

氯胺酮、芬太尼和曲马多防治瑞芬太尼麻醉术后急性疼痛的效果观察

任长和,张 杨,周述芝,欧册华

(泸州医学院附属医院麻醉科,四川 泸州 646000)

【摘要】 目的 比较氯胺酮、芬太尼、曲马多对瑞芬太尼麻醉术后疼痛的作用。方法 选择100例择期行腹腔镜胆囊切除术的患者,ASA I~II级,随机分为四组:氯胺酮组(K组)、曲马多组(T组)、芬太尼组(F组)、空白对照组(P组),每组各25例。术毕前10 min,K组静脉注射氯胺酮0.4 mg/kg,T组注射曲马多1.5 mg/kg,F组注射芬太尼50 μg,P组注射等容量的生理盐水。观察患者的苏醒时间,拔管后0 h、0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h、12 h、24 h各点的VAS评分、瑞芬太尼的用量以及恶心、呕吐、尿潴留、皮肤瘙痒等并发症。**结果** (1) VAS:K组、T组、F组在术后0~24 h各个监测点显著低于P组($P<0.05$),T组、K组与F组比较差异无统计学意义($P>0.05$);(2) F组、K组苏醒时间显著长于P组与T组($P<0.05$),而P组与T组间差异无统计学意义($P>0.05$);(3) T组不良反应发生率明显高于P组、F组与K组($P<0.05$),而P组、F组与K组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 瑞芬太尼麻醉后,预防性的使用氯胺酮、芬太尼、曲马多都可以减轻瑞芬太尼引起的疼痛过敏以及术后伤口的疼痛;芬太尼,氯胺酮可使苏醒时间延长;曲马多,芬太尼的不良反应发生率相对较高。

【关键词】 疼痛过敏;腹腔镜胆囊切除术;曲马多;氯胺酮;芬太尼;瑞芬太尼

【中图分类号】 R614 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2012)24-012-03

Suppressive effects of ketamine, fentanil and tramadol on postoperative hyperalgesia after remifentanyl-based anaesthesia. REN Chang-he, ZHANG Yang, ZHOU Shu-zhi, OU Ce-hua. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan, CHINA

【Abstract】 Objective To comparison of the suppressive effects of ketamine, fentanil and tramadol on postoperative hyperalgesia after remifentanyl-based anaesthesia. **Methods** One hundred ASA I ~ II patients undergoing laparoscopic cholecystectomy (LC) were randomly divided into four groups: ketamine group (group K), tramadol group (group D), fentanil group (group F) and control group (group P), each with 25 cases. 10 min before the end of surgery, group K was given ketamine 0.4 mg/kg, group T was given tramadol 1.5 mg/kg, group F was given fentanil 0.05 μg/kg, and group P was not given any medicine. The resuscitation time was measured. The eight-level VAS scores 0 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h after tracheal extubation were recorded. The general dosage of remifentanyl and adverse drug reactions, such as nausea, vomit, uroschesis and itch of skin, were recorded. **Results** (1) The VAS scores of group K, group T, group F were significantly lower than those of group P at individual monitoring-station after surgery ($P<0.05$), with no statistically significant differences among group T, group K and group F. (2) The revive time of group F and group K was significantly longer than that of group P and group T ($P<0.05$), while there has no statistically significant differences between group P and group T. (3) The adverse reaction rate of group T was significant differently higher than that of group P, group F and group K ($P<0.05$);while there has no significant differences among group P,group F and group K. **Conclusion** After remifentanyl-based anaesthesia, ketamine, fentanil and tramadol have significant suppressive effect on postoperative hyperalgesia. Ketamine and fentanil can prolong the resuscitation time, tramadol and fentanil result in relatively higher incidence of adverse drug reactions.

【Key words】 Hyperalgesia; Laparoscopic cholecystectomy; Tramadol; Ketamine; Fentanil; Remifentanyl

瑞芬太尼是一种短效、强效、新型μ阿片类受体激动药,具有起效快、持续输注无蓄积、恢复迅速的优点,临床上广泛应用于麻醉性镇痛。然而,单纯使用瑞芬太尼作为麻醉性镇痛药的手术患者停药后,会导致严重的术后疼痛^[1],主要表现为手术切口疼痛敏感性增加、疼痛阈值下降、范围扩大、术后镇痛所需阿片类药物增加等。

这种由阿片类药物诱导的痛觉过敏(Opioid-induced hyperalgesia, OIH)可能与N-甲基-D-天门冬氨酸受体活化过度有关^[2-3],因此,如何预防和治疗痛觉过敏就显得十分重要。本研究拟通过在电视腹腔镜胆囊切除术(LC)中分别应用氯胺酮、芬太尼、曲马多,观察它们对瑞芬太尼引起的术后痛觉过敏的治疗作用。

作者简介:任长和(1974—),男,四川省邛崃市人,讲师,硕士。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择择2011年6~11月期行电视腹腔镜胆囊切除术(LC)的患者100例,经本院伦理委员会批准,并签署知情同意书,ASA I~II级,年龄为20~60岁,无精神病史,无高血压病,无过度肥胖(\geq 理想体重的30%),中途开腹者排除。

1.2 试验方法 将入选患者随机分为四组:K组(氯胺酮组)、T组(曲马多组)、F(芬太尼组)、P组(空白对照组),每组各25例。术前教会患者VAS评分方法。

1.2.1 麻醉过程 术前用药:阿托品0.5 mg,鲁米那钠0.1 g,术前30 min肌注;麻醉诱导:异丙酚1.5~2 mg/kg,瑞芬太尼1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$,阿曲库铵0.6 mg/kg iv;麻醉维持:异丙酚80~120 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,瑞芬太尼0.1~0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 泵注,阿曲库铵必要时追加。术毕拔管送PACU继续观察。

1.2.2 镇痛方法 术毕前10 min分别给予:K组:氯胺酮0.4 mg/kg+格拉司琼3 mg iv;F组:芬太尼50 μg +格拉司琼3 mg iv;T组:曲马多1.5 mg/kg+格拉司琼3 mg iv;P组:等容量的生理盐水+格拉司琼3 mg iv。

1.3 术后监测 术毕时以患者能正确的回答简单的指令性动作的时间作为术后镇痛开始的时间,记为术后0 h。监测项目:①瑞芬太尼总用量(按 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 计算);②苏醒时间(从停止给药到清醒

拔管的时间);③拔管后患者清醒(能完成指定动作)时开始VAS评分;记录0 h、0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h、12 h、24 h各点的VAS评分;④记录术后恶心、呕吐、尿潴留、皮肤瘙痒发生的情况。

1.4 统计学方法 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,用SPSS17.0统计软件分析,计量资料的比较采用重复测量的方差分析,计数资料的比较采用卡方检验,方差不齐者采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义, $P<0.01$ 为差异有极显著统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 四组患者一般资料比较差异无统计学意义,见表1。

表1 四组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	平均年龄(岁)	体重(kg)	男/女(例)	瑞芬太尼总量($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)
K组	45.7 \pm 10.3	57.2 \pm 8.7	9/21	1457.3 \pm 354.2
T组	48.5 \pm 11.3	58.9 \pm 9.1	14/11	1652.4 \pm 495.6
F组	42.3 \pm 10.6	57.8 \pm 9.0	11/14	1891.3 \pm 572.5
P组	41.8 \pm 9.8	59.2 \pm 9.5	11/14	1647.2 \pm 594.2

2.2 VAS评分 四组的视觉模拟评分(VAS)变化见表2。其中K组(氯胺酮组)、T组(曲马多组)、F组(芬太尼组)与P组(空白对照组)比较差异有统计学意义($P<0.05$),而T组、K组、F组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 四组患者在各时间点的视觉模拟评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	0 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
K组	3.1200 \pm 1.0924	4.6000 \pm 1.1547	5.2000 \pm 0.9129	4.8800 \pm 0.9713*	3.8400 \pm 0.8505*	3.1600 \pm 0.6245*	2.6800 \pm 0.5568*	2.2000 \pm 0.4082*
T组	3.5600 \pm 0.9165	5.1200 \pm 1.3638	5.4400 \pm 1.0832	5.1600 \pm 1.2138*	4.4000 \pm 0.9574*	3.6800 \pm 0.9452*	3.0800 \pm 1.0376*	2.6400 \pm 0.6377*
F组	3.1600 \pm 1.3128	5.4000 \pm 0.8660	5.5200 \pm 0.8718	5.2400 \pm 0.8794*	4.3600 \pm 0.9522*	3.4000 \pm 0.5774*	2.8800 \pm 0.6658*	2.0000 \pm 0.0000*
P组	4.0000 \pm 1.2910	5.6000 \pm 1.2583	6.3200 \pm 0.9000	6.0800 \pm 0.8124	5.3600 \pm 0.9074	4.0000 \pm 0.6455	3.3600 \pm 0.4899	2.8800 \pm 0.4397

注:K组、T组、F组与P组比较差异有统计学意义($P<0.05$),*表示组间差异有统计学意义。

2.3 苏醒时间 K组、T组、F组、P组患者的苏醒时间分别为(13.4800 \pm 4.5380) min、(10.4400 \pm 2.5994) min、(12.7200 \pm 3.6231) min、(9.5200 \pm 2.6789) min, K组、F组与P组比较差异有统计学意义($P<0.05$),T组与P组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 并发症 T组和F组术后并发症的发生率明显多于K组和P组,且T组恶心、呕吐发生率增加差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 四组患者并发症比较(例(%))

组别	恶心、呕吐	尿潴留	皮肤瘙痒
K组	2 (8)	2 (8)	0 (0)
T组	10 (40)	6 (24)	1 (4)
F组	5 (20)	4 (16)	1 (4)
P组	2 (8)	2 (8)	0 (0)

3 讨论

阿片类药物具有镇痛、镇静和催眠作用,主要通

过与阿片受体(μ 、 κ 、 δ)结合发挥作用,已广泛应用于疼痛治疗和临床麻醉中,尤其是在中、重度疼痛的治疗中必不可少。然而有不少试验研究发现阿片类药物在发挥镇痛作用的同时,也引起痛觉敏感性增加,或使现有疼痛加重,即OIH^[4]。目前引起OIH的机制尚无明确定论,可能与中枢谷氨酰胺系统功能变化、内源性神经肽的产生增加、脊髓下行易化 μ 受体功能改变、去甲肾上腺素能受体激活及其他机制有关^[5]。而术中使用了短效的瑞芬太尼会引起患者在术后清醒时对伤口疼痛的反应异常敏感,有时还会出现感觉异常,这会引起患者术后的不适和恢复期延长。瑞芬太尼作为超短效阿片类药物,其消除半衰期为3~5 min,时量相关半衰期为3~4 min,较其他同类药物更易引起术后痛觉过敏^[6-7],且呈剂量和时间依赖性^[8-9],产生这种现象的可能机制有:①急性阿片耐受^[10]。阿片耐受性产生的速度和药物本身的药代动力学特性密切相关,药物维持时间越短产生耐受越快。②延迟的痛觉过敏

[11]。有学者在动物实验中观察到芬太尼能使大鼠痛域显著降低,其发生机制目前认为和阿片类药物通过蛋白激酶C (Protein kinase C, PKC) 磷酸化激活NMDA受体有关,后者在疼痛中枢敏感化的形成中起重要作用。NMDA受体是兴奋性氨基酸受体的一个亚型,具有受膜电位和配体双重调节、介导、突触反应比较慢等特点, Ca^{2+} 是其第二信使。NMDA受体的激活可促使 Ca^{2+} 的通性增加,胞内 Ca^{2+} 浓度升高,进一步引发PKC的激活与转位和一氧化氮合成酶的激活,后者的激活可以进一步增加 Ca^{2+} 内流,形成正反馈,提高神经元的兴奋性,使疼痛中枢敏感化。因此瑞芬太尼可能对痛阈有双相作用:早期表现为痛阈提高(镇痛);后期则为中度但较持久的痛阈降低(痛觉过敏)。其机制可能是瑞芬太尼首先兴奋阿片受体,通过G蛋白抑制腺苷环化酶活性,使神经元兴奋性降低,产生镇痛;其次通过PKC活化NMDA受体引发疼痛中枢敏感化,产生痛觉过敏。

在本项研究中,通过观察发现氯胺酮、芬太尼、曲马多对瑞芬太尼引起的术后疼痛过敏有明显的治疗作用 ($P < 0.05$), 而氯胺酮、芬太尼、曲马多三组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。产生这种现象的原因可能是:在术中分别应用氯胺酮、芬太尼、曲马多都可以有效的抑制停止使用瑞芬太尼后出现的急性阿片耐受现象和延迟性的痛觉过敏,它们都可以有效的阻断伤害性刺激向中枢的传导,以及降低疼痛中枢的敏感化,从而达到术后镇痛的目的。芬太尼主要作用于中枢的阿片类受体,通过G蛋白途径增加细胞 K^+ 电流和减少 Na^+ 、 Ca^{2+} 电流,抑制伤害性感受器神经元活动,产生镇痛作用;氯胺酮作为NMDA受体拮抗剂,不但可以抑制脊髓背角神经元的敏化,还可以阻断外周和中枢神经系统的钠通道并与阿片受体相互作用以及与单胺类和电压敏感的钙通道相互作用而产生镇痛作用;曲马多主要作用于阿片受体以及下行镇痛系统的去甲肾上腺素(NA)和5-羟色胺(5-HT)神经系统,抑制了神经元突触对5-HT和NA的再提取促进了其释放,提高了中枢NA和5-HT的浓度,从而降低了中枢兴奋性,而达到镇痛作用^[12-13]。

研究中发现氯胺酮组的苏醒时间比曲马多组和对照组的苏醒时间长 ($P < 0.05$), 但芬太尼组和氯胺酮组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 出现这种现象的可能原因是氯胺酮作为一种非竞争性NMDA受体拮抗剂,不但能降低脊髓伤害性神经元活性,有效预防中枢疼痛过敏,而且还会抑制突触后膜上的兴奋性氨基酸的释放,产生抑制性突触后电位,从而有效的抑制了网状结构上行激活系统,使患者的苏醒时间延长。

研究中还发现曲马多组术后并发症的发生率明显多于氯胺酮组和对照组,发生的可能原因有:①曲

马多可以抑制中枢神经系统对5-HT和去甲肾上腺素的再摄取,使突触间的去甲肾上腺素和5-HT的含量增加,还可以抑制中枢前列腺素的合成,从而使术后恶心、呕吐、尿潴留、皮肤瘙痒等并发症的发生率增加。②氯胺酮是阿片受体激动剂,是阿片类药物治疗疼痛有效辅助药,与阿片类药物合用,可减弱机体对阿片类受体的依赖性,增强镇痛效果,减少不良反应。

在临床观察中还发现芬太尼组对瑞芬太尼引起疼痛过敏的治疗效果优于氯胺酮组和曲马多组,但是统计学分析显示三组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 产生这种现象的可能原因有:①视觉模拟评分(VAS)对疼痛程度的评估主观性较强,不能客观准确的反映术后疼痛的程度,并且与患者的文化水平的高低,患者是否能够主动参与VAS评分以及患者能否准确描述疼痛程度有关。②可能与氯胺酮、芬太尼、曲马多预防术后疼痛过敏的作用机制不同有关。③可能与给药的时间有关。以上原因还有待进一步探讨。

参考文献

- [1] Shin SW, Cho AR, Lee HJ, et al. Maintenance anaesthetics during remifentanyl-based anaesthesia might affect postoperative pain control after breast cancer surgery [J]. Br J Anaesth, 2010, 105: 661-667.
- [2] 王克满, 马新, 吕益峰, 等. 不同剂量氯胺酮对瑞芬太尼麻醉术后痛觉过敏的影响[J]. 河北医药, 2010, 32(4): 424-425.
- [3] 王敬秋, 张云霞. 小剂量氯胺酮有效预防瑞芬太尼麻醉术后痛觉过敏[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2010, 13(10): 1516-1517.
- [4] Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systematic review [J]. Anesthesiology, 2006, 104(3): 570-587.
- [5] 王小慧, 王俊. 阿片类药物诱导痛觉过敏的研究进展[J]. 实用药物与临床, 2011, 14(5): 419-423.
- [6] Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations [J]. Clin J Pain, 2008, 24(6): 479-496.
- [7] Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement [J]. Anesthesiology, 2000, 93(2): 409-417.
- [8] Zllner C, Schfer M. Remifentanyl-based intraoperative anaesthesia and postoperative pain therapy: Is there an optimal treatment strategy [J]. Anaesthesia, 2007, 56(10): 1038-1046.
- [9] Cabaero D, Campillo A, Celerier E, et al. Pronociceptive effects of remifentanyl in a mouse model of postsurgical pain: effect of a second surgery [J]. Anesthesiology, 2009, 111(6): 1334-1345.
- [10] 肖红, 王泉云, 张兰, 等. 氯胺酮-咪唑安定对感染性休克大鼠血清肿瘤坏死因子- α 和心肌环磷酸腺苷的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2001, 21(2): 113-116.
- [11] 戚云淑, 徐纳新, 赵恒兰, 等. 氯胺酮对辣椒素致敏大鼠的超前镇痛作用[J]. 吉林医学, 2004, 2(2): 29-30.
- [12] Ide S, Minami M, Ikeda K, et al. Mu opioid receptor dependent and independent components in effects of tramadol [J]. Neuropharmacology, 2006, 51: 651-658.
- [13] Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double blind, controlled trial [J]. Pain, 1999, 83: 85-90.

(收稿日期:2012-05-31)