

小剂量氯胺酮联合舒芬太尼对食管癌根治术后镇痛效果的影响

南忠庆^{1*}, 张明晓² (1.温州市中心医院麻醉科, 浙江 温州 325000; 2.温州医科大学附属第一医院麻醉科, 浙江 温州 325000)

中图分类号 R735.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)30-4215-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.30.14

摘要 目的:探讨小剂量氯胺酮联合舒芬太尼对食管癌根治术后镇痛效果的影响。方法:153例实施食管癌根治术的患者均分为A、B、C组。各组患者麻醉诱导后,手术结束前30 min应用镇痛药物。A组患者给予舒芬太尼2 $\mu\text{g}/\text{kg}$;B组患者给予舒芬太尼2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$;C组患者给予舒芬太尼2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ +氯胺酮85 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。观察各组患者麻醉前及麻醉后4、8、16、24、48 h时视觉模拟评分法(VAS)评分及Ramsay评分,镇痛泵按压次数及不良反应发生情况。结果:各组患者麻醉后4、8、16 h时Ramsay评分均显著高于同组麻醉前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但各组间比较及各组患者麻醉后24、48 h时Ramsay评分与同组麻醉前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);各组患者麻醉后各时间点(C组48 h除外)VAS评分均显著高于同组麻醉前,但C组<B组<A组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。C组患者镇痛泵平均按压次数<B组<A组,A、C组患者不良反应发生率<B组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:小剂量氯胺酮联合舒芬太尼用于食管癌根治术患者在不降低镇痛效果的情况下,可减少舒芬太尼的用量,且安全性较好。

关键词 氯胺酮;舒芬太尼;食管癌根治术;麻醉

Analgesia Effect of Low-dose Ketamine Combined with Sufentanil after Radical Surgery of Esophageal Cancer

NAN Zhong-qing¹, ZHANG Ming-xiao² (1.Dept. of Anesthesiology, Wenzhou Central Hospital, Zhejiang Wenzhou 325000, China; 2.Dept. of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang Wenzhou 325000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the analgesia effect of low-dose ketamine combined with sufentanil after radical surgery of esophageal cancer. METHODS: Totally 153 patients of pre-implementation esophageal cancer surgery were randomly divided into group A, B and C. After induction of anesthesia in patients in each group, patients in group A administered sufentanil 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$; group B were treated with sufentanil 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$; group C were treated with sufentanil 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + ketamine 85 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$. Visual analog (VAS) score and Ramsay score before and after anesthesia 4, 8, 16, 24 and 48 h, analgesia pump pressing times and incidence of adverse reactions in each group were observed. RESULTS: Ramsay score in 4, 8 and 16 h in each group were significantly higher than before anesthesia, the differences were statistically significant ($P<0.05$), however, compared with before, there was no significant difference in the Ramsay score in 48 h among each group ($P<0.05$); VAS scores in each group (except for group C in 48 h) at each time point were significantly higher than before, group C<group B<group A, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Analgesia pump pressing times in group C<group B<group A, incidence of adverse reactions in group C and group A<group B, the differences were statistically significant ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Without reducing analgesic effect, sufentanil combined with low-dose ketamine can reduce the dose of sufentanil for patients with anesthesia in radical surgery of esophageal cancer, with good safety.

KEYWORDS Ketamine; Sufentanil; Radical surgery of esophageal cancer; Anesthesia

Pharmacol, 2014, 15(723):410.

[7] 黄从刚, 卞红强, 罗正利, 等. 左乙拉西坦和托吡酯治疗癫痫疗效和安全性的系统评价[J]. 中华神经医学杂志, 2014, 13(5):499.

[8] Aydin-Abidin S, Yildirim M, Abidin I, *et al.* Chronic application of topiramate and carbamazepine differentially affects the EEG and penicillin-induced epileptiform activity in rats[J]. *Neurol Res*, 2012, 34(3):246.

[9] 庄华能. 左乙拉西坦联合卡马西平与托吡酯治疗难治性癫痫临床疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 2(6):1326.

[10] Johannessen Landmark C, Baftiu A, Tysse I, *et al.* Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, and topiramate: a comparison of the impact of age and comedication [J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34(4):440.

[11] Boldyreva SR, Ermakov AI. Comparative efficacy of carbamazepine, valproic acid and topiramate in symptomatic and cryptogenic occipital lobe epilepsy in children[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2010, 110(1):39.

(收稿日期:2015-06-07 修回日期:2015-08-25)

(编辑:陈宏)

* 主治医师, 硕士研究生。研究方向:慢性疼痛诊疗。E-mail: 69453514@qq.com

食管癌是临床上常见的消化道恶性肿瘤,目前,对于早中期癌变患者多建议采取手术切除治疗。然而,疼痛是所有患者术后不可避免的问题。有研究证实,处于强烈疼痛感下的患者,其肺功能受影响程度及术后并发症的发生率均高于疼痛感稍弱的患者^[1]。因此,葛松韬等^[2]提出,采取合理有效的镇痛方法是改善患者预后的重要因素之一。目前,新型阿片 μ 受体激动药(如舒芬太尼)因具有镇痛效果好、血流动力学稳定等特点而被广泛应用于患者术后镇痛^[3],但该类药物使用剂量较大或部分老弱患者使用时,不良反应发生率较高^[4-5]。有研究认为,可通过联合小剂量氯胺酮来达到减少阿片受体激动药剂量、提高镇痛效果的目的^[6]。目前,小剂量氯胺酮联合舒芬太尼的报道较少。为此,在本研究中笔者探讨了小剂量氯胺酮联合舒芬太尼对食管癌根治术后镇痛效果的影响,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2009年3月—2013年4月温州市中心医院收治的153例实施食管癌根治术患者,男性82例,女性71例;年龄(56.4 ± 7.2)岁;体质量(66.5 ± 8.5)kg;按美国麻醉师协会(ASA)分级为Ⅰ~Ⅱ级。排除标准:(1)有长期麻醉药物使用史;(2)伴有心脑血管等疾病;(3)有精神异常及其他不适宜参与研究的情况;(4)手术用时过长(>5 h)。按随机数字表法将所有患者均分为A、B、C组。各组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经该院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

表1 各组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients among 3 groups($\bar{x} \pm s$)

项目	A组(n=51)	B组(n=51)	C组(n=51)
男性/女性,例	27/24	28/23	27/24
体质量,kg	66.5 ± 8.3	67.1 ± 8.1	65.6 ± 8.6
ASA分级,例			
Ⅰ级	43	44	42
Ⅱ级	8	7	9
手术用时,min	188.2 ± 15.2	186.6 ± 18.4	187.9 ± 20.5
苏醒时间,min	16.2 ± 2.5	16.8 ± 2.8	16.9 ± 2.4
拔管时间,min	23.9 ± 3.1	23.4 ± 2.6	23.5 ± 2.7

1.2 麻醉方法

所有患者术前禁食、禁水8 h,术前10~15 min静脉注射盐酸戊乙奎醚0.4~0.6 mg。麻醉诱导:所有患者给予咪唑安定0.05 mg/kg,芬太尼3~4 μ g/kg,丙泊酚1~1.5 mg/kg,维库溴铵0.5~1 mg/kg,后行气管插管,并设定机械通气参数:潮气量7~9.5 ml/kg,呼吸频率11~12次/min,呼吸比1.5:1。切皮前静脉注射芬太尼3~4 μ g/kg,术中静脉泵注维库溴铵0.05~0.08 mg/(kg·h)及瑞芬太尼1~2 μ g/(kg·h)维持麻醉,监测患者心电图(ECG)、血压(BP)、呼气末二氧化碳分压 $p_{ET}(\text{CO}_2)$ 、脉搏血氧饱和度(SpO_2)及麻醉深度和氧浓度等。手术结束前30 min应用镇痛药物:A组患者给予舒芬太尼(宜昌人福药业

有限责任公司,规格:1 ml:50 μ g)2 μ g/kg;B组患者给予舒芬太尼2.5 μ g/kg;C组患者给予舒芬太尼2 μ g/kg+氯胺酮(福建古田药业有限公司,规格:0.1 g:2 ml)85 μ g/(kg·h)。以上药物均加入格拉司琼5 mg并以0.9%氯化钠注射液稀释至100 ml,静脉注射5 ml,并将其连接镇痛泵,以2.5 ml/h泵注,自控剂量1.5 ml/次,间隔15 min。同时,手术结束前30 min停用维库溴铵。手术完毕后,将患者送至恢复室,待其完全清醒且符合拔管要求时,即可拔除气管导管。

1.3 观察指标

观察各组患者麻醉前及麻醉后4、8、16、24、48 h时视觉模拟评分法(VAS)评分及Ramsay评分,镇痛泵按压次数及不良反应发生情况。VAS评分范围为0~10分,0为无痛,10为剧烈疼痛。Ramsay评分,1分:患者不安、焦虑、烦躁;2分:患者合作,具有良好的定向力;3分:患者可服从指令;4分:患者入睡,对强声刺激反应敏捷;5分:患者嗜睡,对强声刺激反应迟钝;6分:患者嗜睡,对强声刺激无反应。其中,2~4分为有效镇静,5~6分为镇静过度。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析或 t 检验;计量资料以率表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者各时间点VAS评分、Ramsay评分比较

麻醉前,各组患者VAS评分、Ramsay评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。各组患者麻醉后4、8、16 h时Ramsay评分均显著高于同组麻醉前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但各组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),且各组患者24、48 h时Ramsay评分与同组麻醉前比较差异均无统计学意义($P>0.05$);各组患者各时间点(C组48 h除外)VAS评分均显著高于同组麻醉前,但C组<B组<A组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 各组患者各时间点VAS评分、Ramsay评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of VAS and Ramsay scores among 3 groups at each time point($\bar{x} \pm s$)

时间点	A组(n=51)		B组(n=51)		C组(n=51)	
	VAS评分	Ramsay评分	VAS评分	Ramsay评分	VAS评分	Ramsay评分
麻醉前	0.59 ± 0.12	1.45 ± 0.21	0.58 ± 0.09	1.45 ± 0.19	0.54 ± 0.11	1.46 ± 0.15
麻醉后4 h	$3.13 \pm 0.32^*$	$2.20 \pm 0.19^*$	$2.74 \pm 0.34^{* \Delta}$	$2.19 \pm 0.24^*$	$2.34 \pm 0.25^{**}$	$2.16 \pm 0.23^*$
麻醉后8 h	$2.64 \pm 0.32^*$	$1.99 \pm 0.18^*$	$2.23 \pm 0.24^{* \Delta}$	$1.95 \pm 0.20^*$	$1.94 \pm 0.27^{**}$	$1.90 \pm 0.19^*$
麻醉后16 h	$2.04 \pm 0.21^*$	$1.89 \pm 0.20^*$	$1.82 \pm 0.25^{* \Delta}$	$1.85 \pm 0.17^*$	$1.53 \pm 0.21^{**}$	$1.79 \pm 0.20^*$
麻醉后24 h	$1.65 \pm 0.24^*$	1.78 ± 0.16	$1.42 \pm 0.15^{* \Delta}$	1.73 ± 0.14	$1.13 \pm 0.14^{**}$	1.64 ± 0.16
麻醉后48 h	$1.05 \pm 0.13^*$	1.66 ± 0.15	$0.74 \pm 0.11^{* \Delta}$	1.59 ± 0.12	$0.51 \pm 0.10^*$	1.52 ± 0.17

注:与麻醉前比较,* $P<0.05$;与A、B组比较, $^{\#}P<0.05$;与A组比较, $^{\Delta}P<0.05$

Note: vs. before anesthesia, * $P<0.05$; vs. group A and group B, $^{\#}P<0.05$; vs. group A, $^{\Delta}P<0.05$

2.2 各组患者镇痛泵按压次数比较

C组患者镇痛泵平均按压次数(4.2 ± 1.3)次,A组($9.2 \pm$

2.1)次,B组(6.3±1.5)次,C组<B组<A组,三组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 不良反应

A、C组患者不良反应发生率<B组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但A、C两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 各组患者不良反应发生率比较(例)
Tab 3 Comparison of incidence of adverse reactions among 3 groups(case)

组别	n	皮肤瘙痒	恶心呕吐	精神异常	呼吸抑制	总发生率,%
A组	51	21	3	0	4	54.9
B组	51	23	5	3	4	68.6
C组	51	20	2	0	4	51.0

3 讨论

由于食管所处位置接近脊柱,因此实施食管癌根治术的患者需处于全麻状态下行开胸处理,甚至部分患者还需切开肋骨,才可顺利实施手术,故实施食管癌根治术的患者术后创伤大、恢复慢、疼痛持续时间长且多为剧痛,而部分患者也因过于疼痛导致无法顺利咳嗽、咳痰,从而引发其他相关并发症,影响术后恢复^[7]。因此,临床上多采用强效镇痛药物进行对症处理。

舒芬太尼是近年来临床上较为常用的一种阿片μ受体激动药,因其在芬太尼N4位上引入了新的取代基而具有较高的镇痛效果。研究证实,舒芬太尼效价约为芬太尼的5~10倍,且作用持续时间较长,具有良好的临床应用前景^[8]。然而,随着临床应用的增多,对于该药的不良反应报道逐年增加。有研究报道,当用量超过2.5 μg/kg时,部分患者可出现皮肤瘙痒、恶心呕吐、呼吸抑制等症状^[9]。因此,笔者尝试通过将其与其他药物联用,从而达到在不影响镇痛效果的前提下,减少其用量。

氯胺酮是联用较多的一种药物。其主要作用于N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体,是一种非竞争性拮抗药。临床应用结果显示,其与阿片类药物在镇痛作用上具有协同效应,可有助于减少前者药物使用剂量^[10]。其可能存在的机制为:抑制阿片受体,减少神经递质释放,减弱传入神经的传递;阻滞NMDA受体,抑制中枢敏化。此外,还有研究认为,小剂量氯胺酮可阻滞NMDA受体,从而减少机体对阿片类药物耐受现象的发生^[11]。但目前对于氯胺酮联用舒芬太尼用于镇痛治疗的报道较少,缺乏一定的可信度。

本研究结果显示,各组患者麻醉后4、8、16 h时的Ramsay评分均显著高于同组麻醉前,差异均有统计学意义,但各组间比较及各组患者麻醉后24、48 h时Ramsay评分与同组麻醉前比较,差异均无统计学意义;各组患者麻醉后各时间点(C组48 h除外)VAS评分均显著高于同组麻醉前,但C组<B组<A组,三组比较差异均有统计学意义。C组患者镇痛泵平均按压次数<B组<A组,A、C组患者不良反应发生率<B组,差异均有统计学意义,但A、C两组不良反应发生率比较差异无统计

学意义。这与相关研究结果一致^[11-12]。

综上所述,小剂量氯胺酮联合舒芬太尼用于食管癌根治术患者在不降低镇痛效果的情况下,可减少舒芬太尼的用量,且安全性较好。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论还有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 杜健华,王龙,叶力肯.小剂量氯胺酮复合地塞米松对胸科术后舒芬太尼镇痛效果的影响[J].临床麻醉学杂志,2013,29(9):870.

[2] 葛松韬,裴凌.亚麻醉剂量氯胺酮对脊柱肿瘤手术后舒芬太尼PCSA效果和病人情绪的影响[J].中华麻醉学杂志,2014,34(3):381.

[3] Sun S, Huang SQ. Effects of pretreatment with a small dose of dexmedetomidine on sufentanil-induced cough during anesthetic induction[J]. *J Anesth*, 2013, 27(1): 25.

[4] 顾晓静,乔庆,钟泰迪.小剂量氯胺酮对腹部手术后舒芬太尼老年病人自控静脉镇痛效果的影响[J].中华麻醉学杂志,2010,30(4):427.

[5] George JA, Lin EE, Hanna MN, et al. The effect of intravenous opioid patient-controlled analgesia with and without background infusion on respiratory depression: a Meta-analysis[J]. *J Opioid Manag*, 2010, 6(1): 47.

[6] 王永,王忠利,赵洪伟.小剂量氯胺酮辅助吗啡静脉自控镇痛用于妇科开腹患者术后的临床研究[J].中国实用医刊,2011,38(15):39.

[7] 付笑飞,赵松,刘东雷,等.氯胺酮对食管癌根治术患者的肺保护作用[J].中国老年学杂志,2010,30(13):1 807.

[8] Nielsen BN, Friis SM, Rømsing J, et al. Intranasal sufentanil/ketamine analgesia in children[J]. *Paediatr Anaesth*, 2014, 24(2):170.

[9] 万利芹,王志春,周巧林,等.亚麻醉剂量氯胺酮复合舒芬太尼对食管癌术后患者自控静脉镇痛的影响[J].临床麻醉学杂志,2014,30(6):557.

[10] 吴进,杭黎华,邵东华.氯胺酮预防麻醉诱导中芬太尼诱发咳嗽的半数有效剂量[J].中华麻醉学杂志,2014,34(7):887.

[11] Ahern TL, Herring AA, Stone MB, et al. Effective analgesia with low-dose ketamine and reduced dose hydromorphone in ED patients with severe pain[J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(5):847.

[12] 郑春英,付少雄,陈烨,等.小剂量氯胺酮复合舒芬太尼在顽固性癌痛中的临床应用[J].临床麻醉学杂志,2013,29(11):1 067.

(收稿日期:2015-01-27 修回日期:2015-08-25)
(编辑:陈 宏)