

艾司氯胺酮用于抗抑郁治疗机制的研究进展

尹晓琼, 万晓红*

昆明医科大学第二附属医院重症医学科, 云南 昆明

收稿日期: 2025年11月18日; 录用日期: 2025年12月12日; 发布日期: 2025年12月19日

摘要

抑郁症是临床上常见且严重影响患者的生活质量和生活能力的一种精神疾病, 它的发病情况也越来越引起人们的重视, 由于传统的抗抑郁药物需要较长时间的服用才能见效, 并有一定的副作用, 在使用上非常受限, 所以目前研究者们一直想寻求可以更快起效且副作用较小的新型抗抑郁药物。因此目前我们发现的新型快速起效抗抑郁药艾司氯胺酮, 便值得我们去研究、探讨。大量研究已发现艾司氯胺酮可通过调节神经递质系统、神经可塑性、炎症反应等多种途径达到抗抑郁的作用。本文从抗抑郁分子调控机制方面总结艾司氯胺酮作为抗抑郁药的可能作用机制, 包括分子调控途径及其与临床疗效关系等, 以便于人们更加深刻地认识艾司氯胺酮的抗抑郁作用机制, 以及未来更好地开发一些新型的抗抑郁药物、更好地用于临床实践。

关键词

艾司氯胺酮, 抗抑郁, 神经递质, 神经可塑性, 炎症反应, 免疫调节

Research Progress on the Mechanism of Esketamine in Antidepressant Treatment

Xiaoqiong Yin, Xiaohong Wan*

Intensive Care Medicine Department, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: November 18, 2025; accepted: December 12, 2025; published: December 19, 2025

Abstract

Depression is a common mental disorder in clinical practice that seriously affects patients' quality of life and ability to live. Its incidence has increasingly drawn people's attention. Due to the fact that traditional antidepressants need to be taken for a relatively long time to take effect and have certain

*通讯作者。

文章引用: 尹晓琼, 万晓红. 艾司氯胺酮用于抗抑郁治疗机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 2382-2389.
DOI: 10.12677/acm.2025.15123667

side effects, their use is very limited. So currently, researchers have been constantly seeking new types of antidepressants that can take effect more quickly and have fewer side effects. Therefore, the newly discovered fast-acting antidepressant, esketamine, is worthy of our research and exploration. A large number of studies have found that esketamine can achieve antidepressant effects through multiple pathways such as regulating the neurotransmitter system, neural plasticity, and inflammatory responses. To summarize the possible mechanism of action of esketamine as an antidepressant from the perspective of the molecular regulatory mechanism of antidepressants, including the molecular regulatory pathways and their relationship with clinical efficacy, etc., so as to enable people to have a deeper understanding of the antidepressant mechanism of esketamine and better develop some new antidepressant drugs in the future and better apply them in clinical practice.

Keywords

Esketamine, Antidepressant, Neurotransmitter, Neural Plasticity, Inflammatory Response, Immune Regulation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 概述

抑郁症是世界上发病率最高的精神疾病之一,给公共卫生带来巨大的压力。传统抗抑郁药物主要是通过通过对 5-羟色胺或儿茶酚胺等单胺类神经递质调节来发挥作用,包括目前使用广泛的 SSRI 类和三环类抗抑郁药等,虽然取得一定效果,但是作用较慢,而且仍有一部分病人无明显改善,并且出现了较多不良反应[1],如传统的抗抑郁药物要好几周才有效果,甚至有些病人属于治疗抵抗型抑郁(treatment-resistant depression, TRD)。即对于至少两种抗抑郁治疗都没有效果[2],所以更快效的、不良反应更小的抗抑郁药物的研究迫在眉睫。

近些年来,作为氯胺酮(S)-异构体,艾司氯胺酮(esketamine)凭借快速持续的抗抑郁效果引起各界关注,通过非竞争性阻断 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR),调节谷氨酸能系统,艾司氯胺酮较传统的抗抑郁药物起效快,尤其在治疗难治性抑郁患者的疗效上具有明显优势[3]。而临床上艾司氯胺酮的安全性较好,主要的不良反应有短暂的解离症状、头晕和高血压等,在给药剂量为发挥快速抗抑郁疗效时的剂量低于诱发不良反应剂量[4]。自 2019 年上市以来,艾司氯胺酮鼻喷剂获批用于治疗难治性抑郁,是第一个被批准上市的快速作用抗抑郁药物,是抑郁症治疗史上的一个里程碑事件,代表了抗抑郁药临床应用进入了一个新阶段[5]。

研究艾司氯胺酮抗抑郁作用机制有利于深入了解抑郁症的发病机理,可以从中探索更加有效、安全地治疗抑郁症的措施和方法。目前已知:艾司氯胺酮抗抑郁作用与脑源性神经营养因子(BDNF)-TrkB 信号通路、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1(mTORC1)信号通路、抗抑郁剂导致的神经炎症等有关[6],还发现艾司氯胺酮通过激活 PI3K/Akt/GLT-1 通路,上调谷氨酸转运体 GLT-1,进而改善谷氨酸水平,减少抑郁样行为[7];新型研究成果表明:艾司氯胺酮能够增强 PGC-1 α /irisin/ERK1/2 信号通路活性,此通路可能是其发挥抗抑郁作用的一种可能机制[8]。最近的研究发现艾司氯胺酮通过作用于神经可塑性调节来发挥作用,并据此研究开发出多种机制不同、起效迅速、不良反应少的新抗抑郁药分子,为临床提供选择[9]。

2. 艾司氯胺酮的神经递质调节机制

2.1. NMDA 受体拮抗作用

艾司氯胺酮作为一种非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)拮抗剂可阻断谷氨酸介导的过度兴奋状态,以减轻神经毒性,NMDA 受体是谷氨酸激活的阳离子通道,广泛参与中枢神经系统兴奋性传递及突触可塑性[10];艾司氯胺酮可通过抑制 NMDA 受体介导的神经兴奋调节谷氨酸能系统平衡,减少抑郁相关的神经功能障碍,并快速发挥明显的抗抑郁作用,对难治性抑郁效果显著[11]。最新的研究表明:NMDA 受体不同的亚单位具有选择性拮抗,可能是艾司氯胺酮快速抗抑郁作用的一个关键因素,比如具有选择性作用于 GluN2B 亚单位的拮抗作用可以改善恐惧记忆和神经保护作用,提示亚单位特异性调控提供了一种更安全有效的抗抑郁药物设计的新思路[12]。另外,NMDA 受体阻断剂在动物模型上可能具有神经保护作用,但是剂量、靶点的选择对于是否达到理想的疗效和安全范围至关重要[13]。

2.2. AMPA 受体的激活与信号传导

在 NMDAR 被抑制之后,AMPA 受体介导的兴奋性信号加强使神经元兴奋及突触传递加强,研究发现艾司氯胺酮激活 AMPA 受体后,向下激活 mTOR 通路,促进蛋白质合成和神经可塑性,从而加强神经元间的连接,实现突触重塑[14];AMPA 受体不仅能使神经元兴奋度得到增加,而且能够上调大脑内一些重要的神经营养因子 BDNF 表达,有利于神经元的存活和功能的恢复[15];AMPA 受体还与神经递质的释放和信号转导效率提升有关,并可促进神经网络的适应性变化[16]。并且有生物信息学及电生理方面的研究也表明:AMPA 参与的信号通路是艾司氯胺酮发挥快速抗抑郁作用的关键路径之一,AMPA 的激活是产生抗抑郁作用的重要基础[17],因此,AMPA 被激活以及相关的信号通路被调控,是艾司氯胺酮发挥抗抑郁作用的核心环节,它能促进神经可塑性的恢复,促进功能的改善。

2.3. 单胺类神经递质的影响

艾司氯胺酮能间接地调节 5-HT、DA 以及 NE 系统,并通过调节单胺类神经递质的释放或受体敏感度来改善情绪与认知功能[18]。实验研究及临床研究均发现艾司氯胺酮可提高脑内单胺类神经递质的水平,并且其能缓解慢病久治不愈、难以被传统单胺类抗抑郁药改善症状的优点,尤其是治疗难治性抑郁症更明显[19]。另外,艾司氯胺酮可通过 BDNF/TrkB 及其下游调节等途径影响相关的信号通路,促进神经元存活,恢复神经元功能,促进单胺类神经递质的合成和代谢等作用,因此可以通过多靶点的方式对单胺类神经递质系统发挥调节作用,进而改善神经递质失衡状态,改善神经网络的功能以发挥抗抑郁作用。

3. 艾司氯胺酮促进神经可塑性的机制

3.1. mTOR 信号通路的激活

艾司氯胺酮是 NMDA 受体非竞争性拮抗剂,快速抗抑郁作用可能与 mTOR (哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)信号通路的激活有关。mTOR 通路能够通过上调包括 PSD95、Synapsin I 在内的突触相关蛋白,促进突触蛋白的合成,增强突触连接,从而产生神经网络重塑的作用。有报道指出,艾司氯胺酮可以快速激活 mTOR 通路,使海马及前额叶皮层结构重塑,表现为树突棘数量增多,功能连接改善[20]。进一步的动物实验表明使用 mTOR 通路抑制剂(如雷帕霉素),可以阻碍艾司氯胺酮的抗抑郁作用,说明了 mTOR 信号通路对艾司氯胺酮发挥抗抑郁作用的重要性[21]。同时,通过激活 mTOR 通路可促进蛋白的合成,并对神经元的结构、功能产生重塑作用,产生快速并且持久的抗抑郁作用,临床与基础研究表明艾司氯胺酮可以通过 mTOR 信号通路改善神经元的突触可塑性而快速改善抑郁症状,因此,mTOR 信号通路激活为艾司氯胺酮促进神经可塑性,产生快速抗抑郁作用的分子机制之一。

3.2. 突触结构及功能的重塑

艾司氯胺酮促进突触可塑性是其快速抗抑郁效应的核心机制之一。临床和动物实验均证实, 艾司氯胺酮能够迅速提升海马和前额叶皮层中突触蛋白的表达, 如脑源性神经营养因子(BDNF)和突触相关蛋白, 促进新突触形成, 增强神经网络的适应性[22]。电休克治疗联合艾司氯胺酮麻醉在难治性抑郁症患者中显示出神经可塑性的显著改善, 表现为 BDNF、神经生长因子(NGF)和 5-羟色胺(5-HT)水平升高, 以及执行功能和认知能力的恢复[23]。此外, 艾司氯胺酮促进海马区神经干细胞的增殖和分化, 改善抑郁症中观察到的神经发生障碍, 进而支持神经环路的重塑[24]。这些神经发生和突触可塑性的变化与临床上快速缓解抑郁症状密切相关, 体现出艾司氯胺酮通过激活 BDNF/TrkB/PI3K/AKT 信号通路促进神经元存活和功能恢复的分子机制[24]。虽然外周 BDNF 水平作为神经可塑性的标志物在临床研究中结果不一, 最新研究提示需结合神经影像及分子生物学方法综合评估艾司氯胺酮的神经可塑性效应[25]。因此, 艾司氯胺酮通过促进突触蛋白表达、新突触形成和海马神经发生, 增强神经网络的可塑性, 快速缓解抑郁症状。

4. 艾司氯胺酮对炎症反应及免疫调节的作用

4.1. 抗炎症效应及细胞因子调控

由于抑郁症与慢性炎症密切相关, 因此上调促炎细胞因子如白细胞介素-6 (IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)可能为抑郁症发病机制中的一类因素。艾司氯胺酮作为一种快速起效的抗抑郁药物, 可发挥明显的抗炎作用, 其可通过抑制细胞因子的表达, 调节脑内神经炎症状态, 并改善抑郁症状, 有研究发现艾司氯胺酮治疗后患者血浆 IL-6、TNF- α 水平均降低, 且其降低水平与抑郁症状改善程度相一致[26]。动物模型研究同样证明了艾司氯胺酮能减少促炎细胞因子分泌, 抑制炎症反应, 表现出抗炎作用, 并且这一抗炎作用对于其发挥抗抑郁作用来说是必需的[27]。

从分子机制上看, 艾司氯胺酮通过多条炎症相关的信号通路起作用, 可抑制 NF- κ B 信号通路, 从而抑制炎症因子分泌, 促进抗炎细胞因子 IL-10 的生成; 可激活 Nrf2 诱导抗炎反应, 降低神经系统的炎症负荷, 上述抗炎机制也可在外周免疫系统发挥效用, 因而显示了艾司氯胺酮作为系统性免疫炎症调控治疗的潜在优势[28]。另外, 艾司氯胺酮还能激活 Nrf2 介导的抗炎反应来减轻神经系统炎症负担, 并且能外溢到外周免疫系统起效, 在整个身体内都起作用。

临床中还可以看到, 艾司氯胺酮通过抑制围手术期炎症反应来发挥抗炎的作用, 接受艾司氯胺酮治疗的患者在术后可出现 IL-6、IL-1 β 下降, 免疫功能受到保护, 并能促进认知功能恢复和疼痛的改善, 而这恰巧是既往研究中被艾司氯胺酮所发挥的作用, 这表明艾司氯胺酮具有抗炎的作用, 可以用于炎症相关的认知损害以及疼痛的治疗中[29]。

4.2. 微胶质细胞的调节作用

微胶质细胞是中枢神经系统中的主要免疫细胞, 微胶质细胞活化介导的神经炎症反应在抑郁症发生中发挥重要作用。艾司氯胺酮可以调节微胶质细胞活化水平, 减少微胶质细胞过度激活, 下调促炎因子分泌, 减轻神经炎症损伤、促进神经环境恢复。

相关动物实验证实: 慢性应激模型小鼠海马区微胶质细胞激活明显增多, 并且伴有促炎因子上调以及抑郁样行为。使用艾司氯胺酮进行干预后, 可以观察到微胶质细胞的激活程度受到抑制、促炎细胞因子的表达量减少、神经元突触的功能有所恢复, 表现为抑郁样行为减轻[30]。另外, 艾司氯胺酮还可以调节微胶质细胞表型的转变, 让微胶质细胞由促炎 M1 型转变为抗炎 M2 型, 抑制促进炎症反应的 M1 型微胶质细胞活化, 改善了神经免疫微环境[31]。

研究机制表明艾司氯胺酮能下调 TLR4/MyD88/p38MAPK 信号通路、STAT3 介导的代谢途径以降低小胶质细胞的促炎反应, 缓解神经炎症, 其作用机制可能与上述信号通路有关[32], 可解释艾司氯胺酮治疗抑郁症时起效快于传统抗抑郁药物的特点。

4.3. 免疫 - 神经交互作用的调控

艾司氯胺酮不仅仅作用于免疫细胞, 也调节了免疫系统和神经系统相互作用关系中更加复杂的作用机制, 从而影响神经递质及神经营养因子的表达, 最终达到使神经功能恢复常态、改善抑郁相关症状的效果。

有关研究表明, 艾司氯胺酮可能通过调节免疫细胞分泌的炎症介质间接影响神经递质系统, 进而调节谷氨酸能系统, 使神经元上谷氨酸受体的数目增多, 促进脑内 BDNF 的表达, 提高神经可塑性[6]。而 BDNF 的增加有助于维持神经元的存活及突触生成, 改善了抑郁症患者神经功能及行为异常。

此外, 艾司氯胺酮还可以通过调控炎症信号通路(Nrf2, PI3K/Akt 等)、代谢通路等方式来保持机体免疫稳定、减少神经炎症介导的神经元损伤以及改善神经系统的功能修复, 这就是艾司氯胺酮发挥快速抗抑郁效应的免疫 - 神经的双向调控机制基础[33]。

临床数据显示艾司氯胺酮用于治疗抑郁症患者时, 患者的外周免疫指标和中枢神经的神经营养因子水平都有所好转, 说明它能通过改善这种免疫和神经交互作用来起到改善疾病的作用[34], 也为依据患者的自身情况, 开发抗抑郁免疫异常的个体化治疗模式提供了可能。

5. 临床应用现状及安全性评估

5.1. 临床疗效及适应症

艾司氯胺酮是氯胺酮的 S-异构体, 在近年来被用于治疗抵抗型抑郁(treatment-resistant depression, TRD)取得较好的快速抗抑郁疗效。TRD 患者指至少经过两种或以上传统的抗抑郁药物治疗均无明显疗效的抑郁症患者, 因此他们对新的治疗手段存在很大的需求, 艾司氯胺酮的出现将大大提高这部分患者的临床获益, 该药物的上市也被寄予厚望。多项临床试验表明, 艾司氯胺酮可以使得抑郁症状得到迅速缓解(数小时或数日即可), 对于自杀风险较高的患者, 能够明显改善其自杀倾向, 在这些临床试验中均得到了肯定的结果[35]。

艾司氯胺酮有鼻喷雾剂型和静脉注射剂型, 鼻喷雾剂型(Spravato)是美国 FDA 在 2019 年批准的用于 TRD 成人的治疗药物, 常作为口服 SSRIs 或者 SNRIs 的选择性 5-HT 再摄取抑制剂药物辅助治疗, 在临床上已被证明了相比其他方法在抗抑郁方面的优越性, 同时应用一段时间之后维持治疗可以预防疾病复发[36], 但静脉用药的艾司氯胺酮起效较快, 在临床上也可短暂用于治疗急性发作的抑郁症状, 不过需要加强观察患者, 并不适合门诊患者[37]。因此, 所述两种方式均具有一定的疗效, 但整体比较鼻喷雾剂更无创, 操作简单易用, 所以临床上更常用[38]。

此外, 除了 TRD 以外, 艾司氯胺酮还被广泛用于产后抑郁、MDD 等其他各种适应症, 并取得良好的治疗效果[39]。从已有的临床试验来看, 艾司氯胺酮作为辅助或者替代治疗用药, 可用于传统治疗无效或者应答延迟的患者, 在这些方面有良好应用前景[40], 部分试验未见差异有统计学意义, 但是很多试验结果显示艾司氯胺酮可使患者获得有意义的临床疗效改善。因此, 艾司氯胺酮正在成为难治性抑郁症的备选治疗药物之一。

5.2. 副作用及安全性问题

艾司氯胺酮常见的副作用包括精神方面的症状(如解离、幻觉)、血压升高和短暂的认知功能减退。临

床上发现用艾司氯胺酮的患者常有短期的头晕、恶心、嗜睡、口干的感觉, 而且这些不良反应多数是在服药后的两小时内就产生了, 大部分在服用完药物以后都会慢慢消退, 仅少数患者会遗留不同程度的解离症状[41]。而这些解离的症状大多是程度比较轻或者较重, 需要进行临床观察并且给予一定的干预措施才能解决[42]。

血压升高的另一个副作用要引起重视, 在心血管疾病风险较高的人群中更应密切监测血压的变化情况, 积极采取措施进行血压的管理; 关于治疗后生命体征的监测有大量研究予以支持[43], 一般情况下需要在治疗期间关注患者的血压、心率等变化, 当出现异常时调整用药方案[44]。

对于长期应用的安全性问题, 目前的数据尚不够充分, 但是已有的一些临床研究与观察资料显示, 适当的剂量和合理的使用方法不会明显影响患者的认知功能, 反而有研究报道其认知功能没有下降, 甚至有所提高[43], 且已经认识到该药存在依赖性的可能性, 并认为可以将阿米替林适应证的有关规定套用于本药, 并应限定给药次数和加强临床监控, 否则该药容易造成患者成瘾[35]。

为保证临床用药安全, 提出各项监测管理措施: 给药前对心血管情况进行评估, 治疗过程观察血压、精神状态, 治疗结束后至少继续观察 2 小时, 防止出现严重的不良事件; 并且选用 Ketamine Side Effect Tool (KSET) 等多方面安全监测手段, 全方位评估其急性以及远期副作用情况[44], 进一步规范了艾司氯胺酮的合理使用。

6. 结语

综上所述, 深入揭示艾司氯胺酮的分子靶点及其在不同神经环路中的作用机制, 将为新一代抗抑郁药物的开发提供关键线索。同时, 结合分子生物学、神经影像学及免疫学等多学科技术, 推动个体化精准治疗的发展, 有望显著提升抑郁症患者的治疗效果和生活质量。总之, 艾司氯胺酮不仅丰富了我们对于抑郁症治疗机制的认识, 也为精神疾病的多维度干预提供了重要范式, 其研究与应用前景值得临床和基础研究领域持续关注和深入探索。

参考文献

- [1] Cheng, X., Jiang, F., Liu, L., Wang, Y., Chen, S. and Cui, W. (2025) Discovery of Rapid-Acting, Orally Available Antidepressants by Activating TrkB Signaling. *Journal of Medicinal Chemistry*, **68**, 16781-16801. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c01750>
- [2] Matteo, M., Cristian, P., Laura, M., Federico, M., Chiara, R., Lorenzo, G., et al. (2021) The Use of Esketamine in Comorbid Treatment Resistant Depression and Obsessive Compulsive Disorder Following Extensive Pharmacogenomic Testing: A Case Report. *Annals of General Psychiatry*, **20**, Article No. 43. <https://doi.org/10.1186/s12991-021-00365-z>
- [3] Deyama, S. (2020) Resolvins as Novel Targets for Rapid-Acting Antidepressants. *Folia Pharmacologica Japonica*, **155**, 381-385. <https://doi.org/10.1254/fpj.20044>
- [4] Hope, J., Copolov, D., Tiller, J., Galbally, M., Hopwood, M., Newton, R., et al. (2023) What Clinicians Need to Know about Intranasal Esketamine for Treatment-Resistant Depression? *Australasian Psychiatry*, **31**, 841-845. <https://doi.org/10.1177/10398562231211171>
- [5] Khorassani, F. and Talreja, O. (2020) Intranasal Esketamine: A Novel Drug for Treatment-Resistant Depression. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **77**, 1382-1388. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa191>
- [6] Halaris, A. and Cook, J. (2023) The Glutamatergic System in Treatment-Resistant Depression and Comparative Effectiveness of Ketamine and Esketamine: Role of Inflammation? In: Kim, Y.K., Ed., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer Nature, 487-512. https://doi.org/10.1007/978-981-19-7376-5_21
- [7] Zang, X., Zhang, J., Hu, J., Mo, X., Zheng, T., Ji, J., et al. (2025) Electroconvulsive Therapy Combined with Esketamine Improved Depression through PI3K/AKT/GLT-1 Pathway. *Journal of Affective Disorders*, **368**, 282-294. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.08.123>
- [8] Hu, N., Chen, X., Chen, C., Liu, X., Yi, P., Xu, T., et al. (2023) Exploring the Role of Esketamine in Alleviating Depressive Symptoms in Mice via the PGC-1 α /Irisin/ERK1/2 Signaling Pathway. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 16611. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43684-9>

- [9] Yao, H., Wang, X., Chi, J., Chen, H., Liu, Y., Yang, J., *et al.* (2024) Exploring Novel Antidepressants Targeting G Protein-Coupled Receptors and Key Membrane Receptors Based on Molecular Structures. *Molecules*, **29**, Article 964. <https://doi.org/10.3390/molecules29050964>
- [10] Petersen, J., Ludwig, M.Q., Juozaityte, V., Ranea-Robles, P., Svendsen, C., Hwang, E., *et al.* (2024) GLP-1-Directed NMDA Receptor Antagonism for Obesity Treatment. *Nature*, **629**, 1133-1141. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07419-8>
- [11] Millen, A.M., Daniels, W.M. and Baijnath, S. (2024) Depression, an Unmet Health Need in Africa: Understanding the Promise of Ketamine. *Heliyon*, **10**, e28610. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28610>
- [12] Kong, C.H., Min, H.S., Jeon, M., Kang, W.C., Park, K., Kim, M.S., *et al.* (2024) Cheonwangbosimdan Mitigates Post-Traumatic Stress Disorder-Like Behaviors through GluN2B-Containing NMDA Receptor Antagonism in Mice. *Journal of Ethnopharmacology*, **330**, Article 118270. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118270>
- [13] Giuliano, K., Etchill, E., Zhou, X., Lui, C., Suarez-Pierre, A., Sharma, R., *et al.* (2021) NMDA Receptor Antagonism for Neuroprotection in a Canine Model of Hypothermic Circulatory Arrest. *Journal of Surgical Research*, **260**, 177-189. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.11.075>
- [14] Lv, S., Yao, K., Zhang, Y. and Zhu, S. (2023) NMDA Receptors as Therapeutic Targets for Depression Treatment: Evidence from Clinical to Basic Research. *Neuropharmacology*, **225**, Article 109378. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109378>
- [15] Banerjee, M. and Shenoy, R.R. (2021) Emphasizing Roles of BDNF Promoters and Inducers in Alzheimer's Disease for Improving Cognition and Memory. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, **34**, 125-136. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2021-0182>
- [16] Hoerdli, F.J., Brockie, P.J., Wang, R., Mellem, J.E., Kallarackal, A., Doser, R.L., *et al.* (2022) MAPK Signaling and a Mobile Scaffold Complex Regulate AMPA Receptor Transport to Modulate Synaptic Strength. *Cell Reports*, **38**, Article 110577. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110577>
- [17] Lazarevic, V., Yang, Y., Flais, I. and Svenningsson, P. (2021) Ketamine Decreases Neuronally Released Glutamate via Retrograde Stimulation of Presynaptic Adenosine A1 Receptors. *Molecular Psychiatry*, **26**, 7425-7435. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01246-3>
- [18] Pan, M.M., Wang, Q.Y., Hou, J.L., Zhang, T., Jiang, Y. and Yang, L.P. (2023) Effects of Umbilical Moxibustion on Phobic Behavior and Monoamine Neurotransmitters in Stress-Model Rats. *Chinese Acupuncture and Moxibustion*, **43**, 191-196.
- [19] Liang, X., Hou, Z., Chen, L., Wang, Y., Hua, K. and Sun, Y. (2023) Effect of Sleep Deprivation on the Metabolism of Hippocampal Amino Acids and Monoamine Neurotransmitters in Mice and Their Behaviors. *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*, **54**, 1139-1145.
- [20] Rozet, I. (2021) Ketamine in Depression and Electroconvulsive Therapy. *Current Opinion in Anaesthesiology*, **34**, 556-562. <https://doi.org/10.1097/aco.0000000000001039>
- [21] Qin, H., Yu, M., Han, N., Zhu, M., Li, X. and Zhou, J. (2024) Antidepressant Effects of Esketamine via the BDNF/Akt/mTOR Pathway in Mice with Postpartum Depression and Their Offspring. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **132**, Article 110992. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.110992>
- [22] Pardossi, S., Fagiolini, A. and Cuomo, A. (2024) Variations in BDNF and Their Role in the Neurotrophic Antidepressant Mechanisms of Ketamine and Esketamine: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 13098. <https://doi.org/10.3390/ijms252313098>
- [23] Zhao, G., Zhao, J., Kong, Y., Pang, Y., Zheng, X. and Zhang, Y. (2025) Effect of Esketamine and Etomidate Anesthesia on Neuroplasticity in Electroconvulsive Therapy for Treatment-Resistant Depression. *World Journal of Psychiatry*, **15**, Article 109458. <https://doi.org/10.5498/wjp.v15.i9.109458>
- [24] Zhang, Y., Cai, Q., Wang, L. and Zhang, B. (2025) The Impact of Esketamine on Depression: Targeting Oxidative Stress and Neuronal Apoptosis through BDNF/TRKB/PI3K/AKT Pathway Activation. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **21**, 1783-1793. <https://doi.org/10.2147/ndt.s502090>
- [25] Calder, A.E., Hase, A. and Hasler, G. (2025) Effects of Psychoplastogens on Blood Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecular Psychiatry*, **30**, 763-776. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02830-z>
- [26] Wang, Y., Yang, Q., Chen, C., Yao, Y., Yuan, X. and Zhang, K. (2025) Inflammatory Cytokines, Cortisol, and Anhedonia in Patients with Treatment-Resistant Depression after Consecutive Infusions of Low-Dose Esketamine. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **275**, 1383-1390. <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01913-w>
- [27] Ling, B., Zhu, Y., Yan, Z., Chen, H., Xu, H., Wang, Q., *et al.* (2023) Effect of Single Intravenous Injection of Esketamine on Postpartum Depression after Labor Analgesia and Potential Mechanisms: A Randomized, Double-Blinded Controlled Trial. *BMC Pharmacology and Toxicology*, **24**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1186/s40360-023-00705-7>

- [28] Shen, W., Yan, Y., Zhang, W., Xu, J., Li, Z. and Yang, L. (2025) Esketamine Mitigates Systemic Inflammation via Modulating Phenotypic Transformation of Monocytes in Patients Undergoing Thoracic Surgery. *Life Sciences*, **371**, Article 123594. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123594>
- [29] Han, L., Tian, B. and Li, S. (2025) Esketamine Has Promising Anti-Inflammatory Effects in Orthopedic Surgery and Plays a Protective Role in Postoperative Cognitive Function and Pain Management. *American Journal of Translational Research*, **17**, 277-285. <https://doi.org/10.62347/vtkd5295>
- [30] Hu, N., Zheng, Y., Liu, X., Jia, J., Feng, J., Zhang, C., et al. (2025) Circat6b Mediates the Antidepressant Effect of Esketamine by Regulating Astrocyte Function. *Molecular Neurobiology*, **62**, 2587-2600. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04420-0>
- [31] Liu, Y., Gong, Z., Zhang, L., Yang, X., Zhu, J., Zhou, X., et al. (2025) Esketamine Attenuates Traumatic Brain Injury by Modulating STAT3-Mediated Glycolysis and Immune Responses. *BMC Neuroscience*, **26**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s12868-025-00941-z>
- [32] Xu, H., Li, X. and Han, L. (2024) Role and Mechanism of Esketamine in Improving Postoperative Cognitive Dysfunction in Aged Mice through the TLR4/MyD88/p38 MAPK Pathway. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **40**, 63-73. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12778>
- [33] Harding, L., Zhdanava, M., Teeple, A., Shah, A., Boonmak, P., Pilon, D., et al. (2025) Health Care Resource Use and Medical Costs among Patients with Major Depressive Disorder and Acute Suicidal Ideation or Behavior Initiated on Esketamine Nasal Spray or Traditional Treatments in the United States. *Clinical Therapeutics*, **47**, 189-195. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2024.12.006>
- [34] Johnston, J.N., Zarate, C.A. and Kvarita, M.D. (2024) Esketamine in Depression: Putative Biomarkers from Clinical Research. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **275**, 1559-1572. <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01865-1>
- [35] Swainson, J., Thomas, R.K., Archer, S., Chrenek, C., MacKay, M., Baker, G., et al. (2019) Esketamine for Treatment Resistant Depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **19**, 899-911. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1640604>
- [36] Jawad, M.Y., Di Vincenzo, J.D., Ceban, F., Jaber, S., Lui, L.M.W., Gillissie, E.S., et al. (2022) The Efficacy and Safety of Adjunctive Intranasal Esketamine Treatment in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Opinion on Drug Safety*, **21**, 841-852. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2058488>
- [37] Stuiver, S., Van Verseveld, M., Koning, M.V., De Wit, N.C.J. and Van Waarde, J.A. (2023) IV Esketamine for Patients with a Treatment-Resistant Depression. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, **167**, D7174.
- [38] Darwish, M.Y., Helal, A.A., Othman, Y.A., Mabrouk, M.A., Alrawi, A., Ashraf, T.A., et al. (2025) Efficacy and Safety of Ketamine and Esketamine in Reducing the Incidence of Postpartum Depression: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **25**, Article No. 125. <https://doi.org/10.1186/s12884-025-07186-y>
- [39] Nayyer, M.A., Khan, S.M., Umer, M., Imran, H., Khalid, S., Murtaza, H., et al. (2024) Efficacy and Safety of Peri-Partum Esketamine for Prevention of Post-Partum Depression in Women Undergoing Caesarian Section: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Asian Journal of Psychiatry*, **97**, Article 104090. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2024.104090>
- [40] Fedgchin, M., Trivedi, M., Daly, E.J., Melkote, R., Lane, R., Lim, P., et al. (2019) 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). *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **22**, 616-630. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz039>
- [41] Bozymski, K.M., Crouse, E.L., Titus-Lay, E.N., Ott, C.A., Nofziger, J.L. and Kirkwood, C.K. (2020) Esketamine: A Novel Option for Treatment-Resistant Depression. *Annals of Pharmacotherapy*, **54**, 567-576. <https://doi.org/10.1177/1060028019892644>
- [42] Lacerda, A.L.T. (2020) Esketamine/Ketamine for Treatment-Resistant Depression. *Brazilian Journal of Psychiatry*, **42**, 579-580. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0996>
- [43] Nikayin, S., Murphy, E., Krystal, J.H. and Wilkinson, S.T. (2022) Long-Term Safety of Ketamine and Esketamine in Treatment of Depression. *Expert Opinion on Drug Safety*, **21**, 777-787. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2066651>
- [44] Bayes, A., Short, B., Zarate, C.A., Park, L., Murrough, J.W., McLoughlin, D.M., et al. (2022) The Ketamine Side Effect Tool (KSET): A Comprehensive Measurement-Based Safety Tool for Ketamine Treatment in Psychiatry. *Journal of Affective Disorders*, **308**, 44-46. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.020>