

## 不同剂量艾司氯胺酮对胸腔镜下肺部分切除术患者瑞芬太尼 诱发的痛觉过敏的影响

王瑞琨, 段宗生, 张文文, 王虎山

(吉林大学第一医院麻醉科, 吉林 长春 130021)

**[摘要]** **目的:** 比较不同剂量艾司氯胺酮对胸腔镜下肺部分切除术患者瑞芬太尼诱发的痛觉过敏 (RIH) 的预防作用, 为多模式镇痛和术后快速康复提供依据。**方法:** 采用前瞻性、双盲、平行设计的随机对照试验 (RCT), 纳入行胸腔镜下肺部分切除术患者共 107 例, 采用随机数字表法分为正常对照组、低剂量艾司氯胺酮组和高剂量艾司氯胺酮组。除外被剔除试验者和退出试验者, 正常对照组纳入 31 例, 低剂量艾司氯胺酮组 33 例, 高剂量艾司氯胺酮组 33 例。低剂量艾司氯胺酮组患者麻醉诱导时静脉注射艾司氯胺酮  $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  (稀释至 5 mL), 高剂量艾司氯胺酮组患者麻醉诱导时静脉注射艾司氯胺酮  $0.50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  (稀释至 5 mL), 正常对照组患者麻醉诱导时静脉注射生理盐水 5 mL。记录各组患者不同时间点非优势手前臂及手术切口周围皮肤的机械痛阈值、数字评价量表 (NRS) 评分、Ramsay 镇静评分、围术期镇痛药物用量及患者术后谵妄、恶心和呕吐等不良反应的发生情况。**结果:** 与正常对照组比较, 低和高剂量艾司氯胺酮组患者术后手术切口周围皮肤的机械痛阈值升高 ( $P < 0.05$ ); 与低剂量艾司氯胺酮组比较, 高剂量艾司氯胺酮组患者拔管时间延长 ( $P < 0.05$ ); 麻醉诱导给药 2 min 后, 与正常对照组比较, 低和高剂量艾司氯胺酮组患者平均动脉压 (MAP) 及心率 (HR) 升高 ( $P < 0.05$ ), 低和高剂量艾司氯胺酮组患者 MAP 和 HR 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 与正常对照组比较, 高剂量艾司氯胺酮组患者幻觉和谵妄发生率升高 ( $P < 0.05$ ), 低剂量艾司氯胺酮组患者幻觉和谵妄发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 与低剂量艾司氯胺酮组比较, 高剂量艾司氯胺酮组患者幻觉和谵妄发生率升高 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 麻醉诱导时静脉注射  $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  艾司氯胺酮可提高胸腔镜下肺部分切除术患者的术后机械痛阈值, 对 RIH 的预防效果较好且不增加围术期不良反应发生率。

**[关键词]** 艾司氯胺酮; 瑞芬太尼; 痛觉过敏; 胸外科手术; 麻醉诱导

**[中图分类号]** R614.2 **[文献标志码]** A

## Effects of different doses of esketamine on remifentanil-induced hyperalgesia in patients underwent thoracoscopic pulmonary lobectomy

WANG Ruikun, DUAN Zongsheng, ZHANG Wenwen, WANG Hushan

(Department of Anesthesiology, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

**ABSTRACT Objective:** To compare the preventive effects of different doses of esketamine on remifentanil-induced hyperalgesia (RIH) in the patients underwent thoracoscopic pulmonary lobectomy, and to provide

**[收稿日期]** 2023-11-14

**[基金项目]** 吉林省科技厅科技发展计划项目 (20210101304JC)

**[作者简介]** 王瑞琨 (1993-), 男, 黑龙江省齐齐哈尔市人, 在读硕士研究生, 主要从事临床麻醉学方面的研究。

**[通信作者]** 王虎山, 教授, 主任医师, 博士研究生导师 (E-mail: hswang@jlu.edu.cn)

the basis for the multimodal analgesia and rapid postoperative recovery. **Methods:** The prospective, double-blind, parallel-designed randomized controlled trial (RCT) were conducted, and 107 patients who underwent visual-assisted thoracoscopic pulmonary lobectomy were included. The patients were randomly divided into normal control group, low dose of esketamine group, and high dose of esketamine group using random number methods. Except the patients who were eliminated and those who dropped out of the study, there were 31 patients in normal control group, 33 patients in low dose of esketamine group, and 33 patients in high dose of esketamine group. The patients in low dose of esketamine group were given the intravenous injection of  $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  esketamine (diluted to 5 mL) during anesthesia induction; the patients in high dose of esketamine group were given the intravenous injection of  $0.50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  esketamine (diluted to 5 mL), and the patients in normal control group were given 5 mL intravenous injection of saline. The mechanical pain thresholds of the non-dominant forearm skin and skin around the surgical incision at different time points, numeric rating scale (NRS) scores, Ramsay sedation scores, perioperative analgesic drug dosages, and the incidences of adverse reactions such as postoperative delirium, nausea, and vomiting of the patients in various groups were recorded. **Results:** Compared with normal control group, the mechanical pain thresholds around the surgical incision skin of the patients in low and high doses of esketamine groups were increased ( $P < 0.05$ ); compared with low dose of esketamine group, the extubation time of the patients in high dose of esketamine group was increased ( $P < 0.05$ ). Two minutes after anesthesia induction administration, compared with normal control group, the mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) of the patients in low and high doses of esketamine groups were increased ( $P < 0.05$ ), but there were no significant differences in the MAP and HR of the patients between low dose of esketamine and high dose of esketamine group ( $P > 0.05$ ); compared with normal control group, the incidences of hallucinations and delirium among the patients in high dose of esketamine group were increased ( $P < 0.05$ ), while there were no significant differences in the incidences of above adverse reactions in low dose of esketamine group ( $P > 0.05$ ); compared with low dose of esketamine group, the incidences of hallucinations and delirium among the patients in high dose of esketamine group were increased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Intravenous administration of esketamine with a dosage of  $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  during anesthesia induction improves the postoperative mechanical pain threshold of the patients undergoing thoracoscopic pulmonary lobectomy, which exhibits effective prevention of RIH without an increase in incidences of adverse reactions during the perioperative period.

**KEYWORDS** Esketamine; Remifentanyl; Hyperalgesia; Thoracic surgery; Anesthesia induction

胸外科手术被认为是术后疼痛最为剧烈的手术之一, 近年来胸腔镜手术 (visual-assisted thoracic surgery, VATS) 的广泛应用在一定程度上降低了胸外科手术的损伤范围, 从而改善了患者的疼痛情况<sup>[1-2]</sup>, 但接受 VATS 的患者在围术期仍需要应用大剂量阿片类药物进行镇痛<sup>[3]</sup>。瑞芬太尼作为一种阿片类受体激动剂, 具有起效迅速、镇痛作用强和恢复快等优点, 在麻醉维持中被广泛使用。然而, 手术时间长和大剂量使用瑞芬太尼可能会导致瑞芬太尼诱发的痛觉过敏 (remifentanyl-induced hyperalgesia, RIH)<sup>[4-6]</sup>。研究<sup>[7]</sup>显示: RIH 的发生与脊髓 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体通路的激活相关。近期研究<sup>[8-9]</sup>显示: 艾司氯胺酮作为 NMDA 受体拮抗剂

不仅在预防 RIH 方面发挥关键作用, 且具有不抑制自主呼吸并可以微兴奋循环系统等优点, 因此成为多模式镇痛中阿片类镇痛药的有效辅助药物。然而, 在胸腔镜下肺部分切除术中艾司氯胺酮的推荐使用剂量尚未明确。本研究探讨在胸腔镜下肺部分切除术的麻醉诱导阶段, 应用不同剂量艾司氯胺酮对 RIH 的影响, 并观察患者围术期不良事件的发生情况, 以确定更安全合理的艾司氯胺酮诱导剂量, 为预防胸外科手术 RIH 提供新的思路, 并为多模式镇痛的有效实施提供可行方案。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 采用前瞻性研究方法, 研究对象为 2023 年 6—8 月在本院接受全身麻醉下行肺叶切

除术患者。入选标准: 年龄18~70岁, 美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA) I~II级, 体质量指数(body mass index, BMI) 18~30 kg·m<sup>-2</sup>, 充分了解本研究的目的和意义, 自愿参加本研究, 并签署知情同意书。排除标准: 患有严重心血管疾病, 肝、肾功能不全, 控制不良的高血压, 术前72 h内使用过镇痛药物, 无法沟通或存在其他无法配合完成研究的疾病的患者以及其他不适合参与本研究的情况。本研究已通过本院医学伦理委员会审批, 所有患者及其家属均签署书面同意书。

本研究为平行设计的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 主要观察指标为机械痛阈值。采用重复测量的方差分析计算样本量, 并根据预试验结果, 采用PASS15.0统计软件估算样本量, 基于Geisser-Greenhouse *F* 检验算法, 设定假设检验的I类错误 $\alpha$ 为0.05, II类错误 $\beta$ 为0.1, 得到每组样本量为30例。考虑数据缺失率, 最终设定样本量为120例。实际招募过程中, 共筛选出120例患者, 其中8例不符合入选标准, 5例拒绝参与研究, 最终107例患者被纳入研究, 采用计算机生成的随机数字表法随机分为正常对照组、低剂量艾司氯胺酮组和高剂量艾司氯胺酮组。

本试验采用双盲设计。低剂量艾司氯胺酮组和正常对照组分别有2例及1例患者因术中中转开胸术被剔除试验, 高剂量艾司氯胺酮组和正常对照组分别有3例及4例患者术后拒绝配合而退出试验。最终, 正常对照组纳入31例患者, 低剂量艾司氯胺酮组纳入33例患者, 高剂量艾司氯胺酮组纳入33例患者, 共97例患者完成研究。

**1.2 麻醉方法** 所有患者开放外周静脉, 常规监测心电图、心率(heart rate, HR)、无创血压、有创动脉血压、血氧饱和度和脑电双频谱指数(bispectral index, BIS)。麻醉诱导: 静脉注射依托咪酯0.3 mg·kg<sup>-1</sup>和舒芬太尼0.3  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>, 患者意识消失后静脉注射顺阿曲库铵0.15 mg·kg<sup>-1</sup>。低剂量艾司氯胺酮组、高剂量艾司氯胺酮组和正常对照组分别静脉注射艾司氯胺酮0.25 mg·kg<sup>-1</sup>(稀释至5 mL)、艾司氯胺酮0.50 mg·kg<sup>-1</sup>(稀释至5 mL)和生理盐水5 mL。待符合插管条件时行气管内插管。手术过程中, 采用静吸复合麻醉方式, 持续泵注瑞芬太尼0.2  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>、丙泊酚4 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, 按需间断静脉推注顺阿曲库铵保证手术肌松要求。

根据BIS调整七氟烷浓度, 使BIS维持在40~60, 根据血压调整去甲肾上腺素用量, 使血压维持在基础值 $\pm$ 20%。若术中考考虑麻醉不足, 则提高七氟烷浓度, 若术中考考虑镇痛不足, 则单次追加舒芬太尼0.15  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>。手术结束前30 min给予舒芬太尼0.15  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>、昂丹司琼4 mg。开始缝皮时停止泵注丙泊酚和瑞芬太尼, 停止吸入七氟烷。术毕, 将患者送往麻醉后监测治疗室(postanesthesia care unit, PACU), 待患者符合拔管标准后拔除气管插管, 符合恢复条件后返回病房, 病房内由胸外科医生采用低剂量泵注氢吗啡酮及痛时单次追加氢吗啡酮的模式进行疼痛管理。

**1.3 机械痛阈值评估方式** 采用Von Frey触觉测量套件测量手术切口旁5 cm及非优势手前臂内侧皮肤的机械痛阈值。在安静环境下, 嘱患者平躺并放松身体。随后, 将Von Frey纤维丝的尖端与皮肤表面成直角接触, 并施加压力, 使纤维丝弯曲并维持2 s。从60 g纤维丝开始施加压力, 并在每次施加后询问患者是否感到疼痛, 直至患者的感觉从轻触转变为刺痛。在刺痛感觉出现时, 记录当前压力值, 即患者的机械痛阈值。测量间隔10 s, 术后不同时间点在同一位置进行机械痛阈值的重复测定。非优势手前臂机械痛阈值测量方法: 在前臂内侧距离肘前折痕3、6和9 cm处的皮肤上检测机械痛觉阈值, 并计算其平均值; 胸外科手术切口机械痛阈值测量方法: 在切口 midpoint 下方以及距离切口两端5 cm处的皮肤上检测机械痛觉阈值, 并计算其平均值。

**1.4 观察指标** 主要观察指标: 患者术前1 d及术后2、6、12、24和48 h手术切口旁5 cm及非优势前臂内侧的机械痛阈值。次要观察指标: 手术时间、麻醉时间、拔管时间、PACU停留时间、血流动力学指标[术前15 min、诱导给药后2 min、术中1 h和拔管后30 min患者的HR及平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)]、患者术后2、6、12、24和48 h时数字评价量表(Numerical Rating Scale, NRS)评分、拔管后5和30 min时 Ramsay 评分、术中镇痛药物(瑞芬太尼和舒芬太尼)使用剂量、术后48 h累计使用氢吗啡酮剂量、术中血管活性药物使用量和术后不良反应(谵妄、恶心、呕吐、躁动或皮肤瘙痒等)发生情况。

**1.5 统计学分析** 采用SPSS 23.0统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,

组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA), 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验, 非正态分布资料以中位数和四分位数 [ $M (P25, P75)$ ] 表示, 组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验; 计数资料以百分率 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 分类等级资料组间比较采用秩和检验; 重复测量指标组间和组内比较采用重复测量方差分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 本研究共纳入患者 97 例。3 组患者的性别、年龄、体质量和 BMI 等一般资料比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

见表 1。

**2.2 3 组患者手术相关指标** 正常对照组、低剂量艾司氯胺酮组和高剂量艾司氯胺酮组患者手术时间及麻醉时间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 与正常对照组比较, 高剂量艾司氯胺酮组患者拔管时间延长 ( $P < 0.05$ ); 与低剂量艾司氯胺酮组比较, 高剂量艾司氯胺酮组患者拔管时间延长 ( $P < 0.05$ ); 与正常对照组比较, 低剂量艾司氯胺酮组和高剂量艾司氯胺酮组患者舒芬太尼、去甲肾上腺素及 48 h 内氢吗啡酮用量减少 ( $P < 0.05$ ); 与低剂量艾司氯胺酮组比较, 高剂量艾司氯胺酮组患者上述 3 种药物用量差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 3 组胸腔镜下肺部分切除术患者一般资料

Tab. 1 General data of patients underwent thoracoscopic pulmonary lobectomy in three groups

Group	<i>n</i>	Gender (Male/female)	Age(year)	Weight(m/kg)	BMI(kg·m <sup>-2</sup> )	ASA Classification (I / II)
Normal control	31	17/14	46.6±16.1	64.8±8.9	24.4±3.5	4/27
Esketamine						
Low dose	33	18/15	49.5±16.7	67.1±10.2	25.0±3.4	4/29
High dose	33	15/18	48.1±16.5	66.1±7.5	25.5±3.6	5/28

表 2 3 组胸腔镜下肺部分切除术患者手术相关指标

Tab. 2 Surgery-related indicators of patients underwent thoracoscopic pulmonary lobectomy in three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	<i>n</i>	Surgery duration ( <i>t</i> /min)	Anesthesia duration ( <i>t</i> /min)	Extubation time ( <i>t</i> /min)	PACU stay duration ( <i>t</i> /min)
Normal control	31	92.76±14.68	101.25±15.80	10.12±1.62	56.50±6.25
Esketamine					
Low dose	33	85.60±11.80	95.67±17.25	9.81±1.96	57.42±5.05
High dose	33	91.89±14.65	105.43±18.30	17.18±3.45 <sup>△</sup>	56.63±5.85
<i>F</i>		2.567	2.664	91.69	0.246
<i>P</i>		0.080	0.080	<0.01	0.780
Group	<i>n</i>	Remifentanil usage ( <i>m</i> /mg)	Sufentanil usage ( <i>m</i> /μg)	Norepinephrine usage ( <i>m</i> /mg)	Hydromorphone usage ( <i>m</i> /mg)
Normal control	31	1.26±0.18	46.24±2.34	1.05±0.35	8.62±1.21
Esketamine					
Low dose	33	1.35±0.24	42.17±2.97 <sup>*</sup>	0.53±0.28 <sup>*</sup>	6.21±1.10 <sup>*</sup>
High dose	33	1.27±0.14	43.45±2.01 <sup>*</sup>	0.48±0.22 <sup>*</sup>	5.93±1.05 <sup>*</sup>
<i>F</i>		2.162	4.425	38.33	55.18
<i>P</i>		0.120	0.020	<0.01	<0.01

<sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs normal control group; <sup>△</sup> $P < 0.05$  vs low dose of esketamine group.

**2.3 3 组患者血流动力学指标** 正常对照组中, 与术前 15 min 比较, 麻醉后诱导给药 2 min 和术中 1 h 时患者 MAP 降低 ( $P < 0.05$ )。与正常对照组比较, 麻醉诱导给药 2 min 后低剂量艾司氯胺酮组

和高剂量艾司氯胺酮组患者 HR 和 MAP 降低 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 3 组患者各时间点机械痛阈值** 不同时间点组内比较: 在非优势手臂处, 与术前 1 d 比较,

表3 3组胸腔镜下肺部分切除术患者HR和MAP

Tab. 3 HR and MAP of patients underwent thoracoscopic pulmonary lobectomy in three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	HR(beat·min <sup>-1</sup> )				MAP(P/mmHg)			
	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
Normal control	79.28±6.52	63.45±9.81*	61.36±8.67*	68.79±8.94	103.45±14.78	84.45±17.92*	83.27±15.75*	96.28±9.52
Esketamine								
Low dose	84.45±9.81	3.28±6.52 <sup>△</sup>	65.28±6.52	75.41±7.26	100.18±11.72	98.59±9.13 <sup>△</sup>	96.12±16.82	104.36±8.67
High dose	83.85±8.04	74.73±7.93 <sup>△</sup>	67.73±7.93	74.93±7.33	101.69±16.92	97.36±19.40 <sup>△</sup>	94.38±17.34	108.15±8.04

T<sub>0</sub>: 15 min before operation; T<sub>1</sub>: 20 min after induction administration; T<sub>2</sub>: 1 h during operation; T<sub>3</sub>: 30 min after extubation. \**P*<0.05 compared with T<sub>0</sub>; <sup>△</sup>*P*<0.05 compared with normal control group.

正常对照组患者术后2 h机械痛阈值降低 (*P*<0.05); 在手术切口周围, 与术前1 d比较, 正常对照组患者术后2、6、12和24 h的机械痛阈值均降低 (*P*<0.05)。见表4。

不同时间点组间比较: 在非优势手前臂处, 术后2 h时, 与正常对照组比较, 低剂量艾司氯胺酮

组和高剂量艾司氯胺酮组患者机械痛阈值升高 (*P*<0.05)。在手术切口周围, 术后2、6和12 h, 与正常对照组比较, 低剂量艾司氯胺酮组和高剂量艾司氯胺酮组患者机械痛阈值升高 (*P*<0.05)。术后24 h, 与正常对照组比较, 高剂量艾司氯胺酮组患者机械痛阈值升高 (*P*<0.05)。见表4。

表4 不同时间点3组胸腔镜下肺部分切除术患者机械痛阈值

Tab. 4 Mechanical pain thresholds of patients underwent thoracoscopic pulmonary lobectomy in three groups at different time points ( $\bar{x} \pm s, g$ )

Group	<i>n</i>	Mechanical pain threshold non-dominant forearm					
		1 d before operation	2 h after operation	6 h after operation	12 h after operation	24 h after operation	48 h after operation
Normal control	31	178.78±49.22	112.56±37.34	107.13±38.35*	135.17±44.68	147.89±77.02	169.47±55.18
Esketamine							
Low dose	33	167.91±37.34	179.24±47.76 <sup>△</sup>	138.79±48.27	27.28±43.34	157.52±60.78	159.08±43.33
High dose	33	171.32±73.34	199.16±58.98 <sup>△</sup>	171.85±52.12	174.33±39.97	184.22±60.23	174.97±70.27
<i>F</i>		0.3189	27.110	15.320	11.450	2.611	0.652
<i>P</i>		0.73	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Group	<i>n</i>	Mechanical pain threshold around the surgical incision					
		1 d before operation	2 h after operation	6 h after operation	12 h after operation	24 h after operation	48 h after operation
Normal control	31	170.81±61.57	109.06±39.31*	89.93±47.42*	102.18±54.99*	117.89±48.24*	123.57±46.88
Esketamine							
Low dose	33	157.42±39.57	139.24±52.91 <sup>△</sup>	129.38±65.82 <sup>△</sup>	137.24±53.12 <sup>△</sup>	141.16±58.07	143.98±33.28
High dose	33	170.01±46.57	159.34±51.64 <sup>△</sup>	161.54±57.63 <sup>△</sup>	157.28±39.71 <sup>△</sup>	169.34±38.45 <sup>△</sup>	153.49±44.41
<i>F</i>		0.741	8.667	12.350	10.050	8.886	4.243
<i>P</i>		0.48	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02

\**P*<0.05 compared with 1 d before operation; <sup>△</sup>*P*<0.05 compared with normal control group.

2.5 3组患者NRS评分 与正常对照组比较, 术后2、6、12、24和48 h低剂量艾司氯胺酮组和高剂量艾司氯胺酮组患者NRS疼痛评分差异无统计学意义 (*P*>0.05)。见表5。

2.6 3组患者苏醒期镇静评分 与正常对照组比

较, 低剂量艾司氯胺酮组和高剂量艾司氯胺酮组患者拔管后5及30 min时 Ramsay 评分差异均无统计学意义 (*P*>0.05)。见表6。

2.7 3组患者不良反应发生情况 与正常对照组比较, 高剂量艾司氯胺酮组患者术后幻觉和谵妄发

表5 3组胸腔镜下肺部分切除术患者NRS评分

Tab. 5 NRS scores of patients underwent thoracoscopic pulmonary lobectomy in three groups [M(P25,P75)]

Group	n	NRS score			
		2 h after operation	12 h after operation	24 h after operation	48 h after operation
Normal control	31	2.00(2.00,2.00)	1.00(0.00,1.00)	0.00(1.00,0.00)	0.00(0.00,0.00)
Esketamine					
Low dose	33	2.00(1.00,2.00)	0.00(0.00,1.00)	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,0.00)
High dose	33	2.00(0.0,2.000)	0.00(0.00,1.00)	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,0.00)
P		0.58	1.00	1.00	1.00

表6 3组胸腔镜下肺部分切除术患者Ramsay镇静评分

Tab. 6 Ramsay sedation scores of patients underwent thoracoscopic pulmonary lobectomy in three groups

[M(P25,P75)]

Group	n	Ramsay sedation score	
		5 min after extubation	30 min after extubation
Normal control	31	2.00(1.00,2.00)	2.00(0.00,2.00)
Esketamine			
Low dose	33	2.00(0.00,2.00)	2.00(0.00,2.00)
High dose	33	3.00(1.00,3.00)	2.00(0.00,2.00)

生率升高 ( $P < 0.05$ )。与低剂量艾司氯胺酮组比较, 高剂量艾司氯胺酮组患者术后幻觉和谵妄发生率升高 ( $P < 0.05$ )。见表7。

### 3 讨论

胸腔镜技术的普及使得肺部分切除术已经演变为微创手术。尽管手术伤口较小, 胸外科手术后患者仍可能经历中至重度疼痛<sup>[10-11]</sup>。因此, 围术期镇痛很关键。不合理的围术期镇痛可能导致RIH, 严重威胁患者的身体健康和生活质量<sup>[12]</sup>。瑞芬太尼作为阿片类药物, 虽然镇痛效果较好, 但可能引发RIH<sup>[4-5]</sup>。研究<sup>[13]</sup>显示: 在麻醉维持期间, 丙泊酚可以减少由高剂量瑞芬太尼导致RIH的发生, 而七

氟醚对RIH的影响效果不显著。本研究采用静吸复合的麻醉方式, 控制患者单位体质量静脉输注丙泊酚量恒定, 通过调节吸入七氟醚的浓度控制麻醉深度。研究<sup>[8]</sup>显示: RIH的发生与NMDA受体通路的激活有关, 氯胺酮作为NMDA受体的非竞争性拮抗剂被应用于临床, 但较高剂量氯胺酮引发的不良反应相对较多。与氯胺酮比较, 艾司氯胺酮的镇痛和麻醉作用更强, 且精神相关不良反应更少, 具有拮抗NMDA受体、影响神经递质释放以及调节神经元突触可塑性等特点, 可以阻断中枢和外周神经系统中的NMDA受体从而预防痛觉过敏, 被广泛应用于围术期的疼痛管理。KWOK等<sup>[14]</sup>发现: 在腹腔镜手术中, 术前给予小剂量氯胺酮( $0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )即可减轻术后疼痛、延迟术后首次镇痛需求。即使理论上该剂量氯胺酮提供的镇痛效应不足5 min, 实际发现预先给药镇痛的持续时间也明显超过该数值。考虑为氯胺酮的超前应用防止NMDA受体的激活和中枢神经系统的重塑。然而, 在胸外科手术的围术期麻醉管理中, 艾司氯胺酮的推荐用量尚不明确。因此, 对于艾司氯胺酮在预防胸腔镜下肺部分切除术中瑞芬太尼致RIH的研究, 特别是关于剂量依赖性预防效果的研究具有重要的临床价值。

目前关于亚麻醉剂量艾司氯胺酮预防瑞芬太尼

表7 3组胸腔镜下肺部分切除术患者不良反应发生情况

Tab. 7 Adverse reactions of patients underwent thoracoscopic pulmonary lobectomy in three groups [n(η/%)]

Group	n	Hallucinations and delirium	Nausea and vomiting	Increased glandular secretion	Pruritus	Blurred vision	High blood pressure
Normal control	31	4(12.90)	1(3.23)	2(6.46)	1(3.23)	2(6.46)	1(3.23)
Esketamine							
Low dose	33	5(15.15)	1(3.03)	2(6.06)	2(6.06)	1(3.03)	3(9.09)
High dose	33	13(39.39 <sup>△</sup> )	6(18.18)	8(24.24)	3(9.09)	1(3.03)	4(12.12)

<sup>\*</sup> $P < 0.05$  compared with normal control group; <sup>△</sup> $P < 0.05$  compared with low dose of esketamine group.

诱发的RIH尚存在争议<sup>[15]</sup>。JOLY等<sup>[16]</sup>研究显示：亚麻醉剂量艾司氯胺酮的应用减少了阿片类药物引起的RIH，但ENGELHARDT等<sup>[6]</sup>持反对观点。有研究<sup>[17]</sup>显示：RIH主要发生在术后24 h内，尤其在术后2 h表现最显著。本研究结果显示：在术后伤口周围和非优势手臂前臂中，未使用艾司氯胺酮的患者术后2 h机械痛阈值较术前明显降低，而诱导时采用 $0.25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $0.50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 艾司氯胺酮均可有效提高术后手术切口的机械痛阈值，表明艾司氯胺酮在预防RIH方面有一定效果。艾司氯胺酮通过非竞争性拮抗NMDA受体，抑制神经元的过度兴奋和突触可塑性，从而减轻疼痛感<sup>[18]</sup>。这一作用机制包括通过阻断NMDA受体通道通透性导致神经元对兴奋刺激的敏感性减弱、减少神经元超兴奋性、调节突触可塑性，以及减少神经元损伤和死亡<sup>[19]</sup>。有研究者<sup>[20]</sup>认为：高剂量艾司氯胺酮具有更强的镇痛效果，但本研究结果显示2种剂量艾司氯胺酮的镇痛效果组间比较差异无统计学意义。本研究结果显示：2组患者艾司氯胺酮的应用均减少了术中舒芬太尼、去甲肾上腺素和术后48 h内氢吗啡酮用量，但组间比较差异无统计学意义，提示麻醉诱导时给予 $0.25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $0.50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 艾司氯胺酮对降低阿片类药物消耗量、预防RIH方面的剂量依赖效应有限。低剂量艾司氯胺酮组患者术中血流动力学状态稳定，其苏醒时间也相对缩短，这说明 $0.25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 艾司氯胺酮可能更有利于患者的术中稳定和术后康复。低剂量艾司氯胺酮可以通过激活交感神经系统，释放儿茶酚胺类神经递质，同时抑制迷走神经系统而发挥循环轻度兴奋作用<sup>[21]</sup>。

本研究结果显示：艾司氯胺酮的使用并未明显干扰患者镇静水平，NRS评分组间比较差异无统计学意义，这可能是由于NRS评分受到评估者的偏好或判断标准的影响，变异性较大，机械痛阈值检测可能对痛觉变化更敏感。艾司氯胺酮也具有潜在的不良反<sup>[22-23]</sup>，其不良反应与剂量有关，单次静脉给药通常产生解离、认知、记忆力以及积极和负面的精神病反应。与 $0.25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 艾司氯胺酮比较， $0.50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 艾司氯胺酮更易引发患者谵妄和幻觉的精神类不良反应的发生。

综上所述， $0.25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 艾司氯胺酮可以有效提高术后手术切口周围皮肤的机械痛阈值，进而预防术后早期的RIH，同时稳定患者术中血流动力

学，而不影响苏醒时间。本研究的局限性在于未能明确艾司氯胺酮浓度依赖性线性关系，且为单中心研究，缺乏多地区、多人群对研究结果的验证。因此，未来的研究需要结合动物实验以明确艾司氯胺酮的浓度依赖性线性关系。

#### 利益冲突声明：

所有作者声明不存在利益冲突。

#### 作者贡献声明：

王瑞琨、王虎山和段宗生参与文献检索、实验设计，王瑞琨和张文文参与数据收集、分析和论文撰写，王瑞琨和段宗生参与论文的结果分析和讨论。

#### [参考文献]

- [1] UMARI M, FALINI S, SEGAT M, et al. Anesthesia and fast-track in video-assisted thoracic surgery (VATS): from evidence to practice[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(Suppl 4): S542-S554.
- [2] AL-MUFARREJ F, MARGOLIS M, TEMPESTA B, et al. From Jacobeauss to the da Vinci: thoracoscopic applications of the robot [J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2010, 20(1): 1-9.
- [3] KIM B R, YOON S H, LEE H J. Practical strategies for the prevention and management of chronic postsurgical pain [J]. Korean J Pain, 2023, 36 (2): 149-162.
- [4] JIN Y, MAO Y, CHEN D Y, et al. Thalamocortical circuits drive remifentanil-induced postoperative hyperalgesia[J]. J Clin Invest, 2022, 132(24): e158742.
- [5] ZHOU J, QI F, HU Z Q, et al. Dezocine attenuates the remifentanil-induced postoperative hyperalgesia by inhibition of phosphorylation of CaMK II  $\alpha$  [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 869: 172882.
- [6] ENGELHARDT T, ZAAROUR C, NASER B, et al. Intraoperative low-dose ketamine does not prevent a remifentanil-induced increase in morphine requirement after pediatric scoliosis surgery [J]. Anesth Analg, 2008, 107(4): 1170-1175.
- [7] MA M T, WANG Z J, WANG J, et al. Endomorphin analog exhibited superiority in alleviating neuropathic hyperalgesia via weak activation of NMDA receptors[J]. J Neurochem, 2020, 155(6): 662-678.
- [8] YANG Y P, MAHER D P, COHEN S P. Emerging concepts on the use of ketamine for chronic pain [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2020, 13(2): 135-146.
- [9] LEI Y S, LIU H Y, XIA F, et al. Effects of esketamine on acute and chronic pain after thoracoscopy pulmonary

- surgery under general anesthesia: a multicenter-prospective, randomized, double-blind, and controlled trial[J]. *Front Med*, 2021, 8: 693594.
- [10] STARKE H, ZINNE N, LEFFLER A, et al. Developing a minimally-invasive anaesthesiological approach to non-intubated uniportal video-assisted thoracoscopic surgery in minor and major thoracic surgery[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(12): 7202-7217.
- [11] SHOJAEE S, LEE H J. Thoracoscopy: medical versus surgical-in the management of pleural diseases[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(Suppl 4): S339-S351.
- [12] SWARM R A, KARANIKOLAS M, KALAUOKALANI D. Pain treatment in the perioperative period [J]. *Curr Probl Surg*, 2001, 38(11): 845-920.
- [13] SHIN S W, CHO A R, LEE H J, et al. Maintenance anaesthetics during remifentanyl-based anaesthesia might affect postoperative pain control after breast cancer surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 105(5): 661-667.
- [14] KWOK R F K, LIM J, CHAN M T V, et al. Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopic surgery [J]. *Anesth Analg*, 2004, 98(4): 1044-1049.
- [15] RIVISECCHI R M, RICE M J, SMITHBURGER P L, et al. An evidence based systematic review of remifentanyl associated opioid-induced hyperalgesia [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(5): 587-603.
- [16] 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.
- [17] KEHLET H, JENSEN T S, WOOLF C J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention [J]. *Lancet*, 2006, 367(9522): 1618-1625.
- [18] HIMMELSEHER S, DURIEUX M E. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury?[J]. *Anesth Analg*, 2005, 101(2): 524-534.
- [19] WANG Y T, WANG X L, FENG S T, et al. Novel rapid-acting glutamatergic modulators: targeting the synaptic plasticity in depression [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 171: 105761.
- [20] ZHU M, XU S Q, JU X, et al. Effects of the different doses of esketamine on postoperative quality of recovery in patients undergoing modified radical mastectomy: a randomized, double-blind, controlled trial[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 4291-4299.
- [21] NEUKIRCHEN M, KIENBAUM P. Sympathetic Nervous System Evaluation and Importance for Clinical General Anesthesia [J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(6): 1113-1131.
- [22] ORSOLINI L, SALVI V, VOLPE U. Craving and addictive potential of esketamine as side effects? [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(6): 803-812.
- [23] NIKAYIN S, MURPHY E, KRYSTAL J H, et al. Long-term safety of ketamine and esketamine in treatment of depression [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(6): 777-787.