

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2011.11.022

# 微量氯胺酮对晚期癌痛患者自控静脉镇痛的优化作用

李金玉, 郑国龙, 胡 伟

## Micro-dose Ketamine on Optimized Patient-controlled Intravenous Analgesia in Advanced Cancer Patients

LI Jin-yu, ZHENG Guo-long, HU Wei

Department of Anesthesiology, The 1st Hospital of Huai'an, Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an 223300, China

**Abstract: Objective** Our study was to analyze the effect and safety of micro-dose ketamine plus fentanyl in patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) for advanced cancer. **Methods** Eighty advanced cancer pain patients required were randomly divided into fentanyl group (group F) ( $n = 20$ ) and ketamine plus fentanyl groups (FK) ( $n = 60$ ). FK group included three groups of equal number, ie, FK1 Group(100  $\mu\text{g/ml}$  fentanyl + 1 mg/ml ketamine), FK2 Group(100  $\mu\text{g/ml}$  fentanyl + 2 mg/ml ketamine) and FK3 Group(100  $\mu\text{g/ml}$  fentanyl + 3 mg/ml ketamine). Analgesic consumption score, sedation score, respiratory depression, delirium and other complications were recorded during analgesia. **Results** In non-load condition, the onset time of analgesia in group FK2, FK3 was shorter than that in group F and group FK1. Fentanyl consumption in group F showed obviously increasing trend. Fentanyl consumption in group FK was constant during treatment and lower than that in group F. Group FK2 patients had better effect, almost did not need to regulate analgesia pump. Fentanyl consumption in FK3 was significant lower than that in other three groups, although with increased incidence of excessive sedation. No respiratory depression, hallucinations, delirium and other symptoms were observed. **Conclusion** Micro-dose ketamine could significantly reduce fentanyl consumption through protection of anti-opioid receptor, improve fentanyl tolerance, and enhance the quality of fentanyl PCIA analgesia in patients with advanced cancer. 0.006  $\mu\text{g/kg}$ . fentanyl plus (1.3  $\pm$  0.02)  $\mu\text{g/kg}$  ketamine was an ideal combination.

**Key words:** Ketamine; Fentanyl; PCIA; Cancer pain

**摘要:目的** 研究微量氯胺酮配伍芬太尼在晚期癌痛患者,自控静脉镇痛(PCIA)中应用的效应及安全性。**方法** 80例需镇痛的晚期癌痛患者随机分为芬太尼组(F组)( $n = 20$ )和芬太尼氯胺酮复合组(FK组)( $n = 60$ ),FK组包括人数相等的三组,即FK1组( $n = 20$ )、FK2组( $n = 20$ )和FK3组( $n = 20$ )三组。各组患者镇痛液中都含有芬太尼 100  $\mu\text{g/ml}$ 。FK1组、FK2组和FK3组三组患者镇痛液中分别另含有氯胺酮 1 mg/ml、2 mg/ml 和 3 mg/ml;观察和记录镇痛过程中:镇痛评分、镇静评分、芬太尼消耗量、呼吸抑制、谵妄等并发症。**结果** 在无负荷情况下,达到相同镇痛状态用时,FK2、FK3组比F组和FK1组的快一倍。在镇痛过程中,F组芬太尼消耗量呈现明显递增态势,和镇痛初期比较后期消耗量显著增加;FK组芬太尼消耗量总体前后恒定。镇痛后期F组芬太尼消耗量显著多于FK组。FK组中FK2组患者镇痛效果更佳,维持过程中患者几乎不用操控镇痛泵。FK3组患者芬太尼消耗量较其他三组患者显著减少,患者过度镇静发生率显著增加。所有患者没有出现呼吸抑制、幻觉、谵妄等症状。**结论** 微量氯胺酮通过抗痛觉过敏和对阿片受体耐受的防护,能够显著减少芬太尼消耗量,有效保护芬太尼耐受,提升晚期癌痛患者芬太尼PCIA镇痛品质。在芬太尼每分钟 0.006  $\mu\text{g/kg}$  左右输注量下,匹配氯胺酮每分钟(1.3  $\pm$  0.02)  $\mu\text{g/kg}$  输注量是较为理想的组合。

收稿日期:2011-03-03;修回日期:2011-07-26

作者单位:223300 江苏淮安,南京医科大学附属淮安市第一医院麻醉科

作者简介:李金玉(1964-),男,本科,主任医师,主要从事临床麻醉及疼痛治疗的研究

**关键词:** 氯胺酮;芬太尼;PCIA;癌痛

**中图分类号:**R614.2<sup>+</sup>4 **文献标识码:**A

**文章编号:**1000-8578(2011)11-1302-04

## 0 引言

癌痛降低了晚期癌症患者的生活质量和体质,制约了抗癌治疗方案的实施,影响抗癌治疗效果并缩短了患者生存期<sup>[1]</sup>。患者自控给药的静脉镇痛(PCIA)方式,操作方便且用药个性化,适合晚期肿瘤患者的镇痛需求;芬太尼是目前驱除晚期癌痛常用药<sup>[2]</sup>,本研究就氯胺酮对芬太尼 PCIA 优化作用,做了一些有益探索,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择中到重度连续性疼痛、口服镇痛药或间断肌肉注射镇痛药已不能满足镇痛需求的住院晚期肿瘤患者,施行芬太尼 PCIA 或芬太尼复合氯胺酮 PCIA。入选对象体重不小于 45 kg,不大于 75 kg,年龄不大于 60 岁;脑和脊髓无肿瘤转移病灶;既往无精神病史、无呼吸功能不全;无持续应用吗啡类镇痛药经历、无阿片类药物成瘾史;本次 PCIA 持续时间大于 20 天,期间无有创操作或手术。本组患者共 80 例,随机平分为四组,其中 F 组( $n=20$ )使用芬太尼 PCIA,FK1 组( $n=20$ )、FK2 组( $n=20$ )和 FK3 组( $n=20$ ) 三组使用芬太尼加氯胺酮复合 PCIA,各组体重、年龄、性别差异无统计学意义。

### 1.2 镇痛方法

1.2.1 镇痛药液 使用无回放功能的一次性镇痛泵,背景输注量 2 ml/h,指令量 0.5 毫升/次,锁定时间 10 min。泵连接在颈内静脉导管的侧腔上;泵内镇痛药液成分组成:四组患者镇痛药液芬太尼浓度均为 10  $\mu\text{g/ml}$  以 0.9%氯化钠为溶液;FK1 组、FK2 组和 FK3 组三组镇痛药液中氯胺酮浓度分别为 1 mg/ml、2 mg/ml 和 3 mg/ml。当患者疼痛达中度,需要给予镇痛药时,开启镇痛泵,行 PCIA。

1.2.2 增减镇痛药量指征 应用视觉模拟镇痛评分(VAS)、Ramsay 镇静评分评判患者的镇痛镇静状况;据此指导患者,通过按压自控键或关闭镇痛泵来增减镇痛药液的输入量,达到所需的镇痛镇静水平;保证患者行 PCIA 的效果和安全。VAS 评分标准:从 0 mm 起每 10 mm 记着 1 分。0~10 mm 为无痛和不易觉察的痛,10~20 mm 为轻微痛感,21 mm~40 mm 为轻度疼痛,41 mm~60 mm 为中度,61 mm~90 mm 为重度疼痛,91 mm~100 mm 为剧痛。Ramsay 镇静评分分为 6 级:1 分焦虑状态,2 分平静合作,3 分稍沉默,4 分睡眠对呼喊反应

敏捷,5 分睡眠对呼喊反应迟钝,6 分对呼喊无反应。增减镇痛药液输入量的标准:VAS 评分达 0.5~2 分、Ramsay 评分达 2~3 分,为镇痛镇静状况良好,保持镇痛泵背景输注量;VAS 评分为 0 分、Ramsay 评分为 4 分,为镇痛镇静过度,应关闭镇痛泵;VAS 评分 2.5 分以上、Ramsay 评分为 1 分以下,为镇痛镇静差,增加镇痛药液输入量。PCIA 施行过程中,麻醉医生要加强巡视反复评估镇痛镇静效果;指导患者适时增减药量,及时补充镇痛泵中药液。

### 1.3 观察和记录

在 PCIA 初始的 0、1、2、3、6、9、12 h 各时间点观察和记录:VAS 评分、Ramsay 评分、镇痛泵实际有效按压次数;为便于研究将 20 天按先后平分为 4 个时间单元;观察并记录患者 PCIA 期间芬太尼消耗量、VAS 评分、Ramsay 评分、呼吸抑制、呕吐、恶梦、谵妄等并发症;采用向“按压盒”或“停泵盒”投棉签的办法,通过数棉签来记录观察时间内按压次数或停泵次数。镇痛泵停止 12 min 相当于减少输入 0.5 ml 镇痛药,计为按压镇痛泵 1 次,依此类推。

### 1.4 统计学方法

对四组患者观察期间芬太尼消耗量及变化情况、VAS 镇痛评分、Ramsay 镇静评分、镇痛泵实际有效按压次数、相关不良反应等进行比较分析。计量资料用  $t$  检验,计数资料用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

PCIA 启动初始阶段的 0~2 h,三组患者按压镇痛泵次数几乎相同。FK2 组和 FK3 两组 3 h 内达到良好镇痛状态( $\text{VAS}<20 \text{ mm}$ ),6 h 达到无痛状态( $\text{VAS}<10 \text{ mm}$ ),而 FK1 组和 F 组两组需要 6 h 达到良好镇痛状态,9 h 达到无痛状态;在镇痛过程中,FK 组中的 FK2 组获得合适的镇痛状态,维持过程中患者几乎不用操控镇痛泵;FK2 组和 FK3 组患者镇静程度较 F 组患者显著加深;FK1 组在镇静和镇痛两方面都逊于 FK2 组和 FK3 组,差异无统计学意义,见表 1。

F 组 16~20 天芬太尼消耗量较 0~5 天消耗量显著增加;FK 组 16~20 天芬太尼消耗量较 0~5 天消耗量无显著增加。F 组 16~20 天芬太尼消耗量显著多于同期 FK 组,见表 2。FK3 组患者过度镇静例数较其他组显著增加。所有患者没有出现幻

表 1 各组患者 PCIA 初始 12 h 各时点平均 VAS 值( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

Table 1 Average VAS and the frequency of pressing at first 12 h during patients of each group using PCIA( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

Groups	Index	Initial observation point 12h analgesia sedation(h)						
		0	1	2	3	6	9	12
F	VAS	57 ± 6.7	42 ± 7.1	35 ± 3.8	28 ± 3.4	16 ± 3.7	8 ± 2.7	8 ± 1.8
	Times	0	6	6	4 ± 1.5	7 ± 1.2	3 ± 0.8	3 ± 0.8
	Ramasy score	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.4	1.4 ± 0.5	1.7 ± 0.5	1.8 ± 0.3	1.81 ± 0.3	2.0 ± 0.4
FK1	VAS(mm)	58 ± 6.8	42 ± 6.3	35 ± 3.6	28 ± 3.8	15 ± 2.3	7 ± 2.1 <sup>▲</sup>	7 ± 1.8 <sup>▲</sup>
	Times	0	6	6	4 ± 1.2 <sup>◇◇</sup>	6 ± 0.9 <sup>◇◇</sup>	2 ± 0.5 <sup>◇◇</sup>	2 ± 0.7 <sup>▲◇◇</sup>
	Ramasy score	1.1 ± 0.4	1.3 ± 0.4	1.4 ± 0.5 <sup>◇</sup>	1.8 ± 0.3 <sup>◇◇</sup>	2.0 ± 0.3 <sup>◇◇</sup>	2.1 ± 0.3 <sup>◇</sup>	2.1 ± 0.2 <sup>◇</sup>
FK2	VAS(mm)	57 ± 6.6	39 ± 4.8	27 ± 3.7 <sup>△</sup>	17 ± 2.4 <sup>△△</sup>	8 ± 2.1 <sup>△△</sup>	7 ± 1.6 <sup>△</sup>	7 ± 1.5 <sup>△</sup>
	Times	0	6	6	2 ± 0.8 <sup>△△</sup>	1 ± 0.5 <sup>△△</sup>	0.5 ± 0.2 <sup>△△</sup>	0.5 ± 0.3 <sup>△△</sup>
	Ramasy score	1.1 ± 0.3	1.3 ± 0.4	1.9 ± 0.5 <sup>△</sup>	2.3 ± 0.5 <sup>△△</sup>	2.5 ± 0.3 <sup>△△</sup>	2.7 ± 0.6 <sup>△△</sup>	2.8 ± 0.4 <sup>△△</sup>
FK3	VAS(mm)	57 ± 6.9	37 ± 3.8	25 ± 2.9 <sup>★★</sup>	16 ± 1.8 <sup>★★</sup>	7 ± 1.6 <sup>★★</sup>	6 ± 1.4 <sup>★★</sup>	6 ± 1.4 <sup>★★</sup>
	times	0	6	6	1 ± 0.2 <sup>★★</sup>	-1 ± 0.2 <sup>★★</sup>	-2 ± 0.3 <sup>★★</sup>	-3 ± 0.5 <sup>★★</sup>
	Ramasy score	1.1 ± 0.4	1.5 ± 0.4	1.8.1 ± 0.5 <sup>★</sup>	2.8 ± 0.5 <sup>★★</sup>	3.1 ± 0.5 <sup>★★</sup>	3.3 ± 0.4 <sup>★★</sup>	3.4 ± 0.5 <sup>★★</sup>

Note: ★:  $P < 0.05$ , ★★:  $P < 0.01$ , △:  $P < 0.05$ , △△:  $P < 0.01$ , ▲:  $P < 0.05$ , compared with the F group; ◇:  $P < 0.05$ , ◇◇:  $P < 0.01$ , compared with the FK2 group, FK3 group

觉、谵妄等精神症状,没有呼吸抑制等危险并发症,见表 3。

表 2 各组患者观察期内芬太尼用量( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

Table 2 The fentanyl requirement of each group during the period of observation time( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

Groups	Analgesic fentanyl consumption( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )			
	0~5 d	6~10 d	11~15 d	16~20 d
F	9.9 ± 2.4	9.5 ± 2.7 <sup>▼</sup>	10.2 ± 3.1	11.4 ± 3.6
FK1	9.8 ± 2.5	9.4 ± 2.6	9.8 ± 3.2	10.2 ± 3.7 <sup>▲</sup>
FK2	9.7 ± 2.9	9.4 ± 2.3	9.4 ± 2.5	9.5 ± 2.4 <sup>△△</sup>
FK3	9.1 ± 2.8 <sup>★</sup>	8.2 ± 2.1 <sup>★</sup>	8.2 ± 2.2 <sup>★★</sup>	8.5 ± 2.3 <sup>★★</sup>

Note: ★:  $P < 0.05$ , ★★:  $P < 0.01$ , △△:  $P < 0.01$ , ▲:  $P < 0.05$ , compared with the F group; ▼:  $P < 0.05$ , 6~10 d different from 16~20 d with the same F group

表 3 各组患者 20d PCIA 观察期不良反应(例次,  $n = 20$ )

Table 3 The adverse reaction during patients of each group using PCIA(times,  $n = 20$ )

Groups	Vomiting (times)	Anorexia (times)	Ramsay (>4 score)	Nightmare (times)	Delirium (times)
F	11	5	0	6	0
FK1	12	4	0	5	0
FK2	11	4	1	6	0
FK3	10	6	6 <sup>★</sup>	7	0

Note: ★:  $P < 0.05$ , compared with F, FK1, FK2 group

### 3 讨论

肿瘤的生长和转移导致癌痛产生,而未受控制的癌痛常加剧癌痛的程度。癌痛是肿瘤组织直接浸润神经细胞或神经末梢而产生,肿瘤组织压迫神经组织或周围组织,产生的炎性物质刺激神经细胞或神经末梢而产生。癌痛刺激常常导致肿瘤周围组织和肌肉痉挛,而进一步加重压迫导致癌痛加剧;癌痛迁延,导致周围神经系统疼痛信息传导增强,中枢神经系统的单胺和激肽类等疼痛递质分泌异常增加,放大了癌疼痛强度,即痛觉过敏。

解除癌痛是肿瘤治疗的重要组成部分。芬太尼与吗啡和哌替啶相比较,具有镇痛作用强、消除半衰期长、成瘾性低、对循环干扰小、呼吸抑制轻、不良反应少等优点,因而广泛应用于癌痛患者的“三阶梯”的镇痛治疗。芬太尼贴剂和芬太尼 PCIA 是两种主要的给药方式,芬太尼 PCIA 能够完全按照患者的镇痛需求自主给药,达到较为满意的镇痛效果即轻微疼痛或无痛的镇痛状态。F 组患者芬太尼持续应用过程中,产生显著耐受现象,和应用初期比较用量差异有统计学意义。可能的机制是较长时间接受芬太尼镇痛后,G 蛋白——cAMP 系统发生适应,逐渐上调,形成新稳态,需要逐渐增加剂量方可产生原来的效应性<sup>[3]</sup>。但芬太尼复合氯胺酮组,没有产生芬太尼显著的耐受现象,一方面是氯胺酮的抗痛觉过

敏作用减轻了患者癌痛强度,而降低芬太尼需求量;另一方面可能和氯胺酮具有抗阿片受体耐受所致的痛觉过敏和减轻神经病理性痛觉过敏效应有关<sup>[4,5]</sup>。

氯胺酮是具有镇痛和感觉分离作用的麻醉药,但因它能够有效倍增芬太尼的镇痛作用<sup>[6]</sup>,成为芬太尼镇痛的辅助用药,广泛用于手术患者的手术后镇痛。近年氯胺酮被以不同方式<sup>[7-8]</sup>应用于癌痛治疗,取得一些成效;静脉输注镇痛剂量或阈下剂量氯胺酮,常常伴有剂量相关的如幻觉、谵妄等精神方面<sup>[8]</sup>的不良反应,这往往导致对患者病情误判和镇痛中止。减少氯胺酮用量是避免其精神方面不良反应的有效途径<sup>[9]</sup>。微小剂量氯胺酮作为芬太尼镇痛辅助机制已得到证实。在中枢神经系统中,氯胺酮通过部分阻断或抑制神经肽类<sup>[10]</sup>、谷氨酸<sup>[11]</sup>等神经递质和 NMDA 受体结合,削减痛觉在神经中枢的放大而缓解疼痛;氯胺酮还通过与 NMDA 受体结合减少 NO 等分泌抗中枢痛觉过敏。另外,氯胺酮在初级传入纤维中和谷氨酸竞争 NMDA 受体,抑制痛觉向中枢转导。

本研究观察到:微量氯胺酮能够增强芬太尼镇痛作用。在 PCIA 初始阶段,在芬太尼输注相同的情况下,因 FK2 组和 FK3 组,同时有每分钟 2.2~5.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  的氯胺酮持续静脉输入,FK2 组和 FK3 组达到良好镇痛状态(VAS<20 mm)和无痛状态(VAS<10 mm)的时间较 F 组和 FK1[氯胺酮持续静脉输入每分钟(1.4±0.25)  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]组显著缩短。在维持阶段,在芬太尼每分钟 0.006  $\mu\text{g}/\text{kg}$  左右输注量下,FK2 组氯胺酮输注量为每分钟 1.0~1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  的患者获得合适的镇痛镇痛状态,几乎不需要操控镇痛泵。FK3 组氯胺酮输注量为每分钟 1.5~2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,有些患者出现沉默和困倦,有时需要关闭镇痛泵。F 组患者尚需按压镇痛泵增加芬太尼输入。FK1 组氯胺酮效应虽然没有 FK2 组和 FK3 组明显,但和 F 组比较,也显著减少了芬太尼消耗量。

所有患者镇痛过程中,没有出现幻觉或认知功能损害,也没有呼吸抑制等危险症候。FK3 组患者过度镇静较其他组显著增加。

总之,微量氯胺酮通过抗痛觉过敏和对阿片受体耐受的防护,能够显著提升晚期癌痛患者芬太尼 PCIA 镇痛品质,减少芬太尼消耗量。在芬太尼每分钟 0.006  $\mu\text{g}/\text{kg}$  左右输注量下,匹配氯胺酮每分钟(1.3±0.02)  $\mu\text{g}/\text{kg}$  左右输注量是较为理想的组合,无氯胺酮不良反应发生。

#### 参考文献:

- [1] 王瑛. 癌症疼痛治疗[M]. 天津:天津科技翻译出版社,1997:3.
- [2] 罗爱伦. 病人自控镇痛—镇痛治疗新概念[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1999:3646.
- [3] 庄心良,曾因明,陈伯銮. 现代麻醉学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社,2004:517.
- [4] 李强,王云,于军. 氯胺酮对癌痛患者吗啡耐受影响的临床观察[J]. 西北药学杂志,2009,24(4):299-300.
- [5] Wiesenfeld-Hallin Z. Combined opioid-NMDA antagonist therapies. What advantage do they offer the control of pain syndromes? [J]. *Drugs*,1998,55(1):1-4.
- [6] 戴体俊,仲崇波,杨建平. 芬太尼对氯胺酮药理效应的影响[J]. 中华麻醉学杂志,1998,18(1):10.
- [7] 刘建军. 氯胺酮辅助吗啡硬膜外持续缓慢注射治疗晚期癌痛的临床研究[J]. 临床荟萃,2007,22(4):272-273.
- [8] 彭昭庆,李志华. 微量滴注氯胺酮治疗晚期癌疼痛 6 例报告[J]. 九江学院学报(自然科学版),2004,19(4):48.
- [9] 刘国凯,黄宇光,罗爱伦. 小剂量氯胺酮用于术后镇痛的研究及其临床价值[J]. 中华麻醉学杂志,2003,23(3):238-240.
- [10] Conte B, Cutrufo C, Manzini S. Electrocorticographic desynchronization after application of visceral and somatic noxious stimuli in urethane-anesthetized rats; effect of intrathecal administration of tachykinin (NK1 or NK2) receptor antagonists [J]. *J Pharmacol Exp Ther*,1996,276(1):212-218.
- [11] Kawamata T, Omote K. Activation of spinal N-methyl-D-aspartate receptors stimulates a nitric oxide/cyclic guanosine 3',5'-monophosphate/glutamate release cascade in nociceptive signaling[J]. *Anesthesiology*,1999,91(5):1415-1424.

[编辑:周永红;校对:安 凤]