

综述

艾司氯胺酮在产科临床应用的进展研究

王璐¹, 阎文军^{1, 2}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州, 730000; 2. 甘肃省人民医院 麻醉科, 甘肃 兰州, 730000)

摘要: 艾司氯胺酮作为氯胺酮的异构体, 与消旋体氯胺酮相比, 其应用剂量更小, 具有较强的镇痛和镇静作用。艾司氯胺酮在心血管和精神方面不良反应小, 代谢快、体内清除率高, 对呼吸循环影响轻微, 在产科麻醉方面有显著的效果。

关键词: 艾司氯胺酮; 产科; 静脉; 全身麻醉; 术后镇痛

中图分类号: R 714; R 453; R 313 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)20-128-05 DOI: 10.7619/jcmp.20240177

Research progress on clinical application of esketamine
in Department of ObstetricsWANG Lu¹, YAN Wenjun^{1, 2}

(1. the First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730000;

2. Department of Anesthesiology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou, Gansu, 730000)

Abstract: As an isomer of ketamine, esketamine has smaller application dose, stronger analgesic and sedative effects compared with racemic ketamine. Esketamine has advantages such as few adverse reactions in cardiovascular and mental aspects, rapid metabolism and high clearance rate in the body, and slight impact on respiratory circulation, so it shows a significant effect in obstetric anesthesia.

Key words: esketamine; Department of Obstetrics; veins; general anesthesia; postoperative analgesia

氯胺酮包含 S(+) 氯胺酮和 R(-) 氯胺酮 2 种立体异构体, 可以非竞争性拮抗中枢神经系统中的 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体上的苯环己哌啶 (PCP) 结合位点^[1]。氯胺酮是具有镇痛作用的静脉麻醉药物, 被广泛应用于产科麻醉中^[2], 但存在较多不良反应, 如噩梦、谵妄、致幻、呼吸道分泌物多等^[3-4]。艾司氯胺酮是氯胺酮的纯右旋异构体, 作为一种新型静脉麻醉药物在临床中被广泛应用, 发挥镇静、镇痛、抗抑郁等作用。本文针对艾司氯胺酮产科领域的临床应用研究进展予以综述, 为其临床实践提供借鉴和参考。

1 药理学特性

艾司氯胺酮半衰期为 7 ~ 12 h, 主要通过细胞色素 CYP450 代谢, 去甲氯胺酮为主要代谢物, 约 78% 以尿液形式排出。艾司氯胺酮静脉注射 30 s 内起效, 作用持续 30 ~ 45 min, 可以通过

肌肉注射、口服、滴鼻等多种途径给药。肌肉、口服、鼻内给药的生物利用度分别为 93%、16% ~ 24%、45% ~ 50%^[5]。氯胺酮的清除率为 14.8 mg/(kg · min), 而艾司氯胺酮的清除率为 26.3 mg/(kg · min), 艾司氯胺酮的代谢速度快于氯胺酮^[6]。因此, 在麻醉和围术期镇痛中采用艾司氯胺酮更可控, 患者苏醒快而舒适。

艾司氯胺酮是一种多靶点药物, 与 NMDA 受体、阿片受体、胆碱能受体、单胺受体以及钠离子通道、钙离子通道等相互作用, 产生催眠、镇静、镇痛作用。与 R(-) 异构体相比, 艾司氯胺酮对 NMDAR 的 PCP 位点的亲和力/效力大约高 4 倍, 是外消旋混合物的 2 倍^[7]。艾司氯胺酮的镇痛作用是 R(-) 氯胺酮的 3 倍, 是消旋氯胺酮的 2 倍。NMDAR 是一种由 2 个 GluN1 和 2 个 GluN2 亚基组成的离子型谷氨酸受体, 广泛表达于脑、脊髓、背根神经节等疼痛转导通路中, 其激活参与了疼

痛传递过程。在疼痛状态下,持续输入有害信号会导致大量钙离子进入神经元,激活蛋白激酶 C (PKC),从而导致 NMDAR 的磷酸化。抑制 NMDA 受体不仅能直接阻断疼痛的传递途径,而且能抑制中枢神经系统的敏化,防止急性疼痛转成慢性。

研究^[8]发现艾司氯胺酮在 μ 受体中表现为部分激动剂,在 κ 受体中表现为完全激动剂,艾司氯胺酮对 μ 和 κ 受体的结合力为 R(-) 氯胺酮的 2~4 倍。艾司氯胺酮对 M 胆碱受体的亲和力是 R(-) 氯胺酮的 3 倍。艾司氯胺酮产生的催眠作用源于其参与、介导的对超极化激活环核苷酸门控阳离子通道 (HCN 通道) 的阻滞 (HCN-1 主要在皮层中表达,通过改变细胞静息电位和膜阻力来影响神经元的兴奋性)^[9]。艾司氯胺酮可以通过加强单胺能系统或直接激活相应的脑区来激活下行疼痛抑制通路来缓解疼痛,用 α_2 -肾上腺素受体拮抗剂或 5-羟色胺能受体拮抗剂预处理可完全逆转氯胺酮的镇痛作用^[10]。艾司氯胺酮可通过阻滞电压门控性钠离子通道产生局部麻醉作用。艾司氯胺酮对 L 型钙离子通道的阻滞可以舒张气道平滑肌,适用于气道高反应性患者的麻醉诱导及维持。艾司氯胺酮的拟交感效应可以增加患者体内儿茶酚胺,保证脑和重要脏器的灌注,维持血流动力学稳定。由于其作用于不同受体所带来的不同作用如拟交感效应、舒张支气管等可为一些特殊患者如产科患者的麻醉提供新的思路。

2 艾司氯胺酮的临床应用

2.1 艾司氯胺酮静脉注射

艾司氯胺酮因其不抑制呼吸的优点可应用于分娩镇痛。在分娩疼痛发作时,连续输注负荷剂量为 2.30 mg/kg 的氯胺酮,然后输注 0.2 mg/(kg·h) 直至分娩,可显著缓解疼痛,而不会危及新生儿^[11]。在分娩过程中,若需从分娩镇痛转移到紧急剖腹产,手术后 5 min 给予产妇艾司氯胺酮 25 mg 静脉推注,对于新生儿的预后 (包括脐动脉血气分析 (UABGA)、Apgar 评分和新生儿住院总天数) 没有不良影响。对于母体因艾司氯胺酮引起的不良反应 (如头晕和精神症状) 呈现一过性,没有统计学上的差异^[12]。最近一项纳入 600 例在硬膜外麻醉下剖宫产的妇女的研究发现,切口前给予亚麻醉剂量 (0.25 mg/kg) 的艾司氯胺酮可以产生短暂的镇痛和镇静,艾司氯胺酮组患者

的 NRS 疼痛评分显著降低。剖宫产椎管内麻醉时,产妇经常出现低血压,严重时会导致不良的产妇或胎儿结局。艾司氯胺酮可以刺激交感神经系统,增加血压和心率。ZHANG X Y 等^[13] 研究发现,单次静脉注射艾司氯胺酮可使脊髓性罗哌卡因所需剂量减少 19.7% (95% CI: 19.0% ~ 26.2%),有助于减少低血压和相关症状的发生率,并有助于在剖宫产时实现镇静。因此,建议有低血压高风险的剖宫产产妇考虑使用艾司氯胺酮,其作为麻醉的辅助用药可以起到加强镇痛镇静效果、减轻麻醉中不良反应等作用。

2.2 全麻诱导中的应用

在背部畸形、椎管内麻醉失败、颅内高压、母体凝血障碍和某些神经系统疾病等情况下,全身麻醉可能是唯一的选择。艾司氯胺酮是氯胺酮镇痛强度的 2 倍,呼吸抑制轻,轻度兴奋循环,拟精神类不良反应较少,用于诱导全身麻醉剖宫产术具有独特优势。2020 年《中国产科麻醉专家共识》指出艾司氯胺酮镇痛作用强,对新生儿影响小,特别适用于血容量低、合并哮喘时的麻醉诱导^[14-15]。

在使用氯胺酮作为剖宫产唯一麻醉剂的研究中,根据脐带血气状态判断胎盘灌注维持良好,且没有术中知晓的案例发生^[16]。1.0 mg/kg 艾司氯胺酮复合顺阿曲库铵麻醉诱导,术中七氟烷维持麻醉,这种方案麻醉效果良好,产妇围术期血流动力学稳定,新生儿脐带血 pH 值正常且 Apgar 评分高于对照组。ADAMS H A 等^[17] 研究中,计划全麻的剖宫产患者静脉推注艾司氯胺酮 0.5 mg/kg 和甲硝西洋 1.5 mg/kg 诱导。胎儿取出后,患者在 N_2O/O_2 (FiO₂ 0.33) 通气期间给予 2.5 μ g/kg 芬太尼和七氟醚 (呼气末浓度约为 1.0%)。研究结果发现使用艾司氯胺酮静脉麻醉可实现特异性镇痛,未延迟术后恢复时间,也没有观察到回忆和梦的反应。胎儿艾司氯胺酮浓度 (251 ng/mL) 低于母体相应浓度 (493 ng/mL),对胎儿无负面影响。艾司氯胺酮镇痛作用强,起效迅速,对新生儿的影响小,在产科患者的麻醉管理中优势明显,可为全麻剖宫产提供一种新的安全可靠的麻醉方案。

2.3 椎管内应用艾司氯胺酮

艾司氯胺酮不含有防腐剂,可以单独或与其他局部麻醉药复合用于椎管内麻醉。ABD EL-HAMID A 等^[18] 对 120 例行剖宫产的患者进行了研究,患者随机分为 3 组,分别给予 0.5% 左布比卡因 10、7.5、5 mg,同时鞘内注射艾司氯胺

酮 12.5 mg 和 25 μ g 可乐定。感觉阻滞起效时间和持续时间的比较在各组间无显著差异。运动阻滞持续时间和首次请求镇痛时间, I 组显著长于 II 组和 III 组, II 组显著长于 III 组。与 I 组和 II 组相比, III 组的低血压及心动过缓发生率显著降低。鞘内注射艾司氯胺酮可以减少局麻药的使用剂量,降低不良反应发生率,减少运动阻滞的持续时间。在另一项研究^[19]中, 0.05 mg/kg 艾司氯胺酮与 0.5% 布比卡因 10 mg 鞘内注射于行剖宫产的患者,结果发现加入艾司氯胺酮可导致感觉阻滞和运动阻滞的快速起效,改善了脊髓镇痛效果,增强了脊髓阻滞的节段性扩散,但并没有延长脊髓镇痛的持续时间。脊髓镇痛改善的可能原因包括艾司氯胺酮的局部麻醉作用^[20]、与局麻药的加性镇痛作用^[21]以及艾司氯胺酮对布比卡因代谢的抑制作用^[22]。艾司氯胺酮的高脂溶性改善脊髓阻滞的节段性扩散,使感觉和运动阻滞的快速起效。艾司氯胺酮作为一种辅助剂,可使在椎管内麻醉下的剖宫产术达到满意的镇痛效果并延长其作用时间,而其理想剂量或浓度目前尚未得到证实。

根据 TANG J 等^[23]研究,艾司氯胺酮可应用于剖宫产术后硬膜外自控镇痛(PCEA),接受硬膜外 0.25 mg/kg 艾司氯胺酮联合 2 mg 吗啡的产妇在剖宫产后的疼痛评分(包括休息疼痛和运动疼痛)比单独接受 2 mg 吗啡或 0.25 mg/kg 艾司氯胺酮的产妇要显著降低。这一结果表明,联合使用艾司氯胺酮和吗啡能够更有效地缓解剖宫产后的疼痛,并且这种缓解作用优于单独使用其中一种药物,同时并未发现不良反应的发生率增加。艾司氯胺酮作为剖宫产术后硬膜外自控镇痛的辅助药物安全有效。

2.4 艾司氯胺酮对产后抑郁的作用

产后抑郁症(PPD)是围产期最常见的精神疾病之一,是指产妇产褥期的抑郁,具体表现为抑郁、焦虑、易怒、恐惧、悲观、兴奋、应对能力差等不良情绪。PPD 的患病率在 5.0% ~ 26.3%,在发展中国家甚至更高。在 COVID-19 大流行期间,更多的妇女遭受了产后抑郁和焦虑症^[24]。PPD 是一种普遍存在的围产期精神障碍,不仅影响产妇自身身心健康,而且影响婴儿的母乳喂养和家庭和谐,对经济和公共卫生也有重大影响,但迄今仍未得到充分诊断及治疗。单次静脉注射艾司氯胺酮(0.2 mg/kg 和 0.4 mg/kg)对治疗耐药的抑

郁症患者可以产生快速和持续的抗抑郁作用^[25]。艾司氯胺酮通过与 NMDA 受体的结合,对真核细胞的延伸因子 2 磷酸化产生抑制作用,从而促进脑源性神经营养因子(BDNF)的释放^[26]。此外,艾司氯胺酮还能诱导雷帕霉素靶蛋白 1(mTORC1)信号通路及细胞外调节蛋白激酶(ERK)的激活,进而改善神经的可塑性和突触的形成,发挥抗抑郁作用^[27]。艾司氯胺酮具有抗炎作用,能促进循环中促炎单核细胞的减少^[28]。有研究^[29]指出,艾司氯胺酮的抗抑郁样作用可能与其抗炎活性影响 IDO(吲哚胺 2,3-双加氧酶)和犬尿氨酸途径有关。IDO 被证实可以调节 PPD 的易感性^[30]。

有研究^[31]共招募 375 例剖宫产后行 PCIA 的产妇,随机分为对照组(舒芬太尼 2 μ g/kg + 托烷司琼 10 mg)和艾司氯胺酮组(艾司氯胺酮 0.5 mg/kg + 舒芬太尼 2 μ g/kg + 托烷司琼 10 mg)。该研究发现艾司氯胺酮作为 PCIA 辅助用药可显著降低剖宫产后 14 d 内 PPD 的发生率,缓解剖宫产后 48 h 内疼痛,与对照组相比不良反应发生未增加。有回顾性研究将艾司氯胺酮 0.2 ~ 0.5 mg/kg 加入到剖宫产术后 PCIA 镇痛泵中(枸橼酸舒芬太尼 50 μ g, 盐酸帕洛诺司琼 0.25 mg),采用多变量线性回归分析发现艾司氯胺酮的使用与更佳的疼痛控制及更低的 PPD 发生率相关^[32]。另有研究发现分别添加 0.1 mg/kg (L 组)、0.2 mg/kg (M 组)、0.4 mg/kg (H 组)艾司氯胺酮在术后 PCIA(舒芬太尼 1.5 μ g/kg + 托烷司琼 4 mg)中,3 组患者的 1 周、6 周 PPD 发生率均降低,改善术后镇痛,恶心呕吐发生率显著降低。对于产前爱丁堡产后抑郁量表(EPDS)评分 > 9 分的患者,在分娩后静脉滴注 0.25 mg/kg 艾司氯胺酮(10 min 之内),之后联合 1 mg/kg 或 2 mg/kg 艾司氯胺酮 PCIA 持续 48 h 可降低产后 7 d 和 42 d 的 PPD 发生率,且可以安全有效的缓解术后疼痛^[33]。术中单次推注艾司氯胺酮对 PPD 也有预防作用,剖宫产术中妇女静脉输注 0.2 mg/kg 艾司氯胺酮可显著降低术后 1 周和 6 周产后抑郁的发生率,且不增加相关不良反应^[34]。艾司氯胺酮可有效降低抑郁相关评分及产后抑郁风险,更多的大样本、多中心研究可进一步去评估艾司氯胺酮在治疗和预防 PPD 最佳有效剂量。

2.5 术后镇痛中的应用

剖宫产患者术后的疼痛管理是一项严峻的挑

战。疼痛会导致产妇产生焦虑、抑郁和失眠等情绪问题,这些情绪问题会对产妇的身体恢复和乳汁分泌产生不利影响。此外,疼痛还会限制产妇的肢体活动,从而影响其康复进程。因此,术后疼痛的有效管理显得尤为重要。有研究在新生儿分娩后 5 min,将 0.25 mg/kg 艾司氯胺酮在生理盐水中稀释至 10 mL 后缓慢注射于剖宫产产妇,可改善术后 24 h 运动时的疼痛^[35]。SUPPA E 等^[36]研究发现在婴儿出生后 10 min 静脉注射艾司氯胺酮 0.5 mg/kg,随后静脉持续输注 2 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 持续 12 h,艾司氯胺酮在术后 24 h 内减少了约 31% 吗啡的消耗,要求镇痛的首次时间延长,且没有显著副作用或对母乳喂养的影响。12 h 预防性输注给药艾司氯胺酮是安全的,并且在剖宫产术后可能具有抗痛觉过敏作用。

妊娠期糖尿病(GDM)患者在剖宫产术后疼痛程度比非 GDM 患者更为严重。在此背景下, HAN T 等^[37]研究将艾司氯胺酮与舒芬太尼联合用于 GDM 女性剖宫产术后静脉自控镇痛(PCA),结果显示,与单独使用舒芬太尼 PCA 相比,添加低剂量艾司氯胺酮(0.5 mg/kg)能够显著减少舒芬太尼的消耗,同时提供同样有效的镇痛效果。此外,这种组合还可以显著缩短患者的肠功能恢复时间。根据 GUO Y H 等^[38]研究,相较于采用布托啡诺与曲马多联合应用的术后静脉自控镇痛方案,使用 1.0 kg/mg 艾司氯胺酮与 400 mg 曲马多联合应用可以显著降低剖宫产后早期的疼痛评分。此外,术后 PCA 给予艾司氯胺酮可以降低约 10% 的不良反应发生率,且未出现与艾司氯胺酮相关的副作用。最近的 2 项综合 Meta 分析^[39-40]显示,在基于阿片类药物的患者自控镇痛泵中加用氯胺酮可以减少阿片类药物的消耗,从而显著减轻术后恶心呕吐(PONV)的发生。目前,减轻阿片类药物使用是围术期镇痛管理的重要方向,2018 年美国《氯胺酮用于急性疼痛镇痛治疗》指南支持在基于阿片类药物的静脉自控镇痛中添加氯胺酮,以治疗急性和围术期疼痛,这种方法被认为具有中等程度的益处(B 级)^[41]。艾司氯胺酮的使用为剖宫产后多模式镇痛提供了新的临床思路,在改善剖宫产术后疼痛和功能的基础上,通过减少阿片类药物的使用减少相关不良反应的发生,对剖宫产术后的功能恢复产生积极影响。临床医师需要关注艾司氯胺酮是否会对新生儿的健康产生影响。未来的研究应

该进一步评估艾司氯胺酮在剖宫产术后的安全性,以及其在新生儿体内的代谢和分布情况。

3 结 语

艾司氯胺酮作为一种新型的麻醉镇痛药,其药效强、可控性好,呼吸抑制作用较轻,精神不良反应发生率低,其在围产期的应用有广阔前景。但是关于艾司氯胺酮的最佳有效剂量及其对新生儿的潜在影响还需要进一步去探索,其在产科的其他潜在用途也需要继续开发。

参考文献

- [1] ORSER B A, PENNEFATHER P S, MACDONALD J F. Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors[J]. *Anesthesiology*, 1997, 86(4): 903 - 917.
- [2] CORSEN G. Ketamine in obstetric anesthesia[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 1974, 17(2): 249 - 258.
- [3] WHITE P F, WAY W L, TREVOR A J. Ketamine: its pharmacology and therapeutic uses[J]. *Anesthesiology*, 1982, 56(2): 119 - 136.
- [4] DONG T T, MELLIN-OLSEN J, GELB A W. Ketamine: a growing global health-care need[J]. *Br J Anaesth*, 2015, 115(4): 491 - 493.
- [5] TRIMMEL H, HELBOK R, STAUDINGER T, et al. S(+) - ketamine: Current trends in emergency and intensive care medicine[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2018, 130(9/10): 356 - 366.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] HIROTA K, OKAWA H, APPADU B L, et al. Stereoselective interaction of ketamine with recombinant mu, kappa, and delta opioid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells[J]. *Anesthesiology*, 1999, 90(1): 174 - 182.
- [9] ZHOU C, DOUGLAS J E, KUMAR N N, et al. Forebrain HCNI channels contribute to hypnotic actions of ketamine[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(4): 785 - 795.
- [10] KOIZUKA S, OBATA H, SASAKI M, et al. Systemic ketamine inhibits hypersensitivity after surgery via descending inhibitory pathways in rats[J]. *J Can D'anesthesie*, 2005, 52(5): 498 - 505.
- [11] JOEL S, JOSELYN A, CHERIAN V T, et al. Low-dose ketamine infusion for labor analgesia: a double-blind, randomized, placebo controlled clinical trial[J]. *Saudi J Anaesth*, 2014, 8(1): 6 - 10.
- [12] LIANG Z J, ZHOU T, WANG M X, et al. Neonatal outcomes when intravenous esketamine is added to the parturients transferred from labor analgesia to emergency cesarean section: a retrospective analysis report[J]. *BMC Anesthesiol*, 2023, 23(1): 168.
- [13] ZHANG X Y, WANG J W, AN X H, et al. Optimum dose of spinal ropivacaine with or without single intravenous bolus of

- S-ketamine during elective cesarean delivery: a randomized, double-blind, sequential dose-finding study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1): 746.
- [14] 张瑾, 陈亮, 姚淑萍, 等. 《中国产科麻醉专家共识 (2017)》解读[J]. *河北医科大学学报*, 2019, 40(2): 128–132.
 - [15] CORSSSEN G, GUTIERREZ J, REVES J G, *et al.* Ketamine in the anesthetic management of asthmatic patients [J]. *Anesth Analg*, 1972, 51(4): 588–596.
 - [16] MEER F M, DOWNING J W, COLEMAN A J. An intravenous method of anaesthesia for Caesarean section. II. Ketamine[J]. *Br J Anaesth*, 1973, 45(2): 191–196.
 - [17] ADAMS H A, MEYER P, STOPPA A, *et al.* Anaesthesia for Caesarean section. Comparison of two general anaesthetic regimens and spinal anaesthesia [J]. *Anaesthesist*, 2003, 52(1): 23–32.
 - [18] ABD EL-HAMID A, ELRABEIE M I, AFIFI E, *et al.* A comparison of different doses of spinal levobupivacaine combined with S-ketamine and clonidine for elective cesarean section: a prospective, randomized, and double-blind study[J]. *Ain-Shams J Anaesthesiol*, 2015, 8(3): 420.
 - [19] 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.
 - [20] TOGAL T, DEMIRBILEK S, KOROGU 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.
 - [21] CHIA Y Y, LIU K, LIU Y C, *et al.* Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption[J]. *Anesth Analg*, 1998, 86(6): 1245–1249.
 - [22] GANTENBEIN M, ABAT C, ATTOLINI L, *et al.* Ketamine effects on bupivacaine local anaesthetic activity and pharmacokinetics of bupivacaine in mice[J]. *Life Sci*, 1997, 61(20): 2027–2033.
 - [23] TANG J, ZHENG Z G, RAN Q J, *et al.* Epidural esketamine and morphine for postoperative analgesia after Caesarean delivery: a pilot study[J]. *Front Surg*, 2022, 9: 988392.
 - [24] CHEN Q Q, LI W J, XIONG J, *et al.* Prevalence and risk factors associated with postpartum depression during the COVID-19 pandemic: a literature review and meta-analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(4): 2219.
 - [25] SINGH J B, FEDCCHIN 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.
 - [26] CAVALLERI L, MERLO PICH E, MILLAN M J, *et al.* Ketamine enhances structural plasticity in mouse mesencephalic and human iPSC-derived dopaminergic neurons via AMPAR-driven BDNF and mTOR signaling [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(4): 812–823.
 - [27] CHANG L J, ZHANG K, PU Y Y, *et al.* Comparison of antidepressant and side effects in mice after intranasal administration of (R, S)-ketamine, (R)-ketamine, and (S)-ketamine[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2019, 181: 53–59.
 - [28] NOWAK W, GRENDAS L N, SANMARCO L M, *et al.* Pro-inflammatory monocyte profile in patients with major depressive disorder and suicide behaviour and how ketamine induces anti-inflammatory M2 macrophages by NMDAR and mTOR[J]. *EBioMedicine*, 2019, 50: 290–305.
 - [29] MAES M, VERKERK R, BONACCORSO S, *et al.* Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation[J]. *Life Sci*, 2002, 71(16): 1837–1848.
 - [30] DUAN K M, WANG S Y, YIN J Y, *et al.* The IDO genetic polymorphisms and postpartum depressive symptoms: an association study in Chinese parturients who underwent cesarean section[J]. *Arch Womens Ment Health*, 2019, 22(3): 339–348.
 - [31] HAN Y Q, LI P L, MIAO M R, *et al.* S-ketamine as an adjuvant in patient-controlled intravenous analgesia for preventing postpartum depression: a randomized controlled trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 49.
 - [32] WANG Y, ZHANG Q, DAI X, *et al.* Effect of low-dose esketamine on pain control and postpartum depression after cesarean section: a retrospective cohort study[J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(1): 45–57.
 - [33] YANG S Q, ZHOU Y Y, YANG S T, *et al.* Effects of different doses of esketamine intervention on postpartum depressive symptoms in cesarean section women: a randomized, double-blind, controlled clinical study[J]. *J Affect Disord*, 2023, 339: 333–341.
 - [34] WANG W, LING B, CHEN Q, *et al.* Effect of pre-administration of esketamine intraoperatively on postpartum depression after cesarean section: a randomized, double-blinded controlled trial[J]. *Medicine*, 2023, 102(9): e33086.
 - [35] SHEN J H, SONG C Z, LU X L, *et al.* The effect of low-dose esketamine on pain and post-partum depression after cesarean section: a prospective, randomized, double-blind clinical trial[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 1038379.
 - [36] 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.
 - [37] HAN T, CHEN Q, HUANG J, *et al.* Low-dose esketamine with sufentanil for postcesarean analgesia in women with gestational diabetes mellitus: a prospective, randomized, double-blind study[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1202734.
 - [38] GUO Y H, DING X, WANG S, *et al.* Analgesic effect of esketamine combined with tramadol for patient-controlled intravenous analgesia after cesarean section: a randomized controlled trial[J]. *J Pain Res*, 2023, 16: 3519–3528.
 - [39] ASSOULINE B, TRAMER M R, KREIENBÜHL L, *et al.* Benefit and harm of adding ketamine to an opioid in a patient-controlled analgesia device for the control of postoperative pain: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials with trial sequential analyses[J]. *Pain*, 2016, 157(12): 2854–2864.
 - [40] WANG L, JOHNSTON B, KAUSHAL A, *et al.* Ketamine added to morphine or hydromorphone patient-controlled analgesia for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *J Can D’anesthésie*, 2016, 63(3): 311–325.
 - [41] SCHWENK E S, VISCUSI E R, BUVANENDRAN A, *et al.* Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for acute pain management from the American society of regional anesthesia and pain medicine, the American academy of pain medicine, and the American society of anesthesiologists[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2018, 43(5): 456–466.

(本文编辑: 吕振宇 钱锋; 校对: 梁琥)