

· 论著 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.05.003

# 艾司氯胺酮联合右美托咪定及利多卡因麻醉诱导抑制气管插管反应

邓东香, 吴多志✉

(海南医学院附属海南医院 海南省人民医院麻醉科, 海南 海口 570311)

**【摘要】** **目的** 探讨艾司氯胺酮联合右美托咪定及利多卡因无阿片化麻醉(OFA)的麻醉诱导抑制气管插管反应的半数有效剂量( $ED_{50}$ )。 **方法** 选择18~59岁、BMI18~30 kg/m<sup>2</sup>, 美国麻醉医师协会分级I或II级的择期行气管插管全身麻醉手术的成年患者。艾司氯胺酮初始剂量为0.5 mg/kg, 使用序贯法, 根据气管插管反应决定下一例患者的剂量, 相邻剂量的比例为1:1.1, 麻醉诱导采用艾司氯胺酮联合右美托咪定及利多卡因, 计算艾司氯胺酮抑制气管插管反应的 $ED_{50}$ 及其相应的95%CI。 **结果** 共有29例患者被纳入统计分析。气管插管反应阳性(阳性组)15例、反应阴性(阴性组)14例。阳性组共有3例在气管插管过程中出现呛咳反应。艾司氯胺酮抑制气管插管反应的 $ED_{50}$ 为0.448 mg/kg, 相应的95%CI为0.421~0.476 mg/kg。 **结论** 在进行艾司氯胺酮联合右美托咪定及利多卡因的OFA时, 对于抑制气管插管反应, 0.448 mg/kg的艾司氯胺酮能引起50%最大反应强度。

**【关键词】** 艾司氯胺酮; 无阿片化麻醉; 气管插管; 半数有效剂量; 序贯法

## Esketamine combined with dexmedetomidine and lidocaine induced inhibition of tracheal intubation response

DENG Dongxiang, WU Duozhi✉

(Department of Anesthesiology, Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University (Hainan General Hospital), Haikou 570311, China)

Corresponding author: WU Duozhi, E-mail: 13976674619@163.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the median effective dose ( $ED_{50}$ ) of esketamine for inhibiting tracheal intubation response during the induction of dexmedetomidine combined with lidocaine under opioid-free anesthesia (OFA). **Methods** Adult patients aged 18-59 years with body mass index (BMI) <30 kg/m<sup>2</sup> and ASA grade I or II were selected for endotracheal intubation general anesthesia. Dixon sequential method was adopted. The initial dose of esketamine was 0.5 mg/kg, and the dose of the next patient was determined according to the tracheal intubation response. The ratio of adjacent doses was 1:1.1. The  $ED_{50}$  and 95% confidence interval (CI) of esketamine for inhibiting tracheal intubation response during the induction of dexmedetomidine combined with lidocaine OFA were calculated. **Results** A total of 29 patients were included for statistical analysis. Tracheal intubation reaction was positive in 15 cases (positive group) and negative in 14 cases (negative group). In the positive group, 3 cases had cough reaction during tracheal intubation. The  $ED_{50}$  of esketamine for inhibiting tracheal intubation response during the induction of dexmedetomidine combined with lidocaine OFA was 0.448 mg/kg, and the corresponding 95%CI was 0.421-0.476 mg/kg. **Conclusion** In the OFA of esketamine combined with dexmedetomidine and lidocaine, 0.448 mg/kg of esketamine results in 50% of the maximum response intensity for inhibiting tracheal intubation response.

**【Key words】** Esketamine; Opioid-free anesthesia; Tracheal intubation; Median effective dose; Sequential method

凭借强大的镇痛作用, 阿片类药物可抑制气管插管和手术应激引起的血流动力学反应, 但其对人体呼吸、循环及其他重要系统的不良反应直接影响了患者的早期恢复和远期预后<sup>[1]</sup>, 例如呼吸

抑制、头晕、嗜睡、恶心、呕吐、急性耐受、痛觉过敏、瘙痒、寒战、尿潴留、肠功能障碍等<sup>[2]</sup>。这些不良反应延长了患者的住院时间, 增加了非正常再入院率, 也增加了医疗费用<sup>[3]</sup>。

收稿日期: 2023-11-06

基金项目: 海南省重点研发计划项目(ZDYF2021SHFZ087)

作者简介: 邓东香, 硕士研究生, 研究方向: 临床麻醉相关方向, E-mail: 2050160273@qq.com; 吴多志, 通信作者, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 围术期器官保护, E-mail: 13976674619@163.com

近年来,随着加速康复外科(ERAS)理念的普及,为了降低阿片类药物引起的不良反应发生率以及改善患者的预后,无阿片化麻醉(OFA)成为研究热点。OFA是将多种非阿片类药物和(或)技术相结合以获得高质量麻醉的多模式麻醉策略<sup>[4]</sup>,其可达到麻醉镇痛、减少交感神经反射、获得稳定的血流动力学、获得良好的器官灌注和麻醉后快速恢复的目的<sup>[5]</sup>。OFA的本质是在术中不使用阿片类药物的情况下实施麻醉,目前其安全性与有效性已在减重<sup>[6,7]</sup>、妇科<sup>[8]</sup>、乳腺外科<sup>[9]</sup>、骨科<sup>[10]</sup>、普通外科<sup>[11]</sup>等多领域被证实。已有研究者建议在临床麻醉中单独或联合应用利多卡因、氯胺酮和 $\alpha_2$ 受体激动剂(如右美托咪定)替代阿片类药物<sup>[4]</sup>,但在遵循多模式镇痛的理念下,单独用药不能完全替代阿片类药物。新型麻醉剂艾司氯胺酮作为氯胺酮的同分异构体,对交感神经具有轻微兴奋作用,可减少全身麻醉药物对心血管系统的抑制作用,有利于维持血流动力学的平稳<sup>[12]</sup>,在OFA中有较好的应用前景。但艾司氯胺酮用于OFA诱导的有效剂量在国内外尚未确定,因此,本研究将探讨艾司氯胺酮联合右美托咪定及利多卡因OFA的麻醉诱导抑制气管插管反应的半数有效剂量(ED<sub>50</sub>),为临床的精准用药提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择2023年3月至6月在我院择期行气管插管全身麻醉手术的成年患者,年龄18~59岁,BMI18~30 kg/m<sup>2</sup>,美国麻醉医师协会(ASA)分级I或II级。排除以下情况:对研究所用药物过敏;合并严重呼吸系统疾病和心、肝、肾、脑功能障碍;眼压和颅内压升高;存在困难气道;心律失常;患有高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、糖尿病、嗜铬细胞瘤,出现甲状腺功能亢进及其危象;酗酒;对阿片类药物成瘾;对催眠药物有依赖;患有精神疾病;孕妇或哺乳期妇女。剔除标准:气管插管时间>30 s或一次插管不成功;在麻醉诱导期间使用了血管活性药,或产生喉部痉挛、支气管痉挛、心律失常;中途拒绝继续参加本研究。本研究得到我院医学伦理委员会批准(批件号:医伦研[2023]24号),所有参与者签署了知情同意书。

### 1.2 麻醉方法

患者术前常规禁食禁饮,不使用任何术前药物。手术当日,开放患者上肢的静脉通道,以10 mL/(kg·h)向其静脉滴注乳酸钠林格液。麻醉诱导时血流动力学波动幅度代表患者对麻醉药物的耐受程度及伤害性刺激反应的大小,采用麻醉监护仪监测患者的心电图(ECG)、心率(HR)、血压(BP)。患者平静5 min后开始测量HR和BP,用连测3次的BP计算平均动脉压(MAP),再将其作为基线水平。静脉滴注0.5  $\mu$ g/kg右美托咪定10 min,2 min依次静脉注射利多卡因1 mg/kg、艾司氯胺酮0.5 mg/kg、咪达唑仑0.03 mg/kg、丙泊酚2 mg/kg,患者意识消失后静脉注射罗库溴铵0.6 mg/kg,艾司氯胺酮血药浓度达峰值后3 min于可视喉镜下行气管插管。气管插管成功后连接麻醉呼吸机。

### 1.3 序贯法

采用Dixon序贯法,艾司氯胺酮的初始剂量设为0.5 mg/kg,根据上一例患者的气管插管反应状况来决定下一例患者的剂量。如果气管插管反应呈阳性,下一例患者将提高一个梯度;如果反应呈阴性,下一例患者将降低一个梯度,相邻剂量的比值为1:1.1,直到出现7个阳性反应并达到阴性反应的交换点时结束序贯法操作。气管插管反应阳性的判定标准是:插管后2 min内,MAP最大值(MAP<sub>max</sub>)和(或)HR最大值(HR<sub>max</sub>) $\geq$ 20%基础值<sup>[13]</sup>。反之则为气管插管反应阴性。气管插管时间>30 s或一次性插管不成功者将被剔除。如果在麻醉诱导阶段出现低BP[收缩<90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)],则通过静脉给予1~2 mg的甲氧明;如果出现HR过慢(HR<50次/分),则通过静脉给予0.3~0.5 mg的阿托品。气管插管操作由同一位具备丰富经验且精通可视喉镜气管插管技术的麻醉医师执行。

记录入室时(T<sub>0</sub>)、插管前即刻(T<sub>1</sub>)、插管后1 min(T<sub>2</sub>)、插管后3 min(T<sub>3</sub>)患者的MAP和HR。观察麻醉诱导期间患者出现的心动过缓、低血压及呛咳等不良反应;插管过程出现的喉部痉挛、支气管痉挛及心律失常等情况。统计艾司氯胺酮在不同剂量条件下抑制气管插管反应的有效数(*r*)和无效数(*s*),并计算每一剂量的对数(lgx)、患者的总人数(*n*)、抑制气管插管反应的有效率(*p*)、2个相邻剂量的对数之间的差值(*i*)。

参照文献[14]按Dixon-Mood公式计算艾司氯胺酮ED<sub>50</sub>及其95%CI,计算公式如下:

$$p=r/(r+s)$$

$$\lg ED_{50}=\sum n \lg x / \sum n$$

$$S_{\lg ED_{50}}=i \sqrt{[p(1-p)/(n-1)]}$$

式中,lgED<sub>50</sub>为ED<sub>50</sub>的对数值,S<sub>lgED<sub>50</sub></sub>为lgED<sub>50</sub>的标准误,i为两相邻剂量对数的差值。lgED<sub>50</sub>-1.96S<sub>lgED<sub>50</sub></sub>~lgED<sub>50</sub>+1.96S<sub>lgED<sub>50</sub></sub>为ED<sub>50</sub>对数值的95%CI。

#### 1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0处理数据。通过Shapiro-Wilk检验计量资料的正态性,正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验;同一组不同时间点的比较采用重复测量方差分析。不符合正态分布的计量资料用M(P<sub>75</sub>, P<sub>25</sub>)表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料用n(%)表示,组间比较采用Fisher确切概率法。使用GraphPad 8软件绘制序贯图和概率曲线图。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

共有33例患者参与本研究,2例患者因插管时间过长未能一次性插管成功而被剔除。根据序贯法规则,以首次出现阳性反应和阴性反应交换点为开始点进行统计。本研究从第4例患者开始出现阳性反应,故以出现阳性反应的前一例为纳

入统计的第1例患者,其艾司氯胺酮使用剂量为0.41 mg/kg,最终共29例患者被纳入统计,见图1。其中气管插管反应阳性(阳性组)15例、反应阴性(阴性组)14例。2组患者的一般资料比较差异均无统计学意义(P均>0.05)。见表1。

### 2.2 艾司氯胺酮的ED<sub>50</sub>及其95%CI

阳性组共有3例在气管插管过程中出现呛咳反应。艾司氯胺酮的ED<sub>50</sub>为0.448 mg/kg,相应的95%CI为0.421~0.476 mg/kg。见表2。相应的概率曲线见图2。

### 2.3 麻醉诱导期血流动力学变化

与T<sub>0</sub>比较,T<sub>1</sub>的MAP升高、HR下降幅度均较小(P均>0.05),而T<sub>2</sub>的MAP、HR均升高(P均<0.05)。与T<sub>2</sub>比较,T<sub>3</sub>的MAP和HR均下降(P

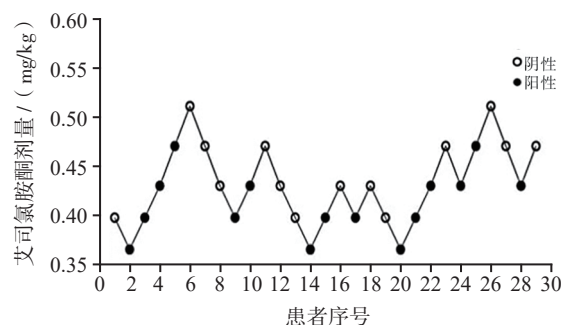


图1 艾司氯胺酮联合右美托咪定及利多卡因OFA的麻醉诱导抑制气管插管反应的序贯图

Figure 1 Sequential diagram of anesthesia-induced inhibition of tracheal intubation response with esketamine combined with dexmedetomidine and lidocaine OFA

表1 阳性组和阴性组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the positive and negative groups

组别	例数	男/女	年龄/岁	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	ASA I级/II级
阳性组	15	3/12	45.0 (50.0, 34.0)	22.67 ± 3.82	6/9
阴性组	14	2/12	41.5 (43.3, 29.3)	21.60 ± 2.95	9/5
P值		1.000	0.161	0.414	0.272

表2 艾司氯胺酮的ED<sub>50</sub>及其95%CI的计算

Table 2 Calculation of ED<sub>50</sub> (95%CI) of esketamine

剂量/(mg/kg)	lgx	有效数(r)	无效数(s)	合计(n)	有效率(p)	nlgx	p(1-p)/(n-1)
0.55	-0.259	2	0	2	1.000	-0.518	0.000
0.50	-0.301	5	2	7	0.714	-2.107	0.034
0.45	-0.346	4	5	9	0.444	-3.114	0.031
0.41	-0.387	3	5	8	0.375	-3.096	0.033
0.37	-0.432	0	3	3	0.000	-1.296	0.000
合计		14	15	29		-10.131	0.098

注:x为剂量。

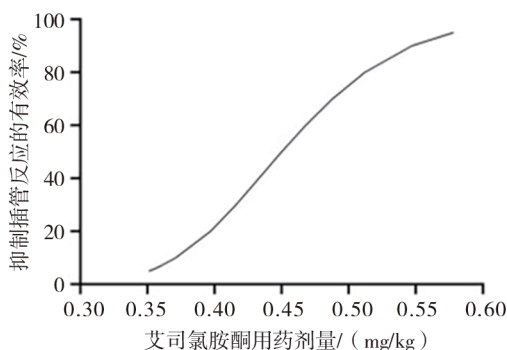


图2 预测艾司氯胺酮联合右美托咪定及利多卡因 OFA 的麻醉诱导抑制气管插管反应的有效率概率曲线

Figure 2 Probability curve for predicting the effective rate of esketamine combined with dexmedetomidine and lidocaine OFA for anesthesia induced inhibition of tracheal intubation response

均  $< 0.05$ ), 但与  $T_0$  比较差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。所有患者在麻醉诱导过程中未出现喉部痉挛、支气管痉挛、心律失常和低 BP, 且未使用任何血管活性药物。见表 3。

### 3 讨论

在手术麻醉过程中, 通过喉镜检查气道再行气管插管, 是全身麻醉气道管理中避免术中呼吸抑制危及患者生命安全的常规操作方式, 但在此过程中, 喉部受刺激可引起心血管、呼吸系统和其他生理系统的不良反应。气管插管是全身麻醉诱导过程中引发剧烈循环波动的主要伤害性刺激。对于存在心脑血管疾病的患者来说, 气管插管可能会导致重要器官的血氧供应失衡, 甚至可能引发心脏骤停<sup>[15]</sup>, 因此麻醉诱导时抑制气管插管反应至关重要。艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋异构体, 其对 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体的结合亲和力约为氯胺酮的 3 倍, 且具有比氯胺酮高 2~3 倍的镇痛和麻醉效果, 作用机制可能是艾司氯胺酮在对 NMDA 受体产生拮抗作用时, 间接激

活阿片受体产生协同作用并发挥镇痛作用<sup>[16]</sup>。安全性研究表明, 单剂量 0.5 mg/kg 艾司氯胺酮对中国人来说是安全的, 且耐受性良好, 无出现严重不良反应<sup>[17]</sup>。另有研究显示, 在全身麻醉诱导时使用艾司氯胺酮用药剂量 0.5 mg/kg 可改善患者的血流动力学、手术应激和炎症反应, 缩短麻醉时间, 且不良反应较轻<sup>[18]</sup>。艾司氯胺酮不但起效快, 清除率高, 恢复时间快, 且与氯胺酮相比, 其具有更快、更有效的镇痛作用, 不良反应发生率更低<sup>[19]</sup>。因此, 本研究选择 0.5 mg/kg 作为艾司氯胺酮麻醉诱导的初始用药剂量。

右美托咪定是兼具镇静、催眠、抗焦虑、抑制交感神经兴奋以及减少腺体分泌和缓解疼痛的中枢  $\alpha_2$  受体激动剂, 具有高度选择性, 且无呼吸抑制等不良反应。在接受麻醉之前, 右美托咪定是减轻焦虑或恐惧的理想药物, 术前静脉注射右美托咪定可有效减弱喉镜检查所引起的应激反应<sup>[20]</sup>。气管插管引发的刺激性反应会激活交感神经, 使患者 HR 和 BP 升高, 而右美托咪定的交感神经抑制作用可减轻喉镜检查 and 气管插管引起的心血管效应, 达到稳定血流动力学的效果。有研究证实, 缓慢输注低剂量右美托咪定 (0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 10 min, 可避免最初的不良血管收缩效应及随后出现的严重低血压和心动过缓, 并可显著减弱喉镜和插管所致的血流动力学反应<sup>[21]</sup>。根据药理学机制, 艾司氯胺酮和右美托咪定对心血管系统具有相反的作用, 两者联合应用有助于维持血流动力学的稳定性, 且在镇静和镇痛作用方面可起到协同增强作用<sup>[22]</sup>。有研究者认为, 气管插管会刺激交感神经, 促进心肌细胞的心电传导, 导致 HR 加快, 增加心肌氧耗和心脏负荷, 易引发室性心律失常和心血管急症<sup>[23]</sup>。静脉注射利多卡因有助于降低伤害性刺激导致的应激反应和维持血流动力学的稳定性<sup>[24]</sup>, 且其具有镇痛作用, 能钝化围术期伤害性刺激 (如喉镜检查 and 气管插管) 引起的交感神经反应, 降低 HR 和 BP 的波动幅度<sup>[25]</sup>。此外, 利多卡因可减轻在麻醉诱导过程中由麻醉药物 (如丙

表 3 麻醉诱导期 29 例患者不同时间点血流动力学指标变化情况

Table 3 Changes of hemodynamic indexes in 29 patients at different time points during anesthesia induction period ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	$T_0$	$T_1$	$T_2$	$T_3$
MAP/mmHg	95.44 $\pm$ 10.03	98.79 $\pm$ 12.10	112.52 $\pm$ 14.96 <sup>a</sup>	96.12 $\pm$ 10.97 <sup>b</sup>
HR/(次/分)	80.76 $\pm$ 11.94	80.86 $\pm$ 9.89	89.52 $\pm$ 11.57 <sup>a</sup>	75.31 $\pm$ 10.38 <sup>b</sup>

注: 与  $T_0$  比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与  $T_2$  比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

泊酚和罗库溴铵)引发的注射疼痛,提高患者对麻醉的满意度。

在ERAS和多模式镇痛理念普及下,艾司氯胺酮、右美托咪定及利多卡因的多模式麻醉已成为OFA的重要组成部分<sup>[9,26]</sup>。本研究的患者在经麻醉诱导后,与基线水平比较,HR和BP波动幅度较小,且未出现心动过缓和低BP等不良反应,保证了心、脑、肾等重要器官的血流灌注,减少了血管活性药物的使用率,这可能是由于低剂量艾司氯胺酮的轻微拟交感神经作用抵消了右美托咪定、利多卡因、丙泊酚对心血管系统的抑制作用,有助于维持血流动力学的稳定性。Qian等<sup>[9]</sup>证实了阿片类药物能有效抑制各种应激反应,但会显著增加低血压和心动过缓的发生率,而使用OFA多模式麻醉引起的BP和HR波动范围小于使用阿片类药物麻醉,并且仅个别患者出现低BP和心动过缓,这与本研究的结果相似。

艾司氯胺酮、右美托咪定、咪达唑仑、丙泊酚的血药浓度达峰时间分别为3、15~30、2.8、2.2 min,利多卡因在用药后3~8 min可持续发挥作用,罗库溴铵在用药后60~90 s可提供良好的插管条件,因此本研究设置麻醉诱导顺序为:先静脉滴注右美托咪定10 min,2 min后再依次静脉注射利多卡因、艾司氯胺酮、咪达唑仑、丙泊酚,待患者意识消失后静脉注射罗库溴铵,在艾司氯胺酮的血药浓度达峰值后3 min时于可视喉镜下行气管插管,确保其他药物在气管插管时同时达到最大效应,以实现药物的协同效应,充分发挥药物的作用。

目前喉镜检查 and 气管插管等操作已被证实会通过刺激气道引起HR和BP等的改变,这些改变在气管插管后1 min内达到最大程度,但停止气道刺激后,HR和BP均会在插管后3~5 min基本恢复到基线水平<sup>[27]</sup>。因此,本研究观察了患者插管后2 min内的HR和BP的变化情况。本研究显示,在插管后1 min时,患者的HR和BP达到峰值;在插管后3 min时,患者的HR和BP基本恢复至基线水平,这与Dashti等<sup>[27]</sup>的研究结果一致。在插管过程中,本研究的阳性组有3例患者发生呛咳反应,喉镜检查 and 插管反应的强度取决于患者的麻醉深度、年龄和并发症,在本研究中,阴性组和阳性组患者的年龄基线水平比较差异无统计学意义,且2组患者均无发生明显的并发症,因此,呛咳反应的发生可能是由于个体差异导致在

插管时未达到适宜的麻醉深度引起。

序贯法亦称上下法或阶梯法<sup>[28]</sup>,是一种简单的顺序设计,用于在第50百分位数找到适宜剂量。将所需的剂量集中在50%的反应率范围内,能够有效地减少30%~40%的研究样本数量,并能提高结果的精确度,因此序贯法是目前麻醉研究的常用方法,也是估算ED<sub>50</sub>较为有效且可靠的方法。序贯法属于一种适应性临床研究,不需提前计算样本量,由交换点终止规则结束研究,该规则以出现6个以上交换点为有效,且样本量大约在20~40例即可以满足结束研究的标准<sup>[29]</sup>。因此,本研究在出现7个交换点时结束研究。对于序贯资料的分析,采用Dixon-Mood公式对艾司氯胺酮联合右美托咪定及利多卡因OFA麻醉诱导抑制气管插管反应的ED<sub>50</sub>进行估算,最终测得ED<sub>50</sub>为0.448 mg/kg,95%CI为0.421~0.476 mg/kg。

本研究有几点局限性:第一,仅选取年龄为18~59岁、一般情况良好、无明显合并症的患者,而对于老年患者来说,可能存在药物敏感性不同等情况,因此该研究结果不一定适合外推至老年患者,对于该年龄段的患者需重新收集数据进行研究;第二,本研究是小样本量研究,只能测定艾司氯胺酮的ED<sub>50</sub>,未能测定艾司氯胺酮的ED<sub>95</sub>,若需估算ED<sub>95</sub>,则可采用偏置硬币设计进一步扩大样本量进行研究<sup>[29]</sup>。

综上所述,本研究评估艾司氯胺酮联合右美托咪定及利多卡因的OFA麻醉诱导抑制气管插管反应的ED<sub>50</sub>为0.448 mg/kg,95%CI为0.421~0.476 mg/kg,可为临床麻醉的精准用药提供参考。

## 参 考 文 献

- [1] YIN S, HONG J, SHA T, et al. Efficacy and tolerability of sufentanil, dexmedetomidine, or ketamine added to propofol-based sedation for gastrointestinal endoscopy in elderly patients: a prospective, randomized, controlled trial [J]. *Clin Ther*, 2019, 41 (9): 1864-1877.e0. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.06.011.
- [2] SHARMA A, JAMAL M M. Opioid induced bowel disease: a twenty-first century physicians' dilemma. Considering pathophysiology and treatment strategies [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2013, 15 (7): 334. DOI: 10.1007/s11894-013-0334-4.
- [3] BURKHARD J P, JARDOT F, FURRER M A, et al. Opioid-free anesthesia for open radical cystectomy is feasible and accelerates return of bowel function: a matched cohort study [J]. *J Clin Med*, 2023, 12 (11): 3657. DOI: 10.3390/jcm12113657.

- [4] BELOEIL H. Opioid-free anesthesia [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2019, 33 (3): 353-360. DOI: 10.1016/j.bpa.2019.09.002.
- [5] HARKOUK H, FLETCHER D, BELOEIL H. Opioid free anaesthesia: Myth or reality [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2019, 38 (2): 111-112. DOI: 10.1016/j.accpm.2019.01.005.
- [6] AHMED S A, ABDELGHANY M S, AFANDY M E. The effect of opioid-free anesthesia on the post-operative opioid consumption in laparoscopic bariatric surgeries: a randomized controlled double-blind study [J]. *J Opioid Manag*, 2022, 18 (1): 47-56. DOI: 10.5055/jom.2022.0694.
- [7] ULBING S, INFANGER L, FLEISCHMANN E, et al. The performance of opioid-free anesthesia for bariatric surgery in clinical practice [J]. *Obes Surg*, 2023, 33 (6): 1687-1693. DOI: 10.1007/s11695-023-06584-5.
- [8] CHEN L, HE W, LIU X, et al. Application of opioid-free general anesthesia for gynecological laparoscopic surgery under ERAS protocol: a non-inferiority randomized controlled trial [J]. *BMC Anesthesiol*, 2023, 23 (1): 34. DOI: 10.1186/s12871-023-01994-5.
- [9] QIAN X L, LI P, CHEN Y J, et al. Opioid free total intravenous anesthesia with dexmedetomidine-esketamine-lidocaine for patients undergoing lumpectomy [J]. *J Clin Med Res*, 2023, 15 (8/9): 415-422. DOI: 10.14740/jocmr5000.
- [10] URVOY B, AVELINE C, BELOT N, et al. Opioid-free anaesthesia for anterior total hip replacement under general anaesthesia: the Observational Prospective Study of Opiate-free Anesthesia for Anterior Total Hip Replacement trial [J]. *Br J Anaesth*, 2021, 126 (4): e136-e139. DOI: 10.1016/j.bja.2021.01.001.
- [11] CHEN H Y, MENG X Y, GAO H, et al. Esketamine-based opioid-free anaesthesia alleviates postoperative nausea and vomiting in patients who underwent laparoscopic surgery: study protocol for a randomized, double-blinded, multicentre trial [J]. *Trials*, 2023, 24 (1): 13. DOI: 10.1186/s13063-022-07003-3.
- [12] KAUR U, PATHAK B K, SINGH A, et al. Esketamine: a glimmer of hope in treatment-resistant depression [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2021, 271 (3): 417-429. DOI: 10.1007/s00406-019-01084-z.
- [13] 袁静, 丁素娟, 夏江燕, 等. 丙泊酚靶控输注时羟考酮抑制气管插管反应的半数有效剂量 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33 (11): 1050-1052. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5805.2017.11.002.
- YUAN J, DING S J, XIA J Y, et al. ED50 of oxycodone inhibiting responses to endotracheal intubation together with target concentration infusion of propofol [J]. *J Clin Anesthesiol*, 2017, 33 (11): 1050-1052. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5805.2017.11.002.
- [14] 黄珂, 王小华, 常慧, 等. 序贯法研究顺式阿曲库铵在短小全麻手术喉罩置入满意时的半数有效剂量 [J]. *北京医学*, 2019, 41 (8): 712-714, 719. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2019.08.025.
- HUANG K, WANG X H, CHANG H, et al. The Median effective dose of cisatracurium in laryngeal mask placement during short general anesthesia with Dixon's Up-and-Down method [J]. *Beijing Med J*, 2019, 41 (8): 712-714, 719. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2019.08.025.
- [15] ZOU Y, KONG G, WEI L, et al. The effect of intravenous lidocaine on hemodynamic response to endotracheal intubation during sufentanil-based induction of anaesthesia [J]. *Anesthesiol Intensive Ther*, 2020, 52 (4): 287-291. DOI: 10.5114/ait.2020.99918.
- [16] ZHOU J S, PENG G F, LIANG W D, et al. Recent advances in the study of anesthesia-and analgesia-related mechanisms of S-ketamine [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1228895. DOI: 10.3389/fphar.2023.1228895.
- [17] 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. DOI: 10.2147/DDDT.S224553.
- [18] TU W, YUAN H, ZHANG S, et al. Influence of anesthetic induction of propofol combined with esketamine on perioperative stress and inflammatory responses and postoperative cognition of elderly surgical patients [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13 (3): 1701-1709.
- [19] KOHTALA S. Ketamine-50 years in use: from anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms [J]. *Pharmacol Rep*, 2021, 73 (2): 323-345. DOI: 10.1007/s43440-021-00232-4.
- [20] PADMASREE M K, NELAMANGALA K. A comparative study between intranasal and intravenous dexmedetomidine and hemodynamic responses during endotracheal intubation [J]. *Cureus*, 2023, 15 (2): e35196. DOI: 10.7759/cureus.35196.
- [21] KUMARI K, GOMBAR S, KAPOOR D, et al. Clinical study to evaluate the role of preoperative dexmedetomidine in attenuation of hemodynamic response to direct laryngoscopy and tracheal intubation [J]. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2015, 53 (4): 123-130. DOI: 10.1016/j.aat.2015.09.003.
- [22] CHU Q, ZHU K, BAI Y, et al. A single low dose of dexmedetomidine efficiently attenuates esketamine-induced overactive behaviors and neuronal hyperactivities in mice [J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15: 735569. DOI: 10.3389/fnhum.2021.735569.
- [23] RATNANI E, SANJEEV O P, SINGH A, et al. A comparative study of intravenous esmolol, labetalol and lignocaine in low doses for attenuation of sympathomimetic responses to laryngoscopy and endotracheal intubation [J]. *Anesth Essays Res*, 2017, 11 (3): 745-750. DOI: 10.4103/aer.AER\_9\_17.
- [24] 王巧, 王军, 解成兰. 围术期静脉应用利多卡因的研究进展 [J]. *新医学*, 2020, 51 (1): 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2020.01.003.
- WANG Q, WANG J, XIE C L. Research progress on perioperative intravenous infusion of lidocaine infusion [J]. *J New Med*, 2020, 51 (1): 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2020.01.003.

- [25] MAHJoubIFARD M, HEIDARI M, DAHMARDEH M, et al. Comparison of dexmedetomidine, lidocaine, and fentanyl in attenuation hemodynamic response of laryngoscopy and intubation in patients undergoing cardiac surgery [ J ]. *Anesthesiol Res Pract*, 2020, 2020 : 4814037. DOI: 10.1155/2020/4814037.
- [26] YANG H, ZHAO Q, CHEN H Y, et al. The Median effective concentration of propofol with different doses of esketamine during gastrointestinal endoscopy in elderly patients: a randomized controlled trial [ J ]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88 ( 3 ): 1279-1287. DOI: 10.1111/bcp.15072.
- [27] DASHTI M, AMINI S, AZARFARIN R, et al. Hemodynamic changes following endotracheal intubation with glidescope® video-laryngoscope in patients with untreated hypertension [ J ]. *Res Cardiovasc Med*, 2014, 3 ( 2 ): e17598. DOI: 10.5812/cardiavasmed.17598.
- [28] DIXON W J. Staircase bioassay: the up-and-down method [ J ]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1991, 15 ( 1 ): 47-50. DOI: 10.1016/s0149-7634 ( 05 ) 80090-9.
- [29] PACE N L, STYLIANOU M P. Advances in and limitations of up-and-down methodology: a précis of clinical use, study design, and dose estimation in anesthesia research [ J ]. *Anesthesiology*, 2007, 107 ( 1 ): 144-152. DOI: 10.1097/01.anes.0000267514.42592.2a.

(责任编辑:洪悦民)

