

小剂量艾司氯胺酮对腹腔镜胆囊切除术患者全麻苏醒期躁动及炎症应激反应的影响

闻萍¹, 周先明²

(池州市人民医院, 1. 麻醉科; 2. 泌尿外科, 安徽 池州 247000)

【摘要】目的: 探讨小剂量艾司氯胺酮对腹腔镜胆囊切除术(LC)患者全麻苏醒期躁动(EA)及炎症反应的影响。**方法:** 选取 110 例行 LC 的患者为研究对象, 按麻醉诱导前干预方式不同分为对照组与艾司氯胺酮组, 每组各 55 例。艾司氯胺酮组患者麻醉诱导前给予小剂量(0.25 mg/kg)艾司氯胺酮注射干预; 对照组患者给予与艾司氯胺酮等量的生理盐水注射干预。比较两组患者 EA 发生情况; 术中麻醉药物用量; 镇静(苏醒期 Ramsay 镇静评分)及疼痛[视觉模拟评分(VAS)]情况; 入室时(T₀)、术毕(T₁)、拔管即刻(T₂)及拔管后 15 min(T₃)血清白细胞介素 6(IL-6)和 IL-8 水平; 术后住院时间及不良反应发生情况。**结果:** 艾司氯胺酮组患者 EA 发生率低于对照组($P < 0.05$), 且躁动程度低于对照组($P < 0.05$); 术中瑞芬太尼用量少于对照组($P < 0.05$); 苏醒期 Ramsay 评分高于对照组($P < 0.05$); 拔管后 10 min VAS 评分低于对照组($P < 0.05$); 在 T₁、T₂ 和 T₃ 时血清 IL-6 及 IL-8 水平低于对照组($P < 0.05$); 术后住院时间短于对照组($P < 0.05$)。两组患者术后不良反应率无统计学差异($P > 0.05$)。**结论:** 小剂量艾司氯胺酮能有效预防 LC 患者 EA 的发生, 原因可能与减轻术后疼痛和抑制炎症反应有关。

【关键词】 苏醒期躁动; 腹腔镜胆囊切除术; 艾司氯胺酮; 疼痛; 炎症反应

【中图分类号】 R614.2 **【文献标志码】** A

Effect of low-dose esketamine on agitation and inflammatory stress response in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy during general anesthesia recovery period

WEN Ping¹, ZHOU Xian-ming²

(1. Department of Anesthesiology; 2. Department of Urology Surgery, the People's Hospital of Chizhou, Chizhou 247000, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of low-dose esketamine on emergence agitation (EA) and inflammatory response in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy (LC) during general anesthesia recovery period. **Methods:** A total of 110 patients undergoing LC were divided into control group and esketamine group according to the different ways of intervention, with 55 cases in each group. Before anesthesia induction, the esketamine group was injected with 0.25 mg/kg, while the control group was intravenously injected with the same amount of normal saline. The incidence of EA was compared between the two groups. The dosage of anesthetics during operation, Ramsay sedation score during recovery period and visual analogue scale (VAS) after extubation were recorded and compared between the two groups. The levels of serum interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) were measured at the time of entering the operating room (T₀), at the end of operation (T₁), at the time of extubation (T₂) and 15 min after extubation (T₃), and the hospitalization time and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** Compared with the control group, the incidence of EA in the esketamine group was decreased ($P < 0.05$), and the severity of agitation was reduced ($P < 0.05$). The dosage of remifentanyl in the esketamine group was less than that in the control group ($P < 0.05$), the Ramsay score of the esketamine group during the recovery period was higher than that of the control group ($P < 0.05$), and the VAS score decreased at 10 min after extubation was lower than that of the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, at T₁, T₂ and T₃, the serum levels of IL-6 and IL-8 in the esketamine group decreased ($P < 0.05$). The postoperative hospital stay in the esketamine group was shorter comparing with the control group ($P < 0.05$), and there was no significant difference in postoperative adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Low-dose esketamine can effectively prevent the occurrence of EA in LC patients, which may be related to reducing postoperative pain and inhibiting inflammatory response.

【Key words】 Emergence agitation; Laparoscopic cholecystectomy; Esketamine; Pain; Inflammatory response

苏醒期躁动(emergence agitation, EA)指全麻患者苏醒早期出现的一种病理状态,以过度活动、精神激动和感知障碍等为主要特点,常表现为异常兴奋、躁动等,可引发多种不良事件^[1]。腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)患者由于术后疼痛、导管刺激等因素,易发生EA,致患者术后恢复延迟^[2]。EA的诱因众多,疼痛刺激和麻醉药物是其中重要因素,故合理使用镇痛镇静药物对预防EA的发生有重要意义^[3]。研究^[4]表明,小剂量氯胺酮能使EA发生率下降,但容易引起心率增快、恶心呕吐等不良反应。艾司氯胺酮作为一种右旋氯胺酮,具有与氯胺酮类似的药理特点,在麻醉镇静镇痛中的效价为氯胺酮的两倍,且较少引起不良反应^[5]。目前关于艾司氯胺酮用于LC中预防EA发生的研究尚缺乏。本研究旨在探讨小剂量艾司氯胺酮对LC患者全麻EA和炎症反应的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2023年2月池州市人民医院收治的110例行LC治疗的患者为研究对象,按麻醉诱导前干预方式不同分为对照组与艾司氯胺酮组,每组各55例。本研究经院伦理委员会审核批准,患者及其家属知情同意,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。纳入标准:(1)计划接受全麻LC术;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)ASA分级评定I~II级。排除标准:(1)重要脏器(心、肝、肾等)严重损害者;(2)合并慢性疼痛病变者;(3)有酗酒史者;(4)有药物滥用史者;(5)伴明显精神障碍者;(6)不宜使用艾司氯胺酮者。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	体质量指数 (kg/m ²)	ASA 分级 I/II级(例)	手术时间 (min)
艾司氯胺酮组($n=55$)	31/24	52.41 \pm 10.36	24.48 \pm 3.58	32/23	51.23 \pm 12.47
对照组($n=55$)	33/22	51.78 \pm 11.17	25.51 \pm 3.71	30/25	52.49 \pm 11.78
t/χ^2 值	0.149	0.307	1.482	0.148	0.545
P 值	0.699	0.760	0.141	0.701	0.587

1.2 方法

麻醉诱导前,艾司氯胺酮组患者按0.25 mg/kg的剂量予以艾司氯胺酮静脉注射;对照组患者给予与艾司氯胺酮等量的生理盐水注射。使用咪达唑仑、舒芬太尼、丙泊酚作为麻醉诱导药物,剂量依次为0.06 mg/kg、0.8 μ g/kg、1~2 mg/kg,同时按照1 mg/kg予以罗库溴铵。在获得满意诱导后,予以气管插管,接上机械通气装置,潮气量为8 mL/kg,设

置12~14次/min的通气频率。使用丙泊酚+瑞芬太尼作为麻醉维持药物,泵注给药,剂量依次为3~4 mg \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹、0.2~0.3 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹,并间断予以罗库溴铵。术中脑电双频指数40~60,根据情况予以血管活性药物。术毕,予以自控静脉镇痛,以舒芬太尼(剂量为2 μ g/kg)+阿扎司琼(剂量10 mg)作为配方,加生理盐水稀释至100 mL,设定2 mL/h的背景剂量。

1.3 观察指标

(1)EA发生情况:采用苏醒期镇静-躁动(SAS)评分评估,包括危险性躁动(7分)、极其躁动(6分)、躁动(5分)、安静合作(4分)、镇静(3分)、极其镇静(2分)、无法唤醒(1分)7个分级;SAS评分 ≥ 5 分即可认为发生EA,并根据严重程度分为轻度躁动(5分)、中度躁动(6分),和重度躁动(7分)^[6]。(2)术中麻醉药物用量:包括术中丙泊酚和瑞芬太尼用量。(3)镇静和疼痛情况:镇静情况采用苏醒期Ramsay镇静评分评估,分为烦躁、难以安静(1分);安静、合作(2分);嗜睡,对指令有反应(3分);处于睡眠状态,能够被唤醒(4分);对呼唤反应表现迟钝(5分)、无法唤醒(6分);疼痛情况在拔管后10 min采用视觉模拟评分(VAS)评分评估,得分越高,表示疼痛越明显。(4)炎症因子水平:入室时(T0)、术毕(T1)、拔管即刻(T2)及拔管后15 min(T3)抽取患者肘静脉血3 mL,3 000 r/min离心分离血清,采用酶联免疫吸附法测定血清IL-6和IL-8水平。(5)术后住院时间及不良反应发生情况:包括恶心呕吐、嗜睡等。

1.4 统计学分析

采用SPSS24.0软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者EA发生情况比较

艾司氯胺酮组患者EA发生率低于对照组;躁动程度低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组EA发生情况比较 $[n(\%)]$

组别	EA	躁动严重程度		
		轻度	中度	重度
艾司氯胺酮组($n=55$)	11(9.00)	6(10.91)	3(5.45)	2(3.64)
对照组($n=55$)	29(28.00)	10(18.18)	10(18.18)	9(16.36)
χ^2 值	12.729		13.650	
P 值	<0.001		<0.001	

2.2 两组患者术中麻醉药物用量比较

艾司氯胺酮组患者术中瑞芬太尼用量低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者丙泊酚用量差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者麻醉药物用量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	丙泊酚(mg)	瑞芬太尼(μg)
艾司氯胺酮组($n = 55$)	243.15 \pm 71.24	527.89 \pm 149.56
对照组($n = 55$)	264.78 \pm 87.67	601.89 \pm 172.36
t 值	1.420	2.409
P 值	0.159	0.018

2.3 两组患者镇静及疼痛情况比较

艾司氯胺酮组患者苏醒期 Ramsay 评分高于对照组($P < 0.05$);拔管后 10 min VAS 评分低于对照

组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者镇静及疼痛情况比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	Ramsay 评分	VAS 评分
艾司氯胺酮组($n = 55$)	3.06 \pm 0.79	2.47 \pm 0.46
对照组($n = 55$)	1.35 \pm 0.41	3.02 \pm 0.51
t 值	14.248	5.939
P 值	<0.001	<0.001

2.4 两组血清炎症因子水平比较

T0 时,两组患者血清 IL-6 及 IL-8 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。T1、T2 和 T3 时,艾司氯胺酮组患者血清 IL-6 及 IL-8 水平低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	IL-6				IL-8			
	T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3
艾司氯胺酮组($n = 55$)	12.74 \pm 3.12	18.26 \pm 4.79	26.78 \pm 6.12	24.65 \pm 5.74	9.41 \pm 2.14	14.78 \pm 2.35	21.39 \pm 5.41	20.25 \pm 5.27
对照组($n = 55$)	12.56 \pm 2.79	32.15 \pm 5.88	45.78 \pm 7.49	43.78 \pm 6.12	9.06 \pm 2.26	19.25 \pm 2.71	36.25 \pm 7.68	35.49 \pm 7.78
t 值	0.319	13.583	14.568	16.908	0.834	9.242	11.731	12.028
P 值	0.750	<0.001	<0.001	<0.001	0.406	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 两组术后住院时间和不良反应发生情况比较

艾司氯胺酮组患者术后住院时间短于对照组($P < 0.05$);两组患者术后不良反应情况差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者术后住院时间和不良反应发生情况比较($\bar{x} \pm s$, n (%))

组别	术后住院时间(d)	不良反应	
		恶心呕吐	嗜睡
艾司氯胺酮组($n = 55$)	6.12 \pm 1.89	6(10.91)	6(10.91)
对照组($n = 55$)	7.24 \pm 2.21	8(14.55)	4(7.27)
t 值	2.856	0.327	0.440
P 值	0.005	0.567	0.507

3 讨论

EA 的发生可能引起意外拔管、切口开裂和坠床等不良事件,不仅影响患者术后恢复,还可能危及患者生命^[7]。EA 的发生机制尚未阐明,术前焦虑、麻醉药物、导管刺激及术后疼痛均与其相关^[8]。LC 患者因术后伤口疼痛、腹膜刺激疼痛等因素,术后有较高 EA 发生率,需有效预防,以促进术后恢复。

有研究^[4]报道,小剂量氯胺酮对预防 EA 有效,但不良反应较多。艾司氯胺酮具有与氯胺酮类似的药理特点,且镇痛催眠效度更高,同时在体内更易被清除,半衰期短,因此不良反应较少,术后恢复快,特

别适用于短小手术。艾司氯胺酮可帮助手术患者获得中度镇静,使其进入“嗜睡”状态^[9]。研究^[10]表明,艾司氯胺酮能够通过拮抗 NMDA 受体,发挥镇咳作用,从而有助于预防 EA 发生。Liu 等^[11]研究显示,在麻醉诱导前使用小剂量(0.25 mg/kg)艾司氯胺酮能有效预防 EA 的发生。本研究结果也显示,艾司氯胺酮组患者 EA 发生率低于对照组($P < 0.05$),且躁动程度较轻($P < 0.05$),表明小剂量艾司氯胺酮对 EA 有预防作用,并可减轻躁动程度。

适宜的镇静是预防 EA 的关键^[12]。本研究结果显示,艾司氯胺酮组患者苏醒期 Ramsay 评分高于对照组($P < 0.05$),表明艾司氯胺酮能够改善患者苏醒期镇静效果。术后疼痛是 EA 的重要诱因,本研究中艾司氯胺酮组相比对照组拔管后 10 min VAS 评分下降($P < 0.05$),表明艾司氯胺酮能够减轻 LC 患者术后疼痛。艾司氯胺酮一方面可与痛觉传导突触 NMDA 受体进行结合而发挥镇痛作用,另一方面还可与中枢阿片类受体直接结合而产生镇痛效应^[13]。因此能够认为改善苏醒期镇静镇痛效果是艾司氯胺酮有效预防 EA 的重要原因。

瑞芬太尼所致的痛敏反应是 EA 的发生原因之一^[14]。艾司氯胺酮能够缓解中枢敏化,调控阿片受体功能,使围术期阿片类药物用量减少,对瑞芬太尼所致的痛敏反应有抑制作用。本研究也结果显示,与对照组相比,艾司氯胺酮组患者术中瑞芬太尼用

量较低,可能也是艾司氯胺酮降低 EA 发生率的重要原因。

炎症反应与 EA 的发生密切相关^[15]。手术创伤可引起机体明显应激反应,使炎性因子大量释放,可能会导致患者术后认知损伤,进而使得 EA 风险增高^[16]。IL-6、IL-8 是典型的炎症指标,其水平可反应机体炎症应激程度。研究^[17]表明,IL-6 水平与 EA 的发生及严重程度相关,可作为 EA 的生物学标志物。本研究结果显示,与对照组相比,艾司氯胺酮组患者在 T1、T2 和 T3 时血清 IL-6 及 IL-8 水平均下降($P < 0.05$),提示艾司氯胺酮能减轻 LC 患者炎症反应,可能是其预防 EA 发生的机制之一。有研究^[18]证实,艾司氯胺酮可介导中枢神经系统 TLR4/NF- κ B 信号通路而产生抑制炎症的作用,使炎症反应减轻,支持了本研究结果。本研究还显示,相比于对照组,艾司氯胺酮组术后住院时间缩短($P < 0.05$),两组患者术后不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$),说明艾司氯胺酮能够促进患者术后恢复,且不增加不良反应。

综上,艾司氯胺酮对于 LC 患者 EA 的发生有预防作用。

参考文献

[1] Lee SJ, Sung TY. Emergence agitation: current knowledge and unresolved questions[J]. Korean Journal of Anesthesiology, 2020, 73(6):471-485.

[2] 谭雪,马启刚,高贵. 右美托咪定联合纳布啡对腹腔镜胆囊切除术患者全身麻醉苏醒期血流动力学和躁动的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(4):436-439.

[3] 何国尊,叶青,马欢,等. 右美托咪定联合帕瑞昔布钠对鼻内镜手术苏醒期躁动及术后早期镇痛的影响[J]. 中国内镜杂志, 2022, 28(3):8-15.

[4] Kawai, Kurata S, Sanuki T, et al. The effect of midazolam administration for the prevention of emergence agitation in pediatric patients with extreme fear and non-cooperation undergoing dental treatment under sevoflurane anesthesia, a double-blind, randomized study[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2019, 13: 1729-1737.

[5] Wang J, Huang J, Yang S, et al. Pharmacokinetics and safety of esketamine in Chinese patients undergoing painless gastroscopy in comparison with ketamine: a randomized, open-label clinical study

[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2019, 13: 4135-4144.

[6] Khan BA, Guzman O, Campbell NL, et al. Comparison and agreement between the Richmond Agitation-Sedation Scale and the Riker Sedation-Agitation Scale in evaluating patients' eligibility for delirium assessment in the ICU[J]. Chest, 2012, 142(1):48-54.

[7] 冯昭妍,张松,俞卫锋. 成人全麻后苏醒期躁动的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(7):769-772.

[8] 周玲,李晓霞. 成人全身麻醉苏醒期躁动危险因素的 Meta 分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(17):58-65.

[9] Van de Bunt JA, Veldhoen ES, Nieveleinsteijn RAJ, et al. Effects of esketamine sedation compared to morphine analgesia on hydrostatic reduction of intussusception: a case-cohort comparison study[J]. Paediatric Anaesthesia, 2017, 27(11):1091-1097.

[10] Kido K, Katagiri N, Kawana H, et al. Effects of magnesium sulfate administration in attenuating chronic postsurgical pain in rats[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2021, 534:395-400.

[11] Liu W, Sun R, Gao X, et al. Effects of preoperative nasal spray esketamine on separation anxiety and emergence agitation in pediatric strabismus surgery: a randomized clinical trial[J]. Medicine, 2022, 101(51):e32280.

[12] 任晓昕,吴昭君. 右美托咪定联合酮咯酸氨丁三醇麻醉在腹腔镜胆囊切除术中的应用效果分析[J]. 中国内镜杂志, 2022, 28(10):17-23.

[13] 孙丽丛,张丹参,景永帅. NMDA 受体对中枢神经系统的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(9):641.

[14] 姜晨,周月兰. 开胸肺叶切除术中持续输注右美托咪定对瑞芬太尼麻醉苏醒期痛觉过敏的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(4):130-133.

[15] Subramaniyan S, Terrando N. Neuroinflammation and perioperative neurocognitive disorders[J]. Anesthesia and Analgesia, 2019, 128(4):781-788.

[16] 任秀华,杨艳英,曾新桃,等. 腹腔镜胆囊切除术前患者血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平与瑞芬太尼所致痛觉过敏的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(11):85-90.

[17] McNeil JB, Hughes CG, Girard T, et al. Plasma biomarkers of inflammation, coagulation, and brain injury as predictors of delirium duration in older hospitalized patients[J]. PLoS One, 2019, 14(12):e0226412.

[18] 王秀红. 亚麻醉剂量艾司氯胺酮调控小胶质细胞 TLR4/NF- κ B 通路对术后认知影响及机制研究[D]. 南昌:南昌大学医学部, 2021.

(收稿日期:2024-02-03

修回日期:2024-04-12)