

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.18.034

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220602.1535.002.html\(2022-06-06\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220602.1535.002.html(2022-06-06))

电休克治疗抑郁症所致认知损害干预策略的研究进展*

徐真^{1,2}, 向一思佳¹综述, 傅一笑¹, 杜莲^{1△}审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院精神科 400010; 2. 重庆两江新区第一人民医院临床心理科 401121)

[摘要] 电休克治疗抑郁症所致认知损害的干预策略包括调整治疗参数、药物、认知训练等, 调整治疗参数的方法被认为可能减少认知损害, 但也可能会降低电休克的疗效, 从而限制了其运用。药物中的氯胺酮、乙酰胆碱酯酶抑制剂、甲状腺素、碘塞罗宁相对更多地被认为能改善电休克导致的认知损害, 但不同研究之间的治疗模式、认知功能的评定方法等都不统一, 存在异质性。认知训练可能是安全有效的干预措施。该文将对电休克治疗抑郁症所致认知损害的干预策略进行综述。

[关键词] 电休克治疗; 抑郁症; 认知损害; 干预; 药物; 认知训练; 综述**[中图法分类号]** R749.054 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)18-3225-04

Advances in intervention strategy of electroconvulsive therapy for cognitive impairment caused by depression*

XU Zhen^{1,2}, XIANG Yisijia¹, FU Yixiao¹, DU Lian^{1△}

(1. Department of Psychiatry, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of Clinical Psychology, the First People's Hospital of Chongqing Liang Jiang New Area, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Intervention strategies of electroconvulsive therapy for cognitive impairment caused by depression include adjusting treatment parameters, drugs, cognitive training, etc. The method of adjusting treatment parameters is considered to reduce cognitive impairment, but it may also reduce the curative effect of electroconvulsive therapy, thus limiting its application. Ketamine, acetylcholinesterase inhibitors, thyroxine and iodothyronine are considered to improve the cognitive impairment caused by electroconvulsive therapy. However, the treatment modes and cognitive function evaluation methods among different studies are not uniform and heterogeneous. Cognitive training may be a safe and effective intervention. This article reviews the intervention strategies of electroconvulsive therapy for cognitive impairment caused by depression.

[Key words] electroconvulsive therapy; depression; cognitive impairment; intervention; medication; cognitive training; review

抑郁症是一种常见的、高致残的精神疾病, 尽管在使用常规抗抑郁药物后的几周内, 抑郁症状可能会减轻, 但约 1/3 的患者未能实现有意义的恢复^[1], 且药物治疗起效较慢, 通常需要两周或更长时间才能发挥抗抑郁作用, 还可能导致一些不良反应, 因此, 人们一直致力于探索其他有效的治疗方法。其中, 电休克疗法(electroconvulsive therapy, ECT)或改良电休克疗法(modified ECT, mECT)由于起效较快, 能在急性期迅速发挥抗抑郁作用, 同时也具有较高的应答率, 被认为是抑郁症的一个非常有前景的治疗手段。有研究认为, mECT 治疗重度抑郁症的有效率可达

74.2%^[2]。然而 mECT 治疗抑郁症常常导致认知功能损害, 本文就 mECT 治疗抑郁症所致认知损害及干预策略进行综述。

1 mECT 治疗抑郁症所致认知损害

meta 分析表明, 新事物学习能力在 ECT 后立即受损, 但该组平均得分在 ECT 后 14 d 内至少恢复到基线水平^[3]。同时, 也有研究观察到对抑郁症患者使用 mECT 后出现语言记忆和学习障碍及语言流利性障碍, 且部分患者存在长期的认知不良反应^[4]。总之, mECT 存在肯定的急性期认知损害, 且可能存在部分认知功能的持续损害, 这些神经认知损害通常导

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81801362)。 作者简介: 徐真(1993-), 住院医师, 学士, 主要从事精神障碍疾病的物理治疗研究。

△ 通信作者, E-mail: fmidul@126.com。

致抑郁症患者对 mECT 持以负面态度,也成为 mECT 未能在临床上广泛应用的最主要原因。

2 mECT 所致认知损害的干预策略

2.1 改进 mECT 治疗的参数

一些研究发现,mECT 所致的认知功能损害可能与人口统计学因素有关,如年龄、受教育程度、病前智力和脑血管健康水平,以及疾病类型等^[5],然而这些因素却无法人为改变或避免。同时,mECT 的治疗次数、治疗时间、电极放置的位置和电刺激剂量的大小等参数也被报道会影响认知功能损害程度,但结论并不一致。有研究认为右单侧 ECT 和双侧 ECT 都导致自传统记忆的提取一致性下降,但双侧较右单侧组更明显,且右单侧组在一般认知和言语听觉记忆方面有改善,而双侧没有^[6]。但近期一项研究认为,与电极放置比较,改变脉冲宽度在减少右单侧 ECT 逆行记忆不良反应方面具有更大的效果^[7]。

改变其他参数,如降低电量、拉长每次治疗间隔时间及减少每次治疗时间等,也被认为可能有利于减小 mECT 对认知功能的损害,然而这些调整也可能影响疗效,且总是无法完全避免认知损伤的后果。因此,寻找 mECT 治疗抑郁症所致认知损害的其他有效干预策略势在必行。

2.2 药物干预

2.2.1 非竞争性 N-甲基-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗剂

氯胺酮是一种高亲和力、非竞争性 NMDA 受体拮抗剂,可能既能加强抗抑郁作用,又具有改善认知的功能,正越来越多地被用于 mECT 的替代麻醉剂。一些研究对氯胺酮作为 mECT 麻醉剂的临床应用进行了评估,分析了氯胺酮是否能对 mECT 的神经认知不良反应发挥保护作用,但研究结果并不一致。一项针对老年抑郁症患者的研究发现,对于接受 ECT 的老年患者,低剂量氯胺酮作为辅助麻醉剂是安全的,它对认知功能有保护作用,并可能加速 ECT 的抗抑郁作用^[8]。一项随机的双盲临床试验发现,与硫喷妥钠组患者比较,使用氯胺酮作为麻醉剂的 mECT 组患者的认知能力更好,甚至在 1 个月后仍保持稳定^[9]。但另一些研究认为氯胺酮并没有减少认知障碍^[10-11]。以上相互矛盾的结果可能与不同研究 mECT 治疗的方法及不同认知功能评估方法有关。

美金刚是一种电压依赖性、中等程度亲和力的非竞争性 NMDA 受体拮抗剂,用于治疗中至重度老年痴呆症。一项双盲研究将患者分为美金刚组(5 mg/d)和安慰剂组,接受相同的麻醉方案和 mECT 治疗过程,采用简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)进行评价试验前后的认知功能,结果表明美金刚组在研究终点时的 MMSE 及第 3 项

MMSE 评分明显高于安慰剂组,提示美金刚可以减少 mECT 后的认知损害^[12]。但该研究样本量和美金刚剂量都偏小,还需要进一步研究来探索美金刚对 ECT 后认知损害的作用,以及效果持续性和最佳剂量。近期的一项 meta 分析发现,较低证据质量证明美金刚对改善 mECT 所致认知功能有效^[11]。

2.2.2 乙酰胆碱酯酶抑制剂

一项系统评价认为尽管研究中存在很大的异质性,但乙酰胆碱酯酶抑制剂似乎对 ECT 诱导的认知不良反应具有有益作用,支持与 ECT 诱导的认知障碍中胆碱能系统的关联^[13]。多奈哌齐是第二代特异的可逆性中枢乙酰胆碱酯酶抑制剂,临床上用于改善阿尔茨海默病患者的认知功能。有研究发现多奈哌齐对接受 ECT 治疗患者的认知具有治疗和预防益处,直至 ECT 后 4 周^[14]。然而,DUTTA 等^[15]的随机对照研究却发现多奈哌齐(10 mg/d)并不能改善 mECT 后的记忆结局。加兰他敏有着较弱的抗胆碱酯酶作用,临床上用于治疗轻度到中度阿尔茨海默型痴呆症状。MATTHEWS 等^[16]在 2013 年的一项研究发现,加兰他敏组精神障碍患者在 mECT 治疗后的延迟记忆指数明显优于对照组,表明加兰他敏对 mECT 后迟发性记忆障碍的发展有保护作用。同时,KOOLA^[17]也支持加兰他敏和美金刚对改善 mECT 导致的认知障碍的功效,认为有进一步研究的必要。尽管以上研究存在异质性,但多数研究均支持在 mECT 期间使用乙酰胆碱酯酶抑制剂的患者具有更好的认知功能。

2.2.3 甲状腺素

甲状腺激素具有重要的成熟、分化和代谢功能,而甲状腺功能减退似乎与神经心理缺陷有关。碘塞罗宁为人工合成的三碘甲状腺原氨酸钠,有着与甲状腺激素相似的作用。一项研究表明,重度抑郁患者在行 mECT 治疗期间服用碘塞罗宁可以明显提高认知能力^[18]。另一项双盲试验结果提示,碘塞罗宁组较安慰剂组患者在语言记忆、视觉记忆、注意力、控制和延迟回忆方面均明显改善^[19]。有理论认为,应用碘塞罗宁可以降低癫痫发作的阈值,使每次 mECT 治疗所需刺激电量减小,这可能会减少对认知和记忆的负面影响^[18]。

然而近年来在该领域缺乏新的研究数据,可能与甲状腺素或碘塞罗宁过量时可引起类似甲状腺功能亢进的症状有关。

2.2.4 促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)

EPO 通过与大脑中的 EPO 受体结合而发挥神经营养和神经保护作用。一项随机双盲对照研究发现,与生理盐水输注比较,EPO 重复给药后可持续改善抑郁症患者的语言学习和记忆能力^[20],并认为 EPO 对

言语记忆有直接的、与情绪无关的积极影响。有趣的是,红细胞数量与记忆的变化没有相关性,这表明认知效应至少部分独立于血液学状态而存在。然而,EPO 有增加高血压、凝血及促进恶性肿瘤生长的潜在风险,使其临床应用受限,因此,需要仔细地安全监测^[20]。近期的一项动物实验提示,EPO 可促进海马线粒体功能,增强小鼠的认知能力^[21]。

与 EPO 一样,氨基甲酰化促红细胞生成素(carbamylated erythropoietin, CEPO)也具有神经保护和神经营养作用,它是由 EPO 氨基酰化得来,是神经精神疾病的候选药物。其通过 EPO 的羧基化消除了促红细胞生成活性,从而降低了血栓栓塞事件和高血压的风险^[22]。KELLNER 等^[23]提出假说,在 mECT 麻醉前注射 CEPO,可能降低 ECT 所致的认知损害并相对安全,但目前尚无将 CEPO 用于改善电休克所致认识损害的临床研究。

2.3 认知功能训练

CHOI 等^[24]对行电休克的患者进行了记忆训练,结果显示患者对该训练接受度良好,但其后续有研究发现记忆训练没有明显的记忆或临床益处^[25]。总的来说,认知训练方面的研究还比较少,而这种方法既无创,又不会导致药物相关不良反应,值得进一步研究。

3 小 结

mECT 是治疗抑郁症非常有效的一种物理治疗,能有效改善患者症状,但治疗所致的,尤其是短期内的明显认知损害使得部分患者及家属不愿接受该治疗,限制了其在临床上的使用。如果能有效改善甚至预防 mECT 所致认知损害,将有利于 mECT 的推广,使更多的抑郁症患者获益。目前乙酰胆碱酯酶抑制剂、甲状腺素、碘塞罗宁均多次被证实能改善 mECT 所致认知损害,但样本量均较小,缺乏长期的观察,离真正的临床应用尚有距离。氯胺酮对认知损害的影响结果尚不一致,还需要进一步的验证。EPO、CEPO 等药物均被假设能改善 mECT 所致的认知损害,但目前尚未在人体试验中验证。

综上所述,探索对 mECT 所致认知损害的有效而安全的干预方式具有重要的临床意义,未来还需要大样本量、多中心、长期研究。那些同时具有改善抑郁和认知的干预方式,如氯胺酮、甲状腺素、认知功能训练等可能更具有价值。

参考文献

[1] CORRIGER A, PICKERING G. Ketamine and depression: a narrative review [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13, 3051-3067.

[2] BAHJI A, HAWKEN E, SEPEHRY A A, et al. ECT beyond unipolar major depression: systematic review and meta-analysis of electroconvulsive therapy in bipolar depression [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2019, 139(3): 214-226.

[3] PORTER R J, BAUNE B T, MORRIS G, et al. Cognitive side-effects of electroconvulsive therapy: what are they, how to monitor them and what to tell patients [J]. *BJPsych Open*, 2020, 6(3): e40.

[4] NUNINGA J O, CLAESSENS T, SOMERS M, et al. Immediate and long-term effects of bilateral electroconvulsive therapy on cognitive functioning in patients with a depressive disorder [J]. *J Affect Disord*, 2018, 238: 659-665.

[5] VAN WAARDE J A, VAN OUDHEUSDEN L I, HESLINGA O B, et al. Patient, treatment, and anatomical predictors of outcome in electroconvulsive therapy: a prospective study [J]. *J ECT*, 2013, 29(2): 113-121.

[6] DOMINIAK M, ANTOSIK-WÓJCINSKA A Z, GO ETZ Z, et al. Efficacy, safety and tolerability of formula-based unilateral vs bilateral electroconvulsive therapy in the treatment of major depression: a randomized open label controlled trial [J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 133: 52-59.

[7] MARTIN D M, BAKIR A A, LIN F, et al. Effects of modifying the electrode placement and pulse width on cognitive side effects with unilateral ECT: a pilot randomised controlled study with computational modelling [J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(6): 1489-1497.

[8] ZOU L, MIN S, CHEN Q, et al. Subanesthetic dose of ketamine for the antidepressant effects and the associated cognitive impairments of electroconvulsive therapy in elderly patients—a randomized, double-blind, controlled clinical study [J]. *Brain Behav*, 2021, 11(1): e01775.

[9] YOOSEFI A, SEPEHRY A S, KARGAR M, et al. Comparing effects of ketamine and thiopental administration during electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind study [J]. *J ECT*, 2014, 30(1): 15-21.

[10] AINSWORTH N J, SEPEHRY A A, VILA-RODRIGUEZ F. Effects of ketamine anesthesia on efficacy, tolerability, seizure response, and neurocog-

- nitive outcomes in electroconvulsive therapy: a comprehensive meta-analysis of double-blind randomized controlled trials[J]. *J ECT*, 2020, 36(2): 94-105.
- [11] VERDIJK J P A J, VAN KESSEL M A, OUD M, et al. Pharmacological interventions to diminish cognitive side effects of electroconvulsive therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2022, 145(4): 343-356.
- [12] ABBASINAZARI M, ADIB-ESHGH L, ROSTAMI A, et al. Memantine in the prevention or alleviation of electroconvulsive therapy induces cognitive disorders: a placebo controlled trial [J]. *Asian J Psychiatr*, 2015, 15:5-9.
- [13] HENSTRA M J, JANSMA E P, VAN DER VELDEN, et al. Acetylcholinesterase inhibitors for electroconvulsive therapy-induced cognitive side effects: a systematic review[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2017, 32(5): 522-531.
- [14] PRAKASH J, CHAUDHURY S, CHATTERJEE K, et al. Therapeutic and prophylactic role of cognitive enhancers in electroconvulsive therapy-induced cognitive deficits[J]. *Ind Psychiatry J*, 2019, 28(2): 286-293.
- [15] DUTTA L C B, SARKAR C P, ANDRADE C. Efficacy of donepezil for the attenuation of memory deficits associated with electroconvulsive therapy [J]. *Psychiatry Res*, 2020, 293: 113397.
- [16] MATTHEWS J D, SIEFERT C J, BLAIS M A, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the impact of galantamine on anterograde memory impairment during electroconvulsive therapy [J]. *J ECT*, 2013, 29(3): 170-178.
- [17] KOOLA M M. Galantamine-Memantine combination for cognitive impairments due to electroconvulsive therapy, traumatic brain injury, and neurologic and psychiatric disorders: kynurenic acid and mismatch negativity target engagement[J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2018, 20(2): 17nr02235.
- [18] MASOUDZADEH A, YAHYAVI S T, RASHIDI H, et al. Use of liothyronine in preventing electroconvulsive therapy-induced memory impairment: evaluation[J]. *Psychiatrist*, 2013, 37, 49-53.
- [19] MOHAGHEGHI A, ARFAIE A, AMIRI S, et al. Preventive effect of liothyronine on electroconvulsive therapy-induced memory deficit in patients with major depressive disorder: a double-blind controlled clinical trial[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 503918.
- [20] MISKOWIAK K W, VINBERG M, CHRISTENSEN E M, et al. Recombinant human erythropoietin for treating treatment-resistant depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(6): 1399-1408.
- [21] JACOBS R A, ABOOUF M A, KOESTER-HEGMANN C, et al. Erythropoietin promotes hippocampal mitochondrial function and enhances cognition in mice[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 938.
- [22] DING J, LI Q Y, YU J Z, et al. Carbamylated erythropoietin ameliorates hypoxia-induced cognitive and behavioral defects with the Generation of choline acetyltransferase-positive neurons [J]. *J Neurosci Res*, 2013, 91(1): 73-82.
- [23] KELLNER C H, ADAMS D A, BENFERHAT A. Further improving the cognitive effect profile of electroconvulsive therapy (ECT): the case for studying carbamylated erythropoietin [J]. *Med Hypotheses*, 2015, 84(3): 258-261.
- [24] CHOI J, LISANBY S H, MEDALIA A, et al. A conceptual introduction to cognitive remediation for memory deficits associated with right unilateral electroconvulsive therapy[J]. *J ECT*, 2011, 27(4): 286-291.
- [25] CHOI J, WANG Y, FENG T, et al. Cognitive training to improve memory in individuals undergoing electroconvulsive therapy: Negative findings[J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 92: 8-14.