

艾司氯胺酮复合羟考酮在剖宫产术后镇痛中的相互作用和配伍方案优化



陈禹孜¹, 李莉¹, 葛燕露²

1. 浙江省中医院麻醉科 (杭州 310003)
2. 浙江省中医院妇产科 (杭州 310003)

【摘要】目的 探讨艾司氯胺酮复合羟考酮在剖宫产术后镇痛中的相互作用和配伍方案优化。**方法** 选择2021年4月至2022年10月于浙江省中医院接受剖宫产术的138例产妇为研究对象,选择艾司氯胺酮与羟考酮靶控输注起始配伍浓度,观察患者麻醉后的视觉模拟(VAS)评分 ≤ 3 分的疼痛感消失时间(T_{LOP}),依据手术过程中脑电双频谱指数(BIS)、平均动脉压(MAP)和心率(HR)调整艾司氯胺酮与羟考酮的靶控输注浓度,维持BIS 42~65、MAP ≥ 60 mmHg、HR > 50 次/min。记录艾司氯胺酮与羟考酮输注后至VAS评分 ≥ 3 分的疼痛感恢复时间(T_{ROP})。采用点斜法计算各组药物在半数患者入睡BIS值(BIS50)时的半数有效量(ED50)。应用响应曲面模型分析艾司氯胺酮与羟考酮在剖宫产术后镇痛中的药效学相互作用,并计算最佳配伍浓度范围。**结果** 在BIS值为50时,艾司氯胺酮复合羟考酮ED50偏离相加线无统计学意义($P > 0.05$)。复合药物效应(复合点SP)落在相加线左侧,提示在镇痛效应上两药为协同作用。响应曲面模型显示艾司氯胺酮与羟考酮在行剖宫产术的患者术后镇痛过程中的体动反应和循环反应上具有显著协同作用,其最佳配伍浓度范围为:靶控输注羟考酮浓度为2 mg/mL时,使用艾司氯胺酮0.38~0.80 mg/kg;靶控输注羟考酮浓度为3 mg/mL时,使用艾司氯胺酮0.30~0.70 mg/kg;靶控输注羟考酮浓度为4 mg/mL时,使用艾司氯胺酮0.23~0.46 mg/kg;靶控输注羟考酮浓度为5 mg/mL时,使用艾司氯胺酮0.18~0.37 mg/kg;靶控输注羟考酮浓度为6 mg/mL时,使用艾司氯胺酮0.20 mg/kg。**结论** 艾司氯胺酮与羟考酮靶控输注在剖宫产术后镇痛中呈协同作用,不同的药效反应相结合创建出的艾司氯胺酮与羟考酮最佳配伍剂量范围,在最佳配伍浓度范围内可以为患者提供良好的镇痛效果,并且具有较少的不良反应。

【关键词】 艾司氯胺酮; 羟考酮; 响应曲面模型; 剖宫产; 相互作用; 最佳配伍剂量

Optimization of interaction and compatibility of esketamine combined with oxycodone in postoperative analgesia after cesarean section

CHEN Yuzi¹, LI Li¹, GE Yanlu²

1. Department of Anesthesiology, Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine, Hangzhou 310003, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine, Hangzhou 310003, China

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202310110

通信作者: 陈禹孜, 硕士, 住院医师, Email: CYZ2023cyz0@126net.com.cn

Corresponding author: CHEN Yuzi, Email: CYZ2023cyz0@126net.com.cn

【Abstract】Objective To explore the interaction and compatibility optimization of esketamine combined with oxycodone in postoperative analgesia after cesarean section. **Methods** A total of 138 postpartum women who received cesarean section in Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine from April 2021 to October 2022 were selected as the study subjects. The initial compatibility concentration of target-controlled infusion of esketamine and oxycodone was selected, and the pain disappearance time (T_{LOP}) of patients after anesthesia, who visual analogue scale (VAS) scores ≤ 3 was observed. The target-controlled infusion concentrations of esketamine and oxycodone were adjusted according to bispectral index (BIS), mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) during operation, and BIS 42-65, MAP ≥ 60 mmHg and HR > 50 times/min were maintained. The pain recovery time (T_{ROP}) from esketamine and oxycodone infusion to VAS score ≥ 3 was recorded. The median effective dose (ED₅₀) of each group of drugs at BIS₅₀ was calculated by point-slope method. The pharmacodynamic interaction of esketamine and oxycodone in postoperative analgesia after cesarean section was analyzed by response surface model, and the optimal compatible concentration range was calculated. **Results** When the BIS value was 50, ED₅₀ of esketamine combined with oxycodone deviated from the addition line without statistical significance ($P > 0.05$). The compound drug effect (compound point SP) fell to the left of the addition line, indicating that the analgesic effect of the two drugs was synergistic. The response surface model showed that esketamine and oxycodone had a significant synergistic effect on the body motor response and circulation response during postoperative analgesia in patients undergoing cesarean section. The optimal compatible concentration range was as follows: when the concentration of oxycodone was 2 mg/mL, 0.38-0.80 mg/kg esketamine was used; when the concentration of oxycodone was 3 mg/mL, 0.30-0.70 mg/kg esketamine was used; when the concentration of oxycodone was 4 mg/mL, 0.23-0.46 mg/kg esketamine was used; when the concentration of oxycodone was 5 mg/mL, 0.18-0.37 mg/kg esketamine was used; when the concentration of oxycodone was 6 mg/mL, 0.20 mg/kg esketamine was used. **Conclusion** The target-controlled infusion of esketamine and oxycodone target controlled infusion has a synergistic effect in postoperative analgesia after cesarean section. The combination of different pharmacodynamic responses creates the optimal dosage range of esketamine and oxycodone, which can provide patients with good analgesia effect and fewer adverse reactions within the optimal concentration range.

【Keywords】 Esketamine; Oxycodone; Response surface model; Caesarean section; Interaction; Optimal compatible dose

剖宫产术后镇痛能够有效帮助患者减轻术后的疼痛感, 预防机体应激反应的发生, 缓解慢性疼痛^[1]。目前, 患者自控静脉镇痛 (patient-controlled intravenous analgesia, PCIA) 常用于剖宫产术后的镇痛^[2-3]。而 PCIA 往往具有药物过量输入的危险^[4-5]。在静脉麻醉药中, 较大剂量的氨胺酮会使患者的精神出现不良反应, 并且延迟术后清醒时间, 故其临床应用存在弊端。而在使

用小剂量艾司氨胺酮时, 其镇痛作用较为良好, 且对于术后患者的恢复影响较小^[6]。羟考酮能有效缓解躯体和内脏痛, 因此常常被应用于剖宫产术后镇痛^[7], 并且羟考酮能够减轻剖宫产术后宫缩痛^[8]。近年来, 联合用药已经成为临床上术后镇痛的基本原则^[9]。尽管不同药物的作用机制不同, 但在联合用药时, 通过药物与受体发生竞争性结合、改变药物作用部位的效应

或影响受体对药物的敏感性等可产生协同、相加和拮抗的作用^[10-11]。通过巧妙利用药物间的相互作用可在保证麻醉效果的同时降低不良事件的发生^[12]。艾司氯胺酮与羟考酮均为临床广泛应用的镇痛药物^[13-16]，但有关两者在剖宫产术后镇痛中的相互作用鲜有报道。基于此，本研究通过响应曲面分析法对艾司氯胺酮与羟考酮的药效学相互作用规律进行探究，并分析两者的最佳配伍浓度，以期为无痛诊疗工作寻找更优的方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2021年4月至2022年10月于浙江省中医院接受剖宫产术的138例产妇为研究对象，年龄21~35岁，平均年龄(27.59±3.36)岁。本研究经浙江省中医院伦理委员会审核批准通过(批件号:20200655)，所有患者及家属均知情同意

并签署知情同意书。

纳入标准:①美国麻醉医师协会(American Statistical Association, ASA)分级为I~II级;②年龄>20岁;③无艾司氯胺酮与羟考酮不良反应史;④临床资料完整。排除标准:①合并妊娠期糖尿病;②既往有椎管内麻醉禁忌证的患者;③既往有腹部手术史。

1.2 资料收集

包括年龄、体重指数(body mass index, BMI)、孕周等一般资料。

1.3 选择靶控输注浓度

将138例患者分为23个小组，每组6人，按照顺序依次选择表1中的药物浓度组合作为术后镇痛的起始浓度根据抑制强直电刺激体动反应95%有效浓度(effective concentrations in 95%, EC₉₅)和发生循环抑制不良反应10%有效浓度(effective concentrations in 10%, EC₁₀)组合而构建的浓度配伍范围^[9]。

表1 构建的艾司氯胺酮与羟考酮配伍浓度

Table 1. The compatible concentration of esketamine and oxycodone constructed

| 药品 | 靶控输注浓度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|---|
| 艾司氯胺酮 ^a | 0.60 | 0.55 | 0.50 | 0.45 | 0.45 | 0.40 | 0.40 | 0.35 | 0.35 | 0.35 | 0.30 | 0.30 | 0.30 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.25 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.15 | 0.10 | |
| 羟考酮 ^b | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 3 | 4 | 5 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 7 | 6 | 7 | 8 | 9 | 9 | 9 |

注:^a代表艾司氯胺酮单位为mg/kg; ^b代表羟考酮单位为mg/mL。

1.4 麻醉方法

所有患者术前禁食禁饮6~8 h，术前禁止用药。患者入手术室后，常规监测心电图(electrocardiogram, ECG)、无创血压(blood pressure, BP)、心率(heart rate, HR)和血氧饱和度(oxyhemoglobin saturation, SPO₂)等生命体征，通过鼻导管给予持续吸氧，氧流量维持在2 L/min。启用上肢的静脉通道，为患者注入500 mL复方氯化钠溶液。患者采取左侧卧位，在L3~L4的腰椎间隙进行正中垂直穿刺。此次麻醉操作结合了腰部与硬膜外麻醉，采用了针内针技术。当观察到脑脊液流出时，将针尖的开口朝向头部方向，并缓慢注入0.5%布比卡因，剂量控制在2.3~2.5 mL之间，推药的时间应控制在10~15 s之间。

术后镇痛:手术结束接入PCIA泵(江苏爱朋医疗科技股份有限公司,型号:HK1000)，按照艾司氯胺酮(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:

2 mL:50 mg,批准文号:国药准字H20193336)与羟考酮(萌蒂制药有限公司,规格:10 mg/mL,批号:AT274)浓度组合进行靶控输注,每隔1 h进行一次疼痛感评估,当视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)≤3分时,记录给药时间至VAS评分≤3分的时间间隔,作为疼痛消失时间(time loss of pain, T_{LOP})。记录BIS、HR和IBP的变化情况。如果患者使用镇痛泵后疼痛持续超过VAS 5分,给予曲马多100 mg肌肉注射。有严重呕吐的患者,给予托烷司琼3 mg静脉注射。

疼痛恢复:术后每隔20 min进行意识评估,当VAS≥3分时,患者为疼痛恢复,记录从停止用药至疼痛恢复之间的时间间隔,作为疼痛恢复时间(time to recovery of pain, T_{ROC})。

1.5 判定标准

采用VAS进行疼痛评分,0分为无痛;1~3分为轻微疼痛,患者能够忍受;4~6分为中度疼痛,疼痛影响睡眠,尚能忍受;7~10分为重度

疼痛, 疼痛严重影响睡眠, 伴有其他症状, 疼痛难忍^[17]。

1.6 随访

由 1 名专业医师在患者术后记录 1, 6, 12, 24, 48 h VAS 镇痛评分和宫缩镇痛评分, 以及不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。点斜法计算艾司氯胺酮、羟考酮及两种药物复合半数患者入睡 BIS 值 (BIS50) 时的半数有效量 (ED50)。采用 Minitab 软件构建艾司氯胺酮与羟考酮相互作用的三维曲面, 应用响应曲面模型定性和定量分析艾司氯胺酮与羟考酮在 T_{LOP} 和 T_{ROP} 的药效学相互作用规律, 绘制不同浓度艾司氯胺酮对羟考酮浓度-效应曲线。应用

R 软件计算药效调整至患者对术后镇痛满意、BIS 值 42~65 之间且无循环抑制不良反应之后的艾司氯胺酮与羟考酮浓度组合的 95% 可信区间图形。

2 结果

2.1 一般情况比较

各组患者年龄 ($F=1.774, P=0.077$)、BMI ($F=0.117, P=0.907$) 和孕周 ($F=0.227, P=0.821$) 构成间的差异均无统计学意义, 具体见表 2。

2.2 镇痛效应相互作用等辐射图

艾司氯胺酮与羟考酮及复合用药后镇痛效应, 具体见表 3。在 BIS 值为 50 时, 艾司氯胺酮复合羟考酮 ED50 偏离相加线无统计学意义 ($P > 0.05$)。复合药物效应 (复合点 SP) 落在相加线左侧, 提示在镇痛效应上两药为协同作用, 具体见图 1。

表2 各组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 2. Comparison of general data in each group ($\bar{x} \pm s, n=6$)

| 组别 | 配伍浓度 | 年龄 (岁) | BMI (kg/m^2) | 孕周 (周) |
|----|----------------------------|--------------|--------------------------------|--------------|
| 1 | 艾司氯胺酮0.60 mg/kg+羟考酮2 mg/mL | 27.09 ± 4.17 | 20.13 ± 3.07 | 39.35 ± 1.12 |
| 2 | 艾司氯胺酮0.55 mg/kg+羟考酮2 mg/mL | 27.93 ± 3.68 | 20.08 ± 3.99 | 39.32 ± 1.08 |
| 3 | 艾司氯胺酮0.50 mg/kg+羟考酮2 mg/mL | 27.85 ± 3.76 | 20.96 ± 3.12 | 39.37 ± 1.02 |
| 4 | 艾司氯胺酮0.45 mg/kg+羟考酮2 mg/mL | 28.10 ± 3.58 | 20.07 ± 3.05 | 39.26 ± 1.24 |
| 5 | 艾司氯胺酮0.45 mg/kg+羟考酮3 mg/mL | 28.03 ± 3.49 | 20.94 ± 3.18 | 39.20 ± 1.43 |
| 6 | 艾司氯胺酮0.40 mg/kg+羟考酮3 mg/mL | 28.11 ± 3.03 | 20.07 ± 3.54 | 39.30 ± 1.14 |
| 7 | 艾司氯胺酮0.40 mg/kg+羟考酮4 mg/mL | 28.04 ± 2.96 | 20.99 ± 3.68 | 39.33 ± 1.06 |
| 8 | 艾司氯胺酮0.35 mg/kg+羟考酮3 mg/mL | 28.26 ± 3.12 | 20.88 ± 3.95 | 39.24 ± 1.10 |
| 9 | 艾司氯胺酮0.35 mg/kg+羟考酮4 mg/mL | 27.97 ± 3.35 | 20.97 ± 3.84 | 39.21 ± 1.15 |
| 10 | 艾司氯胺酮0.35 mg/kg+羟考酮5 mg/mL | 28.10 ± 2.77 | 20.03 ± 3.79 | 39.38 ± 1.01 |
| 11 | 艾司氯胺酮0.30 mg/kg+羟考酮4 mg/mL | 27.84 ± 2.86 | 20.80 ± 3.45 | 39.40 ± 1.00 |
| 12 | 艾司氯胺酮0.30 mg/kg+羟考酮5 mg/mL | 28.11 ± 3.42 | 20.97 ± 3.76 | 39.37 ± 1.02 |
| 13 | 艾司氯胺酮0.30 mg/kg+羟考酮6 mg/mL | 27.89 ± 3.25 | 20.95 ± 3.47 | 39.36 ± 1.08 |
| 14 | 艾司氯胺酮0.25 mg/kg+羟考酮4 mg/mL | 28.04 ± 2.98 | 20.84 ± 3.12 | 39.55 ± 0.95 |
| 15 | 艾司氯胺酮0.25 mg/kg+羟考酮5 mg/mL | 27.93 ± 3.06 | 20.17 ± 3.53 | 39.53 ± 1.01 |
| 16 | 艾司氯胺酮0.25 mg/kg+羟考酮6 mg/mL | 28.16 ± 2.85 | 20.08 ± 3.69 | 39.20 ± 1.45 |
| 17 | 艾司氯胺酮0.25 mg/kg+羟考酮7 mg/mL | 28.02 ± 2.46 | 20.97 ± 3.75 | 39.38 ± 1.03 |
| 18 | 艾司氯胺酮0.20 mg/kg+羟考酮6 mg/mL | 27.87 ± 2.89 | 20.85 ± 3.00 | 39.27 ± 1.08 |
| 19 | 艾司氯胺酮0.20 mg/kg+羟考酮7 mg/mL | 27.92 ± 2.34 | 20.19 ± 3.23 | 39.41 ± 1.17 |
| 20 | 艾司氯胺酮0.20 mg/kg+羟考酮8 mg/mL | 28.15 ± 3.49 | 20.05 ± 3.68 | 39.32 ± 1.02 |
| 21 | 艾司氯胺酮0.20 mg/kg+羟考酮9 mg/mL | 28.09 ± 2.47 | 20.10 ± 3.93 | 39.50 ± 1.00 |
| 22 | 艾司氯胺酮0.15 mg/kg+羟考酮9 mg/mL | 27.98 ± 3.15 | 20.84 ± 3.97 | 39.43 ± 1.14 |
| 23 | 艾司氯胺酮0.10 mg/kg+羟考酮9 mg/mL | 27.89 ± 2.95 | 20.24 ± 3.06 | 39.40 ± 1.02 |

表3 镇痛效应相互作用

Table 3. The interaction of analgesic effects

| 项目 | 艾司氯胺酮 | 羟考酮 | 艾司氯胺酮+羟考酮 |
|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| ED50 (95%CI) | 6.287 (5.512~6.784) | 0.752 (0.516~0.990) | 3.735 (3.640~3.858) |
| | | | 0.394 (0.366~0.417) |
| 1种药物ED50分值 | 1.00 | 1.00 | 0.92 |
| | | | 0.47 |
| 分数总和 | 1.00 | 1.00 | 1.39 |
| 偏离相加线概率 | - | - | $P>0.05$ |

2.3 满足术后镇痛和术后镇痛效果满意的艾司氯胺酮与羟考酮靶控浓度区间

将表1和表2中不同浓度组合的艾司氯胺酮与羟考酮作为术后镇痛的靶控输注的起始输注浓度，参照患者剖宫产手术过程中的HR、IBP和BIS变化对药物靶控浓度进行调整。羟考酮浓度 ≥ 6 mg/mL时复合小剂量艾司氯胺酮，60例患者中有56例BIS < 42 ；靶控输注羟考酮浓度为2 mg/mL时，复合艾司氯胺酮0.45~0.60 mg/kg。计算艾司氯胺酮与羟考酮浓度组合的95%可信区间，阴影部分可满足95%的患者对镇痛效果满意、BIS值42~65，无明显的循环抑制不良反应，具体见图2。

2.4 艾司氯胺酮与羟考酮在镇痛作用上的药效学相互作用

绘制抑制镇痛过程中的体动反应和循环反应的响应曲面图形，Cs和Cp轴分别为艾司氯胺酮呼气末浓度和羟考酮的血浆靶控浓度，Prob轴为

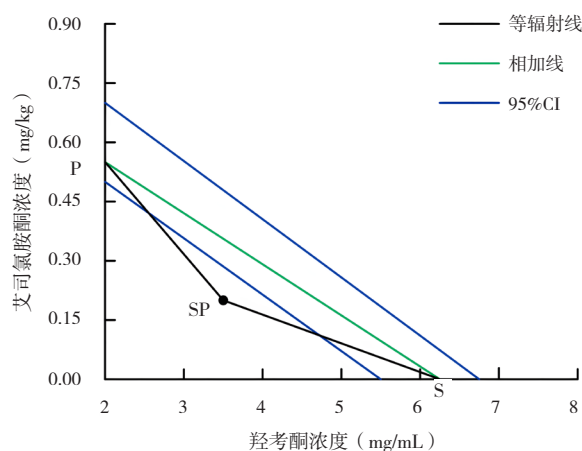


图1 镇痛相互作用等辐射图

Figure 1. The analgesic interaction isoradiogram

注：S、P、SP三点分别代表艾司氯胺酮、羟考酮及复合用药的ED50

镇痛后患者不出现体动反应或循环反应的概率，具体见图3。艾司氯胺酮与羟考酮靶控输注， T_{LOP} 和 T_{ROP} 的响应曲面模型参数的拟合值见表4， β_3 均大于1，两者具有协同作用。图4中阴影部分分别为患者 $T_{ROP} \leq 3$ h和 $T_{ROP} \leq 6$ h的艾司氯胺酮与羟考酮靶控浓度组合。绘制不同浓度艾司氯胺酮对羟考酮浓度-效应曲线，随着艾司氯胺酮浓度的增加，浓度-效应曲线出现明显的左移，但随着艾司氯胺酮浓度的增大，浓度-效应曲线的移动幅度有所降低，具体见图5。

2.5 艾司氯胺酮与羟考酮的最佳配伍剂量范围

取图2和图4中的3个图像的交集，结果如图6所示，阴影部分的艾司氯胺酮与羟考酮浓

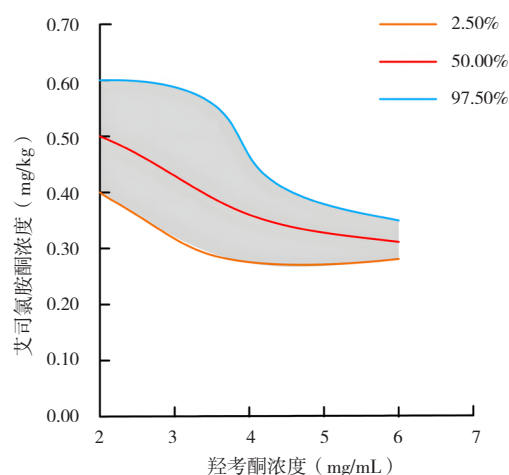


图2 镇痛效果满意且无明显循环抑制不良反应的艾司氯胺酮与羟考酮靶控输注浓度95%可信区间

Figure 2. 95% confidence interval for target-controlled infusion concentrations of esketamine and oxycodone with satisfactory analgesic effect and no significant circulatory inhibition adverse reactions

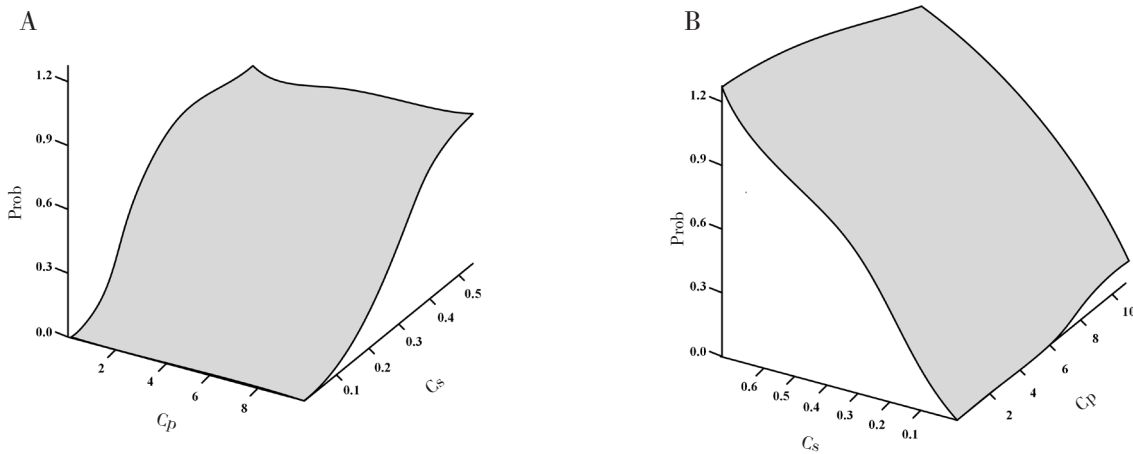


图3 艾司氯胺酮与羟考酮联用后的响应曲面

Figure 3. The response surface of esketamine combined with oxycodone

注：A. 抑制体动反应；B. 抑制循环反应。

表4 艾司氯胺酮与羟考酮在 T_{LOP} 和 T_{ROP} 的响应曲面模型参数拟合值

Table 4. The response surface model parameter fitting values of esketamine and oxycodone in T_{LOP} and T_{ROP}

| 反应名称 | 模型参数 | 参数拟合值 | 残差的标准误差 (%) | Inter-Occsn标准差 |
|-----------|-----------------|-------|-------------|----------------|
| T_{LOP} | 羟考酮浓度 (mg/mL) | 1.25 | 16.4 | 1.06 |
| | 艾司氯胺酮浓度 (mg/kg) | 4.14 | 28.2 | |
| | β_0 | 1.02 | - | |
| | β_1 | 0.50 | 15.7 | |
| | β_2 | 0.78 | - | |
| | β_3 | 5.26 | 8.3 | |
| T_{ROP} | 羟考酮浓度 (mg/mL) | 1.97 | 13.5 | 0.58 |
| | 艾司氯胺酮浓度 (mg/kg) | 5.24 | 32.7 | |
| | β_0 | 0.97 | - | |
| | β_1 | 0.58 | 28.2 | |
| | β_2 | 0.75 | - | |
| | β_3 | 6.44 | 17.1 | |

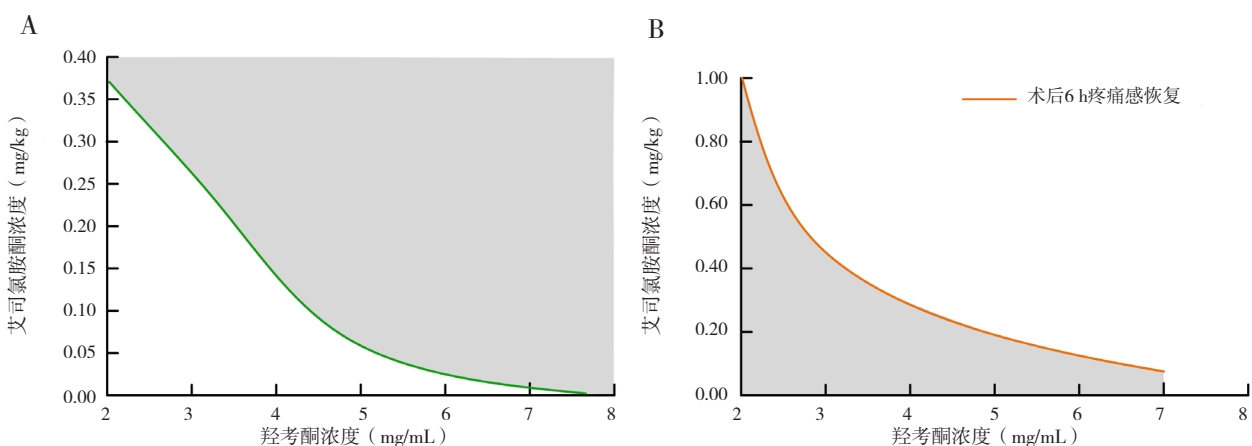


图4 艾司氯胺酮与羟考酮不同情况下的靶控浓度组合

Figure 4. The target-controlled concentration combination of esketamine and oxycodone under different conditions

注：A. $T_{LOP} \leq 3$ h的艾司氯胺酮与羟考酮靶控浓度组合；B. $T_{ROP} \leq 6$ h的艾司氯胺酮与羟考酮靶控浓度组合。

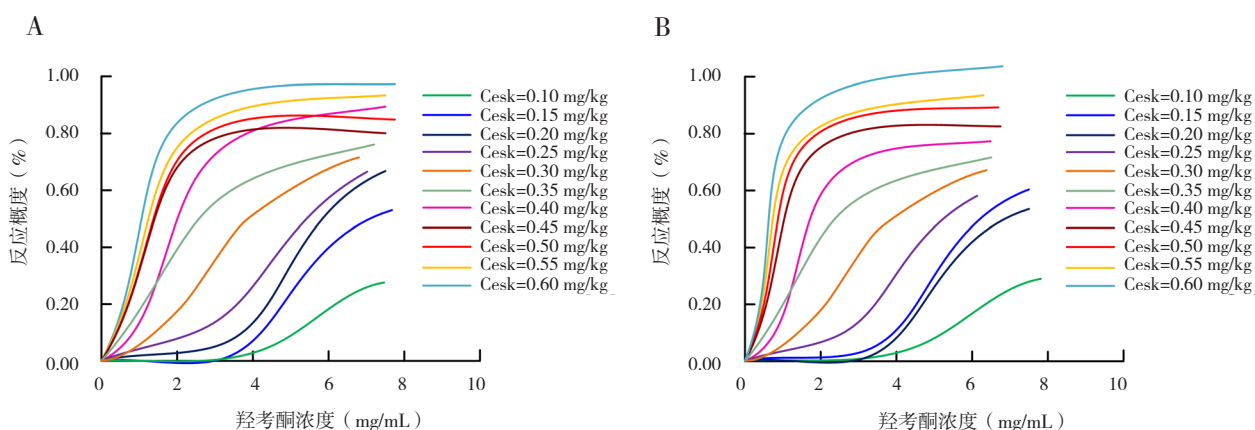


图5 靶控输注不同浓度艾司氯胺酮对羟考酮浓度-效应曲线的影响

Figure 5. The effect of different concentrations of esketamine on dose-effect curve of oxycodone by target-controlled infusion

注：A.体动反应；B.循环反应；Cesk为艾司氯胺酮。

度组合可满足可满足 95% 的患者对镇痛效果满意、 $T_{LOP} \leq 3$ h、 $T_{ROP} \leq 6$ h、BIS 值 42~65、无明显循环抑制不良反应，为艾司氯胺酮与羟考酮的最佳配伍浓度范围，即：靶控输注羟考酮浓度为 2 mg/mL 时，使用艾司氯胺酮 0.38~0.80 mg/kg；靶控输注羟考酮浓度为 3 mg/mL 时，使用艾司氯胺酮 0.30~0.70 mg/kg；靶控输注羟考酮浓度为 4 mg/mL 时，使用艾司氯胺酮 0.23~0.46 mg/kg；靶控输注羟考酮浓度为 5 mg/mL 时，使用艾司氯胺酮 0.18~0.37 mg/kg；靶控输注羟考酮浓度为 6 mg/mL 时，使用艾司氯胺酮 0.20 mg/kg。

2.6 手术情况及不良反应发生情况

138 例患者平均手术时间 (42.34 ± 5.65) min，5 例患者出现恶心呕吐的症状，2 例患者出现皮肤瘙痒的症状，均给予相应干预措施，其余患者均无不良反应发生。

3 讨论

剖宫产术后疼痛包括腹部切口痛和子宫收缩所引起的内脏痛，疼痛主要集中在术后初期^[18]。术后疼痛会对产妇产生不良影响，延缓切口愈合^[19]。良好的镇痛能够有效减轻产妇术后疼痛，预防机体的应激反应^[20]。目前用于剖宫产术后镇痛的药物较多，羟考酮被广泛应用于术后疼痛^[21]。羟考酮能够缓解剖宫产术后宫缩痛，并且减少严重不良反应的发生^[22-23]。艾司氯胺酮可以达到减少或阻断痛觉敏感化从而实现镇痛的目的，安全性高以及镇痛效果强^[24]。因此，

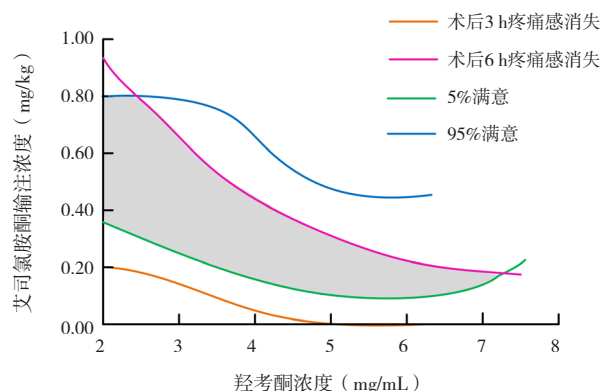


图6 艾司氯胺酮与羟考酮最佳靶控浓度配伍范围
Figure 6. The optimal target-control concentration compatibility range of esketamine and oxycodone

分析艾司氯胺酮与羟考酮在剖宫产术后镇痛的相互作用，并探究其最佳剂量配比，对于患者术后恢复具有重大意义。

研究显示，药物之间相互作用的药效学可分为相加作用、协同作用和拮抗作用^[25]。另有研究表明，通过辐射分析法可掌握药物之间的相互作用，以达到更加安全地用药、降低药物不良反应的目的^[26]。本研究将 BIS 作为判断剖宫产术后镇痛效果的重要指标，BIS50 作为全身镇痛充分的指标。当 BIS 值为 50 时，艾司氯胺酮复合羟考酮 ED₅₀ 偏离相加线无统计学意义，复合药物效应落在相加线左侧，相比于单独使用艾司氯胺酮和羟考酮临床效果更好，且不良反应小，在镇痛效应上两药为协同作用。本研究结果显示，根

据抑制直电刺激体动反应 EC_{95} 和发生循环抑制不良反应 EC_{10} 组合确定艾司氯胺酮与羟考酮的浓度配伍范围镇痛效果良好,提示该组合可较好地抑制剖宫产术带来的刺激性伤害。羟考酮浓度 ≥ 6 mg/mL 时复合小剂量艾司氯胺酮,多数患者 BIS < 42; 靶控输注羟考酮浓度为 2 mg/mL 时,复合艾司氯胺酮 0.45~0.60 mg/kg。本研究通过响应曲面分析法对艾司氯胺酮和羟考酮在 T_{LOP} 和 T_{ROF} 的相互作用进行分析,单独靶控输注羟考酮使 50% 的患者自给药至 3 h 疼痛消失的血浆靶浓度为 1.25 mg/mL,单独靶控输注羟考酮血浆靶浓度 1.97 mg/mL,50% 的患者在停药 6 h 疼痛感恢复,拟合结果显示 β_3 均大于 1。不同浓度舒芬太尼对羟考酮浓度-效应曲线显示,随着艾司氯胺酮浓度的增加,浓度-效应曲线出现明显左移,但随着艾司氯胺酮浓度的增大,浓度-效应曲线的移动幅度有所降低。以上结果均提示两者在 T_{LOC} 和 T_{ROC} 的药效水平具有明显协同作用。此外,本研究还通过响应曲面模型的药效学指标对前期确定的艾司氯胺酮与羟考酮浓度组合进行修正,计算出艾司氯胺酮与羟考酮的最佳配伍靶控浓度范围为靶控输注羟考酮浓度为 2 mg/mL 时,使用艾司氯胺酮 0.38~0.80 mg/kg; 靶控输注羟考酮浓度为 3 mg/mL 时,使用艾司氯胺酮 0.30~0.70 mg/kg; 靶控输注羟考酮浓度为 4 mg/mL 时,使用艾司氯胺酮 0.23~0.46 mg/kg; 靶控输注羟考酮浓度为 5 mg/mL 时,使用艾司氯胺酮 0.18~0.37 mg/kg; 靶控输注羟考酮浓度为 6 mg/mL 时,使用艾司氯胺酮 0.20 mg/kg。

本研究存在一定的局限性:样本相对较少,因此难免存在一些偏差。虽然存在诸多不足,但这些研究结果也可为产妇剖宫产术后镇痛提供一定的帮助。

综上所述,艾司氯胺酮与羟考酮靶控输注在剖宫产术后镇痛中呈协同作用,不同的药效反应相结合创建出的艾司氯胺酮与羟考酮最佳配伍剂量范围,在最佳配伍浓度范围内可为患者提供良好的镇痛效果,且具有较少的不良反应。

参考文献

1 Dinis J, Soto E, Pedroza C, et al. Nonopioid versus opioid analgesia after hospital discharge following cesarean delivery: a randomized equivalence trial[J].

Am J Obstet Gynecol, 2020, 222(5): 488. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.001.

- Bahji A, Vazquez GH, Zarate Jr CA. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Affect Disord, 2021, 278(1): 542-555. DOI: 10.1016/j.jad.2020.09.071.
- Webair HH, Ahmed RS. Case report: post-cesarean section pressure injury after epidural analgesia-clinical and patient perspectives[J]. Life Sci J, 2020, 17(5): 67-71. DOI: 10.7537/marslsj170520.06.
- 娄成铨, 陈雪, 王冠, 等. 艾司氯胺酮与右美托咪定在中老年患者全髋关节置换术中的比较[J]. 临床麻醉学杂志, 2023, 39(2): 159-162. [Lou CC, Chen X, Wang G, et al. Comparison of esketamine and dexmedetomidine in total hip arthroplasty in middle-aged and elderly patients [J]. Journal of Clinical Anesthesiology, 2023, 39(2): 159-162.] DOI: 10.12089/jca.2023.02.010.
- Tan HS, Diomedes O, Habib AS. Postoperative analgesia after cesarean delivery[J]. Int Anesthesiol Clin, 2021, 59(3): 90-97. DOI: 10.1097/AIA.0000000000000321.
- Liu X, Ji J, Zhao GQ. General anesthesia affecting on developing brain: evidence from animal to clinical research[J]. J Anesth, 2020, 34(5): 765-772. DOI: 10.1007/s00540-020-02812-9.
- Mcintyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation[J]. Am J Psychiatry, 2021, 178(5): 383-399. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.20081251.
- Singh JB, Daly EJ, Mathews M, et al. Approval of esketamine for treatment-resistant depression[J]. Lancet Psychiatry, 2020, 7(3): 232-235. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30533-4.
- Vázquez GH, Bahji A, Undurraga J, et al. Efficacy and tolerability of combination treatments for major depression: antidepressants plus second-generation antipsychotics vs. esketamine vs. lithium[J]. J Psychopharmacol, 2021, 35(8): 890-900. DOI: 10.1177/02698811211013579.
- Lavretsky H, Roose SP. The efficacy and safety of esketamine for the treatment-resistant depression in older adults: comments on TRANSFORM-3 trial results-sciencedirect[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2020, 28(2):

- 142–144. DOI: [10.1016/j.jagp.2019.10.009](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.10.009).
- 11 Ochs–Ross R, Daly EJ, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment–resistant depression–TRANSFORM–3[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2020, 28(2): 121–141. DOI: [10.1016/j.jagp.2019.10.008](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.10.008).
- 12 Jamieson C, Li N, Daly E, et al. 118 use of patient health questionnaire to predict relapses in patients with treatment–resistant depression treated with esketamine+ oral antidepressant[J]. *CNS Spectrums*, 2020, 25(2): 276–277. DOI: [10.1017/S109285292000036X](https://doi.org/10.1017/S109285292000036X).
- 13 Gupta A, Dhar R, Patadia P, et al. A systematic review of ketamine for the treatment of depression among older adults[J]. *Int Psychogeriatr*, 2021, 33(2): 179–191. DOI: [10.1017/S1041610220000903](https://doi.org/10.1017/S1041610220000903).
- 14 Landau R, Romanelli E, Daoud B, et al. Effect of a stepwise opioid–sparing analgesic protocol on in–hospital oxycodone use and discharge prescription after cesarean delivery[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2021, 46(2): 151–156. DOI: [10.1136/rapm–2020–102007](https://doi.org/10.1136/rapm–2020–102007).
- 15 梁思敏, 杜宇, 贾东, 等. 艾司氯胺酮用于剖宫产术后镇痛的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2022, 22(6): 667–675. [Liang SM, Du Y, Jia D, et al. Application of esketamine for postoperative analgesia in cesarean section: a metaanalysis[J]. *Chinese Journal of Evidence–Based Medicine*, 2022, 22(6): 667–675.] DOI: [10.7507/1672–2531.202202005](https://doi.org/10.7507/1672–2531.202202005).
- 16 肖丽珠, 邹小华. 艾司氯胺酮在内镜诊疗中的应用研究进展 [J]. *华西医学*, 2023, 38(9): 1423–1427. [Xiao LZ, Zou XH. Research progress on the application of esketamine in endoscopic diagnosis and treatment[J]. *West China Medical Journal*, 2023, 38(9): 1423–1427.] DOI: [10.7507/1002–0179.202304137](https://doi.org/10.7507/1002–0179.202304137).
- 17 汪伟, 徐华, 陈茜, 等. 不同剂量艾司氯胺酮对产妇剖宫产术后镇痛和产后抑郁的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(5): 501–505. [Wang W, Xu H, Chen Q, et al. Effects of different doses of esketamine on analgesia and postpartum depression after cesarean section[J]. *Journal of Clinical Anesthesiology*, 2023, 39(5): 501–505.] DOI: [10.12089/jca.2023.05.010](https://doi.org/10.12089/jca.2023.05.010).
- 18 华豪, 张邓新, 王猛, 等. 无背景剂量羟考酮静脉自控镇痛联合髋关节囊周神经阻滞用于老年患者全髋关节置换术后镇痛的效果 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(5): 492–496. [Hua H, Zhang DX, Wang M, et al. Effect of non–background dose oxycodone intravenous controlled analgesia combined with hip pericapsular nerve block on analgesia after total hip arthroplasty in elderly patients[J]. *Journal of Clinical Anesthesiology*, 2023, 39(5): 492–496.] DOI: [10.12089/jca.2023.05.008](https://doi.org/10.12089/jca.2023.05.008).
- 19 陈寿毅, 黄庆, 张俊杰, 等. 靶控输注丙泊酚用于脊髓性肌萎缩症患者鞘内注射诺西那生钠的麻醉效果 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(2): 216–218. [Chen SY, Huang Q, Zhang JJ, et al. Effect of target controlled infusion of propofol on intrathecal injection of nosinacin sodium in children with spinal muscular atrophy[J]. *Journal of Clinical Anesthesiology*, 2023, 39(2): 216–218.] DOI: [10.12089/jca.2023.02.023](https://doi.org/10.12089/jca.2023.02.023).
- 20 韩斌, 徐铭军, 白云波. 罗哌卡因复合舒芬太尼连续蛛网膜下腔阻滞用于全产程分娩镇痛的临床效果 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(2): 115–119. [Han B, Xu MJ, Bai YB. Clinical effect of continuous subarachnoid block combined with ropivacaine and sufentanil on analgesia during labor [J]. *Journal of Clinical Anesthesiology*, 2020, 36(2): 115–119.] DOI: [10.12089/jca.2020.02.002](https://doi.org/10.12089/jca.2020.02.002).
- 21 Zhan X, Lei CC, Jiang HX, et al. Clinical effect of small–dose dexmedetomidine combined with oxycodone for patient–controlled analgesia after colon cancer surgery[J]. *J Med Imag Health*, 2020, 10(2): 435–443. DOI: [10.1166/jmihi.2020.2874](https://doi.org/10.1166/jmihi.2020.2874).
- 22 Kokki M, Morse JD, Hannam JA, et al. Oxycodone target concentration dosing for acute pain in children[J]. *Pediatr Anesth*, 2021, 31(12): 1325–1331. DOI: [10.1111/pan.14282](https://doi.org/10.1111/pan.14282).
- 23 吴畏, 孙鹏飞, 范东梅, 等. 纳布啡复合罗哌卡因连续硬膜外阻滞用于分娩镇痛的效果 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(11): 1086–1090. [Wu W, Sun PF, Fan DM, et al. Effect of continuous epidural block of nbuphine combined with ropivacaine on labor analgesia [J]. *Journal of Clinical Anesthesiology*, 2020, 36(11): 1086–1090.] DOI: [10.12089/jca.2020.11.010](https://doi.org/10.12089/jca.2020.11.010).
- 24 王婕, 贾暄东, 唐立飞. 艾司氯胺酮复合丙泊酚在老年患者非插管全麻下股骨近端防旋髓内钉内固定术中的应用 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(4): 370–374. [Wang J, Jia XD, Tang LF. Application of esketamine combined with propofol in proximal femoral antirotation intramedullary nail fixation in elderly patients under non–intubation general

- anesthesia [J]. *Journal of Clinical Anesthesiology*, 2023, 39(4): 370–374.] DOI: [10.12089/jca.2023.04.006](https://doi.org/10.12089/jca.2023.04.006).
- 25 李子煜, 王晓鹏, 庄萍, 等. 丙泊酚复合艾司氯胺酮用于全麻的镇静效果 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(4): 393–396. [Li ZY, Wang XP, Zhuang P, et al. The sedative effect of propofol combined with esketamine on general anesthesia[J]. *Journal of Clinical Anesthesiology*, 2023, 39(4): 393–396.] DOI: [10.12089/jca.2023.04.011](https://doi.org/10.12089/jca.2023.04.011).
- 26 崔波, 汪海涛, 王超, 等. 小剂量艾司氯胺酮复合环泊酚用于老年患者内镜下逆行胰胆管造影术的效果 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(3): 266–269. [Cui B, Wang HT, Wang C, et al. Effect of low dose esketamine combined with cyclopropofol on retrograde endoscopic cholangiopancreatography in elderly patients [J]. *Journal of Clinical Anesthesiology*, 2023, 39(3): 266–269.] DOI: [10.12089/jca.2023.03.008](https://doi.org/10.12089/jca.2023.03.008).

收稿日期: 2023 年 10 月 26 日 修回日期: 2024 年 04 月 03 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳