DOI:10.16016/j.1000-5404.202009037

复合氯胺酮麻醉对老年抑郁症患者电休克治疗的认知保护作用:一项随机对照研究

邹 磊[1],闵 苏[1],陈其彬[1],李 晓[2] 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院:麻醉科[1],精神科[2]

[摘要] **目的** 探讨小剂量氯胺酮在老年抑郁症患者电休克治疗(electroconvulsive therapy,ECT)的有效性和安全性。**方法** 将157例老年抑郁症患者随机分为丙泊酚麻醉组(P组)和丙泊酚复合氯胺酮麻醉组(KP组)。KP组每次ECT麻醉前给予小剂量氯胺酮0.3 mg/kg,P组给予等量生理盐水。采用简易智力状态检查量表(mini-mental state examination,MMSE)分别在ECT前1 d、第1、2、4、6次ECT治疗后1 d和ECT结束后1 d评估认知功能,同时记录每次ECT所需要的刺激电量、发作时间及并发症。**结果** 两组在ECT治疗前及每次ECT治疗后的MMSE评分差异无统计学意义($P>0.05$),但KP组认知功能损害的发生率(10.4%)低于P组(25.7%)。两组在治疗过程中需要不同的刺激电量和发作时间。两组术后并发症差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 小剂量氯胺酮作为辅助麻醉剂用于老年ECT患者是安全的,并且对认知功能有保护作用。

[关键词] 老年;电休克治疗;认知功能;氯胺酮;抑郁症
[中图法分类号] R454.1;R749.4;R971.2 [文献标志码] A

Cognitive protective effect of subanesthetic ketamine anesthesia on elderly patients with depression undergoing electroconvulsive therapy: a prospective controlled clinical study

ZOU Lei[1], MIN Su[1], CHEN Qibin[1], LI Xiao[2] [1]Department of Anesthesiology, [2]Departments of Psychiatry, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the efficacy and safety of low-dose ketamine in the treatment of elderly depressive patients with electroconvulsive therapy (ECT). **Methods** A total of 157 elderly patients with depression were randomly divided into propofol anesthesia group (P group) and propofol combined with ketamine group (KP group). Beside propofol anesthesia, the patients in the KP group were given ketamine (0.3 mg/kg) before each ECT treatment, while those from the other group same amount of normal saline. Global cognitive functions were assessed using the mini-mental state examination (MMSE), respectively at baseline, 1 d after the 1st, 2nd, 4th and 6th ECT sessions, and 1 d after the end of the ECT course. The electrical dose and seizure duration of each ECT and incidence of complications were recorded. **Results** There were no significant differences in MMSE scores between the 2 groups at above time points before and after ECT treatment ($P>0.05$), but the incidence of cognitive function impairment was lower in the KP group than the P group (10.4% *vs* 25.7%, $P<0.05$). The 2 groups need different electrical dose and seizure duration in the course of treatment. There was no significant difference in the incidence of postoperative complications between them ($P>0.05$). **Conclusion** Low dose ketamine is safe as an adjuvant anesthetic for elderly patients undergoing ECT and shows a protective effect on cognitive function.

[**Key words**] aged; electroconvulsive therapy; cognitive function; ketamine; depression

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81873798). Corresponding author: MIN Su, E-mail: ms89011068@163.com

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81873798)
[通信作者] 闵 苏,E-mail:ms89011068@163.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

据世界卫生组织统计,抑郁症已成为世界第4大疾病负担。抑郁症是一种情绪障碍,其特征是持续的兴趣缺失和一系列相关临床症状。抑郁症是导致功能性残疾的主要原因之一,发病率、复发率、自杀率及医疗费用均高。到2020年底,抑郁症可能成为全球仅次于心血管疾病的第2大疾病。我国抑郁症的发病率约为6%[1]。

治疗抑郁症首选口服抗抑郁药,大量临床研究证实其疗效确切,但口服药物治疗起效慢、疗效低。与药物治疗相比,电休克治疗(electroconvulsive therapy,ECT)抑郁症有效率高、起效快。尤其是在治疗中使用麻醉剂和肌肉松弛剂后,ECT能够消除患者的恐惧、降低应激反应,并且由于其降低了骨折、牙齿损伤、心脑血管意外等不良事件的发生率,在世界范围内得到了广泛的应用[2]。然而,也有研究证实ECT可能引起的认知功能损害,特别是对老年人认知功能损害可能更严重[3]。

据文献报道静脉注射小剂量氯胺酮可改善抑郁症患者ECT后的认知功能[4]。我们的团队通过动物研究证实,ECT麻醉诱导时复合小剂量氯胺酮,可减少ECT后抑郁大鼠的学习和记忆障碍[5-6]。它可以减少学习和记忆障碍,改善由ECT引起的认知障碍,而不会引起明显的不良反应。但是我们前期的研究主要涉及基础研究和中青年患者的临床研究,对于老年患者还没有相关数据分析。随着我国人口老龄化的扩大,老年抑郁症患者的数量也呈上升趋势。目前,通过改进麻醉药物的使用以保护老年抑郁患者ECT过程中认知功能的临床研究报道尚少见。因此,本研究目的是探索一种对老年患者安全的、更有效的ECT麻醉方案,最终减少ECT引起的认知功能损害,保护患者的认知功能。本研究以氯胺酮作为麻醉辅助药物,对老年抑郁症患者进行电休克治疗,观察该麻醉方案在老年人群中的安全性以及对认知功能的保护效果。

1 资料与方法

1.1 患者纳入与分组

选择2018年1月至2019年1月在重庆医科大学附属第一医院精神科接受ECT治疗的老年患者。研究方案经医院伦理委员会批准(编号:20140409),并获得所有受试者的书面同意。本研究注册于中国临床试验注册中心 http://www.chictr.org.cn(编号:ChiCTR1800015082)。纳入标准:年龄超过60岁,诊断为抑郁症患者,且需要住院接受ECT治疗。排除标准:有其他精神疾病的患者;患有严重内科合并疾病的患者;有麻醉禁忌症的患者,如严重的心脑血管疾病、麻醉剂过敏史、癫痫发作史和严重肝肾功能不全的患者。

本研究之前的预试验证据显示,我院ECT治疗后认知障碍的发生率为30%~35%,氯胺酮给药后认知障碍的发生率下降到10%左右。根据$P<0.05$显著性水平,我们确定每组需要59例受试者;考虑10%的退出率,最终样本总量至少为132例受试者。根据计算机生成的随机数表,将招受试者分为两组:丙泊酚麻醉组(P组)和丙泊酚复合氯胺酮麻醉组(KP组)。

1.2 麻醉与ECT方案

1.2.1 麻醉方案 所有受试者均需要面罩吸氧,监测心电图、血氧饱和度、血压、呼吸频率。KP组先注射氯胺酮(福建古田药业有限公司,药物批号:1803033)0.3 mg/kg,后使用丙泊酚(Corden Pharma S.P.A,No:X17073B)1.5 mg/kg,司可林(上海旭东海普制药有限公司,药物批号:AA151201)1 mg/kg麻醉;P组先静脉注射与氯胺酮等量生理盐水为对照,后使用丙泊酚1.5 mg/kg和司可林1 mg/kg。

1.2.2 ECT方案 采用醒脉通电休克治疗仪(Thymatron System Ⅳ,USA)进行1周3次ECT治疗,电极放置在两侧颞侧。ECT的第1次能量由患者的年龄确定:能量百分比=(年龄×0.5)%。根据癫痫发作时间需要调整刺激能量。如果癫痫发作时间少于25 s,在随后的治疗中能量增加5%。患者通常接受8~12次ECT,如果患者达到临床缓解标准,则停止ECT。

1.3 认知功能评估与并发症记录

采用24项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)对抑郁症状进行评估,在治疗前、第1、2、4、6次ECT治疗后1 d和ECT结束后1 d。临床缓解定义为连续两次ECT治疗后HAMD-24评分<10。此外,在上述时间点采用简易精神状态检查量表(MMSE)评估认知功能。MMSE包括30个项目,分为以下几个部分:定向力、注意和计算力、记忆力、语言和视觉。MMSE评分低于24分定义为出现认知功能障碍。

记录与氯胺酮有关的不良事件,如幻觉、谵妄等。此外,还记录了ECT治疗期间的心率、血压、血氧饱和度。从ECT仪器中收集癫痫发作时间、电量,并记录每个患者的ECT治疗次数。

1.4 统计学分析

使用SPSS17.0统计软件进行分析。正态分布的连续变量以$\bar{x}\pm s$表示,组间差异用Student-t检验确定。重复测量的方差分析和最小显著性差异t检验用于组内比较。不连续变量采用χ^2检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者一般临床特征

171例患者被纳入本研究,由于患者家属不配合

或患者本身酒精依赖等原因剔除 14 例患者,157 例患者符合全部条件,签署知情同意书。76 例患者被分至 KP 组,P 组 81 例,部分患者未能完成实验流程,包括提前出院、认知功能评分不能完成等因素,最终 KP 组和 P 组完成实验的患者数分别为 67 例和 70 例。流程图如图 1 所示。两组患者临床基线(年龄、性别、BMI、抗抑郁药物使用等)差异无统计学意义(表 1)。

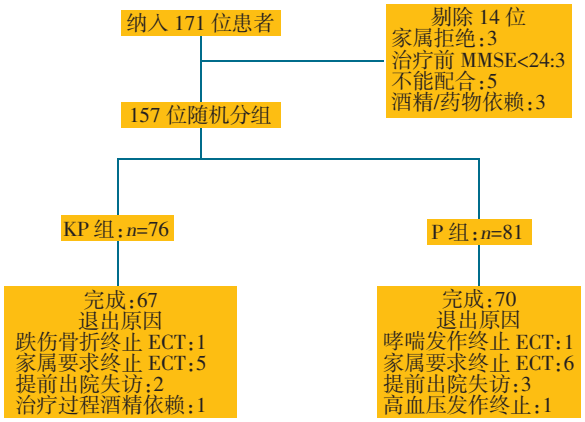


图 1 临床研究病例入选流程图

2.2 两组患者治疗参数与认知评分

KP 组共有 67 例患者完成试验,每例患者治疗次数为(9.87±1.48)。P 组共有 70 例患者完成试验,每例患者治疗次数为(9.99±2.04),两组的治疗次数差异无统计学意义。与 P 组比较,KP 组在第 1、2、4 次电休克时的癫痫发作时间明显高于 P 组,但第 6 次和最后 1 次发作时间差异无统计学意义(表 2);虽然在第 1 次和第 2 次 ECT 治疗时电量没有发现差异,但是在第 4、6 次和最后 1 次 ECT 治疗中观察到了显著差异,P 组维持疗效所需要的电量更大(表 3)。

所有患者在治疗前均无认知功能障碍,MMSE 评分差异无统计学意义。治疗过程中,KP 组 7 例,P 组 18 例出现 MMSE 评分<24 分,诊断为认知功能障碍。KP 组认知功能损害发生率低于 P 组,但 MMSE 评分在两组间差异无统计学意义(表 4)。

表 1 两组患者临床特征比较[例(%),$\bar{x}\pm s$]

组别	n	男性	女性	年龄/岁	BMI
KP 组	67	24(35.8)	43(64.2)	65.76±3.98	22.37±2.35
P 组	70	23(32.9)	47(67.1)	65.62±3.92	21.73±2.41

表 2 两组患者每次 ECT 治疗癫痫持续时间比较(s,$\bar{x}\pm s$)

组别	n	第 1 次	第 2 次	第 4 次	第 6 次	末次
KP 组	67	49.08±6.32	45.91±6.66	41.06±7.85	38.10±6.03	32.96±5.43
P 组	70	46.65±6.68[a]	42.83±7.50[a]	38.26±6.84[a]	36.86±5.76	32.73±4.53
F		0.241	1.176	3.032	0.300	2.093
P		0.031	0.012	0.027	0.218	0.791

a:$P<0.05$,与 KP 组比较

表 3 两组患者每次 ECT 治疗刺激电量比较(mC,$\bar{x}\pm s$)

组别	n	第 1 次	第 2 次	第 4 次	第 6 次	末次
KP 组	67	168.88±11.62	185.43±17.38	202.35±24.41	225.30±18.55	244.48±23.63
P 组	70	170.64±10.66	185.04±20.07	215.64±26.32[a]	232.20±19.14[a]	254.16±24.92[a]
F		3.418	0.580	2.339	0.000	1.478
P		0.356	0.904	0.003	0.034	0.021

a:$P<0.05$,与 KP 组比较

表 4 两组患者每次 MMSE 评分结果比较[$\bar{x}\pm s$,例(%)]

组别	n	MMSE 评分结果						认知障碍例数
		基线水平	第 1 次	第 2 次	第 4 次	第 6 次	末次	
KP 组	67	27.88±1.02	27.10±1.43	26.27±1.58	25.48±1.76	27.04±1.25	28.12±0.96	7(10.4)
P 组	70	27.90±0.98	26.63±1.38	26.16±1.66	25.31±2.06	27.00±1.33	28.07±0.91	18(25.7)[a]
F/χ^2		0.245	0.554	0.126	1.415	0.061	1.254	4.045
P		0.910	0.050	0.436	0.620	0.839	0.764	0.044

a:$P<0.05$,与 KP 组比较

2.3 两组患者并发症比较

两组均未出现严重高血压或心动过速事件。KP组出现幻觉4例,发生率6.97%,肌痛或头痛14例,发生率20.90%,恶心呕吐7例,发生率10.45%,谵妄2例,发生率2.99%。P组幻觉2例,发生率2.86%,肌痛或头痛16例,发生率22.86%,恶心呕吐5例,发生率7.14%,谵妄2例,发生率2.86%。两组不良事件发生率经χ^2检验差异无统计学意义(表5)。

表5 两组患者并发症统计[例(%)]

组别	n	幻觉	肌痛或头痛	恶心呕吐	谵妄
KP组	67	4(6.97)	14(20.90)	7(10.45)	2(2.99)
P组	70	2(2.86)	16(22.86)	5(7.14)	2(2.86)
χ^2		0.223	0.005	0.146	0.214
P		0.637	0.943	0.703	0.643

3 讨论

本研究旨在探讨丙泊酚麻醉下复合静脉注射小剂量氯胺酮(0.3 mg/kg)的安全性及减轻ECT所致认知功能损害的效果。研究结果显示,在ECT期间复合使用氯胺酮麻醉的患者相对于仅使用丙泊酚麻醉患者没有明显的精神症状或血流动力学紊乱等不良反应。氯胺酮加丙泊酚组患者在治疗早期的癫痫发作持续时间较长,而在ECT治疗结束时所需的电剂量低于单纯使用异丙酚的患者。所有患者MMSE评分在治疗开始时有所下降,也证实了ECT会有一定程度的认知功能损害,但两组之间没有差异。此外,在ECT疗程结束时,MMSE评分也没有差异。然而,在仅注射丙泊酚麻醉的患者中,认知功能障碍的发生率更高。

认知功能障碍是ECT的并发症[7]。认知功能可以通过测量学习和记忆能力来评估。ECT后的记忆障碍可能是治疗过程中谷氨酸受体的不加选择的激活或饱和,以及与记忆有关的海马可塑性的破坏;因此,氯胺酮理论上可以对抗这些影响[8]。我们课题组前期研究发现,成人ECT麻醉时复合小剂量的氯胺酮(0.3 mg/kg)作为丙泊酚的辅助用药,可以显著降低ECT对与记忆相关的一系列影响。本研究用MMSE测验来评估认知功能[9]。MMSE是一种评估全球记忆功能的工具,用于评估定向、注意力、执行功能和记忆。虽然MMSE不够详细和敏感,但由于其相对简单和可操作性,大多数研究团队仍将该量表作为临床上评估ECT对认知功能影响的初步测试[10]。在我们的研究过程中,两组都发生了认知功能障碍,证实了ECT可能导致认知功能损害。此外,我们发现两组患者的MMSE评分在治疗开始时均显著下降,尽管并非所有患者都符合认知功能障碍诊断标准,这进一步表明ECT可导致老年人混合性认知功能障碍。虽然两组的MMSE评分在治疗后都恢复到基线值,但这并不意味着电击不会损害认知功能[11]。相反,MMSE分数的恢复可能反映抑郁症状的缓解和认知能力的提高[12]。另一方面,正如一些报道所指出的,MMSE量表不能排除学习效果,因为它相对简单,并且已经在患者身上进行了多次测试,因此治疗结束MMSE评分可能都回到基线水平[13]。我们还发现,在整个治疗过程中,单纯丙泊酚麻醉组的认知功能障碍发生率仍然高于氯胺酮加丙泊酚组,这表明氯胺酮保护了认知功能,结合我们研究发现分析其理论原因:在疗程后期,复合氯胺酮麻醉组所需要的刺激电量更小,这可能是由于ECT过程中,因为氯胺酮的加入,ECT诱发癫痫发作的效果更好,并且相对于未使用氯胺酮的患者所需要的刺激电量更低,对患者刺激更小,引起的神经功能损害更少,因此认知功能障碍发生率更低。

综上,对于老年抑郁症患者,ECT麻醉复合小剂量氯胺酮是安全的,且不会增加心血管和精神方面的不良反应,并通过早期增强ECT诱导癫痫发作时间,减少所需要的治疗电量从而减轻认知功能的损害

参考文献:

[1] HUANG Y, WANG Y, WANG H, *et al*. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiologicalstudy [J]. Lancet Psychiatry, 2019, 6(3): 211-224. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X. Epub 2019 Feb 18.

[2] 姜玮, 任艳萍, 汤宜朗, 等. 改良电休克治疗中麻醉药和肌松药的使用种类和剂量[J]. 中国心理卫生杂志, 2011, 25(11): 835-839. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2011.11.008.
JIANG W, REN Y P, TANG Y L, *et al*. Muscle relaxants and anesthetics in modified electroconvulsivetherapy [J]. Chin Ment Heal J, 2011, 25(11): 835-839. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2011.11.008.

[3] DONG M, ZHU X M, ZHENG W, *et al*. Electroconvulsive therapy for older adult patients with major depressive disorder: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Psychogeriatrics, 2018, 18(6): 468-475. DOI: 10.1111/psyg.12359.

[4] 李利彪, 刘超, 闵苏, 等. 异丙酚和氯胺酮减轻电休克诱发的认知障碍[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(29): 1-7. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2014.29.001.
LI L B, LIU C, MIN S, *et al*. Propofol and ketamine reduces electroconvulsive shock-induced impairment of learning-memory[J]. China J Mod Med, 2014, 24(29): 1-7. DOI: 10.

3969/j.issn.1005-8982.2014.29.001.

[5] HAO X, ZHU X, LI P, *et al*. NMDA receptor antagonist enhances antidepressant efficacy and alleviates learning-memory function impairment induced by electroconvulsive shock with regulating glutamate receptors expression in hippocampus [J]. J Affect Disord, 2016, 190: 819-827. DOI: 10.1016/j.jad.2015.11.021.

[6] 刘大为, 任力, 闵苏. Ⅰ型促代谢性谷氨酸受体在小剂量氯胺酮保护抑郁大鼠电休克后学习记忆功能中的作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(11): 1248-1254. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.11.006.
LIU D W, REN L, MIN S. Role of group Ⅰ mGluR in low dose ketamine protecting learning and memory function after electroconvulsive shock in depression rats[J]. J Shanghai Jiaotong Univ Med Sci, 2019, 39(11): 1248-1254. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.11.006.

[7] 王虎, 谢雯, 王安珍. 电休克治疗对抑郁症患者认知功能的短期和长期影响[J]. 中国药物依赖性杂志, 2019, 28(1): 59-64. DOI: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2019.01.010.
WANG H, XIE W, WANG A Z. Short-term and long-term effects of electroconvulsive therapy oncongnitive function in patients with depression[J]. Chin J Drug Dependence, 2019, 28(1): 59-64. DOI: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2019.01.010.

[8] MAENG S, ZARATE C A. The role of glutamate in mood disorders: results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressanteffects[J]. Curr Psychiatry Rep, 2007, 9(6): 467-474. DOI: 10.1007/s11920-007-0063-1.

[9] CHEN Q, MIN S, HAO X, *et al*. Effect of low dose of ketamine on learning memory function in patients undergoing electroconvulsive therapy-A randomized, double-blind, controlled clinical study[J]. J ECT, 2017, 33(2): 89-95. DOI: 10.1097/yct.0000000000000365.

[10] 裴芳, 孟涛, 张凯旋, 等. 简易智能状态检查量表和蒙特利尔认知评估量表在老年人认知功能障碍筛查中的比较[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(11): 1771-1774. DOI: 10.11655/zgywylc2020.11.003.
PEI F, MENG T, ZHANG K X, *et al*. Value of MMSEvs MoCA in screening cognitive dysfunction in elderly[J]. Chin Remedies Clin, 2020, 20(11): 1771-1774. DOI: 10.11655/zgywylc2020.11.003.

[11] VERWIJK E, COMIJS H C, KOK R M, *et al*. Short-and long-term neurocognitive functioning after electroconvulsive therapy in depressed elderly: a prospective naturalisticstudy [J]. Int Psychogeriatr, 2014, 26(2): 315-324. DOI: 10.1017/s1041610213001932.

[12] OBBELS J, VERWIJK E, VANSTEELANDT K, *et al*. Long-term neurocognitive functioning after electroconvulsive therapy in patients with late-life depression[J]. Acta Psychiatr Scand, 2018, 138(3): 223-231. DOI: 10.1111/acps.12942.

[13] OBBELS J, VANSTEELANDT K, VERWIJK E, *et al*. MMSE changes during and after ECT in late-life depression: a prospectivestudy[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2019, 27(9): 934-944. DOI: 10.1016/j.jagp.2019.04.006.

(**收稿**:2020-09-05;**修回**:2020-11-12)

(编辑 王 红)