

艾司氯胺酮联合舒芬太尼静脉自控镇痛 对胸腔镜手术后患者疼痛的影响

桂文虎 刘乃和 武 勇 赵志斌 陈 莺

摘 要 **目的** 评价艾司氯胺酮联合舒芬太尼患者静脉自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)对胸腔镜手术后疼痛控制效果及对术后应激反应和不良反应的影响。**方法** 选取 2021 年 4~9 月徐州医科大学附属连云港医院收治的 66 例行择期胸腔镜手术的患者为研究对象。采用随机数字表法分为对照组($n=32$)和实验组($n=34$)。实验组用艾司氯胺酮联合舒芬太尼用于术后 PCIA,对照组仅用舒芬太尼镇痛。记录术后 48h 内疼痛数字评分(numerical rating scale, NRS)、舒芬太尼的使用情况、PCIA 按压次数、不良反应发生情况以及围术期高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein Hs-CRP)和血糖水平。**结果** 与对照组比较,实验组术后 24h、48h 安静 NRS 评分和术后 48h 运动 NRS 评分减低($P<0.05$),术后 48h 内舒芬太尼的使用量和 PCIA 术后按压次数减少($P<0.05$),Hs-CRP 和血糖水平降低($P<0.05$)。在实验组中,术后头晕的发生率减少($P<0.05$),其他不良反应的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但有少数幻觉、视物模糊等不良事件发生。**结论** 艾司氯胺酮联合舒芬太尼可以减少阿片类药物的剂量和降低应激反应,并减轻术后急性疼痛,但仍应注意其引起的少数精神方面的不良反应。

关键词 艾司氯胺酮 舒芬太尼 胸腔镜手术 术后疼痛 患者自控镇痛

中图分类号 R614 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.02.034

Effect of Esketamine Combined with Sufentanil Based Patient-controlled Intravenous Analgesia for Postoperative Pain in Patients Undergoing Video-assisted Thoracic Surgery. GUI Wenhui, LIU Naihe, WU Yong, et al. Department of Anesthesiology, The Affiliated Lianyungang Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 222000, China

Abstract **Objective** To investigate the effect of Esketamine combined with Sufentanil based patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) for pain management, stress response and the incidence of adverse reactions in patients undergoing video-assisted thoracic surgery (VATS). **Methods** A total of 66 patients undergoing elective VATS in the Affiliated Lianyungang Hospital of Xuzhou Medical University from April 2021 to September 2021 were selected as the research objects, they were divided into control group ($n=32$) and experimental group ($n=34$) by random number table method. The patients of experiment group were treated with Esketamine combined with Sufentanil for postoperative PCIA, while the patients of control group were treated with sufentanil only for analgesia. The numeric rating scale (NRS), the Sufentanil consumption, the number of button pressing in PCIA within 48h after operation were recorded. The occurrence of adverse reactions, the levels of perioperative high-sensitivity C reactive protein (Hs-CRP) and blood glucose were calculated. **Results** Compared with the control group, the quiet NRS score at 24h and 48h after operation and the exercise NRS score at 48h after operation in the experimental group were significantly decreased ($P<0.05$). Moreover, the Sufentanil consumption and the number of button pressing in PCIA were significantly decreased within 48h after operation ($P<0.05$), and the levels of perioperative Hs-CRP and blood glucose were also decreased ($P<0.05$). In the experimental group, the incidence of dizziness was significantly reduced after operation ($P<0.05$), and there were no differences in the incidence of other adverse reactions ($P>0.05$), but a few adverse events including hallucination and blurred. **Conclusion** Esketamine combined with Sufentanil can reduce the consumption of opioid, reduce stress response and relieve postoperative acute pain, but a few psychomimetic adverse reactions should be noted.

Key words Esketamine; Sufentanil; Video-assisted thoracoscopic surgery; Postoperative pain; Patient-controlled intravenous analgesia

作者单位:222000 徐州医科大学附属连云港医院麻醉科
通信作者:陈莺,主任医师,硕士生导师,电子信箱:chy366@163.com

胸腔镜手术对比传统的开胸手术有着创伤小、对肺功能、免疫功能影响小以及术后并发症少的优点,但术后患者仍会伴有中度以上的疼痛发生^[1,2]。以往,胸段硬膜外镇痛是胸科手术后首选的镇痛方法,

但有导管置入易失败或造成神经功能缺损等缺点,并且不能在严重脊柱畸形患者中进行^[3,4]。在胸腔镜手术中,Obuchi 等^[5]研究认为有其他镇痛方法可以替代硬膜外镇痛,可以使用更简单的术后疼痛管理方法,如静脉自控镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)。

有研究表明,对于胸腔镜手术持续输注芬太尼联合氯胺酮术后镇痛效果不逊于常用的硬膜外镇痛,而且更为便捷^[6]。艾司氯胺酮在国内上市进入临床麻醉时间不长,其是氯胺酮的右旋形式,是一种非竞争性的 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗剂,药效大约是氯胺酮的两倍,且代谢速度更快,不良反应更少^[7,8]。但在胸腔镜手术后 PCIA 中效果如何仍不清楚。本实验主要研究艾司氯胺酮联合阿片类药物用于胸腔镜术后 PCIA 对于急性疼痛的影响,观察术后应激反应和不良反应的发生情况,探讨小剂量艾司氯胺酮用于术后镇痛的安全性和有效性。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2021 年 4~9 月徐州医科大学附属连云港医院收治的 66 例行择期胸腔镜手术的患者为研究对象。纳入标准:①患者年龄在 18~70 岁;②体重指数(body mass index, BMI)在 18~30 kg/m²;③ASA 分级 I~Ⅲ级。排除标准:①怀孕;②对实验药物过敏;③慢性疼痛、药物或酒精滥用史的患者;④急诊手术;⑤存在精神疾患;⑥肾衰竭(清除率<30 ml/min)、肝衰竭等。本研究已获得笔者医院医学伦理学委员会批准(伦理审批号:KY-20210305001-01)。患者均被告知主要实验方法及可能发生的不良反应并签署知情同意书。

2. 麻醉方法:对纳入符合要求的患者,采用随机数字表法分为实验组和对照组,患者无术前用药,入室后进行有创动脉穿刺,监测心电图,脉搏氧饱和度,无创血压和脑电双频指数,麻醉诱导丙泊酚(四川国瑞药业有限责任公司)1.5 mg/kg,舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司)0.5 μg/kg,顺式阿曲库铵(江苏恒瑞医药股份有限公司)0.15 mg/kg,满足插管条件进行气管插管。用瑞芬太尼 5 μg/(kg·h),七氟烷混合 40% N₂/60% O₂ 维持麻醉。维持 BIS 在 40~60 之间,调节呼吸参数维持 PETCO₂ 在 35~45 mmHg 之间。手术结束前 30 min 静脉给予 10 μg 舒芬太尼,手术室内拔管接镇痛泵。

3. 镇痛方案:术后对照组 PCIA 为舒芬太尼 2 μg/

kg 加帕洛诺司琼(江苏恒瑞医药股份有限公司)0.5 mg 和 0.9% NaCl 注射液配置成 100 ml;术后实验组 PCIA 为舒芬太尼 2 μg/kg 加帕洛诺司琼 0.5 mg 和 0.9% NaCl 注射液,同时加入 0.5 mg/kg 艾司氯胺酮(江苏恒瑞医药股份有限公司)配置成 100 ml。PCIA 泵参数设置为 1.5 ml/h,自控输入为 1.0 ml,锁定时间为 15 min。患者在恢复室观察后送入病房。患者通过增加 PCIA 按压次数来缓解疼痛。

4. 观察指标:记录两组患者的一般资料及手术情况。分别于术后 6、12、24、48 h 进行随访,记录疼痛数字评分(NRS)和不良反应发生情况,不良反应包括药物相关不良反应的发生率,如头晕、恶心、呕吐、瘙痒、幻觉、噩梦等。记录术后 48 h 内舒芬太尼使用情况和 PCIA 装置的按压次数。各组患者在术前、术后 24、48 h 各时间点抽取静脉血 5 ml,分别置于预冷的抗凝(2 mmol/L) EDTA 试管中,采血后即刻 4℃ 离心 10 min,转速 3000 r/min,分离血清后于 -70℃ 冰箱中保存待测,高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, Hs-CRP)水平的测定采用酶联免疫吸附法。Hs-CRP 检测试剂盒购自南京建成生物工程有限公司。血糖采用血糖检测仪在取血后即刻进行。

5. 统计学方法:应用 SPSS 24.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料用例数(百分数)[*n*(%)]表示,组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般资料及手术情况比较:研究过程中对照组剔除 2 例转开胸手术,一共 66 例纳入最后分析,其中实验组 34 例,对照组 32 例。两组一般资料以及手术和麻醉时间比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05, 表 1)。

表 1 患者一般资料及手术情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(<i>n</i> = 32)	实验组(<i>n</i> = 34)
年龄(岁)	55.1 ± 11.8	57.7 ± 13.5
男性/女性	19/13	23/11
BMI(kg/m ²)	23.1 ± 2.3	23.4 ± 2.6
平均动脉压(mmHg)	98.1 ± 11.1	96.0 ± 8.9
心率(次/分)	67.6 ± 10.1	72.1 ± 10.3
手术时间(min)	114.3 ± 62.5	97.3 ± 44.1
麻醉时间(min)	143.1 ± 64.8	126.0 ± 49.8

2. 围术期镇痛药的使用量和 PCIA 按压次数比较:在 24、48 h 内实验组舒芬太尼的使用量明显减少,

48h 内 PCIA 按压次数明显低于对照组 ($P < 0.05$)。两组术中舒芬太尼的使用量比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$,表 2)。

表 2 围术期镇痛药的使用量和 PCIA 按压次数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	舒芬太尼用量(μg)			PCIA 按压 次数(次)
	术中	术后 24h	术后 48h	
对照组($n=34$)	26.1 $\pm$ 5.6	53.9 $\pm$ 16.4	85.6 $\pm$ 29.2	3.4 $\pm$ 0.7
实验组($n=32$)	27.0 $\pm$ 5.5	43.4 $\pm$ 15.2 [*]	70.8 $\pm$ 25.4 [*]	2.8 $\pm$ 0.5 [*]

与对照组比较,^{*} $P < 0.05$

3. 术后安静和运动 NRS 评分比较:实验组术后 24、48h 安静 NRS 评分低于对照组 ($P < 0.05$),术后 48h 运动 NRS 评分低于对照组 ($P < 0.05$,表 3)。

表 3 术后 48h 内安静和运动 NRS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

项目	对照组($n=32$)	实验组($n=34$)
安静 NRS 评分		
6h	3.22 $\pm$ 1.04	2.93 $\pm$ 0.78
12h	3.41 $\pm$ 0.98	3.09 $\pm$ 0.84
24h	2.91 $\pm$ 0.85	2.28 $\pm$ 0.61 [*]
48h	2.47 $\pm$ 0.72	1.68 $\pm$ 0.53 [*]
运动 NRS 评分		
6h	4.27 $\pm$ 1.13	4.22 $\pm$ 1.05
12h	4.46 $\pm$ 1.26	4.38 $\pm$ 1.21
24h	3.88 $\pm$ 0.97	3.50 $\pm$ 1.04
48h	3.43 $\pm$ 0.81	2.75 $\pm$ 0.69 [*]

与对照组比较,^{*} $P < 0.05$

4. 术后应激反应的比较:实验组术后 24、48h Hs - CRP 和血糖水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$,表 4)。

表 4 术后应激反应的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Hs - CRP($\mu\text{g/ml}$)			血糖(mmol/L)		
	术前	术后 24h	术后 48h	术前	术后 24h	术后 48h
对照组($n=34$)	1.23 $\pm$ 0.24	3.14 $\pm$ 0.45	3.56 $\pm$ 0.79	4.45 $\pm$ 0.83	6.67 $\pm$ 1.26	7.37 $\pm$ 1.43
实验组($n=32$)	1.22 $\pm$ 0.19	2.78 $\pm$ 0.62 [*]	2.97 $\pm$ 0.74 [*]	4.61 $\pm$ 0.64	6.02 $\pm$ 0.93 [*]	6.48 $\pm$ 1.62 [*]

与对照组比较,^{*} $P < 0.05$

5. 术后 48h 内不良反应发生情况的比较:实验组在术后 48h 内头晕的发生率低于对照组 ($P < 0.05$),其他不良反应的发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在实验组中出现 1 例视物模糊和 2 例幻觉,而在对照组中未见。同时,实验组中噩梦的发生率略高于对照组,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$,表 5)。

表 5 术后 48h 内不良反应发生情况的比较[$n(\%)$]

项目	对照组($n=32$)	实验组($n=34$)
恶心、呕吐	15(46.9)	12(35.3)
瘙痒	0	0
头晕	22(68.8)	13(38.2) [*]
噩梦	3(9.4)	5(14.7)
幻觉	0	2(5.9)
烦躁	0	0
谵妄	0	0
流涎	0	0
喉痉挛	0	0
视物模糊	0	1(2.9)

与对照组比较,^{*} $P < 0.05$

讨 论

阿片类药物作为 PCIA 的主要药物,具有良好的镇痛作用,但由于所需阿片类药物剂量较大,患者易

出现呕吐等不良反应,同时头晕的发生率也较高,其不良反应影响到了 PCIA 在术后镇痛中的应用,不利于患者的康复^[9]。现今使用非阿片类镇痛辅助药进行联合镇痛被认为是改善术后疼痛控制和减少阿片类药物使用的一种有效方法。阿片类药物与氯胺酮联合应用可以产生协同的镇痛作用,同时潜在性地降低阿片类药物相关不良反应的风险。既往研究表明,小剂量氯胺酮联合阿片类药物用于术后镇痛,不但效果良好,还可以减少阿片类药物的使用,从而减少不良反应^[10,11]。

在胸科手术中应用氯胺酮,无论是单次注射,还是连续输注,或者与阿片类药物联合使用,对术后疼痛的缓解效果并不一致^[12,13]。本实验观察到持续小剂量艾司氯胺酮可以减少胸腔镜手术后 48h 内的阿片类药物的使用量以及改善术后短期的疼痛评分。本研究发现艾司氯胺酮可明显减低体现应激反应指标的血糖和 Hs - CRP 水平。一般认为,谷氨酸与 NMDA 受体结合可激活脊髓神经元,使机体产生痛觉过敏,而艾司氯胺酮通过抑制 NMDA 受体,可通过阻滞谷氨酸传递,减少疼痛中枢敏化,以产生镇痛效果^[14]。另外,艾司氯胺酮还可以快速通过血 - 脑脊液屏障,直接作用于中枢神经中的 μ 受体和 δ 受体从而产生急性镇痛作用^[15]。术后患者机体易出现应

激反应,激活下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴,兴奋交感神经,导致血糖和 Hs - CRP 水平升高,疼痛的产生更会进一步加重应激反应程度,而艾司氯胺酮可减轻手术创伤所引起的外周交感神经兴奋及痛觉中枢致敏,从而降低了应激反应^[16,17]。

笔者观察到实验组降低术后头晕的发生率,而其他不良反应发生情况比较,差异无统计学意义。实验组中患者头晕次数减少,一方面可能是舒芬太尼用量少所致,而另一方面可能是通过艾司氯胺酮对心血管系统的间接刺激作用来实现的,其机制可能与抑制迷走神经、阻断外周神经肾上腺素再摄取、增加交感神经节去甲肾上腺素释放有关^[18,19]。本研究中两组患者恶心、呕吐发生率比较,差异无统计学意义,其原因可能是在 PCIA 中加入了止吐药帕洛诺司琼所致。另外,笔者注意到艾司氯胺酮患者会有少数幻觉和视物模糊等不良反应发生,同时噩梦发生率也略有升高。Lahtinen 等^[20]报道在心脏手术患者进行开胸手术后,小剂量艾司氯胺酮可诱发 8% 的精神方面不良事件发生。精神方面的不良反应发生率虽然很低,但为了临床安全,应注意对使用艾司氯胺酮的患者进行常规监测,以及及时处理这些不良反应。本实验存在的不足之处在于样本量小,可能不足以检测不良事件发生率的明显增加,在今后的研究中尚需要开展大样本量随机对照实验进行探究。

综上所述,艾司氯胺酮联合阿片类药物镇痛可以减少阿片类药物的剂量以及减轻术后急性疼痛,降低术后应激反应,这有助于患者的早期康复,但艾司氯胺酮所诱发的精神方面不良反应仍需进一步研究。

参考文献

- 1 Yamaguchi G, Konaka C. Effectiveness of rehabilitation for postoperative pain after surgery for spontaneous pneumothorax in young adults [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 21: 1756
- 2 An G, Zhang Y, Chen N, *et al.* Opioid - free anesthesia compared to opioid anesthesia for lung cancer patients undergoing video - assisted thoracoscopic surgery: a randomized controlled study [J]. *PLoS One*, 2021, 16: e0257279
- 3 Hu L, Xu X, Shen W, *et al.* Feasibility and effectiveness of multi - injection thoracic paravertebral block via the intrathoracic approach for analgesia after thoracoscopic - laparoscopic esophagectomy [J]. *Esophagus*, 2021, 18(9): 513 - 521
- 4 Bishop B, Pearce B, Willshire L, *et al.* High frequency, low background rate extrapleural programmed intermittent bolus ropivacaine provides superior analgesia compared with continuous infusion for acute pain management following thoracic surgery: a retrospective cohort study [J]. *Anesth Pain Med*, 2019, 9(5): e97052
- 5 Obuchi T, Yoshida Y, Moroga T, *et al.* Postoperative pain in thoracic surgery: re - evaluating the benefits of VATS when coupled with epidural analgesia [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(11): 4347 - 4352
- 6 Tseng W, Lin W, Lai H, *et al.* Fentanyl - based intravenous patient - controlled analgesia with low dose of ketamine is not inferior to thoracic epidural analgesia for acute post - thoracotomy pain following video - assisted thoracic surgery [J]. *Medicine*, 2019, 98: e16403
- 7 Wang J, Wang Y, Xu X, *et al.* Use of various doses of s - ketamine in treatment of depression and pain in cervical carcinoma patients with mild/moderate depression after laparoscopic total hysterectomy [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e922028
- 8 Zhang K, Yang Y, Yuan X, *et al.* Efficacy and safety of repeated esketamine intravenous infusion in the treatment of treatment - resistant depression: a case series [J]. *Asian J Psychiatr*, 2021, 68: 102976
- 9 Massoth C, Schwellenbach J, Saadat - Gilani K, *et al.* Impact of opioid - free anaesthesia on postoperative nausea, vomiting and pain after gynaecological laparoscopy - a randomised controlled trial [J]. *J Clin Anesth*, 2021, 75: 110437
- 10 Nielsen RV, Fomsgaard JS, Nikolajsen L, *et al.* Intraoperative S - ketamine for the reduction of opioid consumption and pain one year after spine surgery: a randomized clinical trial of opioid - dependent patients [J]. *Eur J Pain*, 2019, 23(3): 455 - 460
- 11 吕帅国, 卢锡华, 孙亚林, 等. 右旋氯胺酮复合舒芬太尼自控静脉镇痛对腹腔镜直肠癌根治术老年患者术后早期康复的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(39): 3238 - 3243
- 12 Meshkat S, Rodrigues NB, Di Vincenzo JD, *et al.* Pharmacogenomics of ketamine: a systematic review [J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 145: 27 - 34
- 13 Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, *et al.* Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 12(12): CD012033
- 14 Nielsen RV, Fomsgaard JS, Siegel H, *et al.* Intraoperative ketamine reduces immediate postoperative opioid consumption after spinal fusion surgery in chronic pain patients with opioid dependency: a randomized, blinded trial [J]. *Pain*, 2017, 158(3): 463 - 470
- 15 Sial OK, Parise EM, Parise LF, *et al.* Ketamine: the final frontier or another depressing end? [J]. *Behav Brain Res*, 2020, 383: 112508
- 16 Diao PDK, Frederiksen BS, Nielsen SD, *et al.* Long - term opioid treatment and endocrine measures in chronic non - cancer pain patients: a systematic review and Meta - analysis [J]. *Eur J Pain*, 2021, 25(9): 1859 - 1875
- 17 Li W, Diao X, Chen C, *et al.* Changes in hormones of the hypothalamic - pituitary - gonadal axis in migraine patients [J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 50: 165 - 171
- 18 Riva - Posse P, Reiff CM, Edwards JA, *et al.* Blood pressure safety of subanesthetic ketamine for depression: a report on 684 infusions [J]. *J Affect Disord*, 2018, 236: 291 - 297
- 19 Zhao Z, Xu Q, Chen Y, *et al.* The effect of low - dose ketamine on postoperative quality of recovery in patients undergoing breast cancer surgery: a randomised, placebo - controlled trial [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(12): e15010
- 20 Lahtinen P, Kokki H, Hakala T, *et al.* S(+) - ketamine as an analgesic adjunct reduces opioid consumption after cardiac surgery [J]. *Anesth Analg*, 2004, 99: 1295 - 1301

(收稿日期: 2022 - 03 - 28)

(修回日期: 2022 - 03 - 29)