

低电量电抽搐治疗抑郁症研究进展

许生平 谢侃侃 李琼 罗丽霞 郑冬 郑伟 李敏仪 黄雄 史战明

402260 重庆市江津精神康复院(许生平); 100121 北京市朝阳区第三医院精神科(谢侃侃、李琼); 401346 重庆市精神卫生中心精神科(罗丽霞、郑冬); 510370 广州医科大学附属脑科医院, 广州市惠爱医院物理治疗中心(郑伟、李敏仪、黄雄); 400025 重庆市江北区精神卫生中心心身科(史战明)

通信作者: 黄雄, Email: 1195768576@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.11.006

【摘要】 低电量电抽搐治疗(NET)是一种使用低于癫痫发作阈值电刺激量进行的改良电休克治疗技术, 疗效明显, 不良认知反应较小。现就NET在治疗抑郁症的理论基础、电刺激量的确定、疗效与安全性、作用机制等进行综述。

【关键词】 抑郁症; 电抽搐治疗; 低电量; 综述

基金项目: 广州市临床特色技术项目(2019TS67)

Research progress of nonconvulsive electrotherapy for depression Xu Shengping, Xie Kankan, Li Qiong, Luo Lixia, Zheng Dong, Zheng Wei, Li Minyi, Huang Xiong, Shi Zhanming
Chongqing Jiangjin Mental Rehabilitation Hospital, Chongqing 402260, China (Xu SP); Department of psychiatry, the Third Hospital of Chaoyang District, Beijing 100121, China (Xie KK, Li Q); Department of psychiatry, Chongqing Mental Health Center, Chongqing 401346, China (Luo LX, Zheng D); Physical Therapy Department, the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Hui'ai Hospital, Guangzhou 510370, China (Zheng W, Li MY, Huang X); Psychosomatic Department, Jiangbei Mental Health Center, Chongqing 400025, China (Shi ZM)

Corresponding author: Huang Xiong, Email: 1195768576@qq.com

【Abstract】 Nonconvulsive electrotherapy (NET) is a modified electroconvulsive therapy technique which uses the electrical stimulation lower than the seizure threshold. It has obvious effect and less adverse cognitive reaction. In this paper, the theoretical basis, determination of the electrical stimulation, efficacy and safety, and mechanism of action of NET for depression are reviewed.

【Key words】 Depressive disorder; Electroconvulsive treatment; Nonconvulsion; Review

Fund program: Guangzhou Clinical Characteristic Technology Project (2019TS6767)

低电量电抽搐治疗(nonconvulsive electrotherapy, NET)是指使用低于癫痫发作阈值的电刺激量进行的改良电休克治疗(modified electroconvulsive therapy, MECT)技术。NET的起源可以追溯到1948年^[1], 由于电抽搐治疗(electroconvulsive therapy, ECT)后可能会出现呼吸暂停或喉痉挛, Alexander尝试进行NET。Alexander发现在ECT后进行无抽搐电刺激可以促进呼吸恢复且记忆功能受损较轻, 自发性活动增加, 在ECT后独自静坐数天的患者变得活跃、警觉、渴望到户外活动和参加其他康复活动。之后随着麻醉剂肌松剂的使用, ECT逐渐被MECT所取代。MECT虽然治疗抑郁症疗效显著, 然而不

良反应也很明显, 因此限制了其广泛应用, 如何保持疗效且降低不良反应一直是MECT研究的重点。近几年关于MECT合适的电刺激量一直存在争议, 虽然研究多推荐双侧MECT进行1.5~2.5倍癫痫发作阈值电刺激, 右单侧进行6倍癫痫发作阈值电刺激, 然而也有研究指出基础癫痫发作阈值的MECT也同样具有抗抑郁效果^[2], 这种背景下NET也重新回到研究者的视野。

一、NET抗抑郁的理论基础

MECT中随着电刺激量增加, 不良反应发生率也相应升高, 定向力恢复时间也较长, 而不同电刺激量组间最终疗效相当^[3]。近些年在临床中可以

观察到,在滴定过程中,癫痫阈值的刺激也可以使患者表现出即时的显著的抗抑郁效果,疗效与高刺激量MECT相当^[2];尽管没有经历充分癫痫发作(脑电图显示出波幅较高,同时还出现心动过速反应,并具有显著的发作后抑制),患者仍然在MECT中表现出了一定疗效。之所以大家认为癫痫充分发作是MECT起效的必要条件,是因为随机双盲对照研究显示,如果在MECT中给予患者抗癫痫药物利多卡因来限制抑郁症患者的癫痫发作持续时间,与未接受利多卡因组相比,接受利多卡因组癫痫发作持续时间缩短,需要更多次MECT治疗,且疗效更低^[4]。然而此研究无接受阈下刺激的受试组,因此也并不能说明抗抑郁的疗效需要充分癫痫发作,且癫痫发作持续时间与抗抑郁疗效之间无显著相关关系。Perera等^[5]则认为,尽管不同电刺激量MECT间疗效差异显著,然而不同组间脑电图(electroencephalographic, EEG)结果无显著差异,这提示EEG可能不能作为治疗充分性的标志,EEG只是反映了癫痫发作的个体神经生理学反应差异,而不是需要电刺激量的差异,这些差异反映了个体抗抑郁反应的潜力,而不是MECT的治疗充分性,同样地,对无抽搐刺激的反应也可能存在个体差异。超过癫痫阈值的剂量确实有助于增加MECT的有效率,但是在随机对照研究中,部分接受低刺激量MECT的患者也的确表现出了症状改善^[6],这提示,部分对高刺激量MECT有反应的患者完全可以用NET进行治疗。虽然NET并不适合所有患者,但需要确定哪些患者适用于NET,这可以使那些对NET有反应的患者避免于高刺激量相关的认知风险,使患者在最小化MECT不良反应的同时增大获益。另外临床中经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)也没有诱发患者癫痫发作同样表现出了抗抑郁作用,这提示充分癫痫发作可能不是MECT起作用的必要条件。因此有研究者开始探索NET的疗效及不良反应^[7]。

二、NET的电刺激量确定

癫痫发作阈值的影响因素较多,除年龄外,性别、体重、病程、既往MECT经历、药物等都会影响癫痫发作阈值^[8]。目前MECT电刺激量的确定主要有三种方法,固定高电量法、年龄法及滴定法。在我国临床操作中多运用年龄法,英国、美国MECT治疗指南则推荐用滴定法^[9-10]。国外年龄法的算法为年龄 $\times 50\%$ ^[10-11],根据我国文献报道,标准MECT电刺激量为年龄 $\times 80\%$ ^[12],而在任艳萍等^[3]研究中,

则将年龄 $\times 80\%$ 设为高电量组,年龄 $\times 50\%$ 为低电量组。对于如何确定NET电刺激量而言,滴定法和年龄法各有优劣。滴定法虽然可以准确测定被试者的癫痫发作阈值,然而操作复杂,可能需要进行多次滴定才能得出癫痫发作阈值,这可能会使被试者额外多使用麻醉剂,如果出现了癫痫发作,再降低电量进行NET,这可能违反了NET治疗理念的初衷,且在滴定过程中累积给予被试者的电刺激量可能要高于NET所需要的电刺激量。年龄法虽然操作简便,然而电刺激量即使是年龄 $\times 25\%$,被试者仍旧可能会出现癫痫发作^[7]。目前NET研究中,Regenold等^[7]将电刺激量设置为年龄 $\times 6.25\%$,我国李伟等^[12]则设置为年龄 $\times 20\%$ 或年龄 $\times 40\%$,Li等^[11]则直接运用固定电量值2.8 J进行刺激。研究显示,在MECT前几次治疗中疗效显著,之后症状改善放缓^[3,13],而NET中前几次治疗中患者改善缓慢,因此也有研究者开始探索混合MECT的疗效^[14],即前3次进行标准MECT,之后进行NET直到症状缓解,这种电刺激方式可能既可以快速控制症状,又能减小不良反应,目前正处于研究阶段。

三、NET的疗效与安全性

NET可以产生抗抑郁或抗精神病性作用,同时可以改善自杀意念,且比MECT造成的不良认知影响更少、更轻微^[7,11-12,15-16]。难治性抑郁症对NET的应答率可以达到60%~70%^[7,15],这与MECT治疗抑郁症的应答率相当^[17],只是可能起效要慢于MECT。在Regenold等^[7]研究中,NET治疗后MMSE及自传体记忆得分没出现显著性下降,定向力回复时间为(6.2 \pm 1.2)min,要远短于即使是以认知功能受损较轻、定向力恢复较快的右单侧MECT治疗^[18]。李伟等^[12]研究则显示,年龄 $\times 40\%$ 电量MECT治疗抑郁症与年龄 $\times 80\%$ 电量相比疗效无差异,年龄 $\times 20\%$ 电量则疗效相对较差,但认知功能损伤均较轻。NET不良反应主要表现在头痛、发烧、疲乏、下颚痛、头晕、咽喉痛等且比较轻微,均可自行缓解^[7,11]。由此可见,NET是一种安全有效的物理治疗手段,且不良反应较轻,只是目前研究结果尚存在矛盾,仍需要进一步探索。如有研究显示,年龄 $\times 6.25\%$ 电刺激量的NET治疗难治性抑郁症应答率较高,治疗后HAMD评分降为(8.6 \pm 6.7)分、(10.4 \pm 2.0)分^[7,15],而李伟等^[12]研究中,年龄 $\times 20\%$ 电刺激量治疗后HAMD评分仍高达(21.6 \pm 5.2)分,这其中的原因可能与研究设计有关,Regenold等^[7]和郑伟等^[15]的研究未采用盲法评估、

未设置对照组,这可能会产生评分者偏倚。总之,这些研究均提示NET可能是干预精神障碍的一种新的有效途径。

四、NET治疗抑郁症的作用机制

NET的起效机制可能与刺激位置有关,前额叶皮质与边缘系统各区域的连接以及这些连接的功能异常、左额叶区域血流量降低与抑郁症发病相关,rTMS刺激左背外侧前额叶也具有治疗作用,因此双侧额叶刺激NET表现出了治疗作用^[7]。由于刺激不直接作用于颞叶,因此认知功能不良反应较小,然而也有研究显示双侧颞叶刺激NET同样具有治疗作用^[11-12],可能的原因是双侧颞叶刺激对额叶也有激活作用,只是激活作用弱于双侧额叶刺激^[19]。临床中右单侧刺激MECT需要较高的电刺激量才能维持与双侧刺激相当的疗效,这可能是因为左额叶区域缺乏激活所致,因此推测,NET可能不适用于右单侧刺激模式。

目前仅有研究探索了难治性抑郁症患者血清、血浆脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)与NET疗效之间的关系^[7, 15],结果显示,治疗前后血清、血浆BDNF无显著性变化,BDNF变化值也与抑郁量表评分无显著相关性。BDNF是一种具有神经营养作用的蛋白质,抑郁症患者BDNF水平要低于健康人群,Meta分析显示,血清BDNF是抑郁症治疗起效的生物学标志物,MECT后抑郁症患者BDNF水平上升^[20-21]。这与两项研究结果相矛盾的原因可能是由于难治性抑郁症与重性抑郁症之间的神经生物学差异造成的,研究显示,难治性抑郁症经过治疗后血清BDNF水平无显著变化^[22]。正如李伟等^[12]指出,抑郁症本身的发病、起效机制复杂,涉及基因、神经生化、神经影像等,因此NET的起效机制也需要进一步研究。

五、总结与展望

NET以较低的电量刺激大脑,调节大脑皮层兴奋性,产生治疗作用,使NET在精神科领域具有较广阔应用前景,理解NET干预精神障碍具有重要现实意义。NET与MECT的共同点表现在均需要使用麻醉剂、肌松剂,差别主要表现在是否会引起癫痫发作。目前NET的研究较少,且多为开放性研究,无标准MECT组进行直接比较,研究对象均服用了药物,将来的研究中可以进行盲法随机对照研究,比较NET与MECT间的疗效及不良反应,探索短脉冲、超短脉冲NET的疗效差异,为NET在精神科的应用进一步提供实证研究支持。目前NET仅在抑郁

症、精神分裂症群体进行了应用,NET是否如MECT一样可以在自杀、自伤及躁狂发作、强迫障碍等群体中表现出治疗作用,尚需要进一步探索研究。

NET的电刺激量确定仍需要进一步探索,需要通过恰当的方式测量到患者的癫痫发作阈值,并在此基础上探索电刺激是通过癫痫发作阈值进行计算,还是直接无差别给予低电量刺激(如2.8 J)即可。混合方式NET可以通过滴定法测量癫痫发作阈值,在之后的NET中可以在此基础上降低电刺激量,这可能既能快速控制症状,不良反应又较小,或许是一种适宜的NET方式。目前研究仅探索了NET与BDNF的关系,将来的研究中可以探索NET相关的神经影像改变、神经递质如多巴胺、谷氨酸、5-羟色胺、神经可塑性与神经营养等方面的变化,进一步理解NET的起效机制。对于那些因害怕担心而拒绝MECT的患者而言,NET可能是个不错的替代选择,NET可能会适用于不适合进行MECT的患者,如伴发躯体疾病(心脑血管)糖尿病的老年精神障碍患者,这均需要将来进一步研究。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为许生平,文献查阅整理为谢侃侃、李琼、史战明,论文架构为罗丽霞、郑冬、郑伟,论文审校为李敏仪、黄雄

参 考 文 献

- [1] Alexander L. Nonconvulsive electric stimulation therapy; its place in the treatment of affective disorders, with notes on the reciprocal relationship of anxiety and depression[J]. *Am J Psychiatry*, 1950, 107(4): 241-250. DOI: 10.1176/ajp.107.4.241.
- [2] Lapidus KA, Shin JS, Pasculli RM, et al. Low-dose right unilateral electroconvulsive therapy (ECT): effectiveness of the first treatment[J]. *J ECT*, 2013, 29(2): 83-85. DOI: 10.1097/YCT.0b013e31827e0b51.
- [3] 任艳萍,姜玮,李艳茹,等.不同刺激电量无抽搐电痉挛治疗抑郁发作的疗效及不良反应比较[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2016, 25(8): 713-717. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2016.08.009.
Ren YP, Jiang W, Li YR, et al. Efficacy and adverse reactions of different stimulus dosage of modified electroconvulsive therapy for depressive episode[J]. *Chin J Behav Med & Brain Sci*, 2016, 25(8): 713-717.
- [4] Cronholm B, Otosson JO. Experimental studies of the therapeutic action of electroconvulsive therapy in endogenous depression. The role of the electrical stimulation and of the seizure studied by variation of stimulus intensity and modification by lidocaine of seizure discharge[J]. *Convuls Ther*, 1996, 12(3): 172-194. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1960.tb08351.x.
- [5] Perera TD, Luber B, Nobler MS, et al. Seizure expression during electroconvulsive therapy: relationships with clinical outcome and cognitive side effects[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(4): 813-825. DOI: 10.1038/sj.npp.1300377.

- [6] Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities[J]. Arch Gen Psychiatry, 2000, 57(5): 425-434. DOI: 10.1001/archpsyc.57.5.425.
- [7] Regenold WT, Noorani RJ, Piez D, et al. Nonconvulsive Electrotherapy for Treatment Resistant Unipolar and Bipolar Major Depressive Disorder: A Proof-of-concept Trial[J]. Brain Stimul, 2015, 8(5): 855-861. DOI: 10.1016/j.brs.2015.06.011.
- [8] Boylan LS, Haskett RF, Mulsant BH, et al. Determinants of seizure threshold in ECT: benzodiazepine use, anesthetic dosage, and other factors[J]. J ECT, 2000, 16(1): 3-18. DOI: 10.1097/00124509-200003000-00002.
- [9] Østergaard SD. Clinical manual of electroconvulsive therapy[J]. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2010, 122(6): 518. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2010.01620.x.
- [10] Bennett DM, Perrin JS, Currie J, et al. A comparison of ECT dosing methods using a clinical sample[J]. J Affect Disord, 2012, 141(2/3): 222-226. DOI: 10.1016/j.jad.2012.02.033.
- [11] Li MZ, Chen LC, Rong H, et al. Low-charge electrotherapy for patients with schizophrenia: A double-blind, randomised controlled pilot clinical trial[J]. Psychiatry Res, 2019, 272: 676-681. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.12.143.
- [12] 李伟, 冀成君, 杨可冰, 等. 阈下改良电休克治疗抑郁症的疗效和安全性评估[J]. 中华精神科杂志, 2020, 53(1): 42-48. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2020.01.008.
Li W, Ji CJ, Yang KB, et al. Evaluation of efficacy and safety about sub-threshold modified electroconvulsive therapy for depression[J]. Chin J Psychiatry, 2020, 53(1): 42-48.
- [13] Tran DV, Meyer JP, Farber KG, et al. Rapid Response to Electroconvulsive Therapy: A Case Report and Literature Review[J]. J ECT, 2017, 33(3): e20-e21. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000408.
- [14] Rong H, Xu SX, Zeng J, et al. Study protocol for a parallel-group, double-blinded, randomized, controlled, noninferiority trial: the effect and safety of hybrid electroconvulsive therapy (Hybrid-ECT) compared with routine electroconvulsive therapy in patients with depression[J]. BMC Psychiatry, 2019, 19(1): 344. DOI: 10.1186/s12888-019-2320-3.
- [15] Zheng W, Jiang ML, He HB, et al. Serum BDNF Levels are Not Associated with the Antidepressant Effects of Nonconvulsive Electrotherapy[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2020, 16: 1555-1560. DOI: 10.2147/NDT.S256278.
- [16] 李伟, 冀成君, 童永胜, 等. 阈下MECT联合抗抑郁药改善抑郁症患者自杀意念的随机对照试验[J]. 中国心理卫生杂志, 2019, 33(12): 881-886. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2019.12.001.
Li W, Ji CJ, Tong YS, et al. Sub-threshold modified electroconvulsive therapy combined with antidepressants to improve suicidal idea of depressive patients: a randomized controlled trial[J]. Chin Mental Health J, 2019, 33(12): 881-886.
- [17] Haq AU, Sitzmann AF, Goldman ML, et al. Response of depression to electroconvulsive therapy: a meta-analysis of clinical predictors[J]. J Clin Psychiatry, 2015, 76(10): 1374-1384. DOI: 10.4088/JCP.14r09528.
- [18] Semkovska M, Landau S, Dunne R, et al. Bitemporal Versus High-Dose Unilateral Twice-Weekly Electroconvulsive Therapy for Depression (EFFECT-Dep): A Pragmatic, Randomized, Non-Inferiority Trial[J]. Am J Psychiatry, 2016, 173(4): 408-417. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15030372.
- [19] Blumenfeld H, McNally KA, Ostroff RB, et al. Targeted prefrontal cortical activation with bifrontal ECT[J]. Psychiatry Res, 2003, 123(3): 165-170. DOI: 10.1016/s0925-4927(03)00073-8.
- [20] Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, et al. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis[J]. J Affect Disord, 2015, 174: 432-440. DOI: 10.1016/j.jad.2014.11.044.
- [21] Luan SX, Zhou B, Wu Q, et al. Brain-derived neurotrophic factor blood levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis[J]. Asian J Psychiatr, 2020, 51: 101983. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.101983.
- [22] Allen AP, Naughton M, Dowling J, et al. Serum BDNF as a peripheral biomarker of treatment-resistant depression and the rapid antidepressant response: A comparison of ketamine and ECT[J]. J Affect Disord, 2015, 186: 306-311. DOI: 10.1016/j.jad.2015.06.033.

(收稿日期: 2020-09-22)

(本文编辑: 戚红丹)