

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.18.001

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190424.1711.044.html>(2019-04-25)

小剂量氯胺酮对抑郁大鼠海马 Rac1 蛋白表达及树突棘密度的影响^{*}

朱贤林,王在平,叶刚[△],姚娜娜,朱荣誉,牟俊英,吴帮林
(恩施土家族苗族自治州中心医院麻醉科,湖北恩施 445000)

[摘要] **目的** 探讨小剂量氯胺酮对抑郁大鼠海马 Rac1 蛋白表达及树突棘密度的影响。**方法** 选取成年雄性 SD 大鼠 60 只,分为 5 组($n=12$):对照组(C 组)、抑郁组(D 组)、氯胺酮组(DK 组)、氯胺酮+NSC23766 组(DKN 组)和 NSC23766 组(DN 组)。采用慢性不可预见性轻度应激法(CUMS)构建大鼠抑郁模型。C 组大鼠不接受 CUMS 应激,腹腔注射生理盐水 8 mL/kg;其余 4 组大鼠 CUMS 处理完成后,D 组大鼠行腹腔注射生理盐水 8 mL/kg;DK 组大鼠腹腔注射氯胺酮 10 mg/kg;DKN 组大鼠腹腔注射 NSC23766 2.5 mg/kg,5 min 后给予氯胺酮 10 mg/kg;DN 组大鼠腹腔注射 NSC23766 2.5 mg/kg。糖水偏好实验和旷场实验用于行为学测试,Western blot 检测海马 Rac1、Tiam1、 α -chimaerin 蛋白表达,GST Pull-Down 分析 Rac1 活性,高尔基染色观察脑片海马树突形态。**结果** CUMS 处理后,与 C 组相比,D、DK、DKN、DN 组大鼠的糖水偏好百分比、水平移动距离和直立次数均明显下降($P<0.05$),但 4 组间差异无统计学意义;氯胺酮处理后,与 D 组相比,DK 组糖水偏好百分比、水平移动距离和直立次数明显上升,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 C 组相比,D 组大鼠海马 Rac1 蛋白表达下调,活性降低,CA1 区树突棘密度下降($P<0.05$);与 D 组相比,DK 组大鼠海马 Rac1 表达上调,活性升高,CA1 区树突棘密度增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 小剂量氯胺酮具有良好的抗抑郁效应,其机制可能与上调海马 Rac1 蛋白表达及活性,继而增加树突棘密度及改善突触可塑性有关。

[关键词] 抑郁症;氯胺酮;Rac1 蛋白;树突棘密度

[中图法分类号] R971+.43

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)18-3061-06

Effects of low-dose of ketamine on Rac1 protein expression and dendritic spine density in hippocampus of rats with depression^{*}

ZHU Xianlin, WANG Zaiping, YE Gang[△], YAO Nana, ZHU Rongyu, MOU Junying, WU Banglin

(Department of Anesthesiology, the Central Hospital of Enshi Autonomous Prefecture, Enshi, Hubei 445000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of low-dose of ketamine on the expression of Rac1 protein and dendritic spine density in hippocampus of rats with depression. **Methods** A total of 60 adult male Sprague-Dawley rats were randomly divided into 5 groups ($n=12$): the control group (group C), the depression group (group D), the ketamine group (group DK), the ketamine+NSC23766 group (group DKN), and the NSC23766 group (group DN). Chronic unpredictable mild stress (CUMS) method was subjected to generate depression models. Rats in group C did not receive CUMS stress but received normal saline (8 mL/kg, i. p.). After CUMS procedure completed in the other four groups, rats in group D were treated with normal saline (8 mL/kg, i. p.). Rats in group DK were treated with ketamine (10 mg/kg, i. p.). Rats in group DKN received NSC23766 (2.5 mg/kg, i. p.), and ketamine (10 mg/kg, i. p.) after 5 minutes. Rats in group DN received NSC23766 (2.5 mg/kg, i. p.). The sucrose preference test and open field test were used to assess behavioral changes. Western blot was used to detect the expression of Rac1, Tiam1 and α -chimaerin in hippocampus. GST Pull-Down was used to analyze the activity of Rac1, and Golgi staining was used to observe the dendrites morphology in hippocampus. **Results** After CUMS treatment, the percentage of sucrose preference, distance traveled horizontally, and number of vertical in group D, DK, DKN and DN were significantly lower than

^{*} **基金项目:**国家自然科学基金地区基金项目(81760257);湖北省自然科学基金面上项目(2016CFB368)。 **作者简介:**朱贤林(1978—),副主任医师,博士,主要从事麻醉与脑保护的研究。 [△] **通信作者,** E-mail:1207723476@qq.com。

those in group C ($P < 0.05$), but there was no statistical difference among the four groups. After ketamine treatment, compared with group D, the percentage of sucrose preference, distance traveled horizontally, and number of vertical in DK group increased significantly, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with group C, the expression of Rac1 protein in hippocampus was down-regulated, the activity of Rac1 protein decreased, and the dendritic spine density in CA1 region decreased in group D ($P < 0.05$). Compared with group D, the expression of Rac1 in hippocampus was up-regulated, the activity of Rac1 increased, and the density of dendritic spine in CA1 area increased in group DK, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Low-dose of ketamine has a good antidepressant effect, which may be related to up-regulation of hippocampal Rac1 protein expression and activity, and in turn increases dendritic spine density and improves synaptic plasticity.

[Key words] depressive disorder; ketamine; Rac1 protein; dendritic spine density

抑郁症是一种常见的精神类疾病,具有高发病率和高致残率等特点,严重危害人类身心健康^[1]。传统药物如三环类抗抑郁药和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)极大地促进了抑郁症治疗,但这些药物具有起效缓慢、缓解率低等缺点,尤其对重度抑郁患者治疗效果不佳^[2]。近年临床研究发现,静脉麻醉药氯胺酮具有快速、持久的抗抑郁作用,尤其对于重度抑郁症及 SS-RIs 类药物治疗效果不佳的患者有效^[3],但其具体机制尚不清楚。研究表明,抑郁症的发病与突触可塑性改变有关,抑郁患者大脑边缘脑区的容积明显缩小,神经元萎缩和树突复杂性发生改变^[4]。Rac1 是小 G 蛋白 Rho 家族中的一员,通过调节神经元骨架重构,能够导致突触结构发生改变,从而调节突触可塑性。本研究拟观察小剂量氯胺酮对抑郁大鼠海马 Rac1 蛋白表达及树突形态学的影响,以期阐明氯胺酮发挥抗抑郁作用的可能机制。

1 材料与方法

1.1 动物及抑郁模型 成年雄性 SD 大鼠 50 只,鼠龄 2~3 个月,体质量 200~250 g,由湖北民族大学动物实验中心提供。在室温(22 ± 2)℃条件下适应性饲养 7 d,自由摄取食物和水,采用慢性不可预见性轻度应激法(chronic unpredictable mild stress, CUMS)建立大鼠抑郁模型^[5],具体方法为:将大鼠孤笼饲养后,每天随机安排一种应激,连续 28 d,且每 3 天应激方法不重复。9 种应激方法为:夹尾 1 min;禁食 24 h;鼠笼 45°倾斜 24 h;禁水 24 h;潮湿垫料 24 h;昼夜颠倒 24 h;45℃热水游泳 5 min;4℃冰水游泳 5 min;水平摇晃鼠笼(1 次/s)15 min。

1.2 方法

1.2.1 实验分组及处理 抑郁建模完成后,根据糖水偏好实验和旷场实验结果,选取抑郁评分相近的 48 只大鼠,分为 4 组($n=12$):抑郁组(D 组)、氯胺酮组(DK 组)、氯胺酮+NSC23766 组(DKN 组)和 NSC23766 组(DN 组),另选同一批成年、SD 雄性大鼠 12 只作为对

照组(C 组)。C 组大鼠不接受 CUMS 应激,腹腔注射生理盐水 8 mL/kg 进行处理;D 组大鼠只接受腹腔注射生理盐水 8 mL/kg 处理;DK 组大鼠腹腔注射氯胺酮(批号:KH091201,恒瑞医药)10 mg/kg;DKN 组大鼠腹腔注射 Rac1 抑制剂 NSC23766(sc-204823A,美国 Santa Cruz 公司)2.5 mg/kg^[6],5 min 后给予氯胺酮 10 mg/kg 腹腔注射;DN 组大鼠给予 NSC23766 2.5 mg/kg 腹腔注射。以上处理每天 1 次,连续 7 d。

1.2.2 糖水偏好实验 糖水偏好实验是通过检测糖水消耗量和糖水偏爱百分比作为衡量大鼠快感缺乏的客观指标,从而评估大鼠的抑郁状态。分别于建模后和氯胺酮处理后进行。大鼠给予 2 d 的糖水适应,第 1 天每笼放入 2 瓶 1%蔗糖溶液,第 2 天每笼放入纯水和 1%蔗糖溶液各 1 瓶。然后让其禁饮、禁食 23 h,随后每笼放入提前准备好的 1%蔗糖溶液和纯水各 1 瓶,允许大鼠自由饮水 1 h,然后收集水瓶称重,计算每只大鼠 1 h 内消耗的纯水量和糖水量。糖水偏好百分比=[消耗的糖水量/(消耗的糖水量+消耗的纯水量)] $\times 100\%$ ^[7]。

1.2.3 旷场实验 旷场实验也常用于评估动物抑郁状态^[8]。实验装置为 60 cm $\times$ 60 cm $\times$ 40 cm,四周底面全部涂黑的无盖木制方箱,底面用白线划分成 12 cm $\times$ 12 cm 的 25 个方格。在箱子上方 1 m 处放置一摄像头,镜头对准箱底,实验在安静环境下进行将动物小心放在箱底中心,观察 5 min 内水平移动距离(即水平穿行方格数)和竖直站立次数。

1.2.4 Western blot 检测海马 Rac1、Tiam1 和 α -chimaerin 蛋白表达 取出冷冻的海马组织称重,在液氮中磨碎,加入 RIPA 缓冲液充分混匀(每克组织 3 mL RIPA),4℃离心 10 min,转速 12 000 r/min,然后取上清液。加入缓冲液充分混匀后(缓冲液与上清液按 4:1 的比例),于 100℃沸水中煮 5 min。取 50 μ g 蛋白样品,先通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)进行分离,然后电转至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上,于室温下用 5%脱脂奶粉封闭 1 h。加

表 1 各组大鼠氯胺酮治疗前后糖水偏好百分比和旷场测试结果($n=12,\bar{x}\pm s$)

组别	糖水偏好百分比(%)		水平跨方格数(s)		直立次数(s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
C 组	85.2±5.7	86.3±5.3	64.8±8.7	67.6±9.0	18.1±5.2	19.6±5.0
D 组	66.1±4.4 ^a	65.3±4.8 ^a	26.9±5.5 ^a	28.4±6.8 ^a	3.8±2.1 ^a	3.5±2.3 ^a
DK 组	64.2±4.2 ^a	79.3±4.5 ^{ab}	26.4±5.5 ^a	51.2±7.2 ^{ab}	3.4±2.9 ^a	14.3±3.4 ^{ab}
DKN 组	63.8±5.4 ^a	67.4±4.2 ^{ac}	24.1±6.5 ^a	32.4±5.2 ^{ac}	4.1±3.0 ^a	5.3±3.2 ^{ac}
DN 组	65.8±4.2 ^a	57.4±4.6 ^{abcd}	25.4±5.5 ^a	21.2±5.4 ^{abcd}	3.3±2.2 ^a	3.7±1.5 ^{ac}

^a: $P<0.05$,与 C 组比较;^b: $P<0.05$,与 D 组比较;^c: $P<0.05$,与 DK 组比较;^d: $P<0.05$,与 DKN 组比较

入一抗;Rac1(1:1 000 稀释,23A8:ab33186,英国 Abcam 公司);Tiam1(1:200 稀释,E-7:sc-393315,美国 Santa Cruz 公司); α -chimaerin(1:500 稀释,G-8:sc-365985,美国 Santa Cruz 公司);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH,1:1 000 稀释,美国 Santa Cruz 公司),4℃摇床孵育 12 h;含吐温 20 的磷酸盐缓冲液(PBST)漂洗 10 min,共 3 次。然后加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔 IgG(1:5 000 稀释,美国 Santa Cruz 公司),室温孵育 2 h;PBST 漂洗 10 min,共 3 次。以 GAPDH 作为内参,用增强化学发光法(ECL)检测蛋白表达,并用凝胶成像系统照相。

1.2.5 GST pull-down 法检测 Rac1 的活性 根据 Rac1 的活性分析试剂盒说明书(Active Rac1 Pull-Down and Detection Kit,美国 Thermo Fisher Scientific 公司)操作,具体如下:将冷冻的海马组织称重并在液氮中磨碎,然后于每毫升溶液中加入 20 μ L Rac1 分析反应物(PAK-1 PBD,琼脂),4℃下轻微摇晃 60 min,充分混匀,14 000 r/min,4℃离心 15 min,取上清液转入到 EP 管中。加入 4 倍缓冲液,充分混匀。然后通过 Western blot 方法检测 GTP-Rac1 蛋白量。

1.2.6 高尔基染色及树突形态分析 根据高尔基染色试剂盒说明书(FD Rapid GolgiStain Kit,PK 401/401A)进行操作,提前 24 h 配好 A、B、C、D、E 溶液(均由不同容积的 PK 401 和 401A 混合而成)。各组大鼠完成行为学实验后随即挑选 6 只用于高尔基染色,在腹腔注射 2%戊巴比妥 50 mg/kg 麻醉后处死,迅速取出大脑,于去离子水中洗净血液,然后浸入装有 A+B 等量混合液的试管中,在室温下避光保存 14 d(次日换 A+B 等量混合液)。将大脑从 A+B 混合液中转入装有 C 液的试管中,室温避光保存 96 h(次日更换 C 溶液)。取出脑组织,在低温下放入振动切片机中切片(-20℃~-22℃),片厚 150 μ m,切片放入 6%蔗糖溶液中[以 0.1 mol/L 杜氏磷酸缓冲液(DPBS)配制],室温避光保存 72 h。将脑片放在漂染皿中,用去离子水漂洗 2 次,每次 4 min。将去离子水吸净,然后加入适量染色混合液(D 液:E 液:去

离子水=1:1:2)孵育 10 min。用负压吸引器将染色混合液吸净,加入去离子水清洗两次,每次 4 min。将脑片移至载玻片上,依次用 50%、75%、95%的乙醇梯度脱水,每个乙醇浓度脱水 4 min。然后再用 100%乙醇脱水 4 次,每次 4 min。二甲苯浸泡 3 次,每次 4 min。滴加适量中性树胶后用盖玻片封片,晾干,避光保存。于光学显微镜(BX-51,日本 Olympus 公司)下观察、拍照。选择具有典型海马 CA1 结构部位的神经元,用 NIH Image J 软件分析神经元的树突棘密度和树突棘形态。在 400 倍显微镜下以神经元胞体为圆心,做递增间距为 50 μ m 的同心圆,检测树突长度(μ m),同时根据重建图像检测树突分支数。树突棘密度指二级树突分支上顶树突部位每 10 微米的树突棘数量。

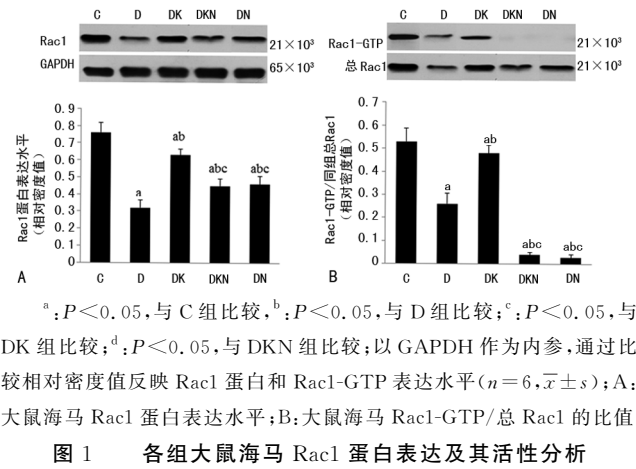
1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),组间两两比较采用 SNK- q 校正。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠治疗前后糖水偏好百分比和旷场实验结果比较 氯胺酮处理前,各组大鼠的糖水偏好百分比、水平移动距离、直立次数差异均有统计学意义($F=28.532,31.464,19.173,P<0.01$),与 C 组相比,D、DK、DKN、DN 组糖水偏好百分比、水平移动距离和直立次数均明显下降($P<0.01$),但 D、DK、DKN、DN 组之间进行比较时,差异均无统计学意义($P>0.05$);氯胺酮处理后,与 D 组相比,DK 组糖水偏好百分比、水平移动距离和直立次数明显上升($P<0.05$),但仍然低于 C 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 DK 组相比,DKN、DN 组糖水偏好百分比、水平移动距离和直立次数均明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 各组大鼠海马 Rac1 蛋白表达及 Rac1 活性的比较 各组大鼠海马 Rac1 蛋白表达水平及 Rac1 活性(Rac1-GTP)差异均有统计学意义($F=38.267,P<0.01$);与 C 组相比,D 组 Rac1 蛋白表达水平及 Rac1

活性均明显降低($P<0.05$);与 D 组相比,DK 组 Rac1 蛋白表达水平及 Rac1 活性均明显升高,但仍低于 C 组,差异有统计学意义($P<0.05$);与 DK 组相比,DKN、DN 两组 Rac1 蛋白表达水平及 Rac1 活性均明显降低($P<0.05$),见图 1。



2.3 各组大鼠海马 Tiam1、α1-chimaerin 蛋白表达的比较 各组大鼠海马 Tiam1、α1-chimaerin 蛋白表达差异均有统计学意义($F=26.352、41.735, P<0.01$);与 C 组相比, D 组 Tiam1 表达水平明显降低,但 α1-chimaerin 表达水平明显升高($P<0.05$);与 D 组相比, DK 组 Tiam1 表达水平明显升高,但 α1-chimaerin 表达水平却明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$);与 DK 组相比, DKN、DN 两组 Tiam1 表达水平明显降低,而 α1-chimaerin 明显升高,差异有

统计学意义($P<0.05$),见图 2。

2.4 各组大鼠海马树突棘长度及树突棘密度的比较 对大鼠海马 CA1 区树突分析发现,各组大鼠海马 CA1 区树突棘长度、树突分支节点数、树突棘密度差异均有统计学意义($F=22.673、24.358、37.239, P<0.01$)。与 C 组相比, D、DK、DKN、DN 组树突棘长度、树突分支节点数、树突棘密度均明显减少或降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与 D 组相比, DK 组树突棘长度、树突分支节点数、树突棘密度均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与 DK 组相比, DKN、DN 两组树突棘长度、树突分支节点数、树突棘密度均明显降低($P<0.05$)。见图 3、4。

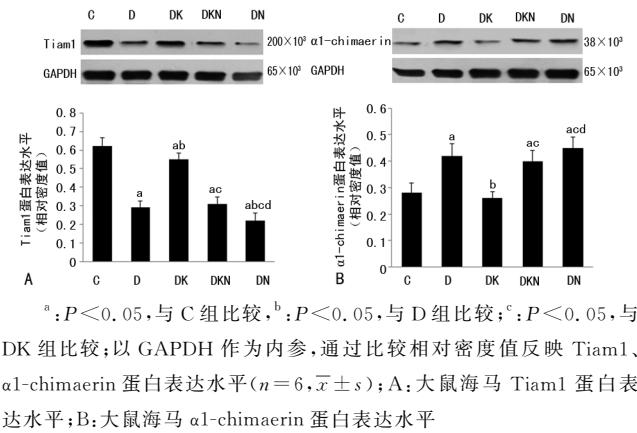


图 2 Western blot 检测各组大鼠海马 Tiam1、α1-chimaerin 蛋白表达

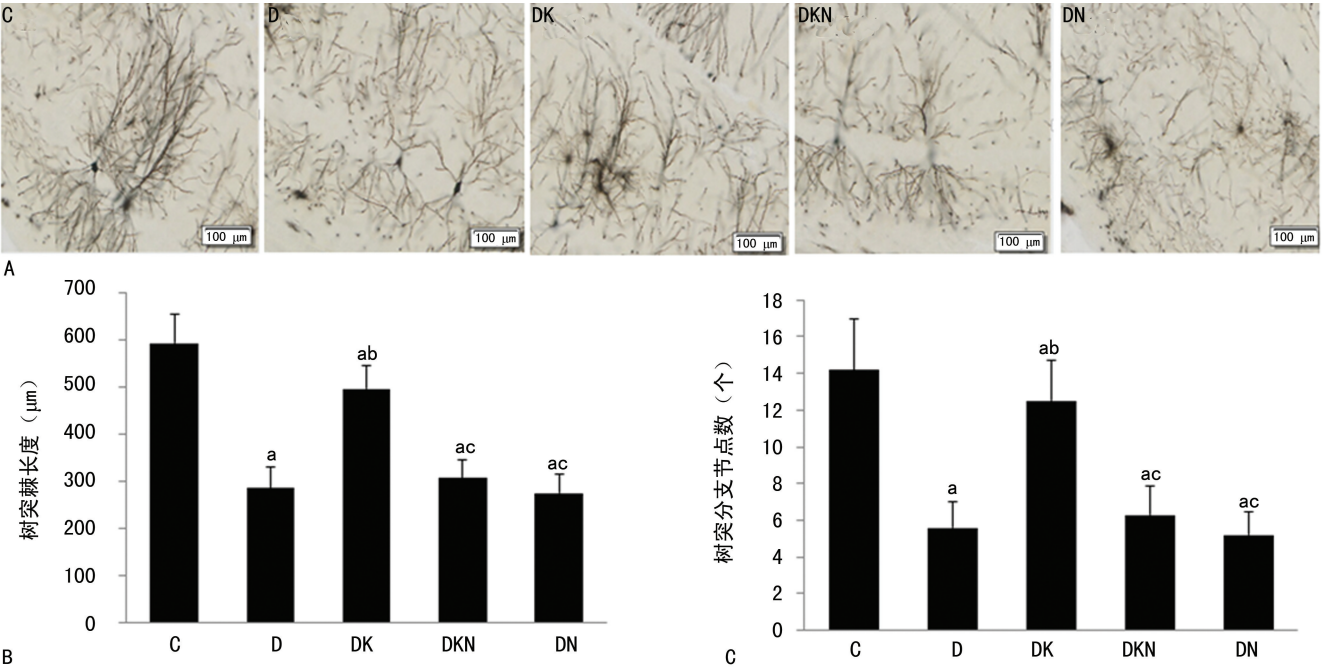


图 3 高尔基染色分析各组大鼠海马 CA1 区树突棘形态学改变

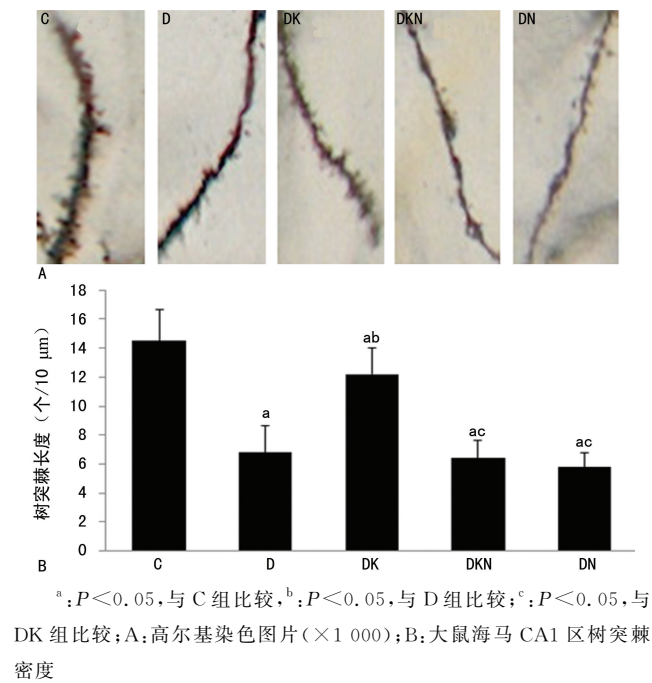


图 4 高尔基染色分析各组大鼠海马 CA1 区树突棘密度

3 讨 论

CUMS 是目前国际上构建抑郁动物模型的常用方法。抑郁症的核心症状主要表现为兴趣缺失,而糖水偏好实验和旷场行为学实验能够反映大鼠的探索欲望和兴趣缺失,因而可对大鼠的抑郁程度做出较准确的评估^[9]。本研究发现,与未接受建模干预的对照组相比,接受 CUMS 处理后的各组大鼠糖水偏好百分比、水平移动距离、直立次数均明显下降,表明本研究中大鼠抑郁模型的构建是成功的。

既往研究表明,氯胺酮作为一种非竞争性的 NMDA 受体拮抗剂,具有抗炎、抑制兴奋性毒性及调节神经细胞凋亡等中枢保护作用^[10-11]。近期临床研究发现,氯胺酮对重度抑郁症及 SSRIs 类药物治疗效果不佳的患者也具有快速的抗抑郁作用,重度抑郁症患者单次静脉注射低于麻醉剂量的氯胺酮(0.5 mg/kg),40 min 后就能产生快速、明显、持续的抗抑郁效应。注射 24 h 后,超过 70% 的患者症状改善了 50%,其中有 35% 的患者注射 1 周后症状改善仍然明显^[12-13]。由于氯胺酮本身具有一定的精神不良反应,且其精神不良反应会随着剂量的增加而更加明显^[14]。氯胺酮用于啮齿类动物时,50 mg/kg 的剂量被考虑为中等剂量或小剂量的上限,腹腔注射 50 mg/kg 的氯胺酮能够诱导健康大鼠产生精神不良反应,但 10 mg/kg 却未发现大鼠行为学异常^[15]。因此,本研究选择 10 mg/kg 氯胺酮作为研究剂量,其目的在于更好地模拟临床。本团队前期研究也发现,小剂量氯胺酮能够增强电休克(一种有效的物理学抗抑郁治疗方法)的抗抑郁作用^[16]。在本研究中发现,与 D 组相比,

DK 组大鼠的糖水偏好百分比、水平移动距离、直立次数均明显升高,表明大鼠的探索欲望明显增强,兴趣缺失得到有效改善,抑郁样行为明显减轻。本研究结果进一步证实了小剂量氯胺酮具有良好的抗抑郁作用。理论上小剂量氯胺酮应该包括 0~50 mg 的不同剂量,然而本研究没有观察 10 mg 以外的其他剂量,也未探讨不同剂量的氯胺酮对 Rac1 蛋白及大鼠抑郁样行为的影响,这是本研究的一个局限。

神经突触会随着神经活动而出现增强或减弱的现象称为突触可塑性,树突形态或树突棘密度改变均直接影响着突触的传递功能^[17]。越来越多的研究表明,抑郁症的发病与突触可塑性的改变有关。脑影像学研究发现,抑郁患者大脑前额皮质及海马等边缘脑区(与情感、情绪和认知功能有关)的容积明显缩小,并伴随着大量神经元的萎缩和突触数量的减少^[18]。尸检分析进一步证实了这一发现,即重度抑郁患者背侧前额皮质(dIPFC)和海马区锥体神经元的体积变小,大量突触丢失以及突触蛋白发生了改变^[4]。经典的 SSRIs 类药物氟西汀在诱发突触发生和增强突触传递功能的同时,能够发挥良好的抗抑郁效果^[19]。本研究也发现,CUMS 不仅能够诱发大鼠抑郁样行为,而且能够导致海马 CA1 区树突棘密度降低和树突复杂性下降,而氯胺酮治疗能够增加树突棘密度和复杂性,并有效改善大鼠的抑郁样行为。这些证据表明,突触可塑性 with 抑郁症发病相关,而氯胺酮可能通过调节突触可塑性发挥抗抑郁效应。

研究证实,Rac1 在突触可塑性方面发挥着重要作用,激活或上调 Rac1 的表达可引起树突棘的形态发生剧烈改变,包括树突棘的延长和树突棘密度的增加等^[20]。GOLDEN 等^[21]研究发现,在慢性社会挫败应激条件下,小鼠伏核区 Rac1 的表达及活性明显下调,并诱导社会逃避、兴趣缺失等抑郁样行为,同时伴随有树突棘密度及形态发生改变,通过组成性激活突变基因过表达 Rac1,则上述突触结构和形态学改变明显被逆转,而小鼠的抑郁样症状得到有效缓解。

细胞内的 Rac1 有两种形式,即与 GTP 结合的激活形式 GTP-Rac1 和与 GDP 结合的失活形式 GDP-Rac1。在 GTP 酶活化蛋白 $\alpha 1$ -chimaerin、Bcr/Abr 的作用下,Rac1 由激活形式转变成失活形式。反之,在 GDP/GTP 转换因子 Tiam1、Kalirin7 的作用下,Rac1 由无活性的 GDP 状态向有活性的 GTP 状态转变,从而引发下游一系列的级联反应。本研究发现,CUMS 能够下调大鼠海马 Rac1 蛋白的表达及活性,而氯胺酮改善大鼠抑郁行为的同时,能够上调海马 Rac1 的表达及活性,且预先给予 Rac1 特异拮抗剂 NSC23766 能够有效逆转氯胺酮对大鼠抑郁行为的影响及海马

区树突棘形态的改变。另外,本研究也发现,氯胺酮能够导致 Tiam1 表达上调,而 $\alpha 1$ -chimaerin 表达下降。这些证据表明,Rac1 蛋白在氯胺酮抗抑郁效应中发挥了关键性作用。

综上所述,小剂量氯胺酮具有良好的抗抑郁效应,其发挥抗抑郁作用的具体机制可能是通过上调海马区 Rac1 蛋白表达及其活性,继而增加海马区树突棘密度及改善突触可塑性有关。

参考文献

- [1] SERAFINI G, ADAVASTRO G, CANEPA G, et al. The efficacy of buprenorphine in major depression, Treatment-Resistant depression and suicidal behavior: a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8):19-27.
- [2] CIPRIANI A, ZHOU X Y, del GIOVANE C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis[J]. *Lancet*, 2016, 388(147):881-890.
- [3] ZHOU Z Q, ZHANG G F, LI X M, et al. Loss of phenotype of parvalbumin interneurons in rat prefrontal cortex is involved in antidepressant- and propsychotic-like behaviors following acute and repeated ketamine administration[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(2):808-819.
- [4] WONG G T, CHANG R C, LAW A C. A breach in the scaffold; the possible role of cytoskeleton dysfunction in the pathogenesis of major depression[J]. *Ageing Res Rev*, 2013, 12(1):67-75.
- [5] SUN J, WANG F Y, HU X Z, et al. Clostridium butyricum Attenuates Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depressive-Like Behavior in Mice via the Gut-Brain Axis[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(31):8415-8421.
- [6] VELUTHAKAL R, SIDARALA V, KOWLURU A. NSC 23766, a Known Inhibitor of Tiam1-Rac1 Signaling Module, Prevents the Onset of Type 1 Diabetes in the NOD Mouse Model[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(2):760-767.
- [7] FU B, WEN S N, WANG B, et al. Gabapentin regulates dopaminergic neuron firing and theta oscillation in the ventral tegmental area to reverse depression-like behavior in chronic neuropathic pain state[J]. *J Pain Res*, 2018, 11(9):2247-2256.
- [8] JIANG C Y, QIN X Y, YUAN M M, et al. 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O-beta-D-glucoside reverses stress-induced depression via inflammatory and oxidative stress pathways[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018(9):951427-951436.
- [9] HUANG P, DONG Z Y, HUANG W L, et al. Voluntary wheel running ameliorates depression-like behaviors and brain blood Oxygen level-dependent signals in chronic unpredictable mild stress mice[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 330(7):17-24.
- [10] YANG C Y, SONG Y L, WANG H. Suppression of RAGE and TLR9 by ketamine contributes to attenuation of Lipopolysaccharide-Induced acute lung injury[J]. *J Invest Surg*, 2017, 30(3):177-186.
- [11] TANG S H, YU J G, LI J J, et al. Neuroprotective effect of ketamine on acute spinal cord injury in rats[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2):3551-3556.
- [12] CORNWELL B R, SALVADORE G, FUREY M, et al. Synaptic potentiation is critical for rapid antidepressant response to ketamine in treatment-resistant major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 72(7):555-561.
- [13] LENZE E J, FARBER N B, KHARASCH E, et al. Nine-ty-six hour ketamine infusion with co-administered clonidine for treatment-resistant depression: A pilot randomised controlled trial[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2016, 17(3):230-238.
- [14] SELLERS E M, ROMACH M K, LEIDERMAN D B. Studies with psychedelic drugs in human volunteers[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 142(11):116-134.
- [15] HUNT M J, RAYNAUD B, GARCIA R. Ketamine dose-dependently induces high-frequency oscillations in the nucleus accumbens in freely moving rats[J]. *Biological psychiatry*, 2006, 60(11):1206-1214.
- [16] ZHU X L, LI P, HAO X C, et al. Ketamine-mediated alleviation of electroconvulsive shock-induced memory impairment is associated with the regulation of neuroinflammation and soluble amyloid-beta peptide in depressive-like rats[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 599(7):32-37.
- [17] DIERING G H, HUGANIR R L. The AMPA receptor code of synaptic plasticity[J]. *Neuron*, 2018, 100(2):314-329.
- [18] DUMAN R S, AGHAJANIAN G K. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets[J]. *Science*, 2012, 338(613):68-72.
- [19] WALLER J A, TAMM J A, ABDOURAHMAN A, et al. Chronic vortioxetine treatment in rodents modulates gene expression of neurodevelopmental and plasticity markers[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, 27(2):192-203.
- [20] UM K, NIU S Y, DUMAN J G, et al. Dynamic control of excitatory synapse development by a Rac1 GEF/GAP regulatory complex[J]. *Dev Cell*, 2014, 29(6):701-715.
- [21] GOLDEN S A, CHRISTOFFEL D J, HESHMATI M, et al. Epigenetic regulation of RAC1 induces synaptic remodeling in stress disorders and depression[J]. *Nat Med*, 2013, 19(3):337-344.