

艾司氯胺酮在老年患者麻醉中的研究进展

Progress of esketamine in anesthesia in elderly patients

张淑芳¹ 王英² 王东梅¹ 齐贺斌¹

Zhang Shufang¹ Wang Ying² Wang Dongmei¹ Qi Hebin¹

(1.华北理工大学 2.唐山市工人医院)

(1.North China University of Science and Technology; 2. Tangshan City Workers' Hospital)

摘要:艾司氯胺酮是一种通过与谷氨酸 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体、阿片受体、M 胆碱受体、单胺受体、腺苷受体和其他嘌呤受体相互作用从而发挥镇痛、镇静、抗炎、抗抑郁作用。老年人生理条件较特殊且多合并有基础疾病,如何做好老年患者的麻醉,一直是麻醉医生比较关心的问题。艾司氯胺酮作为唯一具有镇痛作用的静脉麻醉药且对呼吸循环影响较小的药理特点使其在老年患者麻醉中显示出独特的优势作用,已经越来越多地被应用于老年患者麻醉管理。现在就艾司氯胺酮在老年人临床麻醉中的应用予以综述,从而使艾司氯胺酮可以更好地应用于老年患者麻醉工作中。

Abstract: Esketamine is a drug that exerts analgesic, sedative, anti-inflammatory and antidepressant effects by interacting with glutamate N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, opioid receptors, M-choline receptors, monoamine receptors, adenosine receptors and other purine receptors. The physiological conditions of the elderly are special and most of them have basic diseases. How to do a good job of anesthesia for the elderly patients has always been a problem that anesthesiologists are concerned about. Esketamine, as the only intravenous anesthetic with analgesic effect and little effect on respiratory circulation, has shown a unique advantage in the anesthesia of elderly patients, and has been increasingly used in the anesthesia management of elderly patients. The application of esketamine in the clinical anesthesia of the elderly is reviewed, so that esketamine can be better used in the anesthesia of elderly patients.

关键词:老年;艾司氯胺酮;全麻;临床应用

Key words: the elderly, asketamine, total drunkenness, clinical application

引言

随着我国人口老龄化加剧,老年人口数量的不断快速增长,导致需要手术的老年患者数量不断增加。这种趋势,使得在外科手术以及术式与成年人并无太多差异的情况下,麻醉医生所实施的麻醉,既要面对由于老龄所导致的脏器功能衰退以及由于更多并存疾病导致有限脏器储备功能的进一步削减,又要面对术前并存疾病的多重药物治疗与麻醉药物效应的相互作用带来的麻醉挑战。所以如何维持老年患者的器官脏器的稳定,如何做好老年患者的平衡麻醉,一直是麻醉医生比较关心的问题。艾司氯胺酮(Esketamine)作为唯一具有镇痛作用的静脉麻醉药使其在老年患者麻醉中显示出独特的优势作用,艾司氯胺酮可在老年患者围麻醉期间起到麻醉、镇静、镇痛、抗焦虑等作用,且效价高、起效快、体内消除迅速,呼吸抑制轻,对循环系统影响小,在临床麻醉和镇痛领域中具有独特的优势。已经越来越多地被应用于老年患者麻醉管理。现在就艾司氯胺酮在老年人麻醉中的应用予以综述,从而使艾司氯胺酮可以更好地应用于老年患者麻醉过程中。

1.艾司氯胺酮药理学特点及作用机制

1.1 作用机制

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)。艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋单(S-氯胺酮),其药理学特征与消旋氯胺酮相似,通过与谷氨酸 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体、阿片受体、M 胆碱受体、单胺受体、腺苷受体和其他嘌呤受体相互作用从而发挥镇痛、镇静、抗炎、抗抑郁作用^[1]。其与 NMDA 受体和阿片 μ 受体的亲和性更高,亲和性是左旋氯胺酮的 3~4 倍,镇痛效果是氯胺酮的 2~2.5 倍,相同麻醉效果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、副作用也更少发生^[2],故较氯胺酮具有更强的麻醉、镇痛效力。

1.2 药理学特点

艾司氯胺酮主要通过口服、滴鼻、直肠给药、肌内注射和静脉注射给药,其中鼻腔给药没有首过代谢。艾司氯胺酮用于麻醉和镇痛的给药方式为静脉注射,作用效果呈剂量依赖性^[3],艾司氯胺酮((S)-盐酸氯胺酮)和(R)-盐酸氯胺酮在一系列药理模型上表现出不同的作用,艾司氯胺酮主要表现为麻醉镇痛作用。静脉注射艾司氯胺酮和氯胺酮能达到相同的麻醉效果,而艾司氯胺酮的麻醉恢复时间则更短,常规麻醉药物用量更少,相应的术后并发症发生率也无明显差异^[4]对呼吸功能影响较小^[5],且对血流动力学影响小并呈剂量依赖性^[6]。且艾司氯胺酮不会对代谢、内分泌、肝、肾和肠功能以及凝血系统造成影响。

2.艾司氯胺酮在麻醉中的应用

2.1 全身麻醉

艾司氯胺酮既可以用于全身麻醉的维持及诱导,也可用于全身

麻醉的辅助用药,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。在老年髋关节置换手术中,小剂量艾司氯胺酮 0.2mg/kg 联合丙泊酚麻醉维持能够较好的减少老年患者术中镇静、镇痛药物的用量,维持术中血流动力学稳定,且术后认知功能等并发症也未增加,阿片类药物相关不良反应较少,更加安全有效^[7]。有研究证实,小剂量艾司氯胺酮(0.4mg/kg)更适合,可安全用于老年患者的全麻诱导,气管插管期间患者血流动力学波动、术毕口咽分泌物量及术后谵妄发生情况都优于其他剂量,更适于麻醉诱导^[8]。在全麻诱导期静脉注射 0.1mg/kg 的艾司氯胺酮,可降低罗库溴铵引起的缩肢反应发生率,减轻反应的程度^[9]。在减少缩肢反应的同时在麻醉前,手术结束前 30min 给与小剂量艾司氯胺酮(0.25mg/kg)也能降低甲状腺切除术患者苏醒期呛咳反应发生率,减轻呛咳严重程度,与其他静脉全麻药物联合应用时,血流动力学可保持平稳,不影响患者睁眼时间与拔管时间,患者麻醉苏醒质量更高,减少术后引流管渗出量,无严重不良反应^[10]。艾司氯胺酮联合右美托咪定可有效稳定老年 COPD 患者髋关节置换术中血流动力学指标,缩短术后苏醒时间,减轻术后苏醒躁动程度及疼痛程度^[11]。老年骨科手术中应用艾司氯胺酮可稳定机体血流动力学,缓解疼痛感,减少 POCD 的发生,且对患者认知功能的影响较轻。目前已证实艾司氯胺酮可以安全地用于成人麻醉的诱导和维持中,适用于多类手术。有研究^[12]将 80 例老年患者随机分为对照组和观察组,观察组给予艾司氯胺酮(0.5mg/kg)和异丙酚诱导,对照组给予舒芬太尼和异丙酚诱导;结果显示,艾司氯胺酮更利于老年患者的血流动力学稳定,可减轻应激反应、炎症反应,对患者术后认知功能的恢复有利。有研究者^[13]在心脏手术中行麻醉诱导之后,静脉持续泵注此药 48 小时;结果显示,术后患者使用镇痛药物的剂量明显减少,其镇痛满意度更高,认知功能和镇静评分较好。有研究者^[14]在脊柱手术中为患者静脉滴注此药 0.25mg/kg/h,直到手术结束;结果显示,术后 1 年艾司氯胺酮组每天使用止痛药的药量减少,视觉模拟评分较低,患者术后仍工作的比例高于安慰剂组。还有研究证实^[15]小剂量艾司氯胺酮可通过保护神经细胞降低术后谵妄发生率,亚剂量艾司氯胺酮麻醉前给药可以使老年髋关节置换术患者术中血流动力学更加平稳,并降低术后谵妄 CAM 评分;艾司氯胺酮单独应用可以通过抑制谷氨酸诱导 HT22 细胞的凋亡水平来保护神经细胞,艾司氯胺酮复合镇静药可以减轻谷氨酸诱导的小鼠 HT22 海马神经元的损伤。

2.2 区域麻醉

窗体顶端

对于成人的椎管内麻醉,艾司氯胺酮更多是作为辅助用药。有研究发现老年男性椎管内麻醉下行经尿道前列腺切除术,患者分别接受布比卡因 10 mg 或布比卡因 7.5 mg 联合艾司氯胺酮 0.1 mg/kg。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^[17]。艾司氯胺酮因

其具备镇痛及镇静作用,且对呼吸和循环影响较小,可安全用于区域神经阻滞操作前的辅助用药,常用剂量为 0.125~0.25 mg/kg。艾司氯胺酮也可作为罗哌卡因佐剂在超声引导下腋路臂丛神经阻滞中,能够延长感觉及运动阻滞的持续时间,缓解术后早期疼痛程度,提升患者对该种麻醉方式的满意度,同时,在实施超声引导下腋路臂丛神经阻滞保证阻滞效果的同时,麻醉药中加入艾司氯胺酮不影响患者血流动力学的稳定,未增加患者头晕、幻觉、头痛、恶心、呕吐、困倦等不良反应的发生率^[198]。此外,接受上肢手术患者进行臂丛神经阻滞麻醉,在切皮前 10 分钟缓慢静脉注射艾司氯胺酮 0.5mg/kg,结果显示,使用艾司氯胺酮的患者术中的血流动力学指标比安慰剂组更稳定,且不抑制呼吸^[199]。可改善老年患者术后疼痛情况,减少术后阿片类药物用量,加速患者术后康复^[200]。有研究,在骨科股骨骨折患者腰麻操作摆放体位前,通过静脉给予 0.15mg/kg 的艾司氯胺酮或予以 0.33%罗哌卡因行髂筋膜阻滞,都可以缓解患者摆放体位时引起的疼痛不适,改善患者的依从性,缩短麻醉穿刺的操作时间,提高穿刺成功率^[201]。此外,艾司氯胺酮也可安全用于剖宫产术中,作为起效迅速的抗抑郁药,在腰-硬联合麻醉下剖宫产术中,静脉输注艾司氯胺酮 0.5 mg/kg 具有较长的抗抑郁作用,并提高高龄产妇术后恢复速度和质量^[202]。艾司氯胺酮也可用于腰硬联合麻醉,其镇痛效果优于罗哌卡因麻醉,且不增加不良反应的发生率。有研究^[203],艾司氯胺酮以硬膜外输注的方式用于胸外科手术中,该组中,对照组从切皮开始使用 0.25% 罗哌卡因,术中以 6mL/h 的速度持续硬膜外输注此药;氯胺酮组使用艾司氯胺酮,以 0.25mg/kg/h 的速度硬膜外给药。结果显示,氯胺酮组术中阿片类药物的剂量显著小于对照组,术后 48 小时内的镇痛效果也优于对照组,且没有明显的不良反应。另有研究^[204]将艾司氯胺酮联合罗哌卡因硬膜外麻醉应用于全膝关节置换术中,对照组只使用罗哌卡因进行硬膜外麻醉,观察组使用罗哌卡因和艾司氯胺酮(0.25mg/kg)进行硬膜外麻醉,术后都采用罗哌卡因进行硬膜外自控镇痛。研究结果显示,两组在术中和术后 8 小时内的镇痛评分和疼痛程度无明显差异,但在术后 24 小时和 48 小时,联合使用罗哌卡因和艾司氯胺酮的患者其疼痛评分和疼痛程度明显低于单用罗哌卡因的患者。在臂丛神经阻滞复合艾司氯胺酮的上肢手术中,两组患者均实施超声引导下锁骨上臂丛神经阻滞,实验组使用药物为 30 ml: 0.375%罗哌卡因+0.5 mg/kg 艾司氯胺酮,对照组使用药物为 30ml: 0.375%罗哌卡因,结果显示与艾司氯胺酮联合可降低臂丛神经阻滞术后反跳痛的发生率,阻滞起效时间显著缩短,阻滞持续时间延长。

2.3 镇痛作用

已有文献^[205]证明,亚麻醉剂量的艾司氯胺酮已表现出了明显的协同镇静镇痛作用且能改善患者术后早期疼痛。在一项研究中,全麻行腹腔镜下全子宫切除术,实验组诱导前,术中持续泵入艾司氯胺酮至术毕。结果显示,麻醉诱导前静注及术中持续泵入艾司氯胺酮,可使术中的血流动力学更平稳,在不增加围术期不良反应发生概率的情况下,能有效降低手术及麻醉引起的围术期炎症反应,并可明显改善患者术后的早期疼痛反应,促进患者术后的快速康复,提高患者的舒适度及满意度。与氯胺酮相比,艾司氯胺酮有更强的镇痛效能,且在维持老年及危重患者循环稳定上更具优势,且其对体表镇痛效能显著,更适于乳腺癌根治等体表手术^[206]。同时阿片类药物是外科术后镇痛常用药,见效快,镇痛效果好,但大剂量应用会引起头晕、恶心呕吐、嗜睡甚至呼吸抑制等副作用,临床应用有一定局限性^[207]。有研究,麻醉诱导前静脉推注氯胺酮 0.5 mg/kg,配合右美托咪定应用于宫颈癌根治术病人,可稳定血流动力学,降低血清疼痛介质水平,减轻术后疼痛及疲劳程度。在脊柱融合术患者术后应用小剂量艾司氯胺酮复合舒芬太尼,镇痛药配方为:实验组舒芬太尼 2ug/kg,对照组:舒芬太尼 1.5ug/kg+艾司氯胺酮 1mg/kg,可在术后镇痛的同时,减少舒芬太尼的用量,降低术后恶心呕吐的发生率^[208]。

2.4 镇静作用

亚麻醉剂量艾司氯胺酮能够有效产生镇静效果,在低剂量 0.1~2mg·kg⁻¹·h⁻¹、高剂量 2.1~7.0mg·kg⁻¹·h⁻¹ 时,均可达到安全有效的镇静效果^[209]。丙泊酚是最常用的短效静脉麻醉药,起效快、作用强,但也存在剂量相关的呼吸循环抑制等缺点^[209]。若艾司氯胺酮 0.25~0.5 mg/kg 复合不同药物,更能达到满意的镇静效果。有研究发现单独应用艾司氯胺酮和丙泊酚对患者的血流动力学均有明显影响,艾司氯胺酮有升高外周血管阻力、增快心率等不良反应,但丙泊酚与艾司氯胺酮在 4:1 剂量比复合使用时镇

静效应为相加作用,复合使用时可以减少各自药物用量,降低不良反应发生率^[210]。

在新型冠状病毒感染患者机械通气时进行镇静治疗^[211],艾司氯胺酮[平均剂量(0.86±0.76)mg·kg⁻¹·h⁻¹]可复合咪达唑仑、可乐定等药物用于重症新冠患者 ICU 内深度镇静^[212]。尽管在应用中,患者可能合并幻觉、噩梦、解离症状等不良反应,但在发生镇静药物戒断综合征和痛觉过敏的前提下,可首选氯胺酮作为治疗和替代镇静药^[213]。

2.5 其他

目前国内这些研究结果让我们对艾司氯胺酮的作用有了进一步认识,发现其不仅具有麻醉、镇静、镇痛、抗炎、抗抑郁作用,同时对器官损害及神经保护可能也具有一定的保护作用。有研究发现艾司氯胺酮舒张平滑肌细胞使得支气管扩张^[214]在的同时具备抗炎作用,适合用于急性呼吸窘迫综合征且急需镇静、镇痛或麻醉的患者。也有研究^[215]发现,亚麻醉剂量的艾司氯胺酮可有效地对抗阿片类药物引起的呼吸抑制,其归因于二氧化碳化学敏感性增加,进而改善患者通气状况,从而改善了对呼吸抑制。艾司氯胺酮对改善患者焦虑抑郁样情绪具有积极影响。有研究^[216]通过在艾司氯胺酮(最佳作用浓度为 100μM)的基础上进行复合用药,观察不同组合方式是否对谷氨酸诱导损伤的 HT22 细胞有影响,最后通过凋亡和坏死实验验证得出结论:谷氨酸可能通过诱导 HT22 细胞凋亡和坏死损伤神经细胞,而咪达唑仑和右美托咪定复合艾司氯胺酮用药可以减轻细胞的坏死和凋亡水平,从而保护神经细胞,降低术后谵妄发生率。在支气管镜检查中小剂量艾司氯胺酮诱导结果显示,艾司氯胺酮组患者术后 1 d 身体舒适度、情绪状态、心理支持、疼痛评分及总分均高于芬太尼组,差异有统计学意义(P<0.05),且艾司氯胺酮组患者的情绪和心理更加稳定,表明给予艾司氯胺酮不仅可以改善术后早期恢复质量,而且可缓解患者紧张、焦虑的情绪和心理^[217]。术前给予亚麻醉剂量艾司氯胺酮可以改善腹腔镜全子宫切除术患者术后睡眠质量,其原因艾司氯胺酮可调节炎症反应,减少 NO 和促炎细胞因子(TNF-α、IL-6、IL-8)产生增强抗炎细胞因子作用,减轻炎性疼痛有关^[218]。

2.6 艾司氯胺酮不良反应

艾司氯胺酮的不良反应经国内外研究:通常取决于剂量和注射速率,且是自发可逆的。如果仅单用艾司氯胺酮麻醉,则神经系统和精神类的不良反应更常见且呈剂量依赖性增加^[209,211]。其中精神相关副效应出现是由于 NMDAR 阻断了 γ-氨基丁酸(GABA)能抑制中间神经元的作用有关。艾司氯胺酮也可刺激交感神经和抑制儿茶酚胺再摄取,导致心率、心输出量、全身血压、心肌耗氧量增加,也可增加脑血流量、颅内压、眼内压^[219]。因此不建议有精神疾病、癫痫、青光眼、高血压、心力衰竭、缺血性心脏病和脑血管意外等病史的患者使用^[219]。对上呼吸道进行诊断和治疗操作时可能出现反射亢进和喉痉挛,尤其是儿童。所以在对咽、喉和支气管进行操作时有必要准备肌肉松弛药和控制性通气设备。长期使用外消旋氯胺酮(一个月至数年)的患者有出现膀胱炎的案例报道,包括出血性膀胱炎,艾司氯胺酮滥用也可能出现类似的影响。

3. 小结

综上所述,艾司氯胺酮作为常用的静脉麻醉药物,艾司氯胺酮在老年患者手术中的应用效果较好,其在稳定呼吸和循环系统方面安全性出色,尤其亚麻醉剂量方案拥有很大的临床应用价值。同时,艾司氯胺酮的给药手段多样,其在心血管、呼吸系统方面不良作用较少,发展潜力巨大。但目前鉴于其上市时间尚短,关于艾司氯胺酮用于老年人安全性的报道较少,仍需更多研究探索其优劣势,以提高艾司氯胺酮临床应用的安全有效性。

参考文献:

- [1] Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P.J., et al. (2018) Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological Reviews*, 70, 621–660.
- [2] Trimmel, H., Helbok, R., Staudinger, T., et al. (2018) S(+)-Ketamine: Current Trends in Emergency and Intensive Care Medicine. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 130, 356–366.
- [3] Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, et al. Ketamine: A review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy [J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2016, 55(9): 1059–1077.
- [4] Trimmel, H., Helbok, R., Staudinger, T., et al. (2018) S(+)-Ketamine: Current Trends in Emergency and Intensive Care Medicine. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 130, 356–366.

- [5]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. *Drug Des Devel Ther*,2019,13 : 4135-4144.
- [6]Jonkman K,van Rijnsoever E,Olofsen E,et al. Esketamine counters opioid-induced respiratory depression. *Br J Anaesth*,2018,120(5) : 1117-1127.
- [7]Kamp J,van Velzen M,Aarts L,et al. Stereoselective ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev*,2018,70(3):621-660.
- [8]李娜,王瑞国,崔雪娅等.艾司氯胺酮联合丙泊酚对老年髋关节置换术后神经炎症及认知的影响[J].*分子诊断与治疗杂志*,2023,15(02):257-260+264.DOI:10.19930/j.cnki.jmdt.2023.02.027.
- [9]周斌,余艳丽,邱珍,等.艾司氯胺酮在老年患者去阿片全身麻醉诱导中的应用[J].*中国新药与临床杂志*,2022,41(3):162-166.
- [10]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.
- [11]郝玉娟,胡胜红,王胜斌,等.低剂量艾司氯胺酮对甲状腺切除术苏醒期气管导管呛咳反应的影响[J].*实用医学杂志*,2021,37(21):2791-2794.
- [12]陈杰,李莎,李千一等.艾司氯胺酮联合右美托咪定在老年慢性阻塞性肺疾病患者髋关节置换术中的应用效果研究[J].*实用心脑血管病杂志*,2023,31(05):116-120.
- [13]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.
- [14]Lahtinen P, Kokki H, Hakala T, et al. S(+)- ketamine as an analgesic adjunct reduces opioid consumption after cardiac surgery[J]. *Anesth Analg*, 2004,99(5):1295-1301.
- [15]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.
- [16]杨子健.艾司氯胺酮对老年人髋关节置换术后谵妄的影响及其对谷氨酸诱导HT22细胞损伤的保护作用初探[D].广东:广州中医药大学,2022.
- [17]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.
- [18]孙新宇.艾司氯胺酮作为罗哌卡因佐剂对腋路臂丛神经阻滞麻醉效果的影响[D].吉林:吉林大学,2022.
- [19]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.
- [20]孙艳,霍文文,金晓菲.艾司氯胺酮预处理对臂丛神经阻滞老年手术患者术后疼痛循环呼吸及炎症因子的影响.*中华老年医学杂志*,2021,40(12):1546-1550.
- [21]吴俊婷.艾司氯胺酮超前镇痛用于股骨骨折患者摆放腰麻体位的效果观察[D].湖南:南华大学,2021.
- [22]高长胜,黄符香,宋歌,等.艾司氯胺酮对高龄产妇剖宫产术后抑郁和恢复质量的影响. *中国新药与临床杂志*,2022,41(9) : 535-539.
- [23]Feltracco P, Barbieri S, Rizzi S, et al. Brief report: perioperative analgesic efficacy and plasma concentrations of S+ -ketamine in continuous epidural infusion during thoracic surgery[J]. *Anesth Analg*, 2013,116(6):1371-1375.
- [24]Himmelseher S, Ziegler-Pithamitsis D, Argiriadou H, et al. Small-dose S(+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty[J]. *Anesth Analg*, 2001,92(5):1290-1295.
- [25]LEI Y S,LIU H Y,XIA F,et al. Effects of esketamine on acute and chronic pain after thoracoscopy pulmonary surgery under general anesthesia: a multicenter-prospective,randomized,doubleblind,and controlled trial[J]. *Front Med(Lausanne)*,2021,8:693594.
- [26]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[2023-08-15].
- [27]秦春雨,封学伟,王程荣,冯欣.阿片类药物对剖宫产术后镇痛的效果及安全性[J].*临床药物治疗杂志*,2020,18(11):67-71.
- [28]邱凤,王子中.艾司氯胺酮复合舒芬太尼对脊柱融合术患者术后疼痛的影响[J].*山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报*,2022,43(2):116-119.
- [29]Popova V,Daly EJ,Trivedi M,et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry*,2019,176(6) : 428-438.
- [30]Sahinovic MM,Struys M,Absalom AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Clin Pharmacokinet*,2018,57(12) : 1539-1558.
- [31]李子煜,王晓鹏,庄萍,等.丙泊酚复合艾司氯胺酮用于全麻的镇静效果[J].*临床麻醉学杂志*,2023,39(4):393-396. DOI:10.12089/jca.2023.04.011.
- [32]Ego A,Peluso L,Gorham J,et al. Use of sedatives and neuromuscular -blocking agents in mechanically ventilated patients with COVID-19 ARDS.*Microorganisms*,2021,9(11) .
- [33]Flinspach AN,Booke H,Zacharowski K,et al. High sedation needs of critically ill COVID-19 ARDS patients—a monocentric observational study. *PLoS One*,2021,16(7) : e0253778.
- [34]Ego A,Halenarova K,Creteur J,et al. How to manage withdrawal of sedation and analgesia in mechanically ventilated COVID-19 patients. *J Clin Med*,2021,10(21) .
- [35]Trimmel H,Helbok R,Staudinger T,et al. S (+) -ketamine: current trends in emergency and intensive care medicine. *Wien Klin Wochenschr*, 2018,130(9-10) : 356-366.
- [36]JonkmanK,vanRijnsoeverE,OlofsenE,etal.Esketamine counters opioid-induced respiratory depression[J]. *Br J An-aesth*,2018, 120(5): 1117-1127.
- [37]杨子健,黄铭颖,刘湘钰,等.艾司氯胺酮复合咪达唑仑对老年髋关节置换术后谵妄的影响及对 HT22 细胞的作用[J]. *实用医学杂志*,2022,38(19):2395-2399.
- [38]郭玲玲,何文胜,陈亮等.艾司氯胺酮对无痛纤维支气管镜检查患者术后早期恢复质量的影响[J].*实用临床医药杂志*,2022,26(06):90-94.
- [39]王亭,路瑶,郭庆宏,等.艾司氯胺酮与阿片类镇痛药对妇科腹腔镜手术患者术后细胞免疫功能影响的比较[J]. *中华麻醉学杂志*,2021,41:1321-1325.
- [40]Jonkman, K., et al. (2018) Esketamine Counters Opioid-Induced Respiratory Depression. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 120, 1117-1127.
- [41]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.
- [42]Mihaljevic S, Pavlovic M, Reiner K, et al. Therapeutic mechanisms of ketamine [J]. *Psychiatr Danub*, 2020, 32(3-4): 325-333.
- [43]Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for acute pain management 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): 456-466.
- 作者简介:姓名:张淑芳 性别:女 学历:硕士 研究方向:老年麻醉 籍贯:河北省唐山市
通讯作者:姓名:王英 性别:女 学历:博士 研究方向:术后谵妄 老年麻醉 籍贯:河北省唐山市 主任医师 硕士生导师