防作用。

参考文献

- Jiang J, Li Y, Shen Q, et al. Effect of pregabalin on radiotherapy-related neuropathic pain in patients with head and neck cancer: a randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(2): 135-143. DOI: [10.1200/JCO.18.00896](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00896).
- Qiu D, Wang XM, Yang JJ, et al. Effect of intraoperative esketamine infusion on postoperative sleep disturbance after gynecological laparoscopy: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(12): e2244514. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2022.44514](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.44514).
- Tuchman M, Barrett JA, Donevan S, et al. Central sensitization and Ca(V) $\alpha_2\delta$ ligands in chronic pain syndromes: pathologic processes and pharmacologic effect[J]. *J Pain*, 2010, 11(12): 1241-1249. DOI: [10.1016/j.jpain.2010.02.024](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.02.024).
- Roth T, Arnold LM, Garcia-Borreguero D, et al. A review of the effects of pregabalin on sleep disturbance across multiple clinical conditions[J]. *Sleep Med Rev*, 2014, 18(3): 261-271. DOI: [10.1016/j.smrv.2013.07.005](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.07.005).
- Hong JSW, Atkinson LZ, Al-Juffali N, et al. Gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, anxiety states, and insomnia: systematic review, Meta-analysis, and rationale[J]. *Mol Psychiatr*, 2022, 27(3): 1339-1349. DOI: [10.1038/s41380-021-01386-6](https://doi.org/10.1038/s41380-021-01386-6).
- Holsboer-Trachsler E, Prieto R. Effects of pregabalin on sleep in generalized anxiety disorder[J]. *Int J Neuropsychoph*, 2013, 16(4): 925-936. DOI: [10.1017/S1461145712000922](https://doi.org/10.1017/S1461145712000922).
- Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial[J]. *Pain*, 2004, 109(1-2): 26-35. DOI: [10.1016/j.pain.2004.01.001](https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.01.001).
- Sattari H, Hashemian M, Lashkarizadeh MR, et al. Preoperative oral pregabalin reduces acute pain after thoracotomy[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018, 6(9): 1606-1610. DOI: [10.3889/oamjms.2018.334](https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.334).
- Pourfakhr P, Khajavi MR, Jalali A, et al. Low-dose preoperative pregabalin improves postoperative pain management in septorhinoplasty surgery: a double-blind randomized clinical trial[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(8): 2243-2249. DOI: [10.1007/s00405-019-05448-y](https://doi.org/10.1007/s00405-019-05448-y).
- Shimony N, Amit U, Minz B, et al. Perioperative pregabalin for reducing pain, analgesic consumption, and anxiety and enhancing sleep quality in elective neurosurgical patients: a prospective, randomized, double-blind, and controlled clinical study[J]. *J Neurosurg*, 2016, 125(6): 1513-1522.

- DOI: [10.3171/2015.10.JNS151516](https://doi.org/10.3171/2015.10.JNS151516).
- 11 许一凡, 杨舒婷, 张倩, 等. 术后给予褪黑素对全身麻醉腹腔镜下子宫全切术患者术后睡眠的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2021, 42(9): 933–938. [Xu YF, Yang ST, Zhang Q, et al. Effect of postoperative administration of melatonin on postoperative sleep in patients undergoing laparoscopic total hysterectomy under general anesthesia[J]. *International Journal of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, 42(9): 933–938.] DOI: [10.3760/cma.j.cn321761-20210208-00369](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321761-20210208-00369).
 - 12 Song B, Li Y, Teng X, et al. Comparison of morning and evening operation under general anesthesia on intraoperative anesthetic requirement, postoperative sleep quality, and pain: a randomized controlled trial[J]. *Nat Sci Sleep*, 2020, 12: 467–475. DOI: [10.2147/NSS.S257896](https://doi.org/10.2147/NSS.S257896).
 - 13 Burns MA, Aralova M, Ellis SJ, et al. Pediatric psycho-oncology in russia: caregiver mental health and sleep outcomes on the oncology wards[J]. *Psychooncology*, 2021, 30(2): 185–193. DOI: [10.1002/pon.5547](https://doi.org/10.1002/pon.5547).
 - 14 Fabbri M, Beracci A, Martoni M, et al. Measuring subjective sleep quality: a review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(3): 1082. DOI: [10.3390/ijerph18031082](https://doi.org/10.3390/ijerph18031082).
 - 15 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
 - 16 Kanji S, Mera A, Hutton B, et al. Pharmacological interventions to improve sleep in hospitalised adults: a systematic review[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(7): e012108. DOI: [10.1136/bmjopen-2016-012108](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012108).
 - 17 Dette F, Cassel W, Urban F, et al. Occurrence of rapid eye movement sleep deprivation after surgery under regional anesthesia[J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(4): 939–943. DOI: [10.1213/ANE.0b013e3182860e58](https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182860e58).
 - 18 Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Br J Anaesth*, 2015, 114(1): 10–31. DOI: [10.1093/bja/aeu293](https://doi.org/10.1093/bja/aeu293).
 - 19 Carstensen M, Møller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(4): 401–406. DOI: [10.1093/bja/aeq041](https://doi.org/10.1093/bja/aeq041).
 - 20 Kheirabadi D, Safavi MR, Taghvaei M, et al. Comparing the prophylactic effects of oral gabapentin, pregabalin, and celecoxib on postoperative pain management in orthopedic surgery of the lower extremity: a double-blind randomized controlled trial[J]. *J Res Med Sci*, 2020, 25: 9. DOI: [10.4103/jrms.JRMS_140_19](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_140_19).
 - 21 Luo M, Song B, Zhu J. Sleep disturbances after general anesthesia: current perspectives[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 629. DOI: [10.3389/fneur.2020.00629](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00629).
 - 22 Anwar S, Cooper J, Rahman J, et al. Prolonged perioperative use of pregabalin and ketamine to prevent persistent pain after cardiac surgery[J]. *Anesthesiology*, 2019, 131(1): 119–131. DOI: [10.1097/ALN.0000000000002751](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002751).
 - 23 吴颀, 代文化, 曾伟, 等. 基于加速康复外科理念的去阿片化麻醉镇痛在急诊剖宫产围手术期运用观察[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(2): 166–172. [Wu M, Dai WH, Zeng W, et al. Application of deopioid anesthesia and analgesia based on enhanced recovery after surgery in the perioperative period of emergency cesarean section[J]. *Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(2): 166–172.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202302006](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202302006).
 - 24 Eacret D, Veasey SC, Blendy JA. Bidirectional relationship between opioids and disrupted sleep: putative mechanisms[J]. *Mol Pharmacol*, 2020, 98(4): 445–453. DOI: [10.1124/mol.119.119107](https://doi.org/10.1124/mol.119.119107).
 - 25 Ellis JD, Mayo JL, Gamaldo CE, et al. Worsening sleep quality across the lifespan and persistent sleep disturbances in persons with opioid use disorder[J]. *J Clin Sleep Med*, 2022, 18(2): 587–595. DOI: [10.5664/jcsm.9676](https://doi.org/10.5664/jcsm.9676).
 - 26 He D, Li Y, Wang Y. Pregabalin supplementation for the pain relief of septorhinoplasty: a Meta-analysis study[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2023, 280(3): 1201–1207. DOI: [10.1007/s00405-022-07602-5](https://doi.org/10.1007/s00405-022-07602-5).
 - 27 Hu J, Huang D, Li M, et al. Effects of a single dose of preoperative pregabalin and gabapentin for acute postoperative pain: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Pain Res*, 2018, 11: 2633–2643. DOI: [10.2147/JPR.S170810](https://doi.org/10.2147/JPR.S170810).
 - 28 Hung KC, Wu SC, Chiang MH, et al. Analgesic efficacy of gabapentin and pregabalin in patients undergoing laparoscopic bariatric surgeries: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Obes Surg*, 2022, 32(8): 2734–2743.

- DOI: [10.1007/s11695-022-06109-6](https://doi.org/10.1007/s11695-022-06109-6).
- 29 Pesonen A, Suojaranta-Ylinen R, Hammarén E, et al. Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 106(6): 873-881. DOI: [10.1093/bja/aer083](https://doi.org/10.1093/bja/aer083).
- 30 Ren D, Zhang B, Xu J, et al. Effect of upper arm position changes on the occurrence of ipsilateral shoulder pain after single-operator port thoracoscopy[J]. *Front Surg*, 2022, 9: 823259. DOI: [10.3389/fsurg.2022.823259](https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.823259).
- 31 Yousefshahi F, Predescu O, Colizza M, et al. Postthoracotomy ipsilateral shoulder pain: a literature review on characteristics and treatment[J]. *Pain Res Manag*, 2016, 2016: 3652726. DOI: [10.1155/2016/3652726](https://doi.org/10.1155/2016/3652726).
- 32 陈珍珠. 胸科手术同侧肩痛研究现状 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2023, 44(9): 995-998. [Chen ZZ. Current status of research on ipsilateral shoulder pain in thoracic surgery[J]. *International Journal of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, 44(9): 995-998.] DOI: [10.3760/cma.j.cn321761-20221103-00889](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321761-20221103-00889).
- 33 Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Anaesth*, 2015, 114(1): 10-31. DOI: [10.1093/bja/aeu293](https://doi.org/10.1093/bja/aeu293).
- 34 Rai AS, Khan JS, Dhaliwal J, et al. Preoperative pregabalin or gabapentin for acute and chronic postoperative pain among patients undergoing breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2017, 70(10): 1317-1328. DOI: [10.1016/j.bjps.2017.05.054](https://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.05.054).
- 35 Li S, Zhang W, Cheng S, et al. Does pregabalin effectively and safely relieve postoperative pain in patients undergoing pulmonary resections?[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 29(4): 555-560. DOI: [10.1093/icvts/ivz132](https://doi.org/10.1093/icvts/ivz132).
- 36 Akdoğan M, Ütebey G, Atilla HA, et al. Effects of preoperative pregabalin on postoperative pain control in total knee arthroplasty surgery[J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(8): 848-852. DOI: [10.1080/08941939.2019.1704317](https://doi.org/10.1080/08941939.2019.1704317).
- 37 Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery[J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(2): 197-245. DOI: [10.1124/pr.117.014381](https://doi.org/10.1124/pr.117.014381).
- 38 Onakpoya IJ, Thomas ET, Lee JJ, et al. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(1): e023600. DOI: [10.1136/bmjopen-2018-023600](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023600).
- 39 Grant MC, Betz M, Hulse M, et al. The effect of preoperative pregabalin on postoperative nausea and vomiting: a Meta-analysis[J]. *Anesth analg*, 2016, 123(5): 1100-1107. DOI: [10.1213/ANE.0000000000001404](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001404).

收稿日期: 2024年02月06日 修回日期: 2024年04月23日
本文编辑: 洗静怡 杨燕