

艾司氯胺酮临床应用专家指导意见

艾司氯胺酮临床应用专家指导意见专家组

通信作者:严敏, Email: zryanmin@zju.edu.cn

【摘要】 艾司氯胺酮是一种快速起效的麻醉和镇痛药物,在手术麻醉、急性疼痛和慢性疼痛管理、ICU 镇静镇痛等领域具有较好的应用前景。指导意见就艾司氯胺酮的临床药理学、临床应用、常见不良反应及处理分别进行论述和总结,以利于艾司氯胺酮安全、有效地用于临床。

【关键词】 艾司氯胺酮; 临床应用; 指导意见

DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20230603-00852

氯胺酮是经典的静脉麻醉药物,兼具麻醉和镇痛作用,在麻醉与重症领域得到广泛应用,近年来在疼痛综合管理和难治性抑郁治疗方面的应用也逐渐增加。氯胺酮为左旋[R(-)-氯胺酮]和右旋[S(+)-氯胺酮]两种异构体组成的消旋体,艾司氯胺酮是氯胺酮中的右旋异构体,与氯胺酮的药理学机制相似,但艾司氯胺酮的效价更高。艾司氯胺酮于2019年在中国上市,临床应用时间短,循证依据有限,亟须统一的专家意见指导临床应用。本专家组基于药品说明书、已发表的文献、指南与专家共识、麻醉学科权威教材,经反复讨论修改,形成了指导意见,为艾司氯胺酮的临床用药提供参考。

1 艾司氯胺酮的临床药理学特点

1.1 作用机制

艾司氯胺酮具有多个作用靶点^[1],其麻醉、镇痛效应的最主要机制是非竞争性拮抗 NMDA 受体^[2]。此外,艾司氯胺酮也可作用于阿片类受体、胆碱能受体和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体等,激活 D₂多巴胺受体和 L 型电压门控钙通道,阻断钠离子通道和超极化激活的环核苷酸门控钾离子通道,上述非 NMDA 通路在镇痛和麻醉中亦发挥重要作用^[3-9]。艾司氯胺酮还可通过多重机制发挥抗抑郁作用,包括拮抗 NMDA 受体、激活 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体等^[10-12]。

艾司氯胺酮对 NMDA 受体、阿片类受体、M 型胆碱能受体的亲和力分别为左旋氯胺酮的 3~4 倍、

2~4 倍和 2 倍^[13]。

1.2 药代动力学

艾司氯胺酮兼具水溶性和脂溶性,可在全身广泛分布并快速通过血脑屏障,静脉注射后 1~2 min 即可达到最大血药浓度,单次静脉注射 0.5 mg/kg 艾司氯胺酮,1 min 后血药浓度为 1.5 mg/L,10 min 后血药浓度为 0.3 mg/L^[14]。艾司氯胺酮的产品说明书采用了氯胺酮的药代动力学数据,而中国人群的艾司氯胺酮药代动力学数据来自于门诊胃肠镜检查患者的研究,结果显示艾司氯胺酮的平均消除半衰期约为 4 h,分布容积为 5~10 L/kg,清除率高于左旋氯胺酮,约为 $1.08 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ^[15],但还需更多的临床药代动力学研究进行验证。艾司氯胺酮经肝微粒体酶代谢,其主要代谢产物为 S-去甲氯胺酮,S-去甲氯胺酮也具有药理活性,对 NMDA 受体亲和力约为艾司氯胺酮的 1/3,消除半衰期为 6~10 h。艾司氯胺酮与氯胺酮的药代动力学差异不大,但艾司氯胺酮代谢产物血浆清除更快,单次静脉给药后苏醒更快^[15]。除静脉给药外,艾司氯胺酮还可通过多种途径给药:经鼻途径的血药浓度达峰时间为 20~40 min,消除半衰期为 7~12 h,生物利用度为 48%~54%^[16];经口途径的血药浓度达峰时间为 18~22 min,消除半衰期为 5~6 h,生物利用度为 8%~27%^[17-18]。

1.3 药效动力学

艾司氯胺酮与氯胺酮的药效动力学特点相似,但两药获得相同麻醉及镇痛效果时,艾司氯胺酮所需剂量约为氯胺酮的一半。临床应用在保证患者安全的情况下,可根据具体情况适当调整剂量。

1.3.1 中枢神经系统

艾司氯胺酮最重要的作用是通过抑制 NMDA 受体介导的谷氨酸进入 GABA 能神经系统,引起皮质和边缘系统兴奋性改变,最终导致意识丧失^[9];虽然在艾司氯胺酮麻醉下患者对外界感觉传入的有意识的反应消失,但仍可保留多数反射或身体的不自主活动,从而表现出一种“分离麻醉”状态。通过抑制 NMDA 受体,艾司氯胺酮可产生强效镇痛作用;另外,镇痛作用可能部分源于其他机制,如激动 μ 阿片类受体、抑制乙酰胆碱的释放等^[19-21]。艾司氯胺酮产生的意识消失和镇痛作用是剂量相关的,全身麻醉所需的最低血药浓度为 0.3~1.0 mg/L* (上角标表示该数据采用氯胺酮推荐临床应用剂量的一半,下同),儿童可能略高,为 0.4~2.0 mg/L*,但血药浓度 ≥ 0.05 mg/L* 即可提高痛阈^[19]。因艾司氯胺酮发挥镇痛作用的血药浓度远低于意识消失所需要的浓度,因此在麻醉效应结束后,镇痛效应仍可持续一段时间^[22]。艾司氯胺酮还可通过拮抗 NMDA 受体、阻断神经元的长时程增强 (long-term potentiation, LTP),起到预防中枢敏化及阿片类药物耐受引起的痛觉过敏的作用^[19,23]。

艾司氯胺酮具有中枢兴奋作用,可增加脑代谢和脑血流,颅内压随着脑血流的增加以及交感神经系统反应增强而升高,瞳孔扩大,眼内压也升高;但其不影响脑血管对 CO₂ 的反应性,因此降低 PaCO₂ 可减弱艾司氯胺酮引起的颅内压升高^[24]。艾司氯胺酮可使脑电图出现广泛的 θ 波活动以及癫痫发作样棘波,且此效应呈剂量依赖性,当静脉给予艾司氯胺酮达到 0.15 mg/kg 时,会改变七氟醚全身麻醉患者的脑电图谱特征,进行神经电生理监测时应考虑这种影响^[25-26]。艾司氯胺酮可导致 BIS 值升高,但在小剂量使用时 (<0.3 mg/kg) 对复合其他麻醉药的麻醉深度监测的影响不显著^[27]。艾司氯胺酮可引起精神方面的不良反应,如幻觉、多梦、头晕等,可能与其抑制听觉和视觉中继核,从而对外界刺激产生错误的感受或理解有关^[28]。

艾司氯胺酮可减少蛛网膜下腔出血时大脑扩散去极化的发生^[29]。基础研究亦发现艾司氯胺酮可影响脑缺血再灌注损伤后的脑组织,减少细胞坏死、降低凋亡调节蛋白的表达,显示出其神经保护作用的潜力^[30]。

1.3.2 循环系统

艾司氯胺酮可引起儿茶酚胺释放,抑制去甲肾上腺素重摄取,激活交感神经系统而产生间接的心

血管刺激作用,导致血压升高、心率加快^[31]。小剂量使用即可刺激心血管系统,引起心脏做功和心肌氧耗增加。健康的心脏具备自动调节能力,可通过提高心排血量、降低冠状动脉阻力而增加冠状动脉氧供以满足氧耗的需要^[19]。对于肺动脉压升高的患者 (如二尖瓣疾病及先天性心脏病患者),艾司氯胺酮引起肺循环阻力增加的程度大于体循环阻力的增高^[19]。在大剂量使用时,主要表现为对心脏的直接抑制作用,可能是由于钙离子转运受抑制、交感神经阻滞或突触前儿茶酚胺的储备耗竭。通常,在艾司氯胺酮停止输注后心血管抑制作用较为明显,心排血量减少^[32],可能的原因是艾司氯胺酮的代谢产物 S-去甲氯胺酮以剂量依赖的方式降低了心排血量^[33]。

1.3.3 呼吸系统

艾司氯胺酮对中枢性呼吸动力的影响轻微,可保留气道反射,但剂量过大或注射速度过快时,也可能引起一过性呼吸暂停^[34]。艾司氯胺酮可直接拮抗组胺对支气管平滑肌的致痉挛作用,增强儿茶酚胺对支气管平滑肌的舒张作用,对于反应性气道疾病或支气管痉挛的患者,可改善其肺顺应性^[35]。同时有研究显示艾司氯胺酮对难治性哮喘亦有效^[36-37]。艾司氯胺酮可导致唾液腺和气道分泌物增加,小儿尤为明显,但艾司氯胺酮致分泌物增加的作用弱于氯胺酮^[31,36]。

1.3.4 其他

艾司氯胺酮具有快速抗抑郁作用,但其机制尚无定论。艾司氯胺酮可能通过拮抗 NMDA 受体,抑制锥体神经元导致谷氨酸水平升高^[10,38],从而激活突触前 AMPA 受体^[12,39],并活化雷帕霉素靶蛋白通路,促进脑源性神经营养因子的释放,升高 GABA 水平^[40-43],发挥快速抗抑郁作用。

此外,艾司氯胺酮还具有一定的抗炎作用,可能通过直接抑制 TNF- α ,间接抑制 IL-1、IL-6、IL-8 的释放,降低促炎细胞因子水平,并促进抗炎细胞因子 IL-4、IL-10 的释放,发挥抗炎作用^[44]。

2 临床应用

目前,艾司氯胺酮可单独用于短小手术、诊断性操作、创伤急救等场景,也可联合全身麻醉或区域麻醉为患者提供手术所需的镇静、镇痛和麻醉。另外,艾司氯胺酮作为慢性疼痛、难治性抑郁、哮喘等的治疗用药越来越受到医学界的关注。

2.1 手术麻醉

艾司氯胺酮因其独特的药理学特点,如镇痛作用强、呼吸抑制弱、兴奋心血管及舒张支气管等,可用于以下临床麻醉场景。

2.1.1 单独用药

单独使用艾司氯胺酮可以完成部分短小手术麻醉,建议用法为静脉注射诱导剂量 $0.5 \sim 1.0 \text{ mg/kg}^*$,给药时间持续 $30 \sim 60 \text{ s}$;通常单次用药即可满足短小手术的需要,如果手术时间延长,可追加一半的诱导剂量或以 $0.5 \sim 3.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的输注速度维持^[45]。鉴于艾司氯胺酮在维持血流动力学稳定和保护气道反射中的优势,推荐其用于烧伤清创换药的麻醉管理,建议缓慢静脉注射 $15 \sim 25 \text{ mg}^*$,给药时间大于 60 s ,如需追加相同剂量,间隔时间应大于 3 min ;如镇静或镇痛仍不充分,可分别使用苯二氮草类药物或阿片类药物作为辅助用药^[46]。

2.1.2 辅助区域麻醉

实施区域麻醉时,静脉应用艾司氯胺酮可减少区域麻醉药物用量,降低追加辅助镇痛药的比例及其引起呼吸抑制、恶心呕吐的发生率,并维持血流动力学的稳定。对于椎管内麻醉的患者,复合静脉注射艾司氯胺酮 0.15 mg/kg 可以减少椎管内局部麻醉药的用量,同时延长镇痛时间,减轻内脏牵拉痛^[47]。对于实施神经阻滞的患者,在切皮前静脉注射艾司氯胺酮 $0.1 \sim 0.5 \text{ mg/kg}$ 可缓解焦虑,维持更加稳定的呼吸和循环功能^[48]。

2.1.3 复合全身麻醉

艾司氯胺酮复合用于全身麻醉时,可以减少其他镇静或镇痛药物的用量,从而减轻血流动力学波动、降低呼吸抑制发生率,提高麻醉安全性^[34]。用于全身麻醉诱导和维持时,建议单次静脉注射艾司氯胺酮 $0.2 \sim 0.3 \text{ mg/kg}^*$,维持剂量不超过 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,可酌情减少丙泊酚、咪达唑仑或阿片类药物的剂量,以加快全身麻醉复苏^[49]。在气管插管全身麻醉期间,以上述维持剂量连续静脉输注艾司氯胺酮,可降低术后睡眠障碍的发病率^[50]。艾司氯胺酮适用于休克或低血压患者的麻醉诱导和维持,但禁用于心力衰竭、休克失代偿期和儿茶酚胺耗竭等患者。

2.1.4 椎管内用药

艾司氯胺酮不含有防腐剂,可以单独或与其他局部麻醉药复合用于椎管内麻醉,有文献显示在小儿骶管内注射艾司氯胺酮 1 mg/kg 可产生与 0.25% 布比卡因相同的镇痛效果^[51-52]。在产科患者中的临床研究表明,艾司氯胺酮 12.5 mg 用于蛛网膜下腔

内注射,可减少局部麻醉药的用量,延长其运动阻滞的时间,减少低血压、心动过缓的发生率^[53]。虽然艾司氯胺酮用于椎管内麻醉的效果确切,但其安全性尚未得到广泛认可,需要更多的临床研究予以证实。

2.2 诊疗性操作

在诊疗性操作时,艾司氯胺酮与丙泊酚、瑞马唑仑等镇静药物复合使用,有助于稳定血流动力学,降低呼吸抑制程度及其发生率,提高中深度镇静和麻醉的安全性。在胃肠镜检查时,可单次静脉注射艾司氯胺酮 $0.2 \sim 0.5 \text{ mg/kg}$,根据所需要的镇静水平调整镇静药物的给药速度,降低咳嗽和体动的发生率,而不影响苏醒^[54-55]。在内镜逆行胰胆管造影术中,可使用艾司氯胺酮 0.15 mg/kg 联合丙泊酚诱导,提高麻醉安全性^[56]。在气管镜、宫腔镜等检查时,静脉注射艾司氯胺酮 0.5 mg/kg 与丙泊酚复合使用可以提高镇痛效果,减少术中丙泊酚的用量,并降低呼吸抑制及心动过缓等不良反应的发生率^[57-58]。

2.3 院外急救和灾难医学

基于临床药理学特征,艾司氯胺酮是院外急救领域常用的麻醉药物,尤其是在通气设备以及监测仪器等资源有限的情况下。艾司氯胺酮有多种给药途径,可经静脉、骨内、鼻内和肌内注射给药,其剂量取决于给药途径和所需的镇静镇痛水平,并可进行剂量滴定给药。使用时应考虑艾司氯胺酮升高颅内压和眼压的风险,谨慎用于创伤性颅脑损伤或开放性眼球损伤的患者。

2.3.1 急症麻醉

用于急症麻醉时,艾司氯胺酮可经静脉、骨内通路注射 $1.0 \sim 1.5 \text{ mg/kg}$ 或肌内注射 $2.5 \sim 4.0 \text{ mg/kg}$ 进行麻醉诱导,随后微泵静脉输注 $1.0 \sim 3.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 或每隔 $15 \sim 20 \text{ min}$ 追加 0.5 mg/kg ,同时复合咪达唑仑或丙泊酚维持麻醉直至手术结束^[13]。虽然艾司氯胺酮对呼吸系统和循环系统的影响较小,但仍应常规进行呼吸和循环监测。

2.3.2 创伤性急性疼痛治疗

艾司氯胺酮可用于治疗急诊创伤患者的中度至重度疼痛,尤其适用于伴有失血性休克或呼吸窘迫的患者。根据不同的给药途径,艾司氯胺酮的推荐剂量为经静脉、骨内通路注射 $0.125 \sim 0.500 \text{ mg/kg}$,肌内注射 $0.5 \sim 1.0 \text{ mg/kg}$,经鼻给药 $0.5 \sim 2.0 \text{ mg/kg}$,或经直肠给药 $1.0 \sim 2.0 \text{ mg/kg}$ ^[59]。

2.4 术后镇痛

艾司氯胺酮可以作为低阿片类药物术后镇痛的组成部分,主要用于中度至重度疼痛,可降低术后疼痛评分及术后持续疼痛的风险。术前单次静脉注射艾司氯胺酮 0.075~0.500 mg/kg,术中以 0.075~0.600 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 的速度持续输注,在手术结束前停止用药,能够发挥长达 6 周的术后镇痛作用^[60]。阿片类药物依赖的患者是潜在的受益人群,艾司氯胺酮可降低其术后 6 个月和 1 年的疼痛评分和阿片类药物用量,改善患者生活质量及社会活动表现^[61-62]。对于阿片类药物依赖的患者和阿片类药物诱发痛觉过敏的患者,可能需要更大剂量的艾司氯胺酮,但应综合考虑其镇痛作用和不良反应的平衡。

艾司氯胺酮用于患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)时可减少阿片类药物的消耗量,并降低阿片类药物引起的术后恶心呕吐的发生率。与艾司氯胺酮复合用于 PCA 时,阿片类药物可选择吗啡、芬太尼、氢吗啡酮或曲马多等。使用无背景输注的镇痛模式时,艾司氯胺酮的 PCA 剂量为 0.5~2.5 mg*,并设置锁定时间^[63-64];使用有背景输注的 PCA 镇痛模式时,艾司氯胺酮背景输注剂量为 0.05~0.10 mg·kg⁻¹·h⁻¹。可根据临床需要,调整艾司氯胺酮的剂量和给药参数,但建议背景输注剂量不超过 0.5 mg·kg⁻¹·h⁻¹,PCA 剂量不超过 0.175 mg/kg^[51]。PCA 通常使用至术后 48~72 h,不建议连续长时间使用艾司氯胺酮进行术后疼痛管理,可能增加精神性不良反应,在使用期间需要加强此类副作用的随访。

2.5 ICU 镇静镇痛

艾司氯胺酮可作为 ICU 患者镇静和镇痛的重要组成部分。建议艾司氯胺酮的用法为初始微泵静脉输注速度 0.25 mg·kg⁻¹·h⁻¹,根据镇静镇痛的需要,每隔 15 min 增加或减少 0.125 mg·kg⁻¹·h⁻¹,最大剂量不超过 2 mg·kg⁻¹·h⁻¹;这可以减少 ICU 患者对阿片类药物的需求^[65]。在机械通气的情况下,艾司氯胺酮可用于严重颅脑损伤和颅内压升高的患者^[66]。当 ICU 患者使用丙泊酚或右美托咪定等镇静药物时,复合艾司氯胺酮有利于维持血流动力学稳定,减少血管活性药的使用,对于 ICU 的脓毒症患者具有应用前景^[67]。

2.6 特殊人群及用药场景

2.6.1 儿童患者用药

艾司氯胺酮应用于儿童患者已有较长时间,可

安全有效地作为术前用药,以及各种诊疗性操作和手术麻醉与镇痛的辅助用药。

手术和麻醉是儿童患者最恐惧的医疗事件,尤其是 1~5 岁的儿童,建议术前静脉给予艾司氯胺酮 0.15~0.25 mg/kg*,以显著降低丙泊酚诱导时的注射痛^[68-69]。对于无法接受术前静脉用药的儿童患者,可以经鼻或经口使用艾司氯胺酮,与右美托咪定或咪达唑仑复合用药,提高儿童麻醉诱导期间的配合度。有文献表明,艾司氯胺酮 0.5 mg/kg 复合右美托咪定 1 μg/kg 滴鼻或艾司氯胺酮 0.25 mg/kg 滴鼻复合咪达唑仑 0.3 mg/kg 口服,其镇静作用的起效时间和恢复时间均短于单独使用右美托咪定或咪达唑仑^[70-71]。艾司氯胺酮的口服生物利用度低,建议用药剂量为 1.0~1.5 mg/kg*,同时口服咪达唑仑,与单独使用艾司氯胺酮或咪达唑仑相比,能够达到更满意的术前镇静程度,更好地缓解儿童患者的分离焦虑^[72]。在一项自闭症患者的研究中,使用的口服艾司氯胺酮剂量高达 3 mg/kg,这是由于自闭症患者往往长期使用精神类药物,可能会影响肝脏中参与艾司氯胺酮代谢的肝微粒体酶的功能,因此不建议在非自闭症患儿中使用这一剂量^[73]。如果以上给药途径均不适用,可以选择肌肉注射艾司氯胺酮 1~2 mg/kg。

在儿童患者未建立人工气道的情况下进行诊疗性操作时,如中心静脉置管,可静脉注射艾司氯胺酮以获得合适的镇静水平,剂量为 0.5~1.0 mg/kg,必要时可每隔 10~15 min 重复给药 0.20~0.25 mg/kg 或持续给药 1.0~2.0 mg·kg⁻¹·h⁻¹;部分患儿在 1.0 mg/kg 的剂量下即可达到麻醉状态^[74]。静脉注射艾司氯胺酮 0.25~0.50 mg/kg 可提供良好的镇痛效果,且没有明显的呼吸抑制^[75]。

2.6.2 老年患者用药

多项临床研究显示艾司氯胺酮用于老年患者麻醉在循环呼吸稳定性、术后镇痛和改善术后认知功能方面具有一定优势^[76-77]。艾司氯胺酮与依托咪酯或丙泊酚等复合用于老年患者的麻醉诱导和维持,从小剂量开始滴定给药^[67]。艾司氯胺酮初始剂量不超过 0.2 mg/kg,连续静脉输注剂量不应超过 0.5 mg·kg⁻¹·h⁻¹^[78]。艾司氯胺酮用于老年脓毒症患者的麻醉诱导时,对血流动力学影响较小,不良反应的发生风险较低。蛛网膜下腔注射艾司氯胺酮 0.1 mg/kg,可减少局部麻醉药用量,缩短老年患者运动阻滞和感觉阻滞起效时间,加快椎管内麻醉后运动功能的恢复^[79]。另外,艾司氯胺酮可作为老年



患者围手术期多模式、低阿片类药物、个体化镇痛方案的组成部分^[60]。但是,老年患者较其他人群更常见艾司氯胺酮禁用或慎用的情况,如合并控制不佳或未经治疗的高血压、缺血性心脏疾病、充血性心力衰竭等,用药前应谨慎评估。

2.6.3 产科用药

艾司氯胺酮镇痛作用强,起效迅速,对新生儿的影响小,在产科患者的麻醉管理中优势明显。在剖宫产手术全身麻醉诱导时,静脉注射艾司氯胺酮 0.5 mg/kg 可提供充分的镇痛,复合其他全身麻醉药物使用,能更好地保障母体和胎儿的安全^[61]。对于椎管内麻醉的剖宫产手术,术前单次静脉注射小剂量艾司氯胺酮 0.15 mg/kg 或持续静脉输注艾司氯胺酮 0.12 mg·kg⁻¹·h⁻¹,不仅可以缓解产妇的紧张情绪,还可以通过减少蛛网膜下腔局部麻醉药的用量,降低低血压的风险^[47]。椎管内麻醉镇痛不足在剖宫产手术中时有发生,建议静脉注射艾司氯胺酮 0.1~0.2 mg/kg 进行补救镇痛^[80]。尽管艾司氯胺酮用于剖宫产手术的安全性较高,但是,仍然应该在麻醉前积极准备新生儿抢救设备,以应对潜在的新生儿呼吸抑制。

在剖宫产患者的术后镇痛中,有限的临床证据表明阿片类药物复合艾司氯胺酮能有效缓解术后 48 h 疼痛,而不增加不良反应的发生率,并显著降低剖宫产术后 14 d 内产后抑郁的发生率^[81-82]。但是,应警惕嗜睡、复视、眼球震颤、轻度头晕等不良反应可能给母婴安全带来的潜在风险。

2.6.4 治疗性用药

已有大量研究显示艾司氯胺酮可用于治疗抑郁症、难治性慢性疼痛、难治性哮喘持续状态以及难治性癫痫持续状态。艾司氯胺酮 28、56 mg 和 84 mg 的鼻喷雾剂已获美国食品药品监督管理局和中国国家药品监督管理局批准上市,联合口服抗抑郁药用于治疗难治性中重度抑郁障碍患者^[83]。另外,静脉注射艾司氯胺酮 0.2~0.4 mg/kg (单次输注持续 40 min) 用于治疗难治性抑郁患者,显示出快速强效的抗抑郁作用^[84]。

有证据表明,氯胺酮可用于治疗慢性疼痛,如神经病理性疼痛和复杂性区域性疼痛综合征 (complex regional pain syndrome, CRPS) 等,疗效可长达 12 周^[85],参考氯胺酮治疗 CRPS 的临床研究推荐,艾司氯胺酮单次给药不超过 0.2 mg/kg,持续输注艾司氯胺酮 0.25~1.00 mg·kg⁻¹·h⁻¹,每次输注总量至少 40 mg,时间至少 2 h^[1]。艾司氯胺酮注射用药期间可

能发生恶心呕吐、情绪改变、头痛、精神类不良反应,如焦虑、视觉和听觉异常等。因此,在治疗期间应监测患者的生命体征、镇静深度、疼痛和焦虑评分,并在用药后持续监测 2 h。

3 使用禁忌及注意事项

3.1 以下情况应禁用艾司氯胺酮

- (1) 颅内压有严重升高风险的患者,如颅内动脉瘤。
- (2) 高血压控制不佳或未经治疗的患者(静息状态下 SBP 超过 180 mmHg, DBP 超过 100 mmHg)。
- (3) 甲状腺功能亢进未经治疗或治疗不足的患者。
- (4) 先兆子痫或子痫患者。
- (5) 处于需要子宫平滑肌松弛的临床场景。
- (6) 合并缺血性心脏疾病的患者。
- (7) 存在恶性高热家族史或恶性高热发生高危(如斜视、脊柱侧弯等)的患者。
- (8) 综合评估后应禁用艾司氯胺酮的患者。

3.2 以下情况应谨慎使用艾司氯胺酮

- (1) 过去 6 个月内发生不稳定型心绞痛或心肌梗死的患者。
- (2) 合并充血性心力衰竭的患者。
- (3) 合并颅内压升高和中枢神经系统损伤或疾病(除非在适当通气时)的患者。
- (4) 合并严重精神障碍病史的患者(除抑郁症外)。
- (5) 合并眼内压较高(如青光眼)和穿透性眼外伤,以及不应使眼内压升高的眼部手术患者。
- (6) 综合评估后需慎用艾司氯胺酮的患者。

4 常见不良反应及处理

4.1 循环系统不良反应

艾司氯胺酮可能引起血压升高和心率增快,需要加强监测患者血压和心率,这些反应多为一过性,一般在停药后自行消失,无需特殊处理。丙泊酚等药物复合艾司氯胺酮使用时,可预防或减轻艾司氯胺酮引起的血压升高和心率增快,同时,艾司氯胺酮也可抵消部分丙泊酚、阿片类药物的循环抑制作用,有利于循环稳定^[13]。

4.2 呼吸系统不良反应

艾司氯胺酮可能引起肺循环血管阻力升高、呼吸道分泌物增加,静脉快速大剂量注射时不能排除呼吸抑制的可能。当出现呼吸抑制时,应给予辅助

呼吸或控制通气,直至自主呼吸恢复足够的通气量。提前静脉使用抗胆碱药物,如阿托品或戊乙奎醚,可以有效预防呼吸道分泌物增加;出现呼吸道分泌物显著增加时,应及时吸引清除。

4.3 神经系统不良反应

艾司氯胺酮导致的精神性不良反应可表现为多梦、噩梦、头痛、幻觉、烦躁不安等,多为一过性,症状一般持续数小时,此后逐渐减弱直至完全消失。一般给予心理疏导即可,必要时可给予适量咪达唑仑、丙泊酚或右美托咪定镇静,以平稳度过苏醒期。

4.4 眼部效应

艾司氯胺酮可能引起复视、视力模糊和眼内压增高,一般为一过性反应,短期可自行恢复,严密观察即可,必要时给予心理疏导。

4.5 消化系统不良反应

艾司氯胺酮可导致恶心、呕吐、唾液分泌增加,一般为轻度、可耐受,必要时可使用 5-羟色胺受体拮抗剂(如昂丹司琼)。

5 小结和展望

艾司氯胺酮作为新一代 NMDA 受体拮抗剂,在手术麻醉、围手术期疼痛管理、ICU 镇静镇痛、特殊人群用药等方面具有更广阔、安全的应用前景,可给临床相关患者的麻醉管理提供更多的手段。但是,相比于氯胺酮,艾司氯胺酮的研究尚不够充分,所以本指导意见的部分论述参考了氯胺酮的研究结果、指南和专家共识。艾司氯胺酮的循证依据有限,需要更多的临床研究证据的支持,特别是在麻醉深度监测、对情绪和认知功能的影响、不良反应等方面。应用本指导意见时,还应该结合患者的整体状况、麻醉环境和条件、潜在副作用给患者带来的风险等级等诸多因素,加以全面考虑和使用。

执笔:严敏

主审:王天龙、于布为、喻田、曾因明

专家组成员(按姓氏音序排列):陈向东(华中科技大学同济医学院附属协和医院),戴茹萍(中南大学湘雅二医院),古妙宁(南方医科大学南方医院),顾卫东(复旦大学附属华东医院),郭向阳(北京大学第三医院),李晓红(蚌埠医学院第一附属医院),刘学胜(安徽医科大学第一附属医院),马虹(中国医科大学附属第一医院),马正良(南京鼓楼医院),戚思华(哈尔滨医科大学附属第四医院),王强(西安交通大学第一附属医院),王天龙(首都医科大学宣武医院),王月兰(山东第一医科大学第一附属医院),王志萍(徐州医科大学附属医院),徐国海(南昌大学第二附属医院),严敏(浙江大

学医学院附属第二医院),于布为(上海交通大学医学院附属瑞金医院),余剑波(天津市中西医结合医院),喻田(遵义医科大学),袁红斌(海军军医大学第二附属医院),曾因明(徐州医科大学),张良成(福建医科大学附属协和医院),张马忠(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心),朱涛(四川大学华西医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参考文献

- [1] Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind[J]. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10: 612. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00612.
- [2] Laskowski K, Stirling A, McKay WP, et al. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia[J]. *Can J Anaesth*, 2011, 58(10): 911-923. DOI:10.1007/s12630-011-9560-0.
- [3] Sarton E, Teppema LJ, Olievier C, et al. The involvement of the mu-opioid receptor in ketamine-induced respiratory depression and antinociception[J]. *Anesth Analg*, 2001, 93(6): 1495-1500. DOI:10.1097/0000539-200112000-00031.
- [4] Niesters M, Aarts L, Sarton E, et al. Influence of ketamine and morphine on descending pain modulation in chronic pain patients: a randomized placebo-controlled cross-over proof-of-concept study [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 10(6): 1010-1016. DOI: 10.1093/bja/aes578.
- [5] Sinner B, Graf BM. Ketamine[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2008, (182): 313-333. DOI:10.1007/978-3-540-74806-9_15.
- [6] Seeman P, Ko F, Tallerico T. Dopamine receptor contribution to the action of PCP, LSD and ketamine psychotomimetics[J]. *Mol Psychiatry*, 2005, 10(9): 877-883. DOI:10.1038/sj.mp.4001682.
- [7] Carr DB, Goudas LC, Denman WT, et al. Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study[J]. *Pain*, 2004, 108(1-2): 17-27. DOI: 10.1016/j.pain.2003.07.001.
- [8] Rabi J. Topical ketamine: a review of the history, mechanisms, uses, safety, and future[J]. *Int J Pharm Compd*, 2016, 20(2): 107-113.
- [9] Zhou C, Douglas JE, Kumar NN, et al. Forebrain HCN1 channels contribute to hypnotic actions of ketamine[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(4): 785-795. DOI:10.1097/ALN.0b013e318287b7c8.
- [10] Yang Y, Cui Y, Sang K, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression[J]. *Nature*, 2018, 554(7692): 317-322. DOI:10.1038/nature25509.
- [11] Chang L, Zhang K, Pu Y, et al. Comparison of antidepressant and side effects in mice after intranasal administration of (R, S)-ketamine, (R)-ketamine, and (S)-ketamine[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2019, 181: 53-59. DOI:10.1016/j.pbb.2019.04.008.
- [12] Yang C, Kobayashi S, Nakao K, et al. AMPA receptor activation-independent antidepressant actions of ketamine metabolite (S)-norketamine[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 84(8): 591-600. DOI:10.1016/j.biopsych.2018.05.007.

- [13] Trimmel H, Helbok R, Staudinger T, et al. S(+)-ketamine: current trends in emergency and intensive care medicine[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2018, 130(9-10): 356-366. DOI: 10.1007/s00508-017-1299-3.
- [14] Geisslinger G, Hering W, Thomann P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method[J]. *Br J Anaesth*, 1993, 70(6): 666-671. DOI:10.1093/bja/70.6.666.
- [15] Wang J, Huang J, Yang S, et al. Pharmacokinetics and safety of esketamine in Chinese patients undergoing painless gastroscopy in comparison with ketamine: a randomized, open-label clinical study[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 4135-4144. DOI: 10.2147/DDDT.S224553.
- [16] Perez-Ruixo C, Rossenu S, Zannikos P, et al. Population pharmacokinetics of esketamine nasal spray and its metabolite norketamine in healthy subjects and patients with treatment-resistant depression[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(4): 501-516. DOI: 10.1007/s40262-020-00953-4.
- [17] Fanta S, Kinnunen M, Backman JT, et al. Population pharmacokinetics of S-ketamine and norketamine in healthy volunteers after intravenous and oral dosing[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(4): 441-447. DOI:10.1007/s00228-015-1826-y.
- [18] Simons P, Olofsen E, van Velzen M, et al. S-ketamine oral thin film-part 1: population pharmacokinetics of S-ketamine, S-norketamine and S-hydroxynorketamine[J]. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2022, 3: 946486. DOI:10.3389/fpain.2022.946486.
- [19] Gropper MA. Miller's Anesthesia[M]. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 847.
- [20] Freye E, Latasch L, Schmidhammer H. Pharmacodynamic effects of S-(+)-ketamine on EEG, evoked potentials and respiration. A study in the awake dog[J]. *Anaesthesist*, 1992, 41(9): 527-533.
- [21] Irifune M, Shimizu T, Nomoto M, et al. Ketamine-induced anesthesia involves the N-methyl-D-aspartate receptor-channel complex in mice[J]. *Brain Res*, 1992, 596(1-2): 1-9. DOI:10.1016/0006-8993(92)91525-j.
- [22] White MC, Karsli C. Long-term use of an intravenous ketamine infusion in a child with significant burns[J]. *Paediatr Anaesth*, 2007, 17(11): 1102-1104. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2007.02329.x.
- [23] Benrath J, Brechtel C, Stark J, et al. Low dose of S(+)-ketamine prevents long-term potentiation in pain pathways under strong opioid analgesia in the rat spinal cord in vivo[J]. *Br J Anaesth*, 2005, 95(4): 518-523. DOI:10.1093/bja/aei215.
- [24] Shaprio HM, Wyte SR, Harris AB. Ketamine anaesthesia in patients with intracranial pathology[J]. *Br J Anaesth*, 1972, 44(11): 1200-1204. DOI:10.1093/bja/44.11.1200.
- [25] Kayama Y, Iwama K. The EEG, evoked potentials, and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats[J]. *Anesthesiology*, 1972, 36(4): 316-328. DOI: 10.1097/00000542-197204000-00004.
- [26] 刘畑畑, 张芸芸, 张欣欣, 等. 亚麻醉剂量艾司氯胺酮对七氟醚麻醉脑电图特征的影响[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2021, 42(10): 1024-1029. DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20210722-00386.
- [27] Wang J, Hu W, Zhao X, et al. 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[J]. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 346. DOI: 10.1186/s12871-022-01885-1.
- [28] White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses[J]. *Anesthesiology*, 1982, 56(2): 119-136. DOI: 10.1097/00000542-198202000-00007.
- [29] Santos E, Olivares-Rivera A, Major S, et al. Lasting s-ketamine block of spreading depolarizations in subarachnoid hemorrhage: a retrospective cohort study[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 427. DOI: 10.1186/s13054-019-2711-3.
- [30] Engelhard K, Werner C, Eberspächer E, et al. The effect of the α_2 -agonist dexmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S(+)-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats[J]. *Anesth Analg*, 2003, 96(2): 524-531. DOI: 10.1097/0000539-200302000-00041.
- [31] 王天龙, 刘进, 熊利泽. 摩根临床麻醉学[M]. 6版. 北京: 北京大学医学出版社, 2020: 124-125.
- [32] Olofsen E, Sigtermans M, Noppers I, et al. The dose-dependent effect of S(+)-ketamine on cardiac output in healthy volunteers and complex regional pain syndrome type 1 chronic pain patients[J]. *Anesth Analg*, 2012, 115(3): 536-546. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31825496f6.
- [33] Kamp J, van Velzen M, Aarts L, et al. Stereoselective ketamine effect on cardiac output: a population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling study in healthy volunteers[J]. *Br J Anaesth*, 2021, 127(1): 23-31. DOI:10.1016/j.bja.2021.02.034.
- [34] 邓小明, 姚尚龙, 于布为, 等. 现代麻醉学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 507.
- [35] Corssen G, Gutierrez J, Reves JG, et al. Ketamine in the anesthetic management of asthmatic patients[J]. *Anesth Analg*, 1972, 51(4): 588-596.
- [36] Hirota K, Sato T, Rabito SF, et al. Relaxant effect of ketamine and its isomers on histamine-induced contraction of tracheal smooth muscle[J]. *Br J Anaesth*, 1996, 76(2): 266-270. DOI: 10.1093/bja/76.2.266.
- [37] Goyal S, Agrawal A. Ketamine in status asthmaticus: a review[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2013, 17(3): 154-161. DOI: 10.4103/0972-5229.117048.
- [38] Liu J, Moghaddam B. Regulation of glutamate efflux by excitatory amino acid receptors: evidence for tonic inhibitory and phasic excitatory regulation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 274(3): 1209-1215.
- [39] Maeng S, Zarate CA Jr, Du J, et al. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(4): 349-352. DOI:10.1016/j.biopsych.2007.



- 05.028.
- [40] Li N, Lee B, Liu RJ, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists [J]. *Science*, 2010, 329(5994): 959-964. DOI: 10.1126/science.1190287.
 - [41] Garcia LS, Comim CM, Valvassori SS, et al. Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(1): 140-144. DOI:10.1016/j.pnpbp.2007.07.027.
 - [42] Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, et al. Glutamate and Gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(10): 886-897. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.05.005.
 - [43] Beurel E, Song L, Joje R. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 is necessary for the rapid antidepressant effect of ketamine in mice[J]. 2011, 16(11): 1068-1070. DOI: 10.1038/mp.2011.47.
 - [44] Welters ID, Feurer MK, Preiss V, et al. Continuous S-(+)-ketamine administration during elective coronary artery bypass graft surgery attenuates pro-inflammatory cytokine response during and after cardiopulmonary bypass[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 106(2): 172-179. DOI:10.1093/bja/aeq341.
 - [45] Kohtala S. Ketamine-50 years in use: from anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms[J]. *Pharmacol Rep*, 2021, 73(2): 323-345. DOI: 10.1007/s43440-021-00232-4.
 - [46] Brennan PG, Landry JK, Miles M, et al. Intravenous ketamine as an adjunct to procedural sedation during burn wound care and dressing changes[J]. *J Burn Care Res*, 2019, 40(2): 246-250. DOI:10.1093/jbcr/iry044.
 - [47] Zhang X, Wang J, An XH, et al. Optimum dose of spinal ropivacaine with or without single intravenous bolus of S-ketamine during elective cesarean delivery: a randomized, double-blind, sequential dose-finding study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1): 746. DOI:10.1186/s12884-021-04229-y.
 - [48] 于沙双, 马传根, 侯婷婷, 等. 艾司氯胺酮辅助肋神经阻滞在膝关节镜手术中的应用[J]. *河南大学学报(医学版)*, 2021, 40(6): 411-414.
 - [49] Jalili M, Bahreini M, Doosti-Irani A, et al. Ketamine-propofol combination (ketofol) vs propofol for procedural sedation and analgesia: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(3): 558-569. DOI:10.1016/j.ajem.2015.12.074.
 - [50] Qiu D, Wang XM, Yang JJ, et al. Effect of intraoperative esketamine infusion on postoperative sleep disturbance after gynecological laparoscopy: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(12): e2244514. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.44514.
 - [51] Marhofer P, Krenn CG, Plöchl W, et al. S-(+)-ketamine for caudal block in paediatric anaesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2000, 84(3): 341-345. DOI:10.1093/oxfordjournals.bja.a013436.
 - [52] Weber F, Wulf H. Caudal bupivacaine and s(+)-ketamine for postoperative analgesia in children[J]. *Paediatr Anaesth*, 2003, 13(3): 244-248. DOI:10.1046/j.1460-9592.2003.01018.x.
 - [53] Abd El-Hamid AM, Elrabeie MAI, Afifi EE, et al. A comparison of different doses of spinal levobupivacaine combined with S-ketamine and clonidine for elective cesarean section: a prospective, randomized, and double-blind study[J]. *Ain Shams Journal of Anaesthesiology*, 2015, 8(3): 420-423. DOI:10.4103/1687-7934.161721.
 - [54] Zhan Y, Liang S, Yang Z, et al. Efficacy and safety of subanesthetic doses of esketamine combined with propofol in painless gastrointestinal endoscopy: a prospective, double-blind, randomized controlled trial[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 391. DOI:10.1186/s12876-022-02467-8.
 - [55] Yang H, Zhao Q, Chen HY, et al. The median effective concentration of propofol with different doses of esketamine during gastrointestinal endoscopy in elderly patients: A randomized controlled trial[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(3): 1279-1287. DOI:10.1111/bcp.15072.
 - [56] Eberl S, Koers L, van Hooft J, et al. The effectiveness of a low-dose esketamine versus an alfentanil adjunct to propofol sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A randomised controlled multicentre trial[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2020, 37(5): 394-401. DOI:10.1097/EJA.0000000000001134.
 - [57] 钱夏丽, 夏凡, 沈晓凤, 等. 艾司氯胺酮复合丙泊酚在宫腔镜检查术中的应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(7): 706-708. DOI:10.12089/jca.2021.07.007.
 - [58] 陈玢, 马正良, 刘涛, 等. 艾司氯胺酮联合丙泊酚用于无痛支气管镜检查麻醉的临床应用[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2021, 42(12): 1277-1280. DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20210720-00433.
 - [59] 全军麻醉与复苏专业委员会, 中华医学会麻醉学分会. 战创伤疼痛管理专家共识[J]. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(2): 181-186. DOI:10.12089/jca.2020.02.018.
 - [60] Wang X, Lin C, Lan L, et al. Perioperative intravenous S-ketamine for acute postoperative pain in adults: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Anesth*, 2021, 68: 110071. DOI:10.1016/j.jclinane.2020.110071.
 - [61] Nielsen RV, Fomsgaard JS, Siegel H, et al. Intraoperative ketamine reduces immediate postoperative opioid consumption after spinal fusion surgery in chronic pain patients with opioid dependency: a randomized, blinded trial[J]. *Pain*, 2017, 158(3): 463-470. DOI:10.1097/j.pain.0000000000000782.
 - [62] Nielsen RV, Fomsgaard JS, Nikolajsen L, et al. Intraoperative S-ketamine for the reduction of opioid consumption and pain one year after spine surgery: A randomized clinical trial of opioid-dependent patients[J]. *Eur J Pain*, 2019, 23(3): 455-460. DOI:10.1002/ejp.1317.
 - [63] Snijdeleer DG, Cornelisse HB, Schmid RL, et al. A randomised, controlled study of peri-operative low dose s(+)-ketamine in combination with postoperative patient-controlled s(+)-ketamine and morphine after radical prostatectomy[J]. *Anaesthesia*, 2004, 59



- (3): 222-228. DOI:10.1111/j.1365-2044.2003.03620.x.
- [64] 上海市医学会麻醉科专科分会, 上海市医学会普通外科专科分会. 普通外科围手术期疼痛管理上海专家共识(2020版)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(1): 31-37. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.01.04.
- [65] Atchley E, Tesoro E, Meyer R, et al. Hemodynamic effects of ketamine compared with propofol or dexmedetomidine as continuous ICU sedation[J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(7): 764-772. DOI:10.1177/10600280211051028.
- [66] DAS-Taskforce 2015, Baron R, Binder A, et al. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) – short version[J]. *Ger Med Sci*, 2015, 13: Doc19. DOI:10.3205/000223.
- [67] 于吉人, 王铿, 王迪芬, 等. 老年脓毒症患者围术期管理专家共识(2021年)[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(4): 481-489. DOI:10.12290/xyxzz.2021-0312.
- [68] Fu D, Wang D, Li W, et al. Pretreatment with low-dose esketamine for reduction of propofol injection pain: a randomized controlled trial[J]. *Pain Res Manag*, 2022, 2022: 4289905. DOI:10.1155/2022/4289905.
- [69] Tan M, Zhang C, Zeng W, et al. Determining the effective dose of esketamine for mitigating pain during propofol injection by Dixon's up-and-down method: a double-blind, prospective clinical study of drug dose response[J]. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 368. DOI:10.1186/s12871-022-01914-z.
- [70] Lu X, Tang L, Lan H, et al. A comparison of intranasal dexmedetomidine, esketamine or a dexmedetomidine-esketamine combination for induction of anaesthesia in children: a randomized controlled double-blind trial[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 808930. DOI:10.3389/fphar.2021.808930.
- [71] Xin N, Xu H, Yue C. Comparison between dexmedetomidine and esketamine in pediatric dentistry surgery[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(12): 3159-3165. DOI:10.21037/tp-21-435.
- [72] Bian Y, Zhou S, Hou H, et al. The optimal dose of oral midazolam with or without intranasal S-ketamine for premedication in children: a randomised, double blinded, sequential dose-finding trial[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(11): 2941-2951. DOI:10.21037/tp-21-247.
- [73] Penna HM, Paiva A, Romano A, et al. Comparison between oral midazolam versus oral ketamine plus midazolam as preanesthetic medication in autism spectrum disorder: double-blind randomized clinical trial[J]. *Braz J Anesthesiol*, 2023, 73(3): 283-290. DOI:10.1016/j.bjane.2022.09.003.
- [74] Philippi-Höhne C, Becke K, Wulff B, et al. Analgosedierung für diagnostische und therapeutische Maßnahmen im Kindesalter [J/OL]. *Anästhesi Intensivmed* 2010, 51: S603-S614[2023-05-10]. https://www.euroespa.com/wp-content/uploads/2014/11/HE-Analgosedierung_AI-2010.pdf.
- [75] Simonini A, Brogi E, Cascella M, et al. Advantages of ketamine in pediatric anesthesia[J]. *Open Med (Wars)*, 2022, 17(1): 1134-1147. DOI:10.1515/med-2022-0509.
- [76] Tu W, Yuan H, Zhang S, et al. Influence of anesthetic induction of propofol combined with esketamine on perioperative stress and inflammatory responses and postoperative cognition of elderly surgical patients[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(3): 1701-1709.
- [77] Han C, Ji H, Guo Y, et al. Effect of subanesthetic dose of esketamine on perioperative neurocognitive disorders in elderly undergoing gastrointestinal surgery: a randomized controlled trial [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 863-873. DOI:10.2147/DDDT.S401161.
- [78] Li J, Wang Z, Wang A, et al. Clinical effects of low-dose esketamine for anaesthesia induction in the elderly: A randomized controlled trial[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(6): 759-766. DOI:10.1111/jcpt.13604.
- [79] Tögl T, Demirbilek S, Koroglu A, et al. Effects of S(+) ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia for prostate surgery in elderly patients[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2004, 21(3): 193-197. DOI:10.1017/s0265021504003059.
- [80] David HC. *Obstetric Anesthesia*[M]. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2014: 547.
- [81] Han Y, Li P, Miao M, et al. S-ketamine as an adjuvant in patient-controlled intravenous analgesia for preventing postpartum depression: a randomized controlled trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 49. DOI:10.1186/s12871-022-01588-7.
- [82] Wang Y, Zhang Q, Dai X, et al. Effect of low-dose esketamine on pain control and postpartum depression after cesarean section: a retrospective cohort study[J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(1): 45-57. DOI:10.21037/apm-21-3343.
- [83] Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, et al. Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1) [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22(10): 616-630. DOI:10.1093/ijnp/pyz039.
- [84] Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA Jr. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2021, 278: 542-555. DOI:10.1016/j.jad.2020.09.071.
- [85] Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for chronic pain from the american society of regional anesthesia and pain medicine, the american academy of pain medicine, and the american society of anesthesiologists[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2018, 43(5): 521-546. DOI:10.1097/AAP.0000000000000808.

(本文编辑:孙立杰)

