

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.03.021

❖ 临床研究 ❖

艾司氯胺酮复合布托啡诺 PCIA 对剖宫产术后镇痛、炎症细胞因子和产后抑郁的影响

黄云波, 丁杰, 储明俊

(常州市妇幼保健院麻醉科, 江苏 常州 213000)

【摘要】目的: 探讨艾司氯胺酮复合布托啡诺自控静脉镇痛(PCIA)对剖宫产术后镇痛、炎症细胞因子和产后抑郁的影响。**方法:** 选取 120 例剖宫产孕产妇为研究对象,根据术后镇痛治疗方式不同分为对照组与观察组,每组各 60 例;两组孕产妇术毕均行 PCIA。对照组孕产妇采用布托啡诺 0.15 mg/kg + 帕洛诺司琼 0.15 mg 镇痛治疗;观察组孕产妇采用布托啡诺 0.1 mg/kg + 艾司氯胺酮 1 mg/kg + 帕洛诺司琼 0.15 mg 镇痛治疗,均镇痛治疗至术后 48 h。比较两组孕产妇术后 6~48 h 疼痛情况[视觉模拟评分(VAS 评分)],术后恢复情况,术前及术后 24 h 血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 β 水平,术后 3 d、7 d、6 周抑郁发生率[爱丁堡产后抑郁量表(EPDS)评分]及不良反应发生情况。**结果:** 相比对照组,观察组孕产妇 6~24 h 静息时和活动时的 VAS 评分均降低($P < 0.05$);术后肛门排气时间、膀胱恢复排尿时间及初乳时间均提前($P < 0.05$)。术后 24 h,两组孕产妇血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平均高于术前($P < 0.05$),但观察组低于对照组($P < 0.05$)。观察组孕产妇术后 3 d、7 d 产后抑郁发生率低于对照组($P < 0.05$)。两组孕产妇不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 剖宫产术后 PCIA 复合使用艾司氯胺酮与布托啡诺能够减轻产妇产后疼痛,可抑制炎症反应,利于术后恢复,且对产后抑郁有较好的预防作用。

【关键词】 剖宫产;镇痛;艾司氯胺酮;炎症;产后抑郁

【中图分类号】 R614.2 **【文献标志码】** A

Effect of esketamine combined with butorphanol PCIA on analgesia, inflammatory cytokines and postpartum depression in puerpera undergoing cesarean section

HUANG Yun-bo, DING Jie, CHU Ming-jun

(Department of Anesthesiology, Changzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Changzhou 213000, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of esketamine combined with butorphanol self-controlled intravenous analgesia (PCIA) on analgesia, inflammatory cytokines and postpartum depression in puerpera undergoing cesarean section. **Methods:** A total of 120 pregnant women with cesarean section were divided into control group and observation group according to different postoperative analgesia methods, 60 cases in each group. PCIA was performed in both groups after operation. The drug formula in the control group was 0.15 mg/kg butorphanol + 0.15 mg palonosetron, and the drug formula in the observation group was 0.1 mg/kg butorphanol + 1 mg/kg esketamine + 0.15 mg palonosetron, with analgesia until 48 h after operation. The pain situation [visual analogue score (VAS score)] at 6~48 h after operation, postoperative recovery, serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and IL-1 β levels before and 24 h after operation, rate of depression [Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) score] at 3 d, 7 d and 6 w after operation and adverse reactions of pregnant women in the two groups were compared. **Results:** The VAS scores at rest and at activity in the observation group at 6~24 h were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The anal exhaust time, bladder recovery urination time and colostrum time in the observation group were advanced comparing with the control group ($P < 0.05$). The serum TNF- α , IL-6 and IL-1 β levels at 24 h after operation in the two groups were higher than those before operation ($P < 0.05$), the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). The incidence of postpartum depression in the observation group was lower than that in the control group at 3 and 7 d after operation ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** PCIA combined with esketamine and butorphanol after cesarean section can reduce maternal postoperative pain, inhibit inflammatory response, facilitate postoperative recovery, and prevent postpartum depression.

【Key words】 Cesarean section; Analgesia; Esketamine; Inflammation; Postpartum depression

基金项目: 江苏省常州市卫生健康委员会青年人才科研项目(QN202242)

作者简介: 黄云波(1980-),男,副主任医师。E-mail:hybyun@126.com

剖宫产术后疼痛包括切口疼痛和子宫收缩导致的宫缩性疼痛,能够诱发明显炎症应激反应,不利于术后恢复,且可诱发产后抑郁,影响产妇的预后^[1-2],因此剖宫产术后需要安全有效的镇痛措施。目前,剖宫产术后镇痛主要采用自控静脉镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA),其中布托啡诺是临床常用的镇痛药物,有着良好镇痛效果,但单独使用对内脏痛的镇痛效果不足^[3]。N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体抑制剂在术后多模式镇痛中的应用备受关注,代表药物氯胺酮已被发现能够增强剖宫产术后镇痛作用^[4]。相关研究^[5]报道,亚临床剂量的氯胺酮可产生抗抑郁作用。艾司氯胺酮作为氯胺酮的衍生品,与 NMDA 受体的亲和力更好,效价强度是氯胺酮的两倍以上,且不良反应少^[6]。本研究旨在探讨艾司氯胺酮复合布托啡诺 PCIA 对剖宫产术后镇痛、炎性细胞因子和产后抑郁的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 11 月至 2022 年 4 月常州市妇幼保健院 120 例择期行剖宫产的孕产妇为研究对象,根据术后镇痛治疗方式不同分为对照组与观察组,每组各 60 例。本研究符合伦理相关规定并获得审批,孕产妇及家属知情同意,两组孕产妇一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1) 年龄 25 ~ 35 岁;(2) 单胎妊娠;(3) 孕周 ≥ 37 周;(4) 美国麻醉医师协会(ASA)为 I ~ II 级;(5) 无心肝肾异常;(6) 无镇静镇痛药物过敏史。排除标准:(1) 有严重产科并发症者;(2) 有慢性疼痛病史者;(3) 有精神疾病病史者;(4) 凝血功能障碍;(5) 有酒精或者药物依赖史者;(6) 有氯胺酮滥用或依赖史者;(7) 术前爱丁堡产后抑郁量表(EPDS)评分 ≥ 10 分者;(8) 对本实验用药过敏者。

表 1 两组孕产妇一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	孕周(周)	ASA		文化水平		术前 EPDS 评分(分)
					I 级	II 级	高中及以下	大学及以上	
观察组(n=60)	27.58 ± 2.86	161.34 ± 6.28	71.41 ± 6.38	38.39 ± 1.25	39(65.00)	21(35.00)	27(45.00)	33(55.00)	4.62 ± 1.34
对照组(n=60)	28.08 ± 2.64	160.58 ± 6.12	72.28 ± 6.42	38.64 ± 1.31	36(60.00)	24(40.00)	25(41.67)	35(58.33)	4.76 ± 1.45
t/χ^2 值	0.995	0.671	0.745	1.069	0.320		0.136		0.549
P 值	0.322	0.503	0.458	0.287	0.572		0.713		0.584

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 入室后,行外周静脉通路的开放,对血压(BP)、心电图(ECG)以及脉搏血氧饱和度(SpO₂)等予以监测。让患者采取左侧卧位,给予常规消毒后,选取 L₂₋₃ 椎间隙实施硬膜外腔穿刺,予以硬膜外导管置入,随后恢复平卧位,采用 2% 利多卡因(天津金耀药业有限公司)3 mL 硬膜外注射,待 5 min 后确认未发生全脊麻同时硬膜外阻滞获得成功,予以 0.75% 罗哌卡因(浙江仙琚制药股份有限公司)10 mL 硬膜外注射。使手术床左倾 15 ~ 30°,感觉阻滞平面达到 T6 或 T8 后,实施手术。麻醉后,收缩压不足 100 mmHg 或者下降幅度 > 基础值的 20% 时,予以麻黄碱 6 mg 静脉注射,术毕前 15 min 予以帕洛诺司琼(杭州九源基因工程有限公司)0.075 mg 静脉注射。

1.2.2 术后镇痛治疗 对照组术后采用布托啡诺(江苏恒瑞医药股份有限公司)0.15 mg/kg + 帕洛诺司琼 0.15 mg 镇痛治疗;观察组术后采用艾司氯胺酮(江苏恒瑞医药股份有限公司)1 mg/kg + 布托啡诺 0.1 mg/kg + 帕洛诺司琼 0.15 mg,均加生理盐水至 100 mL,以 2 mL/h 作为背景剂量,1 mL/次作

为 PCA 剂量,设置 15 min 的锁定时间,镇痛持续到术后 48 h。

1.3 观察指标

(1) 疼痛情况:术后 6 ~ 48 h 采用视觉模拟评分(VAS 评分)评估,包括静息状态、活动时评分,分值 0 ~ 10 分,评分越高,则疼痛越明显。(2) 术后恢复情况:包括肛门排气时间、下肢恢复活动时间、膀胱恢复排尿时间及初乳时间。(3) 炎性因子水平:术前及术后 24 h,采集产妇外周血,采用酶联免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 β 。(4) 产后抑郁发生情况:术后 3 d、7 d、6 周采用爱丁堡产后抑郁量表(EPDS)评分^[7]评估,总分为 30 分,评分越高,抑郁程度越严重, ≥ 10 分即诊断为产后抑郁。(5) 不良反应发生情况:头晕、嗜睡、恶心呕吐、皮肤瘙痒等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,不同时间点比较采用重复测量方差分析;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 或 Fisher 精确概率法检验。

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕产妇疼痛情况比较

相比于对照组,观察组孕产妇 6、12、24 h 静息时和活动时的 VAS 评分更低 ($P < 0.05$);两组孕产妇 48 h 静息时和活动时的 VAS 评分比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2 及表 3。

表 2 两组孕产妇静息时疼痛情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	6 h	12 h	24 h	48 h
观察组 ($n=60$)	1.52 ± 0.50	1.75 ± 0.44	1.93 ± 0.22	1.58 ± 0.54
对照组 ($n=60$)	1.72 ± 0.45	1.90 ± 0.30	2.18 ± 0.47	1.66 ± 0.39
t 值	2.303	2.182	3.732	0.930
P 值	0.023	0.031	<0.001	0.354

表 3 两组孕产妇活动时疼痛情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	6 h	12 h	24 h	48 h
观察组 ($n=60$)	2.68 ± 0.47	3.22 ± 0.51	3.98 ± 0.55	2.66 ± 0.53
对照组 ($n=60$)	2.92 ± 0.52	3.67 ± 0.57	4.34 ± 0.61	2.81 ± 0.49
t 值	2.652	4.557	3.395	1.610
P 值	0.009	<0.001	0.001	0.110

表 5 两组孕产妇炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

组别	IL-6		IL-1 β		TNF- α	
	术前	术后 24 h	术前	术后 24 h	术前	术后 24 h
观察组 ($n=60$)	4.47 ± 0.92	14.25 ± 3.16*	5.64 ± 1.41	25.41 ± 4.67*	5.49 ± 4.16	15.74 ± 3.41*
对照组 ($n=60$)	4.56 ± 0.89	16.23 ± 3.48*	5.49 ± 1.36	28.72 ± 4.26*	5.57 ± 3.89	17.12 ± 3.74*
t 值	0.545	3.263	0.593	4.056	0.109	2.112
P 值	0.587	0.001	0.554	<0.001	0.914	0.037

* $P < 0.05$, 与组内术前相比。

2.4 两组孕产妇产后抑郁发生情况比较

术后 3 d 和 7 d,观察组孕产妇产后抑郁发生率低于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组孕产妇产后抑郁发生情况比较 [n (%)]

组别	术后 3 d	术后 7 d	术后 6 周
观察组 ($n=60$)	3(5.00)	5(8.33)	4(6.67)
对照组 ($n=60$)	10(16.67)	13(21.67)	7(11.67)
χ^2 值	4.227	4.183	0.901
P 值	0.040	0.041	0.343

2.5 两组孕产妇不良反应发生情况比较

两组孕产妇头晕、嗜睡、恶心呕吐及皮肤瘙痒等不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 7。

表 7 两组孕产妇不良反应发生情况比较 [n (%)]

组别	头晕	嗜睡	恶心呕吐	皮肤瘙痒
观察组 ($n=60$)	5(8.33)	4(6.67)	6(10.00)	3(12.00)
对照组 ($n=60$)	6(10.00)	6(10.00)	8(13.33)	5(15.00)
χ^2 值	0.100	0.436	0.323	-
P 值	0.752	0.509	0.570	0.717

“-”为 Fisher 精确概率法。

2.2 两组孕产妇术后恢复情况比较

相比于对照组,观察组术后肛门排气提前,膀胱恢复排尿更早,且初乳时间提前,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组孕产妇术后恢复情况比较 ($\bar{x} \pm s, \text{h}$)

组别	下肢恢复活动时间	膀胱恢复排尿时间	首次肛门排气时间	初乳时间
观察组 ($n=60$)	3.41 ± 1.06	23.29 ± 3.48	31.25 ± 5.43	46.11 ± 5.78
对照组 ($n=60$)	3.66 ± 1.01	25.26 ± 3.17	34.56 ± 6.06	52.14 ± 7.12
t 值	1.323	3.242	3.151	5.093
P 值	0.189	0.002	0.002	<0.001

2.3 两组孕产妇炎症因子水平比较

术前,两组孕产妇血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 24 h,两组孕产妇血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平均升高 ($P < 0.05$),但观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

剖宫产术后疼痛的存在,会妨碍产妇早期活动,引起泌乳延迟等,不利于产妇术后恢复^[8]。有研究^[9]表明,疼痛是剖宫产术后产妇出现产后抑郁的重要因素。因此,加强剖宫产术后镇痛尤为重要。本研究主要评价艾司氯胺酮复合布托啡诺 PCIA 在剖宫产术后镇痛中的应用效果,有文献^[10]报道,亚临床剂量的氯胺酮能够减少术后阿片类药物的消耗量。郑继根等^[11]研究表明,术后予以小剂量艾司氯胺酮持续输注在剖宫产术后有良好镇痛效果。

布托啡诺在剖宫产术后的镇痛效应已获得证实,但对宫缩痛的镇痛效能不足,常需联用辅助药物以加强镇痛效应^[12]。艾司氯胺酮作为氯胺酮的衍生物,其快速、高效的抗抑郁作用已得到充分认可。近年来,研究^[13]发现,艾司氯胺酮还具有镇痛效能,其不仅能够通过对痛觉传导通路的突触前后神经元的 NMDA 受体结合而产生镇痛效应,还可通过直接与中枢阿片类受体相结合而发挥镇痛作用。另外, NMDA 受体抑制剂还与阿片类药物联合应用具有协

同效应,能够使阿片类药物的镇痛效应得到进一步强化,进而提高镇痛效果^[14]。本研究显示,两组孕产妇头晕、嗜睡、恶心呕吐及皮肤瘙痒等不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),同时相比对照组,观察组孕产妇 6~24 h 静息时和活动时的 VAS 评分均较低($P < 0.05$),且术后肛门排气时间、膀胱恢复排尿时间及初乳时间均明显提前($P < 0.05$),说明艾司氯胺酮复合布托啡诺可提高剖宫产术后镇痛效果,有利于产妇术后恢复。

剖宫产手术创伤和术后疼痛可引起明显应激反应,使炎性细胞因子释放增多,诱发炎症反应^[15]。炎症反应激活,不仅会影响切口愈合,还会引起前列腺素 E2、P 物质等致痛物质产生增多,使疼痛进一步加重^[16]。本研究中,观察组孕产妇术后 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平低于对照组($P < 0.05$),说明艾司氯胺酮复合布托啡诺可抑制剖宫产术后炎症反应,可能是良好镇痛效应所带来的结果,同时也是促进术后恢复的重要原因。文献^[17]报道,在产后抑郁筛查中,将 EPDS 评分的临界值设置在 10 分最佳。因此,本研究设定 EPDS 评分 ≥ 10 分为产后抑郁症标准,并且本研究排除了产前 EPDS 评分 ≥ 10 分者,确保组间的可比性。关于 NMDA 受体抑制剂对产后抑郁的预防作用已有文献支持, Ma 等^[4]报道,产后 10 min 予以氯胺酮 0.5 mg/kg 静脉注射有助于预防剖宫产孕产妇的产后抑郁。另有研究^[18]显示,剖宫术后 48 h 予以氯胺酮静脉输注,有助于降低孕产妇产褥期抑郁症发生率。本研究中,观察组孕产妇术后 3 d、7 d 产后抑郁发生率低于对照组($P < 0.05$),表明剖宫产术后镇痛复合使用艾司氯胺酮与布托啡诺,可有效预防产后抑郁。艾司氯胺酮预防产后抑郁的机制可能在于:(1)艾司氯胺酮能够对突触后兴奋性谷氨酸能神经递质产生上调作用,引起 AMPA 受体的激活,进而促进前额叶皮层的树突、突触的生长;(2)艾司氯胺酮可对 γ -氨基丁酸的释放产生抑制作用,促使谷氨酸的分泌增多,并对突触可塑性有诱导作用^[19]。

综上,艾司氯胺酮复合布托啡诺用于剖宫产术后 PCIA,可增强术后镇痛效果,抑制炎症细胞因子水平,促进术后恢复,并可降低产后抑郁发生率,值得临床推广应用。

参考文献

- Xing ZM, Zhang ZQ, Zhang WS, *et al.* Effects of analgesia methods on serum IL-6 and IL-10 levels after cesarean delivery[J]. *Genetics and Molecular Research*; GMR, 2015, 14(2): 4778-4783.
- 徐振东,林蓉,刘志强.椎管内分娩镇痛与产后抑郁症关系的研究进展[J]. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41(10): 1264-1267.
- Jie Z, Xu C, Wang X, *et al.* Comparison of the analgesic effects of dezocine, tramadol and butorphanol after cesarean section[J]. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, 31(5 Special): 2191-2195.
- Ma JH, Wang SY, Yu HY, *et al.* Prophylactic use of ketamine reduces postpartum depression in Chinese women undergoing cesarean section[J]. *Psychiatry Research*, 2019, 279: 252-258.
- 魏肇余,薛瑞,李光香,等.氯胺酮单次注射对创伤后应激障碍模型动物场景恐惧行为的影响及机制[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2020, 34(2): 104-111.
- 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 Design, Development and Therapy*, 2019, 13: 4135-4144.
- Gibson J, McKenzie-McHarg K, Shakespeare J, *et al.* A systematic review of studies validating the Edinburgh Postnatal Depression Scale in antepartum and postpartum women[J]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2009, 119(5): 350-364.
- 唐在荣,秦泽,李光,等.纳布啡用于剖宫产术后自控静脉镇痛的可行性[J]. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41(8): 975-977.
- 陈丽华,王思思,朱婕曼,等.基于基因学高龄产妇产后抑郁的危险因素分析[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(11): 1125-1128.
- Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant[J]. *Molecular Psychiatry*, 2018, 23(4): 801-811.
- 郑继根,武琳智,邹鲁宏,等.小剂量艾司氯胺酮与右美托咪定对剖宫产术后产妇忧郁和疼痛的疗效比较[J]. *重庆医学*, 2022, 51(12): 2045-2050.
- 余超,黄蔚,曾葵,等.布托啡诺与曲马多用于剖宫产镇痛效果的比较研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2019, 35(3): 223-227.
- 孙丽丛,张丹参,景永帅. NMDA 受体对中枢神经系统的影响[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(9): 641.
- Kamp J, van Velzen M, Olofsen E, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for NMDA-receptor antagonist ketamine in the treatment of chronic neuropathic pain: an update of the most recent literature[J]. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2019, 15(12): 1033-1041.
- Larsson S, Struglics A, Lohmander LS, *et al.* Surgical reconstruction of ruptured anterior cruciate ligament prolongs trauma-induced increase of inflammatory cytokines in synovial fluid: an exploratory analysis in the KANON trial[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(9): 1443-1451.
- Okholm C, Goetze JP, Svendsen LB, *et al.* Inflammatory response in laparoscopic vs. open surgery for gastric cancer[J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2014, 49(9): 1027-1034.
- 符夏瑜,陈雄,张云志.爱丁堡产后抑郁量表在孕晚期妇女产前抑郁筛查中的临界值分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 19(5): 453-454.
- 林丹丹,黄泉,魏昌伟,等.围术期应用氯胺酮对剖宫产产妇产后抑郁影响的 Meta 分析[J]. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(5): 506-510.
- Wei Y, Chang L, Hashimoto K. A historical review of antidepressant effects of ketamine and its enantiomers[J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2020, 190: 172870.

(收稿日期:2022-09-11)

修回日期:2022-11-21)