

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.09.037

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250715.1039.003\(2025-07-15\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250715.1039.003(2025-07-15))

艾司氯胺酮在降低老年患者术后认知功能障碍中的作用及其信号通路探讨^{*}

商卫勋,张栋斌,鹿洪秀,迟永良[△]

(山东中医药大学附属医院麻醉科,济南 250014)

[摘要] 术后认知功能障碍(POCD)是老年患者术后普遍存在的并发症,严重影响患者的术后康复和生活质量。随着人口老龄化的加剧,如何有效预防和治疗 POCD 已成为临床研究的重要课题。艾司氯胺酮作为一种新型麻醉药物,其在改善术后认知功能方面的潜力逐渐受到人们关注。已有研究表明,艾司氯胺酮不仅可以缓解术后疼痛,还可能通过调节神经递质平衡、降低炎症反应等机制,保护神经细胞,降低老年患者 POCD 发生率,具有潜在的临床应用价值。然而,目前关于艾司氯胺酮具体作用机制和相关信号通路的研究仍相对有限,需进一步探讨。该文旨在探讨艾司氯胺酮在降低老年患者 POCD 中的作用及其相关信号通路,明确临床使用策略及注意事项,为临床应用提供理论依据。

[关键词] 艾司氯胺酮;术后认知功能障碍;老年患者;信号通路

[中图法分类号] R614 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)09-2213-06

Role of esketamine in reducing postoperative cognitive dysfunction in elderly patients and its signaling pathway mechanisms^{*}

SHANG Weixun, ZHANG Dongbin, LU Hongxiu, CHI Yongliang[△]

(Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China)

[Abstract] Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is the common postoperative complications in elderly patients, significantly affects their postoperative recovery and quality of life. With the intensification of population aging, how to effectively prevent and treat POCD has become an important topic in clinical research. Esketamine (ISLAT) serves as a new anesthetic drug and its potential in improving postoperative cognitive function has gradually attracted people's attention. Previous studies have shown that that esketamine can not only alleviate postoperative pain, but may also protect the neurons and reduce the incidence of POCD in elderly patients by regulating the balance of neurotransmitters and reducing inflammatory responses, and has potential clinical application value. However, the researches on the specific mechanisms of action and related signaling pathways of esketamine is still limited and requires further exploration. This article aims to investigate the role of esketamine in reducing POCD in elderly patients and its related signaling pathway, clarifies the clinical usage strategy and precautions to provide a theoretical basis for clinical application.

[Key words] esketamine; postoperative cognitive dysfunction; elderly patients; signaling pathways

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是指手术患者术后认知能力显著下降的现象,在老年患者中常见。POCD 的发生机制复杂,与麻醉药物的选择、手术类型、患者的基础疾病等多种因素密切相关。研究表明,POCD 的发生率在老年患者中高达 30%~50%^[1]。艾司氯胺酮作为一种 N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-aspartate receptor, NMDA)受体拮抗剂,近年来在麻醉和镇痛领域受到

广泛关注。其独特的作用机制可能有助于减轻 POCD 的发生。本文将探讨艾司氯胺酮在老年患者 POCD 中的应用及其作用机制。

1 POCD 概述

1.1 POCD 的临床表现与流行病学

POCD 主要表现为注意力、记忆力、语言执行功能等方面的障碍^[2-3],流行病学研究表明,其发生率在老年患者中明显高于年轻患者,尤其是在大手术后,

^{*} 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202104070458)。 [△] 通信作者, E-mail:15553156588@163.com。

如心脏手术和髋关节置换术,发生率可高达 50%^[4]。另外,POCD 的持续时间也因个体差异而不同,部分患者在术后数周甚至数月内仍表现出认知功能障碍,这对患者的生活质量产生了深远的影响^[5]。

1.2 POCD 的评估方法

为了有效评估患者 POCD 情况,临床上通常采用多种评估工具,如简易精神状态检查(mini-mental state examination,MMSE)、迷你心理状态检查(Mini-Cog)等。这些工具的使用能够帮助医生快速识别患者的认知功能状态,并为后续的干预措施制订提供依据^[6]。此外,临床评估还需结合患者的主观感受和日常生活能力变化,以帮助临床医生全面了解 POCD 对患者的影响。

1.3 POCD 的风险因素与病理生理机制

现有研究发现 POCD 的发生与多种风险因素密切相关。患者的年龄、基础疾病(如高血压、糖尿病等)、手术类型及麻醉方式等均均为影响 POCD 发生的重要因素^[7]。此外,患者术前的认知功能状态也是一个关键风险因素,已有相关研究表明,术前存在轻度认知障碍的患者在术后发生 POCD 的风险较术前无认知障碍的患者明显增加^[8]。其他因素如术后感染、住院时间长及术后发生并发症等也可能对 POCD 的发生起到促进作用^[9]。POCD 涉及多种病理生理机制,主要包括以下几个方面。(1)神经炎症反应:手术和麻醉引发全身性炎症,激活脑内炎症细胞,释放炎症因子如 IL-1 β 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α ,TNF- α),损害神经细胞功能,影响认知功能^[10];(2)氧化应激:手术和麻醉过程中产生的自由基损伤神经细胞,导致细胞膜和 DNA 损伤,进一步加重认知功能障碍^[11];(3)血脑屏障被破坏:手术和应激增加血脑屏障通透性,使有害物质进入脑组织,加重神经损伤和认知功能障碍^[12];(4)神经递质失衡:麻醉药物干扰神经递质的正常释放,致使信号传递失衡,影响学习和记忆^[13];(5)淀粉样蛋白沉积:手术相关应激可能加速 β -淀粉样蛋白聚集,导致神经细胞损伤,进一步导致认知功能下降^[14]。同时,相关研究表明,艾司氯胺酮对上述病理机制具有多维度干预作用。(1)降低神经炎症:通过抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NOD-,LRR-and pyrin domain-containing protein 3,NLRP3)炎症小体活化,以及通过 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4,TLR4)/髓样分化初级反应蛋白 88(Myeloid differentiation primary response 88,MyD88)/p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase,p38 MAPK)通路,降低 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子水平^[15];(2)抑制氧化应激:上调超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)活

性,减少术后自由基积累^[16];(3)恢复神经递质平衡:拮抗 NMDA 受体过度激活,同时促进 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid,GABA)能神经元功能,恢复神经递质平衡^[17]。这些机制共同解释了艾司氯胺酮在改善术后认知功能中的核心作用。

2 艾司氯胺酮的多靶点机制与临床麻醉应用

2.1 药物机制及作用靶点

艾司氯胺酮作为一种 NMDA 受体拮抗剂,其主要作用机制是阻断 NMDA 受体表达^[18]。NMDA 受体在中枢神经系统中起着重要作用,参与了许多病理生理过程,包括学习、记忆及痛觉传导等。艾司氯胺酮的作用不止局限于对 NMDA 受体的拮抗,还涉及对许多其他受体的影响,如阿片受体和 5-HT 受体等。这些多重作用机制使艾司氯胺酮在治疗抑郁症、焦虑症和疼痛管理中展现出良好的疗效^[19-20]。

2.2 艾司氯胺酮在麻醉中的应用

在麻醉领域中,艾司氯胺酮因其独特的麻醉作用而被广泛应用。作为一种起效快的麻醉药物,艾司氯胺酮能够有效进行麻醉诱导并维持麻醉状态,尤其适用于一些短时间的小型手术。其优点在于不仅能够提供良好的镇痛效果,同时降低了对其他麻醉药物的需求,从而减少相关不良反应^[21-22]。近年来的研究还表明,艾司氯胺酮在减轻术后疼痛和预防 POCD 方面也表现出积极的效果^[23-24]。在老年患者中,艾司氯胺酮的应用有助于降低术后谵妄的发生,并改善术后恢复质量,这对于提高老年患者的整体治疗效果具有重要意义^[25-26]。因此,随着对艾司氯胺酮研究的深入,其在麻醉中的应用前景将更加广泛。

3 艾司氯胺酮对术后认知功能的影响

3.1 临床研究结果

近年来,关于艾司氯胺酮对术后认知功能影响的临床研究逐渐增多,证明了其在改善 POCD 方面的潜力。一项随机对照试验评估了艾司氯胺酮在非心脏胸外科手术患者中的应用,结果表明,使用艾司氯胺酮在一定程度上可缓解患者术后焦虑、抑郁和疼痛,明显改善术后负面情绪和早期 POCD^[27]。另一项随机对照试验结果表明亚剂量的艾司氯胺酮可能会降低老年胃肠道手术患者神经认知功能恢复延迟的发生率并改善术后早期认知功能,这可能与艾司氯胺酮的抗神经炎症作用有关^[28]。这些研究表明,使用艾司氯胺酮不仅能减轻术后焦虑和抑郁情绪,还可以改善患者术后认知功能。此外,也有研究发现,艾司氯胺酮与其他麻醉药物联合使用(如丙泊酚)对老年患者 POCD 有积极影响^[29]。这些临床研究结果为艾司氯胺酮在术后认知保护和改善老年患者 POCD 中的应用提供了重要依据。

3.2 动物实验研究

动物实验研究也表明艾司氯胺酮在 POCD 中发挥了重要作用^[30]。研究通常选择合适的动物模型来模拟人类的认知功能障碍。XU 等^[15]通过 Morris 水迷宫实验发现,与手术联合生理盐水组比较,手术联合艾司氯胺酮组老年小鼠的逃避潜伏期显著缩短,穿越平台次数和在目标象限停留的时间百分比增加,空间记忆能力明显恢复,同时海马区 TLR4 蛋白表达水平增加(均 $P < 0.01$),艾司氯胺酮可能通过调节 TLR4/MyD88/p38 MAPK 通路,改善老年小鼠的 POCD。WEN 等^[31]进一步证实艾司氯胺酮可明显降低老年小鼠 CD86 的表达水平,增加脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达水平和酪氨酸激酶 B(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)的磷酸化水平,这些结果表明艾司氯胺酮可通过抑制小胶质细胞 M1 极化和改善 BDNF/TrkB 通路,有效预防老年小鼠 POCD 的发生,这对老年患者的术后恢复具有潜在的临床意义。实验研究也发现艾司氯胺酮能够明显降低 POCD 的发生,这一发现与临床实验结果一致,同时也为临床治疗提供了可靠理论基础和实验依据。此外,还需要制订有效的实施策略,将动物实验的积极结果转化为临床实践。总的来说,动物实验的结果与临床研究相辅相成,共同支持了艾司氯胺酮在老年患者术后认知功能保护中的潜在应用。

4 信号通路的研究进展

4.1 NMDA 受体通路

相关研究表明 NMDA 受体的过度激活与多种神经退行性疾病和认知功能障碍密切相关^[32-33]。艾司氯胺酮作为 NMDA 受体的非竞争性拮抗剂,当艾司氯胺酮阻断 NMDA 受体后,能够有效抑制神经细胞的过度兴奋,减少谷氨酸的释放及其引发的神经毒性,从而可能在预防和缓解 POCD 中发挥重要作用。此外,艾司氯胺酮通过减少术后神经炎症,减轻神经细胞损伤,进一步增强其神经保护作用^[28]。

4.2 BDNF/TrkB 通路

BDNF 及其受体 TrkB 在神经保护及认知功能调节中扮演着重要角色。艾司氯胺酮能够上调 BDNF 的表达,并激活 TrkB,从而提升神经可塑性并促进认知功能的恢复。BDNF 的增加有助于增强突触功能,改善 POCD。相关研究表明,艾司氯胺酮通过调节 BDNF/TrkB 通路,明显改善了老年大鼠的 POCD^[31]。因此,BDNF/TrkB 通路被认为是艾司氯胺酮改善 POCD 的重要机制之一。

4.3 抗炎和免疫调节信号通路

POCD 与神经炎症密切相关。艾司氯胺酮能够通过调节炎症反应,抑制促炎因子如 IL-1 β 和 TNF- α 的产生,从而减少术后神经炎症,保护大脑功能。此

外,研究表明,艾司氯胺酮还可以通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化,减轻术后炎症反应,降低认知功能障碍的发生^[15,31]。这些机制表明,艾司氯胺酮在 POCD 的治疗中具有潜在的抗炎作用。

4.4 磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路

PI3K/Akt/mTOR 通路是一条关键的信号通路,能够在细胞内外传递信号。被激活的 PI3K 能够磷酸化 Akt,活化后的 Akt 进一步调节其下游的 mTOR,从而调控细胞的生理代谢过程。已有研究表明,艾司氯胺酮通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路改善大鼠的抑郁症状和认知功能障碍^[34]。另有多个实验证明艾司氯胺酮通过调节 PI3K/Akt 通路,抑制神经炎症反应,改善小鼠的认知功能^[35-36]。因此,艾司氯胺酮能够通过此通路改善认知功能障碍,为 POCD 的治疗提供了新的理论依据和潜在的治疗策略。

4.5 刺激干扰素基因(stimulator of interferon genes, STING)/TANK 结合激酶 1(TANK-binding kinase 1, TBK1)通路

众所周知,STING/TBK1 通路在神经炎症中扮演着重要角色,而神经炎症与 POCD 发展具有密切关系^[37]。相关动物实验表明艾司氯胺酮可以通过抑制 STING/TBK1 通路缓解手术诱导的大鼠 POCD^[30]。因此,艾司氯胺酮可能调控 STING/TBK1 通路,减轻神经炎症反应,有效保护神经元,减少 POCD 的发生。

4.6 TLR4/MyD88/p38 MAPK 通路

TLR4 可以通过激活各种激酶参与启动下游信号转导,MyD88 是 TLR4 通路的关键下游成分。艾司氯胺酮通过下调 TLR4/MyD88 促进 p38 MAPK 发挥抗炎作用,从而减轻与 POCD 相关的炎症反应^[15]。

4.7 miR-99b-5p/三磷酸肌醇结合蛋白 1(tribbles homolog 1, TRIB1)通路

miR-99b-5p/TRIB1 通路在 POCD 中发挥着关键作用。miR-99b-5p 是一种微 RNA,能够通过调控靶基因的表达影响细胞的生理功能。TRIB1 是 miR-99b-5p 的下游靶点,其过表达与神经炎症和认知功能障碍密切相关。研究表明,miR-99b-5p 在 POCD 小鼠的海马组织中异常表达,而艾司氯胺酮能够明显上调 miR-99b-5p 的表达,同时下调 TRIB1 的表达^[38]。通过这种调控机制,艾司氯胺酮能够有效抑制炎症反应,减少了海马组织和神经细胞的损伤,进而改善小鼠的 POCD。因此,艾司氯胺酮可能通过调节 miR-99b-5p/TRIB1 通路,减轻神经炎症反应,从而有效保护神经细胞,降低 POCD 的发生率。

4.8 AMP 依赖的蛋白激酶(adenosine monophos-

phate-activated protein kinase, AMPK)/p21 活化激酶 2(p21-activatal kinase 2, PAK2)通路

AMPK 是一种关键的能量感应酶,能够调节细胞的能量代谢和应激反应。PAK2 是 AMPK 的下游效应分子,其表达受 AMPK 调控。艾司氯胺酮干预后,PAK2 表达水平明显升高,内质网应激明显减轻,认知功能障碍得到明显改善。此外,AMPK 的激活可进一步上调 PAK2 的表达,而艾司氯胺酮能够通过激活 AMPK 途径,增加 AMPK 的磷酸化水平,从而增强 PAK2 的活性,减轻内质网应激并保护神经细胞^[39]。该机制的发现为 POCD 的治疗奠定了新的理论基础,并为临床治疗提供了潜在的干预靶点。

5 临床用药策略、挑战与未来研究

5.1 临床用药策略

临床使用艾司氯胺酮中,使用时机主要分为术前、术中及术后 3 个方面。术前阶段,结合患者身体状况及手术类型,给予适量艾司氯胺酮可以为术中镇痛和术后认知功能保护奠定基础。研究表明,术前给予艾司氯胺酮能够通过改善睡眠质量,降低 POCD 的发生^[31]。术中阶段,给予亚剂量的艾司氯胺酮可以有效减轻手术带来的应激反应,降低对中枢神经系统的损害,降低 POCD 的发生^[28]。术后阶段,艾司氯胺酮加入术后自控镇痛泵中使用,不仅可以有效缓解患者术后疼痛程度,还可以改善患者心理状态,减少负面情绪,具有保护认知功能的作用^[40]。在老年患者中,POCD 的发生率较高,尤其是在接受全身麻醉的情况下。一项包含 84 例 65 岁及以上老年患者的临床研究结果显示,在接受艾司氯胺酮(0.15 mg/kg)预处理后,术后 7 d 的神经认知功能恢复延迟发生率明显低于对照组(安慰剂),差异有统计学意义($P < 0.05$),而术后 3 个月的 POCD 发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)^[28]。这表明艾司氯胺酮可能通过减轻神经炎症来改善老年患者的早期认知功能,但对术后长期认知功能障碍的影响仍不明确。另一项研究表明,艾司氯胺酮与右美托咪定联合使用能够有效降低老年患者在腰椎手术 POCD 发生率^[41],这种联合用药策略可能通过减轻术后炎症反应和改善镇痛效果来促进老年患者的认知功能恢复。肝硬化患者在术后面临较高的 POCD 发生风险,与非肝硬化患者相比较,其 POCD 发生风险明显增加,且常伴随术后并发症的发生,因此需要引起高度重视,并采取针对性的干预措施来降低风险^[42]。因此,在这些患者中使用艾司氯胺酮的潜在益处需要进一步探讨。总之,艾司氯胺酮在不同的时间段内使用,均能为患者带来明显的益处。在不同健康状况患者中的应用也显示出其在改善 POCD 方面的潜力,尤其是在老年患者和有基础疾病的患者中。然而,不同类型手术患者的反应可能存在

差异,未来的研究需要进一步探讨这种差异机制及优化使用策略,以期为临床实践提供更有力的支持。

5.2 临床应用挑战与未来研究方向

虽然艾司氯胺酮在改善 POCD 方面表现出巨大潜能,但其不良反应也引起了广泛关注。研究表明,使用艾司氯胺酮的不良反应包括但不限于头昏、恶心、呕吐、幻觉和高血压等^[43]。此外,艾司氯胺酮的使用还可能会引起患者的心理依赖,尤其是在一些老年患者中^[15]。艾司氯胺酮的适用范围也存在一定的局限性,尽管其在改善术后抑郁症状和 POCD 方面显示出一定的潜力,但并非所有患者均适用。总之,艾司氯胺酮在改善 POCD 方面具有一定的应用前景,但其局限性仍需在临床实践中加以重视,以确保患者的安全和治疗效果。随着对艾司氯胺酮在改善 POCD 方面的研究不断深入,未来还需要开展更大规模的临床试验,以验证其疗效和安全性。尽管有研究显示艾司氯胺酮在减轻术后抑郁症状和改善某些认知功能方面具有一定潜力,但也有相关实验结果表明艾司氯胺酮并未降低术后谵妄或 POCD 的发生率^[43]。因此,设计大规模的随机对照试验,包括不同年龄段、不同手术类型及合并症的患者,将有助于更全面地评估艾司氯胺酮的作用。未来的研究还应探索艾司氯胺酮与其他治疗方法的联合应用,以期增强其改善 POCD 的效果。个体化治疗方案的探索同样是未来研究的重点。研究者应致力于开发个体化的评估工具,以预测患者对艾司氯胺酮的反应,并根据患者的具体情况调整治疗方案。此外,结合生物标志物的研究,可能有助于识别对艾司氯胺酮反应良好的患者群体,从而实现更精准的治疗。通过这些方式,可以提高治疗效果,降低不必要的不良反应,为患者提供更安全、舒适、优质的医疗服务。

6 结 论

在当前老龄化社会背景下,艾司氯胺酮作为具有独特药理作用的麻醉药物在降低老年患者 POCD 方面展现出明显的临床应用潜力。研究表明,艾司氯胺酮不仅能够有效缓解术后疼痛,还可通过多种途径及信号通路减轻神经炎症、保护神经细胞,改善老年患者的精神状态,降低 POCD 的发生。但是,其具体作用机制仍存在诸多不确定性,且目前研究均存在不同局限性:例如样本量较小,随访时间较短、动物实验多采用年轻鼠类模型,与老年患者生理差异较大等。因此,在未来的研究中,不仅需要进一步明确艾司氯胺酮在临床使用中的最佳用药方案,包括使用剂量、给药途径及使用时机等,还需开展多中心、大范围的随机对照试验,进行长期随访研究。这不仅有助于优化临床治疗策略,还能进一步明确艾司氯胺酮对 POCD 的积极作用。综上所述,艾司氯胺酮的使用不仅为麻

醉领域提供了新的选择,也为老年患者 POCD 的预防和管理开辟了新的方向。可以预见,随着研究的深入,艾司氯胺酮将在改善老年患者术后认知功能方面发挥越来越重要的作用。

参考文献

- [1] NEŠKOVIĆ N, BUDROVAC D, KRISTEK G, et al. Postoperative cognitive dysfunction: review of pathophysiology, diagnostics and preventive strategies[J]. *J Perioper Pract*, 2025, 35(112): 47-56.
- [2] XIAO Q X, LIU Q, DENG R, et al. Postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing hip arthroplasty[J]. *Psychogeriatrics*, 2020, 20(4): 501-509.
- [3] VARPAEI H A, FARHADI K, MOHAMMADI M, et al. Postoperative cognitive dysfunction: a concept analysis[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2024, 36(1): 133.
- [4] NTALOUKA M P, ARNAOUTOGLOU E, TZIMAS P. Postoperative cognitive disorders; an update[J]. *Hippokratia*, 2018, 22(4): 147-154.
- [5] BLOKZIJL F, KEUS F, HOUTERMAN S, et al. Does postoperative cognitive decline after coronary bypass affect quality of life? [J]. *Open Heart*, 2021, 8(1): e001569.
- [6] BURNS C I, BOGHOKIAN A, SOTI V. Obesity and postoperative cognitive dysfunction: a curious association [J]. *Cureus*, 2023, 15(7): e42436.
- [7] LU W, ZHANG K, CHANG X, et al. The association between systemic immune-inflammation index and postoperative cognitive decline in elderly patients[J]. *Clin Interv Aging*, 2022, 17: 699-705.
- [8] LI H, WU T T, TANG L, et al. Association of global DNA hypomethylation with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing hip surgery[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2020, 64(3): 354-360.
- [9] NURCAHYO W I, HADISAPUTRO S, MUTTAQIN Z, et al. Difference in GFAP Levels in POCD and non-POCD patients after on Pump CABG[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2022, 18: 915-925.
- [10] HUANG C, IRWIN M G, WONG G T C, et al. Evidence of the impact of systemic inflammation on neuroinflammation from a non-bacterial endotoxin animal model[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 147.
- [11] RONG Y, MI X, NI C, et al. Protective effect of vitamin C on DNA damage in surgery-induced cognitive dysfunction in APP/PS1 mice [J]. *Neurosci Lett*, 2022, 784: 136740.
- [12] 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.
- [13] SANIOVA B, DROBNY M, SULAJ M. Delirium and postoperative cognitive dysfunction after general anesthesia [J]. *Med Sci Monit*, 2009, 15(5): CS81-87.
- [14] YU L, PETYUK V A, TASAKI S, et al. Association of cortical β -amyloid protein in the absence of insoluble deposits with Alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(7): 818-826.
- [15] XU H J, LI X P, HAN L Y. Role and mechanism of esketamine in improving postoperative cognitive dysfunction in aged mice through the TLR4/MyD88/p38 MAPK pathway[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2024, 40(1): 63-73.
- [16] CAI S Y, LIU A, XIE W X, et al. Esketamine mitigates mechanical ventilation-induced lung injury in chronic obstructive pulmonary disease rats via inhibition of the MAPK/NF- κ B signaling pathway and reduction of oxidative stress [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 139: 112725.
- [17] VECERA C M, COURTES C A, JONES G, et al. Pharmacotherapies targeting GABA-glutamate neurotransmission for treatment-resistant depression[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(11): 1572.
- [18] POCHWAT B, NOWAK G, SZEWCZYK B. An update on NMDA antagonists in depression [J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(11): 1055-1067.
- [19] SANDERS B, BRULA A Q. Intranasal esketamine: from origins to future implications in treatment-resistant depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 137: 29-35.
- [20] JUMAILI W A, TRIVEDI C, CHAO T, et al. The safety and efficacy of ketamine NMDA receptor blocker as a therapeutic intervention for

- PTSD review of a randomized clinical trial[J]. *Behav Brain Res*,2022,424:113804.
- [21] XING F,ZHANG T T,YANG Z,et al. Comparison of dexmedetomidine and a dexmedetomidine-esketamine combination for reducing dental anxiety in preschool children undergoing dental treatment under general anesthesia: a randomized controlled trial[J]. *J Affect Disord*, 2024,347:569-575.
- [22] YUAN J,CHEN S,XIE Y,et al. Intraoperative intravenous infusion of esketamine has opioid-sparing effect and improves the quality of recovery in patients undergoing thoracic surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Pain Physician*,2022,25(9):E1389-1397.
- [23] MA J,WANG F,WANG J,et al. The effect of low-dose esketamine on postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients undergoing general anesthesia for gastrointestinal tumors:a randomized controlled trial[J]. *Drug Des Devel Ther*,2023,17:1945-1957.
- [24] WANG Y,MA B,WANG C,et al. The influence of low-dose s-ketamine on postoperative delirium and cognitive function in older adults undergoing thoracic surgery[J]. *J Cardiothorac Surg*,2024,19(1): 324.
- [25] LU Y,YIN G,JIN C,et al. The application value of esketamine and dexmedetomidine in preventing postoperative delirium and hyperalgesia in elderly patients with thoracic anesthesia[J]. *Altern Ther Health Med*,2024,30(3):80-85.
- [26] ZHOU S,LIU Y,XUE B,et al. Low-dose Esketamine suppresses NLRP3-mediated apoptotic and pyroptotic cell death in microglial cells to ameliorate LPS-induced depression via ablating GSK-3 β [J]. *Behav Brain Res*, 2024, 459:114782.
- [27] LUO T,DENG Z,REN Q,et al. Effects of esketamine on postoperative negative emotions and early cognitive disorders in patients undergoing non-cardiac thoracic surgery: a randomized controlled trial[J]. *J Clin Anesth*, 2024, 95:111447.
- [28] HAN C,JI H,GUO Y,et al. Effect of subanesthetic dose of esketamine on perioperative neurocognitive disorders in elderly undergoing gastrointestinal surgery: a randomized controlled trial[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 863-873.
- [29] 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 Res*,2021,13(3):1701-1709.
- [30] LI Y,WU Z Y,ZHENG W C,et al. Esketamine alleviates postoperative cognitive decline via stimulator of interferon genes/ TANK-binding kinase 1 signaling pathway in aged rats[J]. *Brain Res Bull*,2022,187:169-180.
- [31] WEN Y,XU J,SHEN J,et al. Esketamine prevents postoperative emotional and cognitive dysfunction by suppressing microglial M1 polarization and regulating the BDNF-TrkB pathway in ageing rats with preoperative sleep disturbance[J]. *Mol Neurobiol*,2024,61(8):5680-5698.
- [32] 张海红. NMDA 受体与中枢神经系统退行性疾病[J]. *神经药理学报*,2015,5(2):17-23.
- [33] MAZUMDER M K,BORAH A. Piroxicam inhibits NMDA receptor-mediated excitotoxicity through allosteric inhibition of the GluN2B subunit:an in silico study elucidating a novel mechanism of action of the drug[J]. *Med Hypotheses*,2014,83(6):740-746.
- [34] 张瑜,马伟,李蕾,等. 艾司氯胺酮调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对抑郁症大鼠认知障碍的影响[J]. *河北医学*,2024,30(7):1062-1067.
- [35] XIAN Y F,IP S P,LI H Q,et al. Isorhynchophylline exerts antidepressant-like effects in mice via modulating neuroinflammation and neurotrophins:involvement of the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway[J]. *FASEB J*,2019, 33(9):10393-10408.
- [36] YANG C,NI H Y,YIN J J,et al. Atorvastatin ameliorates depressive behaviors via regulation of α 7nAChR expression by PI3K/Akt-BDNF pathway in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2022,593:57-64.
- [37] LIU Y,YANG W,XUE J,et al. Neuroinflammation: the central enabler of postoperative cognitive dysfunction[J]. *Biomed Pharmacother*,2023,167:115582. (下转第 2240 页)