

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2024.03.020

# 氯胺酮抗抑郁药物动力学及临床不良反应研究进展

夏蕴轩<sup>1</sup> 魏萌<sup>2</sup> 综述 刘燕<sup>3,4</sup> 审校<sup>(1</sup> 济宁医学院精神卫生学院, 济宁 272013; <sup>2</sup> 山东师范大学心理学院, 济南 250358;<sup>3</sup> 济宁医学院公共卫生学院, <sup>4</sup> 济宁医学院循证医学中心, 济宁 272013)

**摘要** 当前临床应用的抗抑郁药物存在起效慢、缓解率低等不足。氯胺酮通过多重互补的抗抑郁机制和独特的药代动力学特点表现出了优异的快速抗抑郁作用,且患者耐受性较好。本文对氯胺酮的抗抑郁作用药物动力学及临床不良反应进行综述。

**关键词** 氯胺酮;药代动力学;不良反应

中图分类号:R749.4 文献标识码:B 文章编号:1000-9760(2024)06-253-04

## Research progress of antidepressant pharmacokinetics and clinical adverse effects of ketamine

XIA Yunxuan<sup>1</sup>, WEI Meng<sup>2</sup>, LIU Yan<sup>3,4</sup>

<sup>(1</sup> School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272013, China; <sup>2</sup> School of Psychology, Shandong Normal University, Jinan 250358, China; <sup>3</sup> School of Public Health, <sup>4</sup> Center of Evidence-Based Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China)

**Abstract:** The current clinical antidepressants have the disadvantages of slow onset and low remission rate. Ketamine had showed excellent rapid antidepressant effect through multiple complementary antidepressant mechanisms and unique pharmacokinetic characteristics, and was well tolerated by patients. This paper reviews the pharmacokinetics and side effects of ketamine antidepressant effect.

**Keywords:** Ketamine; Pharmacokinetics; Adverse effects

近年来,氯胺酮因为其独特的抗抑郁机制和抗自杀作用引起了广泛关注和深入研究<sup>[1-2]</sup>。然而,作为一种新型快速起效的临床抗抑郁药物,其临床不良反应不容忽视。本文将综述氯胺酮的药物动力学和临床不良反应的研究进展。

## 1 氯胺酮的药物动力学

### 1.1 氯胺酮的吸收途径

目前,氯胺酮的摄入方式包括口服、舌下含服、鼻内、静脉内、肌肉内和皮下途径给药<sup>[3-4]</sup>。研究表明,静脉注射氯胺酮的生物利用度最高,定义为 100%<sup>[5]</sup>,肌肉注射的生物利用度则为 93%<sup>[6]</sup>,口服氯胺酮生物利用度约为 16%~

20%,舌下给药的生物利用度约为 32%,鼻腔喷雾的生物利用度为 8%~50%,直肠给药的生物利用度为 25%~30%<sup>[7]</sup>。值得关注的是,小剂量舌下含服氯胺酮可快速缓解单极或双极抑郁患者的自杀状态。鼻腔和舌下含服氯胺酮是低风险且易于给药的治疗方式<sup>[8]</sup>。研究合理的给药方式,有助于根据此类给药方式特点制定临床给药的频率和剂量,减少氯胺酮在临床治疗中的副作用。

### 1.2 氯胺酮的体内分布

在对大鼠进行氯胺酮注射的实验中发现,氯胺酮在体内分布广泛,各组织器官中的药物浓度由高到低依次为肾脏、肾上腺、卵巢、脑、小肠、肌肉、脾脏、胃、心脏、血浆、睾丸、子宫、脂肪、附睾、肝脏、肺。此外,在啮齿动物的排泄物、胆汁和血浆中均发现了氯胺酮的去甲基代谢物<sup>[9]</sup>。研究发现,氯胺酮可经乳汁分泌,母亲在怀孕期间服用氯胺酮会促进胎儿凋亡过程,导致胎儿大脑广泛凋亡、神经元丢失以及后代锥体神经元成熟障碍。然而,在母乳喂养期间应用艾司氯胺酮的研究缺乏,需要进行临床随机对照试验进行评价。研究还发现氯胺酮容易穿过血脑屏障,在大脑等

[基金项目] 济宁医学院大学生创新创业计划项目 (cx2020009);泰山学者青年专家人才项目 (tsqn201909145)

[通信作者] 刘燕, E-mail: hakunaly@163.com

高灌注区聚集<sup>[10]</sup>。需要指出的是,上述研究成果大多基于啮齿类动物模型,在伦理允许的范围内仍需要在人类群体进行相关试验进行验证。

### 1.3 氯胺酮的代谢

氯胺酮目前主要分为外消旋氯胺酮、S(+)-氯胺酮对映体和 R(-)-氯胺酮对映体。这 3 种氯胺酮都在肝脏中被广泛代谢,主要途径包括:1) 摄入体内后通过细胞色素 P450 酶进行代谢,主要方式为转氨酶 CYP2B6 和 CYP3A4 的去甲基化<sup>[11]</sup>。研究表明,氯胺酮在这一途径代谢时,由于立体选择性不同,相比于 R(-)-氯胺酮对映体,转氨酶 CYP3A4 会更快速脱去 S(+)-氯胺酮对映体的甲基,而转氨酶 CYP2B6 则无选择性,P450 酶的表达差异可能是造成氯胺酮代谢个体变异性和异构体代谢效率不同的原因<sup>[12]</sup>。此外,经由此通路代谢的产物,在小鼠实验和人类模型试验中存在显著性别差异,男性的血浆代谢产物浓度高于女性,因此性别是影响氯胺酮代谢的重要因素,需要在之后的研究中明确副作用的性别差异<sup>[13]</sup>;2) 代谢的次要方式主要为氯胺酮被羟基化代谢成羟基氯胺酮或羟基苯氯胺酮<sup>[14]</sup>。

除上述主要途径外,氯胺酮的其他代谢途径及产物非常丰富,需要进一步研究哪些代谢途径或产物可能发挥独特的抗抑郁和抗自杀机制,为实现临床精准医疗提供理论依据。

### 1.4 氯胺酮的排泄

氯胺酮在体内的清除率高,清除半衰期短。氯胺酮的清除主要发生在肾脏,其中约 80% 以葡糖醛酸不稳定结合物的形式排出<sup>[15]</sup>,少部分以氯胺酮(2%)和去甲氯胺酮等(16%)形式排出。这些结合物会通过粪、尿液和胆汁排出体外。需要注意的是,有大量研究表明,氯胺酮可能导致胆汁淤积,进而造成肝脏损伤<sup>[16]</sup>。此外,氯胺酮及其代谢物在大脑中的水平尚不清楚,且氯胺酮及其代谢物的排泄存在显著的物种差异<sup>[13]</sup>。因此,小鼠和大鼠的氯胺酮及其代谢物的实验数据不可简单用于人类。未来的研究需要探索氯胺酮在人体内具体代谢途径,以降低其成瘾性等副反应的发生率。

### 1.5 影响药物动力学的因素

影响氯胺酮药物动力学的主要因素包括:1) 性别影响。在人类实验中,直接给药后男性血浆代谢物浓度显著高于女性;而在小鼠模型中,腹腔给药发现雌性小鼠摄入氯胺酮后其峰值以及血浆浓度普遍低于雄性小鼠,而在直接给药条件下,雌性小鼠代谢物血浆浓度高于雄性小鼠<sup>[13]</sup>。2) 昼夜节律。有研究表明,在夜间摄入氯胺酮其代谢浓度会高于日间摄入,且氯胺酮对于睡眠障碍患者会产生更好的治疗效果<sup>[17]</sup>;3) 药物合用等。这些因素为临床给药时间及方式等提供了理论基础。

## 2 氯胺酮临床抗抑郁应用常见副反应

### 2.1 解离效益和拟精神作用

麻醉剂量下的氯胺酮可以产生短暂的精神类副作用,包括神经认知、感觉运动障碍和分离症状。有相关数据显示,在输液期间和输液后 4h 内,最常见的副作用是嗜睡、头晕、协调性差、视力模糊和感觉奇怪,并且随着氯胺酮输注的剂量越大,其造成的拟精神症状就越多<sup>[18]</sup>。

在一项研究中,16 名健康志愿者接受亚麻醉剂量氯胺酮静脉注射,也报告了多种分离性副作用,例如“非常不愉快”“无法控制”“感觉不好”等。这些副作用都不是持续性的,会随着输注停止而消失<sup>[19]</sup>。其分离性麻醉的作用机制为氯胺酮抑制传递到丘脑结构的刺激,同时大脑相关边缘系统和海马体活动增加。此外,研究显示,delta 活动的出现与意识丧失会伴随分离性麻醉出现,原因可能为氯胺酮注射后会导致脑电图中的  $\alpha$  节律消失并且  $\theta$  (theta) 活动占优势,其特征是丘脑皮层和边缘系统之间的分离<sup>[20]</sup>。精神方面的副作用是氯胺酮最常见的副反应,这大大限制了氯胺酮的临床应用。

### 2.2 心血管副作用

氯胺酮会导致短暂的血压升高,可能是由于儿茶酚胺的释放以及外周神经和心肌对去甲肾上腺素再摄取的抑制作用<sup>[21]</sup>。一项研究观察了 135 名接受氯胺酮输注的患者,发现他们的血压相对于基线有所升高。然而,在输注后,血压会在一段时间内恢复到正常水平。对于本身具有高血压的患者来说,在输注期间血压峰值可能也会进一步升高<sup>[22]</sup>。

这提醒我们,患有颅内病变和心血管疾病的患者在服用氯胺酮时应当谨慎,以防可能出现的血压升高,并且在临床应用中需要密切监测患者血压情况。未来的研究应开展类似的人体研究,以探究是否有可能采用联合用药的方式来预防氯胺酮的心血管副作用。

### 2.3 记忆与认知障碍

氯胺酮被认为会导致记忆力、集中力和识别能力的下降,部分原因可能是因为它会影响多巴胺 D2 受体和血清素 5-HT<sub>2</sub> 受体的特异性结合,广泛影响神经递质系统,从而导致信息错误编码,包括情景记忆、工作记忆和语义记忆等<sup>[19]</sup>。一项涉及 1041 名健康志愿者的研究显示,部分受试者的认知领域都存在轻度至中度障碍。其中,言语学习/记忆的缺陷最为显著,而且氯胺酮对认知功能的负面影响取决于输注剂量和血浆水平,但不受对映异构体类型、给药途径、性别或年龄的影响<sup>[23]</sup>。然而,大多数损伤仅在输液期间明显,并在输液后消失。需要注意的是,以上实验结果均未能很好地控制其他疾病或环境因素的变量,因此对于认知障碍类的副作用,仍需要特殊病例或长期观察实验来得出更精确的结论。

### 2.4 滥用及成瘾性风险

一项磁共振成像研究报告指出,娱乐性氯胺酮使用者可能会出现额叶、顶叶和枕叶皮质萎缩,以及额叶皮质白质

微结构完整性的丧失<sup>[24]</sup>。此外,在部分氯胺酮滥用案例中也发现了肌阵挛、抽搐、痉挛、共济失调和束状收缩等肌肉骨骼症状<sup>[25]</sup>。目前在鼠类动物成瘾性实验中发现,氯胺酮只会引起短暂的行为敏化,但不能建立长期的成瘾行为,并且对与药物渴求相关的大脑奖励系统也没有影响<sup>[26]</sup>。

目前大鼠成瘾性实验上提供的证据表明,氯胺酮在大鼠中不会出现成瘾的相关症状。然而,在人类体内,氯胺酮的作用条件更加复杂,特别是需要考虑抑郁症患者在出现慢性应激或创伤后应激障碍后对氯胺酮成瘾性的影响<sup>[27]</sup>。

## 2.5 泌尿系统副作用

研究显示在长时间滥用氯胺酮时,首先出现的是严重的泌尿系统问题,包括严重的尿急、尿频、间歇性血尿、夜尿症、骨盆疼痛、排尿困难和膀胱疼痛继发的溃疡性膀胱炎<sup>[28]</sup>。这些症状已被证实与氯胺酮的使用时间和剂量有关<sup>[18]</sup>。尿频可能由于黏膜剥落或者炎症细胞浸润到膀胱固有层而导致慢性炎症和纤维化。另一种可能原因是氯胺酮直接损伤膀胱间质细胞,因为膀胱镜检查显示长期服用氯胺酮的人出现红斑、水肿和上皮炎症<sup>[29]</sup>。停止使用氯胺酮可以有助于停止或改善临床症状。在少数情况下,即使停止使用药物,症状仍可能恶化<sup>[30]</sup>。目前对于氯胺酮引起的泌尿系统副反应,主要采取停药处理,但仍需研究一套系统且有效的副反应治疗方案。例如膀胱内注射疗法等。

## 2.6 神经毒性

氯胺酮被发现可以减少生长锥引导纹状体 GABA 能神经元中的树突生长、树突分支。此外,氯胺酮通过 GSK-3 通路抑制 HDAC6(树突形态发生和突触成熟的必需稳定蛋白)从而产生神经毒性,表现为损害生长锥形成、突触发生、树突发育和成熟<sup>[31]</sup>。尽管部分研究表明,氯胺酮对人类神经系统发育具有抑制作用,但仍有大量研究表明,不同年龄、性别以及是否妊娠等因素都可能影响氯胺酮介导的神经毒性,这提示我们需要继续深入研究,以了解氯胺酮在不同剂量和不同人群中的影响。

## 3 氯胺酮的优缺点

当前全球抑郁症患者数量不断增加,且由于抑郁症患者中自杀的人数逐年上升<sup>[32]</sup>。传统的抗抑郁药存在治疗效果延迟的问题,许多抑郁症患者对治疗没有反应,抑郁症治疗的效果未能达到预期。氯胺酮被发现抗抑郁方面具有快速起效的优势,亚麻醉剂量下氯胺酮(0.1~1mg/kg, 40min 静脉输注)可在单次给药后数小时内迅速缓解难治性抑郁症患者的症状<sup>[33-34]</sup>。因此,氯胺酮在未来的抗抑郁领域可能会受到更多关注。然而,一些研究发现长期使用氯胺酮可能导致心血管副作用、泌尿系统毒性、认知缺陷以及潜在的滥用等问题<sup>[19-26]</sup>。氯胺酮的应用需要采用较低剂量(静脉 0.5mg/kg)和良好的医疗监督。

## 4 小结与展望

氯胺酮抗抑郁和抗自杀作用的发现对抑郁症等相关疾

病的治疗具有重要意义。在治疗中,它的耐受性很好,大多数副作用是暂时的,停药后会消退。短期治疗中麻醉下剂量氯胺酮的安全性和耐受性通常令人满意。然而,氯胺酮的使用伴随着各个器官组织的副作用,因此需要在医师的指导下进行使用。近来,氯胺酮的临床使用正在迅速扩大,但目前尚不清楚不同给药途径(如舌下、口服和静脉注射)是否在疗效和安全性上存在差异,尚不清楚不同配方的氯胺酮在疗效和安全性上是否存在差异。因此,需要更精准的标准化指南来指导其使用,并进行更大规模的研究以获得更多数据,为循证实践指南提供信息,以使氯胺酮的使用更安全、更有针对性。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

## 参考文献:

- [1] Ma S, Chen M, Jiang Y, et al. Sustained antidepressant effect of ketamine through NMDAR trapping in the LHb [J]. *Nature*, 2023, 622 (7984): 802-809. DOI: 10. 1038/s41586-023-06624-1.
- [2] Johnston JN, Henter ID, Zarate CA Jr. The antidepressant actions of ketamine and its enantiomers [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 246: 108431. DOI: 10. 1016/j. pharmthera. 2023. 108431.
- [3] Hassan K, Struthers WM, Sankarabhotla A, et al. Safety, effectiveness and tolerability of sublingual ketamine in depression and anxiety: A retrospective study of off-label, at-home use [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 992624. DOI: 10. 3389/fpsyt. 2022. 992624.
- [4] Gregor EA, Zheng W. Oral and intranasal ketamine use in treatment-resistant catatonia: a clinical case report [J]. *Am J Case Rep*, 2023, 24: e939530. DOI: 10. 12659/AJCR. 939530.
- [5] Weber F, Wulf H, Gruber M, et al. S-ketamine and s-norketamine plasma concentrations after nasal and i. v. administration in anesthetized children [J]. *Paediatr Anaesth*, 2004, 14 (12): 983-988. DOI: 10. 1111/j. 1460-9592. 2004. 01358. x.
- [6] Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind [J]. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10: 612. DOI: 10. 3389/fnhum. 2016. 00612.
- [7] Schep LJ, Slaughter RJ, Watts M, et al. The clinical toxicology of ketamine [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2023, 61 (6): 415-428. DOI: 10. 1080/15563650. 2023. 2212125.
- [8] Hull TD, Malgaroli M, Gazzaley A, et al. At-home, sublingual ketamine telehealth is a safe and effective treatment for moderate to severe anxiety and depression: findings from a large, prospective, open-label effectiveness trial [J]. *J Affect Disord*, 2022, 314: 59-67. DOI: 10. 1016/j. jad. 2022. 07. 004.
- [9] 扈金萍, 张金兰, 盛欣, 等. S(+)-盐酸氯胺酮在大鼠体内药理学研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2009, 44(7): 532-537.
- [10] Noorani B, Chowdhury EA, Alqahtani F, et al. Effects of volatile anesthetics versus ketamine on blood-brain barrier permeability via lipid-mediated alterations of endothelial cell membranes [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2023, 385 (2): 135-145. DOI: 10. 1124/

- jpet. 122. 001281.
- [ 11 ] Li M, Li Q, Lin D, et al. The variability in CYP3A4 activity determines the metabolic kinetic characteristics of ketamine [ J ]. *Toxicology*, 2023, 500: 153682. DOI: 10. 1016/j. tox. 2023. 153682.
- [ 12 ] Portmann S, Kwan HY, Theurillat R, et al. Enantioselective capillary electrophoresis for identification and characterization of human cytochrome P450 enzymes which metabolize ketamine and norketamine in vitro [ J ]. *J Chromatogr A*, 2010, 1217 ( 51 ): 7942-7948. DOI: 10. 1016/j. chroma. 2010. 06. 028.
- [ 13 ] Highland JN, Farmer CA, Zanos P, et al. Sex-dependent metabolism of ketamine and ( 2R, 6R )-hydroxynorketamine in mice and humans [ J ]. *J Psychopharmacol*, 2022, 36 ( 2 ): 170-182. DOI: 10. 1177/026988112111064922.
- [ 14 ] Lumsden EW, Troppoli TA, Myers SJ, et al. Antidepressant-relevant concentrations of the ketamine metabolite ( 2R, 6R )-hydroxynorketamine do not block NMDA receptor function [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116 ( 11 ): 5160-5169. DOI: 10. 1073/pnas. 1816071116.
- [ 15 ] Kamp J, Olofsen E, Henthorn TK, et al. Ketamine Pharmacokinetics [ J ]. *Anesthesiology*, 2020, 133 ( 6 ): 1192-1213. DOI: 10. 1097/ALN. 0000000000003577.
- [ 16 ] Sancak T. The effects of repeated doses of xylazine-ketamine and medetomidineketamine anesthesia on DNA damage in the liver and kidney [ J ]. *Acta Cir Bras*, 2023, 38: e385723. DOI: 10. 1590/ach385723.
- [ 17 ] Wang M, Zhang B, Zhou Y, et al. Sleep improvement is associated with the antidepressant efficacy of repeated-dose ketamine and serum BDNF levels: a post-hoc analysis [ J ]. *Pharmacol Rep*, 2021, 73 ( 2 ): 594-603. DOI: 10. 1007/s43440-020-00203-1.
- [ 18 ] Nikayin S, Murphy E, Krystal JH, et al. Long-term safety of ketamine and esketamine in treatment of depression [ J ]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21 ( 6 ): 777-787. DOI: 10. 1080/14740338. 2022. 2066651.
- [ 19 ] Lineham A, Avila-Quintero VJ, Bloch MH, et al. The relationship between acute dissociative effects induced by ketamine and treatment response in adolescent patients with treatment-resistant depression [ J ]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2023, 33 ( 1 ): 20-26. DOI: 10. 1089/cap. 2022. 0086.
- [ 20 ] Abram SV, Roach BJ, Fryer SL, et al. Validation of ketamine as a pharmacological model of thalamic dysconnectivity across the illness course of schizophrenia [ J ]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27 ( 5 ): 2448-2456. DOI: 10. 1038/s41380-022-01502-0.
- [ 21 ] Watso JC, Huang M, Moralez G, et al. Low dose ketamine reduces pain perception and blood pressure, but not muscle sympathetic nerve activity, responses during a cold pressor test [ J ]. *J Physiol*, 2021, 599 ( 1 ): 67-81. DOI: 10. 1113/JP280706.
- [ 22 ] Zhou YL, Liu WJ, Wang CY, et al. Cardiovascular effects of repeated subanaesthetic ketamine infusion in depression [ J ]. *J Psychopharmacol*, 2021, 35 ( 2 ): 159-167. DOI: 10. 1177/0269881120936909.
- [ 23 ] Zhornitsky S, Tourjman V, Pelletier J, et al. Acute effects of ketamine and esketamine on cognition in healthy subjects: a meta-analysis [ J ]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, 118: 110575. DOI: 10. 1016/j. pnbp. 2022. 110575.
- [ 24 ] Wang C, Zheng D, Xu J, et al. Brain damages in ketamine addicts as revealed by magnetic resonance imaging [ J ]. *Front Neuroanat*, 2013, 7: 23. DOI: 10. 3389/fnana. 2013. 00023.
- [ 25 ] Bokor G, Anderson PD. Ketamine: an update on its abuse [ J ]. *J Pharm Pract*, 2014, 27 ( 6 ): 582-586. DOI: 10. 1177/0897190014525754.
- [ 26 ] Simmler LD, Li Y, Hadjas LC, et al. Dual action of ketamine confines addiction liability [ J ]. *Nature*, 2022, 608 ( 7922 ): 368-373. DOI: 10. 1038/s41586-022-04993-7.
- [ 27 ] Campbell R, Lobo MK. A short burst of reward curbs the addictiveness of ketamine [ J ]. *Nature*, 2022, 608 ( 7922 ): 271-272. DOI: 10. 1038/d41586-022-01948-w.
- [ 28 ] Li CC, Wu ST, Cha TL, et al. E. A. survey for ketamine abuse and its relation to the lower urinary tract symptoms in Taiwan [ J ]. *Sci Rep*, 2019, 9 ( 1 ): 7240. DOI: 10. 1038/541598-019-43746-x.
- [ 29 ] Tam YH, Ng CF, Pang KK, et al. One-stop clinic for ketamine-associated uropathy: report on service delivery model, patients' characteristics and non-invasive investigations at baseline by cross-sectional study in a prospective cohort of 318 teenagers and young adults [ J ]. *BIU Int*, 2014, 114: 754-760. DOI: 10. 1111/biu. 12675.
- [ 30 ] Mason K, Cottrell AM, Corrigan AG, et al. Ketamine-associated lower urinary tract destruction: a new radiological challenge [ J ]. *Clin Radiol*, 2010, 65 ( 10 ): 795-800. DOI: 10. 1016/j. crad. 2010. 05. 003.
- [ 31 ] Li X, Saiyin H, Chen X, et al. Ketamine impairs growth cone and synaptogenesis in human GABAergic projection neurons via GSK-3 $\beta$  and HDAC6 signaling [ J ]. *Mol Psychiatry*, 2022. DOI: 10. 1038/s41380-022-01864-5.
- [ 32 ] McCarron RM, Shapiro B, Rawles J, et al. Depression [ J ]. *Ann Intern Med*, 2021, 174 ( 5 ): ITC65-ITC80. DOI: 10. 7326/AITC202105180.
- [ 33 ] Riggs LM, Gould TD. Ketamine and the future of rapid-acting antidepressants [ J ]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2021, 17: 207-231. DOI: 10. 1146/annurev-clinpsy-072120-014126.
- [ 34 ] Le TT, Cordero IP, Jawad MY, et al. The abuse liability of ketamine: a scoping review of preclinical and clinical studies [ J ]. *J Psychiatr Res*, 2022, 151: 476-496. DOI: 10. 1016/j. jpsy. 2022. 04. 035.

( 收稿日期 2022-08-19 )

( 本文编辑: 石俊强 )