

氯胺酮快速抗抑郁作用机制研究进展

苏荣¹ 李晓凤² 杨敏雪³ 郭艳浩¹ 张亚通^{1▲}

1. 河北科技大学理学院, 河北石家庄 050018; 2. 青岛大学药学院, 山东青岛 266071;
3. 沈阳药科大学无涯创新学院, 辽宁沈阳 110016

[摘要] 氯胺酮的发现, 掀起了作用于N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体(NMDAR)抗抑郁药的研究热潮。氯胺酮发挥抗抑郁的作用机制尚不明确, 根据现有研究科学家提出了一系列的假说, 如去抑制假说、突触可塑性假说等。谷氨酸(Glu)作为中枢神经系统中重要的兴奋性递质与抑郁症有着密切联系, 其中NMDAR在抑郁症治疗中起着关键作用, 然而氯胺酮因具有致幻性和成瘾性而存在风险, 限制了其应用。尽管如此, 了解氯胺酮快速持续抗抑郁作用的治疗靶点和相关信号通路对于研发相关药物有重要作用。

[关键词] 抑郁症; 氯胺酮; N-甲基-D-天门冬氨酸受体; 谷氨酸; 抗抑郁; 作用机制

[中图分类号] R749.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-0616(2024)07-0059-05

DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2024.07.14

Research progress on the mechanism of action of the rapid antidepressant effect of ketamine

SU Rong¹ LI Xiaofeng² YANG Minxue³ GUO Yanhao¹ ZHANG Yatong¹

1. School of Sciences, Hebei University of Science and Technology, Hebei, Shijiazhuang 050018, China; 2. School of Pharmacy, Qingdao University, Shandong, Qingdao 266071, China; 3. Wuya College of Innovation, Shenyang Pharmaceutical University, Liaoning, Shenyang 110016, China

[Abstract] The discovery of ketamine has sparked a wave of research on antidepressants that act on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor (NMDAR). The mechanism of action by which ketamine exerts antidepressant effects is not yet clear. Based on existing researches, scientists have proposed a series of hypotheses, such as the disinhibition hypothesis, synaptic plasticity hypothesis, etc. Glutamic acid (Glu), as an important excitatory transmitter in the central nervous system, is closely related to depression. Among them, the NMDAR plays a key role in the treatment of depression. However, the hallucinogenic and addictive nature of ketamine poses risks, limiting its application. Nevertheless, understanding the therapeutic targets and related signaling pathways of ketamine's rapid and sustained antidepressant effects is crucial for the development of related drugs.

[Key words] Depression; Ketamine; N-methyl-D-aspartate receptor; Glutamic acid; Anti depression; Mechanism of action

中国精神卫生调查显示,我国成人抑郁障碍终生患病率为6.8%,其中抑郁症为3.4%,目前我国患抑郁症人数9500万,每年大约有28万人自杀,其中40%患有抑郁症^[1]。2019年,美国食品药品监督管理局批准艾司氯胺酮用于治疗重度抑郁症(major depressive disorder, MDD), MDD是一种常见的精神疾病,严重威胁患者的生命健康,它可能包括焦虑、睡眠障碍、缺乏能量、食欲和体重下降、内疚感和无价值感等症状。目前,市面上常用的抗抑郁药物主要是作用于单胺能系统,包括单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitor, MAOIs)、三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)、四环类抗抑

▲通讯作者

郁药(tetracyclic antidepressants, TeCAs)、选择性5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)再摄取抑制剂(selective 5-HT reuptake inhibition, SSRIs)等,此类药物最大弊端的在于见效慢。单次亚麻醉剂量的氯胺酮对其他抗抑郁药有耐药性的患者产生快速(数小时内)和持久的抗抑郁作用。

1 氯胺酮的抗抑郁作用

(R, S)-氯胺酮是一种非竞争性N-甲基-D-天门冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)拮抗剂,亦是一种解离性麻醉剂。2023年, Yukio等^[2]表明,氯胺酮在单次注射后具有快速和持久的抗抑郁作用,且氯胺酮对约一半的难治性抑郁患者有效,重复注射氯胺酮比急性给药产生更

有效和更持久的抗抑郁作用,这表明其抗抑郁作用可能是累积的。氯胺酮可阻断 NMDAR 内部的离子渗透孔,如果 NMDAR 关闭,氯胺酮不能进入通道孔并阻断它们,因此,氯胺酮被归类为开放通道阻滞剂,因为 NMDAR 的开放是其作用的必要条件,这种通道开放并阻滞特征被认为是氯胺酮产生细胞内信号和突触变化以产生抗抑郁作用的关键^[3]。见图 1。

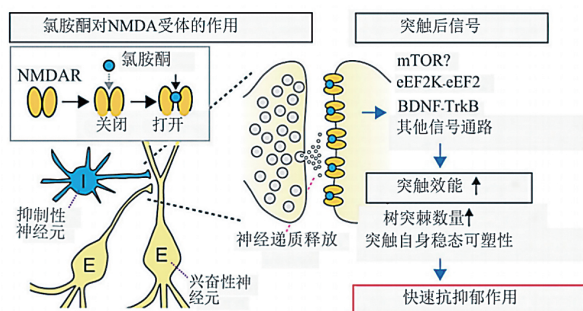


图 1 氯胺酮对突触传递的快速抗抑郁作用的模型

2 可塑性假说

氯胺酮快速抗抑郁作用的稳态可塑性假说将 NMDAR 与特定的细胞内信号通路联系起来,并确定了一种新形式的突触可塑性,这被认为可以产生快速的行为效应。该假设认为,氯胺酮阻断了 NMDAR,而 NMDAR 参与一种特定形式的神经传递以影响细胞内的信号传导。2022 年,Collingridge 等^[4]研究表明,NMDAR 的激活导致 Ca^{2+} 通过配体门控离子通道流入,以调节下游细胞内的钙信号级联,影响突触结构和功能变化,从而导致电路激活和行为变化。NMDAR 通过突触前谷氨酸释放来激活,以响应神经元激活(诱发释放)或通过紧张性谷氨酸释放(自发释放)。2017 年,Nicoll 等^[5]研究表明,NMDAR 在诱发或自发传播过程中的激活或阻断可导致不同的下游细胞内信号传导,诱发的谷氨酸释放激活 NMDAR 并诱导 Ca^{2+} 内流、钙-钙调蛋白依赖性激酶 II (calcium-calmodulin dependent kinase II, CaMK II) 的激活、 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, AMPAR) 突触运输和长时程增强。这些分子变化被认为是学习记忆中赫比可塑性的一个关键突触机制。相反,谷氨酸的自发释放激活了不同的 NMDAR 群体,并诱导 Ca^{2+} 内流,即真核细胞延伸因子 2 激酶(eukaryotic cell elongation factor 2 kinase, eEF2K 或 CaMK II) 的激活,该激酶磷酸化唯一靶标真核细胞延伸因子 2 (eukaryotic cell elongation factor 2, eEF2),并抑制局部蛋白质翻译。早期的研究表明,低剂量氯胺酮可

以阻断自发传播的 NMDAR,从而抑制 eEF2 磷酸化,在海马体中就会观察到局部蛋白质的快速翻译。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是氯胺酮迅速上调的关键蛋白,它激活原肌球蛋白受体激酶 B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB) 信号,诱导 AMPAR 的突触运输和海马谢弗-侧枝通路中突触增强(稳态突触可塑性)。这些海马区的分子和突触变化是氯胺酮快速发挥抗抑郁作用的关键。2021 年,Kavalali 等^[6]提出,氯胺酮的抗抑郁作用需要诱导一种新的快速形式的稳态可塑性,也就是说,氯胺酮不是“固定”应激或解决这种缺陷,而是由于诱导这种新形式的稳态可塑性而产生的快速抗抑郁作用。

2022 年,Hsu 等^[7]在临床前研究比较了氯胺酮和美金刚对 NMDAR 功能的影响,美金刚是一种类似于氯胺酮的开放通道 NMDAR 阻断剂,然而,临床研究未能检测到美金刚的快速抗抑郁作用。2019 年,Thu 等^[8]研究发现,在生理浓度的 Mg^{2+} 存在下,美金刚在自发传递(也称为“休息时间”)的情况下并不阻断 NMDAR。当 Mg^{2+} 瞬时外流时,美金刚可与 NMDAR 结合,抑制小的 NMDAR 电流,而 NMDAR 对美金刚的捕获电位很低,因此在生理 Mg^{2+} 存在的情况下,美金刚在静息状态下不能完全阻断 NMDAR,美金刚也并未改变下游 eEF2K-eEF2 信号和 BDNF 水平^[9]。总之,这些数据表明,通过自发释放谷氨酸来传递 NMDAR 信号是氯胺酮抗抑郁作用的关键靶点。

氯胺酮快速抗抑郁作用的稳态可塑性假说也从另外一个方面得到了支持。氯胺酮的代谢产物 2R,6R-羟基去甲氯胺酮[(2R,6R)-hydroxydemethylketamine, (2R,6R)-HNK]被认为是以 NMDAR 非依赖性的方式发挥作用,这是基于较低的 NMDAR 阻断潜力^[10]。(2R,6R)-HNK 与氯胺酮类似,都是阻断突触 NMDAR,但亲和力较低。虽然,代谢物与其母体化合物有阻断相同靶标的能力,这也为氯胺酮与其他 NMDAR 拮抗剂相比具有持久的抗抑郁作用提供了潜在的解释。如前所述,氯胺酮阻断 NMDAR 并触发该特定信号通路以产生稳态可塑性,然后随着氯胺酮的代谢,(2R,6R)-HNK 代谢产物可能阻断 NMDAR 并重新参与信号通路和可塑性。

3 氯胺酮持续抗抑郁作用的关键细胞和突触机制

急性亚麻醉剂量的氯胺酮不仅产生快速抗抑郁作用,而且在一些患者中,这种作用可以持续几天甚至一周以上,虽然氯胺酮在一天内被清除,但是却能持续发挥抗抑郁作用。有可能是氯胺酮代

谢后,产生的活性代谢产物可能有助于延长药理作用。2016年,Zanos等^[11]在一份报告中指出,(2R,6R)-HNK被鉴定为氯胺酮的活性代谢产物,在MDD患者中在4h达到峰值浓度,第3天清除。因此,持续一周以上的抗抑郁作用不能仅用活性代谢产物来解释。也可能是,氯胺酮触发细胞内信号传导和突触变化,产生快速的抗抑郁作用,然后引发持续作用的下游信号。同样,预防氯胺酮急性抗抑郁作用所需的早期信号也会阻断持续作用,这些发现表明,信号传导和蛋白质合成导致了神经元结构、功能和连通性的后续变化,并最终导致了长期的行为影响(图2)^[12]。

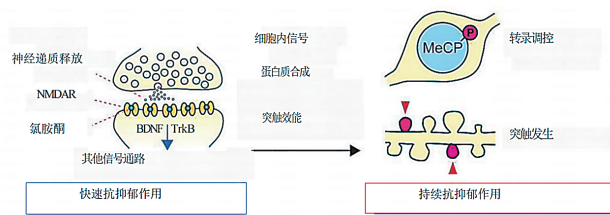


图2 连接氯胺酮快速和持续抗抑郁作用的关键突触变化

4 海马信号传导和氯胺酮的持续抗抑郁作用

临床前研究已经证明了海马在氯胺酮抗抑郁作用中的特定作用。在腹侧海马应用Na⁺通道阻滞剂或酪氨酸激酶和TrkB抑制剂可阻断氯胺酮的持续抗抑郁作用,这表明需要TrkB信号传导和腹侧海马功能才能发挥抗抑郁作用。此外,光遗传学和化学遗传学激活-专门由设计药物激活的设计受体(design drug-activated design receptors, DREADD)Gq(G蛋白的一种)介导的激活-从腹侧海马投射到内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)的工具足以产生快速和持续的抗抑郁作用,然而,从腹侧海马投射的mPFC的光遗传学失活在氯胺酮治疗后7d消除了持续的抗抑郁作用,这表明海马是氯胺酮持续抗抑郁作用的发起者,mPFC是其执行者。

BDNF是氯胺酮和经典抗抑郁药物^[13]发挥抗抑郁作用所必需的生长因子。BDNF可能通过激活其下游信号,产生持续的抗抑郁作用。2021年,Eero等^[14]研究发现,齿状回(dentate gyrus, DG)注射BDNF后,在3d内和至少10d的习得性无助测试中产生了抗抑郁作用,尽管外源性BDNF在第3天不再存在。外源性BDNF的应用增加了海马DG、CA3和CA1区的c-Fos表达和磷酸化细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2),这表明海马环路的激活。相反,药物阻断

BDNF的两个主要下游分子,ERK1/2和酪氨酸激酶,在BDNF诱导的抗绝望行为中习得性无助消除了。此研究结果表明,BDNF足以通过激活其下游级联反应产生持续的抗抑郁作用。

氯胺酮快速增加海马BDNF的翻译并激活TrkB信号传导,从而导致CA1区的突触增强^[15]。前脑区域BDNF的基因缺失,氯胺酮的快速和持续抗抑郁作用就会消失,因此,氯胺酮的持续作用可能是由BDNF的下游信号通路或诱导的突触增强介导的。2021年, Kim等^[16]研究表明,氯胺酮诱导BDNF-TrkB信号传导,导致海马体中的突触增强激活了一种转录调节因子;胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(cytosine-phosphoric acid-guanine, CpG),从而介导持续的抗抑郁作用。也就是说,转录因子甲基CpG结合蛋白2(methyl cpG binding protein 2, MeCP2)在氯胺酮持续抗抑郁作用中起着关键作用。MeCP2是一种与甲基化CpG和非CpG(主要是mCpA)的甲基结合蛋白,它收集转录抑制因子复合物来抑制靶基因。相反,也有研究表明MeCP2参与转录激活取决于其磷酸化状态,具体而言,已知MeCP2 S421残基在响应神经元活性和BDNF信号传导时被磷酸化,研究发现在氯胺酮治疗后7d,在海马中观察到S421-MeCP2磷酸化,通过将丝氨酸突变为丙氨酸来消除S421磷酸化(S421A),氯胺酮介导的持续抗抑郁作用和7d时海马Schaffer侧支通路的突触功能变化消失了,但快速抗抑郁作用及早期突触变化未消失^[17]。另外,出生后前脑区BDNF缺失的小鼠,在氯胺酮治疗后,没有观察到MeCP2磷酸化,这表明MeCP2 S421磷酸化是BDNF信号传导的下游途径。BDNF的缺失消除了丙咪嗪介导的快速抗抑郁作用,增加了突触前释放的概率,而MeCP2 S421的消除阻止了该行为和突触的变化。这表明BDNF依赖性MeCP2磷酸化是多种信号通路汇聚,产生长期抗抑郁作用的地方。

5 氯胺酮持续抗抑郁作用的PFC信号传导

PFC被认为是氯胺酮抗抑郁反应的执行器^[18]。2023年, Yukio等^[2]在PFC边缘下注射γ-氨基丁酸受体激动剂可以防止氯胺酮介导的抗抑郁作用。研究还表明边缘下PFC兴奋性神经元的光遗传学刺激会使小鼠在1~17d内诱导抗抑郁反应,刺激24h后,mPFC的V层锥体细胞中的棘数也增加^[19]。这些结果表明,mPFC中的短暂神经元激活可以转移到突触结构的变化中,从而产生持续的抗抑郁作用。

mPFC中氯胺酮介导的突触或棘突发生可能

是由 BDNF - TrkB 信号通路驱动的^[20]。研究表明, BDNF 通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和 ERK1/2^[21]来诱导脊柱成熟和突触发育。氯胺酮介导的突触变化^[22],可通过对 mTOR、PI3K 和 ERK1/2 的药理抑制来阻止。因此,这些信号通路可能导致突触结构的改变和持续的抗抑郁作用。然而, mTOR 在氯胺酮介导的抗抑郁作用中的作用变得更加复杂,因为雷帕霉素对 mTOR 的药理抑制并不能阻止抑郁症患者的抗抑郁作用。值得注意的是,肌细胞增强因子 2C 基因被敲除的小鼠,前脑区域的树突棘和突触数量显著增加,显示出氯胺酮完整的快速和持续的抗抑郁作用,表明突触过度增长并不妨碍氯胺酮的抗抑郁作用。因此,单纯的突触结构变化可能不足以解释氯胺酮的持续抗抑郁作用。

6 总结与展望

这些研究加深了对氯胺酮快速持续抗抑郁作用的理解。首先,氯胺酮可以在海马体中快速诱导一种特定形式的突触可塑性。具体来说,氯胺酮阻断谷氨酸能神经元上自发传递激活的 NMDA 受体,快速增加 BDNF 翻译和 AMPAR 表达,从而诱导海马的稳态可塑性。AMPA 激活剂可能产生快速抗抑郁作用,然而 AMPAR 激活药物在床研究中未能显示出抗抑郁作用^[23],这可能是由于 AMPAR 的参与不是全局性的,而是 NMDAR 阻断介导的下游信号传导和突触可塑性的特异性。重点是突触功效的回路特异性变化似乎比简单的所有大脑区域 AMPAR 活性上调更重要。其次, BDNF 是氯胺酮抗抑郁作用的关键信号分子,受损的 BDNF 信号会减弱氯胺酮诱导的抗抑郁作用^[24]。BDNF-TrkB 信号传导已被证明介导棘突发生、突触发生和转录激活,这被认为是维持氯胺酮抗抑郁作用的机制。最后,海马体和 PFC 在氯胺酮的快速和持续抗抑郁作用中起着连续的作用。此外,重复氯胺酮治疗会在海马 Schaffer 侧支通路中产生亚可塑性,这是一种增强突触增强的形式。这种从海马到包括 PFC 在内的其他脑区的突触输入增强可能解释了为什么重复氯胺酮产生累积抗抑郁效应^[25]。

综上所述,进一步研究氯胺酮重复诱导突触亚可塑性的机制,可能为延长抗抑郁作用和缓解 MDD 提供一条途径。了解氯胺酮作用的目的是确定关键的分子和突触机制,这些机制的研究可能发现治疗抑郁症的新的靶点,而不会产生副作用。

[参考文献]

- [1] 王慧莹,周爱南,吴建威,等.不同作用机制临床在研抗抑郁药物研究进展[J].中国新药杂志,2023,32(7):676-686.
- [2] Yukio Ago, Rei Yokoyama, Satoshi Asano, et al. Roles of the monoaminergic system in the antidepressant effects of ketamine and its metabolites[J]. *Neuropharmacology*, 2023, 223: 109313.
- [3] Evan M. Hess, Lace M Riggs, Michael Michaelides, et al. Mechanisms of ketamine and its metabolites as antidepressants[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2022, 197: 114892.
- [4] Collingridge G L, Abraham W C. Glutamate receptors and synaptic plasticity: the impact of Evans and Watkins[J]. *Neuropharmacology*, 2022, 206(8): 108922.
- [5] Nicoll R A. A brief history of long-term potentiation[J]. *Neuron*, 2017, 93(2): 281-290.
- [6] Kavalali E T, Monteggia L M. Rapid homeostatic plasticity and neuropsychiatric therapeutics[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 48(7): 54-60.
- [7] Hsu Tien-Wei, Chu Che-Sheng, Ching Pao-Yuan, et al. The efficacy and tolerability of memantine for depressive symptoms in major mental diseases: A systematic review and updated meta-analysis of double-blind randomized controlled trials[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2022, 306: 182-189.
- [8] Thu Ha Pham, Alain M Gardier. Fast-acting antidepressant activity of ketamine: highlights on brain serotonin, glutamate, and GABA neurotransmission in preclinical studies[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2019, 199: 58-90.
- [9] Blanpied T A. Trapping channel block of NMDA-activated responses by amantadine and memantine[J]. *Neurophysiol*, 1997, 77(4): 309-323.
- [10] Abbott J A, Popescu G K. Hydroxynorketamine blocks N-methyl-D-aspartate receptor currents by binding to closed receptors[J]. *Mol Pharmacol*, 2020, 98(5): 203-210.
- [11] Zanos P, Monteggia L M. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites[J]. *Nature*, 2016, 533(9): 481-486.
- [12] Nestler E J, Luscher C. The molecular basis of drug addiction: linking epigenetic to synaptic and circuit mechanisms[J]. *Neuron*, 2019, 102(1): 48-59.

- [13] Plinio C Casarotto, Mykhailo Girysh, Senem M Fred, et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors[J]. *Cell*, 2021, 184 (5) : 1299–1313.e19.
- [14] Eero Castrén, Lisa M Monteggia. Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Depression and Antidepressant Action[J]. *Biological Psychiatry*, 2021, 9 (2) : 128–136.
- [15] Pei-Yi Lin, Z Zack Ma, Melissa Mahgoub, et al. A synaptic locus for TrkB signaling underlying ketamine rapid antidepressant action[J]. *Cell Reports*, 2021, 36 (7) : 211–247.
- [16] Kim J W, Shawn Hayley. Sustained effects of rapidly acting antidepressants require BDNF-dependent MeCP2 phosphorylation[J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24 (9) : 1100–1109.
- [17] Satoshi Deyama, Katsuyuki Kaneda. Role of neurotrophic and growth factors in the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine[J]. *Neuropharmacology*, 2023, 224: 109335.
- [18] Astrid M Cardona-Acosta, Carlos A Bolaños-Guzmán. Role of the mesolimbic dopamine pathway in the antidepressant effects of ketamine[J]. *Neuropharmacology*, 2023, 225: 109374.
- [19] Jenessa N Johnston, Bashkim Kadriu, Josh Allen, et al. Ketamine and serotonergic psychedelics: An update on the mechanisms and biosignatures underlying rapid-acting antidepressant treatment[J]. *Neuropharmacology*, 2023, 226: 109422.
- [20] Carla Perrone-Capano, Floriana Volpicelli, Eduardo Penna, et al. Presynaptic protein synthesis and brain plasticity: From physiology to neuropathology[J]. *Progress in Neurobiology*, 2021, 202: 102051.
- [21] Hailou Zhang, Yan Sun, Zihao Huang, et al. Jiawei-Xiaoyao pill elicits a rapid antidepressant effect, dependent on activating CaMK II /mTOR/BDNF signaling pathway in the hippocampus[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2023, 318 (Pt B) : 117016.
- [22] Rancis L Pazini, Julia M Rosa, Anderson C, et al. mTORC1-dependent signaling pathway underlies the rapid effect of creatine and ketamine in the novelty-suppressed feeding test[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2020, 332 (1) : 109281.
- [23] Machado-Vieira, Ioline D Henter, Carlos A Zarate Jr. New targets for rapid antidepressant action[J]. *Progress in Neurobiology*, 2017, 152: 21–37.
- [24] Gonzalo Laje, Níall Lally, Daniel Mathews, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism and Antidepressant Efficacy of Ketamine in Depressed Patients[J]. *Biological Psychiatry*, 2012, 72 (11) : e27–e28.
- [25] Eric M Parise, Lyonna F Alcantara, Brandon L Warren, et al. Repeated Ketamine Exposure Induces an Enduring Resilient Phenotype in Adolescent and Adult Rats[J]. *Biological Psychiatry*, 2013, 74 (10) : 750–759.
- (收稿日期: 2023–08–30)

(上接第 45 页)

- 式对婚姻质量及配偶创伤后成长水平的影响[J]. *中华现代护理杂志*, 2022, 28 (29) : 4058–4063.
- [28] 冯昭嫣. 重型 β 地中海贫血患儿父母创伤后成长状况及影响因素分析[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019: 69.
- [29] Yousuf R, Akter S, Wasek SM, et al. Thalassemia: a review of the challenges to the families and caregivers[J]. *Cureus*, 2022, 14 (12) : 1–8.
- [30] 李芬田. 心理护理模式在地中海贫血患儿中的应用研究[J]. *实用临床护理学电子杂志*, 2019, 4 (44) : 60, 70.
- [31] 郭思丹. 地中海贫血疾病患儿及其家长在治疗期间接受针对性心理护理干预的临床效果观察[J]. *母婴世界*, 2021, 1 (2) : 140–141.
- [32] 周丽营, 郭春梅, 韩雪玲, 等. 门诊延续式赋能教育在地中海贫血少年患者中的应用效果[J]. *护理管理杂志*, 2021, 21 (9) : 625–628, 633.
- [33] 苏兰叶, 赵霞. 综合护理对地中海贫血孕妇妊娠结局及心理状态的影响[J]. *国际护理学杂志*, 2020, 39 (21) : 3851–3854.
- [34] 欧水英, 吴秀娥, 温素芬, 等. 护理干预模式在地中海贫血孕产妇中的应用研究[J]. *安徽医学*, 2022, 21 (1) : 129–131.
- (收稿日期: 2023–09–08)