

- [14] Rabinovich A, Ducruet T, Kahn SR, et al. Development of a clinical prediction model for the postthrombotic syndrome in a prospective cohort of patients with proximal deep vein thrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(2):262-270.
- [15] Machin M, Salim S, Tan M, et al. Surgical and non-surgical approaches in the management of lower limb post-thrombotic syndrome[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2021, 19(3):191-200.
- [16] Galeano-Valle F, Del-Toro-Cervera J, Demelo-Rodríguez P. Post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis: the role of follow-up Doppler ultrasound[J]. *Med Clin (Barc)*, 2021, 156(5):251-252.
- [17] 刘 辉, 卢辉俊, 胡亚立. 置管溶栓术联合髂股静脉支架植入治

疗髂静脉压迫综合征合并急性下肢深静脉血栓的效果[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(12):37-41.

- [18] Latella J, Desmarais S, Miron MJ, et al. Relation between D-dimer level, venous valvular reflux and the development of post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(10):2169-2175.

[收稿日期 2022-04-02][本文编辑 余 军 吕文娟]

本文引用格式

李才营, 张 裕, 赵英海, 等. 下肢深静脉血栓形成治疗前 D-二聚体水平测定对血栓后综合征发生的预测作用分析[J]. *中国临床新医学*, 2022, 15(10):951-955.

论著

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

王 妮, 马红霞, 周俊辉

基金项目: 河南省医学科技攻关计划-联合共建项目(编号:LHGJ20200220)

作者单位: 450008 郑州, 河南省胸科医院麻醉科

作者简介: 王 妮, 大学本科, 医学学士, 主管护师, 研究方向: 围术期脏器保护。E-mail: 471663005@qq.com

通信作者: 周俊辉, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 围术期脏器保护。E-mail: zhoujunhui1985@126.com

[摘要] **目的** 探讨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(POD)发生率的影响。**方法** 选择 2021 年 2 月至 2021 年 12 月于河南省胸科医院行食管癌根治术的老年患者 80 例, 采用随机数字表法将其分为艾司氯胺酮组(E 组)和阿片类药物组(O 组), 每组 40 例。麻醉诱导开始时, E 组静注艾司氯胺酮 0.5 mg/kg, 麻醉维持期间艾司氯胺酮的给药速率为 0.5 mg/(kg·h), 术毕前 30 min 停用, 术毕即刻连接经静脉患者自控镇痛(PCIA)泵, 镇痛泵内加入艾司氯胺酮 1.0 mg/kg + 舒芬太尼 50 μg + 布托啡诺 12 mg + 托烷司琼 10 mg, 辅以医用 0.9% 氯化钠注射液稀释至 100 ml。O 组静脉注射舒芬太尼 0.2~0.4 μg/kg, 麻醉维持期间瑞芬太尼的给药速率为 0.1~0.3 μg/(kg·min), 术毕前 5 min 停用, PCIA 泵内加入舒芬太尼 100 μg + 布托啡诺 12 mg + 托烷司琼 10 mg, 辅以医用 0.9% 氯化钠注射液稀释至 100 ml。比较两组麻醉诱导前 10 min、术毕, 以及术后第 1 天、第 2 天和第 3 天时血清神经损伤标志物 S100β 蛋白和神经元特性烯醇化酶(NSE)水平。比较两组术前 1 d 及术后第 1 天、第 3 天时肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-8(IL-8)水平。比较两组术后 3 d 内的 POD 发生率。**结果** E 组术后 3 d 内的 POD 发生率低于 O 组, 差异有统计学意义(12.50% vs 32.50%; $\chi^2 = 4.588, P = 0.032$)。与 O 组比较, E 组患者术中丙泊酚用量更少, 麻醉后恢复室(PACU)停留时间更短, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。在观察时间内, 两组 S100β 蛋白和 NSE 水平呈上升趋势, TNF-α、IL-6、IL-8 水平呈先上升后下降的趋势, E 组变化幅度均较 O 组小, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 围术期应用艾司氯胺酮可降低食管癌根治术后老年患者的 S100β 蛋白和 NSE 水平及 POD 发生率, 其机制可能与艾司氯胺酮的抑炎作用有关。

[关键词] 艾司氯胺酮; 术后谵妄; 食管癌根治术; 神经损伤标志物; 老年患者

[中图分类号] R 614 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)10-0955-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.10.12

Effects of perioperative use of esketamine on the levels of serum neurological injury markers and the incidence of postoperative delirium in elderly patients after esophageal cancer radical surgery

WANG Ni, MA Hong-xia, ZHOU Jun-hui. Department of Anesthesiology, Henan Provincial Chest Hospital, Zhengzhou 450008, China

[Abstract] Objective To investigate the effects of perioperative use of esketamine on the levels of serum neurological injury markers and the incidence of postoperative delirium(POD) in elderly patients after esophageal cancer radical surgery. **Methods** Eighty elderly patients who underwent esophageal cancer radical surgery in Henan Provincial Chest Hospital from February 2021 to December 2021 were selected and divided into esketamine group(group E) and opioid group(group O) by random number table method, with 40 cases in each group. At the beginning of anesthesia induction, the group E was given intravenous injection of esketamine 0.5 mg/kg. During the maintenance of anesthesia, the infusing rate of esketamine was 0.5 mg/(kg·h), and the patients were stopped infusing 30 minutes before the operation, and immediately after the operation, patient controlled intravenous analgesia(PCIA) pump was set, and esketamine 1.0 mg/kg + sufentanil 50 μg + butorphanol 12 mg + tropisetron 10 mg was added to the analgesic pump, and diluted to 100 ml with normal saline. In the group O, sufentanil was injected intravenously with 0.2-0.4 μg/kg. During the maintenance of anesthesia, the remifentanil was administered at an infusing rate of 0.1-0.3 μg/(kg·min) and the patients were stopped infusing 5 minutes before the operation, and sufentanil was added to the PCIA pump, and fentanyl 100 μg + butorphanol 12 mg + tropisetron 10 mg was diluted to 100 ml with normal saline. The levels of serum nerve injury marker S100β protein and neuron-specific enolase(NSE) were compared between the two groups 10 minutes before induction of anesthesia, at the end of surgery, and on the 1st, 2nd, and 3rd day after surgery. The levels of tumor necrosis factor-α(TNF-α), interleukin-6(IL-6) and interleukin-8(IL-8) were compared between the two groups on the 1st day before surgery and on the 1st and 3rd day after surgery. The incidence of POD within 3 days after surgery was compared between the two groups. **Results** The incidence of POD within 3 days after surgery in the group E was lower than that in the group O, and the difference was statistically significant(12.50% vs 32.50%; $\chi^2 = 4.588$, $P = 0.032$). Compared with those in the group O, the patients in the group E had less intraoperative propofol dosage and shorter post-anesthesia recovery unit(PACU) stay time, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). During the observation period, the levels of S100β protein and NSE in the two groups showed an upward trend, and the levels of TNF-α, IL-6, and IL-8 showed a trend of first increasing and then decreasing, and the changes in the group E were smaller than those in the group O, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** Perioperative use of esketamine can reduce the levels of S100β protein and NSE and the incidence of POD in elderly patients after esophageal cancer radical surgery, and the mechanisms may be related to the anti-inflammatory effect of esketamine.

[Key words] Esketamine; Postoperative delirium(POD); Esophageal cancer radical surgery; Neurological injury marker; Elderly patient

术后谵妄(postoperative delirium, POD)是老年外科患者常见的并发症^[1]。有认知障碍或痴呆症的患者发生 POD 的风险较高,且 POD 会加速认知能力下降,或加重痴呆症的严重程度,影响预后。近年来,人们对 POD 的认识有所提高,但对其发生、发展机制尚未明确。接受食管癌根治术老年患者术后神经功能损伤的风险较高,POD 发生率高^[2],对患者的预后及生活质量均会产生不良后果^[3]。静脉注射艾司氯胺酮作为全身麻醉的辅助手段,可有效辅助术后镇痛,并减少阿片类药物的使用^[4]。有研究显示,艾司氯胺酮可显著提升乳腺癌手术患者血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和 5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)的水平,减轻术后抑郁^[5]。因此认为艾司氯胺酮可产生一定的围术期脑保护作用。本研究旨在探讨艾司氯胺酮对老年食

管癌根治术后患者血清神经损伤生物标志物 S100β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)水平及 POD 发生率的影响,以期为临床实践提供参考。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2021 年 2 月至 2021 年 12 月于我院行食管癌根治术的老年患者 80 例,采用随机数字表法将其分为艾司氯胺酮组(E 组)和阿片类药物组(O 组),每组 40 例。两组基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。本研究围术期管理的麻醉医师、外科医师、麻醉后恢复室(post-anesthesia recovery unit, PACU)医师及患者家属均被设盲。研究获医院医学伦理委员会批准[批号:(2021)伦审第(10-04)],所有研究对象知情同意参与。

表1 两组基线资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	例数	性别		年龄 (岁)	ASA 分级		体质量指数 (kg/m ²)	吸烟史
		男	女		Ⅱ级	Ⅲ级		
E组	40	26	14	70.68 ± 2.34	31(77.50)	9(22.50)	21.89 ± 2.21	17(42.50)
O组	40	24	16	71.22 ± 2.46	30(75.00)	10(25.00)	22.22 ± 2.04	16(40.00)
χ^2	-	0.213		1.006	0.069		0.694	0.052
P	-	0.644		0.318	0.793		0.490	0.820

组别	例数	饮酒史	术前 LVEF (%)	术前 FEV ₁ /FVC (%)	术前 PaO ₂ (mmHg)	术前 PaCO ₂ (mmHg)	血氧饱和度基础值 (%)
E组	40	15(37.50)	67.32 ± 6.37	75.67 ± 5.43	89.31 ± 7.01	42.22 ± 4.02	97.34 ± 2.56
O组	40	13(32.50)	65.45 ± 5.44	74.54 ± 6.40	90.38 ± 6.44	41.23 ± 3.42	96.78 ± 2.32
χ^2	-	0.220	1.412	0.852	0.711	1.186	1.025
P	-	0.639	0.162	0.397	0.479	0.239	0.309

注:ASA:美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists);LVEF:左室射血分数(left ventricular ejection fraction);FEV₁/FVC:第1秒用力呼气容积/用力肺活量(forced expiratory volume in one second/forced vital capacity);PaO₂:动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen);PaCO₂:动脉二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide)

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)术前经胃镜检查及病理活检确诊为食管癌;(2)年龄66~80岁;(3)体质量指数19.0~24.9 kg/m²;(4)ASA分级为Ⅱ~Ⅲ级。排除标准:(1)有精神疾病史;(2)合并痴呆或简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)分数低于23分;(3)体质量指数>35 kg/m²;(4)合并视听障碍,或难以沟通;(5)手术时间>4 h;(6)有酗酒或吸毒史;(7)合并严重的心血管疾病、糖尿病、甲亢等慢性疾病;(8)合并严重的免疫系统、血液系统疾病史;(9)术前有严重感染病史;(10)有心脏手术病史;(11)术后需转入重症监护室(intensive care unit, ICU);(12)术后再次手术或再次气管内插管。

1.3 麻醉方法 术前禁饮食6 h、禁水2 h。入室后使用飞利浦多功能监护仪常规监测心电图及脉搏血氧饱和度,静脉泵注右美托咪定镇静。麻醉前实施侵入性桡动脉压监测,使用多功能监护仪监测心率和呼吸。麻醉诱导开始时,E组予静脉注射艾司氯胺酮0.5 mg/kg,O组静脉注射舒芬太尼0.2~0.4 μg/kg。两组再给予依托咪酯0.2~0.4 mg/kg,待脑电双频谱指数(bispectral index, BIS)降至约50时,静脉推注罗库溴铵0.6~0.8 mg/kg,行可视下气管内插管,机械通气由Datex-Ohmeda Aestiva/5麻醉机提供,呼吸机参数设置:吸入氧浓度(fraction of inspired oxygen, FiO₂)50%~80%,潮气量6~8 ml/kg,呼吸频率10~15次/min,呼气末正压通气5 cmH₂O,吸呼比1:2,术中通过调整呼吸频率将呼气末二氧化碳分压保持在26~32 mmHg。E组在麻醉维持期间,艾司氯胺酮的给药速率为0.5 mg/(kg·h),术毕前30 min停用。O组在麻醉维持期间,瑞芬太尼的给药速率为0.1~

0.3 μg/(kg·min),术毕前5 min停用。两组术中均以丙泊酚4~12 mg/(kg·h)和罗库溴铵0.3~0.6 mg/(kg·h)维持麻醉。术中BIS值维持在40~60。手术结束前30 min,停止泵入罗库溴铵。术毕,静脉推注舒更葡萄糖钠注射液2 mg/kg或新斯的明40 μg/kg+阿托品10 μg/kg。患者气管导管拔除后送入PACU以接受后续诊疗。术后采用经静脉患者自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)泵给予术后镇痛。E组患者PCIA泵内加入艾司氯胺酮1.0 mg/kg+舒芬太尼50 μg+布托啡诺12 mg+托烷司琼10 mg,辅以医用0.9%氯化钠注射液稀释至100 ml。参数设置:无背景剂量,速度为2 ml/h,患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)剂量0.5 ml,锁定时间15 min。O组患者PCIA泵内加入舒芬太尼100 μg+布托啡诺12 mg+托烷司琼10 mg,辅以医用0.9%氯化钠注射液稀释至100 ml,参数设置同E组。

1.4 镇静、疼痛评分及POD的判定方法 (1)术后镇静,采用改良的Ramsay镇静量表进行评分,分值为1~6分,分值越高,提示镇静深度越深^[6]。(2)术后镇痛,采用疼痛视觉模拟量表(Visual Analogue Scale, VAS)进行评分,分值为1~10分,分值越高,提示疼痛越剧烈。若VAS>4分,可给予哌替啶、羟考酮或布托啡诺等进行补救镇痛。(3)POD,采用3D-意识障碍评估法(Confusion Assessment Method, CAM)^[7],在术后第1天和第3天进行评估,2次/d,每次间隔至少6 h。评估内容:(1)精神状态突然发生变化或波动;(2)注意力不集中;(3)思维混乱;(4)意识水平的改变。当满足特征(1)和(2)以及(3)或(4)中的任意

一项时,即可诊断为CAM阳性,提示患者发生了POD。Ramsay镇静评分 ≥ 4 分者不进行CAM的评估。

1.5 生化指标检测方法

1.5.1 血清S100 β 蛋白、NSE水平检测 于麻醉诱导前10 min、术毕,以及术后第1天、第2天和第3天时抽取患者颈内静脉血3 ml,置入促凝管中,静置30 min,低温下以3 000 r/min离心15 min(离心半径10 cm),留取血清。采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定S100 β 蛋白、NSE水平。试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,实验操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.5.2 血清炎性因子水平检测 于术前1 d,以及术后第1天、第3天抽取患者空腹外周静脉血5 ml,3 200 r/min离心10 min(离心半径9 cm),留取血清,-80 $^{\circ}\text{C}$ 保存备检。通过ELISA测定肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)水平。试剂盒购自英国Abcam公司、美国R&D Systems

表2 两组手术及麻醉相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	机械通气时间(min)	手术时间(min)	总麻醉时间(min)	失血量(ml)	液体入量(ml)	丙泊酚用量(mg)	PACU停留时间(min)
E组	40	150.12 \pm 17.43	138.95 \pm 15.54	170.43 \pm 19.32	350.33 \pm 40.43	1563.41 \pm 341.59	804.50 \pm 45.22	50.90 \pm 5.76
O组	40	147.43 \pm 15.78	135.71 \pm 14.54	167.60 \pm 18.43	346.41 \pm 37.84	1458.96 \pm 330.07	867.92 \pm 53.76	58.48 \pm 6.34
<i>t</i>	-	0.724	0.923	0.670	0.448	1.391	5.710	5.597
<i>P</i>	-	0.472	0.339	0.505	0.656	0.168	0.000	0.000

2.3 两组不同时间点血清S100 β 蛋白和NSE水平比较 在观察时间内,两组S100 β 蛋白和NSE水平均呈上升趋势,但E组上升幅度较O组小,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组不同时间点血清S100 β 蛋白和NSE水平比较($\bar{x} \pm s$), ng/ml

组别	例数	时间点	NSE	S100 β 蛋白
E组	40	麻醉诱导前10 min	9.09 \pm 1.67	0.14 \pm 0.05
		术毕	16.42 \pm 4.73 *#	0.28 \pm 0.12 *#
		术后第1天	24.89 \pm 9.65 *#	0.33 \pm 0.16 *#
		术后第2天	37.76 \pm 13.79 *#	0.44 \pm 0.18 *#
		术后第3天	44.28 \pm 15.76 *#	0.56 \pm 0.23 *#
O组	40	麻醉诱导前10 min	10.01 \pm 1.93	0.15 \pm 0.06
		术毕	20.46 \pm 3.84	0.37 \pm 0.14
		术后第1天	33.47 \pm 12.16 *	0.46 \pm 0.15 *
		术后第2天	49.67 \pm 12.83 *	0.56 \pm 0.20 *
		术后第3天	59.78 \pm 17.83 *	0.73 \pm 0.27 *
<i>F</i> 组间	-	55.630	37.770	
<i>F</i> 时间	-	203.100	98.240	
<i>F</i> 组间 \times 时间	-	5.702	2.500	
<i>P</i> 组间	-	0.000	0.000	
<i>P</i> 时间	-	0.000	0.000	
<i>P</i> 组间 \times 时间	-	0.000	0.042	

注:与同组麻醉诱导前10 min比较,* $P < 0.05$;与同时时间点O组比较,# $P < 0.05$

公司,实验操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.6 统计学方法 应用SPSS22.0统计软件分析数据。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组*t*检验,重复测量资料的组间比较采用重复测量方差分析。计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组POD发生率比较 O组有13例(32.50%) 在术后3 d内发生POD,其余27例(67.50%)未发生POD。E组有5例(12.50%)在术后3 d内发生POD,其余35例(87.50%)未发生POD。两组POD发生率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.588, P = 0.032$)。

2.2 两组手术及麻醉相关指标比较 与O组比较,E组患者术中丙泊酚用量更少,PACU停留时间更短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间机械通气时间、手术时间、总麻醉时间、失血量及液体入量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.4 两组不同时间点血清TNF- α 、IL-6、IL-8水平比较 在术后第1天至术后第3天,两组TNF- α 、IL-6、IL-8均呈先上升后下降的趋势,且E组变化幅度较O组小,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组不同时间点血清TNF- α 、IL-6、IL-8水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间点	TNF- α (pg/L)	IL-6(pg/L)	IL-8($\mu\text{g/L}$)
E组	40	术前1 d	3.01 \pm 0.47	18.56 \pm 2.82	26.92 \pm 4.84
		术后第1天	15.42 \pm 1.64 *#	58.64 \pm 5.27 *#	72.18 \pm 7.79 *#
		术后第3天	12.32 \pm 1.06 *#	37.68 \pm 3.93 *#	50.03 \pm 6.15 *#
O组	40	术前1 d	3.16 \pm 0.53	19.28 \pm 2.25	28.06 \pm 3.97
		术后第1天	23.58 \pm 2.71 *	84.28 \pm 7.63 *	119.24 \pm 9.06 *
		术后第3天	17.41 \pm 2.19 *	65.72 \pm 5.48 *	79.51 \pm 7.04 *
<i>F</i> 组间	-	436.500	819.300	896.100	
<i>F</i> 时间	-	2089.000	2340.000	2079.000	
<i>F</i> 组间 \times 时间	-	119.100	190.100	239.200	
<i>P</i> 组间	-	0.000	0.000	0.000	
<i>P</i> 时间	-	0.000	0.000	0.000	
<i>P</i> 组间 \times 时间	-	0.000	0.000	0.000	

注:与同组术前1 d比较,* $P < 0.05$;与同时时间点O组比较,# $P < 0.05$

2.5 两组不同时间点 VAS 评分、Ramsay 镇静评分比较 在术后 6 h 至术后 48 h, 两组 VAS 评分呈逐渐降低的趋势, Ramsay 镇静评分呈先上升后下降趋势, 两组变化幅度相似, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组不同时间点 VAS 评分、Ramsay 镇静评分比较 [$(\bar{x} \pm s)$, 分]

组别	例数	时间点	VAS 评分	Ramsay 镇静评分
E 组	40	术后 6 h	2.18 ± 0.46	2.06 ± 0.28
		术后 12 h	1.96 ± 0.51	2.48 ± 0.60
		术后 24 h	1.78 ± 0.49	2.17 ± 0.44
		术后 48 h	1.58 ± 0.51	2.25 ± 0.50
O 组	40	术后 6 h	2.21 ± 0.52	2.02 ± 0.24
		术后 12 h	2.02 ± 0.43	2.35 ± 0.52
		术后 24 h	1.86 ± 0.50	2.12 ± 0.36
		术后 48 h	1.63 ± 0.47	2.24 ± 0.44
$F_{组间}$	-	1.020	1.380	
$F_{时间}$	-	21.190	10.630	
$F_{组间 \times 时间}$	-	0.037	0.274	
$P_{组间}$	-	0.313	0.241	
$P_{时间}$	-	0.000	0.000	
$P_{组间 \times 时间}$	-	0.991	0.844	

3 讨论

3.1 POD 是由手术相关因素和个体因素引起的意识功能障碍, 是老年人常见的术后并发症, 通常于术后几天内发生^[8]。POD 的特征包括定向障碍、注意力降低和认知功能改变等。谵妄会增加其他术后并发症的发生风险, 延长住院时间, 增加经济成本^[9]。老年患者行食管癌根治术后的中枢神经系统并发症仍是目前普遍关注的问题之一。本研究共有 18 例 (22.5%) 患者在术后 3 d 内发生 POD, 这与其他研究结果相似^[10]。食管癌根治术是临床常用术式, 在手术期间, 可能使机体产生一系列病理、生理变化, 包括低氧血症、脑氧饱和度下降和脑低灌注等^[11]。这些情况进一步触发各种细胞因子的释放, 促进全身炎症反应和氧化应激激活, 进而导致肺、心脏、大脑和其他重要器官的损害^[12]。因此, 食管癌根治术后的老年患者易发生 POD。

3.2 成人全麻诱导的艾司氯胺酮剂量为 1~2 mg/kg, 用药剂量范围较广, 安全性较高。本研究以患者安全性出发, 并参考相关文献^[13-14] 报道, 最终确定 E 组艾司氯胺酮的给药剂量, 结果未见艾司氯胺酮相关不良反应的发生。有研究结果表明, 艾司氯胺酮可降低

白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18) 水平, 抑制炎症反应, 减轻大鼠脓毒症急性肾损伤^[15]。临床研究结果提示, 艾司氯胺酮预处理臂丛神经阻滞老年手术能够减低 IL-6、C 反应蛋白、TNF- α 及 β 内啡肽的浓度, 以降低炎症水平^[16]。因此, 艾司氯胺酮具有较为显著的抗炎作用, 由此推测其可通过抑制炎症反应而降低 POD 的发生风险。本研究结果显示, E 组术中丙泊酚用量和 PACU 停留时间较 O 组显著减少, 其原因可能与艾司氯胺酮具有镇静作用有关, 可减少丙泊酚的用量, 进而使患者麻醉后更快苏醒。

3.3 近年来已经确定了多种可以反映中枢神经系统损伤的血清标志物, NSE 便是其中之一。NSE 属于催化糖酵解的烯醇化酶, 主要存在于神经元中。NSE 的异位表达可用于诊断肺小细胞癌、神经内分泌肿瘤和阿尔茨海默病的辅助检查^[17]。S100 β 蛋白属于分子量较小的 Ca^{2+} 结合性蛋白, 来源于神经胶质细胞。S100 β 蛋白主要在星形胶质细胞中表达, 但也存在于少突胶质细胞、小胶质细胞、神经元和脑外组织中, 在脑梗死、创伤性脑损伤或蛛网膜下腔出血中可观察到其表达升高^[18]。本研究结果显示, 与麻醉诱导前 10 min 比较, 从手术结束到术后 3 d, 两组血清 S100 β 蛋白和 NSE 水平均随时间延长而逐渐升高, 提示食管癌根治术对老年患者造成了神经系统损伤, 其原因可能与手术产生的较强的应激性损伤及其所诱发的炎症反应等有关, 应引起临床医师重视。有研究表明, 有认知障碍患者的血清 NSE、S100 β 蛋白水平与疾病的严重程度存在正关联^[19]。本研究结果显示, E 组血清 S100 β 蛋白和 NSE 水平均较 O 组低, 提示艾司氯胺酮对围术期老年患者的脑损伤具有保护作用。

3.4 肿瘤坏死因子超家族 (tumor necrosis factor superfamily, TNFSF) 中的 TNF- α 是一种由巨噬细胞/单核细胞产生的促炎细胞因子, 广泛参与炎症疾病的发病机制^[20]。鉴于, TNF- α 已被推荐为自身免疫性疾病、炎症疾病和癌症药物的重要靶标。研究人员正采用各种基于细胞测定的方法来了解 TNF- α 在炎症中的作用, 并估计血浆、滑膜等体液中 TNF- α 的浓度^[21]。缺血-再灌注可引起炎症反应, 继而导致血清炎症因子水平升高。食管癌根治术后机体处于应激状态, 边缘池内中性粒细胞进入循环池, 中性粒细胞发育成熟后由骨髓进入外周血, 导致血清炎症细胞因子水平升高。本研究中, 两组术后第 1 天、第 3 天的血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平较术前增高, 即证实了上述观点。但是, E 组术后第 1 天、第 3 天的血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水

平低于 O 组,这也再次证实了艾司氯胺酮具有抗炎作用,能够抑制炎症因子的释放。

3.5 本研究也存在一些不足:(1)研究只提供了单中心经验;(2)纳入样本量较小,结果需更大的样本量进一步验证;(3)其他可能影响食管癌根治术后老年患者 POD 的发生因素未能纳入分析。

综上所述,围术期应用艾司氯胺酮可减低食管癌根治术后老年患者血清学神经损伤标志物 S100β 蛋白和 NSE 的水平,降低 POD 发生率,其机制可能与艾司氯胺酮的抑炎作用有关。

参考文献

[1] Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2017,34(4):192-214.

[2] 高志祥,姜义山,龙能吉,等.老年髋关节置换术后患者发生谵妄的危险因素[J].*中国组织工程研究*,2019,23(32):5097-5102.

[3] Tong C, Huang C, Wu J, et al. The prevalence and impact of undiagnosed mild cognitive impairment in elderly patients undergoing thoracic surgery: a prospective cohort study[J].*J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020,34(9):2413-2418.

[4] 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.

[5] Liu P, Li P, Li Q, et al. Effect of pretreatment of S-ketamine on postoperative depression for breast cancer patients[J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(8):883-888.

[6] 邢海林,项冬,李云祥,等.妇科肿瘤患者全子宫切除术后应用右美托咪定联合地佐辛硬膜外自控镇痛的疗效观察[J].*中国临床新医学*,2020,13(3):268-272.

[7] Van de Meeberg EK, Festen S, Kwant M, et al. Improved detection of delirium, implementation and validation of the CAM-ICU in elderly emergency department patients[J]. *Eur J Emerg Med*, 2017,24(6):411-416.

[8] Janssen TL, Alberts AR, Hoof L, et al. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Interv Aging*, 2019,14:1095-1117.

[9] Rengel KF, Pandharipande PP, Hughes CG. Postoperative delirium [J]. *Presse Med*, 2018,47(4 Pt 2):e53-e64.

[10] Yang Y, Zhao X, Dong T, 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.

[11] Urvoy B, Aveline C, Belot N, et al. Opioid-free anaesthesia for anterior total hip replacement under general anaesthesia; the Observational Prospective Study of Opiate-free Anesthesia for Anterior Total Hip Replacement trial[J]. *Br J Anaesth*, 2021,126(4):e136-e139.

[12] Baxter-Parker G, Roffe L, Moltchanova E, et al. Urinary neopterin and total neopterin measurements allow monitoring of oxidative stress and inflammation levels of knee and hip arthroplasty patients[J]. *PLoS One*, 2021,16(8):e0256072.

[13] 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.

[14] 顾盼,姜秀丽,杜伯祥,等.艾司氯胺酮 PCIA 对剖宫产术后孕产妇产后抑郁症的影响[J].*中华麻醉学杂志*,2021,41(3):274-277.

[15] 咸淑悦,熊冰睿,方清,等.艾司氯胺酮对大鼠脓毒症急性肾损伤的影响及自噬在其中的作用[J].*中华麻醉学杂志*,2021,41(8):1000-1004.

[16] 孙艳,霍文文,金晓菲.艾司氯胺酮预处理对臂丛神经阻滞老年手术患者术后疼痛循环呼吸及炎症因子的影响[J].*中华老年医学杂志*,2021,40(12):1546-1550.

[17] Jia W, Lei X, Dong W, et al. Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6-12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *BMC Pediatr*, 2018,18(1):50.

[18] D’Cunha NM, McKune AJ, Panagiotakos DB, et al. Evaluation of dietary and lifestyle changes as modifiers of S100β levels in Alzheimer’s disease[J]. *Nutr Neurosci*, 2019,22(1):1-18.

[19] Yu D, Liu B, Jiang G, et al. Correlation of changes in serum S100β, NSE and inflammatory factor levels with MMSE and MoCA in intracranial tumor patients with cognitive impairment[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(2):1968-1972.

[20] Hira K, Sajeli Begum A. Methods for evaluation of TNF-α inhibition effect[J]. *Methods Mol Biol*, 2021,2248:271-279.

[21] Al-Tamimi YZ, Bhargava D, Orsi NM, et al. Compartmentalisation of the inflammatory response following aneurysmal subarachnoid haemorrhage[J]. *Cytokine*, 2019,123:154778.

[收稿日期 2022-05-20][本文编辑 余军 韦颖]

本文引用格式

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(10):955-960.