

氯胺酮在不同脑区中的抗抑郁机制研究进展

肖燕¹ 杨文² 杨嘉君¹

(1 上海交通大学附属第六人民医院, 上海 200233; 2 上海科技大学)

摘要: 抑郁症是一种严重且复杂的精神疾病, 作为全球的头号致残因素, 已然成为导致全球疾病负担增重的一个重要原因。虽然抑郁症治疗有行为认知疗法、重复经颅刺激和药物干预等诸多方法, 但药物干预仍是最主要的治疗措施。近年来, 氯胺酮作为一种新型的快速抗抑郁药成为研究的热点, 其抗抑郁作用涉及前额叶皮层、海马、外侧僵核、伏隔核和中脑腹侧被盖区等多个脑区, 抑制 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 (NMDAR) 是氯胺酮抗抑郁的主要机制, 但其具体的抗抑郁机制尚不明确。所以, 进一步从分子、细胞和环路等层面研究氯胺酮快速抗抑郁作用机制, 可为开发新的、更有效的治疗药物提供参考。

关键词: 氯胺酮; 抑郁症; 前额叶皮层; 海马; 外侧僵核; 伏隔核; 中脑腹侧被盖区; 分子机制

doi: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.26.030

中图分类号: R749 文献标志码: A 文章编号: 1002-266X(2019)26-0098-04



开放科学(资源服务)
标识码(OSID)

抑郁症是一种以情绪低落为主要临床表现的常见精神疾病, 已成为患者学习工作失能、自杀等的主要原因。药物干预仍是抑郁症的主要治疗方法, 传统的抗抑郁药起效慢、持续时间短、治愈率低, 寻找快速、高效的抗抑郁药物尤为重要。氯胺酮是一种 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 (NMDAR) 阻断剂, 最早作为静脉麻醉剂应用于临床。NMDAR 是 4 个亚基组成的谷氨酸 (Glu) 离子型通道受体, 主要以异源四聚体形式存在, 其中包含 2 个 GluN1 亚基和 2 个 GluN2 亚基或 GluN2/3 亚基的混合物。2000 年, Berman 等^[1] 首次予以重度抑郁症 (MDD) 患者静脉注射氯胺酮, 发现抑郁症状在数小时之内开始减轻, 且持续 3 d 仍有效。目前, 已有多个临床试验研究重复出氯胺酮在 MDD 和双相抑郁症中的快速抗抑郁作用^[2,3]; 同时, 一系列文献从分子细胞、突触发生和神经环路等层面表明, 氯胺酮在抑郁症患者和抑郁动物模型中都表现出快速抗抑郁的作用, 使其被认为是近半个世纪以来抑郁症研究领域最重要的发现^[3,4]。现就氯胺酮在不同脑区中的抗抑郁作用机制综述如下。

1 氯胺酮在前额叶皮层 (PFC) 中的抗抑郁机制

PFC 是位于大脑前部的皮质结构, 是最晚发育

的皮质结构之一。其与其他脑区的纤维连接非常复杂, 功能繁多, 主要负责高级认知功能 (记忆、计划、执行任务等)。Khlestova 等^[5] 研究报道, 氯胺酮对 NMDAR 的 GluN2C 亚基有着较高亲和力, 而这些亚基在 PFC 的中间神经元中分布较多, 使 PFC 成为人们感兴趣的重要区域之一。

在 MDD 患者中, 通过脑成像可以观察到控制情感、情绪和认知的大脑皮层如腹内侧 PFC (mPFC) 和边缘区域的体积减少。此外, 对 MDD 患者进行尸检, 在组织病理学层面发现其 PFC 的不同区域出现皮层厚度、神经元大小、神经胶质细胞的数目和大小不同程度的减少。这有助于进一步支持先前神经影像学的发现, 但并不能直接表明在 MDD 患者中存在突触受损。通过电子显微镜和微阵列基因谱学揭示, MDD 患者在背外侧 PFC 中突触数目减少、转录抑制因子 (GATA1) 表达上调以及突触功能相关基因下调, 证实其确实存在突触受损^[6]。另外, 也有研究发现, 在慢性不可预见性应激 (CUS) 模型中, PFC 神经元突触功能活性下降和数目减少^[7]。因此, 在当前的神经生物学研究中认为氯胺酮的快速抗抑郁作用与突触的可塑性有着密不可分的关系。其可能涉及以下机制: ① α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (AMPA) 激活: AMPA 是大脑中负责传递快速兴奋性神经递质 Glu 的受体, 是调节突触可塑性多种信号通路的靶点。Aleksandrova 等^[8] 研究表明, 使用氯胺酮 24 h 后, 在 mPFC 神经突触小体中观察到 AMPA 表达上调, 表明 AMPA 在突

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目 (19411971400); 上海健康医学院种子基金国家级项目 (SPF-18-20-4-006); 上海市浦东新区科技发展基金资助项目 (PKJ2014-Y08)。

通信作者: 杨嘉君 (E-mail: yangjiajunfzy@sina.com)

触中触发后持续补充;同时,通过 mPFC 锥体细胞的体外电生理记录表明,与生理盐水处理相比,AMPA 灌注可诱导氯胺酮处理的锥体细胞内向电流显著增大,从而促进 Glu 传递。对啮齿类动物的研究表明,腹腔注射氯胺酮后,在 mPFC 检测到 Glu 释放和循环产生快速而短暂的上升,进而导致 AMPAR 的快速激活,该特性被认为是氯胺酮快速抗抑郁作用的中转^[9]。②脑源性神经营养因子(BDNF):BDNF 是一种在中枢神经系统中调节发育、突触生长和可塑性等的生长因子。在长期应激导致的抑郁症患者中 PFC 的 BDNF 表达下调,而使用抗抑郁药会使其表达上调,在 mPFC 内注射 BDNF 中和抗体可阻断氯胺酮的抗抑郁作用^[10]。Val66Met 作为人类 BDNF 基因中发现的一种常见单核苷酸多态性(SNP)能阻断 BDNF 的合成和释放,在敲入 Val66Met 基因小鼠的 PFC 中表现出树突长度缩短、神经突触密度和成熟度下降^[11]。③哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR):mTOR 是一种丝氨酸、苏氨酸激酶,能调节神经发生、棘突生长、蛋白翻译起始和蛋白合成。有研究表明,腹腔注射氯胺酮 30 min 后,在大鼠和小鼠抑郁动物模型中可观察到 mTOR、p70S6 和 4E 结合蛋白 1(4E-BP1)磷酸化均增加,但在 2 h 后消失;而抑制糖原合成酶激酶 3(GSK-3)磷酸化减轻了其对 mTOR 的抑制作用,有助于哺乳动物雷帕霉素靶点复合物 1(mTORC1)信号传导途径的激活^[12]。④其他分子细胞机制:早前有研究发现,在正常大鼠中使用 NMDAR 抑制剂 MK-801 最先抑制中间神经元的放电,待其达到平台期后再导致锥体神经元的放电,这提示该作用是间接的,是由控制锥体神经元放电的中间神经元抑制解除所引起^[13]。腹腔注射氯胺酮后对 GABA 能中间神经元抑制性增强导致对锥体细胞抑制降低,从而导致兴奋性 Glu 在 PFC 中释放,使其作用于突触后的非 NMDAR 如 AMPAR 而发挥长期抗抑郁作用^[14]。在健康志愿者中也观察到,氯胺酮作用后导致 PFC 的整体活动增加,推测可能也是 GABA 能中间神经元上表达的 NMDAR 被优先抑制。

2 海马

海马是边缘系统中一个重要的脑区,与抑郁患者的异常情绪调节及认知功能缺损有关。在相应的抑郁动物模型中,长期暴露于应激或压力之下,会导致海马的神经萎缩、胶质细胞数目减少和锥体细胞的树突复杂性、密度降低。此外,在抑郁症患者的脑成像中显示其海马体积减少,对 MDD 患者的尸检发现其海马区的神经元细胞体积和神经纤维网也

减少。海马结构的突触可塑性被认为与应激和抗抑郁药物的神经生物学反应相关。其可能涉及以下机制:①在海马亚区 CA3-CA1 的突触中,大多数 AMPAR 是由 GluR2 和 GluR1 或 GluR3 亚基组成的异源二聚体。在抑郁动物模型中,氯胺酮腹腔给药 3 h 后在海马中可观察到 AMPAR 亚基 GluA1 和 GluA2 基因上调,而在敲除 GluA2 基因的小鼠海马中不表现出 AMPAR 介导的突触增强,给予氯胺酮后不表现出抗抑郁作用^[15],这进一步证实 AMPAR 是氯胺酮快速抗抑郁的下游突触靶点,表明突触可塑性和突触增强对于氯胺酮抗抑郁作用是重要的。二羟基喹啉(NBQX)作为 AMPAR 的拮抗剂,在实验前 10 min 腹腔预先注射,可阻断氯胺酮的抗抑郁作用,同时在海马可观察到其抑制了氯胺酮诱导的 GluR1 表达上调^[16]。②BDNF 在介导海马氯胺酮的抗抑郁过程中也发挥着重要作用。Taliaz 等^[17]研究表明,全身或者海马内给予 BDNF 具有抗抑郁作用,而使海马内 BDNF 过表达可导致慢性应激恢复。(2R,6R)-Hydroxynorketamine(HNK)作为氯胺酮的代谢产物,在给药 24 h 后海马中真核延长因子 2(eEF2)磷酸化降低,而 eEF2 去磷酸化可解除对 BDNF 蛋白翻译的抑制,从而使 BDNF 表达上调进而介导突触可塑性^[18];但在 eEF2 敲除的小鼠海马中未发现 BDNF 蛋白的上调,也不表现出抗抑郁效果。酪氨酸激酶受体 B(TrkB)作为 BDNF 的受体,其介导的 BDNF-TrkB 信号通路活性下调在抑郁症患者海马的形态学改变中也发挥重要作用。另外,有研究表明,抗抑郁药能增加海马中 TrkB 的磷酸化,通过快速激活其信号通路进而诱导 BDNF 表达上调,从而发挥抗抑郁效果^[19]。Ardalan 等^[20]研究表明,遗传性抑郁症的大鼠模型经氯胺酮治疗后,海马区微血管长度显著增加,这可能为神经元活性和突触形成起到支持作用。③其他:目前,对海马的研究也存在去抑制假说,氯胺酮降低了对锥体神经元的抑制输入,从而导致海马中兴奋性锥体神经元突触的驱动增加^[21]。另外,通过突触前膜中突触囊泡的自发融合,在静息状态下自发释放 Glu,导致微小的兴奋性突触后电流参与蛋白质的合成,进而发挥抗抑郁作用。

3 外侧僵核(LHb)

LHb 作为上丘脑的一部分,是跨物种的高度保守核团。它调节着从边缘系统到中脑单胺能中心的信息,被认为是“反奖赏”中枢,控制着人类的大部分负面情绪。随着对 LHb 的研究越来越深入,研究者们意识到 LHb 是抑郁症发病机制中的一个重要

脑区。在抑郁动物模型和抑郁症患者中发现, LHb 神经元的功能障碍与抑郁症的表型有关。最近研究表明, 在多种啮齿类抑郁模型中, LHb 神经元自发的簇状放电显著增高; 而其放电依赖于 NMDAR、神经元膜电位的超极化和低电位敏感的 T 型钙离子通道(T-VSCCs), 同时发现在包绕于神经元之外的神经胶质细胞上的钾离子通道(Kir4.1) 高表达时导致神经元超极化, 通过导管局部给氯胺酮到 LHb, 可以快速减轻多种抑郁症状如快感缺失和行为绝望等^[4, 22]。这些发现从新的视角阐述了抑郁症和氯胺酮抗抑郁作用的机制, 揭示了新的快速抗抑郁作用的分子靶点。

4 伏隔核(NAc)

NAc 是基底神经节的一部分, 位于尾状核和壳核之间。由于 NAc 是奖赏回路的一个关键组成部分, 越来越多的证据表明其在抑郁症的病理生理中起重要作用。与海马萎缩不同, 在抑郁动物模型中发现 NAc 的中型多棘神经元肥大、树突长度增加, 氯胺酮治疗可逆转应激诱导的 NAc 神经元可塑性改变。在氯胺酮治疗的抑郁小鼠模型 NAc 中, 长时程增强(LTP) 水平显著降低, 其特征是对先前的高频刺激做出持续性突触强化反应。Abdallah 等^[23] 采用质子磁共振波谱(¹H-MRS) 将 MDD 受试者分为基于 Glu 的抑郁症(GBD) 和非基于 Glu 的抑郁症(n-GBD) 两组, 仅在 n-GBD MDD 患者中发现 NAc 显著增大, 同时氯胺酮处理后使这种异常结构正常化, 其可能的机制是氯胺酮对多巴胺能神经元的直接调节, 增加了 NAc 的细胞外多巴胺。此外, 组蛋白乙酰化被认为是治疗抑郁症的潜在治疗靶点, Reus 等^[24] 对母爱剥夺的抑郁大鼠模型研究发现, 在 NAc 观察到组蛋白脱乙酰化(HDAC) 活性增加, 而氯胺酮治疗后可降低 NAc 的 HDAC 活性。

5 中脑腹侧被盖区(VTA)

VTA 作为两条主要多巴胺能神经通路的一部分, 在大脑奖赏环路中起到核心调控作用, 而抑郁症的核心症状之一快感缺失与多巴胺能系统的失调相关。多巴胺参与 MDD 被认为与中脑边缘多巴胺能奖赏通路相关, 而奖赏通路中的 VTA 多巴胺能神经元在应激反应中发挥重要作用。Belujon 等^[25] 发现, 氯胺酮的部分抗抑郁作用是通过多巴胺系统发挥的, 能恢复应激性抑郁模型中观察到的突触功能障碍, 从而恢复神经网络的完整性。光遗传学研究表明, 改变 VTA 多巴胺能神经元的放电模式能发挥抗抑郁作用^[26], 而氯胺酮治疗能促进多巴胺的释放。在习得性无助的抑郁动物模型中发现, VTA 多

巴胺能神经元活性降低, 氯胺酮作为非选择性 NMDAR 受体拮抗剂, 在给药 24 h 后能增加多巴胺能神经元的活性并恢复习得性无助小鼠的逃逸行为^[27]。

氯胺酮以其快速抗抑郁作用而迅速崛起成新型抗抑郁药, 而近期美国 FDA 批准杨森公司开发的 Spravato 鼻喷雾剂上市, 预示着 30 年来首款新机制抗抑郁药诞生。如上所述, 氯胺酮的抗抑郁作用涉及多个脑区, 但氯胺酮的抗抑郁机制在神经环路之间的研究犹显不足, 其作用具体机制至今尚无定论。先前的研究表明, 抑制 NMDAR 是氯胺酮抗抑郁的主要机制, 但也有研究认为氯胺酮通过其代谢产物(2R, 6R)-HNK 起作用, 而其代谢产物并不阻断 NMDAR 的功能。另外, 氯胺酮虽然抗抑郁的作用迅速, 但长期的抗抑郁不良反应仍有待确定。因此, 目前对于氯胺酮快速抗抑郁作用机制的了解仍为“冰山一角”。未来仍需进一步从分子、细胞和环路等层面来研究以促进对抑郁症病因的理解, 为抑郁症的治疗提供新思路。

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 CJ, Brutsche NE, Ibrahim L, et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial [J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(11): 939-946.
- [3] Zarate CJ, 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.
- [4] 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.
- [5] Khlestova E, Johnson JW, Krystal JH, et al. The role of GluN2C-containing NMDA receptors in ketamine's psychotogenic action and in schizophrenia models [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(44): 11151-11157.
- [6] Kang HJ, Voleti B, Hajsan 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Chowdhury GM, Zhang J, Thomas M, et al. Transiently increased glutamate cycling in rat PFC is associated with rapid onset of anti-

- depressant-like effects [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(1): 120-126.
- [10] 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): 33.
- [11] Liu RJ, Lee FS, Li XY, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex [J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(11): 996-1005.
- [12] Liu RJ, Fuchikami M, Dwyer JM, et al. GSK-3 inhibition potentiates the synaptogenic and antidepressant-like effects of subthreshold doses of ketamine [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(11): 2268-2277.
- [13] Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(43): 11496-11500.
- [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] Maeng S, Zarate CA Jr, 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.
- [17] Taliuz D, Loya A, Gersner R, et al. Resilience to chronic stress is mediated by hippocampal brain-derived neurotrophic factor [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(12): 4475-4483.
- [18] Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites [J]. *Nature*, 2016, 533(7604): 481-486.
- [19] Ma Z, Zang T, Birnbaum SG, et al. TrkB dependent adult hippocampal progenitor differentiation mediates sustained ketamine antidepressant response [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1668.
- [20] 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.
- [21] Widman AJ, McMahon LL. Disinhibition of CA1 pyramidal cells by low-dose ketamine and other antagonists with rapid antidepressant efficacy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(13): E3007-E3016.
- [22] Cui Y, Yang Y, Ni Z, et al. Astroglial Kir4.1 in the lateral habenula drives neuronal bursts in depression [J]. *Nature*, 2018, 554(7692): 323-327.
- [23] Abdallah CG, Jackowski A, Salas R, et al. The nucleus accumbens and ketamine treatment in major depressive disorder [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(8): 1739-1746.
- [24] Reus GZ, Abelaira HM, dos Santos MA, et al. Ketamine and imipramine in the nucleus accumbens regulate histone deacetylation induced by maternal deprivation and are critical for associated behaviors [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 256: 451-456.
- [25] Belujon P, Grace AA. Restoring mood balance in depression: ketamine reverses deficit in dopamine-dependent synaptic plasticity [J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(12): 927-936.
- [26] Chaudhury D, Walsh JJ, Friedman AK, et al. Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons [J]. *Nature*, 2013, 493(7433): 532-536.
- [27] Sanchis-Segura C, Spanagel R, Henn FA, et al. Reduced sensitivity to sucrose in rats bred for helplessness: a study using the matching law [J]. *Behav Pharmacol*, 2005, 16(4): 267-270.
- (收稿日期: 2019-05-24)

· 作者 · 编者 · 读者 ·

《山东医药》入选美国 EBSCO 数据库

2015 年 3 月,收到美国 EBSCO 数据库的通知,本刊正式被该数据库收录。至此,本刊已被美国 EBSCO 数据库、《化学文摘》、《乌利希期刊指南》、《剑桥科学文摘》及英国《国际农业与生物科学研究中心》等多家知名数据库收录。在此,衷心感谢广大作者、读者多年来对本刊的大力支持,并欢迎国内外医务工作者、科研人员、医学院校的研究生踊跃向本刊投递高质量的论文。

本刊编辑部