

艾司氯胺酮治疗难治性抑郁症研究新进展

孙诗立¹, 范 勇², 王春霞²

¹济宁医学院, 山东 济宁

²青岛市精神卫生中心, 山东 青岛

收稿日期: 2022年4月16日; 录用日期: 2022年5月11日; 发布日期: 2022年5月18日

摘 要

艾司氯胺酮作为一种新型抗抑郁药物, 不同于传统抗抑郁药物的作用机制, 主要通过拮抗N-甲基-D-天冬氨酸受体, 激活 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体, 增加脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及单胺类神经递质的释放, 促进突触可再生等机制而发挥抗抑郁作用。服用艾司氯胺酮可快速缓解难治性抑郁症抑郁症状, 迅速消除自杀意图, 患者耐受性良好。本文就艾司氯胺酮治疗难治性抑郁症的作用机制及疗效做一综述。

关键词

艾司氯胺酮, 难治性抑郁症, NMDA, BDNF

New Progress in the Treatment of Refractory Depression with Esketamine

Shili Sun¹, Yong Fan², Chunxia Wang²

¹Jining Medical College, Jining Shandong

²Qingdao Mental Health Center, Qingdao Shandong

Received: Apr. 16th, 2022; accepted: May 11th, 2022; published: May 18th, 2022

Abstract

Esketamine, as a new antidepressant, is different from traditional antidepressants in its mechanism of action, mainly through antagonizing n-methyl-D-aspartic acid receptor, activating α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazolpropionic acid receptor. It increases the release of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and monoamine neurotransmitter, promotes synaptic regeneration and other mechanisms to exert antidepressant effects. The administration of esketamine can quickly

relieve the depressive symptoms of refractory depression and quickly eliminate the suicidal intention, which is well tolerated by patients. This article reviews the mechanism and efficacy of esketamine in the treatment of refractory depression.

Keywords

Esticketamine, Treatment-Resistant Depression, NMDA, BDNF

Copyright © 2022 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. 难治性抑郁症概述

抑郁症(depression)是一种常见的精神疾病,典型症状为情绪低落、兴趣减退、快感缺失,并常伴有注意力不集中、反应迟钝、睡眠障碍、行为活动减少及疲乏感等认知、躯体以及行为表现。据 WHO 报告,到 2030 年抑郁症将成为全球疾病总负担的首位[1]。其中,超过 30%的抑郁症患者属于难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD),TRD [2]的概念目前尚无统一的标准,一般指服用两种或两种以上的不同作用机制的抗抑郁药物,足量(治疗水平上限)足疗程(12 周或以上)治疗无效或汉密尔顿抑郁量表(HAMD)减分率 < 20%的患者[3]。

2. 药代学

氯胺酮由两种异构体 S-氯胺酮和 R-氯胺酮组成。艾司氯胺酮(S-氯胺酮)是氯胺酮的右旋对映异构体(S-异构体),同为 NMDAR 拮抗剂,能够起到抗抑郁作用。S-氯胺酮结合 NMDAR 效能是 R-氯胺酮的 3~4 倍[4]。其半衰期为 7~12 h,主要通过细胞色素 CYP450 代谢,代谢产物主要为 esnorkitamine,约 78%以尿液形式排出,极小部分以粪便形式排出。用药后 20~30 min 左右血药浓度可达顶峰,下降呈双相下降。艾司氯胺酮鼻喷剂吸收途径主要是肺泡吸收(约 70%)、胃肠道吸收(约 30%)。

艾司氯胺酮常用的给药方式有皮下注射、静脉注射及鼻喷雾三种。实验表明,艾司氯胺酮经鼻喷雾给药优势明显,是最佳的给药途径,鼻喷剂主要通过鼻腔黏膜丰富的血管吸收,可减少味觉障碍的产生及对肝脏的损伤,生物利用度大大增加。艾司氯胺酮(Esketamine)治疗难治性抑郁症的有效性及其安全性已被多项随机对照临床试验证实[5],美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)于 2019 年 3 月 4 日批准用于成年难治性抑郁症的治疗,这是近十年来 FDA 首次批准的新型抗抑郁药物[6]。艾司氯胺酮鼻喷雾剂已在 2019 年 3 月 5 日经 FDA 批准在美国上市,我国恒瑞医药的艾司氯胺酮鼻喷雾剂也于 2019 年 5 月获批临床试验。

3. 作用机制

S-氯胺酮抗抑郁的机制十分复杂[7],可能通过增加 BDNF 水平,激活抑郁症相关神经环路中 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),拮抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(nmethyl-d-aspartic acid receptor, NMDAR)和外侧缰核(lateral habenula, LHb)神经元的 NMDAR 依赖性簇状放电阻断等。

脑源性神经营养因子是调节神经元生长、功能性神经元连接、突触形成和突触可塑性的一种神经生长因子[8]。氯胺酮诱导海马 BDNF 蛋白水平升高可能是快速产生抗抑郁作用的机制。Garcia 等[9]使用氯

胺酮对抑郁状态大鼠进行治疗, 并通过强迫游泳实验评估大鼠的抑郁程度, ELISA 法检测大鼠海马中的 BDNF 水平, 结果表明氯胺酮可降低不动时间, 增加大鼠海马中的 BDNF 水平。

AMPA 是一种离子型谷氨酸受体, 是脑中负责快速突触神经传导的主要受体[10]。Holz 等[11]研究发现用氯胺酮激活 AMPAR, 能产生快速抗抑郁效果。氯胺酮既可以直接激活 AMPAR, 也可以通过拮抗 NMDAR 促进谷氨酸释放间接激活 AMPAR 起到抗抑郁作用。HNK 是氯胺酮在肝脏内代谢产物, Zanos 等[12]发现 HNK 对氯胺酮的抗抑郁作用至关重要, 且抗抑郁作用与 NMDAR 抑制作用无关, 但涉及 AMPAR 的早期和持续活化, HNK 能够激活 AMPAR 产生持续抗抑郁作用。

NMDAR 是一种离子型谷氨酸受体, 广泛分布于大脑皮层, 海马体, LHb 等。研究表明, 抑郁症的发病机制可能与 NMDAR 的数量和活性异常有关[13]。NMDAR 受体拮抗剂氯胺酮能够通过阻断谷氨酸对 NMDAR 的作用直接发挥抗抑郁作用[14]。氯胺酮可选择性阻断 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA) 抑制中间神经元上表达的 NMDAR, 导致 GABA 能中间神经元活性下降, 锥体神经元去抑制, 进一步导致突触间隙释放的兴奋性神经递质谷氨酸增多[15]。谷氨酸增多能进一步激活 AMPAR, 提高 BDNF 的水平。研究[16]表明艾司氯胺酮还有可能通过调节中脑多巴胺系统(D2 受体及 D3 受体)、阿片受体及单胺转运体来改善患者情绪。氯胺酮对于抑郁症状的疗效快速显著, 但疗效也具有衰减性[17]。一般其总体疗效通常维持 7 d, 注射后 12~14 d, 疗效不再显著。一般单次氯胺酮注射后 40 min 时开始起效, 24 h 内即可快速改善抑郁症状, 且在注射后 72 h 内持续改善症状。该疗效具有衰减性, 注射后 24 h 达到峰值之后逐渐下降[18]。

艾司氯胺酮是氯胺酮的 S 对映异构体, 故作用机制大体相似, 如直接拮抗 NMDA 受体, 增加大脑海马体 BDNF 水平, 但二者作用机制不完全相同, 如艾司氯胺酮对 NMDAR 的亲合力是氯胺酮的 2 倍, 是 R-氯胺酮的 4 倍[19], 但氯胺酮对 AMPAR 的亲合力高于艾司氯胺酮[20]。艾司氯胺酮抗抑郁机制更多是抑制谷氨酸对 NMDAR 的作用, 而氯胺酮能更有效的激活 AMPAR 通路。

4. 临床应用

现有的治疗抑郁症的药物大多起效缓慢、治疗时间长、患者临床缓解率低、病情易慢性化及残留症状多。针对难治性抑郁, 氯胺酮可发挥快速、显著的抗抑郁作用。多个随机对照实验指出[21], 单次亚麻醉剂量氯胺酮治疗难治性抑郁的有效率为 44%~79%, 显著高于对照组(0%~28%)。Singh 等[22]研究表明成人静脉输注艾司氯胺酮 40 min 后, 对难治性抑郁症患者迅速产生强大的抗抑郁作用, 使抑郁症状明显减轻。艾司氯胺酮鼻喷剂相对于安慰剂, 可使 TRD 患者 MADRS 评分显著下降, 而发挥抗抑郁作用[23]。研究发现鼻喷剂可快速改善患者抑郁症状及降低自杀风险。艾司氯胺酮剂量与抗抑郁作用之间存在显著相关性, 并且抑郁症状的改善可以通过较低的频率服用艾司氯胺酮来维持。Canuso 等[24]研究给予重度抑郁症患者 84 mg 艾司氯胺酮鼻喷剂, 采用蒙哥马利-奥斯特伯格抑郁评定量表(MADRS)多次评分, 结果表明与安慰剂相比, 重度抑郁症患者可在吸入艾司氯胺酮鼻喷剂 4 h 内显著改善抑郁症状, 并可迅速消除重度抑郁症患者的自杀想法。

一项纳入 80 例自杀观念量表(scale for suicide ideation, SSI) ≥ 4 分的重性抑郁症患者, 探究了联用氯胺酮对自杀观念突出的抑郁症患者的抗自杀效应。结果显示, 给药后 24 h, 氯胺酮组 SSI 减分幅度较咪达唑仑组高 4.96, SSI 减分 $\geq 50\%$ 的受试者比例也显著高于咪达唑仑组(55%:30%), 且氯胺酮组患者心境状态问卷抑郁子量表(profile of mood states depression subscale)得分的改善仅贡献了 33.6% 的 SSI 减分。提示氯胺酮可显著减轻抑郁症患者的具有临床显著意义的自杀观念, 且部分程度上独立于其抗抑郁效应[25]。艾司氯胺酮鼻喷制剂已获得 FDA 两项认证, 用于难治性抑郁症患者和伴有严重自杀倾向的重度抑郁症患者[26]。因艾司氯胺酮起效迅速, 所以在难治性抑郁症急性期可以联合鼻喷艾司氯胺酮和口服抗抑郁剂改

善患者抑郁症状及自杀意念。当口服抗抑郁剂起效后,可停用艾司氯胺酮,短期联合用药既可避免艾司氯胺酮作为麻醉药品有致幻及成瘾的风险,又可弥补口服抗抑郁剂起效慢的缺点。

艾司氯胺酮可快速缓解难治性抑郁症患者的自杀意图,不良反应少,安全性较高。艾司氯胺酮作为新型抗抑郁药物,但抗抑郁机制目前尚不完全明确,为探索新型抗抑郁药物作用机制提供了新思路[27]。

5. 安全性及注意事项

艾司氯胺酮主要通过 CYP2B6 和 CYP3A4 代谢,因此应注意药物之间的相互作用。与中枢神经抑制剂(苯二氮卓类、阿片类、酒精)合用会增加过度镇静的风险,与精神兴奋剂(安非他明、利他林)或单胺氧化酶抑制剂(司来吉兰、雷沙吉兰)合用容易引起血压升高,这些药物相互联用时,需密切观察患者不良反应的发生[28]。

现有研究表明,氯胺酮的总体安全性较高。氯胺酮给药后的急性不良反应是普遍存在的[29],包括 1) 急性精神不良反应,主要为焦虑症状; 2) 分离症状; 3) 心血管系统不良反应,最常见的是血压升高和心率加快,通常在给药后 90 min 内缓解; 4) 神经系统不良反应,主要为头痛、头晕; 5) 其他不良反应,主要为胃肠道不适等。氯胺酮常见的短期内的不良反应包括头痛、眩晕和分离症状,其他少见的有恶心、呼吸困难、头晕及不耐受等,还可以引起血压升高及心率增快[20]。

Bossaller 等[30]研究发现抑郁症患者服用鼻腔喷雾剂治疗后,通常会口臭(金属味/苦味)及恶心呕吐等相关副作用,可服用果汁饮料显著改善。Dold 等[31]通过实验发现,治疗难治性抑郁症在使用一种抗抑郁药的基础上,加用艾司氯胺酮比加用其他第二代抗精神病药物疗效更好, MADRS 评分降幅明显。CORREIA 等[32]对 TRD 患者 10 min 内快速静脉注射艾司氯胺酮,结果显示半数以上患者未得到有效改善,并出现较严重的分离症状,研究表明快速静脉输注不是一个可行及高安全性的方法,鼻喷剂安全性相对更高。因艾司氯胺酮抗抑郁作用起效迅速,但目前的研究多是短期研究,艾司氯胺酮的长期疗效很少有报道,仍需大量实验长期观察。

总体而言,艾司氯胺酮治疗 TRD 短期的随机对照实验中疗效确切,总体不良反应轻,未来潜力巨大。关于氯胺酮的成瘾性问题仍不容小觑,长期频繁使用氯胺酮有引发成瘾、精神症状的风险,还可能导致认知障碍、膀胱炎[33]。反复注射氯胺酮对延续疗效效果有限。因此,如何避免氯胺酮的成瘾性,又能更长的保持其疗效,成为今后研究的重点问题[34]。

6. 总结与展望

艾司氯胺酮的出现是几十年来抗抑郁治疗中最重要的突破。艾司氯胺酮鼻喷雾剂使用方便,生物利用度高,治疗难治性抑郁症起效快,总体疗效显著,不良反应轻微,为难治性抑郁症提供了一个重要的新型治疗手段。但其作用机制并不十分清楚,且其用药后会出现镇静、分离麻醉症状、成瘾性高,会导致患者滥用风险,其应用必须在相关管理规定下严格使用[35]。目前抗抑郁药物均起效较慢,医生在面对具有重度自杀倾向的患者时,只能选择电休克疗法,但接受电休克疗法常出现认知功能障碍,逆行性遗忘等严重副作用。艾司氯胺酮已被 FDA 批准用于治疗抑郁症和改善自杀意念[36],这给具有自杀倾向的抑郁症患者带来了福音,但上市后其安全性问题仍应继续关注和质疑,目前没有氯胺酮长期给药的疗效和远期安全性的评估[37],重复给药用于抑郁症的治疗和预防复发时仍应重视药物滥用的风险和认知功能损害等慢性不良反应[38]。

参考文献

- [1] 张钰群,袁勇贵. 2020 年抑郁症研究进展回顾[J]. 中华医学信息导报, 2021, 36(4): 11-12.

- [2] Al-Harbi, K.S. (2012) Treatment-Resistant Depression: Therapeutic Trends, Challenges, and Future Directions. *Patient Prefer Adherence*, **6**, 369-388. <https://doi.org/10.2147/PPA.S29716>
- [3] Trevino, K., McClintock, S.M., McDonald Fischer, N., et al. (2014) Defining Treatment-Resistant Depression: A Comprehensive Review of the Literature. *Annals of Clinical Psychiatry*, **26**, 222-232.
- [4] Vollenweider, F.X., Leenders, K.L., Oye, I., et al. (1997) Differential Psychopathology and Patterns of Cerebral Glucose Utilisation Produced by (S)- and (R)-Ketamine in Healthy Volunteers Using Positron Emission Tomography (PET). *European Neuropsychopharmacology*, **7**, 25-38. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(96\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(96)00042-9)
- [5] 余乐, 王清秀. 麻醉药抗抑郁作用的研究进展[J]. 同济大学学报(医学版), 2021, 42(4): 574-580.
- [6] Mahase, E. (2021) Depression: EU Approves Expanded Use of Esketamine for Rapid Reduction of Symptoms. *BMJ*, **372**, n398. <https://doi.org/10.1136/bmj.n398>
- [7] Swainson, J., Thomas, R.K., Archer, S., et al. (2019) Esketamine for Treatment Resistant Depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **19**, 899-911. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1640604>
- [8] Castrén, E. and Kojima, M. (2017) Brain-Derived Neurotrophic Factor in Mood Disorders and Antidepressant Treatments. *Neurobiology of Disease*, **97**, 119-126. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.07.010>
- [9] Garcia, L.S., Comim, C.M., Valvassori, S.S., et al. (2008) Acute Administration of Ketamine Induces Antidepressant-Like Effects in the Forced Swimming Test and Increases BDNF Levels in the Rat Hippocampus. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **32**, 140-144. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2007.07.027>
- [10] Derkach, V.A., Oh, M.C., Guire, E.S., et al. (2007) Regulatory Mechanisms of AMPA Receptors in Synaptic Plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, **8**, 101-113. <https://doi.org/10.1038/nrn2055>
- [11] Holz, A., Mülsch, F., Schwarz, M.K., et al. (2019) Enhanced mGlu5 Signaling in Excitatory Neurons Promotes Rapid Antidepressant Effects via AMPA Receptor Activation. *Neuron*, **104**, 338-352.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.07.011>
- [12] Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P.J., et al. (2016) NMDAR Inhibition-Independent Antidepressant Actions of Ketamine Metabolites. *Nature*, **533**, 481-486. <https://doi.org/10.1038/nature17998>
- [13] Pozzi, L., Pollak Dorocic, I., Wang, X., et al. (2014) Mice Lacking NMDA Receptors in Parvalbumin Neurons Display Normal Depression-Related Behavior and Response to Antidepressant Action of NMDAR Antagonists. *PLoS ONE*, **9**, e83879. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083879>
- [14] Zanos, P. and Gould, T.D. (2018) Mechanisms of Ketamine Action as an Antidepressant. *Molecular Psychiatry*, **23**, 801-811. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.255>
- [15] Aleksandrova, L.R., Phillips, A.G. and Wang, Y.T. (2017) Antidepressant Effects of Ketamine and the Roles of AMPA Glutamate Receptors and Other Mechanisms beyond NMDA Receptor Antagonism. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, **42**, 222-229. <https://doi.org/10.1503/jpn.160175>
- [16] Cavalleri, L., Merlo Pich, E., Millan, M.J., et al. (2018) Ketamine Enhances Structural Plasticity in Mouse Mesencephalic and Human iPSC-Derived Dopaminergic Neurons via AMPAR-Driven BDNF and mTOR Signaling. *Molecular Psychiatry*, **23**, 812-823. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.241>
- [17] Murrough, J.W., Iosifescu, D.V., Chang, L.C., et al. (2013) Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Psychiatry*, **170**, 1134-1142. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13030392>
- [18] Lee, E.E., Della Selva, M.P., Liu, A., et al. (2015) Ketamine as a Novel Treatment for Major Depressive Disorder and Bipolar Depression: A Systematic Review and Quantitative Meta-Analysis. *General Hospital Psychiatry*, **37**, 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.01.003>
- [19] Yang, C., Shirayama, Y., Zhang, J.C., et al. (2015) R-Ketamine: A Rapid-Onset and Sustained Antidepressant without Psychotomimetic Side Effects. *Translational Psychiatry*, **5**, e632. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.136>
- [20] Yang, C., Kobayashi, S., Nakao, K., et al. (2018) AMPA Receptor Activation-Independent Antidepressant Actions of Ketamine Metabolite (S)-Norketamine. *Biological Psychiatry*, **84**, 591-600. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.05.007>
- [21] Murrough, J.W., Abdallah, C.G. and Mathew, S.J. (2017) Targeting Glutamate Signalling in Depression: Progress and Prospects. *Nature Reviews Drug Discovery*, **16**, 472-486. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.16>
- [22] Singh, J.B., Fedgchin, M., Daly, E., et al. (2016) Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study. *Biological Psychiatry*, **80**, 424-431. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.10.018>
- [23] Daly, E.J., Singh, J.B., Fedgchin, M., et al. (2018) Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, **75**, 139-148. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3739>

- [24] Canuso, C.M., Singh, J.B., Fedgchin, M., *et al.* (2018) Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *The American Journal of Psychiatry*, **175**, 620-630. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17060720>
- [25] Grunebaum, M.F., Galfalvy, H.C., Choo, T.H., *et al.* (2018) Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial. *The American Journal of Psychiatry*, **175**, 327-335. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17060647>
- [26] Kim, J., Farchione, T., Potter, A., *et al.* (2019) Esketamine for Treatment-Resistant Depression—First FDA-Approved Antidepressant in a New Class. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 1-4. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1903305>
- [27] 李普乐, 康霞, 吕爽, 等. 艾司氯胺酮用于抑郁症治疗的研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(7): 750-752.
- [28] Bahr, R., Lopez, A. and Rey, J.A. (2019) Intranasal Esketamine (Spravato(TM)) for Use in Treatment-Resistant Depression in Conjunction with an Oral Antidepressant. *PT*, **44**, 340-375.
- [29] Short, B., Fong, J., Galvez, V., *et al.* (2018) Side-Effects Associated with Ketamine Use in Depression: A Systematic Review. *The Lancet Psychiatry*, **5**, 65-78. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30272-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30272-9)
- [30] Bossaller, N.A. and Shelton, R.C. (2020) Real-World Approach to Managing Dysgeusia Following the Use of Esketamine Nasal Spray: A Case Report. *Annals of General Psychiatry*, **19**, 13. <https://doi.org/10.1186/s12991-020-00262-x>
- [31] Dold, M., Bartova, L. and Kasper, S. (2020) Treatment Response of Add-On Esketamine Nasal Spray in Resistant Major Depression in Relation to Add-On Second-Generation Antipsychotic Treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **23**, 440-445. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa034>
- [32] Correia-Melo, F.S., Argolo, F.C., Araújo-de-Freitas, L., *et al.* (2017) Rapid Infusion of Esketamine for Unipolar and Bipolar Depression: A Retrospective Chart Review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **13**, 1627-1632. <https://doi.org/10.2147/NDT.S135623>
- [33] Sanacora, G., Frye, M.A., McDonald, W., *et al.* (2017) A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA Psychiatry*, **74**, 399-405. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0080>
- [34] 冯若冰, 肖乐, 胡永东. 氯胺酮抗抑郁治疗临床研究进展[J]. 北京医学, 2019, 41(7): 595-597.
- [35] 李嘉, 韩芳. 新型抗难治性抑郁症药艾司氯胺酮研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2021, 42(5): 103-106.
- [36] Leal, G.C., Bandeira, I.D., Correia-Melo, F.S., *et al.* (2021) Intravenous Arketamine for Treatment-Resistant Depression: Open-Label Pilot Study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **271**, 577-582. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01110-5>
- [37] 范妮. 氯胺酮抗抑郁的临床研究[J]. 四川精神卫生, 2021, 34(3): 193-196.
- [38] Cullen, K.R., Amatya, P., Roback, M.G., *et al.* (2018) Intravenous Ketamine for Adolescents with Treatment-Resistant Depression: An Open-Label Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, **28**, 437-444. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0030>