

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.10.005

❖ 临床研究 ❖

# 艾司氯胺酮联合舒芬太尼 PCIA 对肾移植患者术后镇痛效果和早期肾功能的影响

刘永<sup>1,2</sup>, 钟祥鹏<sup>2</sup>, 张亮<sup>2</sup>, 杨晓瑞<sup>2</sup>, 林春水<sup>1</sup>

(1. 南方医科大学南方医院麻醉科, 广东 广州 510000; 2. 深圳市第三人民医院手术麻醉科, 广东 深圳 518000)

**【摘要】目的:** 探讨肾移植患者使用艾司氯胺酮联合舒芬太尼自控静脉镇痛(PCIA)的效果。**方法:** 选取 80 例肾移植手术患者作为研究对象, 根据不同麻醉方法将患者分为对照组与观察组, 每组各 40 例。两组均予以相同麻醉诱导及麻醉维持, 术后均予以 PCIA。观察组镇痛配方为舒芬太尼 + 艾司氯胺酮 + 托烷司琼; 对照组配方为舒芬太尼 + 托烷司琼。记录并比较两组术后 4、8、24 及 48 h 静息状态下疼痛评分, 术后 48 h 内镇痛泵按压次数及补救镇痛率, 麻醉前和术后 24 h 血清白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 水平, 术前 1 d 及术后 2 d 血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)水平。**结果:** 与对照组比较, 观察组术后 4、8、24 及 48 h VAS 评分均降低 ( $P < 0.05$ ); 术后 48 h 镇痛泵按压次数更少 ( $P < 0.05$ ); 补救镇痛率更低 ( $P < 0.05$ ); 术后 24 h 血清 IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平更低 ( $P < 0.05$ ); 术后 2 d 血清 Cr、BUN 水平下降 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 艾司氯胺酮联合舒芬太尼用于肾移植术后 PCIA 可提高术后镇痛效果, 减轻患者术后炎症反应, 有利于术后早期肾功能的恢复。

**【关键词】** 肾移植; 自控静脉镇痛; 艾司氯胺酮; 镇痛; 炎症; 肾功能

**【中图分类号】** R614.2 **【文献标志码】** A

## Effects of esketamine combined with sufentanil PCIA on postoperative analgesia and early renal function in renal transplant patients

LIU Yong<sup>1,2</sup>, ZHONG Xiang-peng<sup>2</sup>, ZHANG Liang<sup>2</sup>, YANG Xiao-ru<sup>2</sup>, LIN Chun-shui<sup>1</sup>

(Department of Anesthesiology, 1. Southern Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510000; 2. The Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518000, Guangdong, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the effect of esketamine combined with sufentanil on patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) after renal transplantation. **Methods:** A total of 80 patients undergoing renal transplantation were selected as the research objects, they were divided into control group and observation group according to the different anesthesia methods, with 40 cases in each group. The two groups were given the same anesthesia induction and anesthesia maintenance, and PCIA was given after operation. The analgesic formula of the observation group was sufentanil + esketamine + tropisetron, and the control group was sufentanil + tropisetron. Pain scores at 4, 8, 24 and 48 h after operation, pressing times of analgesia pump within 48 h after operation, remedial analgesia rate, levels of serum interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) before anesthesia and 24 h after operation, serum creatinine (Cr) and blood urea nitrogen (BUN) at 1 day before operation and 2 days after operation were recorded and compared between the two groups. **Results:** The VAS score of the observation group was lower at 4, 8, 24 and 48 h after operation comparing with the control group ( $P < 0.05$ ), and the number of analgesic pump compressions in the observation group was less at 48 h after operation ( $P < 0.05$ ), and the remedial analgesia rate was lower ( $P < 0.05$ ). At 24 h after operation, the serum IL-6 and TNF- $\alpha$  levels in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). 2 days after operation, the levels of serum Cr and BUN in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Esketamine combined with sufentanil for PCIA after renal transplantation can improve the postoperative analgesic effect, reduce the postoperative inflammatory response, and is conducive to the recovery of early postoperative renal function.

**【Key words】** Kidney transplantation; Patient-controlled intravenous analgesia; Esketamine; Analgesia; Inflammation; Renal function

肾移植手术是临床治疗终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的最有效手段, 能够使得患者

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目(2020A1515010159)

作者简介: 刘永(1989-), 女, 主治医师。E-mail: lyong0522@163.com

通讯作者: 林春水。E-mail: lcsnfy@126.com

生存期延长<sup>[1]</sup>。但肾移植手术创伤大,患者术后疼痛明显,术后疼痛不仅增加患者痛苦,还可诱发炎症反应,致使术后肾功能恢复延迟,影响术后转归<sup>[2]</sup>。因此,完善围术期镇痛对于肾移植患者尤为重要。目前,自控静脉镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)是主流的术后镇痛手段,舒芬太尼作为常用药物,虽对切口痛有较好缓解作用,但对于内脏痛常存在镇痛不足,且使用量过大,不良反应明显<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>显示,在舒芬太尼基础上使用小剂量氯胺酮能够提高 PCIA 镇痛效果,减轻术后疼痛。由氯胺酮衍生而来的艾司氯胺酮,镇痛效价约为氯胺酮两倍,且不良反应较低,成为围术期多模式镇痛的新选择<sup>[5]</sup>。目前关于艾司氯胺酮用于肾移植术后镇痛的研究报道尚缺乏。本研究拟评价艾司氯胺酮联合舒芬太尼行 PCIA 对肾移植手术患者术后镇痛效果及血清炎症因子和早期肾功能的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月至 2022 年 12 月深圳市第三人民医院收治的 80 例拟行肾移植手术的患者。纳入标准:(1) ESRD 患者,拟行全麻下单侧肾移植手术;(2) 年龄 $\geq 18$  岁;(3) ASA 分级属于 II 或 III 级;(4) 体质量指数(BMI)为 18~30 kg/m<sup>2</sup>。排除标准:(1) 有慢性疼痛病史者;(2) 严重心或肝功能异常者;(3) 有酒精滥用者;(4) 合并严重精神障碍者;(5) 恶性肿瘤患者;(6) 长期使用阿片类药物者;(7) 有艾司氯胺酮使用禁忌症者。根据不同麻醉方法将患者分为对照组与观察组,每组各 40 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。本研究经伦理委员会审查通过,且所有患者完成知情同意书的签署。

表 1 两组一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	男/女	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	ASA 分级(II/III)	手术时间(min)	术中出血量(mL)
观察组( $n=40$ )	25(62.50)/15(37.50)	42.75 $\pm$ 9.56	22.36 $\pm$ 2.74	35(87.50)/5(12.50)	150.26 $\pm$ 25.68	192.54 $\pm$ 21.36
对照组( $n=40$ )	28(70.00)/12(30.00)	44.15 $\pm$ 10.12	23.14 $\pm$ 2.58	34(85.00)/6(15.00)	152.78 $\pm$ 28.14	190.78 $\pm$ 20.87
$t/\chi^2$ 值	0.503	0.636	1.311	0.105	0.418	0.373
$P$ 值	0.478	0.527	0.194	0.745	0.677	0.710

### 1.2 方法

入室后,对患者进行心电监护,行外周静脉通路的建立。麻醉诱导:依次予以咪达唑仑(剂量为 0.05 mg/kg)、丙泊酚(剂量为 1.5~2.0 mg/kg)、舒芬太尼(剂量为 0.35  $\mu$ g/kg)静脉注射,并给予顺苯磺阿曲库铵(剂量为 0.2 mg/kg),予以气管插管,进行机械通气,潮气量设定为 8~10 mL/kg,通气频率为 12~14 次/min,呼气末二氧化碳分压维持 35~45 mmHg。术中静脉予以丙泊酚(剂量为 4~6 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ h<sup>-1</sup>)和瑞芬太尼(剂量为 5~10 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ h<sup>-1</sup>),并予以 1%~2% 七氟醚吸入及顺苯磺阿曲库铵(剂量为 0.1 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ h<sup>-1</sup>)来维持麻醉,使脑电双频指数(BIS)40~60。术毕前 30 min 将肌松药停用,术毕停止麻醉药物的使用。

术后,两组均行 PCIA,其中对照组镇痛配方为舒芬太尼(剂量为 2  $\mu$ g/kg)+托烷司琼(剂量为 10mg);观察组镇痛配方为舒芬太尼(剂量为 2  $\mu$ g/kg)+艾司氯胺酮(剂量为 0.5 mg/kg)+托烷司琼(剂量为 10 mg),均添加生理盐水形成 100 mL 药液;参数设置:背景剂量设定为 2 mL/h,按压剂量为 2 mL/次,锁定 15 min;将患者视觉模拟评分(VAS)维持在 $\leq 4$ 分,若 VAS $>4$ 分,则予以补救镇痛(羟考酮 0.05 mg/kg 注射)。

### 1.3 观察指标

记录两组术后 4、8、24 及 48 h 静息状态疼痛程度,使用视觉模拟量表(VAS)量化。对术后 48h 内镇痛泵按压次数予以记录,并统计两组补救镇痛率。分别于麻醉前和术后 24 h,对患者进行肘静脉血的抽取(4 mL),离心后获得血清,置于 -20  $^{\circ}$ C 保存,使用酶联免疫吸附法进行白细胞介素 6(IL-6)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平的测定。分别于术前 1 d 及术后 2 d,对患者进行肘静脉血的抽取(4 mL),离心后得到血清,使用放射免疫法进行肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)的检测。记录两组不良反应发生情况。

### 1.4 统计学分析

使用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料( $\bar{x} \pm s$ )进行描述,组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内比较采用配对样本  $t$  检验;计数资料以 [ $n(\%)$ ] 进行描述,组间比较采用独立样本  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 VAS 评分比较

与对照组比较,观察组术后 4、8 及 12 h VAS 评分均降低( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组 VAS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	术后 4 h	术后 8 h	术后 24 h	术后 48 h
观察组 (n = 40)	2.42 ± 0.48	2.29 ± 0.45	1.85 ± 0.31	1.62 ± 0.34
对照组 (n = 40)	2.76 ± 0.51	2.61 ± 0.38	2.24 ± 0.42	1.87 ± 0.41
t 值	3.070	3.436	4.725	2.969
P 值	0.003	0.001	0.001	0.004

## 2.2 两组镇痛泵按压次数和补救镇痛率比较

与对照组比较,观察组术后 48 h 镇痛泵按压次数更少 ( $P < 0.05$ ); 补救镇痛率更低 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组术后镇痛泵按压次数和补救镇痛率比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	镇痛泵按压次数 (次)	补救镇痛
观察组 (n = 40)	8.31 ± 2.55	3(7.50)
对照组 (n = 40)	10.16 ± 2.24	10(25.00)
t/χ <sup>2</sup> 值	3.447	4.501
P 值	0.001	0.034

## 2.3 两组血清炎症因子比较

术后 24 h, 两组患者血清 IL-6 及 TNF-α 水平均高于麻醉前 ( $P < 0.05$ ), 但观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组血清炎症因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-6 (ng/L)		TNF-α (mg/L)	
	麻醉前	术后 24h	麻醉前	术后 24h
观察组 (n = 40)	14.25 ± 3.21	48.74 ± 9.55 *	13.25 ± 2.69	41.14 ± 6.88 *
对照组 (n = 40)	13.78 ± 2.96	66.58 ± 10.24 *	12.89 ± 2.73	55.74 ± 7.25 *
t 值	0.681	8.058	0.594	9.239
P 值	0.498	<0.001	0.554	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组术前相比。

## 2.4 两组肾功能指标比较

与术前 1 d 相比, 两组术后 2 d 的 Cr 及 BUN 水平与均降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组血清 Cr 和 BUN 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	Cr		BUN	
	术前 1 d	术后 2 d	术前 1 d	术后 2 d
观察组 (n = 40)	906.58 ± 186.74	172.36 ± 35.89 *	16.58 ± 4.21	8.45 ± 2.27 *
对照组 (n = 40)	911.42 ± 173.57	252.66 ± 31.25 *	17.11 ± 4.67	11.36 ± 2.76 *
t 值	0.120	10.672	0.533	5.150
P 值	0.905	<0.001	0.596	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组术前相比。

## 2.5 两组不良反应发生情况比较

两组不良反应发生率对比, 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.067, P = 0.302$ )。见表 6。

表 6 两组不良反应比较 [ $n(\%)$ ]

组别	恶心呕吐	头晕	皮肤瘙痒	合计
观察组 (n = 40)	4(10.00)	3(7.50)	1(2.50)	8(20.00)
对照组 (n = 40)	5(12.50)	4(10.00)	3(7.50)	12(30.00)

## 3 讨论

肾移植手术后疼痛可诱发明显应激反应, 导致术后肾功能的恢复延迟, 不利于术后转归, 因此加强术后镇痛尤为重要。本研究探讨艾司氯胺酮联合舒芬太尼用于肾移植手术患者 PCIA 的效果。研究<sup>[6]</sup>表明, 0.5 mg/kg 艾司氯胺酮持续输注能够优化术后疼痛管理, 且安全性良好。此外, 在既往文献<sup>[7]</sup>中, 肾移植术后 PCIA 以舒芬太尼 2 μg/kg 作为镇痛基础配方。故本研究肾移植手术后使用艾司氯胺酮联合舒芬太尼 PCIA, 结果显示能够有效优化术后镇痛。

本研究发现, 与对照组相比, 观察组术后 4 ~ 48 h 各时间点 VAS 评分均下降, 且镇痛泵按压次数减少, 补救镇痛率下降, 表明舒芬太尼基础上联合使用艾司氯胺酮行 PCIA 可提高术后镇痛效果, 这与既往报道<sup>[8-9]</sup>相符。舒芬太尼在 PCIA 中的镇痛效应已得到验证<sup>[10]</sup>。艾司氯胺酮作为由氯胺酮衍生而来的新型镇静镇痛药物, 具有多方面的镇痛机制: 首先, 由于具备拮抗 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体的作用, 其可引起脊髓痛觉信号通路阻断, 使疼痛的传导受到抑制<sup>[11]</sup>; 同时, 其还可通过拮抗神经突触 NMDA 受体, 引起中枢敏化抑制, 减轻阿片耐受, 抑制痛觉过敏, 从而发挥镇痛作用<sup>[12]</sup>; 此外, 其还对阿片类受体有着间接阻断作用, 也可减轻疼痛<sup>[13]</sup>。故艾司氯胺酮联合舒芬太尼用于术后 PCIA 能够提供较好镇痛效果。

麻醉、手术创伤及术后疼痛可引起明显应激反应, 诱使炎性细胞因子释放增多, 导致炎症反应<sup>[14]</sup>。炎症与疼痛密切相关, 炎症因子能够介导疼痛的调节, 引起中枢敏化, 诱使痛觉过敏; 并且, 炎症还能够使人体痛阈下降<sup>[15]</sup>。IL-6、TNF-α 水平能够反映机体炎症反应严重程度<sup>[16]</sup>。本研究发现, 两组术后 24 h IL-6、TNF-α 水平与麻醉前相比显著增高, 说明患者术后存在明显炎症反应; 而观察组术后 24 h 的 IL-6、TNF-α 水平低于对照组, 提示艾司氯胺酮联合舒芬太尼用于术后 PCIA, 可使术后炎症应激减轻, 这可能与充分的镇痛有关。

血清 Cr、BUN 是反映肾功能的常用指标, 有较好的敏感性。参照以往文献<sup>[3]</sup>, 本研究选择于术前 1 d 及术后 2 d 检测患者血清 Cr、BUN 水平, 结果发现, 与对照组相比, 观察组术后 2 d 血清 Cr、BUN 水

平均下降,说明艾司氯胺酮联合舒芬太尼用于术后 PCIA 有助于肾移植患者术后早期肾功能的恢复。原因可能在于良好的镇痛可使术后疼痛所致的交感神经兴奋性增高,抑制相关激素的释放,使得肾血管得以扩张,改善肾血流灌注,尿量增加,提高体内 Cr 和 BUN 的排泄,有利于肾功能恢复<sup>[17]</sup>。此外,本研究还显示,艾司氯胺酮联合舒芬太尼 PCIA 不会增加不良反应,安全性良好。

综上,艾司氯胺酮联合舒芬太尼用于肾移植术后 PCIA 能够减轻患者术后疼痛,提高镇痛效果,减轻炎症反应,有利于术后早期肾功能的恢复。

#### 参考文献

- [1] Braun MM, Khayat M. Kidney disease: end-stage renal disease [J]. *FP Essentials*, 2021, 509:26-32.
- [2] 沈月坤,陈晓翔,熊玮,等. 肾移植术前两种神经阻滞对术中及术后智能化病人自控镇痛药物用量的影响[J]. *广东医学*, 2020, 41(11):1101-1105.
- [3] 郑晓静,疏树华,章敏,等. 腹横肌平面阻滞联合羟考酮用于肾移植术患者的优化效果[J]. *中华麻醉学杂志*, 2018, 38(4):458-461.
- [4] 郑春英,付少雄,陈焯,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):1067-1069.
- [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 Design, Development and Therapy*, 2019, 13:4135-4144.
- [6] 刘洋,李熊刚. 艾司氯胺酮复合氢吗啡酮对剖宫产术后镇痛及产后抑郁的影响[J]. *山东医药*, 2021, 61(19):84-87.
- [7] 蒋梦迪,王飞,高成杰. 全身麻醉复合腰方肌阻滞用于肾移植手术的效果评价[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2021, 42(6):584-588.
- [8] 苏洋,周峰,丁金磊. 艾司氯胺酮复合舒芬太尼对胸腔镜肺癌根治术后情绪及镇痛的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2023, 28(1):59-65.
- [9] Brinck ECV, Virtanen T, Mäkelä S, et al. S-ketamine in patient-controlled analgesia reduces opioid consumption in a dose-dependent manner after major lumbar fusion surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *PLoS One*, 2021, 16(6):e0252626.
- [10] 李普乐,阮孝国,王建平,等. 胸椎旁神经阻滞联合右美托咪定全身麻醉对肾移植手术的效果评价[J]. *广东医学*, 2022, 43(2):197-201.
- [11] Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings) [J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2013, 19(6):370-380.
- [12] 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]. *Journal of Clinical Anesthesia*, 2021, 68:110071.
- [13] da Fonseca PD, Romero TRL, Duarte IDG. Central antinociception induced by ketamine is mediated by endogenous opioids and  $\mu$ - and  $\delta$ -opioid receptors [J]. *Brain Research*, 2014, 1562:69-75.
- [14] 马葵芬,钟琳,余献平,等. 生物免疫诱导剂对肾移植术后炎症指标的影响分析[J]. *实用器官移植电子杂志*, 2020, 8(1):33-36.
- [15] de Goeij M, van Eijk LT, Vanelderden P, et al. Systemic inflammation decreases pain threshold in humans in vivo [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e84159.
- [16] Agarwal BB, Nanavati JD, Agarwal N, et al. Biomolecular inflammatory response to surgical energy usage in laparoscopic surgery: results of a randomized study [J]. *Surgical Endoscopy*, 2016, 30(5):1733-1741.
- [17] 尹万鹏,尚宇,王玉,等. 氢吗啡酮混合右美托咪定患者自控静脉镇痛在肾移植术后镇痛中的应用效果[J]. *广东医学*, 2019, 40(23):3303-3307.

(收稿日期:2023-05-01

修回日期:2023-06-18)