

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.12.014

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220119.1803.014.html\(2022-01-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220119.1803.014.html(2022-01-20))

小剂量艾司氯胺酮与右美托咪定对剖宫产术后 产妇忧郁和疼痛的疗效比较*

郑继根,武琳智,邹鲁宏,赵宇[△]

(四川省攀枝花市中心医院麻醉科 617000)

[摘要] **目的** 比较小剂量艾司氯胺酮和右美托咪定在剖宫产术后的抗忧郁及镇痛效果。**方法** 将210例拟行剖宫产术的产妇分为对照组、右美托咪定组和艾司氯胺酮组,每组70例。对照组断脐后接静脉镇痛泵(舒芬太尼1 μg/kg+托烷司琼10 mg+生理盐水稀释至100 mL),右美托咪定组向静脉镇痛泵中加入0.5 μg/kg右美托咪定,艾司氯胺酮组向静脉镇痛泵中加入0.5 mg/kg艾司氯胺酮。记录各组产妇术后24、48 h的视觉模拟评分(VAS)及术后1、3、5、7、9 d的母亲忧郁量表(MBS)评分和产后忧郁发生率,观察术后24 h内的镇痛药使用量及补救镇痛率,并记录各时间点不良反应的发生情况。**结果** 与对照组比较,术后24、48 h右美托咪定组和艾司氯胺酮组的VAS评分、镇痛药使用量和补救镇痛率均明显降低($P<0.05$);而艾司氯胺酮组的VAS评分、镇痛药使用量和补救镇痛率均明显低于右美托咪定组($P<0.05$)。术后3、5、7、9 d右美托咪定组和艾司氯胺酮组的MBS评分及产后忧郁发生率均明显低于对照组($P<0.05$);而艾司氯胺酮组术后1、3、5、7、9 d的MBS评分及产后忧郁发生率均明显低于右美托咪定组($P<0.05$)。3组产妇的术后头痛、幻觉、瘙痒、呼吸抑制、循环抑制、嗜睡发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),但艾司氯胺酮组产妇的术后呕吐发生率明显低于对照组、右美托咪定组($P<0.05$)。**结论** 对接受剖宫产的产妇术后持续输注小剂量艾司氯胺酮能提供优于右美托咪定的抗忧郁及镇痛作用。

[关键词] 艾司氯胺酮;右美托咪定;剖宫产;产后忧郁;产后疼痛**[中图法分类号]** R614.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)12-2045-06

Curative effects comparison between low-dose esketamine and dexmedetomidine on maternity blues and pain after cesarean section*

ZHENG Jigen, WU Linzhi, ZOU Luhong, ZHAO Yu[△](Department of Anesthesiology, Panzhihua Municipal Central Hospital,
Panzhihua, Sichuan 617000, China)

[Abstract] **Objective** To compare the antidepressive and analgesic effects between low dose esketamine and dexmedetomidine after cesarean section. **Methods** A total of 210 puerperas planning to perform cesarean section were divided into the control group, dexmedetomidine group and esketamine group, 70 cases in each group. After severing the umbilical cord, the control group received an intravenous analgesic pump (1 μg/kg of sufentanil+10 mg of tropisetron+normal saline diluting to 100 mL), the dexmedetomidine group was given 0.5 μg/kg of dexmedetomidine to the intravenous pumps, and the esketamine group was added by 0.5 mg/kg of esketamine to the intravenous pumps. The visual analogue scale (VAS) score at postoperative 24, 48 h, maternal blues scale (MBS) score on postoperative 1, 3, 5, 7, 9 d and the occurrence rate of postpartum maternity blues were recorded. The dosage of analgesics within postoperative 24 h and rate of rescue analgesia were observed. Meanwhile, the occurrence of adverse reactions at each time point was recorded. **Results** Compared with the control group, the VAS scores, dosage of analgesics and rate of rescue analgesia in the dexmedetomidine group and esketamine group were decreased ($P<0.05$); whereas the VAS scores, dosage of analgesics and rate of rescue analgesia in the esketamine group were significantly lower than those in the dexmedetomidine group ($P<0.05$). The MBS score and incidence rate of postpartum maternity blues on postoperative

* 基金项目:四川省科技厅应用基础项目(2021YJ0168);四川省攀枝花市科技局指导项目(2021ZD-S-20);四川省攀枝花市中心医院院内课题(202001)。 作者简介:郑继根(1988—),主治医师,学士,主要从事产科麻醉及术后并发症的防治研究。 [△] 通信作者, E-mail: 5678369@qq.com。

3,5,7,9 d in the dexmedetomidine group and esketamine group were lower than those in the control group ($P < 0.05$); whereas the MBS score and the incidence rate of postpartum maternity blues on postoperative 1, 3,5,7,9 d in the esketamine group were significantly lower than those in the dexmedetomidine group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of postoperative headache, hallucinations, itching, respiratory depression, circulatory depression and drowsiness among three groups ($P > 0.05$), while the incidence rate of vomiting in the esketamine group was significantly lower than that in the control group and dexmedetomidine group ($P < 0.05$). **Conclusion** Continuous infusion of low dose esketamine can provide better antidepressant and analgesic effects than dexmedetomidine in puerperas receiving cesarean section.

[Key words] esketamine; dexmedetomidine; cesarean section; postpartum blues; postpartum pain

在剖宫产术后康复阶段,各种术后并发症可对产妇及婴儿的转归产生重要的影响。分娩后短期内,产后忧郁及疼痛的发生率极高,使产妇遭受心理及生理的双重折磨。据统计,大约 75% 的产妇经历过产后忧郁,产后忧郁高峰期为产后 3~5 d,并持续数天至数周,往往被看作是产后抑郁的前驱表现^[1]。此外,有研究显示,产后疼痛与负性心境存在密切联系,二者相互促进,形成恶性循环^[2]。因此,优化术后镇痛方案及产后忧郁预防措施,对于产妇、婴儿的健康及家庭的和谐具有十分积极的意义。右美托咪定通过高选择性的激活蓝斑 α_2 受体,从而产生良好的镇静及抗焦虑作用,被广泛用于预防产后抑郁^[3]。氯胺酮通过拮抗 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体,产生确切的镇痛及抗抑郁作用,但由于较强的不良反应使氯胺酮的应用仅仅局限在手术麻醉过程中^[4-5]。近期,氯胺酮的衍生品艾司氯胺酮在国内上市,而在 2019 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 将艾司氯胺酮纳入难治性抑郁的治疗指南,为其临床应用的拓展奠定了基础^[6]。同时,有研究表明,艾司氯胺酮的效价强度至少是氯胺酮的 2 倍,并且不良反应发生率更低^[7]。基于此,作者通过开展随机、对照临床研究观察剖宫产术后静脉输注小剂量艾司氯胺酮和右美托咪定对产妇术后忧郁及疼痛的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1—7 月在本院行剖宫产的产妇 210 例,分为对照组、右美托咪定组、艾司氯胺酮组,每组 70 例,所有产妇及其家属被告知研究目的及意义。纳入标准:(1)美国麻醉医师协会 (ASA) 分级 I~III 级,在本院接受剖宫产术的产妇;(2)产妇年龄 18~45 岁;(3)胎龄 37~42 周;(4)认知功能正常,能配合完成试验。排除标准:(1)曾患有符合美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版 (DSM-IV) 诊断标准的精神疾病;(2)曾遭受过家庭暴力;(3)孕期内合并严重的产科并发症或合并有严重的基础疾病;(4)胎儿合并基因病或先天性疾病;(5)产妇体重小于 50 kg 或大于

100 kg,产妇身高小于 150 cm 或大于 180 cm;(6)存在严重的药物过敏史;(7)对药物、香烟或酒精依赖者。记录所有产妇的年龄,体重指数 (BMI),婚姻状况,文化程度,收入水平,既往生育史,妊娠并发症(妊娠糖尿病、妊娠高血压),产科并发症(产后出血、产褥感染)。该随机、对照、双盲、前瞻性临床研究经过本院伦理委员会批准 (pzhszxyll-2021-13)。

1.2 方法

1.2.1 样本量计算

设置显著性水准 $\alpha = 0.05$, 检验效能 $(1 - \beta)$ 为 0.8, 根据文献所知产后忧郁的发生率 (P_1) 为 75%^[8]。预试验发现,通过静脉镇痛泵术后给予 0.5 mg/kg 艾司氯胺酮可使产后忧郁的发病率 (P_2) 降低至 10%, 此外,由于缺乏右美托咪定预防产后忧郁的相关研究,故预试验通过静脉镇痛泵术后给予 0.5 μ g/kg 右美托咪定,产后忧郁的发病率 (P_3) 为 30%。通过样本率计算所需的样本含量,根据公式: $n_1 = n_2 = 2 \times \left[\frac{Z_\alpha + Z_\beta}{P_1 - P_w} \right]^2 \times P \times (1 - P)$, $Z_\alpha = 1.645$, $Z_\beta = 1.282$, $P = P_1 + P_2 / 2 = 0.5$, 最终计算 $n_1 = n_2 \approx 17$; 同样地,根据 P_1 、 P_3 计算得到 $n_1 = n_3 \approx 21$; 根据 P_2 、 P_3 计算得到 $n_2 = n_3 \approx 70$ 。因此,取每组样本量为每组 70 例,总样本量为 210 例。

1.2.2 盲法及分组

满足试验标准的产妇根据入院顺序进行编号,给产妇分配一个对应号码的不透明信封,信封中装有相应的随机数字,信封交由不参与本研究的麻醉护士,该麻醉护士记录产妇的住院号、入院顺序及体重。在手术时,该麻醉护士根据住院号找到对应的产妇编号,打开对应号码的信封,信封中的随机数字 3,得到的余数为 0 则纳入对照组,余数为 1 则纳入右美托咪定组,余数为 2 则纳入艾司氯胺酮组。试验过程中,对产妇、研究人员及随访人员进行设盲,只有麻醉护士知道分组信息及给药方案。随访结束后,再由麻醉护士将以上信息告知数据处理人员。

1.2.3 麻醉方法

产妇入手术室给予面罩吸氧 (3 L/min), 常规心

电监测,开放上肢外周静脉通路,输注复方氯化钠注射液(四川科伦药业股份有限公司,L221051309)8~10 mL·kg⁻¹·h⁻¹。选择L₃₋₄间隙侧卧位下正中入路进行穿刺,进入蛛网膜下腔并回抽有脑脊液后缓慢推注0.5%布比卡因(上海禾丰制药有限公司,73190309)2 mL,并向头端置入硬膜外导管3 cm,结束后产妇取仰卧位,同时左倾15°~30°预防出现仰卧位低血压综合征。待麻醉平面达T₆~T₈水平开始手术,术中根据情况向硬膜外追加2%利多卡因(河北天成药业股份有限公司,1B210318106),并通过使用血管活性药物或调整输液速度维持血流动力学平稳。剪断脐带后,由配药麻醉护士将静脉镇痛泵(DDB-IE,江苏爱普科学仪器有限公司)交至麻醉医生,给予产妇持续静脉泵注。维持视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)≤3分,若VAS≥4分,静脉注射曲马多100 mg行补救镇痛。

1.2.4 静脉镇痛泵给药方案

对照组给予舒芬太尼(宜昌人福药业股份有限公司,11A01091)1 μg/kg+托烷司琼(西南药业股份有限公司,200701)10 mg+100 mL生理盐水;右美托咪定组给予舒芬太尼1 μg/kg+右美托咪定(四川国瑞药业有限公司,1909242)0.5 μg/kg+托烷司琼10 mg+100 mL生理盐水;艾司氯胺酮组给予舒芬太尼1 μg/kg+艾司氯胺酮(江苏恒瑞医药股份有限公司,210420BL)0.5 mg/kg+托烷司琼10 mg+100 mL生理盐水,剪断脐带后接静脉镇痛,镇痛泵的背景输注剂量为2 mL/h,患者自控镇痛(PCA)为2 mL,锁时30 min。在此试验中,右美托咪定通过静脉镇痛泵的给药剂量为0.5 μg/kg,用药依据参照YU等^[3]开展的临床试验。顾盼等^[9]研究证实,静脉镇痛泵输注1 mg/kg艾司氯胺酮对剖宫产产妇具有辅助镇痛及预防产后抑郁的作用。为明确小剂量艾司氯胺酮对产后忧郁及疼痛的作用,故本前研究采用0.5 mg/kg作为艾司氯胺酮的用药剂量。

1.2.5 观察指标

由于产后忧郁主要发生于产后10 d以内^[10],因此在术后1、3、5、7、9 d采用母亲忧郁量表(maternal depression scale, MBS)评估各组产妇产后忧郁的情况;于术后24、48 h,记录各组产妇的VAS,同时记录24 h内曲马多用量、补救镇痛率(曲马多镇痛的产妇所占百分比),通过上述指标评价各组产妇的术后疼痛情况;于各观察时间点,判断产妇有无呕吐、瘙痒、幻觉、头痛、呼吸抑制[血氧饱和度(SpO₂)<85%]、循环抑制[非侵入性血压(NIBP)<90/60 mm Hg和(或)心率<55次/分钟]等症状或体征,评价各组产妇的不良反应发生情况。

1.2.5.1 产后忧郁评估

产后忧郁采用MBS量表进行评估,MBS是当前

最流行的忧郁评价工具,在测量产后忧郁时信度和效度分别为0.75、0.80,并且适用于不同国家的人口^[11]。MBS量表包含13个症状:沮丧,哭泣,焦虑,烦躁,注意力无法集中,疲惫,多梦,食欲不振,困惑,健忘,易怒,淡漠等。每个症状对应0、1、2分,0分表示无症状,1分表示症状轻微或可能存在,2分表示症状明确存在,根据患者的回答计算总得分,当总得分大于8分时提示存在产后忧郁^[10]。

1.2.5.2 产后疼痛评估

产后疼痛采用VAS进行评估,具体操作位给每个产妇发一个长度为10 cm标尺,“0”代表无痛,“10”代表无法忍受的剧烈疼痛,并嘱研究对象根据自身的疼痛程度指出对应的刻度,记为疼痛评分。

1.3 统计学处理

数据采用SPSS17.0软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。在进行组间比较前,先采用K-S检验明确各组数据的正态性,检验水准 $\alpha=0.1$,当 $P \geq 0.1$ 说明数据满足正态分布,若 $P < 0.1$ 则不符合正态分布,组间比较采用非参数检验;若各组均满足正态分布,则进行方差齐性检验,检验水准 $\alpha=0.1$,当 $P \geq 0.1$ 说明满足方差齐性,若 $P < 0.1$ 则说明方差不齐,此时组间比较采用Brown-Forsythe检验;若同时满足正态分布检验和方差齐性检验,组间各时间点数据比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD检验进行事后检验。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,如果理论数 $T < 5$ 但 $T \geq 1$,并且 $n \geq 40$,用连续性校正的 χ^2 检验进行检验,如果有理论数 $T < 1$ 或 $n < 40$,则用Fisher's检验,两两比较采用Bonferroni检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组产妇产后忧郁发生情况比较

经筛选后,共纳入210名行剖宫产的产妇,最终有193例完成随访,对照组63例,右美托咪定组65例,艾司氯胺酮组65例。其中对照组2例失访,2例退出,1例出现药物过敏反应,2例术后转入ICU;右美托咪定组有1例失访,3例退出研究,1例在术后自行服用其他镇痛药物;艾司氯胺酮组2例失访,1例退出,2例术后转入ICU。3组产妇的一般资料、妊娠情况及产科情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。按照MBS对产后忧郁的判定标准,在术后1、3、5、7、9 d,对照组的产后忧郁发生率分别为66.67%、73.02%、74.60%、65.08%、49.21%,右美托咪定组的产后忧郁发生率分别为63.08%、52.31%、49.23%、38.46%、30.77%,艾司氯胺酮组产后忧郁的发病率分别为41.54%、32.31%、32.77%、18.46%、10.77%。在术后3、5、7、9 d,右美托咪定组的产后忧郁发生率明显低于对照组($P < 0.05$);而在各时间点,艾司氯胺酮组的产后忧郁发生

率均明显低于对照组和右美托咪定组($P < 0.05$),见表 2。

表 1 3 组产妇一般情况比较

项目	对照组($n=63$)	右美托咪定组($n=65$)	艾司氯胺酮组($n=65$)	F/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	27.70 \pm 5.30	27.80 \pm 5.10	27.00 \pm 6.20	0.44	0.65
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	29.90 \pm 7.00	31.50 \pm 7.30	32.10 \pm 7.00	1.60	0.21
未婚、离异或丧偶[$n(\%)$]	5(7.94)	8(12.31)	4(6.15)	1.62	0.45
文化程度[$n(\%)$]				3.44	0.49
初中及以下	8(12.70)	10(15.38)	9(13.85)		
高中	31(49.21)	37(56.92)	40(61.54)		
大学及以上	24(38.10)	18(27.69)	16(24.62)		
家庭年收入[$n(\%)$]				2.44	0.66
≤5 万元	10(15.87)	12(18.46)	9(13.85)		
5~10 万元	40(63.49)	42(64.62)	38(58.46)		
≥10 万元	13(20.63)	11(16.92)	18(27.69)		
生育史[$n(\%)$]				1.60	0.45
无	38(60.32)	35(53.85)	32(49.23)		
1 次及以上	25(39.68)	30(46.15)	33(50.77)		
妊娠并发症[$n(\%)$]	15(23.81)	19(29.23)	17(26.15)	0.49	0.78
妊娠糖尿病	5(7.94)	7(10.77)	8(12.31)		
妊娠高血压	10(15.87)	12(18.46)	9(13.85)		
产科并发症[$n(\%)$]	5(7.94)	3(4.62)	3(4.62)	0.87	0.65
产后出血	3(4.76)	2(3.08)	1(1.54)		
产褥感染	2(3.17)	1(1.54)	2(3.08)		

表 2 3 组产妇产后忧郁发生情况比较[$n(\%)$]

时间	对照组 ($n=63$)	右美托咪定组 ($n=65$)	艾司氯胺酮组 ($n=65$)	χ^2	P
术后 1 d	42(66.67)	41(63.08)	27(41.54) ^{ab}	22.75	<0.01
术后 3 d	46(73.02)	34(52.31) ^a	21(32.31) ^{ab}	44.72	<0.01
术后 5 d	47(74.60)	32(49.23) ^a	21(32.31) ^{ab}	44.88	<0.01
术后 7 d	41(65.08)	25(38.46) ^a	12(18.46) ^{ab}	59.24	<0.01
术后 9 d	31(49.21)	20(30.77) ^a	7(10.77) ^{ab}	45.84	<0.01

^a: $P < 0.05$,与对照组比较;^b: $P < 0.05$,与右美托咪定组比较。

2.2 3 组产妇在术后各时间点 MBS 评分比较

在剖宫产术后 1、3、5、7、9 d 分别对 3 组产妇进行 MBS 评分,结果显示,在术后 3、5、7、9 d,右美托咪定组的 MBS 评分明显低于对照组($P < 0.05$),而艾司氯胺酮组 MBS 评分在各时间点均明显低于右美托咪定组($P < 0.05$),见表 3。

2.3 3 组产妇术后 24、48 h 疼痛程度比较

在术后 24、48 h 评价 3 组产妇的 VAS,结果显示,右美托咪定组术后 24、48 h 的 VAS 评分、镇痛药物使用量及补救镇痛例数均明显低于对照组($P < 0.05$),而艾司氯胺酮组术后 24、48 h 的 VAS 评分、24

h 镇痛药物使用量及补救镇痛例数均明显低于右美托咪定组($P < 0.05$),见表 4、5。

表 3 3 组产妇剖宫产术后不同时间点 MBS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

时间	对照组 ($n=63$)	右美托咪定组 ($n=65$)	艾司氯胺酮组 ($n=65$)	F	P
术后 1 d	10.03 \pm 3.31	9.21 \pm 2.74	8.03 \pm 2.15 ^{ab}	9.06	<0.01
术后 3 d	11.75 \pm 4.88	9.58 \pm 3.63 ^a	7.97 \pm 3.13 ^{ab}	15.10	<0.01
术后 5 d	11.72 \pm 4.74	9.32 \pm 3.58 ^a	7.66 \pm 3.18 ^{ab}	17.74	<0.01
术后 7 d	10.107 \pm 3.98	8.11 \pm 2.72 ^a	6.52 \pm 2.64 ^{ab}	21.44	<0.01
术后 9 d	8.47 \pm 4.04	7.68 \pm 2.48 ^a	6.11 \pm 2.34 ^{ab}	10.89	<0.01

^a: $P < 0.05$,与对照组比较;^b: $P < 0.05$,与右美托咪定组比较。

表 4 3 组产妇剖宫产术后不同时间点 VAS 比较($\bar{x} \pm s$, 分)

时间	对照组 ($n=63$)	右美托咪定组 ($n=65$)	艾司氯胺酮组 ($n=65$)	F	P
术后 24 h	2.73 \pm 0.12	2.37 \pm 0.12 ^a	1.62 \pm 0.11 ^{ab}	23.95	<0.01
术后 48 h	2.57 \pm 0.09	2.22 \pm 0.10 ^a	1.49 \pm 0.09 ^{ab}	31.63	<0.01

^a: $P < 0.05$,与对照组比较;^b: $P < 0.05$,与右美托咪定组比较。

2.4 3 组产妇的不良反应比较

3 组产妇的术后头晕、幻觉、瘙痒、呼吸抑制、循环抑制、嗜睡情况比较差异无统计学意义($P>0.05$),而 3 组产妇术后呕吐发生率存在统计差异,艾司氯胺酮

组的术后呕吐发生率明显低于对照组、右美托咪定组($P<0.05$),而对照组和右美托咪定组产妇术后呕吐发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

表 5 3 组产妇术后镇痛药物使用情况比较

项目	对照组($n=63$)	右美托咪定组($n=65$)	艾司氯胺酮组($n=65$)	F/χ^2	P
镇痛药物使用量($\bar{x}\pm s$, mL)	52.59 \pm 2.67	45.02 \pm 1.84 ^a	36.00 \pm 2.95 ^{ab}	691.11	<0.01
补救镇痛[n(%)]	12(19.05)	8(12.31) ^a	2(3.08) ^{ab}	15.39	<0.01

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与右美托咪定组比较。

表 6 3 组产妇剖宫产术后不良反应比较[n(%)]

项目	对照组($n=63$)	右美托咪定组($n=65$)	艾司氯胺酮组($n=65$)	χ^2	P
头痛	2(3.17)	1(1.54)	4(6.15)	4.87	0.07
幻觉	0	0	0	—	1.00
呕吐	15(23.81) ^a	9(13.85) ^a	5(7.69)	9.97	<0.01
瘙痒	3(4.76)	4(6.15)	3(4.62)	0.95	0.65
呼吸抑制	1(1.59)	0	0	1.85	0.66
循环抑制	5(7.94)	10(15.38)	3(4.62)	4.94	0.09
嗜睡	3(4.76)	8(12.31)	2(3.08)	4.56	0.09

—:无数据;^a: $P<0.05$,与艾司氯胺酮组比较。

3 讨论

为明确艾司氯胺酮及右美托咪定对接受剖宫产的产妇术后忧郁及疼痛的作用,将 0.5 mg/kg 艾司氯胺酮和 0.5 μ g/kg 右美托咪定分别加入静脉镇痛泵,以小剂量持续输注的方式进行给药。通过随机、对照、双盲临床研究发现,持续输注小剂量艾司氯胺酮能减少产后忧郁的发生,并产生一定的辅助镇痛作用,总体疗效明显优于右美托咪定。此外,0.5 mg/kg 的艾司氯胺酮安全性良好,产妇尚未出现任何严重的不良反应。

产后忧郁主要发生在分娩后 10 d 内,且发病高峰在 3~5 d,主要症状为睡眠紊乱、哭泣、焦虑、烦躁易激、注意力低下等^[8]。本研究以 MBS 作为产后忧郁的评价工具,结果发现术后 3~5 d 对照组产妇产后忧郁的发生率达 70% 以上。在此之前,廖培培等^[12] 研究报道产后忧郁的发病率为 39.3%。产后忧郁的影响因素十分复杂,其时间跨度涵盖妊娠期、分娩期及产褥期,并涉及社会、家庭及个人层面^[13]。因此,对两项研究产妇的一般资料、妊娠并发症、产科并发症均进行调查,发现差异性主要在于分娩方式的不同,本研究对象为剖宫产分娩,廖培培等^[12] 研究对象为自然分娩。GERLI 等^[14] 通过回归分析发现,剖宫产是产后忧郁的高危因素,大约能使其发生率增加 1 倍。因此,以接受剖宫产的产妇作为研究对象是导致当前研究中产后忧郁发病率高于其他研究的主要原因。

右美托咪定通过激活突触前 α_2 受体抑制儿茶酚

胺等兴奋性神经递质的释放,从而产生中枢性镇静、抗焦虑作用^[15]。有研究发现,剖宫产术后应用 0.5 μ g/kg 右美托咪定能预防产后抑郁的发生,使产妇在术后 6 周的抑郁评分明显降低^[16]。本研究在产后给予相同剂量的右美托咪定后,发现产妇的产后忧郁发生率明显降低,提示右美托咪定对产后忧郁有一定的预防作用。产后忧郁是产后抑郁的先兆,因此右美托咪定对远期产后抑郁的预防作用可能是通过降低早期产后忧郁的发生率而实现。此外,右美托咪定在泵注过程中并未出现明显的循环抑制和嗜睡等不良反应,提示对产妇术后持续输注 0.5 μ g/kg 右美托咪定安全且有效。

近期,氯胺酮的衍生物——艾司氯胺酮在中国上市。早在 2019 年,美国 FDA 已将艾司氯胺酮纳入难治性抑郁的治疗指南,其快速、高效的抗抑郁作用已被充分证实。和传统氯胺酮类似,艾司氯胺酮的快速抗抑郁机制是通过拮抗皮质及边缘系统中抑制性中间神经元的 NMDA 受体而减少 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的释放,以此削弱抑制性中间神经元对突触前谷氨酸能神经元的抑制作用,最终增强兴奋性突触的活动^[17]。艾司氯胺酮还可通过抑制痛觉传导通路的突触前后神经元上的 NMDA 受体而发挥镇痛作用^[18]。临床研究表明,单次静脉推注 0.5 mg/kg 的艾司氯胺酮安全可靠,不仅能产生与 2 mg/kg 氯胺酮相当的麻醉效能,并且不良反应的发生率明显降低^[7]。因此,该研究将 0.5 mg/kg 艾司氯胺酮加入 100 mL 静脉镇痛泵中,通过小剂量静脉持续泵注后,产妇在剖宫产术后的产后忧郁、疼痛得到极大程度的改善。

尽管缺乏相关基础研究从生理的角度对拮抗 NMDA 受体与激活 α_2 受体后神经系统的内在变化进行比较,但既往临床研究已经证实氯胺酮的镇痛及抗抑郁作用均强于右美托咪定^[19-21]。临床药理学分析的结果表明,艾司氯胺酮在药代动力学及药效动力学方面均优于传统氯胺酮^[7]。因此,艾司氯胺酮的镇痛及抗抑郁作用理论上优于右美托咪定。本研究比较了艾司氯胺酮和右美托咪定在镇痛和抗忧郁两方面的作用,发现在各个观察时间点艾司氯胺酮的镇痛和抗忧郁效应均优于右美托咪定。

综上所述,对接受剖宫产的产妇术后持续输注小剂量艾司氯胺酮能提供优于右美托咪定的抗忧郁及镇痛作用,艾司氯胺酮可作为剖宫产术后镇痛辅助用药的首选。

参考文献

- [1] DOWLATI Y, RAVINDRAN A V, SEGAL Z V, et al. Selective dietary supplementation in early postpartum is associated with high resilience against depressed mood [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(13):3509-3514.
- [2] SHEPHERD E, GRIVELL R M. Aspirin (single dose) for perineal pain in the early postpartum period [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 7(7):CD012129.
- [3] YU H Y, WANG S Y, QUAN C X, et al. Dexmedetomidine alleviates postpartum depressive symptoms following cesarean section in Chinese women: a randomized Placebo-Controlled study [J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(10):994-1004.
- [4] 刘敏肖, 王勇, 李燕, 等. 氯胺酮复合右美托咪定在小儿烧伤非插管麻醉中的应用 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(3):166-168.
- [5] 于威威, 袁琳, 徐莹, 等. 基于突触可塑性机制探讨氯胺酮抗抑郁作用的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(15):2100-2103.
- [6] KIM J, FARCHIONE T, POTTER A, et al. Esketamine for treatment-resistant depression - first FDA-approved antidepressant in a new class [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1):1-4.
- [7] 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.
- [8] STEWART D E, VIGOD S. Postpartum depression [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(22):2177-2186.
- [9] 顾盼, 姜秀丽, 杜伯祥, 等. 艾司氯胺酮 PCIA 对剖宫产术后孕产妇产后抑郁症的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41(3):274-277.
- [10] ZANARDO V, VOLPE F, DE LUCA F, et al. Maternity blues: a risk factor for anhedonia, anxiety, and depression components of Edinburgh Postnatal Depression Scale [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 25:1-7.
- [11] ADEWUYA A O. The maternity blues in Western Nigerian women: prevalence and risk factors [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 193(4):1522-1525.
- [12] 廖培培, 李玉红, 张柳. 产后忧郁与自我接纳、社会支持的相关性研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(9):1829-1831.
- [13] POP V J, TRUIJENS S E, SPEK V, et al. A new concept of maternity blues: is there a subgroup of women with rapid cycling mood symptoms [J]. *J Affect Disord*, 2015, 177:74-79.
- [14] GERLI S, FRATERNALE F, LUCARINI E, et al. Obstetric and psychosocial risk factors associated with maternity blues [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(8):1227-1232.
- [15] 杨玥, 陶建平. 右美托咪定的临床麻醉应用进展 [J]. *昆明医科大学学报*, 2019, 40(12):135-139.
- [16] 钱怡玲, 许波, 高宏, 等. 右美托咪定复合舒芬太尼静脉镇痛对剖宫产术后镇痛效果及产后抑郁的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(6):558-561.
- [17] KRYSTAL J H, CHARNEY D S, DUMAN R S. A new rapid-acting antidepressant [J]. *Cell*, 2020, 181(1):7.
- [18] 孙丽丛, 张丹参, 景永帅. NMDA 受体对中枢神经系统的影响 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(9):641.
- [19] LEE K H, LEE S J, PARK J H, et al. Analgesia for spinal anesthesia positioning in elderly patients with proximal femoral fractures: dexmedetomidine-ketamine versus dexmedetomidine-fentanyl [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(20):e20001.
- [20] GURSOYTRAK B, KOCATURK Ö, KOPARAL M, et al. Comparison of dexmedetomidine and ketamine for managing postoperative symptoms after third-molar surgery [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2021, 79(3):532-536.
- [21] MOHAMED S, SAYED D M, EL S A, et al. Effect of local wound infiltration with ketamine versus dexmedetomidine on postoperative pain and stress after abdominal hysterectomy, a randomized trial [J]. *Eur J Pain*, 2018, 22(5):951-960.