

艾司氯胺酮在围术期麻醉应用的研究进展

徐 锐, 李晓霞*

重庆医科大学附属第二医院麻醉科, 重庆

收稿日期: 2023年3月19日; 录用日期: 2023年4月15日; 发布日期: 2023年4月23日

摘 要

氯胺酮作为一种传统的麻醉药物已经在临床使用多年, 而艾司氯胺酮作为一种新型麻醉药物目前在临床麻醉中应用仍然较少。相比传统的氯胺酮, 艾司氯胺酮具有更强的镇痛和镇静效力, 且理论上其潜在的副作用发生率更低。本文拟阐述艾司氯胺酮应用于临床麻醉、镇静和镇痛相关的药理特性和作用机制, 综述艾司氯胺酮在围术期临床应用中的麻醉、镇静和镇痛治疗等方面的相关研究进展, 为艾司氯胺酮在围术期应用范围及安全合理的使用方法提供参考。

关键词

艾司氯胺酮, 围术期, 麻醉, 镇静, 镇痛

Research Progress in Perioperative Anesthesia Application of Esketamine

Rui Xu, Xiaoxia Li*

Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 19th, 2023; accepted: Apr. 15th, 2023; published: Apr. 23rd, 2023

Abstract

Ketamine has been used in China for years as a traditional narcotic, but esketamine is less used in clinical anesthesia in China as a new one. Compared with ketamine, esketamine has a stronger analgesic and sedative effect, and has a theoretically lower incidence of side effects. This review describes the pharmacological characteristics and mechanism of action of esketamine in perioperative anesthesia, and introduces the relevant research progress of esketamine in perioperative anesthesia, including anesthesia, sedation and analgesia treatment. It will provide new thoughts and a safe and appropriate method for the application of ketamine in perioperative anesthesia.

*通讯作者。

Keywords

Esketamine, Perioperative, Anesthesia, Sedation, Analgesic

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

氯胺酮, 全名为 2-邻氯苯基-2-甲氨基环己酮, 是苯环己哌啶(PCP)的衍生物。作为经典的静脉麻醉药物, 氯胺酮具有良好的镇静、镇痛作用, 而且对呼吸及循环系统影响不大。目前, 不少围术期临床研究使用亚麻醉剂量的氯胺酮作为辅助麻醉药物, 其在麻醉苏醒、术后镇痛等方面也有良好的效果[1]。然而由于其存在精神方面的并发症, 导致近年来其在临床应用有所减少。艾司氯胺酮作为氯胺酮的光学异构体, 相比传统的氯胺酮, 其具有更强的镇痛和镇静效力, 且理论上其潜在的副作用发生率可能更低。因此, 除了用于围术期麻醉中的镇静以外, 其在术中辅助镇痛、术后镇痛甚至是术后长期镇痛中均可能起作用, 同时艾司氯胺酮良好的抗抑郁作用也为抑郁症的治疗提供了新的手段。本文对围绕艾司氯胺酮的相关研究进展进行综述, 以期为其在围术期麻醉应用中提供参考。

2. 艾司氯胺酮的临床药理和作用机制

艾司氯胺酮实质为右旋氯胺酮, 其药理学特征与消旋氯胺酮相似, 它与 NMDA 受体和阿片 μ 受体的亲和力更高, 故较氯胺酮具有更强的镇痛效力, 因此, 艾司氯胺酮使用剂量仅为氯胺酮的 1/2, 且具有更高的体内清除率和理论上它消除更快、精神神经症状等副作用也更少发生[2], 但总的来说艾司氯胺酮与传统氯胺酮药理作用及机制类似, 首先, 艾司氯胺酮的麻醉特点是痛觉消失, 意识模糊而不是完全丧失, 对周围环境的刺激反应迟钝, 感觉与环境分离, 呈一种意识和感觉分离状态, 称为“分离性麻醉”(dissociative anesthesia)。相关研究表明, 艾司氯胺酮的作用位点包括 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体、阿片类受体、单胺类受体、M 胆碱能受体、钠离子通道、钙离子通道等[3]。艾司氯胺酮可作用于多种受体产生麻醉和镇痛作用, 主要通过拮抗 NMDA 受体产生分离麻醉、镇痛和遗忘作用, 且与该受体的亲和力较高。艾司氯胺酮对阿片类受体的间接阻断作用导致阿片系统的增敏, 并增强内源性抗伤害感受系统的活性[4]。氯胺酮类药物所产生拟交感效应与其以剂量依赖性方式阻滞表达在人体胚胎肾脏细胞上的单胺转运有关[5]。艾司氯胺酮产生的催眠作用源于其参与、介导的对超极化激活环核苷酸门控阳离子通道(HCN 通道)的阻滞。艾司氯胺酮通过阻滞 M 胆碱能受体, 导致支气管分泌物的增加。艾司氯胺酮对钙离子通道的阻滞可以舒张气道平滑肌, 但它同时也有负性心脏肌力效应。艾司氯胺酮可通过阻滞电控性钠离子通道产生局部麻醉作用, 但其效能较利多卡因弱[6], 其作为一种辅助用药在椎管内麻醉或神经阻滞麻醉方面应用仍值得探索。

3. 艾司氯胺酮在围术期麻醉的应用

3.1. 全身麻醉与镇静

3.1.1. 成人镇静与麻醉

艾司氯胺酮不仅可以用于全身麻醉的维持及诱导, 作为全身麻醉的辅助用药时, 也能起到如减少其他镇静镇痛药物剂量、加强镇痛镇静效果、减轻麻醉中不良反应等作用。目前艾司氯胺酮应用于全身麻

醉的推荐诱导剂量为 0.5 mg/kg, 麻醉维持的推荐剂量为 0.5 mg/kg/h, 但其作为麻醉辅助用药时的剂量仍在探索中, 各研究报道不一。由于艾司氯胺酮起效快、苏醒时间短的特点, 其在无痛胃肠镜检查、治疗中应用较为广泛。Jing Wang [7]等在一项随机、开放、平行对照的研究中, 将 32 例行无痛胃镜检查的患者分为接受单剂量静脉注射艾司氯胺酮(0.5 mg/kg)及外消旋氯胺酮(1 mg/kg)两组, 再采集血样进行药代动力学分析, 结果发现在无痛胃镜检查患者中, 单次给予艾司氯胺酮 0.5 mg/kg 静脉注射是安全、耐受的, 其比使用外消旋氯胺酮的患者麻醉苏醒时间更短, 与外消旋氯胺酮相比, 艾氯胺酮短时间麻醉后恢复时间(9 min vs. 13 min, $P < 0.05$)和定向恢复时间(11.5 min vs. 17 min, $P < 0.05$)较短。且两组患者不良反应发生率没有明显差异。艾司氯胺酮应用于无痛胃肠镜检查、治疗中是安全、有效的, 其可以减少常规麻醉药物的使用, 且患者苏醒时间更短, 并发症也未增加。Susanne Eberl [8]等在一项随机对照多中心临床实验中, 将 162 名拟行 ERCP 的患者分成丙泊酚联用艾司氯胺酮及丙泊酚联用阿芬太尼两组, 结果发现与阿芬太尼相比, 低剂量艾氯胺酮(0.15 mg/kg)可减少患者在 ERCP 期间镇静所需的丙泊酚总量, 并且不影响恢复时间、患者和内镜医生的满意度, 同时精神方面副作用及呼吸循环相关不良事件也未增加。麻醉与亚麻醉剂量的艾司氯胺酮均可在内镜手术中的镇静中起到良好效果, 同时减少其他镇静药物的使用, 但艾司氯胺酮的合适的使用方法及剂量仍需要进一步临床研究验证。

艾司氯胺酮作为全身麻醉辅助用药时, 对其他麻醉药物也可以产生影响。T. Hamp [9]等利用随机、双盲、安慰剂对照研究的方法将 60 名接受择期手术的病人分为三组, 在使用单纯七氟烷吸入诱导后插入喉罩, 在插入喉罩后 30 秒内分组分别输注药物, 对照组在输入生理盐水后并持续输注, 低剂量组单次静脉注射 0.5 mg/kg 艾司氯胺酮后持续输入(0.5 mg/kg/h), 高剂量组单次静脉注射 1 mg/kg 艾司氯胺酮后持续输入(1 mg/kg/h)。随后记录手术切皮时患者的反应(是否出现体动)。采用上下滴定法测定七氟烷的 MAC 值。结果发现艾司氯胺酮的使用可以呈现剂量依赖性降低七氟烷的 MAC 值, 且三组患者在术后疼痛、意识、恶心、呕吐和精神类副作用等方面没有显著差异。这为我们在静吸复合麻醉中对静脉药物、吸入药物的使用提供了新的思路, 艾司氯胺酮作为辅助用药时可同时减少两者的使用量, 从而减轻麻醉药物对患者的不良反应, 减少药物在患者体内蓄积。此外, 在一项志愿者研究中, K. Jonkman [10]等在一项随机双盲、安慰剂对照、交叉设计的研究中, 对 12 名受试者进行了 3 次研究, 且每次至少间隔 1 周。在第 1、2 次研究中, 使用双盲安慰剂对照、交叉设计测试了艾司氯胺酮对阿片类药物诱导产生呼吸抑制的影响, 受试者在瑞芬太尼诱导产生呼吸抑制的情况下随机接受艾司氯胺酮或安慰剂(生理盐水)。在第 3 次研究中, 仅使用艾司氯胺酮观察其对通气的影响(即不使用瑞芬太尼)。受试者在两种静脉通路中分别输入两种药剂(一种为艾司氯胺酮或安慰剂, 另一种为瑞芬太尼), 并于桡动脉内放置导管用于动脉测压及采血。在研究期间, 研究对象通过心电图监测心率、通过手指探针监测氧饱和度、通过动脉线监测血压以及通过 Dynamic End-Tidal Forcing technique 监测呼末二氧化碳及通气量。在第 1、2 次研究中, 受试者以靶控静脉滴注瑞芬太尼, 目标浓度从 0.5 ng/ml 逐步增加到一个特定的终点(即通气量减少到基线值的 40%~50%)。通气量达到稳定状态至少 10 分钟后, 开始输注艾司氯胺酮/安慰剂。静脉滴注艾司氯胺酮或安慰剂: 0~15 min 4 mg (步骤 1), 15~30 min 8 mg (步骤 2), 30~45 min 12 mg (步骤 3), 45~60 min 16 mg (步骤 4); 输入艾司氯胺酮 1 小时后再持续输入瑞芬太尼 15 分钟。如果在步骤 1、2 或 3 中通气达到基线值, 则不进行下一步增加氯胺酮。第 3 次研究用同样步骤使用艾司氯胺酮, 但不使用瑞芬太尼, 以观察艾司氯胺酮对呼吸的影响。结果发现艾司氯胺酮组相比安慰剂组, 通气量更高, 这说明艾司氯胺酮能有效对抗瑞芬太尼引起的呼吸抑制。这不仅可能为保留自主呼吸的监护麻醉(monitored anesthesia care, MAC)带来益处, 另外对于术后镇痛可能在减少阿片类药物用量的同时, 更能减少阿片类药物引起的呼吸抑制从而保障患者的安全。

艾司氯胺酮不仅在常规病人的麻醉中能起到良好的作用, 由于其作用于不同受体所带来的不同作用如拟交感效应、舒张支气管等也为一些特殊病人的麻醉提供了思路。艾司氯胺酮对钙离子通道的阻滞可以舒张气道平滑肌, 这便可以用于气道高反应性病人的麻醉诱导及维持。同时面对急诊休克患者时, 艾司氯胺酮的拟交感效应可以增加患者体内儿茶酚胺, 保证脑和重要脏器的灌注, 维持血流动力学稳定[11]。

3.1.2. 小儿镇静与麻醉

艾司氯胺酮用于全身麻醉诱导及维持时镇痛、镇静作用强, 苏醒快, 同时副作用少, 所以在小儿麻醉应用比较广泛。艾司氯胺酮应用于小儿镇静具有起效快, 镇静效果好, 副作用少等特点。Christoph Eich [12]等研究小儿核磁共振成像检查中的镇静在单用丙泊酚与丙泊酚联用低剂量艾司氯胺酮对比, 联用艾司氯胺酮组别的丙泊酚的需要量和丙泊酚总消耗量均较低($P = 0.001$ 和 <0.001), 且该组的儿童表现出更快的恢复速度, 从睁开眼睛到言语接触(0.9 ± 0.7 vs 15.7 ± 13.4 分钟; $P = 0.001$), 且不会明显增加麻醉不良反应。在小儿手术中, 艾司氯胺酮也有良好的麻醉效果。Dhawal Patel [13]等一项回顾性分析研究中, 分析了艾司氯胺酮作为小儿前臂骨折术中用药时其骨折复位情况, 结果发现使用艾司氯胺酮对小儿前臂骨折的处理在患儿预后方面与使用笑气联用鼻内吗啡的效果相当, 有着同样良好的镇静、镇痛效果。何燕[14]将 214 例患儿分为喉罩全身麻醉组及艾司氯胺酮组, 喉罩全身麻醉组采用喉罩全身麻醉辅助臂丛麻醉, 采用丙泊酚及维库溴铵进行诱导麻醉, 并置入适当喉罩; 麻醉平稳后, 进行臂丛神经阻滞, 术中给予丙泊酚进行麻醉维持, 间断给予维库溴铵控制呼吸, 手术结束前 5 min 停止给药, 意识清醒后拔出喉罩。而艾司氯胺酮组采用艾司氯胺酮辅助臂丛麻醉, 臂丛麻醉、诱导麻醉、麻醉维持均同喉罩全身麻醉组, 术中静脉注射艾司氯胺酮、及丙泊酚, 术中根据麻醉效果适当追加艾司氯胺酮。结果发现与喉罩全身麻醉辅助臂丛麻醉比较, 艾司氯胺酮辅助臂丛麻醉应用于上肢手术患儿术后苏醒时间更短, 疼痛程度明显减轻, 二者安全性均较高。李波[15]等将艾司氯胺酮单纯用药或与小剂量阿片类药物联合用于儿童包皮环切术, 采用序贯法收集行包皮环切术的患儿 72 例, 研究者将患儿随机分为 3 组, 即艾司氯胺酮单药组、芬太尼($1 \mu\text{g}/\text{kg}$)和艾司氯胺酮联用组、舒芬太尼($0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$)和艾司氯胺酮联用组, 静脉注射不同剂量的艾司氯胺酮, 并记录咪达唑仑给药后 3 min、艾司氯胺酮给药后 3 min、术中切皮即刻、术毕即刻 4 个时间点的生命体征, 相比单用艾司氯胺酮, 其与小剂量芬太尼或舒芬太尼联合应用时能够明显降低术中患儿平均动脉压, 且对心率无明显影响, 但低氧血症发生率均较高。所以在小儿麻醉中, 联合使用艾司氯胺酮与阿片类药物时, 应提高警惕, 防止呼吸抑制, 并做好实施辅助通气和气管插管的准备。Jascha A. van de Bunt [16]等在一项回顾性病例队列比较研究中, 将进行回肠肠套叠液体静压复位术的患儿分为接受吗啡镇痛或艾司氯胺酮镇静两组, 比较两组在麻醉效果、手术效果等方面的差别。研究发现, 与吗啡镇痛相比, 术中使用艾司氯胺酮具有更高的手术成功率、更低的复发率、更快的苏醒时间和更短的住院时间。艾司氯胺酮对于患儿术后康复似乎有着一定帮助, 目前尚未定论, 需要更多研究来证实。

3.2. 椎管内麻醉

艾司氯胺酮不仅用于全身麻醉的诱导及维持, 在椎管内麻醉的研究也在不断开展。单独使用艾司氯胺酮应用于椎管内麻醉时, 其可以其到良好的麻醉效果, 在 P. Marhofer [17]等的一项前瞻性、随机、双盲的研究中, 49 例行单侧疝修补术的患儿接受了骶管麻醉, 并被分为了骶管内注射 0.75 ml/kg 布比卡因混合肾上腺素、0.5 mg/kg 艾司氯胺酮及 1.0 mg/kg 艾司氯胺酮三组, 研究者通过比较患儿术中生命体征、麻醉效果、术后的镇痛药用量及术后镇静评分, 结果发现艾司氯胺酮 1.0 mg/kg 用于儿童骶管阻滞产生的手术术中及术后镇痛等效于布比卡因。尽管在小儿骶管麻醉中, 单独使用艾司氯胺酮可以起到与布比卡因的等同效果, 但单独用于成人椎管内麻醉具体剂量及使用方法还需更多实验论证。对于成人的椎管内麻醉, 艾司氯胺酮更多是作为辅助用药, T. Tugal [18]采用前瞻性、双盲、随机的方法, 对 40 例 60 岁以

上、计划在椎管内麻醉下经尿道前列腺切除术的老年男性患者进行研究。患者被分配接受布比卡因 10 mg 或布比卡因 7.5 mg 联合艾司氯胺酮 0.1 mg/kg。记录椎管内阻滞开始时间、最大感觉水平、阻滞持续时间、血流动力学变量、术后镇痛需要量和不良事件。结果发现艾司氯胺酮联合小剂量布比卡因可缩短老年男性的运动和感觉阻滞发生时间、作用时间和运动阻滞程度。H. Unlugenc [19]也在一项前瞻性、随机、双盲、对照研究中,将剖宫产患者 90 例,随机分为三组,分别将生理盐水 1 ml、0.05 mg/kg 艾司氯胺酮(1 ml)及芬太尼 25 μ g (1 ml),混合 10 mg 0.5% 布比卡因进行蛛网膜下腔阻滞,记录感觉阻滞以及运动阻滞的开始时间和持续时间,达到最大皮节段感觉阻滞的时间和椎管内镇痛的持续时间。结果发现椎管内麻醉剖宫产患者中,艾司氯胺酮混合布比卡因可导致感觉和运动阻滞迅速发生,并增强了椎管内麻醉的节段性扩散,但未延长椎管内麻醉镇痛时间。而芬太尼则能延长镇痛时间。艾司氯胺酮应用于椎管内麻醉辅助用药时,能加快阻滞速度,增加阻滞效果,但由于缺乏艾司氯胺酮硬膜外持续输注的研究数据,故其在椎管内麻醉中具体用法用量仍需进一步研究论证。

3.3. 围术期镇痛治疗

艾司氯胺酮除作为常规的全身麻醉诱导及维持药物外,在围术期镇痛治疗中也有很好的效果。围术期使用小剂量艾司氯胺酮可以减轻术后疼痛、减少镇痛药物使用量、延长镇痛药物作用时间,同时副作用少。手术范围广或难以进行神经阻滞镇痛时,利用艾司氯胺酮这样的 NMDA 受体拮抗剂降低神经元敏化,可以减轻术后疼痛[20]。即术中使用艾司氯胺酮,其镇痛作用可以延续至术后,且可以减少其他镇痛药物的使用。E. SUPPA [21]在一项随机双盲对照研究中,对择期剖宫产术的患者给予蛛网膜下腔麻醉,研究组在新生儿娩出 10 分钟后静脉注射咪达唑仑 0.02 mg/kg 和艾司氯胺酮 0.5 mg/kg,随后以 2 μ g/kg/min 艾司氯胺酮静脉持续输注 12 h;对照组接受安慰剂治疗。两组患者术后均给予扑热息痛和静脉吗啡患者自控镇痛。结果发现艾司氯胺酮在术后 4~8、8~12 和 12~24 小时吗啡用量更少(总计 31%),术后疼痛评分更低。Luiz Eduardo de Paula Gomes Miziara [22]等采用双盲、随机、安慰剂对照试验的方法,将 48 例接受腹腔镜下胆囊切除术的病人分为术中持续输注艾司氯胺酮 0.3 mg/kg/h 与安慰剂两组,结果发现在靶控静脉麻醉下,腹腔镜胆囊切除术中持续输注艾司氯胺酮比安慰剂能更好地控制术后疼痛,减少吗啡需求量。亚麻醉剂量的艾司氯胺酮也在术后疼痛的治疗中起到一定作用,Zhang C [23]在一项随机双盲对照研究中,将接受腹腔镜胆囊切除术的患者随机分配接受单剂量 0.2 mg/kg 的艾司氯胺酮(艾司氯胺酮组)或安慰剂(对照组)。丙泊酚、舒芬太尼和罗库溴铵用于全身静脉麻醉。分析患者麻醉恢复时间、术后疼痛、术后恶心呕吐和术后躁动情况,结果发现亚麻醉剂量的艾司氯胺酮可减轻术后 PACU 的疼痛,而术后恶心、呕吐和术后躁动。Cheng X [24]在一项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照试验中,将接受胸腔镜手术患者随机接受艾司氯胺酮(0.25 mg/kg 的大剂量静脉注射,随后 0.125 mg/kg/h 的输注,直到手术结束前 15 分钟),或相同剂量和速率的 0.9% 盐水。结果发现,接受艾司氯胺酮治疗的患者在术后 24 小时和 48 小时的静息疼痛评分和咳嗽疼痛评分更低。同时在艾司氯胺酮组中,用于镇痛的阿片类药物的需要量也更低。

不仅是术后急性疼痛,也有文献表明艾司氯胺酮对术后长期慢性疼痛一定预防作用,Rikke Vibeke Nielsen [25]等在一项随机临床试验中,分析了 147 例术前慢性腰背疼痛大于 3 个月且术前 6 周每天使用阿片类药物治疗疼痛,择期行腰椎融合术的病人,术中随机给予艾司氯胺酮静脉注射 0.5 mg/kg 后持续泵注 0.25 mg/kg/h 或安慰剂,结果发现术中使用艾司氯胺酮的病人比安慰剂对照组的病人术后疼痛明显减轻,术后使用的阿片类药物明显减少,不仅如此,在长达一年的观察中,该研究者更发现艾司氯胺酮可减轻手术后长期慢性疼痛及减少止痛药物的使用,且两组患者在活动能力、自我护理、活动和焦虑/抑郁状态上没有差异。但对于艾司氯胺酮预防术后长期慢性疼痛,现在仍有争议,C. Mendola [26]等在一项随

机、双盲研究中, 66 例行开胸手术的患者接受全身麻醉, 并在胸腔硬膜外放置导管给予左旋布比卡因和舒芬太尼。研究者将患者分为静脉滴注艾司氯胺酮 60 小时(0.1 mg/kg/h)及静脉滴注安慰剂两组。在整个研究过程中采用数值评定量表(NRS)对疼痛进行评估。结果发现, 术中滴注艾司氯胺酮组在结束 60 小时静脉滴注治疗后仍能减轻早期术后疼痛, 但对术后 3 个月、6 个月的术后胸后疼痛综合症(post thoracotomy pain syndrome, PTPS)没有明显预防作用。艾司氯胺酮对术后长期慢性疼痛的预防作用仍需要进一步研究验证。

4. 不良反应

单独使用艾司氯胺酮麻醉, 神经系统和精神类的不良反应更常见。国外研究中表明艾司氯胺酮不良反应通常取决于剂量和注射速率, 且是自发可逆的[10] [21] [27] [28]。艾司氯胺酮对发育中的大脑可能具有神经毒性, 但是否对神经细胞存在直接毒性还存在争议[8] [29] [30]; 尽管艾司氯胺酮组有如嗜睡、复视、眼球震颤、头晕、烦躁、做梦及幻觉等不良精神类不良反应, 但都是短暂的, 都在发生后 1 小时内明显缓解[26], 给予苯二氮卓类药物或抗精神病药物可以减轻精神类不良反应; 心血管系统不良反应常见有血压、心率增加及心输出量增加, 主要是由交感神经系统兴奋引起的[31] [32], 且心输出量的增加成药物剂量依赖性[33]; 艾司氯胺酮本身对患者呼吸功能抑制轻微, 但与阿片类药物联用时对呼吸系统的影响目前仍存在争议[10] [34]-[39], 有研究表明小剂量艾司氯胺酮联合阿片类药物表现为兴奋呼吸的作用, 大剂量则表现为抑制呼吸的作用[10], 其具体机制尚未明确, 推测可能与阻断 NMDA 受体[40]、提高突触去甲肾上腺素浓度及有关艾司氯胺酮的代谢产物羟基去甲氯胺酮(Hydroxynorketamine, HNK) [41]等相关; 消化系统不良反应常见有恶心、呕吐, 唾液分泌增加[2] [41]。总的来说, 艾司氯胺酮不良反应较传统氯胺酮发生率较低, 但在围术期麻醉的应用中, 合适、安全的使用方法仍需进一步研究验证。

5. 结语

艾司氯胺酮作为我国一种新上市的麻醉药物, 相比已接近淘汰的传统消旋氯胺酮, 药效强、可控性好、苏醒期短, 对呼吸循环抑制较轻, 精神类等不良反应发生率低。在围术期麻醉如全麻诱导维持、小儿的麻醉与镇静、椎管内麻醉、围术期疼痛治疗等方面均有值得期待的应用前景。尽管该药已在欧美等地应用多年, 且已有多项试验研究证明其安全有效, 但在我国应用较少, 艾司氯胺酮在临床麻醉中如何安全、合理应用及其潜在作用的开发都是现在应解决的问题。

参考文献

- [1] Peltoniemi, M.A., Hagelberg, N.M., Olkkola, K.T. and Saari, T.I. (2016) Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clinical Pharmacokinetics*, **55**, 1059-1077.
- [2] Kress, H.G. (1997) Wirkmechanismen von Ketamin. *Der Anaesthesist*, **46**, S8-S19. <https://doi.org/10.1007/PL00002469>
- [3] Trimmel, H., Helbok, R., Staudinger, T., Jaksch, W., Messerer, B., Schöchl, H. & Likar, R. (2018) S(+)-Ketamine: Current Trends in Emergency and Intensive Care Medicine. *Wiener Klinische Wochenschrift*, **130**, 356-366. <https://doi.org/10.1007/s00508-017-1299-3>
- [4] Zanos, P., et al. (2018) Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological Reviews*, **70**, 621-660. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015198>
- [5] Nishimura, M., et al. (1998) Ketamine Inhibits Monoamine Transporters Expressed in Human Embryonic Kidney 293 Cells. *Anesthesiology*, **88**, 768-774. <https://doi.org/10.1097/0000542-199803000-00029>
- [6] Haeseler, G., et al. (2003) Blockade of Voltage-Operated Neuronal and Skeletal Muscle Sodium Channels by S(+)- and R(-)-Ketamine. *Anesthesia & Analgesia*, **96**, 1019-1026. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000052513.91900.D5>
- [7] Wang, J., et al. (2019) Pharmacokinetics and Safety of Esketamine in Chinese Patients Undergoing Painless Gastroscopy in Comparison with Ketamine: A Randomized, Open-Label Clinical Study. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 4135-4144. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S224553>

- [8] Susanne, E., *et al.* (2019) The Effectiveness of a Low-Dose Esketamine versus an Alfentanil Adjunct to Propofol Sedation during Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Randomised Controlled Multicentre Trial. *European Journal of Anaesthesiology*, **37**, 394-401. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001134>
- [9] Hamp, *et al.* (2018) Effect of Intravenous S-Ketamine on the MAC of Sevoflurane: A Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blinded Clinical Trial. *British Journal of Anaesthesia*, **121**, 1242-1248. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.08.023>
- [10] Jonkman, K., *et al.* (2018) Esketamine Counters Opioid-Induced Respiratory Depression. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, **120**, 1117-1127. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.02.021>
- [11] Miller, M., *et al.* (2016) Hemodynamic Response after Rapid Sequence Induction with Ketamine in Out-of-Hospital Patients at Risk of Shock as Defined by the Shock Index. *Annals of Emergency Medicine*, **68**, 181-188. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.03.041>
- [12] Eich, C., *et al.* (2011) Low-Dose S-Ketamine Added to Propofol Anesthesia for Magnetic Resonance Imaging in Children Is Safe and Ensures Faster Recovery—A Prospective Evaluation. *Paediatric Anaesthesia*, **21**, 176-178. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2010.03489.x>
- [13] Patel, D., *et al.* (2021) The Use of Esketamine Sedation in the Emergency Department for Manipulation of Paediatric Forearm Fractures: A 5 Year Study. *Injury*, **52**, 1321-1330. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.12.033>
- [14] 何燕, 喉罩全身麻醉辅助臂丛麻醉与艾司氯胺酮辅助臂丛麻醉对患儿警觉/镇静评分及术后苏醒时间的影响[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(4): 597-598.
- [15] 李波, 等. 艾司氯胺酮单药或联合小剂量阿片类药物用于儿童包皮环切术的半数有效剂量研究[J]. *上海医学*, 2021, 44(3): 177-182.
- [16] Bunt, J., *et al.* (2017) Effects of Esketamine Sedation Compared to Morphine Analgesia on Hydrostatic Reduction of Intussusception: A Case-Cohort Comparison Study. *Pediatric Anesthesia*, **27**, 1091-1097. <https://doi.org/10.1111/pan.13226>
- [17] Marhofer, P., *et al.* (2000) S(+)-Ketamine for Caudal Block in Paediatric Anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, **84**, 341-345. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bja.a013436>
- [18] Togal, T., *et al.* (2004) Effects of S(+)-Ketamine Added to Bupivacaine for Spinal Anaesthesia for Prostate Surgery in Elderly Patients. *European Journal of Anaesthesiology*, **21**, 193-197. <https://doi.org/10.1097/00003643-200403000-00005>
- [19] Unlugenc, H., Ozalevli, M., Gunes, Y., Olguner, S., Evriike, C., Ozcengiz, D. and Akman, H. (2006) A Double-Blind Comparison of Intrathecal S(+) Ketamine and Fentanyl Combined with Bupivacaine 0.5% for Caesarean Delivery. *European Journal of Anaesthesiology*, **23**, 1018-1024. <https://doi.org/10.1017/S0265021506000950>
- [20] Richebé, P., Julien, M. and Brulotte, V. (2015) Potential Strategies for Preventing Chronic Postoperative Pain: A Practical Approach: Continuing Professional Development. *Canadian Journal of Anesthesia*, **62**, 1329-1341. <https://doi.org/10.1007/s12630-015-0499-4>
- [21] Suppa, E., *et al.* (2012) A Study of Low-Dose S-Ketamine Infusion as “Preventive” Pain Treatment for Cesarean Section with Spinal Anesthesia: Benefits and Side Effects. *Minerva Anestesiologica*, **78**, 774-781.
- [22] Gomes, M., Simoni, R.F., Esteves, L.O., Cangiani, L.H., Grillo-Filho, G.F.R. and Lima, A.G. (2016) Efficacy of Continuous S(+)-Ketamine Infusion for Postoperative Pain Control: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Anesthesiology Research & Practice*, **2016**, Article ID: 6918327. <https://doi.org/10.1155/2016/6918327>
- [23] Zhang, C., He, J., Shi, Q., Bao, F. and Xu, J. (2022) Subanaesthetic Dose of Esketamine during Induction Delays Anaesthesia Recovery a Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *BMC Anesthesiology*, **22**, Article No. 138.
- [24] Xiang, C., Wang, H., Diao, M. and Jiao, H. (2022) Effect of S-Ketamine on Postoperative Quality of Recovery in Patients Undergoing Video-Assisted Thoracic Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **36**, 3049-3056.
- [25] Rikke, V.N., Fomsgaard, J.S., Nikolajsen, L., Dahl, J.B. and Mathiesen, O. (2018) Intraoperative S-Ketamine for the Reduction of Opioid Consumption and Pain One Year after Spine Surgery: A Randomized Clinical Trial of Opioid-Dependent Patients. *European Journal of Pain*, **23**, 455-460.
- [26] Mendola, C., Cammarota, G., Netto, R., Cecci, G., Pisterna, A., Ferrante, D., Casadio, C. and Corte, F.D. (2012) S(+)-Ketamine for Control of Perioperative Pain and Prevention of Post Thoracotomy Pain Syndrome: A Randomized, Double-Blind Study. *Minerva Anestesiologica*, **78**, 757-766.
- [27] Pfenninger, E.G., Durieux, M.E. and Himmelseher, S. (2002) Cognitive Impairment after Small-Dose Ketamine Isomers in Comparison to Equianalgesic Racemic Ketamine in Human Volunteers. *Anesthesiology*, **96**, 357-366.

- <https://doi.org/10.1097/00000542-200202000-00022>
- [28] Morrison, R.L., *et al.* (2018) Effect of Intranasal Esketamine on Cognitive Functioning in Healthy Participants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Psychopharmacology*, **235**, 1107-1119. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4828-5>
- [29] Vranken, J.H., *et al.* (2006) Severe Toxic Damage to the Rabbit Spinal Cord after Intrathecal Administration of Preservative-Free S(+)-Ketamine. *Anesthesiology*, **105**, 813-818. <https://doi.org/10.1097/00000542-200610000-00028>
- [30] Yan, J., Li, Y.-R., Zhang, Y., Lu, Y. and Jiang, H. (2014) Repeated Exposure to Anesthetic Ketamine Can Negatively Impact Neurodevelopment in Infants: A Prospective Preliminary Clinical Study. *Journal of Child Neurology*, **29**, 1333-1338. <https://doi.org/10.1177/0883073813517508>
- [31] Mion, G. and Villevieille, T. (2013) Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **19**, 370-380. <https://doi.org/10.1111/cns.12099>
- [32] Sigtermans, M., *et al.* (2009) S(+)-Ketamine Effect on Experimental Pain and Cardiac Output: A Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling Study in Healthy Volunteers. *Anesthesiology*, **111**, 892-903. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b437b1>
- [33] Olofsen, E., Sigtermans, M., Noppers, I., Niesters, M., Mooren, R., Bauer, M., Aarts, L., Sarton, E. and Dahan, A. (2012) The Dose-Dependent Effect of S(+)-Ketamine on Cardiac Output in Healthy Volunteers and Complex Regional Pain Syndrome Type 1 Chronic Pain Patients. *Anesthesia & Analgesia*, **115**, 536-546. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31825496f6>
- [34] Bourke, D.L., Malit, L.A. and Smith, T.C. (1987) Respiratory Interactions of Ketamine and Morphine. *Anesthesiology*, **66**, 153-156. <https://doi.org/10.1097/00000542-198702000-00008>
- [35] Sarton, E., *et al.* (2001) The Involvement of the μ -Opioid Receptor in Ketamine-Induced Respiratory Depression and Antinociception. *Anesthesia & Analgesia*, **93**, 1495-1500. <https://doi.org/10.1097/00000539-200112000-00031>
- [36] Patrizi, A., *et al.* (2016) Chronic Administration of the N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist Ketamine Improves Rett Syndrome Phenotype. *Biological Psychiatry*, **79**, 755-764. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.018>
- [37] Eikermann, M., *et al.* (2012) Ketamine Activates Breathing and Abolishes the Coupling between Loss of Consciousness and Upper Airway Dilator Muscle Dysfunction. *Anesthesiology*, **116**, 35-46. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31823d010a>
- [38] Zhao, H., Cotten, J.F., Long, X. and Feng, H.-J. (2017) The Effect of Atomoxetine, a Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor, on Respiratory Arrest and Cardiorespiratory Function in the DBA/1 Mouse Model of SUDEP. *Epilepsy Research*, **137**, 139-144. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.08.005>
- [39] De Oliveira, G.S., Fitzgerald, P.C., Hansen, N., Ahmad, S. and McCarthy, R.J. (2014) The Effect of Ketamine on Hypoventilation during Deep Sedation with Midazolam and Propofol: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *European Journal of Anaesthesiology*, **31**, 654-662. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000025>
- [40] Zanos, P., *et al.* (2016) NMDAR Inhibition-Independent Antidepressant Actions of Ketamine Metabolites. *Nature*, **533**, 481-486.
- [41] Greer, J.J., Smith, J.C. and Feldman, J.L. (1991) Role of Excitatory Amino Acids in the Generation and Transmission of Respiratory Drive in Neonatal Rat. *The Journal of Physiology*, **437**, 727-749. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1991.sp018622>