

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research艾司氯胺酮联合咪达唑仑用于老年
髋关节置换术患者的临床研究Clinical trial of esketamine combined with midazolam in elderly patients
undergoing hip replacement

王 昊, 刘晴晴

(金华市中心医院 麻醉科, 浙江 金华 321000)

WANG Hao, LIU Qing-qing

(Department of Anesthesiology, Jinhua
Central Hospital, Jinhua 321000,
Zhejiang Province, China)

摘要:目的 探讨亚麻醉剂量盐酸艾司氯胺酮注射液联合咪达唑仑注射液对老年髋关节置换术的影响。方法 将拟行髋关节置换术的老年患者随机分为对照组和试验组。对照组静脉注射 $0.02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 咪达唑仑注射液; 试验组静脉注射 $0.02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 咪达唑仑注射液联合 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 盐酸艾司氯胺酮注射液。记录2组患者的麻醉情况(镇静、镇痛效果)、血流动力学指标, 并进行安全性评价。结果 试验组入组90例, 对照组入组90例。试验组和对照组的术中镇静效果评分分别为 (1.54 ± 0.28) 和 (1.67 ± 0.35) 分, 术后2 h 疼痛模拟评分分别为 (3.16 ± 0.47) 和 (3.38 ± 0.59) 分; 手术结束时, 试验组和对照组的平均动脉压分别为 (83.06 ± 2.47) 和 $(82.15 \pm 2.94) \text{ mmHg}$, 心率分别为 (82.04 ± 3.25) 和 $(80.75 \pm 3.32) \text{ time} \cdot \text{min}^{-1}$, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。试验组和对照组的药物不良反应总发生率分别为 8.89% (8例/90例) 和 13.33% (12例/90例), 在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 老年髋关节置换术患者应用亚麻醉剂量盐酸艾司氯胺酮注射液联合咪达唑仑注射液可有效稳定机体血流动力学水平, 减轻患者术后疼痛, 安全性良好。

关键词: 盐酸艾司氯胺酮注射液; 咪达唑仑注射液; 髋关节置换术; 老年人; 镇痛

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.01.008

中图分类号: R971.2 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)01-0036-04

Abstract: Objective To investigate the effect of subanesthetic dose esketamine hydrochloride injection combined with midazolam injection on hip replacement in elderly patients. **Methods** The elderly patients undergoing hip replacement were divided into control group and treatment group. The control group was given $0.02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ midazolam injection; the treatment group was given $0.02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ midazolam injection combined with $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ esketamine hydrochloride injection. Anesthesia (sedation, analgesic effect), hemodynamic indexes, and safety evaluation. **Results** There were 90 cases in the treatment group and 90 cases in the control group. The scores of sedation in the treatment group and the control group were (1.54 ± 0.28) and (1.67 ± 0.35) points, respectively; the scores of pain simulation at 2 h after operation were (3.16 ± 0.47) and (3.38 ± 0.59) points, respectively; at the end of the operation, the mean arterial pressure of the treatment group and the control group were (83.06 ± 2.47) and $(82.15 \pm 2.94) \text{ mmHg}$, respectively; the heart rate were (82.04 ± 3.25) and $(80.75 \pm 3.32) \text{ time} \cdot \text{min}^{-1}$, respectively, and the difference was statistically significant

作者简介: 王昊(1990-), 女, 主治医师, 主要从事临床麻醉方面的工作

通信作者: 王昊

MP: 15067085285

E-mail: 759794180@qq.com

(all $P < 0.05$). The total incidence of adverse drug reactions in the treatment group and the control group was 8.89% (8 cases /90 cases) and 13.33% (12 cases /90 cases), respectively, with no statistical significance ($P > 0.05$).

Conclusion The subanesthetic dose of esketamine hydrochloride injection combined with midazolam hydrochloride injection can effectively stabilize the hemodynamic level of the body and reduce postoperative pain in elderly patients with hip replacement with good safety.

Key words: esketamine hydrochloride injection; midazolam injection; hip replacement; elderly; relieve pain

髋关节有严重疾病、伴有明显疼痛、影响日常生活质量的老年患者常考虑行髋关节置换术^[1]。为降低手术风险及围术期并发症的发生率,选择合理的麻醉药物是保证手术顺利进行的关键。咪达唑仑具有肌松、抗焦虑及抗惊厥作用,镇静效果持久^[2]。艾司氯胺酮作为氯胺酮活性更强的右旋体结构,具有更短的终末清除半衰期,可控性强^[3]。本研究以亚麻醉剂量艾司氯胺酮联合咪达唑仑诱导麻醉,探讨此麻醉方案对老年髋关节置换术患者的影响,以期临床麻醉方案提供参考。

材料、对象与方法

1 研究设计

本方案按前瞻性、随机、开放、对照、单中心的临床试验研究方法设计。

2 病例选择

2023年2月至2024年2月以本院就诊的拟行髋关节置换术老年患者入选为研究对象。本研究经金华市中心医院伦理委员会审批(伦理批号:2022伦审第192号)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《老年髋部骨折诊疗与管理指南(2022年版)》^[4]中关于老年髋部骨折的诊断标准。①年龄60岁及以上;②美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为I~II级;③具有手术指征,拟行髋关节置换术;④皆为单侧置换。

排除标准 ①存在中枢神经系统疾病或精神疾病者;②合并肾疾病及严重心脑血管疾病者;③有听力、视力障碍或无法交流者;④合并肿瘤疾病者;⑤甲状腺功能亢进者;⑥对本研究药物过敏者。

3 药物、试剂与方法

咪达唑仑注射液,规格:每支5 mL/5 mg,批号:TMS23C08,批准文号:国药准字H20031071,江苏恩华药业股份有限公司生产;盐酸艾司氯胺酮注射液,规格:每支2 mL/50 mg,批号:231008BL,批准文号:国药准字H20193336,江苏恒瑞医药股份有限公司生产;

盐酸戊乙奎醚注射液,规格:每支1 mL/1 mg,批号:08220220,批准文号:国药准字H20020606,锦州奥鸿药业有限责任公司生产;枸橼酸舒芬太尼注射液,规格:每支1 mL/50 μg ,批号:191225,批准文号:国药准字H20054171,注射用盐酸瑞芬太尼,规格:每支1 mg,批号:90A09011,批准文号:国药准字H20030197,均由宜昌人福药业有限责任公司生产;丙泊酚中/长链脂肪乳注射液,规格:每支20 mL:0.2 g,批号:E23030802,批准文号:国药准字H20203571,四川科伦药业股份有限公司生产;注射用苯磺顺阿曲库铵,规格:每支5 mg,批号:A11220101,批准文号:国药准字H20123332,上药东英药业有限公司生产;吸入用七氟烷,规格:每瓶120 mL,批号:22122031,批准文号:国药准字H20070172,上海恒瑞医药有限公司生产。

6004371870监护仪、ARUC-0046麻醉机,均为德国德尔格公司产品;M022113008脑电双频指数(bispectral index, BIS)监护仪,奥声(上海)电子科技有限公司产品。

4 分组与给药方法

将拟行髋关节置换术老年患者按随机数表法分为试验组和对照组。对照组与试验组均常规监测各项生命体征和麻醉深度,于麻醉诱导前10 min稀释为10 mL并给药,对照组患者静脉滴注0.02 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 咪达唑仑注射液;试验组患者静脉滴注0.25 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 盐酸艾司氯胺酮注射液和0.02 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 咪达唑仑注射液的混合液。

麻醉诱导 2组患者均给予盐酸戊乙奎醚注射液0.5 mg、0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 枸橼酸舒芬太尼注射液、1.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 丙泊酚中/长链脂肪乳注射液、0.15 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 注射用苯磺顺阿曲库铵。

麻醉维持 2组患者均给予0.2~0.3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 注射用盐酸瑞芬太尼、1%~2%吸入用七氟烷吸入浓度、4~10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 丙泊酚中/长链脂肪乳注射液,术中维持BIS 40~60。

术后镇痛 2组患者均给予2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 枸橼酸舒芬太尼注射液、注射用盐酸托烷司琼15 mg、

2.5 mg · kg⁻¹酮咯酸氨丁三醇注射液,用0.9% NaCl稀释至100 mL,自控镇痛48 h,背景剂量2 mL · h⁻¹,单次按压泵注0.5 mL,锁定时间15 min。

5 观察指标

麻醉情况 记录2组患者的镇静、镇痛效果。术中用镇静/警觉(observer's assessment alert/sedation, OAA/S)评分评估患者镇静效果^[5]。对外界刺激无反应(0分),对外界刺激有轻微反应(1分),对轻度摇头或轻摇肩部有反应(2分),反复呼唤可睁眼(3分),正常声音呼唤有反应(4分),正常声音呼唤有反应,且反应迅速(5分)。评分0~5分,分数与术中镇静效果负相关。术后2 h用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分评估患者疼痛程度^[6]。提供标有0~10刻度的直尺,指导患者按照自身疼痛情况选择相应的刻度。量化评分0(无痛)~10(剧痛)分,分数与疼痛程度正相关。

血流动力学^[7] 于麻醉前(T₀)、麻醉后(T₁)、手术结束时(T₂),用监护仪记录2组患者的血流动力学指标,包括平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)。

安全性评价 记录2组患者的麻醉药物不良反应发生情况,包括恶心、呕吐、头晕、心动过缓、嗜睡等。

6 统计学处理

用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验或Fisher检验。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选203例,入组180例患者,试验期间患者无脱落,其中对照组90例、试验组90例。2组患者的性别分布、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表1。

表2 2组患者血流动力学的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of hemodynamics between two groups($\bar{x} \pm s$)

Group	n	MAP(mmHg)			HR(time · min ⁻¹)		
		T ₀	T ₁	T ₂	T ₀	T ₁	T ₂
Control($n=90$)	90	85.42 ± 2.89	77.89 ± 2.57 [*]	82.15 ± 2.94 ^{*#}	84.89 ± 3.27	77.83 ± 2.96 [*]	80.75 ± 3.32 ^{*#}
Treatment($n=90$)	90	84.93 ± 2.76	79.03 ± 2.69 ^{*&}	83.06 ± 2.47 ^{*#&}	85.12 ± 3.36	79.11 ± 3.07 ^{*&}	82.04 ± 3.25 ^{*#&}

MAP: Mean arterial pressure; HR: Heart rate; T₀: Before anesthesia; T₁: After anesthesia; T₂: Immediately after the end of surgery; Compared with T₀ in the same group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with T₁ in the same group, [#] $P < 0.05$; Compared with the control group at the same time, [&] $P < 0.05$.

表1 2组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of baseline data in two groups

Item	Control($n=90$)	Treatment($n=90$)
Age(year, $\bar{x} \pm s$)	69.82 ± 3.24	70.21 ± 3.56
Gender($n, \%$)		
Male	42(46.67)	47(52.22)
Female	48(53.33)	43(47.78)
BMI(kg · m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	22.19 ± 2.35	21.96 ± 2.11
ASA classification of anesthesia($n, \%$)		
Level I	63(70.00)	59(65.56)
Level II	27(30.00)	31(34.44)
Pathogenic site($n, \%$)		
Left hip	39(43.33)	42(46.67)
Right hip	51(56.67)	48(53.33)
Hemoglobin content(g · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	127.94 ± 10.63	128.76 ± 11.81
Local cerebral oxygen saturation($\bar{x} \pm s$)	63.17 ± 3.02	63.54 ± 3.13

BMI: Body mass index; ASA: American society of anesthesiologists; Control group: 0.02 mg · kg⁻¹ midazolam; Treatment group: 0.02 mg · kg⁻¹ midazolam + 0.25 mg · kg⁻¹ esketamine.

2 2组患者麻醉情况的比较

对照组和试验组术中的OAA/S评分分别为(1.67 ± 0.35)和(1.54 ± 0.28)分;术后2 h, VAS评分分别为(3.38 ± 0.59)和(3.16 ± 0.47)分,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

3 2组患者血流动力学指标的比较

T₀时,2组患者的MAP、HR比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);T₁、T₂与T₀比较,2组患者的MAP、HR均显著下降,且T₁、T₂时试验组MAP、HR均显著高于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);T₂与T₁比较,2组患者的MAP、HR均显著上升,且T₂时试验组MAP、HR均显著高于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表2。

4 安全性评价

术后,对照组患者发生恶心3例、呕吐2例、头晕1例、心动过缓1例、嗜睡5例;试验组患者发生恶心2例、呕吐1例、头晕1例、嗜睡4例。对照组和试验

组的药物不良反应总发生率分别为 13.33% (12 例/90 例) 和 8.89% (8 例/90 例), 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

研究表明, 髋关节置换术后谵妄的发生与麻醉用药关系密切, 合理麻醉用药可降低术后谵妄的发生率^[8]。目前, 临床常用麻醉药物包括咪达唑仑与艾司氯胺酮。咪达唑仑作为经典的苯二氮䓬类药物, 可激活 γ -氨基丁酸 A 型受体, 抑制并阻断边缘系统和皮质觉醒, 促使神经细胞发生超极化, 抑制中枢神经而发挥催眠镇静的作用^[9]。咪达唑仑注射液推荐剂量 $0.03 \sim 0.30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 即可较好地维持呼吸、心功能及镇静稳定性, 在单独使用时个体剂量差异较大, 需配合其他辅助用药使用^[10]。区锦辉等^[11]研究表明, 老年下肢骨折手术患者用艾司氯胺酮联合咪达唑仑在镇痛上具有协同效果, 并能维持血流动力学稳定, 减少药物使用剂量及药物不良反应发生率。艾司氯胺酮可阻断 N-甲基-D-天冬氨酸受体和谷氨酸的相互作用, 具镇静镇痛特点的同时在麻醉期间能快速抗抑郁且药物不良反应少^[12]。研究表明, $0.15 \sim 0.50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量的盐酸艾司氯胺酮注射液均为小剂量^[13]。考虑到受试对象为老年患者, 本研究选择了 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 这一剂量用于麻醉诱导期间静脉注射。

本研究结果显示, 联合使用盐酸艾司氯胺酮注射液能在减少咪达唑仑注射液用量的同时提供更好的镇静效果, 此外, 试验组与对照组患者术后 2 h 的 VAS 评分均存在显著性差异, 镇痛状态及安全性前者更为理想。究其原因可能为盐酸艾司氯胺酮注射液能通过兴奋交感神经提升心输出量, 增强循环稳定性, 进而部分消除了咪达唑仑注射液对循环的抑制, 延长术后镇痛时间, 减轻药物不良反应。研究表明, 艾司氯胺酮可抑制老龄小鼠大脑的 Toll 样受体 4/核因子 κB 信号通路, 减少炎症因子产生, 从而发挥神经保护作用^[14]。由此推测艾司氯胺酮对疼痛的缓解作用可能与抑制应激、炎性反应有关。周强等^[15]研究表明, 老年髋关节置换术患者在手术结束前使用亚麻醉剂量艾司氯胺酮, 可有效中和丙泊酚等药物的心血管抑制作用, HR、MAP 均在短暂上升后维持稳定, 镇痛镇静效果理想。本研究结果表明, 亚剂量盐酸艾司氯胺酮注射液可维持血流动力学平稳, 对交感神经的兴奋性较轻, 同时可通过去甲基化转变为去甲氯胺酮, 提高代谢清除率, 从而避免机体痛觉过敏, 有助于老年患

者认知功能障碍的改善。

本研究结果提示, 在老年患者行髋关节置换术中用亚麻醉剂量艾司氯胺酮联合咪达唑仑可减少应激与炎性反应, 减轻术后疼痛, 具有良好的镇痛效果, 有助于改善术后认知功能障碍。

参考文献:

- [1] 肖行, 张宏伟. 全髋关节置换术后镇痛与快速康复的研究进展[J]. 遵义医科大学学报, 2024, 47(2): 201—210.
- [2] 余天生. 右美托咪定联合咪达唑仑在髋关节置换术麻醉中的临床效果及对炎症因子水平的影响分析[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(1): 190—191.
- [3] 曹蕾, 刘猛, 王额尔敦. 艾司氯胺酮联合布托啡诺对老年病人全髋关节置换术后镇痛效果及早期康复的影响[J]. 青岛大学学报(医学版), 2024, 60(2): 243—246.
- [4] 杨明辉, 张文超, 刘刚, 等. 老年髋部骨折诊疗与管理指南(2022 年版)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2023, 30(1): 11—18.
- [5] 陆海波, 廖兴志, 施冬冬. 帕瑞昔布钠联合右美托咪定超前镇痛对老年髋关节置换术后应激激素水平及 OAA/S 镇静评分的影响[J]. 河北医学, 2020, 26(11): 1873—1876.
- [6] 刘新, 夏海祿, 崔静静, 等. 静脉复合髋关节周围神经阻滞镇痛在全髋关节置换术中的应用效果[J]. 河北医药, 2024, 46(13): 1994—1997.
- [7] 方园, 孔德华, 李安超. 不同浓度罗哌卡因腰硬联合麻醉在老年髋关节置换术中的应用效果及术后谵妄发生情况[J]. 河南医学研究, 2024, 33(13): 2373—2377.
- [8] 杨子健, 黄铭颖, 刘湘钰, 等. 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(19): 2395—2399.
- [9] 崔芝红, 朱贤林. 瑞马唑仑与咪达唑仑对髋关节骨折围术期患者血流动力学及镇静的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(21): 64—68.
- [10] 李英杰, 王芳, 卢想. 麻醉诱导前给予咪达唑仑对甲状腺癌根治术患者 E、NE 及 IL-10 水平的影响[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(2): 44—47.
- [11] 区锦辉, 钟爱群, 关志荣, 等. 艾司氯胺酮联合咪达唑仑对老年下肢骨折手术患者麻醉效果及认知功能的影响[J]. 中国医学创新, 2021, 18(26): 169—173.
- [12] 莫娇, 王恩福, 李忆, 等. 艾司氯胺酮术后镇痛策略的研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2023, 43(8): 860—864.
- [13] LI J, WANG Z Y, WANG A Q, et al. Clinical effects of low-dose esketamine for anaesthesia induction in the elderly: A randomized controlled trial[J]. J Clin Pharm Ther, 2022, 47(6): 759—766.
- [14] 王秀红. 亚麻醉剂量艾司氯胺酮调控小胶质细胞 TLR4/NF- κB 通路对术后认知影响及机制研究[D]. 江西 南昌: 南昌大学, 2021.
- [15] 周强, 裴小英, 匡龙祝, 等. 亚麻醉剂量艾司氯胺酮联合咪达唑仑对老年全麻手术患者血流动力学和术后谵妄发生的影响[J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(2): 243—246, 261.

(收稿日期 2024-07-25; 本文编辑 孟海峰)