

# 老药新用: 氯胺酮的快速抗抑郁作用及其机制研究

杨建军

**[摘要]** 氯胺酮是一种非选择性 N-甲基-D-天门冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂,常作为全身麻醉药用于临床。近年来研究发现,氯胺酮具有快速、有效、持久的抗抑郁作用,该作用可能与抑制性中间神经元、兴奋性神经递质、AMPA 受体及突触后多种信号通路所介导的突触可塑性增强有关。文中简单介绍氯胺酮抗抑郁作用及其机制。

**[关键词]** 氯胺酮; 抑郁症; 机制; 微清蛋白中间神经元

**[中图分类号]** R96 **[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1008-8199(2016)04-0337-05

**[DOI]** 10.16571/j.cnki.1008-8199.2016.04.001



杨建军,医学博士,主任医师,教授,南京大学、南京医科大学博士生导师,博士后指导老师,南京军区南京总医院麻醉科副主任。2009、2012 及 2014 年分别于美国 Florida 大学、Virginia 大学、Harvard 大学学习。长期从事临床麻醉工作,主要研究方向:① 全身麻醉机理与术后认知功能障碍;② 疼痛与抑郁:共病机制及干预靶点研究。共发表 SCI 论文 103 篇,其中第一作者或通讯作者论文 75 篇,影响因子高于 5 分的共 12 篇。现为《医学研究生学报》(主编助理)、《临床麻醉学杂志》(主编助理)等 13 种期刊常务编委、编委或通讯编委,Neuroscience、J Neurosurg Anesth、Neuropharmacology 等神经科学、麻醉学及药理学领域 26 种 SCI 期刊审稿专家。

## New use of old drug: introduction of the antidepressant effects of ketamine and the underlying mechanisms

YANG Jian-jun

(Department of Anesthesiology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

**[Abstract]** Ketamine, a non-selective N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, is widely used as a general anesthetic in clinical practice. Recent studies have shown that ketamine can produce rapid, effective, and long-lasting antidepressant effects, and the strength of synaptic plasticity induced by inhibitory interneurons, excitatory transmitters, AMPA receptors, and postsynaptic signal pathways may be involved in this procedure. The antidepressant effects of ketamine and the underlying mechanisms are concisely introduced in this paper.

**[Key words]** Ketamine; Depression; Mechanism; Parvalbumin interneurons

### 0 引 言

抑郁症 (Depression) 是一种常见精神疾病,以情绪低落、兴趣减退为核心症状,严重者可出现自杀念头和行为,其发病率高达 17%,且呈上升趋势<sup>[1]</sup>。现有的抗抑郁药起效慢,常需 3~4 周,且失效率高,可达 40%<sup>[2-3]</sup>。因此研发快速有效的新型抗抑郁药是亟待解决的医学难题之一。氯胺酮为非特异性 N-甲基-D-天门冬氨酸 (N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体阻断剂,临床使用已有近 50 年,是常用全身麻醉药。近年来临床研究发现氯胺酮可在 2~4 h 内产生显著的抗抑郁作用,单次用药效果长达数天至 2 周,且对难治性抑郁症患者亦有较好疗效<sup>[4-10]</sup>。同时大量动物实验也观察到氯胺酮在多种抑郁模型中均能产生快速有效的抗抑郁效果<sup>[11-17]</sup>。氯胺酮快速有效抗抑郁作用的特点使其成为目前抑郁症治疗领域的研究热点。

基金项目:国家自然科学基金(81271216,81471105)

作者单位:210002 南京 南京军区南京总医院麻醉科

## 1 氯胺酮抗抑郁的临床效果

耶鲁大学医学院精神病系 Krystal 教授等在 2000 年首次开展一项随机双盲对照研究<sup>[4]</sup> 发现氯胺酮具有快速有效抗抑郁作用 观察到单次静脉输注氯胺酮 0.5 mg/kg 后 4 h 即产生有效抗抑郁作用 且其抗抑郁效果持续至少 72 h。2006 年 Zarate 等<sup>[5]</sup> 进行了另一项针对难治性抑郁患者的随机双盲对照研究 采用同样的给药方法和剂量结果表明静脉输注 0.5 mg/kg 亚麻醉剂量的氯胺酮 给药后 110 min 该类患者抑郁症状即出现明显改善 给药后 1 d 约 71% 的患者抑郁症状显著好转 29% 的患者症状缓解。2009 年 Price 等<sup>[6]</sup> 再次证实了氯胺酮快速有效的抗抑郁作用 并且发现氯胺酮给药后 24 h 内可有效缓解或消除抑郁症患者的自杀观念。2010 - 2015 年 Zarate 教授的研究团队报告了一系列的关于氯胺酮抗抑郁临床疗效的研究成果 这些研究结果均表明氯胺酮能够产生快速、有效和较为持久的抗抑郁作用<sup>[8-10]</sup> 且氯胺酮不仅能够迅速缓解抑郁症患者的抑郁症状 同时也能改善患者自杀倾向<sup>[18]</sup>。

近 5 年来已有超过 40 篇文献报道了约 500 例抑郁患者在氯胺酮治疗中的显著效果 这些研究中给药方式包括静脉注射、肌内注射、鼻吸、口服等 给药剂量范围从 0.25 ~ 0.50 mg/kg 给药方案包括单次、重复及联合应用其他抗抑郁药等 治疗对象从普通抑郁症到难治性抑郁、双向抑郁及癌痛晚期抑郁障碍等。虽然研究方案有所不同 但这些研究均有效证实了氯胺酮的抗抑郁作用<sup>[19-20]</sup>。正如 Check 教授所说“氯胺酮 始于麻醉药 闻名于致幻剂 如今可能成为解开抑郁之门的钥匙”<sup>[4]</sup>。

## 2 氯胺酮抗抑郁作用的机制研究

氯胺酮的抗抑郁效果首先发现于临床 随后大量动物实验开展了氯胺酮作用靶点及相关作用机制的探讨。在多种经典抑郁模型中 氯胺酮均表现出显著的抗抑郁作用<sup>[11-17]</sup>。研究表明:腹腔注射小剂量氯胺酮 (2.5 ~ 25 mg/kg) 能够产生显著的抗抑郁作用 且无精神分裂症样表现;中等剂量氯胺酮 (30 mg/kg) 虽然能够减少大鼠强迫游泳实验不动时间 但同时也产生精神分裂样表现 引起大鼠自主活动能力增强;较大剂量氯胺酮 (80 mg/kg) 无抗抑郁作用 剂量 > 80 mg/kg 氯胺酮即可产生一定麻醉作用。小剂量氯胺酮既可产生抗抑郁作用又不产生明显的精神症状 目前被广泛应用于氯胺酮抗抑郁相关机制研究中。

**2.1  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑(  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate receptor, AMPA) 受体** 氯胺酮虽是 NMDA 受体阻断剂 但其抗抑郁作用机制可能与 AMPA 受体激活有关。AMPA 受体是兴奋性离子型谷氨酸受体亚型之一。研究发现 AMPA 受体阻断剂喹喔啉 (NBQX) 预处理可阻断氯胺酮的快速抗抑郁作用<sup>[13]</sup>。Baumbarger 等<sup>[21]</sup> 发现 AMPA 受体激活剂 LY392098 具有明显的抗抑郁作用。NBQX 预处理后 氯胺酮所诱导的雷帕霉素靶蛋白信号通路激活被阻断。氯胺酮给药后 大鼠皮层谷氨酸含量显著增加 其作用时程与氯胺酮抗抑郁中 mTOR 信号通路的改变一致 (给药后 30 ~ 60 min 增加 2 h 恢复至基础水平)<sup>[11, 22]</sup>。以上结果提示 AMPA 受体的激活是氯胺酮发挥抗抑郁作用的重要机制。

**2.2 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)** BDNF 作为一种重要的神经营养因子 其含量减少在抑郁症的发病中发挥重要作用。尸检发现抑郁症患者大脑皮层的 BDNF 水平显著下降<sup>[23]</sup> 而生前经过抗抑郁治疗的患者 其大脑皮层 BDNF 水平与正常人相比则无显著差异<sup>[24]</sup>。Gatt 等<sup>[25]</sup> 发现 BDNF 基因异常可增加抑郁症易感性。Garcia 等<sup>[26]</sup> 的研究结果发现 氯胺酮可剂量依赖性升高 BDNF 水平。动物实验发现侧脑室注射 BDNF 能产生显著的抗抑郁作用<sup>[27]</sup>。在 BDNF Met 基因敲入的小鼠中氯胺酮的快速抗抑郁作用被阻断 该研究进一步证实了 BDNF 在氯胺酮抗抑郁中的作用<sup>[28]</sup>。

**2.3 雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of Rapamycin, mTOR)** 研究认为氯胺酮可通过阻断 NMDA 受体引起 BDNF 释放增加 BDNF 与其受体酪氨酸激酶受体 B (TrkB) 结合后 激活细胞内细胞外信号调节激酶 (ERK)、蛋白激酶 B (Akt) 信号通路 使 p-mTOR 增加 进而促进突触蛋白 PSD95 等生成和突触发生 发挥抗抑郁作用<sup>[29]</sup>。Li 等<sup>[11]</sup> 研究发现氯胺酮给药后 p-mTOR 含量显著上升 前额皮层给予雷帕霉素抑制 mTOR 活性后 氯胺酮所诱导的树突棘形成、突触蛋白生成及游泳不动时间减少等均被逆转。

**2.4 糖原合成酶激酶-3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3)** Beurel 等<sup>[14]</sup> 发现氯胺酮抗抑郁时 小鼠前额皮层及海马中 p-GSK-3 含量均显著增加 GSK-3 活性下降。应用 GSK-3 抑制剂后 氯胺酮需要更大的剂量才可

产生抗抑郁作用。由此认为 GSK-3 活性下降参与氯胺酮抗抑郁的作用。既往研究证实, GSK-3 是情绪稳定剂锂的作用靶点, 因此认为氯胺酮对双相情感障碍患者亦有良好疗效可能与 GSK-3 活性下降有关<sup>[30]</sup>。

**2.5 真核生物延长因子 2 (eukaryotic elongation factor2 eEF2)** 研究发现氯胺酮介导的 NMDA 受体阻断可抑制 eEF2 的活性, 导致 p-eEF2 表达下降, p-eEF2 抑制 BDNF 合成, 其表达下降则能促进 BDNF 转录, 从而发挥抗抑郁作用<sup>[12]</sup>。该研究同时发现 eEF2 激酶抑制剂也有快速抗抑郁的效果, 由此推测 eEF2 的抑制是氯胺酮抗抑郁作用的关键环节。

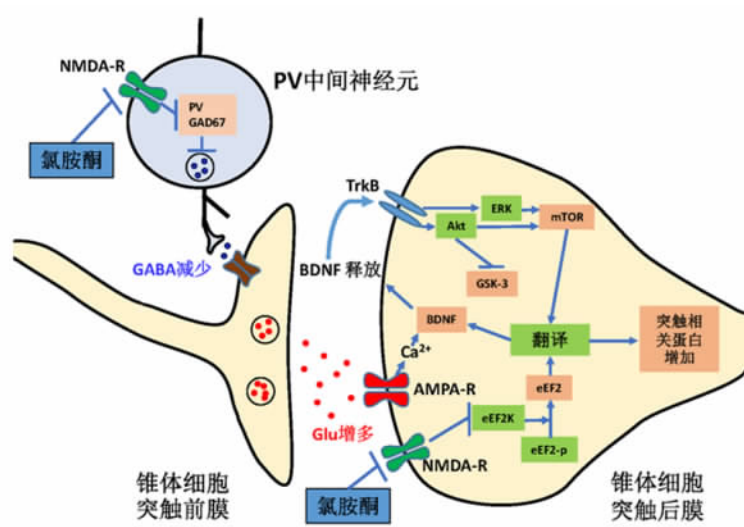
**2.6 其他机制** 氯胺酮抗抑郁作用还可能与 sigma-1 受体、代谢型谷氨酸受体、单胺类神经递质、炎症因子、组蛋白乙酰化等改变有关。

### 3 相关工作进展

**3.1 氯胺酮抗抑郁的临床效果** 2012 年, 本课题组在国内率先进行了氯胺酮抗抑郁的临床效果观察, 结果证实静脉滴注氯胺酮 0.5 mg/kg 能够产生快速且显著的抗抑郁效果。2013 年于 *Biol Psychiatry* 杂志报道伴随着氯胺酮抗抑郁效果的显现, 抑郁症患者血浆中 p-GSK-3 $\beta$  水平显著上升<sup>[31]</sup>。随后的两年时间内, 课题组完成了一项 16 例抑郁症患者的临床研究。2015 年再次于 *Biol Psychiatry* 杂志报道抑郁症患者血清炎症因子白细胞介素 6 水平可作为预测氯胺酮抗抑郁治疗效果的良好指标<sup>[32]</sup>。

**3.2 氯胺酮抗抑郁作用的机制研究** 虽然已有多条信号通路被证明可能参与氯胺酮抗抑郁作用, 但遗憾的是, 这些结果仍无法阐明谷氨酸 NMDA 受体激动后, 大脑表现为兴奋, 而氯胺酮作为 NMDA 受体的拮抗剂治疗抑郁症时亦引起大脑兴奋这一“矛盾”现象的关键机制。

本课题组将氯胺酮抗抑郁机制的研究重点放在了抑制性中间神经元主要类型微清蛋白 (parvalbumin, PV) 中间神经元上。PV 中间神经元是钙结合蛋白阳性的  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 能抑制性中间神经元, 其主要功能是通过释放抑制性神经递质 GABA 调节锥体细胞兴奋性。我们研究结果表明在大鼠强迫游泳实验急性抑郁模型中, 氯胺酮给药后前额皮层 PV 中间神经元的 PV 及谷氨酸脱羧酶 67 (GAD67) 表达显著下降, GABA 含量下降, Glu 含量显著增加, 见图 1。GAD67 是合成 GABA 的关键酶, 而 GABA 是 PV 中间神经元发挥抑制作用的主要神经递质, 因此 GAD67 下调可造成 GABA 合成释放减少。PV 中间神经元抑制功能下调, 导致对 Glu 释放的抑制作用减弱, Glu 含量增多, NMDA 受体被氯胺酮占据, 因此增多的 Glu 作用于 AMPA 受体, AMPA 受体激活后通过调节细胞内 BDNF、mTOR、eEF2、GSK 等相关信号通路, 增强突触相关蛋白的转录和翻译, 促进突触再生, 产生抗抑郁作用<sup>[15]</sup>。



GAD67: 谷氨酸脱羧酶 67; NMDA-R: NMDA 受体; AMPA-R: AMPA 受体; TrkB: 酪氨酸激酶受体 B; mTOR: 雷帕霉素靶蛋白; eEF2: 真核生物延长因子 2; GSK3: 糖原合成酶激酶-3; ERK: 细胞内细胞外信号调节激酶; Akt: 蛋白激酶 B

图 1 PV 中间神经元在氯胺酮抗抑郁中的作用

Figure 1 Role of parvalbumin interneurons in ketamine's antidepressant effects

此外, 我们研究还发现炎症因子、神经调节蛋白 1 (NRG1)-ErbB4、L-精氨酸/一氧化氮、AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK)、p11 及小胶质细胞等也可能在氯胺酮抗抑郁中发挥一定作用<sup>[16-17]</sup>。

#### 4 结 语

氯胺酮快速有效且较持久的抗抑郁作用, 对难治性抑郁症患者也有良好疗效, 不良反应轻微且易于耐受, 为临床抑郁症治疗带来了新的突破。但由于存在潜在的成瘾性及致精神症状等副作用, 且缺乏有效的口服制剂, 故目前超出说明书的应用仅包括针对抑郁症伴自杀观念和难治性患者的急性期治疗, 其有效性、安全性尚需大样本的临床研究证实。氯胺酮抗抑郁机制主要与抑制性/兴奋性神经递质及其受体、突触可塑性等有关, 因此, 以氯胺酮为工具药寻找快速抗抑郁的关键靶点为研发新型抗抑郁药提供了新方向。氯胺酮与其他抗抑郁药的联合用药也为氯胺酮的临床应用提供了一种可能<sup>[33]</sup>。

#### 【参考文献】

- [1] 刘文学, 张广芬, 邱丽丽, 等. 海马神经元凋亡通路在氯胺酮抗抑郁中的变化[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(3): 236-239.
- [2] Thase ME, Haight BR, Richard N, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials[J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(8): 974-981.
- [3] Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression[J]. *Nature*, 2008, 455(7215): 894-902.
- [4] Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients[J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 47(4): 351-354.
- [5] 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.
- [6] Price RB, Nock MK, Charney DS, et al. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 66(5): 522-526.
- [7] Larkin GL, Beautrais AL. A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14(8): 1127-1131.
- [8] Zarate CA Jr, 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.
- [9] Moaddel R, Luckenbaugh DA, Xie Y, et al. D-serine plasma concentration is a potential biomarker of (R,S)-ketamine antidepressant response in subjects with treatment-resistant depression[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, 232(2): 399-409.
- [10] Ionescu DF, Luckenbaugh DA, Niciu MJ, et al. A single infusion of ketamine improves depression scores in patients with anxious bipolar depression[J]. *Bipolar Bipolar Disord*, 2015, 17(4): 438-443.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Zhou ZQ, Zhang GF, Li XM, et al. Loss of phenotype of parvalbumin interneurons in rat prefrontal cortex contributes to the antidepressant and pro-psychotic effects of ketamine[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(2): 808-819.
- [16] Zhang GF, Wang N, Shi JY, et al. Inhibition of L-arginine-nitric oxide pathway mediates the antidepressant-like effects of ketamine on rats in the forced swimming test[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 110(8): 8-12.
- [17] Xu SX, Zhou ZQ, Li XM, et al. The activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase in rat hippocampus contributes to the rapid antidepressant effect of ketamine[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 253(10): 305-309.
- [18] Ballard ED, Ionescu DF, Vande Voort JL, et al. Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: relationship to reductions in depression and anxiety[J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 58(8): 161-166.

- [19] Aan Het Rot M, Zarate CA Jr, Charney DS, *et al.* Ketamine for depression: where do we go from here? [J] *Biol Psychiatry*, 2012, 72(7): 537-547.
- [20] Hasselmann HW. Ketamine as antidepressant? Current state and future perspectives [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2014, 12(1): 57-70.
- [21] Baumbarger P, Muhlhauser M, Yang CR, *et al.* LY392098, a novel AMPA receptor potentiator: electrophysiological studies in prefrontal cortical neurons [J]. *Neuropharmacology*, 2001, 40(8): 992-1002.
- [22] 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.
- [23] Pandey GN, Ren X, Rizavi HS, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor signalling in post-mortem brain of teenage suicide victims [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11(8): 1047-1061.
- [24] Castren E. Neurotrophic effects of antidepressant drugs [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2004, 4(1): 58-64.
- [25] Gatt JM, Nemeroff CB, Dobson-Stone C, *et al.* Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety [J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(7): 681-695.
- [26] 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.
- [27] Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, *et al.* Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1997, 56(1): 131-137.
- [28] 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.
- [29] Duman RS, Li N, Liu RJ, *et al.* Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(1): 35-41.
- [30] Li X, Jope RS. Is glycogen synthase kinase-3 a central modulator in mood regulation? [J] *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(11): 2143-2154.
- [31] Yang C, Zhou ZQ, Gao ZQ, *et al.* Acute increases in plasma mammalian target of rapamycin, glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , and eukaryotic elongation factor 2 phosphorylation after ketamine treatment in three depressed patients [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(12): e35-e36.
- [32] Yang JJ, Wang N, Yang C, *et al.* Serum interleukin-6 is a predictive biomarker for ketamine's antidepressant effect in treatment-resistant patients with major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(3): 19-20.
- [33] 刘向六, 刘文学, 邱丽丽, 等.  $\gamma$ -氨基丁酸在氯胺酮抗抑郁中的作用 [J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(1): 4-6.

(收稿日期: 2015-12-20)