

目前氯胺酮的应用

李 军 楼群兵

〔作者简介〕 李军,教授、医学博士,温州医科大学附属第二医院麻醉学科(系)主任。中国药理学会麻醉药理学分会常委兼副秘书长,中国心胸血管麻醉学会疼痛学分会副主任委员及胸科麻醉分会常委,中国肿瘤麻醉与镇痛专委会委员,中华麻醉学分会第十、十一届青委,第十二届骨科麻醉学组委员兼学术秘书,浙江省麻醉学分会常委;《国际麻醉学与复苏杂志》编委,《中华医学杂志》、《中华麻醉学杂志》、《医学研究杂志》等杂志审稿人和通讯编委。从事围术期脏器保护及疼痛治疗研究。近年主持国家自然科学基金资助项目 1 项、省部级课题 3 项,发表论文 196 篇,研究成果获浙江省政府科技进步三等奖及浙江省医药卫生科技一等奖。

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.04.001

氯胺酮(ketamine)于 1970 年开始应用于临床,作为一种独特的麻醉剂具有较少的呼吸和心血管抑制作用,至今仍在临床应用^[1]。但由于对其精神方面不良反应的担忧,以及新型麻醉剂的发展使其在临床麻醉的使用中失去了青睐。近来随着研究的深入,对低剂量氯胺酮非麻醉作用方面有了更多的关注及发现,其在疼痛治疗、神经病学和精神病学等方面的潜在治疗用途日益突出。

一、理化药理特性

氯胺酮是一种水溶性苯环利定类衍生物,其分子结构包含具有两个对映体的不对称碳原子,即 S(+)和 R(-)异构体。S(+)异构体的作用更强,不良反应更少。氯胺酮高度脂溶性,通过 N-去甲基化和环羟基化途径在肝脏中广泛代谢,快速重新分布到外周组织,分布半衰期 11~16min^[1]。氯胺酮具有催眠、遗忘、镇痛和剂量依赖性麻醉作用。对心血管系统的作用主要通过交感神经系统介导的心率、血压和心输出量的增加。对呼吸系统影响抑制作用较小,并可通过作用于各种受体和支气管平滑肌产生气道松弛^[1]。

二、作用机制

氯胺酮传统作用机制主要是 N-甲基 D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid,NMDA)受体的非竞争性拮抗作用,从而介导其镇痛及全身麻醉作用。随着临床应用增多及研究深入,发现了其较多作用新机制。在缺血性或创伤性动物模型及临床研究中,发

现氯胺酮具有神经保护作用,其作用主要通过抑制兴奋性神经毒性、减少细胞凋亡及缺氧性神经反应中的抗炎作用^[2]。氯胺酮的抗抑郁作用主要通过增强脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)蛋白的翻译水平、激活前额叶皮质中的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)信号通路,以及增加糖原合酶激酶-3(glycogen synthase activating enzyme-3,GSK-3)丝氨酸磷酸化的抑制性^[3]。氯胺酮通过抑制一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase,NOS)活性的诱导和内毒素蛋白质表达对脓毒症过程发挥保护性的抗炎作用^[4]。氯胺酮对肿瘤细胞的作用存在不同的认识,有研究表明麻醉剂量氯胺酮能抑制 NK 细胞,增加肿瘤转移的易感性;也有研究发现氯胺酮可通过阻断 NMDA 受体抑制了细胞外信号调节激酶途径直接抑制肿瘤细胞的增殖^[5]。

三、临床麻醉应用

1. 全身麻醉:氯胺酮曾一度被认为是理想的麻醉剂,但由于其精神方面的不良反应迅速降低了麻醉医生对其在临床麻醉中的应用热情。尽管如此,作为可较好保留患者呼吸和维持心血管循环系统稳定优势的静脉麻醉药,仍是许多特殊情况下的优先选择,如在严重低血压、心包填塞和限制性心包炎或心肌病的患者中,氯胺酮能提供优异的麻醉诱导和维持。在右至左分流先天性心脏病儿童中,由于具有增加全身血管阻力的有益心血管作用,因此是麻醉诱导选择的理想药物。

2. 区域麻醉:低剂量(0.5mg/kg)氯胺酮可单独或与咪达唑仑合用作为局部麻醉技术的补充,包括成

人和儿童脊髓麻醉,特别是对于不合作患儿的手术^[6]。最近一项对儿科骶管阻滞加入氯胺酮的研究显示,氯胺酮复合局部麻醉剂与单独使用局部麻醉剂相比延长了镇痛效果(平均差异 5.6h),不良反应较小,但对神经毒性的不良反应具有不确定性^[7]。

3. 镇静作用:文献支持氯胺酮在急诊科成人和儿童程序镇静中的安全性和有效性,可缓解成人和儿童多种急诊操作的紧张情绪和疼痛,如伤口缝合、骨折脱位复位、脓肿引流、心脏紧急电复律、截肢、胸腔导管插入、儿科心脏导管插入术、放射治疗、磁共振成像检查及大面积换药等,并且此镇静程序可以通过单次静脉注射或肌内注射负荷剂量及随后根据患者镇静镇痛程度滴定给药轻易实现^[8]。有报道低剂量氯胺酮与丙泊酚组合使用在接受结肠镜检查 and 短期妇科手术的成年人中能提供安全有效的镇静镇痛^[9]。

4. 其他作用:氯胺酮具有舒张支气管平滑肌的作用,可用于成人和儿童高反应气道患者的麻醉诱导和麻醉中难治性支气管痉挛的紧急救援治疗^[10]。另有系统评价低剂氯胺酮(0.25~0.75mg/kg)静脉注射能有效预防麻醉术后寒战^[11]。

四、目前关注的新作用

1. 用于急慢性疼痛:Jouguelet - Lacoste 等^[12]对纳入审查的 39 项 RCT 研究进行了系统评价,发现围术期输注氯胺酮能降低术后疼痛评分,使阿片类药物消耗量平均减少 40%,同时未见明显并发症。目前对氯胺酮的兴趣更多集中在缓解慢性疼痛的能力,特别是当慢性疼痛具有神经病变成成分时。氯胺酮在给药期间可产生强效镇痛,同时研究显示在长时间输注(4~14 天)后镇痛的效果可长达 3 个月之久,表明输注持续时间决定了镇痛效果的持续时间^[13]。对氯胺酮是否可以预防慢性疼痛状态的发生,McNicol 等^[14]对氯胺酮用于预防持续性手术后疼痛进行了系统评价和荟萃分析,分析显示围术期氯胺酮使用时间超过 24h,在术后 3 个月和 6 个月时发展为术后慢性疼痛的风险显著降低(分别为 $P=0.01$ 和 $P=0.04$),但术后 12 个月时没有观察到有益效果。

2. 用于癌性疼痛:阿片类药物治疗被认为是癌症疼痛管理的支柱。虽然阿片类药物作为癌症疼痛管理简单,但仅在约 2/3 癌症疼痛患者中有效。亚麻醉剂量氯胺酮作为阿片类药物的辅助剂用于治疗癌症疼痛,特别是当单独阿片类药物证明无效或难治性癌症疼痛时是理想的选择。2012 年对癌症疼痛处理的 Cochrane 系统评价显示氯胺酮可改善吗啡治疗癌症

疼痛的疗效^[15]。

3. 神经保护作用

(1) 对颅内压的影响:长期以来,由于对氯胺酮引起颅内压(intracranial pressure, ICP)升高的担忧,氯胺酮被认为是神经外科麻醉的禁忌,这种禁忌的证据来自早期有限的几个研究报告。然而近来研究表明,氯胺酮可安全用于机械通气治疗的患者,且 ICP 并无显著增加,特别是在复合应用诸如咪达唑仑、丙泊酚、芬太尼等其他麻醉药物镇静的条件下。在 Bourgoin 等^[16]的一项研究中,比较氯胺酮和舒芬太尼对重度头部损伤患者脑血流动力学的影响,25 例患有严重头部损伤的患者,其中 12 例输注氯胺酮-咪达唑仑镇静,13 例输注舒芬太尼-咪达唑仑镇静,所有患者控制在中度过度通气,结果两组患者 ICP 和脑灌注压平均值之间差异无统计学意义,但在舒芬太尼组中需更多的使用血管活性药来维持循环稳定。甚至,在一些研究中还驳斥了氯胺酮增加 ICP 的概念,Bar - Joseph 等^[17]对创伤中心儿科重症监护病房的 30 例患者 82 次氯胺酮给药后的 ICP 变化进行了前瞻性临床试验。所有患者在纳入研究之前均被镇静及机械通气,氯胺酮剂量 1.0~1.5mg/kg 给药后,总体 ICP 减少 30%(从 $25.8 \pm 8.4\text{mmHg}$ 到 $18.0 \pm 8.5\text{mmHg}$, $P=0.000$),结果显示在机械通气治疗的颅内高压患者中,氯胺酮有效地减少了 ICP,而不降低血压和脑灌注压。目前的证据支持镇静患者及控制通气的条件下使用氯胺酮并不增加 ICP,甚至某些情况下可能会降低 ICP。但在所有神经系统疾病中能否使用氯胺酮仍有必要行进一步的前瞻性研究。

(2) 神经保护作用:氯胺酮神经保护作用的临床资料相对较少,其中一项临床研究回顾性地观察了氯胺酮对包括创伤性脑损伤、脑内出血、蛛网膜下腔出血和恶性脑卒中等神经系统疾病的连续扩散去极化发生率的影响,调查了咪达唑仑、丙泊酚、芬太尼、舒芬太尼、氯胺酮和吗啡对 115 例脑损伤患者的作用,发现氯胺酮的使用与扩散去极化和扩散去极化簇的减少有关($P<0.05$)且对所有损伤模式的神经元放电具有一致的抑制作用,这似乎令人信服氯胺酮能降低兴奋性毒性恶化的倾向,具有神经保护的潜在有益作用^[18]。氯胺酮在其他过度兴奋的神经元状态中的使用,包括难治性癫痫持续状态(refractory status epileptics, RSE)也已被研究,并且是重症监护病房中的紧急处理方案之一。Gaspard 等^[19]回顾性分析检查了静脉氯胺酮治疗 RSE 的使用方式、疗效和安全性,

1999 ~ 2012 年在北美洲和欧洲 10 个学术医疗中心 58 个科目鉴定的 60 例 RSE, 其中 57% 患者得到持续的控制。

4. 抗抑郁作用: 目前, 抑郁症是一种高发而严重的公共卫生问题, 据估算 20% 的人在其一生中会遇到严重的抑郁症。在临床治疗上, 却有高达 30% 的抑郁症患者对常规治疗无明显效果。近年来关于使用 NMDA 受体拮抗剂氯胺酮来治疗抑郁症越来越受到临床医生的重视。Berman 等^[20]首次进行了安慰剂对照的双盲试验, 用于评估单剂量氯胺酮 (0.5 mg/kg) 在抑郁症患者中的治疗效果, 结果显示患者在静注氯胺酮后 72h 内抑郁症状明显改善, 表明 NMDA 受体拮抗剂在抑郁症治疗中的潜在作用。随后, 不断有研究对氯胺酮治疗抑郁症的作用进行了评估。与目前的大多数抗抑郁剂比较, 氯胺酮具有快速抗抑郁特性, 特别是对缓解耐药性抑郁症和具有自杀倾向的患者。

氯胺酮的作用较短暂, 最近的 Cochrane 评估显示氯胺酮作为抗抑郁药的功效可能约维持 1 周左右^[21]。对于重复氯胺酮输注是否能增加抗抑郁反应的持续时间, Aan 等^[22]研究静注氯胺酮 (0.5 mg/kg) 24h 后, 90% 参与者符合反应标准, 蒙哥马利抑郁评定量表评分降低 $\geq 50\%$, 进入第二阶段接受 5 次额外的氯胺酮输注, 其中 89% 接受了多次氯胺酮输注的患者在 30 天内症状有持续缓解。氯胺酮似乎更适合需立即缓解抑郁症状的急性患者, 但同时并不是对每个患者都有显著的抗抑郁作用, 总体来说, 约 71% 参与者对氯胺酮治疗有反应。但对氯胺酮输注的反应缺乏充分的预测, 其中 Murrough 等^[23]发现输注后 4h 蒙哥马利抑郁评分 ($<$ 基线 50%) 是抑郁症患者对氯胺酮治疗是否有反应的一个有益指标, 其反应率约 60% ~ 70%。回顾目前的研究文献, 证实在可接受的益处与风险的前提下, 输注氯胺酮能有效而快速缓解严重或耐药性抑郁症。尽管没有研究报告氯胺酮不可接受的不良反应或连续输注后药物依赖的发生, 但是否可以在抑郁症和自杀危机中常规使用氯胺酮治疗还有待进一步的研究。

五、使用注意

氯胺酮在临床实践中通常是安全的, 其不良反应的发生往往呈剂量依赖性, 包括头晕、过度镇静、恶心、躁动、幻觉及恶梦等; 高剂量和 (或) 长期使用有发生肝衰竭、继发性肾损伤和溃疡性膀胱炎的风险。氯胺酮在眼外伤或眼科疾患、缺血性心脏病、动脉瘤、

精神分裂症等患者中的应用仍属禁忌; 氯胺酮对脊髓神经的毒性尚不明确, 一般不推荐经硬膜外腔或蛛网膜下腔的给药途径^[1]。

总之, 氯胺酮凭借其独特的药理学优势和新发现的临床特性, 具有广泛的临床应用。目前, 氯胺酮的使用超出了麻醉领域的临床麻醉、疼痛处理和程序镇静, 它被更多地单独低剂量或复合其他药物用于急诊部门、慢性疼痛、神经保护及抗抑郁等新领域。虽然对氯胺酮的使用兴趣再次日益增长, 但仍需要进一步的研究来确定氯胺酮使用的选择标准、最佳方案和长期安全性, 以提高临床疗效和安全性。

参考文献

- 1 邓小明, 曾因明主译. 米勒麻醉学 (第 7 版) [M]. 北京: 北京大学出版社, 2011, 9: 753 - 758
- 2 Bell JD. In vogue: ketamine for neuroprotection in acute neurologic injury [J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(4): 1237 - 1243
- 3 De Maricourt P, Jay T, Goncalves P, *et al.* Ketamine's antidepressant effect: focus on ketamine mechanisms of action [J]. *Encephale*, 2014, 40(1): 48 - 55
- 4 Yoon SH. Concerns of the anesthesiologist: anesthetic induction in severe sepsis or septic shock patients [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2012, 63(1): 3 - 10
- 5 Malsy M, Gebhardt K, Gruber M, *et al.* Effects of ketamine, s - ketamine, and MK 801 on proliferation, apoptosis, and necrosis in pancreatic cancer cells [J]. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15: 111
- 6 Xu Z, Zhang J, Shen H, *et al.* Assessment of pulse oximeter perfusion index in pediatric caudal block under basal ketamine anesthesia [J]. *Sci World J*, 2013, 2013(6): 183493
- 7 Schnabel A, Poepping DM, Kranke P, *et al.* Efficacy and adverse effects of ketamine as an additive for paediatric caudal anaesthesia: a quantitative systematic review of randomized controlled trials [J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(4): 601 - 611
- 8 Green SM, Roback MG, Kennedy RM, *et al.* Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update [J]. *Ann Emerg Med*, 2011, 57(5): 449 - 461
- 9 Khajavi M, Emami A, Etezadi F, *et al.* Conscious sedation and analgesia in colonoscopy: Ketamine/Propofol Combination has Superior patient satisfaction versus fentanyl/propofol [J]. *Anesth Pain Med*, 2013, 3(1): 208 - 213
- 10 Goyal S, Agrawal A. Ketamine in status asthmaticus: A review [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2013, 17(3): 154 - 161
- 11 Tabbert AV. Low - dose intraoperative ketamine for prevention of post - anesthetic shivering: a systematic review protocol. *JBIC Database of Systematic Reviews & Implementation Reports* 2013, 1(8): 38 - 47
- 12 Jouguelet - Lacoste J, La Colla L, Schilling D, *et al.* The use of intravenous infusion or single dose of low - dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature [J]. *Pain Med*, 2015, 16(2): 383 - 403

(下转第 10 页)

tive prophylaxis for graft – versus – host disease in patients with hematologic malignancies[J]. Blood, 1991, 78(8): 2139 – 2149

7 Norkin M, Lazarus HM, Wingard JR. Umbilical cord blood graft enhancement strategies: Has the time come to move these into the clinic? [J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(7): 884 – 889

8 Gluckman E, Rocha V, Boyer – Chamard A, *et al.* Outcome of cord – blood transplantation from related and unrelated donors [J]. New Engl J Med, 1997, 337(6): 373 – 381

9 Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, *et al.* Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment – related mortality and survival[J]. Blood, 2002, 100(5): 1611 – 1618

10 Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, *et al.* All – trans – retinoic acid in acute promyelocytic leukemia[J]. New Engl J Med, 1997, 337(15): 1021 – 1028

11 Purton LE, Bernstein ID, Collins SJ. All – trans retinoic acid delays the differentiation of primitive hematopoietic precursors (lin – c – kit + Sca – 1 +) while enhancing the terminal maturation of committed granulocyte/monocyte progenitors [J]. Blood, 1999, 94(2): 483 – 495

12 Purton LE, Bernstein ID, Collins SJ. All – trans retinoic acid enhances the long – term repopulating activity of cultured hematopoietic stem cells[J]. Blood, 2000, 95(2): 470 – 477

13 Purton LE, Dworkin S, Olsen GH, *et al.* RAR γ is critical for maintaining a balance between hematopoietic stem cell self – renewal and differentiation[J]. J Exp Med, 2006, 203(5): 1283 – 1293

14 Bug G, Gül H, Schwarz K, *et al.* Valproic acid stimulates proliferation and self – renewal of hematopoietic stem cells[J]. Cancer Res,

2005, 65(7): 2537 – 2541

15 Holmes T, O’Brien TA, Knight R, *et al.* Glycogen synthase kinase – 3 β inhibition preserves hematopoietic stem cell activity and inhibits leukemic cell growth[J]. Stem Cells, 2008, 26(5): 1288 – 1297

16 North TE, Goessling W, Walkley CR, *et al.* Prostaglandin E2 regulates vertebrate hematopoietic stem cell homeostasis [J]. Nature, 2007, 447(7147): 1007 – 1011

17 Hoggatt J, Singh P, Sampath J, *et al.* Prostaglandin E2 enhances hematopoietic stem cell homing, survival, and proliferation [J]. Blood, 2009, 113(22): 5444 – 5455

18 Nishino T, Miyaji K, Ishiwata N, *et al.* Ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells by a small – molecule agonist of c – MPL [J]. Exp Hematol, 2009, 37(11): 1364 – 1377

19 杨舒, 张静, 王思涵, 等. 小分子化合物 Me6TREN 促进小鼠骨髓中造血干/祖细胞的增殖 [J]. 生物技术通讯, 2015, 26(6): 759 – 762

20 Zhang J, Ren X, Shi W, *et al.* Small molecule Me6TREN mobilizes hematopoietic stem/progenitor cells by activating MMP – 9 expression and disrupting SDF – 1/CXCR4 axis [J]. Blood, 2014, 123(3): 428 – 441

21 Boitano AE, Wang J, Romeo R, *et al.* Aryl hydrocarbon receptor antagonists promote the expansion of human hematopoietic stem cells [J]. Science, 2010, 329(5997): 1345 – 1348

22 Fares I, Chagraoui J, Gareau Y, *et al.* Pyrimidoindole derivatives are agonists of human hematopoietic stem cell self – renewal[J]. Science, 2014, 345(6203): 1509 – 1512

(收稿日期: 2017 – 07 – 18)

(修回日期: 2017 – 08 – 15)

(上接第 3 页)

13 Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits[J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 77(2): 357 – 367

14 McNicol RS. A systematic review and meta – analysis of ketamine for the prevention of persistent post – surgical pain[J]. Acta Anaesthesiol, 2014, 58(10): 1199 – 1213

15 Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 11: CD003351

16 Bourgoin JA, Wereszczynski N. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil[J]. Crit Care Med, 2003, 31(3): 711 – 717

17 Bar – Joseph G, Guilburd Y, Tamir A, *et al.* Effectiveness of ketamine in decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension[J]. J Neurosurg Pediatr, 2009, 4(1): 40 – 46

18 Hertle JPD, J Woitzik JAH, Bullock R. Cooperative Study of Brain Injury Depolarizations COSBID. Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury[J]. Brain, 2012, 135(8): 2390 – 2398

19 Gaspard N, Foreman B, Judd LM, *et al.* Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective multicenter study[J]. Epilepsia, 2013, 54(8): 1498 – 1503

20 Berman RM, Capiello A, Anand A, *et al.* Antidepressant effects of ketamine in depressed patients [J]. Biol Psychiatr, 2000, 47(4): 351 – 354

21 McCloud TL, Caddy C, Jochim J, *et al.* Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in bipolar disorder in adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 9: CD011611

22 Aan hRM, Collins KA, Murrough JW, *et al.* Safety and efficacy of repeated – dose intravenous ketamine for treatment – resistant depression[J]. Biol Psychiatr, 2010, 67(2): 139 – 145

23 Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, *et al.* Antidepressant efficacy of ketamine in treatment – resistant major depression: a two – site randomized controlled trial [J]. Am J Psychiatr, 2013, 170(10): 1134 – 1142

(收稿日期: 2017 – 12 – 11)

(修回日期: 2017 – 12 – 13)