

艾司氯胺酮联合帕瑞昔布钠对腹腔镜胃肠道恶性肿瘤根治术老年患者术后恢复质量的影响

林容木, 章 锐, 雷程雯, 何 鹏, 夏晓琼, 陶志国

(安徽医科大学附属巢湖医院麻醉科, 安徽 合肥 238000)

摘要:目的 探讨艾司氯胺酮联合帕瑞昔布钠对腹腔镜胃肠道恶性肿瘤根治术老年患者术后恢复质量的影响。方法 选择 2022 年 8 月-2023 年 2 月安徽医科大学附属巢湖医院择期行全麻下腹腔镜胃肠道恶性肿瘤根治术老年患者,采用随机数字表法将患者分为帕瑞昔布钠组(P 组, $n=31$)、艾司氯胺酮组(E 组, $n=31$)、帕瑞昔布钠联合艾司氯胺酮组(PE 组, $n=32$)。P 组麻醉诱导前 15 min 注射帕瑞昔布钠 40 mg;E 组麻醉诱导前注射艾司氯胺酮 0.25 mg/kg,麻醉维持期以 0.25 mg/(kg·h)的速度泵注至手术结束前 30 min;PE 组按照 P 组和 E 组的方法联合使用两种药物,三组术中采用丙泊酚和瑞芬太尼全凭静脉麻醉,术后均用舒芬太尼静脉镇痛泵。比较三组恢复质量[恢复质量评分量表(QoR-40)]、麻醉诱导前(T_0)、手术结束时(T_1)、术后 24 h(T_2)实验室指标[肾上腺素(N)、去甲肾上腺素(NE)、白介素(IL)-2、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]、手术时间、术中丙泊酚和瑞芬太尼用量、苏醒时间、拔管时间、术后首次排气时间、术后首次下床时间、术后 48 h 镇痛泵总按压次数、有效按压次数、补救镇痛例数、静息时和活动时 VAS 疼痛评分、术后不良反应发生情况。结果 PE 组术后 1、3、7 d 身体舒适度、情绪状态、疼痛评分及总评分均高于 P 组、E 组($P<0.05$),而三组自理能力、心理支持评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。三组 T_1 、 T_2 时血浆 N、NE、IL-6、TNF- α 含量高于 T_0 时、血浆 IL-2 含量低于 T_0 时,而 PE 组 T_1 、 T_2 时血浆 N、NE、IL-6、TNF- α 含量低于 P 组、E 组,IL-2 含量高于 P 组、E 组($P<0.05$)。PE 组术中丙泊酚、瑞芬太尼用量少于 P 组、E 组($P<0.05$),而三组手术时间、苏醒时间、拔管时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。PE 组术后首次下床时间、首次排气时间、镇痛泵总按压次数、有效按压次数低于 P 组、E 组($P<0.05$),而三组补救镇痛比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。PE 组术后 12、24、48 h 静息及运动 VAS 评分低于 P 组、E 组($P<0.05$)。三组术后 24 h 内恶心呕吐、嗜睡、呼吸抑制、低血压发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 在腹腔镜胃肠道恶性肿瘤根治术老年患者中,采用艾司氯胺酮联合帕瑞昔布钠可有效改善术后恢复质量,减轻围术期应激炎症反应,降低术后早期疼痛。

关键词:艾司氯胺酮;帕瑞昔布钠;胃肠道恶性肿瘤;术后恢复质量

中图分类号:R614.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.06.014

文章编号:1006-1959(2024)06-0084-07

Effect of Esketamine Combined with Parecoxib Sodium on Postoperative Recovery Quality in Elderly Patients Undergoing Laparoscopic Radical Resection of Gastrointestinal Malignant Tumor

LIN Rong-mu, ZHANG Rui, LEI Cheng-wen, HE Peng, XIA Xiao-qiong, TAO Zhi-guo

(Department of Anesthesiology, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei 238000, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of esketamine combined with parecoxib sodium on postoperative recovery quality in elderly patients undergoing laparoscopic radical resection of gastrointestinal malignant tumor. **Methods** From August 2022 to February 2023, elderly patients undergoing laparoscopic radical resection of gastrointestinal malignant tumor under general anesthesia in Chaohu Hospital of Anhui Medical University were selected. The patients were divided into parecoxib sodium group (group P, $n=31$), esketamine group (group E, $n=31$), parecoxib sodium combined with esketamine group (group PE, $n=32$) by random number table method. In group P, 40 mg parecoxib sodium was injected 15 min before anesthesia induction. In group E, 0.25 mg/kg of esketamine was injected before anesthesia induction, and the anesthesia was maintained at a speed of 0.25 mg/(kg·h) until 30 min before the end of surgery. The group PE was combined with two drugs according to the method of group P and group E. Propofol and remifentanyl were used for total intravenous anesthesia in the three groups, and sufentanil intravenous analgesia pump was used after operation. The quality of recovery [quality of recovery scale (QoR-40)], laboratory indexes [epinephrine (N), norepinephrine (NE), interleukin (IL)-2, IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α)] before anesthesia induction (T_0), at the end of operation (T_1) and 24 h after operation (T_2), operation time, dosage of propofol and remifentanyl during operation, recovery time, extubation time, first exhaust time after operation, first time to get out of bed after

基金项目:安徽医科大学校科研基金项目(编号:2019xkj164)

作者简介:林容木(1997.10-),男,广东汕头人,硕士研究生,住院医师,主要从事临床麻醉研究

通讯作者:陶志国(1978.11-),男,安徽合肥人,硕士,副主任医师,硕士生导师,主要从事临床麻醉研究

operation, total pressing times of analgesia pump 48 h after operation, effective pressing times, number of remedial analgesia cases, VAS pain scores at rest and during activity, and incidence of postoperative adverse reactions were compared among the three groups. **Results** The physical comfort score, emotional state score, pain score and total score of the group PE on the 1st, 3rd and 7th day after operation were higher than those of the group P and the group E ($P<0.05$). There was no significant difference in the scores of self-care ability and psychological support among the three groups ($P>0.05$). The contents of plasma N, NE, IL-6 and TNF- α at T_1 and T_2 in the three groups were higher than those at T_0 , and the content of plasma IL-2 was lower than that at T_0 , while the contents of plasma N, NE, IL-6 and TNF- α at T_1 and T_2 in the group PE were lower than those in the group P and the group E, and the content of IL-2 was higher than that in the group P and the group E ($P<0.05$). The dosage of propofol and remifentanyl in group PE was less than that in group P and group E ($P<0.05$), but there was no significant difference in operation time, recovery time and extubation time among the three groups ($P>0.05$). The first time of getting out of bed, the first time of exhaust, the total number of pressing times of analgesic pump and the number of effective pressing times in group PE were lower than those in group P and group E ($P<0.05$), but there was no significant difference in the proportion of remedial analgesia among the three groups ($P>0.05$). The resting and exercise VAS scores of group PE at 12, 24 and 48 h after operation were lower than those of group P and group E ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of nausea and vomiting, drowsiness, respiratory depression and hypotension within 24 h after operation among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** In elderly patients undergoing laparoscopic radical resection of gastrointestinal malignant tumor, esketamine combined with parecoxib sodium can effectively improve the quality of postoperative recovery, reduce perioperative stress inflammatory response and early postoperative pain.

Key words: Esketamine; Parecoxib sodium; Gastrointestinal malignant tumor; Postoperative recovery quality

近年来,胃癌和结直肠癌发病率和死亡率位居我国恶性肿瘤发病率与死亡率的前 5 位^[1]。腹腔镜胃肠道恶性肿瘤根治术由于切口小、出血少、术后恢复快等优点,已成为临床常见手术治疗方式之一^[2]。但此类手术破坏了胃肠道的生理解剖和腹腔植物神经系统,容易引发机体强烈的应激炎症反应,诱发术后疼痛、免疫抑制等并发症,不利于患者术后早期康复^[3]。另外,此类手术以老年患者居多,随着年龄的持续增长,老年人可能经历身体功能逐渐衰退、基础健康状况差、手术耐受性低,易产生应激反应,会增加谵妄、肠道功能恢复减慢等不良事件的发生风险^[4,5]。因此,选择合适的麻醉药物减轻胃肠道肿瘤老年患者围术期应激炎症反应,符合快速康复外科理念的同时也有助于改善治疗结局。艾司氯胺酮是氯胺酮的 S-对映异构体,其与 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的亲和力强于传统的氯胺酮,具有更强的镇痛作用、更高的清除率,可应用于围术期疼痛管理的治疗^[6]。帕瑞昔布钠是选择性 COX-2 抑制剂,具有抗炎镇痛、保护机体器官等作用,是临床上广泛应用、安全性高的抗炎药和镇痛药^[7]。艾司氯胺酮和帕瑞昔布钠在减轻围术期应激炎症反应中均具有一定效果,然而两种药物在老年患者腹腔镜胃肠道肿瘤根治术中联合使用以及其对术后恢复质量的影响尚不清楚。本研究旨在探讨艾司氯胺酮联合帕瑞昔布钠对腹腔镜胃肠道恶性肿瘤根治术老年患者应激炎症反应和术后恢复质量的影响,以期为

临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 8 月–2023 年 2 月安徽医科大学附属巢湖医院择期行全麻下腹腔镜胃肠道恶性肿瘤根治术老年患者。纳入标准:性别不限;年龄 ≥ 60 岁;BMI 18.5~25.0 kg/m²;ASA I~III 级。排除标准:严重心血管疾病;氯胺酮、NSAIDs 过敏史;出凝血功能异常;患有精神疾病无法合作;严重的肝、肾功能障碍。剔除标准:腔镜手术改为经腹;局麻药过敏;术后转入重症监护室;随访缺失或死亡。本研究样本量根据预试验结果进行计算,采用 PASS14.0 软件,选择 Tukey-Kramer 的多组间比较模式($\beta=0.1, \alpha=0.05$),假设术后第 3 天 QoR-40 量表评分差异最小为 10,标准差为 7,计算得出每组需 29 例患者,考虑 10%的失访率,本研究计划纳入患者 96 例。采用随机数字表法将患者分为帕瑞昔布钠组(P 组)、艾司氯胺酮组(E 组)及帕瑞昔布钠联合艾司氯胺酮组(PE 组),每组 32 例。共纳入患者 96 例,剔除 2 例,包括 P 组 1 例(改变手术方式),E 组 1 例(术后转入 ICU),最终纳入分析共 94 例。三组性别、年龄、身高、体重、BMI、ASA 分级、手术种类(胃/结直肠)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可对比,见表 1。本研究已获医院伦理委员会批准(KYXM-202210-018),并在中国临床试验注册中心注册(ChiCTR2200066169),患者或家属签署知情同意书。

表 1 三组一般情况比较($n, \bar{x} \pm s$)

组别	n	男/女	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	ASAⅡ/Ⅲ级	胃癌根治术/结直肠癌根治术
P 组	31	14/17	72.19±5.03	23.35±2.08	5/19/7	6/25
E 组	31	15/16	71.65±3.79	22.90±2.57	4/21/6	8/23
PE 组	32	17/15	71.97±4.50	22.73±2.45	6/20/6	6/26

1.2 方法 P 组麻醉诱导前 15 min 注射帕瑞昔布钠 40 mg;E 组麻醉诱导前注射艾司氯胺酮 0.25 mg/kg, 麻醉维持期以 0.25 mg/(kg·h)的速度泵注至手术结束前 30 min;PE 组按照 P 组和 E 组的方法联合使用两种药物。所有患者术前常规禁食 6 h,禁饮 2 h。入室后常规面罩吸氧,监测 BP、SpO₂、ECG 和 BIS,开放外周静脉通路,局麻下行桡动脉穿刺置管监测有创动脉血压。术前静脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠(重庆华邦制药有限公司,国药准字 H20143136,规格:40 mg)40 mg。麻醉诱导:依次静脉注射依托咪酯(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字 H20020511,规格:10 ml:20 mg)0.3 mg/kg、舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字 H20054171,规格:1 ml:50 μg)0.3 μg/kg 和苯磺顺阿曲库铵(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20060869,规格:10 mg)0.2 mg/kg,待患者意识消失与肌松完全、BIS 为 45~60 时行可视喉镜下经口气管插管,确认气管插管成功后采用容量控制通气模式行机械通气,呼吸参数设置:氧流量 2 L/min,FiO₂ 50%,VT 6~8 ml/kg,RR 12~16 次/min,I:E=1:2,维持 P_{ET}CO₂ 35~45 mmHg。气管插管后由同一麻醉科医师行超声引导下双侧腹横肌平面阻滞,左右两侧各注射 0.5%罗哌卡因(瑞典 AstraZeneca AB 公司,进口药品注册证号 H20140763,规格:10 ml:100 mg)20 ml。麻醉维持:血浆靶控浓度丙泊酚(西安力邦制药有限公司,国药准字 H20123318,规格:50 ml:1.0 g)1.5~3.0 μg/ml、瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字 H20030197,规格:1 mg)1.0~3.0 ng/ml,维持 MAP 和 HR 波动幅度在基础值 20%以内,BIS 维持在 40~60,间断追加苯磺顺阿曲库铵维持肌松。缝皮前所有患者静脉注射舒芬太尼 0.15 μg/kg、阿扎司琼(南京正大天晴制药有限公司,国药准字 H20113055,规格:2 ml:10 mg)10 mg。缝皮结束时停止输注丙泊酚与瑞芬太尼。患者自主呼吸满意、意识恢复后拔除气管导管。拔管即刻连接静脉镇痛泵行 PCIA,镇痛泵药液配方为舒芬太尼

2.0 μg/kg、阿扎司琼 10 mg 加生理盐水稀释至 100 ml,负荷剂量 2 ml,2 ml/h 持续静注,单次剂量 2 ml,极量 15 ml,锁定时间 15 min。若术后 48 h 内患者 VAS 评分≥4 分,静脉注射曲马多(上海旭东海普药业有限公司,国药准字 H20023785,规格:2 ml:100 mg)50 mg 补救镇痛。

1.3 观察指标 ①比较三组术前 1 天、术后第 1、3、7 天 QoR-40 量表评分:量表包括身体舒适度 12 项,情绪状态 9 项,自理能力 5 项,心理支持 7 项,疼痛 7 项,共 40 小项,每一小项评分范围为 1~5 分,QoR-40 总分范围为 40~200 分,分数越高提示恢复质量越好。同一位麻醉科医师于术前 1 天、术后 1、3、7 天随访时指导患者完成 QoR-40 量表自我评估并记录评分;②比较三组麻醉诱导前(T₀)、手术结束时(T₁)、术后 24 h(T₂)实验室指标:采集肘静脉血 3 ml,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆 N、NE、IL-2、IL-6、TNF-α 含量,相关试剂盒由江莱生物科技有限公司提供;③比较三组手术时间、麻醉时间、术中丙泊酚和瑞芬太尼用量、苏醒时间和拔管时间;④比较三组术后首次排气时间、术后首次下床时间、术后 48 h 内镇痛泵总按压次数、有效按压次数、补救镇痛例数;⑤比较三组术后 4、12、24、48 h 的静息时和活动时 VAS 疼痛评分:对患者主观疼痛感觉进行量化评分,范围为 0~10 分,0 分为无痛,1~3 分为轻度疼痛,4~6 分为中度疼痛,7~10 分为重度疼痛;⑥比较三组术后 24 h 恶心呕吐、嗜睡、呼吸抑制(SpO₂<90%)、低血压(MAP<60 mmHg)的不良反应发生率。

1.4 统计学方法 采用统计学软件 SPSS 21.0 进行数据分析,正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用重复测量方差分析;非正态分布的计量资料以中位数(M)和四分位数间距(IQR)表示,采用独立样本非参数检验。计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组不同时点 QoR-40 量表评分比较 PE 组术后第 1、3、7 天身体舒适度、情绪状态、疼痛评分及总评分均高于 P 组、E 组 ($P<0.05$), 而三组自理能力、心理支持评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

2.2 三组不同时点血浆 N、NE、IL-2、IL-6、TNF- α 含量比较 三组 T_1 、 T_2 时血浆 N、NE、IL-6、TNF- α 含量高于 T_0 时、血浆 IL-2 含量低于 T_0 时, 而 PE 组 T_1 、 T_2 时血浆 N、NE、IL-6、TNF- α 含量低于 P 组、E 组, IL-2 含量高于 P 组、E 组 ($P<0.05$), 见表 3。

表 2 三组不同时点 QoR-40 量表评分比较($\bar{x}\pm s$, 分)

指标	组别	<i>n</i>	术前 1 天	术后第 1 天	术后第 3 天	术后第 7 天
身体舒适度	P 组	31	55.71 \pm 1.73	36.61 \pm 3.14	44.94 \pm 2.43	48.71 \pm 2.02
	E 组	31	55.58 \pm 1.87	37.23 \pm 3.29	45.19 \pm 2.46	49.00 \pm 2.32
	PE 组	32	55.53 \pm 1.54	40.03 \pm 2.83 ^a	47.59 \pm 2.92 ^a	51.38 \pm 2.45 ^a
情绪状态	P 组	31	41.61 \pm 1.71	32.35 \pm 2.43	34.39 \pm 2.39	38.13 \pm 2.84
	E 组	31	42.10 \pm 1.66	32.94 \pm 2.78	35.06 \pm 2.56	38.68 \pm 2.37
	PE 组	32	41.28 \pm 1.57	36.16 \pm 2.55 ^a	38.50 \pm 2.73 ^a	41.84 \pm 2.51 ^a
自理能力	P 组	31	24.32 \pm 0.65	12.68 \pm 1.72	19.39 \pm 1.38	23.23 \pm 0.76
	E 组	31	24.55 \pm 0.72	12.77 \pm 1.94	19.42 \pm 1.36	23.06 \pm 0.72
	PE 组	32	24.34 \pm 0.60	13.53 \pm 1.54	19.19 \pm 1.33	23.38 \pm 0.79
心理支持	P 组	31	34.45 \pm 0.67	25.10 \pm 2.13	28.48 \pm 1.78	32.48 \pm 2.15
	E 组	31	34.39 \pm 0.55	25.39 \pm 1.56	28.35 \pm 1.85	32.84 \pm 2.55
	PE 组	32	34.41 \pm 0.61	24.88 \pm 2.07	28.78 \pm 1.97	33.16 \pm 2.18
疼痛	P 组	31	33.74 \pm 0.93	14.77 \pm 2.29	25.48 \pm 1.78	28.65 \pm 1.35
	E 组	31	33.58 \pm 0.99	15.19 \pm 2.46	25.84 \pm 1.57	29.23 \pm 1.45
	PE 组	32	33.72 \pm 0.92	19.53 \pm 3.03 ^a	27.63 \pm 1.93 ^a	31.06 \pm 1.45 ^a
总评分	P 组	31	189.84 \pm 3.21	121.52 \pm 6.59	152.68 \pm 5.08	171.19 \pm 4.15
	E 组	31	190.19 \pm 2.85	123.52 \pm 5.48	153.87 \pm 4.97	172.81 \pm 4.70
	PE 组	32	189.28 \pm 2.23	134.13 \pm 5.74 ^a	161.69 \pm 4.16 ^a	180.81 \pm 3.54 ^a

注: 与 P 组、E 组比较, ^a $P<0.05$

表 3 三组不同时点血浆 N、NE、IL-2、IL-6、TNF- α 含量比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	<i>n</i>	T_0	T_1	T_2
N(ng/ml)	P 组	31	33.35 \pm 5.44	49.70 \pm 7.75 ^a	42.35 \pm 5.24 ^a
	E 组	31	31.78 \pm 4.93	47.56 \pm 7.14 ^a	42.23 \pm 6.47 ^a
	PE 组	32	32.73 \pm 5.11	40.37 \pm 7.35 ^{ab}	36.44 \pm 6.14 ^{ab}
NE(ng/ml)	P 组	31	134.14 \pm 28.46	214.18 \pm 30.65 ^a	172.16 \pm 24.72 ^a
	E 组	31	131.11 \pm 25.46	205.44 \pm 32.00 ^a	167.92 \pm 22.29 ^a
	PE 组	32	134.21 \pm 26.40	182.10 \pm 31.26 ^{ab}	151.62 \pm 19.14 ^{ab}
IL-2(pg/ml)	P 组	31	25.30 \pm 3.49	11.49 \pm 2.42 ^a	15.85 \pm 3.14 ^a
	E 组	31	24.84 \pm 3.21	12.31 \pm 2.69 ^a	16.15 \pm 3.02 ^a
	PE 组	32	25.33 \pm 3.20	14.95 \pm 2.46 ^{ab}	19.05 \pm 3.04 ^{ab}
IL-6(pg/ml)	P 组	31	54.21 \pm 7.49	122.23 \pm 9.65 ^a	99.13 \pm 8.42 ^a
	E 组	31	55.90 \pm 7.07	115.53 \pm 9.39 ^a	95.21 \pm 7.71 ^a
	PE 组	32	53.17 \pm 7.12	104.19 \pm 8.98 ^{ab}	86.57 \pm 8.71 ^{ab}
TNF- α (ng/L)	P 组	31	13.48 \pm 2.21	29.41 \pm 2.62 ^a	22.72 \pm 2.62 ^a
	E 组	31	13.39 \pm 2.04	27.01 \pm 3.33 ^a	21.61 \pm 2.67 ^a
	PE 组	32	14.02 \pm 2.11	22.51 \pm 2.94 ^{ab}	18.97 \pm 2.42 ^{ab}

注: 与 T_0 时比较, ^a $P<0.05$; 与 P 组、E 组比较, ^b $P<0.05$

2.3 三组手术时间、麻醉药物、苏醒时间、拔管时间比较 PE 组术中丙泊酚、瑞芬太尼用量少于 P 组、E 组 ($P<0.05$), 而三组手术时间、苏醒时间、拔管时间比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

2.4 三组术后恢复情况及镇痛情况比较 PE 组术后首次下床时间、首次排气时间、镇痛泵总按压次数、有效按压次数低于 P 组、E 组 ($P<0.05$), 而三组补救镇痛比例比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见

表 5。

2.5 三组术后不同时点 VAS 评分比较 PE 组术后 12、24、48 h 静息及运动 VAS 评分低于 P 组、E 组 ($P<0.05$), 见表 6。

2.6 三组术后 24 h 内不良反应发生率比较 三组术后 24 h 内恶心呕吐、嗜睡、呼吸抑制、低血压发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 7。

表 4 三组手术时间、麻醉药物、苏醒时间和拔管时间比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	手术时间(min)	丙泊酚(mg)	瑞芬太尼(μ g)	苏醒时间(min)	拔管时间(min)
P 组	31	205.10 \pm 16.95	1043.31 \pm 50.56	1154.33 \pm 171.89	11.03 \pm 3.23	14.35 \pm 3.42
E 组	31	210.23 \pm 23.45	996.32 \pm 44.60	1077.71 \pm 160.17	10.77 \pm 2.95	13.29 \pm 3.67
PE 组	32	212.47 \pm 23.05	951.74 \pm 35.44 ^a	922.86 \pm 115.64 ^a	10.03 \pm 2.92	12.66 \pm 3.38

注:与 P 组、E 组比较,^a $P<0.05$

表 5 三组术后恢复情况及镇痛情况的比较 [$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

组别	n	下床时间(h)	排气时间(h)	镇痛泵总按压次数(次)	镇痛泵有效按压次数(次)	补救镇痛
P 组	31	32.48 \pm 5.69	38.39 \pm 6.04	12.39 \pm 3.84	10.55 \pm 3.26	4(12.90)
E 组	31	31.71 \pm 5.30	36.26 \pm 6.67	10.74 \pm 3.31	9.16 \pm 2.45	3(9.68)
PE 组	32	28.75 \pm 4.71 ^a	32.63 \pm 5.56 ^a	8.34 \pm 2.58 ^a	6.72 \pm 2.34 ^a	2(6.25)

注:与 P 组、E 组比较,^a $P<0.05$

表 6 三组术后不同时点 VAS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

VAS 评分	组别	n	术后 4 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
静息	P 组	31	3.00 \pm 0.63	2.23 \pm 0.49	1.74 \pm 0.51	1.26 \pm 0.44
	E 组	31	2.84 \pm 0.63	2.10 \pm 0.47	1.58 \pm 0.50	1.13 \pm 0.42
	PE 组	32	2.66 \pm 0.60	1.47 \pm 0.50 ^a	1.06 \pm 0.43 ^a	0.72 \pm 0.45 ^a
活动 (咳嗽)	P 组	31	3.23 \pm 0.56	2.68 \pm 0.54	2.16 \pm 0.58	1.68 \pm 0.47
	E 组	31	3.03 \pm 0.65	2.61 \pm 0.49	2.03 \pm 0.48	1.48 \pm 0.50
	PE 组	32	2.91 \pm 0.64	2.19 \pm 0.59 ^a	1.44 \pm 0.50 ^a	1.03 \pm 0.47 ^a

注:与 P 组、E 组比较,^a $P<0.05$

表 7 三组术后 24 h 内不良反应发生率比较 [$n(\%)$]

组别	n	恶心呕吐	嗜睡	呼吸抑制	低血压
P 组	31	3(9.68)	0	0	1(3.23)
E 组	31	1(3.23)	1(3.23)	1(3.23)	0
PE 组	32	1(3.13)	0	1(3.13)	0

3 讨论

随着社会老龄化的加快以及饮食结构的变化, 我国老年患者胃肠道肿瘤发病率始终高居不下。老年患者常合并高血压、糖尿病等多种慢性疾病, 应激反应更强, 手术和麻醉的要求更高, 围术期并发症更

易发生。多项研究表明^[8-10], 围术期过重的应激炎症反应和疼痛反应严重影响老年患者的术后转归。因此, 选择合适且完善的麻醉药物, 减轻应激炎症反应的同时保证镇痛效果, 提高老年患者恢复质量成为麻醉医师重点关注的问题。艾司氯胺酮、帕瑞昔布钠均是常规麻醉药物, 临床应用广泛。本研究结果表明, 相比于单纯用药, 艾司氯胺酮联合帕瑞昔布钠可减轻应激炎症反应和术后疼痛反应, 有效改善术后恢复质量。

QoR-40 量表具有全面性、有效性和精确性等特点, 目前广泛应用于不同手术和麻醉术后恢复情

况的评估^[11]。研究表明^[8],结肠癌根治术中使用小剂量艾司氯胺酮,可提供良好的镇痛效果,改善术后情绪状态,有助于早期康复。艾司氯胺酮静脉注射 30 s 内起效,作用持续 30~45 min,且其使用剂量与手术刺激的强弱以及术中是否持续泵注有关^[12],故本研究艾司氯胺酮亚麻醉剂量为负荷剂量为 0.25 mg/kg,维持剂量为 0.25 mg/(kg·h)。刘琳等^[7]在胃癌根治术中观察到,基于 ERAS 策略帕瑞昔布钠的使用可有效减轻术后疼痛和炎症反应,促进术后恢复且不增加并发症的发生。帕瑞昔布钠静脉注射 7~13 min 起效,消除半衰期为 8 h,其镇痛作用维持时间可达 12 h,但其对切口痛等锐痛的镇痛有封顶效应^[13]。故本研究在诱导前 15 min 使用帕瑞昔布钠 40 mg,结果显示采用艾司氯胺酮联合帕瑞昔布钠老年患者术后 1、3、7 天 QoR-40 量表中身体舒适度、情绪状态、疼痛评分及总评分高于单纯用药患者,提示联合用药可改善老年患者术后恢复质量,促进更快恢复正常生活。其可能原因是艾司氯胺酮联合帕瑞昔布钠可降低机体的应激炎症反应,减轻术后疼痛,从而提高 QoR-40 量表中情绪状态、身体舒适度、疼痛等方面的评分。

患者自身(紧张焦虑恐惧情绪)、手术操作(术中牵拉、内脏探查)、麻醉操作(气管插管、术后拔管)均可激活蓝斑-交感神经-肾上腺髓质系统和下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统,导致患者出现应激反应。应激反应可引发机体激素和代谢发生变化,导致血压升高、心率增快、代谢增强,以及心脏负荷及营养负担加重^[14]。围术期应激反应影响术后恢复质量,有效缓解应激反应意味着更好的恢复质量。目前,血浆 N、NE 是反映应激反应的主要指标^[15,16]。本研究中三组 T₁、T₂ 时血浆 N、NE 含量较 T₀ 时均升高,表明切口创伤、腹膜刺激、胃肠道牵拉诱发机体产生明显的应激反应。本研究结果表明,艾司氯胺酮联合帕瑞昔布钠可减少 T₁、T₂ 时血浆 N、NE 含量。考虑一方面艾司氯胺酮抑制杏仁体、海马以及下丘脑等重要结构中 NMDA 受体以及机体其他离子通道,有效调节机体脊髓神经元多突触传导过程,减少中枢敏化,有效控制疼痛,最终改善应激反应^[8,17]。另一方面,帕瑞昔布钠可有效减少外周组织和中枢前列腺素的合成,减少炎症因子对伤害性神经纤维和中枢神经系统的刺激和兴奋作用,显著提高疼痛阈值,避免中枢和外周疼痛敏化,提高机体抗应激能力^[4,10]。

应激反应可刺激细胞因子的释放,而手术创伤本身也可直接刺激各种细胞因子释放。维持促炎和抗炎因子之间的平衡,对机体免疫反应至关重要,过重的炎症反应不利于老年患者的术后转归和长期生存^[18]。血 IL-2、IL-6、TNF- α 是应激反应中与免疫和炎症反应相关的敏感指标。本研究结果表明,艾司氯胺酮联合帕瑞昔布钠可减少老年患者 T₁、T₂ 时 IL-6、TNF- α 升高幅度和 IL-2 降低幅度,提示艾司氯胺酮联合帕瑞昔布钠可有效抑制促炎因子释放,有助于维持炎症因子平衡。考虑可能是艾司氯胺酮和帕瑞昔布钠分别通过不同的作用机制发挥抗炎作用,即艾司氯胺酮抑制氧自由基刺激的炎症细胞的释放,帕瑞昔布钠阻断 COX-2/PGE2 途径以及抑制 NLRP3、TLR4 等多种炎症相关信号通路激活^[19],因此联合用药时可发挥附加抗炎作用,进一步减轻炎症反应。

炎症反应是导致胃肠道肿瘤患者术后疼痛的潜在原因,而术后疼痛剧烈一定程度上诱导炎症因子瀑布式表达,两者之间存在恶性循环,疼痛减轻与围术期炎症反应的抑制相关^[20]。有专家共识指出^[21],老年患者人群的特殊性,并鉴于其围术期疼痛管理的复杂性推荐多模式低阿片镇痛策略。本研究中三组患者术后 4 h 静息和运动时 VAS 评分无差异,可能与诱导后行 TAP 阻滞以及术毕时注射舒芬太尼已经发挥了很好的镇痛作用,掩盖了联合用药的镇痛优势相关。本研究结果显示,艾司氯胺酮联合帕瑞昔布钠的老年患者术后 12、24、48 h 静息和活动时 VAS 评分、镇痛泵总按压次数、有效按压次数降低,提示艾司氯胺酮联合帕瑞昔布钠具有一定的镇痛作用,二者联合使用的镇痛作用不完全受药理作用时间制约,停止输注后镇痛作用可持续一段时间,考虑可能是本研究中采取麻醉前给予帕瑞昔布钠和艾司氯胺酮,通过减轻中枢和外周敏化,从而发挥预防性镇痛作用^[8,10];二者联合使用作用于不同时相的抗炎作用,有助于提高镇痛效果。此外,联合用药的老年患者术中丙泊酚、瑞芬太尼的用量明显减少,考虑阿片类药物节约的原因可能是 NMDA 受体与阿片受体之间相互作用结果;抑制 COX-2 的活性,减轻前列腺素相关反应^[7,17]。

本研究结果显示,三组术后 24 h 内不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而 PE 组术后首次下床时间、首次排气时间短于 P 组、E 组($P<$

0.05),表明艾司氯胺酮联合帕瑞昔布钠可以有效促进老年患者术后胃肠道功能的恢复,同时又不增加不良反应的发生几率,可能与联合用药发挥双重抗炎作用和节约阿片类药物有关^[22]。本研究也存在一定的局限性。首先,本研究未对艾司氯胺酮、帕瑞昔布钠的不同剂量进行对比,使用的用药剂量和时机并非最佳选择。其次,既往研究表明^[8,12],艾司氯胺酮可能增加幻觉、谵妄等精神类不良反应发生几率。本研究中艾司氯胺酮的使用剂量对精神类不良反应的影响尚未明确。另外,本研究术后随访时间较短,无法确定联合用药对老年患者术后长期预后的影响。未来应在进行更大样本、更长随访周期的探索时,深入探究联合用药的最佳配伍剂量和最佳时机以及艾司氯胺酮剂量依赖性的精神系统不良反应,以期老年患者提供更为安全有效的术后转归。

综上所述,在腹腔镜胃肠道恶性肿瘤根治术老年患者中,采用艾司氯胺酮联合帕瑞昔布钠可以有效改善术后恢复质量,减轻围术期应激炎症反应,降低术后早期疼痛。

参考文献:

- [1] Wang YQ, Li HZ, Gong WW, et al. Cancer incidence and mortality in Zhejiang Province, Southeast China, 2016: a population-based study[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(16): 1959–1966.
- [2] Itatani Y, Kawada K, Sakai Y. Treatment of Elderly Patients with Colorectal Cancer[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 2176056.
- [3] Liu R, Qin H, Wang M, et al. Transversus abdominis plane block with general anesthesia blunts the perioperative stress response in patients undergoing radical gastrectomy[J]. BMC Anesthesiol, 2019, 19(1): 205.
- [4] 孙倩, 张婷. 不同时间点应用帕瑞昔布钠超前镇痛对胃癌根治术老年患者术后镇痛的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15(11): 1885–1887.
- [5] 朱越, 王昊, 吴巧玲. 亚麻醉剂量艾司氯胺酮对腹腔镜胃癌根治术老年患者局部脑氧饱和度及苏醒质量的影响[J]. 江苏医药, 2023, 49(11): 1157–1160.
- [6] 何金华, 张焕焕, 刘妹女, 等. 小剂量艾司氯胺酮对腹腔镜胃肠道肿瘤根治术老年衰弱患者术后谵妄的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2022, 42(7): 827–830.
- [7] 刘琳, 柴小青, 谢言虎, 等. 加速康复外科策略中使用帕瑞昔布钠对胃癌根治术患者术后恢复的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(11): 1045–1049.
- [8] 孔鹏, 王德伟, 梁映霞, 等. 艾司氯胺酮超前镇痛和自控镇痛联合应用于腹腔镜结直肠癌根治术患者的术后镇痛效果以及早期康复效果研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(1): 146–151.
- [9] 陈蔚, 陈俊杰, 孔建辉. 腹横肌平面阻滞联合氢吗啡酮对腹腔镜结直肠癌手术患者应激反应及术后镇痛的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(10): 1025–1030.
- [10] Zheng J, Feng Z, Zhu J. Effect of preintravenous injection of parecoxib, combined with transversus abdominis plane block in strategy of enhanced recovery after radical resection of colorectal cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(7): 1583–1588.
- [11] Chen Y, Wang J, Liu S, et al. Development and Validation of the Chinese Version of the Quality of Recovery–40 Questionnaire[J]. Ther Clin Risk Manag, 2020, 16: 1165–1173.
- [12] 刘丝濛, 岳云. 右氯胺酮的药理学特点和临床应用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2016, 37(1): 62–66, 71.
- [13] Stamer UM, Erlenwein J, Freys SM, et al. Perioperative analgesia with nonopioid analgesics: Joint interdisciplinary consensus-based recommendations of the German Pain Society, the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine and the German Society of Surgery[J]. Chirurg, 2021, 92(7): 647–663.
- [14] Carli F. Physiologic considerations of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs: implications of the stress response[J]. Can J Anaesth, 2015, 62(2): 110–119.
- [15] 陈高瀚, 金冬春. 腹腔镜根治术对老年结直肠癌患者应激反应、炎症反应和细胞免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(6): 1177–1180.
- [16] Jung YH, Jang JH, Lee D, et al. Relationships Between Catecholamine Levels and Stress or Intelligence[J]. Neurochem Res, 2019, 44(5): 1192–1200.
- [17] 解飞, 杜佳楠, 徐夏. 艾司氯胺酮联合舒芬太尼对腹腔镜结直肠癌根治术后镇痛效果及血流动力学的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(2): 19–24.
- [18] Lv AQ, Huang LC, Lao WL, et al. Effects of different depth of anesthesia on perioperative inflammatory reaction and hospital outcomes in elderly patients undergoing laparoscopic radical gastrectomy[J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22(1): 328.
- [19] Liu G, Ma Y, Chen Y, et al. Effects of parecoxib after pancreaticoduodenectomy: A single center randomized controlled trial[J]. Int J Surg, 2021, 90: 105962.
- [20] Hsing CH, Wang JJ. Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration[J]. Acta Anaesthesiol Taiwan, 2015, 53(1): 23–28.
- [21] 中华医学会麻醉学分会老年人麻醉与围术期管理学组, 中华医学会麻醉学分会疼痛学组. 国家老年疾病临床医学研究中心, 国家老年麻醉联盟. 老年患者围手术期多模式镇痛低阿片方案中国专家共识(2021版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(3): 170–184.
- [22] Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting[J]. Anesth Analg, 2020, 131(2): 411–448.

收稿日期: 2023-04-24; 修回日期: 2023-05-15

编辑/杜帆