

# 不同剂量艾司氯胺酮对宫颈癌患者术后抑郁的影响

高森,张颖,张薇,颜明\*

(徐州医科大学附属医院麻醉科,江苏省麻醉学重点实验室,江苏 徐州 221000)

**[摘要]** **目的** 探讨不同剂量艾司氯胺酮对宫颈癌患者术后早期抑郁情绪和恢复质量的影响。**方法** 纳入全身麻醉下行宫颈癌根治术的患者116例,每组29例。全麻诱导后A、B、C组患者分别于切皮前10 min静脉注射艾司氯胺酮0.1 mg/kg、0.2 mg/kg、0.4 mg/kg,N组(对照组)注射等量生理盐水。于术前1 d、术后1 d、3 d、5 d、7 d用抑郁自评量表(self-rating depressive scale,SDS)评估患者的抑郁状态,用15项恢复质量量表(15-item quality of recovery scale,QoR-15)评估患者的恢复质量水平。记录4组术中瑞芬太尼用量、停药至拔管时间、术后72 h内视觉模拟量表(visual analogue scale,VAS)评分、补救镇痛率、术后住院时间及术后不良事件发生情况。**结果** B组和C组术后抑郁发生率明显低于N组,C组术后抑郁发生率明显低于A组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。随时间延长,4组SDS评分均呈降低的趋势,B组术后1 d、3 d SDS评分低于N组,C组术后1 d、3 d、5 d、7 d SDS评分低于N组,组间、时点间、组间·时点间交互作用差异有统计学意义( $P<0.05$ )。随时间延长,4组QoR-15评分均呈升高的趋势,C组术后1 d QoR-15评分高于N组,组间、时点间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),组间·时点间交互作用差异无统计学意义( $P>0.05$ )。随时间延长,4组VAS评分均呈降低的趋势,C组术后12 h、24 h、48 h时VAS评分低于N组,术后12 h、24 h VAS评分低于A组,组间、时点间、组间·时点间交互作用差异有统计学意义( $P<0.05$ )。C组瑞芬太尼消耗量低于N组,B组、C组术后72 h内补救镇痛率低于N组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。随时间延长,4组VAS评分均呈波动的趋势,时点间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),组间、组间·时点间交互作用差异无统计学意义( $P>0.05$ )。4组间其余指标及不良事件发生情况差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 术中使用艾司氯胺酮不仅有助于缓解宫颈癌患者术后早期抑郁情绪,也能减少术中阿片类药物的使用,减轻术后疼痛,提高患者术后恢复质量,符合加速康复外科理念,且当使用剂量为0.4 mg/kg时效果更佳。

**[关键词]** 宫颈肿瘤;抑郁;艾司氯胺酮 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.07.006

**[中图分类号]** R737.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)07-0777-08

## Effect of different doses of esketamine on early postoperative depression in cervical cancer patients

GAO Miao, ZHANG Ying, ZHANG Wei, YAN Ming\*

(Department of Anesthesiology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University/  
Jiangsu Province Key Laboratory of Anesthesiology, Xuzhou 221000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of different doses of esketamine on early postoperative depression and recovery quality in patients undergoing radical surgery for cervical cancer. **Methods** A total of 116 patients scheduled for radical surgery for cervical cancer under general anesthesia were included, with 29 patients in each group. After induction of anesthesia, patients in groups A, B, and C received intravenous injections of esketamine at doses of 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg, and 0.4 mg/kg, respectively, at 10 min before skin incision, while group N (control group) received an equivalent volume of normal saline. The self-rating depressive scale (SDS) was used to assess depressive state on the day before surgery and at 1 d, 3 d, 5 d, and 7 d

[收稿日期]2024-04-08

[基金项目]江苏省自然科学基金项目(BK20211124)

[作者简介]高森(1997-),女,江苏徐州人,徐州医科大学附属医院医学硕士研究生,从事临床麻醉学研究。

\* 通信作者。E-mail:gm120766@126.com

after surgery. The 15-item quality of recovery scale (QoR-15) was used to evaluate recovery quality. Intraoperative use of remifentanyl, time from drug discontinuation to extubation, postoperative visual analogue scale (VAS) scores within 72 h after surgery, rescue analgesia rate, length of postoperative hospital stay, and adverse events of the four groups were recorded. **Results** The incidence of postoperative depression in groups B and C was significantly lower than that in group N, and the incidence in group C was significantly lower than that in group A ( $P < 0.05$ ). Over time, SDS scores decreased in all four groups. Group B had lower SDS scores than group N at 1 d and 3 d after surgery, while group C had lower SDS scores than group N at 1 d, 3 d, 5 d, and 7 d after surgery. Significant differences in interaction were observed between groups, time points, and time points between groups ( $P < 0.05$ ). QoR-15 scores increased over time in all groups, with group C showing higher scores than group N at 1 d after surgery; significant differences in interaction were found between groups and time points ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in interaction between groups and time points ( $P > 0.05$ ). VAS scores decreased over time in all groups, with group C exhibiting lower scores than group N at 12 h, 24 h, and 48 h after surgery, and lower scores than group A at 12 h and 24 h after surgery. Significant differences in interaction were observed between groups, time points, and time points between groups ( $P < 0.05$ ). Group C had lower remifentanyl consumption than group N, and groups B and C had lower rescue analgesia rates within 72 h after surgery than group N ( $P < 0.05$ ). VAS scores fluctuated over time in all groups, with significant differences in interaction between time points ( $P < 0.05$ ), but no significant differences in interaction between groups and time points between groups ( $P > 0.05$ ). No significant differences were observed in other indicators or adverse events among the four groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The intraoperative use of esketamine not only helps alleviate early postoperative depressive symptoms in cervical cancer patients but also reduces intraoperative opioid consumption, mitigates postoperative pain, and improves recovery quality, aligning with the principles of enhanced recovery after surgery. The optimal effect is achieved at a dose of 0.4 mg/kg.

**[Key words]** cervical neoplasms; depression; esketamine

宫颈癌是一种发病率较高的女性生殖系统恶性肿瘤,目前主要采取腹腔镜根治术治疗,且临床干预效果显著<sup>[1-2]</sup>。但由于女性生理结构的特殊性,术后机体应激反应及切口疼痛,以及对预后不确定感等多方面的影响,往往会造成患者消极面对治疗及康复的不良心理,出现术后抑郁状态,主要表现为兴趣丧失、情绪低落,甚至有自杀意念,影响术后转归及恢复<sup>[3]</sup>。既往研究发现,妇科恶性肿瘤患者出现抑郁的风险增加,尤其是宫颈癌患者,包括抑郁在内的不良精神症状的患病率明显增高,可达33%~52%,远高于正常人群(15%)<sup>[4]</sup>。过去宫颈癌常见于老年女性,近年来由于生活方式的改变和临床诊断技术的进步,宫颈癌的好发年龄有年轻化趋势<sup>[5]</sup>。现今尚无有效治疗患者围术期抑郁的药物,经典抗抑郁药物有确切的疗效,但减轻症状至少需要2~4周<sup>[6]</sup>。作为一种新型静脉麻醉药,艾司氯胺酮除镇静、镇痛作用外,还能产生快速的抗抑郁和抗自杀功

效,并能持续到半衰期之后;可以显著改善麻醉和手术引起的抑郁样症状<sup>[7-8]</sup>。本研究通过观察不同剂量艾司氯胺酮对宫颈癌患者术后早期抑郁情绪和恢复质量的影响,探讨其临床应用的有效性、安全性以及何种使用剂量更佳。报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2023年6—12月于徐州医科大学附属医院收治的在全身麻醉下行宫颈癌根治术的患者116例,按随机对照原则分为4组,每组29例,所有研究对象均为女性。4组年龄、体重指数(body mass index, BMI)、美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级<sup>[9]</sup>、教育水平、育儿数、宫颈癌分期、高血压、糖尿病、冠心病、手术时间、麻醉时间、术前1 d抑郁自评量表(self-rating depressive scale, SDS)评分和15项恢复质量量表(quality of recovery-15, QoR-15)

评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表1。

表1 一般资料比较

Table 1 Comparison of general information

( $n = 29$ )

组别	年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	BMI( $\bar{x} \pm s$ )	ASA 分级(例数)			教育水平(例数)		
			I	II	无	小学	初中及高中	高中以上
N 组	52.85 ± 8.98	24.67 ± 2.14	21	8	3	8	16	2
A 组	50.50 ± 7.96	24.06 ± 2.25	19	10	3	7	16	3
B 组	52.10 ± 7.20	24.88 ± 1.94	24	5	4	7	14	4
C 组	47.55 ± 7.42	24.75 ± 2.63	25	4	3	7	16	3
$F/\chi^2$ 值	1.758	0.514	4.393			1.199		
$P$ 值	0.162	0.674	0.222			0.999		
组别	育儿数(例数)			宫颈癌分期(例数)		高血压 (例数)	糖尿病 (例数)	冠心病 (例数)
	1 个	2 个	3 个	I a	II a			
N 组	6	16	7	10	19	8	3	2
A 组	9	13	7	6	23	6	5	1
B 组	7	16	6	7	22	5	2	0
C 组	6	13	10	11	18	3	3	1
$F/\chi^2$ 值	2.678			2.829		2.917	1.592	2.844
$P$ 值	0.848			0.419		0.405	0.661	0.416
组别	手术类型(例数)		手术时间 ( $\bar{x} \pm s$ , min)	麻醉时间 ( $\bar{x} \pm s$ , min)	术前 1 d SDS 评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	术前 1 d QoR-15 评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)		
	清扫淋巴结	不清扫淋巴结						
N 组	14	15	200.25 ± 62.74	217.15 ± 65.38	26.05 ± 3.28	140.75 ± 3.58		
A 组	17	12	172.50 ± 46.81	190.95 ± 51.57	27.50 ± 5.47	139.95 ± 6.48		
B 组	19	10	170.75 ± 45.78	191.50 ± 48.89	26.55 ± 4.54	142.25 ± 3.45		
C 组	14	15	175.80 ± 72.11	199.50 ± 72.60	26.10 ± 3.40	141.35 ± 3.36		
$F/\chi^2$ 值	1.640		1.131	0.819	0.387	0.923		
$P$ 值	0.650		0.342	0.487	0.763	0.438		

本研究已通过徐州医科大学附属医院伦理委员会的批准(批号 XYFY2023-KL280-01),并已在中国临床试验注册中心完成注册(注册号 ChiCTR2300076916)。所有患者均知情同意并自愿签署知情同意书。

**1.2 纳入标准和排除标准** 纳入标准:①年龄 35~65 周岁;②ASA 分级 II~III 级;③经评估拟在全身麻醉下行腹腔镜宫颈癌根治术者。排除标准:①术前 1 d SDS 评分  $> 53$  分者;②术前视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)疼痛评分  $\geq 4$  分或合并全身其他部位疼痛;③术前存在睡眠障碍、精神功能障碍、服用精神类药物者;④有精神类药物、阿片类药物、酒精依赖史;⑤BMI  $> 30$  或  $\leq 18.5$ ;⑥对本研究中所用药物过敏或存在严重高血压控制不佳、甲状腺功能亢进、严重脏器功能受损、癫痫及其他禁忌使用艾司氯胺酮的情况;⑦参与其他相关临床试验和拒绝参与本试验者。剔除标准:①术中手术方式由腹腔镜改为开腹;②手术时间  $> 5$  h;③术中出血量  $> 800$  mL;④受试者失访。

**1.3 随机化、盲法和伦理** 采用区组随机化,按照进入研究的时间顺序,每 8 人划为一个区组,区组内的患者 1:1:1:1 随机分配至 A 组、B 组、C 组和 N 组(对照组),通过使用不透明的密封信封实现分配

隐藏。

本试验为一项前瞻性、双盲、随机对照试验,对受试者和随访人员设盲,施加干预的麻醉医生不设盲。负责随访的人员不参与术中药物的干预,施加干预的麻醉医生也不参与后续数据的收集及分析。

**1.4 试验方法** 患者术前常规禁食禁饮,入手术室后开放外周静脉通路,常规监测动脉血压、心电图、血氧饱和度(peripheral capillary oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>)、体温和脑电双频指数。麻醉诱导药物:咪达唑仑 0.05 mg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg、舒芬太尼 0.5  $\mu$ g/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg;纯氧面罩通气,待肌松弛满意后予以气管插管,连接麻醉机控制呼吸,调节合适的潮气量、氧流量以及呼吸频率,设置吸呼比为 1:1.5,维持呼气末二氧化碳分压为 35~45 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。术前以超声引导下腹部双侧腹横平面阻滞,阻滞所用药物种类及配比均相同。麻醉维持:吸入 1%七氟醚,恒速泵注丙泊酚 2~5 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  h<sup>-1</sup>、瑞芬太尼 0.1~0.3  $\mu$ g  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  min<sup>-1</sup>、罗库溴铵注射液 5~6  $\mu$ g  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  min<sup>-1</sup>。根据患者心率、有创血压及脑电双频指数调节静脉麻醉用药剂量,维持术中心率、血压波动不超过基础值的 20%,脑电双频指数值在 40~60。术中平均动脉压低于基础值 20%或收缩压低

于 90 mmHg 时, 静脉给予去氧肾上腺素 40 ~ 80  $\mu$ g, 必要时可重复给药。当平均动脉压升高超过基础值 20% 以上时或收缩压高于 160 mmHg 时, 单次静脉注射乌拉地尔 5 mg。当心率 > 110 次/min 时, 首先排除手术刺激、电刀干扰等因素, 适当加深麻醉深度, 查看补液量及尿量等, 若上述处理措施无效, 则单次静脉注射艾司洛尔 0.5 mg/kg。当心率 < 50 次/min 时排除其他干扰因素后可静脉注射阿托品 0.5 mg, 必要时可重复给药。

待麻醉诱导完成、气管插管平稳后, 4 组分别于手术切皮前 10 min 单次静脉注射给药(均稀释至 10 mL), A 组注射艾司氯胺酮 0.1 mg/kg, B 组注射艾司氯胺酮 0.2 mg/kg, C 组注射艾司氯胺酮 0.4 mg/kg, N 组注射等量生理盐水。手术结束前 30 min 停止吸入七氟醚和罗库溴铵泵注, 手术结束时停止丙泊酚和瑞芬太尼输注。手术结束后待患者自主呼吸及咳嗽、吞咽反射恢复, 呼吸循环稳定, 呼之能应, 呼吸空气 5 min 情况下 SpO<sub>2</sub>  $\geq$  95% 时拔出气管导管。气管导管拔除之后将患者送入麻醉恢复室继续吸氧观察, 用 Steward 评分评估患者苏醒程度, 当 Steward 评分  $\geq$  4 分时方可将患者送回病房。4 组镇痛方案一致, 除术前予以腹部双侧腹横肌平面阻滞外, 手术结束前 30 min 给予氟比洛芬酯 50 mg。术后用 VAS 量表评估患者疼痛情况, 若出现中度及以上疼痛(VAS 评分  $\geq$  4 分) 则静脉注射氟比洛芬酯 50 mg, 必要时重复使用。

1.5 观察指标

1.5.1 情绪状态 分别于术后 1 d、3 d、5 d、7 d 采用 SDS 量表来评估 4 组抑郁状态, 记录 SDS 评分及术后 7 d 内抑郁情绪发生率(SDS 评分标准分  $\geq$  53 分认定为患者存在抑郁情绪<sup>[10-12]</sup>)。

1.5.2 恢复质量 分别于术后 1 d、3 d、5 d、7 d 采用 15 项恢复质量量表(15-item quality of recovery scale, QoR-15)<sup>[13-14]</sup> 评估 4 组恢复质量水平, 总分 150 分, 分值越高, 恢复质量越好。

1.5.3 术中麻醉药物用量及术后镇痛情况 记录术中丙泊酚、七氟醚和瑞芬太尼用量, 术后 12 h、24 h、48 h、72 h 的 VAS 疼痛评分<sup>[15-16]</sup>, 以及术后 72 h 内补救镇痛率。

1.5.4 术中血流动力学波动情况 记录患者入室时、诱导后、给药前、给药后、切皮时和缝皮时各个时间点的平均动脉压。

1.5.5 术后其他指标及不良事件发生情况 记录患者术后停药至拔管时间和术后住院总时间。比较 4 组术后苏醒延迟、拔管时呛咳、苏醒期躁动[采用

Riker 镇静-躁动评分(sedation agitation scale, SAS)<sup>[17-18]</sup>评价, SAS  $\geq$  5 分认定为躁动]和术后 7 d 内出现谵妄、恶心呕吐、头晕头痛、视力模糊、幻觉噩梦等不良事件的发生情况。

1.6 样本量计算 应用 PASS 15.0 软件, 根据 Chi-square Test 计算方法, 以  $\alpha=0.05$ , 检验效能  $1-\beta=0.9$ , groups=4, 考虑 20% 的脱落率, 最终纳入 116 例患者, 每组 29 例。

1.7 统计学方法 应用 IBM SPSS Statistics 25.0 统计软件分析数据, GraphPad Prism 9.5 软件画图。采用 Shapiro-Wilk 检验计量资料分布的正态性, Levene 法检验方差齐性。正态分布的计量资料比较采用单因素方差分析, 非正态分布的计量资料比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验, 各时点间比较采用重复测量方差分析; 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法(频数 < 5); 等级资料比较采用秩和检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

本试验共招募了 146 例患者, 其中 21 例患者不符合纳入标准, 5 例患者拒绝参与本研究, 2 例患者术中转开腹手术, 1 例患者手术时间 > 5 h, 1 例患者术中出血量 > 800 mL 被剔除。最终共纳入患者 116 例, 每组 29 例。

2.1 4 组术后抑郁发生率比较 B 组和 C 组术后抑郁发生率明显低于 N 组, C 组术后抑郁发生率明显低于 A 组, 差异有统计学意义(P < 0.05), A 组与 N 组术后抑郁发生率差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 2。

表 2 4 组术后早期抑郁情绪发生率比较

Table 2 Comparison of the incidence of early postoperative depression in the four groups

(n=29, 例数, %)

组别	抑郁
N 组	20(69.0)
A 组	16(55.2)
B 组	9(31.0) *
C 组	6(20.7) * #
$\chi^2$ 值	17.181
P 值	< 0.001

\* P 值 < 0.05 与 N 组比较 # P 值 < 0.05 与 A 组比较( $\chi^2$  检验)

2.2 4 组 SDS 评分比较 随时间延长, 4 组 SDS 评分均呈降低的趋势, B 组术后 1 d、3 d SDS 评分低于 N 组, C 组术后 1 d、3 d、5 d、7 d SDS 评分低于 N 组, 组间、时点间、组间·时点间交互作用差异有统计学意义(P < 0.05)。见表 3。

表 3 4 组 SDS 评分比较

Table 3 Comparison of SDS scores in the four groups

[n=29, M(QR), 分]

组别	SDS 评分			
	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d
N 组	55.0(5.0)	50.0(4.0)	45.0(4.5)	41.0(5.5)
A 组	54.0(6.5)	49.0(8.0)	45.0(9.0)	40.0(9.0)
B 组	51.0(6.5)	46.0(8.5)	44.0(8.0)	39.0(6.5)
C 组	53.0(4.5)	48.0(11.5)	41.0(10.5)	36.0(9.0)
组间	F 值=16.279		P 值<0.001	
时点间	F 值=448.575		P 值<0.001	
组间·时点间	F 值=3.164		P 值=0.001	

2.3 4 组 QoR-15 评分比较 随时间延长, 4 组 QoR-15 评分均呈升高的趋势, C 组术后 1 d QoR-15 评分高于 N 组, 组间、时点间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 组间·时点间交互作用差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 4 4 组患 QoR-15 评分比较

Table 4 Comparison of QoR-15 scores in the four groups

[n=29, M(QR), 分]

组别	QoR-15 评分			
	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d
N 组	90.0(8.5)	107.0(10.0)	115.0(10.0)	121.0(16.5)
A 组	91.0(12.0)	106.0(18.5)	115.0(18.0)	123.0(17.0)
B 组	92.0(9.0)	107.0(11.5)	115.0(13.0)	122.0(11.0)
C 组	98.0(13.5)	113.0(16.5)	121.0(16.5)	125.0(14.5)
组间	F 值=17.932		P 值<0.001	
时点间	F 值=570.953		P 值<0.001	
组间·时点间	F 值=0.725		P 值=0.686	

2.4 4 组术中麻醉药物用量及术后镇痛情况比较 随时间延长, 4 组 VAS 评分均呈降低的趋势, C 组术后 12 h、24 h、48 h 时 VAS 评分低于 N 组, 术后 12 h、24 h VAS 评分低于 A 组, 组间、时点间、组间·时点间交互作用差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。C 组瑞芬太尼消耗量低于 N 组, B 组、C 组术后 72 h 内补救镇痛率低于 N 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 7 4 组术中各时间点平均动脉压比较

Table 7 Comparison of mean arterial pressure at each time point in the four groups

[n=29, M(QR), mmHg]

组别	平均动脉压					
	入室时	诱导后	给药前	给药后	切皮时	缝皮时
N 组	98.0(16.5)	81.0(17.5)	86.0(11.5)	89.0(9.5)	91.0(10.5)	88.0(8.0)
A 组	97.0(15.5)	82.0(15.0)	86.0(12.5)	88.0(10.5)	92.0(9.0)	89.0(7.5)
B 组	96.0(7.0)	81.0(13.5)	87.0(11.0)	89.0(7.5)	93.0(7.0)	90.0(6.5)
C 组	99.0(22.0)	84.0(19.0)	87.0(15.0)	89.0(12.5)	93.0(13.5)	89.0(11.0)
组间			F 值=1.633	P 值=0.186		
时点间			F 值=61.96	P 值<0.001		
组间·时点间			F 值=0.465	P 值=0.957		

表 5 4 组 VAS 评分比较

Table 5 Comparison of VAS scores in the four groups

[n=29, M(QR), 分]

组别	VAS 评分			
	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h
N 组	3.0(1.5)	2.0(1.0)	2.0(1.0)	1.0(0.0)
A 组	3.0(1.0)	2.0(1.0)	1.0(1.0)	1.0(0.0)
B 组	3.0(1.0)	2.0(1.0)	1.0(0.5)	1.0(0.0)
C 组	2.0(1.0)	2.0(1.0)	1.0(0.0)	1.0(0.0)
组间	F 值=10.212		P 值<0.001	
时点间	F 值=536.776		P 值<0.001	
组间·时点间	F 值=25.668		P 值<0.001	

表 6 4 组术中瑞芬太尼用量和术后 72 h 内补救镇痛率比较

Table 6 Comparison of intraoperative remifentanyl dosage and postoperative rescue analgesia rates in the four groups

(n=29)

组别	术中瑞芬太尼用量	术后 72 h 内补救镇痛率
	[M (QR), mg]	(例数, %)
N 组	2.900(1.550)	12(44.4)
A 组	2.200(0.975)	7(25.9)
B 组	2.200(0.925)	5(18.5)*
C 组	1.850(1.300)*	3(11.1)*
H/ $\chi^2$ 值	8.589	8.641
P 值	0.035	0.034

\* P 值<0.05 与 N 组比较(秩和检验或  $\chi^2$  检验)

2.5 4 组术中血流动力学波动情况比较 随时间延长, 4 组 VAS 评分均呈波动的趋势, 时点间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 组间、组间·时点间交互作用差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 7。

2.6 4 组其他指标和不良事件发生情况比较 4 组患者术后停药至拔管时间、术后住院总时间、差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。4 组均未出现术后苏醒延迟、术后谵妄、视力模糊、幻觉噩梦情况。4 组出现苏醒期躁动、拔管时呛咳、术后头晕头痛、恶心呕吐的发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 8。

表 8 4 组术后其他指标及不良事件发生情况比较

Table 8 Comparison of other postoperative indicators and the occurrence of adverse events in the four groups

(n = 29)

组别	停药至拔管时间 ( $\bar{x} \pm s, \text{min}$ )	术后住院时间 ( $\bar{x} \pm s, \text{d}$ )	拔管时呛咳 (例数, %)	苏醒期躁动 (例数, %)	术后恶心呕吐 (例数, %)	术后头晕头痛 (例数, %)
N 组	27.62 ± 4.95	5.17 ± 1.39	2(6.9)	1(3.4)	13(44.8)	6(20.7)
A 组	27.62 ± 5.00	5.14 ± 1.53	1(3.4)	1(3.4)	11(37.9)	5(17.2)
B 组	27.86 ± 5.31	5.17 ± 1.44	2(6.9)	0(0.0)	12(41.4)	5(17.2)
C 组	27.76 ± 5.21	5.14 ± 1.62	1(3.4)	0(0.0)	11(37.9)	4(13.8)
F/ $\chi^2$ 值	0.015	0.005	0.943	2.146	0.393	0.483
P 值	0.997	0.999	1.000	1.000	0.942	0.923

### 3 讨 论

宫颈癌患者根据其临床分期的不同,通常选择不同的治疗方案<sup>[1]</sup>,行腹腔镜宫颈癌根治术的患者,手术带来的心理压力、身体创伤和疼痛,以及围术期所用药物产生的恶心呕吐等不良反应,均可使其情绪产生负面变化<sup>[19]</sup>,并导致恢复质量的下降。艾司氯胺酮作为一种新型静脉麻醉药,具有镇静镇痛作用,能够减少术中阿片类药物的使用,降低术后痛觉过敏、恶心呕吐等不良反应发生率<sup>[7]</sup>。Wang 等<sup>[20]</sup>在小鼠身上构建的模型表明,抑郁样症状可在术后 1 周内被诱发。传统的抗抑郁药物疗效确切,但起效时间缓慢,需要 2~4 周<sup>[6]</sup>;而艾司氯胺酮则能够产生快速的抗抑郁和抗自杀效果,并能持续到半衰期之后,降低短时间内的术后抑郁评分<sup>[8]</sup>。艾司氯胺酮应用 2 h 内即可快速起效,并能够持续作用 2 d;在治疗后 4 h,抑郁症患者的自杀念头就有所改善<sup>[21]</sup>。

据既往 Meta 分析的结果显示,切皮前单次静脉注射艾司氯胺酮 0.1~0.5 mg/kg,然后术中持续泵注 0.10~0.25 mg · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup> 是可行且安全的<sup>[22]</sup>;艾司氯胺酮在既往试验中的使用剂量为 0.125~0.500 mg/kg 不等,但关于何种剂量效果最佳并未达成共识。由于艾司氯胺酮可能会引起患者谵妄、惊厥、噩梦等精神症状,多呈剂量依赖性,而多项研究表明使用亚麻醉剂量的艾司氯胺酮同样能够发挥其药物作用,且不会增加其不良事件发生率<sup>[22-23]</sup>。因此本研究选择单次静脉注射 0.1 mg/kg、0.2 mg/kg、0.4 mg/kg 3 种剂量进行比较。

本研究结果显示,C 组和 B 组术后 7 d 内的抑郁发生率明显低于 N 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),A 组与 N 组之间术后 7 d 内的抑郁发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明在一定范围内,随着艾司氯胺酮剂量的增加,术后抑郁的发生率有降低趋势。随时间延长,4 组 SDS 评分均呈降低的趋

势,B 组术后 1 d、3 d SDS 评分低于 N 组,C 组术后 1 d、3 d、5 d、7 d SDS 评分低于 N 组,组间、时点间、组间·时点间交互作用差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。表明术中应用 0.2 mg/kg 和 0.4 mg/kg 剂量的艾司氯胺酮均可改善患者术后抑郁情绪,而高剂量的效果持续相对更久。

关于艾司氯胺酮抗抑郁的机制有多种通路,有学者认为主要机制是其介导的多巴胺能传递,可激活  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体,进而激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 通路。这两种途径共同增加脑源性神经营养因子的合成,从而刺激前额皮质和扣带回中的树突和突触生长来实现抗抑郁作用<sup>[21,24]</sup>。此外,麻醉和手术后的鼠前额叶皮层中的促炎因子肿瘤坏死因子  $\alpha$  和白细胞介素 6 增加,小胶质细胞的数量和激活状态也增加,造成前额叶皮层中小清蛋白类中间神经元和锥体神经元的树突棘的密度降低,从而导致抑郁样行为的出现<sup>[25]</sup>。而艾司氯胺酮则能够通过酪氨酸激酶受体 B 信号通路缓解炎症作用,逆转这一现象<sup>[20]</sup>。通过操纵外侧缰核神经元活动来调控氯胺酮在小鼠体内的解离速度,可以延长药物的抗抑郁时间,揭示了其长时程抗抑郁的分子机制<sup>[26]</sup>。

除了有抗抑郁的效果,艾司氯胺酮还能通过拮抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体,抑制下游信号通路的激活以减少一氧化氮、前列腺素等物质的产生来发挥其镇痛作用,它还可以通过阻断大电导-Ca<sup>2+</sup> 激活的 K<sup>+</sup> 通道来缓解神经性疼痛<sup>[27-28]</sup>。有研究指出,围术期静脉注射艾司氯胺酮可在短时间内减少阿片类药物用量和术后疼痛评分<sup>[22]</sup>。本研究选择切皮前 10 min 静脉注射药物符合超前镇痛的原则,结果显示,随时间延长,4 组 VAS 评分均呈降低的趋势,C 组术后 12 h、24 h、48 h 时 VAS 评分低于 N 组,术后 12 h、24 h VAS 评分低于 A 组,组间、时点间、组间·时点间交互作用差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。术中瑞芬太尼的用量 C 组低于 N 组,B 组、

C组术后72 h内补救镇痛率低于N组,其余各组间无明显不同。表明术中应用艾司氯胺酮能够减少术中阿片类药物的用量,并减轻患者术后疼痛,且0.4 mg/kg剂量的艾司氯胺酮镇痛效果相对更佳。

术后疼痛、抑郁情绪和睡眠障碍都会影响患者的恢复质量,术中持续输注小剂量艾司氯胺酮可缓解妇科腹腔镜手术患者术后睡眠障碍,并认为其机制可能与减轻炎症反应、调节昼夜节律及减少阿片类药物用量有关<sup>[29]</sup>。本研究结果显示,随时间延长,4组QoR-15评分均呈升高的趋势,C组术后1 d QoR-15评分高于N组,组间、时点间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),组间·时点间交互作用差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。表明术中应用0.4 mg/kg剂量的艾司氯胺酮可提高患者术后早期恢复质量。

尽管目前已有较多研究发现艾司氯胺酮具有抗抑郁、缓解疼痛以及减少阿片类药物用量等优点,仍有学者认为其带来的不良反应和不良事件不容忽视<sup>[30-31]</sup>。本研究结果显示,4组患者术中血压波动无明显差异,术后7 d内头晕头痛、视力模糊、幻觉噩梦、恶心呕吐等并发症的发生率基本相同,患者拔管时呛咳、苏醒期躁动、苏醒期谵妄的发生率以及术后住院时间、术后停药至拔管时间差异无统计学意义。表明术中应用亚麻醉剂量的艾司氯胺酮并未增加不良反应事件的发生率,具有较好的安全性。

本研究尚存在一些不足之处,首先是样本量相对较小,此外仅在手术切皮前单次静脉注射药物,缺少不同给药时间和给药方式的对比。在之后的研究中可以进一步探索。

综上所述,术中使用亚麻醉剂量艾司氯胺酮不仅有助于降低宫颈癌患者术后早期抑郁的发生率,改善术后抑郁情绪,同时也可以减少术中阿片类药物的使用,缓解术后疼痛,以提高患者术后恢复质量,符合加速康复外科理念。当使用剂量为0.4 mg/kg时药物抗抑郁效果更佳且更持久,此外其安全性较高,未见不良反应事件增加,值得临床应用推广。

#### [参考文献]

- [1] Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical cancer[J]. *Lancet*, 2019, 393(10167): 169-182.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] Chen J, Zhang H, Suo R, et al. Adaptation and psychometric testing of the Chinese version of the revised illness perception questionnaire for cervical cancer patients[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2020, 48: 101799.
- [4] Horsboel TA, Kjaer SK, Johansen C, et al. Increased risk for depression persists for years among women treated for gynecological cancers—a register-based cohort study with up to 19 years of follow-up[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(3): 625-632.
- [5] Shi X, Ma L, Hao J, et al. Regulatory effects of comprehensive psychological intervention on adverse emotions and immune status of cervical cancer patients during the perioperative period[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6): 6362-6371.
- [6] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10128): 1357-1366.
- [7] Xie M, Liang Y, Deng Y, et al. Effect of S-ketamine on postoperative pain in adults post-abdominal surgery: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Pain Physician*, 2023, 26(4): 327-335.
- [8] Liu P, Li P, Li Q, et al. Effect of pretreatment of S-ketamine on postoperative depression for breast cancer patients[J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(8): 883-888.
- [9] 程传喜, 蒋雨夏, 王凯, 等. 腰方肌阻滞联合艾司氯胺酮为主的阿片类药物节俭麻醉策略对腹腔镜结肠癌根治术患者术后早期康复的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2025, 45(2): 142-147.
- [10] Velescu DR, Marc MS, Traila D, et al. A narrative review of self-reported scales to evaluate depression and anxiety symptoms in adult obstructive sleep apnea patients[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(2): 261.
- [11] Song S, Yang X, Yang H, et al. Psychological resilience as a protective factor for depression and anxiety among the public during the outbreak of COVID-19[J]. *Front Psychol*, 2021, 11: 618509.
- [12] 郭洁, 刘蓉. 宫颈癌化疗患者的癌因性疲乏现状及其与负性情绪的关系[J]. *国际精神病学杂志*, 2024, 51(3): 904-906.
- [13] 侯军凯, 邢飞, 薛长江, 等. 超声引导下弓状韧带上方腰方肌阻滞联合盐酸羟考酮超前镇痛对宫颈癌患者围手术期应激反应的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2024, 38(11): 1168-1174.
- [14] 丁惠, 刘霞, 苗玉秀, 等. 艾司氯胺酮对老年人群乳腺癌改良根治术后早期恢复和认知功能的影响[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2024, 18(2): 233-237.
- [15] 朱梦雪, 刁怀悦, 修明宇. 小剂量纳洛酮联合全身麻醉对宫颈癌根治术患者苏醒质量及术后疼痛的影响[J]. *长春中医药大学学报*, 2024, 40(5): 556-560.
- [16] 孟明华, 邹长玲, 吕慎娟, 等. 舒芬太尼静脉自控镇痛对宫颈癌术后患者疼痛及应激反应的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(7): 1225-1228, 1233.
- [17] 梁启恒. 甲苯磺酸瑞马唑仑联合艾司氯胺酮在经尿道输尿管镜碎石术患者中的应用效果分析[J]. *中国医刊*, 2024, 59

- (12):1379-1382.
- [18] Ren L, Yang J, Li Y, et al. Effect of continuous infusion of different doses of esketamine on the bispectral index during sevoflurane anesthesia; A randomized controlled trial [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18:1727-1741.
- [19] Adegbola A, Gritsenko K, Medrano EM. Perioperative use of ketamine[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2023, 27(9):445-448.
- [20] 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.
- [21] Kaur U, Pathak BK, Singh A, et al. Esketamine: A glimmer of hope in treatment-resistant depression [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2021, 271(3):417-429.
- [22] Wang X, Lin C, Lan L, et al. Perioperative intravenous S-ketamine for acute postoperative pain in adults: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Anesth*, 2021, 68:110071.
- [23] Ren YL, Yuan JJ, Xing F, et al. Effects of different doses of esketamine on pain sensitivity of patients undergoing thyroidectomy: A randomized controlled trial[J]. *Pain Ther*, 2023, 12(3):739-750.
- [24] He T, Wu Z, Zhang X, et al. A bibliometric analysis of research on the role of BDNF in depression and treatment[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10):1464.
- [25] Crapser JD, Spangenberg EE, Barahona RA, et al. Microglia facilitate loss of perineuronal nets in the Alzheimer's disease brain[J]. *EBioMedicine*, 2020, 58:102919.
- [26] Ma S, Chen M, Jiang Y, et al. Sustained antidepressant effect of ketamine through NMDAR trapping in the LHb [J]. *Nature*, 2023, 622(7984):802-809.
- [27] Zhang XX, Zhang NX, Liu DX, et al. Research advances in the clinical application of esketamine[J]. *Ibrain*, 2022, 8(1):55-67.
- [28] Si J, Li X, Wang Y, et al. Effects of adding low-dose esketamine to sufentanil and propofol sedation during cervical conization: A single-centre, randomized controlled trial [J]. *BMC Anesthesiol*, 2024, 24(1):15.
- [29] Qiu D, Wang XM, Yang JJ, et al. Effect of intraoperative esketamine infusion on postoperative sleep disturbance after gynecological laparoscopy: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(12):e2244514.
- [30] Pang L, Cui M, Dai W, et al. Can intraoperative low-dose R,S-ketamine prevent depressive symptoms after surgery? The first Meta-analysis of clinical trials [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:586104.
- [31] Azari L, Hemati H, Tavasolian R, et al. The efficacy and safety of ketamine for depression in patients with cancer: A systematic review[J]. *Int J Clin Health Psychol*, 2024, 24(1):100428.

(本文编辑:赵丽洁)