

· 临床研究 ·

## 艾司氯胺酮复合不同剂量丙泊酚在无痛人流术中的应用分析

杨航, 陆方舟, 袁鹏, 朱伟\*

南京医科大学第一附属医院麻醉与围术期医学科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:探讨艾司氯胺酮复合不同剂量丙泊酚用于无痛人流术的有效剂量和安全性。方法:88例拟行无痛人流术的18~40周岁年轻女性患者,按随机数字表法分为丙泊酚I、II、III组,使用丙泊酚的剂量分别为1.5、2.0、2.5 mg/kg,每组再根据Dixon序贯法依次给予不同剂量艾司氯胺酮。统计并测算半数有效量(median effective dose, ED<sub>50</sub>),即50%患者对手术刺激产生体动反应时所需的艾司氯胺酮剂量,麻醉中连续监测患者心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)和脉搏氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>),以及麻醉、苏醒时间和围术期不良反应等资料。结果:①3组艾司氯胺酮的ED<sub>50</sub>依次减少,分别为0.320、0.244、0.167 mg/kg,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );②丙泊酚III组手术开始时(T<sub>1</sub>)的HR较麻醉前(T<sub>0</sub>)明显下降( $P < 0.05$ ),其余两组则无明显差异;丙泊酚II组和III组T<sub>1</sub>的MAP较T<sub>0</sub>明显下降( $P < 0.05$ ),丙泊酚III组T<sub>1</sub>的MAP显著低于I组( $P < 0.05$ );③各组有效病例恢复室滞留时间组间存在明显差异( $P < 0.05$ );④丙泊酚III组低血压、呼吸抑制发生率明显高于其余两组( $P < 0.05$ ),丙泊酚I组术中呛咳、苏醒后头痛的发生率显著高于其余两组( $P < 0.05$ )。结论:在无痛人流产术中2.0 mg/kg丙泊酚复合艾司氯胺酮的麻醉方案综合效果最适宜,其中艾司氯胺酮的ED<sub>50</sub>、ED<sub>95</sub>分别为0.214、0.334 mg/kg。

**[关键词]** 艾司氯胺酮;丙泊酚;ED<sub>50</sub>;引产;不良反应

**[中图分类号]** R614.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2023)10-1407-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20231012

随着近年来经济文化的发展及生育政策的放宽,生育年龄妇女接受无痛人流手术的意愿也一并提高<sup>[1]</sup>。目前临床上最常使用丙泊酚复合阿片类药物完成此类手术麻醉,丙泊酚具有起效快、维持效果平稳、代谢快等优点,但其最常见的不良反应为全身血管阻力降低所导致的低血压,而阿片类药物则会引起呼吸抑制,二者联用可能会降低门诊麻醉的安全性<sup>[2]</sup>。氯胺酮为一种N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid, NMDAR)拮抗剂,是两种对映体的外消旋混合物,包括S(+)-氯胺酮和R(-)-氯胺酮,具有镇痛、抗炎和抗抑郁作用<sup>[3]</sup>。尽管氯胺酮也存在头痛、分泌物增多、拟精神症状等不良反应,但有证据表明,丙泊酚与氯胺酮联合使用,可能会抵消氯胺酮引起的不良反应<sup>[4]</sup>。Wang等<sup>[5]</sup>研究发现,艾司氯胺酮继承了氯胺酮呼吸抑制轻微及拟交感神经作用等特性,且安全性更高,因此在门诊短小手术麻醉中具有较好的应用前景。

目前国内外关于艾司氯胺酮复合丙泊酚在门诊手术中应用的剂量和不良反应的研究越来越多<sup>[6-8]</sup>,这些研究证明了丙泊酚与艾司氯胺酮合用的优越性,但两种药物在无痛人流手术中的研究尚且较少。因此,本研究对艾司氯胺酮复合不同剂量丙泊酚在无痛人流产术中的半数有效剂量、有效性和安全性进行探讨。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

经南京医科大学第一附属医院伦理委员会及中国临床试验注册中心批准(伦理号:22-SR-191),纳入2022年3—7月于南京医科大学第一附属医院妇幼分院计生中心行门诊无痛人流手术的88例女性患者的临床资料,年龄范围为18~40岁,美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为I~II级,体重指数为18~25 kg/m<sup>2</sup>。有下列情况之一者不得纳入:已知肝肾功能不全或高血压、糖尿病等心脑血管疾病病史者;对艾司氯胺酮、丙泊酚等麻醉药物过敏者;酒精、药物滥用史以

**[基金项目]** 国家自然科学基金(82271254)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhuweijsp@163.com

及来自高原地区的患者。将纳入患者按1.5、2.0、2.5 mg/kg丙泊酚给药剂量随机分为丙泊酚Ⅰ组、丙泊酚Ⅱ组、丙泊酚Ⅲ组,由计算机生成的随机序列来为每个患者按入组顺序分配编号,实施麻醉的医师、患者及其陪护、妇产科医生和护士对分组未知。仅研究设计者和药物配制者知晓分组,此外由1名麻醉护士复核药物剂量。

## 1.2 方法

### 1.2.1 麻醉方案

患者术前8 h禁食,2 h禁水,术前1 h口服米索前列醇片3片(200 μg/片),进入手术室后,患者接受心电图、心率(heart rate, HR)、脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>)和无创血压监测。麻醉开始后每隔1 min测量HR和平均动脉压(mean arterial pressure, MAP),持续给予鼻导管吸氧4 L/min,在左前臂或右前臂插入20号静脉导管,给予0.9%氯化钠溶液250 mL静脉滴注,患者信息及编号均向参与麻醉者及术者保密,手术完毕后,若患者的门诊Alderate评分≥9分,且术后未发现明显阴道流血、漏吸、漏刮、吸宫不全等并发症,即可离开内镜中心。各组均缓慢静脉注射丙泊酚(北京费森尤斯卡比医药有限公司,产品批号:16RB3716),于1 min注射完毕。注射丙泊酚后注射序贯法对应剂量的艾司氯胺酮(江苏恒瑞医药,产品批号:220616BL),起始剂量为0.200 mg/kg,序贯比为1.2,具体剂量为(0.139 mg/kg、0.167 mg/kg、0.200 mg/kg等)30~60 s内注射完毕。患者改良警觉镇静评分(modified observer's assessment of alert/sedation, MOAA/S)≤2分时手术开始(0分,挤压斜方肌无反应;1分,挤压斜方肌有反应;2分,对轻度刺激或摇晃有反应;3分,对反复大声地呼名有应答反应;4分,对正常音调呼名的应答反应迟钝;5分,完全清醒)。检查过程中若患者出现SpO<sub>2</sub><92%,麻醉医师予以手动托下颌或者面罩加压通气改善氧合;收缩压下降超过基础值30%给予麻黄碱10 mg;HR≤50次/min给予阿托品0.5 mg。若麻醉苏醒期出现中度以上疼痛[数字疼痛评分量表(NRS)≥4],则使用氟比洛芬酯(北京泰德制药股份有限公司,产品批号:3E112R)50 mg注射,若出现严重呕吐,则静脉注射昂丹司琼(齐鲁制药有限公司,产品批号:2J0151C66)8 mg。若患者出现体动(呛咳、吞咽、皱眉及任何肢体活动),则每次追加丙泊酚0.5 mg/kg。

### 1.2.2 观察指标

收集人群基线指标,观察并记录:麻醉是否有

效、麻醉时间、手术时间(置入窥阴器至手术结束)、睁眼时间(从手术结束至患者主动睁眼)、定向力恢复时间(睁眼至定向力恢复)、恢复室滞留时间(入恢复室至离开计生中心)、妇产科医师以及患者满意度。记录麻醉前(T<sub>0</sub>)、手术开始时(T<sub>1</sub>)、宫颈扩张器置入时(T<sub>2</sub>)、手术结束时(T<sub>3</sub>)、患者睁眼时(T<sub>4</sub>)共5个时点患者的HR、SpO<sub>2</sub>、MAP。研究期间记录心肺并发症及其他围手术期不良事件,包括呼吸抑制(SpO<sub>2</sub><92%超过10 s)、低血压(MAP较基线下降20%)、心动过缓(HR较基线下降20%)、喉痉挛、恶心、呕吐、返流、头痛、头晕、视觉障碍(复视等)、梦境、幻觉谵妄等精神症状等。

### 1.2.3 序贯法计算样本量

采用Dixon改良序贯法,根据预实验确定起始剂量和间隔剂量,在每个剂量组中,第1个患者给予起始剂量的药物,根据失败/成功的记录,下一个患者的用药剂量将随着间隔剂量的增加/减少,直至出现第10个交叉后停止序贯,此时各组的样本量即为最终样本量。有效定义为8 min内患者无任何体动反应,反之则无效。

## 1.3 统计学方法

使用SPSS 27.0统计软件进行数据分析。选择SPSS软件中的Probit回归法拟合模型,计量资料采用Shapiro-Wilk检验分析数据的正态分布情况,连续变量用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,连续正态分布数据采用单因素方差分析,组间比较检验采用Bonferroni法。多组非正态分布数据使用中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,并采用Kruskal-Wallis秩和检验分析差异。计数资料采用Fisher精确概率法进行分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的基线资料

共入组88例患者,均顺利完成手术,其中丙泊酚Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ组分别为30、30、28例,各组患者的人口统计资料差异无统计学意义(表1)。

### 2.2 艾司氯胺酮的有效剂量

3组患者的剂量反应效果用折线图表示(图1)。半数有效量(median effective dose, ED<sub>50</sub>),即50%患者对手术刺激体动反应时所需的艾司氯胺酮剂量,随丙泊酚剂量的增加而逐渐减少,分别为0.320(95% CI: 0.281~0.364) mg/kg、0.214(95% CI: 0.195~0.236) mg/kg、0.167(95% CI: 0.078~0.320) mg/kg; Probit回归法拟合得出3组的ED<sub>50</sub>与Dixon序贯法结

表1 患者人口统计学指标

指标	丙泊酚 I 组(n=30)	丙泊酚 II 组(n=30)	丙泊酚 III 组(n=28)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	31 ± 4	31 ± 5	28 ± 4	0.082
体重指数(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	21 ± 2	21 ± 2	22 ± 3	0.801
怀孕时间(d, $\bar{x} \pm s$ )	49 ± 4	49 ± 4	50 ± 5	0.503
睡眠节律(清晨/中间/夜晚, n)	3/22/3	3/22/5	2/23/5	0.945

采用清晨-夜晚型自测问卷评估所有患者的睡眠节律。

果相差无几,分别为0.326(95%CI:0.276~0.391)mg/kg、0.244 (95% CI: 0.207~0.291) mg/kg、0.167 (95% CI: 0.140~0.199) mg/kg; ED<sub>95</sub> 分别为 0.477 (95% CI: 0.377~0.746)mg/kg、0.334(95%CI:0.282~0.557)mg/kg、0.228(95%CI:0.193~0.375)mg/kg(表2)。

### 2.3 患者的术中指标比较

3组麻醉手术时间组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),各组有效病例恢复室滞留时间组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而睁眼时间和定向力恢复时间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),此外丙泊酚 I 组术者满意度明显低于其他两组( $P < 0.05$ ),而3组患者满意度差异无统计学意义(表3)。如图2所示,各组HR都是相对稳定的,与T<sub>0</sub>相比,丙泊酚 III 组 T<sub>1</sub>的

HR明显下降( $P < 0.05$ ),而T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>则无明显变化。同样,丙泊酚 II、III组T<sub>1</sub>的MAP较T<sub>0</sub>明显下降( $P < 0.05$ ),T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>则略有回升。丙泊酚 III 组 T<sub>1</sub>的MAP较 I 组明显下降( $P < 0.05$ ,图2)。

### 2.4 不良反应资料

手术过程中,丙泊酚 III 组低血压发生率约为39%, I 组为10%;丙泊酚 III 组呼吸抑制发生率约为25%, 1.5 mg/kg 组为0%;丙泊酚 I 组术中呛咳发生率约为23%, 2.5 mg/kg 组为0;丙泊酚 I 组苏醒后头痛的发生率为23.33%,其他两组为0%,以上各不良事件组间差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。其余不良事件未见明显差异,所有不良事件均为自限性(表4)。

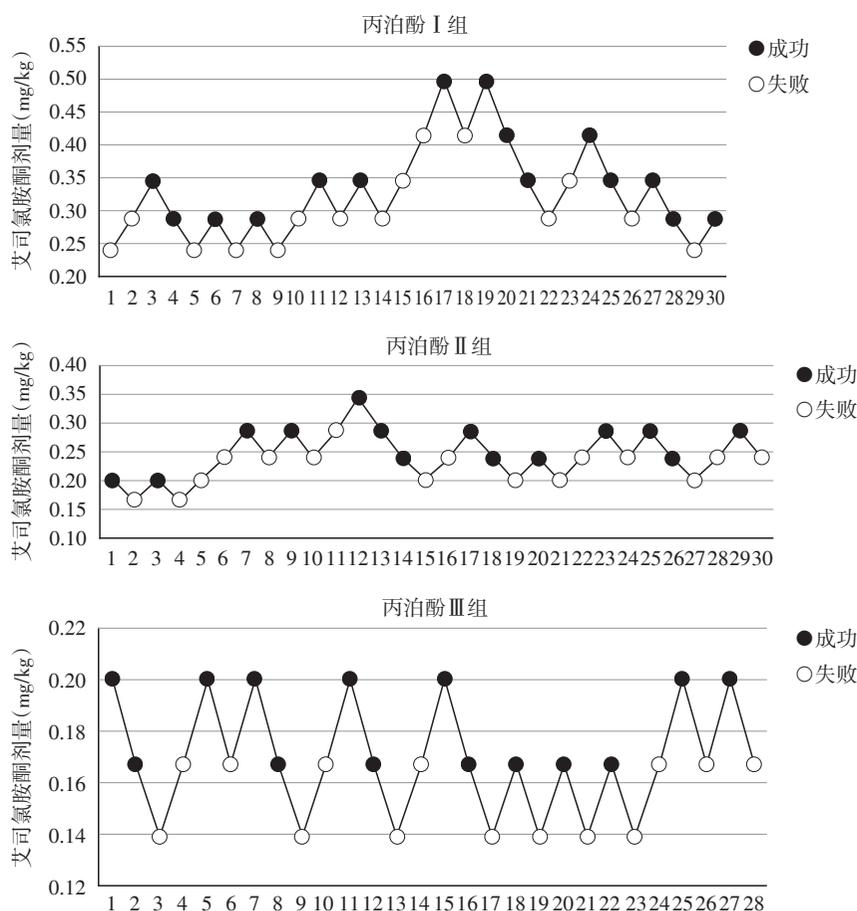


图1 Dixon序贯法表示的3组患者麻醉情况

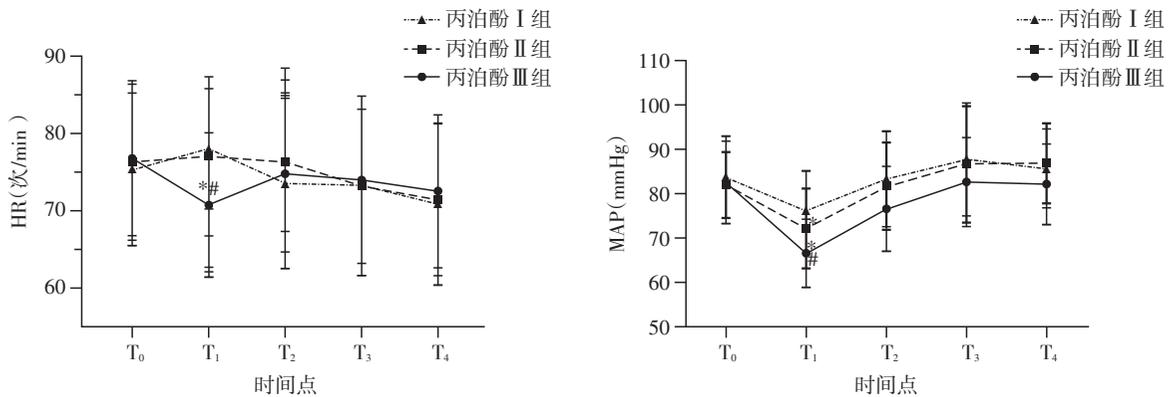
表2 Dixon序贯法和Probit回归法计算3组艾司氯胺酮的ED<sub>50</sub>和ED<sub>95</sub>及其95%可信区间 (mg/kg)

组别	Dixon序贯法 ED <sub>50</sub> (95%CI)	Probit回归法 ED <sub>50</sub> (95%CI)	Probit回归法 ED <sub>95</sub> (95%CI)	P值
丙泊酚 I 组(n=30)	0.320(0.281~0.364)	0.326(0.276~0.391)	0.477(0.377~0.746)	< 0.01
丙泊酚 II 组(n=30)	0.214( 0.195~0.236)	0.244(0.207~0.291)	0.334( 0.282~0.557)	< 0.01
丙泊酚 III 组(n=28)	0.167(0.078~0.320)	0.167(0.140~0.199)	0.228(0.193~0.375)	< 0.01

ED<sub>50</sub>:50%患者有效剂量;ED<sub>95</sub>:95%人群有效剂量。

表3 手术流程指标

指标	丙泊酚 I 组(n=30)	丙泊酚 II 组(n=30)	丙泊酚 III 组(n=28)	P值
麻醉时间[s, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	631.5(565, 712)	633.5(524, 675)	651(577, 720)	0.383
手术时间[s, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	525(470, 569)	561(475, 626)	506(403, 514)	0.161
有效病例睁眼时间[s, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	35(20, 104)	46.5(30, 82)	69(35, 74)	0.152
有效病例定向力恢复时间[s, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	118(26, 100)	95(36, 91)	153(76, 135)	0.060
有效病例恢复室时间[ min, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	48(42, 52)	36(32, 39)	42(39, 46)	0.002
手术医师满意度(非常/相当/一般, n)	15/7/8	22/6/2	26/2/0	0.003
患者满意度(非常/相当/一般, n)	25/2/3	28/2/0	26/2/0	0.285



与基线(T<sub>0</sub>)相比, \*P < 0.05; 与丙泊酚 I 组相比, #P < 0.05。

图2 3组患者在不同时间点的HR和MAP变化

表4 不良事件发生率 [n(%)]

不良事件	丙泊酚 I 组 (n=30)	丙泊酚 II 组 (n=30)	丙泊酚 III 组 (n=28)	P值
<b>麻醉后</b>				
低血压	3(10.00)	6(20.00)	11(39.27)	0.026
呼吸抑制	0(0)	1(3.33)	7(25.00)	0.001
呛咳	7(23.33)	3(10.00)	0(0)	0.015
<b>术后</b>				
头痛	7(23.33)	0(0)	0(0)	0.009
眩晕	6(6.67)	2(6.67)	2(7.14)	0.280
呕吐	1(3.33)	1(3.33)	1(3.57)	1.000
复视	1(3.33)	0(0)	0(0)	1.000
梦境	6(20.00)	1(3.33)	1(3.57)	0.073
精神症状	3(10.00)	5(16.67)	4(14.29)	0.801

低血压定义为MAP较基线下降20%以上。呼吸抑制定义为氧饱和度低于92%,持续>10 s。精神症状被定义为异常活动,包括情绪丧失、非理性行为、情感障碍等。

### 3 讨论

人工流产术是目前临床常用的终止妊娠的方法,但手术疼痛不适会给患者带来较重的生理心理负担<sup>[9]</sup>。因此在人工流产术中引入无痛技术具有重要意义。目前临床上最常用的方法是丙泊酚单药或复合小剂量阿片类镇痛药物静脉全身麻醉,尽管麻醉效果良好,但阿片类药物对呼吸及循环系统的抑制作用较为明显。艾司氯胺酮可减少丙泊酚用量和注射痛<sup>[10]</sup>、拟交感作用以及几乎无呼吸抑制等优点恰可解决上述临床问题。

氯胺酮是通过与NMDAR通道孔内的苯环利定(phencyclidine, PCP)位点结合,从而非竞争性地阻断受体,达到镇痛镇静及抗抑郁等效果。艾司氯胺酮是由氯胺酮手性拆分制备而成的异构体<sup>[11]</sup>,其药效力约为氯胺酮的2倍,且半衰期更短<sup>[12]</sup>,因此适合

门诊短小手术麻醉,但因其同时存在较为明显的拟精神不良反应<sup>[13]</sup>,且个体差异较大,需联合静脉镇静药物使用。丙泊酚是静脉全麻的最常用的药物,它与突触后 $\gamma$ -氨基丁酸A( $\gamma$ -aminobutyric acid A, GABA<sub>A</sub>)受体的 $\beta$ -亚基结合,引起向内的氯离子电流使突触后膜超极化,使抑制性神经元去极化来发挥镇静作用<sup>[14]</sup>。丙泊酚主要经肝肾代谢,其平均代谢率为2.2 L/min,且代谢产物并无镇静催眠效果<sup>[15]</sup>,单次给药后患者苏醒迅速,麻醉可控性良好。丙泊酚最常见不良反应是低血压及呼吸抑制,而与艾司氯胺酮合用恰能相辅相成、优劣互补,用于门诊短小手术安全可靠。近年来多项研究表明丙泊酚和艾司氯胺酮联合使用可以通过协同作用减少丙泊酚剂量并保持镇静效果,同时最大限度地减少心血管不良反应<sup>[16-18]</sup>。

研究使用改良Dixon序贯法测算ED<sub>50</sub>和ED<sub>95</sub>,其高效、所需样本量小等优点对多组实验较为方便。Görges等<sup>[19]</sup>研究指出剂量交替产生10个交叉后停止更有利于实验结果的准确性。证据表明,多次丙泊酚给药可能增加门诊麻醉风险,延长患者麻醉时间<sup>[15]</sup>,综合预实验结果以及咨询经验丰富的手术医师后,采用手术开始后8 min无体动反应作为判定标准,测算能够安全有效完成手术的单次药物剂量,旨在提供更为精准的参考方案。相关文献结果<sup>[20]</sup>与本研究存在些许差异,可能是由于判定标准不同。此外,近年多项研究发现昼夜节律对丙泊酚和艾司氯胺酮的有效剂量可能存在影响<sup>[21-22]</sup>,因此本研究采用睡眠觉醒评分(MEQ)对3组患者进行评估,以期尽量减少选择偏倚。

本研究发现丙泊酚联合艾司氯胺酮用于无痛人流术时,艾司氯胺酮剂量随着丙泊酚剂量增加而减少,这与Jalili等<sup>[16]</sup>的结论一致。但丙泊酚I组较其他两组恢复室滞留时间延长,且呛咳及头痛较其他两组发生率高,而丙泊酚III组较其他两组诱导后呼吸抑制发生率高,且MAP和HR更低。故而推测2.0 mg/kg丙泊酚与艾司氯胺酮合用于无痛人流术综合效果更佳。值得一提的是,丙泊酚I组术者满意度较低,这可能是由于氯胺酮通过激动 $\beta_2$ 受体及信号通路三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP<sub>3</sub>)/Ca<sup>2+</sup>和蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)/二酯酰甘油(diacylglycerol, DAG)舒张子宫平滑肌,而使术中出血量增加<sup>[23]</sup>,但目前并无相关原始研究支持。此外,3组患者术后精神症状发生率并无差异,这和氯胺酮剂量相关的拟精神症状不一致<sup>[24]</sup>,可能为艾司

氯胺酮剂量较小而导致症状相对轻微,同时丙泊酚因激活皮层GABA<sub>A</sub>受体产生的欣快感等表现也被纳入了分析<sup>[25]</sup>。

因受制于研究类型和样本量等因素,本研究部分次要结果尚待更多的随机对照实验进行对比和验证。研究入组的麻醉无效病例需加用丙泊酚以完成手术,因此无效病例的术后时间资料无法纳入分析。此外本研究因设计受限而未对艾司氯胺酮的术后镇痛效果进行探究,此剂量艾司氯胺酮能否缓解无痛人流术后疼痛仍需后续研究进一步探讨。

综上所述,艾司氯胺酮复合不同剂量丙泊酚用于无痛人流术的ED<sub>50</sub>分别为0.320(95%CI:0.281~0.364) mg/kg、0.214(95%CI:0.195~0.236) mg/kg、0.167(95%CI:0.078~0.320) mg/kg。2.0 mg/kg丙泊酚复合艾司氯胺酮的方案效果更适宜,可以在临床应用中作为参考。

#### [参考文献]

- [1] 顾向应,车焱.人工流产和避孕大数据对生育政策放宽后我国计划生育工作的启示[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(1):46-51
- [2] LI Y, FENG L, ZHANG X Y, et al. Intraoperative vitamin C reduces the dosage of propofol in patients undergoing total knee replacement [J]. J Pain Res, 2021, 14: 2201-2208
- [3] VOLLENWEIDER F X, LEENDERS K L, OYE I, et al. Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET) [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 1997, 7(1): 25-38
- [4] TEWARI K, TEWARI V V, DATTA S K. Dexmedetomidine-propofol vs ketamine-propofol anaesthesia in paediatric and young adult patients undergoing device closure procedures in cardiac catheterisation laboratory: an open label randomised trial [J]. Indian J Anaesth, 2018, 62(7):531-537
- [5] WANG J, HUANG J, YANG S, et al. Pharmacokinetics and safety of esketamine in Chinese patients undergoing painless gastroscopy in comparison with ketamine: a randomized, open-label clinical study [J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13:4135-4144
- [6] 王珊,张爱荣.艾司氯胺酮联合丙泊酚用于宫腔镜检查的效果[J].临床麻醉学杂志,2021,37(12):1297-1298
- [7] 陈玢,马正良,刘涛,等.艾司氯胺酮联合丙泊酚用于无痛支气管镜检查麻醉的临床应用[J].国际麻醉学

- 与复苏杂志,2021,42(12):1277-1280
- [8] EBERL S, KOERS L, VAN HOOFT J, et al. The effectiveness of a low-dose esketamine versus an alfentanil adjunct to propofol sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomised controlled multicentre trial[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2020, 37(5):394-401
- [9] 刘丽华,李苑,陈文玲. 三种方法人工流产术的临床效果对比[J]. *实用妇产科杂志*, 2019, 35(1):64-67
- [10] XU C, WEI X, ZHANG C, et al. Esketamine prevents propofol-induced injection pain: randomized controlled trial[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:991559
- [11] GAO S, GAO X, YANG Z, et al. Process research and impurity control strategy of esketamine[J]. *Org Process Res Dev*, 2020, 24(4):555-566
- [12] ZANOS P, MOADDEL R, MORRIS P J, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms [J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(3):621-660
- [13] BECK K, HINDLEY G, BORGAN F, et al. Association of ketamine with psychiatric symptoms and implications for its therapeutic use and for understanding schizophrenia: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(5):e204693
- [14] SIEGHART W. Structure and pharmacology of  $\gamma$ -amino butyric acid<sub>A</sub> receptor subtypes [J]. *Pharmacol Rev*, 1995, 47:181-234
- [15] SAHINOVIC M M, STRUYS M M R F, ABSALOM A R. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(12):1539-1558
- [16] JALILI M, BAHREINI M, DOOSTI-IRANI A, et al. Ketamine-propofol combination (ketofol) vs propofol for procedural sedation and analgesia: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 3:558-569
- [17] 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
- [18] GÖRGES M, ZHOU G H, BRANT R, et al. Sequential allocation trial design in anesthesia: an introduction to methods, modeling, and clinical applications[J]. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(3):240-247
- [19] GÖRGES M, ZHOU G, BRANT R, et al. Sequential allocation trial design in anesthesia: an introduction to methods, modeling, and clinical applications[J]. *Pediatr Anesth*, 2017, 27(3):240-247
- [20] 蒋其玲,余建明. 艾司氯胺酮复合丙泊酚用于无痛人流流产术 ED(95)的测定[J]. *浙江医学*, 2022, 44(11):1217-1219
- [21] SHEN J, YE M, CHEN Q, et al. Effects of circadian rhythm on narcotrend index and target-controlled infusion concentration of propofol anesthesia[J]. *BMC Anesthesiol*, 2021, 21(1):1-9
- [22] 丁欣,雷蕾,纪木火,等. 昼夜节律对艾司氯胺酮镇静效果的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(8):808-811
- [23] PABELICK C M, JONES K A, STREET K, et al. Calcium concentration-dependent mechanisms through which ketamine relaxes canine airway smooth muscle[J]. *Anesthesiology*, 1997, 86(5):1104-1111
- [24] TASHAKKORI M, FORD A, DRAGOVIC M, et al. The time course of psychotic symptom side effects of ketamine in the treatment of depressive disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *Australas Psychiatry*, 2021, 29(1):80-87
- [25] KOOPMANN A, VON DER GOLTZ C, HERMANN D, et al. Propofol addiction initiated by anesthetic use[J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(2):211-212

[收稿日期] 2023-01-17

(责任编辑:蒋莉)