

## 综述

## 艾司氯胺酮在临床麻醉中的研究进展

李艳丽 王振山 李晓娟 何海涛

天津市第一医院麻醉科 300000

**摘要** 氯胺酮是苯环己哌啶的衍生物,也是临床常用的一种麻醉药物,但因患者术后易出现噩梦、气道敏感反应等不良反应,20世纪90年代后在临床上的应用率逐渐降低。艾司氯胺酮属于氯胺酮的异构体,相比于消旋体氯胺酮而言,其使用剂量更少,同时还有着强效镇静、镇痛等作用,对患者精神状态、心血管系统等方面的影响也较小。目前,临床主要将艾司氯胺酮应用于临床麻醉中,且应用前景较好。

**关键词** 艾司氯胺酮 临床麻醉 作用机制 研究进展

中图分类号: R614.2 文献标识码: A doi: 10.19381/j.issn.1001-7585.2023.05.011

自20世纪70年代开始,氯胺酮逐渐被应用于临床,由于其不仅有着理想的镇痛效果,同时还有一定镇静、抗抑郁以及抗炎等作用,逐渐发展成为临床常用的一种麻醉药物。但临床应用的增多,临床发现部分患者会出现一系列不良反应,故在临床上的应用率逐渐下降<sup>[1]</sup>。艾司氯胺酮属于氯胺酮的异构体,除了具有强效镇痛、镇静作用及显著降低阿片类药物的使用剂量外,还适用于癫痫、抑郁症等多种精神类疾病的临床治疗,所以近年来其在临床上的应用得到了高度重视<sup>[2]</sup>。本研究针对艾司氯胺酮的药理学作用机制及在临床麻醉中的研究进展进行综述,具体如下。

### 1 艾司氯胺酮药理作用

氯胺酮属于一种立体异构化合物,化学名称为2-(2-氯苯基)-2-(甲基)环己酮,同时也是一种外消旋体,而外消旋体是有旋光性质的手性分子及其对映体形成的一种等摩尔混合物,左旋+右旋氯胺酮便是形成氯胺酮的一组对映异构体。和氯胺酮相比,艾司氯胺酮是其右旋单体,其具有几乎等同于外消旋体的药理作用,可与阿片受体、单胺受体、NMDA受体、M胆碱受体、腺苷受体以及其他类型嘌呤受体产生相互作用,进而发挥出镇静、镇痛及催眠等多种作用。其中催眠作用的产生可能是因艾司氯胺酮可超极化激活HCN-1受体及快速阻断NMDA受体有一定关系,而镇静、镇痛作用的产生可能是因其干预了胺能及胆碱能系统的正负调节机制。相比于左旋氯胺酮而言,艾司氯胺酮对于NMDA受体产生的亲和力更高(高出4倍左右),催眠作用更强(是左旋氯胺酮的1.5~3倍),镇痛作用也更强(是左旋氯胺酮的3倍左右),所以产生了更高层次的麻醉效价。氯胺酮可通过有效抑制肾上腺素摄取来提升循环系统内肾上腺素含量,从而对机体循环相关指标造成影响<sup>[3]</sup>。左旋单体只会对其神经元摄取产生抑制作用,而艾司氯胺酮除了有上述作用外,还会对神经元外摄取产生抑制作用,在长时间突触作用影响下,会造成机体去甲肾上腺素水平显著升高。艾司氯胺酮用药量为消旋体的50%,因氯胺酮产生

的副作用与其剂量有一定关系,所以麻醉时使用艾司氯胺酮对患者心脏产生的刺激反应更小,而且镇痛效果更好,同时还有助于减轻患者的不良情绪。氯胺酮的代谢场所主要为肝脏,在代谢时会由细胞色素P450及2B6酶进行介导,经去甲基化后转化成去甲氯胺酮,接着进一步代谢处理,其中一部分被排泄至胆汁、肾脏,最终在葡萄糖醛酸的酸化处理后被消除,仅有10%左右的氯胺酮无法被肾脏代谢处理。相关动物实验研究表明,去甲氯胺酮可有效通过血脑屏障,效力为氯胺酮的20%~33%,对氯胺酮镇痛作用的贡献为30%左右,相比而言,艾司氯胺酮的去甲基化作用则更强,清除率比左旋单体更是高出22%左右<sup>[4-5]</sup>。所以,艾司氯胺酮有助于缩短患者术后苏醒时间。

### 2 艾司氯胺酮药代动力学特点

口服、肌注、静注、滴鼻及直肠用药均为艾司氯胺酮的临床麻醉用药方式,其中静注的生物利用度高达100%,麻醉诱导剂量及维持剂量分别为0.5~1mg/kg、0.5~3mg/(kg·h);肌注有93%的生物利用度,麻醉诱导剂量为2~4mg/kg,麻醉维持过程中用药间隔需控制在10~15min;舌下含服栓剂或是片剂仅有30%左右的生物利用度,和静注相比,服用2.4倍左右剂量方可获得近似的麻醉效果。因此,当患者静脉通路开放困难时,可通过口服小剂量艾司氯胺酮来代替反复性静注,也可获得预期效果<sup>[6]</sup>。对于儿童而言,为了有效减轻其术前紧张、焦虑感,可选用45%左右生物利用度的鼻喷雾剂进行吸入性麻醉诱导。相关报道指出,为儿童经鼻吸入2mg/kg艾司氯胺酮及一定量咪达唑仑有助于更好地进行麻醉诱导<sup>[7]</sup>。另外,虽直肠用药的生物利用度偏低,仅有11%~25%,但也可作为儿童麻醉用药的一种选择。

### 3 艾司氯胺酮镇痛作用

艾司氯胺酮有着理想的镇痛效果,一方面可显著降低全麻术中非甾体抗炎药、芬太尼以及术后阿片类药物的使用剂量,另一方面还可有效减轻阿片类药物诱发的呼吸抑制、痛觉过敏等不良症状。目

前,艾司氯胺酮不单单可用于全麻,还可作为局麻药在关节腔、硬膜外等部位获得良好的局部阻滞效果。除此之外,将其应用于长期慢性痛患者的临床治疗中也可获得良好的镇痛效果。

3.1 术中应用 陆化梅等<sup>[8]</sup>在研究中将68例良性骨肿瘤患者按抽签法分为艾司氯胺酮组和对照组,两组患者均于气管插管全身麻醉下行骨肿瘤切除内固定术,艾司氯胺酮组患者在气管插管后20min静注0.5mg/kg艾司氯胺酮,而对照组在气管插管后20min静注等量生理盐水,结果发现术中静注小剂量艾司氯胺酮可有效提升良性骨肿瘤患者术后早期镇痛及镇静效果,对其术后短期认知功能损伤有一定缓解作用。钱夏丽等<sup>[9]</sup>在宫腔镜检查术分别应用丙泊酚、艾司氯胺酮复合丙泊酚进行麻醉,结果发现将艾司氯胺酮复合丙泊酚麻醉方案应用于宫腔镜检查术中可显著提升患者的麻醉和镇痛效果,降低术中丙泊酚用量,同时不良反应轻微。杨帆<sup>[10]</sup>在剖宫产术后镇痛中采用舒芬太尼复合小剂量艾司氯胺酮进行镇痛,结果发现在剖宫产术后镇痛中应用舒芬太尼复合小剂量艾司氯胺酮不仅镇痛效果明显,而且还有着较高的安全性。艾司氯胺酮不单单可提升镇痛效果,对于患者术后情绪状态也有一定改善作用。刘洋等<sup>[11]</sup>将艾司氯胺酮复合吗啡酮应用于剖宫产患者术后镇痛中,不仅可有效减轻患者疼痛程度,还有助于缓解产妇的抑郁症状。这可能是由于艾司氯胺酮可有效阻滞NMDA受体,同时激活 $\alpha$ -氨基- $\beta$ -羟基- $\gamma$ -甲基-4-异恶唑丙酸受体,从而促进脑源性神经营养因子的合成及释放,达到减轻患者抑郁症状的目的<sup>[12-13]</sup>。

3.2 辅助区域阻滞 将艾司氯胺酮应用于关节腔、硬膜外麻醉中均可发挥显著镇痛作用。黄子娟等<sup>[14]</sup>在研究中将100例单胎足月初产妇随机分两组,联合组将10mg艾司氯胺酮与20ml浓度0.75%罗哌卡因混合后稀释至100ml,而罗哌卡因组将20ml浓度0.75%罗哌卡因稀释至100ml,两组均给予硬膜外穿刺麻醉,结果发现,在分娩镇痛中于罗哌卡因基础上增加艾司氯胺酮不仅可有效提高镇痛效果,不良反应少,而且有助于避免产后抑郁,对新生儿无明显影响。此项研究不单单表明了艾司氯胺酮具有显著镇痛作用,还充分证实了将其应用于分娩镇痛中较为安全,不会对新生儿健康产生明显影响。

3.3 降低痛觉过敏 除了具有镇痛作用外,艾司氯胺酮还可有效对抗阿片类药物诱发的呼吸抑制及避免痛觉过敏。阿片类药物诱发的痛觉过敏具体是指因长时间接受阿片类药物镇痛,造成外周组织受损或是炎症反应引起对一些伤害性刺激反应过于强烈的伤害性反应<sup>[15]</sup>。目前,NMDA受体激活属于促进感觉刺激反应并引发痛觉过敏的关键机制,亚基2B属于NMDA的一种重要亚基,其在瑞芬太尼引起的长时间及炎性痛觉过敏发展中发挥着十分关键作用。临床发现<sup>[16]</sup>,艾司氯胺酮可有效避免亚基2B内酪氨酸磷酸化加剧,有助于缓解机体痛觉过敏的

程度。付宝军等<sup>[17]</sup>对60例妇科腹腔镜手术患者进行对照研究,两组患者在麻醉诱导前30min分别静注0.25mg/kg艾司氯胺酮或是等容积生理盐水,同时两组静脉输注一定量瑞芬太尼,结果发现超前应用艾司氯胺酮有助于抑制瑞芬太尼诱发的痛觉过敏。这可能是因持续输注瑞芬太尼会对背根节星型胶质细胞表层的NMDA受体产生激活作用,从而触发星型胶质细胞炎症因子的合成及释放,致使背根节神经元敏感度增加,进而导致神经元兴奋性有所增强,而超前应用艾司氯胺酮可有效拮抗背根节NMDA受体,从而减少伤害性刺激向背根节及脊髓的传入量,达到抑制外周神经敏化及痛觉过敏的目的。

#### 4 艾司氯胺酮镇静作用

4.1 择期术 艾司氯胺酮的镇静、镇痛作用均较强,可有效降低全麻术中静脉麻药或是吸入性麻药用量,从而有效确保患者机体循环系统的平稳性。汲玮等<sup>[18]</sup>通过对择期手术学龄前儿童采用不同剂量艾司氯胺酮进行滴鼻,并于30min后转运至手术室,结果发现采用1.0mg/kg艾司氯胺酮滴鼻可发挥良好的镇痛效果,有助于减轻学龄前患儿的术前焦虑情绪,与1.5mg/kg剂量有着同等的效果,但相对而言减少术后不良反应的发生。

4.2 重症患者 近年来,艾司氯胺酮在脑外科手术中的应用率逐渐上升,且取得了显著优势,其不但不会造成患者颅内压异常上升,同时和舒芬太尼等麻醉药相比而言,围术期可减少降压药物的使用,有助于更好地维持机体循环系统的稳定性。对于脑外伤患者的镇静重点是为了避免躁动或是严重疼痛导致颅内压上升,同时对机械通气也较为有利。脑损伤的出现与患者神经细胞ATP水量降低有一定关系,这也造成了机体内谷氨酸水平的上升,而艾司氯胺酮不仅可在一定程度上下调患者大脑内谷氨酸水平,同时还可对小胶质细胞活化产生抑制作用,降低机体炎症细胞分泌量,进而达到保护患者神经功能的目的。另外,除了术中产生的镇静作用外,在改善急性脑损伤患者预后方面,艾司氯胺酮也可作为其理想镇静类药物。临床发现<sup>[19]</sup>,扩散性去极化(SD)会在一定程度上破坏扩膜离子梯度及兴奋性毒性,同时这也是缺血性病态造成动脉瘤性蛛网膜下腔隙出血患者预后不佳的重要机制,此时应用NMDA受体拮抗剂可对大多数SD发挥有效的阻滞作用。

#### 5 艾司氯胺酮镇静不良反应及禁忌证

艾司氯胺酮在临床麻醉中较常见的不良反应包括乏力、头晕、头痛、恶心、呕吐、心血管兴奋及易激动等。有调查显示,20名志愿者在前2h静注一定量艾司氯胺酮,接着每隔15min提高40 $\mu$ g/L,最高静注量为320 $\mu$ g/L,结果发现其心输出量上升40%~50%不等。同时,国外也有相关报道证实了心输出量的上升与药物的剂量存在一定相关性。所以,与2倍剂量消旋体对比而言,艾司氯胺酮对患者心

血管产生的副作用会显著减轻。但对一些因妊高征诱发的子痫患者或是合并恶性高血压患者而言,不建议使用艾司氯胺酮进行麻醉。同时,因艾司氯胺酮可能会引发严重性心动过速症状,所以不建议甲状腺功能亢进者使用;另外,若患者患有心梗等严重性心血管疾病,在选择此药时也需慎重考虑。相关研究指出,在中枢神经系统发育早期采用艾司氯胺酮等 NMDA 受体拮抗剂进行麻醉可能会产生神经毒性,从而损害患者神经功能,究其原因可能与 NMDA 受体 NR1 亚基的表达上升存在一定关系,尤其是反复使用大剂量氯胺酮时,持续性钙离子内流会导致神经细胞凋亡。氯胺酮中的防腐剂是造成细胞毒性的主要原因,同时相关报道也证实了未添加防腐剂的艾司氯胺酮与苯乙胺联用后对神经元、胶质细胞及造血细胞均产生了一定程度细胞毒性<sup>[20]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] 周萍,朱玉梅,张维清,等. 亚麻醉剂量艾司氯胺酮联合舒芬太尼用于老年髋关节置换术患者的临床观察[J]. 实用药物与临床 2022, 25(2): 159-163.
- [2] Perez-Ruixo C, Rossenu S, Zannikos P *et al.* Population Pharmacokinetics of Esketamine Nasal Spray and its Metabolite Noresketamine in Healthy Subjects and Patients with Treatment-Resistant Depression[J]. *Clinical pharmacokinetics* 2021, 60(4): 501-516.
- [3] Moccia L, Lanzotti P, Pepe M *et al.* Remission of functional motor symptoms following esketamine administration in a patient with treatment-resistant depression: a single-case report [J]. *International clinical psychopharmacology* 2022, 37(1): 21-24.
- [4] 侯婷婷,马传根,向导,等. 亚麻醉剂量艾司氯胺酮超前用药对老年患者全髋关节置换术早期认知功能障碍的影响[J]. 河南大学学报(医学版) 2021, 40(6): 406-410.
- [5] Kryst J, Kawalec P, Pilc A. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the treatment of major depressive disorder[J]. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2020, 21(1): 9-20.
- [6] Daly EJ, Turkoz I, Salvatore G *et al.* The effect of esketamine in patients with treatment-resistant depression with and without comorbid anxiety symptoms or disorder[J]. *Depression and anxiety*, 2021, 38(11): 1120-1130.
- [7] Degerlund MK, Peter A, Myléus A *et al.* Cost-utility analysis of esketamine and electroconvulsive therapy in adults with treatment-resistant depression[J]. *BMC psychiatry* 2021, 21(1): 610.
- [8] 陆化梅,于国军,郭永娟,等. 艾司氯胺酮对良性骨肿瘤患者术后早期疼痛和认知功能的影响[J]. 新乡医学院学报 2021, 38(6): 516-519.
- [9] 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.
- [10] 杨帆. 剖宫产后镇痛中应用舒芬太尼复合小剂量艾司氯胺酮的应用效果[J]. 中国保健营养 2020, 30(31): 62.
- [11] 刘洋,李熊刚. 艾司氯胺酮复合氢吗啡酮对剖宫产后镇痛及产后抑郁的影响[J]. 山东医药 2021, 61(19): 84-87.
- [12] Wang Y, Zhang YY, Wang K *et al.* Esketamine increases neurotransmitter releases but simplifies neurotransmitter networks in mouse prefrontal cortex[J]. *Journal of neurophysiology* 2022, 127(2): 586-595.
- [13] 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]. *Annals of palliative medicine*, 2022, 11(1): 45-57.
- [14] 黄子娟,王志萍,梁宵. 艾司氯胺酮联合盐酸罗哌卡因对分娩镇痛及产后抑郁的影响[J]. 中南医学科学杂志 2021, 49(6): 655-658.
- [15] Lima TM, Visacri MB, Aguiar PM *et al.* Use of ketamine and esketamine for depression: an overview of systematic reviews with meta-analyses [J]. *European journal of clinical pharmacology*, 2022, 78(3): 311-338.
- [16] 付宝军,姜静静,黄玉琼,等. 腹腔镜妇科手术患者超前注射艾司氯胺酮镇痛对瑞芬太尼诱发术后痛觉过敏的影响[J]. 广西医学 2021, 43(24): 2907-2913.
- [17] 付宝军,姜静静,黄玉琼,等. 超前艾司氯胺酮抑制瑞芬太尼诱发腹腔镜妇科手术患者术后痛觉过敏[J]. 四川医学, 2021, 42(11): 1100-1105.
- [18] 汲玮,胡洁,李禹,等. 不同剂量艾司氯胺酮滴鼻用于学龄前患儿术前镇静抗焦虑效果比较[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2022, 43(2): 135-139.
- [19] 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]. *British journal of clinical pharmacology* 2022, 88(3): 1279-1287.
- [20] Jin H, Jeon Po-Chung, Ju *et al.* Long-term Safety and Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Patients with Treatment-resistant Depression-an Asian Sub-group Analysis from the SUSTAIN-2 Study [J]. *Clinical psychopharmacology and neuroscience: the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology* 2022, 20(1): 70-86.

收稿日期 2022-04-11

(编辑 佳佳)

### 致作者

#### 医学科技论文中有效数字的确定

有效数字是在测量中所能得到的有实际意义的数字。一个有效数字构成的数值,只有末位数字是估计数字,其他均为准确数字。有效数字与测量仪器的灵敏度有关,如天平的灵敏度为 0.1mg,那么称重结果 12.34mg 中,12.3mg 为准确数字,0.04mg 为估计数字,2 项合在一起组成有效数字。平均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 的位数,一般按标准差的 1/3 来确定,如: (3.61  $\pm$  0.42) kg 标准差的 1/3 为 0.14,标准差波动在百克位,即小数点后第 1 位上,故应取到小数点后第 1 位,即 3.6  $\pm$  0.4,过多的位数并无意义。但是在一系列数值并列时,小数点后的位数应一致。例如在 3.61  $\pm$  0.42、5.86  $\pm$  0.73、1.34  $\pm$  0.15 这样一组数据中,第 3 组数据标准差 0.15 的 1/3 为 0.05,在小数点后第 2 位,则这组数据的有效位数均取到小数点后第 2 位。