

基于代谢组学探讨氯胺酮致小鼠认知障碍的机制[△]

罗婷婷*,姚潇潇,詹欣艺,马忆茹,高婷,魏莹*(川北医学院药学院,四川南充 637000)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)12-1436-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.12.04



摘要 目的 基于代谢组学探讨氯胺酮致小鼠认知障碍的潜在机制。**方法** 将雄性C57BL/6小鼠随机分为对照组和氯胺酮组(25 mg/kg),每组12只。各组小鼠腹腔注射生理盐水或相应药液,每天4次,连续10 d。分别在最后2 d通过Y迷宫实验和新物体识别实验进行小鼠行为学测试,观察其前额叶皮质(PFC)组织病理学形态变化;采用超高效液相色谱-串联质谱技术分析PFC组织的代谢物变化,筛选差异代谢物并进行通路富集分析。**结果** 与对照组比较,氯胺酮组小鼠PFC组织神经元形态不一,细胞核周围出现空腔,核深染细胞增多,尼氏染色阳性区域的平均光密度值显著降低,其交替率和辨别指数亦显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组小鼠的PFC组织样品中,共有114种差异代谢物,其中表达上调73种、表达下调41种,包括谷氨酰胺、琥珀酸、酮戊二酸及胆碱等;上述差异代谢物主要富集于丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢,精氨酸和脯氨酸代谢, γ -氨基丁酸能突触,嘧啶代谢,胆碱能突触等通路。**结论** 氯胺酮能诱导小鼠认知障碍,其神经毒性与突触传导、能量代谢异常及神经免疫调节紊乱有关。

关键词 氯胺酮;认知障碍;神经毒性;代谢组学;代谢通路

Exploration of the mechanism of cognitive impairment induced by ketamine in mice based on metabolomics
LUO Tingting, YAO Xiaoxiao, ZHAN Xinyi, MA Yiru, GAO Ting, WEI Ying (School of Pharmacy, North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To explore the potential mechanism of ketamine-induced cognitive impairment in mice based on metabolomics. **METHODS** Male C57BL/6 mice were randomly divided into control group and ketamine group (25 mg/kg), with 12 mice in each group. Each group of mice was intraperitoneally injected with normal saline or corresponding drugs, 4 times a day, for 10 consecutive days. On the last 2 days of drug administration, the cognitive behavior was evaluated by Y maze and novel object recognition test, and the histopathological changes in the prefrontal cortex (PFC) were observed. Ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry technology was used to analyze the changes of metabolites in PFC, screen for differential metabolites, and perform pathway enrichment analysis. **RESULTS** Compared with the control group, the morphology of PFC neurons in the ketamine group of mice was inconsistent. There were cavities around the nucleus, and the number of deeply stained cells increased. The mean optical density value of the Nissl staining positive area was significantly reduced, and the alternation rate and discrimination index were significantly reduced ($P<0.05$ or $P<0.01$). In the PFC tissue samples of mice of the two groups, there were a total of 114 differential metabolites, including 73 up-regulated and 41 down-regulated metabolites, including glutamine, succinic acid, ketoglutarate, and choline, etc. The differential metabolites mentioned above were mainly enriched in metabolism of alanine, aspartate and glutamate, metabolism of arginine and proline, γ -aminobutyric acid synapses, pyrimidine metabolism, cholinergic synapses pathways, etc. **CONCLUSIONS** Ketamine can induce cognitive impairment in mice. Its neurotoxicity is related to abnormal synaptic transmission and energy metabolism, and neuroimmune regulation disorders.

KEYWORDS ketamine; cognitive impairment; neurotoxicity; metabolomics; metabolic pathways

氯胺酮是苯环己哌啶衍生物,是N-甲基-D-天冬氨

△基金项目 国家自然科学基金项目(No.82404779);四川省大学生创新训练计划项目(No.S202410634094);川北医学院博士科研启动基金项目(No.CBY23-QDA03)

*第一作者 助理实验师,硕士。研究方向:药物分析及药物质量控制。E-mail:417318589@qq.com

#通信作者 副教授,博士。研究方向:毒物分析及毒性机制。E-mail:weiyinc@nsmc.edu.cn

酸(*N*-methyl-D-aspartate,NMDA)受体非竞争性拮抗剂,被广泛应用于临床麻醉和镇痛^[1]。近期研究指出,低剂量氯胺酮具有快速抗抑郁潜力和神经保护作用^[2-3],对创伤后应激障碍也有明显的改善效果^[4]。然而,尽管氯胺酮具有重要的医疗价值,但潜在的滥用风险极大地限制了该药在临床上的应用。氯胺酮具有强致幻性,长期滥用可引发多种精神障碍疾病的典型症状,包括焦虑、

抑郁、学习记忆障碍、社交退缩、情感淡漠等,其中认知障碍是其最常见且最核心的不良反应^[5-7]。目前,氯胺酮致认知障碍的神经机制仍不明确。研究表明,前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)中由小清蛋白阳性的γ氨基丁酸(γ aminobutyric acid, GABA)能中间神经元构成的微环路在神经可塑性调控中发挥着关键作用^[8];此外,PFC是大脑的重要边缘系统之一,对认知过程(如执行控制、注意力和工作记忆)和情绪调节至关重要^[9]。代谢组学可通过识别生物体内源性代谢物的改变及特定代谢途径进而追溯生物体内源性生理、病理状态,已被广泛应用于药物滥用毒理学研究领域^[10]。基于此,本研究以超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)技术为手段,采用代谢组学方法探讨氯胺酮致认知障碍小鼠PFC内源性代谢物的变化,通过模式识别和多元统计分析,筛选差异代谢物并富集相关代谢通路,以期为揭示氯胺酮致认知障碍的关键代谢调控机制及其神经生物学基础提供实验依据。

1 材料

1.1 主要仪器

Y迷宫装置、新物体识别(novel object recognition,NOR)系统、VisuTrack高端动物行为分析系统均购自上海欣软信息科技有限公司;Vanquish™ Flex型UPLC仪、Q Exactive™ HF-X型质谱仪、Thermo Micro 17R型台式低温高速离心机均购自美国Thermo Fisher Scientific公司;CX22型光学显微镜购自日本Olympus公司。

1.2 主要药品与试剂

氯胺酮(纯度≥99%)来源于四川省公安厅;2-氯苯丙氨酸(纯度≥98.5%,批号A2215290)、甲酸铵(纯度≥99.9%,批号KP3VL-PL)和甲酸(质谱级)均购自美国Sigma-Aldrich公司;甲醇、乙腈和苏木精、伊红染液均购自美国Thermo Fisher Scientific公司;尼氏染色液(甲苯胺蓝法)购自阿拉丁控股集团有限公司;无水乙醇、二甲苯、多聚甲醛均为分析纯,购自成都市科隆化学品有限公司;水为自制超纯水。

1.3 实验动物

SPF级雄性C57BL/6小鼠24只,5周龄,体重20~25 g,购自川北医学院动物中心,动物生产许可证号为SCXK(川)2023-0018。所有小鼠均饲养于室温(25±1)℃、相对湿度40%~60%、每12 h光暗交替的动物房中,自由摄食、饮水,适应性喂养1周后开始实验。所有动物实验均遵照《实验动物管理和使用指导》相关规定进行,并经川北医学院伦理委员会审批通过,批准文号为CBY23-QDA03。

2 方法

2.1 动物分组与给药

参照本课题组前期实验结果^[11],将24只小鼠随机分为两组,分别为对照组(生理盐水)和氯胺酮组(氯胺酮单次剂量25 mg/kg),每组12只。各组小鼠按每10 g体重腹腔注射生理盐水或相应药液0.1 mL,每天4次(8:30—20:30),连续10 d。

2.2 行为学测试

所有小鼠从给药最后2 d开始进行Y迷宫实验和NOR实验。所有测试均在50~100 lux光照条件下进行,测试时间与小鼠的生物节律保持一致,其间保持实验环境安静、温度稳定。测试前1 d,将小鼠放置在测试室中适应测试环境,以减少其对新环境的应激反应。

2.2.1 Y迷宫实验

每组取小鼠10只进行Y迷宫实验,评价其空间记忆能力:Y迷宫由3条相同的支臂(长28 cm、宽5 cm、高10 cm)组成,各支臂之间的夹角为120°。将小鼠放置于Y迷宫同一支臂的末端,让其自由探索5 min;随后,使用高端动物行为分析系统记录小鼠进入支臂的总数和交替数(即连续3次进入不同支臂的次数),并按下式计算交替率:交替率(%)=交替数/(进入各支臂的总数-2)×100%。

2.2.2 NOR实验

Y迷宫实验后,每组取小鼠7只进行NOR实验,评价其记忆能力:NOR实验包括T1(熟悉期)和T2(测试期)2个实验(每个实验5 min,间隔1 h)。在T1实验中,将2个相同的物体(A和B)放在一侧壁的左右两端,距离两侧壁约10 cm;T1实验结束后1 h,将A或B用新物体C取代,进行T2实验。使用高端动物行为分析系统记录小鼠在T1和T2实验中对物体的探索行为(前爪搭在物体上、鼻子嗅物体、舔物体等)和探索物体的时间,并根据T2实验结果按下式计算辨别指数(discrimination index, DI):DI=探索新物体时间/(探索新物体时间+探索熟悉物体时间)×100%。

2.3 样品的采集

行为学测试后12 h,将所有小鼠麻醉并快速灌注生理盐水,以去除脑血管中的血液。每组随机取小鼠3只,灌注4%多聚甲醛溶液后断头取脑,将其整脑用4%多聚甲醛溶液固定,用于组织病理学观察;取各组剩余小鼠,断头取脑,于冰上剥离其PFC组织,经液氮速冻后,于-80℃下冻存,用于代谢组学检测。

2.4 神经组织病理学形态的观察

采用苏木精-伊红(HE)染色法和尼氏染色法进行观察。取“2.3”项下各组小鼠经固定的脑组织,从前囟切取PFC区,进行常规石蜡包埋后切片,分别经HE染色和尼氏染色后,使用显微镜观察其神经组织病理学形态变化并拍照记录(每个PFC样品选3个区域拍照)。采用Image Pro Plus软件采集尼氏染色阳性(呈蓝色的细粒状或斑块状)区域的光密度(optical density,OD)值,再计算该OD值与对应区域面积的比值,即平均光密度(mean optical density,MOD),用以表示尼氏小体的总量。

2.5 PFC代谢组学分析

2.5.1 PFC组织样品前处理

取“2.3”项下各组小鼠冻存的PFC组织,精密称取适量,置于2 mL EP管中,精密加入预冷的组织提取液[75%甲醇-氯仿(9:1,V/V)+25%水]1 mL,加入3颗钢珠,使用研磨仪(频率50 Hz)冷冻研磨60 s×2次;于室温下超声30 min后,于冰上静置30 min;于4 °C下以12 000 r/min离心10 min,取上清液850 μL至2 mL离心管中,真空下浓缩至尽干;干燥物用含50%乙腈的4 mg/L的2-氯苯丙氨酸溶液100 μL复溶,经0.22 μm滤膜过滤,取滤液,备测。

2.5.2 UPLC-MS/MS分析及数据采集

取“2.5.1”项下各组小鼠PFC组织样品溶液,进行UPLC-MS/MS分析。色谱柱为ACQUITY UPLC® HSS T3(2.1 mm×150 mm,1.8 μm);流动相为0.1%甲酸溶液(A)-0.1%甲酸乙腈溶液(B)(正离子模式)或5 mmol/L甲酸铵溶液(C)-乙腈(D)(负离子模式),进行梯度洗脱(0~1 min,98%A或98%C;1~9 min,98%A→50%A或98%C→50%C;9~12 min,50%A→2%A或50%C→2%C;12~13.5 min,2%A或2%C;13.5~14 min,2%A→98%A或2%C→98%C;14~17 min,98%A或98%C);自动进样器温度为8 °C;流速为0.25 mL/min;柱温为40 °C;进样量为2 μL。采用电喷雾离子源进行正、负离子扫描;喷雾电压为3.50 kV(正离子模式)、2.50 kV(负离子模式);鞘气压力为30 arb,辅助气压力为10 arb;毛细管温度为325 °C;全扫描分辨率为60 000,扫描范围为m/z 81~1 000;碰撞电压为30 eV;同时,采用动态排除法去除不必要的MS/MS信号。

2.5.3 数据的预处理及分析

收集样品质谱信息后,采用ProteoWizard 3.0.8789软件将其格式转换为“mzXML”,然后使用R 3.3.2软件的“XCMS”程序包进行峰识别、峰过滤、峰对齐及归一化处理,获得包括m/z、保留时间、峰面积在内的数据矩

阵;随后,借助数据质量检查删除信号强度变异系数大于30%的信号峰,余下数据经填补缺失值、数据标准化等预处理后进行统计分析,包括Student's t检验和代谢物水平变化倍数(fold change,FC)分析等单变量统计分析,以及主成分分析(principal component analysis,PCA)和偏最小二乘法-判别分析(partial least squares-discriminant analysis,PLS-DA)等多元统计分析。以t检验校正P值<0.05及PLS-DA分析的变量重要性投影(variable importance in projection, VIP)值>1为标准筛选差异代谢物^[12]。代谢物的鉴定参照其精确分子量(分子量误差<30×10⁻⁶)及MS/MS模式所得碎片信息在HMDB、Metlin、LipidMaps等数据库中匹配注释的准确信息。

2.5.4 差异代谢物及代谢通路分析

将筛选出的差异代谢物导入MetaboAnalyst 5.0在线平台的“pathway analysis”模块进行通路分析。该分析模块基于京都基因和基因组数据库(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,KEGG),采用超几何检验数据分析算法和相对中介中心性拓扑结构进行代谢通路分析。通路分析结果中,P值<0.05的通路被认定为存在显著改变的代谢通路。

2.6 数据统计与分析

采用GraphPad Prism 9软件进行数据统计分析和图表绘制。实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验进行比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 行为学测试结果

Y迷宫实验结果显示,与对照组比较,氯胺酮组小鼠的交替率显著降低($P<0.05$)。NOR实验结果显示,T1实验中,两组小鼠对2个物体的探索时间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);T2实验中,对照组小鼠对新物体C的探索时间显著长于其对熟悉物体A的探索时间($P<0.05$),而氯胺酮组小鼠对新物体C和熟悉物体A的探索时间比较差异无统计学意义($P>0.05$);此外,与对照组比较,氯胺酮组小鼠的DI显著降低($P<0.01$)。这提示氯胺酮可导致小鼠认知行为缺陷。结果见表1。

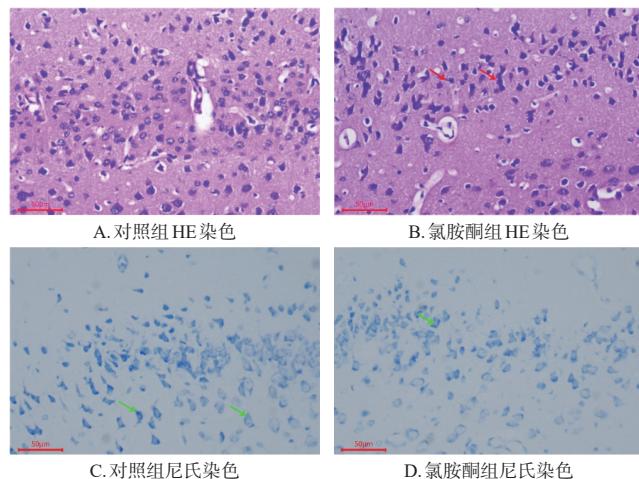
表1 两组小鼠的行为学测试结果($\bar{x} \pm s$)

组别	Y迷宫实验的交替率 (n=10)/%	NOR实验(n=7)			
		T1实验探索时间/s		T2实验探索时间/s	
	物体A	物体B	物体A	物体C	DI/%
对照组	55.44±10.45	6.75±1.27	7.83±2.56	5.51±1.26	10.12±3.02 ^b
氯胺酮组	38.92±5.77 ^a	6.92±3.13	6.37±1.59	6.82±2.59	5.86±1.44
					45.00±8.59 ^c

a:与对照组比较, $P<0.05$;b:与同组熟悉物体A比较, $P<0.05$;c:与对照组比较, $P<0.01$ 。

3.2 神经组织病理学形态观察结果

HE染色结果显示,对照组小鼠PFC组织神经元分布正常,形态结构完整,细胞核呈圆形且清晰可见;氯胺酮组小鼠PFC组织神经元形态不一,呈多种不规则形状,细胞核周围出现空腔、核固缩,核深染细胞增多。尼氏染色结果显示,氯胺酮组小鼠PFC组织内尼氏染色阳性区域的MOD为 0.0026 ± 0.0013 ,显著低于对照组小鼠的 0.0058 ± 0.0019 ($P < 0.05$)。这提示氯胺酮可引起小鼠PFC组织神经元损伤。结果见图1。



红色箭头:神经元病变部位;绿色箭头:尼氏小体。

图1 两组小鼠的神经组织病理学形态观察显微图

3.3 代谢组学分析结果

3.3.1 PFC组织样品的UPLC-MS/MS检测结果

两组小鼠PFC组织样品的基峰色谱图见图2。

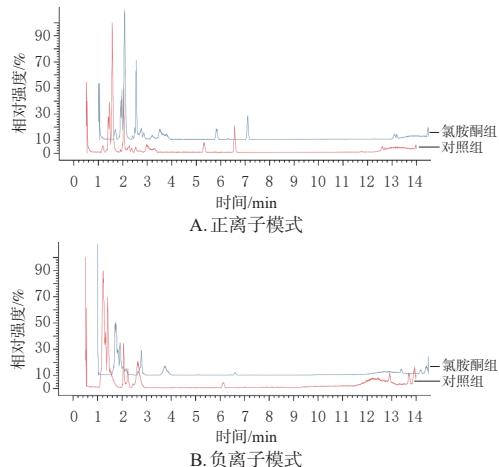


图2 两组小鼠PFC组织样品的基峰色谱图

PCA结果显示,对照组和氯胺酮组小鼠PFC组织样品分离明显,提示氯胺酮可导致PFC组织内的代谢物发生变化。PLS-DA结果显示,对照组和氯胺酮组小鼠PFC组织样品亦分离明显,与PCA结果一致。PLS-DA模型的置换检验(正离子模式,200次)结果显示, $R^2 = 0.999$ 、 $Q^2 = 0.959$,提示模型可靠、拟合准确^[13]。

3.3.2 差异代谢物分析结果

在正、负离子模式下,本研究共筛选出114种差异代谢物,其中表达上调的有73种、下调的有41种。部分结果见表2。

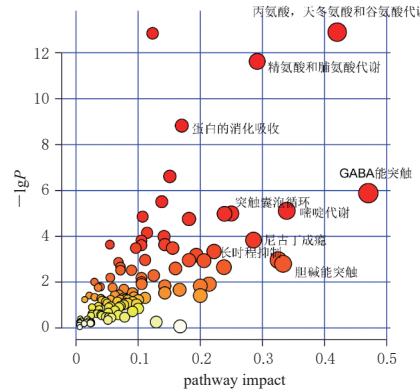
表2 两组小鼠PFC组织内的差异代谢物(部分)

名称	KEGG	模式	m/z	保留时间/s	VIP值	FC	P值
6-羟基烟酸	C01020	neg	138.018	604.929	1.96	368.850	0.010
(R)-β-氨基丁酸	C01205	pos	104.070	629.917	1.81	0.389	0.015
甲基-β-D-半乳糖苷	C03619	pos	176.971	109.077	1.71	8.447×10^{-6}	0.013
鵝脱氧胆酸	C05466	neg	449.310	836.085	1.67	4.899	0.013
胞苷-磷酸-N-乙酰神经氨酸	C00128	neg	613.148	78.297	1.59	168.340	0.010
N-(5-磷酸-D-核糖基)邻氨基苯甲酸	C04302	pos	349.052	122.256	1.88	2.328	0.023
L-天冬氨酸-半醛	C00441	pos	118.049	770.628	1.82	0.091	0.019
3-羟甲基戊二酸	C03761	neg	161.044	616.297	1.78	385.580	0.017
异烟酸	C07446	neg	122.022	449.158	1.76	0.129	0.037
亚氨基精氨酸	C21026	pos	173.091	104.629	1.73	2.232	0.015
去甲肾上腺素	C00547	pos	169.977	364.391	1.72	0.179	0.015
甘油磷酰胆碱	C00670	pos	258.108	87.398	1.63	2.016	0.019
3-氨基丁酸	C05145	pos	104.070	499.739	1.63	5.362	0.019
β-D-葡萄糖-6-磷酸	C01172	pos	261.036	91.327	1.52	0.308	0.019
胆碱	C00114	pos	104.106	418.581	1.56	2.328×10^{-6}	0.013
α-D-葡萄糖	C00267	neg	161.045	555.455	1.51	61.216	0.010
γ-谷氨酰丙氨酸	C03740	neg	217.082	104.223	1.55	9.454×10^{-6}	0.010
肌酐	C00791	neg	112.049	580.629	1.58	472.490	0.010
N-氨基甲酰腐胺	C00436	pos	132.100	739.084	1.57	72.317	0.013
尿嘧啶核苷酸	C00105	pos	325.040	111.668	1.59	2.515	0.041
谷氨酰胺	C00064	neg	127.049	486.025	1.648	2.720×10^{-5}	0.011
琥珀酸	C00042	neg	117.018	545.940	1.52	1.310×10^{-6}	0.011
酮戊二酸	C16625	pos	248.058	767.834	1.51	0.429	0.016
乙酰胆碱	C01996	pos	146.117	95.725	1.38	0.544	0.015

KEGG:KEGG代谢物编号;neg:负离子模式;pos:正离子模式。

3.3.3 差异代谢物通路富集结果

对上述筛选出的114种差异代谢物进行KEGG通路富集分析,结果(图3)显示,PFC组织内的差异代谢物主要涉及的代谢相关通路包括丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢,精氨酸和脯氨酸代谢,GABA能突触,嘧啶代谢,胆碱能突触等。



圆点:不同的代谢通路;圆点颜色深度:与富集程度成正比;圆点直径:与代谢通路影响值(pathway impact)成正比。

图3 两组小鼠PFC组织内差异代谢物富集通路气泡图

4 讨论

4.1 氯胺酮对小鼠认知行为能力的影响

氯胺酮是NMDA受体非竞争性拮抗剂,反复或长期使用所致精神障碍的主要症状包括焦虑、抑郁、情景记忆/工作记忆缺陷、情感冷漠、社交退缩及刻板行为等,其中核心行为缺陷涉及注意力、执行功能、工作(短期)记忆、长期记忆缺陷等认知障碍。本研究采用Y迷宫实验和NOR实验考察了氯胺酮对小鼠学习记忆能力的影响,结果显示,氯胺酮组小鼠的交替率、DI均显著低于对照组,与一项氯胺酮单日累积剂量100 mg/kg、重复给药8 d的研究结果基本一致^[14],即氯胺酮可导致小鼠认知缺陷。

PFC是大脑的边缘系统之一,是调节行为、情绪、学习记忆等高级神经活动的重要部位,其调节作用的发挥与神经元形态、数量等密切相关。HE染色和尼氏染色实验结果表明,氯胺酮可导致PFC组织神经元受损,尼氏染色阳性区域MOD明显降低,与已有文献报道^[15]基本一致,即氯胺酮长期使用可导致小鼠脑组织神经元受损,进而诱导认知障碍。

4.2 代谢组学技术探讨氯胺酮致认知缺陷的可能机制

代谢组学是系统生物学的主要组成部分,有助于挖掘表型变化的“线索”。PFC组织代谢组学研究结果显示,从氯胺酮组和对照组小鼠PFC组织样品中共鉴定出114种差异代谢物,其中表达上调的有73种,表达下调的有41种;主要参与的代谢相关通路包括丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢,精氨酸和脯氨酸代谢,GABA能突触,嘧啶代谢,胆碱能突触等,其中影响较大的为GABA能突触和氨基酸代谢通路。

GABA能突触可通过GABA受体介导的抑制性传导来维持中枢神经系统兴奋及抑制间的动态平衡,这对正常脑功能的维持至关重要。研究指出,GABA能突触抑制性传导的异常与神经退行性疾病、精神分裂症及认知障碍等神经精神疾病的发生发展密切相关^[16]。本研究结果显示,在氯胺酮致小鼠认知障碍的差异代谢物中,有多种代谢物与GABA能突触有关,包括谷氨酰胺、琥珀酸、酮戊二酸等。研究指出,谷氨酰胺、琥珀酸及酮戊二酸是三羧酸循环的关键中间体,参与细胞的能量代谢^[17],提示氯胺酮致认知障碍可能与机体能量代谢紊乱有关;此外,谷氨酰胺是谷氨酸和GABA的前体,由仅存在于星形胶质细胞中的谷氨酰胺合成酶催化合成,上述催化过程异常与反应性星形细胞增多相关^[11]。由此可见,谷氨酰胺代谢紊乱可导致谷氨酸能和GABA能突触传递改变,这可能是氯胺酮致认知障碍的原因之一。

本研究挖掘出多条显著变化的氨基酸代谢通路,如丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢,精氨酸和脯氨酸代谢等。研究显示,氨基酸作为神经递质或神经递质前体,可影响神经突触传导,进而影响大脑功能;同时,氨基酸还能影响能量代谢和蛋白合成等,与大脑功能密切相关^[18]。因此,氨基酸代谢异常可能也是氯胺酮致认知障碍的主要原因。

本研究结果还显示,嘧啶代谢通路变化明显。嘧啶是核酸合成的重要组成部分,其代谢异常与神经功能障碍和精神疾病的发生有关^[19]。一项预防性氯胺酮治疗作用的代谢组学研究结果显示,氯胺酮对小鼠海马、PFC及血浆中的嘧啶代谢有明显影响^[20],本文结果与之基本一致。同时,胆碱能突触变化亦明显,相关差异代谢物包括胆碱和乙酰胆碱。一项临床前研究表明,氯胺酮进入机体后与α7烟碱型乙酰胆碱受体的相互作用以及对乙酰胆碱酯酶的诱导作用可能是氯胺酮致精神分裂症样行为尤其是认知障碍症状的主要原因,其主要表现为与记忆功能相关的神经递质乙酰胆碱在大脑中的含量显著降低^[21]。Ben-Azu等^[22]研究表明,多西环素可通过增强胆碱能神经传递逆转氯胺酮诱导的认知障碍。由此可见,氯胺酮致认知障碍可能亦与胆碱能突触改变有关。

综上所述,氯胺酮能诱导小鼠认知障碍,相关差异代谢物包括谷氨酰胺、琥珀酸、酮戊二酸、胆碱、乙酰胆碱及尿嘧啶核苷酸等,主要富集在氨基酸代谢通路、嘧啶代谢通路、GABA能突触、胆碱能突触等代谢相关通路,即氯胺酮神经毒性与突触传导、能量代谢异常及神经免疫调节紊乱有关。

参考文献

- [1] DUNDEE J W, BOVILL J, KNOX J W D, et al. Ketamine as an induction agent in anaesthetics[J]. Lancet, 1970, 295 (7661):1370-1371.
- [2] CHEN M, MA S, LIU H, et al. Brain region-specific action of ketamine as a rapid antidepressant[J]. Science, 2024, 385(6709):eado7010.
- [3] TANG Y B, LIU Y F, ZHOU H Z, et al. Esketamine is neuroprotective against traumatic brain injury through its modulation of autophagy and oxidative stress via AMPK/mTOR-dependent TFEB nuclear translocation[J]. Exp Neurol, 2023, 366:114436.
- [4] FEDER A, COSTI S, RUTTER S B, et al. A randomized controlled trial of repeated ketamine administration for chronic posttraumatic stress disorder[J]. Am J Psychiatry, 2021, 178(2):193-202.

- [5] GARCÍA-CERRO S, GÓMEZ-GARRIDO A, GARCIA G, et al. Exploratory analysis of microRNA alterations in a neurodevelopmental mouse model for autism spectrum disorder and schizophrenia[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2786.
- [6] WAN J, MA L H, JIAO X H, et al. Impaired synaptic plasticity and decreased excitability of hippocampal glutamatergic neurons mediated by BDNF downregulation contribute to cognitive dysfunction in mice induced by repeated neonatal exposure to ketamine[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(2):e14604.
- [7] LUO Y Y, YU Y, ZHANG M L, et al. Chronic administration of ketamine induces cognitive deterioration by restraining synaptic signaling[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(9):4702-4718.
- [8] RUPERT D D, SHEA S D. Parvalbumin-positive interneurons regulate cortical sensory plasticity in adulthood and development through shared mechanisms[J]. *Front Neural Circuits*, 2022, 16:886629.
- [9] HISER J, KOENIGS M. The multifaceted role of the ventromedial prefrontal cortex in emotion, decision making, social cognition, and psychopathology[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(8):638-647.
- [10] 严秀莺,向平,于治国,等.代谢组学在滥用物质毒理学研究中的应用[J].法医学杂志,2022,38(3):400-407.
- [11] WEI Y, XIAO L, FAN W H, et al. Astrocyte activation, but not microglia, is associated with the experimental mouse model of schizophrenia induced by chronic ketamine[J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(9):1902-1915.
- [12] 李新存,彭东辉,王永福,等.基于代谢组学研究柴胡皂苷C对急性肝损伤小鼠的保护作用[J].中国药房,2025,36(5):552-557.
- [13] BOULESTEIX A L, STRIMMER K. Partial least squares: a versatile tool for the analysis of high-dimensional genomic data[J]. *Brief Bioinform*, 2007, 8(1):32-44.
- [14] WANG P P, JIANG L Z, HU J M, et al. The amino acid metabolism pathway of peripheral T lymphocytes and ketamine-induced schizophrenia-like phenotype[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2024, 49(6):E413-E426.
- [15] ZHANG X T, ZHAO J H, CHANG T, et al. Ketamine exerts neurotoxic effects on the offspring of pregnant rats via the Wnt/β-catenin pathway[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, 27(1):305-314.
- [16] MENZIKOV S A, MOROZOV S G, KUBATIEV A A. Intricacies of GABA_A receptor function: the critical role of the β₃ subunit in norm and pathology[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3):1457.
- [17] LING Z N, JIANG Y F, RU J N, et al. Amino acid metabolism in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):345.
- [18] ALBRECHT J, SIDORYK-WEGRZYNOWICZ M, ZIELINSKA M, et al. Roles of glutamine in neurotransmission [J]. *Neuron Glia Biol*, 2010, 6(4):263-276.
- [19] KANSAKAR U, TRIMARCO V, MONE P, et al. Choline supplements: an update[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1148166.
- [20] MCGOWAN J C, HILL C, MASTRODONATO A, et al. Prophylactic ketamine alters nucleotide and neurotransmitter metabolism in brain and plasma following stress[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(9):1813-1821.
- [21] CHATTERJEE M, VERMA R, GANGULY S, et al. Neurochemical and molecular characterization of ketamine-induced experimental psychosis model in mice[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 63(6):1161-1171.
- [22] BEN-AZU B, OMOGBIYA I A, ADERIBIGBE A O, et al. Doxycycline prevents and reverses schizophrenic-like behaviors induced by ketamine in mice via modulation of oxidative, nitrergic and cholinergic pathways[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 139:114-124.

(收稿日期:2025-01-22 修回日期:2025-05-15)

(编辑:邹丽娟)