

唇腭裂手术围手术期疼痛管理的研究进展 及基于生物材料治疗新方法的展望

宋玟焱 杜美君 陈佳丽 石冰 黄汉尧

口腔疾病研究国家重点实验室, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 四川大学华西口腔医院唇腭裂外科, 成都 610041

通信作者: 黄汉尧, Email: huanghanyao_cn@scu.edu.cn

【摘要】 唇腭裂是最常见的先天性缺陷之一, 目前手术仍是唯一有效的治疗方法。然而, 唇腭裂手术围手术期的疼痛会引发患儿的不良情绪和生理反应, 不仅影响患儿的正常喂养, 还可能因疼痛导致过度哭闹而引发伤口裂开。因此, 唇腭裂手术围手术期的疼痛管理与手术治疗的最终效果密切相关。本文将从唇腭裂手术围手术期疼痛的发生机制、止痛药物的选择、麻醉方式及其效果等方面, 综述当前疼痛管理的研究进展。随着生物治疗技术的发展, 生物材料在疼痛管理中的应用也展现出巨大的潜力, 本文将对基于生物材料的新型治疗方法在唇腭裂手术围手术期疼痛管理中的应用前景进行展望。

【关键词】 唇腭裂; 围手术期; 疼痛; 麻醉; 生物材料

基金项目: 国家自然科学基金(82301148); 中国博士后科学基金(2024T170605); 四川省博士后科研项目(TB2022005); 四川省卫生健康委员会科技项目(24QNMP060); 四川大学高等教育教学改革工程研究项目(SCU10379)

引用著录格式: 宋玟焱, 杜美君, 陈佳丽, 等. 唇腭裂手术围手术期疼痛管理的研究进展及基于生物材料治疗新方法的展望[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2024, 18(6):397-405.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.06.009

Research progress and prospective of biomaterial-based therapeutic approaches in pain management during the perioperative period of cleft lip and palate surgery

Song Wenyan, Du Meijun, Chen Jiali, Shi Bing, Huang Hanyao
State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Oral & Maxillofacial Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Huang Hanyao, Email: huanghanyao_cn@scu.edu.cn

【Abstract】 Cleft lip and palate is one of the most common congenital anomalies. Currently, surgery remains the only effective treatment method of it. However, the pain

experienced by children during the perioperative period of cleft lip and palate surgery can induce adverse emotional and physiological responses, not only affecting the normal feeding of the children, but also potentially leading to wound dehiscence due to excessive crying caused by pain. Therefore, the management of pain during the perioperative period of cleft lip and palate surgery is closely related to the final outcome of the surgical treatment. This article reviews the current research progress in pain management from the aspects of the mechanism of pain during the perioperative period of cleft lip and palate surgery, the selection of analgesic drugs, anesthesia methods, and their effects. With the development of biotherapeutic technology, the application of biomaterials in pain management also shows great potential. Thus, this article discusses the application prospects of novel therapeutic methods based on biomaterials in the pain management during the perioperative period of cleft lip and palate surgery.

【Key words】 Cleft lip and palate; Perioperation; Pain; Anesthesia; Biomaterials

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82301148); China Postdoctoral Science Foundation (2024T170605); Sichuan Postdoctoral Science Foundation (TB2022005); Health Commission of Sichuan Province Medical Science and Technology Program (24QNMP060); Sichuan University Higher Education Teaching Reform Research Project (SCU10379)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.06.009

唇腭裂是口腔颌面部最常见的先天性畸形, 手术修复是唯一的的治疗方法。唇腭裂手术围手术期的疼痛会引起患儿不良的情绪和生理反应, 不仅影响患儿喂养, 且可因疼痛所致过度哭闹而导致伤口裂开, 影响手术治疗效果^[1-2]。因此, 充分缓解唇腭裂手术围手术期疼痛是手术成功的重要保障^[3]。目前, 针对唇腭裂手术围手术期疼痛管理主要可分为止痛药物治疗和麻醉治疗, 同时随着生物治疗技术及生物材料学的进步, 新型疼痛管理方法发展迅速^[4-5], 其在唇腭裂手术围手术期疼痛管理中也具有较强的应用前景。本综述详述了唇

腭裂手术围手术期疼痛的机制及现有管理方法和策略,同时也展望了基于生物材料的治疗策略在唇腭裂手术围手术期疼痛控制方面的应用潜力。

一、神经疼痛发生的机制

神经疼痛的发生是一个多阶段、复杂的生理过程,涉及外周感受器激活、信号向中枢传递、中枢与外周敏化过程以及特定于颌面部的疼痛传导路径。组织损伤触发多种物质释放,激活不同神经纤维,进而通过特定受体传递痛觉信号至中枢,并伴随神经源性炎症的产生。中枢和外周敏化涉及多种受体上调、神经递质释放及离子通道调节,增强神经元兴奋性。颌面部疼痛通过多条颅脑神经传导,其中三叉神经作用尤为关键。

1. 外周阶段:机械、化学、热刺激导致组织损伤,释放脂质(如前列腺素)、蛋白酶、内源性阿片肽(如 β -内啡肽、脑啡肽)等,并刺激痛觉感受器。痛觉感受器是外周感受器,位于感觉神经纤维上,与痛觉相关的神经纤维有A- δ 纤维和C纤维^[5-8](神经纤维分类见表1)。A- δ 纤维是有髓鞘的神经纤维,刺激阈值低,产生尖锐刺痛,可定位,多与急性疼痛有关。C纤维是无髓鞘的神经纤维,刺激阈值高,产生烧灼样剧痛,不可定位,多与慢性疼痛有关。刺激使 Ca^{2+} 和 Na^{+} 内流,诱发动作电位放电。

表1 人体神经纤维类型与痛觉

神经纤维类型	传导类型	纤维直径	是否有鞘膜
A- α	运动;本体感觉	最粗	有
A-b	轻触觉;压觉;本体感觉	粗	有
A-g	运动	中	有
A-d	痛觉;冷温度觉;触觉	中	有
B	自体神经	细	有
C	痛觉;温度觉;触觉	细	无

2. 传输阶段:动作电位通过G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)、离子型受体、酪氨酸激酶受体(receptor tyrosine kinases, RTKs)向中枢传递,三叉神经节释放谷氨酸、神经肽(如P物质)、降钙素基因相关蛋白(calcitonin gene-related peptide, CGRP)等,这些物质不仅可以刺激三叉神经节二级神经元上的受体,使信号向皮质传递,从而产生疼痛感知,还可以激活循环系统内上皮细胞和免疫细胞的受体,产生神经源性炎症^[5,6,8-9]。

3. 中枢和外周敏化:损伤会刺激N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate, NMDA),细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,使得 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPA)上调,增强突触后兴奋并激活蛋白激酶A(protein kinase A, PKA),同时 Ca^{2+} 内流上调钙依赖性激酶(如环氧化酶、一氧化氮合酶等),产生前列腺素E2和一氧化氮,通过环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)和PKA途径导致神经递质释放及下游第二信使信号激活^[5,7]。此外,刺激有可能激活小胶质细

胞,释放大量有助于中枢敏化的因子,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6等^[10]。外周致敏现象本质上是初级传入神经元兴奋性增强的结果,这一过程受到多种离子通道的精细调控,包括瞬态受体电位离子通道(transient receptor potential, TRPs)家族成员,如瞬态受体电位锚蛋白1(transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1)和瞬时受体电位香草酸1型受体(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)^[11],以及电压门控钠通道(voltage-gated sodium channel, Na_v)如 $Na_v1.7$ 、 $Na_v1.8$ 和 $Na_v1.9$ 等亚型,它们共同调节着神经元的兴奋性水平,从而影响外周致敏的发生与发展^[5]。

4. 颌面部疼痛:神经冲动从口腔颌面部经多条颅脑神经的痛觉传入通道进行传导(包括三叉神经、面神经、舌咽神经和迷走神经等),鉴于三叉神经在解剖结构上的关键位置及其展现出的高度敏感性特征,针对三叉神经相关疼痛机制的研究已成为该领域内最为广泛探讨的课题之一^[12]。颌面部的伤害性感觉信号从三叉神经节的神经元传入至三叉神经脊束核尾侧亚核,与次级神经元形成突触后交叉至对侧上行至丘脑,进一步通过丘脑的三级神经元,向上投射至杏仁核、前扣带皮层和岛叶皮层等^[8]。有多种研究表明,AMPA受体的激活与转运参与颌面部疼痛的中枢和外周敏化^[5,7,10]。

二、唇腭裂手术围手术期的止痛药物

唇腭裂手术围手术期的疼痛管理关键在于合理选择止痛药物。阿片类药物虽有效但不良反应严重,需谨慎使用^[5,13-14];非阿片类药物如对乙酰氨基酚和非甾体抗炎药虽镇痛效果较弱,但不良反应相对较少,且在唇腭裂手术中显示出一定的镇痛效果^[15-17]。因此,在唇腭裂手术围手术期的疼痛管理中,需综合考虑药物优缺点,合理选择使用。

1. 阿片类药物:阿片类药物是常见的镇痛药(表2),通过作用于外周和中枢 μ 、 κ 阿片受体^[5],从而抑制神经递质的释放,如乙酰胆碱、去甲肾上腺素、多巴胺及P物质等。这种抑制会导致膜电位超极化,使动作电位放电减少,神经元敏感性降低,从而使痛觉减弱^[15]。临床常用的阿片类药物包括吗啡、羟考酮、纳布啡和哌替啶等(表2)^[18-19],根据婴儿的年龄、体质量、手术类型和术后疼痛程度等因素决定给药方式,包括口服、静脉内注射和肌肉注射等。但是,阿片类药物的不良反应严重,如恶心、呕吐、瘙痒、呼吸抑制^[13-14,20]和可能产生的成瘾性、依赖性、耐受性^[5,21],特别是因唇腭裂患儿的常见并发症(如气道异常)而进一步增加了不良事件的风险^[22]。

表2 阿片类药物的分类及其常见药物

种类	常见药物
天然	吗啡、可待因
人工合成	海洛因
半人工合成	芬太尼、美沙酮、曲马多、哌替啶(杜冷丁)
内源性	内啡肽、强啡肽

针对唇腭裂围手术期,阿片类药物处方的指南较少。文献主要集中在唇腭裂术中阻滞和多模式疼痛管理以减少对阿片类药物的需求^[18]。为了减少阿片类药物的不良反应和提高镇痛效果,可以考虑将阿片类药物与其他镇痛药物联合使用。例如,将阿片类药物与局部神经阻滞联合应用可以延长神经阻滞作用时间,降低镇痛药物的剂量和不良反应^[23]。已有报道,阿片类药物在唇裂和腭裂修复后的过度使用^[18],但婴儿由于肝酶系统发育不成熟,对阿片类药物的敏感性和药代动力学不可预测^[19,24-25]。因此,应注意唇腭裂手术围手术期的阿片类药物使用,并推荐仅将其作为术后抢救镇痛药物^[26]。

2. 非阿片类药物:常用于术后镇痛的阿片类药物包括对乙酰氨基酚和非甾体抗炎药。

对乙酰氨基酚是针对轻度肌肉骨骼疼痛的一线治疗药物,作用于下丘脑体温调节中枢,它通过抑制前列腺素合成酶,减少前列腺素E1的合成和释放^[5],以达到镇痛退热的效果。同时,对乙酰氨基酚还能抑制缓激肽和组胺等的合成和释放,提高痛阈,从而发挥镇痛作用。但是对乙酰氨基酚镇痛效果较弱,对于炎症性疼痛效果差,长期高剂量地使用有肝毒性。

非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)用于治疗炎症相关的疼痛,通过抑制环氧化酶(cyclooxygenase, COX)活性,从而抑制花生四烯酸向前列腺素(prostaglandin, PG)的转化^[5,10]。常见的COX-1抑制剂为阿司匹林,COX-2抑制剂为塞来昔布、非选择性COX抑制剂为布洛芬和萘普生。但由于COX介导多种生理功能,所以长期高剂量地使用NSAID容易导致胃出血、消化性溃疡、肾损害等^[5]。同时,有研究表明,6个月以下的新生儿应避免使用NSAID,因为其抑制新生儿PG合成可能扰乱其睡眠周期、打破体温调节平衡、增加肺动脉高压和术后出血风险^[27]。

有研究证明,唇腭裂手术中使用对乙酰氨基酚(静脉注射或直肠给药)对于术后阿片类药物的需求和住院时间并无影响,但是患儿疼痛感受有显著减轻^[28]。也有研究认为,静脉注射对乙酰氨基酚能有效降低对阿片类药物的需求量,并且不良反应发生率^[16]。Do等^[17]通过回顾性研究发现,对于唇裂修复术后婴儿的疼痛管理,非阿片类药物术后疼痛管理比阿片类药物更有效。

三、唇腭裂手术围手术期的麻醉

围手术期疼痛主要源于手术对软组织的损伤,激活了局部的感觉神经末梢^[29]。唇腭裂围手术期涉及多种感觉神经,为控制其术后疼痛,局部浸润麻醉是一种常用方法,但通常无法满足长时间的术后镇痛要求;神经阻滞麻醉作为一种更为有效的镇痛方式,通过阻断神经元电压门控钠通道来暂时性地抑制神经冲动的传导,从而减轻或消除疼痛。这种方法不仅减少了传统药物疗法全身用药的不良反应,还提高了镇痛的精确性和持久性,对促进术后恢复、减少并发症具有重要意义^[5,29-30]。

1. 唇腭裂术后疼痛涉及的神经:唇腭裂术后疼痛主要源

于手术部位的创伤,包括软组织和硬组织的损伤。这些损伤会激活局部的感觉神经末梢,导致疼痛信号的传导。唇腭裂术后疼痛涉及多种感觉神经。具体的神经可包括以下^[13,31]: (1)与唇裂相关的神经包括眶下神经(三叉神经上颌支分支,支配同侧下眼睑、鼻、眶下区、上唇、上颌前牙、前磨牙,以及这些牙的唇颊侧牙槽突、骨膜、牙龈和黏膜等组织)及鼻外神经(三叉神经眼支分支,支配鼻翼和鼻尖皮肤感觉)。(2)与腭裂相关的神经类型包括腭大神经(又名腭前神经,为三叉神经上颌支分支,支配同侧磨牙、前磨牙腭侧的黏骨膜、牙龈及牙槽突等组织)、腭小神经(又名腭中和腭后神经,为三叉神经上颌支分支,支配悬雍垂、腭扁桃体,以及软腭)和鼻腭神经(三叉神经上颌支分支,支配两侧尖牙腭侧连线前方的牙龈、腭侧黏骨膜和牙槽突)。

2. 局部浸润麻醉:为控制唇腭裂术后疼痛,可在手术切口处注射局部麻醉剂,但需注意避免引起切口边缘变形,以保障美学修复效果^[24]。已有研究在比较唇裂修复术后镇痛效果时发现,0.25%布比卡因和肾上腺素的眶下神经阻滞比切口周围浸润可提供更持久的镇痛^[32]。有研究表明,唇裂修复术后神经阻滞平均镇痛时间为8 h,而局部浸润麻醉平均镇痛时间仅持续2 h^[33]。因此,局部浸润麻醉并不能充分满足术后镇痛的需求。

3. 神经阻滞麻醉:神经阻滞麻醉是指在神经干、神经丛或神经节的周围注射局部麻醉药,通过阻断神经元电压门控钠通道可以暂时性地阻断神经冲动的传导,使注射区域的神经感觉受到抑制,从而减轻或消除疼痛^[29]。神经阻滞可以最大限度地减少阿片类药物的用量,有效降低不良反应发生的可能性^[30]。唇腭裂手术相关各神经阻滞麻醉方法详见表3。

(1)眶下神经阻滞:Feriani等^[2]对353名唇裂儿童进行眶下神经阻滞和安慰剂对照试验发现,接受阻滞麻醉的儿童疼痛较少,对镇痛药物的需求量更少,完成手术到需要更多镇痛药物的间隔时间更长,且并未发现心血管和呼吸系统相关的并发症。Simion等^[39]比较了眶下神经阻滞与静脉注射芬太尼的疗效,眶下神经阻滞可有效控制唇裂修复术后患儿的疼痛。Rajamani等^[40]也做了同样的研究,发现在无眶下神经阻滞时,63%患者需要追加芬太尼,而应用眶下神经阻滞后仅17%需要术后使用芬太尼,并且用量也明显减少。Takmaz等^[1]在评估0.25%布比卡因的双侧口外眶下神经阻滞在唇裂修复术后疼痛缓解中的有效性时,发现接受眶下神经阻滞的患者对对乙酰氨基酚的需求量更少,首次需求时间更长,且无须使用曲马多。眶下神经阻滞并发症很少见,但也可能导致下眼睑肿胀和瘀斑、神经或伴随动脉损伤、眼眶底刺穿和眼眶注射麻醉药物所致复视、眼球突出和失明等。

(2)鼻外神经阻滞:通常来说,鼻外神经阻滞并不单独出现,而是和眶下神经阻滞联合使用。Salloum等^[25]在超过100例婴儿患者的唇裂修复术中联合使用眶下神经和鼻外神经阻滞,发现该区域阻滞产生了完全镇痛,并在术后完全不需要应用阿片类镇痛药,显著提高患者舒适度,这可能提供了一种可选择的唇裂术后疼痛控制方案。

表3 唇腭裂手术相关各神经阻滞麻醉方法

神经阻滞	走行	方法学
眶下神经阻滞	经眶下裂入眶,行经眶下沟、眶下管,由眶下孔出眶。	1. 患者仰卧,头部处于正中位置并得到良好支撑 ^[31,34] 2. 左手食指扪及眶下孔,右手持注射器使之与皮肤呈45° ^[25,35] 3. 鼻翼基部旁7.5 mm ^[24] 处进针 4. 注射相应局部麻醉药物 5. 按摩该区域防止血肿
鼻外神经阻滞	在鼻骨下缘下方出鼻,在鼻背外侧约6.5~8.5 mm处穿过上外侧软骨的上缘 ^[36] 。	1. 自远端鼻骨的神经出孔处(高于上外侧软骨,距鼻背中线约7 mm ^[25,36])进针 2. 注射相应局部麻醉药物
颧上上颌神经阻滞	通过圆孔离开颅骨,穿过翼腭窝,并通过眶下裂进入眼眶。	1. 从颧弓上缘和眶后缘形成的额颌角处垂直入针 ^[37] 2. 接触蝶骨大翼后,部分抽出 3. 向约前方20°、下方10°,并刺入35~38 mm以进入翼腭窝 ^[38] 4. 注射相应局部麻醉药物
腭大神经阻滞	沿着翼腭管向下延伸,并通过腭大孔出现在硬腭,与鼻腭神经末端在前面相通。	1. 患者头后仰,大张口,上颌与地面呈60° 2. 自腭大孔表面标志入针 3. 注射相应局部麻醉药物
腭小神经阻滞	腭中神经穿过腭小孔,腭后神经穿过翼腭管下降,并通过腭小孔出现。	1. 患者头后仰,大张口,上颌与地面呈60° 2. 自腭小孔表面标志入针 3. 注射相应局部麻醉药物
鼻腭神经阻滞	从上颌神经节发出,经过翼腭窝,穿过切牙管,最终出现在鼻中隔上。	1. 患者头后仰,大张口,注射针与腭中线处于同一平面 2. 自切牙孔表面标志入针 3. 注射相应局部麻醉药物

(3) 颧上上颌神经阻滞: Echaniz等^[41]在超声引导下进行颧上上颌神经阻滞时,证实颧上上颌神经阻滞的有效性和安全性。有研究表明翼腭窝是该方法阻滞的注射靶点^[42-43]。同时, Echaniz等^[35]的研究发现,双侧颧上上颌神经阻滞相比于用于唇裂修复的双侧眶下神经阻滞及用于腭裂修复的双侧腭大神经和鼻腭神经联合阻滞来说,对于阿片类药物的需求显著降低,术后疼痛评分和并发症无显著差异,是传统唇腭裂术后周围神经阻滞的有效且安全的替代方法。Chiono等^[44]发现,双侧颧上上颌神经阻滞是一种简单的区域麻醉技术,可减少儿童唇腭裂修复术后48 h的吗啡总消耗量,并可减少术后呼吸系统并发症的发生风险。

(4) 腭部神经阻滞: Kamath等^[23]比较了静脉注射哌替啶和双侧腭大神经阻滞的效果,认为在88%的患者中双侧腭大神经阻滞的镇痛表现更优异。Jonnvithula等^[45]将45例5岁以下接受唇腭裂修复术的患者随机分为3组,分别接受空白对照、0.9%氯化钠溶液和0.5 mL 0.25%布比卡因腭阻,发现接受腭部神经阻滞的患者疼痛评分更低、对阿片类药物需求更少且父母满意度更高。在考虑将右美托咪定作为局部神经阻滞的辅助剂时,Obayah等^[46]发现使用腭部神经组织后的腭裂术后镇痛持续时间增加了50%,血流动力学和术后镇静无差异,且没有不良事件发生。腭部解剖结构及神经分布详见图1。

四、基于生物材料的新型疼痛管理方法在唇腭裂术后疼痛管理的应用前景

药物治疗虽是疼痛管理的首选方法,但游离形态的药物

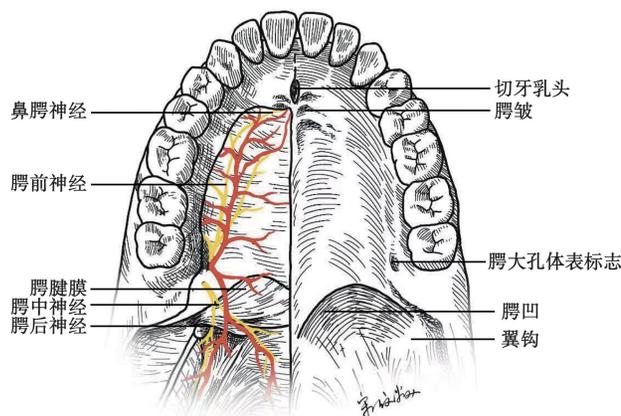


图1 腭部解剖结构及神经分布

在实际应用中存在一定局限性。例如,口服或静脉注射的药物活性成分在发挥治疗作用的同时,可能对非靶组织产生不良影响^[4,47]。以上这些因素共同制约了它们在术后疼痛治疗中的整体效果。为克服这一局限,用于药物递送的生物材料在唇腭裂围手术期疼痛管理中展现出巨大的潜力。

生物材料现已用于制造新型药物载体,封装镇痛药物,靶向特定组织、细胞类型和细胞器,持续、局部和刺激反应性地释放镇痛药物,这种局部作用的可控递送,使得镇痛药物能达到更高的疗效和更长期的镇痛效果^[4],并且这种材料能被降解。

1. 纳米材料: 纳米颗粒(nanoparticles, NPs)通常指直径1~100 nm的颗粒,具有独特的物理和化学性质,在疼痛管

理中起着至关重要的作用^[48],根据其组成可以分为^[49]:(1)无机纳米载体(如碳纳米管、介孔硅纳米材料、铜和金纳米粒子等);(2)有机纳米载体(如脂质体、聚合物胶束、树枝状大分子、聚合物偶联物和聚合物纳米颗粒等)。脂质体和聚合物纳米颗粒被认为是药物维持治疗浓度的安全载体,在早期已用于封装阿片类药物以获得缓释和减少不良反应^[5]。

(1)搭载止痛药物:常见的脂质体封装包括DepoDurTM,核心技术为DepoFoamTM。这种技术在不改变药物分子结构的情况下,将其封装在多泡脂质颗粒中,当含有药物的非同心水室脂质膜破坏后,DepoFoamTM颗粒在数小时或数周内释放药物,减少了药物使用频率和不良反应^[5,50-51]。免疫脂质体也可以实现靶向给药,如静脉注射盐酸洛哌丁胺封装的抗介导黏附反应的黏附分子(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)免疫脂质体能在48 h之内发挥显著的镇痛消炎作用^[52]。共价负载纳洛酮的纳米颗粒(covalently loaded naloxone nanoparticles, cNLX-NPs)在递送阿片类药物时能避免重复给药,降低毒性复发和戒断的风险,且与游离纳洛酮相比,其半衰期增加了34倍、平均停留时间增加了21倍,并针对芬太尼诱导的反复呼吸抑制和抗伤害感受提供更持久的保护^[53]。非甾体抗炎药和对乙酰氨基酚虽然通常在低剂量是安全的,但是长期使用仍可能损伤胃和肝脏。使用水飞蓟素纳米颗粒作为包埋材料时,其抗炎、抗氧化和抗纤维化作用可以有效保护肝脏,从而减少长期使用非阿片类药物时的不良反应^[54-55]。

(2)搭载局部麻醉剂:聚合纳米颗粒(如聚乳酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物、聚己内酯、海藻酸盐和壳聚糖等)可用于包埋局部麻醉药物,从而可以长期稳定、持续释放和增强麻醉效果,如同样基于DepoFoamTM技术的Exparel[®]^[5,51]。与安慰剂相比,脂质体搭载的布比卡因具有延长的镇痛和减少阿片类药物用量的作用^[56]。此外,具有内在生物活性和基于药物有效载荷的治疗性纳米药物能减轻麻醉相关毒性,包括金纳米颗粒、铈纳米颗粒、硒纳米颗粒、石墨烯、富勒烯醇和各种纳米酶等,可以实现抗氧化、抗凋亡及抗炎作用;促进致病物质去除和降解;实现智能药物递送,以提高药物生物利用度、稳定性,实现长期循环和靶向递送^[53]。

2. 用于基因编辑治疗的生物材料:基因编辑治疗作为一种先进的生物医学技术,其核心在于将治疗性基因或DNA片段递送到目标细胞中以改变其基因表达,从而达到治疗疾病的目的^[57]。在疼痛管理中,基因治疗可以通过调节疼痛相关基因的表达来缓解疼痛。为了实现这一目标,需要借助有效的递送系统将基因治疗载体递送到目标细胞,其步骤可分为^[58]:(1)遗传物质(RNA、DNA作为质粒、环状或可变长度的发夹)从给药部位运输到作用部位而不发生降解;(2)遗传物质进入细胞内;(3)将遗传物质递送到相关的亚细胞区室(即细胞质或细胞核)。

基因编辑治疗通过控制载体、转基因、启动子和病理生理特异性针对引起的疼痛的疾病和基因或局部递送到疼痛源。当前基因编辑技术可以通过设计特定转基因来更精确

地靶向目标细胞,并延长基因修饰的表达时间,从而提高治疗效果^[5,59]。随着对患者个体差异及其与不同转基因治疗匹配性理解的加深,基因编辑治疗将能更加个性化,进而提高治疗的有效性和针对性。这是通过病毒方法(称为转染)或非病毒载体方法(称为转导)实现的^[59]。

(1)病毒载体:单纯疱疹病毒1型(herpes simplex virus type 1, HSV-1)、腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)、腺病毒(adenovirus, AV)、慢病毒(lentivirus, LV)已经成为疼痛基因治疗的4种主要病毒载体。已有研究证明,单纯疱疹病毒型载体(herpes simplex virus-derived vector, HSVLatEnk)介导的蛋氨酸脑啡肽(methionine enkephalin, MENK)过度产生可以减轻眶下神经收缩产生的疼痛^[60]。使用表达脑啡肽(enkephalin, ENK)和脑啡肽原(proenkephalin, PENK)的HSV可以提高机体释放内源性阿片类药物的能力^[5,61]。此外,HSV还能转染谷氨酸脱羧酶1(glutamic acid decarboxylase 1, Gad1)基因(编码glutamate decarboxylase 67, GAD67)来合成γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA),从而抑制神经性疼痛^[62-63]。AAV能通过小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)敲低*Nav1.3*,降低*Nav1.3*水平,从而缓解神经性疼痛^[64]。AV具有较大的转基因转染能力和较低的毒性,已被用作GAD65和*IL-10*的载体,可用于治疗急性疼痛^[5,65]。LV利用siRNA敲低核转录因子κB(nuclear transcription factor-kappa B, NF-κB),通过其通路抑制TNF-α、IL-1β、IL-6,减少神经性疼痛^[66-67],同样,LV载体也可用于敲除*PKC*治疗神经损伤的慢性疼痛或逆转吗啡耐受性^[68]。

(2)非病毒载体:非病毒基因治疗相比病毒基因治疗,具有一些显著的优势,包括安全性更高、免疫原性更低、制备工艺相对简单和成本较低等,常使用阳离子脂质、聚合物和质粒等方式。这些优势使得非病毒基因治疗在镇痛领域的应用成为可能,并有望为患者提供更加安全、有效的治疗方案。已知*Nav1.7*是一种与疼痛感知密切相关的钠离子通道蛋白,已有研究利用非病毒递送系统将能够抑制*Nav1.7*基因表达的分子(如反义寡核苷酸、RNA干扰分子等)递送至靶细胞,从而降低*Nav1.7*的表达水平,进而减轻疼痛。CRISPR-Cas9(clustered regularly interspaced palindromic repeats-Cas9)能够阻断小鼠的*Nav1.7*,阻断促炎信号,通过NF-κB通路抑制TNF-α和IL-1β,靶向神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、IL-1、基质金属蛋白酶13(matrix metalloproteinase-13, MMP-13)减轻疼痛^[5,64,69]。

五、疼痛管理措施的实施

在唇腭裂患者的围手术期疼痛管理中,除药物选择与镇痛方式外,疼痛管理的具体实施策略及其执行机制同样构成了一个不可或缺的维度。此环节对于保障疼痛管理的时效性及提升患者舒适度具有关键作用。

1. 外科医师:术前,颌面外科医师需强调术区清洁的重要性,向患者及其家属提供详尽的口腔清洁指导,以降低感染风险。同时,医师应与麻醉团队紧密合作,共同制定术中及术后的镇痛方案,明确药物种类、剂量及给药途径。术中,

医师应秉持精细化操作原则,尽量减少创伤并缩短手术时间。术后,责任医师需指导患者进行口腔护理,如采用过氧化氢溶液与0.9%氯化钠溶液交替冲洗,清除食物残渣,以降低感染风险。此外,医师还需持续、动态地评估患者疼痛的程度及性质变化,并据此及时调整镇痛方案。在必要时,可利用脸谱图等辅助工具进行疼痛评估。

2. 麻醉医师:术前,麻醉医师需全面了解患者的病史、疼痛史、过敏史及对疼痛的耐受程度,并进行气道评估从而基于其专业知识为患者制定个性化的镇痛方案^[70]。术中,医师需选择合适的麻醉方式及镇痛药物,确保患者术中无痛。例如,在超声引导下颧上颌入路行上颌神经阻滞麻醉,这种精确的镇痛方式不仅可有效减轻患者疼痛,还可减少药物副作用,提升镇痛效果^[14,70-73]。同时,医师需密切观察患者的疼痛反应,并据此及时调整药物剂量及给药方式,拔管时观察口咽部评估止血情况,避免破坏精细缝合线。术后,麻醉医师应积极参与疼痛管理,在麻醉后监测治疗室(postanesthesia care unit, PACU)中监测患者直到其完全清醒并稳定^[70,74]。

3. 责任护士:护士在疼痛管理中主要负责评估并记录患者疼痛的程度及持续时间,对于唇腭裂患儿,可以通过记录哭闹次数、睡眠时间及质量、FLACC(face, legs, activity, cry and consolability)疼痛评估量表等评估^[72]。通过指导家长对患儿多进行怀抱、抚触等交流方式满足生理安全需求,多和患儿互动分散患儿对于伤口疼痛的注意力,播放轻柔音乐刺激脑垂体释放内啡肽、儿茶酚胺等物质缓解疼痛,术前指导家长对患儿进行喂养锻炼以减轻喂养方式改变引起不适^[70]等非药物治疗方法,护士可为患者及其家属提供全面的疼痛管理支持^[75]。同时,护士需遵医嘱按时、按量给予药物,并密切观察药物的疗效及不良反应,以便及时调整镇痛方案^[22]。此外,护士可能会在患儿术中麻醉诱导后使用对乙酰氨基酚栓剂0.15 g纳肛,以缓解术后疼痛不适^[76]。

4. 其他:尽管有以上专业的疼痛管理实施者,但在实际工作中,仍存在一些挑战与不足。例如,不同实施者之间的沟通与协作可能不够顺畅,导致镇痛措施的执行不够及时或准确。针对唇腭裂患儿,可能需要制定更加细致的个性化疼痛管理方案,而此方面的研究与实践仍有待加强。例如心理咨询师可通过沟通交流、音乐疗法等辅助治疗方式,有效缓解患者的焦虑、恐惧等负面情绪,提高疼痛阈值^[77-78]。物理治疗师则可制定个性化的康复方案,采取局部冷敷、按摩等方法促进术后恢复^[79]。这些辅助措施均有助于提升围手术期的疼痛管理效果。

六、未来设想

唇腭裂围手术期疼痛管理是一个复杂而多维的领域,结合了药理学、神经科学以及生物材料学的最新进展,旨在通过综合策略有效减轻手术前后的疼痛。相关止痛药物构成了疼痛管理的基础,而神经麻醉技术在此基础上促进术后恢复、减少并发症,此外,生物材料的应用为围手术期疼痛管理开辟了新的途径,不仅增强了疼痛管理的效果,还促进了个体化医疗的进展。医院中不同职业人员各司其职,共同为患

者提供全面、个性化的疼痛管理服务。这些方法在疼痛管理中互相补充,共同构成了一个多层次、多靶点的疼痛管理体系。

唇腭裂修复手术后的损伤与随之而来的疼痛症状之间的关联并未得到足够的关注。目前,多数关于报告疼痛缓解效果的研究,往往缺乏与传统疼痛管理策略的对比,但这对于全面评估这些新疗法的优势至关重要。未来的研究需要确立针对唇腭裂术后镇痛效果的评估标准,并进行相应对照试验,包括仅采用药物治疗的对照组,以开发唇腭裂术后疼痛管理的有效新方案。同时,我们需要更深入地了解组织损伤反应和再生过程中的细胞-环境、细胞-细胞和细胞内信号转导的过程,以更加深入理解唇腭裂术后疼痛的机制,以找到有效的靶向关键分子,从而进一步探索有效的唇腭裂围手术期疼痛管理方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Takmaz SA, Uysal HY, Uysal A, et al. Bilateral extraoral, infraorbital nerve block for postoperative pain relief after cleft lip repair in pediatric patients: A randomized, double-blind controlled study[J]. *Ann Plast Surg*, 2009, 63(1): 59. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3181851b8e.
- [2] Feriani G, Hatanaka E, Torloni MR, et al. Infraorbital nerve block for postoperative pain following cleft lip repair in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4(4): CD011131. DOI: 10.1002/14651858.CD011131.pub2.
- [3] Helgadóttir HL. Pain management practices in children after surgery[J]. *J Pediatr Nurs*, 2000, 15(5): 334-340. DOI: 10.1053/jjpdn.2000.6170.
- [4] Gu X. Biomaterials and regenerative medicine in pain management[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2022, 26(7): 533-541. DOI: 10.1007/s11916-022-01055-5.
- [5] Bhansali D, Teng SL, Lee CS, et al. Nanotechnology for pain management: Current and future therapeutic interventions [J]. *Nano Today*, 2021, 39: 101223. DOI: 10.1016/j.nantod.2021.101223.
- [6] Motoc D, Turtoi NC, Vasca V, et al. Physiology of pain: General mechanisms and individual differences [J]. *J Medical Ardean*, 2010, VIII(4): 19-23.
- [7] Coppes OJM, Yong RJ, Kaye AD, et al. Patient and surgery-related predictors of acute postoperative pain [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2020, 24(4): 12. DOI: 10.1007/s11916-020-0844-3.
- [8] Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery [J]. *Lancet*, 2019, 393(10180): 1537-1546. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30352-6.
- [9] Loeser JD, Melzack R. Pain: An overview [J]. *Lancet*, 1999, 353(9164): 1607-1609. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)01311-2.
- [10] Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, et al. Cellular and molecular mechanisms of pain [J]. *Cell*, 2009, 139(2): 267-284. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.028.
- [11] Chung MK, Ro JY. Peripheral glutamate receptor and transient

- receptor potential channel mechanisms of craniofacial muscle pain [J]. *Mol Pain*, 2020, 16:1744806920914204. DOI: 10.1177/1744806920914204.
- [12] 易颖煜, 朱亚琴. 口颌面疼痛的研究进展[J/OL]. *中华口腔医学研究杂志(电子版)*, 2024, 18(5):300-306. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.05.003.
- [13] Reena, Bandyopadhyay K, Paul A. Postoperative analgesia for cleft lip and palate repair in children [J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2016, 32(1):5-11. DOI: 10.4103/0970-9185.175649.
- [14] Morzycki A, Nickel K, Newton D, et al. In search of the optimal pain management strategy for children undergoing cleft lip and palate repair: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2022, 75(11):4221-4232. DOI: 10.1016/j.bjps.2022.06.104.
- [15] Rehni AK, Jaggi AS, Singh N. Opioid withdrawal syndrome: Emerging concepts and novel therapeutic targets [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2013, 12(1):112-125. DOI: 10.2174/1871527311312010017.
- [16] Nour C, Ratsiu J, Singh N, et al. Analgesic effectiveness of acetaminophen for primary cleft palate repair in young children: A randomized placebo controlled trial [J]. *Pediatric Anesthesia*, 2014, 24(6):574-581. DOI: 10.1111/pan.12393.
- [17] Do A, Rorison E, Borucki A, et al. Opioid-free pain management after cleft lip repair [J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2023, 11(9):e5259. DOI: 10.1097/GOX.0000000000005259.
- [18] Sacks GN, Makar KG, Harbaugh CM, et al. Institutional trends in opioid prescribing and utilization after primary cleft lip and palate repair [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2022, 150(4):847e-853e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000009498.
- [19] Oberhofer HM, Breslin N, Heindel H, et al. Analgesic efficacy of intraoperative nerve blocks for primary palatoplasty [J]. *J Craniofac Surg*, 2021, 32(2):594-596. DOI: 10.1097/SCS.0000000000006829.
- [20] Failat Olushola A, Olutayo J, Olawale Olatubosun A, et al. A comparative study of bilateral infraorbital nerve block with intravenous pentazocine on the immediate postoperative pain management following cleft lip repair in infants [J]. *SVOA Dentistry*, 2023, 4(4):145-155. DOI: 10.58624/SVOADE.2023.04.0142.
- [21] Baumann L, Bello C, Georg FM, et al. Acute pain and development of opioid use disorder: patient risk factors [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2023, 27(9):437-444. DOI: 10.1007/s11916-023-01127-0.
- [22] Lee A, Chang BL, Yan C, et al. The reducing opioid use in children with clefts protocol: A multidisciplinary quality improvement effort to reduce perioperative opioid use in patients undergoing cleft surgery [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2020, 145(2):507. DOI: 10.1097/PRS.0000000000006471.
- [23] Kamath MR, Mehandale SG, Us R. Comparative study of greater palatine nerve block and intravenous pethidine for postoperative analgesia in children undergoing palatoplasty [J]. *Indian J Anaesth*, 2009, 53(6):654-661.
- [24] Bösenberg AT, Kimble FW. Infraorbital nerve block in neonates for cleft lip repair: Anatomical study and clinical application [J]. *Br J Anaesth*, 1995, 74(5):506-508. DOI: 10.1093/bja/74.5.506.
- [25] Salloum ML, Eberlin KR, Sethna N, et al. Combined use of infraorbital and external nasal nerve blocks for effective perioperative pain control during and after cleft lip repair [J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2009, 46(6):629-635. DOI: 10.1597/08-142.1.
- [26] Suleiman NN, Luedi MM, Joshi G, et al. Perioperative pain management for cleft palate surgery: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2024, 49(9):635-641. DOI: 10.1136/rapm-2023-105024.
- [27] Morris JL, Rosen DA, Rosen KR. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in neonates [J]. *Paediatr Drugs*, 2003, 5(6):385-405. DOI: 10.2165/00128072-200305060-00004.
- [28] Carr L, Gray M, Morrow B, et al. Opioid sparing in cleft palate surgery [J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2018, 55(9):1200-1204. DOI: 10.1177/1055665618764516.
- [29] Brigham NC, Ji RR, Becker ML. Degradable polymeric vehicles for postoperative pain management [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):1367. DOI: 10.1038/s41467-021-21438-3.
- [30] Pfaff MJ, Nolan IT, Musavi L, et al. Perioperative pain management in cleft lip and palate surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2022, 150(1):145e-156e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000009231.
- [31] Suresh S, Voronov P. Head and neck blocks in children: An anatomical and procedural review [J]. *Pediatric Anesth*, 2006, 16(9):910-918. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2006.02018.x.
- [32] Gaonkar V, Daftary SR. Comparison of preoperative infraorbital block with peri-incisional infiltration for postoperative pain relief in cleft lip surgeries [J]. *Indian J Plast Surg*, 2004, 37(2):105-109. DOI: 10.1055/s-0039-1697220.
- [33] Prabhu KPK, Wig J, Grewal S. Bilateral infraorbital nerve block is superior to peri-incisional infiltration for analgesia after repair of cleft lip [J]. *Scand J Plastic Reconstr Surg Hand Surg*, 1999, 33(1):83-87. DOI: 10.1080/02844319950159668.
- [34] Jonnavithula N, Durga P, Kulkarni DK, et al. Bilateral intra-oral, infra-orbital nerve block for postoperative analgesia following cleft lip repair in paediatric patients: Comparison of bupivacaine vs bupivacaine-pethidine combination [J]. *Anaesthesia*, 2007, 62(6):581-585. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05028.x.
- [35] Echaniz G, de Miguel M, Merritt G, et al. Bilateral suprazygomatic maxillary nerve blocks vs. infraorbital and palatine nerve blocks in cleft lip and palate repair: A double-blind, randomised study [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2019, 36(1):40-47. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000900.
- [36] Han SK, Shin YW, Kim WK. Anatomy of the external nasal

- nerve[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2004, 114(5): 1055-1059. DOI: 10.1097/01.prs.0000135335.60575.d9.
- [37] Captier G, Dadure C, Leboucq N, et al. Anatomic study using three-dimensional computed tomographic scan measurement for truncal maxillary nerve blocks via the suprazygomatic route in infants [J]. *J Craniofac Surg*, 2009, 20(1): 224-228. DOI: 10.1097/SCS.0b013e318191d067.
- [38] Mesnil M, Dadure C, Captier G, et al. A new approach for perioperative analgesia of cleft palate repair in infants: The bilateral suprazygomatic maxillary nerve block [J]. *Paediatr Anaesth*, 2010, 20(4): 343-349. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2010.03262.x.
- [39] Simion C, Corcoran J, Iyer A, et al. Postoperative pain control for primary cleft lip repair in infants: Is there an advantage in performing peripheral nerve blocks? [J]. *Paediatr Anaesth*, 2008, 18(11): 1060-1065. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2008.02721.x.
- [40] Rajamani A, Kamat V, Rajavel VP, et al. A comparison of bilateral infraorbital nerve block with intravenous fentanyl for analgesia following cleft lip repair in children [J]. *Pediatr Anesth*, 2007, 17(2): 133-139. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2006.02032.x.
- [41] Echaniz G, Chan V, Maynes JT, et al. Ultrasound-guided maxillary nerve block: An anatomical study using the suprazygomatic approach [J]. *Can J Anaesth*, 2020, 67(2): 186-193. DOI: 10.1007/s12630-019-01481-x.
- [42] Anugerah A, Nguyen K, Nader A. Technical considerations for approaches to the ultrasound-guided maxillary nerve block via the pterygopalatine fossa: A literature review [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2020, 45(4): 301-305. DOI: 10.1136/rapm-2019-100569.
- [43] Mireault D, Cawthorn TR, Todd AR, et al. Suprazygomatic maxillary nerve block: An ultrasound and cadaveric study to identify correct sonoanatomical landmarks [J]. *J Anesth*, 2021, 35(1): 150-153. DOI: 10.1007/s00540-020-02877-6.
- [44] Chiono J, Raux O, Bringuier S, et al. Bilateral suprazygomatic maxillary nerve block for cleft palate repair in children: A prospective, randomized, double-blind study versus placebo [J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(6): 1362-1369. DOI: 10.1097/ALN.000000000000171.
- [45] Jonnavithula N, Durga P, Madduri V, et al. Efficacy of palatal block for analgesia following palatoplasty in children with cleft palate [J]. *Paediatr Anaesth*, 2010, 20(8): 727-733. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2010.03347.x.
- [46] Obayah GM, Refaie A, Aboushanab O, et al. Addition of dexmedetomidine to bupivacaine for greater palatine nerve block prolongs postoperative analgesia after cleft palate repair [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27(3): 280-284. DOI: 10.1097/EJA.0b013e3283347c15.
- [47] Nii T, Katayama Y. Biomaterial-assisted regenerative medicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8657. DOI: 10.3390/ijms22168657.
- [48] Chaurawal N, Kataria M, Kumar MV, et al. Emerging advances in nanocarriers approaches in the effective therapy of pain related disorders: Recent evidence and futuristic needs [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, 24(5): 111. DOI: 10.1208/s12249-023-02567-y.
- [49] Xu Y, Dong X, Xu H, et al. Nanomaterial-based drug delivery systems for pain treatment and relief: From the delivery of a single drug to Co-delivery of multiple therapeutics [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(9): 2309. DOI: 10.3390/pharmaceutics15092309.
- [50] Bulbake U, Doppalapudi S, Kommineni N, et al. Liposomal formulations in clinical use: An updated review [J]. *Pharmaceutics*, 2017, 9(2): 12. DOI: 10.3390/pharmaceutics9020012.
- [51] Chelly JE, Goel SK, Kearns J, et al. Nanotechnology for pain management [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(9): 2611. DOI: 10.3390/jcm13092611.
- [52] Hua S, Cabot PJ. Targeted nanoparticles that mimic immune cells in pain control inducing analgesic and anti-inflammatory actions: A potential novel treatment of acute and chronic pain condition [J]. *Pain Physician*, 2013, 16(3): E199-E216. DOI: 10.1007/s00234-013-1168-3.
- [53] Lu B, Wei L, Shi G, et al. Nanotherapeutics for alleviating anesthesia-associated complications [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(15): 2308241. DOI: 10.1002/adv.202308241.
- [54] Tsai YH, Yang YN, Ho YC, et al. Drug release and antioxidant/antibacterial activities of silymarin-zinc nanoparticle/bacterial cellulose nanofiber composite films [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 180: 286-296. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.09.100.
- [55] Das S, Roy P, Auddy RG, et al. Silymarin nanoparticle prevents paracetamol-induced hepatotoxicity [J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6: 1291-1301. DOI: 10.2147/IJN.S15160.
- [56] Kaye AD, Armstead-Williams C, Hyatali F, et al. Exparel for postoperative pain management: A comprehensive review [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2020, 24(11): 73. DOI: 10.1007/s11916-020-00905-4.
- [57] Raguram A, Banskota S, Liu DR. Therapeutic in vivo delivery of gene editing agents [J]. *Cell*, 2022, 185(15): 2806. DOI: 10.1016/j.cell.2022.03.045.
- [58] da Silva A, Lepetre-Mouelhi S, Couvreur P. Micro- and nanocarriers for pain alleviation [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 187: 114359. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114359.
- [59] Kataria S, Patel U, Yabut K, et al. Recent advances in management of neuropathic, nociceptive, and chronic pain: A narrative review with focus on nanomedicine, gene therapy, stem cell therapy, and newer therapeutic options [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2024, 28(5): 321-333. DOI: 10.1007/s11916-024-01227-5.
- [60] Meunier A, Latrémolière A, Mauborgne A, et al. Attenuation of pain-related behavior in a rat model of trigeminal neuropathic pain by viral-driven enkephalin overproduction in trigeminal ganglion neurons [J]. *Mol Ther*, 2005, 11(4): 608-616. DOI: 10.1016/j.yth.2004.12.011.

- [61] Wang T, Zhu X, Yi H, et al. Viral vector-mediated gene therapy for opioid use disorders [J]. *Exp Neurol*, 2021, 341: 113710. DOI:10.1016/j.expneurol.2021.113710.
- [62] Kanda H, Kanao M, Liu S, et al. HSV vector-mediated GAD67 suppresses neuropathic pain induced by perineural HIV gp120 in rats through inhibition of ROS and Wnt5a [J]. *Gene Ther*, 2016, 23(4):340-348. DOI:10.1038/gt.2016.3.
- [63] Kanao M, Kanda H, Huang W, et al. Gene transfer of glutamic acid decarboxylase 67 by herpes simplex virus vectors suppresses neuropathic pain induced by human immunodeficiency virus gp120 combined with ddC in rats [J]. *Anesth Analg*, 2015, 120(6):1394-1404. DOI:10.1213/ANE.0000000000000729.
- [64] Ovsepien SV, Waxman SG. Gene therapy for chronic pain: Emerging opportunities in target-rich peripheral nociceptors [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2023, 24(4):252-265. DOI:10.1038/s41583-022-00673-7.
- [65] Vit JP, Ohara PT, Sundberg C, et al. Adenovector GAD65 gene delivery into the rat trigeminal ganglion produces orofacial analgesia [J]. *Mol Pain*, 2009, 5:42. DOI:10.1186/1744-8069-5-42.
- [66] Meunier A, Latrémolière A, Dominguez E, et al. Lentiviral-mediated targeted NF-kappaB blockade in dorsal spinal cord glia attenuates sciatic nerve injury-induced neuropathic pain in the rat [J]. *Mol Ther*, 2007, 15(4):687-697. DOI:10.1038/sj.mt.6300107.
- [67] Sun T, Luo J, Jia M, et al. Small interfering RNA-mediated knockdown of NF-kB p65 attenuates neuropathic pain following peripheral nerve injury in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 682(1/2/3):79-85. DOI:10.1016/j.ejphar.2012.02.017.
- [68] Song Z, Zou W, Liu C, et al. Gene knockdown with lentiviral vector-mediated intrathecal RNA interference of protein kinase C gamma reverses chronic morphine tolerance in rats [J]. *J Gene Med*, 2010, 12(11):873-880. DOI:10.1002/jgm.1514.
- [69] Rimmel A. CRISPR-based gene therapy dampens pain in mice [J]. *Nature*, 2021, 591(7850):359. DOI:10.1038/d41586-021-00644-5.
- [70] Denning S, Ng E, Wong Riff K W Y. Anaesthesia for cleft lip and palate surgery [J]. *BJA Educ*, 2021, 21(10):384-389. DOI:10.1016/j.bjae.2021.06.002.
- [71] Chen ZM, Gao BH, Wang LS. Effect of two different doses of nalbuphine for postoperative analgesia in children with cleft palate: A randomized controlled trial [J]. *BMC Anesthesiol*, 2024, 24(1):22. DOI:10.1186/s12871-024-02404-0.
- [72] Suleiman NN, Luedi MM, Joshi G, et al. Perioperative pain management for cleft palate surgery: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2023, 49(9):635. DOI:10.1136/rapm-2023-105024.
- [73] Aycart MA, Caterson EJ. Advances in cleft lip and palate surgery [J]. *Medicina*, 2023, 59(11):1932. DOI:10.3390/medicina59111932.
- [74] Shi Y, Zhang X, Sun Y, et al. Emergence agitation after the cleft lip or palate surgery in pediatric patients: A prospective study [J]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2021, 122(6):539-543. DOI:10.1016/j.jormas.2020.11.006.
- [75] Eull D, Looman W, O'Conner-Von S. Transforming acute pain management in children: A concept analysis to develop a new model of nurse, child and parent partnership [J]. *J Clin Nurs*, 2023, 32(15-16):5230-5240. DOI:10.1111/jocn.16625.
- [76] Goldstein LH, Berlin M, Berkovitch M, et al. Effectiveness of oral vs rectal acetaminophen: A meta-analysis [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2008, 162(11):1042-1046. DOI:10.1001/archpedi.162.11.1042.
- [77] Ramos RPL, Victorio DJB, Ramos GT, et al. Changes in the oral health-related quality of life in infants with cleft lip and/or palate before and after surgical treatment [J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2021, 59(1):47-53. DOI:10.1177/1055665621993282.
- [78] Wydick B, Zahid M, Manning S, et al. The impact of cleft lip/palate and surgical intervention on adolescent life outcomes [J]. *Ann Glob Health*, 2022, 88(1):25. DOI:10.5334/aogh.3679.
- [79] Montero-Orellana MJ, Fuentes-Orellana MR, Ossa-Cox M. Gaps between the indication and the home execution of massage therapy in children in the postsurgical stage of primary cheiloplasty or rhinocheiloplasty [J]. *J Craniofac Surg*, 2023, 34(6):1690-1691. DOI:10.1097/SCS.00000000000009474.

(收稿日期:2024-08-24)

(本文编辑:王嫚)