

· 继续教育 ·

氯胺酮对血管张力的影响及其机制

熊娅琴 廖志敏 倪娟

氯胺酮作为经典全麻药之一,临床应用已逾 40 年,主要分为消旋氯胺酮和右旋氯胺酮。消旋氯胺酮是右旋氯胺酮和左旋氯胺酮两种对映异构体的消旋体。虽然两者有一定的区别,但是两者对循环的影响差别不大,仅右旋氯胺酮对左心室收缩的抑制稍强而已。Sigtermans 等^[1]研究显示静脉给予氯胺酮可增加正常患者心脏指数 40~50%。也有报道使用氯胺酮可使血压、外周循环阻力下降,心脏指数降低^[2]。近年来,氯胺酮对血压的不同影响已引起关注,现将氯胺酮对血管张力的影响及其作用机制做一综述。

氯胺酮对血管张力的直接作用

体循环血管 氯胺酮对体循环血管的绝大部分研究为离体动物实验。离体实验显示:氯胺酮可浓度依赖性舒张内皮缩血管肽收缩的猪冠状动脉^[3]。此外,氯胺酮在兔、鼠、猪等动物的离体体循环动脉研究中也得到了相似的结果^[4~6]。

而 Ataka 等^[7]研究却显示氯胺酮对血管的作用具有双相性,氯胺酮浓度 $<30\ \mu\text{mol/L}$ 时可轻度增强去甲肾上腺素对内皮完整的肠系膜动脉的收缩作用,而浓度 $>100\ \mu\text{mol/L}$ 时却可抑制去甲肾上腺素和氯化钾(KCl)的缩血管作用。针对不同的血管,氯胺酮的作用存在差异性,氯胺酮可以加强 5-羟色胺引起的血管收缩,但对肾上腺素,去甲肾上腺素,血管紧张素 II,血管加压素和 KCl 收缩的血管存在舒张作用^[8]。

肺循环血管 既往研究显示氯胺酮对肺循环的影响强于体循环^[9]。在体研究中,氯胺酮对肺血管的影响存在争议,有研究发现氯胺酮可增加非心脏病患者、肺血管病患者和麻醉动物的肺动脉压^[10],而有研究显示氯胺酮并不增加儿科患者的肺血管阻力^[11],可对抗低氧引起的离体小鼠的肺血管收缩^[12]。

氯胺酮影响血管张力的作用机制

血管内皮在氯胺酮改变血管张力中的作用 血管内皮细胞可以产生并释放一氧化氮、前列环素和内皮衍生的超氧化物因子舒张血管,也可以产生血栓素和内皮缩血管肽-1 收缩血管^[13]。在离体兔主动脉实验中,氯胺酮对内皮完整和去内皮细胞的血管产生了相似效能的舒张作用,认为氯胺酮的血管舒张作用不依赖于内皮细胞^[4, 14]。而 Chung 等^[15]在

研究内皮完整的犬基底动脉时显示,阻断内皮舒血管因子后,氯胺酮的血管舒张作用明显下降,氯胺酮的血管舒张作用部分依赖于血管内皮细胞。

氯胺酮对血管平滑肌细胞的作用机制

1. 钙离子通道 在不同动物种属和类型的血管环离体研究中证实,将血管环孵育于无钙高钾液中,加入浓度梯度氯化钙可以剂量依赖性收缩血管平滑肌,而氯胺酮预处理血管环后可使其量效曲线右移,提示氯胺酮可抑制血管平滑肌细胞 L-型电压门控钙离子通道,减少钙离子的细胞内流^[16, 17]。

氯胺酮是否具有改变细胞内存储钙离子释放、摄取能力目前仍存在争议。采用放射性同位素示踪剂⁴⁵Ca 技术对 A7r5 细胞(来源于大鼠主动脉)进行研究,显示氯胺酮虽对细胞内存储钙离子的释放具有抑制作用,但对钙离子摄取进入细胞内存储器并无影响^[18]。

2. 钾离子通道 研究显示在不同血管中氯胺酮对钾离子通道的影响存在一定差异。在离体血管环中氯胺酮可以激活兔肾动脉大电导钙激活的钾离子通道,增加钾离子外流,导致血管舒张^[19]。而在兔脑血管平滑肌细胞膜片钳研究提示,氯胺酮可以抑制钙激活的钾离子通道^[20]。氯胺酮还可以抑制鼠主动脉及犬肺动脉 ATP 敏感钾离子通道(K_{ATP})开放引起的血管舒张^[21]。

3. 其他 氯胺酮是中枢系统非特异性 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDAR)阻断剂,阻断兴奋性神经传导的 NMDA 受体是氯胺酮产生全麻作用的主要机制。Noh 等^[22]就 NMDAR 是否参与氯胺酮的舒血管作用进行了研究,使用 NMDAR 阻断剂 DL-2-氨基-5-膦酰基戊酸(5-AP)预处理大鼠肠系膜动脉,观察 5-AP 对氯胺酮的血管舒张作用的影响,结果显示 NMDAR 不参与氯胺酮的血管舒张作用。

小 结

氯胺酮对血管张力的影响在不同人群中表现不同:正常人体循环和肺循环压力升高,而重症患者则下降。氯胺酮所致的血压升高主要与作用交感神经导致儿茶酚胺释放有关,而氯胺酮对血管的直接舒张作用导致了血压下降。氯胺酮对离体体循环及肺循环血管均表现为舒张作用,其机制是氯胺酮抑制电压门控钙离子通道,减少钙离子内流,降低细胞内钙离子浓度。氯胺酮对肌浆网钙离子释放的抑制作用在不同种属不同血管中存在差异。

作者单位:610041 成都市,四川大学华西第二医院麻醉科 妇女疾病与出生缺陷重点实验室

通信作者:倪娟,Email: Nijuankiki@163.com

参 考 文 献

- [1] Sigtermans M, Dahan A, Mooren R, et al. S(+)-ketamine effect on experimental pain and cardiac output: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 2009, 111(4): 892-903.
- [2] Riccò CH, Henao-Guerrero N. Cardiovascular effects of orotracheal intubation following anesthetic induction with propofol, ketamine-propofol, or ketamine-diazepam in premedicated dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 2014, 244(8): 934-939.
- [3] Sloan RC, Rosenbaum M, O'Rourke D, et al. High doses of ketamine-xylazine anesthesia reduce cardiac ischemia-reperfusion injury in guinea pigs. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2011, 50(3): 349-354.
- [4] Ibeawuchi CU, Ajayi OI, Ebeigbe AB. Vascular effect of ketamine in isolated rabbit aortic smooth muscle. *Niger J Physiol Sci*, 2008, 23(1-2): 85-88.
- [5] Jung I, Jung SH. Vasorelaxant mechanisms of ketamine in rabbit renal artery. *Korean J Anesthesiol*, 2012, 63(6): 533-539.
- [6] Klockgether-Radke AP, Frerichs A, Hellige G. Ketamine attenuates the contractile response to vasoconstrictors in isolated coronary artery rings. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2003, 38(12): 767-771.
- [7] Akata T, Izumi K, Nakashima M. Mechanisms of direct inhibitory action of ketamine on vascular smooth muscle in mesenteric resistance arteries. *Anesthesiology*, 2001, 95(2): 452-462.
- [8] Altura BM, Altura BT, Carella A. Effects of ketamine on vascular smooth muscle function. *Br J Pharmacol*, 1980, 70(2): 257-267.
- [9] Baumgartner C, Bollerhey M, Ebner J, et al. Effects of ketamine-xylazine intravenous bolus injection on cardiovascular function in rabbits. *Can J Vet Res*, 2010, 74(3): 200-208.
- [10] Boutureira J, Trim CM, Cornell KK. Acute pulmonary edema after diazepam-ketamine in a dog. *Vet Anaesth Analg*, 2007, 34(5): 371-376.
- [11] Hickey PR, Hansen DD, Cramolini GM, et al. Pulmonary and systemic hemodynamic responses to ketamine in infants with normal and elevated pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology*, 1985, 62(3): 287-293.
- [12] Busch CJ, Spöhr FA, Motsch J. Effects of ketamine on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the isolated perfused lungs of endotoxaemic mice. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27(1): 61-66.
- [13] Sandoo A, van Zanten JJ, Metsios GS, et al. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J*, 2010, 4: 302-312.
- [14] Kang BS, Lee YH, Nam TS, et al. Effects of ketamine on contractile responses in vascular smooth muscle. *Yonsei Med J*, 1990, 31(4): 325-332.
- [15] Chung HC, Ho ST, Ho W, et al. Partially endothelium-dependent relaxing effect of ketamine on the canine basilar artery in vitro. *Ma Zui Xue Za Zhi*, 1992, 30(1): 1-6.
- [16] Jung I, Jung SH. Vasorelaxant mechanisms of ketamine in rabbit renal artery. *Korean J Anesthesiol*, 2012, 63(6): 533-539.
- [17] Akata T, Izumi K, Nakashima M. Mechanisms of direct inhibitory action of ketamine on vascular smooth muscle in mesenteric resistance arteries. *Anesthesiology*, 2001, 95(2): 452-462.
- [18] Kanmura Y, Missiaen L, Casteels R. The effects of ketamine on Ca^{2+} movements in A7r5 vascular smooth muscle cells. *Anesth Analg*, 1996, 83(5): 1105-1109.
- [19] Klockgether-Radke AP, Huneck S, Meyberg S, et al. Ketamine enantiomers differentially relax isolated coronary artery rings. *Eur J Anaesthesiol*, 2005, 22(3): 215-221.
- [20] Han J, Kim N, Joo H, et al. Ketamine blocks Ca^{2+} -activated K^{+} channels in rabbit cerebral arterial smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(3): H1347-H1355.
- [21] Kawano T, Tanaka K, Yinhu, et al. Effects of ketamine on nicorandil induced ATP-sensitive potassium channel activity in cell line derived from rat aortic smooth muscle. *J Med Invest*, 2010, 57(3-4): 237-244.
- [22] Noh HJ, Bae YM, Park SH, et al. The vasodilatory effect of ketamine is independent of the N-methyl-D-aspartate receptor: lack of functional N-methyl-D-aspartate receptors in rat mesenteric artery smooth muscle. *Eur J Anaesthesiol*, 2009, 26(8): 676-682.

(收稿日期: 2016-08-15)