

不同剂量氯胺酮超前镇痛对小儿腺样体消融术后疼痛的影响

黄佳佳 金立红 黄悦

摘要 **目的** 探讨不同剂量氯胺酮超前镇痛对小儿腺样体消融术后疼痛的影响。**方法** 选取腺样体消融伴或不伴扁桃体摘除术患儿 90 例,ASA 分级 I 级,年龄 2~9 岁,体重 13~36kg,采用随机数字表法将其分为 3 组,分别在麻醉诱导后静脉给予生理盐水(对照组),氯胺酮 0.2mg/kg(K1 组)和 0.5mg/kg(K2 组)。记录患儿苏醒期(0、15、30min、2、6、12h)FLACC 评分,若 FLACC>4 分,给予曲马多和双氯芬酸钾肛栓补救镇痛。记录 3 组患儿手术持续时间、麻醉持续时间、拔管时间、苏醒时间、术后恶心呕吐、头痛及腹痛的发生情况。**结果** 与对照组比较,K1 和 K2 组在苏醒早期(0~30min)FLACC 评分显著降低,补救药使用率显著减少($P<0.05$)。与 K1 组比较,K2 组苏醒期 FLACC 评分差异无统计学意义($P>0.05$),但苏醒时间延长($P<0.05$)。3 组在 2h 后 FLACC 评分、手术及麻醉持续时间、拔管时间,术后恶心、呕吐、腹痛及头痛发生率上差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 术前静脉给予 0.2mg/kg 和 0.5mg/kg 氯胺酮均能显著减少小儿腺样体消融术后早期疼痛,但 0.5mg/kg 组可能导致苏醒时间延长,0.2mg/kg 可能是一个更合适的剂量。

关键词 氯胺酮 超前镇痛 腺样体消融术

中图分类号 R72

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.12.032

Preemptive Analgesic Effect of Two Doses of Ketamine for Postoperative Pain Relief in Children Following Adenotonsillectomy. Huang Jia-jia, Jin Lihong, Huang Yue. Department of Anesthesiology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Abstract **Objective** To investigate the efficacy of two low doses of ketamine for postoperative pain relief in children following adenotonsillectomy. **Methods** Ninety ASA physical status I patients, aged 2~9 years, scheduled for adenotonsillectomy were enrolled in this randomized, double-blinded study. Patients were divided into three groups of 30 each and received an intravenous injection of 0.9% saline (group C), ketamine 0.2mg/kg (group K1), or ketamine 0.5mg/kg (group K2). FLACC scores were used to evaluate pain levels during 12h after surgery. Tramadol and diclofenac potassium suppositories were provided for pain relief if FLACC>4. The operating time(OT), anesthesia duration(AT), extubation time(ET)and awaking time(AWT) were recorded. Adverse reactions such as nausea, vomiting, headache,abdominal pain and the requirement of rescue analgesic was recorded. **Results** Group C had significant higher FLACC scores than group K1 and K2 during the first 30min after operation. The requirement of analgesics was also higher in the control group($P<0.05$). No significant difference of FLACC scores was found between group K1 and K2. However, children in K2 group have longer awaking time ($P<0.05$). There was no significant difference among three groups in the FLACC score after 2 hours. **Conclusion** A 0.2 or 0.5mg/kg dose of ketamine given before surgery by intravenous injection provides efficient pain relief in the early period after surgery. 0.2mg/kg may be preferable for its low incidence of deep sedation.

Key words Ketamine; Preemptive analgesia; Adenotonsillectomy

腺样体等离子消融伴或不伴扁桃体摘除术是治疗小儿睡眠暂停综合征常见的手术。良好的术后镇痛可以缩短患儿首次禁食时间,减少因哭吵引起的术后出血。有研究显示,小剂量氯胺酮预防性使用可以减少患者术后的疼痛评分,但同时可能伴有深度镇静,稍高剂量则可能引起高血压、呼吸道分泌物增多

等不良反应^[1]。因此临床上该药的使用剂量存在一定的争议。本研究拟探讨两种不同剂量氯胺酮对小儿腺样体消融术后疼痛的影响,旨在探讨氯胺酮超前镇痛的有效性和合适剂量,为临床提供参考。

资料与方法

1. 研究对象:本研究已获笔者医院伦理委员会批准,并与患儿监护人签署知情同意书。选取腺样体消融伴或不伴扁桃体摘除术患儿 90 例,ASA 分级 I 级,患儿年龄 2~9 岁,体重 13~36kg,采用随机数字表

法将其分为3组。

2. 研究方法:术前禁食6h、禁饮2h,不用术前药。入室后监测 ECG、SpO₂、无创血压。开放静脉通路,给予力月西0.5mg/kg,芬太尼2μg/kg,异丙酚2mg/kg,爱可松0.6mg/kg 静脉诱导行气管插管。诱导后静脉给予生理盐水(对照组),氯胺酮0.2mg/kg(K1组)和0.5mg/kg(K2组)。每组药物均由同1名麻醉护士事先根据分组情况抽取到2ml。麻醉医生及苏醒期评估医生均对分组情况不知情。术中持续泵注异丙酚5mg/(kg·h)和瑞芬太尼0.4μg/(kg·min)维持麻醉,手术结束前5min 停止泵注。术毕等患儿自主呼吸恢复满意后拔管送 PACU。

3. 观察指标:记录手术持续时间(手术开始至止血结束)、麻醉持续时间(诱导开始至泵注药停止)、拔管时间(泵注药物停止至拔除气管导管)和清醒时间(拔除气管导管至患儿可清晰发音)。记录患儿苏醒期(0、15、30min、2、6、12h)FLACC 评分,到达 PACU 时记录为苏醒期0min。若 FLACC >4 分,给予曲马

多2mg/kg 静脉注射,0.5h 后如疼痛仍然存在,给予双氯芬酸钾肛栓(20kg 以下给予12.5mg,20~40kg 给予25mg)补救镇痛。记录术后12h 内患儿恶心、呕吐、头痛、腹痛的发生情况及补救药物的用量。

4. 统计学方法:采用 SPSS 16.0 统计学软件进行统计分析,正态分布资料的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,3 组间比较采用方差分析,若 $P < 0.05$ 用 *Bonferroni* 检验进行两两比较。组内比较采用配对 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:3 组患儿年龄、体重、手术时间(operation time, OT)、麻醉时间(anesthetic time, AT)、拔管时间(extubation time, ET)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),K2 组清醒时间(awake time, AWT)显著长于 K1 组和 C 组($P < 0.05$)。与 C 组比较,K1 组和 K2 组补救药比例显著降低($P < 0.05$,表1)。

表1 3组患儿一般情况比较 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	年龄(月)	体重(kg)	OT(min)	AT(min)	ET(min)	AWT(min)	补救药[n(%)]
C 组	53.1 ± 16.6	17.7 ± 3.5	22.5 ± 4.3	21.5 ± 3.9	13.4 ± 2.9	11.2 ± 1.6	22(73.3)
K1 组	55.2 ± 14.1	16.2 ± 4.1	21.9 ± 3.5	23.1 ± 3.6	12.1 ± 3.4	12.3 ± 1.8	10(33.3)*
K2 组	54.5 ± 14.9	17.5 ± 3.8	22.1 ± 3.9	21.9 ± 4.1	13.2 ± 2.7	22.5 ± 3.1**	5(16.7)*

OT. 手术持续时间;AT. 麻醉持续时间;ET. 拔管时间;AWT. 清醒时间。C 组比较,* $P < 0.05$;K2 组和 K1 组比较,** $P < 0.05$

2. 术后不同时点 FLACC 评分比较:经过方差分析和 *Bonferroni* 检验,与对照组比较,K1 组和 K2 组在术后0、15 和 30min 的 FLACC 评分均显著降低,差异

有统计学意义($P < 0.05$)。2h 后评分比较,差异无统计学意义。K1 组和 K2 组各时间点 FLACC 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表2、图1)。

表2 3组术后不同时点 FLACC 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	0min	15min	30min	2h	6h	12h
C 组	30	7.6 ± 0.8	6.1 ± 0.7	4.8 ± 1.6	2.5 ± 0.9	1.9 ± 0.7	1.2 ± 0.9
K1 组	30	4.5 ± 0.9*	3.9 ± 0.7*	2.9 ± 0.8*	2.5 ± 0.6	1.8 ± 0.9	1.1 ± 0.7
K2 组	30	4.3 ± 0.6*	3.8 ± 0.9*	2.8 ± 0.5*	2.3 ± 0.4	1.6 ± 0.8	1.1 ± 0.6

与 C 组比较,* $P < 0.05$

3. 术后不良反应比较:3 组患儿间恶心、呕吐、腹痛以及头痛的发生率比较,差异均无统计学意义(表3)。

讨 论

扁桃体切除术后疼痛的控制非常重要。过度的疼痛会影响患儿进食,哭吵又将加剧咽喉部出血。然而,几种常见的镇痛药物用于此类患儿均有一定的局限性。阿片类药物会引起恶心、呕吐,并可能导致过度镇静和呼吸抑制,这有时可能是致命的。有研究显

示,布洛芬会显著增加扁桃体切除术后出血及重返手术室止血的概率^[2]。因此,非甾体类抗炎药用于此类患儿的术后镇痛也存在一定争议。在扁桃体囊和腺样体床局部浸润麻醉药则可能导致长达5h 的双侧声带麻痹,从而导致呼吸抑制或反流误吸^[3]。近年来研究表明,小剂量氯胺酮预防使用可以减弱此类患儿的术后疼痛,且对呼吸循环影响较小,但可能存在镇痛不全或深度镇静^[4-6]。

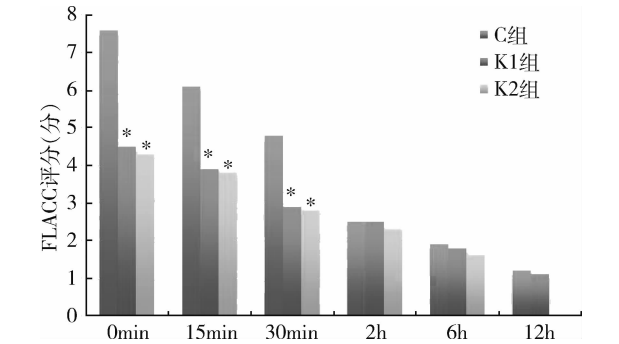


图 3 3 组患儿 FLACC 评分随时间推移关系
与 C 组比较, * $P < 0.05$

表 3 3 组患儿术后不良反应 [$n(\%)$]

组别	恶心	呕吐	头痛	腹痛
C 组	2(7)	4(13)	1(3)	2(6)
K1 组	3(10)	4(13)	2(6)	3(10)
K2 组	3(10)	3(10)	2(6)	3(10)

氯胺酮是 N - 甲基 - D - 天冬氨酸受体 (NMDA - R) 非竞争性拮抗剂, 与 NMDA 受体的苯环己哌啶 (PCP) 位点结合, 拮抗兴奋性氨基酸与 NMDA 受体结合, 从而抑制兴奋性突触后电位的产生和伤害性刺激的传入发挥镇痛作用。NMDA - R 在以痛觉过敏为表现的中枢敏化过程中起重要作用, 因此氯胺酮能够防止机体损伤后造成的神经系统敏感化和痛觉过敏。小剂量氯胺酮镇痛的理论依据为氯胺酮产生镇痛作用的血药浓度 (0.2mg/L) 明显低于产生催眠作用的血药浓度 (1.5 ~ 2.5mg/L) [7]。

笔者的研究表明, 0.2mg/kg 和 0.5mg/kg 氯胺酮均在术后早期有一定的镇痛作用, 这个剂量略高于阴性结果的研究 [6]。0.5mg/kg 组的苏醒时间高于 0.2mg/kg 组。由此推测, 小剂量氯胺酮的预防性镇痛作用及其不良反应可能与剂量有一定关系, 过低的血药浓度无法达到理想的镇痛效果, 而剂量过高则有一定的风险, 因此选择合适的剂量非常重要。然而,

本研究没有做氯胺酮血药浓度监测, 无法求证此猜想, 仍需做进一步研究。

术前静脉给予小剂量氯胺酮可以减少小儿腺样体消融术后早期疼痛, 但 2h 后三者疼痛比较差异无统计学意义。笔者猜想, 这和氯胺酮静脉给药后快速分布有关。单次注射氯胺酮后, 药物很快分布, 生物利用度为 93%, 平均消除半衰期为 $186 \pm 10\text{min}$, 符合二室开放模型 [8]。本研究显示, 患儿的疼痛评分随着时间推移逐步减小, 2h 后大部分患儿疼痛评分均在 3 分以下, 这可能也是三者间疼痛比较差异无统计学意义的原因。术前静脉给予 0.2mg/kg 和 0.5mg/kg 氯胺酮均能安全有效用于小儿腺样体消融术, 显著减少术后早期疼痛, 但 0.5mg/kg 组可能导致苏醒时间延长, 0.2mg/kg 可能是一个更合适的剂量。

参考文献

1 Dahmani S, Michelet D, Abback P, *et al.* Ketamine for perioperative pain management in children: a meta - analysis of published studies [J]. *Pediatr Anesth*, 2011, 21(6):636 - 652

2 D'Souza JN, Schmidt RJ, Xie L, *et al.* Postoperative nonsteroidal anti - inflammatory drugs and risk of bleeding in pediatric intracapsular tonsillectomy[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015, 79(9):1472 - 1476

3 Weksler N, Nash M, Rozentsveig V, *et al.* Vocal cord paralysis as a consequence of peritonsillar infiltration with bupivacaine[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001, 45(8):1042 - 1044

4 孔玲, 张小滔, 王世英. 超前镇痛在小儿扁桃体和腺样体切除术中的应用[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2012, 33(7):443 - 447

5 Kimiaei AH, Nikooseresht M, Noori L, *et al.* The effect of administration of ketamine and paracetamol versus paracetamol singly on postoperative pain, nausea and vomiting after pediatric adenotonsillectomy[J]. *Anesthesiol Pain Med*, 2016, 6(1):e31210

6 O'Flaherty JE, Lin CX. Does ketamine or magnesium affect posttonsillectomy pain in children[J]. *Paediatr Anaesth*, 2003, 13(5):413 - 421

7 沈通桃, 钱燕宁. 小剂量氯胺酮的临床应用[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2003, 24(6):343 - 347

8 刘国凯, 黄宇光, 罗爱伦. 小剂量氯胺酮用于术后镇痛的研究及其临床价值[J]. *中华麻醉学杂志*, 2003, 23(3):238 - 240

(收稿日期:2017 - 04 - 05)

(修回日期:2017 - 04 - 17)

(上接第 6 页)

20 Giannos A, Filipits M, Zagouri F, *et al.* Expression of ARs in triple negative breast cancer tumors: a potential prognostic factor[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8:1843 - 1847

21 Pistelli M, Caramanti M, Biscotti T, *et al.* Androgen receptor expression in early triple - negative breast cancer: clinical significance and prognostic associations[J]. *Cancers (Basel)*, 2014, 6(3):1351 - 1362

22 Mrklic I, Pogorelec Z, Capkun V, *et al.* Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas [J]. *Acta Histochem*, 2013, 115(4):344 - 348

23 Chia K, O'Brien M, Brown M, *et al.* Targeting the androgen receptor in breast cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2015, 17(2):4

24 McGhan LJ, McCullough AE, Protheroe CA, *et al.* Androgen receptor - positive triple negative breast cancer: a unique breast cancer subtype[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(2):361 - 367

25 Gucalp A, Tolane S, Isakoff SJ, *et al.* Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor - positive, estrogen receptor - negative metastatic Breast Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(19):5505 - 5512

(收稿日期:2017 - 03 - 21)

(修回日期:2017 - 03 - 28)