

艾司氯胺酮对老年患者术后认知功能障碍影响的研究进展

张学雪¹, 徐桂萍^{2*}

¹新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院麻醉科, 新疆麻醉管理临床医学研究中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月22日; 发布日期: 2024年3月29日

摘要

随着医学不断的进步发展, 老年患者手术数量及手术时程相应增加, 患者及家属对术后生活质量的需求也不断提高, 术后认知功能障碍(Post operative cognitive dysfunction, POCD)是术后最常见的并发症之一。艾司氯胺酮作为一种新型的N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体拮抗剂, 有较好的镇痛和镇静效果, 不仅能稳定维持术中患者的循环和呼吸, 且有利于促进患者术后早期康复。近年来研究表明术中应用艾司氯胺酮能在一定程度上减轻老年患者神经损伤, 改善术后认知功能。本文就艾司氯胺酮对老年患者POCD影响机制的研究进展进行阐述, 以期为临床提供参考。

关键词

艾司氯胺酮, 老年患者, POCD

Research Progress on the Effect of Esketamine on Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients

Xuexue Zhang¹, Guiping Xu^{2*}

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang Clinical Research Center for Anesthesia Management, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 22nd, 2024; published: Mar. 29th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 张学雪, 徐桂萍. 艾司氯胺酮对老年患者术后认知功能障碍影响的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1949-1955. DOI: 10.12677/acm.2024.143928

Abstract

With the continuous progress and development of medicine, the number and duration of surgeries for elderly patients have correspondingly increased, and the demand for postoperative quality of life for patients and their families has also continued to rise. Post operative cognitive dysfunction (POCD) is one of the most common postoperative complications. Esketamine, as a new type of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, has strong analgesic and sedative effects, not only does it not have adverse reactions to the circulation and respiration of patients during surgery, but also is conducive to promoting early postoperative recovery. Recent studies have shown that intraoperative use of Esketamine can alleviate nerve damage in elderly patients to a certain extent and improve postoperative cognitive function. This article reviews the research progress on the mechanism of the effect of Esketamine on POCD in elderly patients, with a view to providing clinical reference.

Keywords

Esketamine, Elderly Patients, POCD

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

POCD 是指患者在麻醉或手术后出现的精神活动、社交活动、人格以及认知能力等功能的改变,主要表现为学习记忆力、注意力以及语言理解能力等的损害和社交能力的降低[1]。出现这种症状的风险因素包括高龄、术前存在认知障碍、衰弱、酗酒、糖尿病及术中手术应激刺激、麻醉药物、麻醉深度、术中脑灌注不足等[2]。其中高龄是 POCD 发生的主要危险因素,将严重影响患者术后康复、增加住院时间、增加医疗费用及死亡率。据数据统计,老年患者行非心脏手术术后谵妄的发生率为 30%~50%,重症监护室(ICU)的患者谵妄发生率远远高于普通病房的患者,可高达 70%~87%,POCD 的平均发生率 15%~35% [3]。尽管临床医师已意识到改善患者围手术期脑健康的重要性,但仍未形成统一的预防措施来降低 POCD 的发生率。因此,探索其相关机制并从其入手寻找有效缓解 POCD 的方法是当前有待解决的问题。

2. 术后认知功能障碍的发生机制

2.1. 炎症因子在 POCD 形成中的作用

神经炎症是形成 POCD 最主要的病理生理机制[4]。动物模型实验发现前炎症因子与抗炎因子的平衡对维持大脑正常的学习、记忆过程至关重要[5]。在众多炎症因子中,IL-6 与 POCD 的相关性最强[6]。此外还有 IL-1、TNF- α 等。实验证明,将 IL-1 β 注射到侧脑室后可导致神经兴奋性毒性损伤;行剖腹探查术后发现伴有空间记忆能力下降的小鼠海马内 IL-1 β mRNA 的表达量明显高于未行剖腹探查术的小鼠。TNF- α 水平增高可引起神经元结构和数目的破坏,导致神经胶质细胞肿胀和变性,并释放各种神经毒性因子,造成认知功能下降[5];炎症介质高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1, HMGB1) HMGB1 是一种维持染色质稳定和参与 DNA 重组修复过程的功能性蛋白质。在神经系统炎症病变中, HMGB1 广泛表达与神经胶质细胞表面,可与巨噬细胞、小胶质细胞表面的特异性受体结合,触发炎症级联反应,

导致神经元自噬及神经细胞凋亡[7]。研究表明, POCD 患者血清中 HMGB1 蛋白的表达比正常患者高[8]。

2.2. 血脑屏障(Blood Brain Barrier, BBB)的破坏对 POCD 的影响

BBB 是能够阻止有害物质从血液进入脑组织的一种保护性屏障。手术诱发的炎症反应使得如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 C 反应蛋白和 HMGB1 蛋白等炎症因子的表达增加, 使得神经元细胞脂质膜结构破坏, 从而破坏 BBB 的完整性[9]。Terrando 等通过小鼠胫骨骨折手术证明, 手术可通过释放 TNF- α 破坏 BBB, 促进巨噬细胞向海马组织迁移并损害认知功能[10]。BBB 的损伤又进一步导致细胞因子和氧化物质释放到大脑, 引发中枢系统炎症反应的恶性循环。氧化物质对神经元功能的完整性和信号的转导也产生负面影响[11]。

2.3. 小胶质细胞的激活

小胶质细胞是中枢神经系统的重要组成部分, 作为免疫效应细胞参与神经炎症反应。通常情况下, 小胶质细胞通过突触与周围神经元紧密联系, 调节信息传递。而当大脑收到损伤时, 小胶质细胞被激活, 释放 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子参与神经系统炎症反应[12], 且研究表明老年动物大脑中释放的炎症因子数量及分泌时间比成动物更多[13]。Wang 等研究发现, 给予老年大鼠异氟醚麻醉后, 会引起空间学习记忆能力受损, 同时伴有大脑海马区小胶质细胞活化及 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 过表达[14]。且进一步研究发现, 在发生 POCD 的老年大鼠中, 其海马区小胶质细胞上的 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 表达上调, 当大鼠认知功能恢复正常时, TLR4 表达也恢复正常。

2.4. 神经细胞凋亡与 POCD 的关系

神经细胞凋亡是 POCD 发生的重要机制之一。凋亡是一种受自主控制的程序性细胞死亡, 在机体发育和生存中起着关键作用。在细胞凋亡过程中, 线粒体是调控细胞凋亡的主要途径之一。当细胞受到凋亡信号的刺激后, 细胞色素 c 从线粒体膜释放至胞浆中, 与凋亡活化因子 1 结合, 启动 caspase 级联反应, 激活下游的 caspase-3, 最终导致细胞凋亡[15]。caspase-3 是多种凋亡通路的共同作用点, 是凋亡最重要的执行者之一。caspase-3 一旦被激活, 细胞凋亡的发生将不可逆转[16]。研究表明, 海马神经元线粒体途径凋亡参与了老龄大鼠 POCD 的形成[17]。

2.5. 肠道菌群对 POCD 的影响

下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)是神经内分泌传递的重要组成部分, 参与应激反应。当老年患者遭受手术打击后, 使得 HPA 轴激活释放皮质醇增加肠道屏障的通透性, 使肠道菌群失调, 导致血清促炎因子和趋化因子水平升高。Westfall 等[18]研究发现, 当给予 POCD 患者一定的益生菌时, 其肠道菌群组成及其活性代谢物发生改变, 肠上皮屏障完整性增加, 细菌肽和其他免疫激活物质的跨屏转运减少, 同时机体进入抗炎状态, 小胶质细胞和炎症小体的激活减弱, HPA 的负反馈调节机制有所恢复, 患者的认知功能状态也有明显的改善。这说明 POCD 的发生与肠道菌群的失调密切相关。

2.6. 细胞铁死亡对 POCD 的影响

铁死亡(ferroptosis)是一种铁依赖性的非凋亡的调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)过程[19], 其特点是通过细胞内脂质过氧化产物和活性氧(reactive oxygen species, ROS)堆积从而导致细胞线粒体结构受损、脂质过氧化、氨基酸氧化、蛋白质结构丧失和 DNA 损伤等[20] [21]。研究表明, 细胞铁稳态失衡会导致严重的神经系统损伤。在老年患者中, 经七氟醚或异氟醚麻醉后的海马神经元, 其细胞活力下降, 脑内铁含量和 ROS 显著增加, 细胞铁死亡增加, 导致神经功能受损[22]。铁螯合剂和抗氧化剂的使用可

以降低细胞内的铁水平, 恢复线粒体跨膜电位, 进而抑制 ROS 的产生[23]。因此神经系统功能受损与铁稳态失衡密切相关。

2.7. 胆碱能系统和谷氨酸(Glutamic Acid, Glu)受体异常与 POCD 的关系

胆碱能系统和谷氨酸受体系统在海马中分布广泛, 且被认为与学习记忆功能密切相关。乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)可增加 CA1 区长时程增强幅度。当机体受到手术应激时, 胆碱能神经元受损, ACh 含量下降, 从而导致学习记忆障碍[24]。生理情况下, Glu 与 NMDAR 结合, 刺激锥体细胞激活, 启动学习记忆的编码、转录、翻译等, 在位置识别记忆的获得和巩固保持中起重要作用[25]。当机体遭受手术应激时, Glu 释放增多, 并刺激细胞产生过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)和丙二(malondialdehyde, MDA), 诱导神经元细胞凋亡[26]。且过量的 Glu 激活 NMDAR, 导致 Ca^{2+} 大量释放, 影响 CaMKII 的自身调节。研究显示, 激活 NMDAR/ Ca^{2+} 通路可导致衰老小鼠 POCD; 抑制 Ca^{2+} /CaMKII 信号通路可改善血管性痴呆大鼠学习记忆障碍[27]。

3. 艾司氯胺酮的药理作用机制

艾司氯胺酮作为一种新型的静脉麻醉药, 可与 NMDA 受体、阿片受体、M 胆碱受体、单胺受体、腺苷受体和其他嘌呤受体相互作用, 发挥镇静、镇痛、催眠作用[28]。老年患者由于心功能储备差、血管弹性降低, 如若术前出现焦虑、精神紧张等情况会极易导致血流动力学的剧烈波动, 发生心、脑血管等疾病的意外风险增加。艾司氯胺酮作为右旋氯胺酮, 其镇痛强度是氯胺酮的 2 倍, 达到相同的麻醉效果时给药剂量是氯胺酮的 1/2 [29], 因此艾司氯胺酮以其较强的镇静镇痛效果和较少的不良反应, 逐渐应用于全身麻醉[30]。近年来, 部分研究显示, 艾司氯胺酮具有神经保护作用, 但其作用机制尚未明确, 有待进一步研究。

4. 艾司氯胺酮改善 POCD 的机制

4.1. 抑制炎症反应和手术应激

现有的研究表明, 艾司氯胺酮减轻老年患者 POCD 的机制可能与抑制中枢炎症反应有关[31]。在虚弱患者全髋关节置换术的研究中发现艾司氯胺酮可降低术后 1 h TNF- α 、CRP、IL-6 表达水平[32]。 β -淀粉样蛋白(A β)是大脑皮质老年斑的主要成分, A β 沉积增多可引起阿尔茨海默病等神经退行性疾病。A β 可激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3), 使得炎症细胞因子释放增多, 诱导神经元凋亡。研究证明, A β 可在 POCD 患者中表达增高[33]。

4.2. 抑制小胶质细胞过度激活

小胶质细胞质膜上存在许多模式识别受体, 其中包括 TLR4 [34]。TLR4 与神经认知功能紧密关联。TLR 途经的激活增加了各种促炎因子的表达, 例如 IL-1、IL-6、TNF α 、HMGB1。Eitan 等发现 TLR4 基因敲除小鼠可改善空间学习记忆能力, 增强运动功能, 提示 TLR4 激活可损害神经认知功能[35]。在手术后的老年小鼠中给予亚麻醉剂量艾司氯胺酮, 发现促炎细胞 - 小胶质细胞的数目减少, 并且抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路传导, 减少炎症因子产生, 改善神经炎症反应, 最终缓解术后神经认知功能[36]。

4.3. 抑制神经细胞凋亡

研究表明, 艾司氯胺酮可通过降低胞浆 Ca^{2+} 浓度, 下调程序性坏死相关蛋白的表达, 减少海马神经

元损伤,降低老龄小鼠 POCD 的发生率[37]。神经网络的调控与磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/丝氨酸-苏氨酸激酶(Akt)信号通路相关,其激活可抑制神经元凋亡,发挥脑保护作用。艾司氯胺酮可通过激活 PI3K/Akt 信号通路,抑制神经元凋亡,从而减轻丙泊酚致发育期大鼠远期认知功能障碍[38]。

5. 小结与展望

艾司氯胺酮作为一种新型的 NMDA 受体拮抗剂,因其良好的镇静镇痛效果和较小的血流动力学影响以及舒张支气管等方面的优势已越来越多地应用于外科手术麻醉中。POCD 作为老年患者术后常见的并发症,其防治手段尚无统一标准。本文通过 POCD 的产生机制为切入点,进一步总结了现有关于艾司氯胺酮改善 POCD 机制的研究,希望未来研究能从更多的神经信号传导通路及血清标志物入手,深入探究艾司氯胺酮缓解 POCD 的机制。

参考文献

- [1] Roldan, Y., Khattak, S., Samari, S., *et al.* (2023) Frequency of Postoperative Cognitive Dysfunction after Non-Cardiac Surgery and Its Impact on Functional Outcomes: Protocol for a Systematic Review. *BMJ Open*, **13**, e071732. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-071732>
- [2] 梁淑清, 李雅兰. 脑氧供相关的术后认知功能障碍危险因素的研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(2): 245-248.
- [3] 杨露, 李艳华. 老年人术后谵妄和认知功能障碍的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(6): 1508-1513.
- [4] Skvarc, D.R., Berk, M., Byrne, L.K., *et al.* (2018) Post-Operative Cognitive Dysfunction: An Exploration of the Inflammatory Hypothesis and Novel Therapies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **84**, 116-133. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.011>
- [5] Xu, H.J., Li, X.P. and Han, L.Y. (2024) Role and Mechanism of Esketamine in Improving Postoperative Cognitive Dysfunction in Aged Mice through the TLR4/MyD88/P38 MAPK Pathway. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **40**, 63-73. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12778>
- [6] Liu, X., Yu, Y. and Zhu, S. (2018) Inflammatory Markers in Postoperative Delirium (POD) and Cognitive Dysfunction (POCD): A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLOS ONE*, **13**, e0195659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195659>
- [7] 江楠, 丁智斌, 杨婷, 等. HMGB1 在神经变性疾病炎性反应过程中的作用研究进展[J/OL]. 中国免疫学杂志: 1-14. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.r.20230316.1721.008.html>, 2024-02-17.
- [8] Yu, H., Dong, R., Lu, Y., *et al.* (2017) Short-Term Postoperative Cognitive Dysfunction and Inflammatory Response in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Pilot Study. *Mediators of Inflammation*, **2017**, Article ID: 3605350. <https://doi.org/10.1155/2017/3605350>
- [9] 戴瑜彤, 吴昊, 陈颖, 等. 术后认知功能障碍与中枢炎症之间的可能联系[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2020, 41(2): 196-199. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2020.02.015>
- [10] Wang, P., Velagapudi, R., Kong, C.C., *et al.* (2020) Neurovascular and Immune Mechanisms That Regulate Postoperative Delirium Superimposed on Dementia. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, **16**, 734-749. <https://doi.org/10.1002/alz.12064>
- [11] Fausta, C., Giuseppina, B., Eva, E., *et al.* (2020) Neurodegenerative Diseases as Proteinopathies-Driven Immune Disorders. *Neural Regeneration Research*, **15**, 850-856. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.268971>
- [12] Li, Q. and Barres, B.A. (2018) Microglia and Macrophages in Brain Homeostasis and Disease. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 225-242. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.125>
- [13] Dilger, R.N. and Johnson, R.W. (2008) Aging, Microglial Cell Priming, and the Discordant Central Inflammatory Response to Signals from the Peripheral Immune System. *Journal of Leukocyte Biology*, **84**, 932-939. <https://doi.org/10.1189/jlb.0208108>
- [14] Wang, H.L., Ma, R.H., Fang, H., *et al.* (2015) Impaired Spatial Learning Memory after Isoflurane Anesthesia or Appendectomy in Aged Mice Is Associated with Microglia Activation. *Journal of Cell Death*, **8**, 9-19. <https://doi.org/10.4137/JCD.S30596>
- [15] Roque, P.S., Hooshmandi, M., Neagu-Lund, L., *et al.* (2021) Intranasal Insulin Rescues Repeated Anesthesia-Induced Deficits in Synaptic Plasticity and Memory and Prevents Apoptosis in Neonatal Mice via MTORC1. *Scientific Reports*,

- 11, Article No. 15490. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94849-3>
- [16] Larsen, B.D., Rampalli, S., Burns, L.E., Brunette, S., Dilworth, F.J. and Megeney, L.A. (2010) Caspase 3 or Caspase-Activated DNase Promote Cell Differentiation by Inducing DNA Strand Breaks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 4230-4235. <https://doi.org/10.1073/pnas.0913089107>
- [17] Netto, M.B., de Oliveira Junior, A.N., Goldim, M., et al. (2018) Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction Contributes to Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, **73**, 661-669.
- [18] Westfall, S., Iqbal, U., Sebastian, M., et al. (2019) Gut Microbiota Mediated Allostasis Prevents Stress-Induced Neuroinflammatory Risk Factors of Alzheimer's Disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **168**, 147-181. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.06.013>
- [19] Hirschhorn, T. and Stockwell, B.R. (2019) The Development of the Concept of Ferroptosis. *Free Radical Biology and Medicine*, **133**, 130-143. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043>
- [20] Gan, B.Y. (2021) Mitochondrial Regulation of Ferroptosis. *Journal of Cell Biology*, **220**, e202105043. <https://doi.org/10.1083/jcb.202105043>
- [21] Sousa, L., Oliveira, M.M., et al. (2020) Iron Overload: Effects on Cellular Biochemistry. *Clinica Chimica Acta*, **504**, 180-189. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.029>
- [22] Cheng, L., Zhu, X., Liu, Y., et al. (2021) ACSL4 contributes to Sevoflurane-Induced Ferroptotic Neuronal Death in SH-SY5Y Cells via the 5' AMP-Activated Protein Kinase/Mammalian Target of Rapamycin Pathway. *Annals of Translational Medicine*, **9**, Article 1454. <https://doi.org/10.21037/atm-21-4249>
- [23] Song, N., Wang, J., Jiang, H., et al. (2010) Ferroportin1 and Hephaestin Overexpression Attenuate Iron-Induced Oxidative Stress in MES23.5 Dopaminergic Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, **110**, 1063-1072. <https://doi.org/10.1002/jcb.22617>
- [24] 张蝶. 地黄饮子对 APP/PS1 小鼠突触功能及胆碱能系统的保护机制[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [25] 倪优, 陈晟. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎发病机制及临床研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(9): 1096-1099.
- [26] Li, Y.C., Zheng, X.X., Xia, S.Z., et al. (2020) Paeoniflorin Ameliorates Depressive-Like Behavior in Prenatally Stressed Offspring by Restoring the HPA Axis- and Glucocorticoid Receptor-Associated Dysfunction. *Journal of Affective Disorders*, **274**, 471-481. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.078>
- [27] 马慧敏, 柳璐, 熊英, 等. 姜黄素调节 NMDAR/Ca²⁺/CaMK II 信号通路对异氟醚诱导的幼龄小鼠术后认知功能障碍的影响[J]. 天津医药, 2023, 51(9): 948-954.
- [28] Flint, R.B., Brouwer, C.N.M., Kränzlin, A.S.C., et al. (2017) Pharmacokinetics of S-Ketamine during Prolonged Sedation at the Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatric Anesthesia*, **27**, 1098-1107. <https://doi.org/10.1111/pan.13239>
- [29] 杨鸣. 艾司氯胺酮用于胸部肿瘤手术中的临床效果研究[J]. 中国实用医药, 2021, 16(15): 135-137. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2021.15.050>
- [30] 康艺涵, 朱尤壮, 秦上媛, 等. 艾司氯胺酮的研究进展[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(5): 470-476. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115455-20200706-00845>
- [31] Hovaguimian, F., Tschopp, C., Beck-Schimmer, B. and Puhon, M. (2018) Intraoperative Ketamine Administration to Prevent Delirium or Postoperative Cognitive Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **62**, 1182-1193. <https://doi.org/10.1111/aas.13168>
- [32] 唐立飞, 王婕, 刘尧, 等. 艾司氯胺酮对虚弱患者全髋关节置换术后镇痛及炎症因子的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2022, 43(6): 590-595. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321761-20220209-00563>
- [33] 王军, 韩蓓, 朱霁, 等. 艾司氯胺酮对老年胸腔镜手术患者术后早期认知功能及血清 β -淀粉样蛋白、炎症因子水平的影响[J]. 临床与病理杂志, 2023, 43(7): 1363-1370.
- [34] Lu, X., Yang, R.R., Zhang, J.L., et al. (2018) Tauroursodeoxycholic Acid Produces Antidepressant-Like Effects in a Chronic Unpredictable Stress Model of Depression via Attenuation of Neuroinflammation, Oxidative-Nitrosative Stress, and Endoplasmic Reticulum Stress. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, **32**, 363-377. <https://doi.org/10.1111/fcp.12367>
- [35] Okun, E., Barak, B., Saada-Madar, R., et al. (2012) Evidence for a Developmental Role for TLR4 in Learning and Memory. *PLOS ONE*, **7**, e47522. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047522>
- [36] 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]: [博士学位论文]. 南昌: 南昌大学医学部, 2021.
- [37] 于丽丽, 赵娟, 尹春平, 等. 艾司氯胺酮对术后认知功能障碍老龄大鼠海马神经元程序性坏死的影响[J]. 中华麻

醉学杂志, 2023, 43(8): 957-961. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn131073.20230409.00812>

- [38] 王洋, 张学雪, 张宇轩, 等. 艾司氯胺酮对丙泊酚麻醉致发育期大鼠远期认知功能障碍的影响及 PI3K/Akt 信号通路在其中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2023, 43(4): 427-431. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn131073.20221031.00408>