

氯胺酮影响记忆形成不同阶段后改善PTSD作用的研究进展

魏嘉欣¹, 程菲¹, 唐超群¹, 鲍欣雨¹, 周全¹, 刘虎^{2*}

¹安徽医科大学第一临床医学院, 安徽 合肥

²安徽医科大学第一附属医院麻醉科, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年4月21日; 录用日期: 2025年5月13日; 发布日期: 2025年5月22日

摘要

创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)是指个体在经历严重的心理创伤后产生的一种延迟性和持续性精神障碍, 其发病机制尚不明确, 临床缺乏安全有效、快捷便利的治疗手段。记忆的增强和记忆消退的减弱是PTSD发生的主要原因, 因此对于PTSD的防治, 针对记忆形成不同阶段进行干预可能有效。氯胺酮作为N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂具有良好的抗焦虑、抗抑郁的作用, 有望成为新的PTSD治疗药物。本文将综述氯胺酮对记忆形成不同阶段的影响, 为PTSD的防治提供新的研究思路 and 方向。

关键词

氯胺酮, 创伤后应激障碍, 记忆

Advances in the Study of Ketamine's Role in Improving PTSD after Affecting Different Stages of Memory Formation

Jiixin Wei¹, Fei Cheng¹, Chaoqun Tang¹, Xinyu Bao¹, Quan Zhou¹, Hu Liu^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Anhui Medical University, Hefei Anhui

²Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: Apr. 21st, 2025; accepted: May 13th, 2025; published: May 22nd, 2025

*通讯作者。

文章引用: 魏嘉欣, 程菲, 唐超群, 鲍欣雨, 周全, 刘虎. 氯胺酮影响记忆形成不同阶段后改善 PTSD 作用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1365-1372. DOI: 10.12677/acm.2025.1551503

Abstract

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a delayed and persistent mental disorder that occurs after an individual experiences severe psychological trauma, and its pathogenesis is still unclear. There is a lack of safe, effective, fast and convenient clinical treatments. The enhancement of memory and the weakening of memory fading are the main reasons for the occurrence of PTSD, so for the prevention and treatment of PTSD, interventions targeting different stages of memory formation may be effective. Ketamine, as an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist with good anxiolytic and antidepressant effects, is expected to be a new therapeutic drug for PTSD. In this paper, we will review the effects of ketamine on different stages of memory formation to provide new research ideas and directions for the prevention and treatment of PTSD.

Keywords

Ketamine, Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD), Memory

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

创伤后应激障碍是临床上一种常见的精神疾病，主要表现为精神及心理状态的失衡，以情感麻木、思维混乱和不自主地涌现与创伤有关的情境内容为特征，严重影响个体的身心健康与融入社会的能力，降低患者的生活质量。PTSD 不仅增加了患者的医疗负担[1]，而且会显著增加患者罹患焦虑、抑郁等精神疾病的可能性以及药物滥用和自杀的风险[2]。目前，PTSD 发生机制尚不清楚，临床上缺乏有效的治疗药物和手段，因此，目前迫切需要探明 PTSD 的发生机制并寻找安全有效的治疗方法。记忆的增强和记忆消退的减弱是 PTSD 发生的主要原因，因此针对记忆形成不同阶段的干预可能是防治 PTSD 的重要手段。氯胺酮作为经典的 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂已被证明具有良好的抗抑郁效应，并且其对 PTSD 也有一定的治疗效果[3]。本文旨在综述氯胺酮对记忆形成不同阶段的影响，以期阐明氯胺酮治疗 PTSD 的可能机制，为其在临床应用中提供参考。

2. 氯胺酮具有显著的抗 PTSD 作用

PTSD 在一般人群中的患病率约为 6%~8%，但在经历过严重创伤的群体(如退伍军人、难民)中可高达 25% [4]。PTSD 是一种由创伤和应激引起的疾病，以创伤性回忆、回避创伤的相关刺激、认知和情绪改变以及过度警觉为特征[5]。由于恐惧记忆增强或恐惧记忆消退的减弱导致机体无法消除恐惧反应，从而产生持久的恐惧和焦虑体验[6]。因此，通过对恐惧记忆形成的不同阶段与消退机制的探索是理解 PTSD 机制的重要方面。目前 PTSD 的治疗方法主要依赖于药物治疗和心理干预，常见的治疗药物包括选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、三环类抗抑郁药等；心理干预主要包括认知加工疗法(cognitive processing therapy, CPT)、延长暴露疗法(prolonged exposure therapy, PE)以及眼动脱敏再加工疗法(eye movement desensitization and reprocessing, EMDR)等。然而已有的研究表明这两类方法均有一定的缺陷，药物治疗可引起一系列的不良反应，例如丙米嗪有尿潴留、心动过速等副作用；而心理干预治疗则存在治疗流失率较高、残留症状严重等缺点[7]。

过去二十多年,氯胺酮在抑郁、焦虑等各类精神疾病中已显示出强大的治疗作用[8][9]。最近,一些学者发现氯胺酮具有显著的抗 PTSD 作用。此外,大量文献表明氯胺酮对记忆形成不同阶段存在显著影响,这可能是氯胺酮抗 PTSD 的潜在作用机制。例如,在 2021 年 Feder 等人在重复静脉注射氯胺酮治疗慢性创伤后应激障碍的有效性和安全性的研究中发现,氯胺酮可显著改善 PTSD 患者的抑郁症状以及整体疾病严重程度[10]。另外,一项针对 PTSD 合并难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)受试者的非对照、开放性的研究显示,在 2 周内接受 6 次氯胺酮(0.5 mg/kg)静脉注射治疗后,患者的 PTSD 和重度抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)症状均有所缓解,提示对于 PTSD 和 TRD 共病患者来说氯胺酮可能是一种有效的治疗药物[3]。此外,在动物模型中氯胺酮同样显示出潜在的抗 PTSD 作用。例如, Radford 等发现,在恐惧条件训练之后,10 mg/kg 的氯胺酮腹腔注射可显著降低大鼠在测试阶段中的凝滞时间,提示氯胺酮降低恐惧记忆表达,改善其 PTSD 症状[11]; Wei 等人发现,与对照组相比氯胺酮可迅速逆转青春小鼠的恐惧行为从而产生抗抑郁作用,这一效应可能是由于氯胺酮通过促进恐惧记忆的消退而产生的[12]。虽然目前临床研究和动物研究中都观察到氯胺酮对 PTSD 的治疗作用,但其作用机制尚不清楚,因此,本文从氯胺酮影响记忆形成不同阶段的角度作为切入点,探究氯胺酮抗 PTSD 的可能作用机制。

3. 氯胺酮对记忆编码的影响

记忆编码(memory encoding)是将人脑接收的外界信息加工转换成持久记忆的过程。作为记忆形成的第一个阶段,记忆编码与恐惧记忆形成相关的情感性疾病有着重要的联系。Roussy 等曾证明过氯胺酮可抑制记忆的编码,他们在活体动物实验中测试了工作记忆(working memory, WM)任务,发现短期服用亚麻醉剂量(0.25~0.8 mg/kg)的氯胺酮将引起猕猴的外侧前额叶皮层(lateral prefrontal cortex, LPFC)神经元编码有关目标位置的信息丢失,导致其工作记忆受到损害[13],这一研究提示了记忆编码的削弱可能是氯胺酮抗 PTSD 的机制之一。进一步研究,记忆编码过程与谷氨酸系统的激活密切相关,海马脑区的谷氨酸系统兴奋可能会促进记忆编码过程,已有研究证明可塑性相关基因 1 (plasticity-related gene 1, PRG-1)/谷氨酸信号转导环路涉及到该过程[14][15];此外,有实验已证明一些 NMDA 受体拮抗剂例如 MK801 和苯环己哌啶(phencyclidine, PCP)对记忆编码均有抑制作用[16][17],推测同为谷氨酸 NMDA 受体拮抗剂的氯胺酮对记忆的编码可能同样存在抑制作用,且早在十年前就有学者在一项健康志愿者的 fMRI 研究中印证了上述推测[18]。另外, Luo Y 等人的研究表明,连续 28 天给予小鼠 30 mg/kg 的氯胺酮后小鼠海马区中的 GluN2A、GluN2B 等 NMDA 受体亚基表达下降,树突棘密度降低,学习和记忆能力减弱[19],从而可能导致记忆编码过程受抑制。此外,一项研究关于小鼠海马体的代谢组学显示,与对照组相比,氯胺酮诱导的精神分裂症组的小鼠海马脑区的谷氨酰胺(Gln)代谢紊乱,从而导致谷氨酸能系统传递的变化,并且可能与氯胺酮诱导的精神分裂症样表型有关[20]。因此,从以上结果可推测,氯胺酮作为 NMDA 受体的拮抗剂可能通过降低 NMDA 受体表达或干扰谷氨酸能系统的正常传递,产生对恐惧记忆编码的抑制效应,从而改善 PTSD 症状。

4. 氯胺酮对记忆巩固的影响

记忆巩固(memory consolidation)指记忆在编码后逐渐稳定的过程,是短时记忆转化成长时记忆的重要阶段,是 PTSD 形成的一个重要时期。据报道,一些麻醉剂(如异氟醚和丙泊酚)已被证明可抑制包括 Arc 在内的基因的转录,从而阻断记忆的巩固,因此, Shi 等人为了探究氯胺酮是否也有类似的作用,使用水迷宫实验测试大鼠的学习和记忆能力,并向大鼠腹腔注射不同剂量的氯胺酮后检测其海马体中 Arc 基因及蛋白的表达变化,结果发现注射氯胺酮 10 min 后,慢性亚麻醉剂量组(20 mg/kg, 20 d)和麻醉剂量组(80

mg/kg)的大鼠其 Arc 基因及蛋白表达水平均下降[21], 提示高剂量氯胺酮(无论是短时间内还是累计剂量)会通过抑制与记忆巩固相关分子的表达而干扰记忆巩固过程, 使恐惧记忆减弱。此外, Morena 等人发现如果在抑制性回避训练后立即给予高剂量氯胺酮(125 mg/kg, IP)会显著延长大鼠 48 小时后测试阶段进入黑暗隔间的潜伏期, 并且这些作用会被肾上腺髓质切除术、蓝斑病变、全身或基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA) β -肾上腺素能受体的拮抗作用等所阻断, 得出在创伤事件发生后立即给予氯胺酮会削弱记忆巩固的结论, 并且氯胺酮的强烈拟交感神经作用可能成为其恐惧记忆增强的基础[22]。而在鱼类动物中, 氯胺酮对记忆巩固的影响与上述啮齿动物实验有着相似的结论。Paula 等曾经以斑马鱼替代动物模型, 在抑制回避任务训练后将其连续 7 天重复暴露于 40 mg/L 的氯胺酮, 测试时发现斑马鱼进入黑暗隔间的时间与对照组相比无明显差异, 且不会改变其运动参数, 提示亚麻醉剂量的氯胺酮会损害斑马鱼的记忆巩固[23], 这是第一个在鱼类动物模型上得出氯胺酮对记忆巩固有抑制作用的报告, 拓宽了人们对氯胺酮在不同物种领域影响记忆巩固的认知。但是也有研究对氯胺酮损害记忆巩固的观点提出质疑, 并探究出氯胺酮对记忆巩固无明显影响的新方向, 例如, Clifton 等人在恐惧条件训练前 30 分钟对大鼠腹腔注射 25 mg/kg 和 8 mg/kg 的氯胺酮, 接受两种不同剂量氯胺酮的大鼠在测试阶段表现出的凝滞反应均与对照组无明显差异, 因此得出亚麻醉剂量和低剂量的氯胺酮对大鼠的记忆巩固过程可能并不产生影响的结论[24]。

总的来说, 氯胺酮改善 PTSD 症状的原因之一可能与其削弱记忆巩固过程有关, 从而使恐惧记忆减弱, 但目前科学界对此仍存在一些争议, 而造成实验结果差异大的原因可能与药物剂量、给药时间点、给药途径等因素有着密不可分的联系, 仍需进一步的研究分析。

5. 氯胺酮对记忆提取的影响

记忆提取(memory retrieval)是指从大脑中回忆已经储存信息的过程。有研究表明, 氯胺酮可以显著抑制记忆提取过程, 从而减少恐惧的产生。例如, Philippens 等人采用雌性狨猴作为研究对象, 在抑制性回避训练的第 2 天给予单次低剂量(0.5 mg/kg)的氯胺酮, 发现处理后的猴子进入黑暗隔间的潜伏期明显缩短, 且其脑部影像学分析齿状回显示出较少的双皮质素阳性神经元和 BrdU 标记细胞, 这项研究证明了氯胺酮能够抑制记忆提取从而减少情境恐惧记忆, 而这一作用可能与海马体中的神经发生减弱有关[25]。内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)在记忆提取中起着关键作用[26], 众所周知, BLA 接收来自 mPFC 的信息投射, 位于 mPFC 的边缘下区(infralimbic area, IL)和边缘前区 prelimbic area, PL)分别与 BLA 之间组成两个重要的突触通路, 因此, 改变此突触通路的活性将提示对记忆提取产生影响。Lamanna 等人发现急性亚麻醉剂量(10 mg/kg)的氯胺酮可逆转慢性应激引起的 mPFC 向 BLA 投射突触通路的干扰作用, 具体表现在慢性应激时 PL/IL 荧光摄取比增加, 而氯胺酮可显著降低这一比值[27]。因此可以从中推测出在创伤事件发生时氯胺酮可能通过维持 mPFC-BLA 突触通路的活性, 保障记忆提取的正常功能, 导致恐惧记忆持续存在。然而 Pitsikas 等人却发现氯胺酮对记忆提取没有影响, 他们在物体识别测试中观察到氯胺酮处理的小鼠其分辨指数、活动度以及物体总探索时间与对照组相比均无明显统计学差异, 从而表明氯胺酮可能并不影响在物体识别测试中提取信息的能力[28]。

综上所述, 根据目前的实验结果氯胺酮对记忆提取的影响尚不能做出定论, 相关领域的实验研究甚少, 需要进一步的实验研究和临床分析。

6. 氯胺酮对记忆再巩固的影响

记忆再巩固(memory reconsolidation)指巩固过的记忆被提取后可暂时由稳定状态转变为不稳定状态, 需要经过刺激反复强化后才能再次转变为稳定状态, 这个过程如同新记忆的形成伴随着蛋白质的合成[29], 此时间窗口在治疗 PTSD 方面可能具有重要的临床意义。越来越多的实验表明, 记忆再巩固需要 BDNF

的表达[30], Fan JF 等人通过向大鼠给予氯胺酮和 ANA-12 (BDNF TrkB 受体的选择性拮抗剂)探究给药后是否会损害新奇物体识别(novel object recognition, NOR)记忆的再巩固, 结果发现氯胺酮显著增加了 NOR 识别指数, 而 ANA-12 可以逆转这一效应, 并最终得出了急性低剂量氯胺酮通过增加海马 BDNF 水平和随后 BDNF 与 TrkB 受体的结合来增强 NOR 记忆再巩固的结论[31]。此外, Gholizadeh 等人在应用氯胺酮诱导精神分裂症大鼠模型的实验中, 持续 5 天向大鼠腹腔注射氯胺酮(30 mg/kg)后进行抑制性回避实验, 结果发现与对照组相比, 用氯胺酮处理的大鼠步入暗室的潜伏期显著延长、进入暗室的次数和在暗室停留的时间均明显缩短, 表明氯胺酮增强了大鼠的恐惧记忆再巩固阶段[32], 导致恐惧记忆的持续存在。然而, 目前的研究显示氯胺酮对记忆再巩固并不都表现出增强的效应, 也有研究提示氯胺酮对记忆再巩固无明显影响。Piva A 团队曾经研究了给予氯胺酮对大鼠蔗糖相关更新和情景记忆再巩固的影响, 发现氯胺酮处理的大鼠在训练环境中蔗糖寻求行为与对照组无明显差异, 提示氯胺酮对情景记忆再巩固缺乏显著影响, 他们在分子水平上进行更深一步的研究后推测造成这一现象的原因可能与海马体中 GluN2B 的表达减少有关[33]。总之, 氯胺酮对记忆再巩固的影响表现多样, 以目前的实验结果来看仍不能做出明确判断, 这可能与氯胺酮的剂量、浓度、实验动物的选择等密切相关, 因此, 还需更多的实验数据进行探索。

7. 氯胺酮对记忆消退的影响

恐惧记忆消退(memory extinction)是指机体在无条件刺激情况下再次暴露于条件刺激的环境后建立新记忆的过程, 以擦除或纠正先前的恐惧记忆。恐惧记忆消退对动物和人类适应环境都至关重要, 恐惧记忆消退障碍是 PTSD 发生的重要原因, “暴露疗法”作为临床上治疗 PTSD 的金标准, 其理论机制就是源于恐惧记忆消退[34]。Wei MD 团队在研究氯胺酮抗抑郁作用时发现, 与对照组相比用氯胺酮处理的青春小鼠在消退训练中的凝滞时间以及在强迫游泳实验中不动时间均明显减少, 并且逆转了恐惧消退过程中 LTP 和配对脉冲促进(paired-pulse facilitation, PPF)的增加, 得出了氯胺酮的快速抗抑郁作用可能是由于氯胺酮通过突触前介导的突触可塑性促进恐惧记忆消退这一结论[12]。此外, Sala 等人在恐惧条件训练后 6 h 向大鼠给予亚麻醉剂量(10 mg/kg)的氯胺酮, 接着从第 2 天开始进行持续 4 天的消退训练, 结果发现虽然所有大鼠都表现出凝滞行为, 但氯胺酮治疗的大鼠在第 4 天和第 5 天的消退训练中就不再表现出凝滞行为, 比对照组更早地消除了恐惧, 表明了氯胺酮有利于 PTSD 模型大鼠情境恐惧记忆的消退, 改善其恐惧症状[35]。但是 Clifton 却有不一样的发现, 他们研究了在消退训练前后分别给予氯胺酮探究大鼠情景记忆的改变, 发现与对照组相比在消退训练前 30 min 给予 25 mg/kg 氯胺酮, 在测试阶段大鼠表现为较长的凝滞反应时间; 然而, 消退训练后立即给予氯胺酮并不会引起与对照组明显不同的凝滞反应时间, 这些结果暗示了氯胺酮会选择性地损害情景恐惧记忆的消退, 氯胺酮只有在消退训练的获得阶段才会对记忆消退产生影响[24]。然而, 在 Radford 等的研究中, 成年雌性大鼠在消退训练前接受亚麻醉剂量(2、10 和 20 mg/kg)氯胺酮的单次静脉注射, 测试结果发现与对照组相比三种剂量的氯胺酮均显著增加了大鼠的凝滞时间, 这表明在消退训练前给予亚麻醉剂量的氯胺酮将损伤恐惧记忆的消退, 使恐惧记忆持续存在[36]。因此, 关于氯胺酮对记忆消退方面的研究存在很多矛盾之处, 仍需要更加全面深入的探索。

8. 氯胺酮对记忆泛化的影响

恐惧记忆泛化(memory generalization)是一种联想学习机制, 它是指恐惧记忆形成以后, 当发生恐惧的条件变化时也能触发恐惧反应或者类似的刺激也能引起恐惧反应。适度的泛化能帮助生物体在复杂多变的环境中生存, 然而过度的泛化会使机体对外界环境产生高度敏感性, 导致病理性防御行为的出现。恐惧记忆的过度泛化是 PTSD 的核心症状之一, 因此削弱恐惧记忆的泛化将有助于改善 PTSD 患者的生活质量。Asim 等人报道, 亚麻醉剂量(22 mg/kg, IP)的氯胺酮降低了小鼠的恐惧记忆泛化, 持续时间可长

达 2 周并且效果呈剂量依赖性,他们在小鼠的边缘下皮层中使用 NMDA-N2B 拮抗剂伊芬 prodil 或 BDNF 受体 TrkB 拮抗剂 ANA-12 逆转了这一效应,这表明氯胺酮通过作用于 GluN2B-BDNF 信号传导来阻止恐惧记忆泛化[37]。除氯胺酮以外,其外消旋体(R, S)-氯胺酮也被证明能够改善恐惧记忆的泛化, Ryan 等人发现预防性使用(R, S)-氯胺酮治疗对恐惧记忆泛化同样具有缓解作用,能够增强了野生型小鼠的恐惧识别能力,他们将 BDNF 基因功能丧失的小鼠(BDNF Val66Met)和野生型小鼠作为研究对象,发现 BDNF Val66Met 小鼠在预防性给予(R, S)-氯胺酮后对恐惧记忆泛化没有产生缓解作用,因此确定了腹侧海马和 BDNF 信号在调节预防性(R, S)-氯胺酮治疗恐惧记忆泛化中的作用[38]。此外,有实验者将小鼠接受创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)模型后给予情境恐惧辨别(contextual fear discrimination, CDF)范式并量化记忆痕迹,并测试了(R, S)-氯胺酮是否可以减少恐惧泛化并改变相应的记忆痕迹,结果发现在脑外伤小鼠中(R, S)-氯胺酮促进了情境恐惧辨别并且这种改善行为反映在齿状回的记忆追踪活动中,这些实验结果表明脑外伤小鼠通过改变恐惧记忆痕迹诱导恐惧泛化,而单次注射(R, S)-氯胺酮可改善这种缺陷[39]。总而言之,氯胺酮对恐惧记忆泛化的削弱作用可能是其抗 PTSD 的重要机制。

9. 氯胺酮对遗忘的影响

遗忘(amnesia)通常指对曾经识记的信息不能或错误地认知与回忆,导致记忆暂时或永久丧失。虽然遗忘通常被视为一种障碍,如在衰老或神经退行性疾病中可见,但它是筛选和维持驱动有利行为记忆的关键过程,是一种自我保护机制,通过删除一些不必要的信息减少大脑的工作负荷,从而维持神经系统的稳定,这可能是治疗某些严重精神疾病的作用靶点之一。Rac1 是一种 Rho 家族 GTP 酶,其在遗忘中的作用已经在鼠类动物几种不同类型的记忆中得到了证实,驱动主动遗忘的发生。Zhu 等人对大鼠注射 S-氯胺酮后,采用 Western Blot 方法检测出应激大鼠海马体中 Rac1 mRNA 及其蛋白的表达上调, Pull-down 分析 Rac1 活性增加[40] [41],因此从中可推测氯胺酮抗 PTSD 的作用可能是通过增加应激大鼠海马 Rac1 蛋白的表达和活性,来增强恐惧记忆的遗忘。截至目前,国内外相关学者在氯胺酮对记忆遗忘过程的领域研究较少,还有待深入和扩展。

10. 总结与展望

目前, PTSD 已经逐渐成为社会上危害人类心理健康的主要疾病之一,给患者、家庭和社会造成了严重的负担和影响,且目前缺乏有效的治疗方式。而氯胺酮可通过影响编码、巩固、消退等记忆形成的各个阶段,干扰恐惧记忆的形成从而产生改善 PTSD 的作用。然而,不同剂量、不同时间点的氯胺酮治疗效果存在相互矛盾的研究结果,这可能是由于氯胺酮在不同剂量和时间点下对大脑信号通讯的复杂影响。未来需要更多的实验数据来探究氯胺酮在发挥抗 PTSD 作用中的最佳剂量、最优给药时间,以便深入理解氯胺酮影响记忆形成不同阶段产生抗 PTSD 效应的机制,并为今后氯胺酮治疗 PTSD 的临床实践提供理论指导,为患者提供更多的临床治疗方案。

参考文献

- [1] Watson, P. (2019) PTSD as a Public Mental Health Priority. *Current Psychiatry Reports*, **21**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1032-1>
- [2] Gradus, J.L. (2018) Posttraumatic Stress Disorder and Death from Suicide. *Current Psychiatry Reports*, **20**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0965-0>
- [3] Albott, C.S., Lim, K.O., Forbes, M.K., Erbes, C., Tye, S.J., Grabowski, J.G., et al. (2018) Efficacy, Safety, and Durability of Repeated Ketamine Infusions for Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Treatment-Resistant Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **79**, 17m11634. <https://doi.org/10.4088/jcp.17m11634>
- [4] Ressler, K.J., Berretta, S., Bolshakov, V.Y., Rosso, I.M., Meloni, E.G., Rauch, S.L., et al. (2022) Post-Traumatic Stress

- Disorder: Clinical and Translational Neuroscience from Cells to Circuits. *Nature Reviews Neurology*, **18**, 273-288. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00635-8>
- [5] Lokshina, Y., Sheynin, J., Vogt, G.S. and Liberzon, I. (2023) Fear Extinction Learning in Posttraumatic Stress Disorder. In: Milad, M.R. and Norrholm, S.D., Eds., *Fear Extinction*, Springer International Publishing, 257-270. https://doi.org/10.1007/7854_2023_436
 - [6] Baldi, E., Costa, A., Rani, B., Passani, M.B., Blandina, P., Romano, A., et al. (2021) Oxytocin and Fear Memory Extinction: Possible Implications for the Therapy of Fear Disorders? *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 10000. <https://doi.org/10.3390/ijms221810000>
 - [7] Boyd, J.E., Lanius, R.A. and McKinnon, M.C. (2018) Mindfulness-Based Treatments for Posttraumatic Stress Disorder: A Review of the Treatment Literature and Neurobiological Evidence. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, **43**, 7-25. <https://doi.org/10.1503/jpn.170021>
 - [8] Hashimoto, K. (2019) Rapid-Acting Antidepressant Ketamine, Its Metabolites and Other Candidates: A Historical Overview and Future Perspective. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, **73**, 613-627. <https://doi.org/10.1111/pcn.12902>
 - [9] Linder, L.M., Ross, C.A. and Weant, K.A. (2017) Ketamine for the Acute Management of Excited Delirium and Agitation in the Prehospital Setting. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, **38**, 139-151. <https://doi.org/10.1002/phar.2060>
 - [10] Feder, A., Costi, S., Rutter, S.B., Collins, A.B., Govindarajulu, U., Jha, M.K., et al. (2021) A Randomized Controlled Trial of Repeated Ketamine Administration for Chronic Posttraumatic Stress Disorder. *American Journal of Psychiatry*, **178**, 193-202. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20050596>
 - [11] Radford, K.D., Park, T.Y., Jaiswal, S., Pan, H., Knutsen, A., Zhang, M., et al. (2018) Enhanced Fear Memories and Brain Glucose Metabolism (18F-FDG-PET) Following Sub-Anesthetic Intravenous Ketamine Infusion in Sprague-Dawley Rats. *Translational Psychiatry*, **8**, Article No. 263. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0310-8>
 - [12] Wei, M., Wang, Y., Lu, K., Lv, B., Wang, Y. and Chen, W. (2020) Ketamine Reverses the Impaired Fear Memory Extinction and Accompanied Depressive-Like Behaviors in Adolescent Mice. *Behavioural Brain Research*, **379**, Article ID: 112342. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112342>
 - [13] Roussy, M., Luna, R., Duong, L., Corrigan, B., Gulli, R.A., Nogueira, R., et al. (2021) Ketamine Disrupts Naturalistic Coding of Working Memory in Primate Lateral Prefrontal Cortex Networks. *Molecular Psychiatry*, **26**, 6688-6703. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01082-5>
 - [14] Liu, X., Li, S., Zhang, W., Xie, Z., He, J., Zhang, X., et al. (2022) PRG-1 Prevents Neonatal Stimuli-Induced Persistent Hyperalgesia and Memory Dysfunction via NSF/GLU/GLUR2 Signaling. *iScience*, **25**, Article ID: 104989. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104989>
 - [15] Qasim, S.E., Mohan, U.R., Stein, J.M. and Jacobs, J. (2023) Neuronal Activity in the Human Amygdala and Hippocampus Enhances Emotional Memory Encoding. *Nature Human Behaviour*, **7**, 754-764. <https://doi.org/10.1038/s41562-022-01502-8>
 - [16] Heroux, N.A., Horgan, C.J. and Stanton, M.E. (2021) Prefrontal Nmda-Receptor Antagonism Disrupts Encoding or Consolidation but Not Retrieval of Incidental Context Learning. *Behavioural Brain Research*, **405**, Article ID: 113175. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113175>
 - [17] Adem, A., Madjid, N., Stiedl, O., Bonito-Oliva, A., Konradsson-Geuken, Å., Holst, S., et al. (2019) Atypical but Not Typical Antipsychotic Drugs Ameliorate Phencyclidine-Induced Emotional Memory Impairments in Mice. *European Neuropsychopharmacology*, **29**, 616-628. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.03.007>
 - [18] Honey, G.D., Honey, R.A.E., O'Loughlin, C., Sharar, S.R., Kumaran, D., Suckling, J., et al. (2004) Ketamine Disrupts Frontal and Hippocampal Contribution to Encoding and Retrieval of Episodic Memory: An fMRI Study. *Cerebral Cortex*, **15**, 749-759. <https://doi.org/10.1093/cercor/bbh176>
 - [19] Luo, Y., Yu, Y., Zhang, M., He, H. and Fan, N. (2020) Chronic Administration of Ketamine Induces Cognitive Deterioration by Restraining Synaptic Signaling. *Molecular Psychiatry*, **26**, 4702-4718. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0793-6>
 - [20] Wei, Y., Xiao, L., Fan, W., Yang, H., Fu, Y., Ye, Y., et al. (2022) Comprehensive Metabolomic Characterization of the Hippocampus in a Ketamine Mouse Model of Schizophrenia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **632**, 150-157. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.09.064>
 - [21] Shi, M., Ding, J., Li, L., Bai, H., Li, X., Lan, L., et al. (2020) Effects of Ketamine on Learning and Memory in the Hippocampus of Rats through ERK, CREB, and Arc. *Brain Sciences*, **11**, Article No. 27. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010027>
 - [22] Morena, M., Colucci, P., Mancini, G.F., De Castro, V., Peloso, A., Schelling, G., et al. (2021) Ketamine Anesthesia Enhances Fear Memory Consolidation via Noradrenergic Activation in the Basolateral Amygdala. *Neurobiology of Learning and Memory*, **178**, Article ID: 107362. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107362>

- [23] Michelotti, P., Francescon, F., Müller, T.E., Rosenberg, D.B. and Pereira, M.E. (2022) Ketamine Acutely Impairs Memory Consolidation and Repeated Exposure Promotes Stereotyped Behavior without Changing Anxiety- and Aggression-Like Parameters in Adult Zebrafish. *Physiology & Behavior*, **247**, Article ID: 113708. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113708>
- [24] Clifton, N.E., Thomas, K.L. and Hall, J. (2018) The Effect of Ketamine on the Consolidation and Extinction of Contextual Fear Memory. *Journal of Psychopharmacology*, **32**, 156-162. <https://doi.org/10.1177/0269881117748903>
- [25] Philippens, I.H.C.H.M., Draaisma, L., Baarends, G., Krugers, H.J. and Vermetten, E. (2021) Ketamine Treatment upon Memory Retrieval Reduces Fear Memory in Marmoset Monkeys. *European Neuropsychopharmacology*, **50**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.04.004>
- [26] Zhao, Y., Zhang, J., Yang, H., Cui, D., Song, J., Ma, Q., et al. (2017) Memory Retrieval in Addiction: A Role for miR-105-Mediated Regulation of D1 Receptors in mPFC Neurons Projecting to the Basolateral Amygdala. *BMC Biology*, **15**, Article No. 128. <https://doi.org/10.1186/s12915-017-0467-2>
- [27] Lamanna, J., Isotti, F., Ferro, M., Spadini, S., Racchetti, G., Musazzi, L., et al. (2022) Occlusion of Dopamine-Dependent Synaptic Plasticity in the Prefrontal Cortex Mediates the Expression of Depressive-Like Behavior and Is Modulated by Ketamine. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 11055. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14694-w>
- [28] Pitsikas, N. and Carli, M. (2020) Ketamine Disrupted Storage but Not Retrieval of Information in Male Rats and Apomorphine Counteracted Its Impairing Effect. *Neuroscience Letters*, **737**, Article ID: 135321. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135321>
- [29] Bellfy, L. and Kwapis, J.L. (2020) Molecular Mechanisms of Reconsolidation-Dependent Memory Updating. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 6580. <https://doi.org/10.3390/ijms21186580>
- [30] Furini, C.R.G., Nachtigall, E.G., Behling, J.A.K., Assis Brasil, E.S., Saenger, B.F., Narvaes, R.F., et al. (2020) Molecular Mechanisms in Hippocampus Involved on Object Recognition Memory Consolidation and Reconsolidation. *Neuroscience*, **435**, 112-123. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.03.047>
- [31] Fan, J., Tang, Z., Wang, S., Lei, S., Zhang, B. and Tian, S. (2021) Ketamine Enhances Novel Object Recognition Memory Reconsolidation via the BDNF/TrkB Pathway in Mice. *Physiology & Behavior*, **242**, Article ID: 113626. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113626>
- [32] Gholizadeh, N., Dalimi, A., Ghaffarifar, F., Nader-Mohammadi, M., Molavi, P., Dadkhah, M., et al. (2023) Berberine Improves Inhibitory Avoidance Memory Impairment of Toxoplasma Gondii-Infected Rat Model of Ketamine-Induced Schizophrenia. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **23**, Article No. 303. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04107-4>
- [33] Piva, A., Caffino, L., Padovani, L., Pintori, N., Mottarlini, F., Sferrazza, G., et al. (2020) The Metaplastic Effects of Ketamine on Sucrose Renewal and Contextual Memory Reconsolidation in Rats. *Behavioural Brain Research*, **379**, Article ID: 112347. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112347>
- [34] Zuj, D.V., Palmer, M.A., Lommen, M.J.J. and Felmingham, K.L. (2016) The Centrality of Fear Extinction in Linking Risk Factors to PTSD: A Narrative Review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **69**, 15-35. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.014>
- [35] Sala, N., Paoli, C., Bonifacino, T., Mingardi, J., Schiavon, E., La Via, L., et al. (2022) Acute Ketamine Facilitates Fear Memory Extinction in a Rat Model of PTSD along with Restoring Glutamatergic Alterations and Dendritic Atrophy in the Prefrontal Cortex. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 759626. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.759626>
- [36] Radford, K.D., Berman, R.Y., Jaiswal, S., Kim, S.Y., Zhang, M., Spencer, H.F., et al. (2022) Enhanced Fear Memories and Altered Brain Glucose Metabolism (¹⁸F-FDG-PET) Following Subanesthetic Intravenous Ketamine Infusion in Female Sprague-Dawley Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 1922. <https://doi.org/10.3390/ijms23031922>
- [37] Asim, M., Hao, B., Yang, Y., Fan, B., Xue, L., Shi, Y., et al. (2019) Ketamine Alleviates Fear Generalization through GluN2B-BDNF Signaling in Mice. *Neuroscience Bulletin*, **36**, 153-164. <https://doi.org/10.1007/s12264-019-00422-4>
- [38] Ryan, J.D., Tse, N., Huang, C., Yang, R. and Lee, F.S. (2022) The Role of BDNF in Mediating the Prophylactic Effects of (R, S)-Ketamine on Fear Generalization and Extinction. *Translational Psychiatry*, **12**, Article No. 346. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02116-4>
- [39] McGowan, J.C., Ladner, L.R., Shubeck, C.X., et al. (2023) Traumatic Brain Injury-Induced Fear Generalization in Mice Involves Hippocampal Memory Trace Dysfunction and Is Alleviated by (R, S)-Ketamine.
- [40] Zhu, X., Zhang, F., You, Y., Wang, H., Yuan, S., Wu, B., et al. (2022) S-Ketamine Exerts Antidepressant Effects by Regulating Rac1 GTPase Mediated Synaptic Plasticity in the Hippocampus of Stressed Rats. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **43**, 299-314. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01180-6>
- [41] Noyes, N.C., Phan, A. and Davis, R.L. (2021) Memory Suppressor Genes: Modulating Acquisition, Consolidation, and Forgetting. *Neuron*, **109**, 3211-3227. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.08.001>