

· 临床研究 ·

不同首剂量氯胺酮对乳腺癌根治术后持续性疼痛的影响

周方建 李强强 金宇

[摘要] **目的** 探讨不同首剂量氯胺酮对乳腺癌根治术后持续性疼痛(PPSP)的影响。**方法** 将183例乳腺癌根治术患者随机分为A组、B组和C组,各61例。A组切皮前给予0.25 mg/kg氯胺酮,然后持续输注 $0.004 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 氯胺酮;B组切皮前给予0.5 mg/kg氯胺酮,持续输注 $0.004 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 氯胺酮;C组仅给予0.9%氯化钠注射液。观察患者围手术期指标,术后24 h疼痛发生情况及吗啡使用量,术后3个月时疼痛发生率和中重度疼痛发生率。**结果** 三组患者手术时间、麻醉时间、异丙酚用量、瑞芬太尼用量、麻黄碱或阿托品应用、苏醒时间比较,差异均无统计学意义(F 分别=0.77、0.57、0.92、0.91、0.52, $\chi^2=0.35$, P 均 >0.05),三组拔管时间比较,差异有统计学意义($F=2.75$, $P<0.05$)。三组患者在1 h、6 h、24 h时静息视觉模拟疼痛评分(VAS)、咳嗽或活动时数字评价量表疼痛评分(NRS)、吗啡用量相比较,差异均无统计学意义(F 分别=0.47、0.91、0.88、0.47、0.62、0.63、0.88、1.05、1.22, P 均 >0.05)。A组和B组在3个月时疼痛发生率低于C组(χ^2 分别=8.66、10.84, P 均 <0.05);三组患者中重度疼痛发生率两两比较,差异无统计学意义(χ^2 分别=0.68、1.29、0.10, P 均 >0.05)。**结论** 0.25 mg/kg首剂量术中输注小剂量氯胺酮可减少PPSP发生,疗效与0.5 mg/kg首剂量氯胺酮无明显差异,可作为临床的首选方案。

[关键词] 镇痛; 乳腺肿瘤; 慢性疼痛; 氯胺酮

Effects of different first doses of ketamine on persistent postsurgical pain after radical mastectomy for breast cancer ZHOU Fangjian, LI Qiangqiang, JIN Yu. Department of External Medicine, Yuhuan People's Hospital and Yuhuan Branch of the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Yuhuan 317600, China.

[Abstract] **Objective** To study the effects of different first doses of ketamine on persistent postsurgical pain (PPSP) after radical mastectomy for breast cancer. **Methods** Totally 183 patients with breast cancer undergoing radical mastectomy were randomly divided into group A, group B, and group C with 61 patients in each. Group A was given 0.25 mg/kg ketamine before skin incision, and then continuously infused with $0.004 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ketamine. Group B was given 0.5 mg/kg ketamine before skin incision and continuously infused with $0.004 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ketamine. Group C was only given 0.9% sodium chloride injection. The perioperative indexes, the incidence of pain at 24 hours after operation and the dosage of morphine used were observed. The incidence of pain and the incidence of moderate and severe pain within 3 months after operation were observed. **Results** There was no significant difference in operation time, anesthesia time, propofol dosage, remifentanyl dosage, ephedrine or atropine application and recovery time among the three groups ($F=0.77, 0.57, 0.92, 0.91, 0.52, \chi^2=0.35, P>0.05$), and the extubation time in group A and group B was higher than that in group C ($F=2.75, P<0.05$). There was no significant difference in resting VAS, NRS and morphine dosage among the three groups at 1h, 6h and 24h ($F=0.47, 0.91, 0.88, 0.47, 0.62, 0.63, 0.88, 1.05, 1.22, P>0.05$). The incidence of pain in group A and group B was lower than that in group C at 3 months ($\chi^2=8.66, 10.84, P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of severe pain among the three groups ($\chi^2=0.68, 1.29, 0.10, P>0.05$). **Conclusion** The first dose of 0.25 mg/kg and intraoperative infusion of low-dose ketamine can reduce the occurrence of PPSP, and its curative effect is not significantly different from that of the first dose of 0.5 mg/kg ketamine which can be the best scheme in clinical practice.

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.008.012

作者单位: 317600 浙江玉环, 玉环市人民医院暨温州医科大学附属第一医院玉环分院外二科

[Key words] analgesia; breast cancer; chronic pain; ketamine

手术治疗是乳腺肿瘤的主要治疗方式之一,术后持续性疼痛(persistent postsurgical pain, PPSP)是乳腺肿瘤术后常见并发症,发生率约为30%~60%,其中14%为中重度疼痛^[1]。PPSP与乳腺肿瘤患者生活质量降低、疼痛增加、治疗依从性降低等密切相关。PPSP的发生机制尚未完全阐明,高强度急性疼痛(acute postsurgical pain, APSP)被国内外研究一致认为是PPSP的预测因素,有效控制APSP对PPSP的预防具有重要意义^[2]。氯胺酮可与N-甲基-D-天冬氨酸受体、 μ -阿片受体等相互作用,在围手术期疼痛管理中具有重要地位,其对APSP的影响已经得到广泛研究^[3]。与APSP相比较,氯胺酮对PPSP的影响尚存在争议,系统回顾和荟萃分析显示,静脉注射氯胺酮可降低3个月和6个月时PPSP风险,但并未给出预防性氯胺酮的剂量方案和治疗时间^[4]。此外既往研究显示,增加氯胺酮剂量不能持续降低PPSP,反而可能导致严重并发症,术后输注氯胺酮可能与精神症状相关^[5]。本研究探讨不同首剂量氯胺酮并术中预防性输注小剂量氯胺酮是否可安全有效地减少术后3个月PPSP的发生率,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年1月至2020年9月在玉环市人民医院就诊的乳腺肿瘤患者183例作为研究对象,年龄29~59岁,平均年龄(42.67±8.14)岁;ASA分级I级141例、II级42例;病理类型:浸润性导管癌163例,其他病理类型20例;患病侧:左侧99例、右侧84例。纳入标准为:①行择期乳腺肿瘤根治术的患者;②初次手术,单侧发病;③年龄18~60岁;④对研究知情并签署知情同意书。排除标准为:①有精神疾病或严重心理疾病史;②重要脏器器官功能衰竭;③有慢性疼痛病史;④体重指数 ≥ 28 kg/m²;⑤控制不佳的甲亢、高眼压、高血压史;⑥孕期或哺乳期女性;⑦拟纳入或已纳入其他临床研究。本次研究经本院伦理委员会审批通过。共纳入患者183例,采用随机数字表法将患者分为A组、B组、C组各61例。三组患者年龄、ASA分级、病理类型、患病侧等比较见表1。三组一般资料相比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 方法

患者禁食8h,禁饮2h,入室后开放静脉,常规监测血氧饱和度、心电图、脉搏、脑电双频指数(bispectral index, BIS)及有创动脉压,术前30 min肌注咪唑啉3 mg,胃长宁0.2 mg。异丙酚和瑞芬太尼靶控输注全麻诱导麻醉,有效部位浓

表1 三组患者一般资料相比较

组别	年龄 /岁	ASA分级/例		病理类型/例		患病侧/例	
		I级	II级	浸润性 导管癌	其他	左侧	右侧
A组	42.86±8.02	47	14	53	8	34	27
B组	43.03±9.74	49	12	55	6	33	28
C组	42.13±8.27	45	16	55	6	32	29

度分别达到5 μ g/ml和4 ng/ml。对异丙酚进行滴定,目标BIS保持在40~50,瑞芬太尼滴注速率在2~4 ng/ml,使平均动脉压保持在基线的20%以内。若发生低血压或心动过缓则逐渐减少瑞芬太尼,若症状持续时间超过5 min,则静脉注射麻黄碱5~10 mg或阿托品0.5 mg。意识和睫毛反射消失及BIS介于45±5时静注罗库溴铵0.8 mg/kg(5 s内注射完毕)于预设时间行气管插管。术中必要时给予罗库溴铵并记录。

A组切皮前给予0.25 mg/kg氯胺酮,然后持续输注0.004 mg·kg⁻¹·min⁻¹氯胺酮;B组切皮前给予0.5 mg/kg氯胺酮,持续输注0.004 mg·kg⁻¹·min⁻¹氯胺酮;C组仅给予0.9%氯化钠注射液,直至手术结束。手术结束前30 min,给药负荷剂量为0.1 mg/kg的硫酸吗啡和0.075 mg的盐酸帕洛诺司琼。术中丙泊酚、瑞芬太尼和研究药物在手术结束时停用。拔管后,患者连接病人自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)泵。患者疼痛评分 >4 分,给予静脉注射4 mg硫酸吗啡补救性镇痛。术后72 h停止PCA。所有患者术前2 h口服普瑞巴林150 mg,术后第1天起改为75 mg,每日2次,连续2周。重度术后恶心呕吐(post-operative nausea and vomiting, PONV)给予盐酸雷莫司琼0.3 mg。

1.3 观察指标

1.3.1 围手术期指标

收集患者的手术时间、麻醉时间、异丙酚用量、瑞芬太尼用量、麻黄碱或阿托品应用、拔管时间、苏醒时间、累积吗啡用量。评估患者转入普通病房后1 h、6 h、24 h时静息疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)、咳嗽或活动时疼痛的数字分级评价量表评分(numerical rating scale, NRS),VAS和NRS得分均为0~10分,得分越高说明疼痛越严重。

1.3.2 PPSP发生率

于3个月时电话随访患者,随访内容包括是否存在疼痛、疼痛评分、疼痛对日常生活的影响、同侧手臂和肩膀活动能力受损的情

况。疼痛评分采用VAS,0分为无痛,1~3分为轻度疼痛,4~6分为中度疼痛, ≥ 7 分为重度疼痛。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0进行统计学数据分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用单因素方差检验,组内不同时间点比较采用重复测

量数据方差分析,两两比较采用LSD检验。计数资料采用率或百分比表示,采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者围手术期指标比较见表2

表2 三组患者围手术期指标比较

组别	手术时间/min	麻醉时间/min	异丙酚/mg	瑞芬太尼/ μg	拔管时间/s	苏醒时间/min	麻黄碱或阿托品/例
A组	213.48 \pm 41.02	245.83 \pm 46.47	1415.30 \pm 302.61	1799.02 \pm 436.52	882.05 \pm 201.46*	25.16 \pm 5.26	18
B组	216.38 \pm 36.74	256.37 \pm 41.08	1382.46 \pm 314.85	1842.36 \pm 408.17	893.45 \pm 182.43*	24.67 \pm 5.49	20
C组	225.14 \pm 31.46	254.26 \pm 38.21	1361.54 \pm 208.58	1873.48 \pm 413.86	721.32 \pm 186.54	24.38 \pm 6.14	21

注:*,与C组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,三组患者手术时间、麻醉时间、异丙酚用量、瑞芬太尼用量、麻黄碱或阿托品应用、苏醒时间比较,差异均无统计学意义(F 分别=0.77、0.57、0.92、0.91、0.52, $\chi^2=0.35$, P 均 >0.05)。三组拔管时间比较,差异有统计学意义($F=2.75$, $P<0.05$),进一步两两比较显示,A组和B组拔管时间长于C组($LSD-t$ 分别=2.27、2.35, P 均 <0.05),A组和B组拔管时间相比较,差异无统计学意义($LSD-t=0.71$, $P>0.05$)。

2.2 三组术后不同时间吗啡用量、VAS和NRS评分相比较见表3

表3 三组术后不同时间吗啡用量、VAS和NRS评分相比较

组别		VAS/分	NRS/分	吗啡用量/mg
A组	1 h	3.09 \pm 1.49	3.96 \pm 1.83	9.16 \pm 3.67
	6 h	2.31 \pm 1.30	3.09 \pm 1.26	15.42 \pm 4.08
	24 h	1.98 \pm 0.83	2.25 \pm 1.08	20.81 \pm 4.14
B组	1 h	3.11 \pm 1.03	3.93 \pm 1.24	9.25 \pm 3.09
	6 h	2.33 \pm 1.25	3.13 \pm 1.36	15.71 \pm 5.02
	24 h	1.93 \pm 0.79	2.19 \pm 1.02	21.14 \pm 6.89
C组	1 h	3.15 \pm 1.39	3.85 \pm 1.74	9.32 \pm 4.26
	6 h	2.36 \pm 1.45	3.18 \pm 1.46	16.25 \pm 4.49
	24 h	2.04 \pm 1.36	2.32 \pm 1.14	21.38 \pm 4.58

由表3可见,三组患者在1 h、6 h、24 h时VAS、NRS均呈逐渐降低趋势(F 分别=11.49、13.42、12.59、13.10、10.63、12.47, P 均 <0.05),吗啡用量呈逐渐升高趋势(F 分别=16.87、19.23、18.44, P 均 <0.05)。三组患者在1 h、6 h、24 h时VAS、NRS、吗啡用量比较,差异均无统计学意义(F 分别=0.47、0.91、0.88、0.47、0.62、0.63、0.88、1.05、1.22, P 均 >0.05)。

2.3 术后3个月时疼痛发生情况相比较 术后3个月时A组、B组、C组患者疼痛发生率分别为63.93%(39/61)、60.66%(37/61)和86.89%(53/61),中重度疼痛发生率分别为9.84%(6/61)、8.20%(5/61)和14.75%(9/61)。A组和B组疼痛发生率低于C组(χ^2 分别=8.66、10.84, P 均 <0.05),A组和B组患者疼痛发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.14$, $P>0.05$);三组中重度疼痛发生率两两相比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.68、1.29、0.10, P 均 >0.05)。

3 讨论

氯胺酮是一种苯环利定类似物和游离麻醉剂,20世纪60年代首次被用作全身麻醉剂,麻醉浓度氯胺酮用于镇痛和其他适应证的应用近年来逐渐增多,其在急性疼痛中的应用报道引起越来越多关注^[6]。氯胺酮缓解慢性疼痛和急性疼痛的机制存在差异,对慢性疼痛,氯胺酮可以逆转中枢致敏作用,增强下行调节通路,需要更高的累积剂量和连续输注^[7]。氯胺酮在急性疼痛中的镇痛特性可能源于其对N-甲基-d-天冬氨酸受体2-4的可逆拮抗作用,目前已成功地用于治疗镰状细胞危象、肾绞痛和创伤等多种情况下的急性疼痛控制^[8]。与慢性疼痛相比,中枢致敏和下行抑制系统受损在急性创伤疼痛中的作用并不显著,因此,氯胺酮对急性疼痛具有较强的镇痛作用^[9]。氯胺酮对急性疼痛的作用机制可减少长期应用阿片类药物风险及成瘾性,越来越多地应用于有急性疼痛服务指导的住院患者和各种模式的门诊患者^[10]。本研究结果提示,两种剂量氯胺酮均可降低患者术后3个月PPSP的发生率,但对中重度疼痛无显著影响。PPSP定义中并未包括疼痛的程度,轻度疼痛同样被包括在PPSP中,虽然

临床上更多关注中重度疼痛发生率,但轻度疼痛也会降低患者舒适度,本研究结果提示,术中氯胺酮对改善患者术后的舒适度具有重要意义。

本研究结果显示,三组 VAS 评分和吗啡用量无明显差异,提示氯胺酮对乳腺肿瘤术后急性期疼痛无显著影响,与既往研究存在差异。乳腺肿瘤术后预期疼痛为轻至中度,取决于手术创伤程度,加之所有患者围手术期均服用普瑞巴林,进一步减少了术后疼痛,这些可能掩盖氯胺酮对 APSP 的影响^[11]。近年来的研究显示,氯胺酮可减少阿片耐受患者术后阿片类药物的需求,对非阿片类药物耐受患者阿片类药物需求量无明显影响^[12]。此外,既往对瑞芬太尼麻醉的报道显示,氯胺酮的镇痛机制包括抑制瑞芬太尼导致的痛觉过敏^[13]。本次研究中三组患者瑞芬太尼总量无显著差异,因为氯胺酮剂量不足以影响血流动力学,未影响术中瑞芬太尼输注速率。这些因素可能可以部分解释本研究未观察到氯胺酮对 APSP 影响机制。

本次研究结果显示,氯胺酮可延迟拔管时间,但对苏醒时间无显著影响。研究显示,氯胺酮仅在 0.5 mg/kg 浓度下以 1.0 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 连续输注后几分钟内会增加 BIS。本研究中,异丙酚的输注是在 BIS 的指导下进行的,三组患者异丙酚无显著差异。因此尽管氯胺酮可导致拔管时间延长,因为苏醒时间没有延长,不具备临床意义。氯胺酮镇痛的主要问题是剂量,目前尚缺乏氯胺酮预防 APSP 转化为 PPSP 剂量的建议,出于安全考虑,本研究采用不同首剂量和术中小剂量氯胺酮输注,术后不输注氯胺酮。虽然仅采用术中小剂量氯胺酮输注,其患者术后 3 个月 PPSP 发生率仍有所降低,提示术中和术后阶段干预都可能减少 PPSP 的发生。

综上所述,不同首剂量(0.25 mg/kg 和 0.5 mg/kg)并术中输注小剂量氯胺酮均可有效减少 PPSP 的发生,临床可优先选择 0.25 mg/kg 的首剂量氯胺酮方案。

参考文献

- van Helmond N, Aarts HM, Timmerman H, et al. Is preoperative quantitative sensory testing related to persistent postsurgical pain? A systematic literature review[J]. *Anesth Analg*, 2020, 131(4): 1146-1155.
- Kang C, Cho AR, Kim KH, et al. Effects of intraoperative low-dose ketamine on persistent postsurgical pain after breast cancer surgery: A prospective, randomized, controlled, double-blind study[J]. *Pain Physician*, 2020, 23(1): 37-47.
- Mundluru T, Saraghi M. Anesthetic management of a complex regional pain syndrome (CRPS) patient with ketamine[J]. *Anesth Prog*, 2020, 67(4): 219-225.
- McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and metaanalysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014, 58(10): 1199-1213.
- Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for chronic pain from the American society of regional anesthesia and pain medicine, the American academy of pain medicine, and the American society of anesthesiologists[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2018, 43(5): 521-546.
- 陈新生, 饶云霞. 氯胺酮联合利多卡因超前镇痛对宫颈癌患者术后疼痛、炎症、应激反应的影响[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(8): 865-868.
- Sandberg M, Hyldmo PK, Kongstad P, et al. Ketamine for the treatment of prehospital acute pain: A systematic review of benefit and harm[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(11): e038134.
- Gupta R, Kaur H, Kaur S, et al. To compare the analgesic efficacy of two different doses of epidural ketamine in chronic low back-pain patients: A randomised double-blind study[J]. *Indian J Anaesth*, 2020, 64(9): 768-773.
- Naghypour B, Pouraghaei M, Tabatabaey A, et al. Comparison of ketamine and tramadol in management of acute pain: A systematic review[J]. *Arch Acad Emerg Med*, 2020, 8(1): e68.
- Park PJ, Makhni MC, Cerpa M, et al. The role of perioperative ketamine in postoperative pain control following spinal surgery[J]. *J Spine Surg*, 2020, 6(3): 591-597.
- 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.
- Wu L, Huang X, Sun L. The efficacy of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on improving the postoperative pain intensity and satisfaction after remifentanyl-based anesthesia in adults: A meta-analysis[J]. *J Clin Anesth*, 2015, 27(4): 311-324.
- Vereecke HE, Struys MM, Mortier EP. A comparison of bispectral index and ARX-derived auditory evoked potential index in measuring the clinical interaction between ketamine and propofol anaesthesia[J]. *Anaesthesia*, 2003, 58(10): 957-961.

(收稿日期 2022-03-14)

(本文编辑 葛芳君)