

围术期使用艾司氯胺酮在加速康复外科的应用进展

杨丽娇¹, 张茂荷^{2*}

¹大理大学临床学院, 麻醉科, 云南 大理

²大理大学第一附属医院, 麻醉科, 云南 大理

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月25日

摘要

随着加速康复外科理念的不断推广和普及, 围术期的操作均有目的的遵循如何加速康复。而疼痛是临床常见影响康复的并发症之一, 疼痛不仅能刺激交感神经, 引发一系列应激反应, 还能影响神经内分泌功能, 导致术后精神心理状态改变和内环境紊乱, 是影响患者康复的重要因素。多模式镇痛和减少术后并发症越来越被重视。围术期使用艾司氯胺酮是多模式镇痛的重要策略之一, 可以明显减少阿片类药物用量, 有效提高术后镇痛满意率, 预防并减轻术后并发症, 加速患者康复。本文基于加速康复外科理念, 对艾司氯胺酮药理学特点、临床疗效以及在围术期的临床应用进展进行综述。

关键词

艾司氯胺酮, 加速康复外科, 多模式镇痛

Application Progress of Esketamine in Enhanced Recovery after Surgery during Perioperative Period

Lijiao Yang¹, Maohe Zhang^{2*}

¹Department of Anesthesiology, Clinical College of Dali University, Dali Yunnan

²Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Jun. 25th, 2023; accepted: Jul. 19th, 2023; published: Jul. 25th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 杨丽娇, 张茂荷. 围术期使用艾司氯胺酮在加速康复外科的应用进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11804-11812. DOI: 10.12677/acm.2023.1371654

Abstract

With the developing popularization of the concept of enhanced recovery after surgery (ERAS), perioperative procedures pay attention to accelerating rehabilitation. It is pain that is one of the common complications which affects rehabilitation in clinical practice. Not only can the sympathetic nervous system be stimulated and a series of stress reactions be led, but also the neuroendocrine function can be influenced, which will bring some changes in mental and psychological status and internal environment disorder after surgery, therefore pain is an important factor affecting the rehabilitation of patients. Multi-mode analgesia and reducing postoperative complications are increasingly being valued. Using esketamine during the perioperative period is one of the important strategies for multimodal analgesia, which can significantly reduce the usage of opioids, effectively improve the satisfaction rate of postoperative analgesia, prevent and reduce postoperative complications, and accelerate the recovery of patients. Based on the concept of accelerated rehabilitation surgery, this article reviews the pharmacological characteristics, clinical efficacy, and clinical application progress of ketamine in perioperative period.

Keywords

Esketamine, Enhanced Recovery after Surgery, Multimodal Analgesia

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

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)是以循证医学证据为基础,通过多学科协作,对涉及围术期处理的临床路径予以优化,通过缓解患者围术期各种应激反应,达到减少术后并发症、缩短住院时间及促进康复的目的[1]。在麻醉领域,加速康复外科理念也渐渐深入麻醉医师的心。完善的术前准备,术中维持循环的稳定,减少应激反应,术后减少麻醉并发症,建立充分镇痛,使患者的诊疗安全、舒适是我们共同的追求,而药物的选择就是我们麻醉医师关注的焦点。

氯胺酮是一种苯环利定衍生物,可用于麻醉,镇静和抗抑郁等。它含有一个标记手性中心的手性碳原子,可以实现两种不同的空间构型。而这两种空间构型对不同的受体具有不同的亲和力,因此临床表现略有不同[2]。一般认为 s-对映体代谢优于 r-对映体代谢,部分原因是 s-对映体对细胞色素 P4503A4 酶(CYP3A4 酶)具有较高的亲和力[3] [4]。艾司氯胺酮的药理作用和外消旋体氯胺酮相似,保留了氯胺酮的分离麻醉特点,这种麻醉状态被很好的描述为: a) 催眠,包括低浓度的模拟精神作用,随后是更高剂量的增强镇静和无意识; b) 强烈镇痛(或更准确地说是抗痛觉); c) 交感神经活动增强; d) 维持气道张力和呼吸[5]。氯胺酮有增加气道分泌物,诱发气道高敏感反应、引起锥体外系综合征和术后噩梦等不良反应[6],但艾司氯胺酮的副作用相对较少,这是因为艾司氯胺酮的副作用成剂量依赖性,仅仅给相当于氯胺酮 1/2 剂量的艾司氯胺酮就能达到相同的镇静镇痛效果[7]。此外艾司氯胺酮的清除率明显高于氯胺酮,因为其通过细胞色素 p450 酶系统去甲基化变为去氯胺酮进而进一步代谢,而去氯胺酮通过血脑屏障的效力仅为胺酮的 1/5~1/3,清除率较氯胺酮高 22% [8]。这些优势符合围术期的少阿片类药物多模式镇痛策略。

2. 艾司氯胺酮的作用机制和临床疗效

2.1. 分子机制

艾司氯胺酮影响许多细胞过程, 首先它通过至少两种不同的机制, 既作为通道阻滞剂(有效缩短打开时间), 又作为变构调节剂, 降低通道打开频率, 来非竞争抑制 N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体, 并且 S(+)-氯胺酮缓慢地与受体解离(慢脱出率), 使其在谷氨酸解离之后, 也会导致持续的阻断[9] [10]。此外, S(+)-氯胺酮也与阿片受体、单胺受体、腺苷受体和其他嘌呤能受体相互作用。对 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑烯丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体、代谢性谷氨酸(metabotropic glutamate receptors, mGluR)受体和 I 型钙通道的影响也已被描述[11]。艾司氯胺酮的作用机制远远不止作用于离子通道, 它还下游的细胞过程产生更持久的影响, 如可通过对 NMDA 受体的非竞争性抑制作用控制钙进入细胞, 从而破坏大量的下游和更持久的细胞过程, 例如改变蛋白质调节和突触连接的数量和功能等。有研究表明其改变了痛觉过敏小鼠模型中 NMDA 受体 1 磷酸化和信使核糖核酸(messenger Ribonucleic Acid, mRNA)表达的调节[12], 限制星形胶质细胞和小胶质细胞的激活, 减少胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)的表达[13] [14], 从而减轻神经性疼痛。

2.2. 临床效果

2.2.1. 镇痛作用

阿片类药物的镇痛机制与 G 蛋白偶联的内向整流钾通道(G-protein-activated inwardly rectifying potassium channel 2, GIRK2)有关[15], 而艾司氯胺酮与阿片类药物不同, 其镇痛作用可能与 M 胆碱能和单胺能系统的正向与负向调节导致阿片类药物作用增敏、并增强内源性抗伤害感受系统的活性有关[5]。有研究表明, 当 NMDA 受体被激活时, 受体通道开放, 可促进钙离子内流, 激活一氧化氮合酶, 产生一氧化氮, 刺激环鸟苷酸(cGMP)的生成, 从而促成痛觉的维持和发展[16]。因此, 氯胺酮作为非竞争性 NMDA 受体拮抗剂可抑制 NMDA 受体的激活, 从而抑制一氧化氮合酶, 起到镇痛作用。此外, 有研究指出明氯胺酮的镇痛作用也可被描述为它是一种抑制中枢敏化的拮抗剂[17] [18]。

2.2.2. 催眠作用

虽然艾司氯胺酮的催眠作用通常归因于 NMDA 的阻断, 但其他分子活动也发挥了重要作用。首先其催眠的效力与 NMDA 阻断的效力没有很好的相关性, 如强有效的 NMDA 受体阻滞剂马来酸双唑西平(MK-801)只有很弱的催眠效率。一个可能的解释是氯胺酮对 NMDA 的 GluN2C 亚基具有相对较高的效力, 诱导相对较多的丘脑超极化[15]。有一项研究表明将 NMDA 受体 $\text{glu}\epsilon\text{psilon}1$ 子链敲除的小鼠对氯胺酮和非 NMDA 阻断麻醉剂戊巴比酮都耐药, 催眠效率均下降。说明艾司氯胺酮的催眠作用与 $\text{glu}\epsilon\text{psilon}1$ 子链有关[19]。其次有关研究表明氯胺酮的催眠效力与 HCN1 通道有关[20]。

2.2.3. 拟交感神经作用

氯胺酮的拟交感神经作用主要由其对儿茶酚胺的调控, 它通过抑制肾上腺素的摄取, 并呈剂量相关性地增加循环中肾上腺素, 从而引起交感神经系统兴奋, 促使心率、血压和心输出量增加, 而外周循环阻力基本没有变化, 能有效地保持血流动力学的稳定[21]。因此, 对于(潜在)血流动力学不稳定的患者, 使用艾司氯胺酮诱导麻醉是不错的选择。

2.2.4. 减少呼吸抑制的发生

阿片类药物是目前主要的镇痛药物之一, 呼吸抑制是其最严重的并发症之一, 并且其呼吸抑制作用呈剂量相关性。艾司氯胺酮是非阿片类镇痛药, 与阿片类药物联合使用, 减少阿片类药物的剂量, 从而

减轻呼吸抑制。近期的一项研究表明, 静脉输注艾司氯胺酮联合丙泊酚组用于无痛人流术比舒芬太尼联合丙泊酚组发生呼吸抑制的概率低[22]。此外, 瑞芬太尼引起的低通气可使艾司氯胺酮进一步提高 CO₂ 化学感受器的敏感性, 进而促进呼吸的恢复[23]。

2.2.5. 改善术后认知功能障碍

现有的研究表明艾司氯胺酮在改善神经炎症上发挥了重要作用。在王秀红等人[24]研究表明手术刺激会增加小胶质细胞的激活, 上调 Toll 样受体/ κ 基因结合核因(Toll-like receptor4/nuclear factor- κ -gene binding, TLR4/NF- κ B)信号通路, 促进神经炎症, 导致神经认知功能障碍。而 Niu 等[25]发现, 术前给将进行部分肝切除的小鼠使用亚麻醉剂量的氯胺酮可激活 Bmal1 mRNA 的表达, 下调 NMDA/NF- κ B 轴, 并减少炎症和小胶质细胞活化, 从而缓解小鼠的术后认知功能的下降。

2.2.6. 改善阿片类药物引起的痛觉过敏

有动物实验表明[26], 长期使用阿片类药物可诱发突触前 NMDA 受体活性增强, 这使得阿片类诱导的痛觉过敏进一步发展。此机制包括脊髓背角 NMDA 受体的激活[27], 脊髓强啡肽释放[28]和环磷酸腺苷的上调[29], 因此在脊髓水平阻断 NMDA 受体可阻断痛觉过敏[30]。在临床试验中, 对接受腹部大手术的患者中, 术中给予相对大剂量的瑞芬太尼会增加术后的疼痛敏感性, 尤其是切口周围的痛觉过敏, 而术中使用小剂量氯胺酮可以预防阿片类药物引起的痛觉过敏[31] [32]。

2.2.7. 心肌保护作用

相关研究已表明氯胺酮可通过对 NMDA 受体的抑制从而抑制下游的心肌细胞膜电压门控 Ca²⁺通道, 还能够抑制磷酸二酯酶活性, 提升环磷酸腺苷活性, 进而抑制炎性细胞活化, 减轻对心肌细胞的损害。在一项研究中, 将右美托咪定联合氯胺酮用于非心脏手术的冠心病患者的麻醉, 发现观察组氨基末端脑利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白(cardiac troponin 1, cTn1)及 ST 段压低幅度在手术结束 48 h 内均低于对照组, 观察组心力衰竭、心律失常等心血管事件发生率也低于对照组, 进一步证实氯胺酮对心肌有保护作用[33]。

2.2.8. 抗抑郁作用

氯胺酮通过与 NMDA 受体结合, 抑制真核细胞的延伸因子 2 磷酸化, 促进脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的释放, 并通过诱导雷帕霉素靶蛋白 1 (mammalian target of rapamycin 1, mTORC1)信号通路及细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)激活, 改善神经可塑性和突触的形成, 从而发挥抗抑郁作用[34] [35]。

2.2.9. 抑制气管痉挛, 保护气道

有研究发现氯胺酮可以逆转组胺诱导的支气管收缩, 并增强肾上腺素诱导的支气管扩张[36], 氯胺酮还可通过抑制诱导型一氧化氮合成酶 mRNA 和蛋白的过量表达来降低一氧化氮水平[37], 此外在气管, 喉部, 肺部存在大量的 NMDA 受体, 艾司氯胺酮非竞争性抑制这些受体, 从而可以有效的抑制拔管吸痰时的呛咳反应[38]。

3. 在围术期的使用

3.1. 艾司氯胺酮在术前的应用

3.1.1. 减少术前焦虑

学龄前儿童对亲人的依赖度很高, 经常因要与父母分离时焦虑甚至哭闹。有相关研究表明, 约 65% 至 80% 的儿童会经历术前焦虑[39] [40]。孙东燕等人将艾司氯胺酮复合右美托咪定口服以及艾司氯胺酮复

合咪达唑仑滴鼻来作为小儿术前镇静, 减少患儿的术前焦虑, 效果显著, 使患儿与家人分离时舒适安全[41]。

3.1.2. 院前或及急诊科镇痛

研究证实, 在紧急情况下使用艾司氯胺酮是可靠, 有效的。在院前急救如: 创伤骨折患者的加压包扎止血、外固定操作中, 患者通常需要镇痛。鼻腔内滴注艾司氯胺酮可有效缓解疼痛, 且给药方便快捷。此外在提供满意镇痛的情况下, 只有少数患者出现头晕, 其他不良反应相对较少[42] [43]。在一项前瞻性观察性研究中, 急诊科 4 个月至 16 岁的儿童使用艾司氯胺酮(4 mg/kg)雾化吸入可以快速缓解疼痛[44]。

3.2. 艾司氯胺酮在术中的应用

3.2.1. 在全麻气管插管患者的使用

艾司氯胺酮根据其镇静镇痛, 轻微拟交感作用, 抑制炎症反应, 改善术后认知功能等特点已渐渐应用于全麻患者的诱导以及术中麻醉深度的维持。Miziara [45]等研究发现, 腹腔镜胆囊切除术术中持续输注艾司氯胺酮比安慰剂组更好的控制术后的疼痛, 并能减少术后吗啡的用量; 一项研究发现[46], 在体外循环心脏瓣膜手术的麻醉诱导时使用小剂量的艾司氯胺酮 0.5 mg/kg 以及右美托咪定 1 ug/kg, 可有效改善患者的苏醒质量, 减少术后炎症反应, 并对术后认知功能影响小, 有较好发展前景; 辛智军[47]等研究发现, 在口腔颌面外科手术的麻醉诱导中使用 0.25 mg/kg 艾司氯胺酮可以有效的减少芬太尼引起的呛咳反应以及丙泊酚的注射痛, 并能减少阿片类药物的使用, 术中血流动力学波动小, 且不影响苏醒质量; 有研究[48]发现将氯胺酮用于存在睡眠呼吸暂停综合征的肥胖患者的减肥手术中, 可明显减少引起呼吸抑制的阿片类药物的使用, 并能效地控制疼痛, 而不会产生延长恢复时间; 叶春芳[49]等发现在静脉注射罗库溴铵进行诱导之前使用小剂量的艾司氯胺酮可以有效减少罗库溴铵引起的缩肢反应, 进而减少静脉套管针脱落, 甚至反流误吸的风险。综上可知艾司氯胺酮可以安全的应用于各类手术的全身麻醉的诱导与维持。

3.2.2. 区域阻滞麻醉的应用

随着联合不同机制的镇痛药物和镇痛方法达到最佳镇痛效果, 减少单一镇痛药物导致的不良事件的多模式镇痛理念的提出, 区域阻滞也得到了一定的发展。从以往的以阿片类药物作为局麻药的佐剂为主导发展到涵盖多种不同作用机制的多种药物, 如地塞米松, 咪达唑仑, 硫酸镁等。NMDA 受体阻滞剂也是局麻药的佐剂, 该种药物与神经递质谷氨酸有较高的亲和力[50]。顾晓霞[51]等研究发现在臂丛神经阻滞下拟行上肢骨折手术的老年患者划皮前静脉推注 5 mg/kg 艾司氯胺酮可以减少患者对手术的紧张、焦虑情绪, 且无呼吸抑制作用, 并能有效的减少手术应激引起的炎症反应以及对神经系统具有保护作用。

3.2.3. 椎管内麻醉的应用

作为硬膜外腔辅助用药, 艾司氯胺酮应用于硬膜外腔内, 可产生良好的镇痛作用。Feltracco [52]等人对进行胸科手术的患者实施连续 T3-T5 硬膜外阻滞, 通过硬膜外导管持续泵注 0.25 mg/(kg·h)的艾司氯胺酮于硬膜外腔, 发现其镇痛效果优于连续向硬膜外腔注入 0.2% 罗哌卡因, 并可减少术中额外阿片类药物的追加量。Togal [53]等研究表明在椎管内麻醉下行经尿道前列腺切除术的老年患者中, 布比卡因联合艾司氯胺酮可使患者的运动和感觉阻滞起效时间缩短, 作用时间减少; 有相关研究表明在行剖宫产手术过程中预防性的使用艾司氯胺酮 0.2 mg/kg, 可以有效降低产妇产后 1 周, 6 周的抑郁发生率, 且无不良反应[54]。

3.2.4. 保留自主呼吸的麻醉

对于短小手术如无痛人流, 无痛胃肠, 气管镜等有创检查, 一般采用保留自主呼吸的全凭静脉麻醉。

阿片类药物因其呼吸抑制特点, 在此类手术和检查的应用中其主角光环渐渐盎然。艾司氯胺酮因其镇静镇痛, 不抑制呼吸甚至促进呼吸的恢复而渐渐在该领域崭露头角。徐帆等[55]的研究发现, 将亚麻醉剂量艾司氯胺酮与甲苯磺酸瑞马唑仑合用于在宫颈锥切手术, 诱导可以满足术中镇静镇痛要求, 且对血流动力学影响小, 不影响呼吸, 可控性高; 在一项研究中[56], 将艾司氯胺酮用于内镜逆行胰胆管造影发现与阿芬太尼相比, 低剂量艾司氯胺酮可减少镇静所需的异丙酚总量且不影响恢复时间, 提高了患者和内窥镜师的满意度, 且心血管或呼吸系统的不良事件发生率低。

3.3. 艾司氯胺酮在术后的应用

术后充分镇痛是加速患者康复的重要因素, 将艾司氯胺酮应用于术后的镇痛, 是多模式镇痛策略之一。在一项研究中[57], 将 0.8 ug/kg 芬太尼 + 50 mg 艾司氯胺酮 + 0.9% 100 mL 生理盐水以微量泵持续静脉泵入应用于创伤性截肢术后幻肢痛患者, 不仅可以减少患者术后的幻肢痛, 而且可以提高患者的睡眠质量; 周斌等[58]人发现, 在行乳腺癌根治术的老年患者的术后静脉自控镇痛泵中使用艾司氯胺酮 2 mg/kg 联合 2 ug/kg 右美托咪定可以达到较好的镇痛效果, 不良反应轻, 增加患者的围术期舒适度。

综上所述, 围术期使用艾司氯胺酮是目前 ERAS 指南指导下的多模式镇痛重要组成部分之一。本文通过对艾司氯胺酮的药理学特点, 临床疗效综述以及对艾司氯胺酮在围术期不同阶段, 不同类型手术患者的临床应用研究的汇总, 进一步说明在加速康复医学理念下将艾司氯胺酮应用于围术期, 可为患者围手术期的安全保驾护航, 并能改善患者的愈后, 加快患者的康复。因此, 医护人员可在保障患者安全的前提下, 开展更多的临床研究, 进一步明确艾司氯胺酮在不同类型患者的不同手术围术期的临床应用价值, 不断拓展艾司氯胺酮临床应用范围。

4. 基金项目

云南省科技厅科技计划项目[2019FH001(-028)]。

参考文献

- [1] 中国加速康复外科临床实践指南(2021)(一)[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(5): 624-631.
- [2] Persson, J. (2010) Wherefore Ketamine? *Current Opinion in Anesthesiology*, **23**, 455-460. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32833b49b3>
- [3] Ihmsen, H., Geisslinger, G. and Schüttler, J. (2001) Stereoselective Pharmacokinetics of Ketamine: R(-)-Ketamine Inhibits the Elimination of S(+)-Ketamine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **70**, 431-438. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.119722>
- [4] Henthorn, T.K., Avram, M.J., Dahan, A., et al. (2018) Combined Recirculatory-Compartmental Population Pharmacokinetic Modeling of Arterial and Venous Plasma S(+) and R(-) Ketamine Concentrations. *Anesthesiology*, **129**, 260-270. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002265>
- [5] Sleight, J., Harvey, M., Voss, L., et al. (2014) Ketamine—More Mechanisms of Action than Just NMDA Blockade. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, **4**, 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2014.03.002>
- [6] Schatzberg, A.F. (2014) A Word to the Wise about Ketamine. *American Journal of Psychiatry*, **171**, 262-264. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13101434>
- [7] 白冰, 田园, 张越伦, 等. 超声引导下平面外法烧动脉成功置管和并发症的相关因素[J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42(1): 86-90.
- [8] Kamp, J., Jonkman, K., van Velzen, M., et al. (2020) Pharmacokinetics of Ketamine and Its Major Metabolites Norketamine, Hydroxynorketamine, and Dehydronorketamine: A Model-Based Analysis. *British Journal of Anaesthesia*, **125**, 750-761. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.06.067>
- [9] Bolshakov, K.V., Gmiro, V.E., Tikhonov, D.B., et al. (2003) Determinants of Trapping Block of N-methyl-D-aspartate Receptor Channels. *Journal of Neurochemistry*, **87**, 56-65. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01956.x>
- [10] Lanthorn, T.H., Mealing, G.A.R. and Morley, P. (2000) Differences in Degree of Trapping between AR-R15896 and

- Other Uncompetitive NMDA Receptor Antagonists. *Amino Acids*, **19**, 173-175.
<https://doi.org/10.1007/s007260070046>
- [11] Li, L. and Vlisides, P.E. (2016) Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Frontiers in Human Neuroscience*, **10**, Article No. 612. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00612>
- [12] Ohnesorge, H., Feng, Z., Zitta, K., *et al.* (2013) Influence of Clonidine and Ketamine on m-RNA Expression in a Model of Opioid-Induced Hyperalgesia in Mice. *PLOS ONE*, **8**, e79567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079567>
- [13] Hayashi, Y., Kawaji, K., Sun, L., *et al.* (2011) Microglial Ca(2+)-Activated K(+) Channels Are Possible Molecular Targets for the Analgesic Effects of S-Ketamine on Neuropathic Pain. *Journal of Neuroscience*, **31**, 17370-17382. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4152-11.2011>
- [14] Mei, X., Wang, W., Wang, W., *et al.* (2009) Inhibiting Astrocytic Activation: A Novel Analgesic Mechanism of Ketamine at the Spinal Level? *Journal of Neurochemistry*, **109**, 1691-1700. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06087.x>
- [15] Blednov, Y.A., Stoffel, M., Alva, H., *et al.* (2003) A Pervasive Mechanism for Analgesia: Activation of GIRK2 Channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **100**, 277-282. <https://doi.org/10.1073/pnas.012682399>
- [16] 杜宁, 李娴, 樊碧发, 等. MAPK 和 NO 相关信号通路在电针镇痛作用机理的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(11): 854-858.
- [17] Liu, Y., Zheng, Y., Gu, X., *et al.* (2012) The Efficacy of NMDA Receptor Antagonists for Preventing Remifentanyl-Induced Increase in Postoperative Pain and Analgesic Requirement: A Meta-Analysis. *Minerva Anestesiologica*, **78**, 653-667.
- [18] Laskowski, K., Stirling, A., McKay, W.P., *et al.* (2011) A Systematic Review of Intravenous Ketamine for Postoperative Analgesia. *Canadian Journal of Anesthesia*, **58**, 911-923. <https://doi.org/10.1007/s12630-011-9560-0>
- [19] Petrenko, A.B., Yamakura, T., Kohno, T., *et al.* (2013) Increased Brain Monoaminergic Tone after the NMDA Receptor GluN2A Subunit Gene Knockout Is Responsible for Resistance to the Hypnotic Effect of Nitrous Oxide. *European Journal of Pharmacology*, **698**, 200-205. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.10.034>
- [20] Zhou, C., Douglas, J.E., Kumar, N.N., *et al.* (2013) Forebrain HCN1 Channels Contribute to Hypnotic Actions of Ketamine. *Anesthesiology*, **118**, 785-795. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318287b7c8>
- [21] Mazzeffi, M., Johnson, K. and Paciullo, C. (2015) Ketamine in Adult Cardiac Surgery and the Cardiac Surgery Intensive Care Unit: An Evidence-Based Clinical Review. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, **18**, 202-209. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.154478>
- [22] 高长胜, 黄符香, 李永乐. 艾司氯胺酮静注在人工流产术中的应用效果观察[J]. 山东医药, 2022, 62(11): 56-58.
- [23] Jonkman, K., Van Rijnsoever, E., Olofsen, E., *et al.* (2018) Esketamine Counters Opioid-Induced Respiratory Depression. *British Journal of Anaesthesia*, **120**, 1117-1127. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.02.021>
- [24] 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]: [博士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [25] Niu, X., Zheng, S., Li, S., *et al.* (2023) Role of Different Doses of Ketamine in Postoperative Neurocognitive Function in Aged Mice Undergoing Partial Hepatectomy by Regulating the Bmal1/NMDA/NF- κ B Axis. *European Surgical Research*, **63**, 182-195. <https://doi.org/10.1159/000520210>
- [26] Mercadante, S., Arcuri, E. and Santoni, A. (2019) Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *CNS Drugs*, **33**, 943-955. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00660-0>
- [27] Guo, W., Wei, F., Zou, S., *et al.* (2004) Group I Metabotropic Glutamate Receptor NMDA Receptor Coupling and Signaling Cascade Mediate Spinal Dorsal Horn NMDA Receptor 2B Tyrosine Phosphorylation Associated with Inflammatory Hyperalgesia. *Journal of Neuroscience*, **24**, 9161-9173. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3422-04.2004>
- [28] Gardell, L.R., Wang, R., Burgess, S.E., *et al.* (2002) Sustained Morphine Exposure Induces a Spinal Dynorphin-Dependent Enhancement of Excitatory Transmitter Release from Primary Afferent Fibers. *Journal of Neuroscience*, **22**, 6747-6755. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-15-06747.2002>
- [29] Borgland, S.L. (2001) Acute Opioid Receptor Desensitization and Tolerance: Is There a Link? *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **28**, 147-154. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2001.03418.x>
- [30] Zhao, Y.L., Chen, S.R., Chen, H., *et al.* (2012) Chronic Opioid Potentiates Presynaptic but Impairs Postsynaptic N-methyl-D-aspartic Acid Receptor Activity in Spinal Cords: Implications for Opioid Hyperalgesia and Tolerance. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 25073-25085. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.378737>
- [31] Joly, V., Richebe, P., Guignard, B., *et al.* (2005) Remifentanyl-Induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-Dose Ketamine. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, **103**, 147-155.

- <https://doi.org/10.1097/00000542-200507000-00022>
- [32] Koppert, W., Sittl, R., Scheuber, K., *et al.* (2003) Differential Modulation of Remifentanyl-Induced Analgesia and Postinfusion Hyperalgesia by S-Ketamine and Clonidine in Humans. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, **99**, 152-159. <https://doi.org/10.1097/00000542-200307000-00025>
- [33] 徐莉莉, 靳彦涛, 杨征, 等. 右美托咪定联合小剂量氯胺酮对老年冠心病非心脏手术患者围手术期的效果及对自主神经系统功能的影响[J]. 河北医药, 2020, 42(13): 1971-1973.
- [34] Cavalleri, L., Merlo Pich, E., Millan, M.J., *et al.* (2018) Ketamine Enhances Structural Plasticity in Mouse Mesencephalic and Human iPSC-Derived Dopaminergic Neurons via AMPAR-Driven BDNF and mTOR Signaling. *Molecular Psychiatry*, **23**, 812-823. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.241>
- [35] Chang, L., Zhang, K., Pu, Y., *et al.* (2019) Comparison of Antidepressant and Side Effects in Mice after Intranasal Administration of (R,S)-Ketamine, (R)-Ketamine, and (S)-Ketamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **181**, 53-59. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.04.008>
- [36] Hirota, K., Sato, T., Rabito, S.F., *et al.* (1996) Relaxant Effect of Ketamine and Its Isomers on Histamine-Induced Contraction of Tracheal Smooth Muscle. *British Journal of Anaesthesia*, **76**, 266-270. <https://doi.org/10.1093/bja/76.2.266>
- [37] 朱敏敏, 钱燕宁, 朱伟, 等. 氯胺酮对致敏原诱导哮喘模型大鼠的肺保护[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(19): 1308-1313.
- [38] Chungsamarnyart, Y., Pairart, J. and Munjupong, S. (2022) Comparison of the Effects of Intravenous Propofol and Propofol with Low-Dose Ketamine on Preventing Postextubation Cough and Laryngospasm among Patients Awakening from General Anaesthesia: A Prospective Randomised Clinical Trial. *Journal of Perioperative Practice*, **32**, 53-58. <https://doi.org/10.1177/1750458920912636>
- [39] Tobias, J.D. (2018) Preoperative Anesthesia Evaluation. *Seminars in Pediatric Surgery*, **27**, 67-74. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2018.02.002>
- [40] Dreger, V.A. and Tremback, T.F. (2006) Management of Preoperative Anxiety in Children. *AORN Journal*, **84**, 777-804. [https://doi.org/10.1016/S0001-2092\(06\)63965-3](https://doi.org/10.1016/S0001-2092(06)63965-3)
- [41] 孙东燕, 姜雪丽, 刘清兰, 等. 艾司氯胺酮复合右美托咪定/咪达唑仑术前镇静治疗的临床观察[J]. 大理大学学报, 2022, 7(8): 66-70.
- [42] Johansson, J., Sjöberg, J., Nordgren, M., *et al.* (2013) Prehospital Analgesia Using Nasal Administration of S-Ketamine—A Case Series. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, **21**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-21-38>
- [43] Rugg, C., Woyke, S., Ausserer, J., *et al.* (2021) Analgesia in Pediatric Trauma Patients in Physician-Staffed Austrian Helicopter Rescue: A 12-Year Registry Analysis. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, **29**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1186/s13049-021-00978-z>
- [44] Nemeth, M., Jacobsen, N., Bantel, C., *et al.* (2019) Intranasal Analgesia and Sedation in Pediatric Emergency Care—A Prospective Observational Study on the Implementation of an Institutional Protocol in a Tertiary Children's Hospital. *Pediatric Emergency Care*, **35**, 89-95. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001017>
- [45] Miziara, L.E.P.G., Simoni, R.F., Esteves, L.O., *et al.* (2016) Efficacy of Continuous S(+)-Ketamine Infusion for Postoperative Pain Control: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Anesthesiology Research and Practice*, **2016**, Article ID: 6918327. <https://doi.org/10.1155/2016/6918327>
- [46] 陈家华, 陈锦莹, 关宇健. 亚剂量艾司氯胺酮复合右美托咪定对体外循环心脏瓣膜手术患者苏醒质量、术后认知功能、炎症指标的影响[J]. 吉林医学, 2022, 43(1): 144-146.
- [47] 辛志军, 王宁, 曲伟栋, 等. 小剂量艾司氯胺酮在全身麻醉下口腔颌面外科短时间手术中的应用[J]. 口腔医学研究, 2023, 39(1): 46-51.
- [48] Aronsohn, J., Orner, G., Paleschi, G., *et al.* (2018) Opioid-Free Total Intravenous Anesthesia with Ketamine as Part of an Enhanced Recovery Protocol for Bariatric Surgery Patients with Sleep Disordered Breathing. *Journal of Clinical Anesthesia*, **52**, 65-66. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.09.014>
- [49] 叶春芳, 汪毅. 小剂量艾司氯胺酮预先给药对罗库溴铵缩肢反应的影响[J]. 安徽医学, 2021, 42(12): 1398-1400.
- [50] Edinoff, A.N., Fitz-Gerald, J.S., Holland, K.A.A., *et al.* (2021) Adjuvant Drugs for Peripheral Nerve Blocks: The Role of NMDA Antagonists, Neostigmine, Epinephrine, and Sodium Bicarbonate. *Anesthesiology and Pain Medicine*, **11**, e117146. <https://doi.org/10.5812/aapm.117146>
- [51] 顾晓霞, 庞萍, 彭雪, 等. 艾司氯胺酮预处理在臂丛神经阻滞老年手术患者的应用[J]. 江苏医药, 2021, 47(4): 356-358.
- [52] Feltracco, P., Barbieri, S., Rizzi, S., *et al.* (2013) Perioperative Analgesic Efficacy and Plasma Concentrations of

- S(+)-Ketamine in Continuous Epidural Infusion during Thoracic Surgery. *Anesthesia & Analgesia*, **116**, 1371-1375. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31828cbaf0>
- [53] Toga, T., Demirbilek, S., Koroglu, A., *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>
- [54] Wang, W., Ling, B., Chen, Q., *et al.* (2023) Effect of Pre-Administration of Esketamine Intraoperatively on Postpartum Depression after Cesarean Section: A Randomized, Double-Blinded Controlled Trial. *Medicine*, **102**, e33086. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033086>
- [55] 徐帆, 甘建辉, 史金麟, 等. 亚麻醉剂量艾司氯胺酮联合瑞马唑仑在宫颈锥切术患者中的应用研究[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(6): 63-66.
- [56] Eberl, S., Koers, L., van Hooft, J., *et al.* (2020) The Effectiveness of a Low-Dose Esketamine versus an Alfentanil Adjuvant 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>
- [57] 毛海飞, 梅楷波, 汪启明, 等. 艾司氯胺酮联合芬太尼在创伤性截肢术后幻肢痛患者中的应用效果[J]. 中国当代医药, 2022, 29(23): 119-121.
- [58] 周斌, 邱珍, 孟庆涛, 等. 右美托咪定联合艾司氯胺酮用于老年患者乳腺癌根治术的术后镇痛[J/OL]. 中国新药与临床杂志: 1-6. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1746.R.20221229.1600.003.html>, 2023-06-10.