

## · 临床研究 ·

## 艾司氯胺酮和丙泊酚在宫腔镜手术中的药效学相互作用

李艳 谭嘉琪 李子煜 贾晋太 庄萍

**【摘要】目的** 采用响应曲面法分析艾司氯胺酮和丙泊酚在宫腔镜手术中的药效学相互作用。**方法** 选择择期行宫腔镜手术患者 45 例, 年龄 18~64 岁, BMI 18.5~28.0 kg/m<sup>2</sup>, ASA I 或 II 级。选择不同血浆药物浓度的艾司氯胺酮(0、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8 μg/ml) 复合丙泊酚靶控输注, 术中维持艾司氯胺酮的血浆药物浓度不变, 阶梯式增加丙泊酚的血浆药物浓度。评估扩张宫颈引起的体动反应。采用响应曲面模型分析艾司氯胺酮与丙泊酚的药效学相互作用。**结果** 艾司氯胺酮(0~0.8 μg/ml) 与丙泊酚(1.0~7.0 μg/ml) 相互作用的三维响应曲面显示, 两者抑制扩张宫颈引起的体动反应方面具有相加作用。抑制扩张宫颈引起的体动反应的艾司氯胺酮半数有效浓度(EC<sub>50</sub>) 为 0.61 μg/ml (95% CI 0.41~0.81 μg/ml), 丙泊酚 EC<sub>50</sub> 为 4.69 μg/ml (95% CI 3.17~6.21 μg/ml)。**结论** 响应曲面法可以定性和定量地分析艾司氯胺酮和丙泊酚的药效学相互作用规律, 在抑制扩张宫颈引起的体动反应上, 艾司氯胺酮和丙泊酚具有相加作用。

**【关键词】** 艾司氯胺酮; 丙泊酚; 药效学相互作用; 响应曲面法; 靶控输注

**Pharmacodynamic interaction of esketamine and propofol in hysteroscopic surgery** LI Yan, TAN Jiaqi, LI Ziyu, JIA Jintai, ZHUANG Ping. Department of Anesthesiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: ZHUANG Ping, Email: 13700503507@163.com

**【Abstract】Objective** To analyze the pharmacodynamic interaction of esketamine and propofol in hysteroscopic surgery by response surface method. **Methods** Forty-five patients underwent elective hysteroscopic surgery, aged 18.5-64.0 years, BMI 18.5-28.0 kg/m<sup>2</sup>, ASA physical status I or II. Compound propofol target control infusion of esketamine (0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, and 0.8 μg/ml) with different plasma drug concentrations were selected to keep the plasma drug concentration of esketamine unchanged, and the plasma drug concentration of propofol was increased step by step. To evaluate body response caused by dilation of the cervix. A response surface model was used to analyze the pharmacodynamic interaction of esketamine and propofol. **Results** The three-dimensional response surface of esketamine (0.0-0.8 μg/ml) and propofol (1.0-7.0 μg/ml) showed that the two have an additive effect in sedation and inhibition of body activity reaction caused by dilated cervix. The median effective concentration (EC<sub>50</sub>) of esketamine was 0.61 μg/ml (95% CI 0.41-0.81 μg/ml), and the EC<sub>50</sub> of propofol was 4.69 μg/ml (95% CI 3.17-6.21 μg/ml) when inhibits the body activity reaction caused by dilated cervix. **Conclusion** Response surface method can qualitatively and quantitatively analyze the pharmacodynamic interaction of esketamine and propofol. Esketamine and propofol have additive effects in inhibiting the body activity reaction caused by dilated cervix.

**【Key words】** Esketamine; Propofol; Response surface methodology; Pharmacodynamic interaction; Target-controlled infusion

宫腔镜手术是目前临床上妇产科广泛应用的检查及治疗手段, 但术中宫颈和宫腔的扩张、牵拉以及刮宫等操作往往造成患者不同程度的不适和

疼痛感受<sup>[1]</sup>。目前宫腔镜手术麻醉方案多以丙泊酚联合小剂量镇痛类药物监测下的麻醉管理为主<sup>[2-3]</sup>。艾司氯胺酮复合丙泊酚可以显著减少丙泊酚用量, 降低术中呼吸循环抑制发生率, 从而提高围术期安全性<sup>[4]</sup>。响应曲面法(response surface methodology, RSM)采用多元二次回归方程来拟合因素与响应值之间的函数关系, 被越来越多地应用于不同药物的药效学研究中<sup>[5]</sup>。目前应用 RSM 研究这两种药物相互作用的报道较少, 故本研究拟应

DOI: 10.12089/jca.2024.06.010

作者单位: 030000 太原市, 山西医科大学麻醉学院(李艳、谭嘉琪); 长治市人民医院麻醉科(李子煜); 长治医学院附属和平医院麻醉科(贾晋太); 山西医科大学第三医院(山西白求恩医院)山西医学科学院 同济山西医院)麻醉科(庄萍)

通信作者: 庄萍, Email: 13700503507@163.com

用 RSM 探讨不同浓度艾司氯胺酮复合丙泊酚在宫腔镜手术中的药效学相互作用, 以期为临床上艾司氯胺酮与丙泊酚的复合用药提供参考。

### 资料与方法

**一般资料** 本研究经医院伦理委员会批准 (YXLL-2021-037), 患者或家属签署知情同意书。选择择期行宫腔镜手术患者, 年龄 18~64 岁, BMI 18.5~28.0 kg/m<sup>2</sup>, ASA I 或 II 级。排除标准: 拒绝签署知情同意书或研究人员认为其他原因不适合临床试验的情况, 近 4 周内参加过其他药物的临床试验, 既往麻醉药物过敏史或药物成瘾史, 近期接受镇痛治疗, 入室血压 ≥ 160/100 mmHg, 术前评估疑似困难气道, 对艾司氯胺酮或丙泊酚有使用禁忌。

**研究设计** 采用 Short 等<sup>[6]</sup>提出的 RSM 研究中的平行设计, 研究中每个患者的艾司氯胺酮血浆靶控浓度相对恒定, 逐渐增大丙泊酚的血浆靶控浓度。丙泊酚和艾司氯胺酮观察浓度分别为 1~8 μg/ml 和 0~0.8 μg/ml。艾司氯胺酮采用 Marnix 药代动力学参数, 丙泊酚采用 Marsh 药代动力学参数。首先输注设定浓度的艾司氯胺酮, 当达到预定血浆浓度 2 min 后, 立即对患者进行改良警醒/镇静评分 (modified alert/sedation score, MOAA/S) (5 分, 完全清醒, 对正常呼名的反应正常; 4 分, 对正常呼名反应迟钝; 3 分, 仅在大声或反复呼唤后才有反应; 2 分, 对大声呼唤无反应、仅对轻微推动或轻微晃动身体有反应; 1 分, 仅对疼痛刺激有反应; 0 分, 对疼痛刺激无反应)。若患者 MOAA/S ≤ 1 分, 则开始手术, 同时进行扩张宫颈的药效学观察。若患者 MOAA/S ≥ 2 分或 MOAA/S ≤ 1 分但在扩张宫颈时引起体动, 则立即输注丙泊酚, 起始浓度设置为 1 μg/ml, 当丙泊酚血浆浓度与效应室浓度达到平衡后, 对患者再次进行药效学观察指标评价, 如此反复进行, 直至达到药效学观察指标。丙泊酚浓度按阶梯式递增, 递增浓度为 1 μg/ml。

**麻醉方法** 患者入室后开放静脉通路, 常规监测 BP、ECG、SpO<sub>2</sub> 等, 面罩吸氧 (3 L/min)。麻醉诱导前, 静脉注射盐酸戊乙奎醚 0.5 mg。随后按照上述研究设计进行药物输注及对药效学观察指标进行评价。术中若患者 SpO<sub>2</sub> < 92% 或呼吸暂停时间 > 15 s, 给予托下颌处理, 必要时紧急气管插管<sup>[7]</sup>; 若患者 MAP ≤ 60 mmHg 或 HR ≤ 50 次/分, 酌情给予麻黄碱或阿托品治疗。

**观察指标** 以扩张宫颈引起的体动反应作为

艾司氯胺酮和丙泊酚药效学相互作用的观察指标。扩张宫颈时患者如果出现抬腿、身体扭动等躯体运动, 则视为有体动反应。患者有无体动反应由术者评价, 术者对患者的给药情况不知情。记录给药前 (T<sub>0</sub>)、MOAA/S ≤ 1 分 (T<sub>1</sub>)、扩张宫颈不引起体动反应 (T<sub>2</sub>) 时的 HR、SBP、DBP; 术毕即刻 (T<sub>2</sub>)、术后 5 min (T<sub>4</sub>)、术后 30 min (T<sub>5</sub>) 时宫缩痛的发生情况。

**响应曲面模型参数求算及响应曲面构建** 选用响应曲面法的 Logit 模型分析数据。采用 python 软件里的科学计算模块库 scipy 里的 curve\_fit() 函数直接做非线性数据拟合; 利用该软件的 matplotlib 库建立三维图形。

**艾司氯胺酮和丙泊酚相互作用分析** 本研究的模型公式如下:

$$\ln \frac{1-E}{E} = -\beta_0 + \beta_1 C_s + \beta_2 C_p + \beta_3 C_s C_p \quad (1)$$

将药效表示成如下形式:

$$E = \frac{1}{1 + e^{\beta_0 - \beta_1 C_s - \beta_2 C_p - \beta_3 C_s C_p}} \quad (2)$$

E 为达到药效学反应的概率, C<sub>s</sub> 为艾司氯胺酮的血浆浓度 (μg/ml), C<sub>p</sub> 为丙泊酚的血浆浓度 (μg/ml), β<sub>3</sub> 是描述响应曲面模型的参数。

上述公式中的参数 β<sub>3</sub> 决定了艾司氯胺酮与丙泊酚两种药物药效学相互作用的性质, β<sub>3</sub> = 0 时, 此时的模型为一个不含 β<sub>3</sub> 项的简化模型, 两种药物药效学不存在交互作用<sup>[8]</sup>; β<sub>3</sub> ≠ 0 时, 模型为含有 β<sub>3</sub> 项的交互作用模型, 两种药物药效学相互作用的性质为协同作用 (β<sub>3</sub> > 0) 或拮抗作用 (β<sub>3</sub> < 0)。通过对简化模型和复杂模型对应的目标函数的 -2LL (对数似然估计值的 -2 倍) 的差值进行假设检验, 若 -2LL 差值的检验 P < 0.05<sup>[9]</sup>, 提示统计学有差异, β<sub>3</sub> 项需要保留, 接受复杂模型; 若两个目标函数没有统计学差异, β<sub>3</sub> 项可以去除, 接受简化模型。

**统计分析** 采用 SPSS 27.0 统计软件进行分析。正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 不同时点比较采用方差分析。计数资料以例 (%) 表示。P < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

本研究最终纳入宫腔镜手术患者 45 例, 年龄 (42.2 ± 9.3) 岁、BMI (23.6 ± 2.5) kg/m<sup>2</sup>, ASA 分级 I 级 18 例, II 级 27 例。

研究结果显示, 简单模型与复杂模型没有差异, 即相当于 β<sub>3</sub> = 0, 结果未发现这两个药物在抑制

扩宫颈引起体动反应存在显著的交互作用,因此利用简单模型构建响应曲面三维图。模型参数及相关系数值提示模型拟合结果良好(表 1)。

表 1 Logit 模型参数

指标	$\beta_0$	$\beta_1$	$\beta_2$	相关系数
MOAA/S $\leq$ 1 分	7.402 4	14.233 2	1.734 2	0.900 4
扩张宫颈不引起体动反应	9.074 2	14.694 7	1.933 9	0.937 1

艾司氯胺酮复合丙泊酚使用时抑制扩张宫颈引起的体动反应的响应曲面三维图形见图 1。

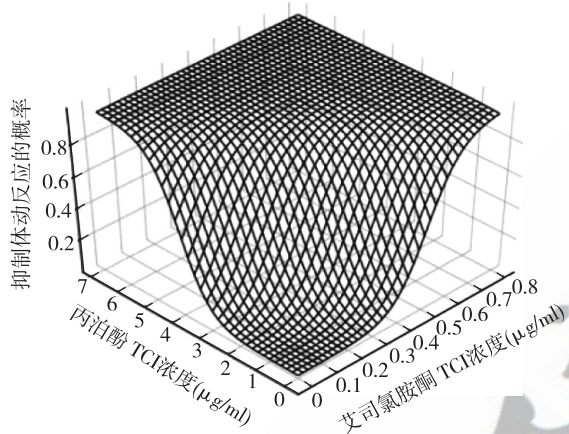


图 1 艾司氯胺酮复合丙泊酚时抑制扩张宫颈引起的体动反应的响应曲面图

艾司氯胺酮复合丙泊酚使用时,抑制扩张宫颈体动反应发生的概率为 50%、95% 的等效线为直线,表明在抑制扩张宫颈体动反应方面,艾司氯胺酮和丙泊酚药效学相互作用为相加作用(图 2)。扩张宫颈不引起体动反应的艾司氯胺酮  $EC_{50}$  为 0.61  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI 0.41~0.81  $\mu\text{g/ml}$ ),丙泊酚  $EC_{50}$  为 4.69  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI 3.17~6.21  $\mu\text{g/ml}$ );艾司氯胺酮  $EC_{95}$  为 0.82  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI 0.62~1.02  $\mu\text{g/ml}$ ),丙泊酚  $EC_{95}$  为 6.23  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI 4.70~7.75  $\mu\text{g/ml}$ )。

靶控输注不同浓度的艾司氯胺酮对丙泊酚的浓度-效应曲线见图 3,随着艾司氯胺酮浓度的升高,丙泊酚量效曲线逐渐左移,显示艾司氯胺酮可以明显减少丙泊酚剂量。

与  $T_0$  时比较, $T_1$ 、 $T_2$  时 7 组、8 组 HR 明显增快 ( $P<0.05$ ); $T_1$  时 1 组和 9 组 SBP 明显降低 ( $P<0.05$ ), $T_1$ 、 $T_2$  时 6 组、7 组和 8 组 SBP 明显升高 ( $P<0.05$ ), $T_1$ 、 $T_2$  时 7 组、8 组 DBP 明显升高 ( $P<0.05$ )。与  $T_1$  时比较, $T_2$  时 7 组、8 组 HR 明显增快

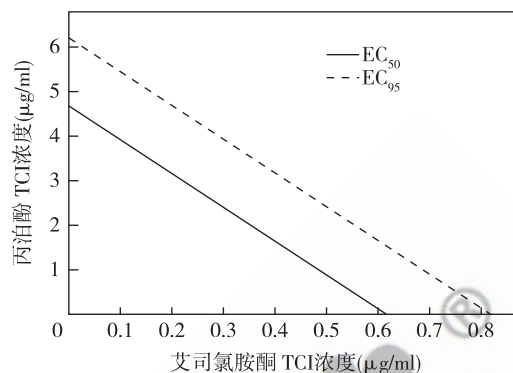
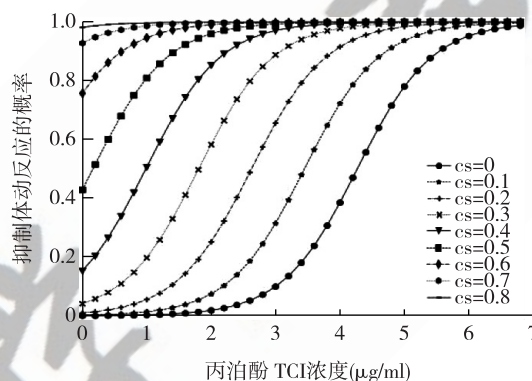


图 2 抑制扩张宫颈体动反应发生的  $EC_{50}$  和  $EC_{95}$  等效线



注:cs,艾司氯胺酮 TCI 浓度 ( $\mu\text{g/ml}$ )。

图 3 艾司氯胺酮对丙泊酚浓度-效应曲线的影响

( $P<0.05$ ); $T_2$  时 6 组、8 组 SBP 明显升高 ( $P<0.05$ ), $T_2$  时 8 组 DBP 明显升高 ( $P<0.05$ ) (表 2)。

1 组在  $T_3$ 、 $T_4$ 、 $T_5$  时分别有 1 例、1 例、3 例发生宫缩痛;9 组在  $T_3$ 、 $T_4$ 、 $T_5$  时分别有 4 例、5 例、5 例发生宫缩痛。其他各组  $T_3$ — $T_5$  时均未发生宫缩痛。

### 讨论

临床麻醉中,联合用药不仅可以提高麻醉质量保障患者安全,而且在提升围术期患者舒适度和减少药物不良反应、降低医疗成本等诸多方面都发挥着重要作用<sup>[10]</sup>。艾司氯胺酮作为一种新型的全麻药,具有镇痛作用强、不抑制呼吸的特点,临床中亦多与丙泊酚联合应用,因此,对二者药物相互作用的研究有利于提高临床麻醉管理工作。

近几年艾司氯胺酮应用的临床研究报道较多,绝大多数的研究是给予固定剂量的艾司氯胺酮后观察其麻醉效果及对术后恢复的影响<sup>[11-13]</sup>,主要采用的分析方法为等辐射分析法、量效曲线偏移法等,RSM 研究艾司氯胺酮和丙泊酚相互作用的报道甚少。本研究中建立的响应曲面模型为不含交互作用项的简单模型,通过三维曲面获得的等效线图

表 2 九组患者不同时点 HR、SBP 和 DBP 的比较( $\bar{x}\pm s$ )

指标	组别	例数	艾司氯胺酮浓度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
SBP(mmHg)	1 组	5	0.1	128.0±16.2	114.6±6.5 <sup>a</sup>	123.8±21.6
	2 组	5	0.2	135.0±8.3	127.8±9.0	133.6±9.6
	3 组	5	0.3	127.4±15.6	123.0±10.4	116.4±13.6
	4 组	5	0.4	119.0±12.6	118.4±19.5	111.0±13.4
	5 组	5	0.5	124.6±7.6	129.4±13.2	129.4±20.4
	6 组	5	0.6	126.2±6.5	137.0±10.6 <sup>a</sup>	154.8±14.4 <sup>ab</sup>
	7 组	5	0.7	121.2±11.5	134.2±9.1 <sup>a</sup>	146.8±13.8 <sup>a</sup>
	8 组	5	0.8	124.2±14.4	137.8±13.9 <sup>a</sup>	165.2±25.1 <sup>ab</sup>
	9 组	5	0.0	126.0±20.9	114.2±13.9 <sup>a</sup>	114.6±23.1
DBP(mmHg)	1 组	5	0.1	71.6±6.6	70.4±8.9	77.4±10.8
	2 组	5	0.2	73.2±10.4	71.6±3.7	78.4±15.3
	3 组	5	0.3	77.6±16.6	75.4±16.4	71.0±18.2
	4 组	5	0.4	73.4±10.6	71.6±15.5	68.4±11.0
	5 组	5	0.5	74.0±11.2	79.0±8.6	78.6±15.6
	6 组	5	0.6	72.6±5.9	78.2±3.8	81.0±4.6
	7 组	5	0.7	71.8±12.2	79.2±6.9	87.0±11.5 <sup>a</sup>
	8 组	5	0.8	71.0±5.4	80.0±6.7	92.8±11.0 <sup>ab</sup>
	9 组	5	0.0	76.8±9.0	69.6±6.4	73.4±14.3
HR(次/分)	1 组	5	0.1	61.4±11.7	66.0±11.9	66.6±10.9
	2 组	5	0.2	73.4±15.0	72.4±9.5	79.2±15.3
	3 组	5	0.3	80.4±15.8	85.8±29.6	78.8±17.6
	4 组	5	0.4	77.0±11.1	80.8±13.5	76.8±10.9
	5 组	5	0.5	72.2±8.7	74.2±11.3	75.6±17.5
	6 组	5	0.6	67.4±10.9	72.0±9.5	76.4±11.5
	7 组	5	0.7	71.4±7.0	76.0±13.8	87.0±9.6 <sup>ab</sup>
	8 组	5	0.8	69.4±8.1	77.0±10.6	89.6±14.8 <sup>ab</sup>
	9 组	5	0.0	79.4±11.9	76.0±10.8	71.0±12.6

注:与 T<sub>0</sub> 比较,<sup>a</sup>P<0.05;与 T<sub>1</sub> 比较,<sup>b</sup>P<0.05。

为直线,复合不同剂量的艾司氯胺酮将使丙泊酚的浓度-效应曲线发生明显的向左平行移动。这些特征均提示在宫腔镜手术中艾司氯胺酮与丙泊酚复合使用在抑制扩张宫颈引起的体动反应方面的药效学相互作用上是相加的。Hui 等<sup>[14]</sup>研究表明,氯胺酮与丙泊酚用于女性患者镇静和镇痛效应的相互作用为相加作用。李子煜等<sup>[12]</sup>采用等辐射分析

法的研究结果表明,丙泊酚与艾司氯胺酮复合用于全麻的镇静效果为相加作用,但其研究是在艾司氯胺酮复合丙泊酚 1:4 比例得出的结论。

RSM 可以定性、定量地分析药效学相互作用规律。本研究结果显示,单独使用丙泊酚抑制扩张宫颈引起的体动反应的 EC<sub>50</sub> 为 4.69  $\mu\text{g/ml}$ , Kern 等<sup>[15]</sup>和杨璐等<sup>[16]</sup>研究结果在抑制电刺激引起体动

反应的  $EC_{50}$  分别为 4.56  $\mu\text{g/ml}$ 、8.74  $\mu\text{g/ml}$ ，造成这种结果差异性的原因为观察的药效学指标不同，即两种疼痛刺激强度、刺激部位不同所致，以及与受试者个体差异有关。本研究结果显示，单独使用艾司氯胺酮抑制扩张宫颈体动的  $EC_{50}$  为 0.61  $\mu\text{g/ml}$ ，而目前关于艾司氯胺酮镇痛的  $EC_{50}$  研究报道较少，本研究在此作出初步探讨。

本研究结果显示，随着艾司氯胺浓度的升高，丙泊酚的浓度-效应曲线明显向左移动，当艾司氯胺酮血浆药物浓度为 0.2、0.3、0.4、0.5  $\mu\text{g/ml}$  时，复合输注丙泊酚时血流动力学更加平稳，不良反应更少。与单独输注丙泊酚比较，复合艾司氯胺酮可以减少患者术后宫缩痛的发生，提高患者舒适度。分析原因这与艾司氯胺酮的拟交感作用<sup>[17]</sup>以及较强的镇痛作用有关。

本研究还存在一定的局限性。本研究所收集病例均为女性，药物之间的作用是否存在性别差异，尚待进一步研究。本研究所设的血浆药物浓度为计算机模拟浓度，未进行血浆药物浓度的测定，所以是否与实际的血浆药物浓度一致，这需要在后续的研究中深入探讨。

综上所述，艾司氯胺酮复合丙泊酚在宫腔镜手术麻醉中，抑制体动反应方面的药效学相互作用为相加作用，且当艾司氯胺酮血浆药物浓度为 0.2~0.5  $\mu\text{g/ml}$  时，两药合用的麻醉效果更好，不良反应更少。

### 参 考 文 献

- [1] Xu L, Wang C, Dai S, et al. Intravenous lidocaine attenuates response to cervical dilation for hysteroscopy: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth*, 2021, 127(5): e166-e168.
- [2] Yu J, Xiang B, Song Y, et al.  $ED_{50}$  of propofol in combination with low-dose sufentanil for intravenous anaesthesia in hysteroscopy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 125(5): 460-465.
- [3] Chen C, Tang W, Ye W, et al.  $ED_{50}$  of propofol combined with nalbuphine on the sedative effect in painless hysteroscopy. *Pain Ther*, 2021, 10(2): 1235-1243.
- [4] 钱夏丽, 夏凡, 沈晓凤, 等. 艾司氯胺酮复合丙泊酚在宫腔镜检查术中的应用. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(7): 706-708.
- [5] Minto CF, Schnider TW, Short TG, et al. Response surface model for anesthetic drug interactions. *Anesthesiology*, 2000, 92(6): 1603-1616.
- [6] Short TG, Ho TY, Minto CF, et al. Efficient trial design for eliciting a pharmacokinetic-pharmacodynamic model-based response surface describing the interaction between two intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*, 2002, 96(2): 400-408.
- [7] 包天秀, 梁小女, 张建友, 等. 地佐辛复合丙泊酚用于宫腔镜手术的效果. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(12): 1202-1203.
- [8] Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB, et al. Opioid-volatile anesthetic synergy: a response surface model with remifentanyl and sevoflurane as prototypes. *Anesthesiology*, 2006, 105(2): 267-278.
- [9] Schumacher PM, Dossche J, Mortier EP, et al. Response surface modeling of the interaction between propofol and sevoflurane. *Anesthesiology*, 2009, 111(4): 790-804.
- [10] 范倩倩, 计根林, 聂煌, 等. 小剂量氢吗啡酮复合纳布啡用于胃肠道手术后患者自控静脉镇痛的效果. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(7): 719-724.
- [11] 李欢颜, 李朋, 陈凌君. 艾司氯胺酮复合丙泊酚应用于无痛宫腔镜检查术中的麻醉效果. *局解手术学杂志*, 2024, 33(4): 318-321.
- [12] 李子煜, 王晓鹏, 庄萍, 等. 丙泊酚复合艾司氯胺酮用于全麻的镇静效果. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(4): 393-396.
- [13] 徐慧, 解成兰, 王艺倩, 等. 不同剂量艾司氯胺酮对腹腔镜全子宫切除术患者术后疼痛和情绪状态的影响. *现代生物医学进展*, 2024, 24(6): 1176-1181.
- [14] Hui TW, Short TG, Hong W, et al. Additive interactions between propofol and ketamine when used for anesthesia induction in female patients. *Anesthesiology*, 1995, 82(3): 641-648.
- [15] Kern SE, Xie G, White JL, et al. A response surface analysis of propofol-remifentanyl pharmacodynamic interaction in volunteers. *Anesthesiology*, 2004, 100(6): 1373-1381.
- [16] 杨璐, 魏滨, 张利萍, 等. 丙泊酚和瑞芬太尼在抑制强直电刺激中的药效学相互作用. *北京大学学报(医学版)*, 2010, 42(5): 547-553.
- [17] 杨春, 刘寒玉, 刘存明. 艾司氯胺酮的临床应用进展. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(4): 414-417.

(收稿日期: 2023-10-07)