

[文章编号] 1007-7669(2019)10-0585-04

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2019.10.002

## 一种新机制抗抑郁药：艾司氯胺酮

赵文莉<sup>1</sup>, 邱妍<sup>1</sup>, 李玮玲<sup>2</sup>, 蒋莉莉<sup>1</sup>, 李乐华<sup>1</sup>

(1. 中南大学湘雅二医院 精神卫生研究所, 湖南 长沙 410011; 2. 湘潭市第五人民医院, 湖南 湘潭 411100)

[关键词] 艾司氯胺酮; 抑郁症; 抗抑郁药; 自杀

[摘要] 艾司氯胺酮是一种新型抗抑郁药, 经鼻给药, 主要的作用机制是可持续阻断 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (NMDA) 受体, 阻断真核细胞的延伸因子 2 (eEF2) 激酶, 增加脑源性神经营养因子 (BDNF) 的释放及原肌球蛋白受体激酶 B (TrkB) 的表达, 诱导雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mTORC1) 信号通路及细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 激活, 改善神经可塑性和突触的形成。相关临床研究结果均表明艾司氯胺酮治疗难治性抑郁症起效快速, 能迅速消除患者的自杀意图, 低剂量维持治疗有助于患者病情稳定, 不良反应较少。

[中图分类号] R971.43

[文献标志码] A

### A antidepressant of new mechanism: esketamine

ZHAO Wen-li<sup>1</sup>, QIU Yan<sup>1</sup>, LI Wei-ling<sup>2</sup>, JIANG Li-li<sup>1</sup>, LI Le-hua<sup>1</sup>

(1. Mental Health Institute, the Second Xiangya Hospital, Centre South University, Changsha HU-NAN 410011, China; 2. The Fifth People's Hospital of Xiangtan, Xiangtan HU-NAN 411100, China)

[KEY WORDS] esketamine; depressive disorder; antidepressive agents; suicide

[ABSTRACT] Esketamine is a new type of antidepressant, which is administered by nose. The main mechanism of action is to sustainably block glutamate *N*-methyl-*D*-aspartic acid (NMDA) receptor, block eukaryotic elongation factor 2 (eEF2) kinase in eukaryotic cells, increase brain-derived neurotrophic factor (BDNF) release and tropomyosin receptor kinase B (TrkB) expression, induce the activation of the mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signal pathway and extracellular regulated protein kinases (ERK), and improve neural plasticity and synapse formation. The results of relevant clinical studies have shown that esketamine has a rapid anti-depressant effect on patients with refractory depression. It can quickly eliminate suicidal intentions of patients, and low-dose maintenance therapy can help patients to stabilize their disease with fewer adverse reactions.

随着时代的快速发展, 人们生活及工作压力增加, 抑郁症目前已经成为最常见的精神疾病之一, 重性抑郁症在全球的患病率约 4.7%<sup>[1]</sup>, 其中约

有 15%~30% 是属于难治性的<sup>[2]</sup>。难治性抑郁症 (treatment-resistant depression, TRD) 的概念目前尚无统一的标准, 一般指已服用两种或两种以上

[收稿日期] 2019-03-12 [接受日期] 2019-06-03

[作者简介] 赵文莉, 女, 硕士研究生, 主要从事精神科临床药理学的研究, E-mail: zhaowenli@csu.edu.cn

[责任作者] 李乐华, E-mail: lilehua@csu.edu.cn

作用机制不同的抗抑郁药, 经足量(治疗水平的上限)足疗程(12周或12周以上)治疗无效或收效甚微的抑郁症<sup>[3]</sup>。TRD患者都伴随有认知功能受损、病情进展快、自杀风险高、社会功能下降等特点, 这些都大大增加了家庭及社会的疾病负担<sup>[4]</sup>。目前治疗抑郁症的手段主要是药物治疗, 但大多数药物起效缓慢、治疗时间长、患者临床缓解率低、病情易慢性化及残留症状多。针对目前已有抗抑郁药的不足, 美国食品和药物管理局(FDA)于2019年3月4日首次批准一种新作用机制的鼻喷剂型抗抑郁药——艾司氯胺酮(esketamine), 用于治疗成年TRD患者<sup>[5]</sup>。艾司氯胺酮是外消旋氯胺酮(1:1的*S*、*R*外旋体的混合体, 电离常数 $K_i=0.53\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )的*S*对映异构体( $K_i=0.30\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 化学结构式见图1, 分子式为 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ , 分子量为238, 解离常数(pKa)为7.5, 分配系数(logP)为2.9<sup>[6]</sup>。

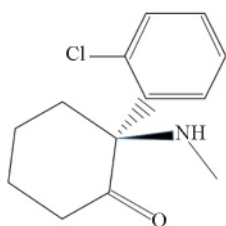


图1 艾司氯胺酮的化学结构式

**给药方式** 由于静脉注射艾司氯胺酮易导致成瘾性, 给医生在临床实践中带来很大的困难, 因此如何选择一个安全及有效的使用方法极为重要。有研究表明艾司氯胺酮鼻喷剂( $84\text{ mg}\cdot\text{次}^{-1}$ )与静脉注射( $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )相比, 具有相似的药动学, 但抗抑郁作用更为显著, 且不良反应相对较小<sup>[7]</sup>。另外, 与口服、舌下、静脉给药相比, 该方法更为简便, 起效较快。鼻喷剂主要通过鼻腔黏膜丰富的血管吸收, 可减少味觉障碍的产生及对肝脏的损伤, 还可以使此药的生物利用度大大增加, 有研究表明鼻喷剂艾司氯胺酮在健康人群中的生物利用度为33%~50%<sup>[8]</sup>, 因此维持一个良好的鼻腔环境对该药的使用至关重要。使用鼻喷剂时要注意持药方式, 药物与鼻底的角度 $\geq 45^\circ$ , 可以避免使用药物时因深呼吸在口中沉积气溶胶而降低药物在体内的吸收<sup>[6]</sup>; 患者每次用药后, 需等待5 min后方可再次用药, 以确保药物完全吸收。因此药存在滥用与误用的风险, 在用药前需认真仔细评估相关风险, 严密把控适应证, 用药过程中也需持续监测患者用药行为, 把风险降到最低。

**药动学** 艾司氯胺酮鼻喷剂的平均生物利用率接近48%, 用药后20~30 min可至最大血药浓度, 与蛋白结合率约为43%~45%。药物在体内达到峰浓度之后, 血浆浓度是呈双相下降的, 前2~4 h快速下降, 半衰期为7~12 h。艾司氯胺酮主要通过CYP450代谢, 大多数代谢产物( $\geq 78\%$ )通过尿液排出, 小部分通过粪便排出( $\leq 2\%$ )<sup>[9]</sup>。

**作用机制** 有证据表明抑郁症患者长期服用抗抑郁药, 患者体内*N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)受体的放射性配体结合特性会发生特异性改变<sup>[10]</sup>, 此发现提示NMDA受体拮抗剂可能具有抗抑郁效果。故后期对氯胺酮及其对映体*S*-氯胺酮(艾司氯胺酮)进行了许多临床前研究<sup>[11-14]</sup>, 结果均表示它们能有效地改善小鼠抑郁情绪。目前有许多研究<sup>[15-19]</sup>表明氯胺酮及艾司氯胺酮主要是通过以下机制发挥作用: 此药首先可持续性选择阻断NMDA受体亚型, 阻断真核细胞的延伸因子2(eEF2)激酶, 使得eEF2去磷酸化, 增加原肌球蛋白受体激酶B(TrkB)的表达, 最终增加神经营养因子(BDNF)的释放来改善神经可塑性及突触形成。同时此药还可以诱导雷帕霉素靶蛋白复合体1(mTORC1)信号通路及细胞外调节蛋白激酶(ERK)的激活。RAFATI等<sup>[19]</sup>进行的艾司氯胺酮快速抗抑郁相关机制的动物实验发现, 实验组小鼠(注射艾司氯胺酮)与对照组小鼠(注射生理盐水)相比, 未穿孔性突触的数量及微血管的长度大幅度增加及显著延长( $P<0.04$ ,  $P=0.012$ ), 提示艾司氯胺酮极有可能是通过诱导海马突触形成和血管生长而对抑郁症患者发挥作用, 这和之前的研究<sup>[20,21]</sup>结果是一致的。除此之外, 还发现实验组抑郁模型大鼠海马CA1.SR区域的体积明显增大( $P=0.001$ ), 该区域与树状末梢、血管及神经胶质细胞相关, 这也提示艾司氯胺酮的快速抗抑郁作用主要是建立在微血管生长的结构基础上, 进而增强神经突触的可塑性及神经元的活性。最近研究<sup>[21]</sup>表明氯胺酮及其对映体艾司氯胺酮还有可能通过调节中脑多巴胺系统(D2受体及D3受体)、阿片受体及单胺转运体来改善患者情绪。一项针对抑郁动物模型的研究发现, *R*-氯胺酮似乎比艾司氯胺酮表现出更高的效力和更持久的抗抑郁作用, 作用时间可至7 d, 且较少引起类似精神症状的不良反应如分离症状及持久的镇静状态, 安全性较高<sup>[22]</sup>; 之前已有研究表明艾司氯胺酮与NMDA受体的亲和力是*R*-氯胺酮的4倍<sup>[15]</sup>, 这提示艾司

氯胺酮快速、强大的抗抑郁作用可能不是通过阻断 NMDA 受体所介导的<sup>[23,24]</sup>。

**药物的相互作用** 艾司氯胺酮主要通过 CYP2B6 和 CYP3A4 代谢,因此使用 CYP450 诱导剂可使艾司氯胺酮的药物浓度下降, CYP450 阻滞剂可使艾司氯胺酮的药物浓度升高。艾司氯胺酮与中枢神经抑制剂(苯二氮草类、阿片类、酒精)合用会增加过度镇静的风险,与精神兴奋剂(安非他明、利他林、莫达非尼)或单胺氧化酶抑制剂(司来吉兰、雷沙吉兰)合用时容易引起血压升高,所以当艾司氯胺酮与这些药物联用时,需密切观察患者不良反应的发生<sup>[9]</sup>。

**临床疗效与安全性** 为了比较艾司氯胺酮两种不同的给药方式,即鼻喷给药和静脉注射对 TRD 患者的疗效与安全性, DALY 等<sup>[3,25]</sup>开展了一项评估鼻喷剂艾司氯胺酮对 TRD 的疗效、安全性和剂量反应的双盲、双随机、延迟启动、安慰剂对照的临床研究,经筛选有 67 例患者按 1:1 的比例被随机化分配至艾司氯胺酮组和安慰剂组,艾司氯胺酮组又分为 28 mg ( $n = 11$ )、56 mg ( $n = 11$ )、84 mg ( $n = 12$ ) 3 组,患者以每周 2 次的用药频次治疗,结果显示艾司氯胺酮组患者在双盲治疗期(15 d)使用不同剂量艾司氯胺酮后,抑郁情绪均得到了有效改善,与基线相比蒙哥马利抑郁评定量表(MADRS)减分有显著差异( $P < 0.05$ ),并且抗抑郁疗效与剂量相关,用药剂量越大,患者的 MADRS 减分率越大。在第二阶段(2 个月随访期)中,患者以每周 1 次的小剂量(28 mg)用药维持治疗,大多数患者病情平稳。研究过程出现常见的不良反应有轻中度头晕头痛、味觉障碍、呕吐、嗜睡及一过性的分离症状,一般出现在用药后的 30~40 min, 2 h 后可消失,未出现严重不良反应,可见在用药后的 2 h 内需要严密监测患者意识状况。CANUSO 等<sup>[26]</sup>开展了一项评估鼻喷剂艾司氯胺酮对于抑郁症患者自杀风险疗效的随机双盲、多中心、安慰剂对照的临床研究,经筛选有 68 例患者按 1:1 的比例被随机化分配至艾司氯胺酮组(84 mg)和安慰剂组,以每周 2 次的用药频次共治疗 4 周,结果显示艾司氯胺酮(84 mg) 4 h 内能迅速消除患者自杀念头,研究过程中常见的不良反应有恶心、头晕、解离、味觉不适和头痛,未出现严重不良反应。此外, CORREIA-MELO 等<sup>[27]</sup>予 TRD 患者艾司氯胺酮 10 min 内快速静脉注射,结果一半以上的患者未得到有效改善,并出现较为严重的

分离症状。以上临床研究表明快速静脉输注艾司氯胺酮不是一个可行及安全性高的方法,鼻喷剂艾司氯胺酮的安全性相对更高。

最近还有个案报道<sup>[28]</sup>艾司氯胺酮鼻喷剂的使用对于伴有精神病症状的 TRD 患者也是一种可接受的安全、有效的方法。但是因为大多数关于艾司氯胺酮治疗 TRD 患者的临床试验都将伴有精神病症状的患者排除在外,故需要大样本、随机双盲的临床对照试验来进一步评估该药对伴有严重精神病症状的抑郁症患者的疗效及安全性。

van de LOO 等<sup>[29]</sup>发现在 23 名健康人群中使用艾司氯胺酮鼻喷剂(84 mg) 8 h 后,药物对人的驾驶能力并无明显影响。此外, MORRISON 等<sup>[7]</sup>发现大剂量艾司氯胺酮鼻喷剂(86 mg)的使用导致健康人群的短暂性认知功能下降,但一般在 2 h 内即可恢复正常。

**小结** 综上,鼻喷剂艾司氯胺酮联合抗抑郁药对 TRD 患者具有快速抗抑郁的作用,能够显著降低患者自杀风险,不良反应少,安全性较高,为 TRD 患者提供了一个重要的可行的治疗手段。但患者可能用药后出现镇静、分离症状,以及有滥用和误用等风险,故该药在美国将于风险评估和减低计划(risk evaluation and mitigation strategies, REMS)管理模式下有限制地分发。除此以外,患者的用药过程最好在医护人员的监督之下,给药后患者的意识情况必须监测至少 2 h 方能允许其离开。由于鼻喷剂艾司氯胺酮刚刚上市,其疗效及安全性仍需广大医务工作者进一步考察。

#### [参考文献]

- [1] FERRARI AJ, SOMERVILLE AJ, BAXTER AJ, *et al.* Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature[J]. *Psychol Med*, 2013, 43(3): 471-481.
- [2] AL-HARBI KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2012, 6: 369-388.
- [3] TREVINO K, MCCLINTOCK SM, MCDONALD FISCHER N, *et al.* Defining treatment - resistant depression: a comprehensive review of the literature[J]. *Ann Clin Psychiatry*, 2014, 26(3):222-232.
- [4] DALY EJ, TRIVEDI MH, WISNIEWSKI SR, *et al.* Health-related quality of life in depression: a STAR\*D report [J]. *Ann Clin Psychiatry*, 2010, 22(1): 43-55.
- [5] Companies of Johnson. FDA approves new nasal spray medication

- for treatment - resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic[EB/OL]. (2019-03-04) [2019-03-27]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>.
- [6] BITTER C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasally applied esketamine[M]. Basel, Switzerland: University of Basel, 2010: 152.
- [7] MORRISON RL, FEDGCHIN M, SINGH J, *et al.* Effect of intranasal esketamine on cognitive functioning in healthy participants: a randomized, double - blind, placebo - controlled study[J]. *Psychopharmacology*, 2018, 235(4): 1107-1119.
- [8] MALINOVSKY JM, SERVIN F, COZIAN A, *et al.* Ketamine and norketamine plasma concentrations after i.v., nasal and rectal administration in children[J]. *Br J Anaesth*, 1996, 77(2): 203-207.
- [9] FDA. Spravato™ (esketamine) tablets, for nasal spray prescribing information [EB/OL]. (2019 - 03) [2019 - 04 - 19]. <http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/SPRAVATO-pi.pdf>.
- [10] BOYER PA, SKOLNICK P, FOSSOM LH. Chronic administration of imipramine and citalopram alters the expression of NMDA receptor subunit mRNAs in mouse brain. A quantitative *in situ* hybridization study[J]. *J Mol Neurosci*, 1998, 10(3): 219-233.
- [11] REUS GZ, CARLESSI AS, TITUS SE, *et al.* A single dose of S - ketamine induces long-term antidepressant effects and decreases oxidative stress in adulthood rats following maternal deprivation[J]. *Dev Neurobiol*, 2015, 75(11):1268-1281.
- [12] REUS GZ, NACIF MP, ABELAIRA HM, *et al.* Ketamine ameliorates depressive-like behaviors and immune alterations in adult rats following maternal deprivation[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 584: 83-87.
- [13] KOIKE H, IJIMA M, CHAKI S. Effects of ketamine and LY341495 on the depressive-like behavior of repeated corticosterone - injected rats[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 107:20-23.
- [14] YANG C, KOBAYASHI S, NAKAOK K, *et al.* AMPA receptor activation-independent antidepressant actions of ketamine metabolite (S) - norketamine[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 84(8):591-600.
- [15] YANG C, SHIRAYAMA Y, ZHANG JC, *et al.* R - ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects[J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5: e632.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] GARCIA LS, COMIM CM, VALVASSORI SS, *et al.* Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(1): 140-144.
- [19] ARDALAN M, WEGENER G, RAFATI AH, *et al.* S - ketamine rapidly reverses synaptic and vascular deficits of hippocampus in genetic animal model of depression[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017, 20(3): 247-256.
- [20] QIAO H, AN SC, REN W, *et al.* Progressive alterations of hippocampal CA3-CA1 synapses in an animal model of depression [J]. *Behav Brain Res*, 2014, 275:191-200.
- [21] CAVALLERI L, MERLO PICH E, MILLAN MJ, *et al.* Ketamine enhances structural plasticity in mouse mesencephalic and human iPSC - derived dopaminergic neurons via AMPAR - driven BDNF and mTOR signaling [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(4): 812-823.
- [22] ZHANG JC, LI SX, HASHIMOTO K. R(-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+) - ketamine[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 116:137-141.
- [23] DOMINO EF. Taming the ketamine tiger.1965[J]. *Anesthesiology*, 2010, 113(3): 678-684.
- [24] HASHIMOTO K. Letter to the editor: R - ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without risk of brain toxicity [J]. *Psychol Med*, 2016, 46(11): 2449-2451.
- [25] 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.
- [26] CANUSO CM, SINGH JB, FEDGCHIN M, *et al.* Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(7):620-630.
- [27] CORREIA-MELO FS, ARGOLO FC, ARAUJO-de-FREITAS L, *et al.* Rapid infusion of esketamine for unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 1627-1632.
- [28] AJUB E, LACERDA ALT. Efficacy of esketamine in the treatment of depression with psychotic features: a case series[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(1):e15-e16.
- [29] van de LOO A, BERVOETS AC, MOOREN L, *et al.* The effects of intranasal esketamine (84 mg) and oral mirtazapine (30 mg) on on-road driving performance: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *Psychopharmacology(Berl)*, 2017, 234(21):3175-3183.

(编辑:吕静)