

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.05.022

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20211202.1020.002.html>(2021-12-06)

艾司氯胺酮或纳布啡用于胸椎旁阻滞前的镇痛效果及对 R-A-A-S 的影响*

颜景佳, 黄琦萍, 陈清霞, 苏长生

(福建医科大学附属泉州第一医院麻醉科,福建泉州 362000)

[摘要] 目的 比较亚麻醉剂量的艾司氯胺酮和纳布啡分别用于胸科手术麻醉复合超声引导下胸椎旁神经阻滞前镇痛效果和对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(R-A-A-S)的影响。方法 选择该院胸科择期行胸腔镜手术的80例患者为研究对象。根据用药不同分为艾司氯胺酮组(ES组)和纳布啡组(NB组),每组各40例。患者入手术室后均常规吸氧,监测心电图、血压、脑电双频指数(BIS)等,入室后先给予右美托咪定负荷量按0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的速度于10 min内进行泵注,ES组和NB组分别给予艾司氯胺酮和盐酸纳布啡静脉注射,剂量均为0.15 mg/kg,给药后5 min行神经阻滞。观察患者入手术室时(T1)、给予镇痛药后5 min(T2)、神经阻滞操作时(T3)、神经阻滞操作后5 min(T4)、手术开始时(T5)、手术开始15 min(T6)这6个时间点血压、心率、BIS水平。比较T3、T4、手术结束后入麻醉恢复室(PACU)时(T7)和出PACU时(T8)这4个时间点的疼痛模拟评分(VAS)、镇静评级、苏醒评分、舒适评分(BCS),同时比较T1、T7的R-A-A-S水平。结果 两组T2、T3心率、血压比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且ES组更加稳定;两组T2 BIS值比较,差异有统计学差异($P<0.05$),且NB组水平更低。ES组T3 VAS、镇静评级、苏醒评分、BCS优于NB组,ES组T4 BCS优于NB组,ES组T7、T8 VAS优于NB组,不良反应发生例数比NB组少,差异有统计学意义($P<0.05$)。ES组T7 血管紧张素水平明显低于NB组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 艾司氯胺酮可用于神经阻滞前镇痛镇静,且对R-A-A-S的影响更小。

[关键词] 艾司氯胺酮;纳布啡;胸科手术麻醉;舒适化;超声引导下神经阻滞;R-A-A-S

[中图法分类号] R614.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)05-0820-05

Analgesic effect of esketamine or nalbuphine before thoracic paravertebral block and their influences on R-A-A-S*

YAN Jingjia, HUANG Qiping, CHEN Qingxia, SU Changsheng

(Department of Anesthesiology, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362000, China)

[Abstract] **Objective** To compare the analgesic effect and their influences on renin-angiotensin-aldosterone system (R-A-A-S) of Esketamine and Nalbuphine in subanesthetic dose before thoracic surgery anesthesia combined with ultrasound-guided thoracic paraspinal nerve block. **Methods** A total of 80 patients undergoing elective thoracoscopic surgery in thoracic department were selected as the research objects. Depending on the type of medication, the patients were divided into esketamine group (ES group) and nalbuphine group (NB group), with 40 cases in each group. After entering the operating room, all the patients received routine oxygen inhalation, and were monitored for electrocardiogram, blood pressure, bispectral index (BIS) and so on. After entering the room, dexmedetomidine was pumped at a dose of 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ within 10 min, and esketamine and nalbuphine hydrochloride were given intravenously to the ES and NB groups at a dose of 0.15 mg/kg respectively. The nerve block was performed five min after administration. The blood pressure, heart rate and BIS were collected and registered at six-time points: when the patient entered the operating room (T1), five min after administration of analgesics (T2), nerve block operation (T3), five min after nerve block operation (T4), operation start (T5) and operation start 15 min (T6). The Visual Analogue Score (VAS), Ramsay sedation rating (Ramsay), Steward awakening score (Steward) and comfort score (BCS) were evaluated at the

* 基金项目:福建省泉州市科技局高层次人才创新创业项目(2018C058R)。作者简介:颜景佳(1964—),主任医师,本科,主要从事临床麻醉、重症医学和疼痛治疗研究。

time of T3, T4, when entering the post-anesthetic ICU (PACU) after operation (T7), and when leaving PACU (T8). The levels of R-A-A-S were compared between T1 and T7. **Results** The heart rate and blood pressure between ES group and NB group were significantly different at T2 and T3 ($P < 0.05$), and ES group was more stable. The BIS value at T2 was significantly different between the two groups ($P < 0.05$), and the level of NB group was lower. At T3, the scores/grades of VAS, Ramsay, Steward and BCS in ES group were better than those in NB group, with the statistical difference between the two groups ($P < 0.05$). At T4, BCS of ES group was better than that of NB group, and there was statistical difference between the two groups ($P < 0.05$). At T7 and T8, VAS of ES group was better than NB group, and the number of adverse reactions was less than NB group, and the difference between the two groups was statistical ($P < 0.05$). At T7, the level of angiotensin was significantly lower in the ES group than in the NB group ($P < 0.05$). **Conclusion** Esketamine can be used effectively for analgesic sedation before nerve block, and has less effect on R-A-A-S.

[Key words] esketamine; nalbuphine; anesthesia in thoracic surgery; comfort; ultrasound-guided nerve block; R-A-A-S

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念在不断开展和深入,而麻醉技术的优化(即精准化和舒适化麻醉)才能推动和实现ERAS,要使患者在镇静镇痛并保持意识清醒的前提下无痛苦舒适地接受神经阻滞等有创操作。为了使超声引导下的神经阻滞既精准又舒适,同时需要患者对阻滞范围进行测定,所以需要在清醒镇痛下完成超声引导下的神经阻滞。本研究选择对呼吸循环干扰小、镇痛效应相当的新药——艾司氯胺酮和盐酸纳布啡进行对照研究,探讨在亚麻醉剂量下更适合清醒镇痛的药物选择,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院胸科拟择期行胸腔镜手术的 80 例患者作为研究对象。纳入标准:(1)年龄 18~80 岁;(2)体重 41~75 kg;(3)美国麻醉医师协会(American Standards Association, ASA)分级 I 或 II 级;(4)择期行胸腔镜手术者。排除标准:(1)困难气道;(2)呼吸道感染;(3)肝、肾功能异常;(4)精神系统疾病患者。根据手术先后顺序进行编号,使用计算机生成的随机数字表将患者分为艾司氯胺酮组(ES 组)和纳布啡组(NB 组),每组各 40 例。ES 组男 24 例、女 16 例,年龄(57.0 ± 8.9)岁,体重(54.0 ± 11.7)kg;麻醉方式:保留自主呼吸喉罩全身麻醉 25 例、支管插管全身麻醉 15 例;手术方式:肺楔形切除术 11 例、肺减容术 9 例、胸交感神经切断术 8 例、肺叶切除术 7 例、纵隔肿瘤切除术 5 例;手术时间(111.0 ± 24.4)min。NB 组男 22 例、女 18 例,年龄(56.0 ± 9.7)岁,体重(56.0 ± 13.4)kg;麻醉方式:保留自主呼吸喉罩全身麻醉 23 例、支管插管全身麻醉 17 例;手术方式:肺楔形切除术 13 例、肺减容术 11 例、胸交感神经切断术 6 例、肺叶切除术 5 例、纵隔肿瘤切除术 5 例;手术时间(115.0 ± 28.9)min。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究均经医院伦理委员会批准,与患者或家属签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法

患者入手术室后常规吸氧,监测收缩压、舒张压、心率、脑电双频指数(BIS)值等。开放外周静脉,两组麻醉诱导前均静脉恒速泵注右美托咪定负荷量按 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 于 10 min 内进行泵注,负荷量泵注后,ES 组给予艾司氯胺酮静脉注射,NB 组给予盐酸纳布啡静脉注射,剂量均为 $0.15 \text{ mg}/\text{kg}$,给药后 5 min 行超声引导下胸椎旁神经阻滞,两组神经阻滞局部麻醉药种类、浓度均一致,阻滞部位、局部麻醉药剂量依手术部位、手术方式而定。神经阻滞后让患者观察阻滞范围后再行麻醉诱导并建立人工气道,根据手术需要选择保留自主呼吸不插管喉罩全身麻醉或支气管插管全身麻醉;保留自主呼吸不插管喉罩全身麻醉诱导给予丙泊酚 $3 \sim 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 和瑞芬太尼 $4 \sim 6 \text{ ng}/\text{mL}$ 行输注靶控(TCI)泵注,肌松剂只给予诱导量的 $1/3$,诱导后行双腔喉罩置入,麻醉维持以全凭静脉丙泊酚 $1.0 \sim 2.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 和瑞芬太尼 $4 \sim 6 \text{ ng}/\text{mL}$ 持续 TCI 维持,必要时可再追加肌松药 $1 \sim 2$ 次,每次 $1 \sim 2 \text{ mg}$;通气模式采用同步间歇指令通气模式;行支气管插管全身麻醉者则采用常规麻醉诱导,诱导时常规给予肌松药,即丙泊酚 $3 \sim 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 和瑞芬太尼 $6 \sim 8 \text{ ng}/\text{mL}$ 行 TCI 泵注,顺阿曲库铵 $0.15 \sim 0.20 \text{ mg}/\text{kg}$ 诱导后行双腔支气管插管,麻醉维持以全凭静脉丙泊酚 $2.0 \sim 3.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 和瑞芬太尼 $4 \sim 8 \text{ ng}/\text{mL}$ 行 TCI 维持,同时间隔 $30 \sim 45$ min 给予追加顺阿曲库铵 $2 \sim 3 \text{ mg}$,通气模式采用间歇正压通气模式。

1.2.2 观察指标

主要指标:(1)于患者进入手术室时(T1)、给予镇痛药后 5 min 时(T2)、神经阻滞操作时(T3)、神经阻滞操作后 5 min 时(T4)、手术开始时(T5)、手术开始 15 min 时(T6)这 6 个时间点对心率、血压、BIS 进行采集登记。(2)于 T3、T4、手术结束后入麻醉后监测治疗室(postanesthesia care unit, PACU)时(T7)和出 PACU 时(T8)对患者的疼痛模拟评分(visual ana-

logue scale, VAS)、镇静评级、苏醒评分、舒适评分(bruggrmann comfort scale, BCS)进行评价。次要指标:于T1和T7分别采血测定肾素-血管紧张素-醛固酮系统(R-A-A-S)水平。

1.3 统计学处理

采用SPSS20.0软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用独立样本t检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组心率、血压、BIS值比较

两组T2、T3心率、血压比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且ES组更加稳定;两组T2BIS值比较,差异有统计学差异($P<0.05$),且NB组水平更低,见表1。

表1 两组心率、血压、BIS值比较($n=40, \bar{x}\pm s$)

项目	T1	T2	T3	T4	T5	T6
心率(次/分)						
ES组	73.0±6.8	76.0±5.3 ^a	74.0±4.1 ^a	71.0±4.6	67.0±5.2	66.0±7.4
NB组	75.0±4.9	69.0±6.4	87.0±6.4	73.0±5.9	69.0±4.7	72.0±6.1
收缩压(mm Hg)						
ES组	119.0±13.7	126.0±11.1 ^a	113.0±8.3 ^a	116.0±5.7	107.0±7.1	113.0±5.4
NB组	121.0±12.9	108.0±15.4	128.0±10.3	120.0±6.3	111.0±8.4	117.0±7.1
舒张压(mm Hg)						
ES组	75.0±7.8	82.0±6.5 ^a	71.0±4.8 ^a	76.0±5.4	68.0±4.6	74.0±6.3
NB组	77.0±8.9	64.0±7.4	87.0±8.8	78.0±7.2	73.0±3.9	77.0±5.7
BIS值						
ES组	96.0±3.2	77.0±4.5 ^a	71.0±5.8	69.0±6.4	49.0±3.3	50.0±5.5
NB组	95.0±3.8	67.0±7.1	69.0±8.3	66.0±6.9	51.0±5.6	49.0±7.2

^a: $P<0.05$,与NB组同时间点比较。

2.2 两组疗效和舒适性评价指标比较

ES组T3VAS、镇静评级、苏醒评分、BCS优于NB组,ES组T4BCS优于NB组,ES组T7、T8VAS优于NB组,不良反应发生例数比NB组少,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组疗效和舒适性评价指标比较($n=40, n$)

项目	T3	T4	T7	T8
VAS				
0分				
ES组	36	40	40	40
NB组	0	40	11	21
1分				
ES组	4	0	0	0
NB组	0	0	11	19
2分				
ES组	0	0	0	0
NB组	28	0	18	0
3分				
ES组	0	0	0	0
NB组	12	0	0	0
镇静评级				
Ⅱ级				

续表2 两组疗效和舒适性评价指标比较($n=40, n$)

项目	T3	T4	T7	T8
ES组	0	0	35	40
NB组	31	0	29	40
Ⅲ级				
ES组	33	4	5	0
NB组	9	8	10	0
Ⅳ级				
ES组	7	36	0	0
NB组	0	32	1	0
苏醒评分				
4分				
ES组	6	9	8	0
NB组	32	8	9	0
5分				
ES组	34	31	32	10
NB组	8	32	31	11
6分				
ES组	0	0	0	30
NB组	0	0	0	29
BCS				
2分				

续表2 两组疗效和舒适性评价指标比较($n=40, n$)

项目	T3	T4	T7	T8
ES组	0	0	0	0
NB组	19	16	0	0
3分				
ES组	34	5	5	3
NB组	21	0	11	9
4分				
ES组	6	35	35	37
NB组	0	24	29	31
不良反应				
恶心呕吐				
ES组	0	0	0	1
NB组	0	0	4	0
躁动				
ES组	0	0	0	0
NB组	3	0	3	0
头晕				
ES组	0	0	0	2
NB组	3	0	4	2

2.3 两组 R-A-A-S 水平比较

ES组 T7 血管紧张素水平明显低于 NB 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 其余两组 R-A-A-S 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

表3 两组 R-A-A-S 水平比较($n=40, \bar{x}\pm s, \text{ng/L}$)

项目	T1	T7
肾素		
ES组	20.7±1.4	26.0±2.6
NB组	21.8±3.2	25.0±2.1
血管紧张素		
ES组	286.0±11.6	213.0±11.8 ^a
NB组	279.0±6.4	366.0±13.7
醛固酮		
ES组	116.0±11.4	123.0±8.9
NB组	122.0±8.9	130.0±12.2

^a: $P<0.05$, 与 NS 组同时间点比较。

3 讨 论

氯胺酮是一种苯环己哌啶衍生物, 具有镇痛、镇静和遗忘的作用, 但因可能出现致幻等不良反应限制了其应用。艾司氯胺酮是氯胺酮中效价更强的右旋结构, 右氯胺酮镇痛催眠强度是氯胺酮的 2 倍, 其达到相同的麻醉效果使用剂量仅为氯胺酮的一半, 因此, 其精神症状等不良反应更少^[1-3]。胸科患者术中静脉给予小剂量氯胺酮联合地塞米松, 可以改善术后患者自控镇痛效果, 减少舒芬太尼使用剂量, 且不良

反应少, 可能为胸科术后镇痛较好的选择^[4]。本研究于神经阻滞前给予了小剂量的艾司氯胺酮, 术后患者入 PACU 后的躁动发生率和舒适度、镇痛效果明显优于纳布啡组。此外, 相较氯胺酮, 艾司氯胺酮代谢、苏醒更快^[5-6], 术后躁动、视觉障碍、定向障碍等精神症状发生率更低^[7], 同时还具有潜在的神经保护作用^[8]。

纳布啡是一种亲脂性的半合成阿片样物质, 其对阿片受体兼有激动和拮抗作用, 在镇痛的同时可减轻阿片受体引起的不良反应, 如呼吸抑制、瘙痒、恶心呕吐等。艾司氯胺酮和盐酸纳布啡都可作为神经阻滞前镇静镇痛, 但本研究发现, 应用亚麻醉剂量即小剂量艾司氯胺酮后, 患者术后的镇静分级、苏醒评分、BCS 等均优于纳布啡, 复合全身麻醉者术后苏醒更快、更彻底, 并无患者出现氯胺酮所致的幻觉、认知功能下降等反应。研究表明小剂量的氯胺酮麻醉能产生良好的镇痛作用, 又无呼吸抑制的危险, 可兴奋循环系统, 能更好地维持术中血流动力学稳定, 并减少阿片类药物的用量和减轻其引起的恶心呕吐等不良反应^[9], 本研究所用的艾司氯胺酮剂量只需氯胺酮的一半即可达到同样的临床效应, 故采用更小的亚麻醉剂量即 0.15 mg/kg 行神经阻滞, 产生应激后, 其血流动力学显得比对照组更加稳定, 可推测其抗应激反应能力也应该更强。纳布啡推荐麻醉诱导剂量为 0.20 mg/kg, 本文采用的亚麻醉剂量为 0.15 mg/kg。小剂量的艾司氯胺酮能松弛支气管平滑肌, 减少气道痉挛, 减轻气道水肿, 改善通气功能, 有助于患者更好地咳嗽排痰, 恢复肺功能, 减少术后肺不张等并发症的发生。因此, 本研究所用的小剂量艾司氯胺酮更适合保留自主呼吸不插管下的胸腔镜手术麻醉, 有利于自主呼吸的维持和术中降低气道的高反应性。

右美托咪定是一种新型的高选择性肾上腺 α_2 受体激动剂, 具有中枢性抗交感作用, 其镇静效应使得患者呈自然睡眠样^[10]。艾司氯胺酮用量大的时候可激活唾液腺的分泌, 使分泌物增多, 甚至诱发喉痉挛。而右美托咪定呼吸抑制轻微, 具有镇静镇痛的作用, 两者复合可减少艾司氯胺酮用量, 避免其大剂量应用而引起呼吸抑制, 神经阻滞前应用亚麻醉剂量即可产生良好的镇静镇痛效应, 两者优势互补。有研究表明, 氯胺酮联合右美托咪定对伴抑郁胸科手术患者进行麻醉, 可明显稳定患者手术不同时期的血流动力学, 降低疼痛程度及苏醒期躁动发生率, 改善术后苏醒情况^[11]。

在行超声引导下神经阻滞时对机体也是一种侵入性操作, 在一定程度上会产生应激反应。应激反应直接促使肾素分泌增加, 激活 R-A-A-S。R-A-A-S 在应激反应中占有重要地位^[12]。R-A-A-S 的激活表现为肾素大量合成和分泌, 进而作用于血管紧张素原并产生血管紧张素 I, 后者在血管紧张素转化酶的作用

下合成有活性的血管紧张素Ⅱ^[13]。本研究因神经阻滞的应激导致了血管紧张素Ⅱ不同程度的升高,但艾司氯胺酮组的升高明显小于纳布啡组,说明了艾司氯胺酮对R-A-A-S的影响更小。

综上所述,亚麻醉镇痛剂量的艾司氯胺酮用于超声引导胸科手术胸部神经阻滞前镇痛镇静效果满意,可提高患者神经阻滞时的依从性和舒适性,并减少阿片化镇痛。但艾司氯胺酮和纳布啡的镇静镇痛作用机制不同,目前尚无关于其等效剂量的研究,且本研究根据用药经验使用药物剂量,缺乏有力的试验数据支持。同时由于病例数偏少且未纳入应激反应等基础性研究,尚待对其机制和其他临床作用进行深入的研究。

参考文献

- [1] BRINCK E C V, MAISNIEMI K, KANKARE J, et al. Analgesic effect of intraoperative intravenous s-ketamine in opioid-naïve patients after major lumbar fusion surgery is temporary and not dose-dependent: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. Anesth Analg, 2021, 132(1):69-79.
- [2] WANG X, LIN C, LAN L, et al. Perioperative intravenous s-ketamine for acute postoperative pain in adults:a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Anesth, 2021, 68:110071.
- [3] BOUWENSE S A, BUSCHER H C, VAN GOOR H, et al. S-ketamine modulates hyperalgesia in patients with chronic pancreatitis pain [J]. Reg Anesth Pain Med, 2011, 36(3):303-307.
- [4] 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):870-872.
- [5] 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, 13:4135-4144.
- [6] 郑旭,顾小萍.右旋氯胺酮临床应用的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2019,40(7):673-676.
- [7] 张骁,苏殿三.右氯胺酮的药理和临床应用进展[J].上海医学,2016,39(12):765-770.
- [8] 刘丝濛,岳云.右旋氯胺酮的药理学特点和临床应用进展[C]//第十次全国麻醉学与复苏进展学术会议论文集,2015:400-404.
- [9] KASPUTYTÉ G, KARBONSKIENÉ A, MACKAS A, et al. Role of ketamine in multimodal analgesia protocol for bariatric surgery[J]. Medicina (Kaunas), 2020, 56(3):96.
- [10] LI Z, LI C, ZHANG M. Effect of dexmedetomidine on hemodynamics in patients undergoing hysterectomy: a meta-analysis and systematic review [J]. J Int Med Res, 2021, 49 (8): 3000605211039809.
- [11] 胡莉,黄大雪,王丹,等.氯胺酮联合右美托咪定对伴抑郁胸科手术患者血流动力学的影响[J].中国药业,2020,29(21):90-93.
- [12] EL-SIBAI K, RAJPAL A, AL-ARIDI R, et al. The impact of peri-operative dexamethasone administration on the normal hypothalamic pituitary adrenal response to major surgical procedures[J]. Endocrine, 2017, 58(1):134-142.
- [13] 何清泉,瞿玉莲.右美托咪定麻醉对开腹手术患者手术情况、R-A-A-S活性及肾功能的影响[J].中国生化药物杂志,2016,36(6):103-105.

(收稿日期:2021-04-18 修回日期:2021-08-08)

(上接第819页)

- domised double-blind controlled trial[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2016, 56(1):97-101.
- [15] DE SILVA P M, STEVENSON H, SMITH P P, et al. A systematic review of the effect of type, pressure, and temperature of the distension medium on pain during office hysteroscopy[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2021, 28(6): 1148-1159.

- [16] REMONDI C, SESTI F, SORRENTI G, et al. Hysteroscopic polypectomy: a comparison between 22 Fr and 26 Fr resectoscopes under paracervical block anesthesia, a randomized controlled study[J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2018, 27(6):339-346.

(收稿日期:2021-06-18 修回日期:2021-10-10)