

氯胺酮对焦虑型和非焦虑型双相障碍的抗抑郁疗效比较

王成渝 周燕玲 刘伟健 郑伟 詹妍妮 蓝晓凤 宁玉萍

510370 广州医科大学附属脑科医院(广州市惠爱医院)早期干预科(王成渝、周燕玲、蓝晓凤); 510370 广州, 广东省精神疾病转化医学工程技术研究中心(王成渝、周燕玲、刘伟健、郑伟、詹妍妮、蓝晓凤、宁玉萍); 510370 广州医科大学附属脑科医院(广州市惠爱医院)精神心理研究所(刘伟健、詹妍妮、宁玉萍); 100191 北京大学第六医院(刘伟健); 510370 广州医科大学附属脑科医院(广州市惠爱医院)物理治疗科(郑伟); 515065 汕头大学精神卫生中心精神科(詹妍妮); 510515 广州, 南方医科大学第一临床医学院(宁玉萍)
通信作者: 宁玉萍, Email: ningjenny@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.08.003

【摘要】目的 探讨焦虑型和非焦虑型双相抑郁患者重复氯胺酮抗抑郁治疗反应的差异。**方法** 本研究是基于2016年7月至2018年8月在广州医科大学附属脑科医院进行的一项单臂开放标签临床试验的事后研究, 纳入32例焦虑型($n=23$)和非焦虑型($n=9$)双相抑郁患者。焦虑型双相抑郁被定义为符合DSM-5双相障碍目前为重性抑郁发作的诊断且汉密尔顿抑郁评定量表焦虑-躯体化因子分 ≥ 7 分。在维持心境稳定剂、抗抑郁药和(或)苯二氮䓬类镇静催眠药稳定使用的情况下, 两组均接受6次重复亚麻醉剂量(0.5 mg/kg)氯胺酮静脉注射治疗, 在治疗前、首次治疗后4 h、每次治疗后24 h和末次治疗后2周采用蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)评估患者的抑郁症状。**结果** 焦虑型和非焦虑型双相抑郁患者经重复亚麻醉剂量氯胺酮治疗的有效率(末次治疗后24 h, 5/8比14/19; 末次治疗后2周, 4/7比11/17)和缓解率(末次治疗后24 h: 4/8比9/19; 末次治疗后2周: 4/7比6/17)差异无统计学意义($P > 0.05$)。线性混合模型显示, 控制基线MADRS评分后随访时间对MADRS评分具有显著效应($F=20.558$, $P < 0.001$), 经治疗MADRS评分逐渐降低, 焦虑亚型对MADRS评分无显著效应($F=0.309$, $P=0.582$), 焦虑亚型和随访时间无显著交互作用($F=0.215$, $P=0.988$)。**结论** 焦虑型和非焦虑型双相抑郁患者在接受亚麻醉剂量氯胺酮治疗后抑郁症状均有显著改善, 氯胺酮对焦虑型和非焦虑型双相抑郁患者的抑郁症状的改善同样有效。

【关键词】 氯胺酮; 双相障碍; 焦虑亚型; 抗抑郁疗效

基金项目: 广州市科技计划项目(202102020557); 国家重点研发计划专项(2016YFC0906302)

Comparison of antidepressant efficiency of ketamine on anxious and non-anxious bipolar disorder

Wang Chengyu, Zhou Yanling, Liu Weijian, Zheng Wei, Zhan Yanni, Lan Xiaofeng, Ning Yuping
Department of Early Intervention, the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University (Guangzhou Huiai Hospital), Guangzhou 510370, China (Wang CY, Zhou YL, Lan XF); Guangdong Engineering Technology Research Center for Translational Medicine of Mental Disorders, Guangzhou 510370, China (Wang CY, Zhou YL, Liu WJ, Zheng W, Zhan YN, Lan XF, Ning YP); Institute of Psychiatry & Psychology, the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University (Guangzhou Huiai Hospital), Guangzhou 510370, China (Liu WJ, Zhan YN, Ning YP); Peking University Sixth Hospital, Peking University, Beijing 100191, China (Liu WJ); Department of Physical Therapy, the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University (Guangzhou Huiai Hospital), Guangzhou 510370, China (Zheng W); Department of Psychiatry, Mental Health Center of Shantou University, Shantou 515065, China (Zhan YN); The First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China (Ning YP)

Corresponding author: Ning Yuping, Email: ningjenny@126.com

【Abstract】Objective To explore the difference in antidepressant response to repeated ketamine treatment between anxious and non-anxious bipolar depression. **Methods** This study is based on a single-

arm open-label clinical trial conducted at the Affiliated of Brain Hospital Guangzhou Medical University from July 2016 to August 2018. A total of 32 patients with bipolar depression of anxious subtype ($n=23$) and non-anxious subtype ($n=9$) were enrolled. Anxious bipolar depression was defined as DSM-5 bipolar depression plus a Hamilton Depression Rating Scale Anxiety-Somatization Factor score of greater than or equal to 7. They received 6 repeated sub-anesthetic doses of intravenous ketamine (0.5 mg/kg), while maintaining the stable dosages of mood stabilizers, antidepressants and/or benzodiazepine sedative hypnotics. The depressive symptoms were assessed with Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) at baseline, 4 hours after the first infusion, 24 hours after each infusion, and 2 weeks after the whole treatment. **Results** There was no significant difference in response and remission rates between anxious and non-anxious bipolar depression at 24 hours (response, 5/8 vs 14/19; remission, 4/8 vs 9/19) or 2 weeks after the last ketamine infusion (response, 4/7 vs 11/17; remission, 4/7 vs 6/17) ($P > 0.05$). The linear mixed model revealed a significant effect of that the follow-up time on the MADRS score after controlling for baseline depressive symptom ($F=20.558$, $P < 0.001$). After treatment, MADRS score decreased gradually, and anxious subtypes had no significant effect on MADRS score ($F=0.309$, $P=0.582$). There was no significant interaction effect of anxious subtype by follow-up time on MADRS score ($F=0.215$, $P=0.988$). **Conclusions** The depressive symptoms of both patients with anxious and non-anxious bipolar depression significantly improved after receiving ketamine, and ketamine worked just as well for anxious as non-anxious patients.

【Key words】 Ketamine; Bipolar disorder; Anxious subtype; Antidepressant efficiency

Fund programs: Project of Science and Technology Plan of Guangzhou (202102020557); National Key Research and Development Program of China (2016YFC0906302)

双相障碍(bipolar disorder, BD)合并焦虑障碍或伴焦虑症状的问题近年来得到越来越多的关注和重视,《精神疾病诊断和统计手册》第五版(DSM-5)中对BD的诊断增加了伴焦虑痛苦的标注^[1]。焦虑型BD是较为常见的临床亚型,某些研究提示该亚型占BD的45%^[2],其临床结局往往较非焦虑型BD更差,治疗难度也更大,特别是在抑郁发作期间^[3]。既往研究发现,高焦虑水平的BD患者对锂盐治疗反应欠佳^[4]。另一项研究发现,当前或既往伴焦虑障碍(症状)或有惊恐发作史的BD患者对锂盐(抗精神病药、抗抑郁药、抗焦虑药或其他心境稳定剂作为替代药物或联用药物)治疗的缓解率更低或需要更长的时间才能达到缓解。与不伴焦虑障碍(症状)或有惊恐发作史的BD患者相比,尽管使用相同的血锂浓度或锂盐口服剂量治疗,伴焦虑障碍(症状)或有惊恐发作史的BD患者的药物不良反应更多,且需要更多种类的药物治疗才能获得缓解^[5]。

尽管临床上迫切需要探索新的精神药理干预策略治疗焦虑型BD,但相关研究并不充分^[6]。作为一种N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体拮抗剂,近20年来已有大量的临床试验证实亚麻醉剂量氯胺酮对难治性或伴自杀意念的单相或双相抑郁具有快速强效的抗抑郁或抗自杀作用^[7-8],也能明显改善患者的焦虑症状^[9-11]。Ionescu等^[9]的研究发现,焦虑型较非焦虑型单相抑郁患者对氯胺酮的治疗反应更好,复发时间也更长,这与通常在传统抗抑郁药的研究中所发现的现象相反,这一结果也分别在本课题组的前期研究^[10]

和McIntyre等^[11]的研究中得到部分重复。然而目前仅有一项研究报告了基线焦虑水平与双相抑郁患者对氯胺酮的治疗反应之间的关系,该研究发现焦虑型较非焦虑型双相抑郁患者对氯胺酮的治疗反应稍差^[12]。在这项研究中,使用的治疗方案是单次静脉注射亚麻醉剂量氯胺酮,其抗抑郁作用持续时间相对较短,通常在输注后3~7 d消失^[13],这种设计可能低估氯胺酮的抗抑郁疗效,尤其是在进行1周以上随访的情况下。既往研究表明,重复氯胺酮治疗能够延长单次氯胺酮的抗抑郁疗效,常用的方案是隔天1次、每周3次、为期2周的重复治疗^[14]。本研究对32例接受6次重复亚麻醉剂量氯胺酮治疗的双相抑郁患者的临床试验数据进行了事后分析(post hoc study),旨在探讨焦虑型双相抑郁和重复氯胺酮抗抑郁治疗反应之间的关系。

对象与方法

一、研究对象

本研究是基于2016年7月至2018年8月在广州医科大学附属脑科医院进行的一项单臂开放标签临床试验的事后研究。纳入标准:(1)18~65岁,性别不限;(2)以DSM-5临床定式访谈(Structured Clinical Interview for DSM-5, SCID-5)为诊断工具^[15],由具有经验的精神科医师通过访谈明确患者符合BD的诊断,且目前为不伴精神病性特征的重性抑郁发作;(3)当前发作对至少两种足量足疗程的抗抑郁药治疗无效或伴自杀意念[贝克自杀意念量表-第I部分(Beck Scale for Suicidal Ideation [SSI]-part I)评分 ≥ 6 分]^[16];(4)目前存在中度至重度抑郁症

状[17项汉密尔顿抑郁评定量表(HAMD-17)的总分 ≥ 17 分]^[17]。排除标准:(1)患有除BD之外的任何其他符合DSM-5诊断标准的精神障碍,但允许合并焦虑障碍或强迫障碍;(2)既往氯胺酮抗抑郁治疗无效;(3)目前患有严重的或不稳定的内科或神经系统疾病;(4)脑损伤或意识丧失超过5 min的病史;(5)目前怀孕或哺乳或计划在研究期间怀孕;(6)临床上有明显的自杀、自伤观念或杀人、伤人意念;(7)尿液毒品学筛查呈阳性;(8)筛查前存在物质滥用或物质依赖。本研究方案获得广州医科大学附属脑科医院伦理委员会批准[编号:(2016)第(030)号]。所有受试者均理解研究程序,并签署书面知情同意书。本试验已在中国临床试验注册中心注册(注册号:CHICCTR-OOC-17012239)。

二、方法

1. 研究设计:研究设计和实施流程在此前发表的文章里已有详述^[18],简而言之,本研究包括4个实施阶段,即筛选和治疗前评估阶段(第0天),隔天1次、每周3次、为期2周的治疗阶段(第1、3、5、8、10和12天),首次治疗后4 h和每次输注后24 h的评估阶段(首次治疗后4 h,第2、4、6、9、11和13天)以及末次治疗后2周的停用氯胺酮的随访阶段(第26天)。参照既往研究最常用的给药方式和用药剂量^[7-8],治疗采用静脉注射亚麻醉剂量氯胺酮(0.5 mg/kg)的方案。盐酸氯胺酮以0.9%氯化钠(40 ml)溶液稀释,静脉泵缓慢输注约40 min。患者在筛查时正在服用的任何治疗药物,包括心境稳定剂、抗抑郁药和(或)苯二氮䓬类镇静催眠药的剂量在整个研究过程中保持不变。患者在治疗过程中均未接受强镇静药物(如苯巴比妥)治疗。在研究期间和(或)研究开始前4周内,患者未接受电休克治疗、经颅磁刺激或其他物理治疗。

2. 焦虑型双相抑郁定义:患者被分为焦虑型和非焦虑型双相抑郁。焦虑型抑郁是指根据HAMD焦虑-躯体化因子评分,在筛选时具有高度焦虑症状的双相抑郁。HAMD焦虑-躯体化因子包括17项版本中的6个条目,分别为精神性焦虑、躯体性焦虑、胃肠道躯体症状、一般性躯体症状、疑病、自知力。根据既往研究的标准^[12,19],使用基线HAMD焦虑-躯体化因子评分 ≥ 7 分定义焦虑型抑郁。

3. 结果指标:抑郁症状以蒙哥马利抑郁评定量表(Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS)评估^[20]。结果指标包括第13天和第26天的有效和缓解(有效和缓解的定义分别为MADRS评分较基线改善 $\geq 50\%$ 和MADRS评分 ≤ 10 分)以及

从基线到第26天各评估时点MADRS评分的变化。基线和第26天评估时点采用7 d的评估回忆期,首次治疗后4 h和每次输注后24 h的评估时点分别采用4 h和24 h的评估回忆期。临床评估由经过培训的精神科医师完成,HAMD-17和MADRS的评分者间信度均为优秀(组内相关系数 > 0.90)。

4. 统计学方法:采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析,计量资料符合正态分布者用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布者用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示;计数资料以频数或百分率(%)表示。两组间的比较中,连续变量符合正态分布者采用 t 检验,不符合正态分布者采用Mann-Whitney U 检验;分类变量使用Fisher确切概率法。对于至少完成6次氯胺酮治疗并接受了治疗后评估的患者,使用四格表Fisher确切概率法分析焦虑型和非焦虑型两组患者氯胺酮抗抑郁治疗有效率和缓解率的差异;对于至少完成1次氯胺酮治疗并接受治疗后评估的患者,使用线性混合模型检测焦虑型和非焦虑型双相抑郁患者抑郁症状变化的时间效应和焦虑亚型的组间效应。模型采用限制性极大似然估计和复合对称协方差结构,以MADRS评分作为因变量,焦虑亚型和随访时间作为固定效应因子,两者的交互作用也作为因子纳入分析,并将基线MADRS评分作为协变量。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 亚型分类、社会人口学和临床特征:34例符合入选标准的患者进入治疗前评估阶段,2例在治疗开始前撤回知情同意,32例患者接受了氯胺酮治疗,其中4例患者在治疗过程中撤回知情同意,1例患者出现自杀行为,共有27例(84.4%)患者完成6次治疗。在这27例患者中,24例(88.9%)在末次治疗后2周完成随访评估,2例患者失访,1例患者躁狂发作。在32例患者中,9例(20.6%)为非焦虑型双相抑郁患者,23例(79.4%)为焦虑型双相抑郁患者。焦虑型双相抑郁患者的HAMD-17评分和HAMD焦虑-躯体化因子评分高于非焦虑型双相抑郁患者,除去焦虑-躯体化因子后的HAMD-17评分在两组患者间差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者的基线社会人口学和其他临床特征比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者的年龄为30(23, 40)岁,11例(34.4%)为女性,平均MADRS评分为(30.63 \pm 7.5)分。22例(68.8%)患者在服用心境稳定剂,最常用的心境稳定剂为丙戊酸盐;28例(87.5%)患者在服用抗抑郁药,平均氟西汀等效剂量为20.00(12.75, 55.00)mg/d。见表1。

2. 非焦虑型和焦虑型双相抑郁患者有效率和缓解率比较: 第13天和第26天, 在维持基线时使用的心境稳定剂、抗抑郁药和(或)苯二氮草类镇静催眠药剂量不变的情况下, 非焦虑型和焦虑型双相抑郁患者的氯胺酮抗抑郁治疗有效率和缓解率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

3. 氯胺酮治疗26 d非焦虑型和焦虑型双相抑郁患者抑郁症状变化: 焦虑型和非焦虑型双相抑郁患者26 d的MADRS评分变化见表3。线性混合模型显示, 控制基线MADRS评分后随访时间对MADRS评分具有显著效应($F=20.558, P < 0.001$), 经治疗MADRS评分逐渐降低, 焦虑亚型对MADRS评分无显著效应($F=0.309, P=0.582$), 随访时间和焦虑亚型

对MADRS评分无显著交互作用($F=0.215, P=0.988$), 表明焦虑型和非焦虑型双相抑郁患者在维持基线时使用的心境稳定剂、抗抑郁药和(或)苯二氮草类镇静催眠药剂量不变的情况下, 接受亚麻醉剂量氯胺酮治疗后抑郁症状均有显著改善, 氯胺酮对焦虑型和非焦虑型双相抑郁患者的抑郁症状的改善差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

本项目的设计和实施均接近真实的临床环境, 研究发现重复亚麻醉剂量氯胺酮治疗能迅速改善焦虑型双相抑郁患者的抑郁症状, 氯胺酮对焦虑型和非焦虑型双相抑郁患者抑郁症状的改善同样有效。

表1 焦虑型和非焦虑型双相抑郁患者的社会人口学和临床特征

项目	焦虑型(n=23)	非焦虑型(n=9)	Z/t值	P值
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	33.0(22.0, 43.0)	29.0(24.0, 33.5)	0.315	0.773
女性[例(%)]	9(39.1)	2(2/9) ^c	-	0.441
民族(汉族)[例(%)] ^a	23(100.0)	8(8/8) ^c	-	-
受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$) ^b	11.9 ± 2.9	13.4 ± 2.3	-1.428	0.164
身体质量指数[$\text{kg/m}^2, M(P_{25}, P_{75})$]	21.2(20.2, 23.6)	25.6(20.6, 28.9)	-1.781	0.078
工作情况(全职或兼职工作)[例(%)]	8(36.4)	4(4/9) ^c	-	0.704
婚姻状态[例(%)]				
单身	9(39.1)	6(6/9) ^c		
恋爱	4(17.4)	0(0)		
已婚	9(39.1)	2(2/9) ^c	3.425	0.307
离婚或分居	1(4.3)	1(1/9) ^c		
独居[例(%)]	2(8.7)	2(2/9) ^c	-	0.557
目前吸烟	4(17.4)	4(4/9) ^c	-	0.176
目前饮酒	0	1(1/9) ^c	-	0.281
家族史[例(%)]				
情感障碍家族史	11(47.8)	2(2/9) ^c	-	0.249
精神障碍家族史	15(65.2)	3(3/9) ^c	-	0.132
门诊患者[例(%)]	21(91.3)	9(9/9) ^c	-	1.000
既往或目前精神科住院[例(%)]	9(39.1)	2(2/9) ^c	-	0.441
TRD[例(%)]	19(82.6)	7(7/9) ^c	-	1.000
合并焦虑障碍或强迫障碍诊断[例(%)]	4(17.4)	2(2/9) ^c	-	1.000
首次重性抑郁发作年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	20(16, 24)	18(16, 24)	0.462	0.651
HAMD-17评分(分, $\bar{x} \pm s$)	24.0 ± 4.5	20.2 ± 2.7	2.350	0.026
HAMD-17评分(除去HAMD焦虑-躯体化因子)(分, $\bar{x} \pm s$)	15.3 ± 3.8	14.7 ± 3.0	0.483	0.632
HAMD焦虑-躯体化因子评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	9.0(7.0, 10.0)	6.0(5.0, 6.0)	-4.470	0.000
SSI-part I评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	8.0(5.0, 10.0)	7.0(5.5, 9.0)	-0.723	0.483
MADRS评分(分, $\bar{x} \pm s$)	31.3 ± 8.0	28.9 ± 6.3	0.810	0.424
目前精神科用药情况				
抗抑郁药剂量[$\text{mg/d}, M(P_{25}, P_{75})$]	20.0(10.0, 40.0)	20.0(16.0, 70.0)	-0.620	0.564
服用心境稳定剂[例(%)]	17(73.9)	5(5/9) ^c	-	0.407
服用苯二氮草类药[例(%)]	8(34.8)	5(5/9) ^c	-	0.427
服用抗精神病药[例(%)]	10(43.5)	5(5/9) ^c	-	0.699

注: - 采用 Fisher 确切概率法; ^a非焦虑型组有 1 例缺失值, 非焦虑型组和焦虑型组患者均为汉族, 民族为常量, 未计算统计量和 P 值; ^b焦虑型组有 1 例缺失值; ^c总数低于 20, 采用分数表示

表2 焦虑型和非焦虑型双相抑郁患者在第13天和第26天的有效率和缓解率比较

组别	例数	有效				缓解			
		例数	OR值	95%CI	P值	例数	OR值	95%CI	P值
第13天									
非焦虑型 ^a	8	5	1.680	0.290 ~ 9.748	0.658	4	0.900	0.172 ~ 4.699	1.000
焦虑型	19	14				9			
第26天									
非焦虑型 ^a	7	4	1.375	0.228 ~ 8.296	0.539	4	0.409	0.068 ~ 2.468	0.393
焦虑型	17	11				6			

注：^a非焦虑型作为参考组

表3 氯胺酮治疗26d非焦虑型和焦虑型双相抑郁患者各个时点的MADRS评分(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	基线	首次治疗后							
		4h	第2天	第4天	第6天	第9天	第11天	第13天	第26天
焦虑型	31.30 ± 2.03	25.96 ± 2.03	24.65 ± 2.03	21.73 ± 2.07	20.54 ± 2.07	20.30 ± 2.07	16.68 ± 2.12	14.58 ± 2.12	15.01 ± 2.18
非焦虑型	28.89 ± 3.24	22.67 ± 3.24	20.67 ± 3.24	20.53 ± 3.34	16.28 ± 3.34	16.03 ± 3.34	13.03 ± 3.34	10.78 ± 3.34	13.26 ± 3.44
总体	30.10 ± 1.91	24.31 ± 1.91	22.66 ± 1.91	21.13 ± 1.96	18.41 ± 1.96	18.17 ± 1.96	14.86 ± 1.98	12.68 ± 1.98	14.14 ± 2.04

注：在基线、首次治疗后4h、第2、4、6、9、11、13和26天，焦虑型组患者人数分别为23、23、23、21、21、21、19、19和17例，非焦虑型组患者人数分别为9、9、8、8、8、8、8和7例；MADRS 蒙哥马利抑郁评定量表

既往研究表明，焦虑型BD可能代表更严重的亚型^[4-5, 21]。此前的一项探讨单次亚麻醉剂量氯胺酮给药对焦虑型双相抑郁疗效的研究发现，焦虑型双相抑郁患者较非焦虑型氯胺酮的疗效更差。但本研究的结果显示，焦虑型和非焦虑型双相抑郁患者氯胺酮的疗效差异无统计学意义，这和一部分基于传统的单胺能口服抗抑郁药比较焦虑型和非焦虑型单相抑郁疗效的相关研究结果一致^[22-24]。美国食品和药物管理局(FDA)已相继在2019年和2020年批准艾司氯胺酮鼻喷剂联合口服抗抑郁药用于难治性或伴自杀意念/行为的成人重性抑郁障碍的治疗。相比目前的治疗方法，氯胺酮在减轻双相抑郁患者的抑郁、自杀和焦虑症状方面具有明显优势^[12, 25-26]。焦虑型BD可能代表了一种具有显著临床意义的双相亚型，该亚型更常伴有乙醇滥用、环性心境和自杀未遂等^[4]，这些问题会加重疾病的难治性或导致新的并发症。因此，亟需开发和完善新疗法快速减轻患者的痛苦，预防并发症的发生。

既往研究和本课题组的最近研究发现，焦虑型单相抑郁患者对氯胺酮的反应明显更好，起效或缓解时间更短，复发时间也更长^[9-10]。基线焦虑水平高的慢性抑郁患者对舍曲林或丙米嗪的应答率和缓解率更高^[27]。焦虑型与非焦虑型双相抑郁患者对氯胺酮的抗抑郁疗效差异无统计学意义，鉴于现有疗法对焦虑型双相抑郁的治疗存在一定困难，这一结果非常值得关注。

采用重复亚麻醉剂量氯胺酮的治疗方案是本

研究的一个优点，重复氯胺酮治疗可以延长单次氯胺酮的抗抑郁作用，这使本研究能够相对充分地评估双相抑郁亚型与氯胺酮抗抑郁疗效之间的关系。然而，在解读本研究结果时须考虑一些局限性。(1)本研究是对单臂开放临床试验数据进行的事后分析，缺少对照以及未使用盲法可能导致潜在的主观偏倚。(2)本研究纳入的是难治性或伴有自杀意念的双相抑郁患者，且样本量偏小，这在一定程度上限制了本研究结果向整个双相抑郁群体的推广。(3)焦虑型和非焦虑型双相抑郁患者服用的抗抑郁药和心境稳定剂等精神科药物存在组间差异，虽然上述差异均无统计学意义($P > 0.05$)，且纳入研究的患者在氯胺酮治疗过程中维持基线时使用的心境稳定剂和抗抑郁药等药物剂量不变，但不能排除这些药物对抑郁症状的影响。(4)尽管氯胺酮作为一种研究用药应用于双相抑郁很有前景，但其滥用、转躁风险和长期使用的不良反应等安全性问题尚缺乏足够的观察^[28]。

综上所述，焦虑型双相抑郁在临床中通常具有一定的治疗难度，氯胺酮能够显著减轻难治性或伴自杀意念的焦虑型双相抑郁患者的抑郁症状，这一效果值得关注。本研究的发现为氯胺酮作为一种新型抗抑郁药，用于治疗难治性或伴自杀意念的焦虑型双相抑郁提供了一定的证据支持。未来需要在更大的样本中进行假设驱动的研究，并对双相亚型进行更精细的分类，以检验以上发现并进行相关的机制探讨。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究构思与设计为宁玉萍、周燕玲, 试验实施、数据收集为周燕玲、郑伟、刘伟健、王成瑜、詹妍妮、蓝晓凤, 数据分析、论文撰写为王成瑜, 论文修订为王成瑜、周燕玲, 论文审校为宁玉萍

参 考 文 献

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. 5th ed. Washington, DC: APA, 2013. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596.dsm.
- [2] Pavlova B, Perlis RH, Alda M, et al. Lifetime prevalence of anxiety disorders in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Psychiatry*, 2015, 2(8): 710-717. DOI: 10.1016/s2215-0366(15)00112-1.
- [3] Vázquez GH, Baldessarini RJ, Tondo L. Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview [J]. *Depress Anxiety*, 2014, 31(3): 196-206. DOI: 10.1002/da.22248.
- [4] Young LT, Cooke RG, Robb JC, et al. Anxious and non-anxious bipolar disorder [J]. *J Affect Disord*, 1993, 29(1): 49-52. DOI: 10.1016/0165-0327(93)90118-4.
- [5] Feske U, Frank E, Mallinger AG, et al. Anxiety as a correlate of response to the acute treatment of bipolar I disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(6): 956-962. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.6.956.
- [6] Provencher MD, Guimond AJ, Hawke LD. Comorbid anxiety in bipolar spectrum disorders: a neglected research and treatment issue? [J]. *J Affect Disord*, 2012, 137(1/3): 161-164. DOI: 10.1016/j.jad.2011.12.001.
- [7] Marcantoni WS, Akoumba BS, Wassef M, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009 - January 2019 [J]. *J Affect Disord*, 2020, 277: 831-841. DOI: 10.1016/j.jad.2020.09.007.
- [8] Witt K, Potts J, Hubers A, et al. Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis of treatment trials [J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2020, 54(1): 29-45. DOI: 10.1177/0004867419883341.
- [9] Ionescu DF, Luckenbaugh DA, Niciu MJ, et al. Effect of baseline anxious depression on initial and sustained antidepressant response to ketamine [J]. *J Clin Psychiatry*, 2014, 75(9): e932-e938. DOI: 10.4088/JCP.14m09049.
- [10] Wang C, Zhou Y, Zheng W, et al. Association between depression subtypes and response to repeated-dose intravenous ketamine [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2019, 140(5): 446-457. DOI: 10.1111/acps.13096.
- [11] McIntyre RS, Rodrigues NB, Lipsitz O, et al. The effectiveness of intravenous ketamine in adults with treatment-resistant major depressive disorder and bipolar disorder presenting with prominent anxiety: results from the Canadian Rapid Treatment Center of Excellence [J]. *J Psychopharmacol (Oxford, England)*, 2021, 35(2): 128-136. DOI: 10.1177/0269881120954048.
- [12] Ionescu DF, Luckenbaugh DA, Niciu MJ, et al. A single infusion of ketamine improves depression scores in patients with anxious bipolar depression [J]. *Bipolar Disord*, 2015, 17(4): 438-443. DOI: 10.1111/bdi.12277.
- [13] Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial [J]. *Am J Psychiatry*, 2013, 170(10): 1134-1142. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13030392.
- [14] Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(4): 250-256. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.06.022.
- [15] Osório FL, Loureiro SR, Hallak JEC, et al. Clinical validity and intrarater and test-retest reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5 - Clinician Version (SCID-5-CV) [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2019, 73(12): 754-760. DOI: 10.1111/pcn.12931.
- [16] Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation [J]. *J Consult Clin Psychol*, 1979, 47(2): 343-352. DOI: 10.1037//0022-006x.47.2.343.
- [17] Hamilton M. A rating scale for depression [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23(1): 56-62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.
- [18] Zheng W, Zhou YL, Liu WJ, et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated-dose intravenous ketamine for patients with unipolar and bipolar depression [J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 106: 61-68. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.09.013.
- [19] Fava M, Rush AJ, Alpert JE, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report [J]. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(3): 342-351. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.06111868.
- [20] Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change [J]. *Brit J Psychiatry*, 1979, 134: 382-389. DOI: 10.1192/bjp.134.4.382.
- [21] El-Mallakh RS, Hollifield M. Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis [J]. *Psychiatr Q*, 2008, 79(2): 139-150. DOI: 10.1007/s11126-008-9071-5.
- [22] Arnow BA, Blasey C, Williams LM, et al. Depression subtypes in predicting antidepressant response: a report from the iSPOT-D trial [J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(8): 743-750. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14020181.
- [23] Tollefson GD, Holman SL, Sayler ME, et al. Fluoxetine, placebo, and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features [J]. *J Clin Psychiatry*, 1994, 55(2): 50-59.
- [24] Nelson JC. Anxiety does not predict response to duloxetine in major depression: results of a pooled analysis of individual patient data from 11 placebo-controlled trials [J]. *Depress Anxiety*, 2010, 27(1): 12-18. DOI: 10.1002/da.20632.
- [25] Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67(8): 793-802. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.90.
- [26] Zarate CA, Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial [J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(11): 939-946. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.12.010.
- [27] Russell JM, Koran LM, Rush J, et al. Effect of concurrent anxiety on response to sertraline and imipramine in patients with chronic depression [J]. *Depress Anxiety*, 2001, 13(1): 18-27. DOI: 10.1002/1520-6394(2001)13:1<18::aid-da3>3.0.co;2-m.
- [28] Pérez-Esparza R, Kobayashi-Romero LF, García-Mendoza AM, et al. Promises and concerns regarding the use of ketamine and esketamine in the treatment of depression [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2019, 140(2): 182-183. DOI: 10.1111/acps.13063.

(收稿日期: 2021-02-18)

(本文编辑: 赵金鑫)