Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2024, 14(9), 702-708
Published Online September 2024 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2024.1492519

Hans汉斯

右美托咪定复合艾司氯胺酮在临床中的应用研究进展

魏淑敏[1]，何　群[2*]

[1]吉首大学医学院，湖南　吉首
[2]吉首大学第一附属医院麻醉科，湖南　吉首

收稿日期：2024年8月12日；录用日期：2024年9月5日；发布日期：2024年9月12日

摘　要

本文旨在回顾右美托咪定复合艾司氯胺酮在临床应用中的最新研究进展，涵盖麻醉、疼痛管理、重症监护、精神健康治疗以及老年患者管理等多个领域。通过综合分析多项临床研究，探讨该联合用药策略在提高治疗效果、减少不良反应和改善患者预后方面的潜力。此外，本文还指出了未来研究的方向和挑战，为临床医生提供基于证据的实践指导。

关键词

艾司氯胺酮，右美托咪定，联合用药，临床应用

Advances in Clinical Application of Dexmedetomidine Combined with Esketamine

Shumin Wei[1], Qun He[2*]

[1]School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan
[2]Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou Hunan

Received: Aug. 12th, 2024; accepted: Sep. 5th, 2024; published: Sep. 12th, 2024

Abstract

The purpose of this paper is to review the recent research progress of dexmedetomidine combined with esketamine in clinical application, covering multiple fields such as anesthesia, pain manage-

*通讯作者。

文章引用: 魏淑敏, 何群. 右美托咪定复合艾司氯胺酮在临床中的应用研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 702-708. DOI: 10.12677/acm.2024.1492519

ment, intensive care, mental health treatment and management of elderly patients. Through a comprehensive analysis of multiple clinical studies, and improving patient outcomes was discussed. In addition, this paper also points out the direction and potential of future research, and provides evidence guidance for clinicians.

Keywords

Esketamine, Dexmedetomidine, Combined Administration, 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

氯胺酮作为一种选择性拮抗剂，通过精准定位并特异性结合谷氨酸 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl D-aspartic acid, NMDA)受体的苯环己哌啶位点，抑制谷氨酸介导的神经兴奋性传递，这一作用机制构成其镇静和镇痛效果的基础，同时抑制痛觉过敏，不仅如此，氯胺酮还通过多种机制在抗抑郁领域发挥作用[1] [2]。艾司氯胺酮(Esketamine, ESK)是作为氯胺酮右旋同分异构体的精纯产物展现出相较于左旋氯胺酮更为显著的药理特征。具体而言，ESK 与 NMDA 受体的亲和力提升了 3 至 4 倍，这一显著特点增强了其镇痛效能，其镇痛效果是氯胺酮的 2 至 2.5 倍。尽管 ESR 与氯胺酮在作用位点及其机制上具体相似性，但前者在镇静、镇痛及抗抑郁效果上表现出了更为卓越的效能。值得注意的是 ESK 不仅起效迅速，其药效消除的也快速，这一特性结合其对呼吸抑制作用弱，以及可轻微兴奋循环系统，在其临床应用中展现出独特的优势。此外 ESK 具有扩张气管及支气管作用，不良反应发生率低，以及炎症因子影响的减少，进一步增强了其在疼痛管理和精神健康治疗领域的安全性和适用性。ESK 的药物特性不详为临床医师提供了更为安全和有效的治疗选择，也为未来的疼痛管理和精神健康方面指明了新方向，尤其在追寻起效快速、副作用低的治疗方案时，ESK 展现出了无可比拟的潜力[3]-[5]。

右美托咪定(Dexmedetomidine, DEX)作为美托咪啶活性异构体的一种咪唑类衍生物，其药理特性以对 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体的高选择性及特异性著称。DEX 通过激动蓝斑核内的突触前膜 $\alpha 2$ 受体，有效抑制去甲肾上腺素的释放，降低了突触后膜的兴奋性，进而抑制了源自蓝斑核发出的去甲肾上腺素背束纤维的活动，精准调控了大脑皮质的觉醒状态，产生深度而平稳的镇静效果同时伴随有催眠作用，为患者提供了一个安静、无焦虑的休息环境[6]。DEX 通过作用于脊髓后角，突触前和中间神经元上 $\alpha 2$ 受体，促使神经元细胞进入超极化状态，抑制疼痛信号向大脑传导，此外，还通过抑制下行延髓脊髓去甲肾上腺素能通路，减少突触前膜 P 物质和其他有害性肽类物质的释放，进一步加强了其镇痛效果，为患者提供全面而有效的疼痛管理。DEX 在临床麻醉、重症监护和疼痛管理等领域展现出广泛的应用前景[7]-[12]。

ESK 和 DEX 联合应用时药理上具有协同效应，主要表现在镇静镇痛和抗焦虑方面。通过合理配比使用，不仅能够有效减少彼此用药所需剂量，同时还能优化药物的综合疗效，实现 1 + 1 > 2 的效果。具体而言，DEX 能够抑制 ESK 可能引起的交感神经兴奋和躁动反应，这一作用机制对于维持患者的心血管稳定性至关重要，有助于降低治疗过程中的潜在风险。与此同时，ESK 能够有效抵消 DEX 对心血管系统可能产生的负性心率的影响，如心动过缓、血压低等，通过这一机制，两药物联合使用能够在保证镇静和镇痛效果的同时，维持患者心率和血流动力学平稳，减少不良反应的发生[13] [14]。ESK 和 DEX 的联合应用，不仅在药理学上展现出显著优势，其临床应用中的安全性与可行性也得到了许多验证。术后不良

反应的减少，对其患者术后康复有促进作用，进一步凸显了这一联合用药方案的价值。在确保患者安全的前提下，这一治疗策略能够有效提升镇静、镇痛和抗焦虑的效果，为患者提供更为舒适和安全的治疗体验，同时也有助于加快患者的恢复进程，减少住院时间和治疗成本。

2. 临床应用现状

2.1. 疼痛管理与麻醉

疼痛管理是手术后护理的关键组成部分，而麻醉则是确保手术安全和有效性的基础。近年来，对减少阿片类药物依赖、提高患者舒适度和加速术后恢复的需求日益增加，DEX 复合 ESK 的联合应用策略被提出，因此联合用药方面研究不断深入。ESK 主要通过拮抗 NMDA 受体发挥其镇痛作用，NMDA 受体在疼痛信号的传递和中枢痛觉敏感化中扮演关键角色，ESK 通过阻断 NMDA 受体而减少疼痛信号的传递，从而迅速提供强大且持久的镇痛效果，其作用机制不仅限于外周神经系统的调节，更涉及中枢神经系统中疼痛信号处理的抑制，为患者提供全面的疼痛缓解。DEX 作为高选择性 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂，通过其对中枢疼痛信号的中枢处理，增强镇痛效果，改善患者整体舒适度[15] [16]。ESK 和 DEX 作为两组在疼痛管理中广发应用的药物，他们各自通过独特的药理机制对疼痛产生影响，展现出不同镇痛特性。两种药物的联合使用可以产生协同作用，比单独使用一种药物提供更有效的镇痛效果，同时还能减少副作用，更是在术后护理和麻醉实践中开辟了新路径。苏彦兵等人探讨在 CT 引导下经皮肝肿瘤消融术中使用 ESK 可减少瑞芬太尼的消耗，主要纳入 108 例患者分析结果使用 ESK 组明显减少瑞芬太尼消耗[17]。Hublet, S 等人探讨胰腺手术中无阿片类药物麻醉(OFA)与基于阿片类药物的麻醉是否可行并可能改善胰腺手术的结局，该系列研究得出结论，胰腺切除术期间的 OFA 是可行的[18] [19]。周建顺等人研究观察不同剂量的 ESK 联合 DEX 对降低手术干预期间视觉模拟量表(VAS)评分的影响，得出结论 ESK 和 DEX 的组合可以在此类手术的某些阶段降低 VAS 评分，它对呼吸和循环的影响很小[20]。周斌等人评价 DEX 联合 ESK 用于老年患者乳腺癌根治术术后自控静脉镇痛(PCIA)的效果和不良反应，结论为 DEX 联合 ESK 可为乳腺癌根治术老年患者提供确切的术后镇痛效果，且可减少精神类不良反应的发生[21]。张莹等人探讨脊柱侧弯矫正手术后，患者经常会感到剧烈疼痛，ESK 和 DEX 均可改善镇痛效果，但可能产生副作用。因此检验了小剂量 ESK-DEX 组合可安全改善镇痛的假设，通过双盲随机试验得出结论小剂量 ESK-DEX 组合安全地改善了脊柱侧弯矫正手术后的镇痛和主观睡眠质量[22]。程丽莎对比不同剂量 ESK 复合 DEX 在食管癌术后自控静脉镇痛患者中的应用效果，得出大剂量的 ESK 复合 DEX 用于食管癌术后 PCIA 可取得更强的镇痛效果，能够更有效地控制机体的炎症反应与应激反应，但小剂量的 ESK 不良反应更少，且抗抑郁效果更强[23]。国内外临床研究显示，DEX 复合 ESK 在疼痛管理中展现出显著效果。该联合用药策略不仅能够有效控制疼痛，还能够显著减少阿片类药物的需求量，降低相关副作用，如恶心、呕吐和呼吸抑制的风险。在麻醉应用方面，该策略在麻醉诱导和维持中提供了深度镇静和镇痛，同时维持了血流动力学的稳定性，减少了传统麻醉药物的使用，提高了患者的整体舒适度。DEX 复合 ESK 的联合应用在提高疼痛控制效果、减少阿片类药物依赖、维持血流动力学稳定性和改善患者舒适度方面展现出明显优势，为疼痛管理和麻醉提供了新的治疗方案。

2.2. 重症监护

重症监护室(ICU)环境下的患者往往面临复杂的生命体征剧烈波动，这不仅对医疗团队提出了严峻的挑战，也对镇静和疼痛管理提出了极高的要求。特别是在接受机械通气的危重患者中，恰当的镇静和镇痛策略对维持生理稳定、减轻患者痛苦、预防并发症如谵妄的发生至关重要。不恰当的药物使用不仅可能导致谵妄的发生，还可能引起其他不良后果，如长时间的机械通气、住院时间延长，甚至死亡风险。

因此选择合适的镇静和镇痛药物，以及实施有效的药物管理策略，对于改善 ICU 患者的预后具有重要意义。张文辉等人研究在确定 ESK 与 DEX 的组合是否比单独使用 DEX 在机械通气患者中减少谵妄的副作用和风险。通过单中心、随机、主动对照、优势性试验研究评估，ESK 和 DEX 联合使用在降低 ICU 机械通气患者谵妄风险方面的效果，从而提供这种联合用药的证据以改善短期预后[24] [25]。研究显示 DEX 复合 ESK 在重症监护室中用于镇静，能够有效维持镇静深度，减少谵妄和躁动的发生，同时对血流动力学稳定性影响较小。DEX 因其具有深度镇静，轻度镇痛以及相对较小的心血管副作用，已经成为 ICU 中常用镇静药物之一。因其可能出现的副作用包括低血压、心动过缓和镇痛不足等限制了某些患者群体的使用。ESK 具有快速起效的镇痛和抗抑郁作用。近年来两者联合使用在 ICU 镇静和疼痛管理中展现出潜在的临床价值，在镇静镇痛作用中，有助于减少阿片类药物的依赖，有效减少 ICU 中患者的谵妄和躁动，为需要深度镇静和镇痛的患者提供稳定的状态，如机械通气的患者，同时保持呼吸和循环系统的稳定，改善患者的整体体验和预后。ESK 复合 DEX 的联合应用策略，旨在结合各自优势，同时弥补单一药物的不足，不仅能够有效提供深度镇静和有效镇痛，还能减少谵妄发生，改善患者预后、提升止咳效果具有重要价值，成为 ICU 镇静管理的一个创新领域，为重症监护环境下的镇静管理提供了新的治疗选择。

2.3. 精神健康治疗

难治性抑郁症等精神障碍对患者生活质量的影响巨大，而传统的抗抑郁治疗往往难以产生满意的效果。ESK 通过阻断 NMDA 受体，能够抑制神经元中 γ-氨基丁酸(GABA)的释放，进而降低 GABA 介导的抑制性神经传递，导致了神经元活动的增强，激活了突出可塑性相关的信号通路，如脑源性神经营养因子的上调，促进神经元之间的连接增强和突出的生长，最终达到抗抑郁的效果。同时有研究发现氯胺酮的中间代谢产物也具潜在的抗抑郁作用，代谢产物不同抗抑郁机制不同，可能与调节神经元的生长和存活有关。临床上 ESK 及其代谢产物对防治难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)治疗中的应用不仅为患者提供了快速缓解症状的可能，也为精神障碍的治疗开辟了新的路径成为传统抗抑郁治疗无效时的一种重要选择。然而由于长期使用和潜在副作用，如认知功能的影响和依赖性，仍需进一步研究和关注。右美托咪作为咪唑类衍生物，其药理作用可高选择性地激活蓝斑核内的 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体，发挥出镇静、抗焦虑效果，这一特点不仅被用于 ICU 深度镇静，也逐渐被探索用于包括产后抑郁在内的多种焦虑和抑郁障碍的治疗。DEX 复合 ESK 的联合应用提供快速起效的抗抑郁治疗，尤其是 TRD 和急性抑郁症状的管理中。观察小剂量 ESK 与 DEX 对剖宫产术后产妇忧郁和疼痛的疗效比较，得出结论 ESK 和 DEX 术后镇痛可降低剖宫产术后产妇抑郁的发生率，为防治剖宫产术后产妇抑郁提供用药参考[26]。刘雨思等人评价 DEX 复合 ESK 在顽固性失眠伴抑郁症中的临床疗效得出结论 DEX 复合 ESK 可明显改善顽固性失眠伴抑郁症患者的睡眠质量及抑郁焦虑症状，且无明显不良反应[27]。和谦等人探讨亚麻醉剂量 ESK 复合 DEX 对妇科全身麻醉手术患者术后焦虑抑郁情绪和炎症反应的影响，结论为亚麻醉剂量 ESK 与 DEX 联合应用可显著改善妇科全身麻醉手术患者的焦虑抑郁情绪和炎症反应[28]。近期研究指出，DEX 复合 ESK 在快速抗抑郁治疗中表现出显著效果，能够显著改善治疗抵抗性抑郁症患者的抑郁症状，提高生活质量。此外，联合用药策略在减少治疗抵抗性抑郁症患者的痛苦、提供快速起效的治疗效果方面展现出巨大潜力。DEX 复合 ESK 在精神健康治疗领域，尤其是快速抗抑郁治疗中，展现出显著的临床效果和治疗潜力，为难治性抑郁症的治疗提供了新的思路和方法。

2.4. 老年患者管理

中国面临日益严峻老龄化，这一趋势不仅改变了社会结构，也对医疗系统，尤其麻醉领域提出更高要求，患者随着年龄增长生理功能出现衰退，常会伴有多种基础疾病，如高血压、糖尿病、心血管疾病

等，这些疾病会降低老年患者对麻醉和手术的耐受性，增加风险和并发症发生率。值得注意的是老年患者在经历手术后，面临着较高的并发症风险，其中术后谵妄的发生，对老年患者的恢复和长期预后产生显著的负面影响。采取有效措施维持清醒状态，避免不必要的长时间的深度镇静，对于保护认知功能、减少 POCD 的发生具有至关重要的意义。而 ESK 和 DEX 的合理应用为这一领域带来了新的希望。

ESK 作为一种非竞争性 NMDA 受体拮抗剂，不仅具有快速起效的镇痛作用，还能促进神经可塑性，对神经元突触的生长和修复有积极影响。这些特性是的 ESK 在预防和治疗 POCD 方面展现出潜在价值。DEX 作为 α2 肾上腺素能受体激动剂，能够提供深度镇静而无呼吸抑制作用，同时具有抗焦虑和轻度镇痛作用，围术期使用 DEX 能够减少对深度镇静的需球，避免过度镇静带来的认知功能损害，此外 DEX 的抗炎作用也可能有助于减少炎症介导的 POCD 风险。ESK 和 DEX，通过减少过度镇静和疼痛，可能有助于降低老年患者术后认知功能障碍的发生率。张钰等人探讨 ESK 联合 DEX 麻醉诱导联合局部阻滞对老年下肢骨折患者麻醉效果及认知功能的影响，观察 80 例老年下肢骨折患者，观察 40 例 DEX+ESK 患者，认知功能相关指标变化低于对照组[29]。许多学者探讨 ESK 联合 DEX 用于老年患者行椎体成形术(PVP)中的静脉镇痛、镇静麻醉效果中得出相似结论，应用小剂量 ESK 联合小剂量 DEX 能够在老年甚至高龄患者椎体成形术(PVP)围术期产生良好镇静镇痛效果，无明显并发症，是一种安全可行的方法[30]-[34]。陈杰等人对拟行髋关节置换术的老年 COPD 患者 118 例为研究对象观察 ESK 联合 DEX 在老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者髋关节置换术中的应用效果，结论为 ESK 联合 DEX 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，减轻术后苏醒期躁动程度及疼痛程度，且安全性好[35]。综合上述研究表明，DEX 复合 ESK 在预防老年患者手术后谵妄方面具有显著效果，能够有效降低谵妄的发生率，促进患者更快恢复。这表明，联合用药策略在改善老年患者手术后预后方面具有显著优势。DEX 复合 ESK 在老年患者管理中，尤其是在预防术后谵妄和促进快速恢复方面，展现出显著的临床价值和治疗潜力。但其具体应用仍需基于个体化评估和严密监测，关于这一联合应用临床研究和实践正在不断推进，旨在进一步验证其安全性和有效性，以及探索最佳的药物组合和剂量方案。

3. 未来研究方向与挑战

ESK 联合 DEX 在临床应用中的研究面临着一系列挑战，药物的不同药理作用机制，两种药物复合使用时药物机制更为复杂，他们之间可能相互作用，影响药物代谢和效果，并可能出现新的并发症。在患者安全性和疗效上及如何使副作用最小化是一大挑战。患者个体之间的药代动力学和药效学差异可能影响 ESK 和 DEX 的疗效和安全性，未来在研究如何根据患者的具体情况进行个体化治疗也是一挑战。以及不同给药途径(如静脉、吸入等)的效果比较，需要未来进一步的研究和探索，不断优化 ESK 和 DEX 的联合应用方案，为患者提供更安全、更有效的治疗方案，以及提供更广泛的应用指导，满足不同患者的具体需求。

4. 小结

近年来，关于 ESK 与 DEX 联合应用在临床研究取得了显著进展，证实了这一策略在提高治疗效果、减少不良反应和改善患者预后方面的潜力。随着研究的深入和临床经验的积累，这一策略有望在更广泛的患者群体中得到应用，为患者提供更安全、更有效、更个性化的治疗方案。未来，通过优化给药途径、剂量调整策略以及标准化治疗方案的制定，将进一步提升临床实践中应用价值，为患者带来更佳的治疗体验和康复效果。

基金项目

2022 年湖南省湘西自治州科技局指导性计划项目：州科发[2023] 10 号。

参考文献

[1] 王慧峰，李雯. 氯胺酮药理作用和毒理作用的研究探析[J]. 药物与人, 2014, 27(3): 34-35.

[2] Mihaljevic, S., Pavlovic, M., Reine, K. and Cacic, M. (2020) Therapeutic Mechanisms of Ketamine. *Psychiatria Danubina*, **32**, 325-333. https://doi.org/10.24869/psyd.2020.325

[3] Schatzberg, A.F. (2021) Mechanisms of Action of Ketamine and Esketamine. *American Journal of Psychiatry*, **178**, 1130-1130. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21060653

[4] 王丹君，沈家豪，王清秀. 艾司氯胺酮临床应用的研究进展[J]. 同济大学学报(医学版), 2024, 45(1): 158-164.

[5] 金宝伟，郭建荣. 艾司氯胺酮的药理学特性及其在小儿麻醉中的应用进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(3): 328-333.

[6] Li, Z., *et al*. (2021) Evaluation of the Effect of Dexmedetomidine on Postoperative Cognitive Dysfunction through Abeta and Cytokines Analysis. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, **20**, 515-522.

[7] 詹庆林. 盐酸右美托咪定的药理分析及临床应用[J]. 北方药学, 2023, 20(7): 143-145.

[8] 王雪，宋春雨. 右美托咪定及其临床应用[J]. 医学综述, 2018, 24(11): 2255-2258, 2263.

[9] 王晓璇，王震，周培岚，等. 右美托咪定毒性作用机制及对抗药物研究[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(7): 488.

[10] 宋一凡，江林昊，杨谦梓，等. 右美托咪定的中枢神经作用机制研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2024, 44(5): 626-634.

[11] Shelton, K.T., Qu, J., Bilotta, F., Brown, E.N., Cudemus, G., D'Alessandro, D.A., *et al*. (2018) Minimizing ICU Neurological Dysfunction with Dexmedetomidine-Induced Sleep (MINDDS): Protocol for a Randomised, Double-Blind, Parallel-Arm, Placebo-Controlled Trial. *BMJ Open*, **8**, e020316. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020316

[12] Tian, L.J., *et al*. (2023) Effect of Dexmedetomidine on Maintaining Perioperative Hemodynamic Stability in Elderly Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chinese Medical Sciences Journal*, **38**, 1-10.

[13] Imboden, T.J., Pownall, W.R., Rubin, S., Spadavecchia, C., Schöllhorn, B. and Rohrbach, H. (2023) Determination of a Safe Sedative Combination of Dexmedetomidine, Ketamine and Butorphanol for Minor Procedures in Dogs by Use of a Stepwise Optimization Method. *Acta Veterinaria Scandinavica*, **65**, Article No. 41. https://doi.org/10.1186/s13028-023-00697-8

[14] Hasiuk, M.M.M., Brown, D., Cooney, C., Gunn, M. and Pang, D.S.J. (2015) Application of Fast-Track Surgery Principles to Evaluate Effects of Atipamezole on Recovery and Analgesia Following Ovariohysterectomy in Cats Anesthetized with Dexmedetomidine-Ketamine-Hydromorphone. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **246**, 645-653. https://doi.org/10.2460/javma.246.6.645

[15] Gavino, L., Willaredt, M., Chiche, J. and Ben-Hamouda, N. (2023) Les agonistes α2-adrénergiques pour l'intensiviste. *Revue Médicale Suisse*, **19**, 872-877. https://doi.org/10.53738/revmed.2023.19.825.872

[16] Mavropoulos, G., Minguet, G. and Brichant, J.F. (2014) [α-2 Adrenoreceptor Agonists in Anaesthesia and Intensive Care Medicine]. *Revue Médicale de Liège*, **69**, 97-101.

[17] 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 Remifentanil: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial. *Annals of Translational Medicine*, **10**, 704-704. https://doi.org/10.21037/atm-22-2756

[18] Hublet, S., Galland, M., Navez, J., Loi, P., Closset, J., Forget, P., *et al*. (2022) Opioid-Free versus Opioid-Based Anesthesia in Pancreatic Surgery. *BMC Anesthesiology*, **22**, Article No. 9. https://doi.org/10.1186/s12871-021-01551-y

[19] Lin, Z., Li, S., Zhou, Y., Lu, X., Yang, B., Yu, Z., *et al*. (2023) A Comparative Study of Esketamine-Dexmedetomidine and Sufentanil-Dexmedetomidine for Sedation and Analgesia in Lung Tumor Percutaneous Radiofrequency Ablation (PRFA): A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *BMC Anesthesiology*, **23**, Article No. 304. https://doi.org/10.1186/s12871-023-02266-y

[20] Zhou, J., Chen, Z., Liu, Y., Zhong, M., Zhong, Q., Wei, J., *et al*. (2024) Observation on the Analgesic Effect of Different Doses of a Combination of Esketamine and Dexmedetomidine Administered for Percutaneous Endoscopic Transforaminal Discectomy: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial. *CNS Drugs*, **38**, 547-558. https://doi.org/10.1007/s40263-024-01083-2

[21] 周斌，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]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(8): 520-523.

[22] Zhang, Y., Cui, F., Ma, J. and Wang, D. (2023) Mini-Dose Esketamine-Dexmedetomidine Combination to Supplement Analgesia for Patients after Scoliosis Correction Surgery: A Double-Blind Randomised Trial. *British Journal of Anaesthesia*, **131**, 385-396. https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.05.001

[23] 程丽莎，王照飞，徐韡韡，等. 不同剂量艾司氯胺酮复合右美托咪定在食管癌术后自控静脉镇痛患者中的应用效果对比[J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(7): 1155-1158, 1166.

[24] Zhang, W., You, J., Hu, J., Chen, X., Wang, H., Li, N., *et al*. (2024) Effect of Esketamine Combined with Dexmedetomidine on Delirium in Sedation for Mechanically Ventilated ICU Patients: Protocol for a Nested Substudy within a Randomized Controlled Trial. *Trials*, **25**, Article No. 431. https://doi.org/10.1186/s13063-024-08287-3

[25] Balakrishna, A., Walsh, E.C., Hamidi, A., Berg, S., Austin, D., Pino, R.M., *et al*. (2021) An Examination of Sedation Requirements and Practices for Mechanically Ventilated Critically Ill Patients with Covid-19. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **78**, 1952-1961. https://doi.org/10.1093/ajhp/zxab202

[26] 郑继根，武琳智，邹鲁宏，等. 小剂量艾司氯胺酮与右美托咪定对剖宫产术后产妇忧郁和疼痛的疗效比较[J]. 重庆医学, 2022, 51(12): 2045-2050.

[27] 刘雨思，胡淇云，韩亮，等. 右美托咪定复合艾司氯胺酮治疗顽固性失眠伴抑郁症患者的有效性[J]. 临床麻醉学杂志, 2024, 40(4): 357-362.

[28] 和谦，蒋天赐，周武童，等. 亚麻醉剂量艾司氯胺酮复合右美托咪定对妇科手术患者焦虑抑郁情绪及炎症反应的影响[J]. 新乡医学院学报, 2024, 41(4): 326-332.

[29] 张钰，卞新荣. 艾司氯胺酮联合右美托咪定麻醉诱导联合局部阻滞对老年下肢骨折患者麻醉效果及认知功能的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2023, 25(12): 53-57.

[30] 任海强，李雷，杨旺燕，等. 小剂量艾司氯胺酮联合右美托咪定在老年患者椎体成形术麻醉中的应用[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(6): 950-954.

[31] 沈途，吴巧玲. 艾司氯胺酮联合右美托咪定在老年患者经皮椎体成形术中的应用[J]. 锦州医科大学学报, 2022, 43(2): 28-31.

[32] 刘耿，章壮云，胡建，等. 右美托咪定复合艾司氯胺酮对老年经皮椎体成形术患者应激反应的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(1): 79-83, 91.

[33] 张红军，杨晋东，逯焜，等. 右美托咪定复合小剂量艾司氯胺酮对髋骨骨折老年患者术后早期认知功能和应激反应的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(23): 4573-4577.

[34] 彭悦，欧阳宽红，王蓉，等. 右美托咪定复合亚麻醉剂量艾司氯胺酮对老年经皮椎体成形术患者镇痛镇静效果的影响[J]. 中国医学创新, 2023, 20(26): 37-40.

[35] 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]. 实用心脑肺血管病杂志, 2023, 31(5): 116-120.