

[文章编号] 1007-7669(2024)05-0360-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.05.08

小剂量艾司氯胺酮复合舒芬太尼在非体外循环冠状动脉旁路移植术后的镇痛作用

李星¹, 王昊²

(1. 锦州医科大学研究生培养基地锦州市中心医院 麻醉科, 辽宁 锦州 121000; 2. 锦州医科大学附属第一医院 麻醉科, 辽宁 锦州 121000)

[关键词] 艾司氯胺酮; 舒芬太尼; 冠状动脉旁路移植术, 非体外循环; 术后镇痛

[摘要] 目的 观察小剂量艾司氯胺酮复合舒芬太尼患者自控静脉镇痛(PCIA)在非体外循环冠状动脉旁路移植术(OPCABG)后镇痛应用的安全性和有效性。方法 选取全身麻醉下行 OPCABG 患者 60 例, 随机分为 S 组和 ES 组, 每组 30 例, 2 组患者麻醉诱导及维持方案一致。术毕即刻 ES 组给予艾司氯胺酮 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉注射, 后以 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续泵注 72 h, S 组给予等容量氯化钠注射液。随后 2 组即刻行 PCIA (ES 组舒芬太尼 $1.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, S 组舒芬太尼 $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 72 h。观察 2 组术后 72 h 内阿片类药物用量、镇痛满意度、镇痛泵有效按压次数和补救镇痛率, 以及疼痛和镇静评分、生命体征指标的变化。记录术后苏醒、拔管和排气时间, 检测术后第 4 日血肌钙蛋白 I 水平, 观察术后 72 h 内药物不良反应发生情况。结果 与 S 组比较, ES 组术后舒芬太尼和吗啡用量减少, 镇痛满意度高、补救镇痛率低, 术后 12、24、48、72 h 的 Prince-Henry 疼痛评分低, 差异均有显著意义 ($P < 0.05$)。2 组苏醒时间和术后 6、12、24、48、72 h 的 Ramsay 镇静评分、心率、平均动脉压、中心静脉压比较, 差异均无显著意义 ($P > 0.05$)。术后第 4 日血肌钙蛋白 I 水平组间比较无显著差异 ($P > 0.05$)。术后 72 h 内, ES 组恶心、呕吐、低氧血症发生率显著低于 S 组 ($P < 0.05$), 高血压、皮肤瘙痒等发生率比较无显著差异 ($P > 0.05$)。结论 小剂量艾司氯胺酮复合舒芬太尼 PCIA 可安全用于 OPCABG 术后, 且可显著减少舒芬太尼用量, 提高患者镇痛满意度。

[中图分类号] R971

[文献标志码] A

Analgesic effect of low-dose esketamine combined with sufentanil after off-pump coronary artery bypass grafting

LI Xing¹, WANG Hao²

(1. Department of Anesthesiology, Jinzhou Central Hospital, Graduate Training Base of Jinzhou Medical University, Jinzhou LIAONING 121000, China; 2. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou LIAONING 121000, China)

[KEY WORDS] esketamine; sufentanil; coronary artery bypass, off-pump; postoperative analgesia

[ABSTRACT] AIM To observe the safety and efficacy of patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) with low-dose esketamine combined with sufentanil after off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG). METHODS Sixty patients undergoing OPCABG under general anesthesia were randomly divided into group S and group ES, with 30 patients

[收稿日期] 2022-12-15

[接受日期] 2023-12-13

[作者简介] 李星, 男, 住院医师, 硕士, 主要从事围术期器官功能保护的研究, Phn: 86-18840106939, E-mail: 1832394954@qq.com

in each group. The anesthesia induction and maintenance programs of the two groups were the same. Immediately after the operation, the group ES was injected with esketamine $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ intravenously, followed by continuous infusion of esketamine $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ for 72 h with equal volume sodium chloride injection in the group S. Then PCIA (sufentanil $1.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ in the group ES, sufentanil $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ in the group S) was performed immediately for 72 h. The opioid dosage, analgesia satisfaction, effective pressing times of analgesia pump, rescue analgesia rate, pain and sedation score and vital signs in the two groups within 72 h after operation were observed. The time of awakening, extubation and exhaust after operation was recorded, the level of serum troponin I was detected on the 4th day after operation, and the adverse drug reactions were observed within 72 h after operation. **RESULTS** Compared with the group S, the dosage of sufentanil and morphine decreased, the satisfaction of analgesia was higher, the rate of rescue analgesia was lower, and the Prince-Henry pain score at 12, 24, 48 and 72 h after operation in the group ES was significantly lower than that in the group S ($P < 0.05$). There was no significant difference in awakening time and Ramsay sedation score, heart rate, mean arterial pressure and central venous pressure between the two groups at 6, 12, 24, 48 and 72 h after operation. There was no significant difference in the level of serum troponin I between the two groups on the 4th day after operation ($P > 0.05$). Within 72 h after operation, the incidence of nausea, vomiting and hypoxemia in the group ES was significantly lower than that in the group S ($P < 0.05$), and there was no significant difference in the incidence of hypertension and skin pruritus ($P > 0.05$). **CONCLUSION** Low-dose esketamine combined with sufentanil PCIA can be safely used after OPCABG, and can significantly reduce the dosage of sufentanil and improve the analgesia satisfaction of patients.

随着老龄化进展,冠心病现已成为我国重要的公共卫生问题^[1]。非体外循环下冠状动脉旁路移植术(OPCABG)是冠心病血运重建的主要方法之一,但其术后疼痛不仅会导致血流动力学不稳定及冠状动脉痉挛,还会影响正常咳嗽能力和呼吸力学,从而增加术后心肺不良反应发生率^[2]。目前术后镇痛药物仍以阿片类药物为主,但高剂量的阿片类药物除了会引起恶心、呕吐、皮肤瘙痒等不良反应外,还会引起严重的呼吸和循环抑制^[3]。艾司氯胺酮是氯胺酮的外旋异构体,主要通过非竞争性拮抗N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体发挥镇静、镇痛作用,效能是氯胺酮的两倍,麻醉镇痛效果更佳,精神类不良反应更少^[4]。有研究显示,术后应用艾司氯胺酮能减少阿片类药物用量且有更高的镇痛满意度,同时不增加不良反应发生率^[5]。本研究旨在观察小剂量艾司氯胺酮持续泵注复合舒芬太尼患者自控静脉镇痛(PCIA)在OPCABG术后应用的安全性和有效性。

资料与方法

病例选择和分组 选取锦州医科大学附属第一医院2021年8月至2022年9月择期全身麻醉(全麻)下行前正中切口OPCABG患者60例,年龄18~84岁、体重指数(BMI) $18.5 \sim 27.9 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、ASA分级II或III级、纽约心功能分级(NYHA)II级。排除标准:有精神

病史,长期服用镇静、镇痛药物史,甲状腺功能亢进,肥厚梗阻型心肌病,心率控制不佳的心房颤动。采用随机数字表法将患者分为S组(舒芬太尼组)和ES组(艾司氯胺酮复合舒芬太尼组),每组30例。本研究经锦州医科大学附属第一医院伦理委员会审核通过(202271-2),患者或家属签署知情同意书。所有手术均由同一组医师实施,术前进行镇痛宣教。

麻醉方法 术晨予患者咪达唑仑 15 mg 口服,入室前30 min 肌内注射(肌注)吗啡 10 mg 。入室后常规监测心率(HR)、脉搏氧饱和度(SpO_2)、心电图和脑电双频指数(BIS),开放外周静脉通路,局部麻醉下桡动脉穿刺持续监测有创血压(IBP)。麻醉诱导:静脉注射(静注)依托咪酯 $0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,咪达唑仑 4 mg ,顺阿曲库胺 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,舒芬太尼 $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$,气管插管后行机械通气及右侧颈内静脉置管并监测中心静脉压(CVP)。麻醉维持:吸入1%七氟烷,静脉持续泵注丙泊酚 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、右美托咪定 $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、顺阿曲库胺 $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,间断静注舒芬太尼。术中维持BIS在45~60、平均动脉压(MAP)在60~100 mmHg、HR波动幅度在基线 $\pm 20\%$ 内。术毕即刻,ES组静注艾司氯胺酮(江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20193336) $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (浓度 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,给药时间30 s)后以 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (浓度 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)持续泵注72 h,S组静注等容量氯化钠注射液。随后2组即刻行PCIA,

ES 组给予舒芬太尼 (宜昌人福药业责任有限公司, 批准文号: 国药准字 H20054171) $1.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, S 组给予舒芬太尼 $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 均用氯化钠注射液稀释至 100 mL, 背景剂量 $1 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$, 追加剂量 2 mL, 锁定时间 15 min。当 Prince-Henry 疼痛评分 (0 分: 咳嗽时无痛; 1 分: 咳嗽时才有疼痛发生; 2 分: 深呼吸时有疼痛, 安静时无疼痛; 3 分: 静息状态下即有疼痛, 但较轻可忍受; 4 分: 静息状态下即有剧烈疼痛, 难以忍受) > 4 分且按压一次镇痛泵而疼痛持续不缓解时, 肌注吗啡 10 mg 做补救镇痛。

观察指标 记录麻醉时长和手术时长, 术后 72 h 内 2 组的舒芬太尼和吗啡用量、补救镇痛率、镇痛泵有效按压次数, 撤镇痛泵后评估镇痛满意度, 以患者自身主观感受为标准。评估并记录患者术后 6、12、24、48、72 h 的 Prince-Henry 疼痛评分、Ramsay 镇静评分、HR、MAP 和 CVP。记录术后苏醒时间、拔管时间、首次排气时间, 检测术后第 4 日血肌钙蛋白 I 水平。记录术后 72 h 内低血压 (降幅超过术前的 20%)、高血压 (升幅超过术前的 20%)、恶性心律失常、低氧血症 ($\text{SpO}_2 < 90\%$)、恶心、呕吐、皮肤瘙痒及幻觉的发生情况。

统计学分析 采用 SPSS21.0 软件进行分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示, 组间比较采用 *t* 检验; 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, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

结 果

一般情况 研究中剔除 2 例患者, 1 例术中体外循环下手术, 1 例术后发生血管麻痹综合征, 最终 2 组各完成 29 例。2 组性别、年龄、BMI、ASA 分级、麻醉时长、手术时长比较, 差异均无显著意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 患者一般情况组间比较 $n=29$

指标	S 组	ES 组
性别 / 例		
男	22	21
女	7	8
年龄 / 岁	63.9 ± 10.2	63.5 ± 7.2
体重指数 / $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	24.9 ± 2.2	24.6 ± 2.2
ASA 分级 / 例		
II 级	2	1
III 级	27	28
麻醉时长 / min	207.4 ± 22.2	204.8 ± 23.4
手术时长 / min	164.0 ± 21.0	157.2 ± 22.1

组间比较, 经 *t* 或 χ^2 检验: 均 $P > 0.05$

镇痛和镇静效果 与 S 组比较, ES 组术后 12、24、48、72 h 的疼痛评分降低 ($P < 0.05$), ES 组术后各观察时点的 Ramsay 镇静评分略低于 S 组, 但无显著差异 ($P > 0.05$)。与 S 组相比, ES 组在术后 72 h 内舒芬太尼及吗啡用量减少, 患者镇痛满意度高, 补救镇痛率低, 镇痛泵有效按压次数减少 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2。

表 2 镇痛和镇静效果组间比较 $n=29, \bar{x} \pm s$ 或 *M* (IQR)

指标	S 组	ES 组
Prince-Henry 疼痛评分		
术后 6 h	0 (1)	0 (0) ^a
术后 12 h	1 (2)	0 (0) ^b
术后 24 h	1 (2)	0 (1) ^b
术后 48 h	1 (2)	0 (0) ^b
术后 72 h	1 (2)	0 (1) ^b
Ramsay 镇静评分		
术后 6 h	3 (1)	3 (1) ^a
术后 12 h	2 (1)	2 (0) ^a
术后 24 h	2 (0)	2 (0) ^a
术后 48 h	2 (0)	2 (0) ^a
术后 72 h	2 (0)	2 (0) ^a
舒芬太尼用量 / μg	164.0 ± 25.8	90.9 ± 14.4^c
吗啡用量 / mg	7.6 ± 9.1	1.4 ± 4.4^b
镇痛满意度 / %	16 (55)	27 (93) ^b
补救镇痛率 / %	10 (34)	3 (10) ^b
镇痛泵有效按压次数	1 (3)	0 (1) ^c

组间比较, 经 *t*、 χ^2 、Mann-Whitney *U* 检验: ^a $P > 0.05$, ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$

术后苏醒、拔管及排气时间 S 组苏醒时间、拔管时间、排气时间分别为 (144.1 ± 17.6) min、(217.1 ± 27.9) min、(31.1 ± 3.7) h, ES 组分别为 (139.3 ± 18.6) min、(184.0 ± 24.4) min、(26.2 ± 3.5) h。与 S 组比较, ES 组拔管时间和排气时间显著缩短 ($P < 0.05$), 苏醒时间略缩短, 但组间比较无显著差异 ($P > 0.05$)。

肌钙蛋白 I 术后第 4 日, S 组肌钙蛋白 I 水平为 $68 (112) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, ES 组为 $60 (95) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 组间比较差异无显著意义 ($P > 0.05$)。

循环指标 各观察时间点 2 组的 HR、MAP、CVP 比较, 均无显著差异 ($P > 0.05$)。见表 3。

不良反应 与 S 组比较, ES 组术后 72 h 内低氧血症、恶心及呕吐的发生率更低 ($P < 0.05$), 高血压、低血压、恶性心律失常、皮肤瘙痒及幻觉发生率组间比较无显著差异 ($P > 0.05$)。见表 4。

讨 论

心脏术后良好的镇痛方案能减少术后并发症及不良反应的发生, 既往有研究采用舒芬太尼 $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$

表 3 循环指标组间比较 $n=29, \bar{x} \pm s$ 或 $M (IQR)$

指标	S 组	ES 组
HR/次·min ⁻¹		
术后 6 h	83.4 ± 4.5	83.5 ± 4.7
术后 12 h	81.3 ± 3.9	81.4 ± 3.9
术后 24 h	81.1 ± 3.0	81.0 ± 3.4
术后 48 h	78.6 ± 3.3	78.4 ± 2.4
术后 72 h	77.4 ± 2.9	77.5 ± 3.3
MAP/mmHg		
术后 6 h	100.1 ± 9.3	100.3 ± 8.0
术后 12 h	99.7 ± 6.3	100.0 ± 6.6
术后 24 h	100.1 ± 5.4	99.9 ± 6.1
术后 48 h	95.1 ± 4.7	95.3 ± 4.9
术后 72 h	94.3 ± 4.9	95.1 ± 5.2
CVP/cmH ₂ O		
术后 6 h	5 (2)	5 (2)
术后 12 h	6 (1)	6 (1)
术后 24 h	6 (1)	6 (1)
术后 48 h	6 (2)	6 (0)
术后 72 h	6 (1)	6 (1)

HR: 心率, MAP: 平均动脉压, CVP: 中心静脉压。组间比较, 经 t 、Mann-Whitney U 检验: 均 $P>0.05$

表 4 术后不良反应发生率组间比较 $n=29, \text{例} (\%)$

不良反应	S 组	ES 组
低血压	2 (7)	1 (3) ^a
高血压	1 (3)	1 (3) ^a
恶性心律失常	1 (3)	0 (0) ^a
低氧血症	5 (17)	0 (0) ^b
恶心	8 (28)	2 (7) ^b
呕吐	6 (21)	0 (0) ^b
皮肤瘙痒	5 (17)	4 (14) ^a
幻觉	1 (3)	2 (7) ^a

组间比较, 经 χ^2 检验: ^a $P>0.05$, ^b $P<0.05$

术后镇痛, 但临床镇痛效果并不理想^[6], 这可能与术中大量阿片类药物导致的痛觉过敏和阿片耐受有关^[7]。有研究指出, 给予氯胺酮 $0.1 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 负荷剂量后, 以 $1 \sim 2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续泵注能发挥其抗痛觉过敏、抗阿片耐受的作用, 从而达到很好的镇痛效果^[8], 而艾司氯胺酮的效能是氯胺酮的两倍, 因此本研究采取小剂量艾司氯胺酮, 即静注负荷剂量 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后以 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续泵注。另外, 有研究也表明开胸术后以艾司氯胺酮小剂量 ($0.015 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 持续泵注不仅能减少 40% 阿片类药物的用量, 还可以减少痛觉过敏和术后谵妄的发生率^[9], 因此本研究的 ES 组舒芬太尼用量为 S 组的 60%, 即 $1.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。本研究结果显示, 与 S 组相比, ES 组舒芬太尼用量减少了 45%, 吗啡用量减少了 82%, 患者镇痛满意度明显提升, PCIA 按压次数也减少。术后 6 h 疼痛评分组间比较无显著差异, 这可能与 CABG 术中大量长效阿片类药物的残留有关。术后 12、24、

48、72 h, ES 组的 Prince-Henry 疼痛评分均低于 S 组, 以术后 12、48 h 差异尤为显著, 这个结果与其他研究^[10]相一致。另外, 本研究中 ES 组的补救镇痛率明显低于 S 组, 这或许与艾司氯胺酮抑制了心脏术中大量阿片类药物使用所导致的阿片耐受有关。本研究中与 S 组相比, ES 组各时段的 Ramsay 镇静评分略低、术后苏醒时间略缩短, 但组间并无显著差异, 可能是由于 S 组阿片类药物用量大于 ES 组所致。

艾司氯胺酮对心血管受损的患者有诸多潜在益处, 如与氯胺酮相比有更强的冠状动脉扩张作用^[11], 在低浓度下能增强心肌等张收缩力、等长收缩力及舒张功能, 且这种作用并不经交感兴奋介导^[12], 然而由于艾司氯胺酮的拟交感特点使其应用于冠心病患者仍备受争议。有研究证实, 应用艾司氯胺酮麻醉诱导并不会使择期 OPCABG 患者术后肌钙蛋白水平升高^[13], 提示麻醉剂量的艾司氯胺酮并不会增加冠心病患者围术期心肌损伤风险。本研究结果显示, 2 组术后各时段的 MAP、HR、CVP 以及术后第 4 日肌钙蛋白 I 水平并无显著差异, 也提示在 CABG 术后使用小剂量艾司氯胺酮并不会使患者 HR 及血压升高, 也不会增加术后心肌损伤的风险, 能安全用于冠心病患者。另外, OPCABG 术后呼吸抑制也是一个临床常见且棘手的问题, 有研究发现艾司氯胺酮能有效对抗阿片类药物引起的呼吸抑制^[14]。本研究也发现, 与 S 组相比, ES 组患者拔管时间明显缩短, 术后低氧血症发生率也显著降低, 这可能不仅与艾司氯胺酮可以直接对抗阿片类药物引起的呼吸抑制有关, 还与术后阿片类药物用量显著减少密不可分。2 组高血压、低血压、恶性心律失常、幻觉和皮肤瘙痒的发生率无显著差异, 说明 2 组镇痛方案均可以安全用于 OPCABG 术后, 但 ES 组的恶心、呕吐发生率显著低于 S 组, 或许与舒芬太尼和吗啡用量大量减少有关, 也可能是研究样本量较少引起的误差。ES 组排气时间明显早于 S 组, 这有利于患者术后快速康复。

综上所述, 小剂量艾司氯胺酮复合舒芬太尼 PCIA 的镇痛方案能安全用于 OPCABG 术后镇痛, 不仅不会增加心肌损伤、循环波动、幻觉和恶性心律失常的风险, 还能显著减少术后阿片类药物的用量, 实现更高的镇痛满意度和更好的镇痛效果。同时还能缩短拔管和排气时间, 降低术后恶心、呕吐和低氧血症的发生率, 有利于患者康复。但本试验样本量较少, 且未进行长期随访, 艾司氯胺酮在心脏术后的最佳用药方式及用药量仍需要进一步研究。此外, 心脏术后慢性疼痛发生率

高^[15], 且 CABG 术后抑郁发生率达 30%~40%^[16], 艾司氯胺酮已被 FAD 批准用于治疗抑郁症^[17], 且有大鼠体内实验发现, 低剂量艾司氯胺酮能防止强效阿片药类镇痛引起的脊髓疼痛通路的长期增强^[18], 艾司氯胺酮能否降低心脏术后慢性疼痛、抑郁的发生率也值得探索。

[参考文献]

- [1] 中国心血管病预防指南 (2017) 写作组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南 (2017) [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46 (1) : 10-25.
- [2] GOTTSCHALK A, COHEN SP, YANG S, *et al.* Preventing and treating pain after thoracic surgery [J]. *Anesthesiology*, 2006, 104 (3) : 594-600.
- [3] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会. 镇痛药物不良反应专家共识 [J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2021, 8 (2) : 139-143.
- [4] WHITE PF, SCHUTTNER J, SHAFER A, *et al.* Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers [J]. *Br J Anaesth*, 1985, 57 (2) : 197-203.
- [5] 邵 华, 赵颖莹, 薛 琼, 等. 艾司氯胺酮混合氢吗啡酮用于腰椎手术后 PCIA 的改良效果 [J]. 中华麻醉学杂志, 2022, 42 (6) : 700-703. SHAO H, ZHAO YY, XUE Q, *et al.* Efficacy of S-ketamine mixed with hydromorphone for improving patient-controlled intravenous analgesia after lumbar spinal surgery [J]. *Chin J Anesthesiol*, 2022, 42 (6) : 700-703.
- [6] 程旭丽, 孙莹杰, 林 丹, 等. 羟考酮在非停跳冠状动脉旁路移植术后镇痛中的应用 [J]. 实用药物与临床, 2018, 21 (2) : 161-163. CHENG XL, SUN YJ, LIN D, *et al.* Application of oxycodone analgesia after off-pump of coronary artery bypass grafting [J]. *Pract Pharm Clin Rem*, 2018, 21 (2) : 161-163.
- [7] MAO J. Opioid tolerance and neuroplasticity [J]. *Novartis Found Symp*, 2004, 261: 181-193.
- [8] RICHEBE P, RIVAT C, RIVALAN B, *et al.* Low doses ketamine: antihyperalgesic drug, non-analgesic [J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2005, 24 (11-12) : 1349-1359.
- [9] BORNEMANN-CIMENTI H, WEJBORA M, MICHAELI K, *et al.* The effects of minimal-dose versus low-dose S-ketamine on opioid consumption, hyperalgesia, and postoperative delirium: a triple-blinded, randomized, active- and placebo-controlled clinical trial [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2016, 82 (10) : 1069-1076.
- [10] RIDDELL JM, TRUMMEL JM, ONAKPOYA IJ. Low-dose ketamine in painful orthopaedic surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123 (3) : 325-334.
- [11] KLOCKGETHER-RADKE AP, HUNECK S, MEYBERG S, *et al.* Ketamine enantiomers differentially relax isolated coronary artery rings [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2005, 22 (3) : 215-221.
- [12] KUNST G, MARTIN E, GRAF BM, *et al.* Actions of ketamine and its isomers on contractility and calcium transients in human myocardium [J]. *Anesthesiology*, 1999, 90 (5) : 1363-1371.
- [13] NEUHAUSER C, PREISS V, FEURER MK, *et al.* Comparison of S-(+)-ketamine- with sufentanil-based anaesthesia for elective coronary artery bypass graft surgery: effect on troponin T levels [J]. *Br J Anaesth*, 2008, 100 (6) : 765-771.
- [14] JONKMAN K, van RIJNSOEVEER E, OLOFSEN E, *et al.* Esketamine counters opioid-induced respiratory depression [J]. *Br J Anaesth*, 2018, 120 (5) : 1117-1127.
- [15] MAZZEFFI M, KHELEMSKY Y. Poststernotomy pain: a clinical review [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25 (6) : 1163-1178.
- [16] TULLY PJ, BAKER RA. Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2012, 9 (2) : 197-208.
- [17] BAHJI A, VAZQUEZ GH, ZARATE CA Jr. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Affect Disord*, 2021, 278: 542-555.
- [18] BENRATH J, BRECHTEL C, STARK J, *et al.* Low dose of S-(+)-ketamine prevents long-term potentiation in pain pathways under strong opioid analgesia in the rat spinal cord *in vivo* [J]. *Br J Anaesth*, 2005, 95 (4) : 518-523.