

氯胺酮在青少年难治性抑郁症急性期治疗中的研究进展

林珊珊 周燕玲

510370 广州医科大学附属脑科医院精神科

通信作者:周燕玲, Email: zhouyliy@aliyun.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.02.008

【摘要】 越来越多的研究证实,氯胺酮具有快速强效的抗抑郁作用,但是多数研究是在成年抑郁障碍患者中开展,鲜有在青少年抑郁障碍人群中研究氯胺酮疗效及安全性的报道。文章主要关注氯胺酮对青少年难治性抑郁症(TRD)患者急性期治疗进展,分析氯胺酮治疗青少年TRD的可行性和应用前景,旨在为氯胺酮在青少年TRD患者中的临床应用提供参考。

【关键词】 氯胺酮; 青少年抑郁; 抗抑郁; 综述

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81801343); 广东省自然科学基金面上基金项目(2019A1515011366)

Ketamine in the acute treatment of adolescent treatment-resistant depression Lin Shanshan, Zhou Yanling
Department of Psychology, the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, China

Corresponding author: Zhou Yanling, Email: zhouyliy@aliyun.com

【Abstract】 An increasing number of studies have confirmed ketamine can exert a robust and rapid onset of antidepressant effect. Most of the current clinical evidences were from studies in adult patients, while the efficacy and safety of ketamine have not been sufficiently evaluated in adolescent treatment-resistant depression (TRD). The aim of this study was to review the research progress of ketamine in the acute treatment of adolescent TRD, aiming to provide a basis for ketamine's clinical application in adolescent patients.

【Key words】 Ketamine; Adolescent depression; Antidepressant; Review

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81801343); Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2019A1515011366)

抑郁障碍是一种常见的精神疾病,世界卫生组织将其列为全球第四大致残疾病,并预计到2030年将会成为全球主要的疾病负担原因^[1]。抑郁障碍患者尽管接受了抗抑郁药物治疗,依然存在低缓解率、残留动力不足等症状以及持续的功能损害,约30%重性抑郁障碍(major depression disorder, MDD)患者会发展为难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)^[2]。目前,传统的抗抑郁药物普遍起效缓慢,往往需要2~3周才能逐渐起效。超过一半的TRD患者报告有自杀倾向^[3]。因此,临床中迫切需要一种有效率更高、起效更快的治疗新方法。

一、青少年TRD现状

TRD较为公认的定义是指采用两种不同治疗机制的抗抑郁药物足量、足疗程治疗无效的抑郁障碍,其中“无效”是指症状严重程度下降幅度<50%,

“足疗程”是指抗抑郁药物治疗的最短时长应为4~6周^[4]。据统计,40%的MDD青少年患者对抗抑郁药物治疗或心理治疗无效,成为青少年TRD患者^[5]。目前,对于TRD的治疗策略主要有增加原有抗抑郁药物剂量、换用新的抗抑郁药物、无抽搐电休克治疗、联合治疗(包括两种抗抑郁药物联合、与情绪稳定剂联合、与非典型抗精神病药物联合、与甲状腺素联合)以及心理治疗等^[2]。虽然上述治疗措施在一定程度上可以改善青少年TRD的抑郁症状,但是仍然很难达到理想的效果。另外,青少年TRD治疗困难较成年患者更大,一方面,对成人抑郁障碍有效的抗抑郁药物却未能在青少年患者中有同样治疗效果;另一方面,联合治疗也会使青少年患者产生更多的不良反应。许多青少年TRD患者未能得到有效治疗,遭受严重的不良影响,如更大的药物滥

用或者依赖风险、学业完成困难、未来失业以及自杀企图的风险增加等^[6]。

二、氯胺酮治疗青少年TRD疗效

氯胺酮是一种N-甲基D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体非竞争性拮抗剂,作为麻醉剂和镇痛剂在临床中已被使用50多年。近年来,越来越多的研究反复证明氯胺酮具有快速、强效的抗抑郁作用。早在2000年, Berman等^[7]首次给予7例TRD患者静脉输注亚麻醉剂量氯胺酮(0.5 mg/kg)或者等剂量的生理盐水,发现患者输注氯胺酮2 h后抑郁症状显著改善。抗抑郁作用在输注氯胺酮24 h达到顶峰,可持续1周^[7]。之后多项更大样本的随机双盲对照试验反复证实了氯胺酮对TRD具有强效的抗抑郁作用^[8-11]。近年来,国内报道了一项氯胺酮抗抑郁治疗的单臂开放性标签临床研究,纳入97例难治性或伴自杀意念的成年抑郁障碍患者,在2周内接受6次氯胺酮(0.5 mg/kg)静脉输注治疗^[12],结果显示,末次氯胺酮输注结束的有效率为68.0%,缓解率为50.5%,且安全性及耐受性良好。基于临床研究证据支持,美国食品和药品监督管理局(FDA)于2019年3月和2020年8月先后批准艾司氯胺酮鼻喷剂与口服抗抑郁药联合治疗难治性抑郁障碍成年患者以及抑郁障碍伴自杀意念/行为成年患者^[13-14]。目前,在青少年抑郁障碍人群中研究氯胺酮疗效及安全性的报道较少。因此,本文主要关注氯胺酮对青少年TRD患者急性期治疗进展,分析氯胺酮治疗青少年TRD的可行性和应用前景,旨在为氯胺酮在青少年TRD患者的临床应用提供参考。

氯胺酮在青少年TRD患者的应用仍处于探索阶段。目前能检索到6项临床研究,其中3项是单样本病例报告^[15-17], 2项是开放标签单臂试验^[18-19], 1项是随机对照试验^[20]。见表1。Dwyer等^[15]报道的患者有MDD、注意力缺陷多动障碍、性别焦虑和克罗恩病病史,既往有多次住院史和3次自杀史。该患者在住院期间接受了7次氯胺酮治疗后,抑郁症状和绝望感得到明显改善,自杀意念消失。患者出院后接受了每3~6周1次的氯胺酮维持治疗,共4次,精神状况保持稳定,社会功能恢复正常。Zarrinigar等^[16]报道的患者有MDD、广泛性焦虑障碍和创伤后应激障碍病史,且在过去6个月内服用过量舍曲林,患者接受了6次氯胺酮治疗后,抑郁症状缓解,自杀风险明显降低,并且稳定维持了6个月。Weber等^[17]报道的TRD患者伴自杀意念,同时伴有脑震荡后综合征、慢性偏头痛、复杂性局部疼

痛综合征,在连续5 d接受氯胺酮治疗后,患者的抑郁症状明显改善,自杀意念和疼痛症状消失。5个月后患者的抑郁症状和自杀意念复发,再次住院接受氯胺酮治疗,治疗方案与上次一样,也获得与上次类似的治疗效果。

目前能检索到2项单臂开放性试验报道,但是样本量均偏小。Cullen团队在研究初期治疗的5例TRD患者是基于理想体重给药,但在研究期间发现这5例患者对氯胺酮均未产生治疗响应时,其改变给药方案为基于实际体重给药^[18];基于实际体重给药的患者在6次氯胺酮治疗后,抑郁情绪显著改善,并且有3例应答者在治疗后6周显示持续缓解,其中2例患者在6个月内持续缓解。Papolos等^[19]纳入儿童青少年难治性双相障碍I型患者,每隔3~7 d给予氯胺酮鼻喷1次,直到主要症状(多动、情绪不稳、高度警觉、攻击行为和强迫)消失,患者在20周内平均接受氯胺酮鼻喷给药6次;给药后,患者的情绪症状、攻击行为和强迫症状都显著改善。在氯胺酮维持治疗过程中即使逐渐减少或停止口服药物,患者的精神症状也保持稳定,未出现躁狂发作或明显病情波动。

Dwyer等^[20]首次在TRD青少年人群中进行了氯胺酮与活性安慰剂咪达唑仑的随机、双盲、单剂量交叉性临床试验,结果显示,患者在接受治疗后24 h,氯胺酮较咪达唑仑更显著改善抑郁症状;在输注后的前3 d内,氯胺酮组的疗效显著优于咪达唑仑组。

现有的证据表明,氯胺酮可能是一种潜在的治疗青少年TRD的有效方法。与常规抗抑郁药物相比,氯胺酮能更快速改善抑郁症状和降低自杀风险。但是,现有的临床研究受限于样本量小和开放式标签设计,对于用药最佳剂量、疗效预测和长期安全性等都尚无明确的指导方案。未来需要更多大规模、双盲、随机对照设计研究确定氯胺酮是否是治疗青少年TRD的有效方法。

三、氯胺酮治疗青少年TRD安全性

当氯胺酮作为青少年TRD治疗的潜在选择时,安全性是首要考虑的问题。虽然近50年来氯胺酮作为麻醉剂在临床使用中已经被反复证实了其安全性,但其拟精神病性症状、分离症状、滥用/依赖风险仍然需要关注。一项系统综述对60项研究共899例接受了单次或者多次氯胺酮治疗的单相或双相抑郁成年患者进行分析发现,最常见的不良反应是头痛、头晕、分离症状、血压升高和视力模糊^[21]。72%的研究报道氯胺酮的拟精神病性不良反应,其中最

表1 6项有关氯胺酮治疗青少年难治性抑郁研究的研究方法和结果

主要作者 (发表日期)	样本量(年龄)	治疗方案	主要结果	不良反应
Dwyer ^[15] (2017年)	1例(16岁)	8周内共7次氯胺酮静脉输注(0.5 mg/kg)	抑郁症状、自杀意念和绝望感快速改善:首次氯胺酮输注后, MADRS评分下降61%, CDRS评分下降32%, SSI-5评分下降88%, BHS评分下降57%; 7次氯胺酮治疗结束后, 自杀意念消失(SSI评分=0分, BHS评分=1分)	患者在静脉输注氯胺酮过程中出现轻度恶心和轻度分离症状(CADSS评分最高为7分, 80 min后CADSS评分恢复为0分)
Zarrinegar ^[16] (2019年)	1例(15岁)	3周内共6次氯胺酮静脉输注(0.5 mg/kg)	6次氯胺酮输注后, 患者的抑郁症状达到缓解标准, 自杀风险明显降低, 并且治疗效果稳定, 维持了6个月	患者在静脉输注氯胺酮过程中出现现实解体 and 恶心症状, 在输注前给予低剂量氯丙嗪可以预防这些症状
Weber ^[17] (2018年)	1例(14岁)	连续5 d不间断接受氯胺酮静脉输注, 剂量从初始7 mcg/(kg·min)减少至4 mcg/(kg·min)、2 mcg/(kg·min), 最后停止使用氯胺酮	在氯胺酮输注的第1天, 医生观察到患者的抑郁症状显著改善, 第2天自杀意念消失, 第5天疼痛症状消失, 情绪症状持续稳定	患者血流动力学保持稳定, 未出现烦躁不安或者幻觉
Cullen ^[18] (2018年)	13例[(16.9 ± 0.9)岁]	两周内共6次氯胺酮静脉输注(0.5 mg/kg)	6次氯胺酮输注后, 所有患者的CDRS平均下降42.5% (其中按实际体重给药的患者的CDRS下降55%, 按理想体重给药的患者的CDRS下降22%), 5例(38%)患者符合临床治疗响应标准(CDRS减分率 ≥ 50%); 3例应答者在治疗后6周随访时显示持续缓解(CDRS总分 ≤ 28分), 其中2例患者在6个月内持续缓解	每次氯胺酮输注后, 患者的CADSS评分立即升高, 但在1 h后评估CADSS评分恢复至基线水平; 2例患者在输液过程中出现烦躁不安, 3例患者出现恶心症状(其中1例患者出现呕吐); 1例患者报告手部疼痛与最后一次输注后持续数天反复放置静脉导管有关。此外, 患者血压有短暂性升高, 但心率、呼吸频率和氧饱和度无显著变化
Papolos ^[19] (2013年)	12例(6 ~ 19岁)	每隔3 ~ 7 d给予1次氯胺酮鼻喷给药30 ~ 120 mg, 在20周内平均氯胺酮鼻喷给药6次	给药后, 患者的CBQ评分[治疗前为(196 ± 27)分, 治疗后为(111 ± 22)分]、OAS的言语攻击维度评分[治疗前为(12.00 ± 3.41)分, 治疗后为(5.67 ± 1.78)分]和YBOCS的攻击性强迫维度评分[治疗前为(23.17 ± 8.94)分, 治疗后为(11.83 ± 2.48)分]都显著降低; 大部分患者在给药后1 h内上述临床症状好转, 所有患者在给药后24 h内上述症状改善, 持续72 ~ 96 h	不良反应很少, 90%的患者对不良反应可耐受, 虽然患者在初次给药时出现了分离症状, 但重复给药时患者报告出现分离症状的次数明显减少, 给药4 ~ 5次后无患者报告出现分离症状
Dwyer ^[20] (2021年)	17例(13 ~ 17岁)	分组接受氯胺酮(0.5 mg/kg)或咪达唑仑(0.045 mg/kg)静脉输注, 2周后交替治疗方案	在输注后24 h, 氯胺酮较咪达唑仑显著改善抑郁症状[MADRS评分: 咪达唑仑组为(24.13 ± 12.08)分, 氯胺酮组为(15.44 ± 10.07)分, 平均差为(28.69 ± 15.08)分, 效应值=0.78], 在输注后的前3 d内, 氯胺酮组的疗效显著优于咪达唑仑组, 有效率分别为76%和35%	17例患者注射氯胺酮后的CADSS评分均 > 0(范围1 ~ 39分, 中位数为17分), 16例患者(其中1例患者因焦虑在氯胺酮输注结束后退出研究)中有14例注射咪达唑仑后CADSS评分 > 0分(范围为0 ~ 7分, 中位数为2分), 提示氯胺酮输注后患者出现更明显的分离症状

注: MADRS 蒙哥马利抑郁量表; CDRS 儿童抑郁评定量表; SSI 贝克自杀意念量表; BHS 贝克绝望量表; CBQ 双相情感障碍量表; OAS 攻击性行为量表; YBOCS 耶鲁-布朗强迫量表; CADSS 分离状态量表

常见的是分离症状,其次是感知混乱、感觉异常、现实感丧失、幻觉、人格解体等;38%的研究报道了精神副作用,其中最常见的是焦虑,其次是激越、易怒、欣快感、妄想等;38%的研究报道了短暂性心血管反应,其中最常见的是血压升高、心率增快,其次是心律不齐、胸痛、胸闷等^[21]。

虽然评估青少年抑郁障碍患者使用氯胺酮安全性的资料有限,但是现有的研究报道青少年患者对氯胺酮的耐受性良好,常见的不良反应主要包括一过性的血压升高、轻度恶心和分离症状,无患者因副作用或不良反应而退出研究^[15-20]。见表1。

研究认为,氯胺酮治疗过程中出现的分离症状会影响临床试验的盲法^[20]。例如,在Dwyer等^[20]进行的氯胺酮和咪达唑仑随机对照交叉试验中,患者输注氯胺酮后的分离状态量表(Clinician-Administered Dissociative States Scale, CADSS)评分明显高于输注咪达唑仑后的CADSS评分,提示氯胺酮治疗出现更明显的分离症状。为了更好地维持盲法,研究使用了独立的疗效和安全性评估员,并且在患者输注过程中回避,其中完成两次输注的10例患者(10/16)在每次输注的2 h后填写了1份药物猜测表,被要求选择此次输注的药物是“氯胺酮”“咪达唑仑”或“我不知道”,有5例患者在咪达唑仑输注后正确猜测了答案(50%),2例患者错误猜测为氯胺酮(20%),3例患者选择了“我不知道”(30%),而这10例患者在氯胺酮输注后都成功猜测了答案。由此可见,氯胺酮的分离症状可能会影响盲法,从而对研究结果产生一定的干扰。

目前,关于氯胺酮治疗青少年TRD临床研究的样本量较小,且缺乏远期安全性评估,但是氯胺酮已在儿科中被广泛用于麻醉和止痛。尽管氯胺酮的精神不良反应降低了麻醉医生的使用热情,但其可以较好地维持患者呼吸和心血管循环系统稳定,仍被认为是理想的麻醉剂。如在右至左分流先天性心脏病儿童中,由于氯胺酮具有增加全身血管阻力的有益心血管作用,仍然是麻醉诱导的理想药物^[22]。氯胺酮可单独或与咪达唑仑联合用于局部麻醉,包括成人和儿童脊髓麻醉,尤其适用于不合作患儿的手术。一项对儿科骶管阻滞的研究显示,氯胺酮复合局麻药与单独使用局麻药相比延长了镇痛效果(平均差异5.6 h),不良反应较少^[23]。小剂量氯胺酮用于治疗疼痛控制不佳的儿童和青少年的血管闭塞性疼痛,也作为阿片类药物的辅助剂用于治疗癌性疼痛控制不佳的儿童患者,均显示患者耐受

性良好,无精神不良反应报告^[24-25]。

氯胺酮在神经外科麻醉使用中曾经被认为会引起颅内压(intracranial pressure, ICP)升高,但是目前的临床研究证据并不支持该观点,认为镇静患者及控制通气的条件下使用氯胺酮并不增加ICP,甚至某些情况下可能会降低ICP^[26-27]。Hoggatt等^[27]对创伤中心儿科重症监护病房的30例患者共82次氯胺酮给药后的ICP变化进行了研究,所有患者在纳入研究之前均被镇静及机械通气,氯胺酮剂量1.0~1.5 mg/kg给药后,总体ICP降低30%[(25.8±8.4)mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)到(18.0±8.5)mmHg],结果显示在机械通气治疗的颅内高压患者中,氯胺酮可有效地降低ICP,而不降低血压和脑灌注压。

虽然氯胺酮在儿科患者麻醉使用中有较好的急性安全性,但是反复使用的风险尚未完全清楚。动物研究表明,发育中的大脑特别容易受到高剂量氯胺酮的神经毒性影响^[28]。氯胺酮依赖患者存在神经认知功能损害,慢性使用者的神经认知功能缺陷严重程度与氯胺酮呈剂量相关性^[29]。在成年TRD患者重复使用氯胺酮的临床研究中,患者在2周内接受4~6次低剂量氯胺酮(0.5 mg/kg)静脉输注,这些研究评估了氯胺酮输注前后的工作记忆、处理速度、言语学习与记忆、视觉学习与记忆功能水平^[30-31]。与治疗前相比,重复氯胺酮输注不会对患者的上述认知功能产生不良影响,反而在简单工作记忆、复杂工作记忆、处理速度、言语学习与记忆维度方面有改善。国内Zhou等^[32]对84例难治性或者伴有自杀意念的成年抑郁障碍患者进行了6次亚麻醉剂量氯胺酮静脉输注治疗,在治疗前、治疗结束后24 h及治疗结束后2周分别对患者的处理速度、工作记忆、言语学习与记忆、视觉学习与记忆进行了测试,结果发现在氯胺酮治疗后患者的处理速度、言语学习与记忆功能较治疗前有改善。目前,尚未检索到氯胺酮对青少年TRD认知功能影响的相关研究报道。因此,重复注射氯胺酮是否会对青少年TRD造成认知功能不良影响仍然不明确。

另外,氯胺酮作为青少年抗抑郁药物的一个主要限制是反复使用氯胺酮治疗存在成瘾的可能性。有临床工作者担心前文提及低剂量氯胺酮重复治疗模式下抗抑郁作用的增强可能与氯胺酮重复使用出现的行为敏化有关。当反复、间断给予成瘾性药物后,引起的活动反应随着时间的推移而增强,这种情况称为行为敏化^[33]。然而,Zarate等^[34]指出,精神

病学中滥用治疗相关药物(如抗胆碱能药物、兴奋剂和苯二氮草类药物)并不是新现象,不应排除将其作为假定的治疗方法进行研究。此外, Morgan 等^[35]也指出,氯胺酮滥用者通常同时使用多种成瘾物质,使用的氯胺酮剂量高于抗抑郁治疗所需的剂量,使用频率也高于抗抑郁治疗所需的频率。因此,在医疗环境下使用低剂量氯胺酮导致成瘾的风险相对较低。今后还需进行大样本量的合理设计的规范研究,以期在剂型、给药剂量、给药途径等方面有所改进,达到安全有效、应用方便,最大限度地控制其治疗过程中造成的成瘾以及其他精神损害。

四、小结与展望

综上所述,氯胺酮可能会成为青少年 TRD 潜在的治疗方法。虽然针对氯胺酮抗抑郁治疗效果的临床研究逐渐增多,但主要是在成年患者中开展,而在青少年人群中未得到更多关注^[36]。值得注意的是,美国 FDA 已经批准艾司氯胺酮在成年 TRD 患者中使用,但是美国儿童和青少年精神病学学会并没有正式批准艾司氯胺酮在青少年 TRD 患者中使用。在临床中诊疗过程中,氯胺酮在青少年抑郁症患者中使用属于超说明书用药,必须在没有其他合理的可替代治疗方案时充分考虑氯胺酮可能产生的不良反应、禁忌证、注意事项等,权衡患者获得的利益和可能带来的风险,在保障患者利益最大化的前提下,并且取得患者法定监护人知情同意下才能选择使用氯胺酮。未来可以重点关注的研究方向:(1)在青少年人群中,纳入单纯 TRD 诊断的患者进行氯胺酮有效性及安全性研究;(2)鉴于青少年处于神经发育阶段,氯胺酮的给药途径、使用剂量和给药频率是否与成年患者不同,何种治疗方案是青少年 TRD 的最佳方案,需进一步深入研究。

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 论文总设计、论文修订为周燕玲,文献调研与整理、资料收集及论文撰写为林珊珊

参 考 文 献

- [1] GBD 2019 Viewpoint Collaborators. Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1135-1159. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31404-5.
- [2] Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2012, 6: 369-388. DOI: 10.2147/PPA.S29716.
- [3] Kalin NH. Insights into suicide and depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(10): 877-880. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.20081207.
- [4] Rybak YE, Lai K, Ramasubbu R, et al. Treatment-resistant major depressive disorder: Canadian expert consensus on definition and assessment[J]. *Depress Anxiety*, 2021, 38(4): 456-467. DOI: 10.1002/da.23135.
- [5] Brent D, Emslie G, Clarke G, et al. Switching to another SSRI or to Venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2008, 299(8): 901-913. DOI: 10.1001/jama.299.8.901.
- [6] Fergusson DM, Woodward LJ. Mental health, educational, and social role outcomes of adolescents with depression[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, 59(3): 225-231. DOI: 10.1001/archpsyc.59.3.225.
- [7] Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients[J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 47(4): 351-354. DOI: 10.1016/S0006-3223(99)00230-9.
- [8] 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.
- [9] 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, 4(4): 250-256. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.06.022.
- [10] Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous Ketamine in patients with treatment-resistant depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(8): 816-826. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16010037.
- [11] McIntyre RS, Rodrigues NB, Lee Y, et al. The effectiveness of repeated intravenous ketamine on depressive symptoms, suicidal ideation and functional disability in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: results from the Canadian Rapid Treatment Center of Excellence[J]. *J Affect Disord*, 2020, 274: 903-910. DOI: 10.1016/j.jad.2020.05.088.
- [12] 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.
- [13] Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(2): 139-148. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3739.
- [14] Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, et al. 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[J]. *Focus (Am Psychiatr Publ)*, 2019, 17(1): 55-65. DOI: 10.1176/appi.focus.17105.
- [15] Dwyer JB, Beyer C, Wilkinson ST, et al. Ketamine as a treatment for adolescent depression: a case report[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2017, 56(4): 352-354. DOI: 10.1016/j.jaac.2017.01.006.
- [16] Zarrinagar P, Kothari J, Cheng K. Successful use of Ketamine for the treatment of psychotic depression in a teenager[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2019, 29(6): 472-473. DOI: 10.1089/cap.2019.0028.

- [17] Weber G, Yao J, Binns S, et al. Case report of subanesthetic intravenous ketamine infusion for the treatment of neuropathic pain and depression with suicidal features in a pediatric patient[J]. *Case Rep Anesthesiol*, 2018, 2018: 9375910. DOI: 10.1155/2018/9375910.
- [18] Cullen KR, Amatya P, Roback MG, et al. Intravenous Ketamine for adolescents with treatment-resistant depression: an open-label study[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2018, 28(7): 437-444. DOI: 10.1089/cap.2018.0030.
- [19] Papolos DF, Teicher MH, Faedda GL, et al. Clinical experience using intranasal ketamine in the treatment of pediatric bipolar disorder/fear of harm phenotype[J]. *J Affect Disord*, 2013, 147(1/3): 431-436. DOI: 10.1016/j.jad.2012.08.040.
- [20] Dwyer JB, Landeros-Weisenberger A, Johnson JA, et al. Efficacy of intravenous Ketamine in adolescent treatment-resistant depression: a randomized Midazolam-controlled trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2021, 178(4): 352-362. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.20010018.
- [21] Short B, Fong J, Galvez V, et al. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review[J]. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5(1): 65-78. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30272-9.
- [22] Oklü E, Bulutcu FS, Yalçın Y, et al. Which anesthetic agent alters the hemodynamic status during pediatric catheterization? Comparison of propofol versus ketamine[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2003, 17(6): 686-690. DOI: 10.1053/j.jvca.2003.09.009.
- [23] Schnabel A, Poepping DM, Kranke P, et al. Efficacy and adverse effects of ketamine as an additive for paediatric caudal anaesthesia: a quantitative systematic review of randomized controlled trials[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(4): 601-611. DOI: 10.1093/bja/aer258.
- [24] Dal D, Celebi N, Elvan EG, et al. The efficacy of intravenous or peritonsillar infiltration of ketamine for postoperative pain relief in children following adenotonsillectomy[J]. *Paediatr Anaesth*, 2007, 17(3): 263-269. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2006.02095.x.
- [25] Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, et al. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature[J]. *Pain Med*, 2013, 14(10): 1505-1517. DOI: 10.1111/pme.12182.
- [26] North TE, Goessling W, Walkley CR, et al. Prostaglandin E2 regulates vertebrate haematopoietic stem cell homeostasis[J]. *Nature*, 2007, 447(7147): 1007-1011. DOI: 10.1038/nature05883.
- [27] Hoggatt J, Singh P, Sampath J, et al. Prostaglandin E2 enhances hematopoietic stem cell homing, survival, and proliferation[J]. *Blood*, 2009, 113(22): 5444-5455. DOI: 10.1182/blood-2009-01-201335.
- [28] Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al. Ketamine-induced neuroapoptosis in the fetal and neonatal rhesus macaque brain[J]. *Anesthesiology*, 2012, 116(2): 372-384. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318242b2cd.
- [29] Tang WK, Lau CG, Ungvari GS, et al. Recovery of cognitive functioning following abstinence from ketamine[J]. *Addict Behav*, 2019, 99: 106081. DOI: 10.1016/j.addbeh.2019.106081.
- [30] Shiroma PR, Albott CS, Johns B, et al. Neurocognitive performance and serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment-resistant depression[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(11): 1805-1813. DOI: 10.1017/S1461145714001011.
- [31] McIntyre RS, Rosenblat JD, Rodrigues NB, et al. The effect of intravenous ketamine on cognitive functions in adults with treatment-resistant major depressive or bipolar disorders: results from the Canadian rapid treatment center of excellence (CRTCE) [J]. *Psychiatry Res*, 2021, 302: 113993. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.113993.
- [32] Zhou Y, Zheng W, Liu W, et al. Neurocognitive effects of six ketamine infusions and the association with antidepressant response in patients with unipolar and bipolar depression[J]. *J Psychopharmacol*, 2018, 32(10): 1118-1126. DOI: 10.1177/0269881118798614.
- [33] Wise RA, Koob GF. The development and maintenance of drug addiction[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(2): 254-262. DOI: 10.1038/npp.2013.261.
- [34] Zarate C Jr, Machado-Vieira R, Henter I, et al. Glutamatergic modulators: the future of treating mood disorders[J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2010, 18(5): 293-303. DOI: 10.3109/10673229.2010.511059.
- [35] Morgan CJA, Curran HV, Independent Scientific Committee on Drugs. Ketamine use: a review[J]. *Addiction*, 2012, 107(1): 27-38. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2011.03576.x.
- [36] Peyrovian B, McIntyre RS, Phan L, et al. Registered clinical trials investigating ketamine for psychiatric disorders[J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 127: 1-12. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.03.020.

(收稿日期: 2021-09-03)

(本文编辑: 赵金鑫)