



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.01.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.01.020

· 临床诊治经验与教训 ·

艾司氯胺酮对老年重症肺炎机械通气患者血流动力学及免疫炎症反应的影响

苗磊 廖静贤 杜志强 王言理

[摘要] **目的** 探讨艾司氯胺酮对老年重症肺炎机械通气患者血流动力学及免疫炎症反应的影响。**方法** 采用随机数字表法将有创机械通气的老年重症肺炎患者 143 例随机分为研究组(艾司氯胺酮联合瑞芬太尼, 71 例)和对照组(丙泊酚联合瑞芬太尼, 72 例), 比较两组患者的一般资料、临床资料、机械通气前后平均动脉压(MAP)、平均心率(HR)、中心静脉压(CVP)、炎症因子相关水平及治疗期间不良反应和临床指标。**结果** 对照组患者机械通气 24 h 后 MAP 及 HR 下降幅度均高于研究组; 研究组患者机械通气 24 h 后 MAP 及 HR、CD3⁺CD4⁺T 细胞和 Treg 数量均显著高于同期对照组, IL-6、IL-8 及 IL-1 β 水平均低于同期对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间研究组心动过缓、呼吸抑制患者比例及瑞芬太尼使用量均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 艾司氯胺酮对老年重症肺炎机械通气患者血流动力学影响小, 可降低炎症因子水平及减轻免疫抑制, 是老年患者镇痛镇静方案可选择的药物之一。

[关键词] 重症肺炎; 老年; 机械通气; 艾司氯胺酮; 免疫抑制; 血流动力学

[中图分类号] R563.1

[文献标识码] B

老年重症肺炎患者常因病程中存在严重缺氧而需要机械通气治疗, 恰当的镇痛镇静可缓解疼痛并增加老年重症肺炎患者对机械通气的耐受性^[1]。重症肺炎患者由于严重缺氧, 常表现为细胞介导的免疫功能抑制和炎症因子的大量表达^[2-3]。艾司氯胺酮为 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)拮抗剂, 具有镇痛镇静的作用^[4], 目前临床鲜少见关于艾司氯胺酮对炎症及免疫影响的相关研究。因此, 本研究旨在通过比较艾司氯胺酮联合瑞芬太尼及丙泊酚联合瑞芬太尼对老年重症肺炎机械通气患者血流动力学及免疫炎症反应的影响, 为临床镇痛镇静方案的选择提供参考。

对象与方法

1. 对象: 纳入 2022 年 7 月 ~ 2023 年 7 月于连云港市第二人民医院重症医学科住院的老年重症肺炎有创机械通气患者 143 例。纳入标准: (1) 符合 2019 年《美国感染病学会/美国胸科医师学会成人社区获得性肺炎的诊断和治疗指南》^[5] 中重症肺炎的诊断标准; (2) 年龄 ≥ 60 岁; (3) 机械通气时间 ≥ 48 h。排除标准: (1) 入院 24 h 内死亡或放弃治疗; (2) 使用肌松剂; (3) 持续昏迷; (4) 合并自身免疫性疾病或获得性免疫缺陷; (5) 血液系统恶性肿瘤; (6) 严重脏器功能不全或恶性肿瘤放疗化疗; (7) 气管切开。采用随机数字表法将 143 例患者分为研究

组(艾司氯胺酮联合瑞芬太尼, 71 例)和对照组(丙泊酚联合瑞芬太尼, 72 例)。本研究经连云港市第二人民医院医学伦理委员会审核批准(2022K009), 所有患者直系亲属均知情同意。

2. 方法

(1) 资料收集: 记录所有患者的一般资料及临床资料, 包括性别、死亡情况、年龄、入院 24 h 内急性生理学与慢性健康状况 (APACHE) II 评分及入院 24 h 内的氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、最高体温 (T_{max})、WBC 计数、PLT 计数、Hb、降钙素原 (PCT)、Alb 水平。记录患者机械通气前及机械通气 24 h 后平均动脉压 (MAP)、平均心率 (HR)、中心静脉压 (CVP)、CD3⁺CD4⁺T 细胞、CD3⁺CD8⁺T 细胞、调节性 T 细胞 (Treg)、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17A、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、IL-12、干扰素 (IFN)- γ 水平。

(2) 镇痛镇静方案: 所有患者均行经口气管插管机械通气后给予镇痛镇静治疗, 研究组先给予艾司氯胺酮负荷剂量 0.5 mg/kg, 后以 0.5 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ h⁻¹ 起持续静脉泵入; 对照组先给予丙泊酚负荷剂量 1 mg/kg, 后以 0.5 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ h⁻¹ 起持续静脉泵入; 两组患者均给予瑞芬太尼 0.05 μ g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ min⁻¹ 起持续静脉泵入。镇静目标为 Richmond 躁动-镇静评分 (RASS) 维持在 -2 ~ 1 分, 疼痛行为量表评分维持在 3 ~ 5 分^[6], 每日进行唤醒试验行拔管评估, 并记录镇痛镇静药物使用剂量。所有患者均随访 28 d, 记录治疗期间不良反应, 包括呼吸抑制 (呼吸频率 < 8 次/分, 呼气末二氧化碳分压 > 42 mmHg 或动脉血二氧化碳分压 > 45 mmHg)、心动过缓 (心率 < 60 次/分)、心动过速 (心率 ≥ 100 次/分)、高血压 (Bp $\geq 140/90$ mmHg)、低血压 (Bp $< 90/60$ mmHg)、反流 (胃内残留量 > 200 ml/24 h) 及谵妄。谵妄

基金项目: 中国初级保健基金会资助项目 (20230529LYG); 连云港市卫生科技项目 (QN202210)

作者单位: 222000 江苏连云港, 徐州医科大学连云港临床学院 连云港市第二人民医院重症医学科 (苗磊、杜志强), 老年医学科 (廖静贤); 徐州医科大学附属连云港医院急诊医学科 (王言理)

通讯作者: 王言理, E-mail: wylwj123456@163.com

评估采用 ICU 意识模糊评估法 (CAM—ICU)^[7]。记录患者 ICU 住院时间、机械通气时间及停药后唤醒时间。

3. 统计学处理:应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料及临床资料比较:两组男性及死亡患者比例、年龄、入院 24 h 内 APACHE II 评分、PaO₂/FiO₂、Tmax、WBC 计数、PLT 计数、Hb、PCT 及 Alb 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。其余指标两组间及组内比较差异均无统计学意义。见表 1。

2. 两组患者机械通气前后相关临床指标比较:研究组患者

机械通气 24 h 后 MAP 及 HR、CD3⁺CD4⁺T 细胞和 Treg 数量均显著高于同期对照组,IL-6、IL-8 及 IL-1 β 水平均低于同期对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。对照组患者机械通气 24 h 后 MAP [(10.04 $\pm$ 9.16) mmHg 比 (4.64 $\pm$ 4.31) mmHg] 及 HR [(21.67 $\pm$ 13.21) 次/分比 (14.20 $\pm$ 13.02) 次/分] 下降幅度均高于研究组 ($P < 0.05$)。

3. 两组患者治疗期间不良反应情况和临床指标比较:研究组心动过缓、呼吸抑制患者比例及瑞芬太尼使用量均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。其他指标两组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

讨 论

ICU 危重患者在接受机械通气等有创治疗后,免疫系统功能受到抑制,免疫细胞数量减少及功能抑制可导致器官功能障碍、机械通气时间延长、ICU 住院时间及医疗费用支出增加^[8]。

表 1 两组患者一般资料及临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男性[例,(%)]	死亡[例,(%)]	年龄(岁)	入院 24 h 内 APACHE II 评分(分)	PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg, $M(P_{25}, P_{75})$]
对照组	72	49(68.06)	24(33.33)	78.51 $\pm$ 7.07	27.10 $\pm$ 8.04	283.33(263.33,293.33)
研究组	71	41(57.75)	22(30.99)	80.35 $\pm$ 6.89	26.63 $\pm$ 7.85	286.66(266.66,306.66)
$\chi^2/Z/t$		1.629	0.090	-1.574	0.349	-0.714
P 值		0.228	0.858	0.118	0.728	0.413

组别	例数	Tmax(℃)	WBC 计数($\times 10^9/L$)	PLT 计数($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)	PCT[ng/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	Alb(g/L)
对照组	72	38.69 $\pm$ 0.72	11.18 $\pm$ 4.83	173.11 $\pm$ 76.33	103.53 $\pm$ 23.38	0.49(0.15,1.68)	29.67 $\pm$ 5.89
研究组	71	38.50 $\pm$ 0.78	11.98 $\pm$ 5.49	184.42 $\pm$ 85.49	102.61 $\pm$ 22.61	0.59(0.14,5.12)	28.17 $\pm$ 6.12
$\chi^2/Z/t$		1.493	-0.923	-0.835	0.240	0.428	1.497
P 值		0.138	0.357	0.405	0.811	0.669	0.137

表 2 两组患者机械通气前后相关临床指标比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

	组别	例数	MAP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	HR(次/min, $\bar{x} \pm s$)	CVP(cmH ₂ O, $\bar{x} \pm s$)	CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞(个/ μ l)	CD3 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞(个/ μ l)
对照组	通气前	72	90.64 $\pm$ 22.51	99.11 $\pm$ 28.26	10.92 $\pm$ 4.34	331.50(265.50,427.50)	263.00(219.00,324.50)
	通气 24 h 后	72	80.60 $\pm$ 11.48	77.44 $\pm$ 15.08	9.17 $\pm$ 3.49	266.00(177.00,351.00)	195.00(154.25,231.00)
研究组	通气前	71	91.15 $\pm$ 24.19	99.58 $\pm$ 28.75	10.38 $\pm$ 4.33	347.00(284.00,400.00)	258.00(189.00,316.00)
	通气 24 h 后	71	86.51 $\pm$ 7.22 ^a	85.38 $\pm$ 13.15 ^a	8.84 $\pm$ 3.40	288.00(225.00,387.00) ^a	211.00(154.00,265.00)

	组别	例数	IL-2(pg/ml)	IL-4(pg/ml)	IL-5(pg/ml)	IL-6(pg/ml)	IL-8(pg/ml)	IL-10(pg/ml)
对照组	通气前	72	2.17(1.24,4.30)	1.68(1.41,2.18)	2.37(2.07,2.61)	122.08(39.04,267.71)	12.72(7.05,22.96)	4.36(3.13,8.87)
	通气 24 h 后	72	3.50(2.22,6.92)	3.97(2.15,6.74)	3.52(2.80,4.06)	243.29(125.55,437.06)	18.88(12.08,27.02)	5.14(2.64,9.73)
研究组	通气前	71	2.69(1.20,10.64)	1.73(1.15,3.84)	2.21(1.62,2.70)	147.31(60.53,324.80)	12.45(5.31,25.07)	3.54(2.28,7.78)
	通气 24 h 后	71	5.27(2.50,11.57)	3.54(0.36,6.44)	3.02(2.07,4.23)	154.71(81.92,319.86) ^a	14.55(8.24,25.34) ^a	4.50(2.40,11.51)

	组别	例数	IL-17A(pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	IL-12(pg/ml)	IFN- γ (pg/ml)	Treg(个/ μ l)
对照组	通气前	72	1.80(0.98,3.61)	2.12(1.57,4.76)	1.59(1.19,3.00)	1.74(1.42,2.58)	1.23(0.53,7.65)	42.00(32.00,54.00)
	通气 24 h 后	72	2.16(1.44,9.01)	3.57(2.36,7.91)	2.89(1.71,6.84)	3.23(2.41,9.14)	3.71(1.58,7.71)	28.00(21.00,35.00)
研究组	通气前	71	1.40(0.89,3.40)	1.97(1.06,5.06)	1.74(0.66,4.92)	1.67(0.92,3.81)	0.86(0.43,4.42)	43.00(31.00,54.00)
	通气 24 h 后	71	1.99(1.44,4.29)	2.90(0.50,6.55) ^a	2.51(0.32,6.29)	4.36(1.96,9.70)	2.74(0.55,7.37)	33.00(28.00,42.00) ^a

注:与对照组同期比较,^a $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗期间不良反应情况和临床指标比较 [例,(%)]

组别	例数	不良反应							瑞芬太尼 使用量(mg, $\bar{x} \pm s$)	ICU 住院 时间(d, $\bar{x} \pm s$)	机械通气时间 [h, $M(P_{25},P_{75})$]	停药后 唤醒时间 (min, $\bar{x} \pm s$)
		高血压	低血压	心动过速	心动过缓	呼吸抑制	反流	谵妄				
对照组	72	13(18.06)	16(22.22)	11(15.28)	28(38.89)	18(25.00)	8(11.11)	25(34.72)	31.49 ± 20.77	11.64 ± 7.92	142.5(98.0,241.5)	31.53 ± 8.13
研究组	71	14(19.72)	12(16.90)	13(18.31)	16(22.54)	8(11.27)	10(14.08)	28(39.44)	23.85 ± 17.40	10.80 ± 9.62	135.0(82.0,240.0)	30.03 ± 8.84
$\chi^2/Z/t$ 值		0.065	0.643	0.235	4.488	4.532	0.287	0.341	2.383	0.568	-1.022	1.056
P 值		0.834	0.528	0.661	0.046	0.049	0.623	0.606	0.019	0.571	0.307	0.293

Gao 等^[9]研究发现,艾司氯胺酮联合瑞芬太尼能够明显降低镇静深度评分和镇痛评分。Chen 等^[10]的研究也证实该药物联合方案可减少镇静药物用量,降低发生呼吸抑制等不良反应的风险。本研究结果显示,对照组患者机械通气 24 h 后 MAP 及 HR 下降幅度均较研究组明显,说明瑞芬太尼联合艾司氯胺酮治疗患者在镇痛镇静治疗期间的血流动力学波动较小,心肌抑制作用小于对照组,因此更适合老年重症肺炎患者。

近期研究提示,氯胺酮在脓毒症、烧伤等炎症模型中具有免疫及炎症调节作用,并可显著减少促炎细胞因子数量^[11]。Amer 等^[12]研究提示艾司氯胺酮可抑制促炎细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 。而本研究中,在机械通气 24 h 后研究组炎症因子 IL-6、IL-8、IL-1 β 水平均显著低于同期对照组,提示艾司氯胺酮可减轻炎症反应。Bawazeer 等^[13]的研究提示低剂量的 NMDAR 拮抗剂可降低早期 IL-6 水平,而其水平升高与重症肺炎患者不良预后密切相关。因此,艾司氯胺酮降低促炎细胞因子水平的能力可能对于老年重症肺炎机械通气患者具有一定临床意义。

T 淋巴细胞绝对数量及功能的异常直接影响危重患者机体的细胞免疫作用,总 T 淋巴细胞 CD3⁺ 代表患者机体细胞免疫水平,而 CD3⁺CD4⁺ T 淋巴细胞为 Th 细胞,可增强先天免疫,并通过辅助 CD3⁺CD8⁺ T 淋巴细胞增殖分化为细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)^[14-15]。气管插管机械通气患者镇静镇痛可影响其内环境稳态,产生免疫抑制。本研究中,在机械通气 24 h 后,研究组 CD3⁺CD4⁺ T 细胞和 Treg 数量均显著高于同期对照组,提示艾司氯胺酮对老年重症肺炎机械通气患者的免疫抑制作用更轻,考虑与艾司氯胺酮通过阻断 NMDAR 降低患者应激反应而保护细胞免疫功能有关,但艾司氯胺酮对危重患者细胞免疫功能影响的分子机制尚需进一步研究。于对照组,提示通过优化镇痛镇静方案,患者对瑞芬太尼的需求量可明显降低,从而减少药物引发的不良反应。虽然未对两组患者艾司氯胺酮和丙泊酚的使用量进行直接统计学比较,但这一限制并未影响主要研究结论,即通过早期优化镇痛镇静策略能改善患者血流动力学和免疫功能。此外,未来研究需进一步探讨不同镇痛镇静药物剂量差异及其对患者预后的潜在影响。

综上所述,艾司氯胺酮对老年患者血流动力学影响小,且可降低促炎因子水平及减轻免疫抑制。但今后还需前瞻性大样本的研究来确定该镇痛镇静方案对临床结局的影响,并探讨艾司氯胺酮对细胞因子及免疫功能影响的分子机制。

参 考 文 献

- [1] Lang J. Appraisal of Clinical Practice Guideline: Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU[J]. J Physiother, 2022, 68(4): 282.
- [2] 邹清华, 彭宜红. 肺部感染的微生物谱变迁[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(3): 145-148.
- [3] Rosolowski M, Oberle V, Ahnert P, et al. Dynamics of cytokines, immune cell counts and disease severity in patients with community-acquired pneumonia - Unravelling potential causal relationships[J]. Cytokine, 2020, 136: 155263.
- [4] Barrett W, Buxhoeveden M, Dhillon S. Ketamine: a versatile tool for anesthesia and analgesia[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2020, 33(5): 633-638.
- [5] Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(7): e45-e67.
- [6] Bardwell J, Brimmer S, Davis W. Implementing the ABCDE bundle, critical-care pain observation tool, and Richmond agitation-sedation scale to reduce ventilation time[J]. AACN Adv Crit Care, 2020, 31(1): 16-21.
- [7] Chen TJ, Chung YW, Chang HCR, et al. Diagnostic accuracy of the CAM-ICU and ICDSC in detecting intensive care unit delirium: a bivariate meta-analysis[J]. Int J Nurs Stud, 2021, 113(1): 103782.
- [8] Wu X, Sun T, Cai Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of immunocompromised patients with severe community-acquired pneumonia: A single-center retrospective cohort study[J]. Front Public Health, 2023, 11(2): 1070581.
- [9] Gao K, Qian P, Ouyang B, et al. Dexmedetomidine combined with remifentanyl for sedation and analgesia in patients with COVID-19 pneumonia requiring mechanical ventilation: a retrospective study[J]. Br J Anaesth, 2020, 125(4): e372-e374.
- [10] Chen H, Zhi J, Wang L, et al. Subanesthetic Dose of Esketamine Improves the Sedative and Analgesic Effects of Dexmedetomidine and Remifentanyl in Liposuction Anesthesia: A Prospective, Double-Blinded, Randomized Controlled Trial[J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18(1): 3645-3658.
- [11] 王亭, 路瑶, 郭庆宏, 等. 艾司氯胺酮与阿片类镇痛药对妇科腹腔镜手术患者术后细胞免疫功能影响的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(11): 1321-1325.
- [12] Amer M, Maghrabi K, Bawazeer M, et al. Adjunctive ketamine for sedation in critically ill mechanically ventilated patients: an active-controlled, pilot, feasibility clinical trial[J]. J Intensive Care, 2021, 9(1): 1-12.
- [13] Bawazeer M, Amer M, Maghrabi K, et al. Adjunct low-dose ketamine infusion vs standard of care in mechanically ventilated critically ill patients at a Tertiary Saudi Hospital (ATTAINMENT Trial): study protocol for a randomized, prospective, pilot, feasibility trial[J]. Trials, 2020, 21(1): 1-13.
- [14] 金燕芳, 白松, 杨红菊, 等. 多重耐药菌老年肺炎患者 Th 与 Treg 细胞及其细胞因子的表达[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(8): 1159-1164.
- [15] He W, Xiao K, Fang M, et al. Immune Cell Number, Phenotype, and Function in the Elderly with Sepsis[J]. Aging Dis, 2021, 12(1): 277-296.

(收稿日期: 2023-12-02)

(本文编辑: 余晓曼)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

欢迎订阅《临床内科杂志》

《临床内科杂志》是由湖北省卫生健康委员会主管、湖北省医学会主办的内科学类综合性学术期刊,创刊于 1984 年,以广大临床内科医生为主要读者对象,以“更新知识和提高内科医师的诊治水平”为办刊宗旨,报道内科各专业领先的科研成果和临床经验,内容密切结合内科临床实践,对内科临床工作有很强的指导作用,杂志的总体设计和学术导向有着鲜明的特色。本刊辟有综述与讲座、论著、论著摘要、临床诊治经验与教训、病例报告、临床基础研究、继续教育园地、临床诊疗指南(解读)等栏目。结合我国重要卫生事件和临床工作的需要以及国际医学发展的动态,每期选定一个颇受临床医生关注的专题,并约请国内知名专家为之撰写专题讲座和综述,刊出具有导向性的综述与讲座类文章是本刊的特色,在国内众多的同类期刊中独树一帜。

《临床内科杂志》是内科领域中综合实力较强,并在内科同类期刊中排名较前的期刊,是全国中文内科学类核心期刊,国家科学技术部中国科技论文统计源期刊,并被多家数据库收录。月刊,每月 15 号出版,每期定价 12.00 元,全年 144.00 元。国际标准刊号: 1001-9057,国内统一刊号: 42-1139/R,邮发代号: 38-93。

编辑部地址: 武汉市武昌区东湖路 117 附 1 号; 邮政编码: 430071; 联系电话: 027-87893477; 本刊网址: <http://www.lcnkzz.com>; E-mail: lcnkzz@sina.com

欢迎投稿! 欢迎订阅!

本刊编辑部