

# 氯胺酮快速抗抑郁作用及机制的研究进展

施于超 胡卫红

【关键词】 氯胺酮； 抑郁症； 机制； 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.09.012

**Progress on rapid antidepressant effects and mechanisms of ketamine** SHI Yu-chao, HU Wei-hong.  
Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medical, Shanghai 201108, China

【Key words】 Ketamine; Depressive disorder; Mechanism; Reviews

氯胺酮是一种非巴比妥类静脉全麻药,属于N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体非竞争性拮抗剂。21世纪初有研究显示,亚麻醉剂量氯胺酮静脉输入能显著、快速、持续地改善抑郁,这激发了人们探究氯胺酮抗抑郁作用的兴趣。本文回顾了近年来氯胺酮的临床抗抑郁作用及机制,包括NMDA受体抑制、 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体上调、下游信号通路激活和网络重构及氯胺酮活性代谢产物厚朴酚(HNK)的作用,期望通过氯胺

酮打开一扇认识抑郁症的新窗口。

## 1 氯胺酮的抗抑郁作用

1.1 氯胺酮单剂治疗 Berman等<sup>[1]</sup>在2000年首次发表了一项随机双盲对照研究,40 min内对8例重度抑郁症和1例双相抑郁患者单次静脉输入亚麻醉剂量氯胺酮0.5 mg/kg,72 h后汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分平均减少14分,而生理盐水安慰剂组没有变化。2006年这一发现被Zarate等<sup>[2]</sup>验证,他们进行了一项针对难治性抑郁患者的随机双盲对照研究,17例难治性抑郁患者采用同样的给药方法和剂量,结果表明静脉输入0.5 mg/kg氯胺酮,给药后110 min该类患者抑郁症状即出现明显改善,给药后

作者单位:201108 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通讯作者:胡卫红 Email:hwhfqh@sina.cn

- [11] Yuyama K, Sun H, Sakai S, et al. Decreased amyloid- $\beta$  pathologies by intracerebral loading of glycosphingolipid-enriched exosomes in Alzheimer model mice[J]. J Biol Chem, 2014, 289(35): 24 488-24 498.
- [12] Saman S, Kim W, Raya M, et al. Exosome-associated tau is secreted in tauopathy models and is selectively phosphorylated in cerebrospinal fluid in early Alzheimer disease[J]. J Biol Chem, 2012, 287(6): 3 842-3 849.
- [13] Asai H, Ikezu S, Tsunoda S, et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation[J]. Nat Neurosci, 2015, 18(11): 1 584-1 593.
- [14] Kumar S, Reddy PH. Are circulating microRNAs peripheral biomarkers for Alzheimer's disease?[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1 862(9): 1 617-1 627.
- [15] Winston CN, Goetzl EJ, Akers JC, et al. Prediction of conversion from mild cognitive impairment to dementia with neuronally derived blood exosome protein profile[J]. Alzheimers Dement (Amst), 2016, 3: 63-72.
- [16] Goetzl EJ, Boxer A, Schwartz JB, et al. Altered lysosomal proteins in neural-derived plasma exosomes in preclinical Alzheimer disease[J]. Neurology, 2015, 85(1): 40-47.
- [17] Fiandaca MS, Kapogiannis D, Mapstone M, et al. Identification of preclinical Alzheimer's disease by a profile of pathogenic proteins in neurally derived blood exosomes: A case-control study[J]. Alzheimers Dement, 2015, 11(6): 600-607; e1.
- [18] Coleman BM, Hill AF. Extracellular vesicles-Their role in the packaging and spread of misfolded proteins associated with neurodegenerative diseases[J]. Semin Cell Dev Biol, 2015, 40: 89-96.
- [19] Cheng L, Doecke JD, Sharples RA, et al. Prognostic serum miRNA biomarkers associated with Alzheimer's disease shows concordance with neuropsychological and neuroimaging assessment[J]. Mol Psychiatry, 2015, 20(10): 1 188-1 196.
- [20] Liu CG, Song J, Zhang YQ, et al. MicroRNA-193b is a regulator of amyloid precursor protein in the blood and cerebrospinal fluid derived exosomal microRNA-193b is a biomarker of Alzheimer's disease[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(5): 2 395-2 400.
- [21] Goetzl EJ, Boxer A, Schwartz JB, et al. Low neural exosomal levels of cellular survival factors in Alzheimer's disease[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2015, 2(7): 769-773.
- [22] Luarte A, Bátiz LF, Wyneken U, et al. Potential Therapies by Stem Cell-Derived Exosomes in CNS Diseases: Focusing on the Neurogenic Niche[J]. Stem Cells Int, 2016, 2 016: 5 736 059.
- [23] Katsuda T, Oki K, Ochiya T. Potential application of extracellular vesicles of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in Alzheimer's disease therapeutics[J]. Methods Mol Biol, 2015, 1 212: 171-181.
- [24] Laske C, Sohrabi HR, Frost SM, et al. Innovative diagnostic tools for early detection of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2015, 11(5): 561-578.

(收稿日期:2017-08-08)

1 d 约 71% 的患者抑郁症状显著好转, 29% 的患者症状缓解。Murrugh 等<sup>[3]</sup> 2013 年报道, 73 例门诊难治性抑郁患者被分为氯胺酮组 (0.5 mg/kg, 静脉注射) 和咪达唑仑组 (0.045 mg/kg, 静脉注射), 治疗 24 h 后反应率分别是 68% 和 28%, 1 周后是 45% 和 16%。

**1.2 氯胺酮重复给药治疗** 由于单剂治疗作用维持时间短, 因此重复给药可能带来更多益处。aan 等<sup>[4]</sup> 2010 年报道, 10 例难治性抑郁患者在 12 d 内重复给予氯胺酮 (0.5 mg/kg, 40 min) 6 次, 24 h 后 9 例有反应, 其中 1 例缓解; 治疗结束时 10 例均有反应, 其中 8 例缓解。Rasmussen 等<sup>[5]</sup> 2013 年报道 10 例难治性抑郁患者在 2 周内重复给予氯胺酮 (0.3 mg/kg, 100 min) 4 次 (2 次/周), 至 14 d 时, 5 例缓解, 3 例有反应, 2 例无反应。随访 4 周, 反应者中 1 例取得缓解, 另外 2 例仍只保持部分缓解。Diamond 等<sup>[6]</sup> 2014 年报道, 28 例难治性单相抑郁和双相抑郁患者在 3 周内接受每周 1 次或 2 周 1 次氯胺酮静脉输入 (0.5 mg/kg, 40 min), 之后随访 3 周, 有反应者 8 例, 其中 4 例达缓解, 未发现认知损害。但以上研究均不是随机双盲多中心研究, 因此, 氯胺酮长期使用的疗效、安全性及耐受性有待进一步验证。

**1.3 氯胺酮其他给药方式** 由于静脉输入需要在医疗场所进行, 且需要监测, 故给治疗带来不便。其他给药方式如鼻内给药、肌肉注射、口服给药以及舌下含服也有少量报道, 显示出明显的抗抑郁作用<sup>[7]</sup>, 但尚需要大样本的临床试验以进一步评估。

**1.4 氯胺酮和经典抗抑郁剂联合治疗** 北京安定医院王刚课题组完成了一项氯胺酮联合艾司西酞普兰治疗抑郁症的疗效和安全性的随机、双盲、安慰剂平行对照研究。该研究共纳入 30 例抑郁症患者, 随机分为艾司西酞普兰+氯胺酮和艾司西酞普兰+安慰剂两组, 艾司西酞普兰口服剂量固定为 10 mg/d, 氯胺酮采用单次静脉点滴 (0.5 mg/kg), 观察期为 4 周。结果显示, 在 4 周终点, 艾司西酞普兰+氯胺酮组的累积有效率和临床治愈率均高于艾司西酞普兰+安慰剂组 (有效率: 92.3% 比 57.1%; 临床治愈率: 76.9% 比 14.3%), 并且达到有效标准 [(26.5±4.0)d 比 (6.4±9.5)d] 和临床治愈标准 [(27.0±3.7)d 比 (14.0±12.0)d] 的平均时间更短。在不良反应方面, 氯胺酮组除了引发短暂的躁狂样症状外, 未导致明显的分离症状和精神症状。以氯胺酮单次给药作为启动或增效治疗联用口服抗抑郁剂的治疗方案对于弥补口服抗抑郁剂起效延迟以及氯胺酮单次给药后疗效持续短的缺陷, 具有重要的临床意义<sup>[8]</sup>。

尽管越来越多的研究证实, 氯胺酮具有快速、持久的抗抑郁作用, 但尚缺乏长期疗效及安全性评估, 目前也未批准抑郁症为其治疗的适应证, 主要用于研究。2017 年 3 月美国精神病学杂志上发表了《氯胺酮治疗心境障碍专家共识》, 对氯胺酮使用提出了

指导性意见<sup>[9]</sup>。该共识建议, 在考虑患者抑郁严重程度、当前发作时长、既往治疗史及治疗紧迫性的基础上, 经权衡利弊及知情同意下使用。目前不伴有精神病性症状的抑郁症发作, 氯胺酮治疗获益的证据最强。氯胺酮治疗需在配备心血管和呼吸监测设备的医疗机构进行。氯胺酮治疗的标准用法是 40 min 内静脉给予 0.5 mg/kg。长期高频率使用氯胺酮或存在认知损害、膀胱炎风险及滥用潜力, 且长期重复给药疗效证据不足。

## 2 氯胺酮抗抑郁的作用机制

**2.1 NMDA 受体的作用** 既往研究者认为氯胺酮是通过阻滞 NMDA 受体而发挥抗抑郁作用, 但近年越来越多的证据使人们对之表示怀疑。首先, R-氯胺酮比 S-氯胺酮抗抑郁作用更强、更持久, 然而 S-氯胺酮比 R-氯胺酮抑制 NMDA 受体的强度大 4 倍<sup>[10]</sup>, 挑战了该假说。而且, 动物研究表明, NMDA 受体抑制剂 MK-801, 像氯胺酮样与同样位点结合, 并不能产生持久的抗抑郁作用<sup>[10]</sup>。尽管选择性 NMDA2B 抑制剂 Ro25-6981 在大鼠模型上显示抗抑郁作用, 但强度、持久性均不如氯胺酮<sup>[11]</sup>。此外, 最近更多的临床试验表明替代性的 NMDA 受体抑制剂缺乏氯胺酮的有力、快速、持久的抗抑郁作用<sup>[12]</sup>, 因此该假说受到挑战。

**2.2 AMPA 受体的作用** 越来越多的证据支持 AMPA 受体在介导氯胺酮抗抑郁作用中发挥的重要作用。来自鼠类模型的研究显示, 在内侧前额叶皮层 (mPFC), 氯胺酮会产生快速、短暂地谷氨酸释放和循环, 并导致 AMPA 受体的快速激活<sup>[13-14]</sup>。亚麻醉剂量氯胺酮会促进 mPFC AMPA 受体介导的突触传递。研究发现, 氯胺酮应用于海马切片在 30 min 内会增强 CA1 区 AMPA 受体介导的神经传递。而当同样的试验在 GluA2 敲除鼠上进行时, 氯胺酮诱导的突触电位和抗抑郁样行为缺失<sup>[15]</sup>。而且, 在给予氯胺酮几小时后, 人和大鼠的定量脑电图显示, 药物诱导  $\gamma$  频段增加, 这依靠快离子兴奋性受体的激活, 主要是 AMPA 受体<sup>[10]</sup>。此外, 氯胺酮治疗会导致 PFC 和海马 AMPA 受体亚单位 (GluA1、GluA2) 总的或表面表达上调, 并伴随着海马 AMPA 受体结合增加<sup>[10, 15-16]</sup>。尸解研究也报道在抑郁症患者的嗅周皮层、CA1 区和齿状回 AMPA 受体亚单位 GluA1、GluA3 mRNA 的表达减少<sup>[17]</sup>。动物研究也有类似发现, 暴露于慢性应激会导致这些脑区 AMPA 受体亚单位表达减少。在丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸残基的细胞内 C-端区, AMPA 受体被各种蛋白激酶磷酸化, 调节通道动力、定位、亚单位构成和 AMPA 受体蛋白-蛋白相互作用<sup>[18]</sup>。除了在表面调节 AMPA 受体数目外, 氯胺酮还影响 AMPA 受体亚单位的磷酸化状态<sup>[19]</sup>。

此外, 研究显示, 用 AMPA 受体拮抗剂 NBQX 预

处理大鼠 10 min, 氯胺酮的快速、持续抗抑郁作用被阻滞, 没有出现氯胺酮诱发的过度静止不动, 而且, 氯胺酮治疗 23.5 h 后, 给予 NBQX 24 h 就能阻滞氯胺酮的抗抑郁作用<sup>[10, 20]</sup>。临床前研究表明, 组 II 代谢型谷氨酸(mGlu2/3)受体拮抗剂具有氯胺酮样的抗抑郁作用, 也能被 NBQX 所阻滞, 因此同样涉及 AMPA 受体刺激<sup>[21]</sup>。此外, 氟西汀、丙米嗪也与海马、mPFC 的 AMPA 受体上调有关, 而它们的抗抑郁作用也能被 NBQX 所阻滞, 表明 AMPA 受体介导的信号增强可能代表氯胺酮和经典抗抑郁剂在下游的一个共同作用点<sup>[18]</sup>。总之, 这些证据表明 AMPA 受体激活和上调是氯胺酮发挥快速、持续抗抑郁作用所必需的。

**2.3 下游信号通路、突触和结构的可塑性及网络重构** 重度抑郁症最一致的结构改变是海马和 PFC 的萎缩及脑容积的丢失。这两个脑区高度涉及抑郁的病理生理和介导抗抑郁反应。有研究显示, 急性应激导致突触可塑性失衡, 有助于长时程抑制超过长时程电位, 导致突触功能低下, 不稳定和神经元丢失<sup>[22]</sup>; 慢性应激会导致大鼠海马和 PFC 树突数目、长度和棘突的密度减少, 而这些改变都可以被氯胺酮逆转<sup>[11]</sup>。Lv 等<sup>[23]</sup>利用猕猴磁共振成像技术发现, 氯胺酮可能特异性地在局部脑区诱发突触可塑性, 并促使皮层-边缘皮层-纹状体环路发生长时程的网络重构, 以逆转抑郁症产生的脑网络异常。在人类研究中也发现, 氯胺酮减弱了 NMDA 受体和 AMPA 受体介导的额叶-顶叶联系, 改善多脑区协同活动的动态模式, 这可能是氯胺酮快速抗抑郁作用的原因<sup>[24]</sup>。

动物模型的慢性应激与 PFC 和海马两个脑区的 BDNF 表达和(或)功能降低有关, 抑郁症患者外周血也存在 BDNF 降低<sup>[25]</sup>。另一方面, 有研究报道, 氯胺酮会导致 PFC 和海马 BDNF 增加<sup>[26-27]</sup>。此外, BDNF 和经典抗抑郁剂[如 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、三环类抗抑郁药(TCA)]的抗抑郁反应有关, 而在 BDNF 敲除鼠中缺乏疗效<sup>[25-26]</sup>。尽管经典药物需要几周才引发 BDNF 介导的突触可塑性, 而在氯胺酮注射几小时后这些改变就会发生<sup>[25-26]</sup>。

另一个涉及抑郁易感性和氯胺酮作用的关键下游汇集通路是雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路。它调节突触可塑性和突触蛋白翻译。此外, mTOR 激活伴随 eEF2 激酶抑制, eEF2 脱抑制和突触蛋白合成增加(如 BDNF, GluA1-2), 促进突触形成和成熟。mTOR 激活被认为是氯胺酮突触发生作用的基础<sup>[28]</sup>。与此一致的是, 氯胺酮的抗抑郁作用和突触发生作用能够被雷帕霉素(一种选择性的 mTOR 抑制剂)预处理所阻滞, 而传统抗抑郁剂治疗并不能激活 mTOR<sup>[22]</sup>。而且, 和 AMPA 受体作用一致的是, 氯胺酮所诱导的 mTOR、BDNF、GluR1 水平增加能被 AMPA 受体拮抗剂 NBQX 预处理所阻滞, 且

AMPA 受体拮抗剂似乎可以模拟氯胺酮的这些关键分子作用, 并能被 NBQX 所阻滞<sup>[28-29]</sup>。

越来越多的证据表明, 氯胺酮通过激活关键信号通路包括 BDNF、mTOR, 从而增强海马、PFC 和相关脑区的突触发生和连接, 实现网络重构<sup>[22]</sup>。

**2.4 氯胺酮代谢产物** 2016 年 Zanos 等<sup>[10]</sup>在 Nature 杂志发表了一篇重磅论文, 发现氯胺酮的一个活性代谢产物 HNK 具有快速、持续的抗抑郁作用。类似于氯胺酮, (R, R)-HNK 更强于 (S, S)-HNK。该研究还发现, 雌性大鼠比雄性的 HNK 脑浓度高 3 倍, 这个差别被认为是氯胺酮在雌性作用更明显的基础。此外该研究还显示, HNK 缺乏感觉分离, 过度静止不动, 或强化作用, 因此没有滥用潜力。

类似于氯胺酮的发现, AMPA 受体拮抗剂 NBQX 在 HNK 注射之前或在行为测试时给药, 会阻滞 HNK 的快速、持续的抗抑郁作用。但 HNK 并不与 NMDA 受体结合或在功能上抑制 NMDA 受体, 却导致 AMPA 受体介导的突触传递明显增加, 在海马 CA1 切片, GluA1、GluA2 AMPA 受体亚单位在海马突触体快速上调(1 h 内), 海马 BDNF 升高(24 h 后)<sup>[10]</sup>。然而, Zanos 等并没有评估 HNK 或氯胺酮对 GluA1、GluA2 的磷酸化作用, 这样限制了 AMPA 受体在氯胺酮代谢产物中的作用。

总之, 这些发现表明, 氯胺酮的关键代谢产物对抗抑郁作用是必需、充分的, 尽管其并不抑制 NMDA 受体。此外, 与动物实验腹腔给药相比, 临床上采取静脉输入, 大大减低了肝脏代谢的首过效应, 导致外周血和脑内氯胺酮/代谢产物浓度与之不同。因此, 未来需要进一步确定氯胺酮的抗抑郁作用是否仅仅取决于其代谢产物 HNK。

### 3 小结与展望

目前的研究证实氯胺酮具有快速、持久的抗抑郁作用, 但其中长期疗效及安全性尚有待于进一步评估。氯胺酮的抗抑郁作用机制可能不是通过简单抑制 NMDA 受体来介导, 而是通过直接阻滞 NMDA 受体和间接增强 AMPA 受体密度和(或)功能, 从而激活下游突触信号通路(如 BDNF, mTOR), 恢复海马和 PFC 的突触长度和连接, 实现网络重构来达到<sup>[30]</sup>。

因此, 未来研究应关注以下方面, 合适剂量的氯胺酮重复给药以延长它的治疗作用而不增加它的不良反应; 更便捷的给药方式; 氯胺酮和经典抗抑郁剂联合治疗; 直接增强 AMPA 受体功能作为治疗策略; 特异氯胺酮对映体治疗; 氯胺酮代谢产物的疗效和作用机制等。

### 参 考 文 献

- [1] Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients [J]. Biol Psychiatry, 2000, 47(4): 351-354.
- [2] Zarate CA, 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.
- [ 3 ] Murrrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression; a two-site randomized controlled trial [J]. *Am J Psychiatry*, 2013, 170(10): 1134-1142.
- [ 4 ] aan het Rot, Collins KA, Murrrough JW, et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(2): 139-145.
- [ 5 ] Rasmussen KG, Lineberry TW, Galardy CW, et al. Serial infusions of low-dose ketamine for major depression [J]. *J Psychopharmacol*, 2013, 27(5): 444-450.
- [ 6 ] Diamond PR, Farmery AD, Atkinson S, et al. Ketamine infusions for treatment resistant depression: a series of 28 patients treated weekly or twice weekly in an ECT clinic [J]. *J Psychopharmacol*, 2014, 28(6): 536-544.
- [ 7 ] Jaso BA, Niciu MJ, Iadarola ND, et al. Therapeutic Modulation of Glutamate Receptors in Major Depressive Disorder [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2017, 15(1): 57-70.
- [ 8 ] 杨健, 王刚. 氯胺酮单次给药可快速启动和增加艾司西酞普兰抗抑郁疗效 [J]. *中华精神科杂志*, 2016, 49(4): 269.
- [ 9 ] 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.
- [ 10 ] Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites [J]. *Nature*, 2016, 533(7604): 481-486.
- [ 11 ] 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.
- [ 12 ] Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, et al. Ketamine and Other NMDA Antagonists: Early Clinical Trials and Possible Mechanisms in Depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(10): 950-966.
- [ 13 ] Chowdhury GM, Zhang J, Thomas M, et al. Transiently increased glutamate cycling in rat PFC is associated with rapid onset of antidepressant-like effects [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(1): 120-126.
- [ 14 ] Moghaddam B, Adams B, Verma A, et al. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex [J]. *J Neurosci*, 1997, 17(8): 2921-2927.
- [ 15 ] Nosyreva E, Szabla K, Autry AE, et al. Acute suppression of spontaneous neurotransmission drives synaptic potentiation [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(16): 6990-7002.
- [ 16 ] Tizabi Y, Bhatti BH, Manaye KF, et al. Antidepressant-like effects of low ketamine dose is associated with increased hippocampal AMPA/NMDA receptor density ratio in female Wistar-Kyoto rats [J]. *Neuroscience*, 2012, 213: 72-80.
- [ 17 ] Beneyto M, Kristiansen LV, Oni-Orisan A, et al. Abnormal glutamate receptor expression in the medial temporal lobe in schizophrenia and mood disorders [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32(9): 1888-1902.
- [ 18 ] Freudenberg F, Celikel T, Reif A. The role of  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors in depression: central mediators of pathophysiology and antidepressant activity? [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 52: 193-206.
- [ 19 ] Maeng S, Zarate CA, Du J, et al. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(4): 349-352.
- [ 20 ] Koike H, Chaki S. Requirement of AMPA receptor stimulation for the sustained antidepressant activity of ketamine and LY341495 during the forced swim test in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2014, 271: 111-115.
- [ 21 ] Karasawa J, Shimazaki T, Kawashima N, et al. AMPA receptor stimulation mediates the antidepressant-like effect of a group II metabotropic glutamate receptor antagonist [J]. *Brain Res*, 2005, 1042(1): 92-98.
- [ 22 ] 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.
- [ 23 ] Lv Q, Yang L, Li G, et al. Large-Scale Persistent Network Reconfiguration Induced by Ketamine in Anesthetized Monkeys: Relevance to Mood Disorders [J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(9): 765-775.
- [ 24 ] 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.
- [ 25 ] Björkholm C, Monteggia LM. BDNF—a key transducer of antidepressant effects [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 102: 72-79.
- [ 26 ] Zhou W, Wang N, Yang C, et al. Ketamine-induced antidepressant effects are associated with AMPA receptor-mediated upregulation of mTOR and BDNF in rat hippocampus and prefrontal cortex [J]. *Eur Psychiatry*, 2014, 29(7): 419-423.
- [ 27 ] 苏东安, 余海鹰, 杨春, 等. 氯胺酮对链脲菌素所致大鼠抑郁症状的影响 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2015, 15(3): 265-267.
- [ 28 ] 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.
- [ 29 ] Maeng S, Zarate CA, Du J, et al. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(4): 349-352.
- [ 30 ] Aleksandrova LR, Phillips AG, Wang YT. Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2017, 42(4): 222-229.

(收稿日期: 2017-07-16)