

· 党为人民谋健康的100年专栏 ·

氯胺酮治疗难治性抑郁症的机制与疗效

向均怡 舒畅 王高华

430060 武汉大学人民医院精神卫生中心

通信作者: 王高华, Email: wgh6402@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.09.001

【摘要】 大约1/3的抑郁症患者对现有的抗抑郁药无反应而发展为难治性抑郁症(TRD)。TRD是一种病程较长的慢性抑郁状态,对当前的治疗方案具有很高的抵抗性,预后较差,给患者家庭及社会带来了沉重负担。现总结当前TRD的治疗方案,对氯胺酮在TRD中使用的证据进行了回顾和分析,重点关注临床给药途径、剂量和疗效持续时间,以及药物的安全性进行讨论,旨在为TRD的临床治疗和氯胺酮的规范使用提供参考依据。

【关键词】 难治性抑郁症; 氯胺酮; 综述

A review of the mechanism and efficacy of ketamine in the treatment of treatment-resistant depression

Xiang Junyi, Shu Chang, Wang Gaohua

Department of Psychiatry, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Wang Gaohua, Email: wgh6402@163.com

【Abstract】 Approximately one-third of patients with depressive develop to treatment-resistant depression (TRD) since they do not respond to existing antidepressants. TRD is a chronic depressive state with a long course of illness, which is highly resistant to current treatment regimens and has poor prognosis, putting a heavy burden on the patient's family and society. This review summarizes the current treatment options for TRD, reviews and analyses the evidence for the use of ketamine in TRD, focusing on clinical routes of administration, dose, and duration of efficacy. Furthermore, ethical factors were added to the safety discussion of ketamine, hoping to provide a reference for the clinical treatment of TRD and the standard use of ketamine.

【Key words】 Treatment-resistant depression; Ketamine; Review

抑郁症是一种以情绪低落为主要特征的常见精神障碍,影响着全球4%以上的人口,是导致人们丧失工作能力的主要原因之一^[1]。研究发现,3/4的抑郁症患者一生中会经历多次抑郁发作,表现为对正常活动失去兴趣、睡眠障碍、疲劳和精力不足,产生悲伤、空虚或不快的感觉,甚至还会产生自杀的念头。抑郁症具有最高的残疾负担,其中难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)是造成这种负担的关键因素^[2]。TRD的定义是根据临床观察结果制定,通常定义为经过至少2次充分的抗抑郁治疗后症状未缓解。TRD是精神病学领域最大的临床挑战之一,首先,TRD的患病率较高,大约有44%的患者对2种抗抑郁药治疗无效,而对4种抗抑郁药没有反应的患者大约占33%^[3];其次,TRD患者通常需要联合多种抗抑郁药治疗,增加了药物不良反应的风险以及住院医疗保健的费用,从而导致患

者生活质量的下降;更重要的是,TRD是一种威胁生命的疾病,患者有着极高的自杀风险,大约30%的患者一生中至少尝试过一次自杀^[4]。因此,缓解TRD患者症状以及降低其自杀风险在临床中显得尤为重要。

一、当前TRD的治疗方案

目前,用于TRD治疗的抗抑郁药主要包括三环类、选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRIs)以及5-HT和去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂(SNRIs)等,但是这些药物对部分患者无效果^[5]。当抗抑郁药无法缓解症状时,神经刺激就成了另一种治疗选择。电休克疗法(electroconvulsive therapy, ECT)长期以来一直被认为是TRD的金标准疗法,对大约71%的患者均有疗效,但是ECT的使用受医院资源的限制,而且患者需要全身麻醉,有很大的潜在不良反应^[6]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial

magnetic stimulation, rTMS)是一种非侵入性的神经刺激方法,不需要全身麻醉,但是需要患者在几周的时间内参加20~30次治疗,这种治疗频率本身就会成为大多数TRD患者治疗的障碍。因此,探索TRD新的治疗方案至关重要。

近年来,人们对谷氨酸系统在抗抑郁反应中的潜在作用给予了很大的关注,谷氨酸能药物通过一种新颖的机制起到了快速抗抑郁的效果,氯胺酮属于其中之一^[7]。氯胺酮是一种离子型谷氨酸能N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗剂,用作麻醉剂和处方药治疗慢性疼痛。越来越多的证据表明,亚麻醉剂量的氯胺酮可以迅速减轻单相和双相抑郁症患者的症状,但是考虑到氯胺酮的致幻及滥用风险,临床用药时应特别注意安全性、给药方案和治疗持续时间。

二、氯胺酮抗抑郁机制

氯胺酮抗抑郁机制并不独立依赖于NMDA受体拮抗作用,而是涉及多种物质和途径。(1)研究发现,氯胺酮可以迅速激活雷帕霉素(mTOR)信号途径,引起大鼠前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)中突触信号蛋白增加,刺激突触的生长、可塑性和信号传导,从而发挥抗抑郁作用^[8],阻断mTOR通路则可完全阻断氯胺酮诱导的神经元再生作用以及动物抑郁症模型的氯胺酮抗抑郁行为反应。(2)脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在中枢神经系统由神经元和神经胶质细胞合成,参与突触可塑性、神经元的发育和功能的调节。Autry等^[9]证明,氯胺酮能通过增加BDNF的翻译和分泌发挥抗抑郁样作用。(3)氯胺酮可以作用于 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)中枢神经元上的NMDA受体,抑制锥体神经元并增加谷氨酸能神经传递,从而通过GABA_A受体促进PFC中BDNF的释放^[10]。氯胺酮作为一种NMDA受体拮抗剂,可以通过阻断含有GluN2B亚基的NMDA受体,破坏锥体神经元的基础活化,从而阻止真核延伸因子2(eukaryotic elongation factor-2, eEF2)的磷酸化,提高BDNF的水平,并促进 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)谷氨酸受体的增强活化作用,增强突触的连通性和可塑性,产生抗抑郁功效^[11]。(4)脑糖原合酶激酶3(glycogen synthase kinase-3, GSK3)能增加情绪障碍的易感性,对GSK3的抑制不足与重度抑郁症和躁狂症密切相关^[12]。Beurel等^[13]在小鼠抑郁模型中证明,氯胺酮可以抑制海马和PFC中的GSK3从而产生快速抗抑郁样作用。(5)外

侧缰核(lateral habenula, LHb)作为连接前脑边缘系统和在中脑单胺核团的枢纽,是位于海马下方一个小核团,也是脑的“反奖励中枢”,被认为介导了人的大部分负面情绪,如恐惧、紧张、焦虑。LHb的簇状放电依赖于大脑中最主要的兴奋性递质谷氨酸受体NMDAR,而氯胺酮(NMDAR的阻断剂)能完全阻断LHb神经元的簇状放电,进而释放对下游单胺类奖赏脑区的过度抑制,产生抗抑郁疗效^[14]。

三、氯胺酮抗TRD疗效

氯胺酮已显示出对TRD患者快速的抗抑郁作用^[15-16]。在一项包含24例TRD患者的临床试验中,12 d内每周对患者进行3次静脉输注氯胺酮(0.5 mg/kg),治疗结束时TRD的总缓解率为70.8%,并且第1次输注氯胺酮2 h后MADRS得分平均下降幅度较大 $[(18.9 \pm 6.6)$ 分, $P < 0.001$],最后一次输注氯胺酮后复发的中位时间为18 d^[17],这表明氯胺酮对TRD患者具有快速和持续的抗抑郁作用。另一项包含17例TRD患者的研究发现,有71%的受试者在接受氯胺酮给药后(40 min内静脉输注0.5 mg/kg)24 h内的抑郁症状减轻幅度超过50%,而相同的受试者注射安慰剂盐水后症状几乎没有变化^[18]。一项包含19项研究的荟萃分析结果表明,TRD患者在静注氯胺酮的24 h内抑郁症状得到了显著改善^[19]。还有报道指出,接受氯胺酮治疗的抑郁症患者自杀意念会迅速减少^[20],适用于急诊科自杀的抑郁患者。在一项研究氯胺酮鼻内给药治疗TRD的临床随机对照实验中发现,通过鼻内途径给予50 mg剂量氯胺酮24 h后有44%患者的抑郁症状明显改善,而安慰剂组仅为6%,且鼻内途径的耐受性良好,患者解离、精神病样症状和血流动力学参数的增幅都极小^[21]。也有研究证明,口服或舌下含服、肌内或皮下注射氯胺酮与静脉内途径的结果相似,都能缓解抑郁症状^[22]。2019年3月5日,FDA正式批准了一种名为艾司氯胺酮(该药的主要成分为氯胺酮一种异构体,有较高亲和力)的药物用于治疗TRD患者^[23]。

四、氯胺酮应用于抑郁症的安全性

目前的临床数据表明,抑郁症患者对低剂量的氯胺酮表现出了良好的耐受性。一项针对氯胺酮治疗抑郁症(急性用药、长期用药)安全性的系统回顾性研究纳入了60项研究,涉及899例诊断为单相或双相接受过单次或多次的氯胺酮治疗的成年患者。亚麻醉剂量的氯胺酮有一些短暂的不良反应,常见如一般性的精神症状、分离症状等,这些不良反应多在治疗期间出现,治疗后1 h基本完全消失;另外

一些少见的不良反应如解离、头晕等也会在治疗 2 h 后消失^[24]。在一项随机对照试验中,接受单次静脉内氯胺酮(0.5 mg/kg 或 0.2 mg/kg)或安慰剂治疗的 TRD 患者之间的认知功能差异无统计学意义,说明低剂量的氯胺酮(0.5 mg/kg)输注不会损害 TRD 患者的认知功能^[25]。

目前,氯胺酮治疗 TRD 患者都是每半周、每周或每 2 周交错进行,然而长期氯胺酮滥用可能产生多种不良反应。有研究对 802 例接受氯胺酮治疗的患者进行了 1 年的随访,结果发现 90.1% 的患者在研究过程中都经历了至少一种不良反应,最常见的不良反应包括头痛、头晕、视力模糊、记忆力差、虚弱、短暂性高血压以及焦虑症(最常见的精神病性不良反应)^[26]。有研究显示,长期频繁地使用氯胺酮(每周超过 4 次)会产生认知缺陷,导致工作记忆和识别记忆下降^[1],还可能会诱发溃疡性膀胱炎(氯胺酮膀胱),这种疾病的特点是排尿极度痛苦和频繁,对患者的健康造成了严重的影响^[27]。另一方面,在药理学方面,氯胺酮是苯环利啉(一种致幻剂)的衍生物,它可以增加脑中多巴胺、去甲肾上腺素和血清素的水平,引起欣快感,使患者产生依赖性,从而增加滥用的可能性,因此也有许多专家反对使用氯胺酮治疗抑郁症^[28]。然而,根据目前的证据,氯胺酮用于严重的或对治疗有抵抗力的抑郁症患者并不违反道德原则^[29],但是临床医生和专业机构必须制订相关的实践指南,持续监测氯胺酮治疗的潜在风险。

五、小结与展望

综上所述,静脉注射或鼻内给予小剂量氯胺酮都可以明显改善 TRD 患者的情绪和抑郁症状,并且患者均表现出良好的耐受性,更重要的是氯胺酮能在 2 h 内迅速发挥作用,弥补了传统抗抑郁药需要数周才能见效的缺陷。临床中对于标准抗抑郁治疗无反应或无法耐受的患者,也迫切需要更有效的治疗方法。从目前重度抑郁症和 TRD 患者短期抗抑郁效果来看,氯胺酮都产生了很好的疗效,并且在静脉注射后数小时内,患者自杀意念大大减少^[30],证明氯胺酮在良好的临床护理条件下可以作为常规抗抑郁药。但是到目前为止,还没有证据表明抑郁症患者从氯胺酮单次治疗中获得持久的疗效。延长氯胺酮抗抑郁作用的主要策略就是重复给药,但氯胺酮长期重复治疗的安全性尚不清楚。在完成临床试验并确定氯胺酮对 TRD 最有效和最安全的指南之前,很难在门诊中规范氯胺酮的使用方案。鉴于

氯胺酮对 TRD 患者表现出的快速有效的抗抑郁作用,而且能减少患者的自杀意念,挽救患者生命,建议将氯胺酮抗抑郁安全性大规模研究工作列为优先事项进行纵向随访,从而加速安全有效干预措施的发展。在门诊使用氯胺酮治疗抑郁症之前,尽可能制订适当的道德监督、临床指南和知情同意程序,并且要求医生接受过足够的培训以应对可能出现的风险。

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 论文总设计、论文撰写及论文修订为向均怡、王高华,文献调研与整理、资料收集为舒畅

参 考 文 献

- [1] Kaur U, Pathak BK, Singh A, et al. Esketamine: a glimmer of hope in treatment-resistant depression[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2021, 271(3): 417-429. DOI: 10.1007/s00406-019-01084-z.
- [2] Popova V, Daly EJ, 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. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19020172.
- [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] Bergfeld IO, Mantione M, Figuee M, et al. Treatment-resistant depression and suicidality[J]. *J Affect Disord*, 2018, 235: 362-367. DOI: 10.1016/j.jad.2018.04.016.
- [5] Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments[J]. *Can J Psychiatry*, 2016, 61(9): 540-560. DOI: 10.1177/0706743716659417.
- [6] Berlim MT, McGirr A, Van Den Eynde F, et al. Effectiveness and acceptability of deep brain stimulation (DBS) of the subgenual cingulate cortex for treatment-resistant depression: a systematic review and exploratory meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2014, 159: 31-38. DOI: 10.1016/j.jad.2014.02.016.
- [7] Phillips JL, Norris S, Talbot J, et al. Single, repeated, and maintenance ketamine infusions for treatment-resistant depression: a randomized controlled trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2019, 176(5): 401-409. DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.18070834.
- [8] Marcatili M, Sala C, Dakanalis A, et al. Human induced pluripotent stem cells technology in treatment resistant depression: novel strategies and opportunities to unravel ketamine's fast-acting antidepressant mechanisms[J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2020, 10: 2045125320968331. DOI: 10.1177/2045125320968331.
- [9] 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.

- [10] Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(4): 801-811. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000149.
- [11] Krystal JH, Abdallah CG, Sanacora G, et al. Ketamine: a paradigm shift for depression research and treatment[J]. *Neuron*, 2019, 101(5): 774-778. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.02.005.
- [12] Li X, Jope RS. Is glycogen synthase kinase-3 a central modulator in mood regulation?[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(11): 2143-2154. DOI: 10.1038/npp.2010.105.
- [13] Beurel E, Song L, Jope RS. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 is necessary for the rapid antidepressant effect of ketamine in mice[J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(11): 1068-1070. DOI: 10.1038/mp.2011.47.
- [14] 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.
- [15] Gilbert JR, Zarate CA Jr. Electrophysiological biomarkers of antidepressant response to ketamine in treatment-resistant depression: gamma power and long-term potentiation[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2020, 189: 172856. DOI: 10.1016/j.pbb.2020.172856.
- [16] Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 221-234. DOI: 10.2147/NDT.S198774.
- [17] Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(4): 250-256. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.06.022.
- [18] 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.
- [19] Marcantoni WS, Akoumba BS, Wassef M, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009 - January 2019 [J]. *J Affect Disord*, 2020, 277: 831-841. DOI: 10.1016/j.jad.2020.09.007.
- [20] Wilkinson ST, Sanacora G. Ketamine: a potential rapid-acting antisuicidal agent?[J]. *Depress Anxiety*, 2016, 33(8): 711-717. DOI: 10.1002/da.22498.
- [21] 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.
- [22] Loo C. Is ketamine ready to be used clinically for the treatment of depression?[J]. *Med J Aust*, 2015, 203(11): 425. DOI: 10.5694/mja15.00966.
- [23] Kim J, Farchione T, Potter A, et al. Esketamine for treatment-resistant depression - first FDA-approved antidepressant in a new class[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1): 1-4. DOI: 10.1056/NEJMp1903305.
- [24] Short B, Fong J, Galvez V, et al. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review[J]. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5(1): 65-78. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30272-9.
- [25] Chen MH, Li CT, Lin WC, et al. Cognitive function of patients with treatment-resistant depression after a single low dose of ketamine infusion[J]. *J Affect Disord*, 2018, 241: 1-7. DOI: 10.1016/j.jad.2018.07.033.
- [26] Swainson J, Thomas RK, Archer S, et al. Esketamine for treatment resistant depression[J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(10): 899-911. DOI: 10.1080/14737175.2019.1640604.
- [27] Acevedo-Diaz EE, Cavanaugh GW, Greenstein D, et al. Comprehensive assessment of side effects associated with a single dose of ketamine in treatment-resistant depression[J]. *J Affect Disord*, 2020, 263: 568-575. DOI: 10.1016/j.jad.2019.11.028.
- [28] Zhang MW, Harris KM, Ho RC. Is off-label repeat prescription of ketamine as a rapid antidepressant safe? Controversies, ethical concerns, and legal implications[J]. *BMC Med Ethics*, 2016, 17: 4. DOI: 10.1186/s12910-016-0087-3.
- [29] Singh I, Morgan C, Curran V, et al. Ketamine treatment for depression: opportunities for clinical innovation and ethical foresight[J]. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4(5): 419-426. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30102-5.
- [30] Crisanti C, Enrico P, Fiorentini A, et al. Neurocognitive impact of ketamine treatment in major depressive disorder: a review on human and animal studies[J]. *J Affect Disord*, 2020, 276: 1109-1118. DOI: 10.1016/j.jad.2020.07.119.

(收稿日期: 2021-03-07)

(本文编辑: 赵金鑫)