

围术期艾司氯胺酮干预对骨关节炎老年患者全膝关节置换术后急性疼痛的影响

隋宏园，代红雨，路建，周红梅

嘉兴市第二医院麻醉科，浙江嘉兴 314001

【摘要】 **目的** 观察围术期艾司氯胺酮干预对全膝关节置换术（total knee arthroplasty, TKA）老年患者术后疼痛的影响，探索术前中枢敏化、焦虑、抑郁及疼痛等风险因素对其干预效果的调节效应。**方法** 选取2024年12月至2026年3月拟行单侧TKA的膝骨关节炎患者124例，年龄60~75岁，美国麻醉医师协会（American Society of Anesthesiologists, ASA）分级I~II级，体重指数（body mass index, BMI）18~30 kg/m²，随机分为对照组（n=61）和艾司氯胺酮组（n=63）。艾司氯胺酮组于麻醉诱导后经静脉给予负荷剂量艾司氯胺酮0.3mg/kg，术毕通过患者自控静脉镇痛（patient-controlled intravenous analgesia, PCIA）以0.015mg/kg*h的剂量持续输注至术后48h；对照组给予等容积生理盐水。主要观察指标为术后48h内中重度疼痛的发生率；次要观察指标包括术后各时间点疼痛评分、术后48h内补救镇痛率、药物相关不良反应及恢复质量。通过亚组分析评估术前风险因素与艾司氯胺酮疗效的交互作用。**结果** 艾司氯胺酮组术后48h内中重度疼痛发生率及补救镇痛率均显著低于对照组（ $P<0.05$ ）；术后24hVAS评分低于对照组，但降幅未达临床意义最小差值；术后恢复质量评分高于对照组（ $P<0.05$ ）。艾司氯胺酮组苏醒延迟发生率更高（ $P<0.05$ ）。亚组分析显示，术前中枢敏化显著调节艾司氯胺酮疗效（交互作用 $P=0.026$ ）；术前存在中枢敏化的患者中，艾司氯胺酮组中重度疼痛发生率显著低于对照组（ $P<0.05$ ）。**结论** 围术期艾司氯胺酮可降低老年患者TKA术后中重度疼痛发生率及补救镇痛需求，改善术后恢复质量，但伴有苏醒延迟风险。基于术前中枢敏化状态的分层干预或是优化TKA围术期疼痛管理的有效措施。

【关键词】 全膝关节置换术；艾司氯胺酮；疼痛；中枢敏化

【中图分类号】 R614 **【文献标识码】** A

Effectiveness of Perioperative S-ketamine on Postoperative Pain in Patients with Osteoarthritis Undergoing Total Knee Arthroplasty

基金项目：嘉兴市科技计划项目（2024AD30064）**通信作者：**代红雨，电子邮箱：daihy0326@163.com

SUI Hongyuan, DAI Hongyu, LU Jian, ZHOU Hongmei

Department of Anesthesia and Surgery, Jiaxing Second Hospital, Jiaxing 314001, Zhejiang

[Abstract] Objective To investigate the effect of perioperative S-ketamine intervention on postoperative pain in patients undergoing total knee arthroplasty (TKA) and to explore the moderating effects of preoperative central sensitization, anxiety, depression, and pain-related risk factors on the intervention efficacy. **Methods** A total of 124 patients with knee osteoarthritis scheduled for unilateral TKA between December 2024 and March 2026 were enrolled. Patients aged 60–75 years, with American Society of Anesthesiologists (ASA) grade I–II, body mass index (BMI) 18–30 kg/m², were randomly divided into a control group (n=61) and an S-ketamine group (n=63). The S-ketamine group received an intravenous loading dose of S-ketamine 0.3 mg/kg after anesthesia induction, followed by continuous infusion via patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) at a rate of 0.015 mg/kg·h until 48 h postoperatively. The control group received an equal volume of normal saline. The primary outcome was the incidence of moderate-to-severe pain within 48 h postoperatively. Secondary outcomes included pain scores at various postoperative time points, rate of rescue analgesia within 48 h postoperatively, medication-related adverse reactions, and quality of recovery. Subgroup analyses were performed to evaluate the interaction between preoperative risk factors and the efficacy of S-ketamine. **Results** The S-ketamine group had significantly lower incidences of moderate-to-severe pain and rescue analgesia within 48 h postoperatively compared with the control group (both $P<0.05$). VAS scores at 24 h were lower in the S-ketamine group but did not reach the minimal clinically important difference. Postoperative quality of recovery scores were higher in the S-ketamine group ($P<0.05$), whereas the incidence of delayed emergence was also increased ($P<0.05$). Subgroup analysis revealed that preoperative central sensitization significantly modified the treatment effect of S-ketamine (interaction $P=0.026$); among patients with preoperative central sensitization, the incidence of moderate-to-severe pain was significantly lower in the S-ketamine group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Perioperative S-ketamine reduces the incidence of moderate-to-severe pain and the need for rescue analgesia following TKA, and improves postoperative quality of recovery; however, it is associated with a risk of delayed emergence and

lacks clinically significant improvement in pain scores. Subgroup analysis suggests that stratified intervention based on preoperative central sensitization status may be an effective strategy to optimize perioperative pain management in TKA.

[Key words] Total knee arthroplasty, S-ketamine, Pain, Central sensitization

全膝关节置换术（total knee arthroplasty, TKA）是老年患者终末期膝骨关节炎的有效治疗手段，但术后疼痛仍是临床亟待解决的问题。尽管多模式镇痛已广泛采用，仍有约30%~60%的患者术后出现中重度疼痛，且约34%患者发展为术后慢性疼痛^[1-2]。对老年患者而言，术后疼痛不仅延缓功能恢复，还增加跌倒及认知障碍风险，因此优化镇痛策略尤为重要^[3]。近些年研究表明，围术期伤害性刺激可诱发脊髓背角神经元谷氨酸过度释放，激活N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体并触发Ca²⁺内流，导致脊髓背角神经元兴奋性异常升高，即中枢敏化，被认为是术后镇痛需求增加的关键驱动因素之一^[4-5]。艾司氯胺酮作为NMDA受体拮抗剂，可通过抑制中枢敏化产生镇痛效应。然而，当前临床实践多采用术前或术中单次短时程用药，镇痛获益短暂^[6]。动物实验及Meta分析提示，延长用药时间可能更有利于发挥其镇痛潜力^[6-7]。此外，患者的术前中枢敏化程度、疼痛水平及情绪障碍（焦虑、抑郁）等危险因素，可能通过影响NMDA受体功能活性调节艾司氯胺酮的治疗反应性^[8]。

基于此，本研究采用前瞻性随机对照设计，评估术前负荷亚麻醉剂量联合术后48h持续输注微剂量的艾司氯胺酮方案对TKA患者术后急性疼痛的影响，并通过亚组分析探索术前中枢敏化、疼痛程度及焦虑抑郁状态对干预效果的调节作用，为优化TKA术后个体化镇痛策略提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经医学伦理委员会批准（伦理批件号：嘉兴二院伦审2024研第130号），征得患者同意并签署知情同意书。选取我院2024年12月至2026年3月拟行单侧全膝关节置换的膝骨关节炎老年患者。纳入标准：年龄60~75岁，美国麻醉医师协会（American Society of Anesthesiologists, ASA）分级I~II级，体重指数（body mass index, BMI）18~30 kg/m²。排除标准：中枢神经病变、精神疾病史，近1个月内服用影响中枢神经系统的药物，酗酒及药物滥用者，高血压、糖尿病未经控制，肝、肾、心功能不全，计划术后入重症监护室以及沟通障碍者。剔除标准：非计划术后入重症监护室，术后因严重并发症更改镇痛方案者。采用计算机生成的随机数字表进行随机化，由不参与本研究的专人

按 1:1 比例分配至对照组或艾司氯胺酮组。

1.2 麻醉方法

所有受试者术前禁食 8h，禁饮 2h。入室后开放外周静脉，常规监测心电图、无创血压、心率以及血氧饱和度。两组患者采用统一麻醉诱导方案：咪达唑仑 0.03mg/kg、舒芬太尼 0.5~0.6 μ g/kg、丙泊酚 2~3mg/kg、顺阿曲库铵 0.15 mg/kg。诱导完成后，按随机分组经静脉滴注艾司氯胺酮 0.3mg/kg 或等容积生理盐水，由独立专职护士配置。全麻维持采用静吸复合麻醉，包括七氟烷 1%~2%、丙泊酚 4~6mg/kg*h、瑞芬太尼 0.1~0.2 μ g/kg*min，根据脑电双频指数及生命体征调整麻醉深度。

1.3 镇痛方案

全麻诱导前所有受试者接受超声引导下术侧股神经阻滞（0.375%罗哌卡因 20 ml）；术毕前术者完成关节囊腔及切口浸润镇痛（罗哌卡因 75 mg+复方倍他米松 1ml：二丙酸倍他米松 5mg 与倍他米松磷酸钠 2mg，生理盐水稀释至 20ml）。术后 3d 内静脉给予酮咯酸氨丁三醇 30mg qd，3d 后改为口服艾瑞昔布 0.1g bid。术后 48h 内行患者自控镇痛（patient-controlled intravenous analgesia, PCIA）：对照组为舒芬太尼 150 μ g+昂丹司琼 8mg；S-氯胺酮组为舒芬太尼 150 μ g+艾司氯胺酮 0.015mg/kg*h+昂丹司琼 8mg，均以生理盐水稀释至 150ml。PCIA 参数：背景剂量 2ml/h，单次剂量 2ml，锁定时间 10min，最大剂量 12ml/h；若自控镇痛 30min 后疼痛未缓解，静脉给予曲马多 50mg 补救镇痛。

1.4 观察指标

由一名盲态的研究人员进行评估与随访工作。主要观察指标为术后 48h 内中重度疼痛发生率，定义为活动状态下 VAS 评分 ≥ 4 分。次要观察指标：术前 1d 分别通过 VAS、9 项中枢敏化量表（CSI-9）、医院焦虑抑郁量表（HADS）评价患者术前疼痛、中枢敏化及心理状态，记录术前中重度疼痛发生率（VAS ≥ 4 分）、中枢敏化率（CSI-9 ≥ 14 分）^[9]、焦虑/抑郁发生率（HADS-A/HADS-D ≥ 8 分）；记录手术持续时间、手术出血量及术中阿片类药物累积量，结果以口服吗啡当量（oral morphine milligram equivalents, MME）表示；术后 2h、6h、12h、24h、48h 时间点疼痛评分（活动状态下 VAS 评分）；术后 48h 内补救镇痛率、术后 48h 的恢复质量（15 项恢复质量量表，QoR-15）以及不良反应包括苏醒延迟（ ≥ 30 min）、恶心、呕吐、头晕、谵妄、幻觉的发生率。

1.5 统计方法

应用 PASS 11.0 软件进行样本量计算。本研究预试验结果显示，TKA 患者术后 48h 内中重度疼痛发生率为 40%，围术期艾司氯胺酮干预后该发生率下降至 15%，设置检验水平 $\alpha=0.05$ ，检验效能为 0.8，考虑到 10% 的失访率，共需纳入 138 名受试者（每组 69 例）。采用 SPSS 25.0 进行统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验；偏态分布计量资料以 $[M(Q1, Q3)]$ 表示，采用 Mann-Whitney U 检验；计数资料以百分比 (%) 表示，采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。计算两组人口学及手术麻醉相关变量的标准化差异， ≥ 0.1 认为组间不均衡。采用二元逻辑回归评估艾司氯胺酮对中重度疼痛发生风险的影响，并对不均衡变量进行校正；对术前疼痛、中枢敏化、焦虑及抑郁等风险因素进行亚组分析，检验其与艾司氯胺酮疗效的交互作用。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征及手术麻醉资料比较

本研究纳入最终分析的患者共 124 例，均在全身麻醉联合股神经阻滞下完成单侧 TKA。艾司氯胺酮组患者术前抑郁评分高于对照组 ($P=0.023$)，两组患者其余人口统计学特征及手术麻醉资料无统计学意义。见表 1。

2.2 主要结局及次要观察指标比较

艾司氯胺酮组术后 48h 内中重度疼痛发生率 (15.87% vs 36.07%，校正 $OR=0.194$ ，95% CI : 0.060~0.629， $P=0.006$) 及补救镇痛率 (11.11% vs 24.59%，校正 $OR=0.270$ ，95% CI : 0.075~0.970， $P=0.045$) 均显著低于对照组 (表 2)。艾司氯胺酮组术后 24h VAS 评分显著低于对照组 ($P=0.013$)，其余时段两组 VAS 评分无统计学差异 ($P > 0.05$)；术后 48h 恢复质量评分高于对照组 ($P=0.028$) (表 3)。不良反应方面，艾司氯胺酮组苏醒延迟发生率显著高于对照组 (校正 $OR=5.572$ ，95% CI : 1.232~25.190， $P=0.026$)；两组术后恶心、呕吐、谵妄、头晕、幻觉发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$ ，表 2)。

2.3 术前因素影响疼痛风险疗效的亚组分析

亚组分析显示，术前中枢敏化与艾司氯胺酮疗效存在交互作用 ($P=0.026$)。术前存在中枢敏化的患者中，艾司氯胺酮组术后 48h 内中重度疼痛发生率显著低于对照组 (6.9% vs 50%， $OR=0.074$ ，95% CI : 0.013~0.409， $P=0.003$)；非中枢敏化患者两组发生率相似 ($P > 0.05$)。术前中

重度疼痛、焦虑、抑郁与艾司氯胺酮疗效无显著交互作用（表4）。

表 1. 两组患者人口统计学特征及手术麻醉资料比较[$\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3), n (\%)$]

项目	对照组 (n=61)	艾司氯胺酮组 (n=63)	t/Z/ χ^2	标准化差异 (95%CI)
年龄 (岁)	70.8±3.0	70.4±3.6	0.655	0.12 (-0.24, 0.49)
性别, (男)	16 (26.2)	20 (31.8)	0.458	0.12 (-0.47, 0.23)
BMI, (kg·m ⁻²)	25.9±3.3	26.1±3.0	-0.457	0.08 (-0.43, 0.27)
ASA 分级, (I 级)	4 (6.6)	6 (9.5)	-	0.11 (-0.46, 0.24)
病侧, (单侧)	42 (68.9)	47 (74.6)	0.506	0.13 (-0.48, 0.23)
病程, (年)	5 (2, 10)	4 (1, 10)	-0.243	0.12 (-0.32, 0.56)
VAS, (分)	2.8±1.4	2.7±1.4	0.486	0.09 (-0.26, 0.45)
CSI-9, (分)	12 (9, 14.5)	13 (9, 17)	-1.500	0.15 (-0.58, 0.29)
HADS-A, (分)	5 (3, 9)	6 (4, 8)	-0.093	0.20 (-0.64, 0.25)
HADS-D, (分)	4 (3, 6)	5 (4, 7) *	-2.571	0.33 (-0.77, 0.11)
术前中重度疼痛	25 (41.0)	22 (34.9)	0.484	0.13 (-0.23, 0.48)
术前中枢敏化	18 (29.5)	29 (46.0)	3.595	0.34 (-0.69, 0.01)
术前焦虑	24 (39.3)	21 (33.3)	0.484	0.13 (-0.22, 0.48)
术前抑郁	5 (8.2)	10 (15.9)	1.717	0.24 (-0.59, 0.11)
手术时间, (min)	130 (110, 140)	120 (105, 145)	-0.886	0.28 (-0.16, 0.72)
出血量, (ml)	20 (20, 50)	20 (20, 30)	-0.543	-
术中阿片类药物累积量, MME, (mg)	87 (70, 97.5)	90 (75, 100)	-1.043	0.19 (-0.63, 0.25)

注: BMI: 体重指数, VAS: 视觉模拟评分法, CSI-9: 中枢敏化测评量表-简化版, HADS-A 医院焦虑抑郁量表焦虑分量表,

HADS-D 医院焦虑抑郁量表抑郁分量表, MME: 口服吗啡当量; 与对照组比较, *P=0.023。

表 2. 两组患者术后中重度疼痛及不良反应率比较[n (%)]

项目	对照组 n=61	艾司氯胺酮组 n=63	OR (95%CI)	校正 OR (95%CI)	校正 P 值
----	-------------	----------------	------------	---------------	--------

中重度疼痛	22 (36.1)	10 (15.9)	0.334 (0.142, 0.786)	0.194 (0.060, 0.629)	0.006
补救镇痛	15 (24.6)	7 (11.1)	0.323 (0.116, 0.898)	0.270 (0.075, 0.970)	0.045
不良反应					
苏醒延迟	6 (9.8)	15 (23.8)	2.865 (1.030, 7.967)	5.572 (1.232, 25.190)	0.026
恶心、呕吐	4 (6.6)	5 (7.9)	1.228 (0.314, 4.809)	0.878 (0.117, 6.573)	0.900
谵妄	2 (3.3)	4 (6.4)	2.000 (0.353, 11.341)	4.633 (0.450, 47.718)	0.198
头晕	7 (11.5)	9 (14.3)	1.286 (0.447, 3.701)	1.117 (0.307, 4.072)	0.867
幻觉	0	0	-	-	-

表 3. 两组患者术后疼痛及恢复质量比较[$\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$]

项目	对照组 n=61	艾司氯胺酮组 n=63	t/Z/ χ^2	P 值
VAS 评分				
2 h	2.39±0.53	2.33±0.54	0.629	0.531
6 h	2.64±0.66	2.59±0.59	0.465	0.643
12 h	2.90±0.70	2.76±0.53	1.255	0.212
24 h	3.54±1.25	3.06±0.84	2.509	0.013
48 h	3.51±1.23	3.25±1.15	1.188	0.237
恢复质量, (分)	108 (101, 119)	113 (107, 121)	-2.198	0.028

表 4. 术前因素影响疼痛风险疗效的亚组分析 n (%)

人群	对照组 n (%)	艾司氯胺酮组 n (%)	OR (95% CI)	P 值	交互作用 P 值
总体发生率	22/61 (36.1)	10/63 (15.9)	0.334 (0.142, 0.786)	0.012	
术前中重度痛					0.531
是	8/25 (32.0)	4/22 (18.2)	0.472 (0.120, 1.860)	0.283	

否	14/36 (38.9)	6/41 (14.6)	0.269 (0.090, 0.805)	0.019	
术前中枢敏化					0.026
是	9/18 (50.0)	2/29 (6.9)	0.074 (0.013, 0.409)	0.003	
否	13/43 (30.2)	8/34 (25.5)	0.710 (0.255, 1.980)	0.513	
术前焦虑					0.344
是	11/24 (45.8)	3/21 (14.3)	0.197 (0.046, 0.850)	0.029	
否	11/37 (29.7)	7/42 (16.7)	0.473 (0.161, 1.385)	0.172	
术前抑郁					0.232
是	2/5 (40.0)	4/10 (40.0)	1.000 (0.112, 1.947)	0.657	
否	20/56 (35.7)	6/53 (11.3)	0.230 (0.084, 0.631)	0.004	

3 讨论

疼痛是TKA术后最常见的并发症之一，即便在多模式镇痛背景下，仍有超过30%老年患者术后48 h内出现中重度疼痛，直接阻碍早期功能锻炼与关节功能恢复。优化术后急性期镇痛策略，对促进功能康复至关重要^[1]。本研究结果显示，围术期艾司氯胺酮干预显著降低TKA患者术后48小时内中重度疼痛发生率及补救镇痛需求，改善术后恢复质量。尽管艾司氯胺酮组术后24h VAS评分较对照组平均降低0.48分（ $P<0.05$ ），但该降幅未达1.2分的临床意义差异阈值^[10]。

由于长期外周炎症刺激，膝骨关节炎患者初级传入纤维兴奋性增高，脊髓背角谷氨酸释放增加，NMDA受体NR2B亚基表达上调并发生磷酸化， Ca^{2+} 内流增加，神经元兴奋性阈值降低并出现自发放电，疼痛信号异常放大，形成中枢敏化^[11-12]。且该敏化通路在手术创伤后被进一步激活，脊髓背角神经元兴奋性在术后24~48 h达高峰，显著放大术后急性疼痛并增加镇痛药物需求^[13-14]。艾司氯胺酮作为NMDA受体非竞争性拮抗剂，通过抑制 Ca^{2+} 内流，阻断疼痛敏化级联反应。基于此，本研究对TKA患者采用术前负荷联合术后持续输注至48h的艾司氯胺酮方案，以充分覆盖中枢敏化高峰期。结果显示，在多模式镇痛背景下，艾司氯胺酮组术后48h内中重度疼痛发生率及补救镇痛率显著降低，术后恢复质量明显改善，提示将艾司氯胺酮以延长用药时间方式整合入多模式镇痛体系，有助于优化TKA患者术后急性疼痛管理。

本研究采用的艾司氯胺酮方案兼具镇痛与安全性优势：负荷量0.3 mg/kg属亚麻醉剂量，在减少精神类副作用的同时通过减轻中枢敏化发挥镇痛作用^[15]；维持量0.015 mg/kg*h持续输注48 h，该微剂量方案参考Bornemann-Cimenti等^[16]的研究，后者发现0.015 mg/kg*h在减少术后阿片类药物使用和抗痛觉过敏方面不劣于0.125 mg/kg*h；本研究发现，该方案可降低患者术后48 h内中重度疼痛发生率及补救镇痛需求。然而，本研究观察到患者术后疼痛评分的临床改善有限，可能与以下因素有关：一方面，本研究采用多模式镇痛方案，对照组术后48h内平均VAS评分峰值约为3.54分，基础镇痛已接近优化状态，艾司氯胺酮对平均疼痛强度的附加效应由此被压缩，这与Tan TL等^[17]在类似背景下的观察结果一致；另一方面，艾司氯胺酮的镇痛效应可能存在手术类型依赖性。其在上腹部手术中效果更为显著，而在骨科等手术中获益有限^[18]。现有文献提示艾司氯胺酮的镇痛效应在一定剂量范围内呈正相关，李亚琦等^[19]在上肢创伤性骨折患者中发现，1mg/kg较0.5mg/kg能进一步降低患者术后12h疼痛评分。因此推测，增加药物剂量或有助于发挥艾司氯胺酮的镇痛潜力。然而，艾司氯胺

酮的拟精神类不良事件发生率与剂量正相关，且本研究中艾司氯胺酮组苏醒延迟发生率显著高于对照组（23.81%比9.84%， $P=0.038$ ），这可能与老年患者药代动力学改变及 NMDA 受体拮抗剂的镇静效应协同有关^[20]。因此，针对老年 TKA 患者，在镇痛效应与药物安全性之间寻求最佳剂量平衡点，仍是未来临床研究的关键问题。

中枢敏化是 TKA 术后疼痛的重要预测因素。Meta 分析显示，术前存在中枢敏化的患者术后疼痛评分更高，临床缓解率更低^[5]。本研究亚组分析发现，该类患者从艾司氯胺酮中获益更为明显。Wilson JM 等^[21]在乳腺癌术后镇痛研究中观察到相似现象：氯胺酮虽未降低整体急性疼痛程度，但中枢敏化倾向患者获得了显著镇痛益处。Liu Z 等^[22]的动物研究提供了直接证据：骨关节炎大鼠模型中脊髓 NMDA 受体 2B 亚基表达显著上调，阻断该通路可有效缓解疼痛。本研究推测，术前中枢敏化患者的中枢疼痛通路已处于 NMDA 受体高度依赖状态，艾司氯胺酮通过抑制这一驱动环节发挥镇痛效应，因此此类患者的潜在获益空间更大。

本研究存在以下局限性：首先，样本量基于主要结局估算，亚组分析样本量较小，交互作用检验效能有限，亚组结果应视为探索性发现，后续研究可针对特定高风险人群进行分层随机设计；其次，PCIA 给药模式虽符合临床实践，但可能导致实际用药速率不恒定，部分患者因自控次数较多而接受高于设定剂量的药物，从而削弱艾司氯胺酮改善术后疼痛的整体效应评估；此外，尽管经校正分析处理，两组间术前抑郁评分存在不均衡，基线差异增加了 II 类错误风险，未来可通过完善研究方案进一步论证。

4 结论

围术期艾司氯胺酮可降低 TKA 术后中重度疼痛发生率及补救镇痛需求，改善术后恢复质量，但伴有苏醒延迟风险，且对疼痛评分的改善缺乏临床显著性。亚组分析提示，基于术前中枢敏化状态的分层干预是优化 TKA 围术期疼痛管理的有效措施。

利益冲突：所有作者声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Wu L, Sun S, Kan Y et al. Early Postoperative Pain and Its Risk Factors in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty Under the ERAS Protocol[J]. *J Pain Res*, 2026, 19: 549841.
- [2] Li J, Guan T, Zhai Y, et al. Risk factors of chronic postoperative pain after total knee arthroplasty: a systematic review[J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1): 320.
- [3] 中华医学会麻醉学分会老年人麻醉学组, 中华医学会麻醉学分会骨科麻醉学组, 国家老年疾病临床医学研究中心, 等. 中国老年患者膝关节手术围手术期麻醉管理指导意见

(2020 版)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(45): 3566-3577.

[4] Mojica JJ, Eddy G, Schwenk ES. N-Methyl-D-aspartate receptor antagonists for the prevention of chronic postsurgical pain: a narrative review[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2025, 50(2): 160-167.

[5] Kim MS, Kim JJ, Kang KH, et al. Diagnosis of Central Sensitization and Its Effects on Postoperative Outcomes following Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(5): 1248.

[6] 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]. *J Clin Anesth*, 2021, 68: 110071.

[7] Velzen MV, Dahan JDC, van Dorp ELA, et al. Efficacy of ketamine in relieving neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of animal studies[J]. *Pain*, 2021, 162(9): 2320-2330.

[8] Springborg AH, Visby L, Kehlet H, et al. Psychological predictors of acute postoperative pain after total knee and hip arthroplasty: A systematic review[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2023, 67(10): 1322-1337.

[9] Hasegawa M, Tone S, Naito Y, et al. Preoperative pain catastrophizing affects pain outcome after total knee arthroplasty[J]. *J Orthop Sci*, 2022, 27(5): 1096-1099.

[10] Vollert J, Egert VM, Segelcke D, et al. Minimal Clinically Important Changes of Patient-reported Outcome Measures for Acute Postsurgical Pain[J]. *Anesthesiology*, 2026, 144(1): 143-153.

[11] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity[J]. *J Pain*, 2009, 10(9): 895-926.

[12] Ji RR, Nackley A, Huh Y, et al. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain[J]. *Anesthesiology*, 2018, 129(2): 343-366.

[13] Geng SJ, Liao FF, Dang WH, et al. Contribution of the spinal cord BDNF to the development of neuropathic pain by activation of the NR2B-containing NMDA receptors in rats with spinal nerve ligation[J]. *Exp Neurol*, 2010, 222(2): 256-266.

[14] Asahara M, Ito N, Hoshino Y, et al. Role of leukotriene B4 (LTB4)-LTB4 receptor 1 signaling in post-incisional nociceptive sensitization and local inflammation in mice[J]. *PLoS One*, 2022, 17(10): e0276135.

[15] Yan JM, Liu QR, Zhao L, et al. Efficacy of subanaesthetic esketamine on the prevention of postoperative delirium in older adult patients after cardiovascular surgery: protocol for a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (SEPDOC trial) in China[J]. *BMJ Open*, 2025, 15(6): e089719.

[16] Bornemann-Cimenti H, Wejborra 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.

[17] Tan TL, Longenecker AS, Rhee JH, et al. Intraoperative Ketamine in Total Knee Arthroplasty Does Not Decrease Pain and Narcotic Consumption: A Prospective Randomized

Controlled Trial[J]. *J Arthroplasty*, 2019, 34(8): 1640-1645.

[18] Liu Q, Liu Y, Fu Q, et al. Effectiveness of ketamine/esketamine in alleviating postoperative fatigue: a systematic review[J]. *Int J Clin Pharm*, 2026, 48(2): 364-375.

[19] 李亚琦, 徐进辉, 张明生, 等. 艾司氯胺酮对创伤性骨折患者术后镇痛效果及抑郁状态的影响分析[J]. *江西医药*, 2025, 60(7): 595-600.

[20] Bojak I, Day HC, Liley DT. Ketamine, Propofol, and the EEG: A Neural Field Analysis of HCN1-Mediated Interactions[J]. *Front Comput Neurosci*, 2013, 7: 22.

[21] Wilson JM, Gokul S, Franqueiro AR, et al. A Randomized Controlled Trial of Intraoperative Ketamine for Acute Postsurgical Pain after Breast Cancer Surgery: The Moderating Effect of Baseline Temporal Summation of Pain[J]. *Anesthesiology*, 2025, 143(6): 1544-1559.

[22] Liu Z, Chen X, Chen P, et al. Transcranial Direct Current Stimulation Attenuates the Chronic Pain of Osteoarthritis in Rats via Reducing NMDAR2B Expressions in the Spinal Cord[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2023, 23(4): 498-505.