

小剂量氯胺酮减轻烧伤切痂植皮术中瑞芬太尼所致痛觉过敏的效应

费翔¹, 孙雪峰¹, 李萌萌¹, 郝建华¹, 米卫东²

¹解放军总医院第一附属医院 麻醉科, 北京 100048; ²解放军总医院 麻醉科, 北京 100853

摘要: **目的** 观察小剂量氯胺酮对烧伤切痂植皮术中瑞芬太尼所致痛觉过敏 (opioid-induced hyperalgesia, OIH) 的影响。 **方法** 选取 2013 年 6 - 12 月在解放军总医院第一附属医院烧伤科行切痂植皮手术的患者 60 例, 年龄 18 ~ 60 岁, ASA I ~ II 级, 受区面积 1% ~ 30%, 所有患者均使用七氟烷吸入、4 ng/ml 靶控输注瑞芬太尼维持麻醉。患者随机分为两组, 氯胺酮组 (n=30) 麻醉诱导开始时给予 0.3 mg/kg 负荷量, 之后以 3 μ g/(kg·min) 持续输注至手术结束; 对照组 (n=30) 注射等剂量的 0.9% 氯化钠注射液, 比较两组术中生命体征、术后 7 h 内视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 及通过病人自控镇痛泵 (patient controlled analgesia pump, PCA) 输注的吗啡用量。 **结果** 氯胺酮组术后 3 h 内 VAS 评分、2 h 内吗啡用量均低于对照组 ($P < 0.05$)。 **结论** 当在烧伤切痂植皮手术中以瑞芬太尼作为麻醉性镇痛药时, 术中持续输注小剂量氯胺酮有助于减轻瑞芬太尼所致术后痛觉过敏, 减少阿片类药物的用量。

关键词: 氯胺酮; 瑞芬太尼; 痛觉过敏; 皮肤移植

中图分类号: R 614.2 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2014)06-0593-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2014.06.021

网络出版时间: 2014-02-21 10:19

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20140221.1019.003.html>

Effect of low dose ketamine on remifentanil-induced hyperalgesia in burn patients undergoing escharectomy and skin grafting

FEI Xiang¹, SUN Xue-feng¹, LI Meng-meng¹, HAO Jian-hua¹, MI Wei-dong²

¹Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China; ²Department of Anesthesiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: MI Wei-dong. Email: wwdd1962@yahoo.com.cn

Abstract: Objective To study the effect of low-dose ketamine on remifentanil-induced hyperalgesia in burn patients undergoing escharectomy and skin grafting. **Methods** Sixty ASA I - II burn patients aged 18-60 years who underwent escharectomy and skin grafting in First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital from June 2013 to December 2013 were enrolled in this study. The patients had a recipient area of 1%-30% and were anesthetized with sevofurane and 4 ng/ml remifentanil, and they were randomly divided into ketamine group and control group (30 in each group). The patients in ketamine group were injected with ketamine (0.3 mg/kg) followed by remifentanil [3 μ g/(kg·min)] till the end of surgery, while those in control group were injected with an equal amount of 0.9% sodium chloride. Their intraoperative vital signs, visual analogue scale (VAS) score and morphine used through the patient controlled analgesia (PCA) pump 7 h after operation were compared. **Results** The VAS score within 3 h after operation and morphine used within 2 h after operation were significantly lower in ketamine group than in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Continuous infusion of low dose ketamine can decrease the remifentanil-induced hyperalgesia and the use of opioid in burn patients undergoing escharectomy and skin grafting.

Key words: ketamine; remifentanil; hyperalgesia; skin transplantation

瑞芬太尼是一种选择性 μ 受体激动剂, 具有起效快速、半衰期短的特点, 被广泛用于术中镇痛。由于瑞芬太尼分布范围广且经非特异性酯酶水解, 消除半衰期为 3 ~ 5 min, 无论输注时间长短或累积剂量大小, 一旦停止输注其镇痛效应可迅速消失, 减少了术后苏醒延迟和呼吸抑制的风险^[1]。在临床工作中发现, 术中使用瑞芬太尼的患者术后镇痛不

足的发生率较高, 这给术后镇痛管理带来了新问题。同时有文献报道, 瑞芬太尼可以造成阿片类药物所致痛觉过敏 (opioid-induced hyperalgesia, OIH) 和阿片类药物耐药, 增加了患者术后疼痛和病人自控镇痛泵 (patient controlled analgesia pump, PCA) 用量^[2]。OIH 和阿片耐药可能是 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体激活引起的中枢神经系统敏感性增高所致^[3]。氯胺酮是非选择性 NMDA 受体拮抗剂, 能够抑制兴奋性氨基酸-谷氨酸对 NMDA 受体的激活。因此, 我们设计了本实验, 探讨术中持续输注氯胺酮是否可减轻烧伤切痂植皮手术中瑞芬太尼所致痛觉过敏。

收稿日期: 2014-01-06

作者简介: 费翔, 男, 在读硕士, 主治医师。研究方向: 麻醉基础与临床。Email: 13671390414fei@sina.com

通信作者: 米卫东, 男, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师。Email: wwdd1962@yahoo.com.cn

资料和方法

1 一般资料 选择 2013 年 6 - 12 月在我院烧伤科住院, 年龄 18 ~ 60 岁, ASA 分级 I ~ II 级, 受区面积 1% ~ 30%, 拟行烧伤切痂植皮手术的患者 60 例, 所有患者均接受全身麻醉。排除标准: 合并肝肾疾病的患者, 有药物滥用史患者, 近期使用过阿片类药物患者。将患者随机分为氯胺酮组 (n=30) 和对照组 (n=30), 两组患者年龄、体质量、手术时间、瑞芬太尼用量、术后恶心呕吐发生率比较差异无统计学意义 (表 1)。

2 麻醉方法 所有患者术前 30 min 给予 2 mg 咪达唑仑和 0.5 mg 阿托品肌注。入室后常规监测血压、心电图、PaCO₂ 及脑电双频谱指数 (bispectral index, BIS)。麻醉诱导使用 1.5 mg/kg 丙泊酚、瑞芬太尼效应室浓度 4 ng/ml 靶控输注, 到达靶浓度且患者意识消失后给予 0.6 mg/kg 罗库溴铵, 90 s 吸氧去氮后予以气管插管。氯胺酮组在诱导开始时静注 0.3 mg/kg 氯胺酮, 术中以 3 μg/(kg·min) 泵注。对照组 (C 组) 注射等剂量 0.9% 氯化钠注射液。麻醉期间保持患者生命体征变化不超过基础值的 20%, BIS 指数维持在 40 ~ 60, 瑞芬太尼效应室浓度维持在 4 ng/ml, 七氟烷以 1.5% ~ 2% 浓度吸入。创面加压包扎完毕时停止输注氯胺酮或 0.9% 氯化钠注射液、瑞芬太尼, 停止吸入七氟烷, 静脉给予 5 mg 昂丹司琼。BIS 指数 > 80, 患者自主呼吸恢复、可自主睁眼后, 拔除气管插管。手术结束前 10 min, 连接 PCA, 内含 40 mg 硫酸吗啡和 10 mg 昂丹司琼, 预充量为 3 ml, 输注速率 1.5 ml/h, PCA 1.5 ml, 间隔 15 min。在恢复室内如果患者疼痛剧烈或 VAS 评分 > 4 分, 由护士额外追加 PCA 次数。

3 观察指标 记录患者入室时、诱导后、切痂时、切痂后 5 min、植切痂后 20 min、手术结束时血压、心率、BIS 指数。手术结束后, 记录患者在恢复室内 20 min、40 min、60 min、90 min 及返回病房的术后 2 h、3 h、4 h、7 h 时间点患者疼痛程度、恶心/呕吐、幻觉恶梦等不良反应发生率及吗啡用量。

4 统计学分析 符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验。计数资料用率描述, 组间比较采用 χ^2 检

验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, 所有数据采用 SPSS16.0 统计软件分析。

结果

二组患者术中平均动脉压、心率相似, 氯胺酮组 BIS 指数在诱导后、切痂前、切痂后 5 min、切痂后 20 min 均高于 C 组 (表 2)。对照组在术后恢复室内和病房内各出现 1 例患者恶心呕吐, K 组恢复室内出现 1 例、病房内出现 2 例恶心呕吐, 两组差异无统计学意义 (表 1)。二组未观察到幻觉、恶梦的现象。从停药至送往术后恢复室内的时间, K 组为 (11.3 ± 2.7) min, C 组为 (10.8 ± 2.8) min, 差异无统计学意义。根据 Riker 镇静 - 激动评分, 所有患者均 3 ~ 4 分, 未出现过度镇静表现。K 组 VAS 评分在术后 3h 内明显低于 C 组 (图 1)。将术

表 1 两组患者一般资料及手术相关资料的比较

	Group C (n=30)	Group K (n=30)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
Age (yrs)	37.6 ± 8.5	38.8 ± 12.5	0.435	0.665
Weight (kg)	57.2 ± 7.7	57.6 ± 6.9	0.238	0.812
Height (cm)	172.6 ± 6.6	173.4 ± 6.5	0.473	0.638
Operating time (min)	65.4 ± 21.2	77.3 ± 28.3	1.843	0.070
Total amount remifentanyl (μg)	547.9 ± 221.2	620.1 ± 228.0	1.245	0.218
Time from drug discontinuance to transferred recover room (min)	10.8 ± 2.8	11.3 ± 2.7	0.704	0.484
Nausea and vomiting (n, %)	2(6.6)	3(10)	0.000	1.000

表 2 两组患者术中生命体征变化

Tab. 2 Intraoperative vital signs of two groups ($\bar{x} \pm s$)

Time	Group C (n=30)	Group K (n=30)	<i>t</i>	<i>P</i>
MBP (mmHg)				
Baseline	83.4 ± 7.4	84.9 ± 7.9	0.759	0.451
After intubation	89.7 ± 15.0	87.1 ± 17.9	0.610	0.544
Before escharectomy	71.2 ± 12.8	70.5 ± 15.8	0.189	0.851
5 min after escharectomy	83.8 ± 13.4	88.4 ± 15.1	1.248	0.217
20 min after escharectomy	83.4 ± 11.5	87.3 ± 12.1	1.280	0.206
End of surgery	85.2 ± 10.3	88.9 ± 8.8	1.496	0.140
HR (beats/min)				
Baseline	80.1 ± 14.5	74.8 ± 10.6	1.616	0.112
After intubation	87.3 ± 15.2	81.7 ± 16.9	1.349	0.182
Before escharectomy	71.6 ± 11.8	72.1 ± 13.8	0.151	0.881
5 min after escharectomy	70.4 ± 13.2	67.3 ± 16.4	0.807	0.423
20 min after escharectomy	72.9 ± 11.4	66.9 ± 13.9	1.828	0.073
End of surgery	74.8 ± 12.8	71.9 ± 11.7	0.916	0.364
BIS (score)				
Baseline	90.7 ± 8.6	94.1 ± 7.2	1.660	0.102
After intubation	50.1 ± 10.2	61.2 ± 13.7	3.560	0.001
Before escharectomy	52.3 ± 10.6	62.6 ± 11.9	3.540	0.001
5 min after escharectomy	50.9 ± 8.1	57.3 ± 6.7	3.335	0.002
20 min after escharectomy	52.1 ± 7.3	56.7 ± 6.3	2.613	0.011
End of surgery	55.2 ± 6.4	57.3 ± 4.2	1.427	0.159

后吗啡用量以时间为间隔分开后, 术后 0~1 h、1~2 h 内两组差异有统计学意义, 2 h 后差异无统计学意义 (图 2)。

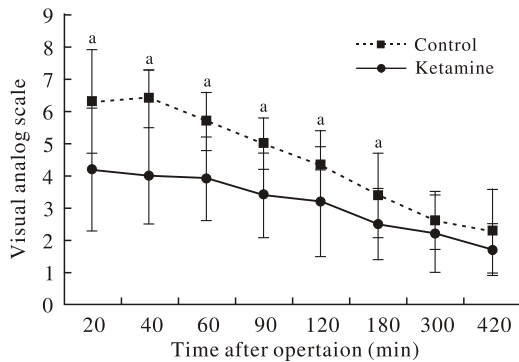


图 1 术后 7 h 内 VAS 评分

Fig.1 VAS score 7 h after operation ($P < 0.05$)

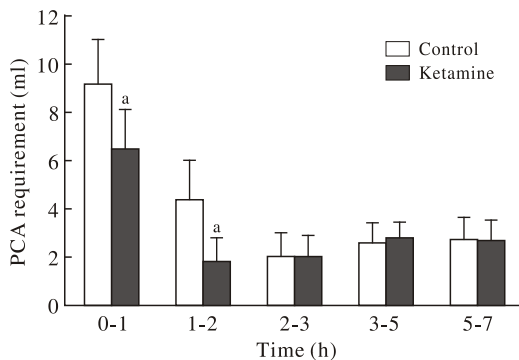


图 2 术后 7 h 内 PCA 用量

Fig.2 Morphine used through PCA pump 7 h after operation ($P < 0.05$)

讨论

OIH 的发生机制包括蛋白激酶 C、NMDA 受体通路的激活、阿片肽 [胆囊收缩素, 神经肽 FF 和痛敏肽 (又称孤啡肽), 强啡肽 A 等] 释放增加, 细胞炎性因子 (前列腺素, 白介素-1 和 Fractalkine) 增多等^[4]。作为新型的短效阿片类药物, 瑞芬太尼除镇痛作用外还可能具有多重效应, Hutchinson 等^[5]发现瑞芬太尼可使神经细胞表面病原模式识别受体—Toll 样受体 4 兴奋, 通过其受体 MD2 引发信号传导的级联反应。Yuan 等^[6]发现在瑞芬太尼所致痛觉过敏大鼠模型脊髓神经细胞表面糖原合酶激酶 3 β (GSK3 β) 的活性增高。Li 等^[7]进一步发现抑制 GSK3 β 能够影响动物体内 NMDA 受体的表达和功能。Hahnenkamp 等报道瑞芬太尼能直接激活人类 NMDA 受体并可刺激 NMDA 受体的不同亚型 (NR1A/2A, NR1A/2B) 之间发生结合。Cho 等^[8]应用膜片钳技术测定培养脊髓背根神经元上 NMDA 受体电流, 发现瑞芬太尼可激活该受体电流。以上发现均说明, NMDA 受体

在瑞芬太尼诱发痛觉过敏的发生机制中起着重要作用。

氯胺酮是广泛应用于临床麻醉的非竞争性 NMDA 受体拮抗剂, 它可选择性抑制丘脑内侧核, 阻滞脊髓网状结构束的上行传导, 兴奋边缘系统, 发挥阿片药物佐剂的作用^[9]。除此之外, Louderback 等^[10]发现, 在抑郁症的动物模型之一—新奇环境诱导下的食欲减退实验中, 氯胺酮和 Ro25-6981 (人工合成的 NMDA 受体 GluN2B 亚基特异拮抗剂) 一样, 能够缩短小鼠食欲减退持续时间。同样, 将小鼠 GluN2B 亚基基因敲除或用重组酶 Cre 慢病毒载体在立体定向器的帮助下感染小鼠大脑终纹床核 (bed nucleus of the stria terminalis, BNST), 可出现与氯胺酮和 Ro25-6981 相似的效应, 以上发现提示我们氯胺酮也许具有多重靶点。此外, 氯胺酮对中枢神经系统中的阿片受体也有一定的亲和力, 其具有抗吗啡耐受所致的痛觉过敏和减轻神经病理性痛觉过敏效应, 因此, 有必要对其抗痛觉过敏的机制进行深入研究^[11]。Yalcin 等^[12]在 90 例经腹全子宫切除术的患者中观察到, 氯胺酮和对乙酰氨基酚一样都可减轻瑞芬太尼所致的痛觉过敏。但是也有研究观察到, 在乳房手术或脊柱侧凸手术中, 术前给予氯胺酮对术中阿片类药物用量无影响, 这可能是因为这类大手术存在的伤害性刺激在手术后仍长时间存在, 虽然可以加大氯胺酮用量, 但随之会出现恶梦、幻觉等精神不良反应。我们的研究选用 1%~30% 烧伤切痂植皮手术的患者, 一方面是因为氯胺酮具有较好的体表镇痛效果, 切痂植皮患者可能因此受益; 另一方面, 涉及胸、腹腔的大手术疼痛刺激剧烈, 若术后镇痛不足, 本身就可能会掩盖瑞芬太尼所致的痛觉过敏现象, 造成无法控制的误差。我们的实验证实, 小剂量氯胺酮适宜用于烧伤切痂植皮的患者。

麻醉的方法不同也可能影响 OIH。Lee 等^[13]报道, 术中持续输注高选择性肾上腺素 $\alpha 2$ 受体激动剂右美托咪定, 可以减轻大剂量瑞芬太尼所致的 OIH 效应。Aguado 等^[14]报道持续输注丙泊酚复合瑞芬太尼较七氟烷复合瑞芬太尼术后所需阿片药物用量更少、VAS 评分更低。同样, 术中使用丙泊酚复合芬太尼较异氟烷复合芬太尼, 术后 1 d 内疼痛及吗啡用量均减少。同时, 也有丙泊酚直接抑制 NMDA 受体亚单位的报道^[15]。为了证明是氯胺酮作为 NMDA 受体拮抗剂发挥了镇痛作用, 而不是丙泊酚的作用, 我们使用了七氟烷作

为镇静剂。有关七氟烷作为镇静剂时瑞芬太尼导致的痛觉过敏的研究有限, Konopka 等^[16]证实七氟烷剂量依赖性地抑制 NMDA 受体, 但是最近的研究表明临床浓度的七氟烷并不能减轻伤害性刺激效应或阻断大剂量芬太尼所致痛觉过敏。麻醉方法也能影响小剂量输注氯胺酮时患者的 BIS 评分, 有些研究发现丙泊酚和瑞芬太尼全凭静脉麻醉并不影响输注小剂量氯胺酮患者的 BIS 评分。但是 Slater 等^[17]报道七氟烷能增加 BIS 评分, 在我们的实验中, 氯胺酮组 BIS 评分高于对照组, 但是二者都在麻醉正常范围内。Yalcin 等^[18]报道以七氟烷和瑞芬太尼麻醉的妇科腔镜手术患者, 手术后 1 h 内疼痛较为剧烈, 但术后镇痛用的阿片类药物总量无明显变化。因此, 为了比较早期术后疼痛, 我们主要收集了术后 7 h 内的数据资料。在我们的实验中瑞芬太尼效应室浓度为 4 ng/ml, 以往已有实验证实此剂量瑞芬太尼较易引发痛觉过敏。我们的实验也观察到对照组患者术后 3 h 内 VAS 评分均高于氯胺酮组, 且术后 2 h 内吗啡用量也多于氯胺酮组。因此, 我们的实验初步证实小剂量氯胺酮可以减轻烧伤植皮患者术中使用瑞芬太尼所造成的痛觉过敏, 但是其作用机制中是否仅涉及 NMDA 受体还有待动物实验证实。

作为非选择性 NMDA 受体拮抗剂, 氯胺酮剂量增加可以引起精神症状等不良反应。最新的研究表明, 小剂量氯胺酮可以加强吗啡发挥的抗伤害性刺激效应, 同时未引发大鼠大脑皮质脑电图明显变化, 因此采用小剂量氯胺酮或选用选择性 NMDA 受体 NR2B 亚基拮抗剂 - 艾芬地尔及人工合成物 Ro 25-6981 也许是我们进一步的选择, 其具体效应还有待更深入的研究^[19-20]。综上所述, 我们的实验初步发现烧伤植皮手术中持续输注小剂量氯胺酮并未引起神经精神症状, 不仅减轻了瑞芬太尼持续输注所致术后早期痛觉过敏, 还可减少术后早期阿片类药物的用量, 具有临床应用价值。

参考文献

- 1 刘玥, 郑亚国, 顾小萍, 等. NMDA 受体拮抗剂预防瑞芬太尼诱发术后痛觉过敏的效果: Meta 分析 [J]. 中华麻醉学杂志, 2011, 31 (10): 1170-1174.
- 2 Chu LF, Cun T, Ngai LK, et al. Modulation of remifentanyl-induced postinfusion hyperalgesia by the β -blocker propranolol in humans [J]. Pain, 2012, 153 (5): 974-981.
- 3 Quinlan J. The use of a subanesthetic infusion of intravenous ketamine to allow withdrawal of medically prescribed opioids in People with chronic pain, opioid tolerance and hyperalgesia: outcome at 6 months [J]. Pain Med, 2012, 13 (11): 1524-1525.
- 4 Zöllner C. Do opioids induce hyperalgesia? [J]. Anaesthesist, 2010, 59 (11): 983-986.
- 5 Hutchinson MR, Northcutt AL, Hiranita T, et al. Opioid activation of toll-like receptor 4 contributes to drug reinforcement [J]. J Neurosci, 2012, 32 (33): 11187-11200.
- 6 Yuan Y, Wang JY, Yuan F, et al. Changes of glycogen synthase kinase-3 β and its phosphorylation in spinal cord neurons in rats with incisional pain-remifentanyl-induced hyperalgesia [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2012, 92 (7): 435-439.
- 7 Li Y, Wang H, Xie K, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 β prevents remifentanyl-induced hyperalgesia via regulating the expression and function of spinal N-methyl-D-aspartate receptors in vivo and vitro [J]. PLoS One, 2013, 8 (10): e77790.
- 8 Cho YW, Song SO, Ahn DK, et al. Peripheral Analgesic Effect of Ketamine in Rat Formalin Test [J]. Korean J Anesthesiol, 2007, 53 (3): 361-367.
- 9 Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for Cancer pain [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 11 (11): CD003351.
- 10 Louderback KM, Wills TA, Muglia LJ, et al. Knockdown of BNST GluN2B-containing NMDA receptors mimics the actions of ketamine on novelty-induced hypophagia [J]. Transl Psychiatry, 2013, 3 (103): e331.
- 11 Naughton M, Clarke G, O'leary OF, et al. A review of ketamine in affective disorders: Current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action [J]. J Affect Disord, 2014, 156 (13): 24-35.
- 12 Yalcin N, Uzun ST, Reisli R, et al. A comparison of ketamine and paracetamol for preventing remifentanyl induced hyperalgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy [J]. Int J Med Sci, 2012, 9 (5): 327-333.
- 13 Lee C, Kim YD, Kim JN. Antihyperalgesic effects of dexmedetomidine on high-dose remifentanyl-induced hyperalgesia [J]. Korean J Anesthesiol, 2013, 64 (4): 301-307.
- 14 Aguado D, Abreu M, Benito J, et al. Ketamine and remifentanyl interactions on the sevoflurane minimum alveolar concentration and acute opioid tolerance in the rat [J]. Anesth Analg, 2011, 113 (3): 505-512.
- 15 Fu L, Tang R, Bao N, et al. Ketamine and propofol in combination induce neuroapoptosis and down-regulate the expression of N-methyl-D-aspartate glutamate receptor NR2B subunit in rat forebrain culture [J]. Pharmazie, 2011, 66 (10): 771-776.
- 16 Konopka KH, van Wijhe M. Opioid-induced hyperalgesia: pain hurts? [J]. Br J Anaesth, 2010, 105 (5): 555-557.
- 17 Slater H, Graven-Nielsen T, Wright A, et al. Low-dose sublingual ketamine does not modulate experimentally induced mechanical hyperalgesia in healthy subjects [J]. Pain Med, 2012, 13 (9): 1235-1246.
- 18 Yalcin N, Uzun ST, Reisli R, et al. A comparison of ketamine and paracetamol for preventing remifentanyl induced hyperalgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy [J]. Int J Med Sci, 2012, 9 (5): 327-333.
- 19 Shikanai H, Hiraide S, Kamiyama H, et al. Subanalgesic ketamine enhances morphine-induced antinociceptive activity without cortical dysfunction in rats [J]. J Anesth, 2013, 11 (23): 110-116.
- 20 Jiang M, Zhang W, Ma Z, et al. Antinociception and prevention of hyperalgesia by intrathecal administration of Ro 25-6981, a highly selective antagonist of the 2B subunit of N-methyl-D-aspartate receptor [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2013, 112 (112): 56-63.