

· 论 著 ·

小剂量氯胺酮减轻瑞芬太尼致术后痛觉过敏的临床研究*

杭黎华, 邵东华[#], 王 洪, 孙文晋, 黄霞萍, 顾月萍

(江苏大学附属人民医院麻醉科, 江苏镇江 212002)

摘要:目的 观察小剂量氯胺酮(KT)能否减轻瑞芬太尼致术后痛觉过敏(OIH)及测定其半数有效量(ED₅₀)。方法 选择 40 例 ASA I ~ II 择期全身麻醉(全麻)腹腔镜下行胆囊切除术的成年患者, 随机分组设计, 分为瑞芬太尼组(R 组)及 KT 0.2、0.4、0.6 mg/kg 4 组, 每组 10 例。R 组麻醉诱导后, 持续泵注瑞芬太尼 0.25 μg/(kg·min); 丙泊酚 3~4 mg/(kg·h) 维持麻醉。KT 0.2、0.4、0.6 mg/kg 组, 麻醉诱导后静脉注射 KT 0.2、0.4、0.6 mg/kg, 麻醉维持同 R 组。观察术后患者的苏醒、拔管时间及拔管后 10 min 的 VAS 评分及用概率回归法测定 KT 减轻瑞芬太尼致术后 OIH 的 ED₅₀。结果 R 组和 KT 0.2、0.4、0.6 mg/kg 组患者苏醒和拔管时间差异无统计学意义(P>0.05), 拔管后 10 min 的 VAS 评分, KT 0.4、0.6 mg/kg 组显著低于 R 组(P<0.01)。KT 减轻瑞芬太尼致术后 OIH 的 ED₅₀ 为 0.25 mg/kg (95% 可信范围: 0.11~0.33 mg/kg)。结论 小剂量 KT 能减轻瑞芬太尼所致的术后 OIH, 其 ED₅₀ 是 0.25 mg/kg。

关键词:氯胺酮; 痛觉过敏; 半数有效量

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.09.005

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)09-0843-02

Clinical research of low-dose ketamine on alleviating postoperative hyperalgesia after remifentanyl-based anesthesia*

Hang Lihua, Shao Donghua[#], Wang Hong, Sun Wenjin, Huang Xiaping, Gu Yueping

(Department of Anesthesiology, Affiliated People's Hospital, Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212002, China.)

Abstract: Objective To observe whether low-dose ketamine can alleviate postoperative hyperalgesia after remifentanyl-based anesthesia and to determinate ED₅₀. **Methods** Forty ASA I or II patients, undergoing laparoscopic cholecystectomy during general anesthesia, were randomized block design and allocated to four groups (n=10): remifentanyl(R) group, ketamine(KT) 0.2, 0.4, 0.6 mg/kg group. After induction of anesthesia, anesthesia of R group was maintained with infusion of remifentanyl 0.25 μg/(kg·min) and propofol 3-4 mg/(kg·min). After induction of anesthesia, KT 0.2, 0.4, 0.6 mg/kg group administered 0.2, 0.4, 0.6 mg/kg ketamine. Anesthesia maintenance was the same with R group. The time of awake, extubation and VAS scores (10 min after trachea extubation) were recorded. ED₅₀ of ketamine on alleviating postoperative hyperalgesia was determined by using probit method. **Results** There were no significantly difference at the time of awake and extubation among four groups (P>0.05). Compared with R group, VAS scores of KT 0.4, 0.6 mg/kg group were markedly smaller (P<0.01). Alleviating postoperative hyperalgesia, ED₅₀ of ketamine was 0.25 mg/kg (95% CI, 0.11-0.33 mg/kg). **Conclusion** Low-dose ketamine can alleviate postoperative hyperalgesia after remifentanyl-based anesthesia and ED₅₀ of ketamine is 0.25 mg/kg.

Key words: ketamine; hyperalgesia; ED₅₀

瑞芬太尼(remifentanyl)是超短效的镇痛药,起效迅速,可被组织脂酶迅速消除,即使长时间使用或反复注射均无蓄积作用。由于上述特征,它在时间长、要求苏醒快的手术中广泛使用^[1],被麻醉学界誉为 21 世纪的阿片类药物。但全身麻醉(全麻)复合瑞芬太尼术后常有严重术后疼痛,需用更多镇痛药,这种现象被称为阿片诱导的痛觉过敏(opioid induced hyperalgesia, OIH)^[2-4]。有研究表明,小剂量氯胺酮(ketamine, KT)能减轻 OIH,但尚存在争议^[5-6],且反应量效关系的半数有效量(ED₅₀)尚鲜见报道。本研究旨在探讨小剂量 KT 能否减轻瑞芬太尼致术后 OIH,并测定其减轻瑞芬太尼致术后 OIH 的 ED₅₀。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 ASA I ~ II 级择期全麻腹腔镜下行胆囊切除术的成年患者,年龄 32~76 岁,体质量 47~83 kg。除外以下情形:(1)手术后不准备立即拔除气管插管;(2)有慢性炎症;(3)术前经常服用镇痛药或术前 12 h 曾应用吗啡;(4)有药物或乙醇成瘾史或肥胖[体质量指数(BMI)>30];(5)有使用 KT 的禁忌证,如精神疾病、循环系统疾病或未控制的高血

压;(6)不能领会 VAS(visual analog scale)评分;(7)术中转开腹胆囊切除者。

1.2 方法 术前 1 d,研究者教会患者使用 10 cm 长的 VAS 疼痛评分标尺(0 cm 代表完全无痛,10 cm 代表无法忍受的疼痛)。将 40 例患者随机分组设计(使各组平均体质量和性别比例相似),分为瑞芬太尼组(R 组)及 KT 0.2、0.4、0.6 mg/kg 4 组,每组 10 例。所有患者均采用气管内全麻,麻醉前 30 min 肌肉注射阿托品 0.5 mg,入室后开放上肢静脉,麻醉诱导采用咪唑安定(批号 20080802,恩华药业股份有限公司)0.05 mg/kg,芬太尼(批号 081007,宜昌人福药业有限责任公司)4 μg/kg,阿曲库胺(批号 08031913,江苏恒瑞)1 mg/kg,丙泊酚(批号 CP563, AstraZeneca 公司)1 mg/kg,气管插管后行机械通气。麻醉维持, R 组持续泵注瑞芬太尼(批号 080806,宜昌人福药业有限责任公司)0.25 μg/(kg·min),丙泊酚 3~4 mg/(kg·h)。KT 0.2、0.4、0.6 mg/kg 组麻醉诱导后,手术开始前,分别静脉给予 1% KT(批号 080102,江苏恒瑞医药)0.2、0.4、0.6 mg/kg,其余用药同 R 组。术中监测 SBP、HR、ECG、

* 基金项目:江苏省镇江市社会发展资助项目(SH2008051)。

[#] 共同第一作者, Tel: (0511)88915964; E-mail: shaodonghua1964@yahoo.com.cn。

SpO₂ 及呼气末二氧化碳分压(P_{ET}CO₂), 根据需要补充乳酸林格氏液, 术毕停药。

由 1 名对分组不知情的麻醉医生在拔管后 10 min 对患者进行 VAS 评分并记录术后患者的苏醒、拔管时间。为测定 KT 减轻瑞芬太尼致术后 OIH 的 ED₅₀, KT 0.2、0.4、0.6 mg/kg 组 VAS 评分小于 4 分则认为抑制 OIH 有效; VAS 评分大于或等于 4 分则认为抑制 OIH 无效。拔管后 10 min, 若 VAS 评分大于或等于 6 分, 静脉注射曲马多 1 mg/kg, 必要时可重复给药。

1.3 统计学处理 用 SPSS16.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析。用概率回归法 (probit 法) 获得 KT 减轻瑞芬太尼致术后 OIH 的 ED₅₀ 及其 95% 可信区间 (CI)。

2 结 果

4 组患者的年龄、性别比、体质量、手术时间及瑞芬太尼的使用量差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。R 组和 KT 0.2、0.4、0.6 mg/kg 组患者苏醒和拔管时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2, 拔管后 10 min 的 VAS 评分, KT 0.4、0.6 mg/kg 组显著低于 R 组 ($P < 0.01$), 见表 3。用概率回归分析显示 KT 减轻瑞芬太尼致术后 OIH 的 ED₅₀ 是 0.25 mg/kg (95% CI: 0.11~0.33 mg/kg), 见表 3。

表 1 4 组患者的相关资料比较 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	年龄 (岁)	性别比	体质量 (kg)	手术时间 (min)	瑞芬太尼用量 (μ g)
R 组	53 \pm 9	1:1	65 \pm 12	47 \pm 10	790 \pm 263
KT 0.2 mg/kg 组	58 \pm 12	1:1	64 \pm 13	46 \pm 7	731 \pm 274
KT 0.4 mg/kg 组	56 \pm 13	1:1	62 \pm 11	48 \pm 11	743 \pm 261
KT 0.6 mg/kg 组	54 \pm 11	1:1	66 \pm 12	45 \pm 8	751 \pm 186

表 2 4 组患者术后苏醒时间和拔管时间比较 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	苏醒时间 (min)	拔管时间 (min)
R 组	8.6 \pm 2.3	11.2 \pm 3.4
KT 0.2 mg/kg 组	8.1 \pm 2.6	11.9 \pm 3.2
KT 0.4 mg/kg 组	10.1 \pm 2.7	13.7 \pm 2.6
KT 0.6 mg/kg 组	9.9 \pm 2.4	13.5 \pm 2.5

表 3 4 组患者拔管后 10 min 的 VAS 评分及 KT 抑制 OIH 有效例数比较 ($n=10$)

组别	VAS 评分 (分)	抑制 OIH 有效例数 (n)
R 组	6.3 \pm 1.5	0
KT 0.2 mg/kg 组	4.9 \pm 1.9	4
KT 0.4 mg/kg 组	2.9 \pm 1.4*	7
KT 0.6 mg/kg 组	1.0 \pm 1.1*	10

*: $P < 0.01$, 与 R 组比较。

3 讨 论

OIH 的产生与阿片类药物的药代动力学特点有关, 药物作用时间越短, OIH 现象越明显, 且出现越快^[7]。瑞芬太尼为超短效阿片类药物, 较其他麻醉药物更易引起术后 OIH, 增加芬太尼的用量并不能减轻瑞芬太尼所致的 OIH^[8]。瑞芬太尼引发术后 OIH 的机制尚不明确, 认为可能与以下几个方面有关: 中枢 N-甲基-D-门冬氨酸 (NMDA) 受体的激活、脊髓强啡肽的释放、阿片受体的失活、环磷酸腺苷通路的上调、钙调蛋白

依赖性蛋白激酶 II 活性的增强等^[9-13]。动物和自愿者实验研究均表明, 拮抗 NMDA 受体可减轻中枢敏化, 抑制 OIH^[14-16]。KT 是 NMDA 受体非竞争性拮抗剂, 本研究结果证实小剂量的 KT 能明显减轻瑞芬太尼致术后 OIH。

临床上常用 ED₅₀ 表示药物的效应, 并以此指导临床用药, ED₅₀ 位于 S 型量效曲线的中点, 能灵敏地反应药物效应的变化。Joly 等^[17] 研究发现, 麻醉诱导后静脉注射 0.5 mg/kg 的 KT, 能明显抑制瑞芬太尼致术后 OIH 和减少术后镇痛药的需要量。这和本研究采用概率单位回归分析法计算 KT 减轻瑞芬太尼致术后 OIH 的 ED₅₀ 很相近。

KT 可致恶心呕吐、喉痉挛、血流动力学改变、颅内压升高、精神症状等不良反应, 多在 KT 单独、大剂量应用时发生, 本研究应用小剂量 KT 均未见明显的上述不良反应, 且并不影响患者苏醒和拔管的时间。

综上所述, 小剂量 KT 能减轻瑞芬太尼所致的术后 OIH, 其 ED₅₀ 为 0.25 mg/kg。

参考文献:

- [1] 郭廷俊, 周裕凯, 汪俊. 瑞芬太尼复合异丙酚用于烧伤患儿麻醉的效果分析[J]. 重庆医学, 2009, 38(6): 709-710.
- [2] Cortinas Sáenz M, Gerónimo Pardo M, Cortinas Sáenz ML, et al. Acute opiate tolerance and postoperative hyperalgesia after a brief infusion of remifentanyl managed with multimodal analgesia [J]. Rev Esp Anesthesiol Reanim, 2008, 55(1): 40-42.
- [3] Guntz E, Talla G, Roman A, et al. Opioid-induced hyperalgesia[J]. Eur J Anaesthesiol, 2007, 24(2): 205-207.
- [4] Zöllner C, Sächfer M. Remifentanyl-based intraoperative anaesthesia and postoperative pain therapy. Is there an optimal treatment strategy? [J]. Anaesthesist, 2007, 56(10): 1038-1046.
- [5] Kitamura T, Kawamura G, Iwanaga S, et al. Effects of preoperative ketamine on postoperative pain in patients undergoing laparotomy[J]. Masui, 2008, 57(8): 963-967.
- [6] Engelhardt T, Zaarour C, Naser B, et al. Intraoperative low-dose ketamine does not prevent a remifentanyl-induced increase in morphine requirement after pediatric scoliosis surgery[J]. Anesth Analg, 2008, 107(4): 1170-1175.
- [7] De Baerdemaeker LE, Jacobs S, Pattyn P, et al. Influence of intraoperative opioid on postoperative pain and pulmonary function after laparoscopic gastric banding; remifentanyl TCI vs sufentanyl TCI in morbid obesity[J]. Br J Anaesth, 2007, 99(3): 404-411.
- [8] Lenz H, Raeder J, Hoymork S. Administration of fentanyl before remifentanyl-based anaesthesia has no influence on post-operative pain or analgesic consumption [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2008, 52(1): 149-154.
- [9] Koppert W, Schmelz M. The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2007, 21(1): 65-83.
- [10] Bannister K, Dickenson AH. Opioid hyperalgesia[J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2010, 4(1): 1-5.
- [11] Chen Y, Yang C, Wang ZJ. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II alpha is required for the (下转第 847 页)

3 组细胞 GLUT3 的表达,发现其表达量差异无统计学意义,但细胞膜 GLUT3 表达量缺氧缺血组显著高于缺氧缺血加 LY294002 组。说明 PI3K/Akt 信号通路活化可在未明显增加细胞 GLUT3 表达总量的情况下促进缺氧缺血皮质神经元细胞内 GLUT3 向胞膜转位。这一作用尤其在疾病早期有重要的临床意义。它有可能通过增加胞膜表面 GLUT3 数量,使细胞外葡萄糖更多地进入细胞内,以满足皮质神经元细胞的能量需要,从而维持脑组织的能量供给,延迟由能量衰竭引起的级联反应。通过增加 GLUT3 向胞膜的转位,可望能减缓脑功能的衰竭,为临床进一步治疗赢得时间。

本实验仅研究了 PI3K/AKT 信号通路对缺氧缺血神经元细胞 GLUT3 转位情况的影响,要深入了解神经元细胞葡萄糖转运机制,仍需进一步广泛深入研究神经元细胞 GLUT3 转位及表达机制,细胞分子水平的研究将为 HIBD 的防治提供理论依据。

参考文献:

- [1] Jin Y, Silverman AJ, Vannucci SJ. Mast cells are early responders after hypoxia-ischemia in immature rat brain [J]. *Stroke*, 2009, 40(9): 3107-3112.
- [2] Li Y, Perry T, Kindy MS. GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(4): 1285-1290.
- [3] Liu Y, Liu F, Grundke-Iqbal I. Brain glucose transporters, O-GlcNAcylation and phosphorylation of tau in diabetes and Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 2009, 111(1): 242-249.
- [4] Choi JS, Park HJ, Kim HY, et al. Phosphorylation of PTEN and Akt in astrocytes of the rat hippocampus following transient forebrain ischemia [J]. *Cell Tissue Res*, 2005, 319(3): 359-366.
- [5] Shu HJ, Isenberg K, Cormier RJ. Expression of fructose sensitive glucose transporter in the brains of fructose-fed rats [J]. *Neuroscience*, 2006, 14(3): 889-895.
- [6] 陈健, 胡长林. 1,6 二磷酸果糖对血肿周围组织能量代谢产物及凋亡的影响 [J]. *重庆医学*, 2007, 36(13): 1254-1258.
- [7] Wang XL, Zhao YS, Yang YJ. Therapeutic window of hy-

perbaric oxygen therapy for hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats [J]. *Brain Res*, 2008(122Z): 87-94.

- [8] Patel M, McIntosh L, Bliss T. Interactions among ascorbate, dehydroascorbate and glucose transport in cultured hippocampal neurons and glia [J]. *Brain Res*, 2001, 916(1): 127-135.
- [9] Gupta A, Ho DY, Brooke S. Neuroprotective effects of an adenoviral vector expressing the glucose transporter: a detailed description of the mediating cellular events [J]. *Brain Res*, 2001, 908(1): 49-57.
- [10] McEwen BS, Reagan LP. Glucose transporter expression in the central nervous system: relationship to synaptic function [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 490(1-3): 13-24.
- [11] Yoon K, Jung EJ, Lee SY. TRAF6-mediated regulation of the PI3 kinase (PI3K)-Akt-GSK3beta cascade is required for TNF-induced cell survival [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 371(1): 118-121.
- [12] Zhu J, Blenis J, Yuan J. Activation of PI3K/Akt and MAPK pathways regulates Myc-mediated transcription by phosphorylating and promoting the degradation of Mad1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(18): 6584-6589.
- [13] Zdychova J, Komers R. Emerging role of Akt kinase/protein kinase B signalling in pathophysiology of diabetes and its complications [J]. *Physiol Res*, 2005, 54(1): 1-16.
- [14] 余祖滨, 白莉, 张国强. PI3K/Akt 抑制剂对肺癌细胞化疗药物敏感性的影响 [J]. *重庆医学*, 2009, 38(11): 1340-1342.
- [15] Bleau AM, Hambardzumyan D, Ozawa T. PTEN/PI3K/Akt pathway regulates the side population phenotype and ABCG2 activity in glioma tumor stem-like cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(3): 226-235.
- [16] Rossi F, Castelli A, Bianco MJ. Ghrelin induces proliferation in human aortic endothelial cells via ERK1/2 and PI3K/Akt activation [J]. *Peptides*, 2008, 29(11): 2046-2051.

(收稿日期: 2010-08-10 修回日期: 2010-09-12)

(上接第 844 页)

- initiation and maintenance of opioid-induced hyperalgesia [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(1): 38-46.
- [12] Silverman SM. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner [J]. *Pain Physician*, 2009, 12(3): 679-684.
- [13] Gu X, Wu X, Liu Y, et al. Tyrosine phosphorylation of the N-Methyl-D-Aspartate receptor 2B subunit in spinal cord contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamine [J]. *Mol Pain*, 2009(5): 76-85.
- [14] Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans-Molecular mechanisms and clinical considera-

tions [J]. *Clin J Pain*, 2008, 24(6): 479-496.

- [15] Colvin LA, Fallon MT. Opioid-induced hyperalgesia: a clinical challenge [J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(2): 125-127.
- [16] Minville V, Fourcade O, Girolami JP, et al. Opioid-induced hyperalgesia in a mice model of orthopaedic pain: preventive effect of ketamine [J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(2): 231-238.
- [17] Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine [J]. *Anesthesiology*, 2005, 103(1): 147-155.

(收稿日期: 2010-08-10 修回日期: 2010-09-12)