

艾司氯胺酮与围术期神经认知障碍的研究进展

李维维, 李晓霞*

重庆医科大学附属第二医院, 麻醉科, 重庆

收稿日期: 2023年3月13日; 录用日期: 2023年4月11日; 发布日期: 2023年4月18日

摘要

随着社会老龄化及医学人文学的发展, 围术期神经认知障碍逐渐进入人们的视野, 成为围术期医学研究的焦点。围术期神经认知障碍指在术前及术后12个月内发生的所有神经认知功能障碍, 其发病机制尚未完全明确。近年来艾司氯胺酮作为氯胺酮的异构体, 因其较强的镇痛、镇静、抗炎及抗抑郁作用受到广泛重视。本文总结艾司氯胺酮的作用及作用机制, 探讨艾司氯胺酮在围术期神经认知障碍产生影响的作用机制, 以期探索合理的运用方式。

关键词

艾司氯胺酮, 围术期神经认知障碍, 氯胺酮

Progress in the Study of Esketamine and Perioperative Neurocognitive Impairment

Weiwei Li, Xiaoxia Li*

Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 13th, 2023; accepted: Apr. 11th, 2023; published: Apr. 18th, 2023

Abstract

With the aging of society and the development of medical humanities, perioperative neurocognitive impairment has gradually entered people's vision and become the focus of perioperative medical research. Perioperative neurocognitive impairment refers to all neurocognitive impairment occurring before and within 12 months after surgery, and its pathogenesis is not completely clear. In recent years, as the isomer of ketamine, Esketamine has been widely recognized for its strong

*通讯作者。

analgesic, sedative, anti-inflammatory and antidepressant effects. This article summarizes the function and mechanism of Esketamine, and discusses the mechanism of its effect on neurocognitive impairment during perioperative period, with a view to exploring a reasonable way of use.

Keywords

Esketamine, Perioperative Neurocognitive Impairment, Ketamine

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着医学人文的发展及中国老龄化社会的到来, 围术期神经认知障碍(perioperative neurocognitive disorders, PND)逐渐成为围术期医学研究的焦点。2018年由多学科专家组成“围术期认知命名组”对麻醉和手术相关的认知功能改变进行了规范命名, 推荐使用“围术期神经认知障碍”来描述患者围术期认知功能的改变[1]。PND是指发生在术前和术后12个月内的所有神经认知功能紊乱, 包括术前即存在的认知功能障碍(pre-existing NCD)、术后谵妄(postoperative delirium)和术后神经认知障碍(postoperative NCD)。PND主要的危险因素包括高龄、麻醉、手术、受教育程度低。目前PND的具体发病机制尚未完全阐明。国内外研究认为PND的发生主要与神经炎症、神经递质产生与释放、神经突触功能障碍有关。艾司氯胺酮作为氯胺酮的异构体, 镇痛、镇静、抗炎及抗抑郁作用都要有所增强, 因此近年受到广泛重视。但艾司氯胺酮对围术期神经认知功能障碍造成的影响尚不能明确。本文探讨了艾司氯胺酮在围术期神经认知障碍中的作用机制, 对于艾司氯胺酮更合理的应用有参考价值。

2. 艾司氯胺酮的作用及机制

艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋单体(S-氯胺酮), 通过与谷氨酸 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体、阿片受体、M胆碱受体、单胺受体、腺苷受体和其他嘌呤受体相互作用从而发挥镇痛、镇静、抗炎、抗抑郁作用[2][3]。

艾司氯胺酮具有良好的镇痛作用。伤害性感受体会促使机体中枢及外周神经系统中的 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体被激活。NMDA受体参与了中枢敏化的发展、结束过程, 同时也参与了伤害性刺激引发病理性疼痛的过程, 导致了患者异常疼痛及痛觉过敏的出现。艾司氯胺酮可以使 NMDA受体被非竞争性阻断, 同时可以通过变构作用使受体结构发生变化, 从而达到使异常疼痛减轻、抗痛觉过敏和增加疼痛耐受力的作用[4]。艾司氯胺酮还能通过维持患者术后的良好情绪来达到控制疼痛的作用。这可能是由于中枢神经系统边缘结构和皮质纹状体-丘脑反馈回路与多巴胺能系统重叠, 注射艾司氯胺酮后, 导致腹侧纹状体和尾状核中多巴胺等神经递质水平升高, 进而边缘结构兴奋性增强, 产生良好的情绪, 而更好的情绪有助于疼痛控制。

艾司氯胺酮具有催眠作用, 其催眠作用很可能是由于快速阻断 NMDAR 和超极化激活环核苷酸门控阳离子通道, 镇静作用则可能与胆碱能和胺能系统的正向和负向调节有关, 从而导致阿片类药物系统的敏化以及内源性镇痛系统的活性增强[5]。艾司氯胺酮应用于脑外科手术患者具有明显的优势。艾司氯胺酮不引起颅脑外伤患者颅内压的升高, 同时相较于舒芬太尼、咪达唑仑等药物, 围术期更少使用血管活

性药物, 却可以更好地维持循环的稳定[6]。艾司氯胺酮对循环系统产生的兴奋作用与其对肾上腺素的摄取造成抑制作用相关。艾司氯胺酮通过抑制神经元外肾上腺素的摄取增加了循环中肾上腺素的水平, 这种长时间的突触作用, 导致去甲肾上腺素更大程度地增加, 从而造成循环指标的“兴奋”。

艾司氯胺酮的抗抑郁作用近年来逐渐受到人们的关注, 成为研究的热点。艾司氯胺酮的抗抑郁作用同其持续性选择阻断 NMDA 受体亚型, 最终通过神经营养型因子的释放增加改善神经突触可塑性及突出形成。RAFATI [7]等进行的动物实验提示艾司氯胺酮可能是通过诱导海马突触形成和血管生长而对抑郁症患者产生作用。同时该实验还提示艾司氯胺酮的快速抗抑郁作用主要是建立在微血管生长的结构基础上, 从而增强神经突触的可塑性与神经元的活性。近期研究显示[8], 艾司氯胺酮还有可能通过调节中脑多巴胺系统、阿片受体及单胺转运体来改善患者情绪。

3. 围术期神经认知障碍的危险因素

围术期神经认知障碍的主要特点为认知能力、记忆力、语言及社交能力受损, 这些症状会严重影响患者的生活质量, 造成患者住院周期延长、病死率增加, 甚至会增加痴呆的风险及死亡率。目前围术期神经认知障碍的具体发病机制尚未明确, 国内外研究现状认为围术期神经认知障碍主要与神经炎症、氧化应激、神经突触受损及 β 淀粉样蛋白异常聚集有关。

炎症是一种由伤害性刺激和环境所引起的适应性反应; 在反应早期炎症能够帮助机体抵御外界伤害, 但当促炎反应过度活跃破坏免疫平衡, 就可能发展成为全身性炎症反应综合征。神经炎症是由中枢神经系统中各种胶质细胞和外周免疫细胞参与的复杂而有序的过程。

小胶质细胞是脑内的常驻免疫细胞。REYES [9]等的研究表明小胶质细胞的过度激活与许多神经系统疾病的记忆丧失、认知受损和行为障碍相关。海马表达高密度细胞因子受体, 在学习和记忆中也起着重要的作用。

细胞因子在炎症事件中具有重要作用, 是细胞对损伤和感染反应的媒介。据临床研究显示, 围术期神经认知障碍的患者术后的促炎因子水平明显高于无围术期神经认知障碍的患者。有研究显示, 全身性 IL-1 β 可导致急性工作记忆力障碍[10] [11]。IL-1 对海马神经元具有较强的直接作用, 可以通过膜电位的过度激发及不可逆的损失使神经元功能障碍。一例荟萃分析显示, IL-6 是与人类抑郁症和执行功能障碍相关性最强的炎症因子[12]。一些研究[13] [14]提示减少循环中 IL-6 水平是预防围术期神经认知障碍的重要靶点。

4. 艾司氯胺酮对围术期神经认知障碍的影响

艾司氯胺酮作为氯胺酮的异构体, 近年因其强于氯胺酮的镇痛、镇静、抗炎、抗抑郁作用广受关注, 但其对围术期神经认知障碍的影响仍尚未明确。NMDA 受体在学习及记忆的形成中起到了重要的作用, 受体通道的形成与认知的形成和发展有着密切的联系。Melo 等进行的动物研究显示给予大鼠麻醉剂量的氯胺酮可以导致冲动行为的增加及认知障碍的发生[15]。但应用亚麻醉剂量的氯胺酮(每次氯胺酮剂量 ≤ 0.5 mg/Kg, 1 次/day)可以提高与记忆有密切联系的多巴胺水平, 从而使得认知功能障碍的发生减少。氯胺酮通过影响海马的神经元发生、分化、突触形成和功能, 以多种方式诱导海马神经细胞的死亡从而导致海马相关的认知障碍[16]。李军等研究表明氯胺酮可以提高血液中 miR-218 的水平, 改善突触功能、增加脑源性神经营养因子的水平, 改善认知学习功能[17]。同时有研究显示术中及术后低血压均与术后危重患者谵妄有关, 预防低血压可有助于减少谵妄。而艾司氯胺酮通过减少肾上腺素的摄取增加其循环中的水平, 达到循环的兴奋作用, 有助于预防低血压的发生。

5. 结论

艾司氯胺酮对围术期神经认知障碍产生的影响及其机制尚未明确。与氯胺酮相比, 艾司氯胺酮的镇静镇痛作用更强, 用量更少, 恢复期更短, 可以更好地应用于麻醉的诱导及维持。为避免艾司氯胺酮同氯胺酮一样, 因其对神经系统产生影响导致使用受到限制, 仍需大量的基础及临床研究来证实艾司氯胺酮与围术期神经认知障碍之间的关系, 以期探索更加合理的应用策略。

参考文献

- [1] Evered, L., Silbert, B., Knopman, D.S., *et al.* (2018) Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery—2018. *Anesthesiology*, **129**, 872-879. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002334>
- [2] Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P.J., *et al.* (2018) Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological Reviews*, **70**, 621-660. <https://doi.org/10.1124/pr>
- [3] Trimmel, H., Helbok, R., Staudinger, T., *et al.* (2018) S(+)-Ketamine: Current Trends in Emergency and Intensive Care Medicine. *Wiener Klinische Wochenschrift*, **130**, 356-366. <https://doi.org/10.1007/s00508-017-1299-3>
- [4] 李峰, 沈通桃. 围术期非阿片类镇痛药的应用进展[J]. 系统医学, 2021, 6(2): 195-198.
- [5] Sleight, J., Harvey, M., Voss, L., *et al.* (2014) Ketamine—More Mechanisms of Action than Just NMDA Blockade. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, **4**, 76-81.
- [6] Bourgoin, A., Albanèse, J., Wereszczynski, N., *et al.* (2003) Safety of Sedation with Ketamine in Severe Head Injury Patients: Comparison with Sufentanil. *Critical Care Medicine*, **31**, 711-717. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000044505.24727.16>
- [7] Ardalan, M., Wegener, G., Rafati, A.H. and Nyengaard, J.R. (2017) S-Ketamine Rapidly Reverses Synaptic and Vascular Deficits of Hippocampus in Genetic Animal Model of Depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **20**, 247-256. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw098>
- [8] Cavalleri, L., Merlo Pich, E., Millan, M.J., *et al.* (2018) Ketamine Enhances Structural Plasticity in Mouse Mesencephalic and Human iPSC-Derived Dopaminergic Neurons via AMPAR-Driven BDNF and mTOR Signaling. *Molecular Psychiatry*, **23**, 812-823. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.241>
- [9] Ottum, P.A., Arellano, G., Reyes, L.I., Iruretagoyena, M. and Naves, R. (2015) Opposing Roles of Interferon-Gamma on Cells of the Central Nervous System in Autoimmune Neuroinflammation. *Frontiers in Immunology*, **6**, Article 539. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00539>
- [10] 尹昌浩, 郭艳芹, 韩璠. 轻度认知障碍的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2012, 25(9): 977-980.
- [11] 钱志峰, 毛发江, 徐磊, 等. 右美托咪定联合地佐辛镇痛方案对腹腔镜胆囊切除术患者的镇痛、炎症细胞因子及术后认知功能的影响探究[J]. 东南国防医药, 2017, 19(2): 187-189.
- [12] Bickford, D., Morin, R.T., Catalinotto, D., Mackin, R.S. and Nelson, J.C. (2018) Screening for Executive Dysfunction in Late-Life Depression: Utility of Trail Making Test and Self-Report Measures. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **26**, 1091-1094. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.06.006>
- [13] Maciel, M., Benedet, S.R., Lunardelli, E.B., *et al.* (2019) Predicting Long-Term Cognitive Dysfunction in Survivors of Critical Illness with Plasma Inflammatory Markers: A Retrospective Cohort Study. *Molecular Neurobiology*, **56**, 763-767. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1166-x>
- [14] Mazarati, A., Maroso, M., Iori, V., Vezzani, A. and Carli, M. (2011) High-Mobility Group Box-1 Impairs Memory in Mice through Both Toll-Like Receptor 4 and Receptor for Advanced Glycation End Products. *Experimental Neurology*, **232**, 143-148. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.08.012>
- [15] Melo, A., Leite-Almeida, H., Ferreira, C., Sousa, N. and Pêgo, J.M. (2016) Exposure to Ketamine Anesthesia Affects Rat Impulsive Behavior. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **10**, Article 226. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00226>
- [16] 彭金芝, 李晓东, 王乾兴. 氯胺酮滥用致认知障碍与海马改变的研究进展[J]. 天津医药, 2021, 49(4): 444-448.
- [17] 李高炜, 李军. 氯胺酮上调 miR-218 水平改善胃肠道手术患者术后认知功能[J]. 数理医药学杂志, 2021, 34(2): 236-238.