

·综述·

氧化亚氮治疗难治性抑郁症研究进展[☆]蒋鑫* 柯赵娟* 张英* 邓林娅* 罗洁*[⊗]

【摘要】难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)发病率高、危害性大,仍需探索更优治疗选择。近年来,氧化亚氮(nitrous oxide, N₂O)的抗抑郁作用及其在TRD中的应用引起关注。N₂O具有快速起效特性,以及在不良反应和耐受性方面的相对优势,可能成为TRD的新型治疗用药。N₂O可能通过拮抗N-甲基-D-天冬氨酸受体,调控5-羟色胺及多巴胺、脑源性神经营养因子信号通路及阿片受体系统等机制起效。N₂O在临床研究中用于TRD的疗效和安全性尚好,对比现有疗法存在优势特征,其不良反应等局限性通常能够通过优化治疗方案得到一定改善。后续研究方向主要在于以更大样本临床试验验证N₂O标准化用药方案的长期疗效与安全性,并探索其单独用药或联合治疗方案、深入探讨其神经机制等,以期为宜人群的临床治疗实践提供新选择和优化策略。

【关键词】难治性抑郁症 氧化亚氮 N-甲基-D-天冬氨酸受体 氯胺酮 快速抗抑郁药 重症抑郁障碍 不良反应

【中图分类号】R749.4

【文献标识码】A

Research progress on the treatment of treatment-resistant depression with nitrous oxide. JIANG Xin, KE Zhaojuan, ZHANG Ying, DENG Linya, LUO Jie. Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, No. 1 Youyi Road, Yuzhong District, Chongqing 400016, China. Tel: 023-89011069.

【Abstract】Treatment-resistant depression (TRD) is a severe psychiatric disorder with a high incidence bringing heavy burden of disease, and better treatment options still need to be explored. In recent years, the antidepressant effects of nitrous oxide (N₂O) and its application in TRD have attracted attention. N₂O exerts unique rapid onset of action and has comparative advantages in terms of adverse reactions and tolerability and may become a new therapeutic drug for TRD. N₂O may exert effects through mechanisms such as antagonizing N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, regulating serotonin and dopamine, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) signaling pathways, and the opioid receptor system. In clinical studies, the efficacy and safety of N₂O for TRD have shown promise, displaying advantageous characteristics compared to existing therapies, and the limitations of N₂O, such as its side effects, can often be improved via modification of the therapeutic regimen. Future research will mainly focus on validating the long-term efficacy and safety of standardized N₂O treatment regimens through larger sample clinical trials, as well as further exploring its individualized or comprehensive treatment, and in-depth neurobiological mechanisms, in order to provide new choices and optimization strategies for clinical treatment practices suitable for relevant populations.

【Keywords】Treatment-resistant depression Nitrous oxide N-methyl-D-aspartate receptor Ketamine Rapid antidepressants Major depressive disorder Adverse reaction

难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)为经至少两种不同作用机制的抗抑郁药标准治疗后无反应或疗效不佳的抑郁症。传统抗抑郁药物主要作用于单胺能神

经系统,起效缓慢、反应率低;TRD患者的治疗选择有限,对快速、强效治疗有迫切需求^[1-2]。现有快速强效抗抑郁治疗(电休克疗法、氯胺酮等)的不良反应、患者依从性等问题不容忽视^[3]。氧化亚氮(nitrous oxide, N₂O)作为N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)谷氨酸能受体拮抗剂,越来越多证据支持其有快速强效的抗抑郁疗效^[4-5]。N₂O具有使用相对便捷和依从性更好等优势,可能成为治疗

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2025.07.008

[☆] 重庆市自然科学基金面上项目(编号:CSTB2024NSCQ-MSX1252)^{*} 重庆医科大学附属第一医院麻醉科(重庆 400016)[⊗] 通信作者(E-mail:jieluo@cqmu.edu.cn)

TRD 的新选择,但目前相关研究尚在起步阶段^[6-7]。本文对 N₂O 治疗 TRD 的机制、疗效及安全性、相对特点及局限进行综述,为科研及临床实践提供新思路 and 参考。

1 N₂O 抗抑郁效应的可能机制

N₂O 又称为“笑气”,是一种无色、带有甜味、无刺激性的气体,为毒性较小的吸入全麻药,具有强大的镇痛作用,起效迅速^[8]。近年发现,亚麻醉剂量 N₂O 对抑郁症(包括 TRD)具有治疗效果^[6-7]。

N₂O 抗抑郁效应被发现的时间尚短,相关作用机制不明。N₂O 麻醉及镇痛效应的主要机制在于以突触前方式非竞争性地拮抗 NMDA 受体,这与新型快速抗抑郁药氯胺酮基本作用机制类似,提示其在亚麻醉剂量下的抗抑郁效应可能也涉及此机制^[9-10]。研究表明,N₂O 能抑制 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体等其他谷氨酸受体,并双向调节 γ -氨基丁酸受体亚型^[9]。与氯胺酮类似,N₂O 还可诱发 NMDA 受体和 AMPA 受体下游的兴奋性谷氨酸能突触反应持续增强^[11]。N₂O 亦能调节抑郁症发病相关重要神经递质 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT): N₂O 增加大鼠脊髓中 5-HT 水平,但对大鼠不同脑区 5-HT 含量的影响不同(下丘脑中增加,额叶皮质中减少,而海马或纹状体中含量不改变),上述 N₂O 调控 5-HT 产生抗抑郁效应的脑区特异性机制有待进一步研究^[12-13]。N₂O 显著增加大鼠伏隔核的多巴胺释放(与氯胺酮的效应类似,但不同于另一 NMDA 受体拮抗剂——氙气),并能激活中脑边缘多巴胺能神经元,这提示 N₂O 有独立于 NMDA 作用的其他神经递质调控机制^[14-15]。

N₂O 抗抑郁效应机制还涉及对脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及其受体、相关通路的调控:通过激活神经一氧化氮合酶途径,促进一氧化氮合成,增高小鼠前额叶皮质 BDNF 表达,促进神经元生长和突触形成而实现抗抑郁作用^[16]。N₂O 还可诱发 BDNF 受体——原肌球蛋白相关激酶 B 受体(tropomyosin-related kinase receptor B, TrkB)活动,以温度依赖性方式调节、诱导突触的功能和结构可塑性,而发挥抗抑郁作用^[17-18]。

N₂O 具有强力镇痛效应,而疼痛与抑郁经常共病发生,因此 N₂O 镇痛效应对阿片受体系统的作用也可能与其抗抑郁效应机制重叠关联。例如 N₂O 能在中脑导水管周围灰质诱导阿片肽释放,激活下行抑制途径而调节脊髓疼痛与伤害感受过程,其中主要涉及 κ 阿片受体的参与^[19-20]。

除外对上述具体分子位点及部分通路的调控,N₂O 还从总体功能和(或)结构上影响脑功能活动而起效。一项关于皮质神经元电活动的研究发现,N₂O 能迅速、特异地激活慢性应激模型小鼠扣带皮质 L5 层锥体神经元,逆转其低活性状态,这种激活是产生抗抑郁样效应的关键且具有持续性;该效应不依赖 NMDA 受体,而通过抑制钙敏感钾通道实现^[21]。采用静息态功能磁共振成像技术的研究发现,N₂O 持久增加健康志愿者初级视觉皮质与背侧注意网络(dorsal attention network, DAN)的功能连接,但降低 TRD 患者扣带回背侧结构的功能连接^[22-23]。在给予 N₂O 治疗的重度抑郁患者中,1 周后仍有效者表现出前扣带回与内侧顶叶的功能连接减弱,而脑血流量增加^[24]。N₂O 在双相抑郁障碍患者中显示出疗效与脑血流变化具有关联性,提示其可能通过调控脑部血流而发挥抗抑郁效应^[25]。近来有学者提出 N₂O 抗抑郁机制可能还基于对情感记忆再巩固的干扰,有待更多研究^[26]。

2 N₂O 在难治性抑郁症中的应用

临床研究证据支持 N₂O 对 TRD 患者的治疗效果。一项研究采用随机、双盲、安慰剂对照交叉设计,纳入 20 例 TRD 受试者,分为两组($n=10$)分别提供先后顺序相反的 1 h 吸入 50% N₂O 及安慰剂治疗,结果表明:N₂O 显著改善患者 21 项汉密尔顿抑郁量表(21-item Hamilton depression scale, HAMD-21)得分,部分患者甚至完全缓解,效应持续至治疗后 24 h;最常见不良反应为恶心呕吐(20 例患者中发生 3 例),无严重不良反应,且均在停药后短时间内自行缓解^[27]。一项随机、双盲、安慰剂对照交叉试验研究不同剂量 N₂O 对 24 例 TRD 患者的效应,患者吸入 50% N₂O、25% N₂O 或安慰剂 1 h(每例患者均按随机顺序实施 3 种治疗,每两种之间间隔至少 4 周),观察时点延长至用药后 2 周,结果显示:25% N₂O 或 50% N₂O 均能显著改善抑郁症状、降低 HAMD-21 评分(分别下降了 5.19、7.00 分),表明两种剂量的 N₂O 单次用药效应均可持续至 2 周后;两种 N₂O 剂量抗抑郁效果相似,均显示出良好的耐受性,但 N₂O 的不良反应随剂量降低而显著减少,25% N₂O 的不良反应明显更少(发生率约为 50% N₂O 的 1/4)^[28]。在用药时间更长的另一项随机、双盲、安慰剂对照平行试验中,23 例重症抑郁障碍患者使用 50% N₂O(1 h、2 次/周)或安慰剂持续 4 周后,用药组($n=12$)患者的抑郁症状显著改善,其中 11 例患者治疗有反应,其 17 项汉密尔顿抑郁量表(17-item Hamilton depression scale, HAMD-17)评分降低 $\geq 50\%$,9 例患者达到症状缓解(HAMD-17 评分

<7分);主要不良反应为恶心呕吐和头痛(恶心呕吐发生情况为15/96治疗次数),无严重不良反应^[29]。国内一项对44例TRD患者使用N₂O治疗的临床试验亦证实了其安全有效性:予以患者50% N₂O或安慰剂干预1 h,发现N₂O组($n=20$)HAMD-17评分相对安慰剂组的下降在用药后2 h、24 h具有统计学意义,不良反应最常见的为恶心呕吐(最初入组的22例患者中有2例发生吸入后恶心呕吐而退出研究),持续时间均未超过24 h^[30]。国内纳入40例TRD患者的随机对照临床研究发现,仅单次吸入30 min的50% N₂O,亦能在用药后2 h、24 h、7 d时显著减轻抑郁症状,且安全性良好^[31]。另对使用N₂O的24例TRD患者进行的探索性分析显示,用药后24 h内即可出现显著的自杀意念减少(即HAMD自杀项目评分减少2分)^[32]。对44例TRD患者进行随机、双盲、安慰剂对照试验研究表明,吸入1 h 50%的N₂O后1周,患者的执行功能仍有改善,且该效果独立于抑郁症状的减轻^[33]。进一步地,有系统评价及meta分析总结了多项临床试验数据,结果显示N₂O治疗TRD患者快速有效(给药后24 h、1周有效)且安全^[6]。此外,对44例TRD患者基于脑电图的临床随机对照研究表明,前额叶区时间-空间大脑熵(temporal-spatial brain entropy)可能作为TRD及N₂O疗效的潜在生物标志物^[34]。以上临床报道初步提示N₂O可以有效、安全地用于TRD治疗。

3 N₂O与其他抗抑郁治疗比较

3.1 N₂O与传统抗抑郁药物比较 在抗抑郁疗效方面,传统抗抑郁药物对单胺能递质系统进行调控。N₂O的作用机制与之不同,主要在于拮抗NMDA受体,这与氯胺酮类新型快速抗抑郁药类似,其效应具有明显的快速性,在短至24 h以内起效^[27,30]。在不良反应方面,N₂O显示出显著差异:传统5-HT再摄取抑制剂常伴随多种不良反应,包括乏力、便秘、性功能障碍、胃肠道不适等,直接影响患者的用药依从性和生活质量;而N₂O在常规亚麻醉剂量用药下的不良反应相对更少,主要表现为短暂的恶心呕吐等轻度症状,且通常在停药后迅速消失^[6]。上述差异的原因不能排除传统用药因疗程时间更长而表现出更多不良反应,因此,尚需开展研究观察N₂O快速疗效的可持续时间,以及如果反复长期用药情况下的不良反应,以更为客观公平地与传统药物进行对比。另外,临床研究显示患者对N₂O的耐受性总体较好,患者多次使用N₂O中未出现显著的耐药性或依赖性问题,这可能为N₂O在长期抑郁症治疗中的应用提供了更多安全性证据^[29]。

3.2 N₂O与新型抗抑郁药氯胺酮的比较 N₂O和氯胺酮(及

其异构体)都是非竞争性的NMDA受体拮抗剂,可用于麻醉镇痛,且均具有抗抑郁作用^[35]。然而,两者的抗抑郁作用机制在分子水平上存在差异。氯胺酮进入谷氨酸与NMDA受体结合下打开的跨膜离子通道,结合到通道孔深处位点,阻断离子流动,虽然其完全阻断了单个通道,但即使在接近最大效应剂量下,也仅对部分受体起作用^[36-38]。而N₂O对NMDA受体拮抗效应是弱电压依赖性的,仅在有效剂量下对NMDA受体部分抑制,不会完全阻断单个通道,尽管N₂O该部分抑制效应的确切原因不清,但其不完全阻断的程度与氯胺酮并不相同^[7]。对大鼠海马的研究表明,与氯胺酮类似,N₂O可诱发NMDA受体和AMPA受体介导的突触反应持续增强,并涉及TrkB等下游位点,但只有氯胺酮(而非N₂O)的上述效应能被AMPA受体拮抗剂阻断^[11]。N₂O作为气体药物,通过吸入方式给药,与艾司氯胺酮的鼻喷雾给药方式同样较为方便,而氯胺酮则通常需要静脉注射,这在很多情况下会限制氯胺酮的使用^[39]。N₂O消除半衰期仅几分钟,停药后绝大部分以原形从肺迅速排出,患者短时间内即可恢复日常功能,而氯胺酮给药后则需要更长时间、更严密的监测^[7]。

此外,目前仅有N₂O作为全麻药参与改良电休克治疗的麻醉效应观察报道,而对N₂O与其他抗抑郁疗法(经颅磁/直流电刺激等)的直接对比有待研究^[40]。

4 N₂O抗抑郁治疗的可能局限性及改良

N₂O抗抑郁治疗存在一定的局限性。①N₂O的不良反应发生率具有剂量依赖性,例如50% N₂O恶心呕吐等不良反应发生率为25% N₂O的4倍,在疗效剂量范围内选择更低剂量通常也可避免因同时吸入的氧浓度较低而导致的缺氧^[28]。②作为广泛使用的精神活性物质,N₂O在临床长期大量使用时存在心理依赖及成瘾风险,需谨慎监测、加以防范^[9,41-42]。③N₂O能够增加体内闭合空腔的压力,因此,咽鼓管梗阻、肠梗阻、气胸、眼手术后玻璃体内存在空腔等患者应严格避免使用。④N₂O大量长期连续使用可能干扰维生素B₁₂代谢而导致神经系统损害及造血功能障碍,故禁止用于维生素B₁₂缺乏症患者。既往报道表明,N₂O持续吸入近18 d可致重度骨髓抑制,连续吸入3个月(每月20 d、每次4 h)诱发周围神经病,相关神经系统损害以多发性周围神经病和脊髓亚急性联合变性常见^[43-44]。目前研究显示N₂O短期、较低浓度使用即可产生显著抗抑郁效应,故可通过控制吸入浓度、频率及时长来避免上述不良反应的发生^[28]。对已经没有较好治疗选择且无体内空腔、维生素B₁₂缺乏等相

关用药禁忌证的 TRD 患者,在充分权衡其风险/受益比之下,通过制定适宜的 N_2O 用药方案,防范不良反应的高危因素, N_2O 具有作为备选疗法的价值和意义。

5 总结与展望

N_2O 作为一种潜在的新兴快速抗抑郁药物,可能通过非竞争性地拮抗 NMDA 受体、调节 5-HT 及多巴胺系统、调控 BDNF 信号通路及阿片受体系统等机制改善脑结构和功能而发挥抗抑郁作用,并且在临床研究中显示出治疗 TRD 的潜力,相对优势较为明显,局限风险总体可控。当前 N_2O 治疗 TRD 的研究尚存以下关键问题有待未来深入:①临床研究样本量偏小,需开展大规模随机对照试验对其疗效进行验证;②给药方案(剂量、频次及疗程)尚未标准化,需系统评估长期疗效稳定性、安全性及人群差异;③缺乏单独用药或联合治疗策略的综合优化研究,有待与抗抑郁药或其他疗法对比或联用的研究;④机制方面需要聚焦于 N_2O 直接调控神经递质释放与代谢、可塑性及特定脑区/神经环路的研究。

参 考 文 献

- [1] MCINTYRE R S, ALSUWAIDAN M, BAUNE B T, et al. Treatment-resistant depression: Definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions[J]. *World Psychiatry*, 2023, 22(3): 394–412.
- [2] RICHARDSON E, PATTERSON R, MELTZER-BRODY S, et al. Transformative therapies for depression: postpartum depression, major depressive disorder, and treatment-resistant depression[J]. *Annu Rev Med*, 2025, 76(1): 81–93.
- [3] MENON V, VARADHARAJAN N, FAHEEM A, et al. Ketamine vs electroconvulsive therapy for major depressive episode: A systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2023, 80(6): 639–642.
- [4] BREAUULT M S, ORGUC S, KWON O, et al. Anesthetics as treatments for depression: Clinical insights and underlying mechanisms[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2025, 48(1): 103–124.
- [5] SHAO X, YAN D, KONG W, et al. Brain function changes reveal rapid antidepressant effects of nitrous oxide for treatment-resistant depression: Evidence from task-state EEG[J]. *Psychiatry Res*, 2023, 322: 115072.
- [6] RECH P, CUSTODIO R M, RODRIGUES UGGIONI M L, et al. Use of nitrous oxide in the treatment of major depressive disorder and treatment-resistant major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis nitrous oxide in depressive disorders[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2024, 129: 110869.
- [7] QUACH D F, DE LEON V C, CONWAY C R. Nitrous oxide: An emerging novel treatment for treatment-resistant depression[J]. *J Neurol Sci*, 2022, 434: 120092.
- [8] BRENNAN C, GOLDSTEIN B I, ZARATE C A Jr, et al. Repurposing general anesthetic drugs to treat depression: A new frontier for anesthesiologists in neuropsychiatric care[J]. *Anesthesiology*, 2024, 141(2): 222–237.
- [9] KALMOE M C, JANSKI A M, ZORUMSKI C F, et al. Ketamine and nitrous oxide: The evolution of NMDA receptor antagonists as antidepressant agents[J]. *J Neurol Sci*, 2020, 412: 116778.
- [10] KOTANI N, JANG I S, NAKAMURA M, et al. Depression of synaptic N-methyl-D-Aspartate responses by xenon and nitrous oxide[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2023, 384(1): 187–196.
- [11] IZUMI Y, HSU F F, CONWAY C R, et al. Nitrous oxide, a rapid antidepressant, has ketamine-like effects on excitatory transmission in the adult hippocampus[J]. *Biol Psychiatry*, 2022, 92(12): 964–972.
- [12] MUKAIDA K, SHICHINO T, FUKUDA K. Nitrous oxide increases serotonin release in the rat spinal cord[J]. *J Anesth*, 2007, 21(3): 433–435.
- [13] EMMANOUIL D E, PAPADOPOULOU-DAIFOTI Z, HAGIHARA P T, et al. A study of the role of serotonin in the anxiolytic effect of nitrous oxide in rodents[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2006, 84(2): 313–320.
- [14] SAKAMOTO S, NAKAO S, MASUZAWA M, et al. The differential effects of nitrous oxide and xenon on extracellular dopamine levels in the rat nucleus accumbens: A microdialysis study[J]. *Anesth Analg*, 2006, 103(6): 1459–1463.
- [15] KOYANAGI S, HIMUKASHI S, MUKAIDA K, et al. Dopamine D2-like receptor in the nucleus accumbens is involved in the antinociceptive effect of nitrous oxide[J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(6): 1904–1909.
- [16] LIU W, LI Q, YE B, et al. Repeated nitrous oxide exposure exerts antidepressant-like effects through neuronal nitric oxide synthase activation in the medial prefrontal cortex[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 837.
- [17] ALITALO O, KOHTALA S, ROSENHOLM M, et al. Nitrous oxide induces hypothermia and TrkB activation: Maintenance of body temperature abolishes antidepressant-like effects in mice[J]. *Neuropharmacology*, 2024, 261: 110172.
- [18] KOHTALA S, RANTAMÄKI T. Rapid-acting antidepressants and the regulation of TrkB neurotrophic signalling—insights from

- ketamine, nitrous oxide, seizures and anaesthesia[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2021, 129(2): 95–103.
- [19] FUKAGAWA H, KOYAMA T, FUKUDA K. κ -opioid receptor mediates the antinociceptive effect of nitrous oxide in mice[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113(6): 1032–1038.
- [20] KRONENBERG G, SCHORETSANITIS G, SEIFRITZ E, et al. The boon and bane of nitrous oxide[J/OL]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2024–04–13) [2025–01–17]. doi: 10.1007/s00406-024-01801-3.
- [21] CICHON J, JOSEPH T T, LU X, et al. Nitrous oxide activates layer 5 prefrontal neurons *via* SK2 channel inhibition for antidepressant effect[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2999.
- [22] CONWAY C R, PALANCA B, ZEFFIRO T, et al. Nitrous oxide alters functional connectivity in medial limbic structures in treatment-resistant major depression[J/OL]. *medRxiv* (2024–08–17) [2025–01–17]. doi: 10.1101/2024.08.12.24311729.
- [23] PALANCA B, CONWAY C R, ZEFFIRO T, et al. Persistent brain connectivity changes in healthy volunteers following nitrous oxide inhalation[J]. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*, 2023, 3(4): 698–704.
- [24] DESMIDT T, DUJARDIN P A, ANDERSSON F, et al. Changes in cerebral connectivity and brain tissue pulsations with the antidepressant response to an equimolar mixture of oxygen and nitrous oxide: An MRI and ultrasound study[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(9): 3900–3908.
- [25] KIM W, DIMICK M K, OMRIN D, et al. Proof-of-concept randomized controlled trial of single-session nitrous oxide treatment for refractory bipolar depression: Focus on cerebrovascular target engagement[J]. *Bipolar Disord*, 2023, 25(3): 221–232.
- [26] WILLIAMS E, TAUJANSKAITE U, KAMBOJ S K, et al. Examining memory reconsolidation as a mechanism of nitrous oxide's antidepressant action[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2025, 50(4): 609–617.
- [27] NAGELE P, DUMA A, KOPEC M, et al. Nitrous oxide for treatment-resistant major depression: A proof-of-concept trial[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(1): 10–18.
- [28] NAGELE P, PALANCA B J, GOTT B, et al. A phase 2 trial of inhaled nitrous oxide for treatment-resistant major depression[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(597): eabe1376.
- [29] GUIMARÃES M C, GUIMARÃES T M, HALLAK J E, et al. Nitrous oxide as an adjunctive therapy in major depressive disorder: A randomized controlled double-blind pilot trial[J]. *Braz J Psychiatry*, 2021, 43(5): 484–493.
- [30] YAN D, LIU B, WEI X, et al. Efficacy and safety of nitrous oxide for patients with treatment-resistant depression, a randomized controlled trial[J]. *Psychiatry Res*, 2022, 317: 114867.
- [31] 李云, 朱子俊, 胡茂荣, 等. 一氧化二氮对难治性抑郁干预的研究[J]. *当代医学*, 2022, 28(36): 1–5.
- [32] DE LEON V C, KUMAR A, NAGELE P, et al. Nitrous oxide reduced suicidal ideation in treatment-resistant major depression in exploratory analysis[J]. *J Clin Psychiatry*, 2023, 84(5): 22br14725.
- [33] LIU J, ZHAO X, WEI X, et al. Empirical evidence for the neurocognitive effect of nitrous oxide as an adjunctive therapy in patients with treatment resistant depression: A randomized controlled study[J]. *Psychiatry Res*, 2023, 326: 115326.
- [34] KONG W, SUN Z, ZHU J, et al. Alterations in temporal-spatial brain entropy in treatment-resistant depression treated with nitrous oxide: Evidence from resting-state EEG[J]. *Clin Neurophysiol*, 2025, 171: 182–191.
- [35] 时玉东, 张凯, 刘震忠. 氯胺酮及其异构体和代谢物抗抑郁研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2020, 46(9): 565–568.
- [36] 贾晓宁, 马爽爽, 胡海岚. 氯胺酮快速抗抑郁的脑机制研究[J]. *生命的化学*, 2019, 39(5): 950–954.
- [37] 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.
- [38] 向均怡, 舒畅, 王高华. 氯胺酮治疗难治性抑郁症的机制与疗效[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2021, 21(9): 609–612.
- [39] PAPP M, CUBALA W J, SWIECICKI L, et al. Perspectives for therapy of treatment-resistant depression[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(17): 4181–4200.
- [40] LEE K, SPARKLE T. Use of Nitrous oxide to facilitate induction for electroconvulsive therapy: A case report[J]. *Am J Case Rep*, 2020, 21: e925883.
- [41] GERNEZ E, LEE G R, NIGUET J P, et al. Nitrous oxide abuse: Clinical outcomes, pharmacology, pharmacokinetics, toxicity and impact on metabolism[J]. *Toxics*, 2023, 11(12): 962.
- [42] STAROSTA A, LUNDSBERG L, CULHANE J, et al. Association between intrapartum nitrous oxide for labor analgesia and short-term neonatal outcomes[J]. *Obstet Gynecol*, 2024, 143(5): 677–682.
- [43] 王义龙, 陈晓虹, 邢晓娜. 笑气中毒致周围神经病1例报告[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(12): 749–750.
- [44] 高晗, 李维帅, 郑东明. 笑气滥用所致神经系统损害的临床特点[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2020, 46(6): 333–337.

(收稿日期:2025-01-17 录用日期:2025-07-27)

(责任编辑:肖雅妮)