·专家论坛·

氯胺酮在精神疾病治疗中的研究进展

张凯[1,2,3*],程朝阳[1,2,3#],王雨婷[1,2,3]

(1. 安徽医科大学附属巢湖医院,安徽 巢湖 230000;

2. 安徽医科大学第四附属医院,安徽 巢湖 238000;

3. 安徽省精神医学中心,安徽 巢湖 238000

*通信作者:张 凯,E-mail:zhangkai@ahmu.edu.cn)

【摘要】 氯胺酮是一种非竞争性N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,近年来因其在难治性抑郁症和自杀意念干预中的快速起效作用而备受关注。氯胺酮通过拮抗NMDA受体、激活AMPA通路,上调BDNF/mTOR信号等机制发挥作用。其对映异构体艾司氯氨酮和R-氯胺酮及代谢物在疗效和机制上存在差异。艾司氯胺酮鼻喷剂已在欧美和中国获批用于治疗难治性抑郁症,并被证明可快速改善抑郁症状和急性自杀意念。与之相比,R-氯胺酮则显示出更持久且更高的安全性。本文系统述评了氯胺酮及其对映异构体的药理机制、药代动力学特征及其在抑郁障碍、双相情感障碍、成瘾性疾病、创伤后应激障碍和强迫症治疗中的研究进展。尽管氯胺酮的疗效有着多方面的潜力,但其解离、认知损伤、滥用风险等安全性问题仍需关注。

【关键词】 氯胺酮;艾司氯氨酮;快速抗抑郁;NMDA受体;精神疾病

中图分类号:R749 文献标识码:A doi:10.11886/scjsws20250531003

Advances in ketamine therapy for multiple psychiatric disorders

Zhang Kai[1,2,3*], *Cheng Zhaoyang*[1,2,3#], *Wang Yuting*[1,2,3]

(1. *Chaohu Hospital of Anhui Medical University*, *Chaohu* 238000, *China*;

2. *The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University*, *Chaohu* 238000, *China*;

3. *Anhui Psychiatric Center*, *Chaohu* 238000, *China*

**Corresponding author: Zhang Kai, E-mail: zhangkai@ahmu.edu.cn*)

【**Abstract**】 Ketamine, a non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, has gained increasing attention for its rapid antidepressant effects in treatment-resistant depression (TRD) and suicidal ideation. Its mechanisms include NMDA receptor blockade, AMPA receptor activation, and upregulation of BDNF/mTOR signaling. Its enantiomers, esketamine and R-ketamine, as well as its metabolites, exhibit differences in efficacy and mechanisms. Intranasal esketamine has been approved in the Europe, United States, and China for TRD, demonstrating rapid efficacy in alleviating depressive symptoms and acute suicidal ideation. In contrast, R-ketamine demonstrates potential for longer-lasting effects and a improved safety profile. This review summarizes recent advances in the pharmacology, pharmacokinetics, and clinical applications of ketamine and its enantiomers in depressive disorders, bipolar disorder, substance use disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder. Despite ketamine's multifaceted therapeutic potential, safety concerns such as dissociation, cognitive impairment, and abuse liability warrant continued attention. [Funded by Key Project of Natural Science Research for Universities of Anhui Provincial Education Department (number, 2023AH050647); Anhui Provincial Department of Education Outstanding Young Talent Support Program Project 2022 (number, gxyqZD2022022)]

【**Keywords**】 Ketamine; Esketamine; Rapid antidepressant; NMDA receptor; Psychiatric disorders

氯胺酮于1962年由化学家Calvin Stevens在研究苯环利定(phencyclidine,PCP)的麻醉作用时发现并合成,于1965年由Corssen和Domino首次用于人类,并于1970年获得FDA批准,被引入临床实践[1]。氯胺酮自1984年被列入WHO基本药物标准清单以来[2],主要用于手术麻醉和镇痛,在21世纪初,有研究显示,氯胺酮在低剂量亚麻醉状态下具有快速抗抑郁效果[3],这一突破性发现推动了其在精神科领域的广泛应用。

1 药理学特性

氯胺酮是苯基环己胺类衍生物,化学式为$C_{13}H_{16}ClNO$,分子量237.73,pKa为7.5,微酸性pH值

基金项目:安徽省教育厅高校自然科学研究重点项目(项目名称:R-氯胺酮经小胶质细胞TGF-β-ERK/MAPK信号通路快速抗抑郁机制研究;项目编号:2023AH050647);安徽省教育厅2022年高校优秀青年人才支持计划项目(项目编号:gxyqZD2022022)

#为共同第一作者

为3.5~5.5。它是由两种等量对映异构体S(+)-氯胺酮和R(-)-氯胺酮组成的外消旋化合物[4]。

药代动力学研究表明,氯胺酮与血浆蛋白的结合率较低,约为10%~30%,但其具有高脂溶性,因此分布广泛,可迅速通过血脑屏障。氯胺酮可通过静脉、肌肉、鼻腔等多种途径给药,静脉给药2~4 min可达到最高血浆浓度,并具有较大的分布容积(2~5 L/kg)[2,4]。氯胺酮的清除率高(1 000~1 600 mL/min或12~20 mL/min/kg),半衰期约2.5 h[4]。

2 对映异构体——艾司氯氨酮与R-氯胺酮

近年来,氯胺酮的两个对映异构体—艾司氯胺酮(Esketamine)与R-氯胺酮(Arketamine)因其在受体亲和力、代谢产物及神经可塑性效应方面的差异,逐渐成为快速抗抑郁药物研究的热点。其中,艾司氯胺酮对N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate,NMDA)受体具有更高的亲和力(约为R-氯胺酮的3~4倍)[5],已开发为艾司氯氨酮鼻喷剂,2019年,美国获食品药品监督管理局批准用于治疗难治性抑郁症以及急性自杀风险的辅助治疗[6]。在我国,艾司氯胺酮鼻喷剂已于2023年4月获批上市,于2024年12月首次用于抑郁障碍患者的治疗。

与艾司氯氨酮相比,尽管R-氯胺酮对NMDA受体的亲和力较低,但许多研究表明其抗抑郁作用更加显著、持久,且副作用少,药物安全性更高[5,7]。这一优势可能与其代谢产物(2R,6R)-羟基去甲氯胺酮(hydroxynorketamine,HNK)对突触可塑性和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)通路的激活有关,且该过程并不依赖于经典的NMDA受体阻断机制[8]。有研究表明,R-氯胺酮的抗抑郁作用还可能与小胶质细胞来源的BDNF激活投射在伏隔核的内侧前额叶皮层下区的神经元有关[9]。但有临床研究指出,0.5 mg/kg剂量的R-氯胺酮在难治性抑郁症患者中的疗效并未优于安慰剂组[10-11]。总之,R-氯胺酮有望发展为更加安全有效的新一代速效抗抑郁药物,但仍需更多临床前与临床研究的探索。

3 氯胺酮在精神疾病中的应用

3.1 抑郁症

抑郁症是全球疾病负担的主要来源之一,传统抗抑郁药起效缓慢,且疗效有限。氯胺酮在亚麻醉剂量下静脉注射可迅速缓解抑郁症状、降低自杀意念[12-13],对重度抑郁症、难治性抑郁症和危险患者的急性管理具有较大意义。氯胺酮的抗抑郁机制复杂,涉及谷氨酸能系统的多重调控以及一系列下游神经可塑性通路的激活,主要机制如下。

3.1.1 NMDA受体相关机制

氯胺酮选择性抑制γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric,GABA)能中间神经元上的NMDA受体[12],解除对前额叶皮层兴奋性神经元的抑制,促进谷氨酸释放,并激活突触后α-氨基-2,3-二氢-5-甲基-3-氧代-4-异恶唑丙酸(α-aminoc acid,AMPA)受体,增强突触传递[6];氯胺酮作用于突触外富含GluN2B亚型的NMDA受体,可激活mTOR通路,促进神经营养因子(如BDNF)的表达[14];它还可阻断静息状态下的微小突触后电流(miniature excitatory postsynaptic currents,mEPSCs)传递[15],去磷酸化真核细胞延伸因子-2(eukaryotic elongation factor-2,eEF2)以解除蛋白翻译抑制,快速诱导突触可塑性蛋白合成[12];外侧缰核(lateral habenula,LHb)神经元在抑郁状态下被激活会引发NMDA受体依赖性爆发放电[16],而氯胺酮可减少该异常放电行为,进而改善抑郁相关行为表型[12,17]。此外,有研究指出,氯胺酮可能与阿片类药物存在相互作用,但具体机制尚不清楚[18]。

3.1.2 非NMDA受体依赖机制

氯胺酮可以增加单胺类递质(如多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺)的释放,并抑制它们的再摄取[19],具有一定的传统抗抑郁作用;氯胺酮也可上调生长因子IGF-1水平,参与调节情绪[20]。其代谢产物(2R,6R)-HNK,在不抑制NMDA受体的情况下,可增强AMPA受体功能,调节大脑奖赏通路中谷氨酸能突触的可塑性[21],同时激活BDNF和mTOR通路,是其发挥抗抑郁作用的关键通路之一。氯胺酮也具有抗炎作用,可能通过调节促炎因子进一步改善抑郁状态[22]。

Berman等[23]研究首次报道了氯胺酮的抗抑郁作用,单次静脉输注氯胺酮(0.5 mg/kg)可在72小时内缓解患者的抑郁症状,疗效可维持1~2周。多项随机对照试验结果显示,氯胺酮对难治性抑郁症具有快速、显著的疗效,并在静脉输注后2小时内起效[24]。荟萃分析显示,静脉注射氯胺酮在疗效和可接受性方面优于阿立哌唑、艾司氯胺酮鼻喷剂和安慰剂[25]。电痉挛(electroconvulsive therapy,ECT)治疗一直被视为临床中治疗难治性抑郁症起效最快的方法之一,而氯胺酮与ECT的治疗效果相当[26],甚至具有能够改善记忆功能的优势,这可能与氯胺

酮能够选择性增强BDNF信号传导并促进海马区突触可塑性相关[27]。尽管氯胺酮治疗抑郁症的优势突出，但其解离作用、滥用风险与静脉用药的不便限制了它的广泛应用[12]。

3.2 双相情感障碍

双相情感障碍是一类表现为躁狂（或轻躁狂）与抑郁交替发作的心境障碍，临床中患者多数时间处于抑郁期[28]。近年来，低剂量氯胺酮输注在治疗双相抑郁中显示出快速起效、耐受性良好的优势[28]。有研究指出，氯胺酮治疗双相抑郁的效果与ECT相当，并在发作早期具有更快速的缓解效果[29]。此外，个案研究显示，氯胺酮在快速循环型双相障碍患者中可显著改善抑郁症状和自杀意念，疗效可维持数月[30]，其机制与氯胺酮治疗抑郁症相同。

不同剂量的氯胺酮对情绪状态的影响存在差异。低剂量的氯胺酮可以发挥抗抑郁作用，而高剂量使用氯胺酮可能诱发躁狂或激越行为。一项长期对照研究显示，在急性期治疗阶段输注氯胺酮无躁狂事件发生，但约有28.9%的患者在急性期治疗后的某一阶段出现躁狂类症状[31]。临床前研究进一步显示，氯胺酮可能通过下调海马区NMDA受体亚基表达，促进突触前谷氨酸释放，进而引发躁狂样行为[32]。有研究通过构建由氯胺酮诱导的躁狂症动物模型显示，氯胺酮增加了大鼠运动活性，而该效应可被锂盐和丙戊酸盐药物逆转，提示在治疗期间使用心境稳定剂类药物可能会降低高剂量氯胺酮诱导的躁狂发生率[33]。此外，氯胺酮可能作为多巴胺D2受体部分激动剂，进一步促进纹状体多巴胺释放，增强中枢神经系统兴奋性[34]。氯胺酮在双相抑郁治疗中已展现出显著的快速抗抑郁潜力，但因其对躁狂的影响仍需考虑使用风险性。

3.3 成瘾性疾病

3.3.1 酒精使用障碍（alcohol use disorder，AUD）

AUD是全球最常见的成瘾性疾病之一。多种神经递质通路参与着AUD的发生：酒精可通过激活GABA受体、抑制兴奋性NMDA受体发挥中枢神经系统抑制作用[35]；酒精可通过促进阿片类肽和多巴胺的释放，诱发欣快感和AUD[36]。由于这些机制的协同作用，骤然戒酒将导致神经递质GABA和NMDA失衡，引发酒精戒断综合征（alcohol withdrawal syndrome，AWS），表现为恶心、激惹、震颤、幻觉和癫痫等[37]。

氯胺酮通过拮抗NMDA受体，可模拟酒精的部分作用机制，有助于减轻患者对酒精的渴望和AWS发作，同时可改善酒精使用引起的神经元突触可塑性改变和不良记忆的形成，降低寻酒行为发生率[38]；氯胺酮还可作为AWS管理的潜在辅助手段，在难治性AWS的治疗中，联合使用氯胺酮可减少苯二氮䓬类药物用量，缓解症状、降低严重不良反应的发生风险[37]。有研究结果显示，氯胺酮治疗可延迟AUD患者复饮时间、减少酗酒天数[39]，酒精渴望和依赖严重程度也明显降低[40]。此外，抑郁是AUD常见的合并症状，氯胺酮可通过其抗抑郁作用，缓解抑郁症状给AUD患者带来的不良影响。尽管有一些临床研究指出了氯胺酮对于AUD患者的作用，但目前的证据以及氯胺酮引起的不良反应和成瘾风险不足以推荐其用于AUD的标准治疗。

3.3.2 阿片类药物使用障碍（opioid use disorder，OUD）

OUD是一种慢性复发性脑疾病，当前标准化治疗方法（如美沙酮和纳曲酮等）虽能缓解戒断症状并减少复吸风险[41]，但对于长期戒断后持续存在的负性情绪和认知障碍的干预效果有限，OUD患者的复吸率居高不下。

长期使用阿片类药物会导致个体中脑边缘系统奖赏中心的NMDA受体上调[18]，氯胺酮通过阻断NMDA受体调节谷氨酸通路，逆转奖赏环路异常[42]。此外，氯胺酮可直接激活μ阿片受体，刺激内源性阿片释放，缓解戒断症状，其代谢物（2R，6R）-HNK虽无显著阿片受体活性，但同样可发挥抗成瘾作用，且依赖风险更低。同时，氯胺酮的快速抗抑郁作用，可改善OUD患者的情绪状态，减少药物渴求。

动物研究显示，氯胺酮及其代谢产物可减弱阿片诱导的奖赏记忆。在阿片类急性戒断动物模型中，氯胺酮和（2R，6R）-HNK可缓解纳洛酮诱导的戒断躯体症状和条件性厌恶反应[43]。关于长期戒断状态的研究结果显示，（2R，6R）-HNK有助于逆转焦虑、快感缺失、社交退缩及认知损伤等行为异常，其作用机制与调节伏隔核壳部抑制性神经元活性密切相关[44]。这些证据共同表明，氯胺酮不仅对OUD的急性症状有效，在缓解长期负性影响和预防复吸方面也具独特优势[45]。但氯胺酮作为临床治疗OUD的单一或辅助疗法仍需进一步探索。

3.4 其他精神疾病

3.4.1 创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder,PTSD)

PTSD是一种与严重应激暴露相关的慢性精神障碍,其核心病理机制包括压力调节异常、记忆加工障碍和情绪控制紊乱。氯胺酮可通过多重路径调节应激相关神经机制。急性期内(24小时内),氯胺酮可通过拮抗NMDA受体、上调BDNF水平,增强前额叶与海马突触可塑性[46]、抑制IL-6、TNF-α等炎性因子分泌,缓解应激相关神经毒性[47];氯胺酮还可对下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis,HPA)轴产生急性调控作用,调节促肾上腺皮质激素与皮质释放素分泌,从而缓解高度警觉性与焦虑情绪[46]。在长期持续性作用机制方面,氯胺酮及其代谢产物(2R,6R)-HNK可通过增强mTOR-BDNF信号通路,维持突触可塑性与稳定性,并可调控表观遗传因子(如miR-132、MeCP2、DNMT3等),实现长期的神经保护作用[46,48]。此外,氯胺酮可降低应激引发的GSK-3β活性,改善前额叶树突结构和谷氨酸传递,促进恐惧记忆消退与新情境记忆形成[49]。

动物研究表明,氯胺酮可迅速缓解PTSD模型动物的焦虑样行为、社交退缩与认知障碍[50]。临床研究显示,单次静脉注射氯胺酮可在24小时内改善PTSD的核心症状,包括侵入性回忆、闪回与过度警觉,疗效可持续数日至一周[51]。此外,氯胺酮与心理干预结合,如与暴露疗法同期使用,有望进一步增强记忆重整与恐惧消退的效果。

3.4.2 强迫症(obsessive-compulsive disorder,OCD)

近年来,氯胺酮在OCD治疗中的潜力逐渐受到关注。尽管氯胺酮在难治性抑郁症中展现出快速起效优势,但其在OCD中的应用效果仍不明确。

已有研究表明,OCD患者存在谷氨酸系统功能异常,包括脑脊液中谷氨酸浓度升高[52]、前扣带皮层与尾状核区域的磁共振波谱异常以及SLC1A1基因多态性等[53],均提示谷氨酸可能在OCD发病机制中发挥核心作用。既往研究显示,对难治性OCD患者给予单次静脉注射氯胺酮(0.5 mg/kg),注射后1~3 h内患者强迫症状出现短暂改善,但疗效迅速消退[54],故推测氯胺酮可能在OCD中仅产生短暂、与解离体验相关的即时改善,而其通过突触可塑性机制产生的延迟效应在OCD治疗中的作用有限。另有动物研究构建OCD样行为小鼠模型结果显示,低剂量注射氯胺酮(3 mg/kg)可在24 h内显著缓解强迫行为,而高剂量(30 mg/kg)注射氯胺酮反而在短期内加重行为异常,提示氯胺酮的抗强迫作用具有剂量与时间依赖性[55]。目前,关于氯胺酮治疗OCD的研究较少,未来还需更多实验探索氯胺酮治疗OCD的潜力与用药安全性以及有效性。

4 药物安全性与不良反应

氯胺酮在精神疾病治疗中以其快速起效的抗抑郁作用受到广泛关注,但其药物安全性与长期应用风险仍是临床与研究的主要挑战。现有研究显示,氯胺酮可引发多种不良反应,包括解离、拟精神病反应、注意力和记忆等认知功能损害以及头晕、嗜睡、视觉模糊、血压心率升高等多系统症状[56-57]。其中,解离是最常见的精神不良反应,静脉给药的发生率约为72%,非静脉途径给药的发生率约为36%[58],其机制可能与谷氨酸释放和GABA能抑制减弱导致的神经元去极化有关。在精神分裂症患者中,氯胺酮可能诱发或加重精神病性症状[59],但部分研究显示,在严格监测下使用氯胺酮,患者仍可从治疗中获益[56]。值得注意的是,氯胺酮本身具有成瘾和滥用风险,因此临床使用需进行严格地风险评估与监测。目前多数研究集中于氯胺酮单剂或短程应用,维持治疗的安全性与有效性尚未明确;适应证、剂量、频率及给药途径均缺乏统一规范。在青少年、孕产妇及老年人等特殊人群中缺乏规模较大的临床数据,限制了氯胺酮的进一步推广应用。未来还需多中心、长期、前瞻性研究,以明确其安全范围和适宜人群,探索治疗策略,推动氯胺酮临床使用的更新与完善。

参考文献

[1] Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(7): 865-872.

[2] Richards ND, Howell SJ, Bellamy MC, et al. The diverse effects of ketamine, jack-of-all-trades: a narrative review [J]. Br J Anaesth, 2025, 134(3): 649-661.

[3] Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients [J]. Biol Psychiatry, 2000, 47(4): 351-354.

[4] Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings)[J]. CNS Neurosci Ther, 2013, 19(6): 370-380.

[5] Jelen LA, Young AH, Stone JM. Ketamine: a tale of two enantiomers[J]. J Psychopharmacol, 2021, 35(2): 109-123.

[6] Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis [J]. J Affect Disord, 2021, 278: 542-555.

[7] Wang R, Yang Y, Zhou T, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of (R)-ketamine hydrochloride injection, a novel rapid-acting antidepressant, in healthy Chinese subjects [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2025, 18(7): 1079.

[8] Fukumoto K, Fogaça MV, Liu RJ, et al. Activity-dependent brain-derived neurotrophic factor signaling is required for the antidepressant actions of (2R, 6R)-hydroxynorketamine [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(1): 297-302.

[9] He L, Wang X, Luo S, et al. Microglial BDNF modulates arketamine's antidepressant-like effects through cortico-accumbal pathways[J]. Sci Adv, 2025, 11(28): eadv5986.

[10] Leal GC, Souza-Marques B, Mello RP, et al. Arketamine as adjunctive therapy for treatment-resistant depression: a placebo-controlled pilot study[J]. J Affect Disord, 2023, 330: 7-15.

[11] Zhang S, Pu Y, Liu J, et al. Exploring the multifaceted potential of (R)-ketamine beyond antidepressant applications [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1337749.

[12] Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant[J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(4): 801-811.

[13] Ballard ED, Wills K, Lally N, et al. Anhedonia as a clinical correlate of suicidal thoughts in clinical ketamine trials[J]. J Affect Disord, 2017, 218: 195-200.

[14] Wang CC, Held RG, Chang SC, et al. A critical role for GluN2B-containing NMDA receptors in cortical development and function[J]. Neuron, 2011, 72(5): 789-805.

[15] Sutton MA, Ito HT, Cressy P, et al. Miniature neurotransmission stabilizes synaptic function via tonic suppression of local dendritic protein synthesis[J]. Cell, 2006, 125(4): 785-799.

[16] Chen M, Ma S, Liu H, et al. Brain region-specific action of ketamine as a rapid antidepressant [J]. Science, 2024, 385 (6709): eado7010.

[17] Yang Y, Cui Y, Sang K, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression[J]. Nature, 2018, 554(7692): 317-322.

[18] Shen MR, Campbell DE, Kopczynski A, et al. Ketamine in treating opioid use disorder and opioid withdrawal: a scoping review[J]. Front Psychiatry, 2025, 16: 1552084.

[19] Tso MM, Blatchford KL, Callado LF, et al. Stereoselective effects of ketamine on dopamine, serotonin and noradrenaline release and uptake in rat brain slices[J]. Neurochem Int, 2004, 44(1): 1-7.

[20] Niwa H, Furukawa KI, Seya K, et al. Ketamine suppresses the proliferation of rat C6 glioma cells[J]. Oncol Lett, 2017, 14(4): 4911-4917.

[21] Yao N, Skiteva O, Zhang X, et al. Ketamine and its metabolite (2R, 6R)-hydroxynorketamine induce lasting alterations in glutamatergic synaptic plasticity in the mesolimbic circuit [J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(10): 2066-2077.

[22] Kohler O, Krogh J, Mors O, et al. Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment [J]. Curr Neuropharmacol, 2016, 14(7): 732-742.

[23] Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients [J]. Biol Psychiatry, 2000, 47(4): 351-354.

[24] Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression[J]. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63(8): 856-864.

[25] Terao I, Tsuge T, Endo K, et al. Comparative efficacy, tolerability and acceptability of intravenous racemic ketamine with intranasal esketamine, aripiprazole and lithium as augmentative treatments for treatment-resistant unipolar depression: a systematic review and network meta-analysis[J]. J Affect Disord, 2024, 346: 49-56.

[26] Anand A, Mathew SJ, Sanacora G, et al. Ketamine versus ECT for nonpsychotic treatment-resistant major depression[J]. N Engl J Med, 2023, 388(25): 2315-2325.

[27] Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms [J]. Pharmacol Rev, 2018, 70(3): 621-660.

[28] Cuomo A, Pardossi S, Barillà G, et al. Symptom modulation and tolerability of intravenous ketamine in treatment-resistant bipolar depression: a retrospective study [J]. J Affect Disord, 2025, 376: 76-83.

[29] Shi ZM, Lan XJ, Chen Q, et al. Intravenous ketamine versus electroconvulsive therapy for major depressive disorder or bipolar depression: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Affect Disord, 2025, 371: 45-53.

[30] Bourla A, Ferreri F, Baudry T, et al. Rapid cycling bipolar disorder: literature review on pharmacological treatment illustrated by a case report on ketamine[J]. Brain Behav, 2022, 12(2): e2483.

[31] Santucci MC, Ansari M, Nikayin S, et al. Efficacy and safety of ketamine/esketamine in bipolar depression in a clinical setting [J]. J Clin Psychiatry, 2024, 85(4): 24m15376.

[32] Ghedim FV, Fraga Dde B, Deroza PF, et al. Evaluation of behavioral and neurochemical changes induced by ketamine in rats: implications as an animal model of mania [J]. J Psychiatr Res, 2012, 46(12): 1569-1575.

[33] Bhatt K, Yoo J, Bridges A. Ketamine-induced manic episode [J]. Prim Care Companion CNS Disord, 2021, 3(3): 20l02811.

[34] Hu Y, Kung S, Ozerdem A, et al. Hypomania associated with high dose ketamine treatment[J]. Bipolar Disord, 2021, 23(4): 426-428.

[35] Schumann G, Saam C, Heinz A, et al. The NMDA receptor system: genetic risk factor for alcoholism[J]. Nervenarzt, 2005, 76(11): 1355-1362.

[36] Pastor R, Aragon CM. The role of opioid receptor subtypes in the development of behavioral sensitization to ethanol [J]. Neuropsychopharmacology, 2006, 31(7): 1489-1499.

[37] Goldfine CE, Tom JJ, Im DD, et al. The therapeutic use and

efficacy of ketamine in alcohol use disorder and alcohol withdrawal syndrome: a scoping review[J]. Front Psychiatry, 2023, 14: 1141836.

[38] Kauer JA, Malenka RC. Synaptic plasticity and addiction[J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(11): 844-858.

[39] Dakwar E, Levin F, Hart CL, et al. A single ketamine infusion combined with motivational enhancement therapy for alcohol use disorder: a randomized midazolam-controlled pilot trial[J]. Am J Psychiatry, 2020, 177(2): 125-133.

[40] Grabski M, McAndrew A, Lawn W, et al. Adjunctive ketamine with relapse prevention-based psychological therapy in the treatment of alcohol use disorder[J]. Am J Psychiatry, 2022, 179(2): 152-162.

[41] Blanco C, Volkow ND. Management of opioid use disorder in the USA: present status and future directions[J]. Lancet, 2019, 393(10182): 1760-1772.

[42] Ivan Ezquerra-Romano I, Lawn W, Krupitsky E, et al. Ketamine for the treatment of addiction: evidence and potential mechanisms[J]. Neuropharmacology, 2018, 142: 72-82.

[43] McKendrick G, Garrett H, Jones HE, et al. Ketamine blocks morphine-induced conditioned place preference and anxiety-like behaviors in mice[J]. Front Behav Neurosci, 2020, 14: 75.

[44] Chen Y, Yan P, Wei S, et al. Ketamine metabolite alleviates morphine withdrawal-induced anxiety via modulating nucleus accumbens parvalbumin neurons in male mice[J]. Neurobiol Dis, 2023, 186: 106279.

[45] Onisiforou A, Michael A, Apostolakis M, et al. Ketamine and hydroxynorketamine as novel pharmacotherapies for the treatment of opioid use disorders[J]. Biol Psychiatry, 2025, 97(6): 563-579.

[46] Wellington NJ, Boucas AP, Lagopoulos J, et al. Molecular pathways of ketamine: a systematic review of immediate and sustained effects on PTSD[J]. Psychopharmacology (Berl), 2025, 242(6): 1197-1243.

[47] Lindqvist D, Wolkowitz OM, Mellon S, et al. Proinflammatory milieu in combat-related PTSD is independent of depression and early life stress[J]. Brain Behav Immun, 2014, 42: 81-88.

[48] Ma L, Wang L, Chang L, et al. A key role of miR-132-5p in the prefrontal cortex for persistent prophylactic actions of (R)-ketamine in mice[J]. Transl Psychiatry, 2022, 12(1): 417.

[49] Hu X, Liu L, Wang Z, et al. The potential role of GSK-3β signaling pathway for amelioration actions of ketamine on the PTSD rodent model[J]. Brain Res Bull, 2023, 200: 110697.

[50] Aikawa K, Yoshida T, Ohmura Y, et al. Subanesthetic ketamine exerts antidepressant-like effects in adult rats exposed to juvenile stress[J]. Brain Res, 2020, 1746: 146980.

[51] Yermus R, Bottos J, Bryson N, et al. Ketamine-assisted psychotherapy provides lasting and effective results in the treatment of depression, anxiety, and post-traumatic stress disorder at 3 and 6 months: findings from a large retrospective effectiveness study[J]. Psychedelic Med (New Rochelle), 2024, 2(2): 87-95.

[52] Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, et al. Glutamatergic dysfunction in OCD[J]. Neuropsychopharmacology, 2005, 30(9): 1735-1740.

[53] Stewart SE, Fagerness JA, Platko J, et al. Association of the SLC1A1 glutamate transporter gene and obsessive-compulsive disorder[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2007, 144B(8): 1027-1033.

[54] Bloch MH, Wasylink S, Landeros-Weisenberger A, et al. Effects of ketamine in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder[J]. Biol Psychiatry, 2012, 72(11): 964-970.

[55] Thompson SL, Welch AC, Iourinets J, et al. Ketamine induces immediate and delayed alterations of OCD-like behavior[J]. Psychopharmacology (Berl), 2020, 237(3): 627-638.

[56] McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation[J]. Am J Psychiatry, 2021, 178(5): 383-399.

[57] Szarmach J, Cubała WJ, Włodarczyk A, et al. Short-term ketamine administration in treatment-resistant depression: focus on cardiovascular safety[J]. Psychiatr Danub, 2019, 31(Suppl 3): 585-590.

[58] 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.

[59] Bartova L, Papageorgiou K, Milenkovic I, et al. Rapid antidepressant effect of S-ketamine in schizophrenia[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2018, 28(8): 980-982.

(收稿日期:2025-05-31)

(本文编辑:万秋容)