

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.16.022

文章编号: 1005-8982(2017)16-0099-05

亚剂量氯胺酮辅助全凭静脉麻醉对行腹腔镜胆囊术老年患者术后认知功能与炎症因子的影响

余庆

(南通大学附属医院 江苏 南通 226001)

摘要:目的 探讨亚剂量氯胺酮辅助全凭静脉麻醉对行腹腔镜胆囊术老年患者术后认知功能与炎症因子的影响。**方法** 南通大学附属医院 2015 年 2~10 月收治的 80 例腹腔镜胆囊术老年患者依据随机数字表法分为两组:对照组采用全凭静脉麻醉;观察组采用亚剂量氯胺酮辅助全凭静脉麻醉。比较两组麻醉效果、患者认知功能及炎症因子水平变化。**结果** 观察组患者停止麻醉药后 10、30 和 60 min 时 Ramsay 评分低于对照组 ($P < 0.05$);观察组患者拔管 1 和 3 h,术后 1、3 和 7 d 时的 MMSE 评分均高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);两组患者切皮前、胆囊切除时和拔管 30 min 时血清炎症因子水平较术前升高 ($P < 0.05$),且观察组各时间点炎症因子水平低于对照组 ($P < 0.05$);观察组腹腔镜胆囊术老年患者术后 3 d 谵妄和认知功能障碍发生率低于对照组 ($P < 0.05$);观察组腹腔镜胆囊术老年患者麻醉后恢复情况(拔管时间、苏醒时间和定向力恢复时间)优于对照组 ($P < 0.05$);观察组不良反应率低于对照组 ($P > 0.05$)。多元线性回归分析表明 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-6 与患者 MMSE 评分存在线性回归关系 ($P < 0.05$)。**结论** 亚剂量氯胺酮辅助全凭静脉麻醉能够有效降低腹腔镜胆囊术老年患者术后认知功能障碍,抑制炎症因子释放,维持患者血流动力学稳定,麻醉效果良好,提高了患者围手术期的安全性。

关键词: 氯胺酮;全凭静脉麻醉;腹腔镜胆囊术;认知功能;炎症因子

中图分类号: R657.4

文献标识码: A

Effect of low-dose Ketamine on postoperative cognitive function and inflammatory factors in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy with intravenous anesthesia

Qing She

(Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of low-dose Ketamine assisted total intravenous anesthesia on postoperative cognitive function and inflammatory factors in elderly patients undergoing laparoscopic gallbladder surgery. **Methods** Eighty cases of elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy from February 2015 to October 2015 were randomly divided into control group (total intravenous anesthesia) and observation group (low-dose Ketamine assisted total intravenous anesthesia). Anesthetic effect, cognitive function and levels of inflammatory cytokines were compared between the two groups. **Results** Ramsay sedation scores of the patients in the observation group were significantly lower than those in the control group at 10, 30 and 60 min after cessation of anesthetics ($P < 0.05$). The MMSE score of the patients in the observation group was significantly higher than that in the control group at 1 and 3 h after extubation, 1, 3 and 7 d after surgery ($P < 0.05$). The serum levels of inflammatory cytokines before skin incision and during cholecystectomy and at 30 min after extubation were all increased in the two groups, and the levels of inflammatory factors in the patients of the observation group were much lower than those of the control group at each time point ($P < 0.05$). The incidences of delirium and cognitive dysfunction of the

patients in the observed group were significantly lower than those in the control group 3 d after laparoscopic surgery ($P < 0.05$). The extubation time, the recovery time and the orientation recovery time in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). The adverse response rates of the observation group and the control group (5% and 10 %) showed no significant difference ($\chi^2 = 0.72, P > 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that the MMSE score was in linear regression relationships with $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IFN-}\gamma$ and IL-6 in patients ($P < 0.05$). **Conclusions** Low-dose Ketamine assisted total intravenous anesthesia in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy can effectively reduce postoperative cognitive dysfunction, inhibit release of inflammatory cytokines, maintain patient hemodynamic stability, obtain good anesthetic effect, and improve perioperative safety of the patients.

Keywords: Ketamine; total intravenous anesthesia; laparoscopic surgery; cognitive function; inflammatory cytokine

随着医学技术的发展,腹腔镜胆囊术(laparoscopic cholecystectomy, LC)已成为老年患者胆道外科常用手术,具有微创、疼痛低和恢复快等优势^[1]。但 LC 毕竟是一种创伤性外科手术,全身麻醉容易刺激患者机体释放大量的炎性介质,并导致患者术后认知功能障碍,对患者术后恢复和预后产生严重影响^[2]。由于全身麻醉存在一定的潜在风险,目前腹腔镜胆囊术患者多以亚麻醉剂量的麻醉药辅助全凭静脉麻醉为主^[3]。氯胺酮是临床常用的麻醉诱导剂,具有较好的麻醉效果,而亚麻醉剂量氯胺酮因较弱的 N-甲基-D-无冬氨酸受体(NMDA)阻断效果而具有减少术后认知功能障碍发生率的作用^[4],但其对患者炎症因子影响报道较少。本研究对腹腔镜胆囊术老年患者实施不同的麻醉方案,比较两组麻醉效果,观察亚剂量氯胺酮辅助全凭静脉麻醉对腹腔镜胆囊术老年患者术后认知功能和炎症因子的影响,探讨炎症反应与术后认知功能障碍的相关性,以期对老年腹腔镜胆囊术患者麻醉方案选择提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究对象为南通大学附属医院 2015 年 2 ~ 10 月收治的 80 例腹腔镜胆囊手术老年患者。所有患者依据随机数字表法分为:对照组 40 例。其中,男性 24 例,女性 16 例;年龄 60 ~ 78 岁,平均(68.4 ± 6.7)岁;体重 45 ~ 80 kg,平均(61.1 ± 4.9)kg。采用全凭静脉麻醉,麻醉药物丙泊酚用量为(961.3 ± 362.1)mg,瑞芬太尼用量为(1.6 ± 0.5)mg。观察组 40 例。其中,男性 21 例,女性 19 例;年龄 61 ~ 79 岁,平均(67.1 ± 5.9)岁;体重 44 ~ 78 kg,平均(60.7 ± 5.9)kg;采用亚剂量氯胺酮辅助全凭静脉麻醉,麻醉药物丙泊酚用量为(995.3 ± 327.5)mg,瑞芬太尼用量为(1.7 ± 0.8)mg。两组患者基线资料差异无统计学意

义($P > 0.05$)。本研究获得患者及其家属同意,并获得本院伦理委员会批准。

纳入标准:①术前简易职能状态量表(MMSE)评分无认知功能障碍;②年龄 >60 岁;③自愿参与本研究。排除标准:①合并器质性疾病、免疫性疾病、血液型疾病和感染性疾病;②合并精神类疾病;③合并手术禁忌证;④术前使用血管活性药物;⑤长期使用阿片类药物;⑥严重视觉和听觉功能障碍;⑦严重肝肾功能障碍;⑧腹腔镜难以完成手术,中转开腹手术。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方案 所有患者均实施全凭静脉麻醉。所有患者麻醉前均未使用麻醉前药物。患者入手术室后常规面罩吸氧,并开放外周静脉。观察组于麻醉诱导前静脉注射 0.5 mg/kg 的氯胺酮,对照组静脉注射等体积生理盐水。麻醉诱导:两组患者均给予芬太尼 3 ~ 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,咪达唑仑 1 ~ 2 mg/kg,异丙酚 1.5 ~ 2.5 mg/kg,顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg 麻醉诱导,气管插管,人工控制呼吸。麻醉维持:恒速泵注入瑞芬 0.2 ~ 0.3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,异丙酚 4 ~ 8 mg/(kg·min)。采用脑电双频指数(bispectral index, BIS)监测两组患者的麻醉深度,控制 BIS 值为 40 ~ 50,根据麻醉深度调节给药量。患者在气管插管后进行机械通气,维持通气频率 12 ~ 15 次/min,潮气量 8 ~ 10 ml/kg,吸呼比 1 : 2,气道压力 <30 mmHg。手术中维持患者血流动力学稳定血压波动在基础值的 ± 15% 以内。手术结束前 5 min 停止给药,术毕患者清醒,自主呼吸 5 min 血氧饱和度 >98%,吞咽反射恢复后将气管导管拔除。麻醉诱导后密切观察有无插管和切皮的心血管反应,维持血压在基础值的 30% 以内,若低于上述范围,静脉注射 5 ~ 10 mg 麻黄碱纠正,若高于上述范围,间断注射 20 ~ 25 mg 乌拉地尔或 0.25 ~ 0.5 mg/kg 艾司洛尔纠正;若心率低于 60 次/min,间

断性静脉注射 0.3 ~ 0.5 mg 阿托品纠正。

1.2.2 观察指标 ①麻醉镇静效果评价:所有患者于停止麻醉药后 0、10、30 和 60 min 时,采用 Ramsay 镇静评分^[6]评价麻醉镇静效果:患者烦躁、焦虑、紧张记为 1 分,患者安静、合作、定向记为 2 分,患者能听从指令、嗜睡记为 3 分,患者处于睡眠状态且可唤醒记为 4 分,患者呼吸反应迟钝记为 5 分,患者处于深睡状态难以唤醒记为 6 分。②患者认知功能评价:所有患者于术前、拔管 1 和 3 h,术后 1、3 d 和 7 d 采用 MMSE 量表^[6]评定患者认知功能,主要包括命名评分(3 分)、视觉空间与执行能力评分(5 分)、延迟回忆评分(5 分)、语言评分(3 分)、注意力评分(6 分)、定向力评分(6 分)和抽象评分(2 分),总分 30 分,分数与认知功能障碍程度呈负相关:0 ~ 9 分视为重度障碍,10 ~ 20 视为中度障碍,21 ~ 26 分视为轻度障碍,27 ~ 30 分视为认知功能正常,记录患者术后 3 d 时认知功能障碍率。③谵妄发生情况:所有患者术后 3 d 时采用谵妄评定法(CAM)^[7]评定,若出现病情波动、注意力难以集中、思维无序或病情波动、注意力难以集中、意识水平改变均视为出现谵妄,记录两组患者谵妄发生率。④炎症因子水平:所有患者于术前、切皮前、胆囊切除时和拔管 30 min 时取静脉血 5 ml,采用 ELISA 法测定血清炎症因子 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 水平,试剂盒由武汉博士德公司提供,具体操作参照说明书进行。⑤记录两组患者手术时间、拔管时间、苏醒时间和定向力恢复时间,其中,定向力恢复时间指末次给药到患者能准确回答姓名、年龄、地点之间的时间。⑥记录患者手术期间及术后 1 d 不良反应发生情况。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用重复测量的方差分析,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。影响因素的分析采用多元性回归模型。

2 结果

2.1 腹腔镜胆囊术患者麻醉后镇静效果评价

观察组与对照组停用麻药 0、10、30 和 60 min 的 Ramsay 镇静评分比较采用重复测量设计的方差分析。结果:①不同时间点的 Ramsay 镇静评分差异有统计学意义($F = 9.024, P = 0.002$);②观察组与对照组的 Ramsay 镇静评分差异有统计学意义($F = 7.384, P = 0.016$),观察组与对照组的 MMSE 评分相比较低,苏醒较快;③观察组与对照组的 Ramsay 镇静评分变化趋势差异有统计学意义($F = 12.814, P = 0.000$)。见表 2。

2.2 两组患者手术不同时间点 MMSE 评分比较

观察组与对照组术前、拔管 1 h、拔管 3 h、术后 1 d、术后 3 d、术后 7 d 的 MMSE 评分比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的 MMSE 评分差异有统计学意义($F = 8.934, P = 0.005$);②观察组与对照组的 MMSE 评分差异有统计学意义($F = 8.034, P = 0.022$),观察组与对照组 MMSE 评分相比较低,认知障碍功能较低;③观察组与对照组的 MMSE 评分的变化趋势差异有统计学意义($F = 15.744, P = 0.000$)。见表 2。

2.3 两组患者炎症因子变化比较

观察组与对照组术前、切皮前、胆囊切除时、拔管 30 min 的血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 水平比较:①两组不同时间点的血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 水平差异有统计学意义($F = 14.723, 12.734$ 和 9.182 , 均 $P = 0.000$);②两组血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 水平差异有统计学意义($F = 6.432, 7.123$ 和 6.482 , 均 $P = 0.000, 0.003$ 和 0.003);与对照组相比,观察组 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 水平较低,对炎症因子水平影响小;③两组血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 水平变化趋势差异有统计学意义($F = 39.734, 116.374$ 和 17.902 , 均 $P = 0.000$)。见表 3。

表 1 两组 Ramsay 镇静评分比较 ($n = 40$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	停用麻药 0 min	停用麻药 10 min	停用麻药 30 min	停用麻药 60 min
观察组	4.0 \pm 0.2	3.0 \pm 0.6	2.6 \pm 0.4	2.3 \pm 0.3
对照组	4.1 \pm 0.3	3.5 \pm 0.6	3.2 \pm 0.5	2.7 \pm 0.6

表 2 两组患者手术不同时间点 MMSE 评分比较 ($n = 40$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前	拔管 1 h	拔管 3 h	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
观察组	29.1 \pm 0.5	17.7 \pm 0.8	20.8 \pm 0.9	25.9 \pm 1.2	27.3 \pm 1.1	29.0 \pm 0.6
对照组	29.2 \pm 0.9	14.2 \pm 0.8	15.9 \pm 0.9	20.9 \pm 1.5	25.1 \pm 1.1	26.8 \pm 1.0

表 3 两组患者不同时间点炎症因子变化比较 ($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α			
	术前	切皮前	胆囊切除时	拔管 30 min
观察组	14.1 \pm 1.4	16.4 \pm 1.4	17.6 \pm 2.1	19.7 \pm 2.6
对照组	14.0 \pm 1.3	19.1 \pm 2.0	23.5 \pm 2.2	27.3 \pm 3.1
组别	IFN- γ			
	术前	切皮前	胆囊切除时	拔管 30 min
观察组	4.1 \pm 0.6	5.1 \pm 0.6	5.9 \pm 1.3	6.6 \pm 1.1
对照组	4.2 \pm 0.5	6.2 \pm 0.7	7.4 \pm 1.4	8.2 \pm 1.3
组别	IL-6			
	术前	切皮前	胆囊切除时	拔管 30 min
观察组	43.0 \pm 5.9	51.4 \pm 10.6	63.1 \pm 12.3	72.3 \pm 10.9
对照组	43.1 \pm 7.4	60.9 \pm 11.4	75.5 \pm 12.6	89.3 \pm 14.2

2.4 各炎症因子与 MMSE 评分的多元线性回归分析

以 MMSE 评分作为因变量,以 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 作为自变量,进行多元线性回归分析,表明 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 是影响 MMSE 评分的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组患者谵妄及术后认知功能障碍情况比较

观察组与对照组腹腔镜胆囊术老年患者术后 3 d 谵妄和认知功能障碍发生率差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 两组患者麻醉恢复情况比较

两组患者腹腔镜胆囊切除术手术时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者的拔管时间、苏醒时间和定向力恢复时间均短于对照组($P < 0.05$)。见表 6。

2.7 不良反应

观察组出现恶心呕吐 1 例,术后躁动 1 例,不良

表 4 各炎症因子与 MMSE 评分的多元线性回归分析

影响因素	b	S _b	t 值	P 值
TNF- α	-0.805	1.872	16.385	0.015
IFN- γ	-1.682	2.238	22.648	0.006
IL-6	-0.937	1.906	18.268	0.012

表 5 两组患者术后谵妄及术后认知功能障碍发生率比较 [$n=40$, 例(%)]

组别	谵妄	认知功能障碍
观察组	0(0.0)	9(22.5)
对照组	4(10.0)	2(5.0)
χ^2 值	4.213	5.164
P 值	0.042	0.021

反应率为 5.0%;对照组出现恶心呕吐 3 例,术后躁动 1 例,不良反应率为 10.0%。两组不良反应率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 6 两组患者术后麻醉恢复情况比较

($n=40, \text{min}, \bar{x} \pm s$)

组别	手术时间	拔管时间	苏醒时间	定向力恢复时间
观察组	36.2 \pm 9.2	17.8 \pm 1.8	13.4 \pm 1.4	20.1 \pm 1.7
对照组	35.9 \pm 8.9	20.4 \pm 2.1	15.9 \pm 1.6	14.2 \pm 2.5
t 值	0.153	5.941	7.443	12.344
P 值	0.833	0.003	0.002	0.002

3 讨论

腹腔镜胆囊手术治疗是胆囊疾病治疗的首选方式^[8]。该手术方法避开了传统腹部切口带来的不适,但其引起的术后认知功能障碍及炎症因子水平改变严重影响患者术后生活质量和预后^[9]。麻醉药物及麻醉方式是引起该类并发症的主要原因之一,因此,选择更为安全的麻醉方式以及合适的麻醉药物和剂量,以降低术后并发症发生率,确保患者安全。

术后认知功能障碍是导致胆囊术患者术后生活质量下降的主要原因^[10],研究已经证实,亚麻醉剂量的氯胺酮可提高多巴胺和脑谷氨酸水平,促进多巴胺的合成和转动,从而降低腹腔镜胆囊术患者术后认知功能障碍发生率。周共庆等^[11]发现 0.5 mg/kg 的氯胺酮能够降低老年骨科患者术后认知功能障碍发生率,故本研究选择术前 0.5 mg/kg 氯胺酮静脉注射。结果显示,亚剂量氯胺酮辅助全凭静脉麻醉患者 MMSE 评分低于单独的全凭静脉麻醉患者,术后 3 d 时认知功能障碍率低于全凭静脉麻醉患者,提示氯胺酮辅助麻醉有利于降低患者认知功能障碍率,患

者术后机体认知功能障碍恢复良好。这主要与亚麻醉剂量氯胺酮阻断 NMDA 受体能力较弱有关^[12]:亚麻醉剂量的氯胺酮尚未达到引起人体认知功能障碍的剂量,故对认知功能影响较少,加上氯胺酮能够促进与人体运动、学习和记忆相关的神经递质多巴胺的表达,从 2 个方面降低了患者认知功能障碍发生率。

尽管腹腔镜胆囊术患者术后发生认知功能障碍的原因尚未完全阐明,但普遍认为与手术操作及麻醉相关,尤其是手术和麻醉诱发的炎症反应,即相关炎症细胞因子 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 等在认知功能障碍发生过程中的作用已得到初步证实^[13]。TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 是与人体免疫功能相关的细胞因子,其浓度与机体炎症反应呈正相关关系^[14]。其中,腹腔镜手术引起的疼痛刺激 TNF- α 的大量分泌,TNF- α 结合受体启动 NF-KB 信号通路,引起 IFN- γ 、IL-6 等炎症因子高表达,从而诱发全身炎症反应。本研究发现,随着手术麻醉、人工气腹和起伏的建立,机体应激反应逐渐增强,患者血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 表达水平逐渐增高,但亚剂量氯胺酮辅助全凭静脉麻醉患者升高幅度低于全凭静脉麻醉患者,说明亚剂量氯胺酮的辅助使用能够有效抑制手术引起的应激反应,从而降低各项炎症因子的表达。分析认为,氯胺酮通过参与并调节创伤组织 NF-KB 和氧化应激途径^[15],抑制下游炎症因子如 IL-6、TNF- α 的释放,起到降低炎症因子水平、减轻手术引起的炎症损伤的作用。

总之,亚剂量氯胺酮辅助全凭静脉麻醉能够有效降低腹腔镜胆囊术老年患者术后认知功能障碍,抑制炎症因子释放,维持患者血流动力学稳定,麻醉效果良好,提高了患者围手术期的安全性。

参 考 文 献:

[1] 汪超,黄强,林先盛,等.择期腹腔镜胆囊切除术预防性使用抗生

素的作用 Meta 分析[J].中国普通外科杂志,2015,24(2):258-264.

- [2] 陈真,邱灿金.七氟烷对腹腔镜胆囊切除术患者围术期炎症因子的影响[J].实用医学杂志,2014,30(4):622-624.
- [3] ZHANG L, SAH B, MA J, et al. A prospective, randomized, controlled, trial comparing occult-scar incision laparoscopic cholecystectomy and classic three-port laparoscopic cholecystectomy[J]. Surg Endosc, 2014, 28(4): 1131-1135.
- [4] 李宝永,蒲国华,刘铁军.右美托咪定与亚麻醉剂量氯胺酮对老年患者腹腔镜胆囊术后认知功能的影响[J].中国医刊,2015,50(4):86-89.
- [5] 李永华,施春波,厉为良.电子支气管镜检查镇静中 Ramsay 评分的信度和效度[J].中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(10):1000-1001.
- [6] 史克祥,刘红.全身麻醉联合硬膜外麻醉对老年患者术后认知功能的影响[J].中国老年学杂志,2013,33(12):2968-2969.
- [7] 吴野环,张一,姚秋近,等.重症监护病房患者认知功能评定工具的研究进展[J].中国康复理论与实践,2015,21(11):1287-1289.
- [8] 刘铁军,董晓柳,白静,等.不同麻醉深度对老年患者腹腔镜胆囊术后认知障碍与血清同型半胱氨酸缺氧诱导因子-1 α 水平变化的影响[J].山西医药杂志,2015,44(17):1982-1985.
- [9] CHEN J, YAN J, HAN X. Dexmedetomidine may benefit cognitive function after laparoscopic cholecystectomy in elderly patients[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2013, 5(2): 489-494.
- [10] ORR N T, DAVENPORT D L, ROTH J S, et al. Outcomes of simultaneous laparoscopic cholecystectomy and ventral hernia repair compared to that of laparoscopic cholecystectomy alone[J]. Surg Endosc, 2013, 27(1): 67-73.
- [11] 周共庆,鲁广恩,陈志军,等.经脐单孔腹腔镜与传统腹腔镜胆囊切除术疗效比较及对血清炎症因子影响[J].健康研究,2015,35(1):64-65.
- [12] 陈晨,田乃元,吴旭.氯胺酮导致小鼠认知功能障碍及其与 NMDA 表达的研究进展[J].实用药物与临床,2014,17(5):611-615.
- [13] 罗志娟,高正伟,邱麟,等.盐酸美金刚对帕金森病痴呆患者炎症因子的表达及认知功能的影响[J].华南国防医学杂志,2015,29(10):743-746.
- [14] 王斌,李会军.不同麻醉方式对腹腔镜胆囊切除患者术后 IL-10、TNF- α 和 CPR 的影响[J].中外医学研究,2015,17(8):29-30.
- [15] YANG C, JIANG R Y, SHEN J, et al. Ketamine attenuates the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in cultured N2a cells[J]. Molecular medicine reports, 2013, 8(1): 217-220.

(张西倩 编辑)