

氯胺酮及艾司氯胺酮对围手术期神经认知功能影响的研究进展

崔萌¹, 张娟丽¹, 朱丽娜¹, 杨瑞², 李扬^{2*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院麻醉科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年6月13日; 录用日期: 2022年7月6日; 发布日期: 2022年7月19日

摘要

氯胺酮是一种非竞争性NMDA受体拮抗剂, 作为麻醉药已有很长历史。近年来, 有研究表明氯胺酮具有神经保护作用, 可以改善患者术后认知功能。而艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋异构体, 具有和氯胺酮相似的药理作用, 但与氯胺酮相比, 其安全性更高, 且产生相同药理作用的剂量仅为氯胺酮的一半, 不良反应更少。本文就氯胺酮及艾司氯胺酮对围术期神经认知功能影响的研究进展作一综述。

关键词

氯胺酮, 艾司氯胺酮, 认知功能, 神经保护

Research Progress on the Effects of Ketamine and Esketamine on Perioperative Neurocognitive Function

Meng Cui¹, Juanli Zhang¹, Lina Zhu¹, Rui Yang², Yang Li^{2*}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Anesthesiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 13th, 2022; accepted: Jul. 6th, 2022; published: Jul. 19th, 2022

Abstract

Ketamine is a non-competitive NMDA receptor antagonist with a long history as an anesthetic. In recent years, studies have shown that ketamine has neuroprotective effects and can improve

*通讯作者。

文章引用: 崔萌, 张娟丽, 朱丽娜, 杨瑞, 李扬. 氯胺酮及艾司氯胺酮对围手术期神经认知功能影响的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(7): 6563-6568. DOI: 10.12677/acm.2022.127947

postoperative cognitive function of patients. Esketamine is a dextrorotone of ketamine, with similar pharmacological effects, but compared with ketamine, its safety is higher, and the dose of the same pharmacological effects of ketamine is only half of ketamine, with fewer adverse reactions. This article reviews the research progress of the effects of ketamine and esketamine on perioperative neurocognitive function.

Keywords

Ketamine, Esketamine, Cognitive Function, Nerve Protection

Copyright © 2022 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

围手术期神经认知障碍(perioperative neurocognitive disorders, PND)是术后常见的神经系统并发症,多发生于老年患者,主要表现为记忆力,注意力,集中力,语言理解能力及社交能力等方面的障碍。PND在《与手术和麻醉相关的认知改变的命名建议-2018》中首先被提出,包括原来的术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)和术后谵妄(postoperative delirium, POD) [1] [2]。目前认为 PND 的发病机制主要与神经炎症、氧化应激、缺乏营养支持、自噬障碍等相关,但其具体发病机制并不清楚 [3]。PND 的预防效果优于发病后的治疗,因此如何避免发生 PND 且在手术顺利完成后影响患者的康复和生活质量,是需要更多关注的课题。

有少量研究表明,氯胺酮可能发挥神经保护作用,亚麻醉剂量的氯胺酮可以改善急性神经损伤患者、全身麻醉术后患者以及难治性抑郁等精神疾病患者的认知功能障碍[4]。而艾司氯胺酮作为氯胺酮的右旋异构体,药理作用与氯胺酮相似,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,发挥催眠、镇静、镇痛作用。艾司氯胺酮的催眠机制可能与其快速阻断 NMDA 受体和超极化激活的环核苷酸门控阳离子通道(HCN-1 受体)有关,镇静和镇痛作用可能是由于胆碱能系统和胺能系统的正负调节。在体外,艾司氯胺酮对 NMDA 受体的亲和力比左旋氯胺酮增加了约 4 倍,镇痛作用可高达左旋单体的 3 倍,产生了更高的麻醉效价,催眠作用也为左旋氯胺酮的 1.5~3.0 倍。但其产生麻醉和镇痛作用所需的剂量更低,约为氯胺酮剂量的一半,且不良反应较氯胺酮小,但其对神经保护和认知功能的影响较少报道。本文将氯胺酮及艾司氯胺酮的神经保护作用和对 PND 的影响进行综述,旨在为临床麻醉药物的选择及更进一步的研究提供参考。

2. 氯胺酮对神经认知功能的影响

2.1. 基础研究

在一个动物实验中,犬被外周插管进行体外循环,氯胺酮组的犬与未处理对照组进行比较。在 24、48 和 72 小时获得有效的神经行为缺陷评分(0 = 无缺陷/正常检查;分数越高,赤字越高)。在基线和 8、24、48 和 72 小时检测脑脊液中神经元损伤的生物标志物。72 小时时对脑组织病理损伤进行评分(评分越高表示坏死和凋亡越多)。与对照组相比,氯胺酮治疗的犬有显著改善,神经行为缺陷得分较低。磷酸化神经丝和神经元特异性烯醇化酶水平(神经元损伤的标志)在氯胺酮处理的动物中显著降低。说明氯胺酮显著降低了低温循环停止后犬的神经功能缺损和损伤的生物标志物,可以作为一种神经保护药物用于心脏

手术中[5]。在一个创伤性脑损伤(TBI)的小鼠研究中[6],观察氯胺酮单独及联合急性给药对 TBI 的影响。采用开放场试验(OFT)、y 迷宫试验和新型物体识别试验(NOR)评价试验药物对脑外伤后行为改变的影响。然后,分离血浆和脑匀浆通过 ELISA 分析炎症调节因子 NF- κ B 和 iNOS。氯胺酮-perampanel 联合治疗的动物在 OFT 中表现出改善的探索行为,而氯胺酮单独治疗以及联合治疗对创伤后小鼠产生了焦虑缓解作用。同样,在 y 迷宫试验和 NOR 试验中,单独使用氯胺酮和氯胺酮-perampanel 联合使用后,自发交替和辨别指数均升高。结果显示,氯胺酮治疗后是富有成效的,但联合治疗被证明在改善所有研究参数方面更显著,这种新研究的多药制剂的好处可能是由于其抗谷氨酸,抗氧化和神经保护能力,同时说明氯胺酮具有一定的神经保护作用。有实验结果得出[7],氯胺酮诱导大鼠海马神经元凋亡,PC-12 细胞凋亡,并伴有 KCNQ1OT1、BDNF 表达下调,miR-206 表达上调。过表达 KCNQ1OT1 可增强 PC-12 细胞对凋亡的抵抗能力,显著改善氯胺酮诱导的神经损伤,而转染 miR-206 则有相反的作用。在机制上,KCNQ1OT1 可以靶向 miR-206,降低其表达水平,进而间接提高 BDNF 的表达水平,在神经损伤中发挥保护作用。WANG 等[8]研究发现氯胺酮可通过磷酸肌苷 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B (AKT)/糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)通路抑制异氟醚麻醉所致的认知功能损伤,具有抗凋亡、抗炎和抗氧化作用。实验将大鼠分为 6 组,分别给予氯胺酮和美金刚。对于认知功能的评估,使用 Morris 水测试。促炎因子如 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 caspase-6;抗氧化参数丙二醛、谷胱甘肽、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、蛋白羰基;分别测定乙酰胆碱酯酶、淀粉样 β 和脑源性神经营养因子;同时测定 AKT、GSK-3 β 、p21WAF1/CIP1 和 p53 的蛋白表达。实验结果发现氯胺酮显著增强认知功能,具有抗炎、抗氧化作用,氯胺酮对异氟醚诱导的认知功能损害具有神经保护作用;氯胺酮显著抑制 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、caspase-6 和 p21WAF1/CIP1、p53 的表达,上调 PI3K/AKT/GSK-3 β 的表达。SUN 等[9]研究结果表明,氯胺酮可能会降低幼龄大鼠的认知功能,并对海马神经元有毒害作用,但同时也得出结论氯胺酮具有抑制神经毒性和保护脑组织的作用,这种矛盾可能与实验设计的异质性以及氯胺酮的剂量有关。一项研究表明,氯胺酮有可能通过诱导产生活性依赖性神经保护蛋白(ADNP)来抵消其自身的神经毒性作用;镇静前使用氯胺酮亚麻醉剂量的预处理可能会上调该蛋白的产生,并在大鼠中提供神经保护作用[10]。一些人根据现有证据得出结论,氯胺酮的神经保护作用在很大程度上依赖于低剂量的使用,因为高剂量可能导致氯胺酮诱导的神经毒性[11]。有研究得出小剂量氯胺酮小剂量氯胺酮减轻老龄大鼠七氟醚麻醉后认知功能障碍的机制可能与激活 GluR2/N-cadherin 信号通路,增强内嗅皮质突触可塑性有关[12]。Bell [13]认为氯胺酮发挥神经保护作用可能与其抗炎作用有关。有实验使用小鼠和大鼠的抑郁模型研究发现,氯胺酮的快速抗抑郁作用(急性给药 20 mg/kg)与血清和脑组织中促炎细胞因子的降低有关[14]。有研究表明低水平氯胺酮上调 p-mTOR 表达水平,促进神经分化,起到一定的脑保护作用[15]。

2.2. 临床研究

Hudetz 等[16]发现,相比于对照组,给予 0.5 mg/kg 氯胺酮的实验组术后 C 反应蛋白浓度明显下降,氯胺酮可减轻心脏手术后 1 周的 PND,这可能与氯胺酮的抗炎作用有关。同时他们发现,术中使用亚麻醉剂量氯胺酮可将术后谵妄发生率从 31%降低到 3%,且无明显负面影响[17]。Hovaguimian 等[18]对氯胺酮的研究作了荟萃分析,POD 发生率组间差异无统计学意义,但氯胺酮组 PND 发生率较低,可能对 PND 有一定的保护作用。有研究发现氯胺酮和艾司氯胺酮不会损害认知能力,相反,改善了一些神经心理功能,如视觉空间短期记忆、执行功能、处理速度和一些与情景语言记忆相关的测量。此外,它们在输注后 24 小时迅速改善难治性抑郁(TRD)患者的许多认知方面,并保持这些效果至少 7 天[19]。在一项研究中发现 0.3 mg/kg 氯胺酮可能有助于改善老年患者眼科手术后更好的认知表现,增强镇痛药的作用,改善血流动力学、氧饱和度和眼压的安全性[20]。老年胃肠道肿瘤患者使用小剂量利多卡因持续泵注复合 0.5

mg/kg 氯胺酮, PND 的发生率为 6.7%, 与安慰剂组 33.3% 的 PNCD 发生率相比显著下降, 可能与其降低患者血清 S-100 β 蛋白、NSE 及 IL6 浓度有关[21]。然而一项多中心、随机临床试验研究结果表明手术中给予单次亚麻醉剂量氯胺酮对于预防术后谵妄或减少术后疼痛和最小化阿片类药物消费没有帮助, 不能降低术后谵妄的发生率[22]。有观点认为其对于神经和认知功能的影响可能取决于使用的剂量、频率、给药方式以及有害刺激的强度等因素。

有荟萃分析结果显示, 小剂量氯胺酮组发生术后精神障碍的概率与对照组差异无统计学意义, 但发生 PNCD 的风险较低, 可能是由于氯胺酮有一定的神经认知功能保护作用[18]。

3. 艾司氯胺酮对神经认知功能的影响

3.1. 基础研究

有研究发现, 与生理盐水组相比, 60 和 90 mg/kg S(+)-氯胺酮而不是 R(-)-氯胺酮可显著减少皮层神经元细胞损失, 这可能是通过提高缺血后组织供氧与耗氧的比值[23], 可起到一定的神经保护作用。K 等[24] 研究表明右美托咪定和 S(+)-氯胺酮的神经保护特性可能涉及对促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白之间平衡的超早期调节。研究发现艾司氯胺酮抑制老龄小鼠中枢神经系统小胶质细胞 TLR4/NF-KB 信号通路, 减少炎症因子水平, 改善神经炎症反应, 缓解术后神经认知功能障碍[25]。

3.2. 临床研究

一例艾司氯胺酮联合超声引导神经阻滞对儿童下肢骨折认知功能的影响两组术后认知功能比较, 观察组术后 MMSE 评分为 23.11 分, 显著高于对照组的 21.13 分, 差异有统计学意义, 表明艾司氯胺酮可能起到改善术后认知功能[26]。Tu 等[27] 研究发现, 在老年外科围术期中, 术后 24 h, 两组患者蒙特利尔认知评估(MoCA)评分均下降, 研究组 MoCA 评分高于对照组, 差异有统计学意义。研究组麻醉时间、意识恢复时间均短于对照组, 差异有统计学意义。异丙酚联合艾司氯胺酮麻醉诱导具有良好的安全性和可靠性, 可改善血流动力学及手术应激和炎症反应, 缩短麻醉时间, 促进术后认知功能恢复, 不良反应相对较轻。一篇艾司氯胺酮联合咪达唑仑老年下肢骨折手术患者的研究中, 结果发现艾司氯胺酮联合咪达唑仑疗效较好, 对患者血流动力学影响比较小, 有利于改善认知功能, 镇静效果理想, 不良反应少, 安全性高[28]。研究发现术中应用小剂量艾司氯胺酮可以显著提高良性骨肿瘤患者术后早期镇痛和镇静效果, 减轻患者术后短期内认知功能损伤[29], 但本研究纳入样本量相对较小, 尚需增加样本量深入研究, 以提供更可靠的参考价值。

4. 总结

目前这些研究结果让我们对氯胺酮及艾司氯胺酮的作用有了进一步认识, 发现其不仅具有镇痛、抗炎、抗抑郁作用, 同时对器官损害及神经保护可能具有一定的保护作用。关于氯胺酮以及其异构体艾司氯胺酮在神经保护作用 and 围手术期神经认知功能方面的作用仍存在很多争议, 且关于这方面的研究也较少报道, 还需要大量样本高质量更加完善及更多设计的随机对照试验来探究氯胺酮及艾司氯胺酮对围手术期神经认知功能的影响。氯胺酮及艾司氯胺酮的神经毒性和神经保护作用尚需进一步的研究, 尤其神经保护作用的机制仍待进一步的探究。并且氯胺酮等给药途径、给药剂量、给药方式及频率对 PND 是否有影响也值得进一步的探索。所有研究均存在局限性。

参考文献

- [1] Evered, L., Silbert, B., Knopman D.S., *et al.* (2018) Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change As-

- sociated with Anaesthesia and Surgery 2018. *British Journal of Anaesthesia*, **121**, 1005-1012. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.087>
- [2] Mahanna-Gabrielli, E., Schenning, K.J., Eriksson, L.I., *et al.* (2019) State of the Clinical Science of Perioperative Brain Health: Report from the American Society of Anesthesiologists Brain Health Initiative Summit 2018. *British Journal of Anaesthesia*, **123**, 464-478. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.004>
 - [3] Lin, X.Y., Chen, Y.R., Zhang, P., *et al.* (2020) The Potential Mechanism of Postoperative Cognitive Dysfunction in Older People. *Experimental Gerontology*, **130**, Article ID: 110791. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110791>
 - [4] 郑兰兰, 么佳鑫, 薛杭, 赵平. 氯胺酮神经保护作用的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2021(9): 955-960.
 - [5] Giuliano, K., Etchill, E., Velez Ana, K., *et al.* (2022) Ketamine Mitigates Neurobehavioral Deficits in a Canine Model of Hypothermic Circulatory Arrest. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. <https://doi.org/10.1053/j.semctvs.2021.12.004>
 - [6] Alqahtani, F., Assiri, M.A., Mohany, M., *et al.* (2020) Coadministration of Ketamine and Perampanel Improves Behavioral Function and Reduces Inflammation in Acute Traumatic Brain Injury Mouse Model. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 3193725. <https://doi.org/10.1155/2020/3193725>
 - [7] Yao, Y., Wang, X.S. and Gao, J. (2020) LncRNA KCNQ1OT1 Sponges miR-206 to Ameliorate Neural Injury Induced by Anesthesia via Up-Regulating BDNF. *Drug Design, Development and Therapy*, **14**, 4789-4800. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S256319>
 - [8] Wang, R.W., Zhang, Z.H., Kumar, M., *et al.* (2019) Neuroprotective Potential of Ketamine Prevents Developing Brain Structure Impairment and Alteration of Neurocognitive Function Induced via Isoflurane through the PI3K/AKT/GSK-3 β Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 501-512. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S188636>
 - [9] Sun, Y.-T., Hou, M., Zou, T., *et al.* (2016) Effect of Ketamine Anesthesia on Cognitive Function and Immune Function in Young Rats. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-grand)*, **62**, 63-66. <https://doi.org/10.14715/cmb/2017.63.3.12>
 - [10] Brown, B.P., Kang, S.C., Gawelek, K., *et al.* (2015) *In Vivo* and *In Vitro* Ketamine Exposure Exhibits a Dose-Dependent Induction of Activity-Dependent Neuroprotective Protein in Rat Neurons. *Neuroscience*, **290**, 31-40. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.12.076>
 - [11] Tizabi, Y. (2016) Duality of Antidepressants and Neuroprotectants. *Neurotoxicity Research*, **30**, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s12640-015-9577-1>
 - [12] 魏伟, 李传翔, 陈雁信, 等. 小剂量氯胺酮减轻老龄大鼠七氟醚麻醉后认知功能障碍的机制: GluR2/N-Cadherin 信号通路介导的内嗅皮质突触可塑性[J]. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(12): 1433-1436. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2019.12.007>
 - [13] Bell, J.D. (2017) In Vogue: Ketamine for Neuroprotection in Acute Neurologic Injury. *Anesthesia & Analgesia*, **124**, 1237-1243. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001856>
 - [14] Tan, S.J., Wang, Y., Chen, K., *et al.* (2017) Ketamine Alleviates Depressive-Like Behaviors via Down-Regulating Inflammatory Cytokines Induced by Chronic Restraint Stress in Mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **40**, 1260-1267. <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-00131>
 - [15] Zhou, X.H., Lv, X., Zhang, L., *et al.* (2020) Ketamine Promotes the Neural Differentiation of Mouse Embryonic Stem Cells by Activating mTOR. *Molecular Medicine Reports*, **21**, 2443-2451. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11043>
 - [16] Hudetz, J.A., Iqbal, Z., Gandhi, S.D., *et al.* (2009) Ketamine Attenuates Post-Operative Cognitive Dysfunction after Cardiac Surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **53**, 864-872. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2009.01978.x>
 - [17] Hudetz, J.A., Patterson, K.M., Iqbal, Z., *et al.* (2009) Ketamine Attenuates Delirium after Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **23**, 651-657. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2008.12.021>
 - [18] Hovaguimian, F., Tschopp, C., Beck-Schimmer, B., *et al.* (2018) Intraoperative Ketamine Administration to Prevent Delirium or Postoperative Cognitive Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **62**, 1182-1193. <https://doi.org/10.1111/aas.13168>
 - [19] Araújo-de-Freitas, L., Santos-Lima, C., Mendonça-Filho, E., *et al.* (2021) Neurocognitive Aspects of Ketamine and Esketamine on Subjects with Treatment-Resistant Depression: A Comparative, Randomized and Double-Blind Study. *Psychiatry Research*, **303**, Article ID: 114058. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114058>
 - [20] Rascón-Martínez, D.M., Fresán-Orellana, A., Ocharán-Hernández, M.E., *et al.* (2016) The Effects of Ketamine on Cognitive Function in Elderly Patients Undergoing Ophthalmic Surgery: A Pilot Study. *Anesthesia & Analgesia*, **122**, 969-975. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001153>
 - [21] 朱茗, 李元海, 万宗明, 等. 小剂量利多卡因复合氯胺酮对老年胃肠道肿瘤患者术后早期认知功能的影响[J]. 南

方医科大学学报, 2015(7): 1076-1079.

- [22] Avidan, M.S., Maybrier, H.R., Abdallah, A.B., *et al.* (2017) Intraoperative Ketamine for Prevention of Postoperative Delirium or Pain after Major Surgery in Older Adults: An International, Multicentre, Double-Blind, Randomised Clinical Trial. *The Lancet*, **390**, 267-275.
- [23] Proescholdt, M., Heimann, A. and Kempfski, O. (2001) Neuroprotection of S(+) Ketamine Isomer in Global Forebrain Ischemia. *Brain Research*, **904**, 245-251. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)02465-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02465-9)
- [24] Engelhard, K., *et al.* (2003) The Effect of the Alpha 2-Agonist Dexmedetomidine and the N-Methyl-D-Aspartate Antagonist S(+)-Ketamine on the Expression of Apoptosis-Regulating Proteins after Incomplete Cerebral Ischemia and Reperfusion in Rats. *Anesthesia and Analgesia*, **96**, 524-531. <https://doi.org/10.1097/00000539-200302000-00041>
- [25] 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]: [博士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [26] Wang, J. and Pu, M.T. (2021) Effects of Esketamine Combined with Ultrasound-Guided Nerve Block on Cognitive Function in Children with Lower Extremity Fractures. *American Journal of Translational Research*, **13**, 7976-7982.
- [27] Tu, W.C., Yuan, H.B., Zhang, S.J., *et al.* (2021) Influence of Anesthetic Induction of Propofol Combined with Esketamine on Perioperative Stress and Inflammatory Responses and Postoperative Cognition of Elderly Surgical Patients. *American Journal of Translational Research*, **13**, 1701-1709.
- [28] 区锦辉, 钟爱群, 关志荣, 陈炎恒, 梁凌. 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.
- [29] 陆化梅, 于国军, 郭永娟, 岳辰. 艾司氯胺酮对良性骨肿瘤患者术后早期疼痛和认知功能的影响[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(6): 516-519.