

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2021.06.009

氯胺酮临床抗抑郁治疗研究进展*

刘敏¹ 综述 刘燕^{1,2Δ} 审校

(¹济宁医学院精神卫生学院;²济宁医学院循证医学中心, 济宁 272013)

摘要 抑郁症是最常见的精神障碍之一。目前,抗抑郁药物起效时间一般非常缓慢,需要几周甚至几个月。氯胺酮作为一种非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂,具有快速起效抗抑郁作用,低剂量的氯胺酮抗抑郁起效时间在 1h 内。本文对氯胺酮快速抗抑郁机制及临床抗抑郁治疗应用做一综述。

关键词 氯胺酮;抗抑郁治疗;应用

中图分类号:R749.4 文献标识码:B 文章编号:1000-9760(2021)12-415-05

Research progress on clinical antidepressant treatment of ketamine

LIU Min¹, LIU Yan^{1,2Δ}

(¹School of Mental Health;

²Center of Evidence-Based Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China)

Abstract: Depression is one of the most common mental disorders. At present, antidepressant medications work very slowly and take weeks or even months. As a non-competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, ketamine has a rapid antidepressant effect. The antidepressant effect of low-dose ketamine works within one hour. In this article, the rapid antidepressant mechanism of ketamine and its clinical application in antidepressant treatment were reviewed.

Keywords: Ketamine; Antidepressant treatment; Application

氯胺酮曾作为游离麻醉剂、镇痛剂和精神麻醉剂被应用于临床。由于其独特的精神活性,在 20 世纪 70 年代初,氯胺酮迅速渗透到娱乐性药物使用领域^[1]。因其具有一定的精神依赖性,于 2003 年被公安部列入毒品范畴。近年研究发现,氯胺酮在抑郁障碍的治疗与辅助治疗中起重要作用,已成为一种新型快速起效的抗抑郁药物^[1-2]。氯胺酮快速起效的抗抑郁作用机制涉及广泛^[1-9],除应用于抑郁症治疗外,还应用于双相情感障碍、自杀意念等治疗。

1 氯胺酮抗抑郁作用分子机制

氯胺酮作为一种非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸

(N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体拮抗剂,直接作用于谷氨酸能系统。氯胺酮抗抑郁机制如下: 1) 氯胺酮可以阻断外侧缰核神经元的簇状放电,即通过阻断“反奖励中枢”的 NMDA 受体依赖性簇状放电发挥快速抗抑郁作用^[2]。2) 亚麻醉剂量的氯胺酮导致谷氨酸循环和细胞外谷氨酸的增加,特别是在前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)中^[3]。即氯胺酮通过阻断 γ -氨基丁酸能中间神经元亚群上的 NMDA 受体^[3],从而导致谷氨酸能神经元的去抑制和 PFC 中的谷氨酸激增。3) 氯胺酮通过激活 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) 受体的谷氨酸能神经传递在 PFC 中发挥抗抑郁作用^[5-6],可能与 AMPA 受体介导的脑源性神经营养因子的上调有关^[7]。4) 氯胺酮的抗炎特性可能与其快速抗抑郁作用有关^[8]。5) 小剂量氯胺酮的抗

* [基金项目] 济宁市重点研发计划(2019SMNS033); 泰山学者青年项目(tsqn201909145)

Δ [通信作者] 刘燕, E-mail: hakunaly@163.com

抑郁作用可能是通过辅助运动区和背侧前扣带皮层的葡萄糖代谢标准化摄取增加介导起效^[9]。此外,多巴胺、5-羟色胺、阿片样物质和胆碱能受体,以及电压门控钠通道、L 型电压依赖性钙通道和超极化激活的环核苷酸门控通道等受体和离子通道可能参与氯胺酮的抗抑郁作用^[1]。氯胺酮的抗抑郁作用可能源于以上机制的融合,即通过增强大脑的连通性和可塑性发挥临床抗抑郁作用。但是,以上研究结果均基于动物实验,尚需在中国人群体开展相关研究进行验证,比如开展氯胺酮抗抑郁作用的大脑功能图谱研究、氯胺酮在 NMDA 受体上的结合位点分析等,为实现抑郁症精准医疗提供理论支持。

2 氯胺酮抗抑郁治疗临床应用

不同的临床氯胺酮治疗方案其抗抑郁疗效略有差异。Meta 分析^[10-11]显示,单次静脉输注亚麻醉剂量(0.5mg/kg)氯胺酮治疗抑郁障碍,在一周内均具有显著的抗抑郁作用。氯胺酮治疗双相抑郁障碍的疗效可维持 3~4d^[11]。无论是电抽搐治疗(electroconvulsive therapy, ECT)研究还是非 ECT 研究,联合使用氯胺酮组的抑郁状况改善均优于对照组^[12]。氯胺酮鼻喷剂(56mg 或 84mg/次,2 次/周)加抗抑郁剂治疗与安慰剂鼻喷剂加抗抑郁剂治疗相比,氯胺酮加抗抑郁剂组的抗抑郁效果可持续 28d^[13-14]。因此,氯胺酮单独使用或联合使用在抑郁障碍的临床治疗中均有显著效果及一定的安全性。

2.1 重性抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)

氯胺酮改善 MDD 患者的抑郁症状效果优于临床常用抗抑郁药物,且抗抑郁作用持续时间比常用抗抑郁药物持久。MDD 患者随机接受为期 12d 连续 6 次输注氯胺酮或咪达唑仑治疗后,氯胺酮组与咪达唑仑组的 MDD 患者的蒙哥马利抑郁评定量表评分均明显下降,但氯胺酮组的抑郁评分下降幅度更大、更强,持续时间更长,最长达 42d^[15]。有证据表明亚麻醉剂量输注氯胺酮不仅可以增强临床抗抑郁药的作用,而且亚麻醉剂量输注氯胺酮与临床抗抑郁药联合使用可延长氯胺酮作用的持续时间。艾司西酞普兰(10mg/d)与静脉注射氯胺

酮(0.5mg/kg, 40min 内静注)组和艾司西酞普兰(10mg/d)与静脉注射安慰剂(0.9%生理盐水)组比较(治疗均持续 4 周),氯胺酮组比安慰剂组起效时间更短,持续时间更长,缓解率更高。表现为氯胺酮组抑郁症状评分在 2h 至 2 周内均显著低于安慰剂组,且自杀项目评分在 2h 至 72h 内均显著低于安慰剂组^[16]。

静脉注射、肌肉注射和皮下注射氯胺酮治疗 MDD 患者均安全、有效^[17],且疗效无显著差异^[14-17]。但皮下注射更易操作,故推荐皮下注射氯胺酮治疗 MDD。

2.2 难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)

氯胺酮鼻喷剂、皮下注射或静脉注射均对 TRD 患者有效^[14,18-19]。盐酸艾司氯胺酮(即氯胺酮的右旋拆分体—右旋氯胺酮)鼻喷剂与氯胺酮相比,具有效价高、受体亲和力更强、神经系统不良反应较少的特点,用于治疗 TRD,尤其是对多种抗抑郁药无效的患者,也能从中获益^[18]。氯胺酮强有力的抗抑郁效果(40min 内静脉注射 0.5mg/kg, 每周 2 次)可以在 TRD 人群中诱导并维持至第 15d。单剂量皮下注射氯胺酮对老年 TRD 患者抗抑郁治疗有效、安全、耐受性良好,且重复注射氯胺酮具有更高的缓解率,并能更好的预防复发^[19]。可知,氯胺酮在成年人群或老年人群中均具有良好的持久抗抑郁作用。尽管盐酸艾司氯胺酮鼻喷剂于 2019 年 3 月 5 日在美国获食药监局批准上市,其能否在国内进行临床应用尚需进一步探讨。

2.3 双相抑郁症

单次输注或多次静脉输注亚麻醉剂量氯胺酮可以迅速减轻难治性双相抑郁症(treatment-resistant bipolar depression, TRBD)患者的抑郁症状。连续 6 次(每次持续 40min,共 12d)静脉输注亚麻醉剂量氯胺酮(0.5mg/kg)治疗 TRBD,有效率和缓解率可以从 21.1%和 15.8%分别提高到 73.7%和 63.2%^[20]。与单次注射相比,连续静脉输注氯胺酮可以增加抗抑郁作用有效率和缓解率^[20],且第 1 次输注后 4h 内,就可以迅速发挥抗抑郁作用^[20]。反复输注亚麻醉剂量的氯胺酮对 TRBD 患者是安全可行的,且副作用无显著增加^[20]。氯胺酮治疗双相抑郁症抑郁症状的分子机制与治疗单

相抑郁症的分子机制是否一致、氯胺酮治疗能否有效预防双相抑郁症抑郁症状的复发,尚需开展深入研究。

2.4 自杀意念

自杀意念与自杀风险紧密相关,迫切需要快速有效的医疗干预措施。氯胺酮可以快速降低自杀意念^[15,21-24]。临床随机对照试验显示,氯胺酮静脉注射治疗伴有显著临床抑郁情绪和焦虑情绪的自杀意念患者疗效比苯二氮卓类(咪唑安定)或麻醉剂(咪达唑仑)静脉注射更显著^[15,21]。治疗 24h 后,氯胺酮组蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表-自杀观念(the Montgomery - Asberg Depression Rating Scale - Suicidal Ideation, MADRS-SI)评分显著低于咪唑安定组^[21]。治疗 48h 后,氯胺酮组贝克自杀意念量表(the Beck Scale for Suicidal Ideation, BSI)评分较咪达唑仑组显著降低^[15]。对有自杀想法的人使用氯胺酮,67%的受试者的绝望和自杀意念表现为显著降低^[22]。连续 6 次(连续 12d)输注氯胺酮治疗自杀意念后,自杀意念评分与基线数据相比下降幅度为 84%^[15]。输注亚麻醉剂量氯胺酮治疗 MDD 患者及双相抑郁症患者的自杀意念,可以有效降低 MDD 和双相抑郁症患者的自杀意念得分^[23-24]。可知,氯胺酮为降低各类心境障碍伴发的自杀意念提供了一种潜在的治疗途径。此外,尚需进一步研究氯胺酮能否降低不伴有各类精神障碍的自杀意念、自杀行为或自杀企图。

2.5 辅助电休克治疗

氯胺酮已被提议作为 ECT 急性抗抑郁治疗的增强策略。临床 MDD 患者的 ECT 治疗过程中使用氯胺酮(麻醉剂)可以减轻认知不良反应(比如顺行记忆、执行功能和认知处理速度),还可以加速改善重性抑郁障碍患者抑郁症状^[25],且单独使用氯胺酮或氯胺酮与异丙酚组合比单独使用异丙酚起效更快、效果维持更持久^[25]。在 ECT 治疗过程中作为麻醉剂诱导剂,氯胺酮、硫喷妥钠和丙泊酚对 TRD 患者抑郁评分的降低均有显著作用,但氯胺酮在改善抑郁评分、快速起效、延长癫痫发作所需时间、减少认知障碍副作用方面效果更好^[26]。氯胺酮的使用延长了 ECT 治疗中癫痫发作所需时间,这为 ECT 治疗过程中氯胺酮作为麻醉诱导剂的临床应用提供了安全保障,但仍需关注其升血压

的副作用^[26]。

2.6 躯体疾病导致的抑郁症或自杀意念

口服氯胺酮(150mg/d,口服)可改善慢性疼痛伴轻中度抑郁症患者的抑郁症状,效果优于双氯芬酸(150mg/d,口服)^[27]。氯胺酮作为麻醉诱导剂用于骨科手术患者,术后脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)水平较术前显著升高,且骨科手术患者抑郁情绪可得到显著改善^[28]。伴抑郁性勃起功能障碍患者在 1~2min 内接受小剂量单次静脉推注氯胺酮(0.2mg/kg),给药后 40、80、120 和 240min 分别测量患者的自杀意念,所有患者的自杀意念均显著降低,且在 10d 的随访中没有复发迹象^[29]。可以考虑使用氯胺酮治疗严重躯体疾病导致的抑郁症或自杀意念,但其具体的应用指征尚需进一步研究。

2.7 氯胺酮临床抗抑郁应用常见副反应

氯胺酮可快速起效治疗抑郁症、双相障碍、自杀意念等,除临床治疗价值外,其常见副作用主要包括嗜睡、头晕、视力模糊、口干、烦躁、焦虑、心动过速、血压升高等^[17,20-26]。氯胺酮作为辅助麻醉剂用于 ECT 治疗中会导致认知功能下降或不安等^[26]。作为一种神经毒性滥用药物,当以高剂量和长时间给药时,必须关注氯胺酮的安全性和依赖性^[1]。氯胺酮的实际临床应用研究必须时刻保持谨慎,需要不断评估和权衡抗抑郁作用的应用价值及潜在风险。

3 小结与展望

氯胺酮作为一种 NMDA 谷氨酸受体拮抗剂,在临床抑郁障碍的治疗与辅助治疗中效果显著,为开发新型快速抗抑郁药物提供了思路。由于其治疗益处的短暂性及潜在的精神滥用和神经毒性,未来的研究需深入探讨氯胺酮不同给药途径及不同安全剂量的长期效果。同时,必须及时评估和预防氯胺酮抗抑郁治疗可能产生的副作用。

氯胺酮快速抗抑郁及降低自杀意念的作用是精神卫生领域的一个重大发现。虽然尚无足够数据支持具体哪种氯胺酮给药途径能够更好地发挥快速、持续的抗抑郁作用及具有更高的安全性,需开展大规模多中心临床随机对照试验进行验证。此外,需进一步开展氯胺酮快速抗抑郁作用的神经

生物学分子机制研究, 比如, 氯胺酮抗抑郁作用的个性化大脑功能图谱分子、氯胺酮与蛋白质的结合分析等, 从而实现临床抑郁症个性化精准医疗等。

利益冲突: 所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Kalmoe MC, Janski AM, Zorumski CF, et al. Ketamine and nitrous oxide: The evolution of NMDA receptor antagonists as antidepressant agents [J]. *J Neurol Sci*, 2020, 412: 116778. DOI: 10. 1016/j. jns. 2020. 116778.
- [2] 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. DOI: 10. 1038/nature25509.
- [3] 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. DOI: 10. 1038/tp. 2015. 136.
- [4] Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74 (4) : 250-256. DOI: 10. 1016/j. biopsych. 2012. 06. 022.
- [5] Collo G, Cavalleri L, Chiamulera C, et al. (2R, 6R)-Hydroxynorketamine promotes dendrite outgrowth in human inducible pluripotent stem cell-derived neurons through AMPA receptor with timing and exposure compatible with ketamine infusion pharmacokinetics in humans [J]. *Neuroreport*, 2018, 29 (16) : 1425-1430. DOI: 10. 1097/WNR. 0000000000001131.
- [6] Collo G, Cavalleri L, Chiamulera C, et al. Ketamine increases the expression of GluR1 and GluR2 α -amino-3-hydroxy-5-methy-4-isoxazole propionate receptor subunits in human dopaminergic neurons differentiated from induced pluripotent stem cells [J]. *Neuroreport*, 2019, 30 (3) : 207-212. DOI: 10. 1097/WNR. 0000000000001185.
- [7] Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor-TrkB signaling and the mechanism of antidepressant activity by ketamine in mood disorders [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2020, 270 (2) : 137-138. DOI: 10. 1007/s00406-020-01095-1.
- [8] Chen MH, Li CT, Lin WC, et al. Rapid inflammation modulation and antidepressant efficacy of a low-dose ketamine infusion in treatment-resistant depression: A randomized, double-blind control study [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 269: 207-211. DOI: 10. 1016/j. psychres. 2018. 08. 078.
- [9] Chen MH, Li CT, Lin WC, et al. Persistent antidepressant effect of low-dose ketamine and activation in the supplementary motor area and anterior cingulate cortex in treatment-resistant depression: A randomized control study [J]. *J Affect Disord*, 2018, 225: 709-714. DOI: 10. 1016/j. jad. 2017. 09. 008.
- [10] McIntyre RS, Carvalho IP, Lui LMW, et al. The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: A meta-analysis [J]. *J Affect Disord*, 2020, 276: 576-584. DOI: 10. 1016/j. jad. 2020. 06. 050.
- [11] Romeo B, Choucha W, Fossati P, et al. Meta-analysis of short- and mid-term efficacy of ketamine in unipolar and bipolar depression [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 230 (2) : 682-688. DOI: 10. 1016/j. psychres. 2015. 10. 032.
- [12] Fond G, Loundou A, Rabu C, et al. Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2014, 231 (18) : 3663-3676. DOI: 10. 1007/s00213-014-3664-5.
- [13] Popova V, Daly EJ, Trivedi M, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study [J]. *Am J Psychiatry*, 2019, 176 (6) : 428-438. DOI: 10. 1176/appi. ajp. 2019. 19020172.
- [14] Acevedo-Diaz EE, Cavanaugh GW, Greenstein D, et al. Comprehensive assessment of side effects associated with a single dose of ketamine in treatment-resistant depression [J]. *J Affect Disord*, 2020, 263: 568-575. DOI: 10. 1016/j. jad. 2019. 11. 028.
- [15] Sinyor M, Williams M, Belo S, et al. Ketamine augmentation for major depressive disorder and suicidal ideation: Preliminary experience in an inpatient psychiatry setting [J]. *J Affect Disord*, 2018, 241: 103-109. DOI: 10. 1016/j. jad. 2018. 07. 073.
- [16] 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. DOI: 10. 1017/S0033291715002159.
- [17] Loo CK, Gálvez V, O'keefe E, et al. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intra-

- muscular and subcutaneous routes for ketamine in depression[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2016, 134(1): 48-56. DOI:10.1111/acps.12572.
- [18] 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. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2017.3739.
- [19] George D, Gálvez V, Martin D, et al. Pilot randomized controlled trial of titrated subcutaneous ketamine in older patients with treatment-resistant depression [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25(11): 1199-1209. DOI: 10.1016/j.jagp.2017.06.007.
- [20] Zheng W, Zhou YL, Liu WJ, et al. A preliminary study of adjunctive ketamine for treatment-resistant bipolar depression [J]. *J Affect Disord*, 2020, 275: 38-43. DOI:10.1016/j.jad.2020.06.020.
- [21] Murrrough JW, Soleimani L, Dewilde KE, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial [J]. *Psychol Med*, 2015, 45(16): 3571-3580. DOI:10.1017/S0033291715001506.
- [22] Burger J, Capobianco M, Lovern R, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled sub-dissociative dose ketamine pilot study in the treatment of acute depression and suicidality in a military emergency department setting [J]. *Mil Med*, 2016, 181(10): 1195-1199. DOI:10.7205/MILMED-D-15-00431.
- [23] Grunebaum MF, Ellis SP, Keilp JG, et al. Ketamine versus midazolam in bipolar depression with suicidal thoughts: A pilot midazolam-controlled randomized clinical trial [J]. *Bipolar Disord*, 2017, 19(3): 176-183. DOI:10.1111/bdi.12487.
- [24] 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. DOI:10.1176/appi.ajp.2017.17060647.
- [25] Wang X, Chen Y, Zhou X, et al. Effects of propofol and ketamine as combined anesthesia for electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder [J]. *J ECT*, 2012, 28(2): 128-132. DOI: 10.1097/YCT.0b013e31824d1d02.
- [26] Zhong X, He H, Zhang C, et al. Mood and neuropsychological effects of different doses of ketamine in electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression [J]. *J Affect Disord*, 2016, 201: 124-130. DOI: 10.1016/j.jad.2016.05.011.
- [27] Jafarina M, Afarideh M, Tafakhori A, et al. Efficacy and safety of oral ketamine versus diclofenac to alleviate mild to moderate depression in chronic pain patients: A double-blind, randomized, controlled trial [J]. *J Affect Disord*, 2016, 204: 1-8. DOI:10.1016/j.jad.2016.05.076.
- [28] Jiang M, Wang MH, Wang XB, et al. Effect of intraoperative application of ketamine on postoperative depressed mood in patients undergoing elective orthopedic surgery [J]. *J Anesth*, 2016, 30(2): 232-237. DOI: 10.1007/s00540-015-2096-7.
- [29] 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*, 2017, 20(7): 611. DOI: 10.1093/ijnp/pyx035.

(收稿日期 2021-06-02)

(本文编辑:石俊强)