

小剂量艾司氯胺酮对老龄髋关节置换术患者术后谵妄的影响

任红¹, 周广伟², 付莉莉², 张咏晖², 胡斌², 张岚², 张满和², 王英²

¹解放军总医院第一医学中心麻醉科, 北京 100853; ²唐山市工人医院麻醉科, 河北唐山 063000

摘要: **背景** 术后谵妄是老龄大手术患者常见的术后神经系统并发症, 目前无有效的预防和治疗措施。目的 探究小剂量艾司氯胺酮对接受髋关节置换术老年患者术后谵妄发生情况的影响。方法 选取 2020 年 9 月 - 2021 年 10 月因关节退行性变择期在唐山市工人医院全身麻醉气管内插管下行单侧全髋关节置换术的老年患者 60 例 (年龄 65 ~ 75 岁), 随机分为两组: 艾司氯胺酮组 (A 组) 患者麻醉诱导静脉注射艾司氯胺酮 0.2 mg/kg、咪达唑仑 0.03 ~ 0.06 mg/kg、阿芬太尼 20 ~ 40 μ g/kg、依托咪酯 0.1 ~ 0.3 mg/kg 及罗库溴铵 0.6 mg/kg; 对照组 (B 组) 患者麻醉诱导静脉注射与艾司氯胺酮等容量 0.9% 氯化钠注射液、咪达唑仑 0.03 ~ 0.06 mg/kg、阿芬太尼 20 ~ 40 μ g/kg、依托咪酯 0.1 ~ 0.3 mg/kg 及罗库溴铵 0.6 mg/kg。两组术中均采用静脉麻醉维持。记录两组患者麻醉诱导前 (T_0)、诱导后 5 min (T_1)、诱导后 10 min (T_2)、手术开始 (T_3)、手术结束 (T_4) 的平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) 及心率 (heart rate, HR)。采用酶联免疫吸附法测定麻醉诱导前 (T_0)、手术结束 (T_4)、术后 1 d (T_5)、术后 3 d (T_6) 静脉血中 S100 钙结合蛋白 β (S100 calcium binding protein beta, S100 β 蛋白) 及炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin6, IL-6)、IL-10 水平。采用 3D-CAM 量表评估术后 5 d 内谵妄的发生情况。**结果** 两组患者年龄、性别、ASA 分级、体质量指数及手术时间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者 MAP 在 T_1 、 T_2 时刻较 T_0 时刻均显著升高 (多重校正 $P < 0.013$), 且在 T_1 和 T_2 时刻 A 组的 MAP 显著低于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 HR 在 T_{1-3} 时刻较 T_0 时刻均显著升高 (多重校正 $P < 0.013$), 在 T_1 和 T_2 时刻 A 组 HR 显著低于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者血液中 TNF- α 、IL-6 水平在 T_{4-6} 时刻较 T_0 显著增加 (多重校正 $P < 0.017$), 且 T_{4-6} 时刻 A 组显著低于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 IL-10 水平在 T_{4-6} 时刻较 T_0 显著增加 (多重校正 $P < 0.017$), 且 T_{4-6} 时刻 A 组显著高于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者血液中 S100 β 蛋白 T_{4-6} 时刻较 T_0 显著升高 (多重校正 $P < 0.017$), 且在 T_4 和 T_5 时刻 A 组 S100 β 蛋白低于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后谵妄发生率 A 组为 3.3%, B 组为 20.0%, 但两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 艾司氯胺酮可减少行髋关节置换术的老龄患者术后谵妄的发生, 其机制可能与其抑制炎症反应、减轻脑损伤有关。

关键词: 术后谵妄; 老年人; 艾司氯胺酮; 麻醉; 髋关节置换术

中图分类号: R614

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2023)08-0857-05

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2023.068

引用本文: 任红, 周广伟, 付莉莉, 等. 小剂量艾司氯胺酮对老龄髋关节置换术患者术后谵妄的影响 [J]. 解放军医学院学报, 2023, 44 (8): 857-861.

Effect of low-dose esketamine on postoperative delirium in elderly patients undergoing hip arthroplasty

REN Hong¹, ZHOU Guangwei², FU Lili², ZHANG Yonghui², HU Bin², ZHANG Lan², ZHANG Manhe², WANG Ying²

¹Department of Anesthesiology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²Anesthesiology Department of Tangshan Gongren Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Corresponding author: WANG Ying. Email: kiki19_w@163.com

Abstract: **Background** Postoperative delirium is a common postoperative neurological complication which has no effective preventive and therapeutic measures in elderly patients with major surgery. **Objective** To investigate the effect of low-dose esketamine on the occurrence of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip arthroplasty. **Methods** Elderly patients with elective degenerative joint disease who underwent hip arthroplasty under general anesthesia from September 2020 to October 2021 in Tangshan Gongren Hospital, aged 65-75 years old, were randomly divided into esketamine group (group A) and control group (group B). Patients in group A were induced with intravenous injection of esketamine 0.2 mg/kg, midazolam 0.03-0.06 mg/kg, alfentanil 20-40 μ g/kg, etomidate 0.1-0.3 mg/kg and rocuronium 0.6 mg/kg, while patients in group B were induced with intravenous injection of saline in the same volume as esketamine, midazolam 0.03-0.06 mg/kg, alfentanil 20-40 μ g/kg, etomidate 0.1-0.3 mg/kg and rocuronium 0.6 mg/kg. Patients in both groups were maintained by intravenous anesthesia. The mean arterial

收稿日期: 2022-10-08

基金项目: 河北省卫生健康委医学科研课题 (20211730; 20221798)

作者简介: 任红, 女, 学士, 主治医师。研究方向: 老年患者围术期管理。Email: 354261766@qq.com

通信作者: 王英, 女, 博士, 主任医师。Email: kiki19_w@163.com

pressure (MAP) and heart rate (HR) were recorded before anesthesia induction (T_0), 5 minutes after induction (T_1), 10 minutes after induction (T_2), at the beginning of surgery (T_3), and at the end of surgery (T_4). The levels of S100 calcium binding protein beta (S100 β), the inflammatory factors tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in venous blood were measured by enzyme-linked immunosorbent assay at the following time points: induction of anesthesia (T_0), the end of surgery (T_4), 1 day after surgery (T_5), and 3 days after surgery (T_6). The 3D-CAM scale was used to assess the occurrence of delirium within 5 days after surgery. **Results** There was no significance in age, sex ratio, ASA, BMI and operation time between the two groups ($P>0.05$). MAP increased significantly in both groups at T_1 and T_2 compared with T_0 (multiple correction, $P<0.013$), MAP decreased significantly in group A at T_1 and T_2 compared with group B ($P<0.05$); HR increased significantly in both groups at $T_{1,3}$ compared with T_0 (multiple correction, $P<0.013$), and the HR of patients in group A was significantly lower than that of group B at the time point of T_1 and T_2 ($P<0.05$); the levels of TNF- α and IL-6 in venous blood in both groups were significantly increased at $T_{4,6}$ compared with T_0 (multiple correction, $P<0.017$), and TNF- α and IL-6 levels in group A were significantly lower than those of group B at $T_{4,6}$ ($P<0.05$), the level of IL-10 in patients in both groups were significantly increased at $T_{4,6}$ compared with T_0 (multiple correction, $P<0.017$), and the level of IL-10 in group A increased significantly than group B at $T_{4,6}$ ($P<0.05$); S100 β level in venous blood in both groups was significantly higher at $T_{4,6}$ compared with T_0 (multiple correction, $P<0.017$), and the S100 β level in group A was significantly lower than group B at T_4 and T_5 ($P<0.05$); the incidence of postoperative delirium was 3.3% in group A and 20.0% in group B. Compared with group B, the incidence of postoperative delirium decreased in group A ($P<0.05$). **Conclusion** Esketamine reduces the occurrence of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip arthroplasty, and the mechanism may be related to inflammatory response suppression and brain injury reduction.

Keywords: postoperative delirium; aged; esketamine; anesthesia; hip replacement

Cited as: Ren H, Zhou GW, Fu LL, et al. Effect of low-dose esketamine on postoperative delirium in elderly patients undergoing hip arthroplasty [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2023, 44 (8) : 857-861.

术后谵妄 (postoperative delirium, POD) 是一种术后常见的神经系统并发症, 老年人更为常见^[1]。POD 的发生与病死率增加、创伤后应激障碍、住院时间延长、额外的护理需求和医疗费用增加有关^[1-3]。POD 与多种因素相关, 包括神经元老化、神经炎症、神经递质失衡、神经内分泌激活等^[4]。目前神经炎症反应被认为是 POD 发生的一个非常重要的机制^[5]。术前合并症、手术类型、麻醉药物、高龄等多种因素均与 POD 的发生有关。全髋关节置换术创伤较大, POD 是老年患者手术后常见的并发症, 有研究报道老年髋关节置换术后 POD 的发生率可高达 24%^[6]。

艾司氯胺酮是氯胺酮的旋光异构体, 与氯胺酮相比, 其与 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体的亲和力更高, 因此较小剂量就可发挥较强的镇静、镇痛作用, 且不良反应程度更轻。近期有学者研究发现艾司氯胺酮在镇静、镇痛的同时还具有抗炎作用^[7]。值得注意的是, NMDA 受体与学习、记忆形成和维持等认知功能密切相关, 目前小剂量 (0.15 ~ 0.5 mg/kg)^[8-10] 艾司氯胺酮单次静脉应用对老年患者术后认知功能的影响报道较少。因此, 本研究拟评价小剂量艾司氯胺酮对行髋关节置换术老年患者术后谵妄发生情况的影响, 并对其可能机制进行探讨。

对象与方法

1 研究对象 选择 2020 年 9 月 - 2021 年 10 月于唐山市工人医院择期全身麻醉下行单侧全髋关节

置换术患者 60 例进行前瞻性研究。(1) 纳入标准: 年龄 65 ~ 75 岁, ASA I ~ II 级, 既往无严重的高血压、冠心病、糖尿病等疾病的相关并发症, 心肺功能基本正常, 无基础精神疾病史, 获得患者及家属知情同意; (2) 排除标准: 酗酒或药物滥用史, 术前存在认知功能障碍, 氯胺酮或艾司氯胺酮过敏者。本研究已获医院伦理委员会批准 (伦理批号: GRY-LL-2020-49), 所有患者均签署知情同意书。

2 分组及处理 按随机数字表法将患者分为两组: 艾司氯胺酮组 (A 组, $n=30$)、对照组 (B 组, $n=30$)。患者入室后用监测仪 (Philips MP50) 常规监测脉搏血氧饱和度、心电图、桡动脉连续动脉血压监测及脑电双频指数。(1) A 组诱导方案: 静脉注射艾司氯胺酮 0.2 mg/kg、咪达唑仑 0.03 ~ 0.06 mg/kg、阿芬太尼 20 ~ 40 μ g/kg、依托咪酯 0.1 ~ 0.3 mg/kg 及罗库溴铵 0.6 mg/kg。(2) B 组诱导方案: 静脉注射等容量 0.9% 氯化钠注射液、咪达唑仑 0.03 ~ 0.06 mg/kg、阿芬太尼 20 ~ 40 μ g/kg、依托咪酯 0.1 ~ 0.3 mg/kg 及罗库溴铵 0.6 mg/kg。两组患者诱导插管成功后连接麻醉机, 设定潮气量为 6 ~ 8 mL/kg、呼吸频率 10 ~ 12 次/min、吸呼比为 1 : 2、吸入氧浓度为 40 ~ 60%, 并维持呼吸末二氧化碳分压在 35 ~ 45 mmHg。麻醉维持采用持续静脉泵注阿芬太尼 0.5 ~ 2 μ g/(kg·min) 和丙泊酚 3 ~ 10 mg/(kg·h), 根据手术需要间断追加罗库溴铵, 维持脑电双频指数在 40 ~ 60。术中根据动脉血气分析结果, 对患者存在的酸碱失衡和水电

解质紊乱及时进行处理纠正。手术结束时停用阿芬太尼及丙泊酚输注。术毕连接镇痛泵,待患者意识和自主呼吸恢复,潮气量达8~10 mL/kg时拔除气管导管送麻醉后恢复室观察。两组患者术后自控镇痛泵方案:舒芬太尼2 $\mu\text{g}/\text{kg}$,用0.9%氯化钠注射液稀释到100 mL,背景输注速度为2 mL/h,患者自控追加剂量0.5 mL/次,锁定时间为15 min。

3 标本采集及监测指标 分别对两组患者在麻醉诱导前(T_0)、手术结束(T_4)、术后1 d(T_5)、术后3 d(T_6)4个时间点采静脉血放入一次性真空抗凝采血管,4℃下3000 r/min离心15 min,收集上清液离心后取上层血浆放置于-80℃冰箱中保存,采用酶联免疫吸附法检测血中S100钙结合蛋白 β (S100 calcium binding protein beta, S100 β 蛋白)及炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin6, IL-6)及IL-10水平(S100 β 蛋白、TNF- α 、IL-6试剂盒均购于武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)。记录两组患者麻醉诱导前(T_0)、诱导后5 min(T_1)、诱导后10 min(T_2)、手术开始1 h(T_3)、手术结束(T_4)的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)及心率(heart rate, HR)。用于比较两组血流动力学、血中炎症因子指标及谵妄发生率。

4 谵妄的诊断 术后1~5 d,每日由同一名不清楚分组情况的麻醉医师采用中文版3分钟谵妄诊断量表(3D-CAM)对患者进行评估。评估内容包括4个方面:(1)精神状态急性改变或反复波动;(2)注意力障碍;(3)意识水平改变;(4)思维无序或思维紊乱。需在3 min内完成评估,同时具备(1)和(2),以及具备(3)或(4)其中一项即可诊断谵妄。

5 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非重复测量数据的比较采用两样本 t 检验(或校正 t 检验),依时间变化数据采用重复测量设计的方差分析+两两两两间比较LSD- t 检验+两两两两内比较差值 t 检验(Bonferroni校正)。计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 两组基线资料比较 两组患者年龄、性别、ASA分级、体质量指数(body mass index, BMI)及手术时间均无统计学差异($P > 0.05$)。见表1。

2 两组血流动力学比较 两组MAP在 T_1 、 T_2 时

表1 两组患者一般资料的比较

Tab. 1 Comparison of general data between the two groups

临床特征	A组(n=30)	B组(n=30)	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁	69.2 \pm 3.3	70.4 \pm 2.8	1.519	0.134
性别(男/女)/例	14/16	18/12	1.071	0.301
ASA(I/II)/例	6/24	8/22	0.373	0.542
BMI(kg·m ⁻²)	24.4 \pm 3.4	25.5 \pm 3.0	1.329	0.189
手术时间/min	73.6 \pm 5.7	71.5 \pm 7.9	1.181	0.243

表2 两组MAP和HR比较

Tab. 2 Comparison of MAP and HR between the two groups

时间节点	MAP/mmHg	HR/min ⁻¹
A组(n=30)		
T_0	107.28 \pm 9.51	71.06 \pm 7.59
T_1	120.04 \pm 9.31 ¹	79.70 \pm 7.11 ¹
T_2	122.38 \pm 8.61 ¹	75.67 \pm 6.21 ¹
T_3	106.23 \pm 7.11	75.24 \pm 7.89 ^a
T_4	106.52 \pm 6.40	70.05 \pm 5.71
B组(n=30)		
T_0	106.40 \pm 8.49	68.46 \pm 4.50
T_1	125.07 \pm 7.00 ^{at}	86.02 \pm 6.41 ^{at}
T_2	127.30 \pm 5.60 ^{at}	81.34 \pm 6.10 ^{at}
T_3	107.82 \pm 6.59	74.04 \pm 6.01 ¹
T_4	107.45 \pm 7.50	67.38 \pm 5.40
重复测量方差分析		
Huynh-Feldt ϵ	0.9642	0.9766
组间(F, P)	9.479, 0.003	2.264, 0.138
组内(F, P)	79.837, <0.001	52.205, <0.001
交互(F, P)	1.576, 0.196	7.518, <0.001

整体比较为两因素重复测量方差分析,球形校正为HF系数法。组间维度上精细比较为LSD- t 检验,显著性标记a为两组比较 $P < 0.05$ 。时间维度上精细比较为差值 t 检验,显著性标记t为与组内第一时间点比较 $P < \alpha'$ 。 $\alpha' = 0.05/n = 0.05/4 = 0.013$, $n = 4$ 为多次比较次数(Bonferroni校正法)。

刻较 T_0 时刻均显著增加($P < 0.013$),且在 T_1 和 T_2 时刻A组显著低于B组($P < 0.05$);两组HR在 T_{1-3} 时刻较 T_0 时刻均显著增加($P < 0.013$),在 T_1 和 T_2 时刻A组显著低于B组($P < 0.05$),数据及详细的组间组内比较结果见表2。

3 两组血液中炎症因子及S100 β 比较 两组患者血液中TNF- α 、IL-6水平在 $T_{4,6}$ 时刻较 T_0 显著升高($P < 0.017$),且 $T_{4,6}$ 时刻A组显著低于B组($P < 0.05$);两组患者IL-10水平在 $T_{4,6}$ 时刻较 T_0 显著升高($P < 0.017$),且 $T_{4,6}$ 时刻A组显著高于B组($P < 0.05$);两组患者血液中S100 β 蛋白 $T_{4,6}$ 时刻较 T_0 显著升高($P < 0.017$),且 T_4 和 T_5 时刻A组患者S100 β 蛋白低于B组($P < 0.05$)。见表3。

4 患者术后谵妄发生率比较 术后谵妄发生率,A组为3.3%,B组为20.0%。与B组比较,A组术后谵妄发生率下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表3 两组炎症因子及 S100 β 比较
Tab. 3 Comparison of inflammatory cytokines and S100 β between the two groups

时间点	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IL-10/(ng·L ⁻¹)	S100 β /(ng·mL ⁻¹)
A组(n=30)				
T ₀	29.81 ± 3.90	19.51 ± 3.00	7.20 ± 1.50	1.01 ± 0.17
T ₄	36.09 ± 3.70 ^t	26.31 ± 2.79 ^t	12.61 ± 2.80 ^t	1.94 ± 0.30 ^t
T ₅	49.32 ± 4.71 ^t	33.38 ± 2.99 ^t	20.59 ± 3.30 ^t	2.59 ± 0.35 ^t
T ₆	43.13 ± 4.79 ^t	27.43 ± 2.80 ^t	14.11 ± 2.90 ^t	1.82 ± 0.30 ^t
B组(n=30)				
T ₀	30.93 ± 3.40	18.70 ± 2.90	6.60 ± 1.40	1.10 ± 0.26
T ₄	39.32 ± 3.19 ^{mt}	30.20 ± 4.70 ^{mt}	10.81 ± 2.00 ^{mt}	2.33 ± 0.40 ^{mt}
T ₅	58.52 ± 4.01 ^{mt}	37.68 ± 4.00 ^{mt}	16.41 ± 2.60 ^{mt}	3.02 ± 0.27 ^{mt}
T ₆	50.01 ± 4.69 ^{mt}	30.81 ± 4.30 ^{mt}	9.09 ± 1.40 ^{mt}	1.85 ± 0.34 ^t
重复测量方差分析				
Huynh-Feldt ϵ	0.930	1.014	0.940	0.893
组间(F, P)	97.692, <0.001	39.475, <0.001	78.289, <0.001	35.388, <0.001
组内(F, P)	373.928, <0.001	214.766, <0.001	263.541, <0.001	337.949, <0.001
交互(F, P)	11.591, <0.001	6.573, <0.001	12.096, <0.001	6.723, 0.002

同表2注, $\alpha=0.05/3=0.017$ 。

表4 两组患者 POD 发生情况的比较
Tab. 4 Comparison of POD incidence between the two groups

临床特征	A组(n=30)	B组(n=30)	χ^2 值	P值
发生POD数/例	1	6		
POD发生率/%	3.3	20.0	-	0.103

讨论

POD 是老年患者术后常见的一种神经系统并发症, 表现为急性发作的意识改变和波动、注意力不集中和思维紊乱, 多出现在术后 1 周或出院前, 以术后 3 d 内最为常见^[11]。POD 的发生是疼痛、睡眠剥夺和炎症等多种因素相互作用的结果, 这对于 POD 的预防和治疗提出了挑战。POD 的病理生理机制尚未阐明, 神经炎症反应是目前公认的 POD 发生的主流机制。手术创伤、应激反应等多种因素导致的全身炎症介质通过机体血脑屏障进入中枢神经系统从而引发神经系统炎症反应, 导致认知功能障碍的发生^[12-13]。

艾司氯胺酮是氯胺酮的旋光异构体, 通过阻断 NMDA 受体的传导, 发挥镇痛、镇静和遗忘作用, 作为一种新型镇静镇痛药物, 其麻醉效价为氯胺酮的 2 倍, 且不良反应发生率更低^[14]。一项对健康志愿者的研究表明, 艾司氯胺酮可以增加海马神经结构的可塑性, 这可能会改善术后的认知功能^[15]。另有研究证实了小剂量艾司氯胺酮(0.25 mg/kg)可以降低非心脏的胸外科手术老年患者术后认知功能^[16]。临床上常规应用艾司氯胺酮

0.5 ~ 1 mg/kg 作为手术的镇静镇痛剂量, 而关于小剂量艾司氯胺酮的剂量目前尚无定论, 多项研究认为 0.15 ~ 0.5 mg/kg 剂量的艾司氯胺酮均为小剂量^[8-10]。考虑到受试对象为老年人, 本研究选择了 0.2 mg/kg 这一剂量用于麻醉诱导期间静脉注射。本研究结果表明, 与对照组比较, 艾司氯胺酮组术后谵妄发生率下降, 提示小剂量艾司氯胺酮可减少髋关节置换术老年患者术后谵妄的发生, 这与以往研究结果一致。

近年动物实验研究发现艾司氯胺酮可抑制老龄小鼠大脑中 TLR4/NF- κ B 信号通路, 减少炎症因子产生, 从而发挥神经保护作用^[7]。有临床研究也发现艾司氯胺酮可减少腹腔镜妇科手术患者术后 IL-6 水平、增加 IL-10 的释放, 减轻围术期患者炎症反应^[17]。另有研究发现异丙酚联合艾氯胺酮麻醉诱导可改善患者血流动力学和手术应激及炎症反应, 缩短麻醉时间, 促进术后认知功能恢复, 不良反应相对较轻^[18]。为了进一步探究艾司氯胺酮减少 POD 发生的机制是否与其抑制炎症反应相关, 本研究检测了两组患者血液中炎症因子水平, 发现艾司氯胺酮组患者手术结束及术后 1 ~ 3 d 血液中 IL-6 和 TNF- α 水平显著低于对照组, 而 IL-10 显著高于对照组, 提示艾司氯胺酮可能是通过减轻髋关节置换术后老年患者全身炎症反应的方式降低了 POD 的发生率。S100 β 蛋白是由中枢神经系统的星形胶质细胞分泌产生的一种钙离子结合蛋白, 大脑中 S100 β 蛋白向血浆的转移受到血脑屏障的影响, 血液中 S100 β 蛋白水平

表明脑内 S100 β 蛋白向血中的释放,反映了血脑屏障的通透性^[19]。有研究显示血液中 S100 β 蛋白的水平可预测术后谵妄的发生^[20]。本研究显示,艾司氯胺酮组患者手术结束及术后 1 d 血液中 S100 β 水平显著低于对照组,提示艾司氯胺酮可减轻患者脑损伤,我们推测艾司氯胺酮可通过减轻患者手术创伤等炎症反应,改善由于炎症反应导致的大脑屏障通透性增加,从而减轻大脑神经损害,降低患者 POD 的发生率。

本研究尚存在一些不足之处:样本量较小,且为单中心临床研究,另外艾司氯胺酮仅研究了一种给药剂量。今后应增加样本量、增加不同给药剂量、采用多中心研究等方式进一步研究。

总之,小剂量艾司氯胺酮可降低髋关节置换术老龄患者术后谵妄发生率,改善患者术后早期认知功能,其机制可能与其抑制炎症反应相关。

作者贡献 任红:研究设计,数据收集,数据整理,统计分析,论文撰写;周广伟:数据收集,论文撰写;付莉莉、张咏晖:数据整理,统计分析;胡斌:论文撰写;张岚、张满和:数据收集;王英:研究设计,监督指导,文章审阅及修改。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本篇论文相关数据可依据合理理由从作者处获取,Email: kiki19_w@163.com。

参考文献

- 1 Kitsis P, Zisimou T, Gkiatas I, et al. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in patients with elective hip or knee arthroplasty: a narrative review of the literature [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12 (2): 314.
- 2 Coburn M, Sanders R, Neuman M, et al. We may have improved but we must get better still: the never-ending story of the elderly with fractured neck of femur [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34 (3): 115-117.
- 3 Migirov A, Chahar P, Maheshwari K. Postoperative delirium and neurocognitive disorders [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2021, 27 (6): 686-693.
- 4 Wang YR, Shen X. Postoperative delirium in the elderly: the potential neuropathogenesis [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2018, 30 (11): 1287-1295.
- 5 Liu XL, Yu Y, Zhu SM. Correction: Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POC) : a meta-analysis of observational studies [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (12): e0209284.
- 6 Yang YJ, Zhao X, Dong TH, et al. Risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair in elderly

- patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2017, 29 (2): 115-126.
- 7 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, 2021.
- 8 Song N, Shan XS, Yang Y, et al. Low-dose esketamine as an adjuvant to propofol sedation for same-visit bidirectional endoscopy: protocol for a multicenter randomized controlled trial [J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 4733-4740.
- 9 Li J, Wang ZY, Wang AQ, 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.
- 10 Wang Y, Zhang Q, Dai X, et al. Effect of low-dose esketamine on pain control and postpartum depression after cesarean section: a retrospective cohort study [J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11 (1): 45-57.
- 11 Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018 [J]. *Br J Anaesth*, 2018, 121 (5): 1005-1012.
- 12 Li ZC, Zhu YZ, Kang YH, et al. Neuroinflammation as the underlying mechanism of postoperative cognitive dysfunction and therapeutic strategies [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 843069.
- 13 Zhang Y, Chu JMT, Wong GTC. Cerebral glutamate regulation and receptor changes in perioperative neuroinflammation and cognitive dysfunction [J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (4): 597.
- 14 Li X, Xiang P, Liang JF, et al. Global trends and hotspots in esketamine research: a bibliometric analysis of past and estimation of future trends [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 1131-1142.
- 15 Höflich A, Kraus C, Pfeiffer RM, et al. Translating the immediate effects of S-Ketamine using hippocampal subfield analysis in healthy subjects-results of a randomized controlled trial [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11 (1): 200.
- 16 Wei W, Zhang AY, Liu L, et al. Effects of subanaesthetic S-ketamine on postoperative delirium and cognitive function in elderly patients undergoing non-cardiac thoracic surgery: a protocol for a randomised, double-blinded, placebo-controlled and positive-controlled, non-inferiority trial (SKED trial) [J]. *BMJ Open*, 2022, 12 (8): e061535.
- 17 王亭. 艾司氯胺酮与阿片类药物对全麻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.
- 18 Tu WC, Yuan HB, Zhang SJ, 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]. *Am J Transl Res*, 2021, 13 (3): 1701-1709.
- 19 Bellander BM, Olafsson IH, Ghatan PH, et al. Secondary insults following traumatic brain injury enhance complement activation in the human brain and release of the tissue damage marker S100B [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2011, 153 (1): 90-100.
- 20 Hollinger A, Rüst CA, Riegger H, et al. Ketamine vs. haloperidol for prevention of cognitive dysfunction and postoperative delirium: a phase IV multicentre randomised placebo-controlled double-blind clinical trial [J]. *J Clin Anesth*, 2021, 68: 110099.

(责任编辑:施晓亚)