·综 述·

艾司氯胺酮在重症监护室的临床应用

乔杜娟，姚立农
（空军军医大学唐都医院重症医学科，陕西西安 710038）

摘要：艾司氯胺酮（esketamine）是氯胺酮（ketamine）的右旋异构体，是具有镇痛、遗忘和意识消失作用的麻醉药物，同时还具有血流动力学稳定、较少抑制呼吸功能、抗炎和神经保护的作用，是重症监护室危重患者镇痛、镇静治疗的优先药物选择之一。现就艾司氯胺酮的药理作用及其在重症监护室的临床应用作简要综述。

关键词：艾司氯胺酮；重症监护室；镇静镇痛
中图分类号：R971 ＋ . 2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2023)07-0757-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.07.017

Clinical application of esketamine in intensive care unit

QIAO Dujuan, YAO Linong
(*Department of Critical Medicine, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China*)

Abstract: Esketamine, a dextral isomers of ketamine, is an anesthetic drug with analgesia, amnesia and loss of consciousness. It also has hemodynamic stability, less respiratory inhibition, anti-inflammatory and neuroprotective effects. It is one of the priority drugs for analgesic and sedative treatment of critically ill patients in intensive care units(ICU). This article reviewed the pharmacological effects of esketamine and its clinical application in ICU.

Key words: asketamine; intensive care unit; sedation analgesia

重症监护室（intensive care unit，ICU）中的危重症患者往往需要接受机械通气、肾脏替代治疗及体外膜肺氧合等有创技术支持治疗，同时 ICU 内灯光、仪器警报声及邻床患者紧急抢救等复杂环境易引起患者焦虑、恐惧等高消耗应激状态，为缓解患者疼痛及心理应激，镇静、镇痛措施是 ICU 治疗的核心要素之一。

目前 ICU 镇痛管理主要应用阿片类药物，但其引起的恶心呕吐、肠梗阻（intestinal obstruction）、免疫抑制及呼吸抑制等不良反应往往会对患者的恢复造成负面影响[1]。此外，阿片类药物的成瘾性和滥用风险也使其应用受到限制[2]。2018 年美国重症医学会发布的指南[3]推荐使用低剂量氯胺酮（ketamine）来减少 ICU 患者的阿片类药物用量。艾司氯胺酮（esketamine）较氯胺酮在 ICU 中更具应用优势，本文就艾司氯胺酮的药理作用及其在 ICU 的临床应用作简要综述。

1　艾司氯胺酮的药理作用

氯胺酮具有镇痛、遗忘和意识消失三重作用，其机制主要是通过非竞争性抑制 *N*- 甲基 -*D*- 天冬氨酸（*N*-methyl-*D*-aspartate，NMDA）受体，下调 NMDA 受体通道开放时间和频率而介导[4]。艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋异构体，又称为右旋氯胺酮，

收稿日期：2022-10-14
作者简介：乔杜娟，硕士研究生，研究方向：器官保护。
通信作者：姚立农，主任医师，教授，研究方向：器官保护。
基金项目：空军军医大学第二附属医院学科创新发展计划项目（2021JSZH-004）

与 NMDA 受体的亲和力是混旋氯胺酮的 2 倍，左旋氯胺酮的 4 倍，因此仅需氯胺酮的一半剂量即可产生等同药效，幻觉及谵妄等不良反应也相应减少 [5]。

艾司氯胺酮有多种给药途径，包括静脉注射、肌肉注射、口服、鼻腔给药及皮下注射等，其中静脉注射的生物利用度最高（100%）[6]，故该途径应用最广泛，且适用于 ICU 患者。艾司氯胺酮具有高脂溶性和低蛋白结合率，可迅速被吸收并重新分布，其分布半衰期仅为 10 ～ 15 min。艾司氯胺酮主要在肝脏代谢，其代谢中间产物诺氯胺酮也具有药学活性，但效力较低，仅为氯胺酮的 1/3 ～ 1/5；非活性代谢物通过肾脏排出，消除半衰期为 2 ～ 3 h[5]。

艾司氯胺酮的药理作用呈剂量依赖性，低剂量以镇痛、镇静为主，高剂量产生麻醉作用。临床实践中，艾司氯胺酮用于镇痛的推荐剂量为＜ 0.35 mg/kg 静脉注射，急性疼痛持续输注通常不超过 1 mg/kg 注射；慢性疼痛仅需 0.1 ～ 0.5 mg/kg·h 即可实现镇痛 [7]。

2 艾司氯胺酮在 ICU 中的应用

2.1 镇痛、镇静

作为氯胺酮的升级换代，艾司氯胺酮于 1997 年率先在欧洲获批上市；2019 年 11 月在我国上市。艾司氯胺酮对急慢性疼痛均有镇痛作用，其作用机制也不尽相同。艾司氯胺酮的急性镇痛作用通常被认为是通过抑制伤害性神经元中 NMDA 受体的苯环己哌啶结合位点介导的；同时其也可激活 μ、κ 阿片类受体；而抑制 5- 羟色胺再摄取是其产生镇痛作用的另一种机制 [8]。对于慢性疼痛，艾司氯胺酮通过阻断大电导钙离子激活钾通道，抑制神经损伤后脊髓小胶质细胞的过度活化和迁移，产生对神经性疼痛的镇痛作用 [9]。艾司氯胺酮通过 NMDA 受体拮抗作用阻断钙离子内流，降低蛋白激酶 C 和其他细胞内信号的活性，如抑制 NMDA 受体 1 的磷酸化，从而影响啮齿动物痛觉过敏模型中涉及的 β- 抑制素 2 信使 RNA，降低机体对阿片类药物的痛觉过敏反应 [10]。

在临床实践中，艾司氯胺酮最初作为分离麻醉剂使用，但很快被用于急慢性疼痛、程序性镇静、麻醉快速诱导、术后镇痛、癫痫持续状态、酒精戒断、躁动及抑郁症（depression）治疗等方面。近几年，艾司氯胺酮在 ICU 的应用开始为人关注。Pruskowski 等 [11] 的回顾性研究结果显示，艾司氯胺酮可显著减少 ICU 患者阿片类药物的用量（431.3 mg 比 272.5 mg，$P = 0.026$）。2019 年，Garber 等 [12] 同样开展一项大规模的回顾性研究，以评估 ICU 内接受机械通气治疗的危重症患者辅助使用艾司氯胺酮的镇静、镇痛效果，结果表明，艾司氯胺酮给药 24 h 后，总的镇痛、镇静药物输注量减少 20%（$P < 0.001$）。艾司氯胺酮用于 ICU 患者镇静、镇痛时安全、有效，对临床预后无负面影响 [13]。Reese 等 [14] 的前瞻性研究显示，将艾司氯胺酮用于感染性休克（septic shock）患者的镇静时，可减少阿片类药物（$P < 0.001$）和苯二氮䓬类药物（$P = 0.012$）的用量。但 Perbet 等 [15] 发现，低剂量艾司氯胺酮辅助镇静并未减少阿片类药物的用量，分析其原因可能与以下两点因素有关：其一，研究所纳入的患者较宽泛，包含内科和外科；其二，可能与术中使用阿片类药物有关。

2.2 血流动力学稳定作用

传统镇静、镇痛和麻醉药物的应用通常与血流动力学不稳定相关。艾司氯胺酮可以通过拟交感神经效应抑制三磷酸腺苷敏感的钾通道以及一氧化氮途径，在镇痛、镇静过程中维持血流动力学稳定，对重症患者非常有益。

艾司氯胺酮对心血管系统既有刺激作用，又有抑制作用。刺激作用以小剂量为主，在亚剂量（0.3 ～ 0.5 mg/kg）下，艾司氯胺酮主要表现为拟交感神经作用，通过直接刺激中枢神经系统，阻止儿茶酚胺类物质再摄取，进而增加动脉压和心率。然而，更高剂量（如 20 mg/kg）艾司氯胺酮对心肌也可产生一定的抑制作用，其通过降低缝隙连接蛋白 43 在心室肌细胞的表达，导致心脏传导和收缩异常，且在自主神经控制受损的情况下（如脊髓横断、儿茶酚胺消耗），这种负性肌力效应占主导 [16]。艾司

氯胺酮抑制三磷酸腺苷敏感的钾通道，从而减少钾离子流出，流入血管平滑肌细胞的钙离子增加，血管收缩能力增强[17]。艾司氯胺酮抑制一氧化氮合酶，从而通过减少一氧化氮和“第二信使”环磷酸鸟苷的形成对抗血管平滑肌松弛[18]。

脓毒症（sepsis）患者的镇静、镇痛对 ICU 医生而言是巨大挑战。阿片类药物和苯二氮䓬类药物会降低血压及呼吸系统顺应性[19]。Reese 等[14] 进行的前瞻性研究评估艾司氯胺酮对接受机械通气治疗的感染性休克患者升压药物用量的影响，结果显示，虽然去甲肾上腺素（norepinephrine）和血管加压素的使用剂量减少，但差异无统计学意义，推测可能与研究样本量小以及影响血流动力学的混杂因素未能有效控制有关。

但在其他临床研究中，艾司氯胺酮显示出正性的心血管效应。一项前瞻性随机对照双盲试验比较艾司氯胺酮与芬太尼（fentanyl）分别联合丙泊酚（propofol）对无痛人工流产手术中低血压发生率的影响，结果表明，艾司氯胺酮可显著降低围手术期低血压的发生率[20]。Bourgoin 等[21] 比较艾司氯胺酮和舒芬太尼（sufentanil）分别与咪达唑仑（midazolam）联合用于严重头部损伤患者镇静时对脑血流动力学的影响，结果表明，治疗 1 天后，艾司氯胺酮组患者的液体输入量显著减少［(429±405) ml 比 (992±703) ml，$P = 0.02$］，其优势在于能更好维持血流动力学及脑灌注压的稳定，同时不增加液体输入量。

艾司氯胺酮具有一定的血流动力学稳定作用，然而对于心源性休克（cardiogenic shock）及冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic heart disease）患者，其也有可能增加心脏后负荷及心肌耗氧量。

2.3 呼吸保护作用

与其他镇痛药物相比，艾司氯胺酮不仅不会抑制呼吸，还能刺激呼吸，增加吸气时气体流量[22]。小剂量艾司氯胺酮通过抑制 L 型电压依赖性的钙离子通道直接扩张支气管平滑肌[23]；其也通过阻止循环中的儿茶酚胺再摄取，以及抗胆碱作用间接产生支气管扩张作用[24]。此外，艾司氯胺酮还可保留咽喉部的保护性反射[25]。这些均可提升肺顺应性和每分钟通气量，使艾司氯胺酮成为接受机械通气及进行纤维支气管镜检查危重症患者镇痛、镇静的优先选择。

有研究显示，艾司氯胺酮可对抗瑞芬太尼（remifentanil）诱导的呼吸抑制，且具有剂量依赖性[26]，并能降低重度急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome）和重度哮喘（asthma）患者的死亡风险[27—28]。

新型冠状病毒肺炎（corona virus disease 2019，COVID-19）大流行增加了需机械通气的患者数量及镇静、镇痛药物的使用。有研究表明，艾司氯胺酮可更大程度地缓解 COVID-19 患者的疼痛，并通过释放儿茶酚胺扩张支气管、维持呼吸驱动及保留气道反射，从而缩短机械通气治疗时间[29]。

2.4 神经保护作用

创伤性脑损伤后，艾司氯胺酮可通过抑制皮层扩散性抑制发挥神经保护作用，这种保护效应能减弱缺血性损伤向周边脑组织延伸[30]，并可逆转颅脑创伤后的突触异常，增加脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF），这对创伤后应激障碍（posttraumatic stress disorder）的治疗和恢复至关重要[31]。

Santos 等[32] 开展的一项回顾性研究显示，急性脑损伤后，给予艾司氯胺酮后，扩散性去极化的发生率显著降低［参数 −1.83 (−2.17，−1.50)，$P < 0.001$］，且高剂量（2.1 ～ 7.0 mg/kg·h）艾司氯胺酮与扩散性去极化发病率的进一步降低相关［系数 −1.10 (−1.71，−0.49)，$P < 0.001$］，提示急性脑损伤后的镇静宜采用咪达唑仑与艾司氯胺酮联合。

此外，艾司氯胺酮相关的心理精神不良反应，如谵妄、情绪高涨及欣快感通常短暂，且可以通过与苯二氮䓬类等镇静药物联合使用来预防或缓解[6]。

2.5 抗炎作用

脓毒症患者肿瘤坏死因子-α和白介素(interleukin，IL)-6等细胞因子水平升高，其可诱导白细胞黏附、凝血功能障碍、血管通透性增加以及全身血管舒张，最终导致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome)。艾司氯胺酮具有抗炎作用，可降低炎症细胞因子水平。其抗炎作用介导BDNF/原肌球蛋白受体激酶B信号通路，以及抑制核因子-κB通路实现[33]。

Yu等[34]纳入136例行改良根治性乳房切除术患者，评估亚麻醉剂量艾司氯胺酮的抗炎作用，结果发现，与舒芬太尼相比，艾司氯胺酮可显著降低患者术后24 h血清IL-6水平[(39±23)pg/ml *vs* (30±24)pg/ml，$P=0.034$]。

3 小结与展望

目前，艾司氯胺酮已被广泛用于急诊医学、重症监护医学、疼痛医学及精神病学等领域。与其他镇痛、镇静药物相比，艾司氯胺酮有诸多独特之处，其在有效麻醉、镇静、镇痛的同时，还可维持心肺功能稳定，发挥抗炎及神经保护作用。艾司氯胺酮独特的药理特性，使其成为ICU镇痛、镇静的理想药物。艾司氯胺酮在ICU的应用研究主要是回顾性和初步的观察性研究，迫切需要更多前瞻性临床研究评估其安全性和有效性。

参考文献：

[1] Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review[J]. J Am Med Assoc Surgery, 2017, 152(7): 691-697.

[2] Robert M, Jouanjus E, Khouri C, *et al*. The opioid epidemic: a worldwide exploratory study using the WHO pharmacovigilance database[J]. Addiction, 2022, doi: 10.1111/add.16081.

[3] Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, *et al*. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU[J]. Crit Care Med, 2018, 46(9): e825-e873.

[4] 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.

[5] Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update(pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings) [J]. CNS Neurosci Ther, 2013, 19(6): 370-380.

[6] Trimmel H, Helbok R, Staudinger T, *et al*. Correction to: S(+)-ketamine: current trends in emergency and intensive caremedicine[J]. Wien Klin Wochenschr, 2018, 130(17-18): 557.

[7] 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.

[8] Hurth KP, Jaworski A, Thomas KB, *et al*. The reemergence of ketamine for treatment in critically ill adults[J]. Crit Care Med, 2020, 48(6): 899-911.

[9] Hayashi Y, Kawaji K, Sun L, *et al*. Microglial Ca^{2+}-activated K^+ channels are possible molecular targets for the analgesic effects of S-ketamine on neuropathic pain[J]. J Neurosci, 2011, 31(48): 17370-17382.

[10] Ohnesorge H, Feng Z, Zitta K, *et al*. Influence of clonidine and ketamine on mRNA expression in a model of opioid-induced hyperalgesia in mice[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79567.

[11] Pruskowski KA, Harbourt K, Pajoumand M, *et al*. Impact of ketamine use on adjunctive analgesic and sedative medications in critically ill trauma patients[J]. Pharmacotherapy, 2017, 37(12): 1537-1544.

[12] Garber PM, Droege CA, Carter KE, *et al*. Continuous infusion ketamine for adjunctive analgosedation in mechanically ventilated, critically ill patients[J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(3): 288-296.

[13] Song X, Wang F, Dong R, *et al*. Efficacy and safety of remimazolam tosilate combined with esketamine for analgesic sedation in mechanically ventilated ICU patients: a single-arm clinical study protocol[J]. Front Med, 2022, 9: 832105.

[14] Reese JM, Sullivan VF, Boyer NL, *et al*. A non-comparative prospective pilot study of ketamine for sedation in adult septic shock[J]. Mil Med, 2018, 183(11-12): e409-e413.

[15] Perbet S, Verdonk F, Godet T, *et al*. Low doses of ketamine

reduce delirium but not opiate consumption in mechanically ventilated and sedated ICU patients: a randomised double-blind control trial[J]. Anaesth Crit Care Pain Med, 2018, 37(6): 589-595.

[16] Cao Y, Song Y, Wang Z, *et al*. Effects of different dosages esketamine on cardiac conduction and heterogeneity of Cx43: the epicardial mapping in guinea pigs[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(14): 772.

[17] Kawano T, Oshita S, Takahashi A, *et al*. Molecular mechanisms underlying ketamine-mediated inhibition of sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels[J]. Anesthesiology, 2005, 102(1): 93-101.

[18] Taylor BS, Geller DA. Molecular regulation of the human inducible nitric oxide synthase(*iNOS*) gene[J]. Shock, 2000, 13(6): 413-424.

[19] 中华医学会重症医学分会. 中国成人ICU镇痛和镇静治疗指南[J]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2018, 4(2): 90-113.

[20] Chen J, Zou X, Hu B, *et al*. Effect of different doses of esketamine compared with fentanyl combined with propofol on hypotension in patients undergoing painless abortion surgery: a prospective, randomized, double-blind controlled clinical trial[J]. Bio Med Central Anesthesiol, 2022, 22(1): 305.

[21] Bourgoin A, Albanèse J, Wereszczynski N, *et al*. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil[J]. Criti Care Med, 2003, 31(3): 711-717.

[22] Suleiman A, Santer P, Munoz-Acuna R, *et al*. Effects of ketamine infusion on breathing and encephalography in spontaneously breathing ICU patients[J]. J Intensive Care Med, 2023, 38(3): 299-306.

[23] Yamakage M, Hirshman CA, Croxton TL. Inhibitory effects of thiopental, ketamine, and propofol on voltage-dependent Ca^{2+} channels in porcine tracheal smooth muscle cells[J]. Anesthesiology, 1995, 83(6): 1274-1282.

[24] Brown RH, Wagner EM. Mechanisms of bronchoprotection by anesthetic induction agents[J]. Anesthesiology, 1999, 90(3): 822-828.

[25] Eikermann M, Grosse-Sundrup M, Zaremba S, *et al*. Ketamine activates breathing and abolishes the coupling between loss of consciousness and upper airway dilator muscle dysfunction[J]. Anesthesiology, 2012, 116(1): 35-46.

[26] Jonkman K, van Rijnsoever E, Olofsen E, *et al*. Esketamine counters opioid-induced respiratory depression[J]. Br J Anaesth, 2018, 120(5): 1117-1127.

[27] Goyal S, Agrawal A. Ketamine in status asthmaticus: a review[J]. Indian J Crit Care Med, 2013, 17(3): 154-161.

[28] Pata R, Sandeep P, Aung HM, *et al*. Ketamine infusion as a sedative-analgesic in severe ARDS(KISS)[J]. J Community Hosp Intern Med Perspect, 2021, 11(5): 619-623.

[29] Petrucci E, Cofini V, Pizzi B, *et al*. Pain in critically ill COVID-19 patients: an Italian retrospective study[J]. Open Med(Wars), 2022, 17(1): 1803-1810.

[30] Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 Years of modulating the mind[J]. Front Hum Neurosci, 2016, 10: 612.

[31] Abdallah CG, Roache JD, Averill LA, *et al*. Repeated ketamine infusions for antidepressant-resistant PTSD: methods of a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. Contemp Clin Trials, 2019, 81: 11-18.

[32] 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.

[33] Wang T, Weng H, Zhou H, *et al*. Esketamine alleviates postoperative depression-like behavior through anti-inflammatory actions in mouse prefrontal cortex[J]. J Affect Disord, 2022, 307: 97-107.

[34] Yu L, Zhou Q, Li W, *et al*. Effects of esketamine combined with ultrasound-guided pectoral nerve block type Ⅱ on the quality of early postoperative recovery in patients undergoing a modified radical mastectomy for breast cancer: a randomized controlled trial[J]. J Pain Res, 2022, 15: 3157-3169.

(编辑：王　佳)