

艾司氯胺酮对应激反应影响的研究进展

李同舟¹ 张满和² 赵璇¹ 尤锦涛¹ 刘枫¹ 李梦涛³ 李欣悦⁴

(1. 华北理工大学 2. 唐山市工人医院 3. 河北医科大学 4. 河北中医学院)

摘要: 麻醉和手术都会使病人产生应激反应, 适当的应激反应会对病人产生保护作用, 而过量则会对病人产生损伤, 造成不良反应。如果能在围术期控制应激反应, 减少不良反应的发生, 手术全程更加平稳, 则能使病人更加舒适和安全, 这也是高质量麻醉的要求。艾司氯胺酮有镇痛和麻醉的作用, 除了应用于抑郁症的治疗, 也可以运用于各种外科手术和腔镜检查。本文就艾司氯胺酮在其在各种手术中的应用, 探索其对应激反应的影响, 为其在临床中的应用提供参考作用。

关键词: 艾司氯胺酮; 应激反应; 临床应用

Abstract: Both anesthesia and surgery can cause a stress response in the patient, and appropriate stress response will have a protective effect on the patient, while overdose will cause damage to the patient and cause adverse reactions. If the stress response can be controlled perioperatively, the occurrence of adverse reactions can be reduced, and the whole operation process is more stable, it can make the patient more comfortable and safe, which is also a requirement for high-quality anesthesia. Esketamine has analgesic and anesthetic effects, and is widely used in various surgical procedures and laparoscopy in addition to the treatment of depression. This article explores the effect of esketamine on stress response in various surgeries, and provides a reference for its clinical application.

Keywords: Acetamine stress response Clinical application

引言: 近些年, 随着各种腔镜诊治技术和外科手术的开展, 对高质量的麻醉要求也更加迫切。高质量的麻醉则需要保证病人安全的前提下, 让病人在整个围术期更加舒适, 不良反应的发生更少。而一些不良反应, 恰恰与过度的应激反应有关, 艾司氯胺酮, 作为非选择性N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体抑制剂和阿片受体抑制剂, 既能起到镇痛作用, 又能减少应激反应的产生。但由于其在国内上市时间短, 使得临床上的应用较少。现就其在一些临床研究和应激反应的基础上予以综述。

艾司氯胺酮的药理作用:

目前认为, 艾司氯胺酮的主要作用位点为 NMDA 受体; 同时对阿片类受体, 单胺类受体、类胆碱能受体、 σ 受体、GABA 受体、钠离子通道及钙离子通道等多种受体和通道有一定亲和力。^[1]艾司氯胺酮的全身麻醉作用主要通过拮抗 NMDA 受体从而阻断兴奋性神经传导而产生, 对 NMDA 受体的亲和力较消旋氯胺酮约高4倍, 效价更高, 不良反应的发生率更低。^[2]有伤害性刺激时, 氯胺酮具有一定神经保护作用^[3]。

应激反应

应激反应是机体对刺激的防御反应, 是各种紧张性刺激物(应激源)引起的个体非特异性反应, 包括生理反应和心理反应两大类。生理反应表现为交感神经兴奋、垂体和肾上腺皮质激素分泌增多、血糖升高、血压上升、心率加快和呼吸加速等; 心理反应包括情绪反应与自我防御反应、应对反应。

适当的应激反应, 可以增强病人对外界刺激的抵抗, 是正常的生理反应。应激反应过长或者过强, 则会对机体造成损伤。病人自身因素, 外科手术, 麻醉药物都可以对机体造成创伤, 进而引起机体出现各种代谢失衡和不良反应的发生, 进而产生应激反应。^[4]

临床应用:

在急诊镇静、镇痛的儿童与成人中使用低剂量氯胺酮均没有出现不良神经后遗症^{[5][6]}。右旋氯胺酮可减轻局部脑缺血后的神经缺陷和组织损伤, 且显著减少皮层神经元细胞的丢失^[7]。艾司氯胺酮对心脏的抑制作用较弱, 能维持血流动力学的稳定。^[8]艾司氯胺酮, 具有轻微的呼吸抑制作用和一定的支气管平滑肌松弛左右, 在镇静和镇痛的同时, 还能够保留保护性的气道反射, 可能对哮喘有一定治疗效果。^[9]

由此看来, 艾司氯胺酮对中枢神经系统和循环系统, 呼吸系统都有一定的保护作用, 产生的原因也许就是减缓应激反应。哮喘的发病机制包括气道高反应性和神经调节机制, 艾司氯胺酮对哮喘有一定治疗效果, 是否意味着其有一定的对抗刺激因子的作用, 从而减缓高敏感状态气道出现过早或者过强收缩的反应? 支气管主要受到自主神经的支配, 包括肾上腺素能神经, 胆碱能神经, 而艾司氯胺酮也对这些神经受体有一定亲和力, 是否意味着在神经调节机制上, 艾司氯胺酮能起到减缓患者应激反应的作用?

一大批国外文献研究报道, 艾司氯胺酮是一种抗抑郁药, 能快速持续的产生抗抑郁作用, 也能加快病人的恢复和预后。静脉注射艾司氯胺酮是全身麻醉的辅助手段, 可以有效的辅助镇痛, 降低术后疼痛, 降低患者对阿片类药物的需求^[10]。预防性使用艾司氯胺酮, 可能会对炎症反应介导的应激反应起到保护作用。艾司氯胺酮, 对四氯化碳(CCL4)诱导的肝损伤和氧化应激起到保护作用, 其通过激活Nrf2/HO-1信号通路抑制CCL4诱导的细胞凋亡、相关蛋白表达的变化, 并其阻断CCL4诱导的肝损伤和氧化应激, 保护肝脏。^[11]

艾司氯胺酮, 由于其起效快, 代谢快, 对呼吸循环影响小的特点, 在短小检查和各类手术上, 都能起到显著效果。

1、艾司氯胺酮应用于内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)

赵琪等通过对照试验,研究了艾司氯胺酮在ERCP中的应用。在麻醉诱导前,所有患者均给予阿芬太尼负荷剂量 $10\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。其中对照组加用丙泊酚 $2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静脉注射,试验组则加用艾司氯胺酮 $0.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静脉注射。麻醉维持,对照组采用丙泊酚 $4\sim 8\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 和阿芬太尼 $0.03\sim 0.12\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 静脉泵注,试验组采用艾司氯胺酮 $0.3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 和阿芬太尼 $0.03\sim 0.12\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 静脉泵注。经过对照,呼吸抑制时间、麻醉清醒时间及定向力恢复时间试验组均显著短于对照组($P<0.01$),术中不自主体动发生率试验组显著低于对照($10\%\text{vs.}33\%$, $P<0.01$)术中多巴胺用量试验组显著低于对照组[麻醉诱导期(0.46 ± 0.76) mgvs. (2.92 ± 1.45) mg ,维持期(0.11 ± 0.17) mgvs. (0.89 ± 0.50) mg , $P<0.01$],术后VAS评分试验组低于对照组[(1.4 ± 0.1)分 vs. (3.4 ± 0.3)分, $P<0.01$ 。[12]通过对照可以发现,在ERCP术中,复合艾司氯胺酮的试验组的病人,围术期更加生命体征平稳,也能从侧面反映出,该组病人受到的刺激更小,应激反应产生的更小。

2、艾司氯胺酮应用于宫腔镜检查手术

都淑萍等研究了艾司氯胺酮复合右美托咪啶,丙泊酚应用于宫腔镜检查手术。研究组(艾司氯胺酮+右美托咪啶+丙泊酚)扩宫颈时平均动脉压和心率低于对照组(右美托咪啶+丙泊酚)[(73.8 ± 10.1) mmHg 比(83.5 ± 11.8) mmHg 、(76.1 ± 9.7) $\text{次}/\text{min}$ 比(89.7 ± 8.7) $\text{次}/\text{min}$,均 $P<0.05$];对照组术中丙泊酚的用量大于研究组[(269.2 ± 29.2) mg 比(216.7 ± 25.2) mg , $t=9.430$, $P<0.001$];苏醒时间明显长于研究组[(6.9 ± 1.3) min 比(5.5 ± 1.2) min , $t=5.482$, $P<0.001$];术中对照组体动反应、呼吸抑制发生率均高于研究组[25.0% ($12/48$)比 4.2% ($2/48$)、 31.2% ($15/48$)比 6.2% ($3/48$),均 $P<0.05$];两组术后恶心、呕吐、眩晕的发生率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$) [13]。平均动脉压和心率,是反应病人麻醉深度的指标,也能反应病人受到的刺激程度。通过对比,在静脉麻醉的宫腔镜检查手术中,加用艾司氯胺酮的试验组,病人产生的不良反应更少,生命体征更加平稳,术中追加的丙泊酚也更多。另一项研究指出,艾司氯胺酮复合丙泊酚相较于单纯应用丙泊酚,在进行宫腔镜检查术时,丙泊酚推注痛,托下颌,体动和心动过缓发生的概率更小。这些研究能说明艾司氯胺酮,在宫腔镜检查手术中,也能起到减缓应激反应的作用。[14]

3、艾司氯胺酮应用于无痛胃肠镜

作为在各大医院均广泛开展的无痛胃肠镜诊治术,艾司氯胺酮的应用效果如何呢?选择两组需要进行无痛胃肠镜诊治术的病人,其中对照组使用丙泊酚而观察组在丙泊酚的基础上,复合艾司氯胺酮。其中观察组患者的丙泊酚用量、苏醒时间均显著少于或短于对照组($P<0.05$),满意度评分显著高于对照组($P<0.05$)。麻醉过程中,观察组患者的不良反应总发生率显著低于对照组($P<0.05$)。最终得出结论,低剂量艾司氯胺酮联合丙泊酚麻醉应用于无痛胃肠镜检查中可显著减少丙泊酚用量,缩短患者苏醒时间,提高患者满意度,减少因丙泊酚带来的呼吸抑制和苏醒延迟等不良反应,十分适合于临床应用。[15]另有一份研究指出,无痛胃肠镜中应用艾司氯胺酮,可抑制心率,血压,血糖及皮质醇含量波动,减少应激反应的程度。[16]

4、艾司氯胺酮应用于老年人髋关节置换术。

查敦鑫的试验,探究艾司氯胺酮在老年人髋关节置换术中的效果。选择全麻下行髋关节置换术的老年病人 90 例,随机分为对照组和观察组,每组 45 例。对照组接受超声引导下前路腰、骶丛神经阻滞,切皮前 5 min 静脉缓慢推注咪达唑仑和舒芬太尼注射液,术后使用舒芬太尼注射液配置成经静脉自控镇痛(PCIA)泵镇痛;观察组同样接受超声引导下前路腰、骶丛神经阻滞,切皮前 5 min 静脉缓慢推注咪达唑仑和艾司氯胺酮,术后使用艾司氯胺酮配置成PCIA 泵镇痛;分别观察比较 2 组病人切皮时(T1)体动反应例数、切皮后 5 min(T2) MAP 变化值(吟MAP)以及术中呼吸抑制发生率,术前(T0)及术后 6、12、24 h(T3、T4、T5)白细胞介素 $\text{IL}6$ 、皮质醇激素(Cortisol,Cor)的浓度变化;术后 6、12、24 h(T3、T4、T5)视觉模拟评分(VAS)、Ramsay 镇静评分;术后 1、3 d(T5、T6)简易智力状况评分法(MMSE),以及术后 PCIA 总按压次数和恶心呕吐发生率。结果:E 组 T2 时吟MAP 低于 S 组($P<0.05$);2 组 T1 时体动反应比例、术中呼吸抑制发生率差异无统计学意义($P>0.05$);术前 2 组病人 IL $\text{IL}6$ 以及 Cor 水平差异无统计学意义($P>0.05$),术后各时间点 E 组水平低于 S 组($P<0.01$);2 组 T3 时 VAS 评分差异无统计学意义($P>0.05$),而 T4 和 T5 时 E 组低于 S 组($P<0.01$);E 组术后各时点 Ramsay 评分低于 S 组($P<0.01$),T5 和 T6 时认知状态 MMSE 评分均高于 S 组($P<0.01$);E 组病人 PCIA 总按压次数以及恶心呕吐发生率均低于 S 组($P<0.05$)。[17]得出结论,艾司氯胺酮应用于老年髋关节置换术病人,可显著减少围术期并发症,提供良好的镇痛效果,且对病人术后认知功能影响轻微。其对应激反应的抑制作用也是显而易见的。

5、艾司氯胺酮应用于术后镇痛

李品菲的对照试验,将80名孕妇分为对照组(枸橼酸舒芬太尼注射液($2\mu\text{g}/\text{kg}$)+地佐辛注射液($0.2\text{mg}/\text{kg}$)+昂丹司琼(8mg)和治疗组(盐酸艾司氯胺酮注射液($1\text{mg}/\text{kg}$)+地佐辛注射液($0.2\text{mg}/\text{kg}$)+昂丹司琼(8mg)),术后 24、48 h 治疗组舒适度评分、情绪状态评分、心理支持评分、总评分均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组术后首次下床活动时间、首次排尿时间、首次排气时间均明显短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组产妇头晕、恶心呕吐差异有统计学意义($P<0.05$)。[18]结论是盐酸艾司氯胺酮注射液复合地佐辛注射液用于产妇剖宫产术后 PCIA,可产生良好的情绪和舒适度,提高早期恢复质量,促进术后康复进程。说明艾司氯胺酮,应用于术后镇痛也有显著效果,除了镇痛效果外,还能减少病人的应激程度,减少不良反应的产生,提升病人的安全和舒适程度。

艾司氯胺酮的副作用

与其他具有镇痛作用的药物类似,艾司氯胺酮也会产生不良反应。艾司氯胺酮中枢不良反应为头晕、头痛、乏力和精神障碍;瘙痒或荨麻疹;恶心、呕吐^[19]。艾司氯胺酮的其他潜在副作用包括多涎、反射亢进、肌张力增高、一过性阵挛、眼压升高;拟精神反应包括躁动、谵妄、精神分裂症样症状和妄想症^[20]

总结

手术或者麻醉,都会让病人产生应激反应。过长或者过强的应激反应,会对病人的机体造成损伤。减少病人术中或者术后的应激反应,可

临床研究

以提升手术的安全性,改善病人的预后。从对以上文章的总结,可以看出艾司氯胺酮在临床工作中,确实能够减少病人的应激反应,能够减少一些阿片类药物及镇静镇痛药的应用,使病人的不良反应更少。作为一种今年上市的药物,其自身也有产生一些不良反应,因此在临床应用时,要注意其不良反应的产生,保证病人安全的前提下,发挥其积极的一面,减少病人围术期的应激反应,为病人提供更舒适的麻醉效果。

参考文献:

- [1]Zanos P, Moaddel R, Morris P J, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms[J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(3):621-660.
- [2]Temme L, Schepmann D, Schreiber J A, et al. Comparative pharmacological study of common NMDA receptor open channel blockers regarding their affinity and functional activity toward GluN2A and GluN2B NMDA receptors[J]. *ChemMedChem*, 2018, 13(5):446-452
- [3]Yan J, Jiang H. Dual effects of ketamine: Neurotoxicity versus neuroprotection in anesthesia for the developing brain[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2014, 26(2):155- 160.
- [4]围术期应激反应监测指标的研究现状 宋亚男 综述 赵 艳* 郭向阳 审校
- [5]Patel D, Talbot C, Luo W, et al. The use of esketamine sedation in the emergency department for manipulation of paediatric forearm fractures: A 5 year study[J]. *Injury*, 2021, 52(6):1321-1330.
- [6]Coralic Z, Sawe H R, Mfinanga J A, et al. Ketamine procedural sedation in the emergency department of an urban tertiary hospital in Dar es Salaam, Tanzania[J]. *Emerg Med J*, 2018, 35(4):214-219.
- [7]Proescholdt M, Heimann A, Kempfski O. Neuroprotection of S(+) ketamine isomer in global forebrain ischemia[J]. *Brain Res*, 2001, 904(2):245-251.
- [8]Graf B M, Vicenzi M N, Martin E, et al. Ketamine has stereospecific effects in the isolated perfused Guinea pig heart[J]. *Anesthesiology*, 1995, 82(6):1426-1437.
- [9]Hirota K, Sato T, Rabito S F, et al. Ketamine and its isomers have equipotent relaxant effects on tracheal smooth muscle contracted by tachykinins[J]. *J Anesth*, 1996, 10(1):55-57.
- [10]赵琪, 孟紫荆, 李德明, 王媛媛. 艾司氯胺酮与丙泊酚在内镜逆行胰胆管造影术静脉麻醉中的应用对比[J]. *中国新药与临床杂志*, 2022, 41(08):474-478. DOI:10.14109/j.cnki.xyylc.2022.08.05.
- [11]都淑萍, 王晓东, 潘红霞, 孟庆伟, 王卫卫, 于松杨, 王志娟. 右美托咪定、丙泊酚联合小剂量艾司氯胺酮在宫腔镜手术中的临床应用[J]. *国际医药卫生导报*, 2022, 28(15):2093-2097
- [12]董江荣, 李晓晖, 杜大春. 舒芬太尼与艾司氯胺酮分别复合丙泊酚用于妇科腹腔镜手术麻醉效果比较[J]. *名医*, 2022(01):168-170.
- [13]盛奎, 胡宪文, 吴云, 翁立军. 低剂量艾司氯胺酮联合丙泊酚在无痛胃肠镜检查中的临床研究[J]. *中国医刊*, 2022, 57(03):341-344
- [14]陈盛岚, 朱翔, 赵江峰, 翟小强, 李俊, 常平安. 艾司氯胺酮对无痛胃肠镜检查患者围检查期应激反应的影响分析[J]. *中外医疗*, 2022, 41(14):14-18. DOI:10.16662/j.cnki.1674-0742.2022.14.014.
- [15]查敦鑫, 包明胜, 黄俊, 胡成云, 唐朝亮. 老年髋关节置换术病人围术期艾司氯胺酮应用的安全性及有效性分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(07):862-865+869. DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.07.005.
- [16]李菊, 刘明红, 石军, 孙杰. 艾司氯胺酮对乳腺癌病人的术后镇痛、炎症因子及早期情绪的影响[J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(09):1188-1191. DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.09.008
- [17]康艺涵, 朱尤壮, 秦上媛 et al. 艾司氯胺酮的研究进展[J]. *中国医师进修杂志*, 2021, 44(5): 470-476.
- [18]Gautam C. S., Mahajan S. S., Sharma J. et al. Repurposing Potential of Ketamine: Opportunities and Challenges[J]. *Indian J. Psychol. Med.*, 2020, 42(1): 22-29 .

作者简介: 姓名: 李同舟, 性别: 男, 民族: 汉族, 出生年月: 1996年2月, 籍贯: 河北唐山, 学历: 本科生, 研究方向: 麻醉学