

依托咪酯联合丙泊酚对精神分裂症 无抽搐电休克治疗患者应激反应 及认知功能的影响

李亦凡, 王 健, 金玉燕, 邵 逸, 童贻捷, 刘智慧
(上海市嘉定区中医医院, 上海, 201800)

摘要: **目的** 探讨依托咪酯联合丙泊酚对精神分裂症无抽搐电休克治疗患者应激反应及认知功能的影响。**方法** 选择 114 例精神分裂症患者为研究对象, 采用随机数字表法分为联合组、依托咪酯组、丙泊酚组各 38 例。联合组采用依托咪酯联合丙泊酚全身麻醉, 依托咪酯组采用依托咪酯全身麻醉, 丙泊酚组采用丙泊酚全身麻醉。比较 3 组应激反应、认知功能、不良反应等指标。**结果** 每次电刺激结束后, 联合组精神分裂症患者的血清肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)、皮质醇(Cor)含量显著低于依托咪酯组、丙泊酚组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗 10 次后, 联合组精神分裂症患者语言智商、操作智商、智商评分显著高于依托咪酯组、丙泊酚组($P < 0.05$); 联合组注射疼痛、恶心、呕吐等总不良反应发生率为 13.16%, 显著低于依托咪酯组的 36.84%、丙泊酚组的 44.74% ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 依托咪酯联合丙泊酚全身麻醉有助于缓解精神分裂症无抽搐电休克治疗患者的应激反应, 减轻麻醉药物所致认知功能损害, 降低注射疼痛、恶心、呕吐等不良反应的发生率。

关键词: 精神分裂症; 无抽搐电休克治疗; 依托咪酯; 丙泊酚; 应激反应; 认知功能

中图分类号: R 749.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)13-042-04 DOI: 10.7619/jcmp.201913012

Effect of etomidate combined with propofol on stress response and cognitive function in schizophrenia patients with modified electric convulsive therapy

LI Yifan, WANG Jian, JIN Yuyan, SHAO Yi, TONG Yujie, LIU Zhihui
(Jiading District Chinese Medicine Hospital in Shanghai, Shanghai, 201800)

ABSTRACT: Objective To investigate the effect of etomidate combined with propofol on stress response and cognitive function in patients with schizophrenia treated by modified electric convulsive therapy. **Methods** A total of 114 patients with schizophrenia were enrolled in the study, and were randomly divided into three groups: combined group ($n = 38$), etomidate group ($n = 38$) and propofol group ($n = 38$). The combined group received general anesthesia with etomidate and propofol, the etomidate group underwent general anesthesia with etomidate, and the propofol group underwent general anesthesia with propofol. Stress response, cognitive function, adverse reactions and other indicators of three groups were compared. **Results** After each electrical stimulation, the serum levels of epinephrine (E), norepinephrine (NE) and cortisol (Cor) in the combined group were significantly lower than those in the etomidate group and the propofol group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); after 12 times of treatments, the scores of language IQ, operation IQ, and IQ in the combined group were significantly higher than those in the other two groups ($P < 0.05$); the incidence of total adverse reactions such as nausea and vomiting was 13.16% in the combined group, which was significantly lower than 36.84% in the etomidate group and 44.74% in the propofol group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Anesthesia with etomidate and propofol in combination can alleviate the stress response in patients with schizophrenia treated by modified electric convulsive therapy, reduce cognitive impairment caused by anesthetics, relieve pain and reduce the incidence of adverse reactions such as injection pain, nausea and vomiting.

KEY WORDS: schizophrenia; modified electric convulsive therapy; etomidate; propofol; stress response; cognitive function

无抽搐电休克治疗是利用短暂适量电流刺激大脑,引起患者意识丧失、皮层广泛性放电,达到治疗精神疾病的目的,但患者常伴有强烈应激反应与心血管功能紊乱,可能会诱发心脑血管意外甚至死亡^[1-2]。临床多单独应用依托咪酯或丙泊酚全身麻醉,但依托咪酯难以有效抑制无抽搐电休克治疗心血管系统反应,丙泊酚会抑制脑电发作,影响无抽搐电休克治疗的效果^[3]。依托咪酯联合丙泊酚能取长补短,保证精神分裂症无抽搐电休克治疗的有效性与安全性^[4]。本研究以应激反应、认知功能为切入点,分析依托咪酯联合丙泊酚在无抽搐电休克治疗精神分裂症患者中的应用效果,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2017 年 4—5 月收治的精神分裂症患者 114 例作为研究对象,男 74 例,女 40 例;年龄 25~64 岁,平均(41.64±6.30)岁;体质量 48~85 kg,平均(63.38±8.15)kg;病程 6 个月~11 年,平均(4.78±0.76)年;美国麻醉医师协会(ASA)分级为 I 级 78 例,II 级 36 例。采用随机数字表法将患者分为依托咪酯联合丙泊酚组(简称联合组)、依托咪酯组、丙泊酚组,各 38 例。纳入标准:①患者均符合《中国精神障碍分类与诊断标准》^[5]第 3 版精神分裂症的相关诊断标准;②行无抽搐电休克治疗者,且有明确无抽搐电休克治疗指征;③ ASA 分级 I~II 级;④经医院伦理委员会批准,患者或家属签署知情同意书。排除标准:①合并严重脑器质性疾病与躯体性疾病所致精神障碍者;②合并心、肺、肝、肾等重要脏器功能障碍者;③严重胆碱酯酶缺乏症者;④中途退出或随访脱落者。

1.2 方法

所有患者麻醉前常规禁饮、禁食 6 h,静脉推

注阿托品(哈药集团三精制药有限公司,国药准字 H23021175,规格 1 mL:1 mg)0.01 mg/kg。联合组静脉注射依托咪酯(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H32022379,规格 10 mL:20 mg)0.15 mg/kg+丙泊酚(CordenPharmaS. P. A,进口注册证号 H20130504,规格 50 mL:500 mg)1 mg/kg;依托咪酯组静脉推注依托咪酯 0.3 mg/kg;丙泊酚组静脉推注丙泊酚 2 mg/kg。3 组均待患者睫毛反射消失后静脉推注琥珀胆碱 0.8~1.0 mg/kg。使用美国 SOMATICS 公司 ECT-IV 型 MECT 治疗机治疗,根据患者年龄、体质、发作情况调节治疗电量。隔日 1 次,3 次/周,连续治疗 10 次。

1.3 观察指标

①应激反应:麻醉前、电刺激结束后,采集患者空腹静脉血 4 mL,采用酶联免疫吸附法检测血清肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)含量,采用放射比浊法检测血清皮质醇(Cor)含量。②认知功能:治疗前、治疗 10 次后,采用韦氏成人智力量表(WAIS-RC)^[6]测评患者认知功能,包括语言智商、操作智商、智商,分值越高,认知功能越好。量表经检验具有良好的内部一致性,Cronbach's $\alpha=0.856$ 。③不良反应:统计 3 组治疗期间注射痛、肌肉震颤、恶心、呕吐等的发生率。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,计数资料用频数或率表示,采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

3 组精神分裂症患者间性别、年龄、体质量、病程、ASA 分级比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组精神分裂症患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 男性 | 女性 | 年龄/岁 | 体质量/kg | 病程/年 | ASA I 级 | ASA II 级 |
|------|----|----|----|------------|------------|-----------|---------|----------|
| 联合组 | 38 | 23 | 15 | 42.15±6.24 | 64.12±8.20 | 4.85±0.72 | 25 | 13 |
| 依托咪组 | 38 | 25 | 13 | 41.32±6.15 | 62.45±7.56 | 4.72±0.80 | 27 | 11 |
| 丙泊酚组 | 38 | 26 | 12 | 41.45±6.20 | 63.56±7.62 | 4.76±0.75 | 26 | 12 |

2.2 应激反应比较

麻醉前,3 组精神分裂症患者间血清 E、NE、Cor 含量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);每

次电刺激结束后,3 组精神分裂症患者血清 E、NE、Cor 含量均显著高于麻醉前($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),联合组精神分裂症患者血清 E、NE、Cor

含量显著低于依托咪酯组、丙泊酚组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 依托咪酯组精神分裂症患者血清 E、

NE、Cor 含量显著低于丙泊酚组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组精神分裂症患者每次治疗前后血清 E、NE、Cor 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | E/(pg/mL) | | NE/(pg/mL) | | Cor/(mmol/L) | |
|-------|----|--------------|------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|
| | | 麻醉前 | 电刺激结束时 | 麻醉前 | 电刺激结束时 | 麻醉前 | 电刺激结束时 |
| 联合组 | 38 | 48.25 ± 6.24 | 55.12 ± 7.34* | 221.32 ± 32.45 | 252.45 ± 36.12* | 426.36 ± 50.14 | 472.15 ± 52.12* |
| 依托咪酯组 | 38 | 47.62 ± 6.30 | 65.45 ± 8.16* ^{##Δ} | 219.45 ± 36.23 | 287.36 ± 42.52* ^{##Δ} | 424.62 ± 52.45 | 532.14 ± 50.35* ^{##Δ} |
| 丙泊酚组 | 38 | 47.35 ± 7.12 | 74.65 ± 8.32* ^{###} | 215.56 ± 35.12 | 314.32 ± 45.23* ^{##} | 415.16 ± 51.75 | 576.32 ± 48.21* ^{###} |

E: 肾上腺素; NE: 去甲肾上腺素; Cor: 皮质醇。与麻醉前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与联合组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与丙泊酚组比较, Δ $P < 0.05$ 。

2.3 认知功能评分比较

治疗前, 3 组精神分裂症患者间语言智商、操作智商、智商评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 10 次后, 3 组精神分裂症患者语言智商、操作智商、智商评分显著高于治疗前 ($P <$

0.05 或 $P < 0.01$), 联合组精神分裂症患者语言智商、操作智商、智商评分显著高于依托咪酯组、丙泊酚组 ($P < 0.05$), 依托咪酯组精神分裂症患者语言智商、操作智商、智商评分显著高于丙泊酚组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组精神分裂症患者治疗前后 WAIS-RC 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 语言智商 | | 操作智商 | | 智商 | |
|-------|----|---------------|--------------------------------|---------------|--------------------------------|---------------|--------------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗 10 次后 | 治疗前 | 治疗 10 次后 | 治疗前 | 治疗 10 次后 |
| 联合组 | 38 | 91.24 ± 10.15 | 115.42 ± 11.21** | 91.20 ± 10.21 | 117.50 ± 11.78** | 93.20 ± 10.45 | 118.72 ± 10.20** |
| 依托咪酯组 | 38 | 92.15 ± 11.32 | 108.35 ± 12.16* ^{##Δ} | 92.44 ± 10.14 | 109.38 ± 11.32* ^{##Δ} | 94.12 ± 10.62 | 110.21 ± 12.42* ^{##Δ} |
| 丙泊酚组 | 38 | 92.54 ± 10.65 | 102.75 ± 10.24* [#] | 93.12 ± 12.01 | 104.32 ± 10.45* [#] | 95.14 ± 10.45 | 103.12 ± 11.14* [#] |

与麻醉前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与联合组比较, # $P < 0.05$; 与丙泊酚组比较, Δ $P < 0.05$ 。

2.4 不良反应反应比较

联合组注射疼痛、恶心呕吐等不良反应的总发生率显著低于依托咪酯组、丙泊酚组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 依托咪酯组、丙泊酚组间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 3 组精神分裂症患者不良反应比较 [n (%)]

| 组别 | n | 注射疼痛 | 肌肉震颤 | 恶心、呕吐 | 合计 |
|-------|----|-----------|----------|----------|-------------|
| 联合组 | 38 | 3(7.89) | 0 | 2(5.26) | 5(13.16) |
| 依托咪酯组 | 38 | 6(15.79) | 4(10.53) | 4(10.53) | 14(36.84)* |
| 丙泊酚组 | 38 | 14(36.84) | 0 | 3(7.89) | 17(44.74)** |

与联合组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3 讨论

无抽搐电休克治疗是一种物理治疗方法, 主要是通过短暂适量的脉冲电流刺激, 诱导大脑皮层广泛性放电, 进而使脑细胞产生一系列生理变化, 达到治疗精神疾病的目的^[7]。但电刺激也会诱发交感神经异常兴奋, 刺激内源性儿茶酚胺释放, 产生强烈的生理应激反应与血流动力学改变^[8]。有研究^[9]报道, 无抽搐电休克治疗时可致患者心率增加 20% 以上, 平均动脉压升高 30% ~ 40%。如何选择起效快、作用时间短、拮抗应激反

应、维持血流动力学相对稳定的麻醉用药, 以保证无抽搐电休克治疗的安全性, 一直是临床麻醉医师关注的焦点。

依托咪酯、丙泊酚是临床常用的非巴比妥类麻醉剂。依托咪酯属于咪唑类衍生物, 具有起效快、作用迅速、恢复平稳、代谢率高等特点, 能抑制心肌纤维膜 Ca^{2+} 交换、心肌膜电活动^[10], 但也有报道^[11]显示其单独使用时会导致血糖升高, 抵制心血管应激反应作用弱于丙泊酚。丙泊酚属烷基酚类短效麻醉用药, 具有分布迅速、半衰期短、镇静作用强、肝内代谢等特点, 但对呼吸循环系统有抑制现象, 且会抑制脑电发作, 对无抽搐电休克治疗效果产生影响^[12]。也有学者^[13]认为丙泊酚呈剂量-浓度依赖性关系导致心肌抑制与外周血管阻力降低, 进而导致心血管应激反应强烈。E、NE、Cor 是临床常用的反映应激反应的敏感性指标, E 是由肾上腺髓分泌的一种激素, NE 是由交感神经与肾上腺素能神经末梢合成分泌的一种神经递质, Cor 主要由肾上腺皮质球状带、网状带分泌。相关研究^[14-15]表明, 精神分裂症无抽搐电休克治疗患者血清 E、NE、Cor 异常升高, 伴有血流动力学异常改变。本研究中, 联合组精神分裂症

患者血清 E 均显著低于依托咪酯组、丙泊酚组。黄杨等^[16]将依托咪酯复合丙泊酚应用于 20 例腹腔镜胆囊切除术患者中也有类似结果报道,徐杨等^[17]对 96 例老年精神疾病患者无抽搐电休克的随机对照研究也支持本研究观点。

无抽搐电休克治疗能够改善精神分裂症患者的认知功能已有研究^[18]报道,但联合应用任何一种麻醉用药均会对患者认知功能产生影响。相关研究^[19]表明,依托咪酯可通过激活大鼠海马 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体抑制长时程增强 (LTP) 的形成,进而损害学习记忆能力。低剂量 (9 mg/kg) 丙泊酚就能损伤大鼠记忆能力,50 mg/kg 丙泊酚能够抑制大鼠学习能力,抑制内源性神经干细胞增殖^[20]。蔡立松等^[21]研究报道,丙泊酚对于中老年术后患者 (200 例) 早期认知功能损害程度明显高于依托咪酯;刘兴建等^[22]研究认为,依托咪酯联合丙泊酚可减轻老年无痛胃肠镜检查患者 (30 例) 的认知功能障碍。本研究中,联合组精神分裂症患者语言智商评分 (115.42 ± 11.21) 分、操作智商评分 (117.50 ± 11.78) 分、智商评分 (118.72 ± 10.20) 分显著高于依托咪酯组、丙泊酚组,与上述报道结果基本相似。依托咪酯联合丙泊酚麻醉,在保证麻醉质量的同时,采用药物剂量减半的方法,这也是联合组注射疼痛、恶心、呕吐等不良反应发生率显著低于依托咪酯组、丙泊酚组的主要原因。

综上所述,依托咪酯联合丙泊酚应用于精神分裂症患者无抽搐电休克治疗中,能缓解无抽搐电休克治疗所致应激反应,减轻麻醉药物对患者认知功能的损害,降低注射疼痛、恶心、呕吐等不良反应的发生率。需指出的是,本研究观察指标相对较少,如未能对不同时点血流动力学等心血管应激反应指标进行比较,需要在后续研究时不断补充完善。

参考文献

[1] Manohar H, Subramanian K, Menon V, et al. Does gender influence electroconvulsive therapy sessions required across psychiatric diagnoses a 5-year experience from a single center [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2017, 8(3): 427-430.

[2] 赵敏强, 林泽敏, 郝睿, 等. 无抽搐电休克治疗对精神分裂症患者心血管系统的影响和不良反应分析[J]. *实用医技杂志*, 2017, 24(12): 1359-1362.

[3] 俞建萍, 班春霞, 林雪霏, 等. 精神分裂症 MECT 治疗中依托咪酯与丙泊酚麻醉的安全性对照观察[J]. *临床心身疾病杂志*, 2018, 24(6): 159-161.

[4] 赵洪祖, 崔二龙, 张红星, 等. 依托咪酯、丙泊酚混用和

单用在无抽搐电休克中的随机对照研究[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(4): 615-617.

[5] 中华医学会精神分会. 中国精神分类与诊断标准[M]. 第 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 9-168.

[6] 王健, 邹义壮, 崔界峰, 等. 韦氏成人智力量表第四版中文版的信度和结构效度[J]. *中国心理卫生杂志*, 2013, 27(9): 692-697.

[7] Zhao L, Jiang Y S, Zhang H X. Effects of modified electroconvulsive therapy on the electroencephalogram of schizophrenia patients[J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1063-1063.

[8] Sannakki D, Dalvi N P, Sannakki S, et al. Effectiveness of dexmedetomidine as premedication prior to electroconvulsive therapy, a randomized controlled cross over study[J]. *Indian J Psychiatry*, 2017, 59(3): 370-374.

[9] 杨爱军, 姜玮, 李艳茹, 等. 中老年精神障碍无抽搐电休克治疗后血压和心率变化特征研究[J]. *精神医学杂志*, 2016, 29(3): 164-167.

[10] 蒋奕红, 胡越, 熊威威, 等. 电针足三里穴对依托咪酯麻醉大鼠急性应激反应的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(6): 595-597.

[11] Reiter C P, Christy A C, Olsen C H, et al. Effect of home cage bedding in the induction chamber on serum cortisol and corticosterone levels in response to isoflurane-induced anesthesia in C57BL/6J mice[J]. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2017, 56(2): 118-121.

[12] 霍江, 李强, 于颖群, 等. 丙泊酚和依托咪酯对脓毒症小鼠炎症反应与氧化应激的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(12): 1221-1223.

[13] Mir A H, Shah N F, Din M U, et al. Effectiveness of sodium thiopentone, propofol, and etomidate as an ideal intravenous anesthetic agent for modified electroconvulsive therapy [J]. *Saudi J Anaesth*, 2017, 11(1): 26-31.

[14] 张珂, 高永涛, 朱高层, 等. 预注右美托咪定对无抽搐电休克治疗中应激反应和肌痛的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(2): 140-143.

[15] Sharan R, Bala N, Attri J P, et al. A comparison of dexmedetomidine with propofol versus esmolol with propofol to attenuate the hemodynamic stress responses after electroconvulsive therapy [J]. *Indian J Psychiatry*, 2017, 59(3): 366-369.

[16] 黄杨, 杨昌明, 李涛, 等. 依托咪酯复合丙泊酚在腹腔镜胆囊切除术中的应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(11): 1078-1081.

[17] 徐杨, 王惠玲, 谢琴, 等. 依托咪酯联合丙泊酚用于老年精神疾病患者行无抽搐电休克治疗的安全性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(5): 849-851, 865.

[18] Gan J L, Duan H F, Cheng Z X, et al. Neuroprotective effect of modified electroconvulsive therapy for schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study [J]. *J Nerv Ment Dis*, 2017, 205(6): 480-486.

[19] Zarnowska E D, Rodgers F C, Oh I, et al. Etomidate blocks LTP and impairs learning but does not enhance tonic inhibition in mice carrying the N265M point mutation in the beta3 subunit of the GABA(A) receptor [J]. *Neuropharmacology*, 2015, 93: 171-178.

[20] Mardini F, Tang J X, Li J C, et al. Effects of propofol and surgery on neuropathology and cognition in the 3xTgAD Alzheimer transgenic mouse model [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(3): 472-480.

[21] 蔡立松, 王蕊, 郭平选, 等. 三种不同麻醉方式对中老年患者术后发生认知功能障碍的对比[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(11): 1902-1906.

[22] 刘兴建, 任和. 依托咪酯联合丙泊酚用于老年患者无痛胃肠镜检查的麻醉效果及对患者认知功能的影响[J]. *中国药房*, 2017, 28(15): 2028-2032.