

# 艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂辅助治疗难治性抑郁症安全性 meta 分析

饶志方, 涂静, 程振玲(华润武钢总医院, 武汉 430080)

**摘要:** 目的 采用 meta 分析全面了解艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂辅助治疗难治性抑郁症的安全性。方法 搜索艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂+口服抗抑郁药的随机对照试验, 并进行 meta 分析。结果 最终 5 个随机对照试验, 1 019 例患者纳入研究。与对照组比较, 试验组出现了更多的解离症状(RR=6.35, 95%CI, 2.84~14.23,  $P<0.000\ 01$ )、镇静(RR=5.47, 95%CI, 2.05~14.57,  $P=0.000\ 7$ )、嗜睡(RR=2.66, 95%CI, 1.30~5.44,  $P=0.007$ )、头痛(RR=1.38, 95%CI, 1.05~1.83,  $P=0.02$ )、眩晕(RR=5.87, 95%CI, 3.30~69.79,  $P<0.000\ 01$ )、头晕(RR=2.98, 95%CI, 1.33~6.68,  $P=0.008$ )、感觉迟钝(RR=10.25, 95%CI, 3.65~28.83,  $P<0.000\ 1$ )、焦虑(RR=2.01, 95%CI, 1.20~3.37,  $P=0.008$ )、感觉异常(RR=6.62, 95%CI, 2.75~15.98,  $P<0.000\ 1$ )、恶心(RR=4.05, 95%CI, 2.71~6.05,  $P<0.000\ 01$ )、味觉异常(RR=1.81, 95%CI, 1.35~2.42,  $P<0.000\ 1$ )。亚组分析显示, 与对照组比较, 艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂 28 mg 组不良反应没有统计学意义; 除了嗜睡、头痛、味觉异常以外, 56, 84 mg 2 个亚组的不良反应有统计学意义。结论 艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂辅助治疗会增加患者不良反应, 但是不良反应轻微。

**关键词:** 艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂; 抑郁症; 难治性; 不良反应; meta 分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)20-2878-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20224126

引用本文: 饶志方, 涂静, 程振玲. 艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂辅助治疗难治性抑郁症安全性 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(20): 2878-2883.

## Meta-analysis of the Safety of Esketamine Nasal Spray Add-on Therapy for Treatment-resistant Depression

RAO Zhifang, TU Jing, CHENG Zhenlin(*CR-Wisco General Hospital, Wuhan 430080, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To evaluate the safety of esketamine nasal spray add-on therapy for treatment-resistant depression by meta analysis. **METHODS** Randomized controlled trials(RCTs) of esketamine nasal spray+oral antidepressants were searched and meta-analysis was conducted. **RESULTS** Five RCTs and 1 019 patients were included in the study. Compared with contrast group, treatment group had more adverse reactions, such as dissociation(RR=6.35, 95%CI, 2.84~14.23,  $P<0.000\ 01$ ); sedation(RR=5.47, 95%CI, 2.05~14.57,  $P=0.000\ 7$ ); somnolence(RR=2.66, 95%CI, 1.30~5.44,  $P=0.007$ ); headache(RR=1.38, 95%CI, 1.05~1.83,  $P=0.02$ ); vertigo(RR=5.87, 95%CI, 3.30~69.79,  $P<0.000\ 01$ ); dizziness(RR=2.98, 95%CI, 1.33~6.68,  $P=0.008$ ); hypoesthesia(RR=10.25, 95%CI, 3.65~28.83,  $P<0.000\ 1$ ); anxiety(RR=2.01, 95%CI, 1.20~3.37,  $P=0.008$ ); paresthesia(RR=6.62, 95%CI, 2.75~15.98,  $P<0.000\ 1$ ); nausea(RR=4.05, 95%CI, 2.71~6.05,  $P<0.000\ 01$ ); dysgeusia(RR=1.81, 95%CI, 1.35~2.42,  $P<0.000\ 1$ ). At the same time, compared with contrast group, in esketamine nasal spray 28 mg subgroup, it had no significant difference in adverse effects; while in 56, 84 mg subgroup, there was significant difference besides of somnolence, headache, dysgeusia. **CONCLUSION** It is showed that the appearance of adverse events has increased, but it is very light in esketamine nasal spray add-on therapy for treatment-resistant depression.

**KEYWORDS:** esketamine nasal spray; depression; treatment-resistant; adverse reaction; meta-analysis

重度抑郁是一种常见的精神疾病, 全世界估计至少有 3 亿患者, 全球发病率为 4.4%<sup>[1]</sup>。世界精神卫生调查显示, 重度抑郁终生患病率为 10%~15%<sup>[2]</sup>。重度抑郁主要临床表现为意志活动减退、心境低落等, 孕妇、青少年、老年人都会出现, 给社会、家庭、个人带来严重的精神、经济负担<sup>[3-5]</sup>。30%的抑郁症患者虽然经过了药物治疗, 但是仍出现了低缓解率, 以及功能损害, 成为难治性抑郁症<sup>[6]</sup>。超过一半难治性抑郁症患者都报告过有自杀的倾向<sup>[7]</sup>, 其致死率很高。目前, 标准治疗对难治

性抑郁症的疗效有限, 更多的是通过几种药物联合治疗, 或者增加非药物治疗<sup>[8]</sup>。因此, 临床亟需高效治疗重度抑郁的新药。

2019 年, 艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂通过美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)审批, 用于重度抑郁症的治疗。上市的艾司氯胺酮有 2 种剂型, 一种是静脉注射剂, 另一种是鼻腔喷雾剂。静脉注射需要在医院进行, 患者的依从性不高, 因此鼻腔喷雾剂更受患者青睐。在与静脉注射剂比较的文献中, 56, 84 mg 鼻腔喷

作者简介: 饶志方, 男, 主管药师 E-mail: 1803964590@qq.com

雾剂与  $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  静脉注射剂药动力学特性相近<sup>[9]</sup>。根据临床经验,对于难治性抑郁症患者,可以联合几种抗抑郁药物来提高疗效,因此有文献报道过艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂与口服抗抑郁药物一起治疗难治性抑郁症患者<sup>[10-11]</sup>。综合几个随机对照试验的疗效 meta 分析显示,艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂+口服抗抑郁药可以显著降低抑郁患者蒙哥马利抑郁量表得分(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) (SMD=0.36, 95% CI=0.24~0.49,  $P<0.0001$ )<sup>[12]</sup>。然而,由于艾司氯胺酮特殊的不良反应如镇静、解离症状,有潜在误用或者滥用的可能,因此美国 FDA 下属风险评估和缓解战略组将此药列为限制使用类<sup>[13]</sup>。为了全面了解鼻腔喷雾剂辅助治疗难治性抑郁症的安全性,本研究对一系列随机对照试验进行 meta 分析,为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CBM、CNKI、万方医学网,并在此基础上进行手工检索及追查纳入文献的参考文献。检索时限为各数据库建库起至 2022 年 3 月。中英文检索词为“艾司氯胺酮、难治性抑郁症、重度抑郁症、esketamine、treatment-resistant depression、major depression disorder”。

### 1.2 文献纳入和排除标准

**1.2.1 纳入标准** 研究类型:收集所有类型的中、英文临床研究,包括随机对照研究、队列研究、病例对照研究、有对照的病例报告(样本量 $\geq 10$ )。②研究对象:年龄 $\geq 18$ 岁,临床确诊为抑郁症、至少对一种抗抑郁药无效的患者,性别不限。③干预措施:试验组、对照组患者分别接受艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂+口服抗抑郁药、安慰剂+口服抗抑郁药,各自用法用量不限。④结局指标:一般不良反应(恶心、眩晕、感觉异常、解离症状、感觉迟钝、头晕、镇静等)。

**1.2.2 排除标准** ①重复发表或数据重复的文献。②报道信息太少、质量差及数据无法利用或错误的文献。③会议论文、回顾性研究、病例报告和病例系列(样本量 $<10$ )、动物实验、体外实验。④非随机对照试验。⑤特殊的患者:对艾司氯胺酮无效、过敏的患者;有迷走神经刺激、深部脑刺激疾病患者;智力障碍患者;双相情感障碍患者;b 群人格障碍患者;精神病性障碍患者;醉酒、

吸毒患者;创伤后应激障碍患者;强迫症患者。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者通过阅读标题和摘要对检索所得文献进行初选和去重,再阅读全文并按照纳入与排除标准独立确定纳入文献。如有分歧则讨论解决,必要时提请第三方仲裁。提取数据包括第一作者及发表年限;研究设计类型;纳入人群诊断;患者用药及其剂量;一般不良反应(恶心、眩晕、感觉异常、解离症状、感觉迟钝、头晕、镇静)例数。

### 1.4 质量评价

由 2 位评价者依据 Cochrane 偏倚风险评估标准对纳入研究的方法学质量进行评价。

### 1.5 统计学方法

采用 RevMan 进行 meta 分析。统计均采用 RR、95%CI 表示。异质性采用  $I^2$  检验,  $I^2<50\%$  为轻度,异质性  $I^2\geq 50\%$  为中高度异质性。轻度异质性采用固定模型,否则采用随机效应模型,以  $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。同时分别对 28, 56, 84 mg 艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂进行亚组分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果和纳入文献情况

纳入研究的情况见图 1,最终纳入研究 5 篇文献<sup>[10-11,14-16]</sup>。

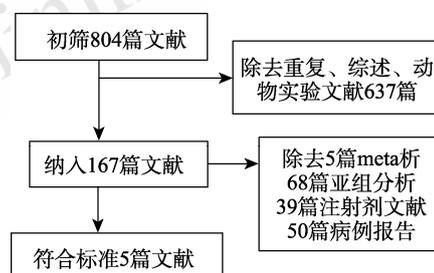


图 1 文献检索流程图

Fig. 1 Literature retrieval flow chart

### 2.2 纳入文献质量评价

纳入文献质量评价见表 1,从表 1 可知,所纳入研究文献全部为高质量文献。

### 2.3 艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂治疗难治性抑郁症不良反应 meta 分析

本研究选择的不良反应基本上包括了艾司氯胺酮常见的不良反应,即精神方面不适、头部感觉不适、其他感觉不适。精神方面不适主要表现为解离症状、镇静、嗜睡;头部感觉不适主要表现为头痛、头晕、眩晕;其他感觉不适主要表现

为欣快、焦虑、味觉障碍、恶心、感觉迟钝、感觉异常。由于种类太多，限于篇幅，只呈现需要关注的不良反应森林图，见图 2~3，异质性、RR、*P* 值见表 2。与对照组比较，治疗组欣快不良反应差异没有统计学意义，其他的不良反应发生率在治疗组都显著上升( $P < 0.05$ )。

表 1 纳入文献的偏倚风险评价

Tab. 1 Each risks of bias item for each study

文献	随机分配方法	分配方法隐藏	盲法	结果数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚
Vanina <sup>[11]</sup>	是	是	是	是	没有	无
Maggie <sup>[10]</sup>	是	是	是	是	没有	无
ELLa1 <sup>[14]</sup>	是	是	是	是	没有	无
Carla <sup>[15]</sup>	是	是	否	是	没有	无
Ella <sup>[16]</sup>	是	是	是	是	没有	无

表 2 艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂不良反应

Tab. 2 Adverse events of esketamine nasal spray

不良反应	异质性	RR	95%CI	<i>P</i>
解离症状	$\chi^2=7.38, P=0.12, I^2=46\%$	6.35	2.84, 14.23	<0.000 01
镇静	$\chi^2=1.19, P=0.75, I^2=0\%$	5.47	2.05, 14.57	0.000 7
嗜睡	$\chi^2=8.11, P=0.09, I^2=51\%$	2.66	1.30, 5.44	0.007
头痛	$\chi^2=2.43, P=0.66, I^2=0\%$	1.38	1.05, 1.83	0.02
眩晕	$\chi^2=1.25, P=0.87, I^2=0\%$	5.87	3.30, 69.79	<0.000 01
头晕	$\chi^2=7.38, P=0.06, I^2=59\%$	2.98	1.33, 6.68	0.008
感觉迟钝	$\chi^2=2.14, P=0.71, I^2=0\%$	10.25	3.65, 28.83	<0.000 1
欣快	$\chi^2=0.08, P=0.77, I^2=0\%$	2.15	0.71, 6.50	0.18
焦虑	$\chi^2=1.93, P=0.59, I^2=0\%$	2.01	1.20, 3.37	0.008
感觉异常	$\chi^2=2.83, P=0.59, I^2=0\%$	6.62	2.75, 15.98	<0.000 1
恶心	$\chi^2=7.19, P=0.13, I^2=44\%$	4.05	2.71, 6.05	<0.000 01
味觉异常	$\chi^2=12.44, P=0.01, I^2=68\%$	1.81	1.35, 2.42	<0.000 1

## 2.4 艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂不良反应亚组分析

为了进一步分析各个亚组艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂主要不良反应，将艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂分为 28, 56, 84 mg 3 个组。由于种类太多，限于篇幅，只呈现需要关注的不良反应森林图，见图 4~5，RR、95%CI、*P* 值见表 3。与对照组比较，艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂 28 mg 组解离症状、镇静、嗜睡、头痛、头晕、眩晕、感觉迟钝、感觉异常、恶心、味觉障碍等不良反应发生率差异没有统计学意义；艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂 56, 84 mg 组嗜睡、头痛、味觉障碍等不良反应发生率差异没有统计学意义。

## 3 讨论

本研究包括了 5 个随机对照试验、共纳入 1 019 例难治性抑郁症患者。通过 RevMan 分析发现，出现最多的不良反应为感觉迟钝、解离症状、眩晕、头晕、镇静、恶心。通过亚组分析，艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂 28 mg 亚组出现常见的不良反应与对照组相比，差异没有统计学意义；56 mg、84 mg 亚组与对照组相比，差异有统计学意义(除嗜睡、头痛、味觉异常外)；56 mg、84 mg 2 个亚组的不良反应并没有出现与剂量相关的现象。同时，所有的不良反应都没有严重的后果，对患者的影响都是短暂、轻微的。这可能由于研究包括的文献只统计了使用药物后 4 个星期的不良反应，长期使用艾司氯胺酮出现的不良反应需要进一步观察的验证。

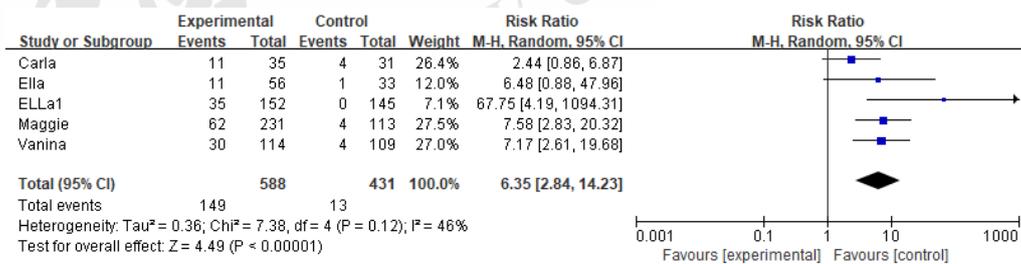


图 2 艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂导致的解离症状森林图

Fig. 2 Forest plot for esketamine nasal spray-induced dissociation

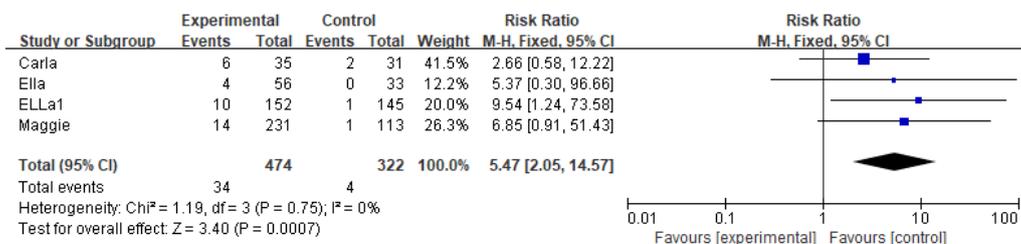


图 3 艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂导致的镇静森林图

Fig. 3 Forest plot for esketamine nasal spray-induced sedation

表 3 艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂不良反应亚组分析

Tab. 3 Subgroup analyses of esketamine nasal spray about its adverse reactions

不良反应	28 mg		56 mg		84 mg	
	RR(95%CI)	P	RR(95%CI)	P	RR(95%CI)	P
解离症状	0.57(0.02, 13.26)	0.72	8.03(3.26, 19.76)	<0.000 01	5.26(2.68, 10.33)	<0.000 01
镇静	5.10(0.22, 119.32)	0.31	6.50(1.17, 36.16)	0.03	4.45(1.44, 13.75)	0.009
嗜睡	9.57(0.44, 210.54)	0.15	2.03(0.98, 4.22)	0.06	1.73(0.87, 3.43)	0.12
头痛	3.47(0.98, 12.32)	0.05	1.24(0.74, 2.07)	0.42	1.28(0.83, 1.95)	0.26
头晕	6.95(0.84, 57.73)	0.07	3.84(2.08, 7.10)	<0.000 1	3.15(1.86, 5.35)	<0.000 1
眩晕	8.50(0.43, 168.30)	0.16	10.69(2.92, 39.14)	0.000 3	10.30(3.14, 33.72)	0.000 1
感觉迟钝	5.10(0.22, 119.32)	0.31	8.10(2.24, 29.30)	0.001	8.03(2.18, 29.64)	0.002
感觉异常	9.57(0.44, 210.54)	0.15	9.97(2.60, 38.22)	0.000 8	7.86(2.52, 24.45)	0.000 4
恶心	1.18(0.18, 7.75)	0.87	3.00(1.55, 5.82)	0.001	4.69(2.54, 8.65)	<0.000 01
味觉异常	0.50(0.11, 2.15)	0.35	0.92(0.53, 1.60)	0.76	1.34(0.86, 2.10)	0.19

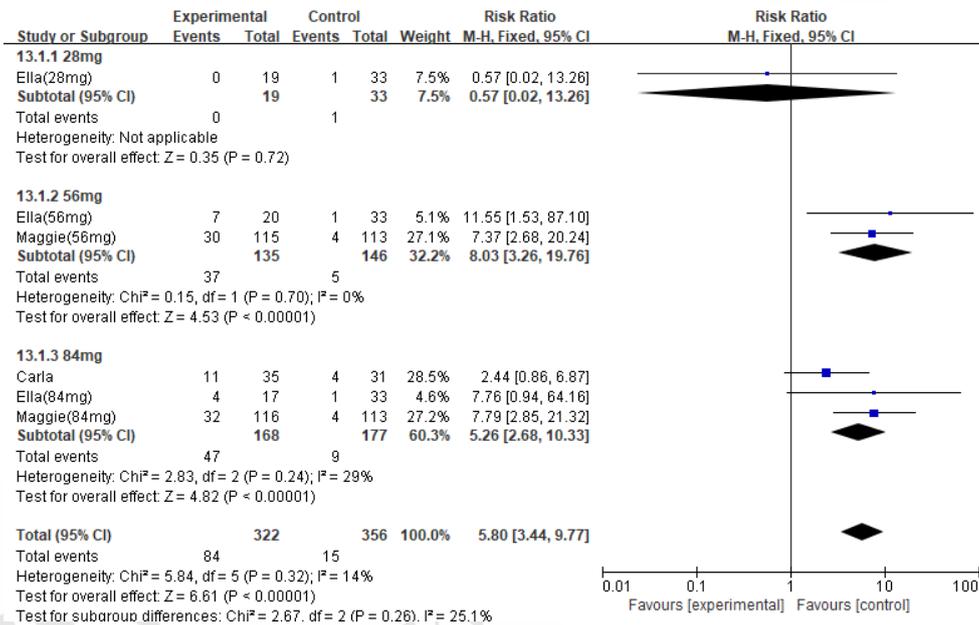


图 4 亚组分析艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂解离症状森林图

Fig. 4 Forest plot for esketamine nasal spray-induced dissociation in subgroup analysis

从美国 FDA 网站有关艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂的药品信息发现, 短暂的不良反应(血压、解离症状、镇静)与艾司氯胺酮的血清浓度有关, 不良反应时间往往只有 4~6 h<sup>[17]</sup>。血压升高一般发生在使用药物 40 min 后, 2 h 后血压恢复正常, 没有心电图的改变。在静脉注射氯胺酮试验治疗抑郁症中, 血压升高也发生在使用药物 40 min 后, 100 min 后血压恢复正常。这些都说明血压升高只是短暂、幅度较小的变化, 没有临床意义<sup>[18]</sup>。

在一上市后安全性评价的文献中, 艾司氯胺酮导致的解离症状、镇静位于所有不良反应的前 2 位<sup>[19]</sup>。解离症状的 ROR 为 1 612.64, 95%CI 为 1 354.63~1 919.79; 镇静的 ROR 为 238.46, 95%CI

为 202.98~280.15。解离症状指患者出现意识周期性中断, 无法分清他们是谁, 他们的过去和正在进行的事情<sup>[20]</sup>。简单来说, 患者感觉自己像在梦里一样, 周围的世界不真实, 自己的身体也不属于自己。本研究显示, 一共出现了 162 例解离症状不良反应, 试验组出现了 149 例, 对照组出现了 13 例。亚组分析显示, 56, 84 mg 组分别出现了 37, 47 例不良反应。患者解离症状一般用临床医师实施解离症状量表(Clinician Administered Dissociative States Scale, CADSS)进行评估。在一研究 MADRS 与 CADSS 相关性文献中, 艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂有效的患者与无效患者之间的 MADRS 差距明显, 但是 CADSS 得分没有显著的

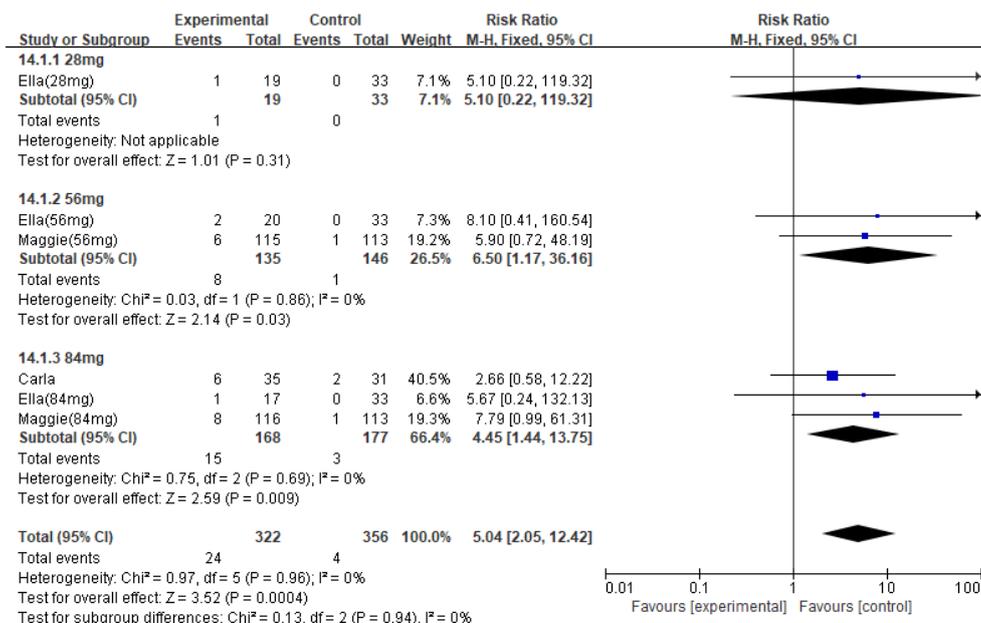


图5 亚组分析艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂镇静森林图

Fig. 5 Forest plot for esketamine nasal spray-induced sedation in subgroup analysis

差异，两者的斯皮尔曼相关系数接近于零。然而，随着药物使用的增多，CADSS得分明显下降<sup>[21]</sup>。与氯胺酮比较，艾司氯胺酮的镇痛镇静高2倍，不良反应更少、消除时间更短<sup>[22]</sup>。本研究显示，一共出现了38例镇静不良反应，试验组出现了34例，对照组出现了4例。亚组分析显示，28、56、84 mg组分别出现了1、8、15例镇静不良反应。因此，在美国FDA网站提示的与艾司氯胺酮血清浓度相关的不良反应中，解离症状不良反应尤其需要关注。一方面，氯胺酮在中国是一种第一类精神药品，另一方面，事后分析随机对照试验显示<sup>[21]</sup>，随着药品使用时间延长，CADSS得分下降，解离症状减轻，这些原因增加了滥用本品的风险。

本meta分析经过网上医学数据库广泛检索，系统评价了各个文献的质量、结局指标异质性小，结果可信度较高。但因以下几个局限性，结论依然应该谨慎对待。第一，本研究所纳入的患者是难治性抑郁症患者，在随机对照试验前经历过其他抗抑郁药治疗，因此试验结果不可能排除前期使用药品的后遗作用。第二，研究纳入的文献是包括了艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂联合其他抗抑郁药治疗难治性抑郁症患者，造成部分不良反应meta分析中异质性过高，影响分析的准确性。第三，纳入文献的限制条件很多，并不包括许多精神疾病、老年痴呆患者的抑郁症，研究结果并不完全符合实际的临床需求。第四，本研究纳入研究的

语种限制为中、英文，存在选择性偏倚。

综上所述，本meta分析比较了艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂联合其他抗抑郁药，与安慰剂+抗抑郁药的试验，提示了艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂具体的不良反应风险，及其不同剂量艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂不良反应发生风险。鉴于纳入研究数量较少、患者混杂因素过多，本研究结论需要更多的大型临床随机对照试验来验证，从而为临床提供科学合理的参考。

## REFERENCES

- [1] GARCÍA-MONTERO C, ORTEGA M A, ALVAREZ-MON M A, et al. The problem of malnutrition associated with major depressive disorder from a sex-gender perspective[J]. *Nutrients*, 2022, 14(5): 1107.
- [2] KAMRAN M, BIBI F, REHMAN A U, et al. Major depressive disorder: Existing hypotheses about pathophysiological mechanisms and new genetic findings[J]. *Genes*, 2022, 13(4): 646.
- [3] HANG C M, HUANG K, SUN Y, et al. Prevalence of major postpartum depression in 4027 parturient women[J]. *Anhui Med Pharm J(安徽医药)*, 2020, 24(7): 1329-1333.
- [4] ZHENG Y L, YUAN G C, WU W J, et al. Effect of sertraline combined with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on the levels of inflammatory factors in patients with first-episode severe depression[J]. *Chin Foreign Med Res(中外医学研究)*, 2021, 19(33): 21-25.
- [5] HUANG Y, QIN Q, LIN L, et al. A study on status and risk factors of self-injury in major depressive disorder adolescents[J]. *Med Philos(医学与哲学)*, 2020, 41(8): 43-46.

- [6] AL-HARBI K S. Treatment-resistant depression: Therapeutic trends, challenges, and future directions[J]. *Patient Preference Adherence*, 2012(6): 369-388.
- [7] KALIN N H. Insights into suicide and depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(10): 877-880.
- [8] HU S H. Treatment-resistant depression and its diagnosis and treatment[J]. *Sichuan Ment Health(四川精神卫生)*, 2022, 35(1): 1-5.
- [9] CAPUZZI E, CALDIROLI A, CAPELLAZZI M, et al. Long-term efficacy of intranasal esketamine in treatment-resistant major depression: A systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9338.
- [10] 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): 616-630.
- [11] 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): 428-438.
- [12] PAPAKOSTAS G I, SALLOUM N C, HOCK R S, et al. Efficacy of esketamine augmentation in major depressive disorder: A meta-analysis[J]. *J Clin Psychiatry*, 2020, 81(4): 19r12889.
- [13] KRYST J, KAWALEC P, PILC A. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the treatment of major depressive disorder[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(1): 9-20.
- [14] 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.
- [15] CANUSO C M, SINGH J B, 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]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(7): 620-630.
- [16] 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.
- [17] Spravato (Esketamine) Label.: <http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/SPRAVATO-pi.pdf> 2019-5/2022-9.
- [18] FANG J X, XIAO L, ZHU X Q, et al. Effects of single i.v. subanesthetic dose of ketamine on heart rate, blood pressure and oxygen saturation for antidepressant treatment[J]. *Chin J Nerv Ment Dis(中国神经精神疾病杂志)*, 2019, 45(6): 361-364.
- [19] GASTALDON C, RASCHI E, KANE J M, et al. Post-marketing safety concerns with esketamine: A disproportionality analysis of spontaneous reports submitted to the FDA adverse event reporting system[J]. *Psychother Psychosom*, 2021, 90(1): 41-48.
- [20] LYNN S J, MAXWELL R, MERCKELBACH H, et al. Dissociation and its disorders: Competing models, future directions, and a way forward[J]. *Clin Psychol Rev*, 2019(73): 101755.
- [21] CHEN G, CHEN L, ZHANG Y, et al. Relationship between dissociation and antidepressant effects of esketamine nasal spray in patients with treatment-resistant depression[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2022, 25(4): 269-279.
- [22] DING X, LEI L, JI M H, et al. Effect of circadian rhythm on esketamine sedation[J]. *J Clin Anesthesiol(临床麻醉学杂志)*, 2021, 37(8): 808-811.

收稿日期: 2022-12-09

(本文责编: 曹粤锋)