

· 临床研究 ·

氯胺酮在抑郁症患者无抽搐电休克治疗中的疗效分析

梅凤美 岳伟 曾琼 吴珊珊 高晓宁 朱美华

【摘要】 目的 观察氯胺酮在抑郁症患者无抽搐电休克治疗(MECT)中的疗效。方法 选择拟行无抽搐电休克治疗的抑郁症患者 60 例,年龄 18~60 岁,随机分为氯胺酮组和丙泊酚组,每组 30 例。在 MECT 前静注阿托品 0.5~1.0 mg、丙泊酚 1.0 mg/kg(丙泊酚组)或氯胺酮 0.8 mg/kg(氯胺酮组),待患者睫毛反射消失后静注琥珀胆碱 0.7~1.0 mg/kg。分别在第 2、4、6 次治疗后完成汉密尔顿抑郁量表(HAMD)。记录患者每次治疗时抽搐时间、抽搐指数、能量百分比、呼吸恢复时间及不良反应情况。**结果** 随着治疗次数增加两组 HAMD 总分均明显下降($P < 0.05$)。氯胺酮组 HAMD 总分下降明显快于丙泊酚组($P < 0.05$)。两组患者抽搐时间、抽搐指数、能量百分比、呼吸恢复时间差异均无统计学意义。**结论** 在抑郁症患者 MECT 治疗中氯胺酮降低 HAMD 评分的效果优于丙泊酚。

【关键词】 氯胺酮;无抽搐电休克;抑郁症

Efficacy analysis of ketamine on the patients with depression of modified electric convulsive therapy

MEI Fengmei, YUE Wei, ZENG Qiong, WU Shanshan, GAO Xiaoning, ZHU Meihua.
Department of Anesthesiology, Nanjing Brain Hospital, Nanjing 210029, China
Corresponding author: ZHU Meihua, Email: zhu_zmh@163.com

【Abstract】 **Objective** To observe the effects of ketamine on the patients with depression receiving modified electric convulsive therapy (MECT). **Methods** Sixty patients with depression were randomly divided into ketamine group and propofol group ($n=30$ each group). Atropine 0.5-1.0 mg, propofol 1.0 mg/kg or ketamine 0.8 mg/kg i.v. were given before MECT, Scoline 0.7-1.0 mg/kg i.v. was given after the eyelash reflex disappeared. Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) was completed after the 2nd, 4th and 6th MECT, the time of convulsion, twitch index, energy percentage, respiratory recovery time and adverse reactions were recorded. **Results** The total score of HAMD was significantly decreased with the increasing times of MECT in both groups, compared with propofol group, ketamine group's HAMD total score decreased faster, especially after the 4th MECT, the score decreased significantly in ketamine group ($P < 0.05$). The time of convulsion, twitch index, energy percentage, respiratory recovery time, adverse reactions all had no statistical significance between the two groups. **Conclusion** Compared with propofol, ketamine, as an anesthetic of MECT, can effectively lower the score of HAMD.

【Key words】 Ketamine; Modified electric convulsive therapy; Depression

抑郁症是一种常见的精神病理状态,伴有某种持续的不愉快心境及机体器官的功能紊乱。细胞因子假说认为抑郁症与炎性反应应答系统的激活有关,是一种心理神经免疫紊乱性疾病,外周免疫激活通过释放前炎性细胞因子导致与抑郁相关的各种行为、神经内分泌和神经生化改变^[1]。无抽搐电休克(MECT)是治疗抑郁症的一种有效方法,在临床上已广泛使用。氯胺酮由于能迅速缓解抑郁

症症状,并能快速减弱患者的自杀观念,最近成为精神医学研究的热点^[2,3]。一项回顾性研究表明氯胺酮用于电休克治疗,可延长脑电发作时间,改善早期汉密尔顿抑郁量表评分^[4]。本研究观察氯胺酮麻醉在抑郁症患者 MECT 中的疗效,为临床提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准(伦理编号:2013-KY002),患者均签署知情同意书。选择拟行无抽搐电休克治疗的抑郁症患者,性别不限,年龄 18~60 岁,符合中国精神障碍分类与诊断

作者单位:210029 南京脑科医院麻醉科(梅凤美、曾琼、吴珊珊),精神科(高小宁);南京市妇幼保健院麻醉科(岳伟);南京中医药大学第二附属医院麻醉科(朱美华)

通信作者:朱美华,Email:zhu_zmh@163.com

标准第 3 版 (CCMD-3) 抑郁症的诊断标准; 汉密尔顿抑郁量表 (HAMD-24) 评分 ≥ 25 分; 排除标准: 伴有其它脑器质性疾病者; 有严重的心、肝、肾功能障碍等器质性疾病; 器质性精神障碍、精神活性物质和非依赖性物质所致精神障碍、精神分裂症及精神发育迟滞等其他精神疾患; 既往有躁狂发作史; 孕妇或哺乳期妇女。患者随机分为两组。

MECT 治疗 术前准备: (1) 治疗前详细进行体格检查和必要的生化检查, 包括 ECG 等; (2) 治疗前至少禁食 8 h, 治疗前应排空大、小便; (3) 每次治疗前 30 min 常规测体温、脉搏、血压; (4) 在专门治疗室进行治疗, 备齐各种急救药品与器械。

操作方法: 患者仰卧于治疗床上, 检查口腔, 摘除义齿, 解开衣带领扣; 静注阿托品 0.5~1.0 mg; 缓慢静注氯胺酮 0.8 mg/kg (氯胺酮组) 或丙泊酚 1 mg/kg (丙泊酚组), 至睫毛反射迟钝, 对呼唤无反应后静注氯化琥珀胆碱 0.7~1.0 mg/kg (10 s 注完), 注药后 1 min 即可见自睑面口角至胸腹四肢的肌束抽动。约 3 min 全身肌张力下降, 腱反射 (膝、踝) 消失, 自主呼吸停止, 此时为通电的最佳时机; 麻醉后期将监测电极分别贴于左前额眉弓上 1 cm 处和左耳后乳突部。测电阻, 电流为 0.92 mA, 通电时间为 2~4 s。进行脑电图监测, 以证实有效发作。通电结束后, 在脸面部和四肢肢端抽搐将停止时, 用活瓣气囊供氧并行加压人工呼吸, 约 5~10 min, 自主呼吸恢复后, 拔除静脉针头; 疗程一般 8~10 次。急性期患者可每日一次 (连续 3 d) 后改隔日一次; 治疗期间禁用抗癫痫药、抗精神病药、抗焦虑药。

术后处理: 治疗结束后继续监护 15 min 左右, 以防止患者在意识恢复过程中, 因意识模糊、躁动不安而致的意外。

观察指标 在治疗前、第 2、4、6 次治疗后完成 HAMD-24。采用交谈与观察的方式, 由 2 名精神

科医师进行。

记录患者每次治疗时抽搐时间、抽搐指数、能量百分比、呼吸恢复时间及不良反应情况, 包括高血压 (血压升高超过基础值 20% 以上)、恶心呕吐 (有恶心感或呕吐动作)、精神症状 (恶梦、谵妄、幻觉) 等。

统计分析 采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入 60 例患者, 两组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级、文化程度等差异无统计学意义 (表 1)。

两组患者抽搐时间、抽搐指数、能量百分比、呼吸恢复时间差异均无统计学意义 (表 2)。

治疗前, 两组患者 HAMD 评分差异无统计学意义; 随着治疗次数增加, 两组 HAMD 总分都有明显下降。与丙泊酚组比较, 氯胺酮组 HAMD 总分下降更快。在第 4 次治疗后, 氯胺酮组 HAMD 评分明显低于丙泊酚组 ($P < 0.05$) (表 3)。

两组患者高血压和精神症状不良反应发生率差异无统计学意义 (表 4)。无一例患者发生恶心呕吐。

讨 论

电休克治疗在上世纪 30 年代应用于精神科临床治疗, 而且得到满意的疗效, 但是由于它的一些明显的不良反应和患者家属对该项治疗的恐惧, 而影响该项治疗在临床的广泛应用。目前使用的 MECT 治疗方法又称改良电痉挛治疗, 是在原来电休克治疗基础上通过麻醉镇静和适量的肌松从而

表 1 两组患者一般资料的比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	ASA I/II级(例)	文化程度[初中/高中/大学(例)]
氯胺酮组	30	12/18	35.2 \pm 9.3	21.2 \pm 1.7	23/7	6/14/10
丙泊酚组	30	12/18	37.9 \pm 10.2	21.8 \pm 2.2	21/9	6/12/12

表 2 两组患者治疗指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	抽搐时间(s)	抽搐指数(SEI)	能量百分比(%)	呼吸恢复时间(m)
氯胺酮组	30	37.4 \pm 8.5	8 253.7 \pm 5 736.3	47.2 \pm 10.8	60.5 \pm 8.6
丙泊酚组	30	37.4 \pm 9.3	11 705.6 \pm 7 531.2	48.5 \pm 13.6	61.1 \pm 7.9

表 3 两组患者 HAMD 总分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	基线期	治疗次数		
			2	4	6
氯胺酮组	30	43.8±6.2	29.4±2.6	21.1±5.5 ^a	12.1±3.9
丙泊酚组	30	38.1±3.6	31.3±5.0	26.1±5.0	14.3±4.0

注:与丙泊酚组比较,^a $P < 0.05$

达到无抽搐发作,降低了不良反应和易为患者和家属接受,为精神病患者提供了一个快捷而有效的治疗方法。该项治疗技术是精神科唯一被证实有效和安全的物理治疗方法,目前已被精神专科医院广泛应用。

表 4 两组患者治疗后不良反应比较[例(%)]

组别	例数	高血压	精神症状
氯胺酮组	30	42(23.3)	24(13.3)
丙泊酚组	30	30(16.7)	18(10.0)

关于氯胺酮用于抑郁症治疗已有不少医学文献报道。Berman 等^[5]首先发现静脉给予亚麻醉剂量氯胺酮(0.5 mg/kg)后 72 h 内超过 50% 的患者 HAMD 评分减低 50% 以上,抑郁症状明显改善。Okamoto 等^[6]在一项 ECT 临床研究中以 0.8 mg/kg 的氯胺酮和丙泊酚静脉麻醉,发现 ECT 治疗采用氯胺酮麻醉可能会取得更好的抗抑郁效果。Duman 等^[7]也发现氯胺酮与之前的一些传统抗抑郁药不同,小剂量的氯胺酮就能迅速缓解症状,效果迅速而明显,如果大剂量服用该药物可引发短期的精神异常等。本研究方法基于临床预试验及相关文献参考设计制定,氯胺酮 0.5~0.8 mg/kg 用于电休克治疗剂量在可控的安全范围。

在本研究中,为控制影响疗效的干扰因素,治疗期间为减少药物对本研究治疗效果的影响,入组患者均禁用抗癫痫药、抗精神病药、抗焦虑药;治疗前两组患者 HAMD 评分差异无统计学意义。本研究结果显示氯胺酮用于抑郁症患者 MECT 治疗起到良好作用,使用氯胺酮和丙泊酚麻醉的患者在 MECT 治疗后 HAMD 总分均下降明显,且相较于丙泊酚麻醉的患者,氯胺酮麻醉后的患者 HAMD 评分减低更明显,第 6 次后两组均接近治愈水平(HAMD<7 分为临床无抑郁),与 Lobna 等^[8]研究结果一致。有文献报道^[9]氯胺酮在用于 MECT 治

疗时高血压、呕吐以及精神症状明显增多。但本研究中两组患者高血压发生率分别为 16.7%、23.3%,恶心呕吐、精神症状不良反应发生率差异均无统计学意义,血压升高可能与电刺激治疗后应激反应有关。

氯胺酮在 MECT 治疗抑郁症显示出很好的疗效,但其作用机制尚不明确。Messer 等^[10]研究显示,氯胺酮可通过阻断 NMDA 的 NR2B 亚型发挥抗抑郁作用。Meang 等^[11]认为氯胺酮的抗抑郁机制是通过阻断 NMDA 受体,使游离的谷氨酸增多,并进一步激活 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑基丙酸受体介导 mTOR 的激活是氯胺酮抗抑郁作用的密切靶点。Duman 等^[7]也揭示氯胺酮可以靶向释放神经递质谷氨酸盐,随后刺激神经元突触的生长,帮助由抑郁症破坏的脑细胞间突触连接复原再生,从而逆转由于慢性压力所致的神经元突触损伤。另外,单胺类递质、炎症因子(INF- γ 、IL-2、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等)^[12]、非阿片类受体 Sigma-1 等也不同程度地参与了氯胺酮的抗抑郁作用。

氯胺酮的快速疗效对于耐药的抑郁症患者来说非常好,但也有一些弊端,如良好的状况只能持续 7~10 d,以及滥用成瘾等。因此,研究人员一直在努力寻找一种类似于氯胺酮的药物。希望未来研究者通过进一步深入研究,开发出可以复制氯胺酮疗效的新型药物。

综上所述,氯胺酮麻醉进行 MECT 治疗抑郁症患者可降低 HAMD 评分,可能为临床治疗抑郁症患者提供一定的参考依据。

参 考 文 献

[1] Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry, 1995, 19(1): 11-18.
 [2] Salvatore G, Cornwell BR, Sambataro F, et al. Anterior cingulate desynchronization and functional connectivity with the amygdala during a working memory task predict rapid antidepressant response to ketamine. Neuropsychopharmacology,

- 2010, 35(7): 1415-1422.
- [3] Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*, 2011, 475(15): 91-95.
- [4] Laura K, Jutta KC, Carolin H, et al. Clinically favourable effects of ketamine as an anaesthetic for electroconvulsive therapy: a retrospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2011, 261(8): 575-582.
- [5] Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 2000, 47(4): 351-354.
- [6] Okamoto N, Nakai T, Sakamoto K, et al. Rapid antidepressant effect of ketamine anesthesia during electroconvulsive therapy of treatment-resistant depression: comparing ketamine and propofol anesthesia. *J ECT*, 2010, 26(3): 223-227.
- [7] Duman R, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: novel therapeutic targets. *Science*, 2012, 338: 68-72.
- [8] Lobna I, Ma D, Nancy D, et al. Rapid decrease in depressive symptoms with an N-methyl-D-aspartate antagonist in ECT-resistant major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(4): 1155-1159.
- [9] Roytblat L, Talmor D, Rachinsky M, et al. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 1998, 87(2): 266-271.
- [10] Messer M, Haller IV, Lasen P, et al. The use of a series of ketamine infusion in two patients with treatment resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2010, 22(4): 442-444.
- [11] Meang S, Zaerata CA Jr, Du J, et al. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(4): 349-352.
- [12] Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathway and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36(2): 764-785.
- (收稿日期: 2017-03-31)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》可直接使用缩略语的词汇

美国麻醉医师学会(ASA)	聚合酶链反应(PCR)	美国纽约心脏病协会(NYHA)
酶联免疫吸附试验(ELISA)	N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)	吸入氧浓度(FiO ₂)
γ-氨基丁酸(GABA)	血浆靶浓度(C _p)	白细胞介素(IL)
效应室靶浓度(C _e)	肿瘤坏死因子(TNF)	心率(HR)
血红蛋白(Hb)	血压(BP)	血小板(Plt)
收缩压(SBP)	红细胞压积(Hct)	舒张压(DBP)
红细胞计数(RBC)	心率与收缩压乘积(RPP)	白细胞计数(WBC)
平均动脉压(MAP)	体重指数(BMI)	中心静脉压(CVP)
心肺转流(CPB)	脉搏血氧饱和度(SpO ₂)	靶控输注(TCI)
潮气量(V _T)	患者自控静脉镇痛(PCIA)	呼吸频率(RR)
患者自控硬膜外镇痛(PCEA)	呼气末二氧化碳分压(P _{ET} CO ₂)	患者自控镇痛(PCA)
动脉血二氧化碳分压(PaCO ₂)	呼气末正压(PEEP)	动脉血氧分压(PaO ₂)
间歇正压通气(IPPV)	静脉血氧分压(PvO ₂)	最低肺泡有效浓度(MAC)
静脉血二氧化碳分压(PvCO ₂)	脑电双频指数(BIS)	视觉模拟评分法(VAS)
听觉诱发电位指数(AAD)	重症监护病房(ICU)	麻醉后恢复室(PACU)
四个成串刺激(TOF)	天门冬氨酸氨基转移酶(AST)	心电图(ECG)
丙氨酸氨基转移酶(ALT)	警觉/镇静状态评定(OAA/S)	核因子(NF)
磁共振成像(MRI)	羟乙基淀粉(HES)	计算机断层扫描(CT)
伊红染色(HE)	术后认知功能障碍(POCD)	急性呼吸窘迫综合征(ARDS)