

## 氯胺酮治疗围手术期抑郁状态的研究进展

周扬 彭宇明 韩如泉

首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科 100050

通信作者:韩如泉, Email: ruquan.han@gmail.com

**【摘要】** 围手术期抑郁状态是患者围手术期常见的并发症之一,但临床尚无有效措施缓解患者的抑郁状态。氯胺酮对难治性抑郁症患者具有显著、快速的抗抑郁疗效,为氯胺酮治疗围手术期抑郁状态的可行性提供了临床依据。文章回顾国内外关于围手术期抑郁状态评估及治疗的临床研究,重点阐述氯胺酮治疗围手术期抑郁状态的可行性、安全性及相关生物学标记物的研究进展。

**【关键词】** 氯胺酮; 围手术期; 抑郁状态

**基金项目:** 北京市医院管理局扬帆计划(ZYLX201708)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.06.018

### Effects of ketamine on perioperative depression symptom

Zhou Yang, Peng Yuming, Han Ruquan

Department of Anesthesiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: Han Ruquan, Email: ruquan.han@gmail.com

**【Abstract】** Perioperative depression symptom is a common perioperative complication, but limited interventions could relieve such depressive condition effectively. Ketamine could alleviate the depressive symptoms in patients with treatment-resistant depression. These findings provide clinical evidence for the application of ketamine on patients with perioperative depression. This article reviewed researches for the assessment and treatment about perioperative depressive symptoms. This review focused on the feasibility, safety and related biomarkers of administration ketamine for depressive symptoms.

**【Key words】** Ketamine; Perioperative; Depressive state

**Fund program:** Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical Medical Development of Special Funding Support (ZYLX201708)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.06.018

抑郁状态是患者以情绪低落、思维迟缓、意志活动减弱为主要临床表现的一种情感障碍。临床中每年有 2.34 亿患者接受手术治疗,患者躯体疾病得到治疗,而情感障碍却往往被忽视。围手术期抑郁状态在非心脏手术患者发生率为 24%,心脏手术以及神经外科手术患者甚至高达 44%<sup>[1-3]</sup>。并已成为严重影响患者术后恢复的重要因素之一。

围手术期患者抑郁状态主要与疾病程度以及心理状态等因素有关(包括肿瘤大小、种类、位置、患病时长以及自身心理素质)<sup>[4]</sup>。围手术期抑郁状态一旦发作,易导致患者应激水平降低,延长住院时间,增加术后病死率<sup>[5-6]</sup>。但是,目前尚没有一种有效的干

预措施治疗围手术期抑郁状态。

### 1 围手术期抑郁状态评估工具

抑郁状态需要精神科抑郁量表评估诊断,但目前并没有特定抑郁量表评估患者围手术期抑郁状态。Charlson 和 Isom<sup>[7]</sup>认为冠状动脉旁路移植术术前抑郁状态评估筛查可提高患者术后恢复质量,同时美国心脏学会建议使用抑郁自评量表快速筛查术前患者抑郁状态<sup>[8]</sup>。Tully 和 Penninx<sup>[9]</sup>对比了自评量表与他评量表对冠状动脉旁路移植术患者评估的结果,结果提示自评量表的敏感度为 70.4%,特异度为 77.1%。现阶段术前抑郁状态筛查量表的研究较少,

应针对围手术期患者特点制定相应评估量表,以便于快速识别筛查出术前合并抑郁状态的人群,及时干预治疗。

## 2 围手术期抑郁状态的治疗药物

### 2.1 经典抗抑郁药物的局限性

现阶段临床抗抑郁治疗常使用的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 通过作用于突触前膜的 5-羟色胺受体阻断 5-羟色胺再摄取过程。这一过程可增加突触间隙中的 5-羟色胺浓度,通过调节 G 蛋白耦联受体,激活第二信使表达,从而上调神经元内脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 含量。BDNF 可通过神经保护、神经可塑性以及神经再生等机制发挥抗抑郁效果<sup>[10-11]</sup>。但是 SSRIs 通过调节 BDNF 表达发挥抗抑郁作用的过程较长,需要长时间治疗才能达到特定效果。对于住院时间较短的手术患者,SSRIs 并不能在短时间内改善其抑郁状态。

### 2.2 氯胺酮抗抑郁机制

氯胺酮是一种 NMDA 受体拮抗剂,作为麻醉镇痛、镇静剂应用于临床麻醉近 40 年<sup>[12]</sup>。氯胺酮在阻断疼痛传导同时激活了脑内边缘系统,大剂量应用时常出现致幻、梦魇、惊厥等精神症状,并随着新型阿片类镇痛药物广泛应用于临床,氯胺酮使用量逐渐减少。近年来氯胺酮作为一种新型快速抗抑郁药物广受关注,与传统的抗抑郁药物相比,氯胺酮可通过抑制 NMDA 受体,快速增加细胞外谷氨酸含量,活化  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体激活电压依赖性钙离子通道开放,钙离子大量内流促进了 BDNF 的释放。BDNF 刺激下游信号转导,进而激活雷帕霉素靶体蛋白,促进突触蛋白和  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体的转录和翻译<sup>[10-11]</sup>。Zanos 等<sup>[13]</sup>发表了一项关于氯胺酮代谢产物的研究,结果表明氯胺酮发挥抗抑郁作用的主要有效成分是其代谢产物去甲基氯胺酮。但氯胺酮抗抑郁的详细作用机制仍需进一步研究证实。

### 2.3 氯胺酮的快速抗抑郁作用

临床研究已经证实小剂量氯胺酮可以迅速改善难治性抑郁症患者的抑郁状态。由于氯胺酮的抗抑郁作用起效迅速,研究者常使用敏感度较强、分

值变化差异显著的量表进行评估。常用量表为蒙哥马利抑郁量表 (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS)、汉密尔顿抑郁量表等,常用结局指标为有效率和缓解率。Singh 等<sup>[14]</sup>研究两周内多次接受小剂量氯胺酮 (0.5 mg/kg) 治疗的难治性抑郁症患者人群,观察两组患者有效率 (干预后 MADRS 评分较基线至少降低 50%) 以及缓解率 (干预后患者评分  $\leq 10$  分) 是否存在差异。两周后氯胺酮组与安慰剂组的有效率分别为 69% 与 15%, 而缓解率分别为 37.5% 与 7.7%。Kishimoto 等<sup>[15]</sup>回顾了关于氯胺酮抗抑郁的 14 项临床研究,共纳入 588 例患者,研究提示小剂量氯胺酮可以快速改善患者抑郁状态,其效果可持续 7 d。2017 年一项关于氯胺酮抗抑郁的专家共识中明确指出,小剂量氯胺酮有明显的抗抑郁效果,其抗抑郁有效血药浓度 (70~200  $\mu\text{g/L}$ ) 远远低于其发挥麻醉作用的血药浓度 (2 000~3 000  $\mu\text{g/L}$ )<sup>[16]</sup>。鉴于其快速、显著、长效的抗抑郁效果,氯胺酮更适用于围手术期抑郁状态的快速缓解。

除此之外,氯胺酮有预防术后疼痛的作用。Loftus 等<sup>[17]</sup>研究氯胺酮对腰椎手术患者术后慢性疼痛的影响,于麻醉诱导时给予 0.5 mg/kg 氯胺酮,并于手术开始缝合至缝合结束之间持续泵注 10  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  氯胺酮。研究发现氯胺酮可明显减少患者术后吗啡用量,降低术后慢性疼痛的发生率,且并未出现明显不良反应。但氯胺酮作为 NMDA 受体拮抗剂同时具有显著抗抑郁作用,已有研究指出,疼痛与患者抑郁状态存在明显相关性<sup>[18]</sup>。氯胺酮对围手术期患者发挥抗抑郁作用是否与其镇痛效果存在交互作用仍有待进一步研究讨论。

### 2.4 氯胺酮抗抑郁治疗的安全性

氯胺酮可以迅速产生显著的抗抑郁作用,其不良反应也应受到广泛关注,常见的不良反应包括精神症状、拟精神症状、循环系统症状、神经系统症状、认知功能改变以及其他症状等<sup>[19]</sup>。但是氯胺酮所引起的这些症状往往在停药后短时间内即可恢复正常,基本不会引起长期的不良反应。Perry 等<sup>[20]</sup>在临床试验中同样证实了小剂量氯胺酮引起的不良反应较少,干预后患者可出现短暂的头晕、头痛、疲乏等症状。这些症状可在治疗后 2 h 内缓解,无严重不良事件发生,此外小剂量氯胺酮抗抑郁治疗过程中,患者基本不会出现成瘾性。但目前仍然缺乏

氯胺酮长期、重复治疗后对肝肾功能及认知功能影响的临床证据。

### 3 氯胺酮抗抑郁的相关生物学标志物

#### 3.1 BDNF

目前氯胺酮快速抗抑郁的作用机制尚未明确,因此研究与氯胺酮相关的临床生物学标志物对阐明其机制意义重大。Haile 等<sup>[21]</sup>开展了一项关于探究 BDNF 能否作为氯胺酮抗抑郁疗效的特异性生物学标志物的随机对照试验。结果表明给予氯胺酮后 72 h 内患者外周血中的 BDNF 浓度与抗抑郁疗效存在剂量相关性。Abdallah 等<sup>[22]</sup>同样发现 BDNF 浓度水平与氯胺酮抗抑郁疗效呈正相关。因此, BDNF 作为与氯胺酮抗抑郁作用相关的生物学标志物广受关注。BDNF 信号表达对神经可塑性存在影响,与多种情感性精神障碍的病理生理学改变密切相关<sup>[23]</sup>。动物研究已证实, BDNF 信号表达是包括氯胺酮在内的多种 NMDA 受体拮抗剂类药物的抗抑郁作用机制中的重要环节。除此之外,氯胺酮的抗抑郁效果与 BDNF 相关基因型还存在密切相关性<sup>[24]</sup>。Su 等<sup>[25]</sup>探究抑郁症人群中 BDNF 相关基因 rs6265 多态性(val/val、val/met、met/met)与氯胺酮抗抑郁效果的相关性,结果表明氯胺酮抗抑郁的有效性的人群 rs6265 基因多态性无明显相关。但这一结论与动物实验结果截然相反,故基因多态性对于氯胺酮抗抑郁疗效的影响还需进一步研究。

#### 3.2 炎症因子

##### 3.2.1 炎症因子对抑郁症发生的影响

传统观点认为,精神应激反应可通过下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴以及交感神经系统影响人体神经内分泌功能。最新研究表明,应激状态可激活交感神经系统,大量儿茶酚胺类物质释放入血,儿茶酚胺可促进髓内细胞成熟及释放。髓内细胞(如单核细胞)与应激介导的损伤相关分子模式结合,激活体内炎症信号通路,引起相关促炎性细胞因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-6)释放。促炎性细胞因子可影响脑内神经递质传导,增加突触前膜对单胺类神经递质再摄取作用,最终影响中枢神经系统传导通路对行为的调节,出现情感淡漠、焦虑等抑郁状态常见症状<sup>[26]</sup>。

##### 3.2.2 炎症因子对氯胺酮治疗的反应性

抑郁症的发病过程可能涉及机体炎症反应,并与多种炎症因子存在相关性,因此推测炎症因子可

作为一类预测抗抑郁疗效的生物学标志物<sup>[27]</sup>。Hashimoto<sup>[27]</sup>指出 IL-6、TNF- $\alpha$  等可以作为预测氯胺酮抗抑郁疗效的生物学标志物。Yang 等<sup>[28]</sup>进一步研究指出对氯胺酮抗抑郁治疗敏感的患者人群外周血中 IL-6 浓度较高,但 TNF- $\alpha$  在组间比较中差异并无统计学意义,因此 IL-6 可能是具有潜在预测价值的生物学标志物。由于抑郁症的发病机制尚未定论,目前仍未明确何种生物学标志物对快速抗抑郁效果存在显著特异性,仍需更多相关研究进一步探讨。

### 4 总结

氯胺酮作为新型抗抑郁药物已经得到了广泛关注,大量临床研究证实了其显著、快速抗抑郁作用,但氯胺酮仍未作为一线药物应用于临床抗抑郁治疗。目前缺乏长期、重复使用氯胺酮治疗抑郁症的临床证据,其远期安全性及有效性有待进一步研究探讨。总之,鉴于氯胺酮作为临床经典静脉麻醉药,虽然其在麻醉镇静、镇痛方面的应用逐渐被新型麻醉药物所替代。但是由于氯胺酮具有改善患者抑郁状态的潜在应用价值,仍需要进行更多的临床研究,从而更好地将氯胺酮应用于临床实践中。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data [J]. *Lancet*, 2008, 372 (9633): 139-144. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60878-8.
- [2] Orri M, Boleslawski E, Regimbeau JM, et al. Influence of depression on recovery after major noncardiac surgery: a prospective cohort study[J]. *Ann Surg*, 2015, 262(5): 882-889. DOI:10.1097/SLA.0000000000001448.
- [3] Maimio A, Hakko H, Niemelä A, et al. Depression in relation to anxiety, obsessionality and phobia among neurosurgical patients with a primary brain tumor: a 1-year follow-up study [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2011, 113 (8): 649-653. DOI:10.1016/j.clineuro.2011.05.006.
- [4] Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, et al. Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues [J]. *J Neurooncol*, 2002, 57(1): 41-49. DOI:10.1023/A:1015728825642.
- [5] Suzuki T, Shiga T, Omori H, et al. Depression and outcomes in Japanese outpatients with cardiovascular disease - a prospective observational study[J]. *Circ J*, 2016, 80(12): 2482-2488. DOI:10.

- 1253/circj.CJ-16-0829.
- [6] Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2010, 304(4): 443-451. DOI:10.1001/jama.2010.1013.
- [7] Charlson ME, Isom OW. Clinical practice. Care after coronary-artery bypass surgery [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (15): 1456-1463. DOI:10.1056/NEJMc010691.
- [8] Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the council on cardiovascular nursing, council on clinical cardiology, council on epidemiology and prevention, and interdisciplinary council on quality of care and outcomes research: endorsed by the American Psychiatric Association [J]. *Circulation*, 2008, 118 (17): 1768-1775. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190769.
- [9] Tully PJ, Penninx BW. Depression and anxiety among coronary heart disease patients: can affect dimensions and theory inform diagnostic disorder-based screening?[J]. *J Clin Psychol*, 2012, 68 (4): 448-461. DOI:10.1002/jclp.21828.
- [10] Duman RS, Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents [J]. *Trends Neurosci*, 2012, 35 (1): 47-56. DOI:10.1016/j.tins.2011.11.004.
- [11] Frohlich J, Van Horn JD. Reviewing the ketamine model for schizophrenia [J]. *J Psychopharmacol*, 2014, 28 (4): 287-302. DOI:10.1177/0269881113512909.
- [12] Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind [J/OL]. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10: 612. DOI:10.3389/fnhum.2016.00612.
- [13] Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites[J]. *Nature*, 2016, 533(7604): 481-486. DOI:10.1038/nature17998.
- [14] Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(8): 816-826. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16010037.
- [15] Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K, et al. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories [J]. *Psychol Med*, 2016, 46 (7): 1459-1472. DOI:10.1017/S0033291716000064.
- [16] Sanacora G, Frye MA, McDonald W, et al. A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders [J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74 (4): 399-405. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2017.0080.
- [17] Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, et al. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery [J]. *Anesthesiology*, 2010, 113 (3): 639-646. DOI:10.1097/ALN.0b013e3181e90914.
- [18] Krause JS, Cao Y, Clark JMR, et al. Pain intensity, interference, and medication use after spinal cord injury: association with risk of mortality after controlling for socioeconomic and other health factors [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017, 98 (12): 2464-2470. DOI:10.1016/j.apmr.2017.05.024.
- [19] Short B, Fong J, Galvez V, et al. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review [J]. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5(1): 65-78. DOI:10.1016/S2215-0366(17)30272-9.
- [20] Perry EB Jr, Cramer JA, Cho HS, et al. Psychiatric safety of ketamine in psychopharmacology research[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007, 192(2): 253-260. DOI:10.1007/s00213-007-0706-2.
- [21] Haile CN, Murrough JW, Iosifescu DV, et al. Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(2): 331-336. DOI:10.1017/S1461145713001119.
- [22] Abdallah CG, Averill LA, Krystal JH, et al. Ketamine as a promising prototype for a new generation of rapid-acting antidepressants [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1344: 66-77. DOI:10.1111/nyas.12718.
- [23] Laje G, Lally N, Mathews D, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and antidepressant efficacy of ketamine in depressed patients[J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 72(11): e27-e28. DOI:10.1016/j.biopsych.2012.05.031.
- [24] 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. DOI:10.1016/j.biopsych.2011.09.030.
- [25] Su TP, Chen MH, Li CT, et al. Dose-related effects of adjunctive ketamine in taiwanese patients with treatment-resistant depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42 (13): 2482-2492. DOI:10.1038/npp.2017.94.
- [26] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(1): 22-34. DOI:10.1038/nri.2015.5.
- [27] Hashimoto K. Inflammatory biomarkers as differential predictors of antidepressant response[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(4): 7796-7801. DOI:10.3390/ijms16047796.
- [28] 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): e19-e20. DOI:10.1016/j.biopsych.2014.06.021.