

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.17.006

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220406.1736.012.html\(2022-04-07\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220406.1736.012.html(2022-04-07))

小剂量氯胺酮联合依托咪酯对难治性抑郁症患者改良电休克治疗疗效的影响*

宋珂珂, 阳婷婷, 何平, 高巍[△]

(西安交通大学第一附属医院麻醉科, 西安 710061)

[摘要] **目的** 观察探讨小剂量氯胺酮联合依托咪酯对难治性抑郁症患者改良电休克治疗(MECT)的疗效。**方法** 选取2018年1月至2019年6月该院行MECT的60例难治性抑郁症患者为研究对象,分为氯胺酮组和对照组,每组30例。麻醉诱导时氯胺酮组给予氯胺酮和依托咪酯分别为0.3 mg/kg和0.2 mg/kg,对照组给予依托咪酯0.2 mg/kg。记录两组抽搐能量输出、动作发作时间、呼吸及意识恢复时间、MECT治疗前后心率、平均动脉压及不良反应发生情况。所有患者每次行MECT前行患者健康问卷(PHQ-9)评价疗效。**结果** 两组抽搐能量输出、动作发作时间、呼吸及意识恢复时间、治疗前后心率和平均动脉压比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前两组PHQ-9评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。随着MECT次数的增加,两组PHQ-9评分均较前降低,且自第3次治疗后,两组PHQ-9评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且氯胺酮组低于对照组。1例患者出现一过性血压升高,治疗结束后即恢复正常。3例患者出现肌肉疼痛,于治疗后48 h内消失。**结论** 小剂量氯胺酮联合依托咪酯可增强MECT疗效。

[关键词] 氯胺酮;依托咪酯;抑郁症;电休克;疗效**[中图法分类号]** R749.053**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)17-2906-04

Effect of low-dose ketamine combined with etomidate on the curative effect of modified electroconvulsive therapy in patients with refractory depression*

SONG Keke, YANG Tingting, HE Ping, GAO Wei[△]

(Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of ketamine combined with etomidate on the curative effect of modified electroconvulsive therapy (MECT) in patients with refractory depression. **Methods** A total of 60 patients with refractory depression who received MECT were selected as the research objects, and divided into the ketamine group ($n=30$) and the control group ($n=30$). Ketamine and etomidate were given to the ketamine group 0.3 mg/kg and 0.2 mg/kg respectively, while the control group was given etomidate 0.2 mg/kg during anesthesia induction. The energy output, action attack time, respiratory and consciousness recovery time, heart rate before and after treatment, mean arterial pressure (MAP) and adverse reactions before and after MECT were recorded. The efficacy of all patients were evaluated by patient health questionnaire (PHQ-9) before MECT every time. **Results** There were no statistical difference in the convulsive energy output, action attack time, respiratory and consciousness recovery time, heart rate, MAP and adverse reactions before and after MECT between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in PHQ-9 scores between the two groups before treatment ($P>0.05$). With the increase of treatment times, PHQ-9 scores in both groups were lower than before. After the third treatment, PHQ-9 scores in the two groups were significantly different ($P<0.05$), and the ketamine group was lower than the control group. One patient had transient elevated blood pressure, which returned to normal after treatment. Muscle pain occurred in 3 patients and disappeared within 48 h after treatment. **Conclusion** Low dose ketamine combined with etomidate can enhance the efficacy of MECT.

[Key words] ketamine; etomidate; depression; electroconvulsive; efficacy

抑郁症是一种常见的情感性精神障碍,其主要特征为情绪低落、思维缓慢及言语动作减少。电休克治疗(electroconvulsive therapy,ECT)是通过刺激大脑引起广泛的癫痫样发作而用于临床治疗。近些年来,ECT 在治疗重度抑郁症、躁狂、伴随情感障碍的精神分裂症、自杀倾向、幻觉、植物状态及紧张症等疾病中发挥着越来越重要的作用。ECT 是目前公认的对难治性抑郁症治疗最为有效的方法^[1]。麻醉药物的使用使 ECT 更为安全和可行,也消除了过去非全身麻醉下行 ECT 的不足。ECT 引入麻醉药物之后称为无抽搐 ECT 或改良电休克治疗(modified electroconvulsive therapy,MECT)。研究显示,以氯胺酮作为 MECT 的麻醉药物可缩短难治性抑郁症患者从开始治疗到出现临床缓解或治愈的时间,增加临床缓解率,减少 MECT 的治疗时间,降低重度抑郁患者的自杀倾向^[2],同时还可减轻 MECT 引起的学习和记忆障碍^[3]。相较于其他麻醉药物,丙泊酚具有作用短效、易苏醒、血流动力学稳定的优点,且其抗抽搐作用较强。而依托咪酯不仅保留了丙泊酚快速起效,代谢及苏醒迅速和稳定的血流动力学作用,对 ECT 作用时的发作时长并无明显影响。目前国内应用氯胺酮麻醉治疗难治性抑郁症患者 MECT 疗效的研究较少,且均为联合丙泊酚麻醉^[4-5]。本研究拟通过开展随机双盲对照试验,观察探讨小剂量氯胺酮联合依托咪酯对难治性抑郁症患者 MECT 的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2019 年 6 月本院需进行 MECT 治疗的 60 例难治性抑郁症患者为研究对象。纳入标准:(1)美国麻醉医师协会(American society of anesthesiologists,ASA)分级为 I 级或 II 级;(2)符合中国精神疾病分类方案与诊断标准第 3 版抑郁症诊断标准(中-重度抑郁症),且根据国际疾病分类第 10 版标准处于抑郁期,在至少两种抗抑郁药物治疗 6 周及以上时间未见明显临床缓解。排除标准:(1)除重度抑郁症或双相情感障碍外的其他原发性精神疾病;(2)严重的系统性疾病或脑器质性疾病;(3)其他的 ECT 或麻醉的禁忌证。60 例患者中男 30 例,女 30 例,年龄 16~65 岁,体重 40~100 kg,所有患者 MECT 期间继续其他抗抑郁治疗,包括口服抗抑郁药及心理治疗等。将患者分为依托咪酯组(对照组)和氯胺酮+依托咪酯组(氯胺酮组),每组 30 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 研究方法

所有患者进行 MECT 前禁食 12 h,禁饮 4 h,麻醉前 30 min 肌内注射阿托品 0.3 mg。患者进入治疗室后,开放静脉通道输注生理盐水,连接生命体征监测仪,常规心电监护监测血压、心率、血氧饱和度。面罩吸氧,氯胺酮组给予氯胺酮和依托咪酯分别为 0.3 mg/kg 和 0.2 mg/kg,对照组静脉注射生理盐水及依托咪酯 0.2 mg/kg;待患者呼之不应后,静脉注射琥珀胆碱 1 mg/kg,肌颤停止后用电刺激治疗仪进行治疗。辅助呼吸,观察患者呼吸动度,减弱时立即托起下颌且紧扣面罩进行控制呼吸。观察患者四肢活动消失,肌肉抽搐停止后暂停通气。用治疗仪进行 MECT,电流强度为能引起癫痫发作的最小电流。能量输出:由患者年龄设定,实际年龄 $\times 80\%$ 。诱发后脑电图记录癫痫发作,持续控制呼吸,直到患者自主呼吸恢复,睁眼,意识恢复,应答切题,确定生命体征平稳后送观察室,改为鼻导管吸氧。维持呼吸道通畅,继续观察生命体征。研究期间所有患者 MECT 频率为每天 1 次,6~12 次为 1 个疗程。治疗期间维持口服药物治疗。

表 1 两组一般资料比较($n=30$)

项目	氯胺酮组	对照组	t/χ^2	P
男/女(n/n)	15/15	15/15	<0.001	1.000
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	26.8 \pm 9.4	26.3 \pm 9.1	0.224	0.824
身高($\bar{x}\pm s$,cm)	167.3 \pm 7.0	167.1 \pm 6.9	0.110	0.912
体重($\bar{x}\pm s$,kg)	63.6 \pm 14.4	61.3 \pm 12.8	0.657	0.514
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/cm ²)	22.4 \pm 0.6	22.2 \pm 0.6	0.153	0.879
ASA I / II 级(n/n)	17/13	14/16	0.412	0.442
教育水平[$n(\%)$]			0.218	0.708
小学	2(6.6)	1(3.3)		
初中	11(37.7)	12(40.0)		
高中	14(46.7)	12(40.0)		
大学及以上	3(10.0)	5(16.7)		
已婚/未婚(n/n)	23/7	21/9	0.637	0.563

1.2.2 观察指标

(1)记录患者所用抽搐能量输出、动作发作时间、呼吸及意识恢复时间、MECT 前后的心率和平均动脉压。意识恢复时间为 MECT 结束至呼唤患者睁眼的时间。(2)疗效评价采用患者健康问卷(patient health questionnaire,PHQ-9),其由 9 个症状条目和 1 个症状相关的困难程度条目组成,症状条目完全根据《精神疾病诊断与统计手册》(the diagnostic and statistical manual of mental disorders,DSM)关于抑郁障碍的 9 项症状制订,分别为愉快感丧失、心情低落、精力缺乏、饮食障碍、睡眠障碍、集中注意力困难、动

作迟缓、自我评价低、消极观念。评定时间范围为最近 2 周,每个症状为 0~3 分(0=完全没有,1=有几天时间,2=一半以上的时间,3=几乎每天出现);困难程度按毫无困难、有点困难、非常困难和极度困难进行评估,不纳入评分。量表总分 27 分,0~4 分为无抑郁症状,5~9 分为轻度抑郁状态,10~14 分为中度抑郁状态,15~19 分为中-重度抑郁障碍, ≥ 20 分为重度抑郁障碍。根据以往应用结果表明,该量表具有良好的效果和适用性。在评价抗抑郁药的疗效时,通常将在临床试验中所使用的抑郁症状评定量表的总分下降 50% 及以上定义为临床有效,而将抑郁症状完全缓解定义为临床治愈。所有患者治疗期间,每次行 MECT 前进行 PHQ-9 评分,患者自行完成,由精神科医师监督填写。(3) 不良反应发生情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组观察指标比较

两组抽搐能量输出、动作发作时间、呼吸及意识恢复时间、治疗前后心率和平均动脉压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组观察指标比较($n=30, \bar{x} \pm s$)

项目	氯胺酮组	对照组	t	P
抽搐能量输出(%)	10.93 \pm 2.42	11.83 \pm 3.82	1.057	0.295
动作发作时间(s)	68.07 \pm 40.90	58.67 \pm 22.38	-1.092	0.280
呼吸恢复时间(s)	152.22 \pm 32.61	155.87 \pm 25.78	0.470	0.640
意识恢复时间(s)	282.89 \pm 34.85	289.17 \pm 32.70	0.702	0.486
心率(次/分钟)				
治疗前	92.56 \pm 12.88	87.90 \pm 13.72	-1.317	0.193
治疗后	90.73 \pm 13.96	86.46 \pm 14.95	1.110	0.272
平均动脉压(mm Hg)				
治疗前	94.05 \pm 8.56	89.89 \pm 9.82	-1.699	0.095
治疗后	102.70 \pm 7.34	102.13 \pm 13.91	-0.193	0.848

2.2 两组 PHQ-9 评分比较

治疗前两组 PHQ-9 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。随着 MECT 治疗次数的增加,两组 PHQ-9 评分均较前降低,自第 3 次治疗后,两组 PHQ-9 评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且氯胺酮组低于对照组,见表 3。

2.3 不良反应发生情况

治疗期间仅 1 例患者出现一过性血压升高,治疗结束后即恢复正常。3 例患者出现肌肉疼痛,于治疗

后 48 h 内消失。

表 3 两组 PHQ-9 评分比较($n=30, \bar{x} \pm s, \text{分}$)

项目	氯胺酮组	对照组	t	P
治疗前	19.07 \pm 2.39	19.70 \pm 2.48	-1.007	0.318
第 1 次治疗后	18.07 \pm 3.16	19.07 \pm 2.67	-1.325	0.253
第 2 次治疗后	16.77 \pm 0.52	17.93 \pm 2.77	-1.602	0.089
第 3 次治疗后	13.67 \pm 3.59	16.37 \pm 2.24	-3.494	0.001
第 4 次治疗后	9.20 \pm 3.93	14.23 \pm 2.67	-5.813	<0.001
第 5 次治疗后	7.03 \pm 4.11	12.57 \pm 2.79	-6.069	<0.001
第 6 次治疗后	6.56 \pm 5.30	11.57 \pm 3.31	-4.327	<0.001
第 7 次治疗后	5.63 \pm 5.13	10.63 \pm 4.25	-4.023	<0.001
第 8 次治疗后	3.63 \pm 3.37	9.73 \pm 4.39	-5.619	<0.001

3 讨 论

本研究结果表明,依托咪酯可安全用于抑郁症 MECT 的麻醉,同时小剂量氯胺酮联合依托咪酯较单纯使用依托咪酯可明显改善患者抑郁症状,说明小剂量氯胺酮联合依托咪酯可作为麻醉用药对难治性抑郁患者进行 MECT 治疗。

通常情况下,氯胺酮通过静脉给药,剂量为 0.1~0.5 mg/kg,根据患者反应调整。总体上讲,各个剂量的应用情况均有相关文献报道,可在一定程度上改善抑郁症状。一项多中心临床研究探索了不同剂量下氯胺酮的作用效果,在难治性抑郁患者中分别给予 0.2、0.4 mg/kg 氯胺酮及安慰剂,经过一段时间治疗后进行抑郁评分,结果显示即使低于 0.5 mg/kg 的剂量,依然有相当一部分患者可更快地达到缓解而证明其有效性^[6]。本研究基于文献研究,选取 0.3 mg/kg 的剂量,一方面可验证其抗抑郁作用,另一方面可降低大剂量作用下带来的拟精神病等不良反应。然而,如需进一步研究氯胺酮的有效剂量范围及其神经保护机制,仍需大规模的随机对照试验探讨。

氯胺酮可拮抗 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体,导致丘脑皮层系统及边缘系统在功能上和电生理上的分离,进而使其形成分离麻醉特性。尽管氯胺酮的抗抑郁作用机制尚未明确,但研究显示其可与多种受体结合并发挥作用,包括 NMDA、 σ 、多巴胺及 5-羟色胺受体^[7]。其可能机制为:氯胺酮与 NMDA 受体结合发挥拮抗作用,而后者与脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的快速合成有关^[8-9]。BDNF 是难治性抑郁症的潜在标志物,在难治性抑郁患者血清水平明显降低^[10-11]。有研究对两组抑郁患者分别给予 3 个疗程的氯胺酮(0.5 mg/kg)及 12 次 MECT 治疗,结果发现,7 d 后氯胺酮治疗组 BDNF 水平升高,但两组抑郁症状的改善无明显差异^[10]。NMDA 受体激动

机制可能不足以解释其抗抑郁机制,因为其他 NMDA 受体激动药物,如美金刚并无抗抑郁作用。也有部分药物同样表现出抗抑郁作用但在进一步探索中^[12]。另有研究发现,中枢神经系统内传导突触转运的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体上调及下游神经可塑性信号通路的激活可能也与氯胺酮的抗抑郁作用相关^[13-16]。且由于氯胺酮本身存在着左旋与右旋两种构型,两种分子与不同受体结合力不同,因而其作用机制非单一受体所能解释。艾司氯胺酮是氯胺酮右旋异构体,也是一种 NMDA 受体拮抗剂,具有抗抑郁作用。有研究显示,静脉注射亚麻醉剂量的艾司氯胺酮 40 min 后,在抑郁症患者中表现出强大的抗抑郁作用^[6]。同时,研究发现艾司氯胺酮的鼻喷制剂也可改善抑郁症患者的症状并降低自杀风险。DALY 等^[17]观察到鼻喷艾司氯胺酮可快速改善抑郁症状,与静脉注射研究结果一致,且抑郁改善程度呈明显的剂量反应关系。鼻喷给药较静脉给药方便快捷且安全,所以,艾司氯胺酮鼻喷剂是未来抗抑郁药物研究的热点。艾司氯胺酮的抗抑郁机制与氯胺酮相似,但并不完全相同。艾司氯胺酮对 NMDA 受体的亲和力是氯胺酮的 2 倍,所以,艾司氯胺酮更多抑制谷氨酸对 NMDA 受体的作用^[18]。

本研究由于条件限制,未能对 MECT 过程中血流动力学变化进行实时有创监测。患者治疗后并未出现心血管系统并发症,说明两组用药剂量尚可。同时,本研究未对患者治疗前后神经认知功能进行测定,因而未能对 MECT 在神经认知方面的影响做出评价。但在临床观察中,精神科医师、协助护士及患者家属未发现患者在 MECT 前后有记忆及认知等方面的损害。此外,未进行丙泊酚与依托咪酯抗抑郁麻醉效果的比较。

综上所述,小剂量氯胺酮联合依托咪酯在 MECT 治疗难治性抑郁症患者的过程中,不仅可以安全地作为麻醉诱导药物,还可以增强 MECT 的疗效,短期内促进患者抑郁症状的改善,减少患者 MECT 次数,降低患者的痛苦,无明显不良反应,但其长期效果尚需进一步验证。

参考文献

[1] CHEN J J, ZHAO L B, LIU Y Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: a systematic review and multiple-treatments meta-analysis [J]. Behav Brain Res, 2017, 320:

30-36.

[2] CHEN Q, DONG J, LUO J, et al. Effects of low-dose ketamine on the antidepressant efficacy and suicidal ideations in patients undergoing electroconvulsive therapy [J]. J ECT, 2020, 36 (1):25-30.

[3] CHEN Q, MIN S, HAO X, et al. Effect of low dose of ketamine on learning memory function in patients undergoing electroconvulsive therapy—a randomized, double-blind, controlled clinical study [J]. J ECT, 2017, 33(2):89-95.

[4] 古智文, 黄雄, 张春平, 等. 氯胺酮联合异丙酚麻醉对无抽搐电休克治疗难治性抑郁症的疗效及认知功能的影响 [J]. 疑难病杂志, 2021, 10(1): 47-51.

[5] 梅凤美, 岳伟, 曾琼, 等. 氯胺酮在抑郁症患者无抽搐电休克治疗中的疗效分析 [J]. 临床麻醉学, 2017, 33(9):864-867.

[6] SINGH J B, FEDGCHIN M, DALY E, et al. Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: a double-blind, double-randomization, placebo-controlled study [J]. Biol Psychiatry, 2016, 80(6):424-431.

[7] LI D J, WANG F C, CHU C S, et al. Significant treatment effect of add-on ketamine anesthesia in electroconvulsive therapy in depressive patients: a meta-analysis [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2017, 27(1):29-41.

[8] 李佳美, 苏文君, 蒋春雷, 等. 氯胺酮快速抗抑郁作用及其机制 [J]. 生理科学进展, 2018, 62(5): 389-392.

[9] 王梅蕾, 张志珺. 快速抗抑郁药物作用机制的研究进展 [J]. 东南大学学报(医学版), 2017, 58 (6):1023-1027.

[10] 温友禄, 宁连才, 毕研蒙, 等. 抑郁症患者 BDNF 表达变化及其与疾病严重程度关系研究 [J]. 广州医科大学学报, 2018, 46(3):31-34.

[11] 琚李亮, 曹月, 赵炳佳, 等. BDNF / TrkB 与抑郁症的研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(9):1014-1017.

[12] 林芳波, 侯德仁, 唐秋萍, 等. 抑郁症的药物治疗进展及艾氯胺酮的应用前景 [J]. 南方医科大学学报, 2017, 37 (4):567-569.

[13] 殷晓宇. AMPA 受体在抑郁症发病及治疗作用中的研究新进展 [J]. 医学研究生学报, 2020, 33 (11):1214-1217.

[14] STRASBURGER S E, BHIMANI P M, KABE J H, et al. What is the (下转第 2914 页)

- 2648-2662.
- [9] SHARIF R, MOHAMMAD N M A, JIA X Y, et al. Dietary risk factors and odds of colorectal adenoma in Malaysia; a case control study[J]. *Nutr Cancer*, 2021, 2021: 1-12.
- [10] WANG H, WANG P, LIU X, et al. Factors predicting the colorectal adenoma detection rate in colonoscopic screening of a Chinese population: a prospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(15): e15103.
- [11] ĆEBOHIN M, SAMARDŽIĆ S, MARJANOVIĆ K, et al. Adenoma characteristics and the influence of alcohol and cigarette consumption on the development of advanced colorectal adenomas[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(22): 8296.
- [12] LUO L, LIU Y, WANG Z, et al. Relationship between prediagnostic body mass index trajectory and colorectal adenomas: an analysis of the PLCO cancer screening trial[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(13): 815.
- [13] DASH C, YU J, NOMURA S, et al. Obesity is an initiator of colon adenomas but not a promoter of colorectal cancer in the Black Women's Health Study[J]. *Cancer Causes Control*, 2020, 31(4): 291-302.
- [14] BARRY E L, LUND J L, WESTREICH D, et al. Body mass index, calcium supplementation and risk of colorectal adenomas[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(3): 448-458.
- [15] KO H J, LIN Y C, CHEN C C, et al. Helicobacter pylori infection and increased diabetes prevalence were the risks of colorectal adenoma for adults; a systematic review and meta-analysis (PRISMA-compliant article)[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(50): e28156.
- [16] MACARIE M, BATAGA S, MOCAN S, et al. Correlation of metabolic risk factors with sessile serrated lesions[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2020, 29(2): 175-179.
- [17] CHANG J T, ANIC G M, ROSTRON B L, et al. Cigarette smoking reduction and health risks: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nicotine Tob Res*, 2021, 23(4): 635-642.
- [18] 田剑波, 温艳, 杨卓煜, 等. 全球结直肠癌筛查指南及共识质量评价[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(2): 248-257.
- [19] 王华超, 姚玉璞, 刘薇, 等. 结直肠腺瘤患者临床特点分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(5): 576-579.
- [20] 刘宇英, 伍民庆, 李艳红, 等. 健康体检人群结直肠息肉患病情况及临床特征[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(20): 3239-3242.
- [21] SONG M, EMILSSON L, BOZORG S R, et al. Risk of colorectal cancer incidence and mortality after polypectomy: a Swedish record-linkage study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(6): 537-547.

(收稿日期: 2021-12-08 修回日期: 2022-04-01)

(上接第 2909 页)

- mechanism of Ketamine's rapid-onset antidepressant effect? A concise overview of the surprisingly large number of possibilities[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(2): 147-154.
- [15] 周娇娇, 肖乐, 杨健, 等. 谷氨酸 AMPA 受体在快速抗抑郁机制中作用的研究进展[J]. *中华精神科杂志*, 2018, 64(1): 57-60.
- [16] 施于超, 胡卫红. 氯胺酮快速抗抑郁作用及机制的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2017, 17(9): 654-657.
- [17] DALY E J, SINGH J B, 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.
- [18] 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.

(收稿日期: 2021-12-08 修回日期: 2022-04-08)