

氯胺酮快速抗抑郁作用及其机制*

李佳美 苏文君 蒋春雷[△]

(第二军医大学心理与精神卫生学系,上海 200433)

摘要 抑郁症是一种常见精神疾病,极大影响人类健康。传统抗抑郁药治疗起效慢、缓解率低。氯胺酮作为一种全身麻醉剂广泛应用于临床,近年来发现其具有快速、高效的抗抑郁作用。其抗抑郁作用可能与 NMDA 受体、AMPA 受体、BDNF、mTOR、GSK-3、突触可塑性等密切相关,但具体机制仍不清楚。深入研究氯胺酮快速抗抑郁的作用机制对新型快速抗抑郁药物的研究具有重要意义。

关键词 氯胺酮; 抑郁症; 机制

中图分类号 R749

抑郁症是一种常见精神疾病,以情绪低落、思维迟缓、意志活动减退为主要特征,全球患病率高达 16%^[1],我国的发病率约为 3%~5%^[2]。抑郁症可以直接影响大脑和边缘系统的功能,并且和临床上很多躯体疾病共病。目前,临床上常用的抗抑郁药以“单胺假说”为基础,抑制 5-羟色胺的再摄取,提高中枢神经系统单胺类神经递质功能及神经突触间隙单胺类神经递质浓度。然而,现有的抗抑郁药需要几周甚至几个月的时间才能产生治疗反应,并且有约 1/3 的患者没有任何反应,甚至会出现耐药^[3]。“单胺假说”可能不是解释现有临床抗抑郁药作用效果及抑郁症发病机制的唯一因素^[4]。随着对抑郁症发病机制研究的深入,越来越多的实验研究找到了抑郁症相关的新靶点,如谷氨酸受体、类胆碱能系统、糖皮质激素系统、炎性通路等^[5]。根据这些新的作用靶点,发现并筛选出合适的抗抑郁药物,改善患者治疗效果,提升抑郁症患者的缓解率成为当务之急。

氯胺酮是一种临床常用全身麻醉药。近年来,氯胺酮作为一种非特异性 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体阻滞剂,发挥快速抗抑郁作用而受到广泛关注。Sofia 等(1975)最早发现了氯胺酮的抗抑郁作用。Berman 等(2000)首次进行了临床试验。与安慰剂组相比,抑郁症患者接受静脉注射 0.5mg/kg 的氯胺酮治疗后,24 小时内抑郁症状得到了明显改善。2014 年,美国食品和药品监督管理局通过快速通道批准测试氯胺酮衍生药用于治疗抑郁症的临床研究。进一步推进了对氯胺酮抗抑郁作用的研究。

一、氯胺酮的抗抑郁作用

自上世纪 90 年代初,临床上发现氯胺酮确切的

抗抑郁效果后,对氯胺酮抗抑郁机制的研究就从未中断过(Trullas 等,1990)。Zarate 等(2006)做了一项临床随机对照研究。给难治性重症抑郁患者注射 0.5mg/kg 的低剂量氯胺酮后,患者的抑郁症状在 110 分钟内就可以得到显著改善。17 名注射氯胺酮的被试,71% 对氯胺酮立即产生药物反应,29% 在注射后的第二天有明显缓解。25% 的被试药物作用持续时间超过一周。此外,氯胺酮的快速抗抑郁作用在传统抗抑郁药治疗不佳的患者,如双相障碍、焦虑抑郁患者身上,依然可以取得良好效果^[6,7]。除了改善抑郁患者的症状,氯胺酮还可以有效降低自杀倾向^[8]。越来越多的基础研究和临床试验都证实了氯胺酮快速有效的抗抑郁作用,对氯胺酮抗抑郁作用机制的研究也成为学界热点,为抗抑郁新药研发提供了新思路。

二、氯胺酮抗抑郁作用机制

(一) N-甲基-D-天门冬氨酸(N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体 NMDA 受体是重要的谷氨酸受体,由 GluN1; GluN2A; GluN2B; GluN2C; GluN2D; GluN3A 和 GluN3B 受体亚型组成^[4]。氯胺酮是一种经典的 NMDA 受体拮抗剂,可以阻滞离子通道的开放。多项研究强调对 NMDA 受体的阻滞是氯胺酮抗抑郁的基础^[9,10]。Miller 等^[11]研究发现, GluN2B 基因选择性敲除的小鼠会产生抗抑郁的表型。说明氯胺酮的抗抑郁作用可能与 GluN2B 亚型有关。给予慢性不可预知应激模型小鼠, GluN2B 特异性阻滞剂 Ro25-6981,小鼠在糖水偏爱实验和

* 国家自然科学基金(81571169)资助课题

[△] 通讯作者 cljiang@vip.163.com

新环境进食抑制实验中的抑郁样行为得到显著改善^[12]。另外,在糖水偏爱实验中,Ro 25-6981 的作用持续时间和氯胺酮一样长。Li 等^[13]最近的研究发现,慢性应激增加细胞外谷氨酸的积聚,并导致谷氨酸外溢到前中额叶的 NMDA 受体上。以往研究认为 GLuN2A 和 GLuN2B 亚基都参与抑郁样行为。实验中分别用选择性 GLuN2A 受体阻滞剂 PEAQX、选择性 GLuN2B 受体阻滞剂 Ro25-6981 和非选择性 NMDA 受体阻滞剂氯胺酮逆转慢性应激小鼠的抑郁样行为,结果发现,Ro25-6981 和氯胺酮均能很好改善抑郁小鼠的症状,但 PEAQX 则不能。这些实验都说明 GluN2B 亚型是氯胺酮发挥抗抑郁作用的靶标之一。

(二) α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate, AMPA) 受体 AMPA 受体也是一种兴奋性谷氨酸受体。越来越多的研究认为氯胺酮抗抑郁不是因为对 NMDA 受体的阻断,而是对 AMPA 受体的激活^[4,14,15]。在给大鼠注射氯胺酮前 10 分钟,预先注射 AMPA 受体拮抗剂 2,3-二羟基-6-硝基-7-氨基磺酰苯喹啉(NBQX),可以快速阻断氯胺酮在大鼠强迫游泳实验中的快速抗抑郁效果^[1]。另一项大鼠实验发现,氯胺酮可以上调前额叶和海马 CA3 区域 AMPA 受体 GluA1 亚型水平,提示氯胺酮可能通过提高 GluA1 水平来发挥抗抑郁作用^[16]。此外,氯胺酮可以快速促进谷氨酸盐释放,并加快前中额叶皮层的谷氨酸循环^[17]。这可能是氯胺酮快速抗抑郁作用的机制之一。

但是,最近有一项研究发现,氯胺酮的代谢产物(2R,6R)-HNK 可以独立于氯胺酮有效地发挥抗抑郁作用^[1]。与氯胺酮相似,这种效应可以持续至少三天。(2R,6R)-HNK 在刺激 Schaffer 侧支突触后,海马 CA1 区记录到 AMPA 受体介导的兴奋性突出后电位增强,AMPA 受体介导的兴奋性突出后电流也增加。这表明氯胺酮的代谢产物同样通过激活 AMPA 受体发挥抗抑郁作用。同时,代谢产物(2R,6R)-HNK 比氯胺酮有更少的副作用,这可能成为抗抑郁新药开发的一个突破点。

(三) γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)

Stone 等(2012)使用质子磁共振波谱(1H-MRS)检测正常人氯胺酮给药后皮质下 GABA 和谷氨酸盐水平。结果显示,氯胺酮导致前扣带回谷氨酸显著增加,但不影响皮质下 GABA 水平。但氯胺酮对 GABA 神经元活性的影响可能发生在较早的时间点

或在不同的脑区域。一项对抑郁症患者的 1H-MRS 研究发现,氯胺酮对抑郁症患者症状的改善与前中额叶中谷氨酸-谷氨酰胺部分 GABA 结合体(Glx)、GABA 无相关性,但与增加的 Glx/水和 GABA/水的比率有关,表明氯胺酮瞬时增加兴奋性和抑制性神经传递^[18]。目前,氯胺酮抗抑郁作用与 GABA 的关系还不太明确,需要更多的基础和临床研究进行证明。

(四) 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) BDNF 属于神经营养因子家族,是突触传递过程中一种重要的蛋白质,调节神经可塑性、突触产生、神经发生和细胞存活(Lee 等, 2002)。Garcia 等(2008)通过大鼠抑郁模型验证氯胺酮和 BDNF 的关系。在注射 10mg/kg 或 15mg/kg 的氯胺酮后,大鼠在强迫游泳实验中的“不动”时间减少,同时海马 BDNF 水平提高。研究表明,氯胺酮可以上调大鼠海马 BDNF 水平,而当 BDNF 被阻断后,氯胺酮的抗抑郁作用也无法发挥效果^[19]。氯胺酮通过提高海马 BDNF 合成发挥抗抑郁作用的一个可能的机制是阻滞 eEF2 激酶(Nosyreva 等, 2013)。eEF2 激酶可以在 BDNF 蛋白翻译的延长期,产生阻断作用^[20]。而海马 BDNF 的增加刺激 mTOR 的上调也可能是氯胺酮抗抑郁的潜在机制^[21]。

(五) 雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of Rapamycin, mTOR) mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,负责细胞代谢、生长和蛋白合成、转录^[22]。研究表明,抑郁症患者接受氯胺酮治疗后,外周单核细胞 mTOR 磷酸化水平持续提高^[23]。Li 等^[24]的研究显示,亚麻醉剂量的氯胺酮快速提高大鼠前额叶 mTOR 的信号转导。同时氯胺酮可以提高突触前蛋白突触素 I 和突触后蛋白 PSD95、GluR1 的水平。而在使用选择性 mTOR 阻滞剂雷帕霉素后,突触前蛋白突触素 I 和突触后蛋白 PSD95、GluR1 的表达被抑制。这说明, mTOR 与突触蛋白的表达有关,可能是氯胺酮发挥抗抑郁作用的重要机制。mTOR 旁路又通过磷酸化核糖体蛋白 S6 激酶(p70S6K) 和阻滞真核起始因子 4E 结合蛋白(4E-BP) 提高突触蛋白合成。p70S6K 和 4E-BP 均与负责突触发生的靶基因转录有关^[25]。还有一个假说认为,氯胺酮提高磷酸化的 Akt 和 ERK 水平,进而通过 Akt 和 ERK 通路刺激 mTOR。而这两种物质很可能是 mTOR 的上游激活剂(Duman 等, 2012)。Akt 选择性抑制剂 PI3K-Akt 和 ERK 选择性抑制剂 MEK-ERK 均可完全阻断氯胺酮对 mTOR 的刺激(Li 等, 2010)。

(六) 糖原合成酶激酶-3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3) GSK-3 是一种丝氨酸蛋白激酶,是葡萄糖代谢的关键酶,在神经系统发挥重要作用,抑制 GSK-3 会产生情绪稳定作用^[26]。Beurel 等^[27]的研究显示,大鼠在注射氯胺酮后,脑内的 GSK-3 含量会减少。在大鼠习得性无助实验中,大剂量使用 GSK-3 抑制剂锂盐,会产生类似氯胺酮的快速抗抑郁作用。这说明 GSK-3 是氯胺酮发挥抗抑郁作用的重要一环。Beurel 等^[28]最近的一项研究解释了 GSK-3 的具体作用机制。抗抑郁剂量的氯胺酮可以提高 AMPA 受体 GluA1 亚型数量,但不能改变 GluA2, GluA3 和 GluA4。但这种作用在 GSK-3 基因敲除的小鼠身上会消失。这说明,氯胺酮发挥抗抑郁作用需要抑制 GSK-3 来上调细胞表面 AMPA 受体 GluA1 亚型。

(七) 突触可塑性 除此之外,氯胺酮的半衰期极短,血浆半衰期只有 4 分钟,起效迅速^[29]。这说明它的持续抗抑郁作用不是因为持续的受体阻断,而应该与突触可塑性有关^[19]。与传统的抗抑郁药不同,氯胺酮可以迅速提高突触传递的效率,增加突触的数目。在大鼠实验中,氯胺酮能快速诱导突触蛋白的产生,增加前额叶第 V 层锥体神经元树突棘的数量和功能。氯胺酮改变突触可塑性的重要因素可能是对 mTOR 信号通路的激活。当使用 mTOR 抑制剂西罗莫司时,氯胺酮对突触的影响减弱^[24]。

三、氯胺酮的毒副作用

氯胺酮治疗抑郁症具有起效快、作用持续、对难治性抑郁和抑郁共病效果好、减轻自杀意念等优点。但是,由于氯胺酮有成瘾性,其使用安全问题也该得到重视。氯胺酮在抗抑郁的同时,也有诱导类似精神病性症状的可能性。一项 meta 分析显示,氯胺酮单次给药与短暂的拟精神病症状有关,但这种效应在单相和双相抑郁症的快速治疗中并不持久,也不能引起持续的情感波动(McGirr 等, 2015)。总的来说,小剂量短期使用氯胺酮不会对人体造成太大影响^[30]。但长期大剂量使用氯胺酮,会带来神经毒作用、损害认知功能、心血管功能等。消除这些副作用对氯胺酮作为抗抑郁药在临床上推广应用有重要意义。

四、结语与展望

目前,临床上常用的传统抗抑郁药存在起效时间长、治愈率低等特点,促使我们寻找更加快速有效的抗抑郁药。氯胺酮起效快、应答率高、对难治性抑郁症有效等特点为抑郁症患者带来希望。但是,氯

胺酮潜在的成瘾性和致精神病性限制了氯胺酮的临床应用。由于氯胺酮的抗抑郁作用和诱导精神病性症状的副作用均可能与 NMDA 受体有关,研究 NMDA 受体各亚型对氯胺酮抗抑郁所产生的副作用具有重要意义。尽管有研究表明,小剂量使用氯胺酮不会带来太大副作用,但这一结论仍需要更多临床数据支撑。改善氯胺酮结构减少副作用,以适应临床应用有重要的现实意义。研究氯胺酮快速抗抑郁作用的机制,找到快速抗抑郁的治疗靶点,对下一步研究快速抗抑郁的新药提供了理论基础和研究方向。

参 考 文 献

- Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*, 2016, 533 : 481 ~ 486.
- Phillips MR, Zhang J, Shi Q, et al. Prevalence, treatment, and associated disability of mental disorders in four provinces in China during 2001-05: an epidemiological survey. *Lancet (London, England)*, 2009, 373 : 2041 ~ 2053.
- Madhukar H, Trivedi MD, A. John Rush MD, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, 2006, 163 : 28 ~ 40.
- Machado-Vieira R, Henter ID, Zarate CA, Jr. New targets for rapid antidepressant action. *Prog Neurobiol*, 2017, 152 : 21 ~ 37.
- Henter ID, de Sousa RT, Gold PW, et al. Mood therapeutics: novel pharmacological approaches for treating depression. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10 : 153 ~ 166.
- Ionescu DF, Luckenbaugh DA, Niciu MJ, et al. Effect of baseline anxious depression on initial and sustained antidepressant response to ketamine. *J Clin Psychiatry*, 2014, 75 : e932 ~ e938.
- Ionescu DF, Luckenbaugh DA, Niciu MJ, et al. A single infusion of ketamine improves depression scores in patients with anxious bipolar depression. *Bipolar Disord*, 2015, 17 : 438 ~ 443.
- Ballard ED, Ionescu DF, Vande Voort JL, et al. Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: relationship to reductions in depression and anxiety. *J Psychiatr Res*, 2014, 58 : 161 ~ 166.
- Niciu MJ, Henter ID, Luckenbaugh DA, et al. Glutamate receptor antagonists as fast-acting therapeutic alternatives for the treatment of depression: ketamine and other compounds. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2014, 54 : 119 ~ 139.

- 10 Abdallah CG , Sanacora G , Duman RS , et al. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. *Annu Rev Med* , 2015 , 66 : 509 ~ 523.
- 11 Miller OH , Yang L , Wang CC , et al. GluN2B-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine. *Elife* , 2014 , 3 : e03581.
- 12 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. *Biol Psychiatry* , 2011 , 69 : 754 ~ 761.
- 13 Li SX , Han Y , Xu LZ , et al. Uncoupling DAPK1 from NMDA receptor GluN2B subunit exerts rapid antidepressant-like effects. *Mol Psychiatry* , 2017 , 85 : 1 ~ 12.
- 14 Park M , Niciu MJ , Zarate CA , Jr. Novel glutamatergic treatments for severe mood disorders. *Curr Behav Neurosci Rep* , 2015 , 2 : 198 ~ 208.
- 15 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. *Behav Brain Res* , 2014 , 271 : 111 ~ 115.
- 16 Yang B , Zhang JC , Han M , et al. Comparison of R-ketamine and rapastinel antidepressant effects in the social defeat stress model of depression. *Psychopharmacology (Berl)* , 2016 , 233 : 3647 ~ 3657.
- 17 Chowdhury GM , Zhang J , Thomas M , et al. Transiently increased glutamate cycling in rat PFC is associated with rapid onset of antidepressant-like effects. *Mol Psychiatry* , 2017 , 22 : 120 ~ 126.
- 18 Marc SL , Mark JN , Elizabeth DB , et al. Glutamate and GABA systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine. *Biol Psychiatry* , 2016 , 81 : 886 ~ 897.
- 19 Autry AE , Adachi M , Nosyreva E , et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature* , 2011 , 475 : 91 ~ 95.
- 20 Heise C , Gardoni F , Culotta L , et al. Elongation factor-2 phosphorylation in dendrites and the regulation of dendritic mRNA translation in neurons. *Front Cell Neurosci* , 2014 , 8 : 35.
- 21 Yang C , Hu YM , Zhou ZQ , et al. Acute administration of ketamine in rats increases hippocampal BDNF and mTOR levels during forced swimming test. *Ups J Med Sci* , 2013 , 118 : 3 ~ 8.
- 22 Machado-Vieira R , Zanetti MV , Teixeira AL , et al. Decreased AKT1/mTOR pathway mRNA expression in short-term bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharm* , 2015 , 25 : 468 ~ 473.
- 23 Yang C , Zhou ZQ , Gao ZQ , et al. Acute increases in plasma mammalian target of rapamycin , glycogen synthase kinase-3beta , and eukaryotic elongation factor 2 phosphorylation after ketamine treatment in three depressed patients. *Biol Psychiatry* , 2013 , 73 : e35 ~ e36.
- 24 Li N , Lee B , Liu RJ , et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* , 2010 , 329 : 959 ~ 964.
- 25 Niciu MJ , Ionescu DF , Richards EM , et al. Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *J Neural Transm (Vienna)* , 2014 , 121 : 907 ~ 924.
- 26 Chen G , Huang LD , Jiang YM , et al. The mood-stabilizing agent valproate inhibits the activity of glycogen synthase kinase-3. *J Neurochem* , 1999 , 72 : 1327 ~ 1330.
- 27 Beurel E , Song L , Jope RS. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 is necessary for the rapid antidepressant effect of ketamine in mice. *Mol Psychiatry* , 2011 , 16 : 1068 ~ 1070.
- 28 Beurel E , Grieco SF , Amadei C , et al. Ketamine-induced inhibition of glycogen synthase kinase-3 contributes to the augmentation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) receptor signaling. *Bipolar Disord* , 2016 , 18 : 473 ~ 480.
- 29 Abdallah CG , Averill LA , Krystal JH. Ketamine as a promising prototype for a new generation of rapid-acting antidepressants. *Ann NY Acad Sci* , 2015 , 1344 : 66 ~ 77.
- 30 Zhu W , Ding Z , Zhang Y , et al. Risks associated with misuse of ketamine as a rapid-acting antidepressant. *Neurosci Bull* , 2016 , 32 : 557 ~ 564. 1.