

· 综述 ·

氯胺酮联合无抽搐电休克治疗 抑郁发作研究进展[☆]

司骥* 姚晶晶[△] 吕一丁* 赵晓鑫*
张馨月[○] 雷家熙* 陈从新* 李元*
赵菁菁* 隋毓秀*[◎]

【关键词】氯胺酮 无抽搐电休克治疗 抑郁发作

抑郁发作见于抑郁症和双相障碍(bipolar disorder, BD)抑郁相,以情绪低落、兴趣减退和愉快感丧失、精力不济为主要表现。无抽搐电休克治疗(modified electroconvulsive therapy, MECT)是目前快速改善抑郁症状的主要物理治疗手段,但目前MECT的治疗机制尚未完全阐明,并且术后易伴发短期认知功能损害。氯胺酮是广泛应用于临床的麻醉诱导剂,在本世纪初发现其具有快速抗抑郁作用,使用氯胺酮作为MECT的麻醉诱导剂可能是治疗抑郁发作的理想方案。本文就氯胺酮联合MECT的抗抑郁效应、可能产生的积极作用及安全性等进行综述,以期将来抑郁发作治疗和MECT改进提供方向。

1 氯胺酮联合MECT的抗抑郁效应

氯胺酮应用于MECT治疗抑郁发作,可能对治疗应答率、治疗起效速度、抗自杀意念等方面产生影响。

1.1 治疗应答率 氯胺酮和MECT均有抗抑郁作用,但二者联合是否能提高抑郁发作的治疗应答率还存在争议。在动物研究中,REN等^[1]应用慢性不可预见性温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)建立抑郁动物模型,各组分别腹腔注射生理盐水、丙泊酚、氯胺酮、氯胺酮丙泊酚复合剂后,行电休克(electroconvulsive shock, ECS)处理,应用糖水偏好实验评估抑郁状态,结果显示氯胺酮

组和丙泊酚组在ECS处理后糖水偏好百分比无显著差异。大量临床研究显示,MECT过程中使用氯胺酮作为麻醉诱导剂,在治疗应答率方面,与丙泊酚、甲硫达嗪等常规麻醉诱导剂相比没有显著差异^[2-8]。2015年,MCGIRR等^[5]对5项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行meta分析,包含182例单相或双相抑郁发作患者,发现氯胺酮和丙泊酚作为麻醉诱导剂的MECT在治疗有效率和治愈率方面无显著差异;2017年,MCGIRR等^[6]对10项RCT(包含602例单相或双相抑郁发作患者)进行meta分析,不再纳入实施单次MECT的RCT,并排除巴比妥盐类麻醉诱导剂对氯胺酮抗抑郁效应的拮抗作用,结果表明氯胺酮并不能改善MECT疗效。但ZHONG等^[9]比较氯胺酮和丙泊酚对难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)患者MECT疗效的影响,发现氯胺酮组MECT临床治愈率高于丙泊酚组。导致研究结果出现差异的原因,可能包括不同研究的研究对象存在异质性、氯胺酮给药方式差异(缓慢静脉注射和口服片剂)、丙泊酚等巴比妥盐类麻醉诱导剂可能具有拮抗氯胺酮抗抑郁作用^[10],以及MECT可能对氯胺酮有阻断作用^[9]。还有研究认为可能存在天花板效应,即MECT的疗效已经足够强,使用氯胺酮也不能带来更好的治疗效果^[11]。

1.2 治疗起效速度 氯胺酮联合MECT在治疗早期便表现出快速抗抑郁效应,因此相比其他麻醉诱导剂,氯胺酮可以减少MECT治疗次数。氯胺酮通过阻断N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR),增加谷氨酸释放,刺激 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5methyl-4-isoxazole propionic acid receptor, AMPAR)^[12-13],进而使脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)释放增加,激活酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB),增强突触可塑性,产生抗抑郁作用^[14];此外,氯胺酮对糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)的抑制作用同样可以刺激AMPA^[15]。AAN等^[16]在综述中回顾了25项病例报告和对照研究,包含163例BD或重性抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)患者,治疗方法包括单用亚麻醉剂量氯胺酮、氯胺酮或安慰剂联合MECT,发现在氯胺酮注射后24h,治疗应答率最高,随着评估时间点的延后,氯胺酮的治疗应答率随之递减。在动物研究中,KOHTALA等^[17]使用同样是NMDAR抑制剂并可以快速代谢的N₂O替代氯胺酮,在实验中N₂O在代谢后表现出抗抑郁作用,同时使用脑电图(electroencephalogram, EEG)记录N₂O对大脑活动的影响,发现停止给药后所引发的EEG缓慢振荡信号与TrkB和GSK3 β 激活具有相关性,而在亚麻

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2021.10.013

* 南京医科大学科研基金(编号:201715048);南京医科大学科研基金(编号:ZKX17030)

* 南京医科大学附属脑科医院

[△] 金湖县人民医院

* 上海交通大学附属精神卫生中心

[○] 深圳市精神卫生中心

[◎] 通信作者(E-mail:suiyuxiu@aliyun.com)

醉剂量氯胺酮代谢后,同样出现了 EEG 缓慢振荡信号。上述结果表明,在静脉注射氯胺酮数小时后,氯胺酮可能通过对 TrkB 和 GSK3 β 的信号调节,实现快速抗抑郁作用。GHAMESI 等^[18]将 18 例 MDD 患者随机分为两组,在 6 d 内分别接受 3 次静脉注射氯胺酮 0.5 mg/kg 和 3 次 MECT,每次间隔 48 h,在基线、疗后 24 h、疗后 48 h 以及 3 次治疗结束后 1 周评估抑郁症状,结果显示每次疗后症状评估,氯胺酮组症状评分均低于 MECT 组。ANDERSON 等^[2]采用多中心双盲 RCT 比较氯胺酮和安慰剂对 MECT 疗效的影响,79 例单相或双相抑郁发作患者随机分为试验组和对照组,试验组在麻醉前接受 0.5 mg/kg 氯胺酮静脉注射,对照组使用等量生理盐水,每周接受 2 次 MECT,每周和末次 MECT 后 5 d、1 个月、4 个月评估抑郁症状,发现两组在疗效方面没有差异。上述结果表明,症状评估时间点的选择可能会影响研究者对疗效的判断。部分研究选择在治疗初期评估抑郁症状,此时氯胺酮的抗抑郁作用要强于 MECT,氯胺酮联合 MECT 表现出更快的治疗起效速度。而随着症状评估时间点的延后,氯胺酮与其他常规麻醉诱导剂对 MECT 疗效的影响尚存在争议。

1.3 抗自杀意念作用 氯胺酮联合 MECT 可以快速消除患者自杀意念。既往研究表明,具有自杀意念的 MDD 患者接受 3 次 MECT,仅有 38.2% 的患者可以消除自杀意念;接受 6 次 MECT,61.1% 的患者可以消除自杀意念^[19]。亚麻醉剂量氯胺酮静脉注射可以快速而显著地改善 MDD 患者自杀意念,相关研究显示氯胺酮的抗自杀作用可能独立于抗抑郁作用^[20]。CHEN 等^[21]研究纳入 127 例 MDD 患者,比较氯胺酮和安慰剂对 MECT 抗自杀作用的影响,在基线及每次 MECT 后 24 h 采用 24 项汉密尔顿抑郁量表 (24-item Hamilton depression scale, HAMD-24) 中的自杀条目评估患者自杀意念,结果显示氯胺酮组消除自杀意念平均需 (3.0 \pm 0.8) 次 MECT,安慰剂组则需要 (6.0 \pm 1.2) 次 MECT。上述结果为氯胺酮联合 MECT 用于治疗其他伴自杀风险的精神疾病提供了指导。但目前国内外对此研究较少,氯胺酮联合 MECT 抗自杀意念的机制尚未明确,相关证据不足,需更深入的研究以进一步明确。

2 氯胺酮应用于 MECT 可能的积极作用

氯胺酮不仅影响 MECT 的抗抑郁作用,还可能会对 MECT 产生其他积极作用,包括氯胺酮可能改善 MECT 诱发抽搐发作的质量,减少 MECT 术后认知功能损害等。虽然目前相关研究众多,但一致性结果较少。

2.1 MECT 抽搐发作质量 MECT 抽搐发作相关参数包括抽搐发作阈值、刺激电荷量以及 EEG 参数等,术前应用氯

胺酮可能会对上述参数产生影响。SARTORIUS 等^[22]回顾性分析 52 例患者共计 919 次 MECT 治疗数据,患者的诊断包括 MDD、精神分裂症和紧张症,采用抽搐质量指数 (seizure quality index, SQI) 评估发作一致性、发作中期振幅、峰值心率、最大半球间连贯性和发作后抑制指数,比较氯胺酮丙泊酚复合剂不同配比对 SQI 的影响,结果显示氯胺酮在复合剂中的比例与 SQI 呈正相关,提示氯胺酮可能影响 MECT 诱发抽搐的质量。除了与丙泊酚作对比,ZAVOROTNYY 等^[23]在回顾性分析中比较氯胺酮和依托米酯,结果表明术前使用氯胺酮,诱发抽搐阈值更低,刺激所需电荷量更少,以及抽搐发作质量更好。LI 等^[24]对 16 篇文献进行 meta 分析,比较氯胺酮组和氯胺酮复合抗惊厥麻醉诱导剂组 (丙泊酚、甲硫达嗪、美索比妥) 在抽搐发作和疗效方面的差异,结果显示氯胺酮组抽搐发作阈值较低、抽搐持续时间更长,疗效也优于对照组。以上结果表明使用氯胺酮可以提高 MECT 抽搐发作质量,临床中常规使用的麻醉诱导剂,诸如丙泊酚、甲硫达嗪等具有抗惊厥作用,可能会对 MECT 疗效产生影响。但目前大部分研究的对象都是抑郁发作患者,考虑到亚麻醉剂量的氯胺酮静脉注射即存在抗抑郁作用,因此并不能完全使用抽搐发作质量的优劣来解释疗效的差异。未来的研究中可以考虑纳入精神分裂症、躁狂发作等其他重性精神障碍患者,以比较不同麻醉诱导剂对抽搐发作质量影响及其与 MECT 疗效的相关性。

2.2 MECT 术后认知功能损害 临床上 MECT 术后常见认知功能损害,这种损害可能是海马谷氨酸受体过度激活所导致,氯胺酮或许可以减轻 MECT 术后的认知功能影响^[25]。谷氨酸通过影响神经可塑性,介导海马长时程增强 (long-term potentiation, LTP), LTP 在学习和记忆中有核心作用^[26]。接受 ECS 处理的大鼠,海马内兴奋性谷氨酸递质释放增加,为了平衡突触间的兴奋性传递,受到过度激活的突触后膜上的 I 型促代谢型谷氨酸受体 (group I metabotropic glutamate receptor, mGluR1) 表达减少,抑制 LTP,从而影响认知功能^[1]。NMDAR 通过突触后致密物蛋白 95 (postsynaptic density protein 95, PSD95) 与 mGluR1 紧密相连,实验中观察到氯胺酮阻断 NMDAR 激活,升高海马细胞膜上 NMDAR 表达,稳定了 NMDAR 和 mGluR1 蛋白复合体的空间构象,从而实现认知功能保护作用^[1]。但在临床研究中,关于氯胺酮是否存在认知功能保护作用,结果并不一致。ZHONG 等^[9]在研究中纳入 90 例 TRD 患者,比较氯胺酮、氯胺酮丙泊酚复合剂、丙泊酚对 MECT 术后认知功能的影响,基线时和 8 次 MECT 术后 48~72 h 评估患者认知功能,发现氯胺酮组术后认知功能优于氯胺酮丙泊酚复合剂组和丙泊酚组。但是,ANDERSON 等^[27]研究比较氯胺酮和

安慰剂对 MECT 术后认知功能的影响, 分别于基线和 4±1 次 MECT 术后及末次 MECT 术后 48 h、1 个月、4 个月评估认知功能, 两组结果无显著差异。关于氯胺酮的认知功能保护作用, 已有大量基础研究提供了证据, 但在临床研究中, 被试的选择、MECT 电极放置位置、刺激能量设定以及电流脉冲波宽等均会对认知功能产生影响, 可能会使研究结果产生差异, 在后续的研究中应尽可能控制上述变量, 以减少其对结果的影响。

3 氯胺酮联合 MECT 的安全性及不良反应

氯胺酮作为 MECT 麻醉诱导剂安全性较高, 既往研究中报告的不良反应较少, 已受到临床普遍认可^[2, 23, 28]。氯胺酮对谷氨酸能系统、单胺能系统、儿茶酚胺系统等多个中枢和外周神经递质及内分泌系统产生影响, 在 MECT 术中和术后氯胺酮所致的最常见不良反应包括血压升高、心动过速、恢复定向力用时较长等^[6, 23]。而临床中最常见与氯胺酮联用的麻醉诱导剂丙泊酚, 可以缓解氯胺酮刺激儿茶酚胺分泌所致的高血压和心动过速等症状。氯胺酮的少见不良反应包括拟精神病性症状和解离症状等, 大部分 RCT 结果表明使用氯胺酮导致 MECT 术后出现这些不良反应的风险较小^[2, 29]。MCGIRR 等^[5]meta 分析表明, 氯胺酮剂量增加与意识模糊和谵妄发生率较高, 以及定向力恢复时间较长相关, 与激越、高血压、情感转换症状发生率无关。总之, 氯胺酮作为 MECT 麻醉诱导剂不良反应少见, 症状轻微, 安全性较高, 但在术中要关注患者血压、心率变化, 术后加强护理, 注意患者定向力恢复情况和意识水平变化。

4 总结与展望

近年的临床研究表明氯胺酮有快速抗抑郁作用, 但作为 MECT 麻醉诱导剂时, 在治疗应答率方面和常规麻醉诱导剂比较, 结果并不一致。氯胺酮在 MECT 治疗早期可以加快治疗起效速度, 并且具有快速抗自杀意念作用, 对于抑郁症状严重及有强烈自杀意念或高自杀风险的患者, 不失为一种快速缓解症状的治疗方案。今后的研究应该聚焦于氯胺酮对 MECT 抽搐发作的影响与疗效的关系, 临床研究的对象不应局限于抑郁发作患者, 可以进一步明确氯胺酮对于 MECT 疗效不佳的重性精神障碍患者的作用, 通过研究氯胺酮的作用机制探索 MECT 治疗机制, 以期在临床上广泛应用。

参考文献

[1] REN L, HAO X, MIN S, et al. Anesthetics alleviate learning and memory impairment induced by electroconvulsive shock by

regulation of NMDA receptor-mediated metaplasticity in depressive rats[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2018, 155: 65-77.

- [2] ANDERSON I M, BLAMIRE A, BRANTON T, et al. Ketamine augmentation of electroconvulsive therapy to improve neuropsychological and clinical outcomes in depression (Ketamine-ECT): a multicentre, double-blind, randomised, parallel-group, superiority trial[J]. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4(5): 365-377.
- [3] REN L, DENG J, MIN S, et al. Ketamine in electroconvulsive therapy for depressive disorder: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 104: 144-156.
- [4] MCGIRR A, BERLIM M T, BOND D J, et al. Adjunctive ketamine in electroconvulsive therapy: updated systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Psychiatry*, 2017, 210(6): 403-407.
- [5] MCGIRR A, BERLIM M T, BOND D J, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of adjunctive ketamine in electroconvulsive therapy: efficacy and tolerability[J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 62: 23-30.
- [6] ZHENG W, LI X H, ZHU X M, et al. Adjunctive ketamine and electroconvulsive therapy for major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Affect Disord*, 2019, 250: 123-131.
- [7] CARSPECKEN C W, BORISOVSKAYA A, LAN S T, et al. Ketamine Anesthesia Does Not Improve Depression Scores in Electroconvulsive Therapy: A Randomized Clinical Trial[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2018, 30(4): 305-313.
- [8] FERNIE G, CURRIE J, PERRIN J S, et al. Ketamine as the anaesthetic for electroconvulsive therapy: the KANECT randomised controlled trial[J]. *Br J Psychiatry*, 2017, 210(6): 422-428.
- [9] ZHONG X, HE H, ZHANG C, et al. Mood and neuropsychological effects of different doses of ketamine in electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression[J]. *J Affect Disord*, 2016, 201: 124-130.
- [10] HOMAYOUN H, MOGHADDAM B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(43): 11496-11500.
- [11] ANDRADE C. Ketamine as anaesthesia for ECT: is there room to improve a gold standard treatment[J]. *Br J Psychiatry*, 2018, 212(3): 129-130.
- [12] RANTAMÄKI T, YALCIN I. Antidepressant drug action--From rapid changes on network function to network rewiring [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 64: 285-292.
- [13] CHOWDHURY G M, ZHANG J, THOMAS M, et al. Transiently increased glutamate cycling in rat PFC is associated with rapid onset of antidepressant-like effects[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22

- (1): 120–126.
- [14] ALT A, NISENBAUM E S, BLEAKMAN D, et al. A role for AMPA receptors in mood disorders [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 71(9): 1273–1288.
- [15] BEUREL E, GRIECO S F, AMADEI C, et al. Ketamine-induced inhibition of glycogen synthase kinase-3 contributes to the augmentation of α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) receptor signaling[J]. *Bipolar disorders*, 2016, 18(6): 473–480.
- [16] AAN HET ROT M, ZARATE C A, JR, CHARNEY D S, et al. Ketamine for depression: where do we go from here?[J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 72(7): 537–547.
- [17] KOHTALA S, THEILMANN W, ROSENHOLM M, et al. Cortical Excitability and Activation of TrkB Signaling During Rebound Slow Oscillations Are Critical for Rapid Antidepressant Responses[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(6): 4163–4174.
- [18] GHASEMI M, KAZEMI M H, YOOSEFI A, et al. Rapid antidepressant effects of repeated doses of ketamine compared with electroconvulsive therapy in hospitalized patients with major depressive disorder[J]. *Psychiatry Res*, 2014, 215(2): 355–361.
- [19] KELLNER C H, FINK M, KNAPP R, et al. Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study [J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(5): 977–982.
- [20] 房捷欣, 肖乐, 朱雪泉, 等. 氯胺酮治疗抑郁症抗自杀作用的初步研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2020, 46(4): 226–228.
- [21] CHEN Q, DONG J, LUO J, et al. Effects of Low-Dose Ketamine on the Antidepressant Efficacy and Suicidal Ideations in Patients Undergoing Electroconvulsive Therapy [J]. *J ECT*, 2020, 36(1): 25–30.
- [22] SARTORIUS A, BEUSCHLEIN J, REMENNIK D, et al. Empirical ratio of the combined use of S-ketamine and propofol in electroconvulsive therapy and its impact on seizure quality [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2021, 271(3): 457–463.
- [23] ZAVOROTNYI M, KLUGE I, AHRENS K, et al. S-ketamine compared to etomidate during electroconvulsive therapy in major depression[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2017, 267(8): 803–813.
- [24] LI D J, WANG F C, CHU C S, et al. Significant treatment effect of add-on ketamine anesthesia in electroconvulsive therapy in depressive patients: A meta-analysis[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, 27(1): 29–41.
- [25] MACPHERSON R D, LOO C K. Cognitive impairment following electroconvulsive therapy—does the choice of anesthetic agent make a difference[J]. *J ECT*, 2008, 24(1): 52–56.
- [26] PENG S, ZHANG Y, ZHANG J, et al. Glutamate receptors and signal transduction in learning and memory[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(1): 453–460.
- [27] ANDERSON I M, MCALLISTER-WILLIAMS R H, DOWNEY D, et al. Cognitive function after electroconvulsive therapy for depression: relationship to clinical response[J]. *Psychol Med*, 2021, 51(10): 1647–1656.
- [28] YEN T, KHAFAJA M, LAM N, et al. Post-electroconvulsive therapy recovery and reorientation time with methohexital and ketamine: a randomized, longitudinal, crossover design trial[J]. *J ECT*, 2015, 31(1): 20–25.
- [29] DONG J, MIN S, QIU H, et al. Intermittent administration of low dose ketamine can shorten the course of electroconvulsive therapy for depression and reduce complications: A randomized controlled trial[J]. *Psychiatry Res*, 2019, 281: 112573.

【中图分类号】 R749.4;R749.054(收稿日期:2021-04-29)

【文献标识码】 A

(责任编辑:肖雅妮)