

艾司氯胺酮对苏醒期躁动和谵妄影响的 meta 分析

刘姝然¹, 方芷萱², 盖凡铮³, 王娜⁴

1. 吉林大学白求恩第一医院, 吉林 长春 130103

2. 吉林大学白求恩第一医院, 吉林 长春 130103

3. 河北省承德县中医院, 河北 承德 067400

4. 吉林大学白求恩第一医院, 吉林 长春 130103

摘要 : 目的 对艾司氯胺酮对苏醒期躁动和谵妄影响进行 meta 分析。方 法 检索英文数据库 2023 年 11 月 14 日前发表的关于艾司氯胺酮应用和苏醒期躁动和谵妄关系的文献, 计算效应指标 OR 值和 95%CI。用漏斗图和 egger 法评估发表偏倚。用 TSA9.0 进行试验序贯分析。结 果 META 分析结果显示接受艾司氯胺酮的患者术后躁动的发生率显著降低 (OR = 0.2, 95%CI [0.11; 0.37], I2 = 0%) 术后谵妄的发生率显著降低 (OR = 0.32, 95% CI [0.71; 0.60], I2 = 0%)。且试验序贯分析进一步肯定了 meta 分析的结果。结论无论剂量、使用的给药模式或手术类型如何, 围术期输注艾司氯胺酮可以降低术后躁动和谵妄的发生率。

关 键 词 : 艾司氯胺酮; 术后躁动; 术后谵妄; Meta; 试验序贯分析

Effectiveness Of Perioperative Esketamine To Pervent Agitation And Delirium After Surgery: a Systematic Review And Meta-Analysis Of Randomised Controlled Trials

Liu Shuran¹, Fang Zhixuan², Gai Fanzheng³, Wang Na⁴

1. Norman Bethune First Hospital of Jilin University, Changchun , Jilin 130103

2. Norman Bethune First Hospital of Jilin University, Changchun , Jilin , 130103

3. Chengde County Traditional Chinese Medicine Hospital, Chengde , Hebei 067400,

4. Jilin University Norman Bethune First Hospital, Changchun , Jilin 130103

Abstract : Objective To conduct a meta-analysis on the effects of esketamine on agitation and delirium during the recovery period. Methods A search was conducted in English databases for literature published before November 14th, 2023, exploring the relationship between the administration of esketamine and agitation and delirium during recovery. The effect indicator OR value and 95%CI were calculated. Funnel plot and Egger' s test were used to assess publication bias. Trial Sequential Analysis (TSA) 9.0 was employed for sequential analysis. Results The meta-analysis results revealed a significant reduction in the incidence of postoperative agitation among patients receiving esketamine (OR = 0.2, 95%CI [0.11; 0.37], I2 = 0%) and a significant decrease in the occurrence of delirium (OR = 0.32, 95% CI [0.71; 0.60], I2 = 0%). Furthermore, Trial Sequential Analysis corroborated the findings of the meta-analysis. Conclusion Regardless of the dosage, administration mode, or surgical type, perioperative infusion of esketamine can reduce the incidence of postoperative agitation and delirium.

Keywords : esketamine; postoperative agitation ; postoperative delirium; Meta; trial sequential analysis

一、引言

术后躁动和谵妄是外科手术后的常见并发症, 其发生率远高于心肌梗死和呼吸衰竭等严重术后并发症^[1]。术后躁动是全麻手术后的并发症, 成人中的发病率为 20%^[2], 在儿童中甚至高达

80%^[3]。术后谵妄在全部人群中的发病率为 23%, 在高危群体中的发生率可高达 50%–70%^[4]。术后谵妄^[5]可在术后数小时至数日内发生, 可持续超过一个星期, 与死亡、严重并发症、住院时间延长以及治疗费用的增加有关。术后躁动对麻醉苏醒期的患者具有潜在的危害性, 术后躁动会增加护理、术后管理的难度从而导致

第一作者简介: 刘姝然, (1998–11), 女, 河北省石家庄市, 汉族, 研究生, 研究方向: 麻醉学

第二作者简介: 方芷萱 (2000–07), 女, 湖北省天门市, 汉族, 研究生, 研究方向: 耳鼻咽喉头颈外科学

第三作者简介: 盖凡铮 (1999–03), 女, 河北省承德市承德县, 满族, 本科, 住院医师, 研究方向: 麻醉学

通讯作者简介: 王娜, (1975–03), 女, 吉林省长春市, 汉族, 博士, 教授主任医师, 研究方向: 麻醉学

手术效果不佳、延迟恢复。值得注意的是，术后躁动在幼儿、学龄前儿童和学龄儿童中是一项常见事件，目前有研究表明麻醉前镇静可在一定程度上降低术后躁动发生的风险^[6]。虽然既往研究表明一些常用的镇静或镇痛类药物如异丙酚、苯二氮卓类药物、 $\alpha 2$ 激动剂和阿片类药物对儿童术后躁动有不同程度的预防作用。但是这些药物可能导致呼吸抑制，麻醉苏醒延迟等不良反应^[7]。

艾司氯胺酮 (esketamine) 是氯胺酮的一种改进药物，该药物具有镇静、镇痛和抗抑郁的作用，已被广泛应用于临床工作中。艾司氯胺酮作为解离麻醉剂具有神经保护作用，一些间接证据表明艾司氯胺酮可发挥神经保护作用，进而改善抑郁症患者的认知障碍并治疗难治性抑郁。^{[8] [9][10]}

近年来关于艾司氯胺酮对术后躁动或谵妄的影响相关的结果是尚未统一的。本荟萃分析旨在评估围术期应用艾司氯胺酮与安慰剂或非干预相比对术后躁动和谵妄的发生率的影响。

资料与方法

(一) 文献检索与数据提取

本系统评价和荟萃分析遵循了系统评价和荟萃分析的首选报告项目 (PRISMA 2020) [PMID: 33782057] 的建议。本研究方案已提交给 PROSPERO (CRD42023477126) 登记注册。

在 PubMed、Web of Science、Cochrane Library 和 EMBASE 数据库中检索，2023 年 11 月 14 日前发表的研究成果。检索词包括“艾司氯胺酮” (esketamine) “躁动” (agitation) 和“谵妄” (delirium)。

纳入标准：围术期应用艾司氯胺酮的病例对照研究。麻醉方法为全身麻醉。结果报告中涵盖了术后躁动或谵妄。这项研究没有限制患者的年龄。仅纳入以英文发表的研究。排除了动物研究、已发表的摘要、会议论文、信函、病例报告、系统综述、荟萃分析、不充分的结果报告、不正确的对照或干预措施、撤稿和关注甦管麻醉的研究。

提取数据包括：第一作者、发表年份、国家、研究类型和研究对象的来源、研究人群、基线患者特征 (年龄、性别、受试者的 ASA 分类)、患者人数、手术类型、干预方式 (艾氯胺酮的剂量及与其他药物的联合使用)、手术麻醉期间艾司氯胺酮以外的全身麻醉药物的使用、术后躁动和 / 或谵妄的发生率或发生例数。

(二) 统计学分析

采用 R 软件的 meta 包进行统计分析。谵妄和躁动被视为二分类变量，OR 值和 95%CI 作为效应指标评估围术期应用艾司氯胺酮与术后躁动或谵妄发生率的关系。使用 I^2 统计量估计研究之间的异质性。通过漏斗图和 Egger 检验评估潜在的发表偏倚。对于所有分析，p 值小于 0.05 被认为具有统计学意义。为了帮助控制 1 型和 2 型统计误差，我们使用试验序贯分析软件 0.9.5.10 Beta 对两个结果进行试验序贯分析。

二、结果

(一) 文献选择与特征

文献检索最初检索出 1951 篇文章，通过筛选 13 篇文章被纳入

本荟萃分析。13 项随机对照试验共纳入 1428 例患者。在这些试验纳入的患者中，762 例接受艾司氯胺酮；666 例接受安慰剂。所有患者均行全身麻醉的择期手术。全部的研究均在麻醉结束前完成艾司氯胺酮或安慰剂的给药。

(二) 术后躁动发生率

6 项研究收集了关于术后躁动发生率的数据，在纳入荟萃分析 445 例患者中，253 例应用了艾司氯胺酮 (56.9%)。与对照组相比，接受艾司氯胺酮的患者显示术后躁动发生率显著降低 (OR = 0.2, 95%CI [0.11; 0.37], $I^2 = 0\%$)，显示为森林图 A。

(三) 术后谵妄的发生率

8 项研究收集了关于术后谵妄发生率的数据，在纳入荟萃分析 1002 例患者中，520 例接受艾司氯胺酮 (51.9%) 与对照组相比，接受艾司氯胺酮治疗的患者显示术后谵妄发生率显著降低 (OR = 0.32, 95% CI [0.71; 0.60], $I^2 = 0\%$)，显示为森林图 B。

(四) 偏倚风险

术后躁动的漏斗图呈不对称性。然而，Egger 检验未显示术后躁动的显著差异 (p-value = 0.3899)，表明发表偏倚的风险较低。术后谵妄的漏斗图呈对称性。同时，Egger 检验未显示术后谵妄的显著差异 (p-value = 0.2640)，表明发表偏倚的风险较低。

(五) 试验序贯分析

为了控制一类错误的风险，我们使用 O'Brien Fleming α -spending 函数调整了 Z 值的阈值，通过 Z 曲线跨越 α -spending 边界表示具有统计学意义。采用 β -spending 函数和无效边界控制 2 型误差；Z 曲线跨越无效边界表明艾氯胺酮与对照组之间无显著性差异。本研究发现，不同人群或手术类型术后躁动或谵妄的发生率^[11, 12]差异较大，本研究采用的发病率设为纳入研究的总发病率。本研究中，干预组术后躁动发生率为 9.88%，对照组为 23.43%。干预组术后谵妄发生率为 7.88%，对照组为 3.27%。图 A 显示，在研究术后躁动的试验序贯分析中，实现了 238 例患者的最佳信息量，Z 曲线穿过传统统计学显著性边界也穿过了试验序贯分析界值，表明进一步研究不太可能改变估计的效果。图 B 显示，在研究术后谵妄的试验序贯分析中，虽然尚未实现 778 例患者的最佳信息量，但是 Z 曲线穿过传统统计学显著性边界和 TSA 边界，表明累积的信息量未达到期望值，但不需要更多的试验，提前得到肯定的结论。

讨论

在本项荟萃分析中，围术期接受艾司氯胺酮治疗的患者，与接受安慰剂治疗的患者相比，术后谵妄和躁动发生率降低。既往研究表明，艾氯胺酮联合右美托咪定可减轻术后躁动，加速认知功能恢复，减少认知功能损害，值得临床考虑^[13]。此外，在短时间手术如胃镜检查中给予单剂量 0.5 mg/kg 的艾司氯胺酮也通常是安全且可耐受的^[14]。除此之外，还可以减少术中丙泊酚用

量^[15]。Xiaoci HUANG[16]等人发表的荟萃分析表明，艾氯胺酮联合异丙酚虽然有降低手术镇静镇痛过程中低血压和心动过缓发生率的优势，但可能增加恢复期躁动的风险（RR: 6.29, 95% CI: 1.15 to 34.32, P=0.03, I²=0%）。作者也提出关于术后躁动的结果应谨慎解释，艾司氯胺酮的增加恢复期躁动发生率的作用可能只是偶然发生的。我们的荟萃分析包括了与先前研究不同的13项研究，共1428例患者。除此之外，各年龄段患者信息丰富，其中4项研究涉及年轻患者（0–18岁），本荟萃分析纳入研究的患者年龄范围为33.86月至71.2岁，既给予了老年患者重视，也涵盖了年轻患者，这使得我们的研究结果对广泛的人群更具有普遍性。可以提高效应估计的精确度。这些研究的增加了分析的功效率。由于术后躁动和谵妄在不同外科手术类型或不同研究人群中的发病率不同，本文纳入的临床试验也可能存在手术类型和人群类型的局限性，基于TSA的把握度不足，无法做出结论性解释。目前大型的随机对照试验多集中于高风险患者，仍然有必要确定艾司氯胺酮是否对外科手术患者的术后谵妄和躁动具有任何保护作用。这种临床不确定性仍然存在，对于该药物的研究仍需不断优化。

在与这项研究相似的领域Jie Wang等人于2020年发表了一项研究，研究了静脉注射艾司氯胺酮对术后短期抑郁和疼痛的影响。该研究发现高剂量艾司氯胺酮组术后1天和3天血清BDNF(脑源性神经营养因子 Brain Derived Neurotrophic Factor) 和5-HT水平均显著升高。0.5 mg/kg和0.25 mg/kg 的艾司氯胺酮均能改善宫颈癌术后患者的短期抑郁和疼痛^[17]。一项发表于2024年^[15]荟萃分析表明艾司氯胺酮可有效降低剖宫产术后EPDS评分及产后抑郁症（PPD postpartum depression）发生率。艾司氯胺酮组抗抑郁效果优于对照组。与安慰剂组相比，即使在产后42天，艾氯胺酮组PPD的发生率仍显著低于对照组。艾氯胺酮对PPD的预防作用与给药方式和剂量无关。低剂量艾氯胺酮还可有效降低术后恶心呕吐的发生率。发表于2023年由Chen研究团队^[18]发表的Meta分析表明在非插管全身麻醉中，亚临床剂量艾氯胺酮与异丙酚联用确实减少了循环呼吸抑制、注射疼痛等不良反应，而艾氯胺酮自身副作用如神经精神反应的发生率没有增加，两者联用也没有引起新的更严重的不良反应的发生，两者联用安全有效。虽然大量的临床证据都可以证明艾司氯胺酮的应用可以在一定程度上减轻患者术后疼痛、改善术后短期内的睡眠情况，降低术后焦虑程度，预防产后抑郁。但是目前的研究对于艾司氯胺酮围术期应用的副作用如恶心呕吐神经精神反应仍具有争议。未来还需要更多的大样本、多中心、多人种、不同国家的研究来证实研究结果的可信性和有效性数据缺失是荟萃分析中常见的限制，可能会影响结果的有效性和普遍性。在我们的荟萃分析中，缺失的数据主要来自于没有明确报告术后躁动和谵妄的研究中。这妨碍了将其纳入当前的荟萃分析。未来的研究应致力于改善报告的情况，尽量减少数据的缺失以提高系统评价和荟萃分析的质量和可靠性。

在解释本荟萃分析的结果时，必须要考虑到相关潜在限制因

素。纳入的研究之间存在一定的临床差异：艾司氯胺酮用于手术麻醉可单独用药、辅助区域麻醉、复合全身麻醉。其应用方案的多样性导致了纳入的RCT中研究药物的剂量和给药途径不同，这可能会影响合并效应的可靠性。在一部分纳入RCT中，术后谵妄和躁动仅作为术后不良事件被报告，其评估方式和严重程度并未在原文中被提及，更多更详细的信息有待被报告。艾司氯胺酮的最佳剂量和量效关系有待进一步研究。

虽然目前艾司氯胺酮可应用于手术麻醉、诊疗性操作、院外急救和灾难医学、急症麻醉、创伤性急性疼痛治疗、术后镇痛、ICU镇静镇痛、治疗性用药^[19]。但是艾司氯胺酮对患者术后结局的影响存在潜在的限制因素，这让我们认识到了进一步研究的重要性。随后的研究可以探索可能影响艾司氯胺酮疗效的潜在因素包括人口统计学，患者术前基础情况如合并症、年龄^[20]、抑郁水平^[21]等围术期变量。这些信息很可能有助于探索可能从围术期应用艾司氯胺酮中获益的特定患者人群，为更有针对性的预防术后谵妄和躁动等不良事件打下基础。

总之，本荟萃分析支持围术期输注艾司氯胺酮可以降低术后躁动（OR = 0.2, 95%CI [0.11; 0.37], I² = 0%）和谵妄（OR = 0.32, 95% CI [0.71; 0.60], I² = 0%）的发生率。无论剂量、使用的给药模式或手术类型如何，均得出了这一结论。

森林图（A）术后躁动发生率中艾司氯胺酮的成对比较森林图。（B）术后谵妄发生率中艾司氯胺酮的成对比较森林图。

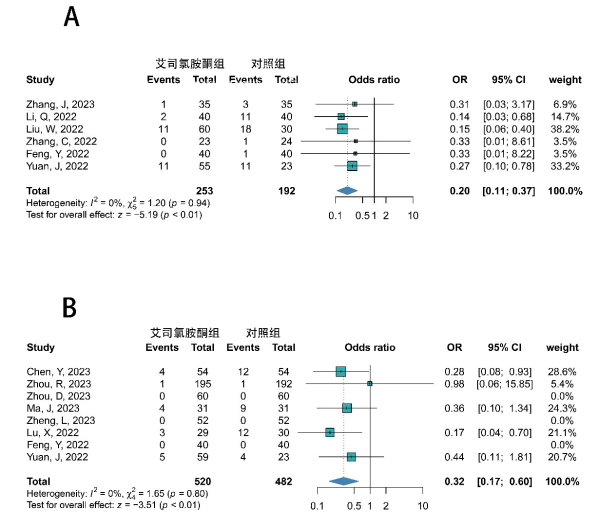
缩写词解释：CI: 置信区间（Confidence Interval），表示某个估计值的可信程度范围。OR: 比值比（Odds Ratio），用于量化两个分组中事件发生率的相对差异。

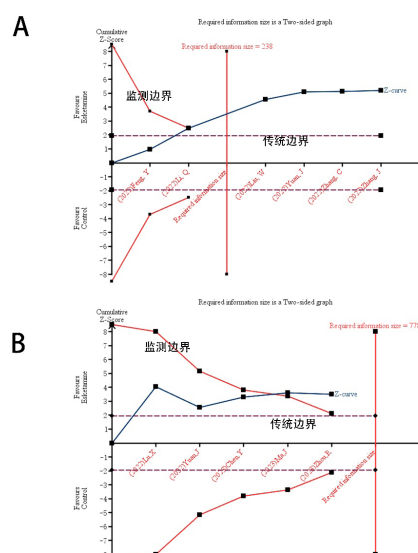
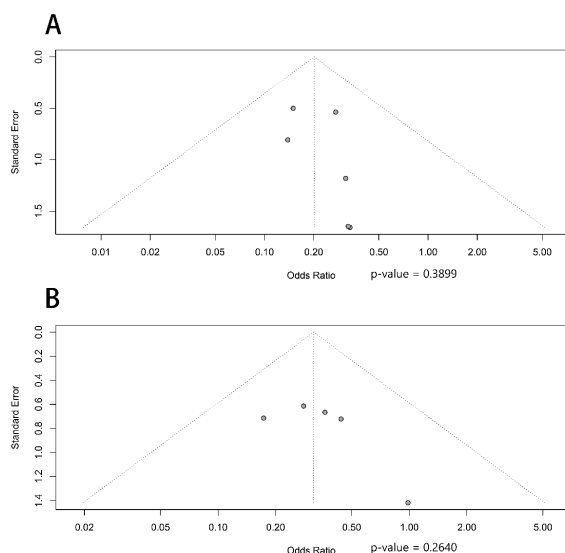
TSA曲线（A）术后躁动发生率的试验序贯分析结果。（B）术后谵妄发生率的试验序贯分析结果。

漏斗图：

（A）术后躁动研究的漏斗图：OR表示比值比；使用Egger检验（P = 0.3899）来评估发表偏倚。

（B）术后谵妄研究的漏斗图：OR表示比值比；使用Egger检验（P = 0.2640）来评估发表偏倚。





References

- [1]Constantinescu DS, Costello JP 2nd, Yakkanti RR, et al. Varying Complication Rates and Increased Costs in Technology-Assisted Total Hip Arthroplasty Versus Conventional Instrumentation in 1,372,300 Primary Total Hips. *J Arthroplasty*. 2023 : S0883-5403(23)01211-1 [pii].
- [2]Yu D, Chai W, Sun X, Yao L. Emergence agitation in adults: risk factors in 2,000 patients. *Can J Anaesth*. 2010. 57(9): 843-8.
- [3]Dahmani S, Stany I, Brasher C, et al. Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies. *Br J Anaesth*. 2010. 104(2): 216-23.
- [4]Jin Z, Hu J, Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *Br J Anaesth*. 2020. 125(4): 492-504.
- [5]Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth*. 2018. 121(5): 1005-1012.
- [6]Liu W, Sun R, Gao X, Wang S. Effects of preoperative nasal spray esketamine on separation anxiety and emergence agitation in pediatric strabismus surgery: A randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2022. 101(51): e32280.
- [7]He J, Zhang L, Tao T, et al. Nalbuphine reduces the incidence of emergence agitation in children undergoing Adenotonsillectomy: A prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *J Clin Anesth*. 2023. 85: 111044.
- [8]Himmelseher S, Pfenninger E, Kochs E, Auchter M. S(+)-ketamine up-regulates neuronal regeneration associated proteins following glutamate injury in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2000. 12(2): 84-94.
- [9]Höflich A, Kraus C, Pfeiffer RM, et al. Translating the immediate effects of S-Ketamine using hippocampal subfield analysis in healthy subjects-results of a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry*. 2021. 11(1): 200.
- [10]Nummela AJ, Laaksonen LT, Laitio TT, et al. Effects of dexmedetomidine, propofol, sevoflurane and S-ketamine on the human metabolome: A randomised trial using nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Eur J Anaesthesiol*. 2022. 39(6): 521-532.
- [11]杨杰文, 曹浩林. 不同麻醉方式在降低髋关节置换术患者苏醒期躁动发生率中的效果. *透析与人工器官*. 2023. 34(04): 65-68.
- [12]何焯. 非体外循环冠状动脉搭桥术后谵妄与糖化血红蛋白及术后血糖的相关性研究, 2022.
- [13]Hu F, Wang Q, Yang Y, Liu Y. The Impact of Esketamine Combined with Dexmedetomidine on Laparoscopic Gallbladder Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Altern Ther Health Med*. 2024. 30(2): 25-29.
- [14]Wang J, Huang J, Yang S, et al. Pharmacokinetics and Safety of Esketamine in Chinese Patients Undergoing Painless Gastroscopy in Comparison with Ketamine: A Randomized, Open-Label Clinical Study. *Drug Des Devel Ther*. 2019. 13: 4135-4144.
- [15]Wen Y, Mao M, Wang X, et al. Efficacy and safety of perioperative application of esketamine on postpartum depression: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Psychiatry Res*. 2024. 333: 115765.
- [16]Huang X, Lin F, Chen Q, Hu X. Safety and efficacy of the combination of esketamine and propofol in procedural sedation/analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol*. 2023. 89(7-8): 680-689.
- [17]Wang J, Wang Y, Xu X, Peng S, Xu F, Liu P. Use of Various Doses of S-Ketamine in Treatment of Depression and Pain in Cervical Carcinoma Patients with Mild/Moderate Depression After Laparoscopic Total Hysterectomy. *Med Sci Monit*. 2020. 26: e922028.
- [18]Chen H, Ding X, Xiang G, et al. Analysis of the efficacy of subclinical doses of esketamine in combination with propofol in non-intubated general anesthesia procedures - a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2023. 23(1): 245.
- [19]田春林, 涂青梅, 陈好亮, 田刚. 艾司氯胺酮的临床应用进展. *河北医药*. 2024. 46(08): 1234-1238.
- [20]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]. 2021.
- [21]杨春, 刘寒玉, 刘存明. 艾司氯胺酮的临床应用进展 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(4): 414-417.