

艾司氯胺酮防治围术期抑郁的研究进展

娄雪杰 邱迪 张广芬 杨建军

【摘要】 抑郁是围术期常见的情绪障碍,无论是术前并存抑郁还是术后新发抑郁,均会影响患者术后康复,且目前缺乏有效的干预措施。相关研究表明,艾司氯胺酮可以缓解围术期抑郁。本文对围术期抑郁、艾司氯胺酮及其抗抑郁机制、艾司氯胺酮在防治围术期抑郁中的应用及其相关不良反应进行综述,以期艾司氯胺酮的临床应用及围术期抑郁的防治提供参考。

【关键词】 艾司氯胺酮;抑郁;围术期

Research progress in the prevention and treatment effect of esketamine on perioperative depression

LOU Xuejie, QIU Di, ZHANG Guangfen, YANG Jianjun. Department of Anesthesiology, Pain and Perioperative Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: YANG Jianjun, Email: jianjunyang1971@163.com

【Abstract】 Depression is a common mood disorder in perioperative period. Both preoperative depression and postoperative new depression can affect postoperative rehabilitation of patients, and there is a lack of effective intervention measures. Related studies have indicated that esketamine can alleviate perioperative depressive symptoms. In order to provide references for clinical work and reduce the occurrence of perioperative depression, this review summarizes perioperative depression, esketamine and its anti-depression mechanism, the application of esketamine in prevention and treatment of perioperative depression and its related adverse reactions.

【Key words】 Esketamine; Depression; Perioperative period

抑郁是一种常见的心理障碍,主要表现为情绪低落和(或)兴趣缺乏^[1]。围术期抑郁是围术期出现的以抑郁症状为主要表现的一种负性情绪。受多种因素的影响,术前并存抑郁及术后新发抑郁的发生率逐渐升高^[2-5]。围术期抑郁可能增加多种术后并发症的发生风险,因此需要临床医师高度关注并及时干预。艾司氯胺酮在抑郁症治疗和辅助治疗中效果显著^[6-7],其在围术期抑郁的防治方面也显示出潜在疗效。本文从围术期抑郁、艾司氯胺酮及其抗抑郁机制、艾司氯胺酮在防治围术期抑郁中的应用及其相关不良反应进行综述,为临床工作提供参考。

围术期抑郁概述

抑郁症状在围术期普遍存在,其是多因素相关的综合表现,包括人口学因素、生物因素、社会心理

学因素等,减重手术患者术前合并抑郁比例高达 47.8%^[8],颞叶手术患者术后新发抑郁比例可达 38%^[9]。患者有术前抑郁或疼痛史、术后疼痛明显等是围术期抑郁的独立危险因素^[10],年龄相对年轻、女性、手术创口大、制动时间及住院时间长也会增加术后抑郁的风险^[11-12]。此外,冠状动脉旁路移植术、乳腺切除术、子宫切除术、剖宫产术等术后抑郁的发生率相对较高。围术期抑郁可能会增加术后谵妄、疼痛、感染等的发生风险,从而影响术后康复、延长住院时间,甚至增加患者的死亡率^[13]。因此,积极寻找围术期抑郁的有效干预措施非常必要。

合理的心理护理及药物干预可以改善患者围术期抑郁。围术期应用氯胺酮能够改善患者术后抑郁情绪,但可能会增加术中及术后精神症状(解离、欣快、幻觉等)、头晕、呕吐、复视等不良反应。其他麻醉药如咪达唑仑和右美托咪啶能够稳定患者焦虑情绪、使患者更加配合,但这些药物对抑郁症状的改善作用欠佳。传统抗抑郁药反应率低、不良反应多,至少连续使用 1 周才能起效,不适合围术期需要快速缓解抑郁症状的患者,并且在围术期使用还可能与麻醉药相互作用产生不良反应^[14]。与

DOI: 10.12089/jca.2024.06.018

基金项目:国家自然科学基金区域联合重点项目(U23A20421)

作者单位:450000 郑州大学第一附属医院麻醉与围术期医学部(娄雪杰、邱迪、杨建军);山东第一医科大学附属省立医院麻醉科(张广芬)

通信作者:杨建军,Email: jianjunyang1971@163.com

氯胺酮比较,艾司氯胺酮同样能够产生有效的抗抑郁作用,且精神、神经等不良反应较轻^[15]。因此,艾司氯胺酮可能更适合应用于围术期抑郁患者。

艾司氯胺酮抗抑郁机制

艾司氯胺酮(也称为右旋氯胺酮)是 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗药,与左旋氯胺酮组成外消旋氯胺酮,艾司氯胺酮对 NMDA 受体的亲和力约为氯胺酮的 2 倍。艾司氯胺酮的临床应用主要包括短小手术、诊断性操作的麻醉诱导及维持、区域阻滞的辅助镇静镇痛、急慢性疼痛管理等,在患儿、产妇、老年或休克患者中使用具有显著优势。成人患者静脉注射艾司氯胺酮 0.075 mg/kg 即可产生镇痛作用^[16],麻醉诱导常用剂量为 0.5~1.0 mg/kg,维持剂量为 0.5~3.0 mg·kg⁻¹·h⁻¹^[17]。近年来,研究^[6-7, 18]表明艾司氯胺酮具有确切的抗抑郁作用。2019 年艾司氯胺酮鼻喷剂被美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准用于难治性抑郁^[19]。2023 年 4 月艾司氯胺酮被我国国家药品监督管理局许可用于与口服抗抑郁药联合,缓解伴有急性自杀意念或行为的成人抑郁患者的抑郁症状。

艾司氯胺酮的抗抑郁作用与脑源性营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经递质和炎症因子的调节等有关^[20-23]。Wang 等^[20]和 Liu 等^[21]研究表明,与对照组比较,艾司氯胺酮可以增加患者术后血浆 BDNF 和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平,其中,BDNF 和 5-HT 的减少与抑郁症的发病密切相关。应激导致的炎症和免疫功能失调也会促进抑郁的发生,与对照组比较,艾司氯胺酮能够降低患者术后血浆炎症因子水平并缓解抑郁症状^[22-23],这种抗炎作用可能由 BDNF/TrkB 信号通路介导,也可能与核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)途径的衰减有关^[24]。Zhang 等^[25]研究表明,与对照组比较,艾司氯胺酮并未降低血浆炎症因子浓度,可能是因为手术引起的炎症反应及炎性肠病患者本身的免疫炎症反应强烈,掩盖了艾司氯胺酮的抗炎作用。其他全身麻醉药物可能会作用于抗抑郁通路^[26],对艾司氯胺酮的抗抑郁作用产生影响:丙泊酚预处理可增强氯胺酮抑郁大鼠的抗抑郁作用^[27],异氟醚麻醉也对难治性抑郁患者产生快速治疗效果^[28]。目前,艾司氯胺酮相关抗抑郁机制的研究有限,尚不确定艾司氯胺酮和氯胺酮是否具有其他相似的作用机制,

未来还需要更多这方面的研究。

艾司氯胺酮防治围术期抑郁的应用

乳腺手术 乳腺癌是女性最常见的癌症,这类患者术后受到不同程度的疼痛和睡眠障碍、身体形态改变、自我认同感下降等多种社会因素,以及炎症激活和免疫抑制的影响,共同增加了抑郁症的易感性。约三分之一的乳腺癌患者在术后 3 个月内会出现抑郁,术后 1 年抑郁发生率仍高达 20%~30%^[29]。

Liu 等^[21]筛选了 303 例术前并存轻至中度抑郁的乳腺癌患者,发现术中单剂量静脉注射艾司氯胺酮 0.125 mg/kg 可降低患者术后 3 d、1 周和 1 个月的 17 项-汉密尔顿抑郁量表(17-item Hamilton depression rating scale, HAMD-17)评分,且效果优于等剂量氯胺酮,HAMD-17 分数与血浆 BDNF 和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平呈负相关。Yu 等^[22]研究表明,麻醉诱导时静脉注射艾司氯胺酮 0.5 mg/kg,术后 PCIA(总量 100 ml,首次按压剂量 2 ml,背景输注速度 2 ml/h,自控按压剂量 2 ml,锁定时间 15 min)加入艾司氯胺酮 1 mg/kg,可以显著降低乳腺癌根治术患者术后 24 h 血浆炎症因子浓度及出院时的医院焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depression scale, HADS)评分,提示艾司氯胺酮对短期内的术后抑郁具有一定程度的缓解作用,但尚不确定这种作用是否长期存在。

由于社会心理学因素,乳腺切除术患者术后抑郁往往是长期或延迟发生的,有的甚至超过 1 年,未来的研究还需要确定在不同社会心理因素影响下,艾司氯胺酮对乳腺手术患者术后抑郁的长期防治效果。目前关于艾司氯胺酮防治乳腺手术围术期抑郁的临床研究有限,且仅局限于国内,其临床效果是否受种族或民族影响也是需要探索的问题,未来还需要更多高质量研究。

妇科手术 妇科手术患者通常会经历巨大的生理及心理压力,如抑郁、焦虑、疲劳、激素紊乱和性功能障碍等,术后还可能经历剧烈内脏痛,甚至发展为慢性疼痛,这些因素均增加了抑郁风险。子宫切除术是妇科常见手术,约 36.1%接受子宫切除术的宫颈癌患者会发生术后抑郁^[30]。

Wang 等^[20]研究纳入 417 例术前合并轻至中度抑郁的宫颈癌患者,结果表明术中单剂量静脉注射艾司氯胺酮 0.25 或 0.5 mg/kg 可显著降低患者术后 1、2、3、5 d 的 HAMD-17 评分,且术后 HAMD-17 评分与血浆 BDNF 和 5-HT 水平呈负相关。Jiang

等^[23]研究表明,术前单剂量静脉注射艾司氯胺酮 0.3 mg/kg 能够显著降低稽留流产行子宫扩张和刮宫术患者的术后 7、42 d 的爱丁堡产后抑郁量表 (Edinburgh postnatal depression scale, EPDS) 评分和血浆炎症因子水平。Qiu 等^[31]研究未发现术中持续输注艾司氯胺酮 0.3 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ 可以改善术后抑郁症状,原因可能是纳入患者的术前 HADS 评分较低,或样本量根据术后睡眠障碍的发生率计算,不足以达到抑郁指标间的统计学差异。

传统观点认为睡眠障碍是抑郁症的一种症状,而未考虑是一种共存疾病,很少有研究同时观察艾司氯胺酮对妇科患者术后睡眠障碍及抑郁的影响,而这可能成为临床新思路。虽然目前的研究结果提示艾司氯胺酮对妇科患者围术期抑郁可能具有一定的防治作用,但仍需更多的研究进一步确认。

老年患者手术 老年人也是抑郁症的高发群体,多达三分之一的老年人出现抑郁症状^[32]。约 9.6%~31.5% 的老年患者术前合并抑郁症状,无论是术前抑郁还是术后抑郁均会增加老年患者术后死亡率^[33-34]。老年患者围术期抑郁的原因包括心理压力、并发躯体疾病和疼痛,可能是早期神经退行性疾病的征兆。与年轻患者比较,老年患者出现抑郁症状与更多功能和认知障碍相关,需要临床医师更多的关注。

Min 等^[35]研究表明,与对照组比较,术后 PCIA (总量 100 ml,首次量 2.5 ml,背景量 2 ml/h,自控按压剂量 3 ml,锁定时间 15 min) 中使用艾司氯胺酮 2.5 mg/kg 能够显著降低接受全髋关节置换术的老年患者术后 3 d 和 1 周 HADS 评分,但术后恶心呕吐 (40.0% vs 14.9%)、头晕 (27.7% vs 11.9%) 发生率明显升高。Gan 等^[36]研究共筛选 156 例胸腔镜肺癌手术患者,结果表明切皮前静脉注射艾司氯胺酮 0.1 mg/kg、随后持续输注 0.1 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ 至术毕、术后 PCIA (总量 100 ml,背景量 1.5 ml/h,自控按压剂量 1.5 ml,锁定时间 10 min) 中加入艾司氯胺酮 1.0 mg/kg,可显著降低患者术后 1 个月的抑郁发生率。

随着年龄的增大,抑郁症的病程会恶化,对传统抗抑郁药的应答率会降低^[32, 37],探究艾司氯胺酮对围术期老年患者的抗抑郁作用可能比年轻患者更具有临床意义。老年患者的围术期抑郁可能是器质性的,术前还需要借助影像学等多种方法识别老年患者的抑郁性质,以便筛选出艾司氯胺酮的适用人群,进一步研究其理想给药方案。

剖宫产术 剖宫产术的产后抑郁 (postpartum depression, PPD) 患病率因国家而异,我国的产后抑郁发生率为 10%~22%^[38]。产后前 6 个月可能是 PPD 的高风险时期,除了人口学和社会心理学因素,神经内分泌因素、遗传和免疫功能也可能在 PPD 发生中起作用^[39]。未经治疗的 PPD 可能会反复发作,导致母亲、孩子和家庭持续出现问题。

Han 等^[40]选择了 275 例行剖宫产术的产妇,发现在 PCIA (总量 100 ml,背景量 2 ml/h,自控按压剂量 1 ml,锁定时间 15 min) 内加入艾司氯胺酮 0.5 mg/kg 可以有效降低术后 3、14 d 的 PPD 发生率,但没有降低剖宫产术后 28 d 的 PPD 发生率。Wang 等^[41]筛选了 160 例行剖宫产术的产妇,观察 PCIA (总量 150 ml,首次量 5 ml,背景量 2 ml/h,自控按压剂量 1 ml,锁定时间 15 min) 中使用不同剂量艾司氯胺酮 (0.1、0.2、0.4 mg/kg) 对 PPD 的临床效果,结果表明在剖宫产术后 1、6 周,PPD 发生率随着艾司氯胺酮剂量的增加而显著降低,两者之间存在明显的量-效关系。Yang 等^[42]筛选 312 例剖宫产术前抑郁的产妇,观察艾司氯胺酮治疗作用,结果表明,术中静脉输注 10 min 艾司氯胺酮 0.25 mg/kg 以及术后 PCIA (总量 100 ml,背景量 2 ml/h) 中加入艾司氯胺酮 1.0 mg/kg,可明显降低剖宫产术后 7 d 的 PPD 发生率,PCIA 中加入艾司氯胺酮 2.0 mg/kg 可明显降低剖宫产术后 42 d 的 PPD 发生率。

Shen 等^[43]研究结果与以上报道并不一致,该研究选择了 210 例行剖宫产术的产妇,结果表明术中单剂量静脉注射艾司氯胺酮 0.25 mg/kg 未降低产后 EPDS 评分及 PPD 发生率,并且增加给药后 15 min 内的不良反应。Liu 等^[44]研究结果表明,术中静脉输注 30 min 艾司氯胺酮共 0.25 mg/kg、术后 PCIA 中 (总量 100 ml,背景量 1 ml/h,PCA 剂量 2 ml,锁定时间 15 min) 加入艾司氯胺酮 1.25 mg/kg 未降低产后 PPD 发生率,C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、BDNF 与对照组比较差异无统计学意义。

目前的研究还不足以支持艾司氯胺酮可有效防治 PPD 的观点,未来还需要样本量更大的多中心研究来探究艾司氯胺酮对 PPD 的防治效果,同时评估艾司氯胺酮的长期疗效及对产妇和新生儿的影响,包括对母乳喂养和新生儿认知发育的影响,也需要进一步研究 PPD 风险因素及血浆标志物、激素水平,探索 PPD 的可能机制。

艾司氯胺酮相关不良反应

围术期使用艾司氯胺酮的不良反应主要有精神症状(幻觉、嗜睡等)、神经症状(头晕、头痛、眼球震颤等)、血流动力学异常、消化系统症状等。这些不良反应多在给药后短时间内发生,其发生频率和严重程度与艾司氯胺酮的给药方案、患者群体、联合药物或研究设计等有关。Xu 等^[45]研究表明,与对照组比较,剖宫产术中静脉注射艾司氯胺酮 0.25 mg/kg 可明显增加术中短暂的精神或神经症状(97.7% vs 4.7%)、心动过速(27.7% vs 16.7%)和高血压(7.7% vs 1.3%)发生率。Shen 等^[43]研究表明,艾司氯胺酮 0.25 mg/kg 给药后 5 min 头晕(49.0% vs 4.0%)、幻觉(27.5% vs 0.0%), 15 min 头晕(64.7% vs 2.0%)、恶心(17.6% vs 6.0%)发生率均明显高于对照组,出手术室时仍有 33% 的患者存在头晕。通过调整给药方案、联合其他全身麻醉药物(如丙泊酚、咪达唑仑、右美托咪定)、合理的研究设计等可能会减少艾司氯胺酮的不良反应。准确衡量艾司氯胺酮的益处与不良反应、个体化用药才能实现其最大临床意义,未来还需要更多临床数据来更全面地了解其安全性和耐受性。

小 结

艾司氯胺酮因其独特的抗抑郁机制及药理学特征,在防治围术期抑郁方面具有潜在优势,在不同手术类型的研究中均显示出一定的抗抑郁效果,但并非所有的研究结论一致,可能与给药剂量、术前是否合并抑郁症状等有关。艾司氯胺酮的抗抑郁效果可能与给药时机(术中、术后,或术中、术后联合给药)、给药形式(单次静脉推注,PCIA,或联合多种形式)无关,但在一定范围内存在量-效关系,应注意的是,艾司氯胺酮的不良反应也与剂量密切相关。艾司氯胺酮可能对术前并存抑郁及围术期抑郁高风险群体具有更好的抗抑郁效果。目前艾司氯胺酮用于防治围术期抑郁的研究有限,还需要更多的研究来探索其是否能够防治围术期抑郁及最佳给药时机、给药形式及给药剂量。

参 考 文 献

[1] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China; a cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.

[2] Rymaszewska J, Kiejna A, Hadryś T. Depression and anxiety in coronary artery bypass grafting patients. *Eur Psychiatry*, 2003,

18(4): 155-160.

[3] Devinsky O, Barr WB, Vickrey BG, et al. Changes in depression and anxiety after resective surgery for epilepsy. *Neurology*, 2005, 65(11): 1744-1749.

[4] Hamid H, Liu H, Cong X, et al. Long-term association between seizure outcome and depression after resective epilepsy surgery. *Neurology*, 2011, 77(22): 1972-1976.

[5] Kuhlmann SL, Arolt V, Haverkamp W, et al. Prevalence, 12-month prognosis, and clinical management need of depression in coronary heart disease patients: a prospective cohort study. *Psychother Psychosom*, 2019, 88(5): 300-311.

[6] Daly EJ, Turkoz I, Salvadore G, et al. The effect of esketamine in patients with treatment-resistant depression with and without comorbid anxiety symptoms or disorder. *Depress Anxiety*, 2021, 38(11): 1120-1130.

[7] Jha MK, Williamson DJ, Magharehabed G, et al. Intranasal esketamine effectively treats treatment-resistant depression in adults regardless of baseline irritability. *J Affect Disord*, 2023, 321: 153-160.

[8] Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, et al. Pre-operative history of depression and cognitive changes in bariatric surgery patients. *Psychol Health Med*, 2015, 20(7): 802-813.

[9] Hue CD, Couper RG, Antaya TC, et al. Depression and suicide after temporal lobe epilepsy surgery: a systematic review. *Epilepsy Behav*, 2022, 134: 108853.

[10] Home D, Kehler DS, Kaoukis G, et al. Impact of physical activity on depression after cardiac surgery. *Can J Cardiol*, 2013, 29(12): 1649-1656.

[11] Wilson JM, Schwartz AM, Farley KX, et al. Preoperative patient factors and postoperative complications as risk factors for new-onset depression following total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*, 2021, 36(3): 1120-1125.

[12] Bekeris J, Wilson LA, Fiasconaro M, et al. New onset depression and anxiety after spinal fusion surgery: incidence and risk factors. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2020, 45(16): 1161-1169.

[13] Ghoneim MM, O'Hara MW. Depression and postoperative complications: an overview. *BMC Surg*, 2016, 16: 5.

[14] Aroke EN, Robinson AN, Wilbanks BA. Perioperative considerations for patients with major depressive disorder undergoing surgery. *J Perianesth Nurs*, 2020, 35(2): 112-119.

[15] Passie T, Adams HA, Logemann F, et al. Comparative effects of (S)-ketamine and racemic (R/S)-ketamine on psychopathology, state of consciousness and neurocognitive performance in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2021, 44: 92-104.

[16] Lahtinen P, Kokki H, Hakala T, et al. S(+)-ketamine as an analgesic adjunct reduces opioid consumption after cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2004, 99(5): 1295-1301.

[17] Trimmel H, Helbok R, Staudinger T, et al. S(+)-ketamine: current trends in emergency and intensive care medicine. *Wien Klin Wochenschr*, 2018, 130(9-10): 356-366.

[18] Reif A, Bitter I, Buyze J, et al. Esketamine nasal spray versus quetiapine for treatment-resistant depression. *N Engl J Med*,

- 2023, 389(14): 1298-1309.
- [19] Kim J, Farchione T, Potter A, et al. Esketamine for treatment-resistant depression—first FDA-approved antidepressant in a new class. *N Engl J Med*, 2019, 381(1): 1-4.
- [20] Wang J, Wang Y, Xu X, et al. Use of various doses of S-ketamine in treatment of depression and pain in cervical carcinoma patients with mild/moderate depression after laparoscopic total hysterectomy. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e922028.
- [21] Liu P, Li P, Li Q, et al. Effect of pretreatment of S-ketamine on postoperative depression for breast cancer patients. *J Invest Surg*, 2021, 34(8): 883-888.
- [22] Yu L, Zhou Q, Li W, et al. Effects of esketamine combined with ultrasound-guided pectoral nerve block type II on the quality of early postoperative recovery in patients undergoing a modified radical mastectomy for breast cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Res*, 2022, 15: 3157-3169.
- [23] Jiang M, Li Q, Mao M, et al. Evaluation of clinical effects of esketamine on depression in patients with missed miscarriage: a randomized, controlled, double-blind trial. *J Affect Disord*, 2023, 329: 525-530.
- [24] Wang T, Weng H, Zhou H, et al. Esketamine alleviates postoperative depression-like behavior through anti-inflammatory actions in mouse prefrontal cortex. *J Affect Disord*, 2022, 307: 97-107.
- [25] Zhang Z, Zhang WH, Lu YX, et al. Intraoperative low-dose s-ketamine reduces depressive symptoms in patients with crohn's disease undergoing bowel resection: a randomized controlled trial. *J Clin Med*, 2023, 12(3): 1152.
- [26] 苏敬允, 崔艺峰, 李馨, 等. 不同麻醉药物抗抑郁作用及其机制的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(3): 308-312.
- [27] Wang X, Yang Y, Zhou X, et al. Propofol pretreatment increases antidepressant-like effects induced by acute administration of ketamine in rats receiving forced swimming test. *Psychiatry Res*, 2011, 185(1-2): 248-253.
- [28] Langer G, Neumark J, Koinig G, et al. Rapid psychotherapeutic effects of anesthesia with isoflurane (ES narcotherapy) in treatment-refractory depressed patients. *Neuropsychobiology*, 1985, 14(3): 118-120.
- [29] Ju HB, Kang EC, Jeon DW, et al. Associations among plasma stress markers and symptoms of anxiety and depression in patients with breast cancer following surgery. *Psychiatry Investig*, 2018, 15(2): 133-140.
- [30] Zhao H, Zhao Z, Chen C. Prevalence, risk factors and prognostic value of anxiety and depression in cervical cancer patients underwent surgery. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(1): 65-74.
- [31] Qiu D, Wang XM, Yang JJ, et al. Effect of intraoperative esketamine infusion on postoperative sleep disturbance after gynecological laparoscopy: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(12): e2244514.
- [32] Wilkinson P, Ruane C, Tempest K. Depression in older adults. *BMJ*, 2018, 363: k4922.
- [33] Wang S, Cardieri B, Mo Lin H, et al. Depression and anxiety symptoms are related to pain and frailty but not cognition or delirium in older surgical patients. *Brain Behav*, 2021, 11(6): e02164.
- [34] Drudi LM, Ades M, Turkdogan S, et al. Association of depression with mortality in older adults undergoing transcatheter or surgical aortic valve replacement. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(3): 191-197.
- [35] Min M, Du C, Chen X, et al. Effect of subanesthetic dose of esketamine on postoperative rehabilitation in elderly patients undergoing hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 268.
- [36] Gan SL, Long YQ, Wang QY, et al. Effect of esketamine on postoperative depressive symptoms in patients undergoing thoracoscopic lung cancer surgery: a randomized controlled trial. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1128406.
- [37] Subramanian S, Lenze EJ. Ketamine for depression in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2021, 29(9): 914-916.
- [38] Wen Y, Mao M, Wang X, et al. Efficacy and safety of perioperative application of esketamine on postpartum depression: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Psychiatry Res*, 2024, 333: 115765.
- [39] Stewart DE, Vigod SN. Postpartum depression: pathophysiology, treatment, and emerging therapeutics. *Annu Rev Med*, 2019, 70: 183-196.
- [40] Han Y, Li P, Miao M, et al. S-ketamine as an adjuvant in patient-controlled intravenous analgesia for preventing postpartum depression: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 49.
- [41] Wang W, Xu H, Ling B, et al. Effects of esketamine on analgesia and postpartum depression after cesarean section: a randomized, double-blinded controlled trial. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(47): e32010.
- [42] Yang SQ, Zhou YY, Yang ST, 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 Affect Disord*, 2023, 339: 333-341.
- [43] Shen J, Song C, Lu X, et al. The effect of low-dose esketamine on pain and post-partum depression after cesarean section: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 1038379.
- [44] Liu QR, Zong QK, Ding LL, et al. Effects of perioperative use of esketamine on postpartum depression risk in patients undergoing cesarean section: a randomized controlled trial. *J Affect Disord*, 2023, 339: 815-822.
- [45] Xu LL, Wang C, Deng CM, et al. Efficacy and safety of esketamine for supplemental analgesia during elective cesarean delivery: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(4): e239321.

(收稿日期: 2023-08-22)