

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.14.023

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms2/detail//50.1097.R.20230227.1855.004.html>(2023-02-28)

艾司氯胺酮对术后认知功能障碍影响的研究进展*

陶庆宇¹,朱海娟²综述,余骏马^{1△}审校

[1. 安徽医科大学第三附属医院(合肥市第一人民医院)麻醉科,合肥 230061;

2. 安徽医科大学附属妇幼保健院麻醉科,合肥 230001]

[摘要] 艾司氯胺酮作为一种新型的 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,具有镇静、镇痛及促进神经兴奋的作用。术后认知功能障碍(POCD)是麻醉手术后出现的一种中枢神经系统并发症,较为严重者可发展为老年痴呆,是围术期亟待解决的问题。近来研究表明,术中艾司氯胺酮可以使手术患者血流动力学更平稳,减少炎症因子的释放,降低 POCD 的发生率。该文就艾司氯胺酮对 POCD 影响的研究进展进行阐述,以期临床提供参考。

[关键词] 艾司氯胺酮;术后认知功能障碍;神经炎症

[中图分类号] R614 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)14-2206-05

Study progress in effect of esketamine on postoperative cognitive dysfunction*

TAO Qingyu¹,ZHU Haijuan²,YU Junma^{1△}

[1. Department of Anesthesiology, Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University (Hefei

Municipal First People's Hospital), Hefei, Anhui 230061, China; 2. Department of

Anesthesiology, Affiliated Maternal and Child Health Care Hospital of Anhui

Medical University, Hefei, Anhui 230001, China]

[Abstract] Esketamine as a new type of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist has the roles of sedation, analgesia and promoting the nerve excitation. Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a central nervous system complication after anesthesia operation, more severe cases may develop into senile dementia, which is an urgent problem to be solved in perioperative period. Recent studies have shown that intra-operative use of esketamine could make the surgical patients more stable hemodynamics, reduce the release of inflammatory factors and has the effect for decreasing the incidence rate of POCD. This paper elaborates the study progress of effect of esketamine on POCD in order to provide reference for clinic.

[Key words] esketamine; postoperative cognitive dysfunction; neuroinflammation

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是一种发生在术后最初几天至几周内的持续的中枢神经系统并发症,表现为精神错乱、焦虑、人格的改变及记忆受损^[1]。研究表明,非心脏手术后 1 周内 POCD 的发生率为 26%,其后 3 个月的发生率为 10%,其后 2 年为 1%,而在使用体外循环装置的心脏手术中,术后 1 周内 POCD 的发生率高达 53%,而在随后的 5 年中为 42%^[2]。随着人口老龄化进展,POCD 的发病率也逐渐上升。而衰老引起的生理变化导致老年人在应对手术、麻醉等相关应激压力的围术期能力减退。这些生理变化也会影响许多药物的代谢和效应^[3]。因此,POCD 已经成为围术期亟待解决的问题。虽然在 POCD 的临床研究上已

经取得了长足的进展,但是其危险因素、发生机制、预防措施等核心问题仍不清楚。尤其是 POCD 与麻醉的关系更是需要研究的重点。

艾司氯胺酮(Esketamine)是氯胺酮的右旋异构体,作为一种新型的 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,作用于 NMDA 受体和阿片受体,在发挥镇静作用的同时具有确切的镇痛效果。其对 NMDA 受体的亲和力是氯胺酮的 2 倍,且生物利用度更高、代谢更快,因此其镇痛作用明显且不良反应少,仅需氯胺酮一半的剂量便可取得较为满意的麻醉效果^[4]。现就艾司氯胺酮对 POCD 影响的研究进展予以综述。

1 POCD 的诊断

目前 POCD 的诊断主要依赖于精神量表的检查

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82100315);安徽省卫生健康科研项目(2022[145]号);安徽医科大学临床医学基金项目(2021xkj223)。

作者简介:陶庆宇(1999-),住院医师,在读硕士,主要从事麻醉与镇痛研究。△ 通信作者,E-mail: majuny163@163.com。

结果。我国临床上关于 POCD 的诊断主要采用简易智力状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 和蒙特利尔认知评估量表 (montreal cognitive assessment scale, MoCA)。MMSE 是一种广泛使用的认知评估工具,其优点在于测试时间较短、简单易行。麻醉医生在床旁即可对患者的认知功能进行评估。因此,MMSE 常常被用于 POCD 的诊断。MoCA 是一种新的认知筛查工具,适用于多个认知领域。此外 MoCA 在区分轻度认知功能障碍和无认知功能障碍个体方面优于 MMSE^[5]。但是在临床使用中,MoCA 也并非完全优于 MMSE。MMSE 和 MoCA 的结果均受教育程度的影响,且对 MoCA 的影响更为明显^[6]。ZHANG 等^[7]的研究表明,MoCA 较 MMSE 更适合于鉴别年龄较小和受过高等教育的老年人的轻度认知功能障碍。然而,MMSE 在筛查受教育程度较低个体的轻度认知功能障碍上更加优于 MoCA。在对 POCD 的研究中应根据试验及样本情况选择合适的量表。

大量研究发现,一些血清学标志物可能与 POCD 的发生、发展及预后相关。目前认为检测血清中神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、中枢神经特异蛋白 (S100 β) 及一些炎症因子如白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 (IL-8) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等水平可能对 POCD 的诊断有一定的帮助。然而单一的标志物并不能很好地预测老年患者 POCD 的发生,如促炎因子的敏感性较高但是对 POCD 的诊断缺乏特异性。目前研究表明,S100 β 和 NSE 可能是诊断 POCD 最合适的标志物^[8]。WAN 等^[9]研究显示,术后血清 S100 β 和 NSE 水平与全弓置换手术后早期 POCD 的发生率具有良好的相关性。然而,S100 β 和 NSE 也不能在所有类型的手术上预测 POCD 的发生。一项临床研究发现,在腹部和血管手术中 S100 β 具有良好的预测作用,而在泌尿外科手术中发生和未发生 POCD 患者间的 S100 β 并没有差异^[10]。S100 β 和 NSE 可能是现阶段研究 POCD 最为合适的血清学标志物,并且相关炎症因子对 POCD 的诊断也具有一定的辅助作用。

2 POCD 的危险因素

POCD 的发生可能与患者年龄、麻醉方式与深度、手术时间、感染等多种危险因素相关。其中高龄是一个突出的危险因素,并且是长期 POCD 的唯一危险因素^[11]。麻醉方式和深度对于 POCD 的影响尚没有明确的结论。一般认为,脊髓麻醉相比于全身麻醉对老年患者的认知功能影响更小^[12]。就全身麻醉而言,相比于七氟烷等吸入麻醉药物,选择如丙泊酚等静脉麻醉药进行麻醉维持更有利老年人的认知功能恢复^[13]。LI 等^[14]的 meta 分析显示,浅麻醉组 POCD 的发生率在第 1 天明显低于深麻醉组,并且相对深度更轻的麻醉更能促进术后认知功能的恢复。然而

QUAN 等^[15]的临床研究发现,与轻度麻醉相比,全凭静脉麻醉时的深度麻醉可以减少老年腹部手术患者短期 POCD 的发生且抑制了术后周围炎症的发生。所以关于麻醉深度对 POCD 的影响有待更进一步的研究。在临床工作中可以通过使用脑电双频指数 (bispectral index, BIS) 检测并调整合适的麻醉深度减少麻醉药的使用,降低患者远期 POCD 的发生率^[16]。

3 POCD 的发生机制

尽管目前对 POCD 的研究较多,但是其具体的发病机制仍然没有定论。一些学者认为 POCD 的发生可能经历了外周炎症反应、血脑屏障的破坏、中枢神经炎症等几个阶段。众所周知,手术创伤会在手术部位引起炎症,并通过释放促炎因子产生炎症放大作用。而创伤部位的细胞为了应对这种损伤会释放一种名为损伤相关模式分子 (damage-related pattern molecules, DAMP), 尤其是高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1)^[17]。HMGB1 作为配体常与 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLR) 结合并进一步介导炎症反应^[18]。有研究发现, HMGB1 水平升高常伴随着认知功能的缺陷^[19]。目前,众多研究表明当 HMGB1 与 TLR 结合时往往会激活细胞核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)。在炎症反应中,被激活的 NF- κ B 作为一种调节促炎因子表达的转录因子能够促进炎症因子的表达,并且这些表达的促炎因子如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 会在正反馈回路中进一步释放 HMGB1,从而放大炎症反应^[20]。外周炎症因子的高水平表达与术后认知功能的下降密切相关。

然而外周炎症是如何引发神经炎症,进而导致 POCD 的发生仍然是一个问题。一般研究认为血脑屏障的破坏在其中发挥了重要的作用。WANG 等^[21]使用透射电镜对小鼠血脑屏障的观察发现,发生认知功能障碍小鼠的血脑屏障紧密连接蛋白都发生了改变。由此可以推断紧密连接蛋白水平的降低可能导致血脑屏障通透性增加,进而导致 POCD 的发生。HE 等^[22]得出了相同的结论,并且进一步发现 HMGB1、TNF- α 和 IL-1 β 水平在大鼠海马区升高。这些研究都表明了血脑屏障的破坏会导致外周炎症因子进入中枢神经系统进而导致中枢神经的炎症。但是并不能根据这些证据排除中枢神经系统内局部产生细胞因子的可能性。此外,随着血脑屏障破坏,外周的免疫细胞尤其是巨噬细胞就能够进入中枢神经系统,继续通过上调 NF- κ B 转录分泌促炎因子并激活中枢的小胶质细胞,进一步促进神经炎症的发生^[23]。

作为中枢神经系统最重要的免疫效应细胞,小胶质细胞在神经炎症反应中发挥了重要作用。通常情况下,小胶质细胞通过其表面 CX3CR1 受体与 CX3CR1 蛋白结合维持静息状态^[24]。当炎症发生或

血脑屏障受到破坏时,小胶质细胞便会激活,分化为M1和M2两种活化表型^[25]。一般认为,M1型具有高吞噬特性和促炎作用,M2型参与组织修复并且发挥抗炎作用^[26]。当外周炎症因子通过血脑屏障或者外周进入的巨噬细胞在中枢神经系统释放炎症因子后,小胶质细胞便会被激活。在TNF- α 等炎症因子的刺激下,小胶质细胞往往被激活为M1型。活化后的M1型小胶质细胞便会继续上调促炎细胞因子的表达,从而加重神经炎症反应并促进POCD的发展。

4 艾司氯胺酮对POCD的影响

4.1 艾司氯胺酮减少POCD发生的临床应用

在目前的研究中,艾司氯胺酮在骨科手术中表现出良好的应用效果。一项关于骨肿瘤切除手术患者的研究显示^[27],在气管插管后20 min,与静脉注入生理盐水相比,注入0.5 mg/kg艾司氯胺酮的患者术后12 h、24 h的MMSE评分有明显的升高,并且术后3 h、24 h、48 h的视觉模拟评分量表(VAS)评分明显低于对照组。此外,在一项诱导前使用0.2 mg/kg亚麻醉剂量艾司氯胺酮的临床研究中也得到了类似的结论,并且还在术后24 h时观察到了艾司氯胺酮组血清S100 β 水平低于对照组^[28]。在骨科手术中神经阻滞是一种常见的麻醉方式,而艾司氯胺酮常常作为一种辅助镇痛的选择^[29]。WANG等^[30]研究表明,在超声引导下神经阻滞的基础上联合使用0.5 mg/kg的艾司氯胺酮能够明显提高患者术后MMSE评分,并且在提高麻醉成功率的同时降低了不良反应的发生率。在体外循环的手术中,手术创伤较大,还会产生较为严重的炎症反应,增加POCD的发生风险。在一项基于瓣膜置换的体外循环手术研究中发现^[31],右美托咪定联合艾司氯胺酮诱导可以明显提高患者术后1 d的MMSE评分,且术后IL-6、IL-8、C反应蛋白(CRP)等炎症因子的水平明显低于单独使用右美托咪定。LI等^[32]一项meta分析发现,氯胺酮在心脏手术上预防POCD表现出明显优于地塞米松和利多卡因等其他药物的效果。此外,在全身麻醉诱导过程中使用艾司氯胺酮不仅有利于患者术后认知功能恢复,而且还减少了阿片类药物的使用。TU等^[33]研究表明,使用艾司氯胺酮联合丙泊酚诱导相比于舒芬太尼联合丙泊酚诱导术后24 h的MoCA评分更高,意识恢复时间更短,且手术应激和炎症反应更轻微。另有研究表明^[34],POCD的发生率可能与阿片类药物的使用剂量呈正相关。以上并未明确是艾司氯胺酮直接对患者术后认知功能恢复产生的促进作用,还是因使用了更少的阿片类药物减少了POCD的发生。

4.2 艾司氯胺酮改善POCD的机制

目前关于艾司氯胺酮改善POCD的具体机制尚有待进一步研究。现有研究表明,艾司氯胺酮在改善神经炎症上发挥了重要作用。王秀红^[35]在对啮齿类动物的研究中发现,手术及脂多糖刺激会促进老龄小

鼠中枢神经系统小胶质细胞激活,进而上调TLR4/NF- κ B信号通路,促进神经炎症发生,导致了神经认知功能障碍。而艾司氯胺酮则可以通过抑制老龄小鼠中枢神经系统小胶质细胞TLR4/NF- κ B信号通路,降低炎症因子的水平,减轻神经炎症反应,进而改善小鼠的术后认知功能。具体而言,Western blot检测海马组织中相关蛋白的表达水平和在免疫荧光下观察蛋白荧光强度发现,艾司氯胺酮可缓解手术刺激导致的术后小胶质细胞激活,减少了TLR4/NF- κ B信号通路中关键蛋白TLR4、p-NF- κ Bp65的表达,并且降低了p65蛋白的磷酸化水平。而NIU等^[36]发现,在接受部分肝切除术的老年小鼠中术前使用亚麻醉剂量的氯胺酮可激活Bmal1 mRNA的表达,下调NMDA/NF- κ B轴,并减轻了炎症和小胶质细胞活化,从而缓解小鼠术后认知功能的下降。另一项研究发现,艾司氯胺酮可以缓解小鼠的术后抑郁行为^[37]。与王秀红^[35]的研究不同的是,该项研究发现艾司氯胺酮不仅减轻了大脑内侧前额叶皮层小胶质细胞的激活和炎症因子的表达,还改善了小清蛋白神经元和大脑前额叶皮层神经元树突棘密度的降低情况。此外,艾司氯胺酮的抗抑郁效应可能是通过脑源性神经营养因子(BDNF)-酪氨酸激酶受体B(TrkB)信号通路介导的,因为在使用了ANA-12(一种BDNF/TrkB通路的拮抗剂)后,艾司氯胺酮的抗抑郁作用被削弱。同样的,在对氯胺酮的研究中发现亚麻醉剂量的氯胺酮可明显提高小鼠海马区BDNF水平,从而产生抗抑郁作用^[38]。并且使用ANA-12预处理也会产生相应的抑制作用^[39]。虽然目前关于艾司氯胺酮改善POCD的具体机制研究还仅停留在NF- κ B等经典的炎症信号通路上,但是现阶段的研究成果已经表明艾司氯胺酮很可能通过减轻神经炎症进而缓解POCD。

5 小结与展望

艾司氯胺酮作为一种新型的NMDA受体拮抗剂,其镇静、镇痛作用明显,不良反应少。多项研究均表明麻醉手术中应用艾司氯胺酮减少了血流动力学波动、术中阿片类药物用量、炎症因子的释放,且很可能抑制中枢神经炎症反应,进而改善POCD。而POCD作为一种常见的术后并发症,其危险因素、诊断标准、防治手段等方面尚无统一的标准。本文通过对POCD的危险因素、诊断量表、潜在的血清学标志及可能的发生机制进行了归纳,总结了艾司氯胺酮在临床上的使用情况,并且进一步推测了艾司氯胺酮可能通过缓解神经炎症减少POCD的发生。此外,已有大量研究表明右美托咪定有助于减少POCD的发生,而目前关于艾司氯胺酮对POCD影响的文献较少,未来可将研究的重点放在艾司氯胺酮联合右美托咪定对术后认知功能的改善上。

参考文献

- [1] LIN X, CHEN Y, ZHANG P, et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people [J]. *Exp Gerontol*, 2020, 130: 110791.
- [2] CUI R S, WANG K, WANG Z L. Sevoflurane anesthesia alters cognitive function by activating inflammation and cell death in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5): 4127-4130.
- [3] MCLEAN A J, LE COUTEUR D G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology [J]. *Pharmacol Rev*, 2004, 56(2): 163-184.
- [4] 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.
- [5] JIA X, WANG Z, HUANG F, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study [J]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 485.
- [6] WU Y, ZHANG Y, YUAN X, et al. Influence of education level on MMSE and MoCA scores of elderly inpatients [J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2023, 30(4): 414-418.
- [7] ZHANG S, QIU Q, QIAN S, et al. Determining appropriate screening tools and cutoffs for cognitive impairment in the Chinese elderly [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 773281.
- [8] SCHAEFER S T, KOENIGSPERGER S, OLO-TU C, et al. Biomarkers and postoperative cognitive function: could it be that easy [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2019, 32(1): 92-100.
- [9] WAN Z, LI Y, YE H, et al. Plasma S100 β and neuron-specific enolase, but not neuroglobin, are associated with early cognitive dysfunction after total arch replacement surgery: a pilot study [J]. *Medicine*, 2021, 100(15): e25446.
- [10] LINSTEDT U, MEYER O, KROPP P, et al. Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002, 46(4): 384-389.
- [11] BIEDLER A, JUCKENHÖFEL S, LARSEN R, et al. Postoperative cognition disorders in elderly patients. The results of the "International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction" (ISPOCD 1) [J]. *Anaesthetist*, 1999, 48(12): 884-895.
- [12] EHSANI R, DJALALI MOTLAGH S, ZAM AN B, et al. Effect of general versus spinal anesthesia on postoperative delirium and early cognitive dysfunction in elderly patients [J]. *Anesth Pain Med*, 2020, 10(4): e101815.
- [13] PANG Q Y, DUAN L P, JIANG Y, et al. Effects of inhalation and propofol anaesthesia on postoperative cognitive dysfunction in elderly non-cardiac surgical patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2021, 100(43): e27668.
- [14] LI Y, ZHANG B. Effects of anesthesia depth on postoperative cognitive function and inflammation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2020, 86(9): 965-973.
- [15] QUAN C, CHEN J, LUO Y, et al. BIS-guided deep anesthesia decreases short-term postoperative cognitive dysfunction and peripheral inflammation in elderly patients undergoing abdominal surgery [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(4): e01238.
- [16] CHEN X, LI L, YANG L, et al. A randomized trial: bispectral-guided anesthesia decreases incidence of delayed neurocognitive recovery and postoperative neurocognitive disorder but not postoperative delirium [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(3): 2081-2091.
- [17] FAN H, TANG H B, CHEN Z, et al. Inhibiting HMGB1-RAGE axis prevents pro-inflammatory macrophages/microglia polarization and affords neuroprotection after spinal cord injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 295.
- [18] WANG X, LIU Q. Dexmedetomidine relieved neuropathic pain and inflammation response induced by CCI through HMGB1/TLR4/NF- κ B signal pathway [J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 20(3): 329.
- [19] YANG X, CHEN Y, ZHANG W, et al. Association between inflammatory biomarkers and cognitive dysfunction analyzed by MRI in diabetes patients [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 4059-4065.
- [20] SKVARC D R, BERK M, BYRNE L K, et al.

- Post-Operative Cognitive Dysfunction: an exploration of the inflammatory hypothesis and novel therapies [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018,84:116-133.
- [21] WANG B, LI S, CAO X, et al. Blood-brain barrier disruption leads to postoperative cognitive dysfunction[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2017, 14(4):359-367.
- [22] HE H J, WANG Y, LE Y, et al. Surgery upregulates high mobility group box-1 and disrupts the blood-brain barrier causing cognitive dysfunction in aged rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012,18(12):994-1002.
- [23] ZHU H, LIU W, FANG H. Inflammation caused by peripheral immune cells across into injured mouse blood brain barrier can worsen postoperative cognitive dysfunction induced by isoflurane [J]. *BMC Cell Biol*, 2018,19(1):23.
- [24] CHIDAMBARAM H, DAS R, CHINNATHA MBI S. Interaction of Tau with the chemokine receptor, CX3CR1 and its effect on microglial activation, migration and proliferation[J]. *Cell Biosci*, 2020,10:109.
- [25] WU H, ZHENG J, XU S, et al. Mer regulates microglial/macrophage M1/M2 polarization and alleviates neuroinflammation following traumatic brain injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2021,18(1):2.
- [26] LIU L R, LIU J C, BAO J S, et al. Interaction of microglia and astrocytes in the neurovascular unit [J]. *Front Immunol*, 2020,11:1024.
- [27] 陆化梅, 于国军, 郭永娟, 等. 艾司氯胺酮对良性骨肿瘤患者术后早期疼痛和认知功能的影响 [J]. *新乡医学院学报*, 2021,38(6):516-519.
- [28] 侯婷婷, 马传根, 向导, 等. 亚麻醉剂量艾司氯胺酮超前用药对老年患者全髋关节置换术早期认知功能障碍的影响 [J]. *河南大学学报(医学版)*, 2021,40(6):406-410.
- [29] 李珂, 费凡, 唐琪, 等. 小剂量艾司氯胺酮联合罗哌卡因用于臂丛神经阻滞的效果分析 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2022,28(1):55-58,76.
- [30] WANG J, PU M. Effects of esketamine combined with ultrasound-guided nerve block on cognitive function in children with lower extremity fractures [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(7):7976-7982.
- [31] 陈家华, 陈锦莹, 关宇健. 亚剂量艾司氯胺酮复合右美托咪定对体外循环心脏瓣膜手术患者苏醒质量、术后认知功能、炎症指标的影响 [J]. *吉林医学*, 2022,43(1):144-146.
- [32] LI M, YANG Y, MA Y, et al. Pharmacological agents that prevent postoperative cognitive dysfunction in patients with general anesthesia: a network meta-analysis [J]. *Am J Ther*, 2020,28(4):420-433.
- [33] 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 Research*, 2021,13(3):1701-1709.
- [34] AWADA H N, LUNA I E, KEHLET H, et al. Postoperative cognitive dysfunction is rare after fast-track hip and knee arthroplasty-But potentially related to opioid use [J]. *J Clin Anesth*, 2019,57:80-86.
- [35] 王秀红. 亚麻醉剂量艾司氯胺酮调控小胶质细胞 TLR4/NF- κ B 通路对术后认知影响及机制研究 [D]. 南昌:南昌大学, 2021.
- [36] NIU X, ZHENG S, LI S, et al. Role of different doses of ketamine in postoperative neurocognitive function in aged mice undergoing partial hepatectomy by regulating the Bmal1/NMDA/NF- κ B Axis [J]. *Eur Surg Res*, 2022,63(4):182-195.
- [37] WANG T, WENG H, ZHOU H, et al. Esketamine alleviates postoperative depression-like behavior through anti-inflammatory actions in mouse prefrontal cortex [J]. *J Affect Disord*, 2022,307:97-107.
- [38] LI S, LUO X, HUA D, et al. Ketamine alleviates postoperative depression-like symptoms in susceptible mice; the role of BDNF-TrkB signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2019,10:1702.
- [39] WU C, WANG Y, HE Y, et al. Sub-anesthetic and anesthetic ketamine produce different long-lasting behavioral phenotypes (24 h post-treatment) via inducing different brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression level in the hippocampus [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2020,167:107136.

(收稿日期:2022-11-21 修回日期:2023-02-26)

(编辑:唐璞)