

# 氯胺酮在抗抑郁治疗领域里的最新研究进展

周小东<sup>1</sup>, 王朋<sup>1</sup>, 贾慧贤<sup>1</sup>, 胡兴娟<sup>1</sup>, 张俊纳<sup>1</sup>, 刘知霞<sup>1</sup>, 刘知源<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>中国人民解放军联勤保障部队第980医院(白求恩国际和平医院)精神心理科, 中国融通集团医疗健康管理有限公司正定二五六医院精神卫生中心, 河北 正定

<sup>2</sup>中国人民解放军联勤保障部队第983医院心理科, 天津

收稿日期: 2023年10月1日; 录用日期: 2023年10月27日; 发布日期: 2023年11月3日

## 摘要

目的: 欲了解有关氯胺酮对抑郁症状的疗效和作用机制探讨的进展。方法: 收集近几十年来在几个常用医学搜索网站上发表的有关氯胺酮及其衍生物, 针对难治性抑郁症产生快速起效和相关作用机制探讨的文章。结果: 共收集来源于PubMed、Medline等医学文献数据库的相关文章18篇, 其中综述类文章4篇, 作为重点汇总分析。结论: 氯胺酮及其衍生物艾司氯胺酮具有快速起效的抗抑郁效果。成人有效剂量在0.5毫克~1.0毫克/公斤体重, 单次静脉注射时间不少于40分钟。平均起效时间1.5小时, 达峰时间3小时。鼻腔内喷雾给药效果相似。口服该药和儿童慎用。作用机制仍然不甚明了。需要进一步观察长期用药带来的风险。

## 关键词

氯胺酮, 艾司氯胺酮, 难治性抑郁症, 疗效

# The Latest Research Progress of Ketamine in the Field of Antidepressant Treatment

Xiaodong Zhou<sup>1</sup>, Peng Wang<sup>1</sup>, Huixian Jia<sup>1</sup>, Xingjuan Hu<sup>1</sup>, Junna Zhang<sup>1</sup>, Zhixia Liu<sup>1</sup>, Zhiyuan Liu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The Department of Psychological Health, The 980<sup>th</sup> Hospital of Joint Support Force of China People's Liberation Army (The Bethune International Peace Hospital), The Medical and Health Management Company, The Rongtong Group of China, The Mental Health Center of Zhengding 256 Hospital, Zhengding Hebei

<sup>2</sup>The Department of Psychological Health, The 983<sup>th</sup> Hospital of Joint Support Force of China People's Liberation Army, Tianjin

Received: Oct. 1<sup>st</sup>, 2023; accepted: Oct. 27<sup>th</sup>, 2023; published: Nov. 3<sup>rd</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 周小东, 王朋, 贾慧贤, 胡兴娟, 张俊纳, 刘知霞, 刘知源. 氯胺酮在抗抑郁治疗领域里的最新研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17146-17155. DOI: 10.12677/acm.2023.13112403

## Abstract

**Objective:** To probe about the progress in the efficacy and mechanism of Ketamine in the treatment of depression. **Methods:** We collected articles on search websites in recent decades on the rapid onset and related mechanisms of Ketamine and Esketamine in the treatment-refractory depression. **Results:** A total of 18 relevant articles were collected from the PubMed, Medline etc. website medical literature database, including 4 review articles, as a key summary and analysis. **Conclusion:** Ketamine and Esketamine have a rapid antidepressant effect. The effective dose for adults is between 0.5~1.0 milligrams per kilogram of body weight, with a single injection time of no less than 40 minutes. The average onset time is 1.5 hour and the peak time is 3 hours. Intranasal spray has similar efficacy and oral administration is ineffective and should be used with caution in children. The mechanism of action is still unclear. Further observation is needed on the risks associated with long-term medication use.

## Keywords

Ketamine, Esketamine, Treatment-Resistant Depression, Effect

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

氯胺酮在上世纪 70 年代被批准运用于麻醉科。最初运用时是安全的选择之一，该药具有拟苯环利定 (PCP) 的作用，是一种谷氨酸能 N-甲基-D-天门冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂。2019 年 3 月美国 FDA 批准了谷氨酸能调节剂：艾司氯胺酮 (esketamine) 可以运用于难治性抑郁症 (TRD) 的治疗。艾司氯胺酮是氯胺酮的 S 对映体，用于鼻内滴剂，作为快速起效的抗抑郁剂使用，主要基于该药物的新型作用机制。在它的新药运用说明中，FDA 确定其具有镇静、分离、升高血压的作用。目前在临床上主要用于与镇静麻醉药 (如丙泊酚) 联合诱导以及实施全身麻醉，诱导剂量为 0.5 mg/kg 静脉注射，麻醉维持为 0.5 mg/kg/h 连续静脉输注。但同时有误用和滥用的潜在风险，这也是艾司氯胺酮临床运用时最主要的、安全性关注焦点。为了减轻这种风险，FDA 要求在使用艾司氯胺酮时关注该药的风险和注意防止出现这种风险的策略 (REMS)。这种策略由受过培训的处方医师执行：艾司氯胺酮只能在专门的卫生机构中使用，并接受治疗后 2 小时的监护，由专门的药师配方、或实际操作人员、或专门机构发放。所有使用艾司氯胺酮的患者都要有登记表格用于风险监控。

本文回顾性分析了近十几年来发表的相关文章，来源于 PubMed、Medline 医学文献数据库，共收集文章 18 篇，其中综述类文章 4 篇，作为重点汇总分析。旨在了解有关氯胺酮及其衍生物艾司氯胺酮针对抑郁症的疗效和作用机制的研究进展。

## 2. 有关氯胺酮临床治疗抑郁发作时运用方法、疗效、对自杀和药物不良反应评估方面的研究

Walter [1] 于 2020 年发表了一篇综述文章，分析了小剂量氯胺酮在临床上运用显示针对难治性抑郁症 (TRD) 的治疗有一定的效果。但是，仍然有一些突出的问题需要厘清。综述的目的是了解静脉注射氯胺酮

在治疗难治性抑郁症时的疗效,包括量表评分变化、临床缓解、复发率、以及了解疗效与时间和频率间的关系。方法:从5个资料库中收集相关资料,其中主要从PubMed、Medline、EMBASE、PsycINFO等库中收集。时间从2009年1月到2019年1月4日止,涉及在成人难治性抑郁症中使用小剂量氯胺酮的实际案例。其中有两份是回顾性、独立研究涉及有选择性、质量评估和数据提取。采用综合性、描述性的结论陈述。具体的分析方法是使用系统性回顾和meta分析。当平均标准差显示出有可能变化以及注射治疗后4小时、24小时、7天时预后概率评估有变化时,使用随机效应模式的临床荟萃分析其结果。结果:在入组的、发表的35篇文章中有28份研究符合标准。在单剂静脉注射(0.5毫克/公斤体重)后4小时,就发现氯胺酮开始改善患者情绪,24小时达到峰值。随时间推移效益持续发挥,但逐渐有所减弱的趋势,7天后仍显示有效。采用多次注射可以强化抗抑郁疗效并能延长氯胺酮效应。RCTs研究的meta分析也表明注射后24小时仍显示有效果,尤其是在7次注射治疗后的临床效果明显优于对照组。这些研究的局限性表现在资料不充分,在难治性抑郁症患者中还需要进一步验证氯胺酮长期治疗时的安全性、临床实际可利用性,等等。作者综合分析这些研究后认为氯胺酮可以缓解抑郁症状,尤其是需要快速缓解症状的时候。当氯胺酮在治疗难治性抑郁症短期内显示出疗效时,则应该收集更多的、长期治疗方案是临床和治疗经验,涉及到疗效、耐受性和安全性。

Elia E等[2](2019)采用单剂量法治疗难治性抑郁症时评估了治疗期间的不良反应。研究的重点在观察与治疗有关的副反应(SEs)、常见的和非特异性的、氯胺酮治疗后的CADSS评分与副反应无关的一些反应以及尚无证据显示持续较长时间的谵妄状态、滥用责任和膀胱炎等反应。临床上运用氯胺酮治疗难治性抑郁症时不可避免的会面临药物滥用和出现精神症状的潜在性问题。研究人员采用临床用分离状态量表(Clinician-Administered Dissociative States Scale,简称CADSS)的评分和观察分离性症状、副反应问卷之间的关系来评估有关氯胺酮的副反应。在入组188名难治性抑郁症患者中,分别分成对照、交叉分组进行研究,还设有一个开放式研究(样本数163名,诊断为难治性抑郁症和双相障碍患者,还有25名健康者作为对照)。每组治疗期间副反应的评估按照症状索引表依次进行,对疗效(氯胺酮和对照组),副反应、组间CADSS总分和同时期发生的副反应进行统计学分析。结果显示在整个研究中被观察者至少有5%者出现副反应。副反应清单中有44个症状出现。这44个症状中有33个与药物的使用(与安慰剂对照)明显相关。最常见的副反应是受试者感觉到有种奇怪的、荒诞的、疯狂的体验。副反应出现的峰值时间在氯胺酮注射后的1小时内,注射后2小时完全消失。未发现严重的药物副反应事件、注射治疗后也未发现受试者对氯胺酮滥用或心理渴求感的增强。单个副反应与CADSS总分之间存在正相关。本研究存在的局限性是回顾性质、氯胺酮单剂量注射、缺乏针对氯胺酮认知、泌尿科、潜在性成瘾方面的规范化评估。本研究在大约3个月的随访中没有持续性的副反应发生。

Maurizio Fava等[3](2018)进行了一项双盲,设对照组,有剂量范围的,注射氯胺酮方法作为辅助手段治疗难治性抑郁症(TRD)的观察研究。研究前作者就发现当时临床上有数量较多的研究方法是采用静脉注射氯胺酮(剂量为亚麻醉量0.5毫克/公斤体重,缓慢注射不少于40分钟),可以获得快速(通常在几小时之内),一过性的抗抑郁效果。但是并未发现有较为理想的剂量范围。所以,作者在门诊针对难治性抑郁症患者运用一定剂量范围的氯胺酮与对照组比较,目的在于寻找出有效的剂量范围。所确定的不同剂量范围的氯胺酮,每次注射时间也是不少于40分钟,每天一次治疗,连续3天。入组患者均为成年人(年龄18~70岁),符合难治性抑郁症诊断标准。研究之前进行一周的药物清洗期,最后符合入组标准的患者99人,然后随机分入5个小组,每组人数约为1:1:1:1:1。对应的氯胺酮剂量分别是单次0.1毫克/公斤体重( $n=18$ )、0.2毫克/公斤体重( $n=20$ )、0.5毫克/公斤体重( $n=22$ )、1.0毫克/公斤体重( $n=20$ )、0.045毫克(咪达唑仑)/公斤体重(安慰剂对照, $n=19$ )。每组同时开展开放性评估副反应事件的发生情况(AEs)。分组之前,患者需进行BMI测定(BMI:身体质量指数),然后分成两组,组I:  $BMI \leq 30$ ;组II:  $BMI \geq 30$ 。在此

基础上, 每组进行前述的随机分成 5 个小组。每个小组研究时确定的氯胺酮剂量(毫克/公斤体重), 分别在两个 BMI 组组间进行交叉观察。评估时间安排为第 0、1、3、5、7、14 和 30 天。主要了解与对照组比较, 所有治疗组患者用药的安全性和有效性以及在难治性重症抑郁阶段中, 至少有 2 个充足治疗期内反应是否不明显。报告的重点关注在急性期的疗效情况(0~3 天期间)。结果显示标准剂量组(0.5 毫克/公斤体重)和较高剂量组(1.0 毫克/公斤体重)的抗抑郁效果明显优于安慰剂对照组。较低剂量组(0.1 毫克/公斤体重)明显优于对照组。多数有效组的组间反应差异在用药的第一天内。本研究提示抗抑郁起效的组间剂量在 0.5 毫克~1.0 毫克/公斤体重之间, 但低剂量的氯胺酮或艾司氯胺酮有无疗效或疗效持续时间多久, 还不清楚。较低剂量的艾司氯胺酮组(0.1 毫克/公斤体重)与安慰剂对照组比较, 在血压、分离性症状评估等方面没有显著性差异。事实上, 临床医生和患者自己推测有效剂量是在 0.1 毫克/公斤体重时, 就能在时间过半时出现。鉴于研究观察的结果氯胺酮剂量在 0.5 毫克~1.0 毫克/公斤体重时, 在几乎每个时间段上都有效, 所以提示这一剂量应该是明确和肯定的有效剂量。

Joanna Kryst, 等[4] (2020)针对临床上无法满足快速起效的抗抑郁需求现状, 开展了一项单次剂量的氯胺酮运用于不同亚组的重症抑郁患者, 同时也验证重复给药是否有效。为此, 作者进行了一项 Meta 分析, 从电子数据库中(Medline 和 PubMed)收集截止 2019 年 2 月 22 日发表的所有采用氯胺酮单次或重复给药治疗重症抑郁患者的 RCTs 试验研究。结果收集到了符合分析条件的文章共有 20 篇。显示氯胺酮与对照组比较, 改善抑郁症状最有效的时间是在用药后 24 小时。但是, 也表明单次给药后第 7 天, 两组间疗效还存在显著性差异。另外, 7 天后一些难治性抑郁症患者附加氯胺酮治疗后也获得了较好效果。不过, 7 天后再次将氯胺酮作为单一用药方法治疗难治性抑郁症, 效果则不明显。就重症抑郁患者来说, 早期实施氯胺酮治疗并继续维持和重复给药方案时, 发现在重复 2~3 周时, 患者病情严重程度有显著性改善。Meta 分析结果重点提示了单次给药针对难治性抑郁症患者可以获得显著和快速改善症状的效果。

Kelsey S Zimmermann, 等[5] (2020)发表了一篇评论性文章。论述了艾司氯胺酮治疗儿童抑郁症的安全性和有效性。作者发现儿童期发作的抑郁症和焦虑症正给社会造成了巨大的、逐渐增长的医疗负担。不幸的是, 成年人的抑郁症和焦虑症获得抗抑郁效果的药物在儿童中却收效甚微。2019 年 5 月艾司氯胺酮被批准用于治疗成年人的难治性抑郁症。同时, 临床试验也证实在青少年抑郁症的治疗中也是有效的。但是, 来自于精神分裂症患者重复给予氯胺酮类药物可导致神经系统发育的持久性紊乱和严重的长期性认知和行为障碍。在青少年精神分裂症前驱期可以表现为抑郁症状时, 重复给予氯胺酮作为抗抑郁作用, 就可能带来一定的风险。氯胺酮发挥抗抑郁效能据认为是该药能在联络神经元中阻断 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDARs)所致。现有研究中有两篇文章应用的最为广泛, 均提示艾司氯胺酮较其它抗抑郁药而言, 起效快、疗程简短、似乎也提示长期用药利大于弊。而且研究发现青少年抑郁症服用中等剂量的艾司氯胺酮也没有出现持久性的脑损害迹象。当然, 这些研究项目的局限性在于每周给药 2 次, 只观察了 1 个月, 时间较短。而 FDA 推荐长期用药方案是每周 1 次, 或每 2 周 1 次, 持续 16~48 周。在安全性方面, 尤其是动物模型中, 氯胺酮可以诱导精神分裂样的解离症状出现, 其所干扰小清蛋白发育的影响类似于抗抑郁作用的机制。在鼻内给药途径进行抗抑郁治疗时所并发的不良反应有急性记忆、运动功能受损和产生分离症状。因此, 尽管采取标准的给药方案足以保护儿童抑郁患者免受不良反应的影响, 还是让人有些担心是否会出现持续性的精神分裂症人群中所出现的那些不良反应。为此, 作者建议在儿童抑郁症中使用艾司氯胺酮时, 为防止出现精神分裂症的症状还是谨慎为好。儿童抑郁症患者使用艾司氯胺酮关键的问题是其是否与在成人当中应用时也可以快速起效。有一些临床前期资料提示儿童抑郁症要获得快速有效结果, 可能运用的剂量比成年人要大些。但是, 动物研究表明即使使用小剂量或重复小剂量给药, 都可以导致前额叶皮层的损害。儿童期使用氯胺酮导致行为异常和心理发育对压力的易感性是两个常见的不良后果, 原因在于儿童神经元内小清蛋白发育不全使得其功能不能很好发挥有关。所以, 作



者认为儿童抑郁症运用氯胺酮应该谨慎。

Alexandrine Corriger 等[6] (2019)发表了一篇综述性文章,回顾了氯胺酮与抑郁症关系的研究近况。由于抑郁症在世界范围而言位列第三大致残性疾病,其症状在服抗抑郁药物后几周会逐渐减轻,还是有近 1/3 的患者效果不理想。在过去的 20 多年里,发现氯胺酮具有抗抑郁效果。作者采用电子网络方式尽可能收集到涵盖 Cochrane 回顾、荟萃分析(meta 分析)、以及所有 RCTs 的有关氯胺酮与重症抑郁/双相障碍抑郁发作期间疗效关系的文章,进行回顾分析。截止到 2019 年总计有关 Cochrane 回顾的文章 2 篇、meta 分析 14 篇、RCTs 文章 15 篇。涉及氯胺酮与安慰剂、其他对照因素、电休克治疗前麻醉辅助用药的对照比较。结果 14 篇 meta 分析文章显示氯胺酮可以在 24 小时就获得最大的抗抑郁效果,效果可以在首次注射给药后持续 1~2 周。但是,长期效果观察的文章很少。氯胺酮在电休克治疗疗程结束后似乎并未再现抗抑郁效果。研究表明在抑郁症患者中单次、小剂量给药是安全的,耐受性也好。有关重复和较高剂量给药治疗抑郁症的研究资料还比较缺乏。整体上看临床上运用氯胺酮呈逐渐增加的趋势。FDA 在 2019 年也批准了艾司氯胺酮鼻内滴剂运用抗抑郁症的临床许可,主要适应症是有自杀观念的抑郁患者,目的在于快速奏效。但是,作者认为氯胺酮作为维持用药并保持疗效的研究还较少,需要进一步观察。

Francesco Bartoli 等[7] (2019)也发表了一篇评论性文章。回顾性总结了氯胺酮和艾司氯胺酮对难治性抑郁症和自杀观念影响的研究进展。他们发现近十多年来,针对氯胺酮治疗难治性抑郁症和改变自杀观念的方法而言,几乎都认可该药的快速作用效果。尽管有些 META 分析得出了一些不同的看法,比如 Wilkinson 等(2018)。因此,需要做实质性的、有效的综合分析。在分析了已经发表的文章之后,作者认为氯胺酮和艾司氯胺酮对难治性抑郁症和自杀观念影响是通过神经元通路导致认知方面的改善并在认知情绪过程中加以强化所致。还发现,有些研究出现了矛盾性结论,比如短期运用小剂量、单次给药是可以改善认知功能的。但长期、大剂量、高频率用药却能带来认知功能的损害。目前的研究结果使得临床上运用氯胺酮制剂改善抑郁症状和自杀观念的机制解释出现了复杂化。现有资料几乎可以肯定短期运用氯胺酮是可供选择的、有效的治疗方案之一,但需要关注并发症谨慎使用。

Yoav Domany 等[8] (2019)进行了一项随机、双盲对照、概念验证性研究。抑郁症患者出现急性自杀意图是急诊科中常见的公共卫生问题。氯胺酮的运用是否可以作为急性缓解这种自杀意图的方法,为此目的作者开展了系统观察。方法是收集 18 例有急性自杀意图的抑郁患者,要求住院。然后随机分为氯胺酮治疗组和对照组。治疗组的患者按每公斤体重 0.2 毫克计算,静脉注射氯胺酮,一次性给药。然后在用药后每隔 15、30、60、90、120、180、240 分钟,以及 1、3、7、14 天先后依次评估安全性和疗效。主要预后评估指标是了解患者的自杀意念。结果随机分组各组均为 9 名,两组基线数据间比较无显著性差异,基线数据包括人文资料和入组前疾病严重度评分。发现自杀意念减分率最凸显的时间在用药后的 90~180 分钟( $P < 0.05$ )。氯胺酮组用药后 90 分钟时有 88%自杀意念明显减弱,而对照组仅有 33% ( $P < 0.05$ )。观察组中没有发现有明显的不良反应案例。作者认为在急诊科针对抑郁症患者的自杀意念干预,氯胺酮起效快且安全。研究结果支持在未来可以运用氯胺酮进行自杀意念的干预和治疗。该研究入组诊断抑郁症的标准采用的是 MINI 评估量表,该量表是基于 DSM-4-修订版而建立。有关自杀意念的基线评估方法是采用 C-SSRS 量表进行的,该量表广泛运用于评估自杀意念、自杀企图和自杀行为。药物干预后的自杀意念变化采用的是完整版本的 BSS 量表,并结合使用了 10 项目的 Montgomery-Åsberg 抑郁症评定量表(MADRS)。当然,研究人员也知道此项观察研究的局限性在于样本数太小,观察时限也较短,仅有 2 周时间。另外, Katrina Wittl 等[9] (2019)进行了一项 meta 分析,意在系统性回顾和总结氯胺酮运用于成年精神病性障碍患者中的自杀意念时是否有改善效果。近期研究显示氯胺酮在难治性抑郁症患者中的运用可以减少自杀的观念,但是快速出现的作用机制和持续时间多久还不太清楚,本文作者进行了一项 meta

分析,以了解氯胺酮对自杀观念的短期和长期影响效应。作者收集截止到2018年12月12日发表于CENTRAL, EMBASE, Medline, 和 PsycINFO 上相关的15篇独立研究文章。都是氯胺酮或艾司氯胺酮的RCTs,涉及患有精神障碍的成人中自杀观念、自伤、企图自杀和自杀完成等指标的变化情况。有2篇摘要性文章,使用推荐评估分级和发展与教育工具分级量表(GRADE)进行持续性预后评估。结果15份独立研究中,涉及572名患者的主要诊断为情感障碍,严重度为轻-中度。多数研究采用公斤体重0.5毫克氯胺酮,单次缓慢于30~45分钟内静脉注射方法。只有1项研究是采用鼻内艾司氯胺酮喷雾给药。给药后4小时,氯胺酮给药组患者的自杀观念评分有显著性下降,效果可以持续发挥到72小时。在24~72小时之间的效果显著,之后则不明显。综合分析也发现在唯一的一项艾司氯胺酮研究中,结果显示诊断患者的自杀观念影响甚微。总的观点是单次静脉注射氯胺酮可以获得72小时的短期减轻自杀观念的效果。但仍需要对这些结果给予进一步的研究证实,现有资料提示氯胺酮是可以改善急性自杀观念的,未来确定的氯胺酮抗自杀意念的效果还需要进一步研究。

Li Ren 等[10] (2018)进行了一项针对抑郁症患者接受电休克治疗时运用氯胺酮改善症状的回顾性和meta研究。作者认为治疗抑郁症时电休克是最有效的方法之一。而亚麻醉剂量的氯胺酮也能够快速、有力地产生抗抑郁疗效。但是,电休克治疗期间使用氯胺酮是否有抗抑郁效果还不清楚。所以,本文作者进行了一项系统性、meta分析,从MEDLINE, EMBASE, CENTRAL 和 PsycINFO 上收集了截止日期到2018年5月31日,相关的RCTs类文章16篇,累计928名患者。结果在电休克治疗结束时,运用了氯胺酮的患者抑郁症状的改善情况,与对照组比较没有显著性差异。同时发现在电休克的第1、3、6次后再运用氯胺酮时患者的抑郁评分分值较低。联合运用氯胺酮治疗的电休克第2、3、4、6次时的抑郁评分分值也较低,两者差异没有显著性。而且在第1次电休克治疗后,单独运用氯胺酮时,抑郁分值也较低。结果表明电休克治疗中运用氯胺酮起效和缓解率均不明显,副作用还有所增强,尤其是心血管系统、精神方面的副反应有所增多。本文作者综合分析后认为虽然电休克治疗中合并运用氯胺酮在改善抑郁方面不突出,但是有一定的增效作用,特别是在把氯胺酮作为麻醉辅助用药的患者中较为明显。但提醒到因为副反应的原因电休克治疗中运用氯胺酮时需要小心谨慎。

Philipp Ritter 等[11] (2019)也进行了一项回顾性总结。由于现有的抗抑郁药起效较慢,有时疗效也不充足,甚至还有自杀风险。而氯胺酮和艾司氯胺酮被认为具有快速起效的作用则可以避免这些不足,但需要对此进行充分印证。相关的首次RCTs研究是在2000年开始的,后续出现的大量研究都显示这两种药物均有抗抑郁效应。无论是双相或单相抑郁发作时单次给予注射氯胺酮都明确显示有抗抑郁和抗自杀意念的效果。一项新的研究提示在获得初次疗效后,重复给药也可以获得较好的维持效果反应。虽然,静脉给药途径是比较常见的方法,但是皮下给药、肌肉注射、鼻腔内给药的途径在临床上也是成功的。还有的研究发现电休克治疗合并氯胺酮时可以加速疗效的出现。目前的研究资料显示氯胺酮和艾司氯胺酮治疗抑郁发作时利大于弊,但需要进一步厘清副反应格局。作者认为历时19年来的研究结果显示与对照组比较,氯胺酮和艾司氯胺酮在改善抑郁症的抑郁症状而言具有确切的疗效。还有,氯胺酮或艾司氯胺酮治疗抑郁症的方案设计还需要进一步优化,有关药物的毒性或成瘾反应也需要仔细解决。现有的资料显示在减轻重症抑郁发作、难治性抑郁症、双相障碍抑郁发作时,无论是单次给药还是辅助给药都有减轻抑郁症状的作用。

Hitoshi Sakurai 等[12] (2020)进行了一项回顾性研究,意欲了解采用急性期和维持性静脉给予氯胺酮治疗门诊抑郁症患者的长期随访预后效果。作者认为长期重复运用静脉注射氯胺酮的方法治疗抑郁症时,较长时期的预后随访情况还知之甚少。所以,为此理由开展了一项回顾性调查,针对维持性静脉给药后抑郁症患者的治疗效果如何?调查的患者都来源于马萨诸塞州综合医院。方法是回顾分析85名诊断为难治性抑郁症患者,均在2018年10月至2019年11月期间接受了静脉注射氯胺酮治疗。症状严重程度

评估采用 16 项版本的抑郁症症状自我快速评估量表(QIDS-SR16), 每次评估时都在给药前即刻进行。初始剂量为每公斤体重 0.5 毫克计, 静脉注射不少于 40 分钟。静脉注射氯胺酮在治疗阶段为每周 2 次, 后续维持阶段按照制定的剂量和次数规律进行。有效率确定按照(QIDS-SR16)减分率与基线比较大于或等于 50%。结果有 40 例(40/85, 47.1%)在治疗开始阶段或诱导阶段就中止了治疗。3 例(3.5%)在本文报道时仍处于诱导阶段; 42 例(49.4%)在完成诱导期后快速进入了维持阶段; 有 14 例(16.5%)在维持阶段中止了治疗, 28 例(32.9%)维持了全过程治疗。维持阶段中的氯胺酮维持剂量为每公斤体重  $0.91 \pm 0.28$  毫克。诱导治疗阶段中有 15 例(18.3%)显示有疗效, 6 例(7.3%)显示维持阶段中疗效满意。有 3 例因为不能耐受副作用而中途退出治疗。研究结果提示, 虽然采用 QIDS-SR16 量表评估有效反应率偏低, 而且中途退出例数也较多, 但还是有近半数的难治性抑郁症患者能够完成持续性治疗并获得显著性的临床改善。

Roger S. McIntyre 等[13] (2020)进行了一项 Meta 分析, 意在了解治疗难治性抑郁症时, 采用静脉、鼻腔和口服给药途径时疗效有无差异。由于在成人难治性抑郁症的治疗方案中, 已明确氯胺酮是具有快速且有效的药物。但需要评估不同给药途径对疗效的影响。本研究针对每种药物剂型和常规的几种给药途径下, 评估抑郁症状的缓解情况都是在不同的时间段进行。比如在 24 小时、2~6 天、7~20 天、21~28 天时分别进行评估。采用随机效益的 meta-分析法评估, 交叉评估静脉、鼻腔内和口服途径给药。同时, 针对的氯胺酮的消旋体艾司氯胺酮也进行交叉评估。结果鼻腔内用药氯胺酮或艾司氯胺酮在 24 小时时的 G 值 = 1.247 (N = 5.95%, P < 0.01); 2~6 天时, 静脉给药氯胺酮或艾司氯胺酮时的 G 值 = 0.949 (N = 14.95%, P = 0.139); 7~20 时, 鼻腔内给予氯胺酮时的效益值 G = 1.018 (N = 4.95%, P < 0.01); 在 21~28 天时, 口服给予氯胺酮时的效益值 G = 0.633 (N = 2.95%, P < 0.01)。作者最后的结论是治疗成人难治性抑郁症, 现有的资料证实静脉或鼻腔内给予氯胺酮或艾司氯胺酮具有明确的短时疗效。但是, 采取口服氯胺酮疗效的研究在几个独立的研究资料中显示, 效果有限。目前, 也没有资料完全证实口服氯胺酮疗效优于鼻腔内和静脉给药。需要进一步比较治疗难治性抑郁症时给予氯胺酮以不同的给药途径的疗效差异。

Roger S. McIntyre 等[14] (2022)进行了一项针对静脉给予氯胺酮治疗成人难治性、重症抑郁性障碍(MDD)或双相障碍(BD)时, 缓解焦虑、易激惹和激越症状情况的观察研究。方法是收集成人 201 例难治性 MDD 或 BD 患者, 在社区基层诊所里, 分别予静脉、重复注射氯胺酮。临床症状评估分别使用焦虑、易激惹和激越症状量表(AIA)、7-项目的广泛性焦虑性障碍量表(GAD-7)、针对 16-项抑郁症状性自我报告的快速干预评估(QIDS-SR16), 作为总体临床治疗效果的评估方法。QIDS-SR16 量表中的自杀观念测查项目(SI)被用来评估氯胺酮运用中有关自杀观念的改变情况。运用 GAD-7 量表中的焦虑、易激惹和激越项目评分来确定氯胺酮治疗的症状和混合症状的有效性。结果在此次回顾性研究中, 有 113 例符合 AIA 标准, 显示这些患者总体上抑郁症状群的减分率有显著性差异(F = 9.49, P = 0.002), (SI = 3.103, P = 0.079); 焦虑(F = 5.52, P = 0.007), 易激惹(F = 28.35, P < 0.001); 运用“难以放松”项目评分评估激越症状(F = 6.70, P = 0.010)。作者认为本研究的初步结论是提示了运用 AIA 和 SI 评估的难治性抑郁症患者, 在相应症状的改善方面是有效的。建议将氯胺酮运用于成人重症抑郁障碍和双相混合型障碍的可选治疗方案当中。

### 3. 有关氯胺酮临床治疗改善抑郁症状的作用机制探讨

Chun Yang 等[15] (2019)在转换杂志上发表了一篇回顾性总结文章, 内容涉及氯胺酮的发挥抗抑郁效应的的作用机制探讨。尽管作为一种 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDAR)拮抗剂的氯胺酮在治疗难治性抑郁症时显示出强力抗抑郁性效果是不值得怀疑的。但其较为准确的, 在分子和细胞层面的抗抑郁作用机制尚不清楚。NMDAR 抑制和伴发  $\alpha$ -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA)激动作用据推测是氯胺酮产生抗抑郁的原理。虽然(R)氯胺酮拮抗 NMDAR 的效能不如(S)氯胺酮, 但是动物抑郁模型研究表明(R)氯胺酮却显示出比(S)氯胺酮要更强的、持续时间更长的抗抑郁效应。还有, 抑郁症患者运用非氯



胺酮的 NMDAR 拮抗剂时就没有显示出强有力的类氯胺酮类抗抑郁效果。有些研究结果也提示其它能够产生类似氯胺酮样抑制 NMDAR 的药物也具有抗抑郁作用。迪曼小组研究表明氯胺酮的抗抑郁效果也涉及哺乳类动物中存在的雷帕霉素(rapamycin)复合物 1 (mTORC1)在前内侧额叶皮层靶区域的激动作用。但是, Chun Yang 等[13] (2019)所报道的 mTORC1 在(S)-氯胺酮具有的抗抑郁作用中具有一定作用, 而(R)-氯胺酮则没有。(R)-氯胺酮产生的抗抑郁作用可能与其参与细胞外激酶的信号调节有关。还有研究显示在啮齿类动物中, 氯胺酮和它的两个异构体, (R)和(S)-氯胺酮, 构成抗抑郁效果的基础与脑源性神经营养因子(BDNF)、它的受体、络氨酸激酶受体 B (TrkB)有关。同时, 羟基去甲基氯胺酮和去甲基氯胺酮曾经的研究显示在啮齿类动物中具有抗抑郁作用, 主要是通过 BDNF-TrkB 共同作用而发挥抗抑郁效果的。通过回顾研究文章的结论, 作者认为通过对 NMDAR 的抑制以及继发 AMPAR 的激动作用是氯胺酮、氯胺酮的异构体以及代谢产物发挥抗抑郁作用的主要途径和机制。

Fan Zhenpeng 等[16] (2020)认为重症抑郁性障碍, 服用选择性 5-羟色胺重吸收抑制剂的话, 起效时间至少 3 周左右, 而且还仅 1/3 的患者有效。作为一种麻醉剂使用的氯胺酮, 却能够在短时间内缓解重症抑郁症状。为此, 氯胺酮的这种快速、强有力的抗抑郁疗效的特性越来越受到人们的广泛关注。另外, 就氯胺酮而言, 热量和睡眠限制也能诱导出相似快速抗抑郁样效应。然而, 氯胺酮带来的快速抗抑郁效益目前而言尚不清楚其作用机制。要阐明其快速抗抑郁效果的机制关键点在于找到新的治疗靶点和发现其新的治疗格局。因此, 作者回顾了近几年来有关分子和细胞层面的、快速起效的抗抑郁效应的作用机制。主要基于一些临床前和临床期的研究证据进行综合归纳分析, 力图找到新的、明确的未来治疗方向。作者回顾性分析了由氯胺酮、CR 和 SD 等药物所诱导的快速抗抑郁效益时可能的作用机制的一些研究结果。发现快速抗抑郁效果是由神经元环路和突触的可塑性之间出现相互调节作用的结果。另一方面, 通过调节多巴胺和血清素浓度, 从而改变神经元环路的功能来重建神经递质的平衡关系, 就可以发挥快速抗抑郁作用。另外, 通过微环境和突触稳态中的神经胶质细胞、激素水平、以及相关受体的调节, 也可以发挥治疗效应。结果就是针对脑内多个区域的功能和连接调整, 使得情绪回归正常。临床上所见的抑郁症症状也就缓解了。氯胺酮产生的快速抗抑郁作用和行为干预效果为临床治疗领域带来了一线希望的曙光。虽然说抑郁症是一种不太容易治疗的疾病, 其致病机理还存在许多未解之谜, 比如光遗传学(optogenetics)以及在不同途径中的串扰的发现(the discovery of crosstalk)。但是, 越来越安全有效的快速抗抑郁剂治疗一定会被发现的。

Adam Włodarczyk 和 Wiesław Jerzy Cubala [17] (2020)进行了一项综述和回顾性分析的研究。由于目前临床上治疗重症抑郁的药物方案还聚焦于单胺类递质的干预方面, 相当多的患者疗效还不够理想。就总体情况看, 难治性双相障碍抑郁期(TRBD)患者抑郁发作时有超过 33%的患者接受了抗抑郁治疗。到目前还没有满意和符合要求的治疗方案。当然, 有许多研究结果显示氯胺酮具有一定的优势, 其作为一种天门冬氨酸受体拮抗剂, 即便是单次剂量运用, 就可以在几分钟到几小时内产生疗效。但有关氯胺酮针对合并有躯体症状共病 TRBD 的疗效的资料太少了, 包括一些流行率高的, 如合并心血管疾病(心力衰竭, 高血压病, 心肌梗死后、心率失常, 等), 糖尿病、肥胖, 以及与抑郁相关的一些疾病, 如中风, 癫痫, 还有老年人群。现有文献表明氯胺酮治疗抑郁是有效且安全, 副反应轻微, 疗效维持时间大约在 30 分钟至 2 小时左右。研究共病机制有助于部分解释氯胺酮抗抑郁效果的作用原理, 作者提出了这方面的设想, 建议未来进一步观察和对比。

Chadi G. Abdallah 等[18] (2018)撰写了一篇通信文稿, 阐述了氯胺酮在治疗抑郁症中快速起效时的神经生化机制, 关注了氯胺酮究竟是谷氨酸能的抑制作用还是兴奋作用。作者认为在对氯胺酮的研究观察中发现, 该药显示出了在开发一种真实的、新型的、安全、有效、快速起效的抗抑郁剂(RAADs)时开放性、创新性几率。另外, 还可以根据氯胺酮对生理和行为影响方面的独有特性, 作为一种有用的工具运



用于动物中的抑郁和神经生理应激模型进行观察, 寻找出我们人类中敏感的、可重复再现的生理标志物。过去的 20 余年中, 有关氯胺酮的研究文献被认为是最丰富的, 对于我们认识基于慢性应激、抑郁和快速起效的抗抑郁剂(RAADs)的作用机制而言帮助甚大。然而, 考虑到氯胺酮的药代动力学和药效学的复杂性, 目前还存有许多问题不甚明了。有时, 要回答一些问题还存在矛盾性或者至少回答不全。有关氯胺酮和其它一些 RAADs 的作用机制、抑郁的神经生理学方面的进展, 本文作者综合归纳了一些当前的观点。重点在谷氨酸神经传递方面的影响情况。回顾总结了氯胺酮的作用究竟是“抑制”, 还是“兴奋”假设的作用。提出了一种慢性应激病理的突触连接理论模型, 以及氯胺酮可能的作用机制。文章还总结了 RAADs 临床上被公认的有效性, 人类有关的生物标志物的发现以及当前所面临的挑战和未来的方向。多数研究结果认为临床上运用 RAADs 时, 是该类药物在前额叶皮层中瞬间兴奋了谷氨酸神经能神经元, 快速恢复了突触间的连接而发挥抗抑郁作用的。虽然有迹象显示抗抑郁剂有抑制谷氨酸能的作用, 但同时也具有针对慢起效的抗抑郁剂(SAADs)的限制性作用。所以, 氯胺酮发挥作用的机制究竟是对谷氨酸能的抑制还是兴奋作用呢? 在前额叶皮层中, 慢性应激和抑郁似乎与该区域内突触外谷氨酸能水平较高有关。但是, 通过减少突触间联系, 弱化谷氨酸环路和神经元能量, 在总体水平上谷氨酸能的功能是低下的。

丁钦, 解成兰, 岳苏阳等[19] (2022)认为, 到目前为止氯胺酮和其它 RAADs 的神经生理学研究都提示有瞬间增强前额叶皮层谷氨酸能神经元突触后膜活性的作用, 这是主要的潜在性机制。当然, 还需要未来进一步研究是否在选择性针对突触外的 NMDARs 进行抑制, 就能充分诱导实质性的突触重建和强化 RAADs 效果。

#### 4. 结论

综上所述可以得出基本的结论: 氯胺酮及其衍生物艾司氯胺酮具有快速起效的抗抑郁效果。现有的资料证实采用静脉给药或鼻腔内喷雾给药可以在 1.5~3 个小时内快速, 24 小时达到峰值的改善心境的临床效果, 缓解自杀意念同步有效。成年人难治性抑郁症是最佳适应症, 静脉单次剂量为 0.5 毫克/公斤体重, 缓慢静脉推注不少于 40 分钟。但是, 儿童抑郁症、长期运用带来的潜在脑影响资料不足以支持之, 需要谨慎。作为电休克治疗时的辅助增效作用运用氯胺酮也还未能证实潜在的价值。另外, 氯胺酮发挥抗抑郁的生理机制至今不明, 部分理论处于推测阶段[20] [21]。

#### 参考文献

- [1] Walter, S. (2020) A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Intravenous Ketamine Infusion for Treatment Resistant Depression: January 2009-January 2019. *Journal of Affective Disorders*, **277**, 831-841. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.007>
- [2] Elia, E., Grace, W., Cavanaugh, B.A., et al. (2019) Comprehensive Assessment of Side Effects Associated with a Single Dose of Ketamine in Treatment-Resistant Depression. *Journal of Affective Disorders*, **263**, 568-575.
- [3] Fava, M., Marlene, P., Flynn, M., et al. (2018) Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial of Intravenous Ketamine as Adjunctive Therapy in Treatment-Resistant Depression (TRD). *Molecular Psychiatry*, **25**, 1592-1603. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0256-5>
- [4] Kryst, J., Kawalec, P., Mikrut, A., et al. (2020) Efficacy of Single and Repeated Administration of Ketamine in Unipolar and Bipolar Depression: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Pharmacological Reports*, **72**, 543-562.
- [5] Zimmermann, K.S., Richardson, R. and Baker, K.D. (2020) Esketamine as a Treatment for Paediatric Depression: Questions of Safety and Efficacy. *The Lancet Psychiatry*, **7**, 827-829. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30521-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30521-8)
- [6] Corrigan, A. and Pickering, G. (2019) Ketamine and Depression: A Narrative Review. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 3051-3067. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S221437>
- [7] Bartoli, F. and Wilkinson, S.T. (2019) Ketamine and Esketamine for Suicidal Ideation: Recent Progress and Practical Issues. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, **54**, 206-207. <https://doi.org/10.1177/0004867419894064>

- [8] Domany, Y., Shelton, R.C. and McCullumsmith, C.B. (2019) Ketamine for Acute Suicidal Ideation, an Emergency Department Intervention: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Trial. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3367057>
- [9] Witt, K., Potts, J., Hubers, A., *et al.* (2019) Ketamine for Suicidal Ideation in Adults with Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Treatment Trials. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, **54**, 29-45. <https://doi.org/10.1177/0004867419883341>
- [10] Ren, L., Deng, J., Min, S., *et al.* (2018) Ketamine in Electroconvulsive Therapy for Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Psychiatric Research*, **104**, 144-156. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.07.003>
- [11] Ritter, P., Findeis, H. and Bauer, M. (2019) Ketamine in the Treatment of Depressive Episodes. *Pharmacopsychiatry*, **53**, 45-50. <https://doi.org/10.1055/a-0991-0582>
- [12] Sakurai, H., Jain, F., Foster, S., *et al.* (2020) Long-Term Outcome in Outpatients with Depression Treated with Acute and Maintenance Intravenous Ketamine: A Retrospective Chart Review. *Journal of Affective Disorders*, **276**, 660-666. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.089>
- [13] Yang, C., Yang, J.J., Luo, A.L., *et al.* (2019) Molecular and Cellular Mechanisms Underlying the Antidepressant Effects of Ketamine Enantiomers and Its Metabolites. *Translational Psychiatry*, **9**, 280-289. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0624-1>
- [14] Peng, F.Z., Fan, J., Ge, T.T., *et al.* (2020) Rapid Anti-Depressant-Like Effects of Ketamine and Other Candidates: Molecular and Cellular Mechanisms. *Cell Proliferation*, **53**, e12804. <https://doi.org/10.1111/cpr.12804>
- [15] Włodarczyk, A. and Cubała, W.J. (2020) Safety and Tolerability of Ketamine Use in Treatment-Resistant Bipolar Depression Patients with Regard to Central Nervous System Symptomatology: Literature Review and Analysis. *Medicina*, **56**, Article No. 67. <https://doi.org/10.3390/medicina56020067>
- [16] McIntyre, R.S., Carvalhoa, I.P., Lui Leanna, M.W., *et al.* (2020) The Effect of Intravenous, Intranasal, and Oral Ketamine in Mood Disorders: A Meta-Analysis. *Journal of Affective Disorders*, **276**, 576-584. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.06.050>
- [17] McIntyre, R.S., Lipsits, O., Rodrigues, N.B., *et al.* (2022) The Effectiveness of Ketamine on Anxiety, Irritability, and Agitation: Implications for Treating Mixed Feature in Adults with Major Depressive or Bipolar Disorder. *Bipolar Disorders*, **22**, 831-840. <https://doi.org/10.1111/bdi.12941>
- [18] Abdallah, C.G., Sanacora, G., Duman, R.S., *et al.* (2018) The Neurobiology of Depression, Ketamine and Rapid-Acting Antidepressants: Is It Glutamate Inhibition or Activation? *Pharmacology and Therapeutics*, **190**, 148-158. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.010>
- [19] 丁钦, 解成兰, 岳苏阳, 等. 艾司氯胺酮临床应用研究进展[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(8): 754-758.
- [20] 姚博炜, 郁丽娜, 刘鹤, 等. 艾司氯胺酮在临床应用中的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 43(6): 566-570.
- [21] 贾涛, 腾金亮. 新型麻醉镇痛药: 艾司氯胺酮[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(7): 834-840.