

Effect of Esketamine on Perioperative Period of Breast Cancer Patients

Yibin Wang Shihong Li Qingbao Li Deli Zhang

Department of Anesthesiology, The Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Objective: To investigate the effect of esketamine on perioperative period of breast cancer patients. **Methods:** From December 2021 to June 2022, 80 patients with unilateral radical mastectomy under general anesthesia were selected. Randomly divided into two groups, 40 cases in each group. The control group and the study group were given $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ esketamine after anesthesia induction. Patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) pump was connected after operation. Control group: sufentanil $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ + butorphanol $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ + normal saline diluted to 100 mL. Study group: sufentanil $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ + butorphanol $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ + esketamine $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ + saline diluted to 100 mL. Visual analogue scale (VAS) was compared between the two groups at 1, 3 and 5 days after operation. Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) was assessed 1 day before and 3 days after operation. The number of PCIA self-control and adverse reactions within 24 hours after operation were recorded. **Results:** 3 days after operation. The HAMD score of the study group was significantly lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in postoperative adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Continuous pumping of Esketamine after operation can effectively reduce breast cancer patients.

Keywords

esketamine; breast cancer; depression; analgesia

艾司氯胺酮对乳腺癌患者围手术期的影响

王义斌 李世宏 李庆宝 张德利

承德医学院附属医院麻醉科, 中国·河北承德 067000

摘要

目的: 探讨艾司氯胺酮对乳腺癌患者围手术期的影响。**方法:** 选择2021年12月至2022年6月于全麻下行单侧乳腺根治性切除手术患者80例。随机分为两组, 每组各40例。对照组和研究组在麻醉诱导后均给予 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 艾司氯胺酮。术毕连接静脉自控镇痛泵(PCIA), 对照组: 舒芬太尼 $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ +布托啡诺 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ +生理盐水稀释至100mL。研究组: 舒芬太尼 $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ +布托啡诺 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ +艾司氯胺酮 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ +生理盐水稀释至100mL。比较两组术后1、3、5天视觉模拟评分(VAS); 术前1天、术后3天汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分。统计术后24小时PCIA自控次数, 不良反应发生情况。**结果:** 术后3天研究组HAMD评分明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。术后1天, 研究组VAS评分明显低于对照组, 差异有统计学意义($P > 0.05$)。两组PCIA自控次数和术后3天、术后7天VAS评分对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组术后不良反应对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 术后持续泵注艾司氯胺酮可有效减少乳腺癌患者术后抑郁情绪, 增强术后镇痛效果。

关键词

艾司氯胺酮; 乳腺癌; 抑郁; 镇痛

1 引言

乳腺癌是威胁女性生命健康的、最常见的、恶性肿瘤^[1], 近年来在中国已呈现明显上升趋势^[2]。目前外科手术是乳腺癌最主要的治疗手段之一, 术后患者躯体形象改变, 会影响其机体康复和日常生活, 引起焦虑、抑郁等心理反应^[3]。研究发现, 氯胺酮是具有快速、有效的抗抑郁作用^[4], 艾司氯胺酮作为氯胺酮两种旋光异构之一, 相比氯胺酮, 效能更高

且不良反应更少^[5]。然而, 到目前为止, 艾司氯胺酮能否改善乳腺癌患者预后尚无定论。因此, 本研究探讨不同剂量艾司氯胺酮对乳腺癌患者围术期的影响, 以期指导该病种患者的麻醉临床实践。

2 资料与方法

一般资料: 选择2021年12月至2022年6月于单侧乳腺根治性切除手术患者80例, 采用随机数字表法将患者分为对照组和研究组, 每组各40例。纳入标准: 选择签署知情同意书并术后镇痛患者。年龄40~65岁。体重指数(BMI) 18.5~27。美国麻醉医师协会(ASA) I级或II级。无沟通障碍。

【作者简介】 王义斌(1995-), 男, 中国河北唐山人, 在读硕士, 从事临床麻醉研究。

排除标准：术前有长期麻醉镇痛药物滥用史。合并心、肺、肾等重要脏器重大疾病。对研究用药物过敏。既往精神疾病病史。既往接受乳腺切除手术治疗。汉密尔顿抑郁量表（Hamilton Depression Scale, HAMD）评分 <7 分。

剔除标准：术中术式改变。患者死亡。术后未应用镇痛泵。

麻醉方案：入室后监测心率、心电图、无创血压、血氧饱和度和麻醉深度监测（BIS）。面罩吸氧 $5L \cdot \text{min}^{-1}$ ，开放上肢静脉通路。

麻醉诱导：依次缓慢静脉推注咪达唑仑 $0.04\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、丙泊酚 $1.5\text{-}2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、舒芬太尼 $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、顺阿曲库铵 $0.15\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。麻醉诱导后，K1组和K2组静脉推注 $0.2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 艾司氯胺酮。C组不做特殊处理。三分钟后肌肉松弛度满意，行气管插管术，连接麻醉机行机械通气，参数：潮气量 $6\text{-}8\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，呼吸频率 12-16 次/分，氧流量 $1L \cdot \text{min}^{-1}$ ，吸氧浓度 60%，吸呼比 1 : 2，维持呼气末二氧化碳分压 $35\text{-}45\text{mmHg}$ 。麻醉维持：吸入七氟烷 1~2MAC，静脉泵注丙泊酚 $4\text{-}6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、瑞芬太尼 $0.1\text{-}0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ，维持 BIS40-60。手术结束前 30min 停止吸入七氟烷，手术结束前 5min 停止输注丙泊酚和瑞芬太尼，术毕送至恢复室。

术后镇痛：采用患者自控静脉镇痛（patient-controlled intravenous analgesia, PCIA）。

镇痛泵配方：

对照组：舒芬太尼 $1\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ + 布托啡诺 $0.1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ + 生理盐水稀释至 100mL。

研究组：舒芬太尼 $1\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ + 布托啡诺 $0.1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ + 艾司氯胺酮 $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ + 生理盐水稀释至 100mL，镇痛泵背景输注速度为 $0.03 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的舒芬太尼，自控输注量每次 $0.03 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的舒芬太尼，锁定时间 30min。所有的麻醉均由同一团队实施，手术均由同一组手术医生按照相同的治疗方案进行。

观察指标：

一般情况：年龄，BMI，ASA 分级。

主要指标：术后 1 天、3 天、7 天视觉模拟评分（VAS），术前 1 天、术后 3 天汉密尔顿抑郁量表（HAMD-17）评分，术后 24 小时 PCIA 自控次数。次要指标：手术时间，出血量，拔管时间，住院时间。

不良反应：恶心、呕吐、头痛、眩晕、幻觉、嗜睡、复视、肌颤和皮肤瘙痒。

统计学分析：采用 SPSS25.0 进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差（±s）表示，不符合正态分布的用中位数（M）和四分位数差（IQR）表示。当数据符合正态分布且方差均匀时，采用方差分析或独立样本 t 检验。非正态分布资料采用 Tamhine 检验。计数资料以百分比表示，采用卡方检验或 Fisher 确切概率法检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

一般资料：本研究共纳入 88 例，术中术式改变 5 例，未应用术后镇痛 3 例，未纳入分析，最终完成实验过程 80 例。各组患者年龄、BMI、手术时间、出血量、拔管时间、出院时间差异无统计学意义，见表 1。

表 1 患者一般资料和手术基本情况组间比较（ $n=40, \pm s$ ）

指标	对照组	研究组	T	P
年龄/岁	53.43 ± 8.39	52.88 ± 9.21	0.279	0.781
体重指数/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	24.83 ± 2.47	24.81 ± 1.83	0.048	0.962
平均动脉压/mmHg	97.65 ± 10.09	98.13 ± 13.08	-0.182	0.856
心率/次·分 ⁻¹	77.45 ± 7.62	78.68 ± 10.26	-0.606	0.546
病理结果	18/22	19/21		1.000
出院时间/天	6.95 ± 0.96	6.68 ± 1.00	1.257	0.213

抑郁情况：术前 1 天，两组 HAMD 评分对比差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。术后 3 天，研究组 HAMD 评分明显低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 2。

表 2 患者抑郁情况组间比较（ $n=40, \pm s$ ）

指标	对照组	研究组	T	P
HAMD 术前 1 天	11.75 ± 3.01	11.80 ± 3.17	-0.072	0.943
评分 术后 3 天	11.25 ± 3.02	9.13 ± 3.00	3.159	0.002

镇痛情况：术后 1 天，研究组 VAS 评分明显低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。术后 3 天、术后 7 天两组间 VAS 评分、PCIA 次数对比差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表 3。

表 3 患者镇痛效果组间比较（ $n=40, \pm s$ ）

指标	对照组	研究组	T	P
VAS 评分 术后 1 天	2.30 ± 1.67	1.53 ± 1.49	2.196	0.031
术后 3 天	1.88 ± 1.59	2.13 ± 1.11	-0.815	0.417
术后 7 天	0.80 ± 1.00	0.70 ± 0.76	0.507	0.614
PCIA 次数/次	0.15 ± 0.48	0.13 ± 0.34	0.269	0.789

不良反应：三组均无幻觉、复视、肌颤和皮肤瘙痒发生。三组术后不良反应对比均无显著性差异（ $P > 0.05$ ），见表 4。

表 4 不良反应组间比较（ $n=40, \text{未发生/发生}$ ）

指标	对照组	研究组	X ²	P
恶心	21/19	20/20	0.050	0.832
呕吐	27/13	26/14	0.056	0.813
头痛	37/3	34/6	1.127	0.288
眩晕	27/13	32/8	1.614	0.204
嗜睡	28/12	21/19	2.581	0.108

4 讨论

近年来，乳腺癌发病率明显升高，对于女性患者来说，乳腺癌患者可能面临更高的抑郁风险，因此在乳腺癌患者手术治疗中，我们不仅要重视患者术后镇痛，还要注重患者术后情绪状态的调节^[6]。

艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋异构体,对谷氨酸 N- 甲基-D- 天冬氨酸 (NMDA) 受体的亲和力比氯胺酮更高,一半的剂量即可产生与氯胺酮相当的效应,且不良反应更少^[7]。能迅速增加脑源性神经营养因子 (BNDF) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 在内侧前额叶皮质 (MPFC) 和海马区的释放和/或表达。导致 MPFC 内脊髓突触的数量增加和功能增强,产生快速持续抗抑郁作用^[8]。有研究表明,氯胺酮已被证明是一种治疗重度抑郁症的快速有效的抗抑郁药,但在围术期情绪方面的影响尚未确定^[9]。近年同样有报道,氯胺酮在预防术后抑郁和术后疼痛综合征方面显示出长期的益处^[10]。Wei 等^[11]在啮齿类动物中发现,艾司氯胺酮具有更强的效力和更持久的抗抑郁作用。并且有研究发现,在腹腔镜改良根治性子宫切除术中,单次给予 0.5 mg · kg⁻¹ 和 0.25 mg · kg⁻¹ 艾司氯胺酮均能改善宫颈癌患者术后短期抑郁和疼痛,且效果优于相同剂量的氯胺酮^[12]。

参考 Lee 和高长胜等^[13,14]研究中的用药剂量,本研究设计对照组在麻醉诱导后单次给予艾司氯胺酮 0.5 mg · kg⁻¹, 研究组在对照组基础上,在术后 PCIA 给予 0.5 mg · kg⁻¹ 艾司氯胺酮。统计发现,术后 3 天,研究组患者抑郁评分显著低于对照组,考虑术持续泵注小剂量艾司氯胺酮可改善患者抑郁程度。在一项对剖宫产术后镇痛的研究^[15]中发现,研究组在术后镇痛泵中给予 0.5mg·kg⁻¹ 艾司氯胺酮可提高剖宫产术后镇痛效应,缓解产妇抑郁症状,已有促进泌乳功能且安全性好。此结果与本研究相似。本研究中,研究组术后 1 天 VAS 评分明显低于对照组,提示术后 1 天镇痛效果明显增加,但术后 3 天、7 天 VAS 评分及 PCIA 次数对比差异均无统计学意义,考虑乳腺癌改良根治术会切断胸壁部分神经,导致患者术后疼痛感受减轻。已有较多文献报道^[16]艾司氯胺酮可有效辅助镇痛,但具体作用机制有待进一步研究。

在本研究中,两组均未见严重不良反应,且不良反应发生率组间对比差异无统计学意义,说明增加术后持续泵注艾司氯胺酮并不增加患者的不良反应,考虑与艾司氯胺酮半衰期短、药物清除率高有关^[17]。

本研究存在一定的局限性,首先是样本量较小,增加样本含量可提高研究结果的准确性。其次是随访时间较短,未观察远期疗效。艾司氯胺酮在围术期的应用还需要进一步的研究。

综上所述,术后持续泵注艾司氯胺酮可有效减少乳腺癌患者术后抑郁情绪,增强术后镇痛效果。本研究为艾司氯胺酮的临床用药提供了依据。

参考文献

[1] Howard F M, Olopade O I J T C J. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review [J]. The Cancer Journal, 2021, 27(1):8-16.
 [2] Lin H, Shi L, Zhang J, Et al. Epidemiological characteristics and forecasting incidence for patients with breast cancer in Shantou, Southern China: 2006-2017 [J]. Cancer Med, 2021, 10(8): 2904-13.
 [3] 童静韬,王颖,倪平.乳腺癌患者术后肢体功能康复行为的质性研

究[J].中华护理杂志,2022, 57(6): 711-7.
 [4] Corrigan A, Pickering G. Ketamine and depression: a narrative review [J]. Drug Des Devel Ther, 2019(13):3051-3067.
 [5] Bahji A, Vazquez G H, Zarate C A, Jr. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis [J]. Affect Disord, 2021, (278):542-555.
 [6] Kim Y H, Choi K S, Han K, et al. A psychological intervention programme for patients with breast cancer under chemotherapy and at a high risk of depression: A randomised clinical trial [J]. Journal of Clinical Nursing, 2018,27(3-4): 572-581.
 [7] Daly E J, Trivedi M H, JANIK A, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Psychiatry, 2019,76(9):893-903.
 [8] Deyama S, Duman R S. Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2020(188):172837.
 [9] Reinert J, Parmentier B L. Effect of Perioperative Ketamine on Postoperative Mood and Depression: A Review of the Literature [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2021,14(1):25-32.
 [10] Bi Y, Ye Y, Zhu Y, et al. The Effect of Ketamine on Acute and Chronic Wound Pain in Patients Undergoing Breast Surgery: A Meta-Analysis and Systematic Review [J]. Pain Pract,2021,21(3):316-332.
 [11] Wei Y, Chang L, Hashimoto K. Molecular mechanisms underlying the antidepressant actions of arketamine: beyond the NMDA receptor [J]. Mol Psychiatry,2022,27(1):559-573.
 [12] Wang J, Wang Y, Xu X, et al. Use of Various Doses of S-Ketamine in Treatment of Depression and Pain in Cervical Carcinoma Patients with Mild/Moderate Depression After Laparoscopic Total Hysterectomy [J]. Med Sci Monit, 2020, 26:e922028.
 [13] Lee C, Lee J, Lee G, et al. The effects of a combination of intravenous dexamethasone and ketamine on postoperative mood in patients undergoing laparoscopically assisted-gynecologic surgery [J]. Psychopharmacology (Berl), 2018,235(8):2417-2422.
 [14] 高长胜,黄符香,宋歌.艾司氯胺酮对高龄产妇剖宫产术后抑郁和恢复质量的影响[J].中国新药与临床杂志,2022,41(9):535-539.
 [15] 林贵文,胡青林,杨志来.艾司氯胺酮复合布托啡诺对剖宫产术后镇痛效果及产后状态的影响[J].中国计划生育学杂志,2022,30(5):1050-1054.
 [16] Wang X, Lin C, Lan L, et al. Perioperative intravenous S-ketamine for acute postoperative pain in adults: A systematic review and meta-analysis [J]. Clin Anesth,2021(68):110071.
 [17] Kamp J, Jonkman K, Van Velzen M, et al. Pharmacokinetics of ketamine and its major metabolites norketamine, hydroxynorketamine, and dehydronorketamine: a model-based analysis [J]. Br J Anaesth,2020,125(5):750-761.