

氯胺酮联合无抽搐电休克在治疗难治性抑郁症中对血清脑源性神经营养因子和认知功能的影响

陈英,洪道先,郑孝振,范军朝,宋俊杰

(河南大学第一附属医院麻醉科,河南 开封 475001)

摘要:目的 探讨以氯胺酮为麻醉剂,联合无抽搐电休克治疗(MECT)对难治性抑郁症病人血清脑源性神经营养因子和认知功能的影响。方法 将62例难治性抑郁症病人,按照入院时间顺序随机分成异丙酚组和氯胺酮组,每组31例。异丙酚组使用异丙酚为麻醉剂进行MECT治疗,氯胺酮组使用氯胺酮为麻醉剂进行MECT治疗。记录两组病人治疗前及治疗1~8次后的临床指标,制作并比较两组病人的汉密尔顿抑郁测量(HAMD),认知功能表包括威斯康星卡片分类(WCST)与汉诺塔(TOH)测验,以及血清脑源性神经营养因子(BDNF)浓度水平。结果 两组病人进行治疗2次后血清中BDNF无明显变化;在第4次治疗后氯胺酮组BDNF的水平较异丙酚组高($P < 0.05$);在第8次治疗后,两组病人BDNF水平均有升高,其中氯胺酮组显著高于异丙酚组($P < 0.05$);氯胺酮组病人WCST评分完成分类数高于异丙酚组,异丙酚组病人总错误数高于氯胺酮组($P < 0.05$);TOH评分两组各项分类数据均差异无统计学意义($P > 0.05$);进行治疗后两组病人HAMD评分值均有降低,氯胺酮组病人HAMD分值均低于异丙酚组($P < 0.05$)。结论 在MECT中使用氯胺酮为麻醉剂治疗难治性抑郁病人可提高病人血清中BDNF浓度水平,快速降低病人HAMD评分,能有效提高病人认知功能,适合临床推广。

关键词:氯胺酮;无抽搐电休克;难治性抑郁症;血清脑源性神经营养因子;认知功能

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.06.037

Effects of ketamine combined with modified electroconvulsive therapy on serum brain derived neurotrophic factor and cognition in the treatment of refractory depression

CHEN Ying, HONG Daoxian, ZHENG Xiaozhen, FAN Junchao, SONG Junjie

(Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng, Henan 475001, China)

基金项目:河南省科技攻关项目(142102310246)

通信作者:洪道先,男,主任医师,硕士生导师,研究方向:麻醉基础与临床,E-mail:hdx2840@126.com

参考文献

- [1] BIELSA S, MARTÍN-JUAN J, PORCEL JM, et al. Diagnostic and prognostic implications of pleural adhesions in malignant effusions [J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(11):1251-1256.
- [2] AMMOURI L, PROMMER EE. Palliative treatment of malignant ascites: profile of catumaxomab [J]. Biologics, 2010, 4:103-110.
- [3] 谢文琴,金少华,贾尚春,等.安徽省1996~2005年恶性肿瘤死亡率分析[J].安徽预防医学杂志,2007,13(2):96-98.
- [4] WU Z, MA S, JING S, et al. Effect of Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion Chemotherapy in Combination with Intravenous Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Therapy for Advanced Gastric Cancer [J]. Hepatogastroenterology, 2014, 61(132):972-977.
- [5] ZHANG J, LIU D, LI Y, et al. Status of non-classical mononuclear platinum anticancer drug development [J]. Mini Rev Med Chem, 2009, 9(11):1357-1366.
- [6] 杨柳青,秦叔逵.第3代铂类药物洛铂的研究新进展[J].临床肿瘤学杂志,2009,14(12):1134-1139.
- [7] HUANG XE, WEI GL, HUO JG, et al. Intrapleural or intraperitoneal lobaplatin for treatment of patients with malignant pleural effusion or ascites [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(4):2611-2614.
- [8] 田欣,张振勇,吴丽娜,等.洛铂腔内灌注治疗恶性胸腔积液的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2013,18(8):740-742.
- [9] 曹云亮,冀学宁,全秀莲,等.闭式胸腔引流联合洛铂治疗恶性胸腔积液的临床观察[J].中国临床研究,2013,26(5):452-453.
- [10] 鲁亮,李杭,杨飞月,等.顺铂与洛铂腹腔灌注治疗晚期卵巢癌术后合并腹腔积液比较观察[J].肿瘤基础与临床,2014,27(4):314-316.
- [11] 李成浩,马英桓,颜永红.顺铂与洛铂腹腔灌注治疗胃肠道肿瘤比较分析[J].中国医科大学学报,2012,41(1):73-76.
- [12] 盛志红.胸腔灌注洛铂与顺铂治疗肺癌性胸腔积液的疗效和护理[J].临床肺科杂志,2014,19(4):715-717.
- [13] 贺敏.中心静脉导管闭式引流联合顺铂或洛铂心包腔灌注治疗恶性心包积液的疗效比较[C]//第13届全国肺癌学术大会论文汇编,长春,2013:211.
- [14] 许鸿雁,刘海燕,庄庆媛,等.洛铂腔内注射治疗恶性胸腔积液的临床观察[J].中国热带医学,2013,13(1):123-124.

(收稿日期:2016-08-31,修回日期:2017-01-15)

Abstract: Objective To investigate the influence of modified electroconvulsive therapy (MECT) used ketamine for anesthetic on BDNF and cognitive function of patients with TRD. **Methods** 62 cases with TRD in our hospital from June 2013 to June 2014 were selected and divided into diprivan group and ketamine group, with 31 cases in each group. Diprivan group used diprivan for anesthetic and ketamine group used ketamine for anesthetic. After treatment, the clinic index of the two groups before and 1–8 times were recorded. The HAMD, WCST, TOH and BDNF of the two groups were compared. **Results** Two groups of patients were treated 2 times after serum BDNF had no obvious change. After four treatment BDNF level of ketamine group was higher than propofol group ($P < 0.05$); in the eighth patients in the two groups after treatment, BDNF levels were increased, which was significantly higher than that of propofol ketamine group ($P < 0.05$); ketamine group patients completed the classification score higher than the number of propofol in WCST group, propofol group patients total error number was higher than the ketamine group ($P < 0.05$); the TOH scores of the two groups of the classification data showed no significant difference ($P > 0.05$); treatment after two groups of patients HAMD score was lower in ketamine group HAMD patients the scores were lower than the propofol group ($P < 0.05$). **Conclusion** The application of MECT used ketamine for anesthetic can improve BDNF level, lower HAMD score, improve cognitive function, which is worthy of wide application.

Key words: Ketamine; MECT; TRD; BDNF; Cognitive function

难治性抑郁症 (TRD) 病人病情较复杂, 由于 TRD 病人对两种或两种以上不同机制的抗抑郁剂或足疗程抑郁治疗均无效, 常规抗抑郁治疗其效果均不佳, 病程较长使其 TRD 病人出现自残、自杀的风险上升^[1-2]。目前临床治疗 TRD 病人主要以药物 + 无抽搐电休克 (MECT) 为主^[3]。氯胺酮作为一种麻醉剂, 在临床研究发现其有潜在抗抑郁的药物疗效, 使用 MECT + 氯胺酮协同治疗 TRD 病人效果显著快速, 对改善 TRD 病人抑郁症状和缩短病人病程有良好帮助^[4]。但有报道研究显示^[5], 进行 MECT 治疗使用氯胺酮为麻醉剂, 可能会降低病人认知功能水平。为此, 本研究就氯胺酮为麻醉剂的 MECT 对 TRD 病人进行血清脑源性神经营养因子 (BDNF) 和认知功能的分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 6 月—2014 年 6 月河南大学第一附属医院收治的 62 例 TRD 病人。纳入标准: (1) 入选者符合中国精神疾病分类与诊断标准 (CCMD-3) 的 TRD 诊断标准^[6]; (2) 入选者年龄 ≥ 18 周岁; (3) 入选者体内无心脏起搏器等其他金属异物, 无 MECT 治疗禁忌证。排除标准: (1) 年龄 < 18 周岁; (2) 同时存在恶性肿瘤、高血压等严重疾病; (3) 存在激素、酒精滥用史; (4) 妊娠期妇女。入选病人根据入院时间顺序, 随机分为异丙酚组、氯胺酮组。异丙酚组 31 例, 其中男性 20 例, 女性 11 例, 年龄 18~56 岁, 平均年龄 (44.56 ± 9.81) 岁, 平均病程 (7.8 ± 6.1) 年, 初中学历 4 例, 高中学历 16 例, 大学学历及以上学历 11 例。氯胺酮组 31 例, 其中男性 19 例, 女性 12 例, 年龄 18~57 岁, 平均年龄 (43.89 ± 8.97) 岁, 平均病程 (8.0 ± 5.9) 年, 初中学历 5 例, 高中学历 16 例, 大学学历及以上学历 10 例。两组病人治疗前年龄、平均病程、学历水平等

一般资料比较均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 MECT 治疗前病人需禁食 6~8 h, MECT 过程由医生与麻醉师共同完成, 将电极放于病人两侧颞部。麻醉药物: 氯胺酮组使用氯胺酮 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 批号 KH20011), 异丙酚组使用异丙酚 (四川国瑞药业有限责任公司, 批号 20150907), 根据病人体质量, 用量为 $0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。病人每周进行 3 次 MECT 治疗, 共进行 8 次, 治疗期间避免使用激素、抗焦虑等药物, 以免影响治疗测评。在治疗前 1 d, 第 2 次、第 4 次、第 8 次治疗后, 抽取病人晨静脉血, 离心处理后利用双抗体夹心 ELISA 法对 BDNF 进行检测。

1.3 观察指标与评分标准 记录两组病人治疗前及治疗后的临床指标, 进行制作并比较两组病人的汉密尔顿抑郁测量 (HAMD) 评分、认知功能表 [威斯康星卡片分类 (WCST) 与汉诺塔 (TOH) 测试]、BDNF 浓度及不良反应情况。HAMD 评分: 痊愈: HAMD 减分率 $\geq 75\%$; 显效: 减分率 $50\% \sim < 75\%$; 好转: $30\% \sim < 50\%$; 无效: 减分率 $< 30\%$ 。

1.4 统计学方法 采用 SPSS18.0 进行数据分析, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两两比较采用成组 t 检验, 前后比较采用配对 t 检验。部分多时点观测资料, 行重复测量方差分析, 时点间多次比较行显著性水准调整 (调整为 0.01)。

2 结果

2.1 血清中 BDNF 的变化 该资料为多时点观测数据, 故行两因素重复测量方差分析, 结果组间, 时间及分组与时间交互作用, 均差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。遂进行两两精细比较, 并结合主要数据分析知: 两组病人治疗 2 次后, 与治疗前相比, 血清中 BDNF 变化均不明显。从第 4 次治疗后开始,

氯胺酮组升高幅度较异丙酚组更显著($P<0.05$);在第8次治疗后,氯胺酮组 BDNF 水平仍然显著高于异丙酚组($P<0.05$),具体见表1。

表1 两组病人治疗前与各次治疗后血清中 BDNF 的变化/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1},\bar{x}\pm s$)					
组别	例数	治疗前 1 d	第2次 治疗后	第4次 治疗后	第8次 治疗后
氯胺酮组	31	14.14 $\pm$ 6.12	11.23 $\pm$ 3.20 ^b	17.04 $\pm$ 5.00 ^b	18.44 $\pm$ 4.89 ^b
异丙酚组	31	14.22 $\pm$ 6.44	11.46 $\pm$ 3.69 ^b	13.47 $\pm$ 4.57 ^a	13.49 $\pm$ 4.60 ^a
重复测量分析			(HF:0.849 7)		
组间 F 值,P 值			8.136,0.000		
时间 F 值,P 值			11.829,0.000		
交互 F 值,P 值			4.887,0.009		

注:两两比较显著性标记:两组间对应比较,^a $P<0.05$;和同组治疗前1 d 比较,^b $P<0.01$ 。

2.2 认知功能测试结果 两组病人在进行 WCST 测试评分时,两组病人治疗后总分相比差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后,氯胺酮组病人完成分类数高于异丙酚组($P<0.05$);异丙酚组病人总错误数高于氯胺酮组($P<0.05$)。两组病人治疗后进行 TOH 评分,结果显示 TOH 中两组病人各项分类数据比较均差异无统计学意义($P>0.05$),具体见表2。

2.3 HAMD 分值比较 整体分析组间,时间及交

互作用均差异有统计学意义($P<0.05$)。两两比较并结合主要数据分析知:两组病人在进行治疗后,HAMD 评分值均有降低,氯胺酮组病人 HAMD 分值均低于异丙酚组,两组病人 HAMD 分值比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗第8次后,两组较治疗前组内 HAMD 分数也有明显降低,氯胺酮组的 HAMD 评分更是降至6分左右低于异丙酚组($P<0.05$),具体见表3。

3 讨论

TRD 是一种难治愈且易复发的精神疾病,随着我国居民社会压力增大,TRD 病人人群比例也有扩大的趋势^[7]。TRD 病人均有持续2年以上的临床症状,以并发躯体疾病的病人多见。表现的临床症状为对兴趣爱好的快感的缺失、生活态度消极,同时可表现为体质量减轻、失眠、自杀自残倾向等^[8]。治疗 TRD 病人综合需采取心理治疗、认知能力治疗、家庭支持治疗才能在一定程度上恢复病人的社会功能^[9]。MECT 治疗 TRD 比药物治疗有效且耐受性好,与有效药物合用才能降低 MECT 治疗对病人的认知损害。在 MECT 治疗中,TRD 病人进行 MECT 的麻醉剂常用的是异丙酚、氯胺酮、美索比妥钠等,这些药物的作用均为拮抗 MECT 的脑损害从而辅助 MECT 治疗^[11-12]。

表2 两组病人 WCST 评分和 TOH 评分比较/ $\bar{x}\pm s$										
组别	例数	WCST/分					TOH			
		完成分类数	总错误数	持续错误数	随机错误数	总分	完成步数	总时间/s	每级平均思考时间/s	每秒平均操作时间/s
氯胺酮组	31									
		治疗前	3.95 $\pm$ 1.42	15.17 $\pm$ 9.41	6.25 $\pm$ 7.89	10.23 $\pm$ 4.52	37.45 $\pm$ 16.21	7.23 $\pm$ 3.01	390.56 $\pm$ 210.33	6.55 $\pm$ 3.14 36.55 $\pm$ 46.25
		治疗后	3.23 $\pm$ 1.24 ^a	17.21 $\pm$ 7.13 ^a	7.42 $\pm$ 6.23	11.59 $\pm$ 6.14	28.14 $\pm$ 13.42	6.21 $\pm$ 2.61	310.25 $\pm$ 176.44	7.63 $\pm$ 4.25 34.54 $\pm$ 18.17
异丙酚组	31									
		治疗前	3.87 $\pm$ 1.64	15.01 $\pm$ 9.51	7.01 $\pm$ 7.12	11.01 $\pm$ 5.47	38.41 $\pm$ 17.36	7.11 $\pm$ 3.12	384.47 $\pm$ 220.14	6.07 $\pm$ 3.56 34.78 $\pm$ 47.29
		治疗后	2.11 $\pm$ 1.42	25.10 $\pm$ 10.63	8.01 $\pm$ 6.25	12.43 $\pm$ 6.43	27.87 $\pm$ 16.21	6.44 $\pm$ 2.05	296.36 $\pm$ 189.69	6.98 $\pm$ 4.65 30.56 $\pm$ 18.55

注:与异丙酚组对应时间相比,^a $P<0.05$ 。

表3 两组病人 HAMD 分值比较/(分, $\bar{x}\pm s$)								
组别	例数	治疗前1 d	第1次治疗后	第2次治疗后	第3次治疗后	第4次治疗后	第6次治疗后	第8次治疗后
氯胺酮组	31	27.28 $\pm$ 1.78	20.44 $\pm$ 1.18 ^b	16.47 $\pm$ 1.31 ^b	12.22 $\pm$ 1.22 ^b	10.43 $\pm$ 1.41 ^b	4.36 $\pm$ 0.46 ^b	5.69 $\pm$ 0.45 ^b
异丙酚组	31	26.98 $\pm$ 1.70	22.10 $\pm$ 1.31 ^{ab}	20.34 $\pm$ 3.02 ^{ab}	16.54 $\pm$ 3.11 ^{ab}	13.25 $\pm$ 3.16 ^{ab}	11.22 $\pm$ 2.07 ^{ab}	9.12 $\pm$ 1.23 ^{ab}
重复测量分析					(HF:0.751 5)			
组间 F 值,P 值					211.098,0.000			
时间 F 值,P 值					1 019.455,0.000			
交互 F 值,P 值					24.105,0.000			

注:两组间对应比较,^a $P<0.05$;和同组治疗前1 d 比较,^b $P<0.01$ 。

氯胺酮是苯环利啉(PCP)的一种衍生物,氯胺酮是一种高亲和且非竞争性的 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体的阻断剂^[13]。学者从 PCP 中提取研究发现后,氯胺酮以分离麻醉剂应用于临床。氯胺酮不仅具有麻醉作用同时还是一种致幻剂,被用于毒品的制作,在人体中释放产生幻觉浮漂感和分离感,分类俗称为“K 粉”^[14]。有研究发现^[15],氯胺酮还是一种潜在的、作用迅速的抗抑郁剂。TRD 病人发病机为中枢 5-羟色胺(5-HT)功能下降,同时与去甲肾上腺素(NE)分泌较少所致有关,在 TRD 病人病理生理机制影响研究方面,发现 BDNF 水平的降低导致病人抑郁障碍,但是研究表明^[16],TRD 病人在静脉滴注氯胺酮治疗后,抑郁状态、病理测试水平均无明显好转。

本研究 TRD 病人在 MECT 治疗时使用氯胺酮为麻醉剂,发现氯胺酮组与异丙酚组在 MECT 治疗 2 次后,血清中 BDNF 差异无统计学意义($P > 0.05$),可能由于治疗时间过短,药物作用效应均不明显,持续治疗 4 次后,此时异丙酚组 BDNF 水平稍有回升,氯胺酮组 BDNF 水平较异丙酚组升高幅度大($P < 0.05$),表明氯胺酮麻醉下的 MECT 治疗对 BDNF 有刺激作用,BDNF 在人体中枢神经系统中广泛表达,其主要作用为维持神经元正常状态、保持神经突触的可塑性,在丘脑与垂体的作用下促进肾上腺皮质激素的释放^[17]。使用氯胺酮为麻醉剂 MECT 在第 8 次治疗后,氯胺酮组 BDNF 水平显著高于异丙酚组($P < 0.05$),氯胺酮作为麻醉剂在 MECT 治疗中起效快、持续时间长、稳定性好,进行治疗后两组病人 HAMD 评分值均有降低,氯胺酮组病人 HAMD 分值均低于异丙酚组($P < 0.05$),对 HAMD 各项的降分迅速,表明使用氯胺酮于 MECT 治疗可以降低病人出现抑郁心理负罪、自杀等现象的概率,改善病人精神性焦虑、动作迟滞。经过总程为 8 次的治疗时间后,使用氯胺酮病人的认知水平比使用异丙酚病人的水平有较大改善。虽然在 TOH 测试中,两组病人在完成步数、总时间数、每级平均思考时间以及每级平均操作时间方面均差异无统计学意义($P > 0.05$),但是在 WCST 评分中,氯胺酮组病人完成分类数、总错误数结果均优于高于氯胺酮组($P < 0.05$),氯胺酮与 MECT 治疗 TRD 病人,对其认知功能一定程度上存在改善作用。

综上所述,氯胺酮与 MECT 治疗比异丙酚与 MECT 治疗 TRD 更具有优越性。在 MECT 治疗中使用氯胺酮为麻醉剂对 TRD 病人可提高病人血清

中 BDNF 浓度水平,快速降低病人 HAMD 评分,有效可提高病人认知功能,适合临床推广。

参考文献

- [1] 黄兴兵,黄雄,何红波,等. 难治性抑郁症患者无抽搐电休克治疗前后血清 BDNF 水平的动态观察[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 42(2): 236-238.
- [2] 戴梅竹,张新风,张钰成,等. 度洛西汀治疗难治性抑郁症患者的疗效观察[J]. 安徽医药, 2014, 18(6): 1151-1153.
- [3] 肖文煊,李金,张晓斌,等. 无抽搐电休克对精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 42(1): 1-3.
- [4] 李启荣,何红波,黄雄,等. 氯胺酮麻醉的 MECT 对难治性抑郁症患者认知功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(9): 1715-1717.
- [5] 黄兴兵,梅芳,黄雄,等. 不同麻醉剂无抽搐电休克治疗难治性抑郁症的疗效比较[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(17): 2808-2811.
- [6] VAN VM, DAHAN A. Ketamine metabolomics in the treatment of major depression[J]. Anesthesiology, 2014, 121(1): 4-5.
- [7] 胡永东,房捷欣. 氯胺酮的抗抑郁作用[J]. 中华精神科杂志, 2015, 48(1): 53-54.
- [8] 黄雄,何红波,张春平,等. 氯胺酮为麻醉剂的无抽搐电休克治疗对难治性抑郁症患者血清 BDNF 水平的影响[J]. 广东医学, 2014, 35(16): 2606-2608.
- [9] RIBEIRO CM, SANACORA G, HOFFMAN R, et al. The use of ketamine for the treatment of depression in the context of psychotic symptoms[J]. Biological Psychiatry, 2016, 79(9): e65-e66.
- [10] 马云,毛佩贤,任艳萍,等. 氯胺酮治疗难治性抑郁症的进展与机制[J]. 中华精神科杂志, 2014, 47(3): 183-185.
- [11] 陈凌红,楼忠泽,周文华. 快速起效抗抑郁药的神经可塑性机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(4): 580-586.
- [12] 朱佳隽,曹英川,马旭华,等. 血清脑源性神经营养因子在脑卒中后抑郁症中的意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(23): 89-90.
- [13] 王小泉,侯正华,袁勇贵,等. 晚发性抑郁症患者血浆脑源性神经营养因子水平与认知功能[J]. 中华精神科杂志, 2011, 44(4): 226-229.
- [14] 胡春兰,刘丰华,王晓斌,等. 氯胺酮对接受常规抗抑郁治疗患者疗效的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2014, 30(9): 848-850.
- [15] SCHOEVEERS RA, CHAVES TV, BALUKOVA SM, et al. Oral ketamine for the treatment of pain and treatment-resistant depression. [J]. British Journal of Psychiatry, 2016, 208(2): 108-113.
- [16] KÖHLER S, BETZLER F. Ketamine—a new treatment option for therapy-resistant depression[J]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2015, 83(2): 91-97.
- [17] 黄娴妮,周文华. 氯胺酮的成瘾性和抗药物成瘾作用的机制[J]. 中国药物依赖性杂志, 2014, 23(1): 14-18.

(收稿日期:2016-09-28,修回日期:2016-11-11)