

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790( 2007 )20-1872-03

## 伍用小剂量氯胺酮对前列腺切除术后自控硬膜外镇痛效果的影响

计根林, 曾毅, 侯立朝, 熊利泽, 路志红, 黄怡 (第四军医大学西京医院麻醉科, 陕西西安 710033)

## Effect of low-dose ketamine on efficacy of patient-controlled epidural analgesia after prostatectomy

JI Gen-Lin, ZENG Yi, HOU Li-Chao, XIONG Li-Ze, LU Zhi-Hong, HUANG Yi

Department of Anesthesiology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, China

**【Abstract】** AIM: To evaluate the effect of low-dose ketamine on patient-controlled epidural analgesia (PCEA) in patients undergoing prostatectomy. **METHODS:** Sixty-eight patients receiving selective prostatectomy were randomly divided into 2 groups ( $n = 34$  in each group). All patients received PCEA after the surgery. Drugs used for PCEA in group A were mixture of ropivacaine (1.25 g/L) and fentanyl (2 mg/L). Drugs used in group B were those in group A plus ketamine (0.4 g/L). The background dose of PCEA was 3 mL/h and the bolus dose was 2 mL. The lock time was 10 min and the maximal dose was limited to 16 mL/h. The RVAS, MVAS and CVAS, Bromage score, rate of cystospasm, consumption of fentanyl, time for bladder flush fluid to be clear and side effects were recorded at 4, 24 and 48 h after the surgery respectively. **RESULTS:** There was no difference in the VAS, Bromage score, rate of cystoapasm and fentanyl consumption between the 2 groups at 4 h postoperatively. The RVAS at 4 h or 24 h and the dose of fentanyl consumption at 4, 24 and 48 h after surgery in group A were significantly higher than those in group B ( $P < 0.05$ ). The rate and duration of cystospasm in the 2 groups were 27%, (1.6 ± 0.5) min and 12%, (0.7 ± 0.3) min, respectively ( $P < 0.05$ ). The time for bladder flush fluid to be clear was (46 ± 13) h and (34 ± 11) h, respectively ( $P < 0.05$ ). Bromage score in group A was slightly higher than that in group B. However the difference was not significant. No significant difference was found in the sedative score and side effects rate between the two groups. **CONCLUSION:** Combination of low-dose ketamine with ropivacaine and fentanyl makes an ideal PCEA receipt with better analgesic effect and fewer side effects.

**【Keywords】** analgesia epidural; analgesia, patient controlled; fentanyl; ketamine; ropivacaine

收稿日期 2007-05-08; 接受日期 2007-06-16

作者简介: 计根林, 学士, 副教授, 副主任医师. Tel: (029) 84775343

Email: jigenlin@fmmu.edu.cn

**【摘要】**目的: 比较伍用小剂量氯胺酮对前列腺切除术后硬膜外自控镇痛效果的影响. 方法: 选择硬膜外腰麻联合麻醉下择期前列腺摘除术患者 68 例, 术后随机分为 A、B 组, 每组 34 例, 均采用自控硬膜外镇痛(PCEA). A 组: 1.25 g/L 罗哌卡因和 2 mg/L 芬太尼混合液, B 组: A 组 + 0.4 g/L 盐酸氯胺酮. 单次自控镇痛(PCA)背景剂量 3 mL/h, PCA 剂量 2 mL/次, 锁定时间为 10 min, 限量 16 mL/h. 于术后 4 h 和术后第 1、2 日的 08:00、13:00、18:00 时定期随访并记录患者在安静时(RVAS)、运动时(MRAS)和咳嗽时(CVAS)的疼痛评分, Bromage 运动阻滞评分, 膀胱痉挛发生率, 芬太尼耗量, 膀胱冲洗液转清时间以及其副反应. 结果: 4 h/24 h, A 组术后 4、24 h 的 RVAS 评分及 4、24、48 h 的芬太尼耗量均明显大于 B 组 ( $P < 0.05$ ), 两组膀胱痉挛的发生率和持续时间分别为 27%、12% 和 (1.6 ± 0.5) min、(0.7 ± 0.3) min ( $P < 0.05$ ); 膀胱冲洗液转清时间分别为 (46 ± 13) h、(34 ± 11) h ( $P < 0.05$ ); A 组的 Bromage 评分稍高于 B 组, 但无明显差异, 两组镇静评分以及副反应发生率相似. 结论: 罗哌卡因、芬太尼伍用小剂量氯胺酮是较为理想的硬膜外镇痛药配方, 其镇痛效果良好且副反应小.

**【关键词】** 镇痛, 硬膜外, 镇痛, 病人控制, 芬太尼, 氯胺酮, 罗哌卡因

**【中图分类号】** R614 **【文献标识码】** A

## 0 引言

临床上虽然用于患者自控镇痛的药物配伍方案较多<sup>[1]</sup>, 但术后疼痛治疗不足仍较普遍, 引发短、长期并发症<sup>[1-2]</sup>和疼痛传递通路敏化使疼痛延长. 研究<sup>[3]</sup>表明兴奋性氨基酸(NMDA)受体的激活与中枢、周围神经敏化密切相关. 动物实验表明 NMDA 受体拮抗剂能缓解源于尿道、膀胱的疼痛<sup>[4-5]</sup>. 本文旨在探讨罗哌卡因、芬太尼伍用小剂量氯胺酮对前列腺切除术后 PCEA 镇痛效果及其膀胱痉挛发生率的影响.

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取诊断为良性前列腺增生, 拟择期在硬膜外腰麻联合麻醉(SAE)下行耻骨上经膀胱前列腺切除术后患者 68 例, 年龄 62~73 岁, 体质量 65~82 kg. 按美国麻醉医师协会分级标准(ASA), 全国麻醉医师协会(ASA)分级为 I~III 级. 对中枢神经系统、心肺肝肾功能不正常者, 有糖尿病史、凝血功能障碍、慢性疼痛病史及既往前列腺造瘘术者不纳为研究

对象.

### 1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 所有患者取左侧卧位,于 L<sub>2-3</sub> 间隙行 SAE 穿刺术,以阻力消失感判定 17G Weiss 穿刺针入硬膜腔,经 Weiss 针内腔将 25G Whitacre 笔尖式脊麻针刺入蛛网膜下腔,见清亮脑脊液外流后,匀速注入重比重布比卡因液(含布比卡因 10~12 mg),拔出腰穿针,向头端置入硬膜外导管 4 cm,固定后改平卧位,阻滞平面控制在 T<sub>6</sub> 以下.术中以 10 mL/(kg·h) 速度输入平衡盐,失血量纠正按晶体 3:1,血液制品 1:1 比例原则补充.术后以随机法将 68 例患者分成 A、B 两组,每组 34 例,均用 Baxter AP-II 微电脑泵行自控硬膜外镇痛(PCEA):A 组的镇痛液配方为 1.25 g/L 罗哌卡因加 2 mg/L 芬太尼混合液,B 组的镇痛液配方为 A 组药物+0.4 g/L 盐酸氯胺酮,背景剂量 3 mL/h,PCA 剂量 2 mL/次,锁定时间 10 min,限量 16 mL/h,维持 72 h 镇痛.于术后 4 h,第 1、2 日的 08:00、13:00、18:00 定时专人随访记录.内容为疼痛 VAS 评分、运动阻滞 Bromage 评分、镇静评分、芬太尼耗量、膀胱痉挛发生率、膀胱冲洗液转清时间及术后镇痛期间副作用.

1.2.2 疼痛视觉模拟评分、运动阻滞评分及副反应 采用视觉模拟评分法 0~10 分,分别评估安静时(VASR)、运动时(VASM)、咳嗽时(VASC)疼痛评分.即 0 为无痛,10 为剧痛,≤3 为良好,≥5 为差.运动阻滞 Bromage 评分 1 为无运动阻滞,2 为膝关节活动受限,踝关节活动存在,3 为踝关节活动困难,4 为踝关节活动受限.镇静评分 0 为清醒有定向力,1 为嗜睡,2 为入睡可唤醒,3 为入睡,经刺激可催醒,4 为昏睡,呼吸均为 <8 次/min.副反应:恶心、呕吐、呼吸抑制、皮肤瘙痒、精神运动异常(幻觉、视觉模糊、谵妄等).

嗜睡 2 为入睡可唤醒,3 为入睡,经刺激可催醒,4 为昏睡,呼吸均为 <8 次/min.副反应:恶心、呕吐、呼吸抑制、皮肤瘙痒、精神运动异常(幻觉、视觉模糊、谵妄等).

统计学处理:计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示.数据用 SPSS11.0 统计软件处理, $P < 0.05$  认为差异有统计学意义.

## 2 结果

两组病例年龄、身长、体质量、手术时间之间比较均无显著性差异( $P > 0.05$ ,表 1).两组的 RVAS 评分在术后 4、24 h 时段以及 4、24、48 h 时段芬太尼耗量呈显著性差异( $P < 0.05$ ,表 2、3),而 MVAS、VAS 无明显差异( $P < 0.05$ ).两组患者术后 24 h 的膀胱痉挛发生率、持续时间及膀胱冲洗液转清时间呈显著性差异( $P < 0.05$ ,表 4),两组副反应和下肢运动阻滞评分相似.A、B 两组皮肤瘙痒发生率分别为 6% 和 5%,恶心呕吐发生率为 10% 和 11%,嗜睡发生率为 11% 和 12%( $P > 0.05$ ).

表 1 两组患者一般情况 ( $n = 34, \bar{x} \pm s$ )

组别	年龄 (岁)	体质量 (kg)	身长 (cm)	美国麻醉协会患者体质分级 (I/II/III)	手术时间 (min)	出血量 (mL)
A	64 ± 13	71 ± 14	167 ± 7	6/24/4	68 ± 27	368 ± 182
B	62 ± 11	72 ± 17	169 ± 8	7/22/5	73 ± 22	402 ± 203

A:镇痛液为 1.25 g/L 罗哌卡因+2 mg/L 芬太尼混合液,B:A 组药物+0.4 g/L 盐酸氯胺酮.

表 2 每组 PCEA 治疗后视觉模拟痛觉评分

( $n = 34, \bar{x} \pm s$ )

组别	R-VAS			M-VAS			C-VAS		
	4 h	24 h	48 h	4 h	24 h	48 h	4 h	24 h	48 h
A	3.2 ± 0.6	3.3 ± 0.7	2.2 ± 0.7	4.2 ± 1.8	4.0 ± 1.6	3.1 ± 1.8	4.4 ± 2.1	4.5 ± 2.3	3.3 ± 2.0
B	2.4 ± 0.4 <sup>a</sup>	3.0 ± 0.3	2.1 ± 0.8	3.9 ± 1.6	3.8 ± 1.7	3.0 ± 1.9	4.2 ± 1.9	4.0 ± 2.1	3.2 ± 1.8

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs A 组. A:镇痛液为 1.25 g/L 罗哌卡因+2 mg/L 芬太尼混合液,B:A 组药物+0.4 g/L 盐酸氯胺酮.R-VAS(静息疼痛),M-VAS(运动疼痛),C-VAS(咳嗽疼痛).

表 3 两种镇痛方法不同时间点芬太尼耗量 ( $n = 34, \bar{x} \pm s$ )

组别	4 h	24 h	48 h
A	18 ± 4	86 ± 16	162 ± 14.0
B	16 ± 3.0 <sup>a</sup>	78.0 ± 10.0 <sup>a</sup>	150 ± 9.0 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs A. A:镇痛液为 1.25 g/L 罗哌卡因+2 mg/L 芬太尼混合液,B:A 组药物+0.4 g/L 盐酸氯胺酮.

表 4 两组患者术后 24 h 膀胱痉挛发生率、持续时间及膀胱冲洗液转清时间

( $n = 34, \bar{x} \pm s$ )

组别	膀胱痉挛发生率 $n$ (%)	膀胱痉挛持续时间 [min]	膀胱冲洗液转清时间 [h]	Bromage
A	10(27)	1.6 ± 0.5	46 ± 13	1.7 ± 0.4
B	4(12) <sup>a</sup>	0.7 ± 0.3	34 ± 11	1.5 ± 0.3

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs A. A:镇痛液为 1.25 g/L 罗哌卡因+2 mg/L 芬太尼混合液,B:A 组药物+0.4 g/L 盐酸氯胺酮.

### 3 讨论

外周组织或神经损伤激活 NMDAR<sup>[4]</sup>引起疼痛。研究表明 NMDAR 拮抗剂可有效缓解上述疼痛<sup>[3-6]</sup>, 且 NMDAR 拮抗剂氯胺酮具有直接抑制由尿道膀胱扩张引起的心血管和内脏蠕动反应, 缓解尿道膀胱源性的内脏疼痛<sup>[7-9]</sup>。因 NMDAR 拮抗剂有损害记忆、致幻和共济失调等严重副反应, 限制了其在临床的应用。我们的结果表明 PCEA 伍用小剂量氯胺酮可显著提高静息镇痛效果, 减少膀胱痉挛的发生率和持续时间, 缩短膀胱冲洗液转清时间以及芬太尼耗量, 无 1 例发生致幻等副反应, 表明小剂量氯胺酮具有显著协同镇痛作用, 且安全有效。虽然硬膜外腔单次注射吗啡 2 mg 较有效降低前列腺切除术后膀胱痉挛的发生率<sup>[10]</sup>, 但受镇痛时程及效果的限制。故多种镇痛药伍用是目前临床术后镇痛模式, 其机制是多种药物通过对产生疼痛的不同环节加以抑制而达到镇痛目的。我们选择术后 PCEA 是因为硬膜外腔内泵入阿片类受体激动剂和低浓度局麻药获得术后镇痛效果明显较静脉患者自控镇痛为佳<sup>[9]</sup>, 特别是其活动镇痛效果明显较单用阿片类药物好<sup>[11]</sup>。且二者合用可减少各自的耗量, 产生协同效应, 降低药物的副反应。

术中及术后急性疼痛的神经刺激不断激惹脊髓, 致 C 神经纤维释放兴奋性氨基酸, 神经多肽, 导致脊髓背角于激惹状态, 使术后疼痛延长, 形成“疼痛记忆”。NMDA 受体对中枢敏化的形成, 阿片的急性耐受和阿片引起疼痛趋敏起着重要的作用, 我们伍用小剂量氯胺酮可提高术后 24 h 镇痛效果, 明显减少芬太尼的耗量。动物研究证实 NMDA 受体拮抗剂对脊髓神经元和泌尿系膀胱扩张性反射具有抑制作用, NMDA 受体拮抗剂具有缓解源于膀胱的疼痛<sup>[7-9]</sup>的能力。我们的结果表明氯胺酮组膀胱痉挛的发生率和持续时间显著减低, 缩短了膀胱冲洗液的转清时间。30 mg 氯胺酮对胆囊切除术后硬膜外镇痛仅有 54% 患者在 24 h 以内达到较有效的镇痛效果。所以较大手术后单纯用氯胺酮硬膜外腔镇痛效果有限。表明氯胺酮拮抗外周和脊髓的 NMDA 受体, 需要与阿片类和局麻药联合使用以产生协同镇痛效果<sup>[3]</sup>。因此, 我们选择 0.4 g/L 的小剂量氯胺酮 PCEA 具有科学性和实用性。

我们选用局麻药罗哌卡因, 因其在低浓度时表现出感觉-运动阻滞分离现象, 运动阻滞起效慢且恢复

迅速, 有利于术后患者及早下床活动, 可减少脏器粘连和静脉血栓等并发症。虽有患者发生轻微运动阻滞现象, 但不影响双下肢在床上活动, 两组均未发现呼吸抑制和低血压。PCEA 较单纯按需泵注镇痛效果更佳<sup>[10-11]</sup>, 且可显著减少副反应的发生。本研究中两组皮肤瘙痒发生率, 恶心呕吐发生率, 嗜睡发生率与国外资料相似<sup>[11]</sup>。我们的结果表明 PCEA 混合液中伍用小剂量氯胺酮能明显提高术后镇痛效果, 减少膀胱痉挛发生率和膀胱痉挛继发性出血, 加快膀胱冲洗液转清速度, 促进术后康复。罗哌卡因, 芬太尼伍用小剂量氯胺酮为理想有效、安全的硬膜外镇痛新配方。

### 【参考文献】

- [1] Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery: A review of predictive factors [J]. *Anesthesiology*, 2000, 93: 1123 - 1133.
- [2] Wu CL, Naqibuddin M, Rowlingson Aj, et al. The effect of pain on health-related quality of life in the immediate postoperative period [J]. *Anesth Analg*, 2003, 97: 1078 - 1085.
- [3] Petrendo AB, Yamakura T, Baba H, et al. The role of n-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review [J]. *Anesth Analg*, 2003, 97: 1108 - 1116.
- [4] Doubell TP, Mannion RJ, Woolf CJ. The dorsal horn state-dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain [A]. In: Wall PD, Melzack R, ed. *Textbook of pain* [M]. London: Churchill Livingstone, 1999: 165 - 181.
- [5] Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA. Targeting n-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management: preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2000, 20: 358 - 373.
- [6] Hewitt DJ. The use of NMDA-receptor antagonists in the treatment of chronic pain [J]. *Clin J Pain*, 2000, 16: S73 - S79.
- [7] Traub RJ, Zhai Q, Ji Y, et al. NMDA receptor antagonists attenuate noxious and nonnoxious colorectal distention-induced Fos expression in the spinal cord and the visceromotor reflex [J]. *Neuroscience*, 2002, 113: 205 - 211.
- [8] Castroman PJ, Ness TJ. Ketamine, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, inhibits the spinal neuronal responses to distension of the rat urinary bladder [J]. *Anesthesiology*, 2002, 96: 1410 - 1419.
- [9] Meen M, Coudore-Civiale MA, Parry L, et al. Involvement of N-methyl-D-aspartate receptors in nociception in the cyclophosphamide-induced vesical pain model in the conscious rat [J]. *Eur J Pain*, 2002, 6: 307 - 314.
- [10] 计根林, 熊利泽, 于军. 硬膜外注射吗啡可降低前列腺切除术后膀胱痉挛的发生率 [J]. *第四军医大学学报*, 1998, 19(3): 305 - 306.
- [11] Wu CL, Cohen SR, Richman JM, et al. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids [J]. *Anesthesiology*, 2005, 103(5): 1079 - 1088.