中图分类号：R969.4；R971⁺.2　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)09－0085－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.09.018

依托咪酯靶控输注复合帕瑞昔布钠超前镇痛麻醉对膝关节置换术后患者氧化应激及认知功能的影响*

黄　珍[1]，王　勇[1]，黎　浪[1]，李宇峰[2△]

（1. 湖南中医药大学第二附属医院，湖南 长沙　410005；　2. 湖南省康复医院，湖南 长沙　410007）

摘要：目的　探讨依托咪酯靶控输注复合帕瑞昔布钠超前镇痛麻醉对膝关节置换术后患者氧化应激及认知功能的影响。**方法**　选取湖南中医药大学第二附属医院2021年3月至2023年3月收治的行膝关节置换术的患者93例，按随机数字表法分为对照组（45例）和研究组（48例）。两组患者均予帕瑞昔布钠超前镇痛，研究组患者加用依托咪酯靶控输注。**结果**　与术前比较，两组患者术后12，24，48 h的视觉模拟评分法（VAS）、简易智力状态检查量表（MMSE）评分均显著降低（$P<0.05$），膝关节功能评分法（HSS）评分均显著升高（$P<0.05$），且研究组均显著优于对照组（$P<0.05$）；两组患者术后1，2 h的心率、平均动脉压均显著升高（$P<0.05$），但研究组均显著低于对照组（$P<0.05$）；两组患者术后12，24，48 h的白细胞介素6、C反应蛋白、肿瘤坏死因子－α、去甲肾上腺素、皮质醇水平均显著升高（$P<0.05$），但研究组均显著低于对照组（$P<0.05$）。研究组和对照组患者的不良反应发生率相当（14.58%比13.33%，$P>0.05$）。**结论**　依托咪酯靶控输注复合帕瑞昔布钠超前镇痛麻醉对膝关节置换术患者血流动力学、应激反应、炎性因子水平的影响较小，且患者术后疼痛程度较轻，认知功能和膝关节功能均提高，麻醉效果理想。

关键词：膝关节置换术；依托咪酯靶控输注；帕瑞昔布钠超前镇痛；氧化应激；认知功能

Effect of Target－Controlled Infusion of Etomidate Combined with Parecoxib Sodium for Preemptive Analgesia on Oxidative Stress and Cognitive Function After Knee Arthroplasty

HUANG Zhen[1], WANG Yong[1], LI Lang[1], LI Yufeng[2]

(1. The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan, China　410005;　2. Hunan Rehabilitation Hospital, Changsha, Hunan, China　410007)

Abstract: Objective　To investigate the effect of target－controlled infusion of etomidate combined with parecoxib sodium for preemptive analgesia on oxidative stress and cognitive function after knee arthroplasty. **Methods**　A total of 93 patients who underwent knee arthroplasty in the Second Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine from March 2021 to March 2023 were selected and randomly divided into the control group (45 cases) and the study group (48 cases) by the random number table method. The patients in the two groups received preemptive analgesia with parecoxib sodium, on this basis, the patients in the study group received target－controlled infusion of etomidate. **Results**　Compared with those before surgery, the Visual Analog Scale (VAS) scores and Mini－Mental State Examination (MMSE) scores at 12, 24, and 48 h after surgery in the two groups significantly decreased ($P<0.05$), while the knee joint function score (HSS) scores at 12, 24, and 48 h after surgery significantly increased ($P<0.05$), and those in the study group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$); the heart rate and mean arterial pressure in the two groups at 1 and 2 h after surgery significantly increased ($P<0.05$), but those in the study group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$); the levels of interleukin－6, C－reactive protein, tumor necrosis factor－α, norepinephrine, and cortisol at 12, 24, and 48 h after surgery in the two groups significantly increased ($P<0.05$), but those in the study group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was comparable between the study group and the control group (14.58% *vs.* 13.33%, $P>0.05$). **Conclusion**　Target－controlled infusion of etomidate combined with parecoxib sodium for preemptive analgesia has little effect on hemodynamics, stress response, and inflammatory factor levels in patients undergoing knee arthroplasty, which can reduce the postoperative pain degree, improve cognitive function and knee joint function, and has ideal anesthesia effect.

Key words: knee arthroplasty; target－controlled infusion of etomidate; parecoxib sodium for preemptive analgesia; oxidative stress; cognitive function

*基金项目：湖南省卫生健康委员会科研立项课题[20201290]。

第一作者：黄珍，女，硕士，副主任医师，研究方向为围术期快速康复，（电子信箱）huangz62a@163.com。

△通信作者：李宇峰，男，大学本科，副主任医师，研究方向为疼痛治疗，（电子信箱）liyf95a@163.com。

膝骨关节炎为慢性关节疾病，主要为局灶性关节软骨发生退行性病理改变，多发生于40岁以上中老年患者[1]。膝关节置换术在膝骨关节炎的治疗中较常见，可缓解膝骨关节炎产生的疼痛，但术中会产生剧烈疼痛，疼痛刺激可产生一系列痛敏感、痛反应、神经生理反应，影响患者内环境的稳定，降低免疫力，增加并发症，对术后康复造成影响，故有效缓解术中产生的疼痛较重要[2]。临床多采用舒芬太尼等麻醉药物对患者术中、术后的炎性反应、疼痛程度进行缓解，但上述麻醉药物可导致呼吸抑制、恶心呕吐、头晕等不良反应，故寻找新的麻醉方式较重要[3]。超前镇痛可防止外周、中枢敏化，使伤害性刺激导致的痛觉过敏、异常减轻，减轻患者的疼痛程度，并减少术后的不良反应[4]。帕瑞昔布钠超前镇痛可增加患者的疼痛阈值，使机体敏感性降低，减少手术过程中多次使用镇痛药物，抑制炎性反应[5]。依托咪酯为静脉麻醉药物，具有作用时间短、起效快的优势，在术中麻醉、麻醉诱导中使用较多，可缓解苏醒期躁动，临床效果较好[6]。本研究中探讨了依托咪酯靶控输注复合帕瑞昔布钠超前镇痛麻醉对膝关节置换术患者氧化应激及认知功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合《实用骨科学（第4版）》中膝骨关节炎的诊断标准[7]；经CT或X线检查确诊；原发性膝骨关节炎。本研究方案经医院医学伦理委员会批准（伦理审批号：K－2021052），患者及家属均签署知情同意书。

排除标准：合并免疫功能障碍、凝血功能障碍；有精神类疾病，无法配合治疗；心、肝、肾等重要脏器衰竭；合并恶性肿瘤；合并中枢神经系统疾病；存在麻醉禁忌；合并急性感染类疾病。

病例选择与分组：选取湖南中医药大学第二附属医院2021年3月至2023年3月收治的行膝关节置换术的患者93例，按随机数字表法分为对照组（45例）和研究组（48例）。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

项目		对照组（$n=45$）	研究组（$n=48$）	t/χ^2值	P值
年龄（$\bar{X}\pm s$，岁）		64.28±6.79	64.50±6.69	0.16	0.88
性别[例（%）]	男	23（51.11）	27（56.25）	0.25	0.62
	女	22（48.89）	21（43.75）		
美国麻醉医师协会（ASA）分级[例（%）]	Ⅰ级	26（57.78）	25（52.08）	0.30	0.58
	Ⅱ级	19（42.22）	23（47.92）		
体质量指数（$\bar{X}\pm s$，kg/m^2）		25.32±2.32	25.40±2.30	0.17	0.87

1.2 麻醉方法

术前，患者不使用药物，进入手术室后，监测其心电图、血压、血氧饱和度，并建立静脉通道。对照组患者予帕瑞昔布钠超前镇痛：术前，静脉注射注射用帕瑞昔布钠（海南皇隆制药股份有限公司，国药准字H20223090，规格为每支40 mg＜按$C_{19}H_{18}N_2O_4S$计＞）40 mg；术中，取侧卧位，对L_3-L_4间隙硬膜外进行穿刺，流出脑脊液后在蛛网膜下腔注射1 mL 0.9%氯化钠注射液＋1.8 mL 0.5%布比卡因混合液，麻醉起效后进行手术，术中保持血流动力学稳定；手术结束前，静脉滴注5 μg舒芬太尼＋2 mg托烷司琼；术后，经一次性镇痛泵注射97 mL 0.9%氯化钠注射液＋150 μg舒芬太尼，设置单次自控量为每支0.5 mL，每次15 min，持续注射48 h。研究组患者在对照组基础上加用依托咪酯靶控输注：术中，蛛网膜下腔注射布比卡因混合液后予依托咪酯乳状注射液（江苏恩华药业股份有限公司，国药准字H20020511，规格为每支10 mL∶20 mg）0.3～0.8 μg/mL＋注射用盐酸瑞芬太尼（宜昌人福药业有限责任公司，国药准字H20030197，规格为每支1 mg＜按$C_{20}H_{28}N_2O_5$计＞）2.5～4.0 ng/mL进行麻醉维持，维持脑电双频指数（BIS）为40～60；术后，暂停输注依托咪酯、瑞芬太尼。其余用药同对照组。

1.3 观察指标

1）疼痛程度。采用视觉模拟评分法（VAS）[8]评估，总分为10分，0分为无痛，10分为重度疼痛，计分越高，疼痛越严重。2）膝关节功能评估。采用膝关节功能评分法（HSS）[9]评估，总分100分，其中屈膝畸形10分、肌力10分、稳定性10分、活动度18分、功能22分、疼痛30分。85～100分为膝关节功能优，70～84分为膝关节功能良，60～69分为膝关节功能中，＜60分为膝关节功能差。3）血流动力学指标。采用AN4700型无创血流动力学检测系统检测术前及术后1，2 h的脉搏平均动脉压（MAP）、心率（HR）。4）炎性因子、氧化应激指标。采集患者术前及术后12，24，48 h的静脉血各3 mL，离心（转速为3 000 r/min）10 min，取上清液，－80 ℃保存，采用酶联免疫吸附试验（ELISA）法检测白细胞介素6（IL－6）、C反应蛋白（CRP）、肿瘤坏死因子－α（TNF－α）、去甲肾上腺素（NE）、皮质醇（Cor）水平。试剂盒由上海科顺生物科技有限公司提供，严格按试剂盒说明操作。5）认知功能。采用简易智力状态检查量表（MMSE）[10]评估，总分30分，其中定向力10分、记忆力10分、语言能力10分，评分越高，认知功能越好。6）安全性。记录恶心呕吐、头晕、肌肉震颤、呼吸抑制、低血压等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X} \pm s$表示，组间比较行独立样本t检验，组内比较行配对样本t检验；计数资料以率(%)表示，行χ^2检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者血流动力学指标比较($\overline{X} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of hemodynamic indexes between the two groups ($\overline{X} \pm s$)

组别	HR(次/分)			MAP(mmHg)		
	术前	术后1 h	术后2 h	术前	术后1 h	术后2 h
对照组(n=45)	71.25±8.25	99.25±12.02*	90.02±10.52*	90.36±9.21	110.25±12.28*	101.05±11.25*
研究组(n=48)	72.32±8.31	91.05±11.36*	83.52±9.14*	90.41±9.26	101.18±10.24*	94.02±9.35*
t值	0.62	3.38	3.19	0.03	3.88	3.29
P值	0.54	0.01	0.01	0.98	0.01	0.01

注：与本组术前比较，*$P < 0.05$。表3至表6同。1 mmHg = 0.133 kPa。

Note: Compared with those before the surgery, *$P < 0.05$ (for Tab. 2 - 6). 1 mmHg = 0.133 kPa.

3 讨论

膝关节置换术在膝关节严重磨损、畸形患者治疗中较重要，可恢复患者的关节功能，缓解其疼痛程度，保持关节稳定性。但膝关节置换术有较大创伤，且膝关节周围有丰富的神经、血管，术中需采用止血带，术后会出现疼痛，对患者精神、躯体造成较大损伤，并导致循环、呼吸、内分泌功能失调，影响认知功能，对术后康复造成较大影响[11]。

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reaction between the two groups [case (%)]

组别	恶心呕吐	头晕	肌肉震颤	呼吸抑制	低血压	合计
对照组(n=45)	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	2(4.44)	1(2.22)	6(13.33)
研究组(n=48)	2(4.17)	2(4.17)	1(2.08)	1(2.08)	1(2.08)	7(14.58)
χ^2值						1.19
P值						0.66

研究显示，膝关节置换术患者术后恢复较慢，且早期功能锻炼效果较差，多由术后剧烈疼痛导致[12]。患者的精神、心理状态受到术后剧烈疼痛的影响，使患者排斥术后的康复运动，进而影响术后的康复进程，使患者深静脉血栓、肺部感染发生率提高，故临床应寻找合适的方式进行镇痛[13]。超前镇痛为采用一系列措施削弱患者的疼痛传导能力，缓解手术期间产生的疼痛程度，减少镇痛药物的使用剂量，随着超前镇痛技术的不断

表3 两组患者VAS，HSS，MMSE评分比较($\overline{X} \pm s$，分)

Tab. 3 Comparison of VAS, HSS, MMSE scores between the two groups ($\overline{X} \pm s$, point)

组别	VAS评分				HSS评分				MMSE评分			
	术前	术后12 h	术后24 h	术后48 h	术前	术后12 h	术后24 h	术后48 h	术前	术后12 h	术后24 h	术后48 h
对照组(n=45)	4.23±0.51	3.42±0.44*	2.59±0.38*	2.33±0.43*	35.96±4.85	57.96±6.75*	63.29±7.25*	70.05±8.02*	28.12±1.03	21.36±0.52*	24.63±0.48*	26.69±0.55*
研究组(n=48)	4.19±0.50	2.35±0.36*	1.65±0.24*	1.42±0.22*	36.02±4.90	65.18±7.49*	72.05±8.25*	81.63±9.33*	28.15±1.06	24.36±0.61*	26.52±0.52*	28.02±0.68*
t值	0.38	12.87	14.36	12.97	0.06	4.87	5.43	6.40	0.14	25.44	18.18	10.33
P值	0.70	0.01	0.01	0.01	0.95	0.01	0.01	0.01	0.89	0.01	0.01	0.01

表4 两组患者炎性因子水平比较($\overline{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups ($\overline{X} \pm s$)

组别	IL-6(pg/mL)				CRP(mg/L)				TNF-α(ng/mL)			
	术前	术后12 h	术后24 h	术后48 h	术前	术后12 h	术后24 h	术后48 h	术前	术后12 h	术后24 h	术后48 h
对照组(n=45)	12.25±2.48	25.63±3.45*	20.36±3.11*	17.25±2.48*	3.14±0.44	6.98±0.78*	5.31±0.65*	4.75±0.58*	2.69±0.37	5.85±0.69*	4.98±0.53*	4.02±0.51*
研究组(n=48)	12.32±2.51	21.59±3.27*	16.25±2.67*	14.52±2.59*	3.12±0.43	5.24±0.63*	4.28±0.53*	3.51±0.45*	2.71±0.38	4.85±0.58	3.78±0.49*	3.11±0.43*
t值	0.14	5.80	6.85	5.19	0.22	11.87	8.40	11.56	0.26	7.58	11.35	9.32
P值	0.89	0.01	0.01	0.01	0.83	0.01	0.01	0.01	0.80	0.01	0.01	0.01

表5 两组患者氧化应激指标比较($\overline{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of oxidative stress indexes between the two groups ($\overline{X} \pm s$)

组别	NE(ng/L)				Cor(μg/L)			
	术前	术后12 h	术后24 h	术后48 h	术前	术后12 h	术后24 h	术后48 h
对照组(n=45)	148.52±9.02	255.25±18.05*	218.25±17.48*	185.25±14.63*	81.25±9.44	144.25±18.63*	122.54±16.47*	105.47±13.12*
研究组(n=48)	146.25±9.36	220.36±16.52*	198.25±14.25*	161.25±10.25*	82.02±9.48	121.47±16.14*	104.52±12.02*	96.02±10.02*
t值	1.19	9.73	6.06	9.21	0.39	6.31	6.05	3.92
P值	0.24	0.01	0.01	0.01	0.70	0.01	0.01	0.01

发展，多种药物已应用于术中镇痛，但因药物具有不同的靶点、机制，可将镇痛药物分为局部麻醉药、阿片类药物、肾上腺受体激动剂、非甾体抗炎药、α_2肾上腺素受体激动剂[14]。帕瑞昔布钠为新型非甾体抗炎药，可提高患者的疼痛阈，使术中、术后的疼痛得到缓解[15]。研究显示，膝关节置换术前使用帕瑞昔布钠进行超前镇痛，可缓解术后、术中的疼痛程度[16]。依托咪酯为咪唑类药物，临床催眠、镇静效果较好，静脉注射依托咪酯可对患者的中枢神经系统直接产生作用，且依托咪酯对呼吸、循环系统的影响较小，可维持血流动力学稳定，在心肌缺血、血流动力学不稳定患者中有较好使用效果[17]。

术中的应激、疼痛反应可使交感神经兴奋性提高，导致血管内皮细胞功能损伤，提高心律失常、心力衰竭发生率，引发血流动力学紊乱[18]。术后疼痛可影响患者的生理、病理，临床主要表现为机体交感兴奋性增加，且手术时产生的疼痛可增加机体耗氧量，使HR和血压升高[19]。本研究结果显示，依托咪酯靶控输注复合帕瑞昔布钠超前镇痛麻醉对患者HR和MAP的影响较小，且可减轻疼痛程度，对康复影响较小。原因可能为，两者复合使用，可阻断有害刺激的传导，使疼痛程度减轻，且可阻断交感神经，改善区域血流量，具有较好的镇痛、抗氧化效果，可促进患者的康复。

在正常机体状态下，体内促炎、抗炎细胞因子可保持平衡，创伤可促使环氧化酶水平升高和前列腺素释放，并将前列腺素受体激活，引发疼痛[20]。前列腺素被激活后，可使IL－6，CRP，TNF－α的表达水平升高，引发炎性反应。IL－6和CRP可反映患者机体的炎性反应程度，TNF－α为常见促炎分泌因子，可反映膝关节周围组织炎性反应程度。研究显示，术后膝关节创伤组织炎性反应程度与多种因素相关，炎性因子水平升高可导致水肿，使组织间隙内胶原发生沉积，对膝关节功能康复造成影响[21]。本研究结果显示，依托咪酯靶控输注复合帕瑞昔布钠超前镇痛麻醉对膝关节置换术患者炎性因子水平的影响较小，可降低术后IL－6，CRP，TNF－α的表达水平。表明两者联用可减轻患者的疼痛程度，抑制炎性因子表达，减轻炎性反应。

认知功能障碍为膝关节置换术后常见的急性中枢神经系统精神紊乱症，临床主要表现为术后意识、思维、睡眠、记忆发生紊乱，在高龄患者中较常见，MMSE评分可对术后认知功能进行评价[22]。应激反应为机体受到影响发生的非特异性全身反应，临床主要表现为交感－肾上腺髓质轴强烈兴奋，手术操作、术后疼痛可激活机体内的应激反应，增加应激激素的分泌。NE和Cor为临床评价应激反应的常用指标，其水平升高表明患者体内存在应激反应[23]。本研究结果显示，依托咪酯靶控输注复合帕瑞昔布钠超前镇痛麻醉对患者认知功能的影响较小，可降低NE和Cor的表达水平，改善免疫功能。表明两者联用可使患者的应激反应减轻，改善免疫功能，保护认知功能。

综上所述，依托咪酯靶控输注复合帕瑞昔布钠超前镇痛麻醉对膝关节置换术患者血流动力学、应激反应、炎性因子水平的影响较小，且患者术后疼痛程度较轻，认知功能和膝关节功能均提高，麻醉效果理想。但该研究未使用盲法，存在高度选择性偏倚、实施偏倚和测量性偏倚的可能，后续应进一步研究。

参考文献

[1] JANG S, LEE K, JU JH. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2619.

[2] BROPHY RH, FILLINGHAM YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2022, 30(9): 721－729.

[3] DAINESE P, WYNGAERT KV, DE MITS S, et al. Association between knee inflammation and knee pain in patients with knee osteoarthritis: a systematic review[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(4): 516－534.

[4] 董珊珊，芮炳峰，刘文芳，等. 帕瑞昔布钠超前镇痛在胸腔镜肺叶切除术中的应用[J]. 中华肺部疾病杂志：电子版，2020, 13(1): 80－82.

[5] 周立业，王　鹏. 羟考酮联合帕瑞昔布钠超前镇痛对腹腔镜下子宫切除术患者围术期应激反应及血清CXCL13、CXCR5影响[J]. 中国计划生育学杂志，2022, 30(12): 2773－2777.

[6] 涂尚贵，罗添桂，林国樑，等. 右美托咪定复合依托咪酯对乳腺癌根治术后疼痛情况及苏醒质量的影响[J]. 中国临床药理学杂志，2023, 39(2): 187－190.

[7] 胥少汀，葛宝丰，印　坎. 实用骨科学(第4版)[M]. 北京：人民军医出版社，2012: 1562.

[8] 谢厚宠，黄　俊，陈　健，等. 收肌管置管联合腘丛阻滞应用于全膝关节置换术后镇痛效果观察[J]. 临床军医杂志，2023, 51(9): 964－966.

[9] 李　真，蔡　宁，马行军，等. 老年膝关节置换患者最优麻醉方案选择及对膝关节功能、术后疼痛的影响[J]. 中国老年学杂志，2023, 43(21): 5202－5205.

[10] 李　行，张　敏，刘　竞. 不同麻醉方式对老年患者全膝关节置换术后MMSE评分、精神错乱和深静脉血栓发生的影响[J]. 河北医科大学学报，2021, 42(1): 81－84.

[11] LUAN L, BOUSIE J, PRANATA A, et al. Stationary cycling exercise for knee osteoarthritis: A systematic review and meta－analysis[J]. Clin Rehabil, 2021, 35(4): 522－533.

[12] 吴　迪，司丽娜，武丽珠，等. 3D打印截骨导板在重度膝骨性关节炎患者多半径假体全膝关节置换术中的应用效果[J]. 实用医学杂志，2022, 38(2): 190－195.

[13] 闫　欣，王　曼，高　阳，等. 全膝关节置换术围手术期脑梗