

艾司氯胺酮复合丙泊酚在小儿麻醉中应用的研究进展

王洋¹, 徐桂萍^{2*}

¹新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院麻醉科, 新疆麻醉管理临床医学研究中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月19日; 录用日期: 2023年10月13日; 发布日期: 2023年10月19日

摘要

背景: 艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋结构, 是非竞争性NMDA受体拮抗剂, 艾司氯胺酮的镇静镇痛效力高, 副作用更少、代谢快、体内清除率高, 对患儿呼吸循环影响较轻, 苏醒和恢复迅速, 在小儿麻醉效果方面有显著的应用价值。近年来, 一些研究者将艾司氯胺酮用于小儿麻醉取得了良好的临床麻醉效果。目的: 梳理艾司氯胺酮复合丙泊酚在小儿麻醉中应用的研究进展, 为临床应用提供参考。内容: 概述艾司氯胺酮和丙泊酚的药代动力学, 以及两者复合麻醉在患儿创伤性检查、术前及术中的应用。趋向: 艾司氯胺酮复合丙泊酚在小儿麻醉中具有广阔的应用前景。

关键词

艾司氯胺酮, 丙泊酚, 小儿麻醉

Advances in a Combination of Esketamine and Propofol in Pediatric Anesthesia

Yang Wang¹, Guiping Xu^{2*}

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Xinjiang Clinical Research Center for Anesthesia Management, Department of Anesthesiology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 19th, 2023; accepted: Oct. 13th, 2023; published: Oct. 19th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 王洋, 徐桂萍. 艾司氯胺酮复合丙泊酚在小儿麻醉中应用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16446-16451. DOI: 10.12677/acm.2023.13102303

Abstract

Background: Esketamine is the dextrorotatory structure of ketamine and a non-competitive NMDA receptor antagonist. It has high sedative and analgesic efficacy, few side effects, quick metabolism, high *in vivo* clearance rate, and mild impact on children's cardiopulmonary circulation, and can produce rapid awakening and postoperative recovery, suggesting its significant application value for improving the pediatric anesthetic effect. In recent years, esketamine has had some applications in pediatric anesthesia and has achieved favorable anesthetic effect clinically. **Objective:** To review their combining use in pediatric anesthesia and provide further guidance in clinical practice. **Content:** The article elucidates the pharmacokinetics of esketamine and propofol and their combination applying to invasive examination, pre-operation, intra-operation management. **Trend:** A combination of esketamine and propofol in pediatric anesthesia will have a promising future.

Keywords

Esketamine, Propofol, Pediatric Anesthesia

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

艾司氯胺酮是新型麻醉镇静镇痛药物,与氯胺酮同属苯环利定的衍生物,是 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的拮抗剂。艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋结构,不仅是一种众所周知的镇静药物,而且具有较强的镇痛作用[1]。此外,其拟交感神经的特性可以抵消丙泊酚对血流动力学的抑制,从而降低心血管和呼吸系统的风险,可以应用于各类临床手术和短小检查的麻醉与镇痛[2]。艾司氯胺酮镇静镇痛效力高,副作用更少、代谢快、体内清除率高,对患儿呼吸循环影响较轻,苏醒和恢复迅速,在小儿麻醉效果方面有显著的应用价值[3]。丙泊酚是一种静脉麻醉剂,丙泊酚主要通过激动大脑中 γ 氨基丁酸(gamma amino, GABA)受体及抑制 NMDA 受体发挥麻醉作用,通常用于小儿全身麻醉或镇静[4]。尽管丙泊酚具有快速、短效的优势,但在动物研究中发现丙泊酚具有神经毒性,可以诱导发育中大脑神经元死亡[5],同时丙泊酚对呼吸和循环系统具有明显的抑制作用,从而限制了其单独应用范围。

复合麻醉可以扬长避短,互相补充,近年来一些研究者将艾司氯胺酮应用于小儿麻醉,获得了较好的临床效果,先对其进行综述。

2. 药代动力学

艾司氯胺酮主要在肝脏通过 CYP450 酶系统转介导,去甲基化为具有三分之一麻醉活性的 S-去甲氯胺酮,再进一步经葡萄糖醛酸化消除,代谢物由胆汁和尿液排出。静脉内注射艾司氯胺酮 1~2 min 后,迅速分布于大脑,消除半衰期为 125~180 min,血浆清除率保持在 12~28 ml/kg/min 范围内[6] [7] [8]。

丙泊酚主要在肝脏代谢,>90%的药物在肝脏代谢为水溶性的 4-羟基丙泊酚,再在其他组织中通过葡萄糖苷酸和硫酸盐的共轭作用,生成无活性的最终代谢产物 1'或 4'-葡萄糖醛酸或硫酸根丙泊酚经肾脏排泄。在尿内以原型排出者不足 1%,随粪便排泄者仅 2%。丙泊酚的消除半衰期为 128~582 min,体内总清除率 1800~2300 ml/min。与成人相比,小儿的中央室较小,丙泊酚在小儿体内的代谢清除率和分布容积较大[9]。

3. 临床应用

3.1. 创伤性检查的麻醉用药

小儿创伤性检查一般在监测麻醉下进行, 过程中需要保持呼吸通畅, 并维持一定的麻醉深度。丙泊酚具有较强的镇静效果, 艾司氯胺酮镇痛效果良好, 对呼吸影响较轻, 而且艾司氯胺酮也可滴鼻用药, 操作简单、无创、患儿易配合[10]。两者的复合用药对患儿的此类检查可产生满意的麻醉效果。

3.1.1. 静脉给药

有研究报道艾司氯胺酮 0.7 mg/kg 联合丙泊酚可在患儿胃十二指肠镜检查中提供满意的镇静效果并减少异丙酚用量[11]。同时刘玉静等[12]比较了艾司氯胺酮复合丙泊酚和单独使用丙泊酚用于患儿在 MRI 检查的镇静效果。艾司氯胺酮复合丙泊酚组以静脉注射艾司氯胺酮 0.5 mg/kg 和丙泊酚 1.5 mg/kg; 丙泊酚组以静脉注射丙泊酚 2.5 mg/kg; 麻醉维持: 静脉泵注丙泊酚 100 μ g/kg/min, 调节丙泊酚输注速率, 维持 Ramsay 镇静评分 ≥ 5 分。若术中发生中重度体动反应时, 静脉注射丙泊酚 0.5~1 mg/kg 和(或)增减丙泊酚输注速率, 结果显示艾司氯胺酮复合丙泊酚组丙泊酚平均输注速率和总用量、气道相关不良事件及低血压、心动过缓的发生率降低, 艾司氯胺酮复合丙泊酚可安全、有效地用于患儿 MRI 检查镇静。姚忠岩等[13]研究艾司氯胺酮复合丙泊酚用于患儿纤维支气管镜检查术的效果。右美托咪定复合丙泊酚组以静脉泵注右美托咪定 1 μ g/kg, 随后静脉泵注丙泊酚 5 mg/kg/h; 艾司氯胺酮复合丙泊酚组以静脉注射艾司氯胺酮 0.25 mg/kg, 随后静脉泵注丙泊酚 5 mg/kg/h, 术中若出现剧烈呛咳和体动, 静脉注射丙泊酚 1 mg/kg, 结果显示艾司氯胺酮复合丙泊酚组术中呛咳体动发生率更低, 气管镜到达隆突时 Ramsay 镇静评分更高, 可能与艾司氯胺酮具有更强的镇痛、镇静效果, 有效抑制应激反应有关。同时患儿的苏醒时间更短, 这可能与艾司氯胺酮具有更短的清除半衰期有关。

3.1.2. 滴鼻给药

张浩等[14]研究艾司氯胺酮滴鼻联合丙泊酚在儿童肠镜检查中的应用, 氯化钠滴鼻复合丙泊酚组以氯化钠注射液 0.04 mL/kg 滴鼻后予丙泊酚 2 mg/kg 静脉注射。艾司氯胺酮滴鼻复合丙泊酚组以艾司氯胺酮 1 mg/kg 滴鼻, 待改良警觉/镇静量表(MOAA/S)评分为 4 分时予丙泊酚 2 mg/kg 静脉注射。当 MOAA/S 评分 ≤ 3 分时即开始肠镜检查, 操作过程中每 5 min 评估一次 MOAA/S 评分。结果显示艾司氯胺酮滴鼻联合丙泊酚用于儿童肠镜检查能够提供满意的镇静效果, 且可减少丙泊酚总用量、减轻循环抑制。

同时 Apostolidou 等[15]探讨了儿童进行骨髓穿刺、肝活检、肾活检等创伤性检查的镇静效果, 研究发现艾司氯胺酮复合丙泊酚的组合最常见, 同时较高剂量的丙泊酚是发生不良事件的独立危险因素, 这与丙泊酚对呼吸和循环系统具有明显的抑制作用有关。然而艾司氯胺酮与丙泊酚配伍使用可以减少丙泊酚的用量, 以避免术后不良事件的发生。

3.2. 临床麻醉

3.2.1. 术前用药

丙泊酚用药会引发不自主运动反应, 以肌张力障碍、肌阵挛及全面性强直为发病特征, 其在患儿的发生率为 33%, 高于成年人的 22%。在丙泊酚给药前进行预处理, 以保证麻醉效果, 减少不自主体动的发生, 提高面罩吸氧效果, 避免低氧血症的发生, 防止静脉通路脱落、坠床等风险的发生, 成为临床研究的重点问题[16]。

余锐璇[17]选择 200 例小儿疝气患儿, 于丙泊酚诱导前 2 min, 静脉注射艾司氯胺酮进行预处理, 研究发现, 0.5 mg/kg 艾司氯胺酮用于丙泊酚麻醉诱导的预处理中, 具有较少不自主体动发生率, 可能与艾

司氯胺酮有较好的改善痛觉和加强神经保护作用有关, 且能发挥较好的麻醉镇静效果作用, 用药安全性高, 临床推广价值高。

3.2.2. 术中用药

张小虹等[18]比较了在麻醉诱导阶段艾司氯胺酮复合丙泊酚和舒芬太尼复合丙泊酚对小儿腹部短小手术中的麻醉效果及不良反应发生情况。在麻醉诱导期, 一组给予艾司氯胺酮 0.5 mg/kg + 丙泊酚 2 mg/kg 静脉滴注, 另一组给予舒芬太尼 0.1 μ g/kg + 丙泊酚 2 mg/kg 静脉滴注, 术中两组应用 4%七氟醚持续吸入维持麻醉状态。结果显示艾司氯胺酮复合丙泊酚使得麻醉期间血流动力学更平稳, 而且能缩短麻醉诱导时间、苏醒时间, 同时在麻醉诱导期和术后苏醒期咳嗽减少, 可能与艾司氯胺酮通过神经递质及细胞信号转导, 舒张气道平滑肌、扩张支气管有关[19]。

刘文君等[20]探讨了不同剂量艾司氯胺酮联合丙泊酚用于先天性心脏病患儿介入手术麻醉的效果, 在患儿入室后静脉滴注 1%丙泊酚 2 mg/kg, 同时静脉滴注 0.01 mg/kg 的阿托品, 患儿入睡后, 静脉匀速滴注艾司氯胺酮 0.6 mg/kg, 之后持续静脉泵注 1%丙泊 4~6 mg/kg/h 维持, 结果显示采用艾司氯胺酮 0.6 mg/kg 可产生良好的麻醉效果, 且副作用少, 是较合适的麻醉配伍方案。

周兴等[21]探讨艾司氯胺酮复合丙泊酚对小儿臂丛神经阻滞下上肢手术的镇静作用, 一组为丙泊酚麻醉负荷量 2.5 mg/kg 静脉注射, 然后泵注丙泊酚 3~5 mg/kg/h 维持麻醉; 另一组采用艾司氯胺酮联合丙泊酚镇静, 先给予负荷剂量艾司氯胺酮 0.5 mg/kg 静脉注射, 1 min 后以丙泊酚 1.0 mg/kg 静脉注射, 联合泵注艾司氯胺酮 0.25 mg/kg/h + 丙泊酚 1.5~2.5 mg/kg/h 维持麻醉, 当两组患儿脑状态指数(CSI)值小于 55 时行超声引导下腋路臂丛神经阻滞, 15 min 后开始手术。结果显示艾司氯胺酮联合丙泊酚镇静, 可安全用于超声引导下腋路臂丛神经阻滞小儿上肢手术, 缩短患儿苏醒时间, 减少丙泊酚用量, 提高镇静镇痛效果, 减少术后躁动、注射痛等不良反应。

3.2.3. 术后影响

朱明明等[22]比较了在麻醉维持阶段艾司氯胺酮复合丙泊酚和瑞芬太尼复合丙泊酚对小儿腹股沟疝及鞘膜积液腹膜外结扎术后疼痛的影响。艾司氯胺酮复合丙泊酚组在麻醉诱导后输注艾司氯胺酮 0.5 mg/kg/h + 丙泊酚 150 μ g/kg/min 维持麻醉, 瑞芬太尼复合丙泊酚组以瑞芬太尼 0.3~0.5 μ g/kg/min + 丙泊酚 150 μ g/kg/min 维持麻醉; 结果显示艾司氯胺酮复合丙泊酚用于小儿腹股沟疝及鞘膜积液术的麻醉维持可以稳定术中血流动力学, 降低围术期躁动发生风险, 抑制围手术期的应激反应, 减轻术后疼痛, 且安全可靠。

4. 小结

儿童易对检查和手术产生恐惧, 或因与父母分离而产生抑郁、焦虑情绪[23], 因而让患儿与父母安静的分离, 平稳的接受麻醉, 减少麻醉和手术后的心理创伤, 降低围术期不良事件的发生率尤为重要。

丙泊酚麻醉效果好, 起效迅速, 苏醒快, 与氯胺酮合用可增强麻醉效果, 具有较好的心血管稳定效果, 可以有效的减少围术期并发症和不良事件的发生。艾司氯胺酮麻醉镇痛催眠强度是氯胺酮的 2 倍, 具有剂量小、作用强、苏醒迅速的优点, 麻醉期间呼吸抑制更小, 分泌物更少, 安全性更高[24], 因此艾司氯胺酮与丙泊酚联合使用更有优势。

艾司氯胺酮复合丙泊酚可以提供良好的镇静、镇痛效果, 对呼吸功能影响轻微, 尤其适用于保留自主呼吸的有创检查和短小手术。两者作用互补, 艾司氯胺酮可以减轻丙泊酚引起的循环系统抑制、不自主体动、注射痛等副作用, 丙泊酚可以预防艾司氯胺酮导致的拟精神样作用[25], 使循环更稳定, 操作过程更平稳。同时艾司氯胺酮复合丙泊酚减少丙泊酚用量, 缩短患儿苏醒时间, 稳定术中血流动力学, 降

低围术期躁动发生风险, 抑制围手术期的应激反应, 减轻术后疼痛等。

目前, 艾司氯胺酮复合丙泊酚在小儿麻醉中的应用尚需多中心, 大样本的临床研究。两者怎样的配伍可以取得最佳效果? 不同年龄阶段患儿用药策略是否一致? 还需要更多的医务人员做跟多的研究和探索, 来证实艾司氯胺酮复合丙泊酚在小儿麻醉中的有效性和安全性, 进而提升患儿的治疗效果。

参考文献

- [1] Maraschin, J.C., Frias, A.T., Hernandez, P.M., *et al.* (2022) Antipanic-Like Effect of Esketamine and Buprenorphine in Rats Exposed to Acute Hypoxia. *Behavioural Brain Research*, **418**, Article ID: 113651. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113651>
- [2] Eberl, S., Koers, L., van Hooft, J.E., *et al.* (2017) Sedation with Propofol during ERCP: Is the Combination with Esketamine More Effective and Safer than with Alfentanil? Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Trials*, **18**, Article No. 472. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2197-8>
- [3] Flint, R.B., Brouwer, C., Kranzlin, A., *et al.* (2017) Pharmacokinetics of S-ketamine during Prolonged Sedation at the Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatric Anesthesia*, **27**, 1098-1107. <https://doi.org/10.1111/pan.13239>
- [4] 潘秦, 方华, 熊兴龙, 等. 右美托咪定减轻丙泊酚诱导的发育期大鼠学习记忆障碍[J]. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(1): 76-80.
- [5] Yang, Y., Yi, J., Pan, M., *et al.* (2021) Eदारavone Alleviated Propofol-Induced Neurotoxicity in Developing Hippocampus by mBDNF/TrkB/PI3K Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, **15**, 1409-1422. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S294557>
- [6] Peltoniemi, M.A., Hagelberg, N.M., Olkkola, K.T., *et al.* (2016) Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clinical Pharmacokinetics*, **55**, 1059-1077. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0383-6>
- [7] Liu, Y., Lin, D., Wu, B., *et al.* (2016) Ketamine Abuse Potential and Use Disorder. *Brain Research Bulletin*, **126**, 68-73. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.05.016>
- [8] Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P.J., *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>
- [9] Rigby-Jones, A.E. and Sneyd, J.R. (2011) Propofol and Children—What We Know and What We Do Not Know. *Pediatric Anesthesia*, **21**, 247-254. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2010.03454.x>
- [10] Xin, N., Xu, H. and Yue, C. (2021) Comparison between Dexmedetomidine and Esketamine in Pediatric Dentistry Surgery. *Translational Pediatrics*, **10**, 3159-3165. <https://doi.org/10.21037/tp-21-435>
- [11] Wang, J., Hu, W., Zhao, X., *et al.* (2022) Sedative Effect and Safety of Different Doses of S-Ketamine in Combination with Propofol during Gastro-Duodenoscopy in School-Aged Children: A Prospective, Randomized Study. *BMC Anesthesiology*, **22**, Article No. 346. <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01885-1>
- [12] 刘玉静, 邢飞, 王绪林, 等. 艾司氯胺酮复合丙泊酚用于患儿 MRI 检查的镇静效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(9): 1120-1123.
- [13] 姚忠岩, 娄宁, 王玉, 等. 艾司氯胺酮复合丙泊酚用于患儿纤维支气管镜检查术的效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2022(11): 1385-1386.
- [14] 张浩, 周静, 孙剑, 等. 艾司氯胺酮滴鼻联合丙泊酚在儿童肠镜检查中的应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(6): 374-377.
- [15] Apostolidou, S., Kintscher, M., Schon, G., *et al.* (2022) The Impact of a Dedicated Sedation Team on the Incidence of Complications in Pediatric Procedural Analgosedation. *Children*, **9**, Article 998. <https://doi.org/10.3390/children9070998>
- [16] 刘英, 熊虹飞, 杨亚男, 等. 小剂量氯胺酮对丙泊酚所致儿童不自主运动的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2020, 41(11): 1057-1061.
- [17] 余锐璇. 不同剂量艾司氯胺酮预处理对丙泊酚引起患儿不自主运动反应的影响[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(15): 182-184.
- [18] 张小虹, 牛艳姣, 杨中贞, 等. 丙泊酚、七氟醚联合艾司氯胺酮应用于小儿腹部短小手术中的麻醉效果及不良反应发生情况[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(5): 99-102.
- [19] Patel, D., Talbot, C., Luo, W., *et al.* (2021) The Use of Esketamine Sedation in the Emergency Department for Mani-

pulation of Paediatric Forearm Fractures: A 5 Year Study. *Injury*, **52**, 1321-1330.

<https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.12.033>

- [20] 刘文君, 林多茂, 赵丽云, 等. 不同剂量艾司氯胺酮联合丙泊酚用于先天性心脏病患儿介入手术麻醉的效果[J]. 中国医药, 2023, 18(2): 192-195.
- [21] 周兴, 何军民, 雷亨发. 艾司氯胺酮联合丙泊酚对臂丛神经阻滞下小儿上肢手术的镇静效应[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(10): 893-896.
- [22] 朱明明, 陈媛. 艾司氯胺酮复合丙泊酚对小儿腹股沟疝及鞘膜积液腹膜外结扎术后疼痛的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(21): 80-85.
- [23] Cho, S. and Buss, K.A. (2017) Toddler Parasympathetic Regulation and Fear: Links to Maternal Appraisal and Behavior. *Developmental Psychobiology*, **59**, 197-208. <https://doi.org/10.1002/dev.21481>
- [24] 盛奎, 胡宪文, 吴云, 等. 低剂量艾司氯胺酮联合丙泊酚在无痛胃肠镜检查中的临床研究[J]. 中国医刊, 2022, 57(3): 341-344.
- [25] Chu, Q., Zhu, K., Bai, Y., *et al.* (2021) A Single Low Dose of Dexmedetomidine Efficiently Attenuates Esketamine-Induced Overactive Behaviors and Neuronal Hyperactivities in Mice. *Frontiers in Human Neuroscience*, **15**, Article No. 735569. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.735569>