

氯胺酮抗创伤后应激障碍作用的研究进展

杜雨欣综述, 张利东审校

【摘要】 创伤后应激障碍的治疗是目前临床工作面临的的重点和难点。现用于治疗创伤后应激障碍的药物较少且疗效有限。近年来发现氯胺酮具有快速、高效的抗抑郁作用,越来越多的学者开始研究其治疗创伤后应激障碍的作用。文章回顾了国内外关于氯胺酮在创伤后应激障碍中的相关研究,重点就氯胺酮在治疗创伤后应激障碍中临床应用,可能的分子机制及其可行性及安全性的研究进展进行综述。

【关键词】 氯胺酮;创伤后应激障碍;临床应用;分子机制

【中图分类号】 R971.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)03-0293-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.03.015

Research progress in the role of ketamine in post-traumatic stress disorder

DU Yu-xin reviewing, ZHANG Li-dong checking

(Department of Anesthesiology, Jinling Hospital, Nanjing School Clinical Medicine, Southern Medical University/General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 The treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD) is a priority and difficulty in clinical work at present. There are few medications with demonstrated efficacy for the treatment of PTSD. Several clinical trials have reported the rapid and efficient antidepressant properties of ketamine, and it is increasingly studied for the treatment of PTSD. This paper reviewed researches for ketamine in the treatment of PTSD. This review focused on the clinical application, potential mechanisms and safety of administration ketamine for PTSD.

【Key words】 ketamine; post-traumatic stress disorder; clinical application; molecular mechanisms

0 引 言

创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)是指个体在遭受严重的应激源威胁后延迟出现的精神障碍,其发病率较高、病程长、治疗效果差^[1],主要症状包括再次体验(例如闪回、噩梦)、持续性回避,对情景记忆的过度反应(例如高度警惕、愤怒和易怒)以及情绪负面改变(例如自我否定、分离性遗忘和情感麻痹)^[2-3]。目前只有两种药物(即帕罗西汀和舍曲林)被 FDA 批准用于 PTSD 的

治疗^[4],但其对 PTSD 的疗效较为局限不如预期,且其能引起嗜睡,恶心,性功能障碍等一系列的不良反应^[5-6]。其次,由于 PTSD 症状的复杂多样性使得仅使用针对某种特定神经递质的药物不足,大部分患者须采用多种药物联合治疗的方法以控制 PTSD 的核心症状^[6],故仍需迫切寻求其他治疗 PTSD 更为有效的药物。氯胺酮是一种非竞争性 N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体拮抗剂,于 1962 年首次合成,1970 年被批准为麻醉剂^[7]。有研究表明,PTSD 的症状是由突触连接丧失引起的^[8],使用氯胺酮会增强这些回路中的突触连通性,最终逆转应激的影响。因此越来越多的学者开始研究氯胺酮在治疗 PTSD 中的作用。本文就近年来氯胺酮抗 PTSD 作用的研究进展作一简要综述,重点阐述氯胺酮在治疗 PTSD 中临床应用,可能

基金项目:军委后勤保障部卫生局军事医学创新工程专项基金(20WQ025)

作者单位:210002 南京,南方医科大学南京临床医学院(东部战区总医院)麻醉科(杜雨欣、张利东)

通信作者:张利东, E-mail: ldzhang1968@163.com

的分子机制及相关的安全性评估。

1 氯胺酮在 PTSD 中的临床应用

近年来发现氯胺酮具有快速、高效的抗抑郁作用后,学者们开始研究氯胺酮在临床上治疗 PTSD 的作用。Feder 等^[9]对慢性 PTSD 患者进行了一项双盲随机对照试验,结果表明,与咪达唑仑相比,输注低剂量氯胺酮(0.5 mg/kg)的患者 24 h 后 PTSD 的症状显著减少,氯胺酮耐受性良好,且无临床上明显的持续性分离症状。Ross 等^[10]的研究提示了高剂量氯胺酮治疗过程中所产生的致幻作用可能是其产生抗 PTSD 作用的关键因素,研究中 PTSD 的患者在应用 6 次每次为时 1 h 的高剂量氯胺酮(1 mg/kg)输注后,90% 的参与者 PTSD 症状核查量表(PTSD/PCL-5)评分较使用之前明显下降,仅 3 例参与者(10%)认为 PTSD 的症状增加(其中有 2 例患者自述抑郁症状改善),但长期高剂量氯胺酮治疗的有效性及其潜在的成瘾性尚不清楚,仍需更大规模的研究。Keizer 等^[11]的研究发现患有 PTSD 合并神经病理性疼痛的患者接受氯胺酮联合心理治疗后,患者的 PTSD 症状获得了较大的缓解,这项研究提示在使用氯胺酮改善神经可塑性的关键时期联合以心理疗法能够更为高效的治疗 PTSD^[12]。但目前 PTSD 患者中氯胺酮联合心理治疗的前瞻性随机对照试验仍较少,未来仍需大量的临床试验来研究单独应用氯胺酮治疗与接受多模式治疗的患者之间长期疗效的差别,以及不同伴随症状的 PTSD 患者(如是否伴有慢性疼痛或抑郁)是否有不同的疗效。未来研究方向还可从多种给药方式,不同的给药时间来研究氯胺酮对治疗 PTSD 疗效的影响。

2 氯胺酮抗 PTSD 的作用机制

2.1 氯胺酮与谷氨酸能受体的相互作用

2.1.1 氯胺酮对 NMDA 受体的拮抗作用 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^[13]。NMDA 受体的高活性是发生 PTSD 的一个危险因素,过度刺激 NMDA 受体可通过过度动员胞内游离 Ca^{2+} 增加闯入性记忆的形成^[14]。Asim 等^[15]的研究发现亚麻醉剂量的氯胺酮可逆转小鼠恐惧记忆泛化后显著增加的 GluN2B 的表达,而增加的 GluN2A 则不能被逆转。而将 GluN2B

拮抗剂注入边缘前额叶皮层(inferior-limbic prefrontal cortex, IL-PFC)后可改善恐惧记忆的泛化,而注入基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)时,则不能。Akashi 等^[16]的实验也发现尽管 NMDAR 亚基仍然存在,但 GluN2B 亚型的缺失导致 NMDAR 介导的突触电流和突触长时程增强几乎完全丧失。结果表明 GluN2B 亚基在恐惧记忆远期泛化以及 NMDAR 通道功能、突触后大分子复合物的调控中起着不可或缺的作用,是氯胺酮发挥抗创伤后应激作用的靶标之一,且具有脑区特异性^[15]。

2.1.2 氯胺酮对 AMPA 受体的激活作用 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate, AMPA)受体也是一种兴奋性谷氨酸受体。氯胺酮可通过激活 AMPA 受体促进恐惧记忆消退。Girgenti 等^[17]的研究发现大鼠使用选择性 AMPA 受体阻滞剂能部分阻断氯胺酮所促进的恐惧记忆消退作用。结果表明氯胺酮促进恐惧记忆消退的作用与 AMPA 受体有关。AMPA 受体还可通过改变突触可塑性来影响恐惧记忆的消退。在正常情况下,刺激突触前神经元释放谷氨酸,可导致突触后谷氨酸 AMPA 受体的激活和去极化,从而导致多条细胞内通路的激活,包括脑源性神经营养因子-酪氨酸激酶受体 B 信号通路和雷帕霉素靶蛋白信号通路,而这些通路对突触可塑性的调节至关重要^[18]。

2.2 氯胺酮激活 mTOR 信号通路 雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of Rapamycin, mTOR)是一种非典型的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,与几种蛋白质结合形成两种不同的复合物:雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)和 mTORC2。细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)是 mTOR 信号通路的上游调节剂。mTOR 调控的信号通路可调节中枢神经系统的生理功能,如神经元发育、突触可塑性、记忆储存和认知功能^[19]。氯胺酮通过 mTORC1 信号通路增加内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)内第五层锥体神经元中突触的数量和功能^[20],进而增强 mPFC 与控制恐惧条件反射和消退相关的目标区域(如杏仁核)的突触连接^[21]。Girgenti 等^[17]研究发现大鼠注射氯胺酮后激活了 mPFC 中依赖的 mTORC1 的信号通路,增加了 mPFC 中的 p-ERK,增加了其恐惧记忆消退的

能力,该作用可因选择性 mTOR 抑制剂雷帕霉素注入 mPFC 所完全阻断。Zhang 等^[22]的研究还发现输注氯胺酮可剂量依赖性和脑区特异性改变 mTOR 信号通路相关的蛋白质。

2.3 BDNF 及 TrkB 在氯胺酮抗 PTSD 中的作用 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, 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。BDNF 主要通过与其酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 结合发挥其生理作用^[23-24]。TrkB 与 BDNF 结合后,TrkB 发生二聚化及自磷酸化,这些翻译后修饰进一步启动了其他酪氨酸残基的磷酸化,引发了复杂的细胞内信号级联反应^[25]。Asim 等^[15]研究发现往 BLA 或 IL-PFC 中注射 TrkB 的拮抗剂可阻断氯胺酮对恐惧泛化的影响。氯胺酮发挥作用可能是通过提高 BDNF 水平,增强 CREB 信号传递,促进突触生长和神经发生来增加突触连通性^[18]。Ju 等^[26]研究表明,长期的氯胺酮治疗结合恐惧消退训练增加了 BDNF mRNA 的表达,消退过程中 BDNF 基因的 CpG 岛位点甲基化可能是介导恐惧消除过程中内侧前额叶皮层和海马中 BDNF 基因表达的一种机制。Hou 等^[27]的研究发现单次注射氯胺酮 (15 mg/kg) 能显著抑制改良单次延长应激 (single prolonged stress and foot shock, SPS&S) 诱导的 PTSD 大鼠的症状,并逆转 mPFC 中 BDNF 蛋白水平的降低和超极化激活的环核苷酸门控阳离子通道 1 (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 1, HCN1) 蛋白水平的升高,提示 SPS&S 动物 mPFC 中 BDNF 的表达可能是通过调节 HCN1 的表达而发挥作用的。

2.4 氯胺酮抑制 NOS 的产生发挥抗 PTSD 作用

一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 有三种亚型,神经型一氧化氮合酶 (neurons nitric oxide synthase, nNOS), 内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS), 损伤后表达的诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)。应激情况下,邻近星形胶质细胞在 iNOS 作用下中持续产生一氧化氮 (nitric oxide, NO), 过度释放的 NO 可转变为过氧亚硝酸盐,最终可导致局部神经元损伤和海马萎缩^[28]。抑制 iNOS 可改善应激导致海马中异常的长时程增强以及小鼠异常行为和记忆缺陷^[29]。NMDA 受体-NOS-NO 信号通路也与

PTSD 的发生密切相关,谷氨酸能神经元作用于 NMDA 受体后引起 Ca^{2+} 内流,在钙调蛋白帮助下,激活 nNOS,促进 NO 产生。nNOS 参与 PTSD 改变的过程,如情绪反应、记忆形成和认知表现^[30-31]。周文文^[32]研究中对单次短暂电击后的小鼠连续应用小剂量氯胺酮后,逆转了其在电击下延长的僵直反应时间以及海马中显著增高的 iNOS、nNOS,也提示 NMDA-NOS-NO 通路可能为其抗 PTSD 的重要机制之一。

2.5 氯胺酮改变突触可塑性 突触可塑性是指神经细胞间的突触连接强度可调节的特性,主要包括短期突触可塑性与长期突触可塑性。短期突触可塑性主要包括突触的易化,抑制和增强。长期突触可塑性主要表现为长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 和长时程抑制 (long-term depression, LTD)^[33]。氯胺酮可通过快速增强突触连接和快速增加皮层浅层锥体神经元顶端树突的树突棘来发挥作用,从而逆转应激的影响^[20]。Wei 等^[34]一项研究中,在恐惧消退实验前 2 h 对小鼠腹腔注射了 10 mg/kg 的氯胺酮,与等渗盐水对照组相比,氯胺酮组促进了小鼠恐惧记忆的消退,并逆转了在恐惧消退第 3 天和第 4 天诱导的增加的 LTP,对第 1 天和第 2 天突触诱导的 LTP 无影响,结果表明氯胺酮可能是通过突触前介导的突触可塑性改变从而促进恐惧记忆的消退来发挥的抗 PTSD 作用。

2.6 氯胺酮对多巴胺能神经系统的激活 多巴胺能系统功能障碍可能在 PTSD 的发病中起着关键作用^[35]。多巴胺能系统的变化改变了应激状态时的行为反应。左旋多巴诱导的多巴胺能活动的爆发通过增加自发的腹内侧前额叶皮质的激活来增加消退记忆的巩固^[36]。氯胺酮可增强人和啮齿类动物的多巴胺能神经传递,其对多巴胺能神经元的激活依赖于功能完整的多巴胺 D3 受体^[37]。中脑腹侧被盖区内的多巴胺能神经元同时表达 NMDA 受体和 AMPA 受体,这些神经元从许多皮层 (如海马和前额叶) 和皮质下 (如背外侧被盖区、终纹床核和上丘) 接受直接的谷氨酸能输入^[38],氯胺酮对多巴胺能系统产生的作用可能是由于体内多巴胺能神经传递的间接影响。总体而言,氯胺酮抗 PTSD 作用与多巴胺能系统的关系还不太明确,仍需要进行更多的基础和临床研究。

3 氯胺酮的安全性评估

氯胺酮治疗后的急性不良反应很常见,但大多数不良反应持续时间较短,主要包括焦虑、嗜睡、头晕、恶心、视觉和知觉改变,以及剂量依赖性的分离效应^[39]。虽然氯胺酮的急性精神症状通常被认为是不良反应,但从其辅助心理疗法的角度来看,其中一些效应被认为具有治疗价值。氯胺酮还通过模仿交感神经的作用提高心率和血压。因此,某些形式的高血压和严重的心血管疾病应被视为禁忌证^[40]。总的来说,短期小剂量使用氯胺酮不会对人体造成太大影响^[41]。但目前关于氯胺酮长期不良反应风险或其他潜在不良反应,包括认知、泌尿系症状或滥用的风险,在随机对照试验中很少被评估,其长期应用对人体产生的影响仍需要进一步被评估。

4 结 语

迄今为止,氯胺酮主要以小剂量单次用药的形式用于 PTSD 的治疗。氯胺酮促进了恐惧记忆的消退,将其与心理治疗相结合可能更有助于增强其治疗效果。但目前缺乏长期应用氯胺酮治疗 PTSD 的临床证据,其有效性及安全性有待进一步的研究探讨。氯胺酮抗 PTSD 的作用机制复杂且不完全清楚,未来将进一步研究其作用机制,找到其治疗靶点,为下一步临床治疗 PTSD 提供理论基础和研究方向,从而更好地将氯胺酮应用于临床实践中。

【参考文献】

- [1] 王昊若,葛 茜,吕海侠. 创伤后应激障碍的记忆损害相关结构研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(1): 18-20.
- [2] Dod V. VA/DOD Clinical Practice Guideline for the Management of Posttraumatic Stress Disorder and Acute Stress Disorder: Clinician Summary[J]. *Focus (Am Psychiatr Publ)*, 2018, 16(4): 430-448.
- [3] 金 梅,王焕林,陈方斌,等. 汶川地震救援官兵中 PTSD 患者负性情绪表达及相关因素分析[J]. 东南国防医药, 2012, 14(6): 500-503.
- [4] Krystal JH, Davis LL, Neylan TC, et al. It Is Time to Address the Crisis in the Pharmacotherapy of Posttraumatic Stress Disorder: A Consensus Statement of the PTSD Psychopharmacology Working Group[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 82(7): e51-e59.
- [5] Brady K, Pearlstein T, Asnis GM, et al. Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2000, 283(14): 1837-1844.
- [6] Bajor LA, Ticlea AN, Osser DN. The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program: an update on posttraumatic stress disorder[J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2011, 19(5): 240-258.
- [7] Liu Y, Lin D, Wu B, et al. Ketamine abuse potential and use disorder[J]. *Brain Res Bull*, 2016, 126: 68-73.
- [8] Young KA, Thompson PM, Cruz DA, et al. BA11 FKBP5 expression levels correlate with dendritic spine density in postmortem PTSD and controls[J]. *Neurobiol Stress*, 2015, 379: 67-72.
- [9] Feder A, Parides MK, Murrough JW, et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial[J]. *Jama Psychiat*, 2014, 71(6): 681-688.
- [10] Ross C, Jain R, Bonnett CJ, et al. High-dose ketamine infusion for the treatment of posttraumatic stress disorder in combat veterans[J]. *Ann Clin Psychiatry*, 2019, 31(4): 271-279.
- [11] Keizer BM, Roache JD, Jones JR, et al. Continuous Ketamine Infusion for Pain as an Opportunity for Psychotherapy for PTSD: A Case Series of Ketamine-Enhanced Psychotherapy for PTSD and Pain (KEP-P2) [J]. *Psychother Psychosom*, 2020, 89(5): 326-329.
- [12] Nabel EM, Morishita H. Regulating critical period plasticity: insight from the visual system to fear circuitry for therapeutic interventions[J]. *Front Psychiatry*, 2013, 4: 146.
- [13] Machado-Vieira R, Henter ID, Zarate CJ. New targets for rapid antidepressant action[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 152: 21-37.
- [14] Zhang LM, Zhou WW, Ji YJ, et al. Anxiolytic effects of ketamine in animal models of posttraumatic stress disorder[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, 232(4): 663-672.
- [15] Asim M, Hao B, Yang YH, et al. Ketamine Alleviates Fear Generalization Through GluN2B-BDNF Signaling in Mice[J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(2): 153-164.
- [16] Akashi K, Kakizaki T, Kamiya H, et al. NMDA receptor GluN2B (GluR epsilon 2/NR2B) subunit is crucial for channel function, postsynaptic macromolecular organization, and actin cytoskeleton at hippocampal CA3 synapses[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(35): 10869-10882.
- [17] Girgenti MJ, Ghosal S, Lopresto D, et al. Ketamine accelerates fear extinction via mTORC1 signaling[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 100: 1-8.
- [18] Krystal JH, Abdallah CG, Averill LA, et al. Synaptic Loss and the Pathophysiology of PTSD: Implications for Ketamine as a Prototype Novel Therapeutic [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2017, 19(10): 74.
- [19] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease[J]. *Cell*, 2017, 169(2): 361-371.
- [20] Li N, Lee B, Liu RJ, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists

- [J]. *Science*, 2010, 329(5994): 959-964.
- [21] Mahan AL, Ressler KJ. Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder [J]. *Trends Neurosci*, 2012, 35(1): 24-35.
- [22] Zhang M, Radford KD, Driscoll M, *et al.* Effects of subanesthetic intravenous ketamine infusion on neuroplasticity-related proteins in the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus of Sprague-Dawley rats [J]. *IBRO Rep*, 2019, 6: 87-94.
- [23] Harward SC, Hedrick NG, Hall CE, *et al.* Autocrine BDNF-TrkB signalling within a single dendritic spine [J]. *Nature*, 2016, 538(7623): 99-103.
- [24] 王菁, 张广芬, 杨建军, 等. 脑源性神经营养因子在氯胺酮抗抑郁中的作用 [J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(5): 538-541.
- [25] Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24(1): 677-736.
- [26] Ju LS, Yang JJ, Lei L, *et al.* The Combination of Long-term Ketamine and Extinction Training Contributes to Fear Erasure by Bdnf Methylation [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 100.
- [27] Hou L, Qi Y, Sun H, *et al.* Applying ketamine to alleviate the PTSD-like effects by regulating the HCN1-related BDNF [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 86: 313-321.
- [28] Oosthuizen F, Wegener G, Harvey BH. Nitric oxide as inflammatory mediator in post-traumatic stress disorder (PTSD): evidence from an animal model [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2005, 1(2): 109-123.
- [29] Wang X, Wang H, Li H. Inhibition of iNOS ameliorates traumatic stress-induced deficits in synaptic plasticity and memory [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 268: 413-418.
- [30] Harvey BH, Bothma T, Nel A, *et al.* Involvement of the NMDA receptor, NO-cyclic GMP and nuclear factor K-beta in an animal model of repeated trauma [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2005, 20(5): 367-373.
- [31] Lisboa SF, Gomes FV, Silva AL, *et al.* Increased Contextual Fear Conditioning in iNOS Knockout Mice: Additional Evidence for the Involvement of Nitric Oxide in Stress-Related Disorders and Contribution of the Endocannabinoid System [J]. *Int J Neuropharmacol*, 2015, 18(8): 1-12.
- [32] 周文文. 氯胺酮抗创伤后应激障碍的效应及其相关机制研究 [D]. 河北北方学院, 2014.
- [33] He M, Wei JX, Mao M, *et al.* Synaptic Plasticity in PTSD and associated Comorbidities: The Function and Mechanism for Diagnostics and Therapy [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(34): 4051-4059.
- [34] Wei MD, Wang YH, Lu K, *et al.* Ketamine reverses the impaired fear memory extinction and accompanied depressive-like behaviors in adolescent mice [J]. *Behav Brain Res*, 2020, 379: 112342.
- [35] Torrisi SA, Leggio GM, Drago F, *et al.* Therapeutic Challenges of Post-traumatic Stress Disorder: Focus on the Dopaminergic System [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 404.
- [36] Gerlicher A, Tuscher O, Kalisch R. Dopamine-dependent prefrontal reactivations explain long-term benefit of fear extinction [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4294.
- [37] Cavalleri L, Merlo PE, Millan MJ, *et al.* Ketamine enhances structural plasticity in mouse mesencephalic and human iPSC-derived dopaminergic neurons via AMPAR-driven BDNF and mTOR signaling [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(4): 812-823.
- [38] Can A, Zanos P, Moaddel R, *et al.* Effects of Ketamine and Ketamine Metabolites on Evoked Striatal Dopamine Release, Dopamine Receptors, and Monoamine Transporters [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 359(1): 159-170.
- [39] Dore J, Turnipseed B, Dwyer S, *et al.* Ketamine Assisted Psychotherapy (KAP): Patient Demographics, Clinical Data and Outcomes in Three Large Practices Administering Ketamine with Psychotherapy [J]. *J Psychoactive Drugs*, 2019, 51(2): 189-198.
- [40] Rybakowski JK, Bodnar A, Krzywotulski M, *et al.* Ketamine Anesthesia, Efficacy of Electroconvulsive Therapy, and Cognitive Functions in Treatment-Resistant Depression [J]. *J ECT*, 2016, 32(3): 164-168.
- [41] Zhu W, Ding Z, Zhang Y, *et al.* Risks Associated with Misuse of Ketamine as a Rapid-Acting Antidepressant [J]. *Neurosci Bull*, 2016, 32(6): 557-564.
- (收稿日期: 2020-10-16; 修回日期: 2020-12-24)
(责任编辑: 刘玉巧; 英文编辑: 朱一超)