

Clinical Use of Esketamine in Postoperative Delirium in Elderly Patients

Lina Zhang Yingchun Song*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Postoperative delirium is an acute syndrome of the central nervous system associated with adverse outcomes such as increased mortality, cognitive decline, and prolonged hospitalization, and still lacks effective treatment. Elderly patients, as a high prevalence of postoperative delirium, are particularly important to find safe and effective preventive measures for postoperative delirium as the aging population in China is further aggravated. Recent studies have shown that esketamine can significantly reduce the incidence of postoperative delirium in elderly patients by inhibiting the inflammatory response, reducing the stress response, and promoting synaptogenesis, etc. The purpose of this paper is to summarize the progress of research on postoperative delirium in elderly patients with the aim of providing a scientific basis for clinical practice.

Keywords

esketamine; aged; postoperative delirium

艾司氯胺酮在老年患者术后谵妄中的临床应用

张丽娜 宋莺春*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

术后谵妄是一种中枢神经系统急性综合征,与死亡率增加、认知功能下降、住院时间延长等不良后果相关,并且仍缺乏有效的治疗手段。老年患者作为术后谵妄的高发人群,随着中国人口老龄化的进一步加剧,找到术后谵妄的安全有效的预防措施显得尤为重要。近来的研究表明艾司氯胺酮可以通过抑制炎症反应、降低应激反应、促进突触生成等机制显著降低老年患者术后谵妄的发生率。论文旨在综述艾司氯胺酮对老年患者术后谵妄的研究进展,以期为临床实践提供科学依据。

关键词

艾司氯胺酮; 老年; 术后谵妄

1 引言

术后谵妄是一种中枢神经系统急性综合征,是一种在老年患者术后非常常见的并发症。在大于65岁手术患者中其总体发生率为12.0%,心脏外科手术则为13.7%~54.9%^[1]。目前术后谵妄仍然是一种常见且令人痛苦的疾病,与死亡率增加、认知和功能下降、住院时间延长相关,并且没有有效的治疗^[2]。因此,随着越来越多老年人进行手术和麻醉,POD的预防措施已经成为围术期急需解决的问题。

氯胺酮作为一种非竞争性的N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,通过与NMDA受体的结合导致Ca²⁺通道开启频率和持续时间降低,从而对谷氨酸能传

递产生了抑制作用。这种机制已被证明在几种神经系统疾病中具有神经保护作用^[3]。艾司氯胺酮是氯胺酮的旋光异构体,与氯胺酮相比,对谷氨酸NMDA受体的亲和力约为4倍,因此较小剂量就可以起到较强的镇静、镇痛作用,且不良反应程度更轻^[4]。论文对艾司氯胺酮对老年患者POD相关研究进展进行综述。

2 术后谵妄概述

术后谵妄(POD)是一种神经认知障碍,最常发生在术后1周或出院前,其特征是精神状态、注意力和意识水平的短期波动^[5]。POD的危险因素有很多,其中包括年龄、预先存在的认知障碍、精神疾病、脑血管疾病、终末期肾功能衰竭、低白蛋白、较高的ASA评分^[2]和术中输血、手术类型和术后疼痛等^[6]。目前关于POD的研究虽然有很多,但其潜在的神经发病机制尚不明确,目前提出的相关病理生理机制有神经细胞老化、神经炎症反应、神经递质失调、氧化应激、睡眠觉醒周期障碍^[7]等,其中有3个主要假说帮

【作者简介】张丽娜(1996-),女,回族,中国河北沧州人,在读硕士,从事麻醉学研究。

【通讯作者】宋莺春(1980-),女,满族,中国河北承德人,硕士,副教授,从事临床麻醉研究。

助我们理解了 POD 的复杂性。

2.1 神经炎症学说

神经炎症学说指的是指由手术、创伤或感染引发的全身炎症反应。它会导致大量炎症介质（CRP、IL-6、TNF- α 等）通过血脑屏障，诱导对中枢神经元和突触的损伤，引起神经炎症。另外，这些外周炎症因子可以激活小胶质细胞^[8]，而小胶质细胞产生一系列促炎和神经毒性因子，能够诱导星形胶质细胞活化，从而导致神经元死亡、中枢炎症反应和神经元损伤。目前越来越多的证据显示，血源性因素以及促炎全身环境会对正常衰老过程中的突触可塑性和认知功能产生不良影响^[9]。

2.2 神经递质学说

神经递质学说认为术后谵妄是由多种神经递质相互作用引起的。有研究表明术后谵妄患者的乙酰胆碱酯酶活性较低，ACh 可以抑制一些炎症因子（如 IL-6、IL-8 等）释放，因此高水平 ACh 可以免受过度活跃的炎症反应，而胆碱能活性的降低可导致神经炎症，并进一步加重谵妄^[8]。另外，通过下调 GABA 受体来抑制性神经传递会破坏兴奋性和抑制性神经传递的平衡，导致谷氨酸毒性的产生，进而引发突触功能障碍，引起谵妄的发生。除此之外，急性的交感神经系统的激活导致去甲肾上腺素能活性升高，血液中去甲肾上腺素升高与老年大手术患者术后谵妄显著相关。值得注意的是，下丘脑-垂体轴通常与交感神经系统同时激活，在许多情况下，皮质醇升高与谵妄有关^[10]。

2.3 氧化应激的异常

氧化应激的异常激活是引发 POD 产生的一种潜在机制，氧化应激可以引起活性氧（Reactive oxygen species, ROS）的过度产生，而 ROS 在脑组织的积累可激活一系列炎症级联反应，导致血脑屏障功能紊乱，引起神经细胞凋亡。氧化应激在神经系统疾病的发病机制中起着关键作用，它可以通过促进 A β 沉积、tau 蛋白磷酸化以及随后的突触和神经元丢失来发挥作用^[11]。A β 沉积增多及其神经毒性效应可能与激活炎症小体 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3）有关，这会导致炎症细胞因子释放增多，并诱导神经元凋亡。

3 艾司氯胺酮预防老年患者 POD 的机制

王秀红^[12]通过动物实验研究发现艾司氯胺酮抑制老龄小鼠中枢神经系统小胶质细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路，降低炎症因子水平，改善神经炎症反应，从而起到神经保护的作用。一项关于^[13]甘草酸苷联合艾司氯胺酮对小鼠的认知功能影响的研究，通过分析不同分组在不同时间点海马内 HMGB1、TLR4、NF- κ B 表达水平，发现和 PND 组相比，甘草酸苷组，甘草酸苷+艾司氯胺酮组小鼠术后各时间点海马区 HMGB1、TLR4、NF- κ B 的表达水平都明显降低，其中以甘草酸苷联合艾司氯胺酮组下降幅度更为显著，提示甘草苷类药物和亚麻醉剂量艾司氯胺酮类药物均可通过控制

HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路，使炎症因子水平降低，有效提高小鼠术后认知功能。王京燕^[14]等人通过脂多糖（LPS）诱导小鼠海马神经元细胞损伤的实验，发现艾司氯胺酮预处理组能够降低 HT22 细胞中 HMGB1、p-ERK、p-P38、p-JNK 的表达，证明了艾司氯胺酮具有减轻细胞活力、炎症、氧化应激和脂质过氧化的能力，为其神经保护作用机制提供了新的证据。王亭^[15]通过研究得出艾司氯胺酮相对阿片类药物麻醉能够抑制 IL-6 的生成，减轻炎症反应程度；增强抗炎性细胞因子 IL-10 的生成，通过调节细胞因子平衡而使体内的应激反应保持在适度范围。有研究^[16]证明艾司氯胺酮可以明显升高血清中脑源性神经营养因子（BDNF）和 5-羟色胺（5-HT）水平，而刺激脑源性神经营养因子（BDNF）的产生，可以改善大脑可塑性（通过增加神经元树突生长和改善突触发生），提升神经元活性 the S-enantiomer of racemic ketamine, was approved by the US FDA in 2019 for treatment-resistant depression (TRD)。Tu^[17]等研究发现艾司氯胺酮联合丙泊酚进行诱导，相对于对照组，降低了肾上腺素和去甲肾上腺素水平，这说明了艾司氯胺酮可以降低老年外科患者的应激反应。一项^[18]关于进行胸腔镜手术的老年患者，试验组选择 0.25mg/(kg·h) 的艾司氯胺酮持续泵注，通过比较 MMSE 评分及 S100 β 的水平，发现了其对于术后认知功能的保护作用，并且观察到术后一天试验组血清 β 淀粉样蛋白明显低于对照组，推测机制可能是艾司氯胺酮通过减少 A β 沉积，从而抑制其激活 NLRP3，减少炎症因子释放，起到神经保护的作用。

4 艾司氯胺酮预防老年患者 POD 的临床应用

在目前的研究中，艾司氯胺酮在预防 POD 方面有较好的表现。一项关于进行食管癌根治术的老年患者的随机对照试验^[19]中，在诱导期给予 0.5mg/kg 的艾司氯胺酮，维持期间以 0.5mg/(kg·h) 的速度进行泵注直至手术结束前 30min，结果表明，相对于舒芬太尼组，艾司氯胺酮组术后 3 天的 POD 发生率明显降低，不仅如此，通过观察 IL-6、IL-8、TNF- α 的变化幅度，证实了艾司氯胺酮的抗炎作用。施小红^[20]对行胃肠道手术的老年患者进行了分析，其中观察组在诱导前予以 0.25mg/kg 艾司氯胺酮，对照组则选择等量的生理盐水，也得到了同样的结果，并且可以使血流动力学更平稳。何金华^[21]等对大于 65 岁的老年衰弱患者进行了研究，研究组选择了以 0.5mg/kg 的艾司氯胺酮联合丙泊酚进行诱导，术中持续静脉泵注艾司氯胺酮 0.25mg/(kg·h)，结果发现术后 1 天及术后 3 天的 S100 β 及 NSE 水平均低于对照组，且术后 3 天的 POD 的发生率降低。一篇艾司氯胺酮复合咪达唑仑对老年髋关节置换术患者^[22]研究中，结果发现亚剂量艾司氯胺酮复合咪达唑仑麻醉前给药可降低髋关节置换术老年患者 POD 发生率，并认为可能是通过减轻谷氨酸引起的 HT22 细胞凋亡和坏死产生神经保护作用有关。但此研究并未明确艾司氯胺酮直接对于术后谵妄的作用，因此仍需要深入研究，为艾司氯胺酮对于术后谵妄的预

防作用提供证据。但是,也有部分研究认为艾司氯胺酮在降低术后谵妄发生率方面的作用并不明确,可能与艾司氯胺酮使用的剂量方式不同有关。在一项分析了120例老年患者的研究^[23]中,使用不同剂量的艾司氯胺酮进行诱导,得出了不同的结果,0.5mg/kg的艾司氯胺酮组,使去阿片类全身麻醉术后谵妄的发生率升高,而0.4mg/kg则恰恰相反,这可能是由于药物使用的方式及选择的时机不同引起的,因此需要更深入研究。

5 结语

随着社会老龄化的逐步加剧,作为POD的高发人群,老年手术患者已成为我们必须格外关注的群体。目前已有多项研究证明艾司氯胺酮具有降低炎症因子水平、减轻应激反应、提升神经元活性,从而改善POD的发作的作用,但仍存在一些问题和争议。目前艾司氯胺酮的剂量和给药方式仍未明确,存在不同的结果差异。论文通过对POD的危险因素、发生机制以及艾司氯胺酮在POD方面的作用机制进行了深入了解,认为艾司氯胺酮在降低老年术后谵妄发生率方面有一定优势,但是目前关于艾司氯胺酮对POD的研究仍然较少,还需要更加深入的研究来明确其预防POD发生的机制,统一艾司氯胺酮最佳的剂量和给药方式。

参考文献

- [1] 中国老年医学学会麻醉学分会.中国老年患者术后谵妄防治专家共识[J/OL].国际麻醉学与复苏杂志,2023,44(1):1-27.
- [2] BRAMLEY P, MCARTHUR K, BLAYNEY A, et al. Risk factors for postoperative delirium: An umbrella review of systematic reviews[J/OL].International Journal of Surgery, 2021(93):106063.
- [3] HAN C, JI H, GUO Y, et al. Effect of Subanesthetic Dose of Esketamine on Perioperative Neurocognitive Disorders in Elderly Undergoing Gastrointestinal Surgery: A Randomized Controlled Trial[J/OL]. Drug Design, Development and Therapy, 2023(17):863-873.
- [4] 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/OL]. Drug Design, Development and Therapy, 2019(13):4135-4144.
- [5] EVERED L, SILBERT B, KNOPMAN D S, et al. Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery—2018[J/OL]. Anesthesiology,2018, 129(5): 872-879.
- [6] ALDECOA C, BETTELLI G, BILOTTA F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium[J/OL]. European Journal of Anaesthesiology EJA, 2017,34(4):192.
- [7] 高旗,孙天培,武广义.老年患者术后谵妄的病理生理机制研究进展[J].医学研究与教育,2022(39):8-13.
- [8] WANG Y, SHEN X. Postoperative delirium in the elderly: the potential neuropathogenesis[J/OL]. Aging Clinical and Experimental Research, 2018,30(11):1287-1295.
- [9] SUBRAMANIYAN S, TERRANDO N. Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders[J/OL]. Anesthesia and Analgesia, 2019,128(4): 781-788.
- [10] WILSON J E, MART M F, CUNNINGHAM C, et al. Delirium[J/OL]. Nature Reviews Disease Primers, 2020,6(1): 1-26.
- [11] ELSHERBINI A, KIROV A S, DINKINS M B, et al. Association of A β with ceramide-enriched astrosomes mediates A β neurotoxicity[J/OL]. Acta Neuropathologica Communications, 2020,8(1):60.
- [12] 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,2022.
- [13] 王彬,吉郝斌,孟治寿.甘草酸苷联合艾司氯胺酮对小鼠围手术期神经认知障碍的影响及其机制[J/OL].山西医科大学学报,2024(1):76-84.
- [14] 王京燕,黄艳,李元海.艾司氯胺酮减轻HT22细胞炎症损伤及铁死亡相关机制[J].中国药理学通报,2022(38):1647-1654.
- [15] 王亭.艾司氯胺酮与阿片类药物对全腹腔镜手术患者细胞免疫及IL-6、IL-10的影响[D].太原:山西医科大学,2021.
- [16] LIU P, LI P, LI Q, et al. Effect of Pretreatment of S-Ketamine On Postoperative Depression for Breast Cancer Patients[J/OL]. Journal of Investigative Surgery, 2021,34(8): 883-888.
- [17] TU W, YUAN H, ZHANG S, et al. Influence of anesthetic induction of propofol combined with esketamine on perioperative stress and inflammatory responses and postoperative cognition of elderly surgical patients[J]. American Journal of Translational Research, 2021,13(3):1701-1709.
- [18] 王军,朱霖,殷骏.艾司氯胺酮对老年胸腔镜手术患者术后早期认知功能及血清A β 、炎症因子水平的影响[J].临床与病理杂志,2023(43):1363-1370.
- [19] 王妮,马红霞,周俊辉.围术期应用艾司氯胺酮对食管癌根治术后老年患者血清神经损伤标志物水平及术后谵妄发生率的影响[J].中国临床新医学,2022(15):955-960.
- [20] 施小红,李育蓉.小剂量艾司氯胺酮对老年胃肠道手术患者麻醉诱导期血流动力学和术后谵妄的影响分析[J/OL].中外医疗,2023(42):80-83.
- [21] 何金华,李建立.小剂量艾司氯胺酮对腹腔镜胃肠道肿瘤根治术老年衰弱患者术后谵妄的影响[J].中华麻醉学杂志,2022(7): 827-830.
- [22] 杨子健,刘湘钰,张新建.艾司氯胺酮复合咪达唑仑对老年髋关节置换术后谵妄的影响及对HT22细胞的作用[J].实用医学杂志, 2022(38):2395-2399.
- [23] 周斌,孟庆涛,夏中元.艾司氯胺酮在老年患者去阿片全身麻醉诱导中的应用[J/OL].中国新药与临床杂志,2022(41):162-166.