

· 临床研究 ·

小剂量艾司氯胺酮对无痛胃肠镜检查时 丙泊酚联合瑞芬太尼麻醉效果的影响

龚晓毅^{1,2}, 翁立阳², 郭冬冬², 陶莹², 朱翔^{1,3}, 黄晓丽⁴

1. 南通大学, 江苏 南通 226000; 2. 南通大学附属南京江北医院麻醉科, 江苏 南京 210048;

3. 南通大学附属医院麻醉科, 江苏 南通 226001; 4. 南通大学附属南京江北医院消化科, 江苏 南京 210048

摘要: **目的** 观察无痛胃肠镜检查时小剂量艾司氯胺酮对丙泊酚联合瑞芬太尼静脉麻醉效果的影响, 判断其减少呼吸抑制的可行性。**方法** 选择 2021 年 3 月至 6 月在南通大学附属南京江北医院行无痛胃肠镜检查的患者 100 例, 男女不限, 18~65 岁, BMI<30, ASA 分级 I~II 级。将患者随机分为艾司氯胺酮组(静脉给予艾司氯胺酮 0.1 mg/kg 预处理, 继丙泊酚和瑞芬太尼混合液)和对照组(静脉给予生理盐水 0.1 mg/kg 预处理, 继丙泊酚和瑞芬太尼混合液), 每组各 50 例。观察并记录各组呼吸抑制情况, 术前及术中的收缩压和心率, 丙泊酚和瑞芬太尼混合液诱导剂量、首次进镜呛咳发生率、苏醒及在麻醉恢复室停留时间, 术后不良反应发生率。**结果** 与对照组比较, 艾司氯胺酮组患者呼吸抑制的程度降低($P<0.05$), 丙泊酚和瑞芬太尼混合液诱导剂量(首剂量)、术中丙泊酚和瑞芬太尼混合液的总用量减少($P<0.01$), 术后肠道痉挛性疼痛的严重程度降低($P<0.05$); 但两组患者首次进镜呛咳发生率、苏醒时间以及不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 小剂量艾司氯胺酮可减少无痛胃肠镜检查时丙泊酚和瑞芬太尼的混合用量, 降低呼吸抑制的严重程度, 减轻术后疼痛, 且并不会增加术后不良反应发生率。

关键词: 艾司氯胺酮; 丙泊酚; 瑞芬太尼; 无痛胃肠镜; 呼吸抑制

中图分类号: R614.2⁺4 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2022)01-0061-05

Effect of low-dose esketamine on intravenous anesthesia of propofol combined with remifentanyl during painless gastroenteroscopy

GONG Xiao-yi*, WENG Li-yang, GUO Dong-dong, TAO Ying, ZHU Xiang, HUANG Xiao-li

* Nantong University, Nantong, Jiangsu 226000, China

Corresponding author: ZHU Xiang, E-mail: bobofly8850@sina.com

Abstract: **Objective** To observe the effect of low-dose esketamine on intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl during painless gastroenteroscopy, and to judge the feasibility of reducing respiratory depression. **Methods** From March to June 2021, 100 patients with painless gastroenteroscopy in Nanjing Jiangbei Hospital Affiliated to Nantong University, male or female, 20~65 years old, BMI<30, ASA grade I~II, were selected. They were randomly divided into two groups: esketamine group (intravenous administration of esketamine 0.1 mg/kg for pretreatment, followed by a mixture of propofol and remifentanyl) and control group (intravenous administration of sodium chloride solution 0.1 mg/kg for pretreatment, followed by a mixture of propofol and remifentanyl), with 50 cases in each group. The respiratory depression, preoperative and intraoperative systolic blood pressure and heart rate, the induced dose of propofol and remifentanyl mixture, the incidence of choking cough at first insertion of endoscopy, the time of awakening and staying in the anesthesia recovery room, and the incidence of postoperative adverse reactions were observed and recorded. **Results** Compared with the control group, the degree of respiratory depression was lower ($P<0.05$), the induced dose of propofol and remifentanyl mixture (the first dose) and the total dosage of that mixture during operation were less ($P<0.01$), and the severity of postoperative intestinal spastic pain was decreased in esketamine

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.01.012

基金项目: 南京市卫生科技发展专项资金项目(YKK18245)

通信作者: 朱翔, E-mail: bobofly8850@sina.com

group ($P<0.05$). However, there was no significant difference in the incidence of choking cough at the first insertion of endoscopy, recovery time and adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Low-dose esketamine can reduce the dosage of propofol and remifentanyl during painless gastroenteroscopy, reduce the severity of respiratory depression caused by remifentanyl, reduce postoperative pain, and can't increase the incidence of postoperative adverse reactions.

Keywords: Esketamine; Propofol; Remifentanyl; Painless gastroenteroscopy; Respiratory depression

Fund program: Nanjing Health Science and Technology Development Special Fund Project (YKK18245)

瑞芬太尼和丙泊酚联合应用于门诊胃肠镜检查麻醉恢复快,苏醒期不良反应少^[1-2],但单次负荷剂量有明显的呼吸抑制作用,且由它引起的呼吸抑制不能通过提高吸入氧流量、抬下颌和简单的胸廓按压等方式来纠正,需要退出内镜行面罩辅助通气。艾司氯胺酮具有呼吸兴奋性和一定的镇痛作用,既可以减少阿片类药物引起的呼吸抑制,又能减少阿片类药物的消耗^[3-4]。本试验通过预注小剂量艾司氯胺酮后再使用丙泊酚和瑞芬太尼的混合制剂进行麻醉,观察艾司氯胺酮对丙泊酚联合瑞芬太尼静脉麻醉效果的影响,判断其减少呼吸抑制的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本试验经南通大学附属南京江北医院伦理委员会批准。选取 2021 年 3 月至 6 月拟在南京江北医院行无痛胃肠镜检查的患者,年龄 20~65 岁,男女不限,ASA I~II 级,BMI<30;排除标准:既往有精神类疾病、甲状腺功能亢进、手术相关恶心呕吐、肝功能不全、严重心肺疾病以及对所使用的药物过敏的患者。共 100 例,使用随机数字表将患者随机分为艾司氯胺酮组和对照组各 50 例。麻醉开始前签署患者知情同意书。

1.2 麻醉方法 患者在术前禁食 8 h,禁饮 2 h。在门诊麻醉恢复室使用 26 号静脉留置针行右侧上肢静脉穿刺置管并在超声引导下测量和计算下腔静脉塌陷指数(IVC-CI),当 IVC-CI>44%时,需在恢复室行醋酸钠林格氏液静脉输注至 IVC-CI<44%^[5]。患者入室后行左侧抱膝卧位并行血压、脉搏血氧饱和度(SpO_2)、心电图监测,经鼻导管吸入 3 L/min 的氧气。两组患者的诱导方案分别为:(1)艾司氯胺酮组,静脉推注艾司氯胺酮 0.1 mg/kg (1 mg/ml,江苏恒瑞,200325BL),然后缓慢推注丙泊酚和瑞芬太尼的混合液 [150 mg/15 ml 中长链丙泊酚(广东嘉博,5C210205)+50 μ g/5 ml 瑞芬太尼(江苏恩华,20191209)];(2)对照组,静脉推注生理盐水 0.1 ml/kg,然后缓慢推注与艾司氯胺酮组同样配方的丙泊酚

和瑞芬太尼混合液。两组均在患者睫毛反射消失后停止推注丙泊酚和瑞芬太尼混合制剂,然后开始进镜检查,术中患者出现睁眼或体动时,追加丙泊酚和瑞芬太尼混合麻醉药 3~5 ml。麻醉开始后采取连续模式测量患者右上肢血压。艾司氯胺酮和生理盐水由麻醉护士根据患者信息抽取,对麻醉医师实行单盲,内镜操作由同一位熟练掌握程序的医师执行,先行胃镜检查,再行肠道镜检查。

1.3 术中呼吸监测方法 患者麻醉开始前使用鼻尖上提法经下鼻道插入自制的呼气末 CO_2 采集管 5 cm,并使用 Smiths(美国)旁流采集式的可移动式呼气末 CO_2 监测仪监测患者呼气末二氧化碳分压($PetCO_2$)和 CO_2 波形。

1.4 术中异常情况的判定及处理 (1)呼吸抑制程度的判定及处理:为了更准确的观察麻醉药物对呼吸的影响,进行延迟呼吸抑制的处理,对呼吸抑制程度按如下确定。①轻度,患者有自主呼吸, $PetCO_2$ 无明显变化, $SpO_2>92\%$,采用吸氧即可维持 SpO_2 ;②中度,经第①步处理效果不明显,患者有自主呼吸, $PetCO_2$ 升高, SpO_2 降低至<92%,但>80%,使用仰头抬颌,改善缺氧;③中-重度,经前两步处理 SpO_2 未明显改善,患者有自主呼吸, $PetCO_2$ 升高,但 $SpO_2>70\%$ 或监测不到 CO_2 波形>30 s,抬起患者下颌同时行胸廓辅助按压改善缺氧;④重度,监测不到 CO_2 波形>60 s 或 $SpO_2<70\%$,需退出内镜行面罩球囊辅助通气,改善缺氧。(2)术中血压心率的调整:当患者收缩压低于 20%时,予去甲肾上腺素 4~8 μ g 静脉推注,纠正低血压;当心率低于 50 次/min时予阿托品 0.25~0.50 mg 静脉推注纠正心动过缓。

1.5 观察指标 (1)记录每组轻度呼吸抑制、中度呼吸抑制及中-重度呼吸抑制、重度呼吸抑制的例数;(2)记录患者麻醉前的基础收缩压、心率及其在麻醉过程中的最低值;(3)记录患者总的检查时间、首次进镜呛咳发生率、丙泊酚+瑞芬太尼混合液诱导首剂量和术中的总用量以及最后一次给药至患者呼之睁

眼的时间;(4)以改良 Aldrete 评分>9 分作为患者出室标准,记录患者从入恢复室到离开恢复室的时间;(5)记录患者术后头晕、头痛、恶心、呕吐、术后躁动等不良反应的发生率;(6)按照术后肠痉挛程度将痉挛性疼痛分为 3 级:肠蠕动正常、腹壁软、无腹痛为 I 级,肠蠕动活跃、腹壁略紧张、中度腹痛为 II 级,肠蠕动异常活跃、腹壁紧张、重度腹痛为 III 级,记录每个疼痛等级患者的例数。

1.6 统计学方法 本试验数据采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。对连续性数据行正态性和方差齐性检验,符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐时组间比较采用 Student *t* 检验,方差不齐时采用两独立样本的非参数检验;等级资料采用 *H* 检验;计数资料采用 χ^2 或 Fisher 确切概率检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况对比 两组患者性别、年龄、BMI 及检查所用时间等基线资料同质性检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 患者麻醉相关指标对比 艾司氯胺酮组麻醉诱导至患者睫毛反射消失所需的丙泊酚和瑞芬太尼混

合液剂量(首剂量)少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),两组患者诱导后首次进镜呛咳发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),最后一次给药至呼之可睁眼的時間(苏醒时间)、恢复室恢复定向力后离开所需时间(离室时间)差异均无统计学意义($P > 0.05$);艾司氯胺酮组内镜检查时丙泊酚和瑞芬太尼混合液使用总量少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组患者呼吸异常情况对比 对照组和艾司氯胺酮组患者均出现了呼吸抑制,对照组出现呼吸抑制的严重程度高于艾司氯胺酮组,差异有统计学意义($Z = 2.387, P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者收缩压和心率的对比 两种麻醉方式对患者收缩压及心率的影响差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 两组患者不良反应对比 两组均有部分患者出现术后头晕的不适症状,但差异无统计学意义($\chi^2 = 0.379, P = 0.538$);两组患者术后均出现不同程度的腹部痉挛性疼痛,但对照组严重程度高于艾司氯胺酮组,差异有统计学意义($Z = 2.115, P = 0.034$)。见表 5。两组患者均未见头痛、恶心、呕吐、术后躁动等不良反应。

表 1 两组患者一般情况对比 ($n = 50$)

Tab. 1 Comparison of general conditions between two groups ($n = 50$)

组别	男/女(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI($\bar{x} \pm s$)	ASA I/II(例)	检查时间(min, $\bar{x} \pm s$)	基础 PetCO ₂ (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)
对照组	20/30	49.36±9.87	23.67±2.73	10/40	24.32±2.72	37.36±1.35
艾司氯胺酮组	24/26	51.18±8.32	23.63±2.58	8/42	24.49±3.14	37.70±1.69
χ^2/t 值	0.649	0.997	0.069	0.271	0.296	1.110
<i>P</i> 值	0.420	0.321	0.945	0.603	0.768	0.270

表 2 两组患者麻醉相关指标对比 ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of anesthesia related indexes between two groups ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

组别	首剂量(ml) ^a	进镜呛咳(例)	苏醒时间(min)	离室时间(min)	总用量(ml) ^a
对照组	10.57±1.03	4	4.58±0.45	13.40±2.55	24.10±3.21
艾司氯胺酮组	6.30±0.56	5	4.62±0.45	13.84±2.79	21.21±3.21
<i>t</i> 值	8.664	—	0.442	0.823	4.504
<i>P</i> 值	0.001	1.000 ^b	0.660	0.412	0.001

注:^a均指丙泊酚和瑞芬太尼混合液剂量;^b表示采用 Fisher 确切概率检验。

表 3 两组患者呼吸异常情况对比 (例)

Tab. 3 Comparison of respiratory abnormalities between two groups (case)

组别	例数	轻度	中度	中-重度	重度
对照组	50	26	7	8	9
艾司氯胺酮组	50	41	6	2	1
<i>Z</i> 值			2.387		
<i>P</i> 值			0.017		

表 4 两组患者收缩压和心率比较 ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of systolic blood pressure and heart rate between two groups ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

组别	术前基础指标		术中最低值	
	收缩压 ^a	心率 ^b	收缩压 ^a	心率 ^b
对照组	125.98±12.38	63.74±7.82	96.54±9.31	55.12±6.37
艾司氯胺酮组	129.86±15.99	66.26±6.24	96.88±6.46	56.36±7.14
<i>t</i> 值	1.356	1.540	0.476	0.914
<i>P</i> 值	0.178	0.215	0.634	0.363

注:^a为 mmHg;^b为次/min。

表 5 两组患者头晕、痉挛性疼痛发生情况比较

Tab. 5 Comparison of dizziness and spastic pain between two groups

组别	例数	头晕 [例(%)]	痉挛性疼痛(例)
			I/II/III
对照组	50	5(10.00)	32/11/7
艾司氯胺酮组	50	7(14.00)	41/7/2
χ^2/Z 值		0.379	2.115
P 值		0.538	0.034

3 讨论

减少阿片类药物的剂量是减轻呼吸抑制的主要方法,但盲目的减少可明显增加内镜检查时患者的体动和呛咳反应,给操作者带来不便并且增加心血管不良事件的风险。艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋异构体,它的麻醉作用是外消旋混合物的 2 倍,效力约为 R-氯胺酮的 3 倍^[6]。作为麻醉辅助药,氯胺酮常使用的亚麻醉剂量为 0.15~0.25 mg/kg,有时会更高^[7-9],但 0.25 mg/kg 以上剂量会增加镇静的发生率^[9],持续使用甚至可造成拟精神病作用和呕吐^[10]。本研究目的是在不增加苏醒期不良反应的前提下,减轻呼吸抑制,因此笔者分别使用 0.1、0.15 和 0.2 mg/kg 的艾司氯胺酮以及丙泊酚和瑞芬太尼的混合液进行预试验,最终结合门诊麻醉相较于病房择期手术麻醉的特殊性以及头晕、恶心等不良反应的发生情况,笔者仅选择了 0.1 mg/kg 艾司氯胺酮(艾司氯胺酮组)以及 0.1 ml/kg 生理盐水(对照组)预处理作为两组的干预手段。结果显示,艾司氯胺酮组患者丙泊酚和瑞芬太尼混合液的诱导用量(首剂量)较对照组明显减少,同时呼吸抑制的严重程度较对照组轻,但艾司氯胺酮组首次进镜时呛咳的发生率和苏醒时间并未增加。两组均未发生恶心、呕吐、躁动等不良反应,这与本试验预期的结果相同,说明小剂量艾司氯胺酮具有一定的麻醉作用,可以明显减少丙泊酚和瑞芬太尼混合液的用量,从而在一定程度上减少呼吸抑制,且不会增加不良反应发生率。

试验中两组患者呼吸都受到一定程度的抑制,但艾司氯胺酮组呼吸抑制严重度明显低于对照组,艾司氯胺酮组只发生了 1 例重度呼吸抑制,其余患者基本都在 SpO₂ 降到一定程度后恢复自主呼吸,说明艾司氯胺酮可在一定程度上降低呼吸抑制的严重程度。其原因可能是:(1)单胺能神经递质对呼吸的影响^[11]。氯胺酮可激活交感神经的活跃性,同时可减少去甲肾上腺素的再摄取,多项研究均证实增加去甲肾上腺素突触浓度可以刺激呼吸活动并增加通气对

CO₂ 的反应性^[12-13]。(2)氯胺酮可通过阻滞 N-甲基-D-天冬氨酸受体直接刺激呼吸。Patrizi 等^[14]在 Rett 综合征的小鼠模型实验中发现氯胺酮通过主动刺激呼吸活动可减少呼吸暂停事件的数量,这可能为此机理提供了间接证据。(3)艾司氯胺酮的代谢产物羟基氯胺酮可能对患者的呼吸有影响。羟基氯胺酮是 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体的激动剂,AMPA 受体在脑干呼吸网络中表达,在维持呼吸驱动中起重要作用^[15-16]。2018 年 Jonkman 等^[3]进行的一项随机、双盲、交叉试验中观察到瑞芬太尼可抑制健康志愿者 CO₂ 的敏感性从而抑制呼吸,而艾司氯胺酮可以抵消这种作用;当艾司氯胺酮血药浓度为 127(84~191) ng/ml 时,患者 CO₂ 敏感性通气所需浓度可降低 1 倍,说明小剂量使用艾司氯胺酮可对低通气状态下的呼吸敏感性具有一定的作用,这可能是本试验中部分艾司氯胺酮组患者 SpO₂ 在降到一定程度后,自主呼吸能自行恢复从而提升 SpO₂ 的最主要原因,然而应该注意的是,Jonkman 等^[3]还提出艾司氯胺酮的这种增加呼吸的作用只能通过增强对 CO₂ 的通气敏感性进行,而当阿片类药物未抑制通气时,它几乎没有影响,因此在使用时应注意。

术中对肠腔充气以及牵拉所造成的肠道移位是术后肠道痉挛性疼痛或腹胀的主要原因,由于瑞芬太尼的代谢过快,部分患者在苏醒期可能会感觉到不同程度的痉挛性疼痛,本试验发现,艾司氯胺酮可减轻术后肠道痉挛性疼痛并减少术中丙泊酚和瑞芬太尼的用量,说明艾司氯胺酮对术中操作刺激有一定的抑制作用,原因可能是:(1)氯胺酮可能通过蓝斑核-去甲肾上腺素能疼痛回路介导疼痛的治疗,多项研究均证实了此通道的可能性^[17-19];(2)氯胺酮是去甲肾上腺素转运蛋白的一种非竞争性抑制剂^[20],它可以抑制交感神经对去甲肾上腺素的再吸收,而去甲肾上腺素可激动肠道交感神经,减弱肠道运动,这是否可以作为术中肠道提供更好的松弛作用从而减少疼痛尚缺乏可靠的研究。

本试验尚存在很多不足:(1)在门诊进行,因硬件条件的关系,选择分次静脉推注麻醉药物,而未进行麻醉药物靶控输注和麻醉深度监测,试验结果可能存在一定的系统性误差,但也可能更贴近大多数医院的实际情况;(2)因丙泊酚和瑞芬太尼代谢速度较快,所以选择丙泊酚和瑞芬太尼混合液用于门诊麻醉,它引起的呼吸抑制有时可通过减少瑞芬太尼用量或降低静脉推注速度来减少发生率,本试验选择了更

高的瑞芬太尼用量和更快的推药速度,可能会给患者带来一定的风险。

综上所述,小剂量艾司氯胺酮可减少无痛胃肠镜检查时丙泊酚和瑞芬太尼的用量,降低呼吸抑制的严重程度,减轻术后疼痛,并且不增加术后不良反应发生率。

参考文献

- [1] Uliana GN, Tambara EM, Filho RT, et al. Effects of remifentanyl on a wakening of propofol sedated patients submitted to upper gastrointestinal endoscopy: a randomized clinical trial [J]. *Braz J Anesthesiol*, 2020, 70(3): 262–270.
- [2] 殷霞丽, 倪杰. 依托咪酯联合瑞芬太尼在无痛电子纤维支气管镜检查中的应用 [J]. *中国临床研究*, 2020, 33(11): 1520–1522, 1526.
Yin XL, Ni J. Application of etomidate combined with remifentanyl in painless electronic fiberoptic bronchoscopy [J]. *Chin J Clin Res*, 2020, 33(11): 1520–1522, 1526.
- [3] Jonkman K, van Rijnsoever E, Olofsen E, et al. Esketamine counters opioid-induced respiratory depression [J]. *Br J Anaesth*, 2018, 120(5): 1117–1127.
- [4] Pendi A, Field R, Farhan SD, et al. Perioperative ketamine for analgesia in spine surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Spine*, 2018, 43(5): E299–E307.
- [5] 徐乐, 赖凤娇, 李向宇. 超声监测下腔静脉参数预测椎管内麻醉后容量状态及容量反应性的价值 [J]. *中国临床研究*, 2021, 34(5): 600–604, 609.
Xu L, Lai FJ, Li XY. Predictive value of inferior vena cava ultrasonography for fluid status and responsiveness after spinal anesthesia [J]. *Chin J Clin Res*, 2021, 34(5): 600–604, 609.
- [6] Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms [J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(3): 621–660.
- [7] Khutia SK, Mandal MC, Das S, et al. Intravenous infusion of ketamine-propofol can be an alternative to intravenous infusion of fentanyl-propofol for deep sedation and analgesia in paediatric patients undergoing emergency short surgical procedures [J]. *Indian J Anaesth*, 2012, 56(2): 145–150.
- [8] Aubrun F, Gaillat C, Rosenthal D, et al. Effect of a low-dose ketamine regimen on pain, mood, cognitive function and memory after major gynaecological surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2008, 25(2): 97–105.
- [9] Agarwal A, Gupta D, Kumar M, et al. Ketamine for treatment of catheter related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo controlled and double blind study [J]. *Br J Anaesth*, 2006, 96(5): 587–589.
- [10] Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1994, 51(3): 199–214.
- [11] Gargaglioni LH, Bicego KC, Branco LG. Brain monoaminergic neurons and ventilatory control in vertebrates [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2008, 164(1/2): 112–122.
- [12] Zhao H, Cotten JF, Long X, et al. The effect of atomoxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, on respiratory arrest and cardiorespiratory function in the DBA/1 mouse model of SUDEP [J]. *Epilepsy Res*, 2017, 137: 139–144.
- [13] Zanella S, Mebarek S, Lajard AM, et al. Oral treatment with desipramine improves breathing and life span in Rett syndrome mouse model [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2008, 160(1): 116–121.
- [14] Patrizi A, Picard N, Simon AJ, et al. Chronic administration of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine improves rett syndrome phenotype [J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(9): 755–764.
- [15] Greer JJ, Smith JC, Feldman JL. Role of excitatory amino acids in the generation and transmission of respiratory drive in neonatal rat [J]. *J Physiol*, 1991, 437: 727–749.
- [16] Funk GD, Smith JC, Feldman JL. Generation and transmission of respiratory oscillations in medullary slices: role of excitatory amino acids [J]. *J Neurophysiol*, 1993, 70(4): 1497–1515.
- [17] Kawamata T, Omote K, Sonoda H, et al. Analgesic mechanisms of ketamine in the presence and absence of peripheral inflammation [J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(2): 520–528.
- [18] Crisp T, Perrotti JM, Smith DL, et al. The local monoaminergic dependency of spinal ketamine [J]. *Eur J Pharmacol*, 1991, 194(2/3): 167–172.
- [19] Kushikata T, Yoshida H, Kudo M, et al. Role of coerulean noradrenergic neurones in general anaesthesia in rats [J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(6): 924–929.
- [20] Hara K, Yanagihara N, Minami K, et al. Ketamine interacts with the noradrenaline transporter at a site partly overlapping the desipramine binding site [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1998, 358(3): 328–333.

收稿日期: 2021-06-03 修回日期: 2021-06-26 编辑: 王娜娜