

艾司氯胺酮对剖宫产患者疼痛及炎性反应的影响

董克军^{1,2}, 赵涛², 王立磊², 徐晓涵², 张念亮², 张华², 董河^{1*}

¹青岛大学附属医院麻醉科, 山东 青岛

²日照市人民医院麻醉科, 山东 日照

收稿日期: 2023年1月21日; 录用日期: 2023年2月16日; 发布日期: 2023年2月23日

摘要

目的: 艾司氯胺酮对剖宫产术患者疼痛及炎性反应的影响。方法: 选取本院60例择期初次行剖宫产的女性患者, 采用随机数字表法随机分为两组: 对照组(C组)和艾司氯胺酮组(K组)。于手术结束后6 h、手术结束后12 h、手术结束后24 h、手术结束后48 h四个时间点评价两组患者静息和咳嗽视觉模拟评分(VAS)。分别于入手术室麻醉前、手术结束时、手术结束后24 h、手术结束后48 h四个时间点检测皮质醇(Cor)、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。结果: 在术后12 h、术后24 h、术后48 h三个时间点中, 与C组患者比较, K组患者静息、咳嗽VAS均降低($P < 0.05$); 在手术结束时、术后24 h、术后48 h三个时间点中, 与C组患者比较, K组患者的皮质醇的血浆浓度均明显降低($P < 0.05$); 在手术结束时、术后24 h、术后48 h三个时间点中, 与C组患者比较, K组患者的IL-6、TNF- α 的血浆浓度均明显降低($P < 0.05$)。结论: 艾司氯胺酮可减轻剖宫产患者围术期疼痛和炎性反应。

关键词

艾司氯胺酮, 剖宫产, 炎性反应, 镇痛

Effect of Pain and Inflammatory Response in Patients Undergoing Cesarean Section with Esketamine

Kejun Dong^{1,2}, Tao Zhao², Lilei Wang², Xiaohan Xu², Nianliang Zhang², Hua Zhang², He Dong^{1*}

¹Department of Anesthesiology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 董克军, 赵涛, 王立磊, 徐晓涵, 张念亮, 张华, 董河. 艾司氯胺酮对剖宫产患者疼痛及炎性反应的影响[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2729-2735. DOI: 10.12677/acm.2023.132385

Abstract

Objective: To investigate the effects of pain and inflammatory response in patients undergoing cesarean section with esketamine. **Methods:** 60 patients undergoing cesarean section in our hospital were selected and randomly divided into the control group (group C) and the esketamine group (group K) using the random number table method. The visual analogue score (VAS) of resting and coughing of patients was evaluated at four time points: 6 h, 12 h, 24 h and 48 h after the operation. Cortisol (Cor), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF) were detected by ELISA at the anesthesia in the operating room, 24 h and 48 h after the operation. **Results:** Compared with group C, the patient coughing and resting VAS scores decreased at 12 h, 24 h, and 48 h after operation in group K ($P < 0.05$). Compared with group C, the Cor decreased in group K at the end, 24 h, 48 h after operation ($P < 0.05$). Compared with group C, the IL-6 and TNF- α decreased in group K at the end, 24 h, 48 h after operation ($P < 0.05$). **Conclusions:** Esketamine could relieve the pain and inflammatory response in patients undergoing cesarean section.

Keywords

Esketamine, Cesarean Section, Inflammatory Response, Analgesic

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

剖宫产手术患者创伤面积大、术后疼痛明显，引起激素水平变化大，导致产妇的应激和炎症反应增加[1] [2]。剖宫产术后及时进行有效镇痛，可减少因疼痛引起的过度应激，利于早期的母乳喂养及产妇的身体恢复[3] [4]。艾司氯胺酮是氯胺酮的异构体，应用于剖宫产麻醉，有效预防剖宫产患者疼痛和炎症反应，有利于产后恢复[5] [6]。本研究主要通过 VAS 评分、皮质醇、白介素 6 和肿瘤坏死因子 α 等指标评价艾司氯胺酮对剖宫产患者疼痛和炎症反应的影响。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

于 2022 年 10 月到 2022 年 11 月选取日照市人民医院择期初次行剖宫产 60 例患者，采用随机数字表法将患者随机分为两组：对照组(C 组， $n = 30$ 例)和艾司氯胺酮组(K 组， $n = 30$ 例)。本研究项目已获本院医学伦理委员会批准，所有患者术前均签署知情同意书。

2.2. 纳入和排除标准

纳入标准：年龄在 22~30 岁之间，美国麻醉医生协会(ASA)分级为 I-II 级，体重指数(BMI)在 24~30 kg/m^2 之间；宫内活体单胎，孕周：37~41 周。

排除标准: BMI < 24 或 BMI > 30; ASA 分级: III 级以上; 孕周 < 37 周或孕周 > 41 周; 对阿片类药物成瘾及耐药性者; 筛选期前 14 天内长期服用阿片类镇痛药、普通麻醉剂或其他中枢神经系统抑制剂患者; 有神经疾病、精神疾病或智力障碍不能正确描述自身感受或不能理解视觉模拟评分法(VAS), 不会使用患者静脉自控镇痛泵(PCIA)患者。

2.3. 研究方法

所有患者入室后均开放上肢静脉通路, 常规监测心电图、血压、心率、脉搏血氧饱和度。患者取左侧卧位, 于 L3-L4 间隙进行穿刺, 行腰硬联合麻醉。K 组患者于胎儿娩出后即刻静脉泵注艾司氯胺酮, 剂量为 0.5 mg/kg, 于 30 min 输注完毕(浓度 1 mg/mL), 术后自控静脉镇痛泵(PCIA), 配方为: 芬太尼 0.5 mg + 艾司氯胺酮 1 mg/kg + 地塞米松 10 mg, 加入生理盐水稀释至 100 mL。C 组于胎儿娩出后即刻静脉泵注生理盐水, 注射器及泵速设置同 K 组, 术后 PCIA, 配方为: 芬太尼 0.5 mg + 地塞米松 10 mg, 加入生理盐水稀释至 100 mL。

2.4. 研究指标

记录两组患者一般情况, 包括年龄、体质量指数、ASA 分级、手术时长、术中补液量。

分别在手术结束后第 6 小时、手术结束后第 12 小时、手术结束后第 24 小时、手术结束后第 48 小时四个时间点对患者进行访视, 在访视患者时评价患者静息及咳嗽视觉模拟量表(VAS)评分, 对两组患者术后镇痛效果进行评估。

分别于入手术室麻醉前、手术结束时、术后 24 h、术后 48 h 四个时间点抽取外周静脉血 3~5 ml, 利用 ELISA 检测皮质醇(Cor)、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的水平。

2.5. 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间正态分布数据比较采用成组 t 检验, 两组不同时间均数的比较采用重复测量设计的方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组患者一般情况比较

对 C 组和 K 组两组患者的一般情况(年龄、体质量指数、ASA 分级、手术时长、术中补液量)进行比较, 两组患者在年龄、性别、体重指数、ASA 分级差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

Table 1. Comparison of general conditions in two groups

表 1. 两组患者一般情况比较

指标	C 组	K 组	统计值	P 值
年龄(岁)	27.48 \pm 1.70	27.81 \pm 1.58	$t = 0.264$	0.792
体质量指数(BMI)	27.80 \pm 2.27	27.63 \pm 2.59	$t = -0.764$	0.448
ASA 分级 (I / II)	10/20	12/18	$\chi^2 = 0.287$	0.592
手术时长(min)	58.93 \pm 4.59	56.87 \pm 3.66	$t = 1.928$	0.059
术中补液量(ml)	960.00 \pm 152.22	976.67 \pm 156.87	$t = -0.418$	0.678

3.2. 两组患者静息、咳嗽 VAS 比较

对两组患者术后静息 VAS 评分重复测量设计方差分析发现, 时间点比较、组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。组间比较: 在术后 12 h、术后 24 h、术后 48 h 时间点, 与 C 组患者比较, K 组患者术后静息 VAS 评分均降低($P < 0.05$)。对两组患者术后咳嗽 VAS 评分重复测量设计方差分析发现, 时间点比较、组间比较、交互作用差异有统计学意义($P < 0.05$)。组间比较: 在术后 12 h、术后 24 h、术后 48 h 时间点, 与 C 组患者比较, K 组患者术后咳嗽 VAS 评分均降低($P < 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of resting and coughing visual analogue score in two groups

表 2. 两组患者静息、咳嗽 VAS 评分比较

指标	静息 VAS				咳嗽 VAS			
	C 组	K 组	F 值	P 值	C 组	K 组	F 值	P 值
术后 6 h	1.80 ± 0.61	1.73 ± 0.52	0.207	0.651	2.20 ± 0.55	2.16 ± 0.46	0.065	0.800
术后 12 h	2.73 ± 0.69	2.30 ± 0.60	6.670	0.012	4.16 ± 0.79	3.37 ± 0.61	19.112	<0.001
术后 24 h	3.23 ± 0.68	2.77 ± 0.63	7.660	0.008	4.60 ± 1.04	4.03 ± 0.76	5.800	0.019
术后 48 h	2.73 ± 0.69	2.27 ± 0.69	6.832	0.011	3.37 ± 0.72	2.97 ± 0.61	5.368	0.024
F 时间, P 时间	48.943, <0.001				267.907, <0.001			
F 组别, P 组别	38.813, <0.001				35.943, <0.001			
F 交互, P 交互	2.308, 0.077				11.102, <0.001			

3.3. 两组患者皮质醇比较

对两组患者 Cor 浓度重复测量设计方差分析发现, 时间点比较、组间比较、交互作用差异有统计学意义($P < 0.05$)。组间比较: 在手术结束时、术后 24 h、术后 48 h 时间点, 与 C 组患者比较, K 组患者 Cor 浓度均降低($P < 0.05$)。见表 3。

Table 3. Comparison of concentration of cortisol in two groups

表 3. 两组患者皮质醇(Cor)浓度比较

时间	C 组	K 组	F 值	P 值
入手术室麻醉前	318.18 ± 29.03	318.42 ± 26.53	0.001	0.974
手术结束时	459.79 ± 27.03	412.10 ± 28.25	44.464	<0.001
术后 24 h	411.66 ± 25.97	376.86 ± 25.87	27.020	<0.001
术后 48 h	359.29 ± 23.64	343.36 ± 22.70	7.087	0.010
F 时间, P 时间	505283.936, <0.001			
F 组别, P 组别	4987.665, <0.001			
F 交互, P 交互	21181.996, <0.001			

3.4. 两组患者 IL-6、TNF- α 比较

对两组患者 IL-6、TNF- α 浓度重复测量设计方差分析发现, 时间点比较、组间比较、交互作用差异有统计学意义($P < 0.05$)。组间比较: 在手术结束时、术后 24 h、术后 48 h 时间点, 与 C 组患者比较, K 组患者 IL-6、TNF- α 浓度均降低($P < 0.05$)。见表 4。

Table 4. Comparison of concentrations of IL-6 and TNF- α in two groups
表 4. 两组患者 IL-6、TNF- α 浓度比较

指标	IL-6				TNF- α			
	C 组	K 组	F 值	P 值	C 组	K 组	F 值	P 值
入手术室麻醉前	101.14 \pm 12.14	100.78 \pm 11.90	0.014	0.908	7.78 \pm 0.94	7.66 \pm 0.87	0.274	0.602
手术结束时	172.93 \pm 16.64	153.94 \pm 13.58	23.453	<0.001	23.97 \pm 2.24	17.51 \pm 1.63	163.278	<0.001
术后 24 h	143.72 \pm 13.85	134.30 \pm 10.37	8.888	0.004	17.00 \pm 1.71	12.88 \pm 1.36	106.326	<0.001
术后 48 h	125.21 \pm 12.33	115.68 \pm 11.03	9.960	0.003	11.66 \pm 1.61	9.50 \pm 1.28	32.984	<0.001
F 时间, P 时间	144206.981, <0.001				17388.714, <0.001			
F 组别, P 组别	986.197, <0.001				748.461, <0.001			
F 交互, P 交互	3043.421, <0.001				977.318, <0.001			

4. 讨论

剖宫产术后切口因素及子宫收缩可导致严重疼痛,对产后活动、母乳喂养和早期母婴关系造成不良影响[7]。产妇术后活动和疼痛呈负相关,术后疼痛越明显,术后的活动量减少,术后康复时间延长,增加住院时间和住院费用[8]。艾司氯胺酮是氯胺酮的异构体,具有强大的镇痛活性。本研究通过术中术后应用艾司氯胺酮,减轻剖宫产患者围术期疼痛和炎症反应,为临床中艾司氯胺酮用于剖宫产患者提供依据。

术后疼痛还可引起产妇交感神经兴奋,促进应激激素如糖皮质激素、血管紧张素、肾上腺素等释放,并对机体泌乳、宫缩和胃肠功能等产生负面影响,从而延缓产后机体恢复[9]。因此,安全有效的术后疼痛管理不仅有利于产妇身体功能的恢复,研究也发现,小剂量艾司氯胺酮用于剖宫产产妇术后镇痛,可使产妇获得更多积极效应[10]。严佳敏[11]等研究发现,联合艾司氯胺酮和舒芬太尼用于剖宫产有效缓解剖宫产术后疼痛。围术期的镇痛程度评分主要采用 VAS 评分, VAS 评分对患者术后主观的疼痛感觉进行量化。本研究发现,小剂量的艾司氯胺酮复合芬太尼组产妇静息和咳嗽 VAS 均较单纯应用芬太尼组产妇评分低,表明小剂量的艾司氯胺酮复合芬太尼对剖宫产产妇术后镇痛效果更好。

剖宫产手术由于手术刺激、疼痛刺激等影响,导致产妇发生应激反应,导致产妇体内激素发生变化。在应激反应中,激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质激素系统[12],引起血中肾上腺皮质激素皮质醇(Cor)水平升高,在应激反应中发挥重要作用[13]。本研究两组患者在术后 Cor 水平表达明显升高,说明手术刺激可导致应激反应增加肾上腺皮质激素分泌。与对照组患者在相同时间点比较,艾司氯胺酮组患者血清中 Cor 降低。说明艾司氯胺酮可有效降低伤害性刺激,使 Cor 释放减少,围术期应激反应减轻。

剖宫产手术创伤导致促炎因子和抑炎因子失衡,大量炎性递质持续释放,伤害性感受器在炎性递质的持续刺激下,神经递质及离子通道上的受体表达发生明显改变,进一步增加伤害性感受神经元对传入信号的敏感性,产生外周敏化,放大疼痛信号[14][15]。剖宫产的手术创伤可导致产后出现不同程度的全身炎症反应[16],炎症因子的分泌也可刺激患者主观疼痛感受加剧。有研究指出 TNF- α 等多种炎症因子的异常分泌可刺激疼痛传导,加重患者疼痛感受[17]。TNF- α 为早期炎症因子,机体受创后被释放入血,刺激中性粒细胞、单核巨噬细胞合成其他炎症因子,加重炎症反应,进而提高患者疼痛感。研究发现[18],TNF- α 的表达与疼痛的剧烈程度呈正比。本研究结果发现,产妇炎症因子 TNF- α 在围术期表达升高,与疼痛 VAS 评分呈正比。两组患者在术后 48 小时内血清 TNF- α 表达均较术前升高,与对照组患者在相同

时间点比较,艾司氯胺酮组的患者血清 TNF- α 降低,说明艾司氯胺酮可明显降低患者炎症因子 TNF- α 的表达。

IL-6 是由活化的单核细胞、T 淋巴细胞、巨噬细胞、内皮细胞等产生的多功能细胞因子,是急性期引起全身改变的主要炎性因子[19]。围术期患者疼痛增加,可引起患者的免疫力降低、术后并发症的发生率增加,主要在于疼痛可能引起炎症反应增强,炎性因子 IL-6 释放异常增多,患者全身细胞免疫应答机制将受到不同程度的抑制,抑炎反应和促炎反应失衡,导致术后住院时间延长和影响患者的术后快速康复[20]。本研究产妇血清 IL-6 表达明显升高。两组患者在术后 48 小时内血清 IL-6 表达均较术前升高,与对照组患者在相同时间点比较,艾司氯胺酮组产妇血清 IL-6 降低,说明艾司氯胺酮可明显降低患者炎症因子 IL-6 的表达。

本研究存在以下局限:① 未行多种剂量艾司氯胺酮的比较,在后期的研究中设置多种剂量比较;② 两组患者静脉泵中仅用芬太尼,后续研究可用非甾体类药物,观察其效果。

综上所述,艾司氯胺酮可减轻剖宫产产妇围术期疼痛和炎症反应。

基金项目

山东省医学会临床科研专项资金(YXH2021ZX031)。

参考文献

- [1] 罗肇孟. 舒芬太尼复合小剂量氯胺酮在剖宫产术后镇痛中的应用效果[J]. 广西医学, 2019, 41(14): 1774-1777.
- [2] 周小云. 舒芬太尼复合利多卡因硬膜外麻醉对剖宫产产妇血清 TNF- α 、IL-1、IL-6 水平的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(8): 20-22.
- [3] 牛富国, 李衍强, 张彦匣, 等. 氢吗啡酮对腰硬联合麻醉剖宫产术后镇痛效果、炎性因子、应激反应和免疫功能的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(6): 810-813.
- [4] 曲阳阳. 硬膜外自控镇痛对剖宫产产妇镇痛效果、应激反应及心理状态的影响[J]. 中国健康心理学杂志, 2021, 29(5): 670-674.
- [5] 毛花君. 剖宫产术中辅助小剂量氯胺酮和咪达唑仑对新生儿的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 2018, 50(1): 93-94.
- [6] 王宇, 崔宇, 唐莉, 等. 不同剂量氯胺酮在预防产科患者椎管内麻醉后寒战中的作用[J]. 四川医学, 2018, 39(7): 755-757.
- [7] Adeniji, A.O. and Atanda, O.O.A. (2013) Randomized Comparison of Effectiveness of Unimodal Opioid Analgesia with Multimodal Analgesia in Post-Cesarean Section Pain Management. *Journal of Pain Research*, **6**, 419-424. <https://doi.org/10.2147/JPR.S44819>
- [8] Sharpe, E.E., Booth, J.L., Houle, T.T., et al. (2019) Recovery of Physical Activity after Cesarean Delivery and Its Relationship with Pain. *Pain*, **160**, 2350-2357. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001628>
- [9] Ortner, C.M., Granot, M., Richebe, P., et al. (2013) Preoperative Scar Hyperalgesia Is Associated with Post-Operative Pain in Women Undergoing a Repeat Cesarean Delivery. *European Journal of Pain*, **17**, 111-123. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00171.x>
- [10] 郭杰, 杨春云, 田静. 小剂量艾司氯胺酮复合舒芬太尼用于剖宫产术后自控静脉镇痛的效果[J]. 中国医药, 2021, 16(12): 1859-1863.
- [11] 严佳敏, 刘先保. 联合应用艾司氯胺酮和舒芬太尼的剖宫产术后镇痛效果及抗抑郁作用[J]. 江苏医药, 2021, 47(11): 1132-1135, 1139.
- [12] 刘子嘉, 黄宇光. 术后慢性疼痛的危险因素及发病机制[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2013, 34(2): 163-166.
- [13] 王有全, 毛敏. 超声引导下前锯肌平面阻滞对乳腺癌根治术后疼痛及炎症氧化程度的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(14): 1375-1378.
- [14] 兰岭, 申乐, 黄宇光. 术后慢性疼痛相关炎症反应及炎症细胞因子研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2015, 37(6): 741-745.
- [15] Wang, H.T., Liu, W., Luo, A.L., et al. (2012) Prevalence and Risk Factors of Chronic Post-Thoracotomy Pain in Chinese Patients from Peking Union Medical College Hospital. *Chinese Medical Journal*, **125**, 3033-3038.

-
- [16] 王桃, 赵翠英, 田永凤. 不同麻醉方式对剖宫产产妇母脐血 IMA、IL-2 及 IL-6 水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(2): 218-221.
- [17] 李秋月, 许海玉, 杨洪军. 促炎因子 TNF- α , IL-1 β , IL-6 在神经病理性疼痛中的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(19): 3709-3712.
- [18] 刘改霞, 孙雨瑶, 陈子璐, 等. 炎性疼痛对小鼠外周组织炎症反应及 TNF- α 和 MCP-1 表达的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(1): 65-70
- [19] 高鹏, 毛立群, 王越, 等. IL-6/IL-6 受体与相关临床疾病的研究进展[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2012, 21(1): 821-824.
- [20] 邱凯莎, 黎霁云, 徐秀娟. 帕瑞昔布钠对腹腔镜下阑尾切除术患者术后疼痛及血清 β -内啡肽、HSP70、IL-6 水平的影响[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(2): 258-260.