



低剂量氯胺酮对工作记忆的影响*

赵智平^{1,4)} 聂 闯²⁾ 姜程腾⁵⁾ 雒伟伟²⁾ 顾建文^{2)**} 余 山^{3)**}⁽¹⁾ 北京航空航天大学生物与医学工程学院, 北京 100191; ⁽²⁾ 中国人民解放军战略支援部队特色医学中心, 北京 100101;⁽³⁾ 中国科学院自动化研究所, 脑网络组研究中心, 模式识别国家重点实验室, 北京 100190; ⁽⁴⁾ 吉林大学第一医院, 长春 130021;⁽⁵⁾ 中国科学院大学存济医学院, 北京 101408)

摘要 氯胺酮是一种N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)阻滞剂, 低剂量氯胺酮具有良好的镇痛、抗炎和抗抑郁作用, 近年来受到了广泛的关注。但是低剂量氯胺酮对于高级认知功能的影响尚未全面阐明。工作记忆是涉及众多复杂认知活动的关键功能, 有研究显示低剂量氯胺酮急性或慢性使用均会损伤工作记忆, 其神经机制也开始受到关注。深入分析低剂量氯胺酮对于工作记忆的影响及其机制对于指导氯胺酮的临床使用具有重要意义。本文首先介绍了低剂量氯胺酮作用于神经系统的药理作用途径, 以及工作记忆本身的神经环路机制, 进而回顾了近年来关于低剂量氯胺酮对工作记忆的急性和慢性作用的相关研究, 并重点分析了低剂量氯胺酮损伤工作记忆的可能的神经机制, 希望对低剂量氯胺酮在临床中的合理使用提供科学依据。

关键词 低剂量, 氯胺酮, 工作记忆, N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR), 急性效应, 慢性效应

中图分类号 Q246, R96, R99, R338.2

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0195

氯胺酮(ketamine)是一种N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)拮抗剂, 高剂量时可以抑制整个中枢神经系统, 产生神志模糊的“分离麻醉”效果, 具有快速起效、持续时间短和副作用较少的特点, 是临床常用的麻醉药之一^[1], 而低剂量时, 氯胺酮则具有镇痛、抗炎效果^[2-4]。值得注意的是, 低剂量氯胺酮还具有良好的抗抑郁作用^[5-7], 在给药后几小时或几天内显示出显著的抗抑郁作用, 但长期使用的有效性和安全性尚缺乏充分的研究^[8]。低剂量氯胺酮通常为非麻醉剂量下的用量, 指单次肌肉注射量 ≤ 1 mg/kg, 或静脉给药剂量 ≤ 0.5 mg/kg^[5, 9-11]。根据对有关人群的研究, 低剂量氯胺酮的滥用也会导致成瘾^[12]。长期使用低剂量氯胺酮会产生认知和情感缺陷, 诱发学习记忆功能障碍^[6-7, 13], 尤其是对工作记忆的影响引起了较多的关注和研究。

工作记忆是一种大脑对信息进行临时存储并加工处理的功能, 是理解、学习和推理等复杂认知活动的基础^[14]。工作记忆帮助脑将不同时间点上的信息片段进行整合, 侧重于将短时记忆与知觉、长时记忆和动作之间进行关联, 从而有效支撑当前任

务的执行。如果工作记忆受损, 内外部信息将很难进行正确有效的整合, 会导致众多认知过程的混乱。有研究表明, 工作记忆受损是精神分裂症产生的核心原因, 并会诱发其他精神症状出现^[15], 并且阿尔茨海默病的部分认知障碍症状也与工作记忆损伤有关^[16]。值得注意的是, 低剂量氯胺酮可以导致工作记忆损伤, 并诱发精神分裂症的部分症状^[17-18]。

因此, 探讨低剂量氯胺酮对工作记忆的影响, 不仅对其抗炎、镇痛、抗抑郁等临床应用具有指导价值, 同时也有助于更深入理解工作记忆的神经机制。此外, 氯胺酮影响认知功能的急性效应和慢性效应的机制可能是不同的^[19]。其急性效应指给药后数小时内所产生的急性影响, 而慢性效应指连续给药1周或更长时间所造成的长期影响。本文将基

* 国家重点研发计划(2017YFA0105203)和中国科学院战略先导专项(XDB32040200)资助项目。

** 通讯联系人。

顾建文 Tel: 010-66356729, E-mail: jiuwufushou@qq.com

余山 Tel: 010-82544786, E-mail: shan.yu@nlpr.ia.ac.cn

收稿日期: 2022-04-28, 接受日期: 2022-08-12

于低剂量氯胺酮的神经药理作用机制,结合工作记忆的神经机制研究,分别从急性效应和慢性效应进行综述和讨论,探讨低剂量氯胺酮对工作记忆的影响。希望对低剂量氯胺酮在临床中的合理使用提供科学依据。

1 氯胺酮的作用机制

氯胺酮根据使用剂量的不同,可以产生不同的作用,其作用机制十分复杂^[20]。高剂量氯胺酮(静脉注射 1~2 mg/kg 或肌注 6~10 mg/kg)通过阻断 NMDAR 产生分离麻醉状态,抑制整个神经中枢。并且,随剂量的升高神经抑制加深,常伴健忘和意识丧失^[20],但具体机制尚不十分清楚。低剂量氯胺酮对脑干网状结构的抑制作用轻微,甚至略有兴奋性作用^[21]。近年来因其低剂量下的临床作用而受到了广泛关注。

最近大量研究表明,低剂量氯胺酮具有明显的快速抗抑郁作用^[22-25]。难治性抑郁症患者单次静脉给药 0.5 mg/kg 后,2 h 内抑郁症状快速改善^[26-27],但 1 周接受 3 次或 4 次低剂量氯胺酮的治疗之后,每周仍然需要一次维持给药^[27]。低剂量氯胺酮的

抗抑郁作用主要与抑制 NMDAR 相关^[28-31],主要包括 3 种假说^[32-33]: a. 去抑制假说^[34],即低剂量氯胺酮可以优先选择性地阻断 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能中间神经元上的 NMDAR; b. 阻断自发 NMDAR 的激活,即氯胺酮直接作用于前额叶(prefrontal cortex, PFC)和海马(hippocampus, HPC)中的谷氨酸能锥体神经元,并抑制由谷氨酸(glutamate, Glu)自发释放引起的突触后 NMDAR 活动; c. 抑制突触外 NMDARs,即氯胺酮可以选择性地阻断存在于胞体、树突干、树突棘颈部等非突触部位的 NMDAR^[35]。低剂量氯胺酮通过抑制 NMDAR,迅速增加细胞外谷氨酸水平,激活 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR),刺激脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)释放。BDNF 可通过激活滋养肌球蛋白受体激酶 B(TrkB)受体和雷帕霉素复合物 1(mTORC1)信号通路,诱导突触蛋白合成,从而促进新突触的形成,产生抗抑郁的作用^[30](图 1)。

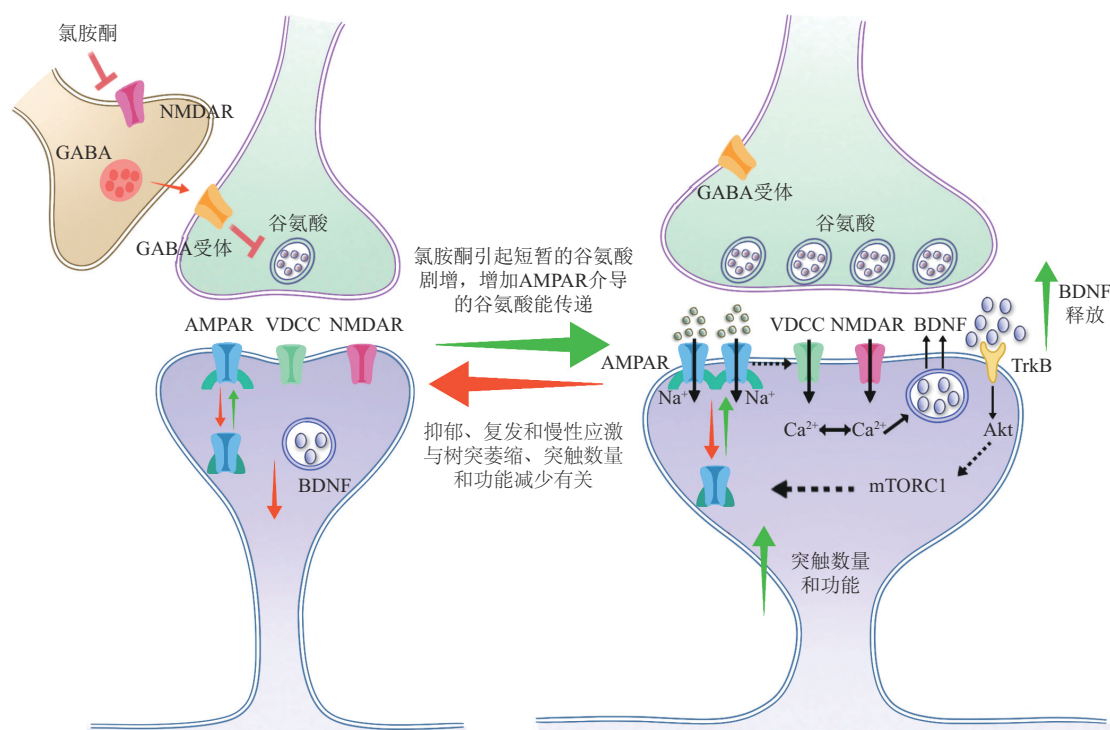


Fig. 1 Mechanisms of ketamine antidepressant

图1 氯胺酮的抗抑郁作用机制

左侧:氯胺酮去抑制假说。氯胺酮作用于GABA能神经元后,突触前发生去抑制反应,导致Glu过量释放。右侧:Glu激活AMPA受体,导致BDNF释放,进一步激活TrkB和mTORC1通路,诱导突触蛋白合成,产生抗抑郁作用。VDCC,电压依赖性钙通道(voltage-dependent calcium channel)。改编自文献^[30]。

因此, AMPAR激活和mTORC1信号传导能增强神经可塑性, 可作为抗抑郁药的新靶标^[36]。也有研究表明, 氯胺酮通过其代谢物介导了突触增强作用^[37], 从而产生抗抑郁作用。此外, Shinohara等^[30]认为氯胺酮还会影响情绪和动机相关的多种神经递质系统的水平, 包括GABA、多巴胺(dopamine, DA)和血清素。Crisanti等^[7]的研究表明, 低剂量氯胺酮可以通过改变细胞外谷氨酸的神经转运, 从而影响PFC、HPC、边缘系统等脑区或神经环路实现抗抑郁。

此外, 低剂量氯胺酮还兼具镇痛、抗炎作用。低剂量氯胺酮与阿片类镇痛药联合使用可提高镇痛效果^[38], 可有效治疗术后和癌症的急慢性疼痛, 也可缓解其他慢性疼痛^[39]。NMDAR作为一种兴奋性谷氨酸能受体, 广泛存在于中枢神经系统并参与疼痛感受信号的传递。研究表明, 低剂量氯胺酮可以通过直接抑制NMDAR产生急性镇痛作用, 也可以通过脱敏上调的NMDAR产生慢性镇痛作用^[2, 40]。低剂量氯胺酮(0.15~0.25 mg/kg)的抗炎作用^[3], 则主要是通过减少免疫反应诱导的促炎细胞因子生成, 包括抑制IL-1、IL-6、IL-8和TNF- α 等炎症因子的产生。此外, 还可通过调控NF- κ B表达从而抑制炎症因子生成, 进而产生抗炎作用^[3]。

2 工作记忆的神经机制

Baddeley^[41]认为中枢执行系统是工作记忆的核心, 主要用于分配注意力资源和控制信息加工过程, 但其储存容量十分有限。虽然工作记忆的容量有限, 但可以快速处理信息, 随时变动, 不断更新, 这也是工作记忆与短时记忆的不同。目前研究工作记忆主要通过“提示-延迟-反应”的实验范式。即被试首先在“提示阶段”接受任务信息, 随后提示信息消失, 被试者需要在“延迟阶段”保持对该信息的记忆, 并在“反应阶段”做出与任务信息相匹配的行为反应。其中提示阶段是对工作记忆信息的编码, 延迟阶段是对信息的维持, 反应阶段是对信息的提取和应用。

Fuster等^[42]在1971年报道了在工作记忆延迟阶段PFC神经元持续性发电的现象, 这是最早的前额叶参与工作记忆的电生理证据。现在被广泛接受的观点认为, 执行工作记忆最为关键的区域就是PFC, 其损伤会严重影响工作记忆能力, 工作记忆的神经基础是PFC锥体神经网络通过反馈回路

形成的自激持续发放^[43]。

在工作记忆过程中, PFC神经元之间表现出复杂的相互作用, 这种神经元之间的动态相互作用是执行工作记忆任务的必要条件^[44]。PFC神经元产生的局部场电位(local field potential, LFP)和锋电位(spike)对工作记忆信息具有编码和储存作用^[45-46]。有学者认为感觉皮层也参与工作记忆过程, 并起着非常重要的作用^[47-48], 但该观点尚存在争议。在部分神经影像学研究中, 通过多变量分析方法揭示出感觉皮层活动中包含的记忆信息^[49], 但并未发现初级感觉皮层中延迟阶段的持续性放电活动, 因此认为感觉皮层在记忆表征维持中的作用较小^[50]。此外, 在工作记忆过程中, 多个脑区与PFC之间存在功能耦合, 其中背侧前运动皮层(dorsal premotor cortex, PMd)可能参与编码了工作记忆中有关目标运动的信息^[51], 而后顶叶区(posterior parietal cortex, PPC)可能参与编码工作记忆中有关空间位置的信息^[52]。

在工作记忆过程中, 不同频段的神经振荡可能同时发生, 并通过交互作用调控工作记忆。研究表明, 海马区LFP的 θ 波和 γ 波之间存在相位-幅度交叉频率耦合, 在工作记忆训练过程中 θ - γ 的调制维持在较高水平, 并且 θ - γ 调制水平的增加会提高记忆的准确性^[53]。此外, 在工作记忆中, 前额叶皮层的 θ 振荡和低频率 γ 振荡的耦合、 α - γ 振荡的交叉频率耦合也会增强^[54], 此外 θ - γ 的协同振荡对工作记忆信息编码和提取也具有重要的作用^[55]。

3 低剂量氯胺酮对工作记忆的影响

3.1 慢性效应

低剂量氯胺酮对人类脑功能慢性影响的研究数据主要来自于针对药物滥用人群的研究。早期的研究显示, 长期应用低剂量氯胺酮会对人的工作记忆造成损伤^[19]。氯胺酮成瘾者的调查结果显示, 长期使用氯胺酮可能会严重损伤工作记忆能力^[56], 主要表现为视觉记忆、语言记忆和反应抑制障碍, 并且选择能力和持续注意能力也受到明显损害^[57]。而急性使用氯胺酮可能不会导致决策障碍, 但可使人产生强烈的冲动性和反社会人格。一项150人的临床研究表明, 频繁使用氯胺酮可引起工作记忆、情节记忆和执行功能明显损伤^[58], 并且长期观察结果显示空间工作记忆的表现下降与氯胺酮使用量的增加有关^[59]。近期的临床研究也表明, 长期使用氯胺酮会造成工作记忆能力下降^[60-62]。从对脑

结构的影响上看,长期氯胺酮使用者的纹状体和白质体积增大^[63],额叶、顶叶、颞叶和枕叶的皮质厚度显著降低^[64],这些结构的改变可能与工作记忆的损伤有关。但也有研究表明长期应用低剂量氯胺酮并不会造成工作记忆的损伤^[65]。一项对54名抑郁症患者最长达29个月的研究显示,低剂量氯胺酮不会导致认知能力下降^[66],但对工作记忆的影响仍有待进一步研究。

慢性低剂量氯胺酮对工作记忆影响的动物研究较少,大多选用啮齿类动物,通过T迷宫等任务对动物工作记忆进行评估^[67],常选用腹腔注射氯胺酮5~30 mg/kg,相对于非人灵长类动物和人的使用剂量较高(小鼠和大鼠相对于人的药物使用浓度分别约为12.3倍和6.2倍)^[68]。有研究者每日在小鼠腹腔注入5~30 mg/kg的氯胺酮,1周后虽未发现工作记忆功能明显受损,但PFC和纹状体中谷氨酸和DA的释放增加了^[69]。在一项对新生幼鼠的研究结果中,2.5 mg/kg氯胺酮没有引起空间工作记忆的显著改变,但5 mg/kg的剂量引起了工作记忆损伤^[70]。也有研究表明,小鼠在连续两周腹腔注射30 mg/kg氯胺酮后,工作记忆受到损伤^[71]。这些研究表明,较低剂量氯胺酮对工作记忆的影响具有剂量依赖性。Ding等^[72]研究发现,含有GluA1的海马突触后膜GluA1受体的表达水平降低和磷酸化水平降低与慢性氯胺酮注射造成的认知障碍有关。他们分别对两组实验小鼠每天注射氯胺酮30 mg/kg和60 mg/kg(亚麻醉剂量),在连续给药6个月后发现,给药剂量为60 mg/kg的小鼠工作记忆明显受损,而给药剂量为30 mg/kg的小鼠无明显影响。并且在3个月时,无论给药剂量为30 mg/kg还是60 mg/kg的小鼠均未表现出明显的工作记忆损伤,这表明氯胺酮的慢性影响除剂量依赖性外,还存在时间依赖性。也有研究表明,小鼠连续28 d给予30 mg/kg氯胺酮后,学习记忆能力下降,海马区域GluA1、GluA2、GluN2A和GluN2B表达下降,树突棘密度降低,从而提出谷氨酸能系统功能减退是导致慢性氯胺酮造成认知障碍的潜在机制之一^[73]。

尽管大部分啮齿类研究表明,慢性低剂量氯胺酮会造成工作记忆的损伤^[74],并且可能造成大脑皮层和HPC的神经退行性病变^[74],但也有研究结果显示慢性低剂量氯胺酮不会造成工作记忆受损^[75-76]。近期研究表明,氯胺酮可以诱导PFC依赖性的工作记忆损伤,但不会造成HPC依赖性的工作记忆损伤^[77],并且长期口服低剂量氯胺酮也

不会对工作记忆造成损伤^[78]。但在这些有关研究中,其药物连续使用时长均未超过一个月。

Sun等^[79]研究了低剂量氯胺酮(1 mg/kg)对食蟹猴脑功能的慢性影响,结果显示在连续给药6个月后,食蟹猴前额叶皮层的运动活性明显降低,细胞死亡增加。这表明慢性低剂量氯胺酮可能对前额叶相关的脑功能造成不可逆转的损伤。

3.2 急性效应

急性使用低剂量氯胺酮会造成人的工作记忆下降^[80]。临床研究表明,急性低剂量氯胺酮可对工作记忆产生剂量依赖性损伤,减缓语义处理能力,选择性损伤情景记忆和程序记忆,但不会对注意力、知觉启动和执行功能造成损害^[81]。功能性磁共振成像(MRI)研究表明,在工作记忆任务中,低剂量氯胺酮可对额叶皮层和顶叶皮层产生与任务相关的影响^[82]。低剂量氯胺酮可以扭曲对穆尼图像(Mooney image)的感知,表明自上而下的额-顶叶皮质通路可能与NMDAR介导的活动有关^[83],所以损伤这一通路是导致工作记忆受损的可能原因之一。此外,低剂量氯胺酮(0.5 mg/kg)可以诱导PFC-HPC偶联增加^[84],在造成工作记忆受损的同时,可以增加视觉诱发电位中P100成分的振幅,并降低P300成分的振幅^[85]。也有临床研究表明,低剂量氯胺酮(0.27 mg/kg)的急性使用不会造成工作记忆的明显损伤^[86]。但该研究样本量相对较小($n=9$),并且被试在使用低剂量氯胺酮后,工作记忆任务的表现存在下降趋势。

动物实验研究表明,大鼠在改进的水迷宫任务中,急性低剂量氯胺酮注射可以造成工作记忆损伤^[87],在气味跨度测试(odor span test, OST)中,也表现出工作记忆的障碍^[88]。低剂量氯胺酮的急性效应同样存在剂量依赖性,可以干扰工作记忆的存储,而阿扑吗啡可以逆转氯胺酮对信息存储的破坏作用^[89]。值得注意的是,低剂量氯胺酮的急性作用时间较短,一般在24 h后即不再对工作记忆产生干扰^[90]。非人灵长类动物实验表明,在工作记忆任务中,低剂量氯胺酮不会降低延迟阶段的活跃细胞(即延迟细胞, delay cell)的自发放,但会显著性降低其任务相关的放电,对反应阶段的活跃细胞(即反应细胞, response cell)作用相反,其自发放与任务相关放电都得到了显著提高^[91]。近期研究表明,低剂量氯胺酮可以通过影响猕猴的短期记忆功能,从而干扰其在工作记忆任务中的行为表现。该研究者构建了一个新的“觅食模型”任

务, 结合眼动运动范式, 量化工作记忆的多种成分。实验结果提示, 低剂量氯胺酮可能会干扰工作记忆的中央执行功能而不是简单地降低记忆容量^[92]。另外的研究表明, 低剂量氯胺酮改变了工作记忆任务中PFC的神经振荡和同步性, 增强了gamma (30~60 Hz) 和alpha (9~12 Hz) 频段的振荡, 同时降低了beta (13~30 Hz) 频段的振荡, 作者认为这表明低剂量氯胺酮增强了PFC的局部活动, 并降低了注意力。同时该研究还发现, 神经元放电与振荡之间的同步性明显减弱, 反映了PFC编码规则信息的能力也受到了低剂量氯胺酮的干扰^[17]。

4 低剂量氯胺酮影响工作记忆的可能的神经机制

4.1 打破PFC神经回路中的兴奋/抑制平衡, 从而造成工作记忆障碍

最新研究表明, 在工作记忆延迟阶段, 低剂量

氯胺酮干扰了PFC中的兴奋性神经元和抑制性神经元的兴奋/抑制 (E/I) 平衡, 这可能是导致工作记忆障碍的主要原因^[93]。NMDAR对于神经回路的持续性活动至关重要^[94]。NMDAR是一种中枢神经系统内重要的兴奋性氨基酸受体, 可以调控Ca²⁺向细胞内的流动。对于突触后膜去极化和维持神经元的持续放电十分重要^[95]。工作记忆中延迟细胞的持续性放电与PFC中第III层和第V层中锥体细胞的反馈式 (recurrent) 激发有关, 并高度依赖于NMDAR的激活^[96], 特别是GluN2B亚基对延迟细胞的持续放电非常重要^[94, 97]。低剂量氯胺酮能优先阻断抑制性中间神经元上的NMDAR, 也可以择性地阻断突触外含GluN2B的NMDAR, 其中GABA能中间神经元可以促进E/I平衡, 这对维持工作记忆十分重要^[98]。而低剂量氯胺酮可以打破PFC神经回路中NMDAR依赖的E/I平衡 (图2), 造成工作记忆的维持障碍^[93]。

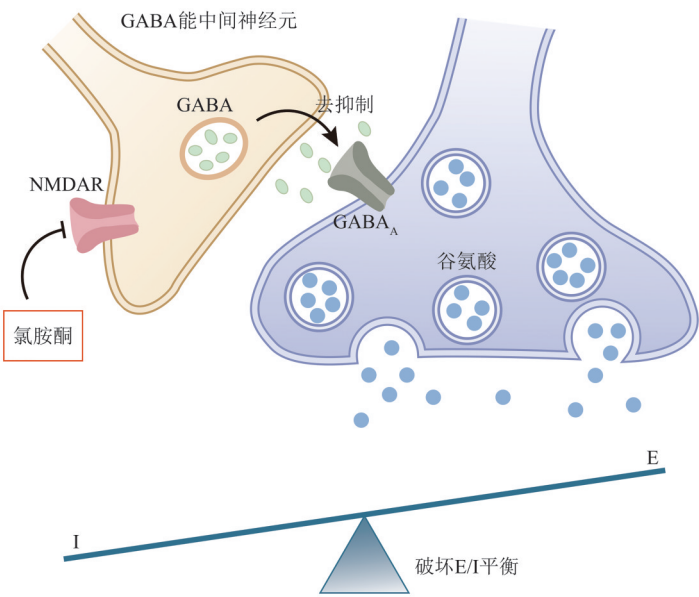


Fig. 2 Ketamine disrupts E/I balance
图2 氯胺酮破坏兴奋/抑制平衡

氯胺酮选择性阻断GABA能神经元上的NMPAR, 干扰对突触前的抑制作用, 从而使过量的Glu释放, 破坏E/I平衡。

另外, 氯胺酮阻断NMDAR导致了Glu的激增, 激增的Glu可同时激活AMPAR, 这也是低剂量氯胺酮快速抗抑郁作用的关键因素^[99]。AMPAR是谷氨酸能受体之一, 位于突触后神经元上, 介导突触传递, AMPAR激活可导致快速兴奋性突触传

递^[100]。低剂量氯胺酮可以增加PFC神经回路中依赖AMPAR的反馈神经元的自发放电^[91, 97], 从而对E/I平衡产生干扰。

综上所述, 低剂量氯胺酮可以通过破坏PFC中的E/I平衡, 对维持工作记忆信息产生干扰, 从

而导致急性的工作记忆障碍。

4.2 改变突触的短期可塑性和长期可塑性, 造成工作记忆障碍

突触的可塑性保证了突触的结构和功能可以根据刺激的方式产生相应变化。根据突触变化特征可以分为短时程增强 (short-term potentiation, STP)、长时程增强 (long-term potentiation, LTP)、长时程抑制 (long-term depression, LTD) 等。上述不同变化方式可以增强或减弱突触连接, 因而能贮存信息, 被认为是学习和记忆的基础。NMDAR 和 AMPAR 对突触的可塑性过程十分重要^[101], 尤其是 NMDAR 在 LTP 和 LTD 中起到了关键作用^[102-104]。

STP 作用与突触前 Ca^{2+} 内流有关, 突触前去极化之后, Ca^{2+} 大量内流, 促进了突触囊泡的形成和释放^[105]。STP 允许突触后可以在短时间内对较弱的刺激产生反应, 这可能与工作记忆的持续放电有关^[106]。而氯胺酮可以阻断突触后的 NMDAR, 从而干扰 STP 对突触后的作用。

LTP 受 NMDAR 和 AMPAR 的协同调控, 大量 NMDAR 被激活后, Ca^{2+} 内流结合钙调蛋白, 激活

蛋白激酶 CaMKII (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II), CaMKII 磷酸化 AMPAR, 使得 Na^{+} 内流增加, 同时加强突触后 AMPAR 的胞吐作用, 增加突触后的 AMPAR (图 3), 造成更强的去极化^[107-108]。LTP 的早期作用, 可能也与工作记忆的持续放电相关。值得注意的是, LTP 的晚期效应会使突触发生结构改变。研究发现, 突触在晚期 LTP 中扩大, 并且密度增大^[109], 这可能与晚期 LTP 的蛋白质合成有关, 并且最终增强了突触的传输能力。LTP 诱导还伴随着依赖 AMPAR 和 NMDAR 介导的已存在的树突棘生长和新树突棘形成^[110]。

LTD 与 LTP 相似, 也依赖于 NMDAR, 但主要发生在持续的低频刺激中^[111]。低频刺激增加的 Ca^{2+} 要弱于 LTP 途径, 可能有利于激活 Ca^{2+} 依赖的磷酸酶, 可以减少突触后膜的 AMPAR (图 3), 造成去极化降低^[108, 112]。LTP 和 LTD 能够先后对同一突触产生影响, 二者受到了 AMPAR 的胞吐作用和胞吞作用之间的竞争的调节^[107]。高频刺激能够增强曾经被 LTD 弱化的突触, 而低频刺激能够抑制曾经被 LTP 加强的突触^[110]。

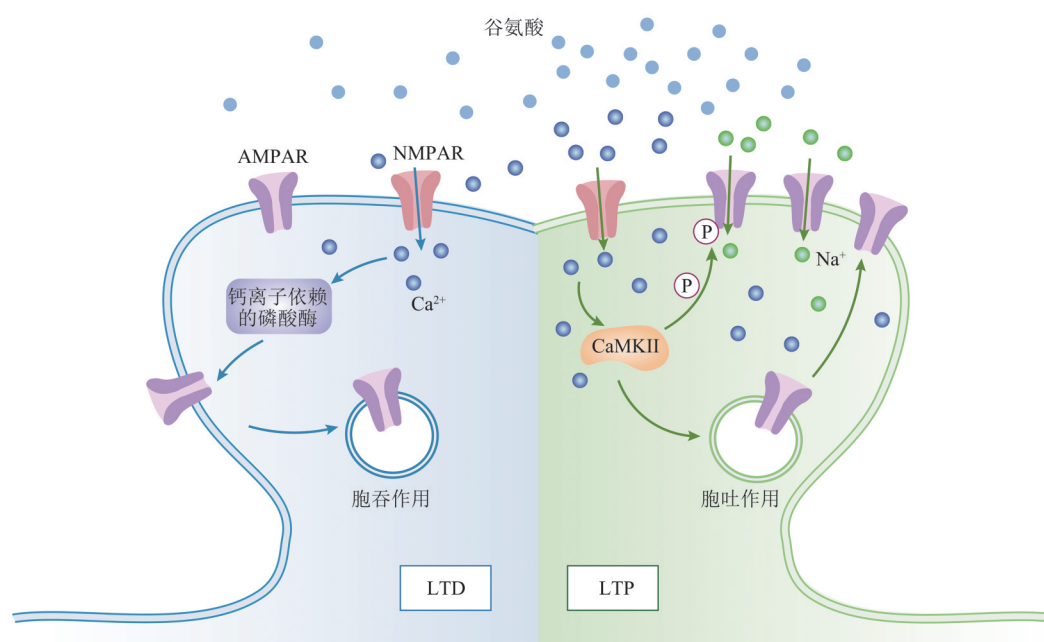


Fig. 3 Mechanisms of LTP and LTD

图3 LTP 和 LTD 作用机制

右侧: LTP。大量的 NMDAR 被激活后, 大量的 Ca^{2+} 内流结合钙调蛋白并激活 CaMKII, CaMKII 磷酸化 AMPAR, 通过胞吐作用增加突触后 AMPAR 的数量。左侧: LTD。少量的 Ca^{2+} 内流可能有利于激活钙离子依赖的磷酸酶, 通过胞吞作用减少突触后的 AMPAR。改编自文献^[102]。

NMDAR广泛分布于大脑皮质、海马及小脑等中枢神经系统,而氯胺酮作为NMDAR的拮抗剂可以对中枢神经系统的突触可塑性产生广泛影响。近期研究表明,低剂量氯胺酮可以降低前额叶皮层、纹状体和海马区神经元的树突功能^[113-114],长期服用氯胺酮后会导致海马突触后膜的GluA1受体的表达水平和磷酸化水平降低^[115]。同时,低剂量氯胺酮可以阻断参与自发突触传递的NMDAR,导致其真核伸长因子2激酶(eEF2K)活性的抑制,从而阻止其eEF2底物的磷酸化,增强AMPA反应^[116],这些都可以降低突触可塑性。最新研究也表明,长期应用低剂量氯胺酮降低了Glu受体亚基的表达,抑制了CaMKII的表达和磷酸化,造成树突棘密度、LTP和突触传递降低,产生认知缺陷^[73]。突触的长期可塑性是形成神经网络结构的关键因素,氯胺酮通过阻断NMDAR对这一过程产生干扰,可能影响支持工作记忆的全局神经环路和局部神经网络结构,从而损伤工作记忆功能,其中的机制还需要进一步研究加以阐明。

4.3 激活DA途径,对工作记忆产生影响

DA对PFC的工作记忆功能具有重要影响^[117],过量的DA可以对工作记忆和执行功能产生障碍^[118]。低剂量氯胺酮可以增加DA的释放^[119-120],其机制主要与NMDAR有关。早期研究表明,急性低剂量氯胺酮阻断NMDAR有助于DA的传递^[121],或许与DA神经元中NMDAR调节突触后大脑区域的簇发放电有关^[122]。近期有研究者认为,氯胺酮通过阻断GABA能中间神经元上的NMDAR对谷氨酸神经元产生去抑制作用(去抑制假说),并投射到中脑DA神经元,从而增加了谷氨酸的释放,随后增加DA神经元的兴奋性,进而增加了投射目标中DA的释放^[123]。

但也有部分研究认为,其机制主要与DA受体有关。研究表明,低剂量氯胺酮可以激活多巴胺D1受体和D2受体^[120, 124]。其中D1受体主要位于树突棘上,D1受体刺激可以对工作记忆和延迟细胞的放电产生倒U型的剂量反应;而D2受体主要位于第V层锥体细胞树突上,D2受体刺激可以加速并放大反应细胞的放电^[125]。早期研究表明,氯胺酮对多巴胺D2受体具有高度亲和性^[126]。长期使用氯胺酮可造成D1受体选择性上调^[127],并且增加突触前DA转运体的敏感性,诱导DA释放的功能性超敏反应^[121]。值得注意的是,近期计算神经科学的研究提示,PFC中D1受体适当的激活水

平有助于神经网络保持E/I平衡^[128],而氯胺酮可以通过影响前额叶D1受体功能,从而破坏E/I平衡最终干扰工作记忆,这也可能是低剂量氯胺酮影响工作记忆功能的机制之一。

5 总结与展望

综上所述,低剂量氯胺酮作为NMDAR的拮抗剂,可以引起工作记忆障碍,其急性效应和慢性效应的神经发生机制可能是不同的。急性效应可能主要与PFC神经回路中的E/I平衡破坏以及短时程突触可塑性STP的改变有关;而慢性效应可能主要与长时程突触可塑性LTP和LTD的改变,以及神经网络结构的改变等有关。此外,低剂量氯胺酮可能通过作用于DA受体干扰工作记忆。因此,虽然目前低剂量氯胺酮可以在抗抑郁的治疗中取得非常显著的效果,但对于其长期的临床使用,应该保持谨慎的态度,建议通过进一步的临床研究,确定低剂量氯胺酮的长期安全性和有效性。

无论是低剂量氯胺酮的急性效应机制还是慢性效应机制都有待于进一步研究阐明。目前研究主要存在以下几个问题。a. 低剂量氯胺酮的剂量差异较大。在大部分临床研究中,通过肌注低剂量氯胺酮研究其抗抑郁的作用,其浓度通常为0.2、0.5或1 mg/kg等不同的剂量,并且一些研究工作采用的是口服或鼻喷剂给药,这对等效剂量对比带来了很大的困难。而在啮齿类动物试验中,大多数实验组选择腹腔注射10~30 mg/kg氯胺酮进行低剂量作用研究,个别实验组甚至使用60 mg/kg,与非人灵长类动物的给药剂量(肌注0.1~1.0 mg/kg)差异很大,建议补充血药浓度等关键性证据,同时设置多浓度交叉对比实验,便于跨物种间的等效剂量对比。b. 工作记忆的评价标准不统一。在临床研究中,N-back任务作为工作记忆的经典实验范式被广泛使用,但与实验动物的任务范式仍具有很大差别,尤其是评价啮齿类动物工作记忆的实验范式,不同实验间的任务差距较大,这会对工作记忆的评价标准造成影响。本文认为,对工作记忆等高级认知功能的研究,很大程度上受限于实验动物本身的特点,啮齿类动物与人之间存在很大的差异性,这与脑结构的差异性有关,在非人灵长类动物开展相应的研究具有重要的意义。c. 慢性效用研究的时长不一致。有关人的低剂量氯胺酮慢性效应的临床数据,大多数来自于滥用者,也有少量来自于临床上抗抑郁症的治疗观察,但很少有研究报告对使用慢

性的作用时间进行进一步划分。这个问题在动物实验研究中更加明显,不同研究报告对于慢性效应的作用时间差异性很大,从2周到6个月不等,这对慢性效应的评价是十分不利的。建议在今后的研究中,在时间尺度上进一步细分,对于短期(1~2周)、中期(1个月)、中长期(3~6个月)和长期(6个月以上)开展系统的研究。这对于明确不同作用时间下的药物作用效果和效应机制是十分必要的。

有关低剂量氯胺酮的研究也为进一步理解工作记忆的神经机制,特别是阐明NMDAR在工作记忆中的作用提示了新的研究方向。值得注意的是,NMDAR在中枢神经系统中广泛存在,而目前大多数研究仍局限于PFC、HPC等单脑区的研究,对于脑网络其他节点功能影响的研究较少。建议加强多种实验技术手段的结合,开展多角度的分析和研究,特别是利用非人灵长类动物模型,在与工作记忆相关的神经环路中,通过埋置的电极同时采集多个脑区的高时空分辨率神经活动信号,从而深入研究低剂量氯胺酮对工作记忆的急、慢性效应及其神经机制。

参 考 文 献

- [1] Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, **37**(7): 865-872
- [2] Pribish A, Wood N, Kalava A. A review of nonanesthetic uses of ketamine. *Anesthesiol Res Pract*, 2020, **2020**: 5798285
- [3] Zanos P, Moaddel R, Morris P J, *et al*. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev*, 2018, **70**(3): 621-660
- [4] Peltoniemi M A, Hagelberg N M, Olkkola K T, *et al*. Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clin Pharmacokinet*, 2016, **55**(9): 1059-1077
- [5] Corrigan A, Pickering G. Ketamine and depression: a narrative review. *Drug Des Devel Ther*, 2019, **13**: 3051-3067
- [6] Gill H, Gill B, Rodrigues N B, *et al*. The effects of ketamine on cognition in treatment-resistant depression: a systematic review and priority avenues for future research. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, **120**: 78-85
- [7] Crisanti C, Enrico P, Fiorentini A, *et al*. Neurocognitive impact of ketamine treatment in major depressive disorder: a review on human and animal studies. *J Affect Disord*, 2020, **276**: 1109-1118
- [8] Lima T M, Visacri M B, Aguiar P M. Use of ketamine and esketamine for depression: an overview of systematic reviews with meta-analyses. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, **78**(3): 311-338
- [9] Xu Y, Hackett M, Carter G, *et al*. Effects of low-dose and very low-dose ketamine among patients with major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, **19**(4): pyv124
- [10] Andrade C. Ketamine for depression, 4: in what dose, at what rate, by what route, for how long, and at what frequency?. *J Clin Psychiatry*, 2017, **78**(7): e852-e857
- [11] Lubega F A, Desilva M S, Munube D, *et al*. Low dose ketamine versus morphine for acute severe vaso occlusive pain in children: a randomized controlled trial. *Scand J Pain*, 2018, **18**(1): 19-27
- [12] 丁毅,柯晓股,孙彬,等. 120例氯胺酮依赖者使用原因分析. *中国药物依赖性杂志*, 2017, **26**(3): 218-221
- [12] Ding Y, Ke X Y, Sun B, *et al*. Chinese Journal of Drug Dependence, 2017, **26**(3): 218-221
- [13] Ma L, Skoblenick K, Seamans J K, *et al*. Ketamine-induced changes in the signal and noise of rule representation in working memory by lateral prefrontal neurons. *J Neurosci*, 2015, **35**(33): 11612-11622
- [14] Baddeley A. Working memory: the interface between memory and cognition. *J Cogn Neurosci*, 1992, **4**(3): 281-288
- [15] Guo J Y, Ragland J D, Carter C S. Memory and cognition in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 2019, **24**(5): 633-642
- [16] Stopford C L, Thompson J C, Neary D, *et al*. Working memory, attention, and executive function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex*, 2012, **48**(4): 429-446
- [17] Ma L, Skoblenick K, Johnston K, *et al*. Ketamine alters lateral prefrontal oscillations in a rule-based working memory task. *J Neurosci*, 2018, **38**(10): 2482-2494
- [18] Estaphan S, Curpan A S, Khalifa D, *et al*. Combined low dose of ketamine and social isolation: a possible model of induced chronic schizophrenia-like symptoms in male albino rats. *Brain Sci*, 2021, **11**(7): 917
- [19] Morgan C J, Curran H V. Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: a review. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006, **188**(4): 408-424
- [20] Kohtala S. Ketamine-50 years in use: from anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms. *Pharmacol Rep*, 2021, **73**(2): 323-345
- [21] Jang G, Maciver M B. Ketamine produces a long-lasting enhancement of CA1 neuron excitability. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(15): 8091
- [22] Yang Y, Cui Y, Sang K, *et al*. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*, 2018, **554**(7692): 317-322
- [23] Ma X, Yang S, Zhang Z, *et al*. Rapid and sustained restoration of astrocytic functions by ketamine in depression model mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, **616**: 89-94
- [24] Zhang L M, Liu N N, Cao L, *et al*. S-ketamine administration in pregnant mice induces ADHD- and depression-like behaviors in offspring mice. *Behav Brain Res*, 2022, **433**: 113996
- [25] Zhou Y, Wang C, Lan X, *et al*. Cognitive function mediates the anti-suicide effect of repeated intravenous ketamine in adult patients with suicidal ideation. *Front Psychiatry*, 2022, **13**: 779326
- [26] Wilkinson S T, Ballard E D, Bloch M H, *et al*. The effect of a single

- dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 2018, **175**(2): 150-158
- [27] Phillips J L, Norris S, Talbot J, *et al.* Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*, 2020, **45**(4): 606-612
- [28] Zhang Y, Ye F, Zhang T, *et al.* Structural basis of ketamine action on human NMDA receptors. *Nature*, 2021, **596**(7871): 301-305
- [29] Abdallah C G, Adams T G, Kelmendi B, *et al.* Ketamine's mechanism of action: a path to rapid-acting antidepressants. *Depress Anxiety*, 2016, **33**(8): 689-697
- [30] Shinohara R, Aghajanian G K, Abdallah C G. Neurobiology of the rapid-acting antidepressant effects of ketamine: impact and opportunities. *Biol Psychiatry*, 2021, **90**(2): 85-95
- [31] Chen M H, Cheng C M, Li C T, *et al.* Comparative study of low-dose ketamine infusion and repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: a posthoc pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Psychiatry Res*, 2022, **316**: 114749
- [32] Zanos P, Gould T D. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry*, 2018, **23**(4): 801-811
- [33] Miller O H, Moran J T, Hall B J. Two cellular hypotheses explaining the initiation of ketamine's antidepressant actions: direct inhibition and disinhibition. *Neuropharmacology*, 2016, **100**: 17-26
- [34] Alshammari T K. The ketamine antidepressant story: new insights. *Molecules*, 2020, **25**(23): 5777
- [35] Hardingham G E, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci*, 2010, **11**(10): 682-696
- [36] Lavender E, Hirasawa-Fujita M, Domino E F. Ketamine's dose related multiple mechanisms of actions: dissociative anesthetic to rapid antidepressant. *Behav Brain Res*, 2020, **390**: 112631
- [37] Zanos P, Moaddel R, Morris P J, *et al.* NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*, 2016, **533**(7604): 481-486
- [38] Bansal A, Miller M, Ferguson I, *et al.* Ketamine as a prehospital analgesic: a systematic review. *Prehosp Disaster Med*, 2020, **35**(3): 314-321
- [39] Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, **77**(2): 357-367
- [40] Jonkman K, Dahan A, Van De Donk T, *et al.* Ketamine for pain. *F1000Res*, 2017, **6**: F1000 Faculty Rev-1711
- [41] Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory?. *Trends Cogn Sci*, 2000, **4**(11): 417-423
- [42] Fuster J M, Alexander G E. Neuron activity related to short-term memory. *Science*, 1971, **173**(3997): 652-654
- [43] Curtis C E, D'Esposito M. Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn Sci*, 2003, **7**(9): 415-423
- [44] Schreppe T, Egetemeir J, Schecklmann M, *et al.* Activation of the prefrontal cortex in working memory and interference resolution processes assessed with near-infrared spectroscopy. *Neuropsychobiology*, 2008, **57**(4): 188-193
- [45] Boerlin M, Deneve S. Spike-based population coding and working memory. *PLoS Comput Biol*, 2011, **7**(2): e1001080
- [46] Liu D, Gu X, Zhu J, *et al.* Medial prefrontal activity during delay period contributes to learning of a working memory task. *Science*, 2014, **346**(6208): 458-463
- [47] D'Esposito M, Postle B R. The cognitive neuroscience of working memory. *Annu Rev Psychol*, 2015, **66**: 115-142
- [48] Postle B R. How does the brain keep information "in mind"? *Curr Dir Psychol Sci*, 2016, **25**(3): 151-156
- [49] Davis T, Poldrack R A. Measuring neural representations with fMRI: practices and pitfalls. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, **1296**: 108-134
- [50] Luna R, Hernandez A, Brody C D, *et al.* Neural codes for perceptual discrimination in primary somatosensory cortex. *Nat Neurosci*, 2005, **8**(9): 1210-1219
- [51] Yamagata T, Nakayama Y, Tanji J, *et al.* Distinct information representation and processing for goal-directed behavior in the dorsolateral and ventrolateral prefrontal cortex and the dorsal premotor cortex. *J Neurosci*, 2012, **32**(37): 12934-12949
- [52] Constantinidis C, Klingberg T. The neuroscience of working memory capacity and training. *Nat Rev Neurosci*, 2016, **17**(7): 438-449
- [53] Tort A B, Komorowski R W, Manns J R, *et al.* Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(49): 20942-20947
- [54] Li S, Bai W, Liu T, *et al.* Increases of theta-low gamma coupling in rat medial prefrontal cortex during working memory task. *Brain Res Bull*, 2012, **89**(3-4): 115-123
- [55] Nyhus E, Curran T. Functional role of gamma and theta oscillations in episodic memory. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, **34**(7): 1023-1035
- [56] Zeng H, Su D, Jiang X, *et al.* The similarities and differences in impulsivity and cognitive ability among ketamine, methadone, and non-drug users. *Psychiatry Res*, 2016, **243**: 109-114
- [57] Ke X, Ding Y, Xu K, *et al.* The profile of cognitive impairments in chronic ketamine users. *Psychiatry Res*, 2018, **266**: 124-131
- [58] Morgan C J, Muetzelfeldt L, Curran H V. Ketamine use, cognition and psychological wellbeing: a comparison of frequent, infrequent and ex-users with polydrug and non-using controls. *Addiction*, 2009, **104**(1): 77-87
- [59] Morgan C J, Muetzelfeldt L, Curran H V. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction*, 2010, **105**(1): 121-133
- [60] Wang L J, Chen C K, Lin S K, *et al.* Cognitive profile of ketamine-dependent patients compared with methamphetamine-dependent patients and healthy controls. *Psychopharmacology (Berl)*, 2018, **235**(7): 2113-2121
- [61] Cheng W J, Chen C H, Chen C K, *et al.* Similar psychotic and

- cognitive profile between ketamine dependence with persistent psychosis and schizophrenia. *Schizophr Res*, 2018, **199**: 313-318
- [62] Lee T S, Liu Y H, Huang Y J, *et al.* Clinical and behavior characteristics of individuals who used ketamine. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 801
- [63] Liang H, Tang W K, Chu W C W, *et al.* Striatal and white matter volumes in chronic ketamine users with or without recent regular stimulant use. *Drug Alcohol Depend*, 2020, **213**: 108063
- [64] Zhong J, Wu H, Wu F, *et al.* Cortical thickness changes in chronic ketamine users. *Front Psychiatry*, 2021, **12**: 645471
- [65] Zhang C, Tang W K, Liang H J, *et al.* Other drug use does not impact cognitive impairments in chronic ketamine users. *Drug Alcohol Depend*, 2018, **186**: 1-8
- [66] Wilkinson S T, Katz R B, Toprak M, *et al.* Acute and longer-term outcomes using ketamine as a clinical treatment at the Yale Psychiatric Hospital. *J Clin Psychiatry*, 2018, **79**(4): 17m11731
- [67] Deacon R M, Bannerman D M, Kirby B P, *et al.* Effects of cytotoxic hippocampal lesions in mice on a cognitive test battery. *Behav Brain Res*, 2002, **133**(1): 57-68
- [68] 魏伟, 吴希美, 李元建. 药理实验方法学. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2010
- Wei W, Wu X M, Li Y J. *Experimental Methodology of Pharmacology*. 4th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010
- [69] Wang J H, Fu Y, Wilson F A, *et al.* Ketamine affects memory consolidation: differential effects in T-maze and passive avoidance paradigms in mice. *Neuroscience*, 2006, **140**(3): 993-1002
- [70] Celia Moreira Borella V, Seeman M V, Carneiro Cordeiro R, *et al.* Gender and estrous cycle influences on behavioral and neurochemical alterations in adult rats neonatally administered ketamine. *Dev Neurobiol*, 2016, **76**(5): 519-532
- [71] Kekesi G, Petrovski Z, Benedek G, *et al.* Sex-specific alterations in behavioral and cognitive functions in a "three hit" animal model of schizophrenia. *Behav Brain Res*, 2015, **284**: 85-93
- [72] Ding R, Li Y, Du A, *et al.* Changes in hippocampal AMPA receptors and cognitive impairments in chronic ketamine addiction models: another understanding of ketamine CNS toxicity. *Sci Rep*, 2016, **6**(1): 38771
- [73] Luo Y, Yu Y, Zhang M, *et al.* Chronic administration of ketamine induces cognitive deterioration by restraining synaptic signaling. *Mol Psychiatry*, 2021, **26**(9): 4702-4718
- [74] Onalapo A Y, Ayeni O J, Ogundejì M O, *et al.* Subchronic ketamine alters behaviour, metabolic indices and brain morphology in adolescent rats: involvement of oxidative stress, glutamate toxicity and caspase-3-mediated apoptosis. *J Chem Neuroanat*, 2019, **96**: 22-33
- [75] Jiang Y, Wang Y, Sun X, *et al.* Short- and long-term antidepressant effects of ketamine in a rat chronic unpredictable stress model. *Brain Behav*, 2017, **7**(8): e00749
- [76] Riggs L M, An X, Pereira E F R, *et al.* (R,S)-ketamine and (2R,6R)-hydroxynorketamine differentially affect memory as a function of dosing frequency. *Transl Psychiatry*, 2021, **11**(1): 583
- [77] Perez M A, Morales C, Santander O, *et al.* Ketamine-treatment during late adolescence impairs inhibitory synaptic transmission in the prefrontal cortex and working memory in adult rats. *Front Cell Neurosci*, 2019, **13**: 372
- [78] Ecevitoglu A, Canbeyli R, Unal G. Oral ketamine alleviates behavioral despair without cognitive impairment in Wistar rats. *Behav Brain Res*, 2019, **372**: 112058
- [79] Sun L, Li Q, Li Q, *et al.* Chronic ketamine exposure induces permanent impairment of brain functions in adolescent cynomolgus monkeys. *Addict Biol*, 2014, **19**(2): 185-194
- [80] Krystal J H, Bennett A, Abi-Saab D, *et al.* Dissociation of ketamine effects on rule acquisition and rule implementation: possible relevance to NMDA receptor contributions to executive cognitive functions. *Biol Psychiatry*, 2000, **47**(2): 137-143
- [81] Morgan C J, Mofeez A, Brandner B, *et al.* Acute effects of ketamine on memory systems and psychotic symptoms in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 2004, **29**(1): 208-218
- [82] Honey R A, Honey G D, O'loughlin C, *et al.* Acute ketamine administration alters the brain responses to executive demands in a verbal working memory task: an FMRI study. *Neuropsychopharmacology*, 2004, **29**(6): 1203-1214
- [83] Van Loon A M, Fahrenfort J J, Van Der Velde B, *et al.* NMDA receptor antagonist ketamine distorts object recognition by reducing feedback to early visual cortex. *Cereb Cortex*, 2016, **26**(5): 1986-1996
- [84] Grimm O, Gass N, Weber-Fahr W, *et al.* Acute ketamine challenge increases resting state prefrontal-hippocampal connectivity in both humans and rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, **232**(21-22): 4231-4241
- [85] Koychev I, William Deakin J F, El-Deredy W, *et al.* Effects of acute ketamine infusion on visual working memory: event-related potentials. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2017, **2**(3): 253-262
- [86] Rowland L M, Astur R S, Jung R E, *et al.* Selective cognitive impairments associated with NMDA receptor blockade in humans. *Neuropsychopharmacology*, 2005, **30**(3): 633-639
- [87] Moosavi M, Yadollahi K, Rastegar K, *et al.* The effect of sub-anesthetic and anesthetic ketamine on water maze memory acquisition, consolidation and retrieval. *Eur J Pharmacol*, 2012, **677**(1-3): 107-110
- [88] Mathews M J, Mead R N, Galizio M. Effects of N-Methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists ketamine, methoxetamine, and phencyclidine on the odor span test of working memory in rats. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2018, **26**(1): 6-17
- [89] Pitsikas N, Carli M. Ketamine disrupted storage but not retrieval of information in male rats and apomorphine counteracted its impairing effect. *Neurosci Lett*, 2020, **737**: 135321
- [90] Valentim A M, Ribeiro P O, Olsson I A, *et al.* The memory stages of a spatial Y-maze task are not affected by a low dose of ketamine/midazolam. *Eur J Pharmacol*, 2013, **712**(1-3): 39-47
- [91] Wang M, Yang Y, Wang C J, *et al.* NMDA receptors subserve persistent neuronal firing during working memory in dorsolateral

- prefrontal cortex. *Neuron*, 2013, **77**(4): 736-749
- [92] Sawagashira R, Tanaka M. Ketamine-induced alteration of working memory utility during oculomotor foraging task in monkeys. *eNeuro*, 2021, **8**(2): ENEURO.0403-20.2021
- [93] Roussy M, Luna R, Duong L, *et al.* Ketamine disrupts naturalistic coding of working memory in primate lateral prefrontal cortex networks. *Mol Psychiatry*, 2021, **26**(11): 6688-6703
- [94] Wang M, Arnsten A F. Contribution of NMDA receptors to dorsolateral prefrontal cortical networks in primates. *Neurosci Bull*, 2015, **31**(2): 191-197
- [95] Arnsten A F T, Datta D, Wang M. The genie in the bottle-magnified calcium signaling in dorsolateral prefrontal cortex. *Mol Psychiatry*, 2021, **26**(8): 3684-3700
- [96] Arnsten A F, Jin L E. Molecular influences on working memory circuits in dorsolateral prefrontal cortex. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2014, **122**: 211-231
- [97] Yang S, Seo H, Wang M, *et al.* NMDAR neurotransmission needed for persistent neuronal firing: potential roles in mental disorders. *Front Psychiatry*, 2021, **12**: 654322
- [98] Hu G, Huang X, Jiang T, *et al.* Multi-scale expressions of one optimal state regulated by dopamine in the prefrontal cortex. *Front Physiol*, 2019, **10**: 113
- [99] Chen Y, Shen M, Liu X, *et al.* The regulation of glutamate transporter 1 in the rapid antidepressant-like effect of ketamine in mice. *Front Behav Neurosci*, 2022, **16**: 789524
- [100] Schwenk E S, Pradhan B, Nalamasu R, *et al.* Ketamine in the past, present, and future: mechanisms, metabolites, and toxicity. *Curr Pain Headache Rep*, 2021, **25**(9): 57
- [101] Kang M J Y, Hawken E, Vazquez G H. The mechanisms behind rapid antidepressant effects of ketamine: a systematic review with a focus on molecular neuroplasticity. *Front Psychiatry*, 2022, **13**: 860882
- [102] Luscher C, Malenka R C. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, **4**(6): a005710
- [103] Lisman J. Glutamatergic synapses are structurally and biochemically complex because of multiple plasticity processes: long-term potentiation, long-term depression, short-term potentiation and scaling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017, **372**(1715): 20160260
- [104] Ingram R, Kang H, Lightman S, *et al.* Some distorted thoughts about ketamine as a psychedelic and a novel hypothesis based on NMDA receptor-mediated synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 2018, **142**: 30-40
- [105] Tauffer L, Kumar A. Short-term synaptic plasticity makes neurons sensitive to the distribution of presynaptic population firing rates. *eNeuro*, 2021, **8**(2): ENEURO.0297-20.2021
- [106] Yoon J Y, Lee H R, Ho W K, *et al.* Disparities in short-term depression among prefrontal cortex synapses sustain persistent activity in a balanced network. *Cereb Cortex*, 2020, **30**(1): 113-134
- [107] Sumi T, Harada K. Mechanism underlying hippocampal long-term potentiation and depression based on competition between endocytosis and exocytosis of AMPA receptors. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 14711
- [108] Viturera N, Goda Y. The interplay between Hebbian and homeostatic synaptic plasticity. *J Cell Biol*, 2013, **203**(2): 175-186
- [109] Meyer D, Bonhoeffer T, Scheuss V. Balance and stability of synaptic structures during synaptic plasticity. *Neuron*, 2014, **82**(2): 430-443
- [110] Ma S, Zuo Y. Synaptic modifications in learning and memory - a dendritic spine story. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, **125**: 84-90
- [111] Staubli U V, Ji Z X. The induction of homo-vs. heterosynaptic LTD in area CA1 of hippocampal slices from adult rats. *Brain Res*, 1996, **714**(1-2): 169-176
- [112] Kumar A, Foster T C. Alteration in NMDA receptor mediated glutamatergic neurotransmission in the hippocampus during senescence. *Neurochem Res*, 2019, **44**(1): 38-48
- [113] Suarez-Santiago J E, Orozco-Suarez S, Vega-Garcia A, *et al.* Repeated ketamine administration induces recognition memory impairment together with morphological changes in neurons from ventromedial prefrontal cortex, dorsal striatum, and hippocampus. *Behav Pharmacol*, 2020, **31**(7): 633-640
- [114] Hladik D, Buratovic S, Von Toerne C, *et al.* Combined treatment with low-dose ionizing radiation and ketamine induces adverse changes in CA1 neuronal structure in male murine hippocampi. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(23): 6103
- [115] Ding R, Li Y, Du A, *et al.* Changes in hippocampal AMPA receptors and cognitive impairments in chronic ketamine addiction models: another understanding of ketamine CNS toxicity. *Sci Rep*, 2016, **6**: 38771
- [116] Suzuki K, Monteggia L M. The role of eEF2 kinase in the rapid antidepressant actions of ketamine. *Adv Pharmacol*, 2020, **89**: 79-99
- [117] Brozoski T J, Brown R M, Rosvold H E, *et al.* Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science*, 1979, **205**(4409): 929-932
- [118] Bahari Z, Meftahi G H, Meftahi M A. Dopamine effects on stress-induced working memory deficits. *Behav Pharmacol*, 2018, **29**(7): 584-591
- [119] Frohlich J, Van Horn J D. Reviewing the ketamine model for schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 2014, **28**(4): 287-302
- [120] Belujon P, Grace A A. Restoring mood balance in depression: ketamine reverses deficit in dopamine-dependent synaptic plasticity. *Biol Psychiatry*, 2014, **76**(12): 927-936
- [121] Owolabi A R, Akanmu M A, Ukponmwan O E. Functional reactivity of the dopaminergic system following acute and chronic ketamine treatments. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2008, **378**(1): 117-124
- [122] Zweifel L S, Parker J G, Lobb C J, *et al.* Disruption of NMDAR-dependent burst firing by dopamine neurons provides selective assessment of phasic dopamine-dependent behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(18): 7281-7288
- [123] Kokkinou M, Ashok A H, Howes O D. The effects of ketamine on dopaminergic function: meta-analysis and review of the

- implications for neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 2018, **23**(1): 59-69
- [124] Li Y, Zhu Z R, Ou B C, *et al.* Dopamine D2/D3 but not dopamine D1 receptors are involved in the rapid antidepressant-like effects of ketamine in the forced swim test. *Behav Brain Res*, 2015, **279**: 100-105
- [125] Arnsten A F, Wang M, Paspalas C D. Dopamine's actions in primate prefrontal cortex: challenges for treating cognitive disorders. *Pharmacol Rev*, 2015, **67**(3): 681-696
- [126] Kapur S, Seeman P. NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D(2) and serotonin 5-HT (2)receptors-implications for models of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 2002, **7**(8): 837-844
- [127] Narendran R, Frankle W G, Keefe R, *et al.* Altered prefrontal dopaminergic function in chronic recreational ketamine users. *Am J Psychiatry*, 2005, **162**(12): 2352-2359
- [128] Hu G, Huang X, Jiang T, *et al.* Multi-scale expressions of one optimal state regulated by dopamine in the prefrontal cortex. *Front Physiol*, 2019, **10**: 113

The Effects of Low Dose Ketamine on Working Memory*

ZHAO Zhi-Ping^{1,4)}, NIE Chuang²⁾, JIANG Cheng-Teng⁵⁾, LUO Wei-Wei²⁾,
GU Jian-Wen^{2)**}, YU Shan^{3)**}

⁽¹⁾*School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China;*

⁽²⁾*Strategic Support Force Medical Center, Beijing 100101, China;*

⁽³⁾*Brainnetome Center and National Laboratory of Pattern Recognition, Institute of Automation, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;*

⁽⁴⁾*First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China;*

⁽⁵⁾*Savaid Medical School, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 101408, China)*

Abstract Ketamine is an NMDAR antagonist that has been widely used for clinical anesthesia. In addition, low-dose ketamine has analgesic, anti-inflammatory and antidepressant effects, which have attracted extensive attention in recent years. However, how low-dose ketamine can affect the higher cognitive functions remain unclear. Here we review the effects of low-dose ketamine on working memory (WM). WM is the ability to temporally hold and manipulate information in the brain. It mainly relies on a network involving several key brain areas such as the prefrontal cortex (PFC), hippocampus, *etc.* WM plays a key role in many complex cognitive processes, thus to understand how it may be affected by low-dose ketamine is informative and important for its clinic use. Here we review the studies showing that acute or chronic use of low-dose ketamine will impair working memory in a sophisticated way. The possible mechanisms underlying such impairments include breaking the excitation/inhibition (E/I) balance in the PFC, changing the short-term and long-term synaptic plasticity, activating the DA pathway, *etc.* We also pointed out that to fully reveal the effects of low-dose ketamine on WM and related neural mechanism, future multi-facet studies combining behavioral tests, electrophysiology, neuroimaging, histology, *etc.* and with more comparable dosage and time of medication would be needed. We hope that this review will be instrumental for facilitating appropriate use of low-dose ketamine in clinical settings.

Key words low-dose, ketamine, working memory, NMDA receptors, acute effect, chronic effect

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0195

* This work was supported by grants from the National Key Research and Development Program of China (2017YFA0105203) and the Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences (XDB32040200).

** Corresponding author.

GU Jian-Wen. Tel: 86-10-66356729, E-mail: jiuwufushou@qq.com

YU Shan. Tel: 86-10-82544786, E-mail: shan.yu@nlpr.ia.ac.cn

Received: April 28, 2022 Accepted: August 12, 2022