

· 临床研究 ·

膝关节置换术艾司氯胺酮对止血带损伤的影响[△]

沈俊, 朱光亮, 方培培, 李晓明*

(皖西卫生职业学院附属医院麻醉科, 安徽六安 237000)

摘要: [目的] 探讨膝关节置换术应用艾司氯胺酮对止血带损伤的影响。[方法] 106 例全身麻醉下行膝关节置换术患者纳入研究。随机分为两组, 53 例应用艾司氯胺酮 (用药组), 53 例常规全麻 (未用药组)。比较两组临床与检验资料。[结果] 两组患者均顺利完成手术。用药组止血带 60 min [(109.7±8.3) mmHg vs (115.7±9.5) mmHg, $P<0.001$] 和松止血带 10 min 的平均动脉压 (mean artery pressure, MAP) [(102.6±7.4) mmHg vs (99.3±6.9) mmHg, $P=0.019$] 均显著低于未用药组。相应时间点, 用药组 NRS 评分均显著低于未用药组 ($P<0.05$)。术后 7 d 用药组股部周径显著大于未用药组 [(42.7±5.4) cm vs (40.4±5.1) cm, $P=0.026$], 两组恶心呕吐、躁动发生率的差异无统计学意义 ($P>0.05$), 用药组术后谵妄发生率显著低于未用药组 (1.9% vs 15.1%, $P=0.031$)。检验方面, 充气前, 两组 IL-6、LA、MDA 水平的差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 松止血 10 min 用药组 IL-6 [(407.3±26.7) pg/ml vs (432.5±28.7) pg/ml, $P<0.001$]、LA [(0.8±0.2) mmol/L vs (1.0±0.2) mmol/L, $P<0.001$]、MDA [(4.4±0.6) μmol/L vs (4.8±0.6) μmol/L, $P<0.001$] 显著低于未用药组。[结论] 膝关节置换术应用艾司氯胺酮具有抑制止血带高血压, 减轻止血带疼痛, 预防股四头肌萎缩的作用。

关键词: 膝关节置换, 艾司氯胺酮, 止血带, 损伤

中图分类号: R687.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 02-0186-04

Effect of esketamine on tourniquet injury in knee arthroplasty // SHEN Jun, ZHU Guang-liang, FANG Pei-pei, LI Xiao-ming.
Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital, West Anhui Health Vocational College, Lu'an 237000, China

Abstract: [Objective] To investigate the effect of esketamine on tourniquet injury in knee arthroplasty. [Methods] A total of 106 patients who were undergoing knee arthroplasty under general anesthesia were included in the study. They were randomly divided into two groups, 53 patients received esketamine (the drug group), while other 53 patients not received esketamine (the non-drug group). The clinical and laboratory data of the two groups were compared. [Results] All patients in both groups were successfully operated on. The drug group had significantly lower mean artery pressure (MAP) than the non-drug group 60 min after tourniquet applied [(109.7±8.3) mmHg vs (115.7±9.5) mmHg, $P<0.001$] and 10 min after tourniquet released [(102.6±7.4) mmHg vs (99.3±6.9) mmHg, $P=0.019$]. At the corresponding time points, the drug group got significantly lower NRS score for pain than the non-drug group ($P<0.05$). In addition, the drug group was measured significantly greater femoral circumference than the non-drug group 7 days after operation [(42.7±5.4) cm vs (40.4±5.1) cm, $P=0.026$]. Regardless of insignificant difference in the incidence of nausea, vomiting and agitation between the two groups ($P>0.05$), the drug group had significantly lower incidence of postoperative delirium than the non-drug group (1.9% vs 15.1%, $P=0.031$). In terms of laboratory test, although there were no statistically significant differences in IL-6, LA and MDA levels between the two groups before operation ($P>0.05$), the drug group was tested significantly lower IL-6 [(407.3±26.7) pg/ml vs (432.5±28.7) pg/ml, $P<0.001$], LA [(0.8±0.2) mmol/L vs (1.0±0.2) mmol/L, $P<0.001$], and MDA [(4.4±0.6) μmol/L vs (4.8±0.6) μmol/L, $P<0.001$] than the non-drug group 10 min after tourniquet released. [Conclusion] Esketamine does inhibit tourniquet hypertension, relieve tourniquet pain and prevent quadriceps atrophy in knee arthroplasty in this study.

Key words: knee arthroplasty, esketamine, tourniquet, injury

膝关节置换术是改善晚期膝关节骨性关节炎患者活动能力和生活质量的外科治疗方法^[1]。止血带能够

减少膝关节置换术的出血量和手术时间^[2], 但可导致止血带高血压、止血带相关性疼痛^[3]、骨骼肌萎缩等

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2024.02.17

△基金项目:安徽省教育厅高校自然科学基金项目(编号:KJ2021A1368)

作者简介:沈俊,副主任医师,研究方向:骨科麻醉与应激,(电话)18256450595,(电子信箱)35187540@qq.com

*通信作者:李晓明,(电话)15055233399,(电子信箱)15055233399@163.com

损伤^[4]。预防止血带损伤,对于术中生命体征稳定以及术后快速康复具有重要意义。氯胺酮具有减轻膝关节置换术中止血带所致的止血带损伤作用^[5],艾司氯胺酮作为氯胺酮的右旋体,药理作用与氯胺酮相同,主要作用机制是拮抗N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体,具有更强大的镇痛、镇静等作用,精神副反应明显减少。本研究探讨膝关节置换术中应用艾司氯胺酮是否具有预防止血带损伤作用,为临床提供参考。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择2021年1月—2023年1月拟在全麻下行膝关节置换手术患者106例,所有患者均具有膝关节置换术的手术适应证,均无合并精神分裂症、肝肾功能严重损害、严重高血压病。根据随机数字表法,将患者分为两组:用药组53例和未用药组53例。两组患者术前一般资料见表1。两组性别、年龄、BMI、ASA分级以及手术类型的差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究设计为前瞻性随机双盲对照研究,研究方案获得本院伦理委员会通过,均已获得患者或患者家属知情同意。

1.2 麻醉与用药方法

用药组:常规全麻,诱导后静脉注射艾司氯胺酮0.3 mg/kg(生理盐水稀释至10 ml),同时术中持续静脉泵注艾司氯胺酮每小时0.1 mg/kg(设置泵注速率为20 ml/h)直至手术结束。术中吸入七氟烷、静脉泵注瑞芬太尼、间断推注肌肉松弛剂维持麻醉,保持脑电双频指数为45~60。术后镇痛方案:舒芬太尼1.5 μ g/kg+艾司氯胺酮1 mg/kg+地塞米松10 mg,用生理盐水稀释至100 ml,负荷量均为5 ml,持续剂量2 ml/h,自控剂量2 ml,锁定时间30 min。

未用药组:常规全麻,诱导后静脉注射生理盐水10 ml,同时术中持续静脉泵注0.9%氯化钠注射液20 ml/h直至手术结束。术中维持用药同用药组。术后镇痛方案:舒芬太尼2 μ g/kg+地塞米松10 mg,用生理盐水稀释至100 ml,镇痛方法同用药组。

1.3 评价指标

临床指标:记录止血带充气前、止血带60 min、松止血带10 min的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR);记录术后12 h、48 h、术后7 d止血带绑扎部位的疼痛数字评分(numerical rating scale, NRS)以及患肢股部周径;记录

不良反应(恶心呕吐、谵妄、躁动)的发生率。检验指标:记录 T_1 、 T_3 时血清白介素-6(interleukin-6, IL-6)、乳酸(lactate, LA)、丙二醛(Malondialdehyde, MDA)的水平。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件分析数据,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,资料呈正态分布时,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内时间点比较采用单因素方差分析;资料呈非正态分布时,采用秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。等级资料两组比较采用Mann-whitney U 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

两组患者均顺利完成手术,临床资料比较见表1,两组间止血带时间、麻醉时间的差异无统计学意义($P>0.05$)。与充气前相比,两组应用止血带60 min时MAP、HR显著升高($P<0.05$),两组松止血带10 min MAP、HR均显著降低($P<0.05$)。两组术后12 h、48 h、术后7 d NRS评分无显著变化($P>0.05$)。用药组术后12 h、48 h、术后7 d股部周径无显著变化($P>0.05$),未用药组术后7 d股部周径较术后12 h显著下降($P<0.05$)。两组充气前MAP、HR的差异无统计学意义($P>0.05$),应用止血带60 min时未用药组MAP、HR水平显著高于用药组($P<0.05$),松止血带10 min,用药组的MAP水平显著高于未用药组($P<0.05$),HR水平显著低于未用药组($P<0.05$)。相应时间点,未用药组NRS评分显著高于用药组($P<0.05$)。术后12、48 h两组股部周径的差异无统计学意义($P>0.05$),术后7 d未用药组股部周径显著小于用药组($P<0.05$)。两组恶心呕吐、躁动发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),用药组术后谵妄发生率显著低于未用药组($P<0.05$)。

2.2 检验结果

两组患者检验结果见表2。与充气前相比,松止血10 min,两组IL-6、LA、MDA水平均显著升高($P<0.05$),充气前,两组上述指标的差异均无统计学意义($P>0.05$),松止血10 min未用药组上述指标显著高于用药组($P<0.05$)。

3 讨论

止血带损伤对膝关节置换手术患者的影响不可忽

视, 本研究表明术中应用艾司氯胺酮血压与心率更加稳定, 可能与艾司氯胺酮抑制止血带压迫导致的交感神经兴奋性增高和止血带疼痛有关^[6]。本研究发现艾司氯胺酮具有减轻“止血带休克”作用, 与艾司氯胺酮抑制缺血再灌注损伤时扩血管物质的生成有关^[7]。艾司氯胺酮能够抑制阿片类药物导致的 NMDA 受体上调, 减少术后痛觉过敏发生^[8], 同时艾司氯胺酮的镇痛更加全面, 能够与单胺类受体、阿片类受体、类胆碱能受体相结合, 镇痛效应更加完善^[9]。本研究表明艾司氯胺酮具有抑制骨骼肌缺血再灌注损伤导致的肌肉萎缩作用, 良好的术后股四头肌功能也是患者功能锻炼的重要基础。

表 1 两组患者临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

指标	用药组 (n=53)	未用药组 (n=53)	P 值
性别 (例, 女/男)	31/22	33/20	0.691
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	65.8 \pm 7.4	66.3 \pm 7.8	0.736
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.9 \pm 3.9	23.3 \pm 3.6	0.565
ASA 分级 (例, II/III)	42/11	40/13	0.643
手术类型 (例, 全膝关节置换/单髁置换)	44/9	43/10	0.800
止血带时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	83.6 \pm 9.3	82.2 \pm 9.7	0.450
麻醉时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	85.9 \pm 9.8	84.7 \pm 9.5	0.524
MAP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)			
充气前	106.3 \pm 7.8	105.8 \pm 7.7	0.740
止血带 60 min	109.7 \pm 8.3	115.7 \pm 9.5	<0.001
松止血带 10 min	102.6 \pm 7.4	99.3 \pm 6.9	0.019
P 值	<0.001	<0.001	
HR (次/min, $\bar{x} \pm s$)			
充气前	67.2 \pm 10.6	68.6 \pm 11.2	0.510
止血带 60 min	71.4 \pm 7.6	75.6 \pm 12.1	0.035
松止血带 10 min	75.2 \pm 9.4	79.7 \pm 9.8	0.017
P 值	<0.001	<0.001	
NRS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)			
术后 12 h	2.1 \pm 0.7	2.4 \pm 0.8	0.042
术后 48 h	1.9 \pm 0.7	2.3 \pm 0.8	0.007
术后 7 d	1.9 \pm 0.6	2.2 \pm 0.8	0.031
P 值	0.503	0.672	
股部周径 (cm, $\bar{x} \pm s$)			
术后 12 h	43.8 \pm 5.7	43.4 \pm 5.6	0.716
术后 48 h	43.1 \pm 5.6	41.2 \pm 5.2	0.073
术后 7 d	42.7 \pm 5.4	40.4 \pm 5.1	0.026
P 值	0.585	0.015	
术后不良反应			
恶心呕吐 [例 (%)]	6 (11.3)	7 (13.2)	0.767
谵妄 [例 (%)]	1 (1.9)	8 (15.1)	0.031
躁动 [例 (%)]	2 (3.8)	1 (1.9)	>0.999

表 2 两组患者检验结果 ($\bar{x} \pm s$) 比较

Table 2 Comparison of experiment results between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	用药组 (n=53)	未用药组 (n=53)	P 值
IL-6 (pg/ml)			
充气前	395.1 \pm 25.6	393.6 \pm 21.2	0.743
松止血带 10 min	407.3 \pm 26.7	432.5 \pm 28.7	<0.001
P 值	0.019	<0.001	
LA (mmol/L)			
充气前	0.7 \pm 0.2	0.7 \pm 0.1	>0.999
松止血带 10 min	0.8 \pm 0.2	1.0 \pm 0.2	<0.001
P 值	<0.001	<0.001	
MDA (μ mol/L)			
充气前	4.1 \pm 0.5	4.0 \pm 0.5	0.306
松止血带 10 min	4.4 \pm 0.6	4.8 \pm 0.6	<0.001
P 值	0.019	<0.001	

研究发现, 骨骼肌缺血再灌注后炎症因子的水平明显升高^[10], 炎症因子的过度释放是止血带损伤的机制之一, 故本研究对患者炎症因子的表达进行了分析。本研究结果表明, 应用艾司氯胺酮具有减少血清 IL-6、LA、MDA 表达的作用, 说明其具有抑制止血带导致的骨骼肌缺血再灌注损伤引起的炎症反应与脂质过氧化反应。艾司氯胺酮减少 IL-6 表达的机制可能与封闭免疫细胞的非常规受体来达到免疫抑制^[11]、抑制核转录因子 κ B 信号通路有关^[12]。LA 是缺血再灌注损伤早期灵敏指标, 艾司氯胺酮与氯胺酮一样, 具有减轻骨骼肌缺血再灌注损伤导致的乳酸升高作用^[5]。艾司氯胺酮通过调控 miR-148a-3p/KLF4 通路, 抑制氧化应激反应和炎症反应, 降低 MDA 水平^[13]。其抑制止血带导致的缺血再灌注损伤, 可能与抑制炎症反应与脂质过氧化反应有关。本研究表明, 应用艾司氯胺酮未见不良反应增加, 同时可降低术后谵妄的发生。

综上所述, 膝关节置换术应用艾司氯胺酮具有抑制止血带高血压, 减轻止血带疼痛, 预防股四头肌萎缩的作用。本研究具有一定的局限性: (1) 未对住院时间进行统计, 也未进行术后随访, 对膝关节置换术患者远期影响仍不清楚; (2) 样本量较小, 为单中心研究, 可能存在一定的偏倚, 后续应开展多中心、大样本研究进一步探索艾司氯胺酮对止血带损伤的影响。

参考文献

- [1] 潘咏薇, 秦德春, 陈秀丽, 等. 全膝关节置换一体化加速康复的

- 短期研究 [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30 (24) : 2297-2299. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.24.20.
- Pan YW, Qin DC, Chen XL, et al. A short-term study of integrated enhanced recovery after surgery in total knee arthroplasty [J]. Orthopedic Journal of China, 2022, 30 (24) : 2297-2299. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.24.20.
- [2] 钟齐刚, 冯茹, 叶厚龙, 等. 是否使用止血带全膝置换术的中期随访比较 [J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29 (23) : 2113-2117. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.23.01.
- Zhong QG, Feng R, Ye HL, et al. Mid-term follow-up comparison of total knee arthroplasty with or without tourniquet [J]. Orthopedic Journal of China, 2021, 29 (23) : 2113-2117. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.23.01.
- [3] 王明洁, 王秀丽. 止血带不良反应的研究进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2018, 39 (6) : 558-562, 567. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2018.06.009.
- Wang MJ, Wang XL. Research progress of adverse reaction of tourniquet [J]. International Journal of Anesthesiology Research, 2018, 39 (6) : 558-562, 567. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2018.06.009.
- [4] Tsukada Y, Matsuse H, Shinozaki N, et al. Combined application of electrically stimulated antagonist muscle contraction and volitional muscle contraction prevents muscle strength weakness and promotes physical function recovery after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial [J]. Kurume Med J, 2020, 65 (4) : 145-154. DOI: 10.2739/ikummedj.MS654007.
- [5] 樊飞, 雷碧波. 氯胺酮和利多卡因对膝关节置换术患者止血带所致缺血再灌注损伤后自由基生成的影响 [J]. 天津医药, 2022, 50 (2) : 181-185.
- Fan F, Lei BB. Effects of ketamine and lidocaine on free radical production after tourniquet-induced ischemiareperfusion injury in patients undergoing knee arthroplasty [J]. Medical Journal, 2022, 50 (2) : 181-185.
- [6] Ongaya J, Mung'ayi V, Sharif T, et al. A randomized controlled trial to assess the effect of a ketamine infusion on tourniquet hypertension during general anaesthesia in patients undergoing upper and lower limb surgery [J]. Afr Health Sci, 2017, 17 (1) : 122-132. DOI: 10.4314/AHS.V17I1.16.
- [7] 黎逢球, 李端非. 艾司氯胺酮对大鼠气腹肠缺血再灌注损伤的作用及机制 [J]. 微循环学杂志, 2023, 33 (1) : 1-7. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1740.2023.01.001.
- Li FQ, Li DF. Effect and mechanism of esketamine on pneumoperitoneum intestinal ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Chinese Journal of Microcirculation, 2023, 33 (1) : 1-7. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1740.2023.01.001.
- [8] 田彩, 齐忠志. 膝关节置换术中对老年患者应用亚麻醉剂量艾司氯胺酮的临床效果观察 [J]. 大医生, 2022, 7 (22) : 20-22. DOI: 10.19604/j.cnki.dys.2022.22.042.
- Tian C, Qi ZZ. Application of linen drunk dose of esketamine in elderly patients during knee replacement surgery [J]. Clinical Research, 2022, 7 (22) : 20-22. DOI: 10.19604/j.cnki.dys.2022.22.042.
- [9] Kreutzweiser D, Tawfic QA. Expanding role of NMDA receptor antagonists in the management of pain [J]. CNS Drugs, 2019, 33 (4) : 347-374. DOI: 10.1007/s40263-019-00618-2.
- [10] 吴伟强, 李灵宝, 陈福扬, 等. 不同缺血预适应模式对大鼠骨骼肌缺血再灌注损伤的影响 [J]. 中华创伤杂志, 2022, 38 (7) : 638-645. DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20220330-00241.
- Wu WQ, Li LB, Chen FY, et al. Effect of different ischemia preconditioning modes on ischemia-reperfusion injury of skeletal muscle in rats [J]. Chinese Journal of Traumatology, 2022, 38 (7) : 638-645. DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20220330-00241.
- [11] 王璐, 李志勤, 张露, 等. 氯胺酮在免疫-抗炎调节中的作用与机制研究进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2021, 42 (4) : 440-443. DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20200312-00270.
- Wang L, Li ZQ, Zhang L, et al. Research progress on the role and mechanism of ketamine in immune and anti-inflammatory regulation [J]. International Journal of Anesthesiology Research, 2021, 42 (4) : 440-443. DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20200312-00270.
- [12] 袁凌跃, 翟冬煜. 氯胺酮减轻小鼠脑缺血再灌注损伤的炎症反应与 NF- κ B 信号通路相关性研究 [J]. 中国药师, 2020, 23 (4) : 614-619.
- Yuan LY, Zhai DY. Correlation between ketamine-attenuated inflammatory response and NF- κ B signaling pathway in cerebral ischemia-reperfusion injury in mice [J]. Chinese Pharmacist, 2020, 23 (4) : 614-619.
- [13] 徐乾, 梁威, 李鹏, 等. 艾司氯胺酮通过调控 miR-148a-3p/KLF4 通路减轻脊髓损伤大鼠的炎症反应 [J]. 临床麻醉学杂志, 2022, 38 (9) : 965-970. DOI: 10.12089/jca.2022.09.014.
- Xu Q, Liang W, Li P, et al. Esketamine alleviates inflammatory response in rats with spinal cord injury by regulating miR-148a3p/KLF4 pathway [J]. Journal of Clinical Anesthesiology, 2022, 38 (9) : 965-970. DOI: 10.12089/jca.2022.09.014.

(收稿:2023-03-13 修回:2023-09-15)

(同行评议专家: 张启栋, 姚卫东, 魏昕)

(本文编辑: 闫承杰)