

氯胺酮的快速抗抑郁作用及机制研究进展

宁爱玲, 禹顺英, 傅迎美

摘要: 抑郁症(MDD)是一种全球范围内的重性精神障碍疾病,严重影响人类生活。常用抗抑郁药物具有一定的临床效果,但存在起效慢、缓解率低等不足。作为一种全身麻醉剂,氯胺酮广泛应用于临床。近年来发现具有快速显著的抗抑郁效果,进而引发了氯胺酮抗抑郁治疗研究的热潮。本文对氯胺酮抗抑郁效果进行分析,研究其抗抑郁作用的不同机制,并对其对映异构体和代谢物等抗抑郁作用进行综述。

关键词: 抑郁症; 氯胺酮; 机制; 对映异构体; 代谢物

中图分类号: R749.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-3220(2021)05-0416-03

Research progress on the rapid antidepressant effect of ketamine and its mechanism NING Ai-ling, YU Shun-ying, FU Ying-mei. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

Abstract: Major depressive disorder (MDD) is a serious mental disorder worldwide, which seriously affects human life. Antidepressant drugs are commonly used with certain clinical effects, but there are some shortcomings such as slow onset of effect and low remission rate. As a general anesthetic, ketamine has been widely used in clinical practice. In recent years, it has been found to have a rapid and significant antidepressant effect, which has triggered a surge of research on the treatment of ketamine for depression. This article analyzes the antidepressant effects of ketamine, studies the different mechanisms of its antidepressant effects, and reviews the antidepressant effects of ketamine enantiomers and metabolites.

Key words: major depressive disorder; ketamine; mechanism; enantiomer; metabolite

抑郁症(major depressive disorder, MDD)是心境障碍的主要类型,预计到2030年将成为全球疾病负担的第一大原因。目前临床上治疗MDD主要以抗抑郁药为主,虽然经典抗抑郁药如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)和5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)在MDD治疗过程中具有良好的耐受性,但仍有一些不足,如起效慢、缓解率低等。氯胺酮是苯环己哌啶的衍生物,1965年Domino等^[1]首次进行了氯胺酮的临床研究,发现该药物是一种有效的镇痛剂,常用作手术麻醉剂或麻醉诱导剂。此外,因其解离性、欣快性的特点用作毒品“K粉”。众多实验表明,氯胺酮还具有快速抗抑郁作用。本文将对氯胺酮快速抗抑郁作用、潜在机制及其对映异构体和代谢物等做简要综述,希望能使氯胺酮的良好抗抑郁效果获得人们的认识,并为改进氯胺酮的结构使其更适于临床应用提供信息。

1 氯胺酮的抗抑郁作用

2000年,Berman等^[2]对7例MDD患者进行了随机交叉试验,在注射氯胺酮(0.5 mg/kg) 72 h内,显示出抑郁症状的显著改善;这是首次报道氯胺酮快速抗抑郁的临床试验。随后一项研究表明单次静脉注射氯胺酮(0.5 mg/kg)可产生强大而快速的抗抑郁作用,其在输注后2 h内起效,并显著持续1周^[3]。Irwin等^[4]首次证明口服氯胺酮治疗MDD和焦

虑症的有效性,MDD住院患者持续28 d每天口服氯胺酮(0.5 mg/kg)给药后几乎立即出现抑郁症状的显著改善并持续至少1周,不良反应也非常微弱。之后,一项随机、双盲、交叉研究显示,鼻内氯胺酮(50 mg)在24 h内改善了MDD患者的抑郁症状,其耐受性良好,具有最小的精神模仿或解离效应;此研究为鼻用氯胺酮的快速抗抑郁作用提供了第1个受控的证据^[5]。Loo等^[6]进行了一个安慰剂对照试验,比较皮下、肌内注射和静脉注射氯胺酮的抗抑郁反应,发现具有相似的抗抑郁作用。然而,皮下注射的不良反应最少。Grunebaum等^[7]的随机临床试验证实,与咪达唑仑相比,辅助氯胺酮能在24 h内显著降低MDD患者的临床自杀意念。Alberich等^[8]从1篇临床试验、5篇队列研究、4篇病例报告中分析得出,氯胺酮也可治疗双相障碍,但其有效持续时间很短,不良反应一般发生在输注时,并在1~2 h内趋于完全消失。而且氯胺酮在MDD的小鼠模型中也有类似作用^[9]。研究发现亚麻醉剂量的氯胺酮单次给药联合口服抗抑郁剂(艾司西酞普兰)有快速启动抗抑郁疗效的作用^[10]。此外,也有Meta分析显示,氯胺酮治疗难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)有显著疗效,其对于TRD的治疗具有广阔的前景^[11]。

2 潜在机制

氯胺酮是N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体的非竞争性拮抗剂,在抗药性MDD和焦虑/抑郁的啮齿动物模型中显示出快速的抗抑郁活性,其潜在机制有涉及NMDA受体去抑制假说。这一理论假设抗抑郁剂对氯胺酮的反应是通过选择性阻断NMDA受体对γ-氨基丁酸(GABA)能抑制中间神经元的作用而启动的,这反过来又降低了神经元间的活

基金项目:上海市自然科学基金(20ZR1448400);国家自然科学基金面上项目(81371491);上海市精神卫生中心院级课题(2017-YJ-16)

作者单位:200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通信作者:傅迎美, E-Mail: fudanyd@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1005-3220.2021.05.024

动,导致锥体神经元的去抑制和谷氨酸能激发的增强。然后导致 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 (AMPA) 受体激活,增强脑源性神经营养因子 (BDNF) 释放^[12],酪氨酸激酶受体 B (TrkB) 激活^[13],以及随后通过激活哺乳动物雷帕霉素 (mTOR) 的机制靶点来促进蛋白质合成^[14]。另一个获得越来越多支持的理论是,氯胺酮阻断参与自发突触传递的突触 NMDA 受体,使其钙/钙调蛋白依赖性真核延伸因子 2 激酶 (eEF2K) 失活,导致真核生物真核延伸因子 2 (eEF2) 去磷酸化,进而抑制海马 BDNF 蛋白的合成。该信号通路增强突触 AMPA 受体反应,从而产生抗抑郁疗效^[15]。另有报道氯胺酮通过哺乳动物雷帕霉素复合物 1 (mTORC1) 下游分子真核起始因子 4E 结合蛋白 (4E-BPs) 中的 4E-BP1 以及 4E-BP2 发挥抗抑郁作用,这种机制与海马脑区突触传递密切相关^[16]。在此方面我国科研人员也有重大研究发现,Cui 等^[17]团队的研究首次揭示了大脑外侧缰核的簇状放电是 MDD 发生的充分条件,氯胺酮直接抑制外侧缰核中的 NMDA 受体,该区域编码负价信号并促进行为厌恶,并抑制神经元的突然放电以介导快速抗抑郁作用。另有报道提出氯胺酮代谢物作为氯胺酮抗抑郁药的关键介质^[18],通过在海马中引发突触功效,并以独立于 NMDA 受体的方式起作用。

3 氯胺酮的对映异构体及其代谢物

3.1 (S)-氯胺酮和(R)-氯胺酮 氯胺酮分(S)-氯胺酮(右旋氯胺酮)和(R)-氯胺酮(左旋氯胺酮),与(R)-氯胺酮相比,(S)-氯胺酮的镇痛和麻醉效力至少高两倍。有研究认为,(S)-氯胺酮和(R)-氯胺酮都具有抗抑郁作用。

Paul 等^[19]比较了氯胺酮和(S)-氯胺酮输液治疗两个 TRD 患者的效果发现,(S)-氯胺酮可能在耐药性 MDD 中发挥与氯胺酮类似的抗抑郁作用,而与氯胺酮相比,(S)-氯胺酮可能不良反应较少,并且耐受性更好。Daly 等^[20]一项多中心、双盲、随机研究采用(S)-氯胺酮鼻腔喷雾剂(56 或 84 mg)加口服抗抑郁药治疗 TRD,发现在口服抗抑郁药治疗的基础上继续使用(S)-氯胺酮鼻腔喷雾剂,与服用抗抑郁药加安慰剂相比,在延缓复发方面具有明显的临床意义。Réus 等^[21]利用大鼠母婴分离抑郁模型研究单剂量氯胺酮(15 mg/kg)对母体剥夺成年大鼠大脑行为和与抑郁相关的氧化应激的影响,发现单剂量的(S)-氯胺酮能够诱导长期抗抑郁作用,并保护在母体剥夺后成年大鼠的氧化应激引起的神经损伤;这是第 1 个显示氯胺酮对母体剥夺成年大鼠具有长期抗抑郁和抗氧化作用的研究。Ebrahimi-Ghiri 等^[22]揭示联合使用无效剂量(S)-氯胺酮(2.5 mg/kg)和 URB597(0.1 mg/kg)在雄性 NMRI 小鼠中可产生镇痛和抗抑郁的作用,提出联合应用氯胺酮和 URB597 可能是治疗 MDD 和疼痛的有效策略。Zhang 等^[23]通过悬尾试验、强迫游泳试验和蔗糖偏好性试验(SPT)等研究发现,单次剂量的(R)-氯胺酮在新生儿暴露于地塞米松(DEX)的幼年小鼠中产生了快速和持久的抗抑郁作用,表明(R)-氯胺酮比(S)-氯胺酮显示出更强的效力和更长的抗抑郁作用。为了阐明氯胺酮两种立体异构体潜在的治疗机制,Yang 等^[24]研究了其对 BDNF-TrkB 信号转导和特定脑区突触形成的影响,单次剂量的两种氯胺酮立体异构体可以在 MDD 的社会失败压力模型中产生快速的抗抑郁作用,(R)-氯胺酮可以在该啮齿动物模型中引发持续

的抗抑郁作用。重要的是相对(S)-氯胺酮,(R)-氯胺酮似乎是一种有效、持久和安全的抗抑郁剂,因为(R)-氯胺酮没有精神病毒不良反应和滥用的可能性。此外,Hashimoto 等^[25]利用[11C]雷氯必利和正电子发射断层扫描(PET)发现单次输注(S)-氯胺酮(0.5 mg/kg),而不是(R)-氯胺酮,导致猴纹状体中多巴胺 D2/3 受体的结合可用性降低。研究表明(S)-氯胺酮可引起纹状体中多巴胺的释放,并且其释放可能与(S)-氯胺酮的拟精神病作用有关。最近,Chang 等^[26]在慢性社会失败压力模型中比较了经鼻给药氯胺酮及其两种对映体对小鼠的抗抑郁作用和和不良反应,抗抑郁作用的强弱顺序为(R)-氯胺酮>氯胺酮>(S)-氯胺酮;相反,不良反应发生的顺序是(S)-氯胺酮>氯胺酮>(R)-氯胺酮。因此,经鼻给药(R)-氯胺酮可能比氯胺酮和(S)-氯胺酮更安全。

3.2 氯胺酮代谢产物 氯胺酮主要经细胞色素 P450 氧化酶代谢,其主要代谢产物为去甲氯胺酮(NK)、脱氢去甲氯胺酮(DHMK)和羟基去甲氯胺酮(HNK)等。Paul 等^[27]研究发现,NK 及(2S,6S)-HNK 在体外和体内都具有有效的药理学活性,并且有助于亚麻醉剂量的氯胺酮产生的分子效应,其均可激活 mTOR 信号通路,这与氯胺酮的快速抗抑郁作用有关,包括诱导突触发生和行为反应。Yang 等^[28]报道,(S)-NK 在啮齿动物模型中显示出快速和持续的抗抑郁作用,(S)-NK 在炎症和慢性社会挫折应激模型中的抗抑郁作用强于(R)-NK;与(S)-氯胺酮相比,(S)-NK 不会引起行为和生化异常。综合考虑,(S)-NK 可能是一种比(S)-氯胺酮更安全的抗抑郁药。Zanos 等^[29]在 Nature 发表论文显示,(2R,6R)-HNK 都表现出了很好的抗抑郁作用,而且其不依赖于 NMDAR 抑制,但涉及 AMPAR 的早期和持续活化(海马突触中 GluA1 和 GluA2 增加);此外还确定(2R,6R)-HNK 缺乏与氯胺酮相关的不良反应。但 Shirayama 等^[30]利用动物模型研究发现,(R)-氯胺酮比其代谢产物(2R,6R)-HNK 显示出更强的效力和更长的抗抑郁作用。另有研究发现(2R,6R)-HNK 和(2S,6S)-HNK 对不同的应激诱导行为有保护作用,(2S,6S)-HNK 可以减轻雄性小鼠的习得性恐惧,(2R,6R)-HNK 可以预防应激诱导的抑郁样行为。最近,有研究比较了(R)-NK、(S)-NK、(2R,6R)-HNK 和(2S,6S)-HNK 在慢性皮质酮(CORT)注射诱导的小鼠抑郁模型中的作用,结果表明(S)-NK 和(2S,6S)-HNK 在啮齿动物中具有强烈的快速和持续的抗抑郁作用^[31]。

4 总结和展望

氯胺酮在 MDD 治疗方面的作用为其临床研究开辟了新的领域,氯胺酮及其对映异构体以及主要的代谢产物在长期大剂量使用中产生的不良反应,仍是有待解决的问题。2019 年 3 月 5 日,(S)-氯胺酮鼻腔喷雾剂被美国食品药品监督管理局(FDA)批准为新型抗抑郁药,用于治疗 TRD,联合使用(S)-氯胺酮鼻腔喷雾剂和抗抑郁药可能是治疗 MDD 的有效策略。但(R)-氯胺酮的临床研究正在进行中,在 MDD 动物模型中的(R)-氯胺酮比(S)-氯胺酮具有更高的效力和更长的抗抑郁作用,且不良反应更少。但目前还没有(R)-氯胺酮临床研究结果相关报道,建议进一步开展包括 MDD 患者在内的大规模临床试验。活性代谢物的鉴定是神经精神药理学和精神疾病药物发展史上一个非常重要的部分。通过阐明

活性代谢物的作用机制,证明了药物发现新方法的发展方向。在氯胺酮的众多代谢物中,(S)-NK和(2R,6R;2S,6S)-HNK均显示出抗抑郁作用,但均需要更多跨实验室的深入研究,其潜力需要进一步评估,发现氯胺酮抗抑郁作用新的分子和细胞靶点,这将有助于开发新的抗抑郁药物,同时避免氯胺酮的不良反应。

参考文献:

- [1] Domino EF, Chidiff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1965, 6: 279-291.
- [2] Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients [J]. *Biol Psychiatry* 2000, 47(4): 351-354.
- [3] 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.
- [4] Irwin SA, Jglewicz A. Oral ketamine for the rapid treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care [J]. *J Palliat Med* 2010, 13(7): 903-908.
- [5] Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder [J]. *Biol Psychiatry* 2014, 76(12): 970-976.
- [6] Loo CK, Gálvez V, O'Keefe E, et al. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2016, 134(1): 48-56.
- [7] Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo TH, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression—A midazolam-controlled randomized clinical trial [J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(4): 327-335.
- [8] Alberich S, Martínez-Cengotitabengoa M, López P, et al. Efficacy and safety of ketamine in bipolar depression: a systematic review [J]. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2017, 10(2): 104-112.
- [9] Jiang YH, Wang YQ, Sun XR, et al. Short- and long-term antidepressant effects of ketamine in a rat chronic unpredictable stress model [J]. *Brain Behav* 2017, 7(8): e00749.
- [10] Hu YD, Xiang YT, Fang JX, et al. Single i. v. ketamine augmentation of newly initiated escitalopram for major depression: results from a randomized, placebo-controlled 4-week study [J]. *Psychol Med* 2016, 46(3): 623-635.
- [11] 丛安安, 刘畅, 康利锐, 等. 氯胺酮治疗难治性抑郁症有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. *临床精神医学杂志* 2021, 31(3): 187-191.
- [12] Liu S, Tao G, Zhou C, et al. Ketamine inhibits neuronal differentiation by regulating brain-derived neurotrophic factor (BDNF) signaling [J]. *Toxicol In Vitro* 2021, 72: 105091.
- [13] Li S, Luo XX, Hua DY, et al. Ketamine alleviates postoperative depression-like symptoms in susceptible mice: the role of BDNF-TrkB signaling [J]. *Front Pharmacol* 2019, 10: 1702.
- [14] Li NX, Lee B, Liu RJ, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid [J]. *Science* 2010, 329(5994): 959-964.
- [15] Suzuki K, Monteggia LM. The role of eEF2 kinase in the rapid antidepressant actions of ketamine [J]. *Adv Pharmacol* 2020, 89: 79-99.
- [16] Aguilar-Valles A, De Gregorio D, Matta-Camacho E, et al. Antidepressant actions of ketamine engage cell-specific translation via eIF4E [J]. *Nature* 2021, 590(7845): 315-319.
- [17] Cui YH, Hu SH, Hu HL. Lateral habenular burst firing as a target of the rapid antidepressant effects of ketamine [J]. *Trends Neurosci* 2019, 42(3): 179-191.
- [18] Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms [J]. *Pharmacol Rev* 2018, 70(3): 621-660.
- [19] Paul R, Schaaff N, Padberg F, et al. Comparison of racemic ketamine and S-ketamine in treatment-resistant major depression: report of two cases [J]. *World J Biol Psychiatry* 2009, 10(3): 241-244.
- [20] Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, et al. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Psychiatry* 2019, 76(9): 893-903.
- [21] Réus 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.
- [22] Ebrahimi-Ghiri M, Shahini F, Khakpai F, et al. Antinociceptive and antidepressive efficacies of the combined ineffective doses of S-ketamine and URB597 [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2019, 392(11): 1393-1400.
- [23] 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.
- [24] 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(9): e632.
- [25] Hashimoto K, Kakiuchi T, Ohba H, et al. Reduction of dopamine D2/3 receptor binding in the striatum after a single administration of esketamine but not R-ketamine: a PET study in conscious monkeys [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017, 267(2): 173-176.
- [26] Chang LJ, Zhang K, Pu YY, et al. Comparison of antidepressant and side effects in mice after intranasal administration of (R,S)-ketamine, (R)-ketamine, and (S)-ketamine [J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2019, 181: 53-59.
- [27] Paul RK, Singh NS, Khadeer M, et al. (R,S)-Ketamine metabolites (R,S)-norketamine and (2S,6S)-hydroxynorketamine increase the mammalian target of rapamycin function [J]. *Anesthesiology* 2014, 121(1): 149-159.
- [28] Yang C, Kobayashi S, Nakao K, et al. AMPA receptor activation-independent antidepressant actions of ketamine metabolite (S)-Norketamine [J]. *Biol Psychiatry* 2018, 84(8): 591-600.
- [29] Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites [J]. *Nature* 2016, 533(7604): 481-486.
- [30] Shirayama Y, Hashimoto K. Lack of antidepressant effects of (2R,6R)-Hydroxynorketamine in a rat learned helplessness model: comparison with (R)-Ketamine [J]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018, 21(1): 84-88.
- [31] Yokoyama R, Higuchi M, Tanabe W, et al. (S)-norketamine and (2S,6S)-hydroxynorketamine exert potent antidepressant-like effects in a chronic corticosterone-induced mouse model of depression [J]. *Pharmacol Biochem Behav* 2020, 191: 172876.

(收稿日期: 2020-01-31 修回日期: 2021-07-02)