艾司氯胺酮多模式镇痛对ICU机械通气非手术患者阿片类药物用量和胃运动功能的影响Δ

隆　毅*，刘　倩，李　蕊，吴桂新，何蔼婷，蒋正英#（重庆大学附属肿瘤医院重症医学科，重庆　400030）

中图分类号　R971+.3；R614.2　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）04-0468-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.04.16

摘　要　目的　探讨艾司氯胺酮多模式镇痛对重症监护病房（ICU）机械通气非手术患者阿片类药物用量和胃运动功能的影响。**方法**　选择我院2023年2月1日至7月31日ICU机械通气非手术患者40例，使用信封法随机分为对照组和艾司氯胺酮（S-K）组，每组20例患者。对照组患者给予舒芬太尼，S-K组患者恒速输注盐酸艾司氯胺酮注射液0.2 mg/（kg·h）+舒芬太尼。比较两组患者的治疗期长度、镇痛达标率、镇静水平、镇痛镇静药物使用量及胃运动功能指标。**结果**　两组患者的治疗期长度、镇痛达标率、镇静水平、丙泊酚和咪达唑仑使用量比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。S-K组患者舒芬太尼使用量显著小于对照组（$P<0.05$）。与随机分组后1 h比较，S-K组患者随机分组后72 h的胃窦收缩频率、胃窦收缩幅度、胃窦运动指数均显著提高，且显著高于对照组（$P<0.05$）。**结论**　艾司氯胺酮可在保证镇痛、镇静水平的同时，降低ICU机械通气非手术患者的阿片类药物使用量，改善胃运动功能。

关键词　艾司氯胺酮；多模式镇痛；机械通气；重症监护病房；胃运动功能

Effects of esketamine for multimodal analgesia on opioid consumption and gastric motility in mechanically ventilated non-surgical ICU patients

LONG Yi, LIU Qian, LI Rui, WU Guixin, HE Aiting, JIANG Zhengying (Dept. of Critical Care Medicine, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the effects of esketamine for multimodal analgesia on opioid consumption and gastric motility in mechanically ventilated non-surgical intensive care unit (ICU) patients. **METHODS** Forty cases of mechanically ventilated non-surgical patients in the ICU of our hospital from February 1st, 2023 to July 31st, 2023 were selected and randomly divided into control group and esketamine (S-K) group using grouping method with opaque envelopes, with 20 cases in each group. Control group was given sufentanil, and S-K group was infused with Esketamine hydrochloride injection at a constant rate of 0.2 mg/(kg·h) + sufentanil. The treatment period length, analgesic compliance rate, sedation level, analgesic and sedative consumption, and gastric motility indexes were compared between the two groups. **RESULTS** There was no statistically significant difference in the treatment period length, analgesic compliance rate, sedation level, or the consumption of propofol and midazolam between the two groups ($P>0.05$). The consumption of sufentanil in the S-K group was significantly less than control group ($P<0.05$). Compared with 1 h after randomization, the antral contraction frequency, antral contraction amplitude and antral motility index of patients in the S-K group were significantly higher at 72 h after randomization and were significantly higher than control group ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Esketamine may reduce opioid consumption and improve gastric motility in mechanically ventilated non-surgical ICU patients while ensuring a level of analgesic sedation.

KEYWORDS　esketamine; multimodal analgesia; mechanical ventilation; intensive care unit; gastric motility

接受机械通气的重症监护病房（intensive care unit，ICU）患者的胃运动功能障碍发生率较高，可影响肠内营养的实施并促进致病菌定植，导致患者预后不良，但目前尚缺乏有效的治疗措施[1-2]，因此临床需要密切关注并尽可能减少导致胃运动功能障碍的因素。接受机械通气的ICU患者通常使用阿片类药物来控制疼痛，而阿片类药物会显著抑制胃肠运动，进而导致胃运动功能障碍[3-4]。目前，联用非阿片类药物、以多模式镇痛方式来改善镇痛效果，减少阿片类药物用量和胃运动功能障碍的发生是镇痛的发展趋势[4-5]。但这种镇痛方式对接受机械通气的ICU患者胃运动功能的具体影响尚不清楚。

艾司氯胺酮是一种*N*-甲基-D-天冬氨酸受体抑制剂，为氯胺酮的右旋体，具有镇痛效能强、副作用少的特点。有研究发现，艾司氯胺酮可减少手术患者阿片类药物用量且有助于胃运动功能恢复，但对非手术患者阿片类药物用量和胃肠功能的影响尚不清楚[6-7]。本课题组在临床实践中发现，小剂量艾司氯胺酮可降低ICU机械通气非手术患者的阿片类药物用量。基于此，本研究探讨了艾司氯胺酮多模式镇痛对ICU机械通气非手术患

Δ**基金项目**　重庆市科卫联合医学科研项目（No.2020FYYX091）；重庆市沙坪坝区决策咨询与管理创新项目指导性计划项目（No.Jcd2022+100）

＊**第一作者**　主治医师，硕士。研究方向：镇痛镇静、重症营养、危重病。E-mail：yilong@cqu.edu.cn

\# **通信作者**　主任医师，硕士。研究方向：镇痛镇静、重症营养、危重病。E-mail：zhengyingjiang@cqu.edu.cn

者阿片类药物用量和胃运动功能的影响，旨在为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为单中心随机对照研究。选择2023年2月1日至7月31日重庆大学附属肿瘤医院重症医学科收治的需要镇痛治疗的机械通气非手术患者40例，按信封法随机分为艾司氯胺酮（S-K）组和对照组，每组20例患者。研究方案已获得医院伦理委员会批准（CZLS2023085-A）。所有患者或其家属均签署了知情同意书。

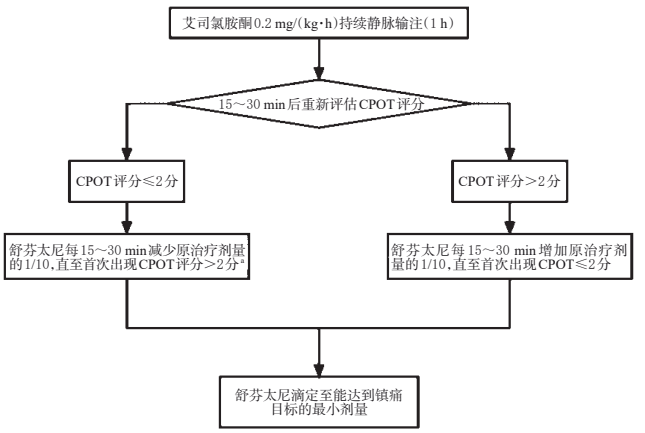
1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）年龄18～80岁；（2）非手术患者；（3）接受气管插管机械通气＜24 h且预计继续机械通气＞48 h。

本研究的排除标准为：（1）妊娠期或哺乳期妇女；（2）存在使用艾司氯胺酮、舒芬太尼、丙泊酚和咪达唑仑等药物禁忌证者；（3）需要深度镇静和/或使用肌肉松弛剂者；（4）原发性颅脑损伤者；（5）失代偿性心力衰竭（射血分数＜30%）、心源性休克和急性心肌梗死者；（6）严重肝肾功能不全（肌酐清除率＜30 mL/min或Child-pugh C级）者；（7）48 h内需要手术或切开气管者；（8）因癫痫持续状态或其他疾病需使用氯胺酮或艾司氯胺酮者；（9）有药物和/或酒精滥用史者；（10）姑息治疗或预期生存时间＜72 h者；（11）正在参加其他药物临床试验或30 d内参加了其他临床试验者；（12）不需要使用阿片类药物镇痛者；（13）有胃肠道手术史或合并基础胃肠道疾病（如肿瘤、机械性肠梗阻、肠穿孔等）者；（14）无法行胃超声检查者。

1.3 用药方法

所有患者均按照《机械通气临床应用指南（2006）》[8]实施机械通气并积极治疗原发病。对照组患者静脉泵注枸橼酸舒芬太尼注射液（宜昌人福药业有限责任公司，规格1 mL∶50 μg，国药准字H20054171）初始剂量0.3 μg/（kg·h），负荷剂量0.1～0.5 μg/kg，剂量范围0.15～0.7 μg/（kg·h），治疗过程中将舒芬太尼滴定至能维持镇痛目标的最小剂量；每2～4 h评估一次重症疼痛观察工具（critical care pain observation tool，CPOT）评分，使CPOT评分维持≤2分。S-K组患者恒速静脉输注盐酸艾司氯胺酮注射液（江苏恒瑞医药股份有限公司，规格2 mL∶50 mg，国药准字H20193336）0.2 mg/（kg·h），并联合最小剂量的枸橼酸舒芬太尼注射液（用法用量同对照组）。S-K组患者需在随机分组后1 h内给药，给药后按照图1所示的算法调整镇痛药物剂量。随机分组开始至随机分组后72 h或脱机（以先到为准）定义为治疗期。S-K组患者艾司氯胺酮用药至治疗期结束。所有患者的镇静治疗均遵照指南和相关流程进行[5,9]，丙泊酚为首选镇静药物，咪达唑仑为备选，目标Richmond躁动-镇静评分（Richmond agitation-sedation scale，RASS）为－2～1分。对于两组患者，均不建议出于镇痛目的使用其他有镇痛作用的药物。两组患者的其他干预措施（如肠内营养、质子泵抑制剂的使用等）需遵从相关指南且两组间尽量保持一致。



a：若舒芬太尼完全停用后患者仍处于过度镇静状态则将艾司氯胺酮以0.05 mg/（kg·h）梯度下调至达到镇静目标，否则研究期间艾司氯胺酮剂量不做调整。

图1 镇痛药物的剂量调整方法

1.4 观察指标

本研究的观察指标包括：（1）随机分组后每4 h评估并记录一次CPOT评分（评分标准见表1）和RASS评分（评分标准见表2），分别评价患者的镇痛和镇静效果，CPOT总分为8分，＞2分为存在疼痛，≤2分为镇痛达标[9]，镇痛达标率＝该组所有患者CPOT评分≤2的次数/该组所有患者CPOT总评估次数×100%。参照既往研究，RASS评分＞1分为躁动，－2～1分为浅镇静，＜－2分为深镇静[10]。（2）治疗期内两组患者的镇痛、镇静药物使用量。（3）通过改良B超胃窦单切面法评估随机分组后1、72 h患者的胃运动功能指标。将间隔2 min胃窦收缩的次数定义为胃窦收缩频率（antral contraction frequency，ACF），测量胃窦最大舒张面积（$S_{舒}$）和最小收缩面积（$S_{缩}$），分别按下式计算胃窦变化面积（ΔS）、胃窦收缩幅度（antral contraction amplitude，ACA）和胃窦运动指数（motility index，MI）：$\Delta S=S_{舒}-S_{缩}$；$ACA=\Delta S/S_{舒}\times100\%$；$MI=ACF\times ACA$。

表1 CPOT评分标准

观察指标	描述	评分
面部表情	无肌肉紧张（自然、放松）	0
	皱眉、眉毛低垂、眼眶紧绷和提肌收缩（紧张）	1
	以上所有面部表情变化加上眼睑轻度闭合（面部扭曲）	2
身体运动	没有活动（无体动）	0
	缓慢谨慎地运动、碰触或抚摸疼痛部位、通过运动寻求关注（保护性体动）	1
	拉拽管道、试图坐起来、运动肢体/猛烈摇摆、不遵从指令、攻击工作人员（烦躁不安）	2
肌肉紧张	对被动的运动不做抵抗（放松）	0
	对被动的运动做抵抗（紧张和僵硬）	1
	弯曲四肢时强烈抵抗（非常紧张和僵硬）	2
通气的依从性（机械通气患者）	无警报发生、舒适地接受机械通气	0
	警报自动停止（咳嗽但耐受）	1
	机械通气阻断，频繁报警（对抗呼吸机）	2
发声（非机械通气患者）	用正常声调讲话或不发声	0
	叹息、呻吟	1
	喊叫、啜泣	2

表2　RASS评分标准

指标	描述	评分
有攻击性	有暴力行为,对工作人员构成危险	4
非常躁动	抓或拔除引流管或各种插管,具有攻击性	3
躁动	频繁的无目的动作,与呼吸机对抗	2
不安、焦虑	焦虑紧张,但动作不激烈	1
清醒且平静	自觉配合医护人员	0
昏昏欲睡	不能完全清醒,但声音刺激能够叫醒并维持觉醒状态(睁眼且眼神接触≥10 s)	−1
轻度镇静	声音刺激能够叫醒并有短暂眼神接触(<10 s)	−2
中度镇静	声音刺激有反应或睁眼(无眼神接触)	−3
深度镇静	声音刺激无反应,但身体刺激有反应或睁眼	−4
不能唤醒	声音和身体刺激均无反应	−5

1.5　统计学方法

采用SPSS 27.0软件对数据进行统计分析,采用Shapiro-Wilk检验数据的正态性。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,采用t检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)[$M(Q_1,Q_3)$]表示,采用Wilcoxon秩和检验;组内两两比较采用单样本配对t检验。计数资料和分类资料以频数、率、百分比表示,采用Fisher精确检验或χ^2检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2　结果

2.1　两组患者的一般资料比较

两组患者的性别、年龄、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment,SOFA)、急性生理学和慢性状况评价Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ,APACHEⅡ)等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。结果见表3。

表3　两组患者的一般资料比较

组别	n	性别/例		年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	身高($\bar{x}\pm s$)/cm	体重($\bar{x}\pm s$)/kg	SOFA($\bar{x}\pm s$)/分	APACHEⅡ($\bar{x}\pm s$)/分
		男性	女性					
对照组	20	11	9	59.80±14.62	161.75±7.92	60.25±10.36	8.60±2.68	23.68±3.78
S-K组	20	13	7	65.55±7.54	158.50±7.05	56.78±6.48	8.25±1.92	21.65±5.55

2.2　两组患者的治疗期及镇痛、镇静效果比较

S-K组患者的治疗期为(61.20±16.29)h,对照组患者的治疗期为(53.50±17.62)h,两组患者的治疗期长度比较,差异无统计学意义($P=0.159$)。

S-K组患者的镇痛达标率为98.63%,对照组的镇痛达标率为100%,两组患者的镇痛达标率比较,差异无统计学意义($P=0.079$)。

S-K组患者的RASS评分<−2、−2～1、>1分的次数分别为65、230、2次,对照组患者分别为56、220、1次,两组患者的RASS评分分布情况比较,差异无统计学意义($P=0.789$)。

2.3　两组患者的镇痛、镇静药物使用量比较

S-K组患者治疗期内舒芬太尼使用量显著小于对照组($P<0.05$);两组患者的丙泊酚和咪达唑仑使用量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表4。

表4　两组患者的镇痛、镇静药物使用量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	舒芬太尼/[μg/(kg·h)]	丙泊酚/[mg/(kg·h)]	咪达唑仑/[μg/(kg·h)]
对照组	20	0.24±0.08	1.13±0.43	0.80±2.01
S-K组	20	0.18±0.05[a]	0.98±0.46	1.34±3.63

a:与对照组比较,$P<0.05$。

2.4　两组患者随机分组后1、72 h的胃运动功能指标比较

随机分组后1 h,两组患者的ACF、ACA和MI比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与随机分组后1 h比较,S-K组患者随机分组后72 h的ACF、ACA和MI显著提高,且均显著高于对照组($P<0.05$);而对照组患者的上述指标虽有提高,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表5。

表5　两组患者随机分组后1、72 h的胃运动功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时段	ACF/(次/2 min)	ACA/%	MI
对照组	20	随机分组后1 h	3.17±2.18	47.65±21.44	1.58±1.17
		随机分组后72 h	3.93±2.20	58.11±13.12	2.47±1.20
S-K组	20	随机分组后1 h	2.65±1.64	44.86±22.05	1.31±0.92
		随机分组后72 h	5.87±2.25[ab]	67.27±10.59[ab]	3.78±1.81[ab]

a:与同组随机分组后1 h比较,$P<0.05$;b:与对照组同期比较,$P<0.05$。

3　讨论

多模式镇痛是通过联合使用不同机制的镇痛药物以改善镇痛效果、降低镇痛药物剂量和副作用的治疗措施[11]。ICU患者镇痛镇静的管理重在镇痛,而采用多模式镇痛方式,能改善镇静效果、减少镇静药物用量及改善患者预后[5]。艾司氯胺酮为氯胺酮的右旋体,作用机制与氯胺酮相同,主要通过抑制神经细胞*N*-甲基-D-天冬氨酸受体的激活而发挥镇痛、麻醉和抗抑郁等作用,已被证明可降低术后患者阿片类药物的使用量[6−7]。本研究结果显示,对于ICU机械通气非手术患者,与单独使用舒芬太尼的患者相比,舒芬太尼联合艾司氯胺酮可在达到同样镇痛效果的情况下,使舒芬太尼的用量降低约25%,且不增加丙泊酚和咪达唑仑用量。该结果与其他学者的研究结果一致[12−13]。

阿片类药物是ICU患者的一线镇痛药物,该药可与胃肠道内的阿片受体(主要是μ受体)结合而抑制胃肠道运动,因此存在显著的胃肠道副作用。一项Meta分析研究发现,与使用芬太尼镇痛相比,使用氯胺酮镇痛可改善创伤性颅脑损伤患者的胃运动功能[14]。但也有研究认为,与生理盐水作为安慰剂相比,氯胺酮本身并没有改变健康受试者的胃运动功能[15],也没有改善脂多糖诱导的非感染性炎症模型大鼠胃运动功能障碍[16]。改良B超胃窦单切面法可用于床旁评估ICU患者的胃运动功能,ACF和MI可以反映患者的胃运动功能受损情况[17]。本研究中,患者随机分组后1 h的ACF和MI低于健康受试者[(4.69±0.42)次/2 min和3.49±0.30][17],提示患者的胃运动功能受损;S-K组患者随机分组后72 h的ACF、ACA、MI均显著高于同组随机分组后1 h及对照

组同期，其原因可能为机械通气当日患者病情更重，胃运动功能障碍也更严重，病情好转后胃运动功能有所改善；阿片类药物的使用虽抑制了胃运动，但联合艾司氯胺酮有助于减少阿片类药物的使用量，从而改善患者的胃运动功能。这提示在临床实践中，可通过多模式镇痛方式来减少患者阿片类药物的使用量，从而改善胃运动功能。

本研究结果还显示，两组患者的治疗期长度、镇痛达标率和RASS评分分布情况比较，差异均无统计学意义。这提示两组患者的起效时间和镇痛、镇静效果相当。

综上所述，艾司氯胺酮可在保证镇痛、镇静效果的同时，降低ICU机械通气非手术患者的阿片类药物使用量，改善胃运动功能。但本研究存在一定的局限性：(1)本研究不是双盲研究，虽然测量者和研究者是独立的，但不能完全避免偏倚；(2)本研究纳入的样本量较小，影响危重患者胃运动功能的因素较多，可能存在因样本量不足而导致误差的风险；(3)本研究只监测了胃运动功能指标，未监测肠道运动功能指标和胃肠道屏障功能指标，不能反映舒芬太尼联合艾司氯胺酮对危重患者胃肠道功能的整体影响；(4)不同手术患者疼痛强度和胃运动功能差异较大，为避免偏倚，本研究只纳入了ICU机械通气非手术患者，因此所得结论不能类推到所有人群。故本研究所得结论尚需要大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] HILL T L. Gastrointestinal tract dysfunction with critical illness：clinical assessment and management[J]. Top Companion Anim Med，2019，35：47-52.

[2] CHAPMAN M J，BESANKO L K，BURGSTAD C M，et al. Gastric emptying of a liquid nutrient meal in the critically ill：relationship between scintigraphic and carbon breath test measurement[J]. Gut，2011，60(10)：1336-1343.

[3] YAN Y，CHEN Y，ZHANG X J. The effect of opioids on gastrointestinal function in the ICU[J]. Crit Care，2021，25(1)：370.

[4] 亚洲急危重症协会中国腹腔重症协作组. 重症急性胰腺炎镇痛治疗中国专家共识：2022版[J]. 中华消化外科杂志，2022，21(12)：1499-1509.
Chinese Abdominal Intensive Care Association，Asia Society of Emergency and Critical Care Medicine. Chinese expert consensus on analgesic treatment of severe acute pancreatitis：2022 edition[J]. Chin J Dig Surg，2022，21(12)：1499-1509.

[5] DEVLIN J W，SKROBIK Y，GÉLINAS C，et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain，agitation/sedation，delirium，immobility，and sleep disruption in adult patients in the ICU[J]. Crit Care Med，2018，46(9)：e825-e873.

[6] MA Y H，ZHANG R，CAO X，et al. Effects of intraoperative esketamine addition on gastrointestinal function after benign gynaecological laparoscopic surgery：a double-blind，randomized controlled study[J]. BMC Anesthesiol，2023，23(1)：220.

[7] WANG P L，SONG M X，WANG X L，et al. Effect of esketamine on opioid consumption and postoperative pain in thyroidectomy：a randomized controlled trial[J]. Br J Clin Pharmacol，2023，89(8)：2542-2551.

[8] 中华医学会重症医学分会. 机械通气临床应用指南：2006[J]. 中国危重病急救医学，2007，19(2)：8.
Society of Critical Care Medicine，Chinese Medical Association. Practical guidelines for mechanical ventilation：2006[J]. Chin Crit Care Med，2007，19(2)：65-72.

[9] 陈敏英，胡波，张丽娜，等. 重症患者镇痛、镇静与谵妄诊治流程[J/OL]. 中华重症医学电子杂志(网络版)，2019，5(4)：353-358[2020-01-09]. https://icu.cma-cmc.com.cn/CN/10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2019.04.011. DOI：10.1007/BF01709548.
CHEN M Y，HU B，ZHANG L N，et al. Protocolized treatment for pain，agitation，and delirium in critically ill patients[J/OL]. Chin J Crit Care Intensive Care Med Electron Ed，2019，5(4)：353-358[2020-01-09]. https://icu.cma-cmc.com.cn/CN/10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2019.04.011. DOI：10.1007/BF01709548.

[10] SHEHABI Y，HOWE B D，BELLOMO R，et al. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients[J]. N Engl J Med，2019，380(26)：2506-2517.

[11] O'NEILL A，LIRK P. Multimodal analgesia[J]. Anesthesiol Clin，2022，40(3)：455-468.

[12] PENDLETON K M，STEPHENSON L E，GOEDEN N，et al. Ketamine infusion for sedation and analgesia during mechanical ventilation in the ICU：a multicenter evaluation[J]. Crit Care Res Pract，2022，2022：9853344.

[13] PERBET S，VERDONK F，GODET T，et al. Low doses of ketamine reduce delirium but not opiate consumption in mechanically ventilated and sedated ICU patients：a randomised double-blind control trial[J]. Anaesth Crit Care Pain Med，2018，37(6)：589-595.

[14] PATANWALA A E，MARTIN J R，ERSTAD B L. Ketamine for analgosedation in the intensive care unit：a systematic review[J]. J Intensive Care Med，2017，32(6)：387-395.

[15] GRANT I S，NIMMO W S，CLEMENTS J A. Lack of effect of ketamine analgesia on gastric emptying in man[J]. Br J Anaesth，1981，53(12)：1321-1323.

[16] WARD J L，ADAMS S D，DELANO B A，et al. Ketamine suppresses LPS-induced bile reflux and gastric bleeding in the rat[J]. J Trauma，2010，68(1)：69-75.

[17] 李彤，宋加友，何伟，等. 改良B超胃窦单切面法对重症病人胃排空功能判断的价值[J]. 外科理论与实践，2009，14(6)：619-622.
LI T，SONG J Y，HE W，et al. The practice and evaluation of the modified B-ultrasonography on gastric emptying，and its measurement in critically ill patients[J]. J Surg Concepts Pract，2009，14(6)：619-622.

（收稿日期：2023-08-14　修回日期：2024-01-28）
（编辑：陈　宏）