

[文章编号] 1671-587X(2026)02-0561-11

DOI:10.13481/j.1671-587X.20260230

烧伤后慢性疼痛病理机制及艾司氯胺酮镇痛策略的研究进展

陈鑫旭, 陈胜春, 冯春生, 朴美花
(吉林大学第一医院麻醉科, 吉林 长春 130021)

[摘 要] 烧伤后慢性疼痛是一种常见且难治的并发症, 其发生涉及神经损伤、中枢敏化和神经炎症等多重机制, 病理生理基础主要包括外周神经纤维异常再生、背根神经节表观遗传重编程、脊髓胶质细胞激活和促炎信号通路介导的神经元超兴奋性。艾司氯胺酮作为 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂, 可通过抑制谷氨酸能信号、调节突触可塑性和拮抗神经炎症等多途径发挥镇痛作用。该药物可有效缓解烧伤患者急性和慢性疼痛, 减少阿片类药物用量, 并改善其情绪与认知功能。现对艾司氯胺酮在烧伤后慢性疼痛中的作用机制、临床疗效和用药策略进行综述, 从烧伤严重程度、部位和年龄等维度提出分层镇痛策略, 总结其短期和长期安全性及不良反应, 以期艾司氯胺酮在烧伤后慢性疼痛管理中的精准应用提供理论依据及临床参考。

[关键词] 艾司氯胺酮; 烧伤; 疼痛; N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂; 术后疼痛; 疼痛管理

[中图分类号] R614.2 **[文献标志码]** A

Research progress in pathology mechanism of burn injury-induced chronic pain and analgesic strategy with esketamine

CHEN Xinxu, CHEN Shengchun, FENG Chunsheng, PIAO Meihua
(Department of Anesthesiology, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT Burn injury-induced chronic pain is a common and refractory complication, of which the pathogenesis involves multifaceted mechanisms including neuropathic damage, central sensitization, and neuroinflammation. The underlying pathophysiology primarily consists of abnormal peripheral nerve regeneration, epigenetic reprogramming in the dorsal root ganglion, activation of spinal glial cells, and neuronal hyperexcitability mediated by pro-inflammatory signaling pathways. As an N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, esketamine exerts analgesic effects through various pathways such as inhibiting glutamatergic signaling, modulating synaptic plasticity, and attenuating neuroinflammation. Esketamine may effectively alleviate acute and chronic pain in burn patients, reduce opioid consumption, and improve their mood and cognitive functions. This review summarizes the mechanism, clinical efficacy, and medication strategies of esketamine for burn injury-induced chronic pain. It also proposes stratified analgesia strategies based on burn severity, location, and patient age. The short-term and long-term safety profiles, as well as adverse effects associated with esketamine, are discussed, aiming to provide theoretical foundation and clinical reference for the precise application of esketamine in the management of burn injury-

[收稿日期] 2025-07-24 [录用日期] 2025-09-14

[基金项目] 吉林省科技厅科技发展计划项目 (20210101304JC)

[作者简介] 陈鑫旭 (1998—), 女, 吉林省长春市人, 在读硕士研究生, 主要从事临床麻醉学方面的研究。

[通信作者] 朴美花, 教授, 主任医师, 博士研究生导师 (E-mail: pumh@jlu.edu.cn)

©《吉林大学学报 (医学版)》编辑部, 开放获取遵循 CC BY-NC-ND 协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

induced chronic pain.

KEYWORDS Esketamine; Burn injury; Pain; N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist; Postoperative pain; Pain management

烧伤后慢性疼痛是烧伤患者常见的严重并发症,其发生率在50%以上,严重影响患者的康复进程和生活质量。该类疼痛通常表现为神经病理性疼痛与伤害性疼痛共存的混合性特征,机制涉及外周和中枢神经系统的敏化、神经炎症反应以及表观遗传调控等多重病理生理过程。目前临床上仍以阿片类药物为主要镇痛手段,但其长期使用易导致耐受、依赖、痛觉过敏及认知功能障碍等不良反应,限制了其在慢性疼痛管理中的应用。因此,寻找具有多重镇痛机制且不良反应可控的新型药物已成为当前的研究重点。

艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋异构体,作为一种高亲和力的N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体拮抗剂,其不仅具有快速且强效的镇痛作用,还可通过调节谷氨酸能信号、抑制神经炎症和促进突触可塑性等多途径发挥治疗效应。近年来,艾司氯胺酮在难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)和术后急性疼痛管理中的应用已取得较大进展,其可有效降低疼痛强度,减少阿片类药物用量,并改善患者情绪和认知功能。然而,尽管个案研究和初步临床试验显示艾司氯胺酮在烧伤疼痛管理中具有良好应用前景,目前尚缺乏总结其在该领域的机制基础、临床应用策略及安全性特征的系统综述。国内外现有综述多集中于艾司氯胺酮在精神科或围术期镇痛中的泛用性评价,尚无针对烧伤这一特殊创伤类型所引发的慢性疼痛的病理机制和治疗策略的相关研究。

本文作者系统综述艾司氯胺酮在烧伤后慢性疼痛防治中的最新研究进展,从神经损伤、中枢敏化和神经炎症等机制入手,强调表观遗传调控与神经免疫互动在疼痛维持中的作用,并深入分析其药理作用和临床疗效,基于患者特征提出分层镇痛策略,关注药物长期使用的安全性问题与个体化治疗路径,以期临床提供理论依据和实践指导。

1 烧伤后慢性疼痛发生的病理机制

1.1 神经损伤和疼痛

烧伤后慢性疼痛的发生机制较复杂,神经损伤是其核心因素,在慢性疼痛发生发展中起重要作用。神经损伤会破坏神经元的正常生理功能,包括

细胞膜电位稳定性和离子通道调控,最终导致神经元异常兴奋并持续释放疼痛信号,成为慢性疼痛产生的重要起始环节^[1]。在炎症或神经损伤的刺激下,卫星胶质细胞的形态、代谢活动和分泌功能等方面均会发生变化。激活后的卫星胶质细胞可分泌一系列细胞因子和神经活性物质,作用于周围神经元并改变其微环境,进而参与疼痛的维持过程^[2]。此外,神经损伤还会引发背根神经节(dorsal root ganglion, DRG) DNA甲基化重编程。DNA甲基化作为重要的表观遗传修饰方式,其重编程会打破基因表达平衡,增加其表达变异性,进而影响神经元的功能和代谢,促进慢性疼痛发展^[1]。皮肤神经纤维的完整性对于正常感觉传导至关重要。烧伤会破坏皮肤神经纤维,而修复过程中的异常再生与持续性烧灼痛密切相关^[3-4]。正常情况下,神经纤维再生依赖于适宜的微环境和精确的调控机制,但烧伤后瘢痕组织形成或愈合异常均会阻碍其再生进程^[5-6]。神经损伤可诱导DRG神经元中多个疼痛相关基因启动子区域的甲基化重编程。SUN等^[7]研究显示:钾离子通道基因*Kcna2*(Kv1.2)启动子发生高甲基化,导致其表达明显下调,从而削弱了神经元的外向钾电流,降低动作电位阈值,是导致神经元超兴奋和痛觉过敏的关键事件。TRACY等^[8]研究表明:钾离子通道基因*Kcnq2*(Kv7.2)表达也因甲基化修饰而受抑制,使其编码的M电流减弱,进一步加剧神经元兴奋性。CHEN等^[9]研究表明:电压门控钙通道辅助亚基基因*Cacna2d1*呈现低甲基化,其表达上调,通过增强突触前膜钙内流促进谷氨酸等神经递质释放,并易化NMDA受体功能,共同促进中枢敏化形成。这些表观遗传修饰通过精确调控离子通道表达和功能,在慢性疼痛的启动和维持中发挥核心作用。

外周神经病变是烧伤后慢性疼痛的另一重要组成部分。烧伤可导致神经功能障碍,包括传导异常(如远端潜伏期延长和感觉神经动作电位幅度降低^[10])及神经纤维异常兴奋,后者可能与离子通道功能障碍有关^[11]。神经功能障碍可引起神经病理性疼痛,表现为愈合后自发性疼痛或痛觉超敏^[12]。此类病变可由多种因素引发,包括血管闭塞、炎症、神经毒素作用和直接神经损伤等^[13],

并可在伤后早期或数月后显现^[14]。在这些过程中, 神经可塑性和中枢敏化起关键作用。烧伤后, 脊髓和大脑(如海马及皮层等区域)的神经网络发生可塑性变化, 增强对疼痛信号的处理效能, 并放大痛觉信号^[15-16]。神经炎症是其中的核心驱动因素: 脊髓小胶质细胞和星形胶质细胞被激活, 释放促炎细胞因子和磷酸化p38等神经活性分子, 促进痛觉神经元兴奋性增强及中枢敏化^[17-19]。此外, 大脑中枢神经系统的炎症及其导致的结构和功能改变, 可能影响疼痛感知及相关认知功能^[20-21]。

1.2 神经炎症和免疫反应

烧伤诱发的神经炎症在慢性疼痛形成中起重要作用, 尤其是中枢神经系统中小胶质细胞和星形胶质细胞的激活。研究^[22]表明: 脊髓中这2种胶质细胞在烧伤后的激活呈时空依赖性, 且与疼痛持续有密切关联, 小胶质细胞活化可释放促炎因子, 如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF), 进一步激活星形胶质细胞, 加剧痛觉敏化。二者存在相互作用, 小胶质细胞调节神经元兴奋性与抑制性传递^[23], 星形胶质细胞则释放细胞因子或趋化因子, 放大神经炎症^[24]。

激活的卫星胶质细胞释放的TNF- α 与神经膜上的TNF受体1(TNF receptor 1, TNFR1)结合后, 可通过招募接头蛋白TNF受体相关死亡结构域蛋白(TNF receptor-associated death domain protein, TRADD)和TNF受体相关因子2(TNF receptor-associated factor 2, TRAF2), 激活核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)-NF- κ B抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)和Ras相关C3毒素底物1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, RAC1)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)激酶3/6(MAPK kinase 3/6, MKK3/6)-p38 MAPK这2条信号通路。p38 MAPK磷酸化可直接增强Nav1.8等河豚毒素耐受(tetrodotoxin-resistant, TTX-R)钠通道的膜转运和功能, 降低动作电位发放阈值; NF- κ B入核转位则调控多种促痛基因的转录, 长期改变神经元的兴奋表型^[25-26]。另一方面, 白细胞介素(interleukin, IL)1 β 与神经元IL-1受体1(interleukin-1 receptor 1, IL-1R1)结合后, 主要募集髓样分化初级反应蛋白88(myeloid differentiation primary response 88, MyD88)接头蛋白并激活IL-1受体相关激酶1/4(IL-1 receptor-associated kinase

1/4, IRAK1/4)-转化生长因子 β -活化激酶1(transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1)-c-Jun N端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路。活化的JNK可磷酸化多种离子通道和转录因子, 例如增强瞬时受体电位香草素亚型1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)通道的敏感性, 并促进物质P(substance P, SP)和降钙素基因相关肽等痛觉神经肽的合成及释放, 从而在周围水平和中枢水平放大疼痛信号^[27-28]。

烧伤神经炎症可导致广泛的中枢神经系统变化。WALRATH等^[29]研究显示: 海马星形胶质细胞发生反应性激活, 该过程可能与认知下降有关联。TAYLOR等^[30]研究表明: 大脑多区域小胶质细胞激活可影响疼痛的情感与感觉维度。此外, 烧伤后免疫系统激活引发的炎症反应可延伸至中枢, 其释放的细胞因子等信号分子可增强神经元兴奋性, 促进疼痛持续^[31]。在慢性炎症性疼痛中, 初级感觉神经元(特别是C类神经元)的过度兴奋是关键环节, 表现为超极化激活电流及其相应的超极化激活环核苷酸门控通道表达增加, 导致自发性疼痛和痛觉敏化^[32]。研究^[33]显示: 激活广泛表达于感觉神经元的电压门控钾通道Q亚族(potassium voltage-gated channel subfamily Q, KCNQ)可抑制自发活动并减轻疼痛, 其激活剂(如瑞替加滨)能有效缓解动物模型中的疼痛症状, 提示该通道可作为潜在治疗靶点。

综上, 靶向调控小胶质细胞和星形胶质细胞的激活途径, 以及干预免疫介导的神经元兴奋性改变, 可为烧伤后慢性疼痛管理提供新的治疗策略^[34-35]。深入理解上述机制对揭示疼痛病理生理和开发新疗法具有重要意义。

1.3 烧伤后慢性疼痛的临床特征和分型

烧伤后慢性疼痛的发生发展与烧伤类型、深度、面积及创面愈合进程有密切关联。Ⅱ度及以上的深度烧伤因直接损伤皮肤神经末梢和神经丛, 其慢性疼痛发生率明显升高。创面愈合过程中的反复操作(如换药和清创)、瘢痕增生和挛缩以及伴随的神经病理性改变, 共同导致了其复杂的临床病程。

在疼痛性质上, 烧伤后慢性疼痛多表现为混合性疼痛, 其中神经病理性疼痛占主要部分, 常被患者描述为持续性烧灼痛、针刺痛、电击痛和痛觉超敏^[36]。这类表现与前述神经损伤、外周及中枢敏化机制有关联。临床实践中, 需注意将其与以下急

性疼痛类型区分:①背景性疼痛:源于创面本身的持续性中低强度伤害性刺激,是急性期的基础疼痛;②操作性疼痛:由换药、清创和康复训练等医疗操作引发的急性且剧烈的疼痛;③暴发性疼痛:在背景痛基础上突然发作的剧烈疼痛;④术后疼痛:特指为处理烧伤而进行植皮等手术所引发的急性术后疼痛。烧伤后慢性疼痛通常指烧伤愈合后持续超过3个月的疼痛,是上述急性疼痛未得到充分控制,存在长期外周炎症输入,进而导致中枢神经系统病理性重塑的最终结果。其核心机制为中枢敏化和神经炎症,表现为疼痛信号放大、持续及扩散。基于上述神经病理学本质,艾司氯胺酮作为NMDA受体拮抗剂,可直接抑制谷氨酸介导的中枢敏化,调节小胶质细胞和星形胶质细胞介导的神经炎症,从而在根源上干预慢性疼痛的维持机制。传统阿片类药物主要作用于外周,对中枢敏化效果有限且不良反应众多,艾司氯胺酮则提供了更具机制针对性的治疗选择,这也解释了其在减少阿片用量和改善长期预后方面的潜在优越性。

2 艾司氯胺酮在烧伤后慢性疼痛中的临床应用

2.1 艾司氯胺酮的药理作用

艾司氯胺酮是一种新型NMDA受体拮抗剂,对TRD疗效显著,其核心机制在于阻断NMDA受体,调节谷氨酸能神经递质平衡,从而实现快速抗抑郁^[37-38]。研究^[39]显示:艾司氯胺酮可间接引起 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPA)受体激活,导致 Na^+ 内流和膜去极化,解除 Mg^{2+} 对NMDA受体的阻塞,引发 Ca^{2+} 内流;胞内 Ca^{2+} 浓度升高进一步激活核心信号分子钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)和蛋白激酶C(protein kinase C, PKC),二者活化后进而磷酸化突触后致密区95 kDa蛋白(postsynaptic density protein 95, PSD-95)和AMPA受体GluA1亚基的Ser831位点。这些修饰共同促进了GluA1亚基向突触膜的插入和锚定及PSD-95支架蛋白的招募和组装,从而稳固并增强突触连接,是实现突触可塑性和神经重塑的结构基础。此外,艾司氯胺酮还通过激活AMPA受体促进突触可塑性和神经生长^[40-41],介导多巴胺及阿片受体调节,改善情绪和认知^[42-43]。临床应用上,鼻喷剂型艾司氯胺酮可有效缓解抑郁症状,疗效可维持数周^[38, 44],但其长期安全性(如神经毒性和滥

用风险)有待进一步评估^[41, 45]。在镇痛方面,艾司氯胺酮也可发挥多重作用:①抑制兴奋性神经传递(特别是谷氨酸释放),拮抗NMDA受体并调控AMPA/阿片受体通路,减轻中枢过度激活^[46];②调节神经可塑性,降低神经元兴奋性,平衡兴奋/抑制信号,如减少谷氨酸释放,增加 γ -氨基丁酸释放^[47-48];③抑制中枢过度激活和炎症信号通路(如JNK-c-Jun),缓解神经炎症和疼痛^[49-50]。上述机制协同作用可有效减轻疼痛^[51-52]。

2.2 艾司氯胺酮对慢性疼痛的调节作用

艾司氯胺酮作为一种快速起效的抗抑郁药,其在慢性疼痛治疗中的作用机制以调节神经突触可塑性为主,通过影响长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)等过程发挥效应。

艾司氯胺酮可调节NMDA受体进而影响突触可塑性。研究^[53]显示:在慢性疼痛模型中,NMDA受体介导的LTP常被抑制,而艾司氯胺酮可阻断NMDA受体从而恢复LTP,缓解疼痛。艾司氯胺酮还能通过激活多巴胺D2受体和内源性大麻素受体来调节LTD^[54],为神经性疼痛治疗提供了新视角。该药物作用具有区域特异性,在海马区内可抑制LTD以保护认知相关的伽马振荡^[55],在脊髓背角则通过调节与 $\alpha 2\delta$ -1亚基结合的NMDA受体影响LTP,减轻神经损伤后的慢性疼痛^[56]。此外,艾司氯胺酮还可诱导不依赖谷氨酸信号的突触前LTP,该过程涉及一氧化氮逆行信号^[57]。研究^[58-59]显示:艾司氯胺酮通过抑制NMDA受体-CaMK II通路,减轻瑞芬太尼诱导的痛觉过敏,并通过抑制蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)通路促进小胶质细胞M2极化和自噬,缓解脑缺血再灌注损伤。LIU等^[52]研究显示:在创伤性脑损伤模型中,艾司氯胺酮调节信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)介导的糖酵解与免疫反应,如抑制 CD4^+ T细胞激活和辅助性T细胞17(T helper 17 cell, Th17)分化及促进巨噬细胞向M2型转化,从而减轻继发性神经损伤。LI等^[50]研究显示:在脓毒症相关性脑病中,艾司氯胺酮通过抑制小胶质细胞炎症和激活脑源性神经营养因子通路改善认知功能。艾司氯胺酮还可增强多巴胺能传递,其与抑制性G蛋白(inhibitory G protein, Gi/o)蛋白偶联受体即多巴胺D2受体结合后会激活Gi/o的 α 亚基,

进而抑制腺苷酸环化酶活性,降低胞内第二信使环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平,并减少蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)的活化。PKA信号通路抑制可减少多种离子通道和受体的磷酸化,最终导致神经元兴奋性降低,从而发挥药物快速抗抑郁和调控情绪成分的镇痛效应^[60-61]。研究^[62]表明:艾司氯胺酮可与 μ -阿片受体(μ -opioid receptor, MOR)发生相互作用,二者结合后,介导G蛋白的G $\beta\gamma$ 二聚体解离并激活下游效应器,G $\beta\gamma$ 亚基可直接抑制突触前膜的N型电压门控钙通道,减少神经递质释放,还可激活G蛋白偶联内向整流钾通道,引起K⁺外流和膜超极化,抑制神经元放电。该通路是阿片类药物产生强效镇痛的经典作用机制,也可能是艾司氯胺酮发挥镇痛作用的基础之一。

2.3 艾司氯胺酮在烧伤后慢性疼痛中的临床应用

研究^[63]显示:艾司氯胺酮可有效减轻术后疼痛,减少阿片类药物用量,改善患者认知功能。在复杂区域疼痛综合征等难治性疼痛中,间歇输注艾司氯胺酮可长期维持镇痛效果^[64],并降低术后慢性疼痛的发生率^[65-66]。JUAN等^[67]临床研究表明:艾司氯胺酮可有效降低慢性术后疼痛强度,改善功能结局,并减少患者对阿片类药物的需求。在术后镇痛中,该药物可降低炎症因子水平并改善认知功能^[51]。特别是在烧伤患者围手术期应用中,艾司氯胺酮可改善静息痛并降低阿片类药物用量^[68],对减轻患者术后抑郁具有积极作用^[69]。联合用药^[66,70]研究显示:艾司氯胺酮与布托啡诺联合用药可明显缓解患者急性术后疼痛并提升恢复质量;与罗哌卡因联合用药则有效缓解上肢骨折患者的反弹性疼痛并延长阻滞时间。HE等^[68]开展针对严重烧伤患者的双盲随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究表明:艾司氯胺酮可有效减轻患者围术期疼痛,提升患者主观评分,减少阿片类药物用量,并降低阿片类药物相关不良反应及成瘾风险。然而,艾司氯胺酮可能引发精神症状和心血管反应等不良反应^[71-72],临床应用需优化剂量及给药方案以平衡疗效与安全性。

2.4 基于艾司氯胺酮临床特征的分层应用分析

尽管多项临床研究证实艾司氯胺酮在烧伤患者中具有整体有效性和安全性,但其最佳应用策略应结合患者的具体临床特征进行个体化调整。本文作者基于现有研究证据进行分层梳理,以期对临床实

践提供趋势参考和指导。

2.4.1 按烧伤严重程度(面积)分层 重度烧伤[$>20\%$ 烧伤总体表面积(total body surface area, TBSA)]:此类患者常伴有剧烈的背景痛和操作痛,中枢敏化强烈,有全身性炎症反应及高水平阿片类药物需求。研究^[68]表明:与单次推注比较,重度烧伤患者持续低剂量输注(如负荷剂量 $0.15\sim 0.30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,维持剂量 $0.1\sim 0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)可更有效维持稳定血药浓度,从而持续抑制抗痛觉过敏和异常性疼痛。近期RCT^[73]显示:与对照组比较,艾司氯胺酮输注可使重度烧伤成人患者术后24和48h的静息疼痛视觉模拟评分(resting pain visual analog scale, VAS)分别降低3.2分及2.8分,患者吗啡消耗量减少 $45\%\sim 50\%$ 。然而,此类患者常伴有血流动力学不稳定、肝肾功能受损和谵妄等风险,因此应密切监测其精神神经系统症状(如幻觉和躁动)及心血管反应(如高血压和心动过速)。艾司氯胺酮起始剂量应选择推荐范围下限,并缓慢滴定给药。

中度烧伤($10\%\sim 20\%$ TBSA):此患者人群是围术期镇痛研究的主要对象。研究^[74]显示:单次推注或短时输注(如术毕前静脉注射 $0.25\sim 0.50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,或术中 $0.25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 输注)通常足以实现明显的阿片节俭效应(减少 $20\%\sim 35\%$ 吗啡消耗)和良好的镇痛效果,其精神系统不良反应发生率较低且多为一过性。

轻度烧伤($<10\%$ TBSA):此类患者中应用艾司氯胺酮的高质量研究较少。鉴于其疼痛程度相对较轻,多模式镇痛[如对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)和局部麻醉]通常可有效控制。艾司氯胺酮可能仅推荐用于伴有明显神经病理性疼痛或存在阿片类药物禁忌的患者,且宜采用更低剂量(如静脉注射 $0.1\sim 0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)进行干预。

2.4.2 按烧伤部位分层 功能/敏感部位:对应部位包括手、关节、面颈和会阴,这些区域烧伤常导致更严重的功能障碍和复杂的疼痛(如动态痛和痛觉超敏)。艾司氯胺酮通过拮抗NMDA受体逆转中枢敏化,对控制此类神经病理性疼痛成分的效果尤为突出。临床研究^[75]表明:对于手部或关节烧伤的患者,早期使用艾司氯胺酮有助于提升镇痛效果,促进早期主动康复训练;对于面部烧伤,需特别注意其可能的一过性升压效应;对于会阴部烧伤,其

镇痛益处需与可能增加的排尿困难风险相权衡。

非功能/一般部位：对于躯干和四肢等一般部位，镇痛管理的主要目标是控制广泛的背景痛。该情况下，艾司氯胺酮主要作为阿片类药物的强效辅助用药，可通过减少阿片总用量，降低相关不良反应（如呼吸抑制和胃肠动力抑制）的发生率，尤其适用于需多次植皮手术或长期镇痛的患者。

2.4.3 按患者年龄分层 老年患者（>65岁）：因年龄相关的生理学改变如肝肾功能下降、体脂比例变化及中枢神经系统敏感性增加，老年患者对艾司氯胺酮的清除率下降，作用时间延长，效应室敏感性增高。药代动力学模型建议，老年患者的初始剂量应比年轻成人减少25%~50%^[76]。例如，可采用 $0.125\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 作为初始推注剂量，输注速率从 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 开始并缓慢上调。监测重点除精神症状外，应特别关注其镇静深度和术后谵妄的发生率以及血流动力学稳定性。

成人患者（18~65岁）：该群体是大多数临床药理学和疗效研究的基础，对标准剂量方案（如 $0.25\sim 0.50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静脉推注， $0.1\sim 0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 输注）通常具有良好的耐受性，能实现最佳的疗效风险比。

儿童患者（<18岁）：儿童烧伤疼痛管理极具挑战。少数小规模研究和病例报告^[77]表明：低剂量艾司氯胺酮（ $0.1\sim 0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静脉注射）用于小儿烧伤换药镇痛是有效且相对安全的，但其对发育中神经系统的潜在长期神经毒性仍是主要顾虑。因此，在儿童群体中应谨慎用药，严格限制使用时长和累积剂量，仅推荐严密监控下用于其他镇痛手段无效的难治性疼痛，并充分告知家长潜在风险。

基于上述分析，本文作者建议临床医生采用以下分层策略以优化艾司氯胺酮的临床应用：①对于重度烧伤成年患者，连续输注获益最大，但应从低剂量起始，并密切监测患者的精神状态和心血管反应；②对于手和关节等功能部位烧伤患者，建议早期联用艾司氯胺酮以针对性控制神经病理性疼痛，促进患者功能康复；③对于老年患者，建议遵循“起始低量，缓慢递增”原则，降低剂量，加强监测；④对于儿童患者，超出说明书范围的用药需极度谨慎，仅限用于难治性疼痛，并优先考虑替代方案。现有的多数临床研究并未针对特定亚组差异检验进行设计，因此本文作者主要基于对现有数据的间接比较、药理学推断和临床经验等进行判断。未

来亟需前瞻性、大样本及预设亚组分析的RCT研究提供更高级别的证据。

综上所述，艾司氯胺酮临床应用需遵循个体化原则，其给药途径多样，包括静脉输注和鼻喷，也可与区域神经阻滞等技术联合应用。静脉用药时，低剂量艾司氯胺酮（ $0.25\sim 0.50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）在烧伤及外科围术期患者中显示出良好的安全性，持续输注可用于术后急性期镇痛；与局部麻醉药或其他镇痛药联用时，可发挥协同效应，减少各自用药剂量。该药物的鼻喷剂型为长期非侵入给药提供了可能。无论采用何种方案，均应严密监测患者状态，以平衡药物镇痛疗效与其潜在的精神神经系统不良反应风险。

3 艾司氯胺酮应用于烧伤后慢性疼痛的安全性和耐受性

3.1 不良反应和安全性

烧伤患者的慢性疼痛管理需关注药物不良反应，减少其对患者生活质量的影响和管理复杂性^[78]。阿片类药物虽可有效镇痛，但长期使用易导致药物耐受、依赖和痛觉过敏^[79]及便秘、恶心和嗜睡等症状^[80]。

艾司氯胺酮长期使用可能存在以下潜在不良反应，应予以关注：①认知影响：研究^[81]显示：长期使用该药物可改善难治性抑郁症患者的注意力、记忆力和执行功能，但亦有研究^[82]提示其可能恶化记忆和学习能力。围手术期应用对患者术后认知功能影响的证据等级较低^[83]。②幻觉风险：长期使用该药物可能增加患者幻觉发生风险，其机制主要与神经递质系统有关联^[84]。③其他作用：艾司氯胺酮可能减轻与电休克治疗相关的认知障碍^[85]，并在骨科手术中展现潜在抗炎及神经保护作用^[51]，但这些作用的长期效应有待深入评估。

3.2 耐受性和依赖性

长期使用艾司氯胺酮的耐药性和依赖性风险仍需明确。研究^[86]表明：某些药物（如吡格列酮和噻奈普汀）可通过抑制神经胶质激活和炎症，延缓阿片类药物耐受和依赖的形成。艾司氯胺酮是否具有类似机制还需进一步探讨。

艾司氯胺酮对多种病因的慢性疼痛可提供适度镇痛，且常见不良反应较轻微，但其长期应用的安全性证据不足，缺乏标准化指南。术后镇痛应用中，艾司氯胺酮可降低患者疼痛评分并减少其阿片类药物用量。艾司氯胺酮在TRD中疗效显著^[87]，

且其鼻喷剂显示出良好的中长期耐受性及安全性^[88],这与其在慢性疼痛管理中的作用可能存在协同效应。然而,长期应用该药物仍存在神经认知毒性、泌尿系统毒性及物质使用障碍等潜在风险,临床应用需严格评估并监测其长期安全性。目前对于艾司氯胺酮的“长期使用”尚无统一定义,多数研究将其界定为连续使用超过4周或累计使用超过3个月,具体时间范围视适应征和给药方案来确定^[89]。该药物引起的中枢神经系统风险(如认知功能障碍和幻觉)与给药途径、剂量及基础疾病有密切关联。鼻喷剂型在TRD中长期治疗中显示出较高的安全性,而高剂量静脉用药可能增加神经认知风险。因此,建议在临床应用中个体化评估用药方案,并进行长期随访监测。

综上所述,艾司氯胺酮的安全性表现出明显的剂量和时间依赖性,低剂量(如0.25~0.50 mg·kg⁻¹)和短期静脉输注在烧伤及外科围术期患者中通常表现出良好的安全性和耐受性,不良反应多轻微且为一过性;长期和高剂量应用时,需高度警惕其神经精神系统不良反应和潜在依赖风险。临床医生应根据患者烧伤严重程度、并发症和年龄等具体情况,个体化调整用药剂量和疗程,并在用药期间密切监测,以确保用药安全。

4 总结与展望

烧伤后慢性疼痛机制复杂,疼痛强度剧烈。传统阿片类药物治疗虽有效但患者成瘾风险高。艾司氯胺酮作为一种兼具快速镇痛和潜在抗抑郁及改善认知功能效果的多模式镇痛药物,为该类疼痛的防治提供了新策略。然而,该药物长期使用的安全性、最佳用药方案及其在不同人群中的适用性仍有待深入探讨。基于当前研究的局限性,未来应优先开展以下高质量临床研究:第一,开展针对特殊人群的精准化研究。当前大多数临床研究集中于成年患者,而儿童烧伤患者作为一类特殊人群,其药代动力学、药效学及神经系统发育状况与成人存在明显差异。未来研究应设计前瞻性的多中心RCT研究,重点探讨艾司氯胺酮在儿童烧伤患者中的镇痛疗效、安全性及最佳用药策略,包括基于体重或体表面积的最佳剂量范围和给药途径选择等,并密切评估其对儿童神经认知功能发育的长期影响。第二,探索优化的多模式联合镇痛方案。联合用药是疼痛管理的核心原则。未来研究应致力于系统评估艾司氯胺酮与不同作用机制镇痛药的联合用药效

果,包括NSAIDs、加巴喷丁、普瑞巴林和局部麻醉药等。此外,应设计严谨的对照研究,比较不同药物联合的协同镇痛效应、阿片类药物拮抗作用、不良反应发生率和患者功能恢复质量的差异,从而为构建高效且低毒的个体化多模式镇痛方案提供高级别循证医学证据。第三,建立长期安全性随访与监测体系。为明确艾司氯胺酮长期使用风险-获益比,有必要建立前瞻性的大规模患者登记数据库或长期随访队列,重点监测长期用药下患者的神经认知功能(采用蒙特利尔认知评估量表和简易精神状态检查等标准化量表评估)、泌尿系统功能(通过临床症状问卷和影像学检查)、潜在依赖倾向及情绪状态转归。这些真实世界数据对确立其长期用药的安全性特征和制定临床监测指南及患者管理策略至关重要。开展上述针对性研究,不仅可验证艾司氯胺酮在烧伤后慢性疼痛管理中的临床价值,也可为其安全、精准和高效的临床应用提供坚实科学依据,最终服务于广大烧伤患者的康复。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

陈鑫旭和陈胜春参与文献整理、查阅及论文撰写,冯春生和朴美花参与论文审阅及修改。

[参考文献]

- [1] GARRIGA J, LAUMET G, CHEN S R, et al. Nerve injury-induced chronic pain is associated with persistent DNA methylation reprogramming in dorsal root ganglion[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(27): 6090-6101.
- [2] QIU X Y, YANG Y Z, DA X L, et al. Satellite glial cells in sensory ganglia play a wider role in chronic pain via multiple mechanisms[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(5): 1056-1063.
- [3] GALOSI E, LA CESA S, DI STEFANO G, et al. A pain in the skin. Regenerating nerve sprouts are distinctly associated with ongoing burning pain in patients with diabetes[J]. *Eur J Pain*, 2018, 22(10): 1727-1734.
- [4] KLIFTO K M, HULTMAN C S, DELLON A L. Nerve pain after burn injury: a proposed etiology-based classification[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2021, 147(3): 635-644.
- [5] BLAIS M, PARENTEAU-BAREIL R, CADAU S, et al. Concise review: tissue-engineered skin and nerve regeneration in burn treatment[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2013, 2(7): 545-551.

- [6] HUANG S H, WU S H, CHANG K P, et al. Autologous fat grafting alleviates burn-induced neuropathic pain in rats[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2014, 133(6): 1396-1405.
- [7] SUN L L, GU X Y, PAN Z Q, et al. Contribution of DNMT1 to neuropathic pain genesis partially through epigenetically repressing *Kcna2* in primary afferent neurons[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(33): 6595-6607.
- [8] TRACY G C, WILTON A R, RHODES J S, et al. Heterozygous deletion of epilepsy gene *KCNQ2* has negligible effects on learning and memory [J]. *Front Behav Neurosci*, 2022, 16: 930216.
- [9] CHEN J J, LI L Y, CHEN S R, et al. The $\alpha 2\delta$ -1-NMDA receptor complex is critically involved in neuropathic pain development and gabapentin therapeutic actions[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(9): 2307-2321.
- [10] LEE S Y, PARK C H, CHO Y S, et al. Scrambler therapy for chronic pain after burns and its effect on the cerebral pain network: a prospective, double-blinded, randomized controlled trial[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(15): 4255.
- [11] KRISHNAN A V. Ion channel dysfunction and peripheral nerve hyperexcitability[J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(6): 1069-1070.
- [12] TAMAM Y, TAMAM C, TAMAM B, et al. Peripheral neuropathy after burn injury[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(Suppl 1): 107-111.
- [13] ROY T K, UNİYAL A, AKHILESH, et al. Multifactorial pathways in burn injury-induced chronic pain: novel targets and their pharmacological modulation[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(12): 12121-12132.
- [14] STRONG A L, AGARWAL S, CEDERNA P S, et al. Peripheral neuropathy and nerve compression syndromes in burns[J]. *Clin Plast Surg*, 2017, 44(4): 793-803.
- [15] JOO S Y, PARK C H, CHO Y S, et al. Plastic changes in pain and motor network induced by chronic burn pain[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(12): 2592.
- [16] WU J F, ZHAO Z R, SABIRZHANOV B, et al. Spinal cord injury causes brain inflammation associated with cognitive and affective changes: role of cell cycle pathways[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(33): 10989-11006.
- [17] WANG D M, COUTURE R, HONG Y G. Activated microglia in the spinal cord underlies diabetic neuropathic pain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 728: 59-66.
- [18] SCHOMBERG D, OLSON J K. Immune responses of microglia in the spinal cord: contribution to pain states[J]. *Exp Neurol*, 2012, 234(2): 262-270.
- [19] THOMAS CHENG H. Spinal cord mechanisms of chronic pain and clinical implications [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2010, 14(3): 213-220.
- [20] JI R R, NACKLEY A, HUH Y, et al. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain[J]. *Anesthesiology*, 2018, 129(2): 343-366.
- [21] LEWIS S. Pain: microglia take control in chronic pain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(3): 154.
- [22] ZHANG R, XU B, ZHANG N, et al. Spinal microglia-derived TNF promotes the astrocytic JNK/CXCL1 pathway activation in a mouse model of burn pain[J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 102: 23-39.
- [23] TSUDA M. Microglia-mediated regulation of neuropathic pain: molecular and cellular mechanisms[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(12): 1959-1968.
- [24] LU H J, GAO Y J. Astrocytes in chronic pain: cellular and molecular mechanisms[J]. *Neurosci Bull*, 2023, 39(3): 425-439.
- [25] SHI J H, SUN S C. Tumor necrosis factor receptor-associated factor regulation of nuclear factor κ B and mitogen-activated protein kinase pathways [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1849.
- [26] TSAI C L, CHEN W C, HSIEH H L, et al. TNF- α induces matrix metalloproteinase-9-dependent soluble intercellular adhesion molecule-1 release *via* TRAF2-mediated MAPKs and NF- κ B activation in osteoblast-like MC3T3-E1 cells [J]. *J Biomed Sci*, 2014, 21(1): 12.
- [27] MILLER R J, JUNG H, BHANGOO S K, et al. Cytokine and chemokine regulation of sensory neuron function[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2009(194): 417-449.
- [28] ZHUANG Z Y, GERNER P, WOOLF C J, et al. ERK is sequentially activated in neurons, microglia, and astrocytes by spinal nerve ligation and contributes to mechanical allodynia in this neuropathic pain model[J]. *Pain*, 2005, 114(1/2): 149-159.
- [29] WALRATH T, MCMAHAN R H, IDROVO J P, et al. Cutaneous burn injury induces neuroinflammation and reactive astrocyte activation in the hippocampus of aged mice[J]. *Exp Gerontol*, 2022, 169: 111975.
- [30] TAYLOR A M W, MEHRABANI S, LIU S, et al. Topography of microglial activation in sensory- and affect-related brain regions in chronic pain[J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(6): 1330-1335.
- [31] KLIFTO K M, DELLON A L, HULTMAN C S. Risk factors associated with the progression from acute to

- chronic neuropathic pain after burn-related injuries [J]. *Ann Plast Surg*, 2020, 84(6S): S382-S385.
- [32] WENG X C, SMITH T, SATHISH J, et al. Chronic inflammatory pain is associated with increased excitability and hyperpolarization-activated current (I_h) in C- but not A δ -nociceptors[J]. *Pain*, 2012, 153(4): 900-914.
- [33] WU Z Z, LI L, XIE F H, et al. Activation of KCNQ channels suppresses spontaneous activity in dorsal root ganglion neurons and reduces chronic pain after spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(6): 1260-1270.
- [34] HAIGHT E S, FORMAN T E, CORDONNIER S A, et al. Microglial modulation as a target for chronic pain: from the bench to the bedside and back [J]. *Anesth Analg*, 2019, 128(4): 737-746.
- [35] CHEN G, ZHANG Y Q, QADRI Y J, et al. Microglia in pain: detrimental and protective roles in pathogenesis and resolution of pain[J]. *Neuron*, 2018, 100(6): 1292-1311.
- [36] GANGADHARAN V, ZHENG H W, TABERNER F J, et al. Neuropathic pain caused by miswiring and abnormal end organ targeting[J]. *Nature*, 2022, 606(7912): 137-145.
- [37] ZHANG Y Y, YE F, ZHANG T T, et al. Structural basis of ketamine action on human NMDA receptors[J]. *Nature*, 2021, 596(7871): 301-305.
- [38] 王丹君, 沈家豪, 王清秀. 艾司氯胺酮临床应用的研究进展[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2024, 45(1): 158-164.
- [39] LISEK M, ZYLINSKA L, BOCZEK T. Ketamine and calcium signaling-a crosstalk for neuronal physiology and pathology[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8410.
- [40] ALEKSANDROVA L R, PHILLIPS A G, WANG Y T. Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2017, 42(4): 222-229.
- [41] MOLERO P, RAMOS-QUIROGA J A, MARTIN-SANTOS R, et al. Antidepressant efficacy and tolerability of ketamine and esketamine: a critical review [J]. *CNS Drugs*, 2018, 32(5): 411-420.
- [42] RIZZO A, GARÇON-POCA M Z, ESSMANN A, et al. The dopaminergic effects of esketamine are mediated by a dual mechanism involving glutamate and opioid receptors[J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(8): 3443-3454.
- [43] COOK J, HALARIS A. Adjunctive dopaminergic enhancement of esketamine in treatment-resistant depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, 119: 110603.
- [44] SONG H, LUO Y, FANG L Z. Esketamine nasal spray: rapid relief for TRD and suicide prevention-mechanisms and pharmacodynamics [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2024, 20: 2059-2071.
- [45] JANG G, MACIVER M B. Ketamine produces a long-lasting enhancement of CA1 neuron excitability[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8091.
- [46] JI X M, HUANG Z M, ZHOU C M, et al. Esketamine alleviates depressive-like behavior in neuropathic pain mice through the METTL3-GluA1 pathway [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2025, 41(1): 38.
- [47] XU J C, LI M C, HU Y, et al. Esketamine reduces postoperative depression in breast cancer through TREK-1 channel inhibition and neurotransmitter modulation [J]. *Cancer Cell Int*, 2025, 25(1): 51.
- [48] WANG L J, ZHAO S W, SHAO J L, et al. The effect and mechanism of low-dose esketamine in neuropathic pain-related depression-like behavior in rats [J]. *Brain Res*, 2024, 1843: 149117.
- [49] DUAN C X, ZHU Y, ZHANG Z L, et al. Esketamine inhibits the c-Jun N-terminal kinase pathway in the spinal dorsal horn to relieve bone cancer pain in rats [J]. *Mol Pain*, 2024, 20: 17448069241239231.
- [50] LI H, HU W, WU Z, et al. Esketamine improves cognitive function in sepsis-associated encephalopathy by inhibiting microglia-mediated neuroinflammation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 983: 177014.
- [51] HAN L C, TIAN B Z, LI S Y. Esketamine has promising anti-inflammatory effects in orthopedic surgery and plays a protective role in postoperative cognitive function and pain management [J]. *Am J Transl Res*, 2025, 17(1): 277-285.
- [52] LIU Y F, GONG Z, ZHANG L F, et al. Esketamine attenuates traumatic brain injury by modulating STAT3-mediated Glycolysis and immune responses [J]. *BMC Neurosci*, 2025, 26(1): 21.
- [53] LI X H, MIAO H H, ZHUO M. NMDA receptor dependent long-term potentiation in chronic pain [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(3): 531-538.
- [54] MANCINI M, GHIGLIERI V, BAGETTA V, et al. Memantine alters striatal plasticity inducing a shift of synaptic responses toward long-term depression [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 101: 341-350.
- [55] HUANG L T, YANG X J, HUANG Y, et al. Ketamine protects gamma oscillations by inhibiting hippocampal LTD [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): 1-11.

- e0159192.
- [56] HUANG Y Y, CHEN S R, CHEN H, et al. Theta-burst stimulation of primary afferents drives long-term potentiation in the spinal cord and persistent pain *via* α 2 δ -1-bound NMDA receptors[J]. J Neurosci, 2022, 42(3): 513-527.
- [57] PADAMSEY Z, TONG R D, EMPTAGE N. Glutamate is required for depression but not potentiation of long-term presynaptic function[J]. eLife, 2017, 6: e29688.
- [58] WANG J F, FENG Y K, QI Z, et al. The role and mechanism of esketamine in preventing and treating remifentanyl-induced hyperalgesia based on the NMDA receptor-CaMKII pathway[J]. Open Life Sci, 2024, 19(1): 20220816.
- [59] GAO Y, LI L, ZHAO F, et al. Esketamine at a clinical dose attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting AKT signaling pathway to facilitate microglia M2 polarization and autophagy[J]. Drug Des Devel Ther, 2025, 19: 369-387.
- [60] WU H, SAVALIA N K, KWAN A C. Ketamine for a boost of neural plasticity: how, but also when?[J]. Biol Psychiatry, 2021, 89(11): 1030-1032.
- [61] PAN B, HILLARD C J, LIU Q S. D2 dopamine receptor activation facilitates endocannabinoid-mediated long-term synaptic depression of GABAergic synaptic transmission in midbrain dopamine neurons *via* cAMP-protein kinase A signaling[J]. J Neurosci, 2008, 28(52): 14018-14030.
- [62] XU M, WANG J L, SHI J, et al. Esketamine mitigates endotoxin-induced hippocampal injury by regulating calcium transient and synaptic plasticity *via* the NF- α 1/CREB pathway[J]. Neuropharmacology, 2025, 269: 110362.
- [63] LEI Y S, LIU H Y, XIA F, et al. Effects of esketamine on acute and chronic pain after thoracoscopy pulmonary surgery under general anesthesia: a multicenter-prospective, randomized, double-blind, and controlled trial[J]. Front Med, 2021, 8: 693594.
- [64] MANGNUS T J P, DIRCKX M, BHARWANI K D, et al. Intermittent versus continuous esketamine infusions for long-term pain modulation in complex regional pain syndrome: protocol of a randomized controlled non-inferiority study (KetCRPS-2)[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2023, 24(1): 239.
- [65] WANG M, XIONG H P, SHENG K, et al. Perioperative administration of pregabalin and esketamine to prevent chronic pain after breast cancer surgery: a randomized controlled trial[J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 1699-1706.
- [66] WANG H J, WANG Z C, ZHANG J B, et al. Perioperative esketamine combined with butorphanol versus butorphanol alone for pain management following video-assisted lobectomy: a randomized controlled trial[J]. Int J Clin Pharm, 2025, 47(2): 452-461.
- [67] JUAN S, LU X, ZHOU J H, et al. Efficacy of esketamine for chronic post-thoracotomy pain: protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2024, 14(12): e092131.
- [68] HE Q L, LIU Q, LIANG B, et al. Esketamine use for primary intelligent analgesia in adults with severe burns: a double-blind randomized trial with effects on analgesic efficacy, gastrointestinal function and mental state[J]. Burns, 2024, 50(9): 107187.
- [69] CHEN H Z, GAO Y, LI K K, et al. Effect of intraoperative injection of esketamine on postoperative analgesia and postoperative rehabilitation after cesarean section[J]. World J Clin Cases, 2024, 12(28): 6195-6203.
- [70] ZHU S Y, WANG D, GAO H Y, et al. Clinical value of esketamine combined with ropivacaine in rebound pain after brachial plexus block in patients with upper limb fractures[J]. Front Surg, 2024, 11: 1470205.
- [71] MA X F, YAN J, JIANG H. Application of ketamine in pain management and the underlying mechanism[J]. Pain Res Manag, 2023, 2023: 1928969.
- [72] ABDOLLAHPOUR A, SAFFARIEH E, ZOROUFCHI B H. A review on the recent application of ketamine in management of anesthesia, pain, and health care[J]. J Family Med Prim Care, 2020, 9(3): 1317-1324.
- [73] ZHANG J Y, WANG F, DANG J J, et al. Effect of intraoperative infusion of esketamine on quality of postoperative recovery in patients undergoing laparoscopic bariatric surgery: a randomized controlled trial[J]. Pain Ther, 2023, 12(4): 979-992.
- [74] GRIGGS C, GOVERMAN J, BITTNER E A, et al. Sedation and pain management in burn patients[J]. Clin Plast Surg, 2017, 44(3): 535-540.
- [75] STANTON E, WON P, MANASYAN A, et al. Neuropathic pain in burn patients - A common problem with little literature: a systematic review[J]. Burns, 2024, 50(5): 1053-1061.
- [76] YANG H, ZHAO Q, CHEN H Y, et al. The median effective concentration of propofol with different doses of esketamine during gastrointestinal endoscopy in elderly

- patients: a randomized controlled trial [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(3): 1279-1287.
- [77] 贾梦倩, 袁心刚. 烧伤儿童药物镇静镇痛的现状及研究进展[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2022, 38(2): 190-195.
- [78] MARTEL M O, FINAN P H, DOLMAN A J, et al. Self-reports of medication side effects and pain-related activity interference in patients with chronic pain: a longitudinal cohort study[J]. *Pain*, 2015, 156(6): 1092-1100.
- [79] HOLTMAN J R Jr, JELLISH W S. Opioid-induced hyperalgesia and burn pain[J]. *J Burn Care Res*, 2012, 33(6): 692-701.
- [80] LABIANCA R, SARZI-PUTTINI P, ZUCCARO S M, et al. Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain [J]. *Clin Drug Investig*, 2012, 32(1): 53-63.
- [81] DE FREITAS MENEZES SOBREIRO M, SILVEIRA P S P, CAVENAGHI V B, et al. Long-term cognitive outcomes of esketamine nasal spray in treatment-resistant depression: a preliminary report [J]. *Pharmaceuticals*, 2025, 18(2): 173.
- [82] LUO Y Y, YU Y, ZHANG M L, et al. Chronic administration of ketamine induces cognitive deterioration by restraining synaptic signaling [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(9): 4702-4718.
- [83] HUNG K C, KAO C L, HO C N, et al. Efficacy and safety of esketamine in preventing perioperative neurocognitive disorders: a meta-analysis of randomized controlled studies[J]. *Syst Rev*, 2025, 14(1): 68.
- [84] FOUNTOLAKIS K N, SAITIS A, SCHATZBERG A F. Esketamine treatment for depression in adults: a PRISMA systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Psychiatry*, 2025, 182(3): 259-275.
- [85] ZHOU X H, ZHANG L, GAO W W, et al. Esketamine alleviates cognitive impairment signs induced by modified electroconvulsive therapy in a depression rat model *via* the KLF4/p38 MAPK pathway [J]. *J Affect Disord*, 2025, 376: 302-312.
- [86] CHU C C, SHIEH J P, SHUI H A, et al. Tianeptine reduces morphine antinociceptive tolerance and physical dependence[J]. *Behav Pharmacol*, 2010, 21(5): 523-529.
- [87] YOUNG A H, LLORCA P M, FAGIOLINI A, et al. Efficacy of esketamine nasal spray over quetiapine extended release over the short and long term: sensitivity analyses of ESCAPE-TRD, a randomised phase IIIb clinical trial [J]. *Br J Psychiatry*, 2025, 226(2): 72-78.
- [88] ROSSO G, D' ANDREA G, BARLATI S, et al. Esketamine treatment trajectory of patients with treatment-resistant depression in the mid and long-term run: data from REAL-ESK study group [J]. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2025, 23(5): 612-619.
- [89] SCHATZBERG A F, MATHEW S J. The why, when, where, how, and so what of so-called rapidly acting antidepressants [J]. *Neuropsychopharmacol*, 2024, 49(1): 189-196.