

## · 论著 ·

# 氯胺酮对瑞芬太尼引起的甲状腺手术患者术后痛觉过敏的影响

阮加萍 陈晏 王兰兰 孙运乾 茆庆洪

南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏省中医药研究院麻醉科, 南京 210028

通信作者: 茆庆洪, Email: mzkmqh@163.com

**【摘要】 目的** 探讨同时输注氯胺酮对甲状腺手术患者术中使用瑞芬太尼引起的痛觉过敏的影响。 **方法** 选择拟在全身麻醉下行择期甲状腺手术的患者 40 例。采用随机数字表法分为两组(每组 20 例): 氯胺酮组、生理盐水对照组。用 von Frey 细丝测定患者术后 24、48 h 的疼痛阈值, 采用数字评定量表(Numeric Rating Scale, NRS)对术后 30 min、2 h、6 h、12 h、24 h、48 h 患者的疼痛强度进行评估。 **结果** 氯胺酮组与生理盐水对照组术后 24、48 h 切口周围的疼痛阈值分别为  $(4.3 \pm 0.4)$  g 比  $(3.9 \pm 0.4)$  g、 $(4.2 \pm 0.4)$  g 比  $(3.8 \pm 0.4)$  g ( $P < 0.05$ ), 而在非手术区域的前臂疼痛阈值, 两组在各时间点差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。 **结论** 氯胺酮能够降低甲状腺手术中瑞芬太尼引起的痛觉过敏。

**【关键词】** 氯胺酮; 瑞芬太尼; 痛觉过敏

**基金项目:** 中国中医科学院中央公益性研究基金项目(ZZ08080013); 中国中医科学院江苏分院院级项目(JSBN1302)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.04.003

## Effects of ketamine on remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia in patients undergoing thyroid surgery

Ruan Jiaping, Chen Yan, Wang Lanlan, Sun Yunqian, Mao Qinghong

Department of Anesthesiology, the Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Mao Qinghong, Email: mzkmqh@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effects of ketamine on remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia in patients undergoing thyroid surgery. **Methods** Forty patients scheduled to undergo thyroid surgery were randomly divided into two groups ( $n=20$ ): a ketamine group and a control group. The pain thresholds were measured by von Frey filaments 24 h and 48 h after surgery. The pain intensity was evaluated 30 min, 2 h, 6 h, 12 h, 24 h and 48 h after surgery. **Results** The pain threshold in the ketamine and control groups was  $(4.3 \pm 0.4)$  g vs  $(3.9 \pm 0.4)$  g and  $(4.2 \pm 0.4)$  g vs  $(3.8 \pm 0.4)$  g at 24 h and 48 h after surgery ( $P < 0.05$ ), respectively. Postoperative pain intensity was similar between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** A low-dose infusion of ketamine can reduce remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia in patients undergoing thyroid surgery.

**【Key words】** Ketamine; Remifentanyl; Hyperalgesia

**Fund program:** Fundamental Research Fund for Central Public Welfare Research Institutes (ZZ08080013); Foundation of Jiangsu Province Institute of Traditional Chinese Medicine (JSBN1302)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.04.003

瑞芬太尼是  $\mu$  阿片受体激动剂, 广泛用于术中镇痛<sup>[1-4]</sup>。瑞芬太尼具有独特的药代动力学特点, 起效快且代谢迅速, 因此使用大剂量瑞芬太尼不会引起术后苏醒延迟。然而, 大剂量瑞芬太尼的使用可能会降低停药后的痛觉阈值<sup>[2, 5-6]</sup>。众所周知, 术后痛觉过敏与急性疼痛及持续性疼痛相关<sup>[7-9]</sup>。

已有多种机制被提出用以解释痛觉过敏现象, 其中最重要的是 NMDA 受体的激活<sup>[10]</sup>。研究发现瑞芬太尼的作用部位浓度高于  $2.7 \mu\text{g/L}$  会引起痛觉过敏, 其机制可能与 NMDA 或阿片受体上调或改变有关<sup>[2, 11-14]</sup>。氯胺酮作为一种 NMDA 受体拮抗剂, 能够减少术后疼痛及术后麻醉药和止痛剂的用量。术前

预先皮下注射氯胺酮可有效预防瑞芬太尼诱发的切口痛模型大鼠痛觉过敏<sup>[15]</sup>。静脉注射  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  氯胺酮时能够抑制 NMDA 受体活性<sup>[16]</sup>。表明氯胺酮可能具有预防痛觉过敏的作用, 从而产生更有效、更持久的术后镇痛。目前, 对于最容易引起阿片类痛觉过敏的药物瑞芬太尼与低剂量氯胺酮的使用关系的相关研究甚少。

甲状腺手术潜在的术后疼痛通常被忽视, 且此类手术的创伤程度较一致, 术后疼痛易于标准化评估。本研究的目的是探讨低剂量氯胺酮是否会降低甲状腺手术中瑞芬太尼诱发的痛觉过敏。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究经医院伦理委员会批准通过, 患者及其家属均签署书面同意书。选择拟在全身麻醉下行择期甲状腺手术的患者 40 例, ASA 分级 I 级或 II 级, 年龄 18~65 岁。患者无甲状腺手术史, 没有使用镇痛药, 无药物或乙醇依赖,  $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ 。采用随机数字表法将患者分为两组(每组 20 例): 氯胺酮组、生理盐水对照组。

### 1.2 麻醉方法

两组患者以咪达唑仑(生产批号: 20170207, 江苏恩华药业有限公司)  $0.07 \sim 0.10 \text{ mg/kg}$ 、异丙酚(生产批号: 21703242, 西安力邦制药有限公司)  $2 \text{ mg/kg}$ 、瑞芬太尼(生产批号: 6170303, 宜昌人福药业有限责任公司)  $0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、顺苯磺酸阿曲库铵(生产批号: 170510AJ, 江苏恒瑞医药股份有限公司)  $0.2 \text{ mg/kg}$  行相同的麻醉诱导后气管插管, 男性气管导管内径为  $7.5 \text{ mm}$ , 女性为  $7.0 \text{ mm}$ 。微量泵持续输注异丙酚  $4 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , 瑞芬太尼  $0.2 \sim 0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , 分次追加顺苯磺酸阿曲库铵维持麻醉平稳。氯胺酮组从麻醉诱导至苏醒微量泵持续输注氯胺酮(生产批号: 1703021, 福建古田药业有限公司)  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , 生理盐水对照组在同一时间段内持续微量泵输注等容量的生理盐水。皮肤缝合后停止输注异丙酚、瑞芬太尼及氯胺酮或生理盐水。达到气管拔管指征后行拔管, 转至 PACU。

### 1.3 监测指标

1.3.1 患者的一般情况(性别、年龄、身高、体重、BMI 及 ASA 分级)、手术相关情况(手术持续时间)及麻醉相关情况(麻醉持续时间、使用的麻醉药物总量及液体输注量)。

1.3.2 术中监测诱导前( $T_0$ )、插管前( $T_1$ )、插管后

( $T_2$ )、切皮时( $T_3$ )、缝皮时( $T_4$ )及拔管时( $T_5$ )的 MAP 和心率。

1.3.3 疼痛阈值的测定: 采用 von Frey 细丝测定患者切口周围及左前臂内侧的疼痛阈值, 测定的时间点为术前、术后 24 h 及术后 48 h。切口疼痛阈值为测得的距切口两侧边缘及正中下方  $2 \text{ cm}$  处 3 个痛阈值的平均值。所有患者切口长度为  $5 \sim 6 \text{ cm}$ 。前臂疼痛阈值为距远端肘折痕  $3, 6, 9 \text{ cm}$  处测得的平均值。并将患者切口和前臂的疼痛阈值与术前进行比较, 计算出疼痛阈值降低、升高和不变的患者数量, 术后疼痛阈值低于术前疼痛阈值被定义为痛觉过敏。

1.3.4 数字评定量表(Numerical Rating Scale, NRS): 由 0~10 组成 11 个点, 分别代表不同程度的疼痛, 0 表示没有疼痛, 10 表示最强烈的疼痛。测定的时间点为: 术后 30 min、2 h、6 h、12 h、24 h 及 48 h。

### 1.4 统计学分析

采用 Graphpad Prism 5 统计学软件进行数据分析, 并生成统计图。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。两组间比较采用配对  $t$  检验, 组内比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

两组患者性别比、年龄、身高、体重、BMI、ASA 分级、手术持续时间、麻醉持续时间比较, 异丙酚、瑞芬太尼、顺苯磺酸阿曲库铵使用总量比较, 液体输注量比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ , 表 1)。

### 2.2 两组患者血流动力学变化比较

两组患者术中血压及心率在  $T_0 \sim T_5$  时间点差异均无统计学意义( $P > 0.05$ , 图 1)。

### 2.3 两组患者疼痛阈值比较

氯胺酮组与生理盐水对照组术后 24、48 h 切口周围的疼痛阈值分别为  $(4.3 \pm 0.4) \text{ g}$  比  $(3.9 \pm 0.4) \text{ g}$ ,  $(4.2 \pm 0.4) \text{ g}$  比  $(3.8 \pm 0.4) \text{ g}$  ( $P < 0.05$ ); 两组各时点前臂疼痛阈值差异均无统计学意义( $P > 0.05$ , 图 2)。

### 2.4 两组患者 NRS 评分比较

NRS 结果显示: 在术后 48 h 内, 两组患者各时间点的疼痛强度差异均无统计学意义( $P > 0.05$ , 图 3)。

## 3 讨论

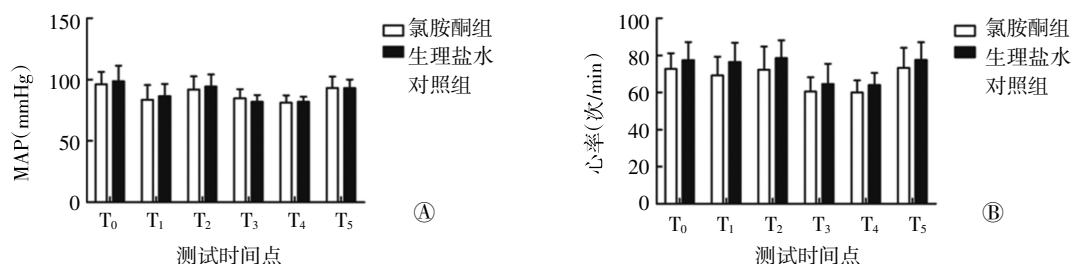
静脉输注瑞芬太尼可以提供良好的术中镇痛, 从而减轻手术过程中的血流动力学波动<sup>[13]</sup>。且其半衰期比较短( $< 9 \text{ min}$ ), 故在术中可以安全地使用大剂量的瑞芬太尼。但是围手术期使用瑞芬太尼能够

表 1 两组患者一般情况、手术以及麻醉相关情况比较

组别	例数 (例)	性别比 (例,男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	身高 (cm, $\bar{x} \pm s$ )	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$ )	BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	ASA 分级 (例, I / II)	手术时间 (min, $\bar{x} \pm s$ )
氯胺酮组	20	5/15	44±14	163±7	61±9	23±3	8/12	127±38
生理盐水对照组	20	5/15	47±12	164±6	64±13	24±4	6/14	126±34

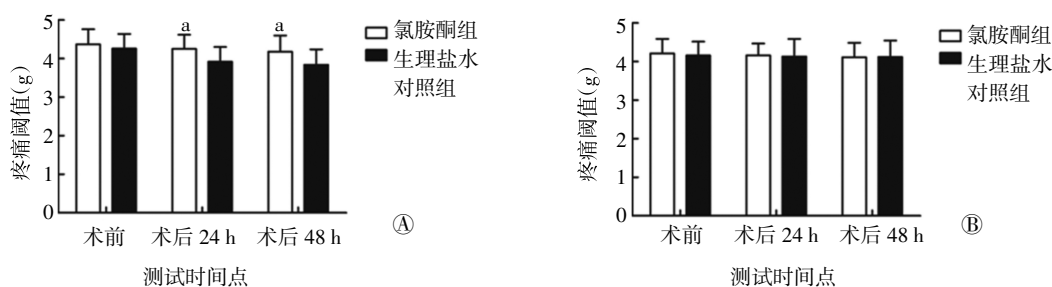
  

组别	例数 (例)	麻醉时间 (min, $\bar{x} \pm s$ )	丙泊酚 (mg, $\bar{x} \pm s$ )	瑞芬太尼 (mg, $\bar{x} \pm s$ )	顺苯磺酸阿曲库铵 (mg, $\bar{x} \pm s$ )	氯胺酮 (mg, $\bar{x} \pm s$ )	乳酸钠林格液 (ml, $\bar{x} \pm s$ )
氯胺酮组	20	150±38	662±184	2.0±0.6	14.0±3.5	14±5	1 300±251
生理盐水对照组	20	151±35	621±134	1.7±0.6	13.2±1.6	0	1 200±251



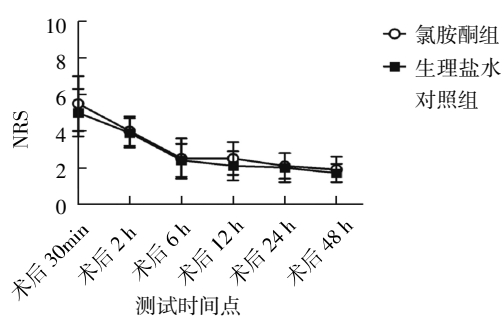
注: T<sub>0</sub>:诱导前; T<sub>1</sub>:插管前; T<sub>2</sub>:插管后; T<sub>3</sub>:切皮时; T<sub>4</sub>:缝皮时; T<sub>5</sub>:拔管时; 1 mmHg=0.133 kPa

图 1 两组患者麻醉期间血压及心率的比较 A:两组 MAP 比较; B:两组心率比较



注:与生理盐水对照组比较, \*P<0.05

图 2 两组患者术后切口周围及前臂疼痛阈值的比较 A:两组切口疼痛阈值比较; B:两组前臂疼痛阈值比较



注: NRS: 数字评定量表

图 3 两组患者术后 NRS 评分比较

引起痛觉过敏。一些研究已经证实,术中使用的瑞芬太尼导致术后痛觉过敏<sup>[17-19]</sup>。瑞芬太尼的效应部位浓度高于 2.7  $\mu\text{g/L}$  就会引起痛觉过敏<sup>[2]</sup>。

虽然甲状腺手术是一种创伤比较小的手术,术后疼痛程度较低,但认识多模式镇痛方法对于控制术后切口疼痛是非常重要的。瑞芬太尼产生痛觉过敏的机制可能与 NMDA 受体或  $\mu$  受体表达改变或

上调相关。其中最重要的是 NMDA 受体的激活。氯胺酮是一种 NMDA 受体拮抗剂,已被证明可以减轻术后疼痛和减少术后镇痛药的使用。因此,有研究推测氯胺酮可能预防痛觉过敏,使术后镇痛更有效、更持久<sup>[10]</sup>。本研究表明,瑞芬太尼输注的同时输注低剂量氯胺酮,与单纯使用瑞芬太尼相比,可显著减轻切口周围区域的术后痛觉过敏。氯胺酮抗瑞芬太尼引起的痛觉过敏作用,进一步证实了 NMDA 受体与瑞芬太尼引起的痛觉过敏机制相关。

以往的研究对小剂量氯胺酮预防阿片类药物引起的痛觉过敏尚存在争议。Joly 等<sup>[17]</sup>研究表明,氯胺酮能够减少阿片类药物的用量及降低机械性痛觉过敏。而 Engelhardt 等<sup>[20]</sup>研究表明,使用低剂量氯胺酮后患者的疼痛评分或术后吗啡的用量差异并无统计学意义。这些研究报道相互矛盾的结果可能源于不同的评价方法。因此,本研究中检测了机械性痛觉过敏的客观指标和 NRS 的主观指标,客观

指标结果显示手术区域的疼痛阈值不同,而主观指标结果发现两组 NRS 差异无统计学意义,这些结果进一步证实了我们的推测。此外,本研究还发现手术区域的切口周围产生了术后痛觉过敏,而在非手术区域的前臂并没有出现痛觉过敏。这一结果与瑞芬太尼促进痛觉过敏的潜在作用相一致。

本研究尚存在一定的局限性,痛觉过敏通常不是在静息状态下出现的,而与咳嗽或活动引发的疼痛相关<sup>[4,21]</sup>。我们仅研究了静息状态下的疼痛强度,而没有检测在咳嗽或运动时的疼痛强度。此外,痛觉过敏与慢性疼痛有关,而我们也只记录了术中和术后急性期的疼痛结果。因此,术中输注氯胺酮对急性和慢性术后疼痛的影响还需要进一步的研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Yu EH, Tran DH, Lam SW, et al. Remifentanyl tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long-term pain? [J]. *Anaesthesia*, 2016, 71(11): 1347-1362. DOI:10.1111/anae.13602.
- [2] Kim SH, Stoicescu N, Soghomonyan S, et al. Intraoperative use of remifentanyl and opioid induced hyperalgesia/acute opioid tolerance: systematic review [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 108. DOI:10.3389/fphar.2014.00108.
- [3] Martini CH, Boon M, Broens SJ, et al. Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol-remifentanyl anesthesia [J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(3): 524-534. DOI:10.1097/ALN.0000000000000757.
- [4] Song JW, Lee YW, Yoon KB, et al. Magnesium sulfate prevents remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia in patients undergoing thyroidectomy [J]. *Anesth Analg*, 2011, 113 (2): 390-397. DOI:10.1213/ANE.0b013e31821d72bc.
- [5] Guignard B, Menigaux C, Dupont X, et al. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation [J]. *Anesth Analg*, 2000, 90 (1): 161-167. DOI:10.1097/00000539-200001000-00034.
- [6] Klimscha W, Ullrich R, Nasel C, et al. High-dose remifentanyl does not impair cerebrovascular carbon dioxide reactivity in healthy male volunteers [J]. *Anesthesiology*, 2003, 99(4): 834-840. DOI:10.1097/00000542-200310000-00014.
- [7] Hansen EG, Duedahl TH, Rømsing J, et al. Intra-operative remifentanyl might influence pain levels in the immediate post-operative period after major abdominal surgery [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005, 49 (10): 1464-1470. DOI:10.1111/j.1399-6576.2005.00861.x.
- [8] Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors [J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(4): 1123-1133. DOI:10.1097/00000542-200010000-00038.
- [9] Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance [J]. *Anesthesiology*, 2006, 104(3): 601-607. DOI:10.1097/00000542-200603000-00028.
- [10] Célèrier E, Rivat C, Jun Y, et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine [J]. *Anesthesiology*, 2000, 92 (2): 465-472. DOI:10.1097/00000542-200002000-00029.
- [11] Zhang C, Li SS, Zhao N, et al. Phosphorylation of the GluN1 subunit in dorsal horn neurons by remifentanyl: a mechanism for opioid-induced hyperalgesia [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1): 1846-1854. DOI:10.4238/2015.March.13.13.
- [12] Hang LH, Shao DH, Gu YP. The ED50 and ED95 of ketamine for prevention of postoperative hyperalgesia after remifentanyl-based anaesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy [J/OL]. *Swiss Med Wkly*, 2011, 141: W13195. DOI:10.4414/sm.w.2011.13195.
- [13] Gu X, Wu X, Liu Y, et al. Tyrosine phosphorylation of the N-Methyl-D-Aspartate receptor 2B subunit in spinal cord contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamine [J/OL]. *Mol Pain*, 2009, 5: 76. DOI:10.1186/1744-8069-5-76.
- [14] Hahnenkamp K, Nollet J, Van Aken HK, et al. Remifentanyl directly activates human N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes [J]. *Anesthesiology*, 2004, 100(6): 1531-1537. DOI:10.1097/00000542-200406000-00028.
- [15] 吴晓丽, 马正良, 顾小萍, 等. 氯胺酮预防瑞芬太尼痛觉过敏的实验研究 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2010, 31(2): 115-118, 122. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2010.02.006.
- [16] Suzuki M, Osumi M, Shimada H, et al. Perioperative very low-dose ketamine infusion actually increases the incidence of post-operative remifentanyl-induced shivering-double-blind randomized trial [J]. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2013, 51 (4): 149-154. DOI:10.1016/j.aat.2013.12.003.
- [17] 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. DOI:10.1097/00000542-200507000-00022.
- [18] Jo HR, Chae YK, Kim YH, et al. Remifentanyl-induced pronociceptive effect and its prevention with pregabalin [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2011, 60 (3): 198-204. DOI:10.4097/kjae.2011.60.3.198.
- [19] Schmidt S, Bethge C, Förster MH, et al. Enhanced postoperative sensitivity to painful pressure stimulation after intraoperative high dose remifentanyl in patients without significant surgical site pain [J]. *Clin J Pain*, 2007, 23 (7): 605-611. DOI:10.1097/AJP.0b013e318122d1e4.
- [20] Engelhardt T, Zaarour C, Naser B, et al. Intraoperative low-dose ketamine does not prevent a remifentanyl-induced increase in morphine requirement after pediatric scoliosis surgery [J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(4): 1170-1175. DOI:10.1213/ane.0b013e318183919e.
- [21] Yegin A, Erdogan A, Kayacan N, et al. Early postoperative pain management after thoracic surgery; pre- and postoperative versus postoperative epidural analgesia: a randomised study [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003, 24 (3): 420-424. DOI:10.1016/s1010-7940(03)00345-2.

(本文编辑:孙婷)