

微创肺叶切除术后急性中重度疼痛危险因素分析

孙惠惠¹, 吕琳², 屠后安¹, 温翠丽², 梁永新^{3*}

¹青岛大学医学部麻醉学系, 山东 青岛

²青岛大学附属医院麻醉科, 山东 青岛

³青岛市妇女儿童医院麻醉科, 山东 青岛

Email: sunhuihui1228@163.com, ¹liangzi66@hotmail.com

收稿日期: 2020年9月28日; 录用日期: 2020年10月13日; 发布日期: 2020年10月20日

摘要

目的: 探究微创肺叶切除术后急性中重度疼痛的发生率, 并确定相关危险因素。方法: 对2017年1月至2019年1月间行微创肺叶切除手术的502例成人患者进行回顾性队列分析。以数字评分法(Numeric Rating Scale, NRS)评定患者术后48小时的疼痛程度, 按照术后疼痛程度分为轻度疼痛组(NRS < 4)和中重度疼痛组(NRS ≥ 4); 对微创肺叶切除术后患者术后急性中重度疼痛的影响因素分别进行单因素及多因素Logistic回归分析。结果: 术后48小时中重度疼痛发生率为20.52%。多因素分析中, 术后48小时中重度疼痛的独立危险因素为年龄(OR 1.027 95%CI 1.003~1.051, P = 0.029)和手术时间(OR 0.994 95%CI 0.990~0.999, P = 0.010)。结论: 微创性肺叶切术后急性中重度疼痛的发生率较高, 需要制定相关危险因素的防治策略, 以提高肺癌患者术后生活质量, 促进术后康复。

关键词

微创肺叶切除术, 中重度疼痛, 急性疼痛

Evaluation of the Outcome of Acute Moderate-Severe Pain after Minimally Invasive Lobectomy

Huihui Sun¹, Lin Lv², Hou'an Tu¹, Cuili Wen², Yongxin Liang³

¹Department of Anesthesiology, Qingdao University Medical College, Qingdao Shandong

²Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Anesthesiology, Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 孙惠惠, 吕琳, 屠后安, 温翠丽, 梁永新. 微创肺叶切除术后急性中重度疼痛危险因素分析[J]. 临床医学进展, 2020, 10(10): 2246-2253. DOI: 10.12677/acm.2020.1010340

Email: sunhuihui1228@163.com, ^{*}liangzi66@hotmail.com

Received: Sep. 28th, 2020; accepted: Oct. 13th, 2020; published: Oct. 20th, 2020

Abstract

Objective: To investigate the incidence of acute moderate-severe pain after minimally invasive lobectomy and to determine the associated risk factors. **Methods:** A retrospective cohort analysis was performed on 502 adult patients who underwent minimally invasive lobectomy between January 2017 and January 2019. The pain degree of patients 1 - 2 days after surgery was evaluated by numerical scoring method. According to the degree of postoperative pain, patients were divided into mild pain group and moderate-severe pain group. Univariate Logistic regression analysis and multivariate Logistic regression analysis were performed on the influencing factors of postoperative acute moderate-severe pain in patients with minimally invasive lobectomy. **Results:** Moderate-severe pain occurred 48 hours after surgery in 20.52%. In the multivariate analysis, the independent risk factors associated with moderate-severe pain 48 h postoperatively were age (OR 1.027 95%CI 1.003 - 1.051, $P = 0.029$) and duration of surgery (OR 0.994 95%CI 0.990 - 0.999, $P = 0.010$). **Conclusions:** The incidence of acute moderate-severe pain after minimally invasive radical resection of lung cancer is still not low, and related risk factors need to develop prevention and treatment strategies, so as to improve the quality of life of lung cancer patients and promote postoperative rehabilitation.

Keywords

Lobectomy, Moderate-Severe Pain, Acute Pain

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年,肺癌发生率在我国居高不下,是国人死亡的主要原因之一[1][2]。手术仍然是早期肺癌的主要治疗方法。肺叶切除术 + 系统性淋巴结清扫是肺癌根治性切除的金标准[3]。随着医学技术的创新和进步,微创手术(机器人, RVATS 或常规胸腔镜, VATS)已成为早期非小细胞肺癌(NSCLC)治疗的传统术式[4][5]。虽然微创根治性肺癌手术的侵袭性比开胸手术小,但术后急性中重度疼痛仍较为常见[6]。疼痛除了会加大患者进行肺功能锻炼的难度,还增加了发生术后并发症的风险,如胸腔积液、肺不张、肺部感染等,并可能增加免疫缺陷、伤口愈合缓慢、诱发慢性疼痛[7][8]。

肺癌术后急性中重度疼痛的发生可能存在多种致病机制。既往研究报道与患者相关的危险因素包括年龄、性别、肥胖、慢性疼痛史、术前疼痛预期、焦虑、抑郁等心理因素[9][10][11]。然而,其中大部分是多手术(楔形、袖状、节段性、全肺切除术、双肺叶切除术等)的混合队列研究,且有限的研究产生了部分相互矛盾的结果。我们需要更多关于微创肺叶切除术后急性中重度疼痛相关的人口学和治疗因素的数据,以制定预防和治疗策略,提高肺癌患者术后生活质量。因此,本研究的目的是调查三级医院微创肺叶切除术后 48 小时中重度疼痛的发生率及危险因素。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

本回顾性研究由青岛大学附属医院伦理委员会批准,并获得相应的伦理许可;基于回顾性研究和对参与者隐私的最小侵犯,伦理委员会允许我们放弃知情同意的要求。使用电子病历系统对青岛大学附属医院于2017年1月1日和2019年1月1日进行肺叶切除术的患者进行筛查。纳入标准:(1)术前诊断为非小细胞肺癌,未发现淋巴结转移;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)手术方式为肺叶切除+系统性淋巴结清扫;符合下列条件之一的患者被排除:(1)多个肺叶切除术;(2)中转开胸手术;(3)长期使用止痛药、类固醇、阿片类药物;(4)既往有疼痛史;既往疼痛的定义为术前3个月或3个月以上的疼痛。

我们调查了先前报道的影响肺癌术后急性疼痛的人口统计学特征和治疗因素。我们预先确定的危险因素为年龄、性别、BMI、合并症(高血压、糖尿病、COPD、冠心病)、饮酒史、吸烟史(如果患者每天吸烟超过1年,无论是否戒烟,本研究均考虑有吸烟史)。ASA分级及术中指标包括手术方式(RVATS或VATS)、出血量、淋巴结清扫组数、引流量、引流量时间、术中吗啡用量、手术时间、麻醉恢复室停留时间、病理类型、病变部位等。

2.2. 方法

主诊医生根据患者的病情和患者意愿选择使用机器人或常规胸腔镜手术。所有肺癌根治术均由同一主诊组外科医生进行。机器人采用四切口的术式,即左/右腋中线第7肋间1.2 cm腔镜孔,腋前线第4肋间、肩胛下线第7肋间1.0 cm机械臂孔,腋前线第6肋间2.5 cm为辅助操作孔常规胸腔镜采用两切口术式,主操作口位于第4肋间腋前线长约4 cm,辅助操作口位于肩胛下角线第7肋间长约1.5 cm。

所有患者入室后均行心电图、血氧饱和度及患肺对侧桡动脉有创血压监测,全凭静脉麻醉及双腔支气管插管。麻醉诱导和维持采取靶控输注异丙酚,间断推注阿片类镇痛药物(舒芬太尼)和肌肉松弛剂(苯磺酸顺阿曲库铵或维库溴铵)。术毕进入麻醉恢复室过渡苏醒,按常规拔出双腔支气管导管,待生命体征平稳后转入病房。所有患者术后立即接上自控静脉镇痛泵(PCIA),PCIA的配方是舒芬太尼0.1 mg+布托啡诺6 mg+盐酸昂丹司琼8 mg+生理盐水稀释至100 ml,背景剂量2 ml/h,单次剂量2 ml,锁定时间15分钟,48小时使用完毕后由专门人员回收,并登记使用量。如果术后PCIA镇痛效果不理想(NRS ≥ 4),将根据需要给予额外的止痛剂进行补救。

2.3. 观察指标

在我院,责任护士在上午和下午分别对病人进行疼痛评分。此外,护士使用数值评定量表(NRS)来评估他们目前的疼痛程度,用0到10的11个数字来表示。0代表没有痛苦,10代表最痛苦。1~3分为轻度疼痛;4~6分为中度疼痛;7~10分为重度疼痛[9]。本研究选取48小时内最大NRS值进行记录和比较。并根据患者术后疼痛评分分为轻度疼痛组(NRS < 4)和中重度疼痛组(NRS ≥ 4)。

2.4. 统计分析

正态分布的连续变量用均数 \pm 标准差表示,非正态分布的连续变量用中位数和四分位数间距(IQR)表示。分类数据采用频数和百分比表示,连续变量采用T检验或Mann-Whitney U检验,分类变量采用卡方检验或Fisher's检验。首先,使用单变量有序logistic回归分析所有预先确定的危险因素。二是将单变量模型中 $P < 0.10$ 的指标纳入二元有序Logistic回归模型。所有测试均使用SPSS 21.0版本(IBM, Armonk, NY),双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

结果显示 502 例患者术后 48 小时内均出现一定程度的疼痛, 其中轻度疼痛患者 399 例(79.48%), 中重度疼痛患者 103 例(20.52%)。两组患者基线资料及围术期相关指标详见表 1。和我们预期一致的是中重度疼痛患者术后 48 小时内消耗的吗啡当量明显多于轻度疼痛组(表 1)。初步的单因素分析确定了与术后急性中重度疼痛相关的危险因素是年龄($P = 0.029$)、手术时间($P = 0.01$)、术中出血量($P = 0.022$)、BMI ($P = 0.049$)及病变位置($P < 0.10$); 其他预先确定的因素与术后急性中重度疼痛无显著相关性($P > 0.10$), 多因素分析显示, 年龄($P = 0.029$)和手术时间($P = 0.010$)是术后 48 小时出现中重度疼痛的独立危险因素。如表 2 所示。

Table 1. Demographic and perioperative characteristics of 502 patients
表 1. 502 例参与患者的人口统计学和围手术期特征

变量	所有患者(N = 502)	疼痛分组		P 值
		中重度疼痛(N = 103)	轻度疼痛(N = 399)	
性别(n, %)				0.335
男	216 (43.0)	40 (38.8)	176 (44.1)	
女	286 (57.0)	63 (61.2)	223 (55.9)	
年龄(岁)	59.86 ± 9.031	58.13 ± 9.310	60.31 ± 8.915	0.028
手术方式(n, %)				0.416
RVATS	247 (49.2)	47 (45.6)	200 (50.1)	
VATS	255 (50.8)	56 (54.4)	199 (49.9)	
吸烟史(n, %)				0.722
无	358 (71.3)	72 (69.9)	286 (71.7)	
有	144 (28.7)	31 (30.1)	113 (28.3)	
饮酒史(n, %)				0.972
无	410 (81.7)	84 (81.6)	326 (81.7)	
有	92 (18.3)	19 (18.4)	73 (18.3)	
术中镇痛药(吗啡当量, mg)	80 (70, 90)	80 (70, 90)	80 (70, 90)	0.059
手术时间(min)	130 (105, 155)	140 (115, 165)	130 (105, 155)	0.025
麻醉苏醒时间(min)	55 (40, 75)	60 (45, 75)	55 (40, 75)	0.089
引流量(ml)	440 (300, 610)	410 (260, 600)	450 (300, 610)	0.094
引流时间(d)	2 (2, 3)	2 (2, 3)	2 (2, 3)	0.416
住院天数(d)	5 (4, 6)	5 (4, 6)	5 (4, 6)	0.934
类型(n, %)				0.938
鳞癌	27 (5.4)	6 (5.8)	21 (5.3)	
腺癌	439 (87.5)	89 (86.4)	350 (87.7)	
其他	36 (7.2)	8 (7.8)	28 (7.0)	

Continued

位置(n, %)				0.096
右上	180 (35.9)	32 (31.1)	148 (37.1)	
右下	75 (14.9)	20 (19.4)	55 (13.8)	
右中	53 (10.6)	16 (15.5)	37 (9.3)	
左上	97 (19.3)	21 (20.4)	76 (19.0)	
左下	97 (19.3)	14 (13.6)	83 (20.8)	
高血压(n, %)				0.195
无	349 (69.5)	77 (74.8)	272 (68.2)	
有	153 (30.5)	26 (25.2)	127 (31.8)	
糖尿病(n, %)				0.971
无	443 (88.2)	91 (88.3)	352 (88.2)	
有	59 (11.8)	12 (11.7)	47 (11.8)	
慢阻肺(n, %)				1.000
无	501 (99.8)	103 (100.0)	398 (99.7)	
有	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	
冠心病(n, %)				0.830
无	456 (90.8)	93 (90.3)	363 (91.0)	
有	46 (9.2)	10 (9.7)	36 (9.0)	
淋巴结清扫组数	6 (6, 7)	7 (6, 7)	6 (6, 7)	0.262
出血(ml)	20 (20, 50)	50 (20, 50)	20 (20, 50)	0.001
ASA (n, %)				0.421
ASAI	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.8)	
ASAI	356 (70.9)	78 (75.7)	278 (69.7)	
ASAI	143 (28.5)	25 (24.3)	118 (29.6)	
BMI (kg/m ²)	24.672 ± 3.261	24.108 ± 3.210	24.818 ± 3.262	0.049
术后 48 小时内镇痛药使用总量 (吗啡当量, mg)	67 (54, 78)	82 (77, 92)	65 (53, 71)	<0.001

Table 2. Analysis of related factors of different pain degrees within 48 hours after surgery

表 2. 术后 48 小时内不同疼痛程度相关因素分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值
性别	0.804 (0.517, 1.253)	0.336	/	
年龄	1.027 (1.003, 1.051)	0.029	1.027 (1.003, 1.051)	0.029
手术方式	1.197 (0.775, 1.849)	0.416	/	
吸烟史	0.918 (0.571, 1.474)	0.722	/	
饮酒史	0.990 (0.566, 1.731)	0.972	/	

Continued

术中镇痛药(吗啡当量)	1.009 (0.998, 1.020)	0.112		
手术时间	0.994 (0.990, 0.999)	0.010	0.994 (0.990, 0.999)	0.010
麻醉苏醒时间	0.997 (0.990, 1.003)	0.330	/	
引流量	1.000 (1.000, 1.001)	0.118	/	
引流时间	1.135 (0.974, 1.322)	0.105	/	
住院天数	1.012 (0.913, 1.123)	0.814	/	
类型(以鳞癌为参照)				
腺癌	1.124 (0.440, 2.867)	0.807	/	
其他	1.000 (0.301, 3.321)	1.000	/	
位置(以右上为参照)				
右下	0.595 (0.314, 1.126)	0.111	/	
右中	0.500 (0.248, 1.007)	0.052	/	
左上	0.782 (0.423, 1.449)	0.435	/	
左下	1.282 (0.647, 2.538)	0.476	/	
高血压	1.383 (0.845, 2.262)	0.197	/	
糖尿病	1.013 (0.516, 1.988)	0.971	/	
慢阻肺	/		/	
冠心病	0.922 (0.441, 1.927)	0.830	/	
淋巴结清扫组数	0.889 (0.721, 1.096)	0.269	/	
出血	0.993 (0.986, 0.999)	0.022	/	
ASA				
ASAI	/		/	
ASAI	/		/	
ASAI	/		/	
ASAIII	/		/	
BMI (kg/m ²)	1.071 (1.000, 1.148)	0.049	/	

4. 讨论

外科手术是治疗早期肺癌的最主要方法,而术后剧烈疼痛的出现则影响患者的恢复进度并降低治疗满意度[12]。本回顾性队列研究显示,20.52%的患者在术后48小时内遭受中重度疼痛。我们确定,年龄和手术时间是术后急性中重度疼痛发生的独立危险因素。胸腔镜肺叶切除术后的急性疼痛并不少见,手术切口的固有位置、伴有呼吸运动的胸廓扩张、手术损伤引起的炎症因子释放、胸腔持续引流还有一些个体相关因素[9][13]。在这项对502名接受微创肺叶切除术患者的回顾性研究中,术后48小时中重度疼痛的发生率为20.52%。这一发现与孙凯等人的结果不同[9],他们报告了更低的疼痛发生率(15.7%)。这主要是由于手术类型、术后镇痛方式和患者自身特点不同有关。

年轻通常被认为是许多手术后出现剧烈疼痛的先兆因素[14][15][16][17][18]。这与我们的研究得出的结论是一致的,Kwon ST等人的研究也得出了相同的结论[10];原因可能为1.随着年龄的增大,老年患者中枢神经发生退行性变,其与年轻患者相比神经细胞和中枢神经递质数量减少且活力减低,神经传

导速度下降,植物神经反应减慢,身体的肌力、感觉也出现不同程度的下降,对疼痛的敏感性降低;并且可能与年长患者长期受各种慢性疾病的困扰,活动量下降,痛阈较高有关[19] [20]; 2. 药代动力学的差异:老年患者对阿片类镇痛药的敏感性更高,药物代谢动力学的某些阶段,如分布、代谢和消除,在衰老过程中受到影响[21] [22]; 3. 心理社会机制敏感性及主观表达的差异:年轻患者更容易出现焦虑心理,而不良的心理状态可降低患者疼痛的阈值;也可能与老年人群的炎症反应相对较轻、对疼痛忍耐度高,而疼痛控制期望值低有关[23] [24]; 4. 病情差异:可能与年轻患者常存在肿瘤分化不良而手术范围大,组织损伤比较严重有关。

我们的研究发现手术时间也是影响肺叶切除术后急性中重度疼痛的危险因素,手术时间长通常是源于病情复杂,组织损伤比较严重,其术后越容易发生严重的急性和慢性疼痛;并且越重的手术创伤及组织损伤其修复过程中细胞炎性因子的释放越多,TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 为参与炎症反应重要步骤的促炎性细胞因子,能诱导周围和中枢神经系统反应性增高,导致痛觉增敏,从而诱发术后严重疼痛的发生[25]。先前的研究也曾发现手术时间较长与 VATS 术后中重度急性疼痛相关,但这种相关性仅存在于单因素分析中[11]。尽管在各种手术研究中,女性和高 BMI 被证明与术后严重疼痛有关[8] [9] [15],但在我们的队列中没有发现这一点。

我们的研究表明,即使采取自控镇痛,仍然有 20%左右的患者术后遭受着中到重度的疼痛,围术期镇痛效果的改善不仅是出于人道主义,也是减少术后并发症,降低死亡率及住院费用的基础。术后镇痛一直是一项重大的医疗挑战,最合理的应用是识别高危患者,并对这些患者采取更积极的术后预防和治疗方法。

研究存在以下不足:(1) 该研究为临床回顾性研究,存在相关偏倚(2) 该研究为单中心研究,未能涵盖其它同等级医院手术患者;(3) 我们仅探究了术后 48 小时的疼痛,因为他们都有胸腔引流管,且病人静脉自控镇痛泵通常在术后 48 小时后停用。我们认为术后 48 小时的疼痛评估对临床结果很重要。如果术后疼痛严重,有效咳嗽、深呼吸和运动受到抑制,则导致术后恢复延迟。

5. 结论

综上所述,年龄和手术时间是术后 48 小时出现中重度疼痛的独立危险因素,早期识别患者术后疼痛风险的预测因素将允许我们对术后急性疼痛进行更有效的干预和更好的管理,从而减少术后慢性疼痛的发生,提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2017) Cancer Statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **67**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
- [2] Feng, R.M., Zong, Y.N., Cao, S.M., et al. (2019) Current Cancer Situation in China: Good or Bad News from the 2018 Global Cancer Statistics? *Cancer Communications (Lond)*, **39**, 22. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0368-6>
- [3] Ginsberg, R.J. and Rubinstein, L.V. (1995) Randomized Trial of Lobectomy versus Limited Resection for T1N0 Non-Small Cell Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*, **60**, 615-622. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00537-U](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00537-U)
- [4] Dziejczak, R., Marjanski, T., Binczyk, F., et al. (2018) Favourable Outcomes in Patients with Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer Operated on by Video-Assisted Thoracoscopic Surgery: A Propensity Score-Matched Analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **54**, 547-553. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy101>
- [5] Liu, C.C., Shih, C.S., Pennarun, N., et al. (2016) Transition from a Multiport Technique to a Single-Port Technique for Lung Cancer Surgery: Is Lymph Node Dissection Inferior Using the Single-Port Technique? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **49**, i64-i72. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv321>
- [6] Bayman, E.O., Parekh, K.R., Keech, J., et al. (2017) A Prospective Study of Chronic Pain after Thoracic Surgery. *Anesthesiology*, **126**, 938-951. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001576>

- [7] Mwaka, G., Thikra, S. and Mung'ayi, V. (2013) The Prevalence of Postoperative Pain in the First 48 Hours Following Day Surgery at a Tertiary Hospital in Nairobi. *African Health Sciences*, **13**, 768-776. <https://doi.org/10.4314/ahs.v13i3.36>
- [8] Apfelbaum, J.L., Chen, C., Mehta, S.S., *et al.* (2003) Postoperative Pain Experience: Results from a National Survey Suggest Postoperative Pain Continues to Be Undermanaged. *Anesthesia & Analgesia*, **97**, 534-540. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000068822.10113.9E>
- [9] Sun, K., Liu, D., Chen, J., *et al.* (2020) Moderate-Severe Postoperative Pain in Patients Undergoing Video-Assisted Thoracoscopic Surgery: A Retrospective Study. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 795. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57620-8>
- [10] Kwon, S.T., Zhao, L., Reddy, R.M., *et al.* (2017) Evaluation of Acute and Chronic Pain Outcomes after Robotic, Video-Assisted Thoracoscopic Surgery, or Open Anatomic Pulmonary Resection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **154**, 652-659.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.02.008>
- [11] Bayman, E.O., Parekh, K.R., Keech, J., *et al.* (2019) Preoperative Patient Expectations of Postoperative Pain Are Associated with Moderate to Severe Acute Pain after VATS. *Pain Medicine*, **20**, 543-554. <https://doi.org/10.1093/pm/pny096>
- [12] Janssen, K.J., Kalkman, C.J., Grobbee, D.E., *et al.* (2008) The Risk of Severe Postoperative Pain: Modification and Validation of a Clinical Prediction Rule. *Anesthesia & Analgesia*, **107**, 1330-1339. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31818227da>
- [13] Mercieri, M., D'Andrilli, A. and Arcioni, R. (2018) Improving Postoperative Pain Management after Video-Assisted Thoracic Surgery Lung Resection Contributes to Enhanced Recovery, But Guidelines Are Still Lacking. *Journal of Thoracic Disease*, **10**, S983-S987. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.03.152>
- [14] Andersen, K.G. and Kehlet, H. (2011) Persistent Pain after Breast Cancer Treatment: A Critical Review of Risk Factors and Strategies for Prevention. *Journal of Pain*, **12**, 725-746. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.12.005>
- [15] van Helmond, N., Timmerman, H., van Dasselaar, N.T., *et al.* (2017) High Body Mass Index Is a Potential Risk Factor for Persistent Postoperative Pain after Breast Cancer Treatment. *Pain Physician*, **20**, E661-E671.
- [16] Rakel, B.A., Blodgett, N.P., Bridget Zimmerman, M., *et al.* (2012) Predictors of Postoperative Movement and Resting Pain Following Total Knee Replacement. *Pain*, **153**, 2192-2203. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.06.021>
- [17] Mitura, K., Garnysz, K., Wyrzykowska, D., *et al.* (2018) The Change in Groin Pain Perception after Transabdominal Preperitoneal Inguinal Hernia Repair with Glue Fixation: A Prospective Trial of a Single Surgeon's Experience. *Surgical Endoscopy*, **32**, 4284-4289. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6178-0>
- [18] Hartwig, M., Allvin, R., Bäckström, R., *et al.* (2017) Factors Associated with Increased Experience of Postoperative Pain after Laparoscopic Gastric Bypass Surgery. *Obesity Surgery*, **27**, 1854-1858. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2570-4>
- [19] Lautenbacher, S. (2017) Experimental Approaches in the Study of Pain in the Elderly. *Pain Medicine*, **13**, S44-S50. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01326.x>
- [20] El Tumi, H., Johnson, M.I., Dantas, P.B.F., *et al.* (2017) Age-Related Changes in Pain Sensitivity in Healthy Humans: A Systematic Review with Meta-Analysis. *European Journal of Pain*, **21**, 955-964. <https://doi.org/10.1002/ejp.1011>
- [21] Owen, J.A., Sitar, D.S., Berger, L., *et al.* (1983) Age-Related Morphine Kinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **34**, 364-368. <https://doi.org/10.1038/clpt.1983.180>
- [22] Ip, H.Y., Abrishami, A., Peng, P.W., *et al.* (2009) Predictors of Postoperative Pain and Analgesic Consumption: A Qualitative Systematic Review. *Anesthesiology*, **111**, 657-677. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181aae87a>
- [23] Montgomery, G.H., Schnur, J.B., Erlich, J., *et al.* (2010) Presurgery Psychological Factors Predict Pain, Nausea, and Fatigue One Week after Breast Cancer Surgery. *Journal of Pain and Symptom Management*, **39**, 1043-1052. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.11.318>
- [24] Pan, P.H., Coghill, R., Houle, T.T., *et al.* (2006) Multifactorial Preoperative Predictors for Postcesarean Section Pain and Analgesic Requirement. *Anesthesiology*, **104**, 417-425. <https://doi.org/10.1097/0000542-200603000-00007>
- [25] Pandazi, A., Kapota, E., Matsota, P., *et al.* (2010) Preincisional versus Postincisional Administration of Parecoxib in Colorectal Surgery: Effect on Postoperative Pain Control and Cytokine Response. A Randomized Clinical Trial. *World Journal of Surgery*, **34**, 2463-2469. <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0696-9>