

右旋氯胺酮临床应用的研究进展

郑旭 顾小萍

南京大学附属南京鼓楼医院麻醉科 210008

通信作者:顾小萍,Email: xiaopinggu@nju.edu.cn

【摘要】 近年来右旋氯胺酮在欧美国家已广泛使用,而国内普遍使用的仍为消旋氯胺酮,右旋氯胺酮是氯胺酮的同分异构体,在药效、可控性、副作用等方面明显优于消旋氯胺酮。文章通过简介右旋氯胺酮的药理特性及作用机制,综述该药物的临床应用包括麻醉、疼痛治疗、疾病诊疗等,以及目前的相关研究进展,为右旋氯胺酮更加合理安全地应用于临床提供参考,同时也为未来研究者提供新的思路。

【关键词】 右旋氯胺酮; 麻醉; 疼痛; 抑郁症

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.07.014

Research advances in clinical application of S(+)-ketamine

Zheng Xu, Gu Xiaoping

Department of Anesthesiology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Gu Xiaoping, Email: xiaopinggu@nju.edu.cn

【Abstract】 S(+)-ketamine has been widely used in Europe and America in recent years, but racemic ketamine is still commonly used in our country. Compared with ketamine, S (+) -ketamine has a better action in anesthesia and analgesics, with remarkable improvement in adverse effects. This review briefly introduces the pharmacological properties and mechanism of S (+) -ketamine, and describes the agent's clinical application and recent research advances. It will provide a safer and more reasonable guidance in clinical anesthesia and give a new thought to researchers in the future.

【Key words】 S(+)-ketamine; Anesthesia; Pain; Depression

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.07.014

氯胺酮是一种苯环己哌啶的衍生物,具有镇痛、镇静等作用,但可能出现致幻、噩梦等不良反应,因此限制了其临床应用。右旋氯胺酮作为氯胺酮的光学异构体,研究表明它除有麻醉作用外,还可预防阿片类药物导致的痛觉过敏,可减少术后镇痛药的用量以及延长术后镇痛持续时间,同时对神经病理性疼痛等慢性疼痛和难治性抑郁症等精神疾病亦具有较好的治疗作用,更有研究提示该药具有潜在的神经保护作用。本文对右旋氯胺酮的相关研究进展进行综述,以期为临床应用提供参考。

1 右旋氯胺酮的作用机制及药理特性

右旋氯胺酮与左旋氯胺酮是对映异构体,两者共同组成的消旋体即为消旋氯胺酮,右旋氯胺酮的药理学特征与消旋氯胺酮相似。研究表明,右旋氯胺酮的作用位点包括 NMDA 受体、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体、阿片类受体、 γ -氨基丁酸

受体等^[1-2]。右旋氯胺酮对 NMDA 受体的直接阻断作用是引起麻醉、镇痛及遗忘作用的主要原因,而对阿片类受体的间接阻断作用是产生中枢抗伤害性感受的主要机制,不同的作用位点产生不同的效应,构成了右旋氯胺酮的作用机制。右旋氯胺酮对各类功能性受体的亲和力与二者不同,因此产生相同效应所需剂量亦不同。例如其与 NMDA 受体的亲和力是氯胺酮的 2 倍、左旋氯胺酮的 3~4 倍,达到相同麻醉效果其需要的剂量仅为消旋氯胺酮的一半;而药物的副作用往往与剂量有关,因此右旋氯胺酮的精神神经症状、循环系统等副作用更少。研究表明右旋氯胺酮的起效和作用时间与消旋氯胺酮相同,但其生物利用度高,达到指定血药浓度所需的总药量仅约为消旋体的 65%^[3]。此外,人体对于右旋氯胺酮的清除率较左旋氯胺酮和消旋氯胺酮更高,代谢更快。因此,右旋氯胺酮的高生物利用度和短清除半衰期增加了麻醉的可控性,使得患

者苏醒更快、更舒适^[4]。

2 右旋氯胺酮的临床应用

2.1 临床麻醉

近年来,右旋氯胺酮不仅用于全身麻醉的诱导及维持,也作为椎管内麻醉的辅助用药开始应用于临床^[5-6]。由于右旋氯胺酮与受体的亲和力更强、人体清除率更高,故其用于全身麻醉诱导及维持的特点包括剂量低、镇痛作用强、苏醒迅速,同时副作用少。右旋氯胺酮的静脉麻醉诱导剂量为 0.5~1 mg/kg,肌肉注射剂量为 2~4 mg/kg。Kharasch 等^[7]研究提示,右旋氯胺酮与舒芬太尼等合用可增强麻醉效果,减轻循环波动,减少术后精神紊乱的发生,同时镇痛、术中遗忘等效果确切,且麻醉恢复平稳。Hamp 等^[8]在一项随机、对照、双盲的临床研究中发现右旋氯胺酮的使用可以显著降低七氟烷的 MAC 值,并呈现剂量依赖性变化。氯胺酮因其镇静镇痛效果好、作用时间短及给药方便等优势,在小儿麻醉中应用十分普遍,而右旋氯胺酮较氯胺酮呼吸抑制更轻、分泌物更少,相对麻醉安全性更高,因此在临床中尤其是小儿术前用药、诊断性检查或有创性操作时更合适的选择。Haeseler 等^[9]研究提示,直肠给予右旋氯胺酮和咪达唑仑之后按需经静脉给予小剂量维持,可保留患儿的自主呼吸,并且可以达到良好的镇静效果,可以满足磁共振检查的要求。同样,Eich 等^[10]研究提示,在小儿磁共振检查的麻醉管理中,小剂量右旋氯胺酮联合丙泊酚与单独使用丙泊酚相比,不仅可以减少丙泊酚的用量,降低呼吸抑制的发生率,还可以促进苏醒,不增加副作用的发生。右旋氯胺酮作为椎管内麻醉的辅助用药使用亦有报道:Togal 等^[11]研究发现,在行前列腺切除的老年患者中,联合使用小剂量右旋氯胺酮与布比卡因组,麻醉起效时间明显短于单纯使用布比卡因组,且运动神经的阻滞时间更短。Unlugenc 等^[12]研究提示,在剖宫产手术中,与单纯使用布比卡因相比,椎管内联合使用布比卡因与小剂量右旋氯胺酮,可明显缩短药物起效时间,增强麻醉效果,但不能延长总的麻醉时间。此两项研究提示,小剂量右旋氯胺酮作为椎管内麻醉用药的辅助药物时,具有很大的优势:缩短起效时间,同时确保麻醉效果,不影响甚至可以缩短运动阻滞的时间,一定程度上促进了椎管内麻醉患者的恢复。

2.2 疼痛治疗

2.2.1 围手术期疼痛

近来越来越多的研究提示围手术期使用小剂量右旋氯胺酮可显著减轻术后疼痛,延长镇痛时间,减少阿片类药物的需求量,其中给药的途径包括静脉、椎管内(硬膜外或骶管)、关节腔内给药等。Silva 等^[13]研究发现在子宫切除术中,切皮前硬膜外给予 25 mg 右旋氯胺酮可以减轻术后 12 h 的术后痛;Mendola 等^[14]通过一项随机双盲研究以评估右旋氯胺酮在预防长达 6 个月的开胸术后疼痛综合征中所起到的作用以及当加入到硬膜外镇痛时右旋氯胺酮的临床效应。选取 66 例全身麻醉开胸手术患者,均置入硬膜外导管,使用左布比卡因和舒芬太尼镇痛,其中 33 例持续静脉泵注右旋氯胺酮 60 h 作为实验组,应用 Numerical Rating Scale(NRS)评估疼痛评分,维持所有患者 NRS \leq 3 分,并在术后 1、3、6 个月评估 Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)评分;结果发现,只有在术后 1 个月,实验组较对照组的 NPSI 评分较低,因此在术后短期内右旋氯胺酮可以维持开胸术后患者的 NRS 评分低于 3 分。Suppa 等^[15]选取剖宫产手术的患者为研究对象,在产后 10 min 肌肉注射右旋氯胺酮 0.5 mg/kg,持续静脉给予右旋氯胺酮 $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的剂量共计 12 h,发现预防性给予右旋氯胺酮剂量是安全的,右旋氯胺酮具有剖宫产后抗痛觉过敏的作用。同样在一项 13 例健康志愿者的随机、双盲、对照试验中,研究者发现静脉给予小剂量右旋氯胺酮能显著预防瑞芬太尼诱导的痛觉过敏^[16]。Sator-Katzenschlager 等^[17]发现持续性椎管内给予右旋氯胺酮可以有效改善重度颈椎腰椎骨关节炎患者的吗啡耐受。亦有研究者发现腹腔镜下胆囊切除术中持续静脉泵注小剂量右旋氯胺酮可以提供良好的术后镇痛,减少吗啡的需求量^[18]。

2.2.2 慢性疼痛

右旋氯胺酮可用于治疗慢性疼痛,包括癌性疼痛、神经病理性疼痛、复杂区域疼痛综合征等。NMDA 受体激活介导的中枢敏化是慢性疼痛的重要发病机制,右旋氯胺酮可能通过阻滞 NMDA 受体在慢性疼痛中发挥一定的治疗作用。Vranken 等^[19]发现连续鞘内给予氯胺酮,与吗啡、布比卡因和可乐定联合使用,可以显著缓解难治性神经性癌症患者的疼痛,然而,死后尸检观察到脊髓和神经根有严重的组织学异常,包括神经细胞皱缩、小胶质细

胞上调以及神经胶质增生等。因此,作者基于该项研究结果,建议在右旋氯胺酮毒理机制尚未明确之前并不推荐椎管内途径使用。该作者又研究利用药物离子渗透导入技术治疗顽固性中枢性疼痛,选取 33 例患者,每日给予右旋氯胺酮 50 mg、75 mg,1 周后通过视觉模拟评分测量疼痛强度,疼痛残疾指数和 EuroQol-5Degree(EQ-5D)评估健康状况,同时使用 Medical Outcomes Short-form Health Survey questionnaire 36(SF36)评价患者的生活质量。通过分析发现,两组疼痛评分差异无统计学意义,但给予 50 mg 右旋氯胺酮组并未改善患者的健康状况或生活质量,而 75 mg 剂量组的患者生活质量及健康状态均显著改善^[20]。Bouwense 等^[21]的一项随机对照双盲试验结果提示,静脉内持续输注右旋氯胺酮 3 h,可明显提高慢性胰腺炎疼痛患者的痛阈。

综合以上研究结果,右旋氯胺酮在疼痛治疗方面,尤其是在慢性疼痛治疗中的应用,目前神经毒理机制尚未明确,亦缺乏大规模的随机对照研究,仍需进一步探讨。

2.3 疾病诊疗

在疾病诊疗方面,主要是精神类疾病,近年来有关氯胺酮越来越多的研究表明氯胺酮具有快速有效的抗抑郁作用,尤其对难治性抑郁、双向情感障碍及伴有自杀观念的抑郁患者具有显著疗效。但因其精神样不良反应等限制了应用。Canuso 等^[22]在一项双盲、随机、多中心对照研究中发现,右旋氯胺酮组患者的自杀观念得到更明显的改善,同时蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表评分也得到改善。同样, Singh 等^[23]研究也表明右旋氯胺酮均可快速有效缓解患者的抑郁症状,治疗过程中患者仅出现短暂的头痛恶心等轻微不良反应。Daly 等^[24]进行了一项关于右旋氯胺酮鼻内制剂治疗难治性抑郁的临床 II 期、双盲随机对照试验,研究表明,不同剂量的右旋氯胺酮均可改善患者的 MADRS 评分。据报道,右旋氯胺酮鼻内制剂目前已被美国食品药品监督管理局授予治疗药物难治性抑郁症及治疗伴有紧迫自杀风险的重度抑郁症突破性疗法资格。此外, Bartova 等^[25]在一篇病例报道中提出,通常右旋氯胺酮的推荐抗抑郁剂量是 0.5 mg/kg,而在他的临床实践中,给 1 例精神分裂症患者使用更低剂量(0.3 mg/kg),患者的抑郁症状得到了彻底缓解,因此该作者鼓励研究者及临床医师探索右旋氯胺酮的临床使用,包括用药的剂量及给药途径等。

2.4 其他

Welters 等^[26]研究表明,体外循环心肺转流下行冠状动脉旁路移植术的患者,使用右旋氯胺酮+丙泊酚+咪达唑仑诱导,可达到与舒芬太尼+丙泊酚+咪达唑仑相似的麻醉效果且能够抑制促炎因子 IL-6 和 IL-8。该研究提示右旋氯胺酮可能具有抗炎作用。Hertle 等^[27]对 115 例颅脑损伤患者的资料进行回顾性研究发现,右旋氯胺酮作为镇静镇痛药物可以显著减轻脑损伤。Niesters 等^[28]使用功能性磁共振成像技术,选取 12 名男性志愿者,接受 2 h 的右旋氯胺酮静脉输注,其中第 1 小时 20 mg/70 kg,第 2 小时 40 mg/70 kg,分别在给药前、给药过程中以及给药后,评估测量静息状态的脑连接,发现与内侧视觉网络相比,右旋氯胺酮更增加了小脑和视觉皮质中的连接性,而在听觉和体感网络中观察到,与负责疼痛感知和疼痛情感处理的区域(包括杏仁核、岛叶和前扣带皮质)相关的连接性降低。对与氯胺酮的镇痛作用和精神样变化以及副作用的药效学特征相关区域均观察到连接性变化,此外,疼痛和氯胺酮改变了内源性疼痛调节相关区域的大脑连接性。该研究揭示了右旋氯胺酮对中枢神经系统尤其是大脑连接性的影响。

综上所述,右旋氯胺酮可用于麻醉诱导与维持,尤其适用于小儿麻醉,能够有效减轻术后疼痛,减少术后镇痛药的需求量,可延长镇痛时间,减轻阿片类药物耐受,预防痛觉过敏,能够有效缓解重度抑郁及难治性抑郁的症状。因此,右旋氯胺酮在临床麻醉、疼痛治疗、抑郁症等精神病治疗方面有着良好的应用前景,是一种较为安全可靠的药物。然而目前有关右旋氯胺酮的研究涉及范围广,潜在作用多,但缺乏确切的临床证据,仍需进一步大规模试验证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Trimmel H, Helbok R, Staudinger T, et al. Correction to: S (+)-ketamine: Current trends in emergency and intensive caremedicine [J/OL]. Wien Klin Wochenschr, 2018, 130 (17-18): 557. DOI:10.1007/s00508-018-1354-8.
- [2] Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind [J/OL]. Front Hum Neurosci, 2016, 10: 612. DOI:10.3389/fnhum.2016.00612.
- [3] Ihmsen H, Geisslinger G, Schüttler J. Stereoselective pharmacokinetics of ketamine: R(-)-ketamine inhibits the elimination of S(+)-

- ketamine [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 70 (5): 431-438. DOI: 10.1067/mcp.2001.1.119722.
- [4] 张广芬, 杨建军. 右旋氯胺酮临床应用进展 [J/OL]. 中国药房 (科普版), 2018, (3)[2019-03-01]. <http://e.china-pharmacy.com/201803/HtmlPage52.html>.
- [5] 董成燕, 马加海, 李志, 等. 右旋氯胺酮在成年人临床麻醉中的应用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2016, 37(2): 149-152. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2016.02.012.
- [6] 刘丝濛, 岳云. 右氯胺酮的药理学特点和临床应用 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2016, 37 (1): 62-71. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2016.01.015.
- [7] Kharasch ED, Labroo R. Metabolism of ketamine stereoisomers by human liver microsomes [J]. *Anesthesiology*, 1992, 77 (6): 1201-1207.
- [8] Hamp T, Baron-Stefaniak J, Krammel M, et al. Effect of intravenous S-ketamine on the MAC of sevoflurane: a randomised, placebo-controlled, double-blinded clinical trial[J]. *Br J Anaesth*, 2018, 121(6): 1242-1248. DOI:10.1016/j.bja.2018.08.023.
- [9] Haeseler G, Zuzan O, Köhn G, et al. Anaesthesia with midazolam and S-(+)-ketamine in spontaneously breathing paediatric patients during magnetic resonance imaging [J]. *Paediatr Anaesth*, 2000, 10(5): 513-519. DOI:10.1046/j.1460-9592.2000.00569.x.
- [10] Eich C, Verhagen-henning S, Roessler M, et al. Low-dose S-ketamine added to propofol anesthesia for magnetic resonance imaging in children is safe and ensures faster recovery -a prospective evaluation [J]. *Paediatr Anaesth*, 2011, 21 (2): 176-178. DOI:10.1111/j.1460-9592.2010.03489.x.
- [11] Togonal T, Demirebilek S, Koroglu A, et al. Effects of S(+)-ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia for prostate surgery in elderly patients [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2004, 21(3): 193-197. DOI:10.1017/s0265021504003059.
- [12] Unlugenc H, Ozalevli M, Gunes Y, et al. A double-blind comparison of intrathecal S(+)-ketamine and fentanyl combined with bupivacaine 0.5% for caesarean delivery [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2006, 23(12): 1018-1024. DOI:10.1017/S0265021506000950.
- [13] Silva EP, Sakata RK, Garcia JB, et al. Evaluation of preemptive effect of epidural S (+)-ketamine for hysterectomy: plasmatic concentrations of interleukins [J]. *Rev Bras Anesthesiol*, 2012, 62 (1): 3-9. DOI:10.1016/S0034-7094(12)70097-1.
- [14] Mendola C, Cammarota G, Netto R, et al. S (+)-ketamine for control of perioperative pain and prevention of post thoracotomy pain syndrome: a randomized, double-blind study [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2012, 78(7): 757-766.
- [15] Suppa E, Valente A, Catarci S, et al. A study of low-dose S-ketamine infusion as "preventive" pain treatment for cesarean section with spinal anesthesia: benefits and side effects [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2012, 78(7): 774-781.
- [16] Koppert W, Sittl R, Scheuber K, et al. Differential modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans [J]. *Anesthesiology*, 2003, 99(1): 152-159. DOI:10.1097/00000542-200307000-00025.
- [17] Sator-Katzenschlager S, Deusch E, Maier P, et al. The long-term antinociceptive effect of intrathecal S (+)-ketamine in a patient with established morphine tolerance [J]. *Anesth Analg*, 2001, 93 (4): 1032-1034.
- [18] Miziara LE, Simoni RF, Esteves LO, et al. Efficacy of continuous S(+)-ketamine infusion for postoperative pain control: A randomized placebo-controlled trial [J/OL]. *Anesthesiol Res Pract*, 2016, 2016: 6918327. DOI:10.1155/2016/6918327.
- [19] Vranken JH, Troost D, Wegener JT, et al. Neuropathological findings after continuous intrathecal administration of S (+)-ketamine for the management of neuropathic cancer pain [J]. *Pain*, 2005, 117(1): 231-235. DOI:10.1016/j.pain.2005.06.014.
- [20] Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, et al. Iontophoretic administration of S (+)-ketamine in patients with intractable central pain: a placebo-controlled trial [J]. *Pain*, 2005, 118(1-2): 224-231. DOI:10.1016/j.pain.2005.08.020.
- [21] Bouwense SA, Buscher HC, Van Goor H, et al. S-ketamine modulates hyperalgesia in patients with chronic pancreatitis pain [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2011, 36(3) : 303-307. DOI:10.1097/AAP.0b013e3182177022.
- [22] Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175 (7): 620-630. DOI:10.1176/appi.ajp.2018.17060720.
- [23] Singh JB, Fedgchin M, Daly E, et al. Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: A double-blind, double-randomization, placebo-controlled study [J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 80(6):424-431. DOI:10.1016/j.biopsych.2015.10.018.
- [24] Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75 (2): 139-148. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2017.3739.
- [25] Bartova L, Papageorgiou K, Milenkovic I, et al. Rapid antidepressant effect of S-ketamine in schizophrenia [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, 28 (8): 980-982. DOI:10.1016/j.euroneuro.2018.05.007.
- [26] Welters ID, Feurer MK, Preiss V, et al. Continuous S-(+)-ketamine administration during elective coronary artery bypass graft surgery attenuates pro-inflammatory cytokine response during and after cardiopulmonary bypass [J]. *Br J Anaesth*, 2011, 106(2): 172-179. DOI:10.1093/bja/aeq341.
- [27] Hertle DN, Dreier JP, Woitzik J, et al. Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury [J]. *Brain*, 2012, 135(Pt8): 2390-2398. DOI:10.1093/brain/aws152.
- [28] Niesters M, Khalili-Mahani N, Martini C, et al. Effect of sub-anesthetic ketamine on intrinsic functional brain connectivity: a placebo-controlled functional magnetic resonance imaging study in healthy male volunteers [J]. *Anesthesiology*, 2012, 117(4): 868-877. DOI:10.1097/ALN.0b013e31826a0db3.

(本文编辑:孙立杰)