【临床研究】

艾司氯胺酮对老年患者乳腺癌根治术后苏醒质量及早期认知功能的影响

赵紫玉[1]，滕云鹏[2*]，宋文英[1]

（1.陕西省人民医院麻醉科，陕西西安 710068；2.西安国际医学中心麻醉与舒适化医疗部，陕西西安 710018）

摘要：目的 观察艾司氯胺酮对老年患者乳腺癌根治术后苏醒质量及早期认知功能的影响。**方法** 选择 2021 年 1 月至 6 月于陕西省人民医院诊断为乳腺癌并接受行单侧乳腺癌改良根治术的患者 60 例，按照数字随机表法分为试验组和对照组，每组各 30 例。试验组在气管插管 10 min 后予以静脉注射艾司氯胺酮 0.1 mg/kg，在术中以 0.1 mg/kg·h 持续泵注至手术结束前 30 min，对照组予以同体积的生理盐水。比较两组患者苏醒质量及早期认知功能变化。**结果** 试验组的 Riker 镇静 - 躁动评分与疼痛视觉模拟评分均低于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）；术后 24 h，两组患者蒙特利尔认知评估（montreal cognitive assessment，MoCA）评分均降低，但试验组 MoCA 评分高于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）；两组的不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 在接受乳腺癌根治术的老年患者中，艾司氯胺酮能够提高患者苏醒质量、减轻苏醒期疼痛，促进术后认知功能恢复，且不增加术后不良反应。

关键词：艾司氯胺酮；老年患者；乳腺癌改良根治术；苏醒质量；术后疼痛；术后认知

中图分类号：R971 ＋ .2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2023)07-0691-05

DOI：10.13683/j.wph.2023.07.005

The effect of esketamine on the quality of recovery and early cognitive function in elderly patients with breast cancer after radical mastectomy

ZHAO Ziyu[1], TENG Yunpeng[2*], SONG Wenying[1]

(*1. Department of Anesthesiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China;*
2. Department of Anesthesia and Comfort Medicine, Xi'an International Medical Center, Xi'an 710018, Shaanxi Province, China)

Abstract: ***Objective*** To observe the effects of esketamine on the quality of recovery and early cognitive function after radical mastectomy in elderly patients. ***Methods*** A total of 60 cases who were diagnosed with breast cancer and underwent selective unilateral modified radical mastectomy in Shaanxi provincial people's hospital from January to June 2021 were selected and divided into experimental group and control group according to numerical random table method, with 30 cases in each group. The experimental group was given intravenous injection of esketamine 0.1 mg/kg 10 minutes after endotracheal intubation, and the intraoperative injection was continued at 0.1 mg/kg every hour until 30 minutes before the end of the operation. The control group was given the same volume of normal saline. The quality of recovery and early cognitive function were compared between the two groups. ***Results*** Riker sedation-agitation score and visual analog pain score of experimental group were lower than those of control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). 24 h after surgery, the montreal cognitive assessment (MoCA) score of both groups decreased, but the MoCA score of the experimental group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). ***Conclusion*** In elderly patients undergoing radical mastectomy, esketamine can improve the quality of recovery, relieve the pain during recovery, promote the recovery of postoperative cognitive function, and do not increase the postoperative adverse reactions.

Key words: esketamine; elderly patients; modified radical mastectomy; recovery quality; postoperative pain; postoperative cognition

收稿日期：2022-10-13

作者简介：赵紫玉，主治医师，研究方向：主要从事围术期器官功能保护研究。

通信作者：滕云鹏，副主任医师，研究方向：老年、小儿及妇产科麻醉。

基金项目：陕西省自然科学基金面上项目(2021JM-550)

随着我国老龄化进程的不断加剧，老年患者进行手术治疗的比例逐年增高，老年患者通常伴有一定基础疾病，且身体机能退化、手术耐受性降低，故寻找更为安全、可靠的麻醉药物具有重要临床意义。氯胺酮虽具有良好的镇静、镇痛效果[1]，但因其具有致幻、锥体外系反应等不良反应，临床应用受到限制。艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋体，与传统氯胺酮相比，具有镇痛作用更强、体内清除率更高、用量更低及不良反应更少等特点[2]。苏醒质量和术后认知是评估患者术后恢复情况的重要观察指标，目前研究认为，苏醒质量和术后认知与使用的麻醉药物密切相关[3]，疼痛刺激及麻醉药物对中枢神经系统的残余作用是苏醒期躁动的主要原因，艾司氯胺酮是惟一兼具镇静和镇痛作用的麻醉药物，且神经系统不良反应少，有助于促进术后恢复。艾司氯胺酮于 2019 年底在我国获批上市，其临床应用仍在不断摸索之中。本研究从苏醒质量、术后认知及相关不良反应等方面观察艾司氯胺酮在老年患者乳腺癌根治术中的应用效果，现汇报如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2021 年 1 月至 6 月于陕西省人民医院诊断为乳腺癌并接受行单侧乳腺癌改良根治术的老年患者 60 例。本研究经陕西省人民医院伦理委员会批准（2021141），患者及家属对研究方案及治疗风险均知情且签署知情同意书。

样本量计算：本研究以试验组相对对照组 Riker 镇静 - 躁动评分（sedation-agitation scale,SAS）下降 20% 为有临床意义。根据预实验结果，利用在线软件（http://cnstat.org/samplesize/mean）进行计量资料差异性检验样本量计算。设定 $\alpha = 0.05$（双侧），$\beta = 0.20$，两组比例为 1 ∶ 1，计算出各组所需最低样本量为 28 例。考虑 5% 的脱落率，最终每组纳入 30 例。纳入标准：①择期行单侧乳腺癌改良根治术，TNM 分期为Ⅰ～Ⅱ期[4]。②年龄 60 ～ 75 岁。③美国麻醉医师协会（American society of anesthesiologist，ASA）评分为Ⅰ～Ⅱ级[5]。④体质量指数（body mass index，BMI）为 18 ～ 30。⑤既往无异常麻醉手术恢复史。排除标准：①有高血压、甲状腺功能亢进、器质性心脏病、颅内压升高、中枢神经系统损伤等疾病病史。②有精神障碍病史，近半年有服用镇静、催眠及精神药品。③严重的心、肺、肝、肾和代谢性疾病。④对试验药物任一组分过敏。

1.2 分组与治疗方法

所有患者按照随机数字表法分为两组，每组 30 例。试验组在气管插管 10 min 后予以静脉注射艾司氯胺酮（50 mg/2 ml，201030BL，江苏恒瑞医药股份有限公司）0.1 mg/kg，并在术中以 0.1 mg/kg·h 持续泵注至手术结束前 30 min，对照组予以同体积的生理盐水。

患者入手术室后常规吸氧、心电监测，开放外周静脉通路。诱导依次使用咪达唑仑（5 mg/5 ml，TMS21C03，江苏恩华药业股份有限公司）0.01 mg/kg，舒芬太尼（50 ug/1 ml，91A07041，宜昌人福药业有限责任公司）0.3 ～ 0.5 μg/kg，罗库溴铵（50 mg/5 ml，EA2121，浙江仙琚制药股份有限公司规格）0.6 mg/kg，丙泊酚（100 mg/10 ml，219070721，西安力邦制药有限公司）2 mg/kg。气管插管后予以 50% 氧浓度机械通气，设置呼吸频率 12 ～ 14 次 /min，潮气量 6 ～ 8 ml/kg，维持呼吸末二氧化碳 35 ～ 45 mmHg；麻醉维持使用 1% ～ 2% 七氟醚（120 ml，20090631，上海恒瑞医药有限公司）吸入，瑞芬太尼（1 mg，20A03261，宜昌人福药业有限责任公司）靶控输注，浓度 2 ～ 3 ng/ml。维持脑电双频指数在 40 ～ 60，血压波动不超过基础血压 ±20%。

1.3 观察指标

1.3.1 主要观察指标

评估两组患者拔管后 10 min 的术后 SAS。SAS 评分标准如下[6—7]：7 分，拉拽气管内插管，试图拔除各种导管，翻越床栏，攻击医护人员，在床上辗转挣扎；6 分，需要保护性束缚并反复语言提示劝阻，咬气管插管；5 分，焦虑或身体躁动，经言语提示劝

阻可安静；4 分，安静，容易唤醒，服从命令；3 分，嗜睡，语言刺激或轻轻摇动可唤醒并能服从简单指令，但又迅即入睡；2 分，对躯体刺激有反应，不能交流及服从命令，有自主运动；1 分，对恶性刺激无或仅有轻微反应，不能交流及服从指令。评估患者苏醒期镇静程度，也是评估麻醉苏醒质量的指标之一。

1.3.2 次要观察指标

评估两组患者拔出气管导管后 20 min 疼痛视觉模拟评分（visual analogue scale，VAS）[8]，将受试者对疼痛的主观感受转换为一个 10 cm 线段间的点位置，1 至 10 分表示疼痛逐渐加重，由患者根据主观感受选择分值。

对患者进行术前和术后 24 h 的认知功能进行评估，采用蒙特利尔认知评估（Montreal cognitive assessment，MoCA）[9]。该量表包括延迟回忆、记忆、抽象概括、视觉空间和执行功能、注意力、定向、语言、命名和计算 8 个项目。总分 30 分，其中低于 10 分表示严重认知障碍，10 ～ 17 分表示中度认知障碍，18 ～ 26 分表示轻度认知障碍，高于 26 分则表示无认知障碍。

记录两组患者术后唤醒睁眼时间及拔除气管导管时间。

1.3.3 不良反应

观察两组患者术后的不良反应，包括恶心呕吐、头晕、呼吸抑制、噩梦及幻觉等，记录并及时对症处理。

1.4 统计学分析

采用 SPSS21.0 软件行统计分析，数据用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验。呈正态分布的连续型数据采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示；非正态分布的连续型数据采用中位数（IQR）来表示；分类数据采用 n(%) 来描述。正态分布数据的组间比较采用多组方差分析，重复测量数据采用多组重复测量方差分析。分类资料采用 χ^2 或 Fisher 确切概率法检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

所有患者的年龄、BMI、平均动脉压（mean arterial pressure，MAP）、心率及手术时间比较差异均无统计学意义（$P > 0.05$），详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 1 Comparison of baseline characteristic between the two groups $(\bar{x}\pm s)$

项目	试验组（n=30）	对照组（n=30）	t值	P值
年龄/岁	66.79±4.23	66.67±5.01	0.172	0.791
BMI/kg·m^{-2}	25.78±2.01	26.01±1.87	0.651	0.517
MAP/mmHg	85.92±6.91	84.76±7.22	0.655	0.697
心率/次·min^{-1}	75.02±9.11	76.72±1.82	0.431	0.746
手术时长/min	100.35±27.72	101.73±21.36	1.852	0.501

2.2 两组患者 SAS 比较

试验组的 SAS 评分低于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

表 2 两组患者 SAS 比较 $(\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 2 Comparison of SAS between the two groups $(\bar{x}\pm s$, unit: point)

项目	试验组（n=30）	对照组（n=30）	t值	P值
SAS评分	3.15±0.67	4.85±1.14	5.307	0.028

2.3 两组患者苏醒质量比较

两组患者唤醒睁眼时间及拔管时间比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。试验组 VAS 评分低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），详见表 3。

表 3 两组患者苏醒质量比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 3 Comparison of recovery quality between the two groups $(\bar{x}\pm s)$

项目	试验组（n=30）	对照组（n=30）	t值	P值
唤醒睁眼时间/min	11.32±1.47	12.05±1.59	0.930	0.392
拔管时间/min	12.23±1.35	13.17±1.62	0.853	0.314
VAS评分/分	2.51±0.67	3.15±0.58	3.250	0.042

2.4 两组患者 MoCA 评分比较

术前两组患者 MoCA 评分比较，差异无统计学

意义（$P > 0.05$）。术后 24 h，两组 MoCA 评分均下降，但试验组 MoCA 评分高于对照组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），详见表 4。

表 4 两组患者 MoCA 评分比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 4 Comparison of MoCA scale between the two groups（$\bar{x}\pm s$, unit: point）

组别	术前	术后	t值	P值
试验组（n=30）	28.38±4.25	24.56±4.17	3.845	0.041
对照组（n=30）	28.75±3.17	19.98±2.15	3.255	0.046
t值	0.601	3.352	–	–
P值	0.363	0.023	–	–

2.5 不良反应发生率

试验组不良反应发生率与对照组相比，差异无统计学意义（$P > 0.05$）；术后试验组患者出现躁动 2 例（6.67%），恶心呕吐 4 例（13.33%）；对照组患者出现躁动为 2 例（6.67%），恶心呕吐 3 例（10.00%），两组患者均无噩梦、幻觉等情况出现。两组的不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），详见表 5。

表 5 两组患者术后不良反应比较［n(%)］

Table 5 Comparison of postoperative adverse reactions between the two groups of patients［n(%)］

组别	恶心呕吐	躁动	呼吸抑制	噩梦幻觉	不良反应发生率
试验组（n=30）	4(13.33)	2(6.67)	0(0.00)	0(0.00)	6(20.00)
对照组（n=30）	3(10.00)	2(6.67)	0(0.00)	0(0.00)	5(16.67)
χ^2值					4.571
P值					0.508

3 讨论

乳腺癌位居女性恶性肿瘤发病率之首，在我国发病人数逐年增加。老年患者各项生理功能减退且多伴有慢性基础疾病，机体和认知储备的下降也导致对手术应激的易感性增加，与围手术期不良事件相关。近年来麻醉药物也在不断改进和出新，旨在进一步提高围手术期的安全性和舒适性。艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋体，主要与谷氨酸 *N*- 甲基 -*D*- 天冬氨酸受体作用，发挥催眠、镇静及镇痛作用。与传统氯胺酮相比，艾司氯胺酮对 *N*- 甲基 -*D*- 天冬氨酸受体的亲和力显著增加，镇痛作用是传统氯胺酮的 3 倍，催眠作用是传统氯胺酮的 1.5 ～ 3.0 倍，具有更高的麻醉效价[10]。氯胺酮主要经肝脏代谢，通过去甲基化转化为去甲氯胺酮，去甲氯胺酮被进一步代谢排出，而艾司氯胺酮去甲基化的能力更强，清除率较左旋单体高出约 22%[11]，因此相对于氯胺酮而言，艾司氯胺酮在体内清除更快、残余量更少。同时，由于氯胺酮的不良反应发生率呈剂量相关性，故相对于氯胺酮而言，术中使用艾司氯胺酮对循环影响更小、镇痛作用更强、精神症状以及术后认知障碍等不良反应也更少[12]。

艾司氯胺酮具有高脂溶性，可通过血脑屏障，迅速从大脑重新分配到其他血供丰富的组织，患者的觉醒主要与其在体内的重新分布及降解有关，有研究表明，使用艾氯胺酮不延长患者术后苏醒及拔管时间[13—14]，与本研究结果一致。而在一些短小手术或需要镇静的检查中，由于手术时间短、麻醉药物使用种类少、药物相互作用少，艾司氯胺酮可明显缩短镇静麻醉时间，优势明显[15]。氯胺酮是惟一兼有镇静和镇痛作用的麻醉药物，作为传统氯胺酮的右旋体，艾司氯胺酮在理论上具有较强的镇痛作用，但在实际应用过程中，其镇痛作用仍存在争议。有研究显示，艾司氯胺酮作为麻醉辅助用药时，可有效降低术后短期内的疼痛程度[16—17]，与本研究结果一致，但 Brinck 等[18] 研究发现，脊柱手术中使用艾司氯胺酮并不能降低术后阿片类镇痛药物的用量。故不同手术种类、不同维持剂量及对患者术后远期疼痛的的影响可能是进一步探索艾司氯胺酮使用方法的方向。

老年患者术后认知功能障碍可能与神经递质的合成转运、炎症因子的释放、氧化应激等相关[19]。研究表明，小剂量氯胺酮可促进脑内学习记忆相关神经递质的转运，降低炎症水平，从而改善术后认知功能

障碍。本研究中两组患者术后早期认知水平均较术前降低，但试验组认知评分较对照组明显改善。

部分研究结果显示，艾司氯胺酮可显著降低术后不良反应的发生率[13,20]，但在本研究中，试验组与对照组术后不良反应的发生率无统计学差异，可能与老年女性患者本身就是术后恶心呕吐发生的高危人群有关，但试验组中未出现噩梦、幻觉等情况，患者苏醒后基本处于安静可唤醒状态。

本研究也存在一定局限性，因样本量较小，且仅使用单一量表评估认知水平，对认知功能的分析不够全面，且对艾司氯胺酮改善术后早期认知的分子机制也需要更深入的研究。对于术后不良反应仍有待大样本量研究进一步验证。

4 结论

综上所述，艾司氯胺酮作为一种新型麻醉药物，可以提高患者苏醒质量、减轻苏醒期疼痛、促进术后认知功能恢复，且不增加术后不良反应，可安全、有效地应用于老年患者乳腺癌根治术的麻醉，值得临床推广应用。艾司氯胺酮的更多临床价值有待大样本临床研究观察，不同手术方式、应用剂量以及给药方式也可能产生不同治疗效果，相关的分子机制也值得进一步探索。

参考文献：

[1] Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, *et al*. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms[J]. Pharmacol Rev, 2018, 70(3): 621-660.

[2] Lee C, Jones TA, *et al*. Effects of ketamine compared with urethane anesthesia on vestibular sensory evoked potentials and systemic physiology in mice[J]. J Am Assoc Lab Anim Sci, 2018, 57(3): 268-277.

[3] 王烨, 晏馥霞, 邓晓明. 麻醉药物对生物钟基因的影响及机制研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(8): 1623-1628.

[4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954-1040.

[5] 郭曲练, 姚尚龙. 麻醉学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 12.

[6] 中华医学会重症医学分会. 中国成人ICU镇痛和镇静治疗指南[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(6): 497-514.

[7] Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the sedation-agitation scale for adult critically ill patients[J]. Crit Care Med, 1999, 27(7): 1325-1329.

[8] 孙兵, 车晓明. 视觉模拟评分法(VAS)[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(6): 645.

[9] 陈宁, 何俐. 蒙特利尔认知评估(MoCA)的研究和应用概况[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(10): 632-634.

[10] Trimmel H, Helbok R, Staudinger T, *et al*. S(+)- ketamine: current trends in emergency and intensive care medicine[J]. Wien Klin Wochenschr, 2018, 130(9-10): 356-366.

[11] Flint RB, Brouwer CNM, Kränzlin ASC, *et al*. Pharmacokinetics of S-ketamine during prolonged sedation at the pediatric intensive care unit[J]. Paediatr Anaesth, 2017, 27(11): 1098-1107.

[12] 康艺涵, 朱尤壮, 秦上媛, 等. 艾司氯胺酮的研究进展[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(5): 470-476.

[13] Eberl S, Koers L, van Hooft J, *et al*. The effectiveness of a low-dose esketamine versus an alfentanil adjunct to propofol sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomised controlled multicentre trial[J]. Eur J Anaesthesiol, 2020, 37(5): 394-401.

[14] 刘光, 王会瑟, 蔺颐, 等. 艾司氯胺酮预处理对尿道下裂儿童术后疼痛及炎症因子的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(4): 292-295.

[15] 钱夏丽, 夏凡, 沈小凤, 等. 艾司氯胺酮复合丙泊酚在宫腔镜检查中的应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(7): 706-708.

[16] Miziara LE, Simoni RF, Esteves LO, *et al*. Efficacy of continuous S(+)-ketamine infusion for postoperative pain control: a randomized placebo-controlled trial[J]. Anesthesiol Res Pract, 2016, 2016: 6918327.

[17] 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.

[18] Brinck ECV, Maisniemi K, Kankare J, *et al*. Analgesic effect of intraoperative intravenous S-ketamine in opioid-naïve patients after major lumbar fusion surgery is temporary and not dose-dependent: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. Anesth Analg, 2021, 132(1): 69-79.

[19] Bilotta F, Gelb AW, Stazi E, *et al*. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials[J]. Br J Anaesth, 2013, 110 Suppl 1: i113-i120.

[20] 杨鸣. 艾司氯胺酮用于胸部肿瘤手术中的临床效果研究[J]. 中国实用医药. 2021,16(15): 135-137.

（编辑：沈佳婕）