

关于艾司氯胺酮的临床应用进展综述

黄芳芳¹, 韦克^{2*}

¹右江民族医学院临床医学院, 广西 百色

²右江民族医学院附属医院麻醉科, 广西 百色

收稿日期: 2024年11月20日; 录用日期: 2024年12月13日; 发布日期: 2024年12月20日

摘要

艾司氯胺酮为右旋氯胺酮, 是氯胺酮的对映体, 其与氯胺酮作用机制相同。与氯胺酮相比, 具有代谢快、副作用少、药理作用强等优点, 更适合临床使用。艾司氯胺酮作为一种麻醉药物, 在临床使用时不可避免地会带来一些副作用。本文通过介绍艾司氯胺酮的作用机制和药理特性, 主要对艾司氯胺酮临床应用及副作用进行综述, 为艾司氯胺酮在临床上更加合理、安全的应用提供参考。

关键词

艾司氯胺酮, 作用机制, 研究进展, 临床应用

A Review of the Progress in Clinical Application of Esketamine

Fangfang Huang¹, Ke Wei^{2*}

¹Clinical Medical School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: Nov. 20th, 2024; accepted: Dec. 13th, 2024; published: Dec. 20th, 2024

Abstract

Esketamine is dextro-ketamine, which is the enantiomer of ketamine, and its mechanism of action is the same as ketamine. Compared with ketamine, it has the advantages of fast metabolism, less side effects and strong pharmacological effects, and is more suitable for clinical use. As an anesthetic drug, ketamine inevitably brings some side effects in clinical use. This article introduces the mechanism and pharmacological properties of esketamine, mainly reviews the clinical application and side effects of esketamine, and provides a reference for the more reasonable and safe application of

*通讯作者。

文章引用: 黄芳芳, 韦克. 关于艾司氯胺酮的临床应用进展综述[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 900-909.
DOI: 10.12677/acm.2024.14123165

esketamine in clinical practice.

Keywords

Esketamine, Mechanism of Action, Research Progress, Clinical Application

Copyright © 2024 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

R-氯胺酮和 S-氯胺酮是氯胺酮的光学对映体。艾司氯胺酮, 本质上是 S-氯胺酮。氯胺酮具有很强的镇静镇痛作用。艾司氯胺酮的药理特性与氯胺酮十分相似。有研究表明, 艾司氯胺酮对 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的亲和力约为氯胺酮的两倍。艾司氯胺酮镇痛催眠效果比氯胺酮强两倍, 但用量只有氯胺酮的一半, 且消除比氯胺酮快, 术后病人苏醒更快[1]。总之, 与氯胺酮相比, 艾司氯胺酮在体内的代谢速度更迅速, 同时副作用的发生率也低于氯胺酮[2]。因此, 艾司氯胺酮麻醉及镇痛效果优于艾司氯胺酮, 同时相对于其他麻醉药物也有其独特的优势, 在临床上作为氯胺酮的替代物使用, 在未来有可能广泛应用于临床医学工作中。

2. 艾司氯胺酮的作用机理概述

在当前的研究结果中, 科学家们已经揭示了氯胺酮通过作用于不同类型的受体和细胞通道来产生其独特效果的机制。艾司氯胺酮作为氯胺酮效价更强的右旋体, 其作用机制与氯胺酮相似。其作用位点较多且机制复杂, 主要作用位点包括 N-甲基-天冬氨酸受体(n-Methyl-d-aspartic acid, NMDA)、阿片类受体、单胺类受体、阿片类受体、M胆碱能受体以及钠离子通道和钙离子通道等部位[3]。艾司氯胺酮拮抗 NMDA 受体时还可间接激活 AMPA 受体, 增加丘脑和皮层突触传递, 诱导产生解离性麻醉[4]。陈佳伟、蒋玉斌等人[5]也通过一动物实验提出艾司氯胺酮对小鼠抗抑郁作用的机制可能与上调海马 GABA_BR (γ -氨基丁酸 B 型受体)的表达, 激活 mTOR-BDNF(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白-脑源性神经营养因子)信号通路, 改善突触可塑性有关。艾司氯胺酮还可阻断电压门控钠离子通道产生感觉和运动的抑制作用, 发挥局部麻醉作用[6]; 通过电压依赖性 L 型钙通道受体直接作用于平滑肌细胞导致支气管扩张[7]; 抑制大电导 Ca²⁺ 激活的钾通道(BK 通道)治疗神经性疼痛等[8]。艾司氯胺酮通过抑制 NMDA 受体作用机制发挥抗抑郁、麻醉、镇痛、健忘、抗痛觉过敏等作用[9]。综上所述, 阻断 NMDA 受体通道是艾司氯胺酮发挥镇痛和镇静的的基础。

然而, 这些不同通道的存在并不是相互独立的, 它们是神经系统这一复杂结构中不可分割的一部分, 其间有着错综复杂、多层次的相互作用。为了实现更好的治疗效果, 需要考虑到神经元之间更为广泛的互动和信号传导模式, 而不仅仅局限于对单个受体的调控。综合起来, 构成了艾司氯胺酮在医疗使用中必须面对的挑战, 医生和药师需要仔细权衡利弊, 并采取相应措施来管理和减轻这些副作用的影响以降低风险。

3. 艾司氯胺酮的临床应用

3.1. 难治性抑郁症

难治性抑郁症(TRD)目前已经是一种比较常见并且负担比较沉重的疾病, 其预后较差且治疗方案较

少。虽然传统的抗抑郁药物集中在单胺系统, 各种机制集中在 5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺系统, 但最近的兴趣集中在靶向谷氨酸系统。谷氨酸能药物通过一种新的机制提供了快速抗抑郁反应的承诺。其中一种药物是艾司氯胺酮, 艾司氯胺酮是氯胺酮的 *s*-对映体, 最近在美国被 FDA 批准用于治疗两种或两种以上抗抑郁药物试验无效的抑郁症[10]。

艾司氯胺酮对抑郁症的疗效与价值

在 Zheng 等人的研究中[11], 与安慰剂组相比, 艾司氯胺酮在 2 小时、1 周、4 周、2~28 天和 8~28 天的临床缓解结果均优于安慰剂组; 此外, Zheng 等人还表明, 与安慰剂组相比, 艾司氯胺酮组具有显著的有益作用。该篇综述通过 PHQ-9 评分评估艾司氯胺酮的使用情况, 该评价显示了干预组在改善这些评分方面明显优于安慰剂或主动控制组, 或两者都优于。另有一篇综述报道了 4 小时、24 至 72 小时、2 至 4 周和 4 周以上自杀意念的结果, 观察到氯胺酮或艾司氯胺酮或两者在 4 小时和 24 至 72 小时与安慰剂和主动对照组相比有显著差异[12]。在另一项临床研究中, 在 18~64 岁和 65 岁以上两组患者中使用艾司氯胺酮时, 年轻患者和老年患者的抑郁症状改善程度相同, 各年龄组的安全性基本一致, 在这两个年龄组中没有发现新的安全问题[13]。此外, 艾司氯胺酮作为起效迅速的抗抑郁药物, 近年来被认为在预防产后抑郁症方面具有潜在的治疗效果, 有一项 meta-分析结果指出剖宫产术后 1 周和 4 周艾司氯胺酮组产后抑郁症的风险比和爱丁堡产后抑郁量表评分均明显低于对照组[14]。

使用艾司氯胺酮治疗抑郁症可能会产生一些副作用, 比如血压升高、头晕和恶心。对于每周 1~2 次鼻喷吸入艾司氯胺酮(剂量范围 28~84 毫克)治疗抑郁症(治疗时间 4~52 周)的成年人, 这种药会使血压在短期内升高。患者通常在给药后 40 分钟达到最高值, 约 1.5 小时降至给药前水平。当与口服抗抑郁药联合使用时, 对嗅觉功能没有短期或长期影响[15]。使用该剂量(<84 毫克)不会损害患者的认知功能[16][17]。短期使用也没有明显尿路毒性[18]。但是, Zheng 等人在研究中发现艾司氯胺酮组与安慰剂组在解离、解离障碍、眩晕体位、感觉异常、感觉醉酒、感觉减退、口腔感觉减退、嗜睡、恶心、感觉异常、镇静、嗜睡、咽喉刺激、眩晕、视力模糊、呕吐等方面存在显著差异[11]。

此外, 有研究者发现, 单次静脉注射艾司氯胺酮(0.25 mg/kg)与氯胺酮(0.5 mg/kg)对 24 h 后难治性抑郁的缓解效果相似, 且副作用无显著差异, 但氯胺酮的作用时间更长[19], 这一新的发现引起了临床医师的广泛讨论, 促使临床医生开始重新评估艾司氯胺酮作为治疗抑郁症药物的潜在价值。虽然艾司氯胺酮治疗抑郁症的作用机制尚不清楚, 且副作用普遍存在, 但目前的临床证据偏向于艾司氯胺酮可以缓解成人难治性抑郁症的抑郁症状[20]。一项风险-收益评估也证实了艾司氯胺酮治疗难治性抑郁症的益处大于其带来的不良影响[21]。

总之, 目前艾司氯胺酮治疗抑郁症的临床试验结果差异较大, 也没有权威的指南。其次, 艾司氯胺酮作为一种新型的抗抑郁药物, 艾司氯胺酮是一种涉及多条信号通路以及多种介质参与的新型药物, 其作用机理复杂, 目前对其抗抑郁的主要机制尚不十分清楚。因此, 艾司氯胺酮治疗抑郁症的有效性及安全适用性还有待于通过大量的研究结果来明确艾司氯胺酮对抑郁症患者的真实疗效和作用机制。

3.2. 成年人全身麻醉

3.2.1. 非气管插管全身麻醉

随着现代医学技术的不断进步和普及程度的提高, 舒适医学的日益普及, 很多人在接受治疗时都选择全麻, 而内镜检查已广泛应用于临床疾病的诊断和治疗。因此, 在手术室以外进行非气管插管全身麻醉的比例正在急剧增加。由于手术部位、设备条件和麻醉步骤的限制, 在手术室以外进行非气管插管全身麻醉的危险性不可忽视。异丙酚具有起效快、诱导平稳、代谢快、无不随意肌震颤等副作用等特点, 现已基本成为手术室外非插管全麻的必备药物之一[22]。异丙酚虽然具有许多其他静脉麻醉药无法比拟

的优点,但其副作用也不容忽视,主要有呼吸循环抑制和注射性疼痛等[23]。因此,这就使得异丙酚需要与其他药物联合使用,以尽量减少异丙酚的副作用。艾司氯胺酮已被用于成人麻醉[9],目前临床单独使用艾司氯胺酮诱导麻醉的剂量通常为0.5~1 mg/kg,但该剂量范围内艾司氯胺酮引起神经精神等不良反应的发生率仍然较高,而有研究表明亚临床剂量(小于0.5 mg/kg)的艾司氯胺酮就可以产生镇痛作用,神经精神等副作用相对较少[24]。艾司氯胺酮作为麻醉性镇痛药,具有一个独特的作用[25]:拟交感神经作用;该作用兴奋交感神经中枢,增加内源性儿茶酚胺类物质的释放,并抑制对去甲肾上腺素的再摄取[26],从而减少异丙酚对心血管系统的抑制作用,这是其他药物与异丙酚联用时所不具备的优势。将艾司氯胺与丙泊酚联合使用,这可以缓冲循环的剧烈波动。同时,艾司氯胺对呼吸系统的影响较小,并具有镇痛作用,可以有效地弥补丙泊酚引起的呼吸抑制和注射疼痛[27]。有一项meta分析结果证实,与异丙酚及其他药物相比,亚临床剂量的艾司氯胺酮与异丙酚联用可减缓血流动力学参数(HR、MAP、SBP、DBP)的剧烈波动,减少异丙酚的剂量,降低低血压、心动过缓、低氧血症和呼吸暂停、注射疼痛、术中窒息、术中肢体运动的发生率,以及总体不良反应,且未出现更严重的副作用[28]。在老年人中,艾司氯胺酮(0.5 mg/kg)与异丙酚联合使用同样安全并且对胃镜检查有效,血流动力学比单独使用异丙酚更稳定[24]。临床诱导剂量艾司氯胺酮的一个不可忽视的副作用是苏醒期的神经精神反应,这是由于艾司氯胺酮能够激活前额叶谷氨酸神经传递[29]。使用亚临床剂量确实可以减轻这种副作用,并且该Meta分析的结果证实,亚临床剂量艾司氯胺酮和丙泊酚的组合与其他匹配方案相比并不增加神经精神反应的发生率[28]。在经内镜逆行胰胆管造影术中应用艾司氯胺酮(单剂量0.15 mg/kg,追加剂量0.05 mg/kg,封顶剂量0.5 mg/kg)的麻醉效果优于阿芬太尼的同时,还能够减少术中丙泊酚用药总量,随着丙泊酚用量的减少,血流动力学的波动幅度也随之减小,可提供更合适、更安全的镇静和镇痛效果[30]。总之,亚临床剂量艾司氯胺酮联合异丙酚在非插管全麻时可减轻循环呼吸抑制、注射疼痛等副作用,且艾司氯胺酮本身的不良反应,如神经精神反应并未增加,且未出现新的、更严重的副作用,提示二者联合使用是安全、有效的。艾司氯胺酮作为辅助镇痛药,联合阿片类药物和异丙酚进行内镜诊疗,减少阿片类药物和异丙酚的用量,或替代阿片类药物。对于存在呼吸功能不全或阿片类药物使用禁忌的患者,这可能是一个合理的选择。

3.2.2. 气管插管全身麻醉

在气管插管全身麻醉中:经七氟醚诱导麻醉后,麻醉医师置入喉罩建立人工气道,静脉注射艾司氯胺酮0.5 mg/kg(或1 mg/kg)。之后,以0.5 mg/kg/h(或1 mg/kg/h)的剂量持续静脉滴注,该研究证实,艾司氯胺酮以剂量依赖的方式降低七氟醚的最低肺泡浓度,表明艾司氯胺酮与挥发性麻醉剂具有协同作用。然而,使用艾司氯胺酮1 mg/kg的患者术后出现恶心[31]。进一步研究艾司氯胺酮对七氟醚的作用,有助于麻醉医师充分了解两者的相互作用,对临床实践具有重要意义。与异丙酚联合舒芬太尼用于老年外科患者的诱导麻醉相比,异丙酚联合艾司氯胺酮(0.5 mg/kg)在血流动力学上更稳定,而且能改善手术应激和炎症,缩短麻醉恢复时间。使用低剂量艾司氯胺酮和使用舒芬太尼在不良反应发生率上没有差别[32]。对于一些具体的手术,如乳腺疾病手术、腹腔镜下行全子宫切除术等,在手术前会带给患者很大的心理压力。诱导麻醉后给予艾司氯胺酮可在术后短期内改善患者情绪,并具有镇痛作用[33][34]。说明艾司氯胺酮作为麻醉辅助用药,有利于术后患者的康复。

3.3. 小儿短小手术麻醉

小儿短小手术麻醉的关键在于确保孩子在接受手术治疗时能够得到适当的镇静和疼痛缓解。在许多疾病的诊断和治疗过程中,儿童需要镇静和镇痛。例如,当需要进行骨髓抽吸这类短小手术时,咪达唑仑和艾司氯胺酮的联合使用可以提供深度镇静[35],使小儿在整个操作过程中保持稳定状态,从而减少患儿不必要的心理恐惧和不适。这种麻醉方法是可以为患儿营造一个安全、无痛的治疗环境,确保他们能

够顺利地完成任务并快速康复。对于需行手法复位的骨折患儿, 艾司氯胺酮 1~1.5 mg/kg 能够提供满意的镇静和镇痛效果, 且无明显不良事件发生[36]。除此之外, 在患儿肠套叠复位术中, 应用艾司氯胺酮 0.5~1 mg/kg 的镇静和镇痛效果优于吗啡 0.05~0.1 mg/kg [37]。

3.4. 慢性神经病理性疼痛

涉及躯体感觉神经系统的各种病理或疾病不仅会增加疼痛敏感性, 还会引起自发性疼痛[38]。慢性神经病理性疼痛发生发展的机制主要是 NMDA 受体的上调及下行抑制的丧失, 促炎细胞因子释放引起的脊髓可塑性改变, 以及脊髓免疫细胞的激活[39]。目前, 在关于使用艾司氯胺酮治疗慢性神经病理性疼痛方面的研究仍然相对较少。在早前的一项动物研究中, 艾司氯胺酮已被证明可以治疗神经病理性疼痛。其机制是抑制脊髓小胶质细胞的大电导钾离子通道(BK 通道), 从而防止小胶质细胞的过度激活(周围神经损伤后脊髓小胶质细胞过度激活可导致神经病理性疼痛) [40]。也有研究发现患者在接受静脉输注 0.5 mg/kg 的艾司氯胺酮后, 纤维肌痛患者在短时间内(45 min)有缓解效果[41]。Hao Zhang 等人[42]开发了一种新型的艾司氯胺酮/纳米颗粒-水凝胶体系, 通过在神经根周围注射系统, 成功减轻了小鼠脊神经结扎引起的疼痛。深入该研究有望为艾司氯胺酮联合纳米技术在神经性疼痛中的临床应用提供一定的支持。总之, 艾司氯胺酮治疗慢性神经病理性疼痛的临床应用有限, 提供的证据不多, 其治疗效果尚不明确, 作用机制尚不清晰, 仍需学者们施行大量的临床研究和开展更多的动物实验研究明确作用机制, 为艾司氯胺酮提供更广阔的应用前景的同时, 为艾司氯胺酮治疗慢性神经病理性疼痛的有效性、合理性以及安全性提供可靠有力的证据, 也在临床上为神经性疼痛提供更理想的治疗手段。

3.5. 预防和治疗阿片类药物致痛觉过敏

用阿片类药物控制疼痛的患者可能对疼痛更敏感, 这是阿片类药物治疗的另一个副作用, 称为阿片类药物引起的痛觉过敏, 艾司氯胺酮还能防治阿片类药物引起的痛觉过敏。已有临床研究发现, 手术过程中维持药物使用相对大剂量的瑞芬太尼会增加患者术后对疼痛的敏感性; Yongjian Lu 等的研究发现艾司氯胺酮可预防老年胸外科手术患者麻醉后痛觉过敏[43]。不仅如此, 当瑞芬太尼和艾司氯胺酮一起使用时, 它们可以提供减少阿片类药物的需求和提高患者满意度的优势[44]。瑞芬太尼是一种阿片类药物, 可以提供有效的镇痛作用, 但也会引起呼吸抑制等副作用。当与艾司氯胺酮合用时, 所达到理想的镇痛水平的瑞芬太尼需用量减少, 从而降低阿片类药物相关副作用的风险[45]。一些阿片类药物不能缓解疼痛症状的癌症患者接受持续低剂量氯胺酮治疗, 可减少疼痛和对止痛剂的需求[46]。而艾司氯胺酮对 NMDA 受体的亲和力比氯胺酮强, 理论上可以发挥更好的麻醉镇痛效果。总之, 围手术期给予艾司氯胺酮是疼痛管理的有效辅助手段, 可减少阿片类药物的消耗, 减少住院时间, 并加速手术后患者的麻醉恢复。

3.6. 艾司氯胺酮在其他方面的应用

比如, 在一些具体手术中, 可以应用清醒镇静麻醉避免气管插管, 例如异丙酚联合艾氯胺酮(0.2 mg/kg/h)镇静镇痛可将 MRI 引导下高强度聚焦超声消融(HIFU)治疗期间的不适和疼痛减少到可接受的水平, 甚至替代全身麻醉[47]。说明艾氯胺酮联合异丙酚可提供清醒镇静麻醉, 该镇静技术在某些特定手术中可替代全身麻醉。艾司氯胺酮在清醒镇静麻醉下使用剂量少, 不良反应发生率低, 少数患者可出现嗜睡、头晕等不良反应[47]。除此之外, 艾司氯胺酮还可作为区域麻醉的辅助用药[48], 有研究学者在老年患者肩关节镜手术中, 在进行臂丛神经阻滞麻醉时使用 0.5 mg/kg 艾司氯胺酮联合 0.375%罗哌卡因, 观察到此种联合给药方式与单纯使用罗哌卡因相比, 可以维持更长时间的镇痛效果, 并且减轻了对患者膈肌运动功能的抑制作用, 同时有利于减轻相关炎症反应, 对提高患者术后恢复质量产生有利的影响。艾

司氯胺酮在剖宫产过程中脊麻后产妇低血压也可产生有益作用[49], 有一项研究结果提示, 单次静脉注射艾司氯胺酮 0.15 mg/kg 可减少罗哌卡因的脊麻用量, 有助于降低腰麻后低血压及低血压相关不良反应的发生率。因此, 孕产妇在椎管内麻醉下行剖宫产术时, 预先给予小剂量艾司氯胺酮还能有效预防寒战的发生, 并且安全性也较高, 无明显不良反应[50]。最后要提的是, 艾司氯胺酮还可在急诊医学和重症监护中发挥其独特优势[51]。

4. 艾司氯胺酮的常见副作用

首先, 艾司氯胺酮可以引起血压升高和心动过速。这是由于艾司氯胺酮可以诱导全身释放儿茶酚胺类物质, 并且抑制外周神经和心肌细胞等神经组织对去甲肾上腺素的再摄取; 除此之外, 艾司氯胺酮能抑制迷走神经, 使交感神经相对兴奋[52]。这些因素均能使心率和血压升高。因此, 给药后需注意患者心率和血压的一过性上升, 尤其是合并控制不佳的高血压病患者, 必要时需要做出相应处理以防止麻醉相关性不良事件的发生。此外, 单次亚麻醉剂量氯胺酮静脉注射后最常见的精神作用效应包括解离(视觉、听觉或体感刺激的扭曲, 或对自我或时间知觉的改变)、正性拟精神病的效应(概念混乱、幻觉、怀疑、不寻常的思想内容)和负性拟精神病的效应(情绪低落、情感退缩、运动迟缓) [27]。长期使用氯胺酮还可引起溃疡性膀胱炎, 短期使用还可能引起尿失禁[53] [54]。这可能与氯胺酮拮抗 L 型 Ca^{2+} 通道, 抑制 Ca^{2+} 内流和平滑肌收缩引起的尿功能障碍有关[55]。然而, 因相关方面的研究较少, 目前关于长期使用艾司氯胺酮对膀胱的副作用尚不明确。但是, 意识丧失、5-羟色胺综合征等严重不良反应通常见于长期使用艾司氯胺酮的精神病患者[56]。

此外, 艾司可致颅内压升高, 因此, 艾司氯胺酮不推荐用于神经外科的患者的麻醉和镇痛[57]。但在正常情况下, 当控制通气或过度通气降低动脉血 CO_2 分压时, 可使艾司氯胺酮引起的颅内压升高降低[58]。艾司氯胺酮在舒张支气管[27]的同时还能导致上呼吸道分泌物增加, 导致全麻患者气道阻塞, 是由于艾司氯胺酮可拮抗毒蕈碱受体[59]。但艾司氯胺酮一般作为辅助麻醉药使用, 未见引起严重呼吸不良事件的报道[9]。当艾司氯胺酮作为抗抑郁药使用时, 也可能出现分离、恶心、呕吐、焦虑和血压升高等副作用。抑郁症状在停用艾司氯胺酮后短期内可能会复发, 复发后症状可能会加重。此类不良反应的发生率女性大于男性[60] [61]。作为镇痛镇静药物时, 艾司氯胺酮的副作用发生率是低于氯胺酮的, 并且也比应用氯胺酮时反应轻微, 无明显性别差异[62] [63]。简而言之, 尚无临床使用艾司氯胺酮引起严重不良事件的报告。艾司氯胺酮用于短期镇痛和镇静时, 没有患者成瘾的报道。

5. 前景

最近, 人们发现艾司氯胺酮可能有抗抑郁作用, 它重新出现在公众视野中。目前正在对其抗抑郁作用进行大量的临床研究, 艾司氯胺酮抗抑郁症作为一个新思路, 有望为治疗抑郁症患者带来一种新的有效治疗方法。艾司氯胺酮相对于阿片类镇痛药物而言, 其对呼吸系统的影响较小, 这在需要保持自主呼吸的麻醉中是一个优势。亚麻醉剂量艾司氯胺酮在临床上应用相对广泛, 不仅在围手术期麻醉镇静方面发挥其独特作用, 还在低阿片化麻醉、小儿科麻醉、危重症患者麻醉、疼痛管理以及难治性抑郁症等方面具有广阔的应用发展前景。作者认为, 未来的研究重点仍是艾司氯胺酮的作用机制及其在治疗抑郁症和复杂疼痛等领域的作用及优劣势。需要广大学者明确艾司氯胺酮的作用机制, 更多地去研究探索其优劣势, 从而可以更合理地在临床上使用艾司氯胺酮, 使其价值最大化, 以期提高艾司氯胺酮在我国临床应用的安全性及有效性, 为患者寻求更佳的麻醉方法及治疗措施, 更好地为患者服务。

参考文献

- [1] Molero, P., Ramos-Quiroga, J.A., Martin-Santos, R., Calvo-Sánchez, E., Gutiérrez-Rojas, L. and Meana, J.J. (2018)

- Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review. *CNS Drugs*, **32**, 411-420. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0519-3>
- [2] 田春林, 涂青梅, 陈好亮, 等. 艾司氯胺酮的临床应用进展[J]. 河北医药, 2024, 46(8): 1234-1238.
- [3] Fanta, S., Kinnunen, M., Backman, J.T. and Kalso, E. (2015) Population Pharmacokinetics of S-Ketamine and Norketamine in Healthy Volunteers after Intravenous and Oral Dosing. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **71**, 441-447. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1826-y>
- [4] Lisek, M., Boczek, T., Ferenc, B. and Zylinska, L. (2016) Erratum To: Regional Brain Dysregulation of Ca²⁺-Handling Systems in Ketamine-Induced Rat Model of Experimental Psychosis. *Cell and Tissue Research*, **363**, 825-825. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2365-2>
- [5] 陈佳伟, 蒋玉斌, 贾敏, 等. 艾司氯胺酮对小鼠抗抑郁作用的机制与海马 GABAB 受体的关系[J]. 中华麻醉学杂志, 2023, 43(2): 196-200.
- [6] Nestor, C.C., Ng, C., Sepulveda, P. and Irwin, M.G. (2021) Pharmacological and Clinical Implications of Local Anaesthetic Mixtures: A Narrative Review. *Anaesthesia*, **77**, 339-350. <https://doi.org/10.1111/anae.15641>
- [7] Agrawal, A. and Goyal, S. (2013) Ketamine in Status Asthmaticus: A Review. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, **17**, 154-161. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.117048>
- [8] Hayashi, Y., Kawaji, K., Sun, L., Zhang, X., Koyano, K., Yokoyama, T., *et al.* (2011) Microglial Ca²⁺-Activated K⁺ Channels Are Possible Molecular Targets for the Analgesic Effects of s-Ketamine on Neuropathic Pain. *The Journal of Neuroscience*, **31**, 17370-17382. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4152-11.2011>
- [9] Zhang, X., Zhang, N., Liu, D., Ding, J., Zhang, Y. and Zhu, Z. (2022) Research Advances in the Clinical Application of Esketamine. *Ibrain*, **8**, 55-67. <https://doi.org/10.1002/ibra.12019>
- [10] Swainson, J., Thomas, R.K., Archer, S., Chrenek, C., MacKay, M., Baker, G., *et al.* (2019) Esketamine for Treatment Resistant Depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **19**, 899-911. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1640604>
- [11] Zheng, W., Cai, D., Xiang, Y., Zheng, W., Jiang, W., Sim, K., *et al.* (2020) Adjunctive Intranasal Esketamine for Major Depressive Disorder: A Systematic Review of Randomized Double-Blind Controlled-Placebo Studies. *Journal of Affective Disorders*, **265**, 63-70. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.002>
- [12] Witt, K., Potts, J., Hubers, A., Grunebaum, M.F., Murrough, J.W., Loo, C., *et al.* (2019) Ketamine for Suicidal Ideation in Adults with Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Treatment Trials. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, **54**, 29-45. <https://doi.org/10.1177/0004867419883341>
- [13] Ochs-Ross, R., Wajs, E., Daly, E.J., Zhang, Y., Lane, R., Lim, P., *et al.* (2022) Comparison of Long-Term Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Younger versus Older Patients with Treatment-Resistant Depression: Post-Hoc Analysis of SUSTAIN-2, a Long-Term Open-Label Phase 3 Safety and Efficacy Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **30**, 541-556. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2021.09.014>
- [14] Li, S., Zhou, W., Li, P. and Lin, R. (2024) Effects of Ketamine and Esketamine on Preventing Postpartum Depression after Cesarean Delivery: A Meta-Analysis. *Journal of Affective Disorders*, **351**, 720-728. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.202>
- [15] Doty, R.L., Popova, V., Wylie, C., Fedgchin, M., Daly, E., Janik, A., *et al.* (2021) Effect of Esketamine Nasal Spray on Olfactory Function and Nasal Tolerability in Patients with Treatment-Resistant Depression: Results from Four Multi-center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Studies. *CNS Drugs*, **35**, 781-794. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00826-9>
- [16] Gill, H., Gill, B., Rodrigues, N.B., Lipsitz, O., Rosenblat, J.D., El-Halabi, S., *et al.* (2021) The Effects of Ketamine on Cognition in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Priority Avenues for Future Research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **120**, 78-85. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.020>
- [17] Araújo-de-Freitas, L., Santos-Lima, C., Mendonça-Filho, E., Vieira, F., França, R.J.A.F., Magnavita, G., *et al.* (2021) Neurocognitive Aspects of Ketamine and Esketamine on Subjects with Treatment-Resistant Depression: A Comparative, Randomized and Double-Blind Study. *Psychiatry Research*, **303**, Article ID: 114058. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114058>
- [18] Findeis, H., Sauer, C., Cleare, A., Bauer, M. and Ritter, P. (2020) Urothelial Toxicity of Esketamine in the Treatment of Depression. *Psychopharmacology*, **237**, 3295-3302. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05611-y>
- [19] Correia-Melo, F.S., Leal, G.C., Vieira, F., Jesus-Nunes, A.P., Mello, R.P., Magnavita, G., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Adjunctive Therapy Using Esketamine or Racemic Ketamine for Adult Treatment-Resistant Depression: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Study. *Journal of Affective Disorders*, **264**, 527-534. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.086>
- [20] Ng, J., Rosenblat, J.D., Lui, L.M.W., Teopiz, K.M., Lee, Y., Lipsitz, O., *et al.* (2021) Efficacy of Ketamine and

- Esketamine on Functional Outcomes in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review. *Journal of Affective Disorders*, **293**, 285-294. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.06.032>
- [21] Katz, E.G., Hough, D., Doherty, T., Lane, R., Singh, J. and Levitan, B. (2020) Benefit-Risk Assessment of Esketamine Nasal Spray vs. Placebo in Treatment-Resistant Depression. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **109**, 536-546. <https://doi.org/10.1002/cpt.2024>
- [22] Nishizawa, T. and Suzuki, H. (2018) Propofol for Gastrointestinal Endoscopy. *United European Gastroenterology Journal*, **6**, 801-805. <https://doi.org/10.1177/2050640618767594>
- [23] Desousa, K. (2016) Pain on Propofol Injection: Causes and Remedies. *Indian Journal of Pharmacology*, **48**, 617-623. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.194845>
- [24] Yang, H., Zhao, Q., Chen, H., Liu, W., Ding, T., Yang, B., et al. (2021) The Median Effective Concentration of Propofol with Different Doses of Esketamine during Gastrointestinal Endoscopy in Elderly Patients: A Randomized Controlled Trial. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **88**, 1279-1287. <https://doi.org/10.1111/bcp.15072>
- [25] Kamp, J., van Velzen, M., Aarts, L., Niesters, M., Dahan, A. and Olofsen, E. (2021) Stereoselective Ketamine Effect on Cardiac Output: A Population Pharmacokinetic/pharmacodynamic Modelling Study in Healthy Volunteers. *British Journal of Anaesthesia*, **127**, 23-31. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.02.034>
- [26] 艾司氯胺酮临床应用专家指导意见专家组. 艾司氯胺酮临床应用专家指导意见[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2023, 44(8): 785-793.
- [27] Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P.J., Riggs, L.M., Highland, J.N., Georgiou, P., 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>
- [28] Chen, H., Ding, X., Xiang, G., Xu, L., Liu, Q., Fu, Q., et al. (2023) Analysis of the Efficacy of Subclinical Doses of Esketamine in Combination with Propofol in Non-Intubated General Anesthesia Procedures—A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Anesthesiology*, **23**, Article No. 245. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02135-8>
- [29] Abdallah, C.G., De Feyter, H.M., Averill, L.A., Jiang, L., Averill, C.L., Chowdhury, G.M.I., et al. (2018) The Effects of Ketamine on Prefrontal Glutamate Neurotransmission in Healthy and Depressed Subjects. *Neuropsychopharmacology*, **43**, 2154-2160. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0136-3>
- [30] Eberl, S., Koers, L., van Hooft, J., de Jong, E., Hermanides, J., Hollmann, M.W., et al. (2020) The Effectiveness of a Low-Dose Esketamine versus an Alfentanil Adjunct 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>
- [31] Hamp, T., Baron-Stefaniak, J., Krammel, M., Reiter, B., Langauer, A., Stimpfl, T., et al. (2018) Effect of Intravenous S-Ketamine on the MAC of Sevoflurane: A Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blinded Clinical Trial. *British Journal of Anaesthesia*, **121**, 1242-1248. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.08.023>
- [32] Tu, W., Yuan, H., Zhang, S., et al. (2021) Influence of Anesthetic Induction of Propofol Combined with Esketamine on Perioperative Stress and Inflammatory Responses and Postoperative Cognition of Elderly Surgical Patients. *American Journal of Translational Research*, **13**, 1701-1709.
- [33] Liu, P., Li, P., Li, Q., Yan, H., Shi, X., Liu, C., et al. (2020) Effect of Pretreatment of S-Ketamine on Postoperative Depression for Breast Cancer Patients. *Journal of Investigative Surgery*, **34**, 883-888. <https://doi.org/10.1080/08941939.2019.1710626>
- [34] Wang, J., Wang, Y., Xu, X., Peng, S., Xu, F. and Liu, P. (2020) Use of Various Doses of S-Ketamine in Treatment of Depression and Pain in Cervical Carcinoma Patients with Mild/Moderate Depression after Laparoscopic Total Hysterectomy. *Medical Science Monitor*, **26**, e922028. <https://doi.org/10.12659/msm.922028>
- [35] Sauer, H., Graeber, S., Lieser, U. and Foell, J. (2017) Bone Marrow Aspirations in Oncological Patients: Experience from an In-House Standard in Paediatrics. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, **169**, 82-86. <https://doi.org/10.1007/s10354-017-0611-1>
- [36] Patel, D., Talbot, C., Luo, W., Mulvaney, S. and Byrne, E. (2021) The Use of Esketamine Sedation in the Emergency Department for Manipulation of Paediatric Forearm Fractures: A 5-Year Study. *Injury*, **52**, 1321-1330. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.12.033>
- [37] van de Bunt, J.A., Veldhoen, E.S., Nievelstein, R.A.J., Hulsker, C.C.C., Schouten, A.N.J. and van Herwaarden, M.Y.A. (2017) Effects of Esketamine Sedation Compared to Morphine Analgesia on Hydrostatic Reduction of Intussusception: A Case-Cohort Comparison Study. *Pediatric Anesthesia*, **27**, 1091-1097. <https://doi.org/10.1111/pan.13226>
- [38] Scholz, J., Finnerup, N.B., Attal, N., Aziz, Q., Baron, R., Bennett, M.I., et al. (2019) The IASP Classification of Chronic Pain for ICD-11: Chronic Neuropathic Pain. *Pain*, **160**, 53-59. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>
- [39] Niesters, M., Martini, C. and Dahan, A. (2014) Ketamine for Chronic Pain: Risks and Benefits. *British Journal of Clinical*

- Pharmacology*, **77**, 357-367. <https://doi.org/10.1111/bcp.12094>
- [40] Hustveit, O., Maurset, A. and Øye, I. (1995) Interaction of the Chiral Forms of Ketamine with Opioid, Phencyclidine, Σ and Muscarinic Receptors. *Pharmacology & Toxicology*, **77**, 355-359. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1995.tb01041.x>
 - [41] Noppers, I., Niesters, M., Swartjes, M., Bauer, M., Aarts, L., Geleijnse, N., *et al.* (2011) Absence of Long-Term Analgesic Effect from a Short-Term S-Ketamine Infusion on Fibromyalgia Pain: A Randomized, Prospective, Double Blind, Active Placebo-Controlled Trial. *European Journal of Pain*, **15**, 942-949. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2011.03.008>
 - [42] Zhang, H., Zhou, P., Jiang, Y., Li, L., Ju, F., Cheng, Q., *et al.* (2023) Sustained-Release Esketamine Based Nanoparticle-Hydrogel Delivery System for Neuropathic Pain Management. *International Journal of Nanomedicine*, **18**, 1131-1143. <https://doi.org/10.2147/ijn.s400798>
 - [43] Lu, Y., Yin, G., Jin, C., *et al.* (2024) The Application Value of Esketamine and Dexmedetomidine in Preventing Postoperative Delirium and Hyperalgesia in Elderly Patients with Thoracic Anesthesia. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, **30**, 80-85.
 - [44] Zhong, Y., Jiang, M., Wang, Y., Su, T., Lv, Y., Fan, Z., *et al.* (2023) Evaluating Efficacy and Safety of Sub-Anesthetic Dose Esketamine as an Adjuvant to Propofol/remifentanyl Analgesedation and Spontaneous Respiration for Children Flexible Fiberoptic Bronchoscopy: A Prospective, Double-Blinded, Randomized, and Placebo-Controlled Clinical Trial. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1184663. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1184663>
 - [45] Su, Y., Zhang, J., Wang, H., Gu, Y., Ouyang, H. and Huang, W. (2022) The Use of Esketamine in CT-Guided Percutaneous Liver Tumor Ablation Reduces the Consumption of Remifentanyl: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial. *Annals of Translational Medicine*, **10**, 704-704. <https://doi.org/10.21037/atm-22-2756>
 - [46] Willeford, A., Atayee, R.S., Winters, K.D. and Mesarwi, P. (2018) The Enigma of Low-Dose Ketamine for Treatment of Opioid-Induced Hyperalgesia in the Setting of Psychosocial Suffering and Cancer-Associated Pain. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, **32**, 248-255. <https://doi.org/10.1080/15360288.2019.1615028>
 - [47] Vaessen, H.H.B., Knuttel, F.M., van Breugel, J.M.M., Ikink, M.E., Dieleman, J.M., van den Bosch, M.A.A.J., *et al.* (2017) Moderate-to-Deep Sedation Technique, Using Propofol and Ketamine, Allowing Synchronised Breathing for Magnetic Resonance High-Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU) Treatment for Uterine Fibroids: A Pilot Study. *Journal of Therapeutic Ultrasound*, **5**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/s40349-017-0088-9>
 - [48] 文婷婷, 杨懿琳, 李秀泽. 艾司氯胺酮辅助罗哌卡因对臂丛神经阻滞下老年肩关节镜手术患者膈肌功能及血清 PPAR γ 、IGF-1 水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(7): 774-777.
 - [49] Zhang, X., Wang, J., An, X., Chao, Y., Bian, Y., Xu, Z., *et al.* (2021) 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. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **21**, Article No. 746. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04229-y>
 - [50] 许德芳. 低剂量艾司氯胺酮预防剖宫产患者麻醉后寒颤的研究[J]. 中国处方药, 2022, 20(9): 9-12.
 - [51] Trimmel, H., Helbok, R., Staudinger, T., Jaksch, W., Messerer, B., Schöchl, H., *et al.* (2018) S(+)-Ketamine: Current Trends in Emergency and Intensive Care Medicine. *Wiener Klinische Wochenschrift*, **130**, 356-366. <https://doi.org/10.1007/s00508-017-1299-3>
 - [52] Olofsen, E., Sigtermans, M., Noppers, I., Niesters, M., Mooren, R., Bauer, M., *et al.* (2012) The Dose-Dependent Effect of S(+)-Ketamine on Cardiac Output in Healthy Volunteers and Complex Regional Pain Syndrome Type 1 Chronic Pain Patients. *Anesthesia & Analgesia*, **115**, 536-546. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31825496f6>
 - [53] Vickers, B.A., Lee, W. and Hunsberger, J. (2017) A Case Report: Subanesthetic Ketamine Infusion for Treatment of Cancer-Related Pain Produces Urinary Urge Incontinence. *A&A Case Reports*, **8**, 219-221. <https://doi.org/10.1213/xa.0000000000000472>
 - [54] Morgan, C.J.A. and Curran, H.V. (2011) Ketamine Use: A Review. *Addiction*, **107**, 27-38. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03576.x>
 - [55] Chen, H., Vandompe, D.H., Xie, X., Alper, S.L., Zeidel, M.L. and Yu, W. (2020) Disruption of Cav1.2-Mediated Signaling Is a Pathway for Ketamine-Induced Pathology. *Nature Communications*, **11**, Article No. 4328. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18167-4>
 - [56] Guo, H., Wang, B., Yuan, S., Wu, S., Liu, J., He, M., *et al.* (2022) Corrigendum: Neurological Adverse Events Associated with Esketamine: A Disproportionality Analysis for Signal Detection Leveraging the FDA Adverse Event Reporting System. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 849758. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1075966>
 - [57] 杨春, 刘寒玉, 刘存明. 艾司氯胺酮的临床应用进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2023, 39(4): 414-417.
 - [58] Bourgoin, A., Albanèse, J., Wereszczynski, N., Charbit, M., Vialet, R. and Martin, C. (2003) Safety of Sedation with Ketamine in Severe Head Injury Patients: Comparison with Sufentanil. *Critical Care Medicine*, **31**, 711-717. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000044505.24727.16>

-
- [59] Sinner, B. and Graf, B.M. (2008) Ketamine. In: Schüttler, J. and Schwilden, H., Eds., *Modern Anesthetics*, Springer, 313-333. https://doi.org/10.1007/978-3-540-74806-9_15
- [60] Gastaldon, C., Raschi, E., Kane, J.M., Barbui, C. and Schoretsanitis, G. (2020) Post-Marketing Safety Concerns with Esketamine: A Disproportionality Analysis of Spontaneous Reports Submitted to the FDA Adverse Event Reporting System. *Psychotherapy and Psychosomatics*, **90**, 41-48. <https://doi.org/10.1159/000510703>
- [61] Schatzberg, A.F. (2019) A Word to the Wise about Intranasal Esketamine. *American Journal of Psychiatry*, **176**, 422-424. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19040423>
- [62] Kohrs, R. and Durieux, M.E. (1998) Ketamine: Teaching an Old Drug New Tricks. *Anesthesia & Analgesia*, **87**, 1186-1193. <https://doi.org/10.1213/00000539-199811000-00039>
- [63] Fan, W., Huang, F., Wu, Z., Zhu, X., Li, D. and He, H. (2012) The Role of Nitric Oxide in Orofacial Pain. *Nitric Oxide*, **26**, 32-37. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2011.11.003>