

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.24.022

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20241202.1545.004\(2024-12-03\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20241202.1545.004(2024-12-03))

氯胺酮和艾司氯胺酮对手术患者血流动力学影响的研究进展*

王 姝, 郭 巧, 陈元敬, 段光友, 黄 河[△]

(重庆医科大学附属第二医院麻醉科, 重庆 400010)

[摘要] 在临床手术中, 各类麻醉药物对患者的血液循环产生不同影响, 如丙泊酚和吸入性麻醉药等可能导致剂量相关的心血管抑制, 同时伴随着交感神经张力的下降、血管阻力的减少及容易诱发术后低血压。氯胺酮可以激活交感神经系统导致儿茶酚胺的释放同时抑制迷走神经, 从而在临床上表现为血压升高、心率增快等心血管兴奋特征。作为氯胺酮的右旋异构体, 艾司氯胺酮(S-氯胺酮)不仅保留了氯胺酮的特性, 而且副作用也相对较小, 目前已经被用于临床麻醉诱导和维持、镇痛及治疗难治性抑郁症。该文将氯胺酮和 S-氯胺酮对全身麻醉血流动力学的影响进行全面概述。

[关键词] 氯胺酮; 艾司氯胺酮; 血流动力学; 麻醉药物; 综述

[中图分类号] R614 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)24-3800-06

Study advances in effects of ketamine and esketamine on hemodynamics in surgical patients*

WANG Shu, GUO Qiao, CHEN Yuanjing, DUAN Guangyou, HUANG He[△]

(Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] In clinical surgery, various anesthetic drugs produce different effects on the blood circulation of patients. For example, propofol and inhaled anesthetics may lead to dose-related cardiovascular depression, meanwhile which is accompanied by sympathetic nerve tensile decline, vascular resistance decrease and is easy to induce postoperative hypotension. Ketamine can activate the sympathetic nervous system leading to release catecholamines and inhibit the vagus nerve, thus which is clinically manifested as increased blood pressure, increased heart rate and other cardiovascular excitation characteristics. As the dextroisomer-isomer of ketamine, esketamine (S-ketamine) not only retains the properties of ketamine, but also has relatively few side effects. Currently, it has been used in clinical anesthesia induction and maintenance, analgesia and treatment of refractory depression. This paper provides a comprehensive overview of the effects of ketamine and S-ketamine on the hemodynamics of general anesthesia.

[Key words] ketamine; esketamine; hemodynamics; anesthetic drugs; review

全身麻醉通常被认为是安全的, 但不论是麻醉操作、麻醉方式还是麻醉药物使用都会对术中患者的血流动力学产生影响, 短暂的血流动力学障碍可能导致严重的围手术期并发症的发生, 从而影响患者手术预后、住院时间, 甚至死亡率^[1]。在手术过程中, 各类麻醉药物对患者的血液循环产生的效果各异, 例如丙泊酚、吸入性麻醉药等可能导致与剂量有关的心血管抑制, 并可能引发交感神经张力下降、血管阻力减少及可能出现的诱导后低血压和术中低血压^[2]。氯胺酮可以激活交感神经系统导致儿茶酚胺的释放, 同时抑制迷走神经, 从而在临床上表现为血压升高、心率增

快等心血管兴奋特征。艾司氯胺酮(S-氯胺酮)作为氯胺酮的右旋异构体, 不光具有氯胺酮镇静镇痛的特点, 且副作用较小, 现已用于临床麻醉诱导与维持、镇痛及难治性抑郁症的治疗。本文将针对氯胺酮、S-氯胺酮对全身麻醉血流动力学的影响进行综述。

1 药理学特点

氯胺酮化学式为 $C_{13}H_{16}ClNO$, 相对分子质量为 274.4。它具有由两种纯光学异构体组成的手性结构, 命名为 S-氯胺酮和 R-氯胺酮。S-异构体的麻醉效力大约是 R-异构体的 3~4 倍^[3]。氯胺酮于 1962 年首次开发, 后开发了 S-氯胺酮^[4]。

* 基金项目: 重庆市中青年医学卓越团队(渝卫人[2023]10号)。

[△] 通信作者, E-mail: 1370838559@163.com。

氯胺酮和 S-氯胺酮都受到 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体的无竞争性抑制的影响, 同时二者也与阿片受体、单胺受体、腺苷受体和其他嘌呤能受体相互作用。其次二者的催眠作用很可能是由于 NMDA 和超极化激活的环核苷酸化离子通道 (HCN-1 受体) 的快速阻断, 镇静和镇痛作用可能与胆碱能和胺能系统的正负调节有关。

氯胺酮和 S-氯胺酮在肝脏中大量代谢。主要代谢途径是通过肝酶 CYP2B6 和 CYP3A4 的 N-去甲基化转化为去甲氯胺酮。去甲氯胺酮随后通过 CYP2B6 和 CYP2A6 代谢为羟基去甲氯胺酮, 或通过 CYP2B6 代谢为脱氢去甲氯胺酮。氯胺酮具有高脂溶性, 肌肉注射氯胺酮后血浆浓度可在 5 min 内达到峰值。它很容易通过血脑屏障, 然后迅速从大脑重新分布到其他血液供应丰富的组织^[5-6]。

S-氯胺酮的麻醉效力是氯胺酮的 2 倍, 由于 S-氯胺酮的消除速度更快, 去甲基化的能力更强, 清除率较 R-氯胺酮高出 22%, 因此可以更好地控制麻醉, 减少麻醉苏醒时间。

2 临床应用

2.1 麻醉诱导与维持

氯胺酮和 S-氯胺酮均为常见的麻醉诱导及维持药物, 二者的拟交感神经作用使其成为血流动力学不稳定患者镇痛或诱导麻醉的理想药物。同时二者也具有支气管扩张作用, 适合气道反应性疾病患者的诱导, 氯胺酮的支气管扩张特性使得哮喘和危及生命的急性支气管收缩患者的麻醉诱导和维持更加安全。

2.2 镇痛

氯胺酮与 S-氯胺酮均具有良好的镇痛作用。氯胺酮镇痛作用源于其抑制 NMDA 受体, 而有研究证明中枢神经系统 NMDA 受体的异常激活在阿片类药物的痛觉过敏形成中有所作用^[7], 氯胺酮和 S-氯胺酮可以减轻阿片类药物所导致的痛觉过敏, 氯胺酮目前也广泛应用于治疗慢性疼痛, 包括与癌症相关的神经性疼痛^[8]。此外, S-氯胺酮也可直接作为硬膜外麻醉用药, 从硬膜外给药达到镇痛的目的, 研究证明硬膜外注入 S-氯胺酮后可减少术中其他镇痛药的使用^[9], 静脉使用小剂量 S-氯胺酮用于硬膜外麻醉辅助镇痛可以降低损伤引起的疼痛敏感, 从而加强镇痛效果, 延长镇痛时间。

2.3 抗抑郁治疗

氯胺酮和 S-氯胺酮均被用于抗抑郁的治疗, 尤其 S-氯胺酮的抗抑郁作用近年来被作为热点讨论。作为一种新型抗抑郁药, 氯胺酮的 NMDA 受体拮抗作用被认为是其抗抑郁作用最重要的分子靶点。一项氯胺酮治疗难治性抑郁症的随机对照研究表明, 肌肉

注射氯胺酮后 1 h 内就产生了抗抑郁作用并且持续时间长达 7 d^[10]。目前氯胺酮和 S-氯胺酮治疗抑郁症的给药方式包括静脉注射、肌肉注射、口服、鼻内给药等, 2019 年 S-氯胺酮鼻喷剂在 FAD 获准上市^[11], 鼻内制剂可以绕过血脑屏障快速起效并减少副作用, 已有研究指出 S-氯胺酮鼻喷剂在治疗重性抑郁障碍伴自杀意念和行为患者中的疗效更好^[12]。

3 循环影响

3.1 对心率、血压的影响

氯胺酮具有兴奋交感神经的作用, MILLER 等^[13] 研究发现使用氯胺酮后患者低血压的总体发生率较低, 但休克指数 > 0.9 的患者在插管后 9 min 内收缩压的总体变化较小, 并且低血压发生较多, 而休克指数 < 0.9 的患者在插管后收缩压的持续变化较大, 低血压发生较少。低休克指数患者中 40% 在诱导后 9 min 出现高血压, 在高休克指数组中观察到的低血压可以解释为这些患者耗尽了儿茶酚胺, 允许氯胺酮维持血流动力学稳定性的底物减少。与低休克指数组相比, 高休克指数组的延迟和有限代偿性心动过速可能再次反映了有限的交感神经储备。

近年的研究也验证了 S-氯胺酮的拟交感神经作用, VEITH 等^[14] 通过对接受 S-氯胺酮全身麻醉选择性手术的患者进行了非随机观察试验, 发现其可以稳定宏观血流动力学参数, 如平均动脉压、心率等, 对照组相比 S-氯胺酮组在诱导期间出现了更严重的低血压。CHEN 等^[15] 在探讨不同剂量的 S-氯胺酮作为丙泊酚的佐剂在接受内镜下静脉曲张结扎术的患者中的安全性的一项随机对照研究中发现, 使用不同剂量 S-氯胺酮 (0.2、0.3、0.4 mg/kg) 有着稳定的血流动力学状态。3 组与对照组相比, 低血压的相对风险逐渐降低 ($P < 0.05$)。同时不同剂量的 S-氯胺酮均会增加心率, 心动过速的发生率呈递增趋势, 但与对照组比较无差异, 表明不同剂量 S-氯胺酮可以提高患者心率但是程度不高。0.4 mg/kg 的 S-氯胺酮比其他剂量所引起的血流动力学变化更少, 呼吸功能更好。S-氯胺酮和丙泊酚的组合提供了稳定的血流动力学, 并能明显降低肝硬化患者的低血压发生率, 既往肝硬化患者被认为具有较高的麻醉相关心血管并发症风险^[16]。LI 等^[17] 将低剂量 S-氯胺酮用于老年人麻醉诱导安全性的随机对照试验, 发现 S-氯胺酮组收缩压、舒张压、平均动脉压和心率水平均明显升高, 且 S-氯胺酮组低血压发生率明显降低; 虽然两组在诱导后均出现心率下降, 但 S-氯胺酮组下降程度均小于对照组。

上述研究表明氯胺酮或 S-氯胺酮具有兴奋心血管的作用, 而 S-氯胺酮相较于氯胺酮效价更强。S-氯

胺酮的使用可以减少患者在麻醉诱导期间的血流动力学波动,降低麻醉药物对于循环的负性影响,为全身麻醉提供更加平稳的麻醉诱导过程。此外,由于 S-氯胺酮的快速代谢和清除,患者在停止给药后很快恢复到基线状态,这对于手术操作和术后恢复非常有利,这也为其在休克、老年及危重患者的手术麻醉诱导与维持中提供了新的思路。

3.2 对心输出量与心指数的影响

针对性研究氯胺酮对术中患者心输出量的研究较少,SMISCHNEY 等^[18]的一项危重患者气管插管无创心输出量监测前瞻性观察研究发现,氯胺酮组患者心指数在插管前后无明显变化。WATSO 等^[19]研究冷加压试验时使用低剂量氯胺酮对镇痛及循环影响中发现,相比对照组,低剂量氯胺酮给药后心率和心输出量更高,总外周阻力更低。

相较于氯胺酮,S-氯胺酮对心输出量的影响可能更为明显,KAMP 等^[20]通过随机临床试验的数据开发了一个药效学模型来描述氯胺酮对映异构体(S-氯胺酮和 R-氯胺酮)及其代谢产物对健康患者心输出量的影响,结果显示 S-氯胺酮以浓度依赖的方式增加心输出量,而 S-氯胺酮活性代谢物 S-去甲氯胺酮可以降低心输出量。相较于 R-氯胺酮,S-氯胺酮对于心血管的作用更为明显。SIGTERMANS 等^[21]在 S-氯胺酮对实验性疼痛和心输出量的影响的研究中首次量化了 S-氯胺酮对心输出量的影响,在 S-氯胺酮研究剂量(0~320 ng/mL)下,心输出量从 5.5 L/min 增加到 8.2 L/min,增加了 40%~50%。

上述研究可以证明 S-氯胺酮对于心输出量有着部分正性影响,但目前针对其机制未具体阐述,其对于心输出量的正性作用是否能在手术麻醉中对危重患者带来正向影响还有待考证。

3.3 对冠状动脉与心肌的影响

氯胺酮麻醉可能对心血管受损患者有潜在益处,既往研究证明高浓度的氯胺酮可以扩张孤立的冠状动脉^[22],同时由于氯胺酮的拟交感神经作用,其被提倡用于低血容量或心血管受损患者的麻醉。但氯胺酮引起的心肌需氧量增加。可能无法通过适当增加供氧来满足,从而导致心肌缺血损伤。S-氯胺酮作为氯胺酮的右旋异构体,同样具有潜在的心血管优势:S-氯胺酮的直接负性肌力不如氯胺酮,并可能通过直接血管舒张促进冠状动脉灌注。

KLOCKGETHER-RADKE 等^[23]研究结果表明,在低浓度氯胺酮(5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)处理的猪冠状动脉中观察到轻微的收缩趋势,而在高浓度氯胺酮(500 $\mu\text{g}/\text{mL}$)下观察到猪冠状动脉完全舒张至基线水平。该研究同时也证明与氯胺酮和 R-氯胺酮相比,S-氯胺酮

具有更强的血管舒张作用,氯胺酮的扩张冠状动脉效应存在立体选择性差异。

MÜLLENHEIM 等^[24]在研究氯胺酮和 S-氯胺酮对兔心脏体内缺血预处理的影响实验中发现,氯胺酮消除了缺血预处理的心脏保护作用,而 S-氯胺酮不会阻断缺血预处理的心脏保护作用。心肌缺血预处理即短暂的心肌缺血后再灌注可明显减少长时间心肌缺血期间的心肌细胞死亡,有研究^[25]指出人体内心肌中存在这种针对心肌缺血的内源性保护机制。而该研究发现,在缺血预处理前使用 S-氯胺酮并不会改变体内对于心肌缺血预处理的内源性保护作用,因此,氯胺酮对缺血预处理的阻断很可能是由 R-氯胺酮引起的。其机制可能是 S-氯胺酮会增加儿茶酚胺的可用性,对心肌的抑制作用较弱。心肌收缩力下降也会增加缺血耐受性。

氯胺酮的拟交感神经特性在麻醉时大多被认为是副作用,在麻醉中起负性影响。例如,在血流受限的冠状动脉狭窄患者中,氯胺酮引起的心肌需氧量增加可能无法通过适当增加供氧来满足,从而导致心肌损伤。因此,在使用氯胺酮及 S-氯胺酮时,医务人员需要对患者的心血管状况进行评估,并根据具体情况进行个体化的用药和监测。此外 S-氯胺酮相较于氯胺酮无心脏抑制作用,在使用中展现出更加安全的心血管兴奋作用,S-氯胺酮也可以成为心脏手术麻醉的选择之一。

3.4 对微循环的影响

ZHOU 等^[26]研究 S-氯胺酮对于微血流动力学影响的一项随机对照试验中,在标准诱导和维持方案下证实 S-氯胺酮可以改善患者的血流动力学特征。在诱导、插管和皮肤切开前后,S-氯胺酮产生的血流灌注指数高于安慰剂。在麻醉诱导和维持期间,S-氯胺酮可能介导更大的外周灌注和血压。VEITH 等^[14]同样探究了 S-氯胺酮对于全身麻醉患者皮肤微循环参数的影响,使用皮肤激光多普勒血流计、外周和中央毛细血管再充盈时间及肱动脉温度梯度评估微循环,结果显示对照组和 S-氯胺酮的微循环参数变化无差异。因此只能证明 S-氯胺酮对于全身麻醉患者的微血流动力学无负面影响,其是否对微循环存在有利影响还有待考证。

4 作用机制

4.1 对心脏活动的作用机制

氯胺酮对于心脏具有直接的负性肌力作用,但交感神经系统的激活会导致儿茶酚胺释放、迷走神经抑制、交感神经节神经元释放去甲肾上腺素,以及抑制神经元和非神经元组织(包括心肌)对去甲肾上腺素的再摄取。如果储存未耗尽,麻醉剂量及更低剂量的

氯胺酮会诱导心脏兴奋(通常在兴奋之前会有短暂的抑制)。反之,当去甲肾上腺素储备耗尽时,氯胺酮会诱导心脏抑制。心脏抑制的部分原因可能是细胞内 Ca^{2+} 水平降低,这是由于氯胺酮诱导的抑制细胞内储存的 Ca^{2+} 释放和抑制 L 型电压门控 Ca^{2+} 通道 (I_{CaL})。LUO 等^[27] 研究旨在探讨氯胺酮对体外兔心室肌细胞 Na^+ 依赖性 Ca^{2+} 超载的影响,结果显示不同剂量氯胺酮(20、40、80 $\mu\text{mol/L}$)对 L 型电压门控 Na^+ 通道 (I_{NaL}) 的抑制作用呈浓度依赖性,且氯胺酮(40 $\mu\text{mol/L}$)也能明显抑制缺氧或 H_2O_2 诱导的 I_{NaL} 增强,同时氯胺酮(40 $\mu\text{mol/L}$)对 I_{CaL} 的抑制率为 33.4%。表明氯胺酮通过抑制 I_{NaL} 和 I_{CaL} 对离体兔心室肌细胞 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 超载有保护作用,其可能具有心脏保护作用 and 抗心律失常作用。最新研究显示,S-氯胺酮可以抑制香草素(TRPV1)受体表达,增加 H9c2 心肌细胞活力,减少心肌细胞凋亡,降低心肌细胞内 Ca^{2+} 水平,从而减少心脏的缺血再灌注损伤^[28]。

4.2 对交感神经的作用机制

氯胺酮诱导交感神经激活的确切机制尚不清楚,但可能与脑干和脊髓神经元副交感神经中枢的 Na^+ 通道阻断有关^[29]。此外,细胞内 NO 水平降低被认为是交感神经激活的一种机制。有动物实验表明^[30],R-氯胺酮不会改变神经外摄取,而 S-氯胺酮抑制神经元和神经元外对儿茶酚胺的摄取,从而使去甲肾上腺素等水平更大程度地升高。同时,S-氯胺酮相较于 R-氯胺酮在离体猪心脏上的心脏抑制特性较低,也可以间接验证 S-氯胺酮对于心血管效应影响更积极。

其次 S-氯胺酮也会增加肌肉交感神经活动(MSA),KIENBAUM 等^[31] 研究提出 S-氯胺酮在全身麻醉期间可以增加肌肉交感神经冲动传出,增加去甲肾上腺素血浆水平,并与动脉压升高相关。此外,即使在较高的动脉压下,在使用 S-氯胺酮麻醉期间 MSA 对低血压的刺激反应也会发生。通常在氯胺酮麻醉期间,动脉压升高时交感神经向肌肉的传出冲动减少^[32],证明了 S-氯胺酮和氯胺酮对 MSA 有着截然不同的影响。该研究指出 S-氯胺酮麻醉期间 MSA 的增加与去甲肾上腺素血浆水平的升高平行,并可能是导致去甲肾上腺素血浆水平升高的原因。肌肉交感神经流出量的增加是人类 S-氯胺酮麻醉期间去甲肾上腺素血浆水平可能升高的一种机制。因此,S-氯胺酮是唯一一种尽管动脉压升高但仍能增加 MSA 的静脉麻醉剂。

4.3 对血管张力的作用机制

氯胺酮对于血管的影响多通过不同的离子通道实现。AKATA 等^[33] 研究了氯胺酮对用去甲肾上腺素预收缩的肠系膜阻力动脉的血管舒张作用,结果显

示氯胺酮的舒张作用主要是由于血管肌细胞中细胞内 Ca^{2+} 水平的降低,而 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的降低又是由于电压依赖性 Ca^{2+} 内流和去甲肾上腺素诱导的细胞内 Ca^{2+} 释放的减少。KIM 等^[34] 使用从大鼠肠系膜动脉酶促分散的单个肌细胞中的标准全细胞膜片钳记录来评估氯胺酮对电压门控 K^+ (KV) 电流的影响,KV 通道是许多动脉静息膜电位(Em)和血管张力的主要调节因子,而 S-氯胺酮抑制 KV 电流,其效力和功效与氯胺酮相似。S-氯胺酮通过以状态非依赖性方式阻断 KV 通道诱导血管肌细胞中的 Em 去极化,这可能有助于该药物在临床环境下产生的血管张力和血压增加。S-氯胺酮可逆地抑制 KV 电流,并呈浓度依赖性。S-氯胺酮在 $\geq 10 \mu\text{m}$ 处诱导 Em 显著去极化,表明 S-氯胺酮可在正常诱导剂量麻醉的受试者中引起血管平滑肌去极化。

5 小 结

心血管不良事件是围手术期常见的并发症,包括低血压、心律失常、心肌缺血、高血压等。由于大多数易挥发性麻醉剂或其他静脉麻醉剂的心血管抑制和血管扩张作用,患者在诱导全身麻醉后通常会呈现低血压,而使手术麻醉风险增加,术中循环波动增加^[26]。

目前,氯胺酮及 S-氯胺酮的研究热点集中在其对于难治性抑郁症及急慢性疼痛管理方面,对于血流动力学的影响研究较少。本文总结了氯胺酮和 S-氯胺酮对于血流动力学的影响,S-氯胺酮相较于氯胺酮效力更强、副作用更小且代谢更快。但 S-氯胺酮在临床实践中的使用时限较短,临床数据空缺较大,其对于老年人、儿童、休克患者等特殊人群麻醉的临床效应如何还不完全明确,其与丙泊酚等静脉麻醉药物联用的安全性、有效性尚无大量数据支撑,今后仍需大量研究探索 S-氯胺酮对于血流动力学、交感神经反应性、抗炎等方面的影响,为 S-氯胺酮在临床麻醉中的使用提供依据。

参考文献

- [1] JESSEN M K, VALLENTIN M F, HOLMBERG M J, et al. Goal-directed haemodynamic therapy during general anaesthesia for noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Anaesth, 2022, 128(3): 416-433.
- [2] SCHONBERGER R B, DAI F, MICHEL G, et al. Association of propofol induction dose and severe pre-incision hypotension among surgical patients over age 65[J]. J Clin Anesth, 2022,

- 80;110846.
- [3] CONWAY J A, KHARAYAT P, SANDERS R C, et al. Ketamine use for tracheal intubation in critically ill children is associated with a lower occurrence of adverse hemodynamic events[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(6):e489-497.
- [4] ARONSOHN J, ORNER G, PALLESCHI G, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with ketamine as part of an enhanced recovery protocol for bariatric surgery patients with sleep disordered breathing[J]. *J Clin Anesth*, 2019, 52:65-66.
- [5] REED R A, QUANDT J E, BRAINARD B M, et al. The effect of induction with propofol or ketamine and diazepam on quality of anaesthetic recovery in dogs[J]. *J Small Anim Pract*, 2019, 60(10):589-593.
- [6] LIAO P, SINCLAIR M, VALVERDE A, et al. Induction dose and recovery quality of propofol and alfaxalone with or without midazolam coinduction followed by total intravenous anesthesia in dogs[J]. *Vet Anaesth Analg*, 2017, 44(5):1016-1026.
- [7] SONG C, LIU P, ZHAO Q, et al. TRPV1 channel contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia via regulation of NMDA receptor trafficking in dorsal root ganglion[J]. *J Pain Res*, 2019, 12:667-677.
- [8] CULP C, KIM H K, ABDI S. Ketamine use for cancer and chronic pain management[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11:599721.
- [9] YAN H, CHEN W, CHEN Y, et al. Opioid-free versus opioid-based anesthesia on postoperative pain after thoracoscopic surgery: the use of intravenous and epidural esketamine[J]. *Anesth Analg*, 2023, 137(2):399-408.
- [10] GLUE P, NEEHOFF S, BEAGLEHOLE B, et al. Ketamine for treatment-resistant major depressive disorder: double-blind active-controlled crossover study[J]. *J Psychopharmacol*, 2024, 38(2):162-167.
- [11] KIM J, FARCHIONE T, POTTER A, et al. Esketamine for treatment-resistant depression: first FDA-approved antidepressant in a new class[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1):1-4.
- [12] BOUDIEU L, MENNETRIER M, LLORCA P M, et al. The efficacy and safety of intranasal formulations of ketamine and esketamine for the treatment of major depressive disorder: a systematic review[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(12):2773.
- [13] MILLER M, KRUIT N, HELDREICH C, et al. Hemodynamic response after rapid sequence induction with ketamine in out-of-hospital patients at risk of shock as defined by the shock index[J]. *Ann Emerg Med*, 2016, 68(2):181-188.
- [14] VEITH S B, NICKL R, RÖSSEL T, et al. Hemodynamics and cutaneous microcirculation during induction of general anesthesia with and without esketamine[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2023, 84(4):385-398.
- [15] CHEN Y, CHEN J, WANG Q, et al. Safety and tolerability of esketamine in propofol based sedation for endoscopic variceal ligation with or without injection sclerotherapy: randomized controlled trial[J]. *Dig Endosc*, 2023, 35(7):845-854.
- [16] MØLLER S, BRINCH K, HENRIKSEN J H, et al. Effect of octreotide on systemic, central, and splanchnic haemodynamics in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 1997, 26(5):1026-1033.
- [17] LI J, WANG Z, WANG A, et al. Clinical effects of low-dose esketamine for anaesthesia induction in the elderly: a randomized controlled trial[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(6):759-766.
- [18] SMISCHNEY N J, STOLTENBERG A D, SCHROEDER D R, et al. Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM) in the critically ill patient undergoing endotracheal intubation: a prospective observational study[J]. *J Intensive Care Med*, 2023, 38(12):1108-1120.
- [19] WATSO J C, HUANG M, MORALES G, et al. Low dose ketamine reduces pain perception and blood pressure, but not muscle sympathetic nerve activity, responses during a cold pressor test[J]. *J Physiol*, 2021, 599(1):67-81.
- [20] KAMP J, VAN VELZEN M, AARTS L, et al. Stereoselective ketamine effect on cardiac output: a population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling study in healthy volunteers

- [J]. *Br J Anaesth*, 2021, 127(1):23-31.
- [21] SIGTERMANS M, DAHAN A, MOOREN R, et al. S(+)-ketamine effect on experimental pain and cardiac output: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study in healthy volunteers [J]. *Anesthesiology*, 2009, 111(4):892-903.
- [22] KLOCKGETHER-RADKE A P, FRERICHS A, HELLIGE G. Ketamine attenuates the contractile response to vasoconstrictors in isolated coronary artery rings [J]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2003, 38(12):767-771.
- [23] KLOCKGETHER-RADKE A P, HUNECK S, MEYBERG S, et al. Ketamine enantiomers differentially relax isolated coronary artery rings [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2005, 22(3):215-221.
- [24] MÜLLENHEIM J, FRÄSSDORF J, PRECKEL B, et al. Ketamine, but not S(+)-ketamine, blocks ischemic preconditioning in rabbit hearts in vivo [J]. *Anesthesiology*, 2001, 94(4):630-636.
- [25] ARSTALL M A, ZHAO Y Z, HORNBERGER L, et al. Human ventricular myocytes in vitro exhibit both early and delayed preconditioning responses to simulated ischemia [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1998, 30(5):1019-1025.
- [26] ZHOU N, LIANG X, GONG J, et al. S-ketamine used during anesthesia induction increases the perfusion index and mean arterial pressure after induction: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, 179:106312.
- [27] LUO A, CAO Z, XIANG Y, et al. Ketamine attenuates the Na⁺-dependent Ca²⁺ overload in rabbit ventricular myocytes in vitro by inhibiting late Na⁺ and L-type Ca²⁺ currents [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(11):1327-1336.
- [28] ZHANG Y, LU Q, HU H, et al. Esketamine alleviates hypoxia/reoxygenation injury of cardiomyocytes by regulating TRPV1 expression and inhibiting intracellular Ca²⁺ concentration [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2024, 79:100363.
- [29] ZHOU J, PENG G, LIANG W, et al. Recent advances in the study of anesthesia-and analgesia-related mechanisms of S-ketamine [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1228895.
- [30] LUNDY P M, LOCKWOOD P A, THOMPSON G, et al. Differential effects of ketamine isomers on neuronal and extraneuronal catecholamine uptake mechanisms [J]. *Anesthesiology*, 1986, 64(3):359-363.
- [31] KIENBAUM P, HEUTER T, PAVLAKOVIC G, et al. S(+)-ketamine increases muscle sympathetic activity and maintains the neural response to hypotensive challenges in humans [J]. *Anesthesiology*, 2001, 94(2):252-258.
- [32] KIENBAUM P, HEUTER T, MICHEL M C, et al. Racemic ketamine decreases muscle sympathetic activity but maintains the neural response to hypotensive challenges in humans [J]. *Anesthesiology*, 2000, 92(1):94-94.
- [33] AKATA T, IZUMI K, NAKASHIMA M. Mechanisms of direct inhibitory action of ketamine on vascular smooth muscle in mesenteric resistance arteries [J]. *Anesthesiology*, 2001, 95(2):452-462.
- [34] KIM S H, BAE Y M, SUNG D J, et al. Ketamine blocks voltage-gated K(+) channels and causes membrane depolarization in rat mesenteric artery myocytes [J]. *Pflugers Arch*, 2007, 454(6):891-902.

(收稿日期:2024-03-03 修回日期:2024-10-11)

(编辑:唐 璞)