

氯胺酮治疗难治性抑郁的研究现状

翟倩 丰雷 张国富 刘敏 王晶晶

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室(翟倩、丰雷、张国富、刘敏、王晶晶); 100069 北京, 首都医科大学人脑保护高精尖创新中心(翟倩、丰雷、张国富、刘敏、王晶晶)

通信作者: 翟倩, Email: maxicy@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.07.014

【摘要】 抑郁症是一种高患病率、高复发率、高自杀率的精神障碍, 目前已经成为全世界所面临的重大公共卫生问题。15%~20%的重度抑郁障碍会发展为难治性抑郁。然而目前传统的抗抑郁药物往往需要2~3周才能逐渐起效, 延迟效应会导致患者自杀、自伤的风险升高。氯胺酮是一种临床常用的全身麻醉药, 自20世纪90年代初, 发现其具有确切的抗抑郁效果, 可以快速改善重度及难治性抑郁症状。但是由于麻醉药品在临床上使用的限制以及可能带来物质滥用等其他问题, 影响其临床推广。近年来, 氯胺酮治疗难治性抑郁的研究成为学术界热点。现就氯胺酮治疗难治性抑郁的机制、研究现状, 以及安全性方面进行综述。

【关键词】 氯胺酮; 难治性抑郁; 综述

基金项目: 国家科技重大专项(2018ZX09734-005)

Current status of ketamine therapy for treatment resistant depression Zhai Qian, Feng Lei, Zhang Guofu, Liu Min, Wang Jingjing

The National Clinical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China (Zhai Q, Feng L, Zhang GF, Liu M, Wang JJ); Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069, China (Zhai Q, Feng L, Zhang GF, Liu M, Wang JJ)

Corresponding author: Zhai Qian, Email: maxicy@126.com

【Abstract】 Depression is a mental disorder with a high prevalence rate, a high recurrence rate, and a high suicide rate. At present, it has become a major public health problem the world faced. 15%–20% of major depression can develop into treatment resistant depression. However, at present, traditional antidepressants often take 2 to 3 weeks to gradually take effect. Delayed effects can lead to increased risk of suicide and self-injury in patients. Ketamine is a commonly used general anesthetic in the clinic. Since the early 1990s, it has been found that it has a definite antidepressant effect and can rapidly improve the symptoms of severe and treatment resistant depression. However, due to the restrictions on the clinical use of narcotic drugs and other problems such as substance abuse, the clinical promotion of narcotic drugs is affected. In recent years, ketamine in the treatment resistant depression has become a hot topic in academic circles. This article reviews the mechanism, research status and safety of ketamine in treatment resistant depression.

【Key words】 Ketamine; Treatment resistant depression; Review

Fund program: National Science and Technology Major Project for IND (investigational new drug) (2018ZX09734-005)

重度抑郁障碍(major depression disorder, MDD)是一种高患病率、高复发率和高自杀和致残率的精神疾病, 影响到全球超过3亿人^[1]。世界卫生组织将抑郁症列为全球第四大致残疾病, 并预计到2020年, 抑郁症将成为第二大致残疾病^[2]。70%的患者会出现病情反复发作, 症状长期持续存在, 一年内再

住院率高达30%, 15%~20%会发展为难治性抑郁(treatment resistant depression, TRD), 其造成的疾病负担是治疗有效者的2倍^[3]。然而只有1/3的患者接受一线抗抑郁药物治疗并得到缓解, 还有1/3的患者尽管接受了多种方式治疗, 但仍未能实现症状改善和功能恢复^[1]。

TRD传统治疗中一个普遍存在问题是,常规治疗干预(如抗抑郁药物)通常需要2~3周才逐渐起效,4~8周才可以观察到临床上有意义的症状改善^[4]。延迟效应会导致患者的自杀、自伤风险极高,降低患者的依从性,影响总体疗效^[5]。而且这种治疗方式直接或间接增加了相关的经济成本^[6]。

随着对于抑郁症病理机制的深入了解,非单胺假说开始在抑郁症的新药研发中崭露头角,尤其为TRD患者的治疗带来希望。氯胺酮是一种解离性麻醉剂,作用于谷氨酸N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体。研究证实,亚麻醉剂量的氯胺酮,在传统抗抑郁治疗效果欠佳的MDD和双相情感障碍(bipolar disorder)的患者中有很好的疗效^[7]。氯胺酮快速改善抑郁症状,明显降低自杀风险,全面改善抑郁症状^[8-11]。而且氯胺酮治疗TRD的疗效与电痉挛治疗的疗效相当^[12]。

然而,由于氯胺酮维持作用时间短,长期氯胺酮治疗可能有滥用等风险,因此临床上尚未推荐氯胺酮作为抗抑郁药物长期使用,但可以作为急性期治疗的一种辅助手段,促进抑郁症状快速改善^[10, 13]。美国精神协会治疗研究特别工作组最近发表的一份共识指出,氯胺酮输液治疗可根据病情的严重程度、耐药性和急迫性考虑对某些重度TRD患者进行治疗^[14]。

一、氯胺酮的药效学与药动学

氯胺酮是一种强效的NMDA受体拮抗剂,在啮齿动物的皮层或海马中半数效应浓度(median effect concentration, EC_{50})=760 nm,半数有效量(median effective dose, ED_{50})=4.4 mg/kg^[15]。在生理条件下,存在 Mg^{2+} 的情况下,NMDA通道是封闭的,这在理论上应该抑制氯胺酮结合能力。然而,在培养的海马神经元中进行的电生理体外研究表明,在生理条件下(即存在 Mg^{2+}),氯胺酮仍然可以阻断NMDA受体并减少突触后电流,这表明氯胺酮很容易超过NMDA受体的 Mg^{2+} 依赖的电压门控生理能力,从而阻碍离子通过受体通道的流动^[16]。

氯胺酮是一种外消旋混合物,含有相等的(r)-氯胺酮和(s)-氯胺酮。与(r)-氯胺酮相比,(s)-氯胺酮的镇痛和麻醉效力高出约4倍,它与NMDA受体的亲和力同样高出约4倍^[17]。(s)-氯胺酮被认为具有2倍于氯胺酮的治疗指数,这意味着,只给予通常的氯胺酮剂量的一半,就可以达到治疗效果,并且有可能减少相关不良反应^[18]。

氯胺酮在小鼠体内清除半衰期较短($T_{1/2}$ =30 min)^[19]。

氯胺酮进入人体循环后立即转化为各种代谢物,如诺克胺酮和去甲基氯胺酮(hydroxynorketamine, HNK)^[20]。在近期研究中显示,给药30 min后,主要脑代谢物(2R, 6R)-HNK的血浆浓度已经是外消旋氯胺酮的5倍^[21]。诺氯胺酮被认为是NMDA受体拮抗剂($ki=0.6\sim 0.9\ \mu m$),而HNK只在(2S, 6S)-HNK($ki=7\ \mu m$)时显示出对该受体的适度抑制作用,(2R, 6R)-HNK($ki > 100\ \mu m$)未显示出对于NMDA受体的抑制作用^[22]。而且(2R, 6R)-HNK在啮齿类动物中已经被证明具有类似抗抑郁药的活性,而(2R, 6R)-HNK的活性较弱^[23]。这些发现表明,抗抑郁药物研发的重点不仅应该包括NMDA受体的阻断机制,还应该包括AMPA受体的激活机制。事实上,氯胺酮的抗抑郁活性也取决于AMPA受体的激活^[24-25]。

二、机制

1. NMDA受体及突触作用:自从三环类抗抑郁药开发以来,抑郁症领域的大部分药物开发都集中在血清素和去甲肾上腺素神经递质系统上。然而,随着谷氨酰胺神经递质系统与抑郁症关联的深入研究,刺激了该领域新型抗抑郁药物的开发。早期的研究表明,典型的抗抑郁药改变了NMDA受体甘氨酸位点的亲和力,表明NMDA受体功能的降低可能有抗抑郁作用。多项研究显示对于NMDA受体的阻滞作用是氯胺酮抗抑郁治疗的基础^[26]。Berman等^[27]最早验证了这个假设,他们发现患者在使用单次麻醉剂量(0.5 mg/kg),静脉注射(40 min内)氯胺酮后,几小时内有明显的抑郁症状的改善。Zarate等^[28]进行的一项大样本的双盲安慰剂对照研究,以及随后一些临床研究,均证实了氯胺酮具有快速的抗抑郁作用^[14, 29]。

谷氨酸和NMDA受体在细胞长期学习和记忆模型中起着重要作用。氯胺酮在NMDA受体中的作用会影响抑郁相关的大脑区域NMDA受体功能和突触可塑性^[30]。突触变化与抑郁相关的可能性得到了证据的支持,即慢性应激(常用于啮齿动物的抑郁模型)会导致前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)和海马的突触明显减少,甚至导致顶端树突的收缩^[31]。在啮齿动物模型中,压力诱导的突触变化反过来得到了大脑成像研究的证据支持,这些研究表明抑郁患者的PFC和海马体积减小,且验尸研究表明PFC和海马的突触数量减少^[32]。然而,与长期压力的影响相反,单一剂量的氯胺酮能迅速增加内侧PFC (medial prefrontal cortex, mPFC)中神经元突触数量和功能,并迅速扭转这些神经元因长期压力暴露而

产生的突触功能缺陷^[33-34]。应用氯胺酮2 h后,观察到突触蛋白水平升高,其中包括谷氨酸AMPA受体GLU A1水平。这些研究表明,氯胺酮能迅速增加mPFC中的突触功能,从而逆转了抑郁症的突触病理生理改变^[35]。

氯胺酮如何能导致突触的数量和功能迅速增加,不同研究提出了不同的理论,但最受关注的是氯胺酮增加了谷氨酸的转运,并在mPFC中引起了持续的突触形成增强^[30]。这一理论的提出,是因为发现低麻醉剂量的氯胺酮能迅速增加啮齿类动物mPFC中细胞外谷氨酸盐含量(给药30 min后),高麻醉剂量则没有作用^[36]。细胞外谷氨酸盐升高导致氯胺酮选择性地阻断了 γ -氨基丁酸神经元上抑制谷氨酸盐转运的NMDA受体。这种选择性是基于NMDA受体通道的 Mg^{2+} 被移除,从而氯胺酮进入、结合和阻断通道。氯胺酮的突触作用是通过阻断神经元上的NMDA受体来介导的,从而导致对突触活性的稳态控制^[37]。

此外,对氯胺酮突触作用的细胞信号机制的研究表明,需要脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的参与和激活途径,从而增加突触蛋白的合成。氯胺酮的抗抑郁作用在BDNF缺失的小鼠模型和BDNF val66met等位基因敲除的小鼠模型体内被阻断^[37]。进一步的证据表明氯胺酮的抗抑郁作用依赖于BDNF的活动。注入BDNF功能阻断抗体到小鼠mPFC阻止了氯胺酮的抗抑郁作用^[38]。氯胺酮通过mTORC1的机械靶点以及eEF2激酶的调控,促进了突触蛋白的合成。研究发现氯胺酮迅速增加了mTOR和下游信号蛋白的磷酸化,从而刺激了突触蛋白的合成,并且能够被mTORC1的选择性抑制剂的注入所阻断^[33]。最近的研究表明直接刺激mTORC1也能产生快速的突触蛋白合成和抗抑郁的作用^[39]。另一种假设是,氯胺酮阻断处于静止状态的NMDA受体导致eEF2激酶的去激活,从而增加神经元中BDNF的表达^[37]。也有研究表明氯胺酮会影响类阿片系统和炎症过程,这些影响可能导致氯胺酮促进突触蛋白合成的作用^[40]。

2. 外侧缰核作用: 氯胺酮除了在mPFC中的作用外,最近有一份高影响因子的报告证明了氯胺酮在外侧缰核的作用,这是一个抑制大脑主要奖励中心的区域^[41]。这项研究表明,啮齿动物模型中类似抑郁症的行为(大鼠先天性学习障碍和小鼠慢性抑制应激)的特点是外侧缰核的神经元的爆发性增加,它抑制了主要的奖励和情绪途径、腹侧神经多巴胺

系统以及血清素背外侧神经元的活动。这种突然爆发是由NMDA受体活动以及低电压敏感的T型钙离子通道所驱动的。在全身或大脑局部给药后,氯胺酮在1 h内足以阻断大鼠体内的神经元爆发性增加和抑郁行为。据推测,对外侧缰核的效应可能是氯胺酮快速抗抑郁作用的基础,而氯胺酮在mPFC中的突触效应可能与氯胺酮的持续作用更为相关,但还需要进一步的研究来检验这个假说^[41]。

3. 糖原合成酶激酶3(glycogen synthase kinase 3, GSK-3): GSK-3是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,作用于许多信号蛋白、结构蛋白和转录因子,来调节细胞的分化、增殖、存活和凋亡。有研究发现,氯胺酮通过增加GSK-3磷酸化,抑制GSK-3表达而起到抗抑郁作用。当GSK-3磷酸化受到抑制,氯胺酮并不产生抗抑郁作用^[42]。

三、氯胺酮治疗难治性抑郁的有效性和安全性研究

氯胺酮最初主要应用于麻醉,20世纪90年代偶然发现氯胺酮的抗抑郁作用^[27]。随后进行的一些安慰剂对照研究也均证实了氯胺酮具有快速改善抑郁症状的作用^[43-45]。现有研究多使用静脉滴注的方法,单次静脉滴注氯胺酮0.4~0.6 mg/kg维持30~60 min,2~4 h后开始起效,24 h作用达高峰,对于重度抑郁患者约2/3在单次给药后的24 h内能够完全缓解,TRD患者中约1/3能完全缓解^[46]。氯胺酮其他给药途径,包括口服^[47]、舌下含服^[48]以及肌肉注射^[49]和鼻腔给药^[42],均证实有较好的抗抑郁作用。由于作用途径不同,其产生的不良反应有差别,如静脉给药常见欣快和分离体验,静坐不能^[50]。口服的不良反应轻微,如腹泻、失眠和静坐不能^[47]。舌下含服生物利用度可提高30%,最常见不良反应为短暂的头晕^[48]。肌肉注射容易出现易怒、头痛、噩梦和分离体验等不良反应^[49]。鼻内给药常常出现血液动力学、分离体验等不良反应^[42]。

然而,氯胺酮的抗抑郁作用持续时间短,一般持续1周左右。为了维持疗效,需要在开始治疗的6~12周,每周使用1~2次。如果使用3次仍无效,可以认为氯胺酮治疗无效^[50]。

1. 氯胺酮的有效性及其安全性: 一项多中心随机双盲安慰剂对照研究,共入组68例TRD患者,随机分配到氯胺酮组1(0.5 mg/kg静脉滴注40 min,2次/周)、氯胺酮组2(0.5 mg/kg静脉滴注40 min,3次/周)或安慰剂组。研究为期4周,2周后破盲,疗效欠佳者可选择接受与双盲阶段相同的氯胺酮治疗2周。使

用蒙哥马利抑郁量表(Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS)作为评定工具。在每周2次的剂量组中,第15天的MADRS平均得分变化为氯胺酮218.4($SD=12.0$),安慰剂25.7($SD=10.2$);在每周3次的剂量组中,氯胺酮为217.7($SD=7.3$),安慰剂为23.1($SD=5.7$)。67例患者在开放治疗阶段选择氯胺酮治疗,2周后MADRS平均得分变化[每周2次组,212.2($SD=12.8$);每周3次组,214.0($SD=12.5$)]。结果显示氯胺酮对于TRD具有很好的疗效,能够快速改善抑郁症状。2个治疗组患者一般都能很好地耐受。头痛、恶心和头晕、焦虑和分离症状是最常见的(20%)不良事件。其中分离症状持续短暂,并随着反复使用而减弱^[44]。这与其他近期的氯胺酮随机双盲安慰剂对照研究结果相一致^[43,45]。

电痉挛治疗在TRD和急性抑郁发作时具有快速改善抑郁症状的作用,疗效确切。最近的数据表明,当氯胺酮被用作电痉挛治疗的辅助药物时,氯胺酮会增加癫痫发作的时间,可能提高对电痉挛治疗的反应率。研究显示0.8 mg/kg或更高剂量的氯胺酮辅助电痉挛治疗对于抑郁症的疗效差于低剂量组。然而,由于大多数研究样本量小,缺乏安慰剂对照,样本群体的异质性大和氯胺酮剂量及用药途径的不同,共用药物的差异,这些导致了各研究之间存在不一致和显著的异质性。然而,氯胺酮对人的心理和心血管有不良影响。当氯胺酮被用于特定的环境中(电痉挛治疗)时,心血管不良影响尤其重要^[51-52]。

目前与其他药物的对照研究以咪达唑仑最多。一项氯胺酮与咪达唑仑的随机对照研究,研究共纳入80例重度抑郁患者,被随机分到氯胺酮组(0.5 mg/kg静脉滴注40 min)和咪达唑仑组(0.02 mg/kg静脉滴注40 min)。使用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)和自杀风险量表(Scale for Suicidal Ideation, SSI)作为评定工具。在第1天的治疗氯胺酮组SSI的分数降低为55%,咪达唑仑组为30%。而氯胺酮组HAMD分数降低为30%,咪达唑仑组为15%^[53]。结果与其他研究相一致^[11]。

2. 艾司氯胺酮(esketamine)的有效性和安全性:艾司氯胺酮是氯胺酮的S-对映体,与NMDA受体的亲和力比氯胺酮更强。一项艾司氯胺酮治疗TRD的多中心随机双盲安慰剂对照研究^[54],共纳入30例TRD患者,按照1:1:1比例随机分配到艾司氯胺酮[20 mg/(kg·d)静脉滴注40 min]组、艾司氯胺酮[40 mg/(kg·d)静脉滴注40 min]组和安慰剂

组,使用MADRS作为评定工具,与基线相比减分 $>50\%$ 为有效。安慰剂组在第1天治疗无效者按照1:1比例随机分配到艾司氯胺酮20 mg/kg和40 mg/kg组,2个治疗组在第1天治疗无效者将在第4天加入艾司氯胺酮40 mg/kg组。研究为期5周。结果显示,共29例患者完成了研究。艾司氯胺酮20 mg/kg和40 mg/kg剂量组的MADRS量表的最小二乘均数(SE)从基线到第2天的变化,分别为216.8(3.00)和216.9(2.61),并显示出与安慰剂[23.8(2.97)]相比有显著改善。治疗终末,MADRS的减分率分别为67%[20 mg/(kg·d)]、64%[40 mg/(kg·d)]。艾司氯胺酮表现出快速(2 h内)和强劲的抗抑郁作用,2个剂量组疗效相当,但相比于高剂量组,低剂量组不良事件发生率更低。但是作用时间短暂,注射后疗效持续没有超过4 h。最常见的治疗方法紧急不良事件是头痛、恶心和分离症状。与其他研究结果相一致^[55]。

四、氯胺酮治疗的常见问题

1. 重复注射低剂量氯胺酮的成瘾性:大量临床研究表明,与单次用药相比,低剂量氯胺酮重复输注(0.5 mg/kg, 40 min)的TRD患者抑郁症状的缓解率更高,治疗停止后的抗抑郁反应持续时间更长^[56]。低剂量氯胺酮重复输注模式下抗抑郁作用的增强,可以说明氯胺酮抗抑郁作用的行为敏化。当药物引起的反应随着时间的推移而增加,这种情况反映了在成瘾者中发生的中间结构重组时,就会产生敏化^[57]。然而,一项Meta分析研究比较了11个不同的研究^[58],在这些研究中氯胺酮被反复注入,没有发现任何行为敏化的证据。虽然这一分析似乎表明重复的低剂量氯胺酮注入是安全的,但必须注意的是,上述研究是在非抑郁的受试者中进行的,在这些受试者中,奖赏环路的可塑性与抑郁的受试者有很大的不同^[59]。

神经成像研究为神经回路介导氯胺酮的抗抑郁作用提供了证据。前扣带皮层在与mPFC和海马体的联系,似乎是调节抑郁患者氯胺酮急性抗抑郁作用的关键^[46]。但是,氯胺酮诱导的大脑激活更广泛,包括脑循环的区域,这涉及抑郁症的发病机制和成瘾机制。在一次小剂量氯胺酮的注入过程中获得的药理磁共振成像(pharmacological magnetic resonance imaging, pHMRI)显示,在健康的男性受试者中,尾状核、mPFC和前额叶皮层背外侧(dorsolateral PFC, dlPFC)激活,而这些脑区都在调解可卡因、吗啡和酒精等毒品的成瘾方面发挥了重要作用^[57,60]。高剂量的氯胺酮也被证明会改变mPFC和dlPFC的功能,因为慢性氯胺酮滥用者表现出多巴胺1受体结

合增强,这可能是由于这两个部位多巴胺信号的减少导致^[61]。

在抑郁的受试者的正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)中,两次氯胺酮注入(0.5 mg/kg 静脉滴注)后,腹纹状体激活程度提高,并与抗抑郁作用呈正相关^[62]。同样,在低剂量氯胺酮(0.25 mg/kg或每小时0.375 mg/kg, 静脉滴注)滴注期间脑磁图仪(magnetoencephalography, MEG)显示,受测者的“幸福状态”评级与额顶骨活化增加呈正相关^[63]。而人类可卡因成瘾者在接触与毒品有关的刺激时也会表现出额顶骨激活,同样的氯胺酮抗抑郁作用的神经回路也可能增加成瘾性^[64]。然而,迄今为止,神经成像研究仅研究了氯胺酮的急性影响。因此,神经成像研究与慢性氯胺酮治疗相结合,对于阐明氯胺酮长期抗抑郁治疗的成瘾风险十分必要的。

近年来,很少有案例报告记录表明,在抑郁症的临床治疗中反复使用低剂量的氯胺酮后,出现了全面的氯胺酮成瘾^[65-66]。虽然不能对这几个案例得出明确的结论,但提示需要进行更深入的研究,以解决反复使用氯胺酮治疗成瘾的可能性。美国氯胺酮滥用的统计数据表明^[67],氯胺酮滥用者大多是年轻人,东亚和东南亚的氯胺酮滥用者是青少年^[68]。由于抑郁和成瘾是在青少年中观察到的两种最普遍的精神障碍,而且由于他们之间的合并率很高,因此明确重复使用氯胺酮的安全性至关重要^[69]。

2. 重复注射低剂量氯胺酮导致认知损害: 氯胺酮会诱发精神症状,并导致记忆回忆和执行功能的缺陷,这些缺陷的严重程度随个体、剂量和摄入时间长短而变化^[70-71]。研究氯胺酮对认知影响的现有数据大多是在氯胺酮使用者中收集的。虽然不经常使用氯胺酮的患者(0~1次/月)出现分离症状较多,但经常使用氯胺酮的患者(>4次/周)除分离症状外,同时在识别记忆和工作记忆方面长期存在缺陷^[72]。此外,经常使用氯胺酮者在使用3 d之后以及在长时间戒断之后(>30 d),仍然会出现记忆缺陷^[70]。此外,大约三分之一的氯胺酮依赖患者患有药物引起的精神病^[71]。接受单次低剂量氯胺酮滴注的TRD患者,经历了分离症状和记忆短暂缺失,一般在2 h内消失^[73]。而重复的低剂量氯胺酮滴注的研究显示一部分患者经历了似乎不是持久的短暂的分离效应、妄想和轻微的幻觉^[74]。尽管如此,氯胺酮治疗时间的延长是否会导致认知缺陷仍然是个未知数。由于这些原因,进一步研究反复接受低剂量氯胺酮

治疗抑郁症所致的认知损害非常重要。

注意力、记忆和执行功能方面的认知障碍通常与抑郁障碍有关^[75]。但认知测评基线水平较低的TRD患者对氯胺酮的急性抗抑郁作用有更好的反应,且不容易出现认知障碍。与此相反,认知测评基线水平较高的TRD患者更有可能无法从氯胺酮的抗抑郁作用中获益,并且更易出现工作记忆和处理速度上的认知缺陷^[73]。支持这一观点的是,氯胺酮诱导的认知缺陷仅发生在TRD患者的一个子集中^[76]。因此,这些研究表明,基线认知可以作为氯胺酮抗抑郁作用的预测指标,并强调了氯胺酮认知障碍效应中个体差异的重要性。

PFC在执行功能和记忆处理中起着关键作用。在小剂量氯胺酮急性输液过程中,接受pMRI检测的健康志愿者在PFC中表现出更强的激活,激活作用通过使用抗精神病药利培酮或抗惊厥药拉莫三嗪进行预处理而减弱^[60]。鉴于这些药物分别作用于多种受体,如多巴胺和血清素受体,以及 γ -氨基丁酸和谷氨酸受体,因此氯胺酮的认知障碍效应可能是由多种神经递质系统介导的。然而,需要注意的是,在抑郁患者中,氯胺酮作用大脑环路可能与健康对照组不同。因此需要进一步研究加以证实。

总之,氯胺酮对于TRD的疗效肯定,而且起效快速,不必等待2~4周的起效时间,是一种具有明显优势和潜力的抗抑郁治疗药物。但氯胺酮是一种麻醉药品,存在很多临床上使用的限制,以及其他问题,如物质滥用、过量使用等。今后还需进行大样本量的合理设计的规范研究,以期在剂型、治疗剂量、使用方式等方面有所改进,达到安全有效、应用方便,最大限度地控制其治疗过程中造成的成瘾以及认知损害。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章的构思与设计、文献收集、论文撰写及修订为翟倩,研究的实施与可行性分析为丰雷,文献整理为翟倩、刘敏、王晶晶,文章的质量控制及审校为丰雷、张国富,文章整体负责、监督管理为翟倩、丰雷

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Number of people with depression increases[EB/OL].(2017-02-23) [2019-05-25]. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
- [2] Ashkani H, Dehbozorgi GR, Tahamtan A. Depression among parents of children with chronic and disabling disease[J]. Iranian Journal of Medical Sciences, 2015, 29(2): 90-93.
- [3] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several

- treatment steps: a STAR*D report [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(11): 1905-1917. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905.
- [4] Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7 (2): 137-151. DOI: 10.1038/nrn1846.
- [5] Isacson G, Rich CL. Antidepressant drugs and the risk of suicide in children and adolescents [J]. *Paediatr Drugs*, 2014, 16(2): 115-122. DOI: 10.1007/s40272-013-0061-1.
- [6] Kleine-Budde K, Müller R, Kawohl W, et al. The cost of depression- a cost analysis from a large database [J]. *J Affect Disord*, 2013, 147(1/3): 137-143. DOI: 10.1016/j.jad.2012.10.024.
- [7] Coyle CM, Laws KR. The use of ketamine as an antidepressant: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2015, 30(3): 152-163. DOI: 10.1002/hup.2475.
- [8] Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, et al. The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis [J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(2): 150-158. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17040472.
- [9] George D, Gálvez V, Martin D, et al. Pilot Randomized Controlled Trial of Titrated Subcutaneous Ketamine in Older Patients with Treatment-Resistant Depression [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25(11): 1199-1209. DOI: 10.1016/j.jagp.2017.06.007.
- [10] Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(8): 816-826. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16010037.
- [11] Grunebaum MF, Ellis SP, Keilp JG, et al. Ketamine versus midazolam in bipolar depression with suicidal thoughts: A pilot midazolam-controlled randomized clinical trial [J]. *Bipolar Disord*, 2017, 19(3): 176-183. DOI: 10.1111/bdi.12487.
- [12] Jankauskas V, Neczyk C, Chue J, et al. A review of ketamine's role in ECT and non-ECT settings [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14(2): 1437-1450. DOI: 10.2147/NDT.S157233.
- [13] Hu YD, Xiang YT, Fang JX, et al. Single i.v. ketamine augmentation of newly initiated escitalopram for major depression: results from a randomized, placebo-controlled 4-week study [J]. *Psychol Med*, 2016, 46(3): 623-635. DOI: 10.1017/S0033291715002159.
- [14] Sanacora G, Frye MA, McDonald W, et al. A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders [J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(4): 399-405. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0080.
- [15] Lord B, Wintmolders C, Langlois X, et al. Comparison of the ex vivo receptor occupancy profile of ketamine to several NMDA receptor antagonists in mouse hippocampus [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 715(1/3): 21-25. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.06.028.
- [16] Gideons ES, Kavalali ET, Monteggia LM. Mechanisms underlying differential effectiveness of memantine and ketamine in rapid antidepressant responses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(23): 8649-8654. DOI: 10.1073/pnas.1323920111.
- [17] Domino EF. Taming the ketamine tiger. 1965 [J]. *Anesthesiology*, 2010, 113(3): 678-684. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2.
- [18] Muller J, Pentylala S, Dilger J, et al. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects [J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2016, 6(3): 185-192. DOI: 10.1177/2045125316631267.
- [19] Maxwell CR, Ehrlichman RS, Liang Y, et al. Ketamine produces lasting disruptions in encoding of sensory stimuli [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 316(1): 315-324. DOI: 10.1124/jpet.105.091199.
- [20] Can A, Zanos P, Moaddel R, et al. Effects of Ketamine and Ketamine Metabolites on Evoked Striatal Dopamine Release, Dopamine Receptors, and Monoamine Transporters [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 359(1): 159-170. DOI: 10.1124/jpet.116.235838.
- [21] Pham TH, Defaix C, Xu X, et al. Common Neurotransmission Recruited in (R,S)-Ketamine and (2R,6R)-Hydroxynorketamine-Induced Sustained Antidepressant-like Effects [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 84(1): e3-e6. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.10.020.
- [22] Morris PJ, Moaddel R, Zanos P, et al. Synthesis and N-Methyl-D-aspartate (NMDA) Receptor Activity of Ketamine Metabolites [J]. *Org Lett*, 2017, 19(17): 4572-4575. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02177.
- [23] Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites [J]. *Nature*, 2016, 533(7604): 481-486. DOI: 10.1038/nature17998.
- [24] Fukumoto K, Iijima M, Chaki S. The Antidepressant Effects of an mGlu2/3 Receptor Antagonist and Ketamine Require AMPA Receptor Stimulation in the mPFC and Subsequent Activation of the 5-HT Neurons in the DRN [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(4): 1046-1056. DOI: 10.1038/npp.2015.233.
- [25] Pham TH, Mendez-David I, Defaix C, et al. Ketamine treatment involves medial prefrontal cortex serotonin to induce a rapid antidepressant-like activity in BALB/cJ mice [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 112(Pt A): 198-209. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.05.010.
- [26] Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, et al. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics [J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66(1): 509-523. DOI: 10.1146/annurev-med-053013-062946.
- [27] Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients [J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 47(4): 351-354. DOI: 10.1016/S0006-3223(99)00230-9.
- [28] Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(8): 856-864. DOI: 10.1001/archpsyc.63.8.856.
- [29] Wilkinson ST, Toprak M, Turner MS, et al. A Survey of the Clinical, Off-Label Use of Ketamine as a Treatment for Psychiatric Disorders [J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(7): 695-696. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17020239.
- [30] Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, et al. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants [J]. *Nat Med*, 2016, 22(3): 238-249. DOI: 10.1038/nm.4050.
- [31] Morrison JH, Baxter MG. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(4): 240-250. DOI: 10.1038/nrn3200.
- [32] Kang HJ, Voleti B, Hajszan T, et al. Decreased expression of

- synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder [J]. *Nat Med*, 2012, 18(9): 1413-1417. DOI: 10.1038/nm.2886.
- [33] Li N, Lee B, Liu RJ, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists [J]. *Science*, 2010, 329(5994): 959-964. DOI: 10.1126/science.1190287.
- [34] Li N, Liu RJ, Dwyer JM, et al. Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(8): 754-761. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.12.015.
- [35] Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets [J]. *Science*, 2012, 338(6103): 68-72. DOI: 10.1126/science.1222939.
- [36] Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, et al. Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine [J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(10): 886-897. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.05.005.
- [37] Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses [J]. *Nature*, 2011, 475(7354): 91-95. DOI: 10.1038/nature10130.
- [38] Lepack AE, Fuchikami M, Dwyer JM, et al. BDNF release is required for the behavioral actions of ketamine [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 18(1). DOI: 10.1093/ijnp/ppy033.
- [39] Kato T, Fogaça MV, Deyama S, et al. BDNF release and signaling are required for the antidepressant actions of GLYX-13 [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(10): 2007-2017. DOI: 10.1038/mp.2017.220.
- [40] Haroon E, Miller AH. Inflammation Effects on Brain Glutamate in Depression: Mechanistic Considerations and Treatment Implications [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017, 31(2): 173-198. DOI: 10.1007/7854_2016_40.
- [41] Yang Y, Cui Y, Sang K, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression [J]. *Nature*, 2018, 554(7692): 317-322. DOI: 10.1038/nature25509.
- [42] Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(12): 970-976. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.03.026.
- [43] Chen MH, Li CT, Lin WC, et al. Rapid inflammation modulation and antidepressant efficacy of a low-dose ketamine infusion in treatment-resistant depression: A randomized, double-blind control study [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 269: 207-211. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.08.078.
- [44] Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(8): 816-826. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16010037.
- [45] Burger J, Capobianco M, Lovern R, et al. A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Sub-Dissociative Dose Ketamine Pilot Study in the Treatment of Acute Depression and Suicidality in a Military Emergency Department Setting [J]. *Mil Med*, 2016, 181(10): 1195-1199. DOI: 10.7205/MILMED-D-15-00431.
- [46] Lener MS, Kadriu B, Zarate CA Jr. Ketamine and Beyond: Investigations into the Potential of Glutamatergic Agents to Treat Depression [J]. *Drugs*, 2017, 77(4): 381-401. DOI: 10.1007/s40265-017-0702-8.
- [47] De Gioannis A, De Leo D. Oral ketamine augmentation for chronic suicidality in treatment-resistant depression [J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2014, 48(7): 686. DOI: 10.1177/0004867414520754.
- [48] Lara DR, Bisol LW, Munari LR. Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(9): 2111-2117. DOI: 10.1017/S1461145713000485.
- [49] Chilukuri H, Reddy NP, Pathapati RM, et al. Acute antidepressant effects of intramuscular versus intravenous ketamine [J]. *Indian J Psychol Med*, 2014, 36(1): 71-76. DOI: 10.4103/0253-7176.127258.
- [50] Thase ME. New medications for treatment-resistant depression: a brief review of recent developments [J]. *CNS Spectr*, 2017, 22(S1): 39-48. DOI: 10.1017/S1092852917000876.
- [51] Anderson IM, Blamire A, Branton T, et al. Randomised controlled trial of ketamine augmentation of electroconvulsive therapy to improve neuropsychological and clinical outcomes in depression (Ketamine-ECT study) [J]. Southampton (UK): NIHR Journals Library, 2017, 4(2): 332-346. DOI: 10.3310/eme04020.
- [52] Fernie G, Currie J, Perrin JS, et al. Ketamine as the anaesthetic for electroconvulsive therapy: the KANECT randomised controlled trial [J]. *Br J Psychiatry*, 2017, 210(6): 422-428. DOI: 10.1192/bjp.bp.116.189134.
- [53] Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo TH, et al. Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial [J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(4): 327-335. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17060647.
- [54] Singh JB, Fedgchin M, Daly E, et al. Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study [J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 80(6): 424-431. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.10.018.
- [55] Daly EJ, Singh JB, 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. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3739.
- [56] Shiroma PR, Johns B, Kuskowski M, et al. Augmentation of response and remission to serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment resistant depression [J]. *J Affect Disord*, 2014, 155(5): 123-129. DOI: 10.1016/j.jad.2013.10.036.
- [57] Scofield MD, Heinsbroek JA, Gipson CD, et al. The Nucleus Accumbens: Mechanisms of Addiction across Drug Classes Reflect the Importance of Glutamate Homeostasis [J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(3): 816-871. DOI: 10.1124/pr.116.012484.
- [58] Cho HS, D'Souza DC, Gueorguieva R, et al. Absence of behavioral sensitization in healthy human subjects following repeated exposure to ketamine [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005, 179(1): 136-143. DOI: 10.1007/s00213-004-2066-5.
- [59] Quevedo K, Ng R, Scott H, et al. Ventral Striatum Functional

- Connectivity during Rewards and Losses and Symptomatology in Depressed Patients [J]. *Biol Psychol*, 2017, 123(2): 62-73. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2016.11.004.
- [60] Doyle OM, De Simoni S, Schwarz AJ, et al. Quantifying the attenuation of the ketamine pharmacological magnetic resonance imaging response in humans: a validation using antipsychotic and glutamatergic agents [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 345(1): 151-160. DOI: 10.1124/jpet.112.201665.
- [61] Narendran R, Frankle WG, Keefe R, et al. Altered prefrontal dopaminergic function in chronic recreational ketamine users [J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(12): 2352-2359. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.12.2352.
- [62] Nugent AC, Diazgranados N, Carlson PJ, et al. Neural correlates of rapid antidepressant response to ketamine in bipolar disorder [J]. *Bipolar Disord*, 2014, 16(2): 119-128. DOI: 10.1111/bdi.12118.
- [63] Muthukumaraswamy SD, Shaw AD, Jackson LE, et al. Evidence that Subanesthetic Doses of Ketamine Cause Sustained Disruptions of NMDA and AMPA-Mediated Frontoparietal Connectivity in Humans [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(33): 11694-11706. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0903-15.2015.
- [64] Costumero V, Rosell-Negre P, Bustamante JC, et al. Left frontoparietal network activity is modulated by drug stimuli in cocaine addiction [J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(5): 1259-1270. DOI: 10.1007/s11682-017-9799-3.
- [65] Bonnet U. Long-Term Ketamine Self-Injections in Major Depressive Disorder: Focus on Tolerance in Ketamine's Antidepressant Response and the Development of Ketamine Addiction [J]. *J Psychoactive Drugs*, 2015, 47(4): 276-285. DOI: 10.1080/02791072.2015.1072653.
- [66] Schak KM, Vande Voort JL, Johnson EK, et al. Potential Risks of Poorly Monitored Ketamine Use in Depression Treatment [J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(3): 215-218. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15081082.
- [67] World Health Organization (WHO). Ketamine: Expert Peer Review on Critical Review Report [J]. WHO: Hammamet, Tunisia, 2012, 35(3): 4-8.
- [68] UNODC. Patterns and Trends of Amphetamine-Type Stimulants and Other Drugs: Challenges for Asia and the Pacific [M]. New York: United National Publications, 2013; 198-199.
- [69] Kaminer Y, Connor DF, Curry JF. Comorbid adolescent substance use and major depressive disorders: a review [J]. *Psychiatry (Edgmont)*, 2007, 4(12): 32-43. DOI: 10.2307/3238110.
- [70] Liang HJ, Lau CG, Tang A, et al. Cognitive impairments in poly-drug ketamine users [J]. *Addict Behav*, 2013, 38(11): 2661-2666. DOI: 10.1016/j.addbeh.2013.06.017.
- [71] Liang HJ, Tang KL, Chan F, et al. Ketamine users have high rates of psychosis and/or depression [J]. *J Addict Nurs*, 2015, 26(1): 8-13. DOI: 10.1097/JAN.0000000000000060.
- [72] Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study [J]. *Addiction*, 2010, 105(1): 121-133. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2009.02761.x.
- [73] Murrough JW, Burdick KE, Levitch CF, et al. Neurocognitive effects of ketamine and association with antidepressant response in individuals with treatment-resistant depression: a randomized controlled trial [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(5): 1084-1090. DOI: 10.1038/npp.2014.298.
- [74] Cusin C, Ionescu DF, Pavone KJ, et al. Ketamine augmentation for outpatients with treatment-resistant depression: Preliminary evidence for two-step intravenous dose escalation [J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2017, 51(1): 55-64. DOI: 10.1177/0004867416631828.
- [75] Roca M, Vives M, López-Navarro E, et al. Cognitive impairments and depression: a critical review [J]. *Actas Esp Psiquiatr*, 2015, 43(5): 187-193.
- [76] Shiroma PR, Albott CS, Johns B, et al. Neurocognitive performance and serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment-resistant depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(11): 1805-1813. DOI: 10.1017/S1461145714001011.

(收稿日期: 2019-05-25)

(本文编辑: 戚红丹)