

艾司氯胺酮抗抑郁临床疗效的研究进展

巴艳艳¹ 王学军^{2*}

1. 青海大学研究生院 青海西宁 810016

2. 青海红十字医院麻醉科 青海西宁 810000

摘要: 近几年艾司氯胺酮作为一种新型鼻喷剂抗抑郁药上市, 国内外关于艾司氯胺酮抗抑郁的研究层出不穷, 人们对于此药能够治疗不同类型的抑郁症也引发了兴趣。比如对于女性产后抑郁、成人难治性抑郁症、伴有急性自杀意念或行为的抑郁症的治疗均有一定的治疗效果。本文就艾司氯胺酮对于各种抑郁症患者抗抑郁治疗的临床疗效是否显著及带来的短期和长期副作用研究进展进行综述。

关键词: 艾司氯胺酮; 产后抑郁; 难治性抑郁; 抗抑郁

抑郁症 (Major Depressive Disorder, MDD) 是一种常见的精神障碍, 据世界卫生组织统计分析, 全球抑郁症的发生率约为3.1%, 同时中国的抑郁症发生率超出世界抑郁症发病率的平均水平^[1]。目前抑郁症已成为全球范围内头号致残元凶, 女性患抑郁症的比例约为男性的1.5倍, 有三类人群最易得抑郁症: 青少年、孕妇及产后妇女、老年人^[2]。大部分患者可以通过积极干预治疗而得到明显疗效与缓解, 包括非药物治疗 (家人朋友的陪伴与关怀等) 和药物治疗 (传统或新型口服抗抑郁药)。传统口服抗抑郁药 (如SSRIs和SNRIs) 主要通过单胺类神经递质系统发挥作用, 这类药物不仅起效缓慢 (通常需要4-6周才能充分发挥疗效), 而且对大多数患者的疗效有限^[3]。2019年美国食品和药物管理局 (FDA) 批准艾司氯胺酮作为新型药品上市, 同年我国也批准将艾司氯胺酮引进上市, 临床应用中替代了氯胺酮, 展现出其独特优势。

一、艾司氯胺酮的药理学特征

(一) 艾司氯胺酮与氯胺酮的特性比较

艾司氯胺酮有着优于氯胺酮的镇静及镇痛作用和更低的毒副作用^[4]。艾司氯胺酮作为氯胺酮的右旋异构体, 即保留了药代动力学的特征, 又有药效动力学方面的变化, 作用机制主要与拮抗N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDA受体) 有关。艾司氯胺酮对N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA受体) 的亲合力约为氯胺酮的三倍, 它具有更强的麻醉和镇痛作用、更快的体内代谢、更少的副作用表现及诱导剂量为氯胺酮的二分之一、麻醉恢复时间明显短于氯胺酮等优势^[5]。

(二) 艾司氯胺酮的药代动力学

艾司氯胺酮可通过静脉注射、肌内注射或吸入途

径多种方式给药。在药代动力学方面, 艾司氯胺酮经鼻内给药可有助于其逃避首过代谢, 鼻内给药后吸收迅速, 其标准生物利用度约为48%, 血浆达到峰值作用的时间约为20-40分钟, 其半衰期 ($t_{1/2}$) 约为120分钟; 艾司氯胺酮静脉给药后1-2分钟内药物迅速分布到大脑中, 其分布半衰期为23分钟和消除半衰期约125-180分钟^[6]。艾司氯胺酮主要在肝脏中通过细胞色素P450酶系统 (CYP2B6和CYP3A4) 代谢为S-去甲氯胺酮, 也较小程度地通过CYP2C9和CYP2C19代谢, 通过CYP2A6和CYP2B6可进一步代谢形成羟基去甲氯胺酮^[7]。

(三) 艾司氯胺酮抗抑郁作用机制

艾司氯胺酮抗抑郁机制复杂多元化, 不仅限于NMDAR拮抗作用。其抗抑郁作用的潜在机制包括增强神经元Ca²⁺瞬态幅度用于激活神经元, 改善微电路内协调的集成活动, 并增加突触连接和可塑性^[8]。同时艾司氯胺酮也已被证明可通过发挥抗炎作用、缓解氧化应激作用、提高神经元活力和促进突触重塑来提供神经保护。

二、临床疗效证据

(一) 产后抑郁症 (PPD)

产后抑郁症 (PPD) 被认为是产后第二大最常见的精神疾病, 仅次于焦虑症, 影响全球10%-30%的母亲, 产后抑郁症表现为各种体征和症状, 包括情绪低落、兴趣丧失、无价值感、睡眠障碍和自杀意念等, 这些表现一般出现在产后的前四到六周内, 称为高危期^[9]。然而, 产后抑郁症可在产妇分娩后长达一年内持续发展。艾司氯胺酮不仅可能具有抗抑郁作用, 还可以通过控制疼痛来帮助预防产后抑郁症。研究表明, 低剂量艾司氯胺酮可以降低产后抑郁症的发生率, 提高产妇的生活质量。近期一项高质量的临床研究为剖宫产围产期管理产后抑

郁症的发生带来了新的见解。该研究证实^[10]，在手术过程中为产妇静脉输注0.25mg/kg艾司氯胺酮，能够作为一种有效的预防性策略，可显著减少产妇在产后的6周左右患上产后抑郁症的风险。值得注意的是，这种保护作用并非在产后初期立即显现，因为在产后第一周，试验组和对照组的两组产妇产后抑郁症发生率并未观察到明显的区别。这一发现表明，艾司氯胺酮更像是为产妇提供了防止产后抑郁的“长效免疫”，而非短暂的“情绪提供”。基于这项实用性较强的临床试验，可得出术中艾司氯胺酮预防剖宫产妇女产后抑郁症的临床疗效较明显。

（二）难治性抑郁症（TRD）

大量临床研究证实了艾司氯胺酮对难治性抑郁症（TRD）的快速且持久的抗抑郁效果。一项采用多中心方法的研究^[11]，通过专门的自我报告调查难治性抑郁症患者样本对鼻内艾司氯胺酮喷剂的使用疗效结果显示，患者表示鼻内艾司氯胺酮喷剂的作用不仅可以改善情绪，还对生活质量和个人福祉产生积极的影响。该研究纳入236名TRD患者进行了自我报告调查，根据满意度可分为“非常满意”、“满意”、“部分满意”、“不满意”，治疗的方案包括每周用药两次，持续4周，随后每周用药一次，持续4周，之后每周或每两周用药一次，根据临床反应和耐受性，目标剂量为56或84mg^[12]。40.3%的患者在治疗的第一个月内表示出现明显效果，患者将抑郁情绪的改善（74%）、自杀念头（36.6%）、疲劳（33.9%）以及快感缺乏（33.5%）的减少评为早期感知到的积极影响，其中抑郁情绪的改善和自杀念头的减少最为显著。89.8%的参与者表示对治疗效果有一定程度的满意，从研究结果得出，根据早期感知到的积极影响来看，“非常满意”患者抑郁情绪的改善比“不满意”患者（ $p<0.001$ ）和“满意”患者（ $p=0.003$ ）的抑郁情绪改善较明显；“非常满意”患者不安或迟钝的减少较“不满意”患者（ $p=0.001$ ）显著；“非常满意”患者内疚感的减少较“部分满意”患者（ $p=0.002$ ）显著；“非常满意”患者自杀念头的减少较“部分满意”患者和“满意”患者（均 $p<0.001$ ）显著。此外仅有四分之一的患者表示艾司氯胺酮药物治疗停止后出现情感复发（ $p<0.001$ ）。这些结果证实了艾司氯胺酮单一用药治疗TRD具有良好的有效性。

（三）维持治疗与复发预防

艾司氯胺酮的长期疗效也得到研究证实。在诱导期使用艾司氯胺酮鼻喷雾剂治疗有效的成人难治性抑郁症患者，可以使用该药维持治疗，鼻内艾司氯胺酮的有效剂量为56mg和84mg，每周给药两次，持续4周，给药频率逐渐调整为每周一次或每两周一次^[13]。研究显示艾司

氯胺酮最长可维持治疗4年，且安全性良好^[14]。对于治疗有效后复发的患者，建议可以再次实验艾司氯胺酮鼻喷雾剂，有研究表明二次诱导和维持治疗可获益，这种“治疗-维持-再治疗”的模式为难治性抑郁症患者提供了长期管理的策略^[15]。

三、安全性与不良反应管理

（一）常见不良反应

艾司氯胺酮治疗过程中可能出现一系列短暂性不良反应，多发生在给药当天，通常给药后2小时的临床观察期内缓解^[16]。最常见的不良反应包括^[17]：①解离症状，是临床试验和药物警戒数据库中报道的最常见的不良事件，通常以观察和安抚为主，严重者可考虑使用苯二氮卓类药物；②血压升高，多数无需处理，严重者需降压治疗；③镇静，多为轻中度，极少需要延长留观时间，需监测并保证生命体征稳定；④恶心和呕吐，可随治疗次数减少，严重者可使用5-羟色胺受体拮抗剂进行治疗。其他不良反应还包括头晕、焦虑等，大多数不良反应为短暂且轻微，患者耐受性良好。

（二）长期风险与管理

长期使用艾司氯胺酮需关注以下几个方面的潜在风险：①滥用风险，艾司氯胺酮的作用机制与氯胺酮相似，氯胺酮是一种因被滥用而广为人知的药物，同样艾司氯胺酮被列为麻醉管制第一类精神药品，也存在潜在滥用风险，其滥用的可能性存在于目标人群中，尤其在有药物滥用史的患者中应慎用^[18]。建议每次治疗前询问药物使用行为，必要时可采用尿液或血液检测的方法监测药物滥用。②认知功能影响，长期使用患者应定期评估认知功能，预防出现认知功能障碍，不过有相关艾司氯胺酮临床试验发现，认知能力通常会保持稳定或随时间的推移而逐渐得到改善^[19]。③肾脏和尿路系统症状，关注患者是否出现急性肾损伤、肾盂肾炎、排尿困难、尿失禁、尿频、尿急和膀胱炎等多个临床表现^[20]。④肝功能损害，长期使用患者应定期检测肝脏功能，尤其是对肝脏病史患者加强监测^[21]。⑤戒断症状，艾司氯胺酮长期使用的患者停药后应随时监测戒断症状至少一到两周^[22]。

（三）禁忌症与注意事项

艾司氯胺酮的绝对禁忌症包括：依据艾司氯胺酮的不良反应，可使患者血压升高。所以患有动脉瘤性血管疾病、动静脉畸形、脑内出血史、近期发生心血管事件（如心肌梗死）的患者慎用^[23]；对艾司氯胺酮、氯胺酮或制剂辅料的超敏反应史者慎用。其相对禁忌症包括：存在精神病性症状者；未控制的高血压、心血管或呼吸系统疾病等不稳定的躯体状况；处于妊娠期或哺乳期女

性患者。若获益明显超过风险，可考虑在严密监测下尝试使用。

四、特殊人群应用考虑

(一) 儿童与青少年

共识不推荐在儿童抑郁症患者中使用艾司氯胺酮，但在小儿术前发生躁动或哭闹不安时，给予小剂量艾司氯胺酮可起到镇静作用，这不仅显著的缓解了焦虑，还降低了苏醒期躁动发生率^[24]。对于伴有自杀意念的青少年抑郁症患者，静脉注射艾司氯胺酮在改善抑郁症状和自杀意念方面可能有一定的效果，青少年抑郁症患者使用艾司氯胺酮前应评估预期获益及潜在风险，若获益明显超过风险，可以考虑在严密监测下使用，并确保患者和其家属充分知情并同意治疗^[25]。

(二) 孕产妇

女性抑郁症患者在妊娠期间不建议使用艾司氯胺酮，且不推荐在治疗期间进行哺乳。有生育能力的女性在艾司氯胺酮治疗期间及末次治疗后6周内应采取高效的避孕措施。然而，基于现有研究证据，怀孕期间有抑郁症状的女性在剖宫产术中、术后或自然分娩后脐带结扎的情况下，可单次静脉注射艾司氯胺酮(0.1-0.5mg/kg)，用于降低产后重度抑郁发作的风险。这为产后抑郁症的预防提供了新的选择。

(三) 老年患者

在65岁及以上的老年患者中，艾司氯胺酮的疗效和安全性特征与65岁以下成年患者并无显著差异。老年患者可以在严格的安全监测下接受治疗，但需特别注意可能发生的药物不良反应，研究数据表明，在全身麻醉手术中老年患者的最佳诱导剂量为0.3mg/kg，此剂量可保持稳定的血流动力学^[26]。考虑到老年患者常合并多系统疾病，使用药物前应全面评估身体状况，尤其是需要评估心血管系统方面。

五、临床应用指南与规范

(一) 治疗场所与团队要求

艾司氯胺酮治疗应有包括精神科医师和护士在内的专业医疗团队进行，处方医生需具备第一类精神药品的处方资格。团队成员应熟悉艾司氯胺酮的正确使用方法及常见的不良反应，且具备处理神经、精神和心血管等不良时间的能力。

(二) 用药方案与监测规范

给药方式：应在医务人员直接监督下给药，患者给药前至少2小时避免进食，给药前至少30分钟避免饮用液体。

剂量方案：①鼻喷雾剂用于难治性抑郁症成人患

者；诱导期56-84mg/次，每周2次，维持4周。②静脉注射用于成人TRD；诱导期0.2-0.4mg/kg/次，每周2-3次。③鼻喷雾剂用于伴有急性自杀意念或行为的抑郁症(MDSI)的成人患者；起始剂量84mg/次，不耐受可减至56mg/次，每周2次，持续4周。

血压监测：给药后需定期监测血压。

治疗后观察：给药后需要留观至少2小时，确保生命体征恢复正常且不良反应缓解后方可离开。

六、小结与展望

无论是鼻喷雾剂艾司氯胺酮治疗TRD患者还是静脉注射艾司氯胺酮治疗产后抑郁症女性患者都是有一定的显著疗效，为这些抑郁症患者有效的改善了生活质量、减少了自我伤害的风险。尽管艾司氯胺酮为抑郁症治疗带来了革新，但任存在诸多研究空白与挑战。当前研究存在样本量小、异质性高、艾司氯胺酮数据不足等局限。特别是中国人群大样本研究、长期安全性数据不足，需要结合个体情况使用。在抗抑郁治疗的疗效方面是否存在性别差、地域差、种族差等各种因素，还需大量试验去探索这些不同因素对艾司氯胺酮治疗的反馈差异，为实现个体化治疗提供理论依据。另外在不同给药方式的转录组特征差异方面，去比较鼻喷雾、静脉注射等不同给药方式对基因表达的影响，优化给药策略。

参考文献

- [1] 抑郁症或成全球第二大疾病[J]. 中国报道, 2017, (11): 68.
- [2] 全球3亿人受抑郁症困扰[J]. 科学24小时, 2017, (04): 34.
- [3] JAKOBSEN J C, KATAKAM K K, SCHOU A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis [J]. BMC Psychiatry, 2017, 17(1): 58.
- [4] 章子杨, 陈璟莉. 艾司氯胺酮新药的临床研究进展[J]. 现代临床医学, 2024, 50(05): 389-92.
- [5] ZHANG X X, ZHANG N X, LIU D X, et al. Research advances in the clinical application of esketamine [J]. Ibrain, 2022, 8(1): 55-67.
- [6] KAUR U, PATHAK B K, SINGH A, et al. Esketamine: a glimmer of hope in treatment-resistant depression [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2021, 271(3): 417-29.
- [7] KAMP J, JONKMAN K, VAN VELZEN M, et

- al. Pharmacokinetics of ketamine and its major metabolites norketamine, hydroxynorketamine, and dehydronorketamine: a model-based analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2020, 125(5): 750-61.
- [8]XU M, WANG J, SHI J, et al. Esketamine mitigates endotoxin-induced hippocampal injury by regulating calcium transient and synaptic plasticity via the NF- α 1/CREB pathway [J]. *Neuropharmacology*, 2025, 269: 110362.
- [9]PARSAEI M, HASEHMI S M, SEYEDMIRZAEI H, et al. Perioperative esketamine administration for prevention of postpartum depression after the cesarean section: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Affect Disord*, 2024, 361: 564-80.
- [10]REN L, ZHANG T, ZOU B, et al. Intraoperative Esketamine and Postpartum Depression Among Women With Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2025, 8(2): e2459331.
- [11]DI NICOLA M, PEPE M, D'ANDREA G, et al. Patient Experience with Intranasal Esketamine in Treatment-Resistant Depression: Insights from a Multicentric Italian Study (REAL-ESKperience) [J]. *J Pers Med*, 2025, 15(4).
- [12]POPOVA V, DALY E J, TRIVEDI M, et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study [J]. *Am J Psychiatry*, 2019, 176(6): 428-38.
- [13]MCINTYRE R S, ROSENBLAT J D, NEMEROFF C B, 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): 383-99.
- [14]ZAKI N, CHEN L N, LANE R, et al. Safety and efficacy with esketamine in treatment-resistant depression: long-term extension study [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2025, 28(6).
- [15]DALY E J, TRIVEDI M H, JANIK A, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(9): 893-903.
- [16]KATZ E G, HOUGH D, DOHERTY T, et al. Benefit-Risk Assessment of Esketamine Nasal Spray vs. Placebo in Treatment-Resistant Depression [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(2): 536-46.
- [17]CEBAN F, ROSENBLAT J D, KRATIUK K, et al. Prevention and Management of Common Adverse Effects of Ketamine and Esketamine in Patients with Mood Disorders [J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(9): 925-34.
- [18]BAUDOT J, SOEIRO T, TAMBON M, et al. Safety concerns on the abuse potential of esketamine: Multidimensional analysis of a new anti-depressive drug on the market [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2022, 36(3): 572-81.
- [19]NIKAYIN S, MURPHY E, KRYSTAL J H, et al. Long-term safety of ketamine and esketamine in treatment of depression [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(6): 777-87.
- [20]CHIAPPINI S, GUIRGUIS A, SCHIFANO N, et al. Comparative safety of prescribed Esketamine and ketamine in relation to renal and urinary disorders: A pharmacovigilance perspective [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2025, 136: 111213.
- [21]AMMENDOLIA I, MANNUCCI C, ESPOSITO E, et al. Safety Profile and Suicidality Associated with the Use of Esketamine in the Treatment of Major Depressive Disorder in European Countries: An EudraVigilance Database Analysis [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18(5).
- [22]FEDGCHIN M, TRIVEDI M, DALY E J, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1) [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22(10): 616-30.
- [23]DI VINCENZO M, MARTIADIS V, DELLA ROCCA B, et al. Facts and myths about use of esketamine for treatment-resistant depression: a narrative clinical review [J]. *Front Psychiatry*, 2024, 15: 1394787.
- [24]王群, 季加富, 迟永良, et al. 艾司氯胺酮在围手术期的应用进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2024, 43(01): 12-6.
- [25]SKALA K, DOGANAY K, EDER H, et al. Intranasal esketamine as therapeutic option: a case report of an adolescent with treatment resistant depression [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1118737.
- [26]武琼, 崔栋然, 王瑞, et al. 不同剂量艾司氯胺酮用于老年全身麻醉手术患者麻醉诱导对血流动力学、应激反应、术后谵妄影响 [J]. *临床军医杂志*, 2024, 52(01): 95-8.