

# 小剂量艾司氯胺酮预先注射减轻小儿丙泊酚中/长链脂肪乳注射痛

姚奕屹, 朱义, 陈政, 杜真

基金项目:湖南省自然科学基金项目(2019JJ50294)

作者单位:410007 长沙,中南大学湘雅医学院附属儿童医院(湖南省儿童医院)麻醉手术科

作者简介:姚奕屹(1993—),女,医学硕士,医师。研究方向:小儿舒适化医疗

通信作者:杜真,E-mail:meggyzhen@163.com

**【摘要】** 目的 探讨小剂量艾司氯胺酮在减轻小儿丙泊酚中/长链脂肪乳注射痛中的作用。方法 选择 2023 年 7~12 月湖南省儿童医院收治的行全麻手术患儿 165 例为研究对象,随机分为 3 组,对照组、艾司氯胺酮组与利多卡因组各 55 例。艾司氯胺酮组在注射丙泊酚中/长链脂肪乳前预先静脉注射 0.2 mg/kg 艾司氯胺酮,利多卡因组预先静脉注射 0.5 mg/kg 利多卡因,对照组预先静脉注射同体积生理盐水。记录注射痛发生率和疼痛评分,以及不良反应。**结果** 艾司氯胺酮组与利多卡因组注射痛发生率分别为 20.0%(11/55)和 21.8%(12/55),明显低于对照组 45.5%(25/55),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );艾司氯胺酮组与利多卡因组疼痛评分分别为(0.22±0.46)分、(0.27±0.56)分,明显低于对照组(0.87±1.10)分,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );艾司氯胺酮组与利多卡因组注射痛发生率和疼痛评分比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。3 组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 小剂量艾司氯胺酮预先处理可降低小儿丙泊酚中/长链脂肪乳注射痛发生率以及疼痛强度,与利多卡因相当,且无严重并发症。

**【关键词】** 丙泊酚中/长链脂肪乳; 注射痛; 艾司氯胺酮; 利多卡因; 儿童

doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2024.05.017

**【中图分类号】** R971+.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)05-0440-05

## Pretreatment with low-dose esketamine for relieving pain of propofol medium-chain triglyceride/long-chain triglyceride emulsion injection in children

YAO Yiyi, ZHU Yi, CHEN Zheng, DU Zhen

Department of Anesthesiology, The Affiliated Children's Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University (Hunan Children's Hospital), Changsha 410007, China

Corresponding author: DU Zhen, E-mail: meggyzhen@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of low-dose esketamine on relieving pain of propofol medium-chain triglyceride/long-chain triglyceride (MCT/LCT) emulsion injection in children. **Methods** A total of 165 children undergoing general anesthesia treated in Hunan Children's Hospital from July to December 2023 were selected as the study subjects, and they were randomly divided into 3 groups: control group, esketamine group and lidocaine group, 55 cases in each group. The esketamine group was injected with 0.2 mg/kg esketamine before propofol MCT/LCT injection, the lidocaine group was injected with 0.5 mg/kg lidocaine, and the control group was injected with the same volume of normal saline. The incidence of injection pain, pain score and adverse reactions were recorded. **Results** The incidence of injection pain in esketamine group and lidocaine group was 20.0% (11/55) and 21.8% (12/55), which was significantly lower than that in control group (45.5%, 25/55), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The pain score of esketamine group and lidocaine group was (0.22±0.46) and (0.27±0.56) respectively, which was significantly lower than that of control group (0.87±1.10), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of injection pain or pain score between esketamine group

and lidocaine group ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Low-dose esketamine pre-treatment can reduce the incidence and intensity of pain from propofol MCT/LCT injection in children, which is equivalent to lidocaine, and there are no serious complications.

**【Keywords】** Propofol medium-chain triglyceride/long-chain triglyceride emulsion; Injection pain; Esketamine; Lidocaine; Child

丙泊酚是一种作用迅速的超短效静脉麻醉药,常用于麻醉诱导与维持,其主要不良反应是注射痛<sup>[1]</sup>。丙泊酚注射疼痛在临床关注的 33 个主要问题中排名第 7 位,发生率为 28%~90%<sup>[2]</sup>。在儿科患者中,丙泊酚注射痛是一个棘手问题,丙泊酚注射痛可引起患儿哭吵、烦躁、体动明显,甚至患儿心理阴影,影响麻醉效果<sup>[3-4]</sup>。因此,必须尽量减少丙泊酚注射疼痛,以避免此类严重不良事件的发生,提高患儿的麻醉舒适度。

目前,已经发现一些方法可以在一定程度上预防丙泊酚注射痛,包括:预防性使用药物、改变温度、使用粗大静脉、改变丙泊酚乳剂等<sup>[3,5-8]</sup>。丙泊酚中/长链脂肪乳以中/长链脂肪酸为溶剂,可以提高丙泊酚的脂溶性,降低丙泊酚的水相浓度,从而在一定程度上降低注射痛的发生率<sup>[9-11]</sup>。但研究表明,在儿科麻醉患者中,使用丙泊酚中/长链脂肪乳时仍有注射痛发生,以及不愉快的麻醉经历<sup>[12]</sup>。

艾司氯胺酮有较强的镇痛作用,其镇痛效果是氯胺酮的 3 倍。有研究表明,小剂量艾司氯胺酮预先注射可缓解成人丙泊酚注射痛<sup>[8,13-14]</sup>。但目前较少艾司氯胺酮预防小儿丙泊酚及其乳剂注射痛的相关研究。

基于以上研究背景,本研究旨在探讨小剂量艾司氯胺酮预先注射对小儿丙泊酚中/长链脂肪乳注射痛的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择 2023 年 7~12 月湖南省儿童医院收治的行全麻手术患儿 165 例为研究对象。按随机数字表法分为 3 组,对照组、艾司氯胺酮组、利多卡因组各 55 例。3 组患儿性别、年龄、身高、体质量、留置针侧别方面比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。

本研究经湖南省儿童医院伦理审查委员会批准

(批号:HCHLL-2024-38)。

### 1.2 纳入标准

(1)美国麻醉医师协会(American society of anesthesiologists,ASA)分级为 I~II 级;(2)年龄 6~12 岁;(3)行全麻手术患儿;(4)患儿家属或法定监护人术前签署知情同意书。

### 1.3 排除标准

(1)术前哭吵不合作、疼痛敏感;(2)神经功能障碍、术前使用镇痛药物;(3)艾司氯胺酮或多利卡因过敏;(4)肝肾功能受损患儿。

### 1.4 研究方法

所有纳入研究患儿术前常规禁食、禁饮,不使用术前药物。所有患儿术前由病房开放手背外周静脉通路。入室后常规监测心电图、血压、脉搏血氧饱和度,连接静脉通路,以每小时 10 mL/kg 速度滴定碳酸氢钠林格注射液。艾司氯胺酮组在注射丙泊酚中/长链脂肪乳前预先静脉注射 0.2 mg/kg 艾司氯胺酮,利多卡因组预先静脉注射 0.5 mg/kg 利多卡因,对照组预先静脉注射同体积生理盐水。

麻醉过程由同一麻醉医生完成,3 组患儿在预先注射相应药物 30 s 后,静脉注射 1.5 mg/kg 丙泊酚中/长链脂肪乳,速度为 0.2 mL/s,注射同时由另一名不知研究分组的麻醉医生观察患者的面部表情和肢体动作,并采用 Ambesh 4 分法记录疼痛评分。随后分别静脉注射舒芬太尼 0.3  $\mu$ g/kg、顺式阿曲库铵 0.1 mg/kg,丙泊酚中/长链脂肪乳 1.5 mg/kg 进行麻醉诱导,根据手术需要进行气管插管或者置入喉罩。麻醉维持采用微量泵持续泵注 0.1~0.3  $\mu$ g/(kg·min) 瑞芬太尼及 0.2~0.5  $\mu$ g/(kg·h) 右美托咪定,持续吸入 3% 七氟烷,以及间断给予顺式阿曲库铵,麻醉深度维持脑电双频指数为 40~60。

### 1.5 观察指标

记录患儿 Ambesh 评分,记录麻醉过程中不良事

表 1 3 组患儿一般情况比较

组别	n	性别(男/女,n)	年龄( $\bar{x} \pm s$ ,月)	身高( $\bar{x} \pm s$ ,cm)	体质量( $\bar{x} \pm s$ ,kg)	留置针侧别(左/右,n)
对照组	55	38/17	102.85 $\pm$ 20.17	133.49 $\pm$ 11.55	28.59 $\pm$ 8.53	27/28
艾司氯胺酮组	55	41/14	100.13 $\pm$ 21.43	131.04 $\pm$ 11.31	28.78 $\pm$ 8.88	30/25
利多卡因组	55	35/20	100.73 $\pm$ 21.60	130.49 $\pm$ 10.91	28.14 $\pm$ 8.68	28/27

件(包括低血压、心动过缓、低氧血症)的发生率,以及麻醉后 24 h 内药物不良事件,包括肌肉震颤、皮疹、术后恶心呕吐、谵妄、精神症状以及心血管不良事件。

### 1.6 疗效判定标准

依据已有文献[14-15], Ambesh 4 分法评分具体为:0 分(无疼痛);1 分(轻度疼痛,轻度呻吟或痛苦表情,但无体动反应);2 分(中度疼痛,有明显的呻吟,并出现体动反应);3 分(重度疼痛,主诉并伴有痛苦面部表情、手臂回抽或流泪)。低血压表示血压降低幅度超过麻醉前 20%,心动过缓表示为心率 < 50 次/分,低氧血症表示为血氧饱和度 < 90%。

### 1.7 统计学方法

参考既往研究<sup>[11,16]</sup>,未预先给药,发生丙泊酚注射痛概率为 40%,假设预先给予艾司氯胺酮后,减少为 15%,设定  $\alpha=0.05, 1-\beta=0.8$ ,采用 PASS 15.0 软件计算每组样本量为 47 例,考虑 20% 样本失访,每组为 52 例。

应用 IBM SPSS 20.0 软件进行数据分析。符合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,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验或者 Fisher 精确检验,以修正  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组患儿注射痛发生率以及疼痛评分比较

见表 2。艾司氯胺酮组与利多卡因组注射痛发生率及中重度疼痛发生率均明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),艾司氯胺酮组与利多卡因组注射痛发生率及中重度疼痛发生率比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。3 组患儿轻度疼痛发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。艾司氯胺酮

组与利多卡因组疼痛评分明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),艾司氯胺酮组与利多卡因组疼痛评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.2 3 组患儿不良反应发生率比较

所有患儿均未出现低血压、心动过缓、低氧血症、肌肉震颤、谵妄以及心血管不良事件。其他不良反应发生率见表 3。3 组患儿皮疹、术后恶心呕吐及精神症状发生率比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

在本研究中,我们发现 0.2 mg/kg 低剂量艾司氯胺酮预先注射可减轻丙泊酚中/长链脂肪乳注射痛发生率以及注射痛强度,其作用与利多卡因相当,且无严重不良反应。

丙泊酚具有起效快,诱导平稳等特点,被广泛应用于小儿麻醉诱导与维持,但其注射痛是常见的不良反应,严重影响了小儿的舒适化医疗<sup>[17]</sup>。丙泊酚注射痛的生理机制尚不明确,与其相关的因素很多,如游离丙泊酚浓度、制剂类型、注射技术(注射部位、注射速度、穿刺技术、注射器材料)、年龄、性别等<sup>[7-8,18]</sup>。乳剂中游离的丙泊酚可能是注射痛的主要原因,它可以直接刺激静脉壁的伤害感受器和游离神经末梢,也可以通过激活血浆激肽-激肽系统和释放缓激肽间接刺激静脉壁,从而引起静脉扩张和通透性过高,促进水、静脉和游离神经末梢之间的接触<sup>[19-20]</sup>。丙泊酚中/长链脂肪乳比丙泊酚长链脂肪乳含有明显更少的水相丙泊酚,虽然注射痛的发生率及程度降低,但注射痛仍存在,注射痛可导致患儿惊恐、体动、应激,甚至导致意外伤害,影响患儿的麻醉舒适度<sup>[11-12,16]</sup>。

研究表明,丙泊酚中/长链脂肪乳与丙泊酚药代学与药效学差异无统计学意义,虽然都存在注射痛,

表 2 3 组患儿注射痛发生率以及疼痛评分比较[n(%)]

组别	n	注射痛	轻度痛	中重度痛	疼痛评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)
对照组	55	25(45.5)	7(12.7)	18(32.7)	0.87 ± 1.10
艾司氯胺酮组	55	11(20.0) <sup>a</sup>	10(18.2)	1(1.8) <sup>a</sup>	0.22 ± 0.46 <sup>a</sup>
利多卡因组	55	12(21.8) <sup>a</sup>	9(16.4)	3(5.4) <sup>a</sup>	0.27 ± 0.56 <sup>a</sup>
$\chi^2$ /F		10.753	0.639	27.168	15.563
P		0.005	0.726	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 3 组患儿不良反应发生率[n(%)]

组别	n	皮疹	术后恶心和呕吐	精神症状
对照组	55	1(1.8)	3(5.5)	0(0.0)
艾司氯胺酮组	55	1(1.8)	2(3.6)	2(3.6)
利多卡因组	55	2(3.6)	2(3.6)	0(0.0)

但注射痛发生率以及程度均较丙泊酚减少。黄安宁等<sup>[21]</sup>研究表明,在小儿手术中丙泊酚中/长链脂肪乳与丙泊酚有相同的麻醉效果,但注射痛减少。因此,在小儿麻醉中,麻醉医生较多选用注射痛较少的丙泊酚中/长链脂肪乳作为麻醉诱导与维持药物。鉴于丙泊酚中/长链脂肪乳注射痛仍会影响小儿舒适化医疗,所以本研究旨在探讨小儿丙泊酚中/长链脂肪乳注射痛的相关预防措施。

利多卡因是一种常见的局部麻醉剂,预先注射可缓解丙泊酚注射痛<sup>[22-24]</sup>。在本研究中发现注射丙泊酚中/长链脂肪乳前给予利多卡因 0.5 mg/kg,可显著降低注射痛发生率,与既往研究一致<sup>[6]</sup>。

艾司氯胺酮是右旋体的氯胺酮,相较于传统氯胺酮,艾司氯胺酮与 N-甲基-D-天冬氨酸受体和  $\mu$  阿片受体的亲和力更高,镇痛效力更强,使用剂量仅为氯胺酮的 1/2,且具有更高的体内清除率和更低的不良反应发生率<sup>[25-28]</sup>。近期复旦大学的一项研究,选用 105 名行耳部手术的成年人作为研究对象,结果发现,0.15 mg/kg 低剂量艾司氯胺酮预处理能有效、安全地缓解丙泊酚引起的注射痛。此外,0.15 mg/kg 艾司氯胺酮也能在诱导过程中提供更稳定的血流动力学参数<sup>[8]</sup>。Tan 等<sup>[2]</sup>研究发现 0.2 mg/kg 艾司氯胺酮预先注射可缓解接受宫腔镜女性患者丙泊酚注射痛。本研究表明,0.2 mg/kg 艾司氯胺酮预先注射可缓解小儿丙泊酚中/长链脂肪乳注射疼痛发生率与疼痛强度。

本实验一定的局限性。本研究是单中心研究,仅评估 6~12 岁患儿,研究对象相对单一。因此,本研究的结果应进一步采用大规模、多中心临床试验。其次,本研究仅记录了麻醉过程中不良事件如低血压、低氧血症等发生率,并未记录围术期生命体征,存在一定的局限性。

## 4 结论

小剂量艾司氯胺酮(0.2 mg/kg)预先注射可在一定程度上缓解小儿丙泊酚中/长链脂肪乳注射痛发生率与疼痛强度,其效果与利多卡因相当,且无严重并发症。

## 参考文献

[1] Bakhtiari E, Mousavi SH, Gharavi Fard M. Pharmacological control of pain during propofol injection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(7): 889-899.

[2] Tan M, Zhang C, Zeng W, et al. Determining the effective dose of esketamine for mitigating pain during propofol injection by Dixon's up-and-down method: a double-blind, prospective clinical study of drug dose response[J]. *BMC Anesthesiol*,

2022, 22(1): 368.

[3] Cheng D, Liu L, Hu Z. Prevention of anesthesia-induced injection pain of propofol in pediatric anesthesia[J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33(3): 752-756.

[4] 张欢欢, 田航, 宋兴荣, 等. 盐酸纳布啡对小儿胃镜检查中丙泊酚注射痛的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(4): 388-390.

[5] 谭潮, 吴浩, 于乐洋, 等. 预先静脉注射利多卡因预防丙泊酚中/长链脂肪乳注射痛的半数有效量[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(2): 132-136.

[6] Tian S, Zhang D, Zhou W, et al. Median effective dose of lidocaine for the prevention of pain caused by the injection of propofol formulated with medium- and long-chain triglycerides based on lean body weight[J]. *Pain Med*, 2021, 22(6): 1246-1252.

[7] Kwak K, Kim J, Park S, et al. Reduction of pain on injection of propofol: combination of pretreatment of remifentanyl and premixture of lidocaine with propofol[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2007, 24(9): 746-750.

[8] Fu D, Wang D, Li W, et al. Pretreatment with low-dose esketamine for reduction of propofol injection pain: a randomized controlled trial[J]. *Pain Res Manag*, 2022, 2022: 4289905.

[9] Allford MA, Mensah JA. Discomfort on injection: a comparison between two formulations of propofol[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2006, 23(11): 971-974.

[10] Beyaz SG, Eman A. Injection pain of propofol in children: A comparison of two formulations without added lidocaine[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2012, 28(3): 314-317.

[11] Rochette A, Hocquet AF, Dadure C, et al. Avoiding propofol injection pain in children: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study[J]. *Br J Anaesth*, 2008, 101(3): 390-394.

[12] Singla B, Malde AD. A prospective observational study of injection pain in children with medium plus long chain triglyceride and long chain triglyceride propofol premixed with lignocaine[J]. *Indian J Anaesth*, 2018, 62(3): 214-218.

[13] 沈燕平, 殷利军, 庄文明, 等. 艾司氯胺酮预防无痛人流术中丙泊酚注射痛的有效剂量[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27(6): 660-664.

[14] 沈燕平, 殷利军, 庄文明. 小剂量艾司氯胺酮预防无痛人流患者丙泊酚注射痛的效果[J]. *临床麻醉学杂志*, 2022, 38(12): 1269-1273.

[15] Guan X, Jiao Z, Gong X, et al. Efficacy of pre-treatment with remimazolam on prevention of propofol-induced injection pain in patients undergoing abortion or curettage: a prospective, double-blinded, randomized and placebo-controlled clinical trial[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 4551-4558.

[16] Nyman Y, von Hofsten K, Georgiadi A, et al. Propofol injection pain in children: a prospective randomized double-blind trial of a new propofol formulation versus propofol with added lidocaine[J]. *Br J Anaesth*, 2005, 95(2): 222-225.

[17] Zhao GY, Guo Y, Bao SM, et al. Prevention of propofol-induced pain in children: pretreatment with small doses of ketamine[J]. *J Clin Anesth*, 2012, 24(4): 284-288.