

术中静脉注射不同剂量的艾司氯胺酮 对乳腺癌患者术后焦虑、抑郁的影响

季 涛 刘 苏 苏高伟 吴南玲 王瑶琳 陈秀侠

摘 要 **目的** 探讨术中静脉注射不同剂量的艾司氯胺酮对乳腺癌患者术后焦虑、抑郁的影响。**方法** 选择择期行乳腺癌改良根治术患者 96 例,采用随机数字表法将患者分为艾司氯胺酮 L 组(0.15mg/kg)、M 组(0.30mg/kg)、H 组(0.50mg/kg)和生理盐水组(C 组),每组各 24 例,在麻醉诱导时给予。记录术前 1 天(D1)、术后 1 天(D2)、术后 3 天(D3)、术后 5 天(D4)、术后 7 天(D5)的状态焦虑量表(state anxiety scale,SAI)评分、蒙哥马利抑郁量表(montgomery depression scale,MADRS)评分;记录术中瑞芬太尼用量、去氧肾上腺素用量、手术时长等数据。记录从麻醉结束至拔管时间,记录术后 PACU 停留时间、术后 24h 内谵妄、恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)、头晕、嗜睡、镇痛补救率。**结果** D3 时,H 组较其他 3 组有更低的 SAI 评分($P < 0.05$);与 D1 时比较,C 组、L 组、M 组的 D4、D5 时 SAI 评分明显下降($P < 0.05$);H 组 D3、D4、D5 时 SAI 评分下降($P < 0.05$);D3、D4 时 H 组 MADRS 评分较另外 3 组降低($P < 0.05$);与 D1 时比较各组的 MADRS 评分随着时间的延长逐渐下降($P < 0.05$);H 组瑞芬太尼消耗量较其他 3 组降低($P < 0.05$);4 组患者术后谵妄、PONA、补救镇痛、头晕嗜睡、发热等不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$);**结论** 术中静脉注射艾司氯胺酮可以降低乳腺癌患者术后 3 天的 SAI 及 MADRS 评分,减少术中阿片类药物的用量,且不增加术后不良反应的发生率。

关键词 乳腺癌 艾司氯胺酮 焦虑 抑郁

中图分类号 R614

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.01.020

Effects of Different Doses of Esketamine on Postoperative Anxiety and Depression in Patients with Breast Cancer. JI Tao, LIU Su, SU Gaowei, et al. Department of Anesthesiology of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221002, China

Abstract **Objective** To investigate the effect of different doses of esketamine on postoperative anxiety and depression in patients with breast cancer. **Methods** A total of 96 patients undergoing modified radical mastectomy were randomly divided into esketamine L group (0.15mg/kg), M group (0.30mg/kg), high-dose H group (0.50mg/kg), and normal saline group (C group) with 24 cases in each group which will be given during induction of anesthesia. State Anxiety Scale (SAI) score and Montgomery Depression Scale (MADRS) score were recorded 1day before surgery (D1), 1day after surgery (D2), 3days after surgery (D3), 5days after surgery (D4), and 7days after surgery (D5). Data such as the dosage of remifentanyl, the dosage of norepinephrine, and the duration of the operation (from the beginning of the operation to the end of the operation) were recorded during the operation. The time from the end of anesthesia to extubation and the postoperative PACU residence time was recorded, and delirium, postoperative nausea and vomiting (PONV), dizziness, drowsiness, and pain relief rate within 24hours after surgery were recorded. **Results** At D3, group H had a lower SAI score than the other three groups ($P < 0.05$); compared with D1, the SAI score at D4 and D5 in groups C, L, and M was significantly decreased ($P < 0.05$). The SAI score of group H at D3, D4, and D5 was decreased ($P < 0.05$); the MADRS score of group H was lower than that of the other three groups at D3 and D4 ($P < 0.05$); compared with D1, the MADRS score of all groups gradually decreased with the extension of time ($P < 0.05$). Remifentanyl consumption in group H was significantly lower than that in the other three groups ($P < 0.05$). There were no significant differences in the incidence of postoperative delirium, PONA, remedial analgesia, dizziness, lethargy, and fever among the four groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Intraoperative intravenous injection of esketamine can reduce the SAI and MADRS scores, reduce the perioperative opioid consumption, and not increase the incidence of postoperative adverse reactions in breast cancer patients.

Key words Breast cancer; Esketamine; Anxiety; Depression

基金项目:江苏省高等学校自然科学研究重大项目(22KJA320007)

作者单位:221002 徐州医科大学附属医院麻醉科

通信作者:陈秀侠,电子邮箱:cxxlx@sina.com

乳腺癌已成为位居全球发生率第 1 位的癌症^[1]。研究表明,大约 40% 的乳腺癌患者围术期存在焦虑或抑郁,处理不当会增加患者术后不良反应的发生率,降低患者免疫功能,延长住院时间^[2-5]。早期干预,减轻患者的焦虑抑郁情绪,有利于减少患者术后并发症的发生。艾司氯胺酮作为氯胺酮的右旋异构体,因其较氯胺酮效价更高,不良反应更少而越来越多的用于抗抑郁治疗^[6,7]。迄今为止,尚鲜有研究报道艾司氯胺酮在乳腺癌患者术后焦虑治疗中的应用。本研究通过在乳腺改良根治术中应用不同剂量艾司氯胺酮,观察其改善患者术后焦虑抑郁的效果,探索最佳治疗剂量。

资料与方法

1. 一般资料:本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理学委员会批准(伦理学审批号:XYFY2022 - KL066 - 01),在中国临床试验中心注册(ChiCTR2100051169)。所有患者或家属均于术前签署知情同意书。选择徐州医科大学附属医院 2022 年 2 ~ 11 月择期全身麻醉下行乳腺癌改良根治术患者 96 例,患者年龄 18 ~ 60 岁,ASA 分级 I ~ II 级,术前无睡眠障碍且签署知情同意书并愿意接受随访者。排除标准:①术前存在明显的心脏、肺、肝脏、肾脏功能异常者及凝血功能异常者;②既往青光眼病史患者;③存在语言理解障碍、精神疾病等不能配合的患者;④既往长时间服用抗抑郁药亦或者是镇静药者;⑤未经治疗或治疗不足的甲状腺功能亢进患者;⑥艾司氯胺酮禁忌证患者(动脉硬化、冠心病、心功能不全、肺心病、肺动脉高压);⑦既往乳腺手术史。剔除标准:①患者术中出現严重不良反应如术中大出血等;②手术时长≥3h;③在随访过程中接受其他临床试验。

2. 麻醉方法:按随机原则将患者分为艾司氯胺酮 L 组(0.15mg/kg)、M 组(0.30mg/kg)、H 组(0.50mg/kg)和 C 组(生理盐水组),每组各 24 例,根据患者体重抽取药物稀释成 10ml,对照组给予等量的 0.9% 氯化钠溶液。所有患者术前禁水、禁食,入室后监测生命体征、开放静脉通路。预充氧后静脉依次注射咪达唑仑 0.05mg/kg、依托咪酯 0.3mg/kg、舒芬太尼 0.5μg/kg、罗库溴铵 0.6 ~ 1.0mg/kg,L 组静脉注射 0.15mg/kg 艾司氯胺酮;M 组静脉注射 0.30mg/kg 艾司氯胺酮;H 组静脉注射 0.50mg/kg 艾司氯胺酮;C 组静脉注射等量 0.9% 氯化钠溶液。2 ~ 3min 后喉罩置入行机械通气。静脉泵注丙泊酚 2 ~ 5mg/

(kg · h)、瑞芬太尼 0.1 ~ 0.3μg/(kg · min)、吸入七氟烷浓度 1% ~ 2% 使 BIS 维持在 40 ~ 60 之间。术中维持血压和心率为在基础值 ± 20%,依据需要使用血管活性药物。术毕前 30min 停七氟烷吸入,手术结束时停用其他维持药。术毕转入麻醉后监测治疗室(postanesthesia care unit, PACU),待患者完全苏醒达到拔管指征后拔除喉罩,达到出 PACU 标准时送回病房。

3. 观察指标:术前记录患者一般资料(性别、年龄、BMI、ASA 分级、病史等),记录患者术前 1 天(D1)、术后 1 天(D2)、术后 3 天(D3)、术后 5 天(D4)、术后 7 天(D5)的状态焦虑量表(state anxiety scale, SAI)评分、蒙哥马利抑郁量表(montgomery depression scale, MADRS)评分;记录术中患者瑞芬太尼使用量、去氧肾上腺素使用量、手术时长、手术结束至拔管时间;记录 PACU 停留时间、术后谵妄、恶心、呕吐、头晕、嗜睡以及病房镇痛补救情况。

4. 统计学方法:采用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料采用 Kolmogorov - Smirnov 检验正态性,Levene 法确定方差齐性;符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用重复测量方差分析,Bonferroni 校正。不符合正态分布计量资料以中位数(四分位数间距)[M(Q1, Q3)]表示,比较采用广义估计方程,Bonferroni 校正。计数资料以例数(百分比)[n(%)]表示,组间比较采用χ²检验或 Fisher 确切概率法,以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1.4 组患者一般资料比较:4 组患者年龄、体重指数(body mass index, BMI)、ASA 分级、高血压、糖尿病比较,差异无统计学意义(P > 0.05, 表 1)。

2.4 组患者临床特征资料的比较:4 组患者手术时间、拔管时间、去氧肾上腺素用量及在 PACU 的停留时间比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。H 组瑞芬太尼用量较其他 3 组减少(P < 0.05, 表 2)。

表 1 4 组患者一般资料比较[n(%), $\bar{x} \pm s$]

组别	n	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	ASA (I/II)	高血压	糖尿病
C 组	24	51.2 ± 8.4	24.8 ± 3.6	15/9	5(20.8)	1(4.2)
L 组	24	50.3 ± 6.8	25.3 ± 4.4	19/5	5(20.8)	2(8.3)
M 组	24	49.6 ± 5.4	24.0 ± 3.3	15/9	6(25.0)	1(4.2)
H 组	24	49.0 ± 8.7	23.8 ± 3.0	20/4	4(16.7)	0(0)

表 2 4 组患者临床特征资料比较 $[\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)]$

组别	n	手术时间 (min)	拔管时间 (min)	PACU 停留时间 (min)	去氧肾上腺素用量 (μg)	瑞芬太尼用量 (mg)
C 组	24	90.0(77.3,107.5)	13.5(8.5,17.0)	23.8±6.6	0(0,40)	1.1(0.8,1.4)
L 组	24	91.5(85.3,120.0)	10.0(9.3,15.8)	22.7±8.0	0(0,40)	1.0(0.8,1.3)
M 组	24	90.0(70.5,116.0)	9.0(5.3,14.5)	20.3±7.4	40(0,140)	1.0(0.9,1.1)
H 组	24	90.0(80.0,123.8)	12.5(9.3,14.8)	21.5±7.2	20(0,70)	0.7(0.5,1.0) * #Δ

与 C 组比较, * $P < 0.05$; 与 L 组比较, # $P < 0.05$; 与 M 组比较, Δ $P < 0.05$

3.4 组患者不同时间点各项指标的比较: D1、D2、D4、D5 时各组 SAI 评分差异无统计学意义; D3 时, H 组较其他 3 组有更低的 SAI 评分 ($P < 0.05$); 与 D1 时比较, C 组、L 组、M 组的 D4、D5 时 SAI 评分明显下降 ($P < 0.05$); H 组 D3、D4、D5 时 SAI 评分下

降 ($P < 0.05$); D3、D4 时 H 组 MADRS 评分较另外 3 组降低 ($P < 0.05$); 与 D1 时比较各组的 MADRS 评分随着时间的延长逐渐下降 ($P < 0.05$), 差异有统计学意义 (表 3)。

表 3 4 组患者不同时间点各指标评分比较 $(\bar{x} \pm s, \text{分})$

组别	n	D1	D2	D3	D4	D5
SAI						
C 组	24	45.3±7.7	45.4±4.6	40.3±4.4	34.0±4.2▲	30.4±2.7▲
L 组	24	43.0±9.2	42.7±6.3	39.6±4.7	32.6±4.3▲	29.6±4.4▲
M 组	24	46.2±9.6	46.1±9.3	41.9±5.5	33.3±5.4▲	29.7±4.5▲
H 组	24	42.5±8.2	42.8±6.1	35.6±4.8 * #Δ▲	32.4±4.7▲	29.0±3.5▲
MADRS						
C 组	24	15.3±5.4	15.3±5.4▲	8.1±2.6▲	5.5±2.0▲	4.1±2.5▲
L 组	24	16.7±7.0	13.1±3.8▲	8.8±2.7▲	5.4±2.5▲	3.3±2.2▲
M 组	24	17.0±6.0	13.5±5.9▲	9.5±3.9▲	5.6±2.7▲	3.2±2.8▲
H 组	24	15.6±5.5	11.7±5.0▲	6.3±3.1 * #Δ▲	3.5±2.2 * #Δ▲	2.7±2.0▲

与 C 组比较, * $P < 0.05$; 与 L 组比较, # $P < 0.05$; 与 M 组比较, Δ $P < 0.05$; 与 D1 时比较, ▲ $P < 0.05$

4.4 组患者术后不良反应发生率比较: 4 组患者术后谵妄、恶心、呕吐、补救镇痛、头晕嗜睡、发热等不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 4)。

突触传递及可塑性信号的调控, 补充因焦虑、抑郁消耗的突触数量从而达到快速的抗焦虑、抑郁作用^[9,10]。

Falk 等^[11]回顾性研究发现晚期癌症患者的姑息治疗中单次静脉注射艾司氯胺酮可有效改善患者的焦虑抑郁, 且以缓解焦虑为主。本研究发现, H 组患者在术后第 3 天时较其他各组有更低的 SAI 评分 ($P < 0.05$), 此外与 D1 时比较, C 组、L 组、M 组在 D4、D5 时 SAI 评分明显下降 ($P < 0.05$), 而 H 组在 D3、D4、D5 时 SAI 评分下降 ($P < 0.05$), 表明 H 组在术后第 3 天时 SAI 评分就较术前开始下降, 而 C 组、L 组以及 M 组在术后第 5 天才开始下降。

Franz 等^[12]给予难治性抑郁症患者 0.2 ~ 0.4mg/kg 艾司氯胺酮静滴后 2h, 患者抑郁症状缓解, 并持续到术后 3 天。另有研究显示艾司氯胺酮的抗抑郁作用可持续 1 周甚至 1 个月^[13,14]。随访了术后患者第 1 天、第 3 天、第 5 天以及第 7 天的抑郁评分, 发现 H 组的患者, 术后第 3 天和第 5 天时较其他 3 组具有更低的抑郁评分, 说明 0.5mg/kg 艾司氯胺酮可以改善患者术后早期的抑郁症状。但在本研究

表 4 4 组患者术后不良反应发生率 $[n(\%)]$

组别	n	谵妄	恶心、呕吐	补救镇痛	头晕嗜睡	发热
L 组	24	0	3(12.5)	1(4.2)	2(8.3)	0
M 组	24	0	3(12.5)	1(4.2)	1(4.2)	0
H 组	24	2(8.3)	3(12.5)	2(8.3)	1(4.2)	1(4.2)
C 组	24	0	3(12.5)	1(4.2)	2(8.3)	0

讨 论

目前关于术后焦虑、抑郁的治疗主要包括药物治疗及行为认知疗法。药物治疗往往具有恶心、呕吐、食欲改变等不良反应, 有时甚至造成呼吸、循环抑制以及耐药性的增加^[8]。行为认知疗法具体疗效不够确切, 只能作为乳腺癌患者术后焦虑的辅助治疗。研究发现艾司氯胺酮主要通过阻断 NMDA 受体通道, 参与

中,术后 1 周时各组的抑郁评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),这与既往研究结果相似^[15]。但这并不能排除围术期使用艾司氯胺酮治疗术后抑郁的可能性。随着时间的推移,即使不加干预,患者的抑郁心理也会逐渐减轻,其次乳腺癌患者随着术后放化疗的进行,也有可能致后期观察到的艾司氯胺酮的抗抑郁作用减弱。

本研究发现,4 组患者手术时长、拔管时长、PACU 滞留时间以及术中血管活性药物的使用情况无差异,这与王雪力等^[16]研究结果不同,可能与乳腺改良根治术相较于其他手术较为简短,麻醉药物很少有蓄积有关。此外本研究发现,0.5mg/kg 艾司氯胺酮有助于减少术中阿片类药物的使用,更有助于患者术后苏醒。近年来研究表明,疼痛和抑郁密切相关^[17]。疼痛会改变海马体和前额叶皮质的突触连接,以及改变来自腹侧被盖区域的多巴胺信号,从而引起抑郁。本研究发现 H 组的艾司氯胺酮虽然能改善患者术后抑郁,但相较于其他组并未较少术后的镇痛补救的次数,这有可能与本研究的样本量较小以及乳腺改良根治术手术创伤较小有关。

既往研究显示,术中静注一定剂量的艾司氯胺酮可能会增加术后恶心、呕吐的发生率,但临床作用值得商榷,因为不同类型的手术由于刺激的不同,以及需要维持的腹内压不同,术后恶心、呕吐的发生率也不同。本研究发现,术中静注艾司氯胺酮与对照组比较并不能增加术后恶心、呕吐、谵妄、头晕、发热等不良反应的发生率,这可能与术中较少的阿片类药物使用有关。

艾司氯胺酮静脉注射的生物利用度为 100%,临床上常用的艾司氯胺酮静脉注射方案是在麻醉诱导前或切皮前静脉注射艾司氯胺酮 0.5 ~ 1.0mg/kg,麻醉维持 0.5 ~ 3.0mg/(kg · h)^[18]。既往多项研究证实该方案可以安全地应用于临床,未出现严重的中枢神经系统和心血管损害事件,因此本研究中的艾司氯胺酮使用剂量被认为是安全的。本研究存在一定的局限性:①只评估了术后 1 周焦虑、抑郁情况,未能随访更长时间;②未对患者的术前焦虑、抑郁严重程度进行分层分析;③本研究作为一个单中心的试验,临床证据可能较弱,因此本研究所得到的结论还需要开展更大样本量、多中心、前瞻性的研究予以进一步证实。

综上所述,术中静脉注射 0.5mg/kg 艾司氯胺酮可以更加安全、有效地应用于乳腺改良根治术的患者,减轻患者术后早期的焦虑、抑郁,减少围术期阿片类药物使用,且不增加术后不良反应的发生率。

参考文献

- 1 Coughlin SS. Epidemiology of breast cancer in women[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1152: 9 - 29
- 2 罗晶,梁雁冰,张鸿飞,等. 术前焦虑对腹腔镜下子宫切除患者术后疼痛及阿片类药物用量的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(6): 543 - 546
- 3 Rodrigues HF, Furuya RK, Dantas RAS. Association of preoperative anxiety and depression symptoms with postoperative complications of cardiac surgeries[J]. *Rev Lat Am Enfermagem*, 2018, 29(26): e3107
- 4 Takagi H, Ando T, Umemoto T, *et al.* Perioperative depression or anxiety and postoperative mortality in cardiac surgery: a systematic review and Meta - analysis [J]. *Heart Vessels*, 2017, 32 (12): 1458 - 1468
- 5 Ghoneim MM, Hara MW. Depression and postoperative complications: an overview[J]. *BMC Surg*, 2016, 2(16): 5
- 6 Wang J, Huang J, Yang S, *et al.* Pharmacokinetics and safety of esketamine in chinese patients undergoing painless gastroscopy in comparison with ketamine: a randomized, open - label clinical study [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 6(13): 4135 - 4144
- 7 Wang J, Goffer Y, Xu D, *et al.* A single subanesthetic dose of ketamine relieves depression - like behaviors induced by neuropathic pain in rats[J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(4): 812 - 821
- 8 Northouse LL, Mood D, Kershaw T, *et al.* Quality of life of women with recurrent breast cancer and their family members[J]. *Clin Oncol*, 2002, 20(19): 4050 - 4064
- 9 Zhang Y, Ye F, Zhang T, *et al.* Structural basis of ketamine action on human NMDA receptors[J]. *Nature*, 2021, 596(7871): 301 - 305
- 10 Krystal JH, Charney DS, Duman RS. A new rapid - acting antidepressant[J]. *Cell*, 2020, 181(1): 7
- 11 Falk E, Schlieper D, Caster PV, *et al.* A rapid positive influence of s - ketamine on the anxiety of patients in palliative care: a retrospective pilot study[J]. *BMC Palliative Care*, 2020, 19(1): 1
- 12 Franz M, Henniger M, Barnasch J. Intravenous esketamine in adult treatment - resistant depression: a double - blind, double - randomization, placebo - controlled study [J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 80 (6): 424 - 431
- 13 Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, *et al.* Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment - resistant depression: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(2): 139 - 148
- 14 Liu P, Li P, Li Q, *et al.* Effect of pretreatment of s - ketamine on postoperative depression for breast cancer patients [J]. *Invest Surg*, 2021, 34(8): 883 - 888
- 15 Marcantoni WS, Akoumba BS, Wassef M, *et al.* A systematic review and meta - analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009 - January 2019 [J]. *J Affect Disord*, 2020, 1(277): 831 - 841
- 16 王雪力,李平,陈权,等. 小剂量艾司氯胺酮复合全身麻醉对腹腔镜全子宫切除术术后抑郁的影响[J]. *锦州医科大学学报*, 2022, 43(4): 57 - 62
- 17 Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders [J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(10): 1161 - 1169
- 18 康艺涵,朱尤壮,秦上媛,等. 艾司氯胺酮的研究进展[J]. *中国医师进修杂志*, 2021, 44(5): 470 - 476

(收稿日期: 2022 - 12 - 09)

(修回日期: 2023 - 01 - 10)