

· 临床研究 ·

小剂量氯胺酮术后镇痛对全髋关节置换术患者细胞因子表达的影响

张凌云*, 刘叶荣, 谭 萍, 薛建军, 何炎鸿, 李 岩

(甘肃省中医院麻醉科, 兰州 730050)

【摘要】目的 观察小剂量氯胺酮+芬太尼用于全髋关节置换术患者术后镇静、镇痛的效果, 以及对细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 的表达的影响。**方法** 80例全髋关节置换术后患者随机分为两组行术后经静脉患者自控镇痛 (PCIA), F组 (40例) 配方芬太尼20 μ g/kg + 昂丹司琼8mg + 生理盐水至100ml; FK组 (40例) 芬太尼16 μ g/kg + 氯胺酮2mg/kg + 昂丹司琼8mg + 生理盐水至100ml。术后静脉持续泵注2ml/h, 观察不同时间点视觉模拟评分 (VAS) 镇痛、镇静、呼吸血压变化、恶心呕吐等不良反应, 血清TNF- α 和IL-1 β 的表达。**结果** 两组患者术后各时间点VAS镇痛、镇静评分、平均动脉压、血氧饱和度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); KF组患者与F组比较, 术后恶心、呕吐不良反应明显减少 ($P < 0.05$); 术后0及4h IL-1 β 的表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 术后12及24h IL-1 β 表达明显降低 ($P < 0.05$); 术后各时间点TNF- α 的表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 小剂量氯胺酮复合芬太尼用于髋关节置换术患者术后镇痛, 较传统的单用芬太尼术后静脉镇痛, 能产生良好的镇痛效果, 减少恶心、呕吐等不良反应, 同时能抑制炎症因子IL-1 β 的表达, 更有利于患者的康复。

【关键词】 氯胺酮; 经静脉患者自控镇痛; 全髋关节置换术; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-1 β

【中图分类号】 R687

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00205

Effects of postoperative analgesia with small dose ketamine on plasma cytokines in patients undergoing total hip replacement

ZHANG Ling-Yun*, LIU Ye-Rong, TAN Ping, XUE Jian-Jun, HE Yan-Hong, LI Yan

(Department of Anesthesiology, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

【Abstract】 Objective To investigate the analgesic effect of small dose ketamine, and its impact on the expression of plasma tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) in patients after total hip replacement. **Methods** A total of 80 patients (with age of 65 to 80 and ASA grade I to III) after total hip replacement underwent patient controlled intravenous analgesia (PCIA) in our department. They were randomly divided into two groups: fentanyl and ondansetron group (F group, 20 μ g/kg fentanyl + 8mg ondansetron + normal saline till 100ml, $n = 40$), and small dose ketamine combined with fentanyl and ondansetron group (KF group, 16 μ g/kg fentanyl + 2mg/kg ketamine + 8mg ondansetron + normal saline till 100ml, $n = 40$) at a continuous intravenous infusion of 2ml/h. Visual analogue scale (VAS), mean arterial pressure (MAP), blood oxygen saturation (SpO₂), side-effects during PCIA (such as nausea and vomiting), and the plasma levels of TNF- α and IL-1 β were recorded and compared between the two groups at different time points. **Results** There was no significant difference in the VAS, sedation score, MAP and SpO₂ between the two groups at all time points ($P > 0.05$), but the incidence of side-effects was significantly lower in KF group than in F group ($P < 0.05$). No significant difference was found in the plasma level of IL-1 β between the two groups in 0 and 4h after operation; but in 12 and 24h after operation, that in KF group was significantly lower ($P < 0.05$). No significant difference was found in the level of TNF- α between the two groups at all time points. ($P > 0.05$). **Conclusion** Small dose ketamine combined with fentanyl in PCIA has better analgesic effect than conventional method of using fentanyl alone for patients after total hip replacement. It also reduces the incidence of nausea and vomiting and inhibits the expression of inflammatory factor IL-1 β , and thus is helpful to patient's recovery.

【Key words】 ketamine; patient controlled intravenous analgesia; total hip replacement; tumor necrosis factor- α ; interleukin-1 β

This work was supported by the Guidance Project of Science and Technology Plan of Lanzhou City (2012-ZD-04).

Corresponding author: ZHANG Ling-Yun, E-mail: zhangly8848@126.com

收稿日期: 2013-04-24; 修回日期: 2013-06-12

基金项目: 兰州市科技指导性计划项目 (2012-ZD-04)

通信作者: 张凌云, E-mail: zhangly8848@126.com

随着我国逐步进入老龄化社会,涌现出越来越多老年性骨关节炎和创伤导致的人工关节置换术患者。这类手术术后强烈的疼痛以及人工假体的植入、使用止血带造成的肢体缺血再灌注损伤等,都将导致机体发生强烈的应激反应,产生炎症反应,不利于手术患者的康复。近年国外学者尝试伍用小剂量氯胺酮以增强阿片类药物的镇痛效应,并通过减少阿片类药物的用量以减少其不良反应^[1];此外,当存在阿片类药物耐受性疼痛时,术后应用小剂量氯胺酮能够提供迅速持久的镇痛^[2],已有的动物实验和人体研究证实氯胺酮具有抗缺血再灌注损伤和抗炎作用,即使小剂量使用也有效^[3,4]。本研究通过对全髋关节置换手术后患者采用小剂量氯胺酮复合芬太尼进行术后镇痛,并对镇痛效果以及镇痛期间的细胞因子表达变化进行观察并探讨。

1 对象与方法

1.1 对象

选择符合美国麻醉医师协会诊断标准Ⅰ~Ⅲ级需行全髋关节置换术患者80例,年龄65~80岁,体质量50~78kg。所有患者无严重心、肺疾病及恶性肿瘤、免疫系统疾病。随机数字表法分为F组和FK组,每组各40例。两组性别、年龄、体质量、病情均无明显差异。

1.2 方法

患者入室后开通静脉输液,给予吸氧、心电监护;麻醉方法选择为连续硬膜外阻滞(L₂₋₃椎间隙穿刺;1.5%利多卡因维持麻醉);术后行经静脉患者自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA),F组配方为芬太尼20μg/kg+昂丹司琼8mg+生理盐水至100ml;FK组为芬太尼16μg/kg+氯胺酮2mg/kg+昂丹司琼8mg+生理盐水至100ml。术后静脉持续泵注2ml/h,追加剂量0.5ml/次,锁定间隔时间15min(注射泵为上海怡新医疗设备有限公司生产)。

1.3 观察指标

观察术后4, 10, 24及48h视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)镇痛、镇静、呼吸血压变化及恶心、呕吐等不良反应。术后疼痛程度采用VAS:0分为无痛,10分为剧痛,<3分为优,3~5分为良,

>5分为差;术后镇静评分:沉睡为4分,嗜睡为3分,淡漠为2分,清醒为1分。

1.4 检测指标

分别于术后0, 4, 12及24h抽取静脉血样并立即将血样移入EDTA管,4℃,3000r/min离心10min,取血浆-40℃下保存,酶联免疫吸附试剂盒(晶美生物有限公司)测定血浆肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)的表达。

1.5 统计学处理

应用SPSS11.0软件进行统计分析。组内各时间点血浆细胞因子比较采用单因素重复方差分析;组间患者一般资料、手术时间、镇痛评分、血浆炎症细胞因子的比较采用独立样本t检验,两组间副作用发生率比较采用χ²检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术前及术中一般情况比较

两组患者均顺利完成手术,术中血流动力学维持稳定。两组患者体质量、手术时间、失血量、晶体液输入量、胶体液输入量、尿量差异无统计学意义($P > 0.05$;表1)。

2.2 术后各时间点VAS镇痛、镇静评分、平均动脉压、血氧饱和度比较

两组患者术后各时间点VAS镇痛、镇静评分,平均动脉压(mean arterial pressure, MAP),血氧饱和度(blood oxygen saturation, SpO₂)比较差异无统计学意义($P > 0.05$;表2)。

2.3 术后镇痛期间不良反应比较

与F组比较,KF组术后不良反应减少,不良反应率明显降低($P < 0.05$;表3)。

2.4 术后各时间点血浆TNF-α和IL-1β的表达

与F组比较,KF组术后0和4h IL-1β的表达差异无统计学意义($P > 0.05$),术后12和24h IL-1β表达明显降低($P < 0.05$);与F组比较,KF组术后各时间点TNF-α的表达差异无统计学意义($P > 0.05$;表4)。

表1 两组患者术前和术中一般情况比较
Table 1 Comparison of general condition between 2 groups before and during operation ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

Group	Body mass(kg)	Operation time(h)	Bleeding(ml)	Crystalloid(ml)	Colloid(ml)	Urine(ml)
F	66.0 ± 12.6	2.6 ± 0.4	360 ± 143	1750 ± 258	500 ± 154	406 ± 137
KF	67.0 ± 11.8	2.7 ± 0.3	342 ± 158	1760 ± 268	512 ± 144	396 ± 129

F: fentanyl and ondansetron; KF: small dose ketamine combined with fentanyl and ondansetron

表2 术后各时间点VAS、镇静评分、平均动脉压及SpO₂比较
Table 2 Comparison of postoperative VAS, sedation grade, MAP and SpO₂ between 2 groups (n = 40, $\bar{x} \pm s$)

Postoperative time point	Group	VAS	Sedation score	MAP(mmHg)	SpO ₂ (%)
4h	F	3.6 ± 0.4	2.2 ± 0.8	104 ± 23	94.0 ± 3.6
	KF	3.4 ± 0.6	2.0 ± 0.6	106 ± 18	95.0 ± 2.7
10h	F	2.6 ± 0.7	1.0 ± 0.2	94 ± 13	94.0 ± 1.6
	KF	3.4 ± 0.6	1.0 ± 0.6	96 ± 18	95.0 ± 2.6
24h	F	3.6 ± 0.4	1.2 ± 0.3	95 ± 23	94.0 ± 3.6
	KF	2.4 ± 0.8	1.0 ± 0.4	96 ± 18	95.0 ± 2.6
48h	F	2.6 ± 1.4	1.2 ± 0.3	95 ± 23	94.0 ± 2.6
	KF	2.4 ± 0.6	1.3 ± 0.4	93 ± 18	95.0 ± 1.6

F: fentanyl and ondansetron; KF: small dose ketamine combined with fentanyl and ondansetron; VAS: visual analogue scale; MAP: mean arterial pressure; SpO₂: blood oxygen saturation. 1mmHg=0.133kPa

表3 术后镇痛期间不良反应比较
Table 3 Comparison of adverse reactions between 2 groups during PCIA after operation (n = 40)

Group	Nausea(n)	Vomiting(n)	Pruritus(n)	Urinary retention(n)	Mental symptom(n)	Adverse reaction rate(%)
K	12	3	2	1	0	44.0
KF	7	0	0	0	0	17.5*

F: fentanyl and ondansetron; KF: small dose ketamine combined with fentanyl and ondansetron; PCIA: patient controlled intravenous analgesia. Compared with F group, *P < 0.05

表4 术后各时间点血浆TNF-α和IL-1β的表达
Table 4 Expressions of TNF-α and IL-1β in different time points after operation (n = 40, ng/L, $\bar{x} \pm s$)

Postoperative time point	Group	TNF-α	IL-1β
2h	F	33.50 ± 4.67	2.48 ± 0.62
	KF	33.63 ± 5.62	2.52 ± 0.58
4h	F	35.20 ± 5.67	2.68 ± 0.52
	KF	34.06 ± 6.62	2.72 ± 0.48
12h	F	36.53 ± 10.67	3.84 ± 0.67
	KF	34.23 ± 11.22	2.26 ± 0.38*
24h	F	36.48 ± 12.67	4.08 ± 0.62
	KF	34.13 ± 11.29	2.55 ± 0.35*

F: fentanyl and ondansetron; KF: small dose ketamine combined with fentanyl and ondansetron; TNF-α: tumor necrosis factor-α; IL-1β: interleukin-1β. Compared with F group, *P < 0.05

3 讨 论

传统的术后芬太尼静脉持续镇痛存在诸如皮肤瘙痒、恶心呕吐、尿潴留等副作用, 如何减少阿片类药物术后镇痛的剂量是近年来相关领域的一个研究热点。本试验结果发现KF组与F组在术后4, 10, 24和48h各个时间点VAS镇痛、镇静评分、MAP、SpO₂差异均无统计学意义(P > 0.05), 提示KF组和F组一样都能为髋关节置换术后中老年患者提供较满意的术后镇痛效果, 并且不会对镇痛期间患者的呼吸、循环系统产生不良影响。同时, KF组较F组在术后4, 10, 24和48h各个时间点患者恶心、呕吐等不良反应发生率显著降低(P < 0.05), 提示通过复合小剂量氯胺酮来减少芬太尼的剂量可以显著减少阿片类药物所带来的皮肤瘙痒、恶心、呕吐等不

良反应。氯胺酮作为一种传统静脉麻醉药, 具有较强的镇静镇痛作用, 大剂量使用会产生幻觉、噩梦、惊厥等不良反应, 但小剂量使用则会减少这些不良反应^[5]。本试验中两组患者均未出现精神症状方面的不良反应, 也提示小剂量氯胺酮用于术后镇痛并不增加老年患者的药物精神反应。

在全髋关节置换术中及术后, 患者可能出现较严重的炎症反应。目前的研究普遍支持骨水泥颗粒以及创伤可诱导巨噬细胞中IL-1, IL-6, TNF-α等细胞因子的表达^[6]。TNF是一种多肽类细胞因子, 主要由巨噬/单核细胞生成, 是最早出现的细胞因子, 常与重症炎症反应相关, 可激活其他多种细胞因子和炎症介质, 共同产生特征性的级联反应, 放大炎症效应^[7]。IL-1在补体系统的刺激下由单核细胞产生, 是应激反应和代谢的重要调节因子, 可影响中性粒细胞黏附, 增加血管通透性, 降低循环阻力, 是体内主要的内源性致热源^[8]。已有研究表明, 氯胺酮具有抗炎、抗氧化应激的作用, 本试验结果发现, 与F组比较, KF组术后0和4h IL-1β的表达差异无统计学意义(P > 0.05), 术后12和24h IL-1β表达明显降低(P < 0.05); 与F组比较, KF组术后各时间点TNF-α的表达差异无统计学意义(P > 0.05)。以上结果提示小剂量氯胺酮复合芬太尼术后镇痛较单用芬太尼术后镇痛对髋关节置换手术患者血浆IL-1β的表达会产生影响, 但差异出现于4h之后, 这可能与炎症反应的自身规律、麻醉的消退时间以及麻醉本身可以抑制炎症因子的表达有关; 同时, 对

TNF- α 的表达组间未见差异,这可能与血浆TNF- α 浓度可受多种炎症因子的影响、缺乏特异性有关,另外,研究证实围术期血浆TNF- α 浓度的变化不如伤口局部浓度的变化显著^[9],所以以上结论有待于进一步通过后续研究来证实。

综上所述,小剂量氯胺酮复合芬太尼用于髋关节置换术患者术后镇痛,较传统的单用芬太尼术后静脉镇痛,能产生良好的镇痛效果,减少恶心、呕吐、皮肤瘙痒等不良反应,同时能抑制炎症因子IL-1 β 的表达,更有利于患者的康复。

【参考文献】

- [1] Reeves M, Lindholm DE, Myles PS, *et al.* Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a double-blinded, randomized controlled trial[J]. *Anesth Analg*, 2001, 93(1): 116-120.
- [2] Weinbrom AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine resistant pain[J]. *Anesth Analg*, 2003, 96(3): 789-795.
- [3] Guzmán-De La Garza FJ, Cámara-Lemarroy CR, Ballesteros-Elizondo RG, *et al.* Ketamine reduces

intestinal injury and inflammatory cell infiltration after ischemia/reperfusion in rats[J]. *Surg Today*, 2010, 40(11): 1055-1062.

- [4] 张凌云, 冷玉芳, 张国欣. 小剂量氯胺酮预处理对大鼠肠缺血再灌注损伤的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2008, 28(10): 928-931.
- [5] 丁冬, 屠伟峰. 氯胺酮抗伤害作用研究进展[J]. *广东医学*, 2007, 45(11): 1872-1874.
- [6] Hallab NJ, Cunningham BW, Jacobs JJ. Spinal implant debris-induced osteolysis[J]. *Spine*, 2003, 28(20): S125-138.
- [7] Cheng J, Imanishi H, Amuro Y, *et al.* NS-398, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, inhibited cell growth and induced cell cycle arrest in human hepatocellular carcinoma cell lines[J]. *Int J Cancer*, 2002, 99(5): 755-761.
- [8] 郭一闽, 王忱. 手术和术后镇痛对细胞因子的影响[J]. *临床医学*, 2008, 28(4): 104-107.
- [9] Wu FP, Sieteses C, von Blomberg BM, *et al.* Systemic and peritoneal inflammatory response after laparoscopy or conventional colon resection in cancer patients: a prospective, randomized trial[J]. *Dis Colon Rectum*, 2003, 46(2): 147-155.

(编辑:周宇红)

· 消 息 ·

论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广,促进医学事业的发展,《中华老年多器官疾病杂志》对符合下列条件的论文开设快速通道,优先发表:(1)国家、军队、省部级基金资助项目;(2)其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文;(3)相关领域各类最新指南解读。凡要求以“快速通道”发表的论文,作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。本刊对符合标准的稿件,可快速审核及刊用。

地址:100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话:010-66936756

网址: <http://www.mode301.cn>

E-mail: zhldqg@mode301.cn