

青年难治性抑郁症患者重复经颅磁刺激治疗研究

郑会蓉¹, 张丽¹, 赵巍峰^{*}, 邹娟¹, 傅锦华^{1,2}, 李凌江¹

(1.中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 湖南 长沙 410011; 2.湖南省脑科医院精神科, 湖南 长沙 410007)

【摘要】 目的:探讨高频重复经颅磁刺激(rTMS)对单相难治性抑郁症的治疗价值和安全性。方法:36例青年难治性抑郁症患者随机分为真刺激组及药物治疗组,共接受20次rTMS治疗。治疗开始及疗程结束时使用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、贝克抑郁自评量表(BDI)、大体功能评定量表(GAF)及匹茨堡睡眠质量指数量表(PSQI)评定疗效。结果:治疗结束后,磁刺激组有效12例,其中痊愈4例,有效率为63.2%。药物组有效2例,有效率11.8%。卡方值为14, $P=0.000$ 。rTMS组治疗后,患者HAMD评分从治疗前(24.68 ± 3.01)分降低到(13.53 ± 5.19),药物组HAMD评分治疗前(24.47 ± 2.62),治疗后(20.88 ± 4.30)。两组治疗后HAMD评分有显著性差异($P < 0.01$)。治疗后,rTMS组的BDI、GAF及PSQI评分也明显低于单纯药物组,两组症状改善状况差异明显($P < 0.05$)。结论:重复经颅磁刺激合并抗抑郁药物治疗难治性抑郁症安全有效。

【关键词】 rTMS; 难治性抑郁症; 匹茨堡睡眠质量指数量表

中图分类号: R395.2

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2010)01-0044-03

Treatment of rTMS on Young Patients with Intractable Depression

ZHENG Hui-rong, LI Ling-jiang, ZHANG Li, et al

Mental Health Institute of the Second Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】 Objective: To explore the applicability and safety of high frequency rTMS on unipolar intractable depression. **Methods:** 36 young patients with Treatment-resistant depression were randomized to two groups of real TMS treatment group and sham rTMS treatment group, both with routine anti-depression drug treatment. Twenty times of high frequency rTMS were applied to the patients in rTMS group, while patients in drug group received only sham rTMS. Scores of HAMD, BDI, GAF and PSQI were assessed before and after the treatment in both groups. **Results:** The treatment efficiency in the rTMS group is 63.2%. It was efficacious in 12 patients, and 4 patients were remitted. The treatment efficiency in drug group is 11.8%. It was efficacious in 2 patients. Treatment efficiency in rTMS group was significantly better than that in pure drug group ($P=0.000$, Chi-square value=14). The depression scales also changed significantly after treatment in both groups ($P < 0.001$): HAMD (mean \pm SD) changed from 24.68 ± 3.01 to 13.53 ± 5.19 in rTMS group and HAMD (mean \pm SD) changed from 24.47 ± 2.62 to 20.88 ± 4.30 in drug group. Additionally, scores of BDI, GAF and PSQI in rTMS group were significantly lower than that in drug group ($P < 0.001$). **Conclusion:** rTMS together with drug provide an effective and well-tolerant treatment for intractable depression.

【Key words】 rTMS; Treatment-resistant depression; Pittsburgh sleep quality index

近年来大量临床资料提示,约20%–30%重性抑郁患者对一系列抗抑郁药物没有反应,称为难治性抑郁(Treatment-resistant depression, TRD)。据报道TRD的病程迁延,遗留功能残疾,自杀率高,常合并人格障碍^[1]。因而,难治性抑郁症的治疗及疗效影响因素及已成为临床工作中的关注热点。除了使用联合用药、ECT之外,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)也是受到国外研究者关注的治疗手段。重复经颅磁刺激是近年开展起来的一种新的神经电生理技术,1993年首次应用于精神科临床研究。此后Alvaro在Lancet上发表随机对照实验证实rTMS治疗使HAMD量表分显著降低^[2]。Science杂志也提出rTMS是抑郁症治疗有

前景的一种治疗方法^[3]。研究结果表明,高频经颅磁刺激能兴奋大脑皮层中的联接神经元,并可导致大脑皮层局部代谢水平增高,在治疗抑郁症方面显示了巨大的应用潜力。

到目前为止,国内尚无重复经颅磁刺激对难治性抑郁症治疗的报道。本研究首次应用rTMS治疗单相难治性抑郁症患者,观察其治疗效果和安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

所有病人来自2009年3–9月就诊于湖南省湘雅二医院、三医院、一医院及湖南省人民医院精神及心理科门诊患者共36例,其中男23例,女13例,病程2–13年。年龄18–37岁,平均 27.11 ± 5.51 岁;

平均受教育年限为 13.47 ± 2.67 年。

入组标准: ①本次发作符合 DSM-IV 中 MD 发作的诊断标准; ②本次发作已使用两种及两种以上不同机制抗抑郁药物治疗 4 周仍符合 DSM-IV 抑郁发作标准; ③HAMD 17 项总分 ≥ 18 分; ④右利手; ⑤汉族; ⑥初中以上教育程度; ⑦知情同意。充分了解 rTMS 的安全性并愿意积极配合治疗。

排除标准为: ①患者脑内靠近刺激线圈处有金属材料; ②有起搏器; ③有癫痫发作风险: 颅脑疾病、创伤、特发性癫痫、严重酗酒及使用神经兴奋性药物者; ④有躁狂发作史或双相障碍家族史; ⑤妊娠期及哺乳期妇女; ⑥正在接受激素类药物治疗的患者; ⑦入组前 6 个月内有做 ECT 者; ⑧入组前曾做过 rTMS; ⑨脑电图有异常者。

1.2 分组

符合以上标准的抑郁症患者 36 例, 随机分为经颅磁刺激治疗组和药物组。治疗组 19 例, 男 13 例, 女 6 例, 病程最长 13 年。药物组 17 例, 男 10 例, 女 7 例, 病程最长 10 年。两组在年龄、性别、受教育程度方面差异无显著性 ($P > 0.05$)。所有患者服用来士普 10mg 每天。参与试验研究的患者或患者监护人均对该研究知情同意。

1.3 MT 值测定

①采用 Mills-Nithi 法^[4]测量病人左侧大脑半球的运动阈值 (motor threshold, MT), 即在肌肉放松状态下, 将 MC-B70 “8”字形线圈的中心放置在头部支配手运动区域的最佳点上, 在此刺激点引发的电流方向是后前位, 且可引出最大手运动反应。磁刺激点存在个体差异, 平均为侧面距离头顶 6cm、前面距离耳根连线 1cm 处。②用丹麦 Dantec 公司生产的 Key point 四道程肌电诱发电位仪记录对侧第一背侧骨间肌 (first dorsal interosseus, FDI) 的复合运动电位 (Compound Motor Potential, CMP), 若 10 次中至少有 5 次肌电图上记录到的电位 ≥ 0.05 mV, 则此时的强度值即为 MT 值。

1.4 rTMS 方法及刺激参数

治疗时患者躺于治疗床上, 全身放松, 灯光稍暗。使用丹麦 Medtronic 公司生产的 MagPro R30 经颅磁刺激仪, 使用型号 MCF-B65 “8”字型线圈。刺激部位为左侧前额叶背外侧 (DLPFC)。刺激频率为 15 赫兹, 强度 110%MT 值, 每次给予 50 个治疗序列, 每个序列 60 次刺激, 序列间隔 30S, 每次治疗共计 3000 次刺激。每周 5 次治疗, 疗程 4 周, 一共进行 20 次治疗。实验组同时使用 rTMS 真刺激及来

士普, 对照组使用伪刺激及来士普。因半数以上病例为外地患者及伦理学原因, 只做完 2 例假刺激, 余病入均以来士普治疗一月作为对照。于磁刺激治疗前后分别进行汉密尔顿抑郁量表 (HAMD), 大体功能评定量表 (GAF), 贝克抑郁自评问卷 (BDI), 和匹兹堡睡眠质量指数量表 (PSQI) 评分。主要结果界定为 HAMD 减分率 $\geq 50\%$ 为有效, HAMD 总分 < 8 分为临床痊愈, HAMD 减分率 $< 50\%$ 为无效。

1.5 统计方法

所有数据用 SPSS 16.0 进行独立统计分析。

2 结 果

2.1 汉密尔顿抑郁量表减分率比较

36 例难治性抑郁症患者全部完成治疗, 进入结果分析。经颅磁刺激组 19 例患者中, 有效 12 例, 其中痊愈 4 例。单独药物组 17 例患者中, 有效 2 例。卡方值为 14, $P = 0.000$, 有显著统计学差异。两组人口学变量及治疗后主要结果见表 1。

表 1 病人人口学资料及主要结果 ($M \pm SD$)

变量	所有病例 (n=36)	TMS (n=19)	drug (n=17)
年龄	27.11 ± 5.51	26.89 ± 6.18	27.35 ± 4.83
性别 (男)	23	13	10
婚姻 (未婚)	19	10	9
病程	4.76 ± 3.19	4.82 ± 3.68	4.71 ± 2.64
有效者	14	12*	2
有效率	38.9%	63.2%	11.8%

注: * $P < 0.001$

表 2 两组治疗前后各量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

	rTMS 组 (n=19)	drug 组 (n=17)	t	P
GAF 治疗前	52.25 ± 9.34	53.11 ± 8.26	1.12	0.28
治疗后	65.87 ± 14.65	55.80 ± 8.01	2.26	0.03
BDI 治疗前	16.42 ± 4.96	19.00 ± 5.04	-1.55	0.13
治疗后	10.37 ± 4.30	17.94 ± 4.58	2.42	0.02
HAMD 治疗前	22.58 ± 3.58	22.65 ± 3.35	-0.06	0.95
治疗后	11.32 ± 4.23	17.06 ± 4.42	-3.98	0.00
PSQI 治疗前	23.84 ± 4.90	23.59 ± 5.37	0.15	0.88
治疗后	15.32 ± 4.85	19.65 ± 5.47	-2.52	0.02

2.2 两组治疗前后各量表评分比较

治疗前两组各量表评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 4 周后, 经颅磁刺激组 HAMD、GAF、BDI、PSQI 各量表评分均下降明显 ($P < 0.01$)。药物组治疗后 GAF、BDI 和 PSQI 无明显变化, 仅 HAMD 评分有差异 ($P < 0.01$)。两组患者治疗前、后 HAMD、GAF、BDI 和 PSQI 评分比较见表 2。

2.3 不良反应

所有病人在治疗过程中未见有病性发作和认知功能障碍, 治疗后患者脉搏、血压、心电图无明显异常。1 例患者在磁刺激过程中出现头痛, 对该病人调整刺激强度至 100%, 未经特殊处理症状消失。其他

超过 90% 的患者没有任何不适反应。

3 讨 论

重复经颅磁刺激应用于抑郁症治疗不到二十年,但该领域发展相当迅速。自从 1993 年 Hoflich 第一次应用重复经颅磁刺激技术治疗抑郁症以来,已经有数百篇关于它的临床应用及 11 篇大型荟萃分析报道。有研究证实 rTMS 可以激活患者的 DLPFC 区^[5]。rTMS 高频率刺激左侧 DLPFC 区,或者低频率刺激右侧 DLPFC 区,均有可能起到治疗抑郁症的效果^[6]。目前,应用最多的方法是以高频率刺激患者的左侧 DLPFC^[7]。与 mECT 的比较研究提示:rTMS 治疗对于不伴精神病性症状的抑郁患者,可能具有与 mECT 等同的效果,支持 rTMS 治疗技术的应用前景^[8]。

由于本研究中病例多为早发年轻难治性患者,因此在借鉴国外研究的基础上,在经颅磁刺激参数的选择上做了进一步改进。应用高频(15Hz),增高强度(110%MT),每天 3000 个脉冲治疗本组病例,并将治疗时间延长至 4 周。本研究主要结果显示,与单纯药物相比,rTMS 合并艾司西酞普兰治疗难治性抑郁症是安全有效的。没有人因为不良事件(一过性不适或头痛)而出现脱落,亦未见癫痫等严重的副反应^[9]。国外 O'Reardon 等学者首次进行了多中心大样本研究,得出的结论是 rTMS 治疗抑郁症不仅有效而且安全,副反应轻微。提出 rTMS 因其安全、无副作用等优点,将会越来越受到人们的重视^[10]。

rTMS 组治疗后在 HAMD、BDI、GAF 及 PSQI 各量表评分均有显著性差异,而单纯药物组只有 HAMD 减分有差异。这可能与 rTMS 还具有改善认知功能的效应^[11],有助于受损的社交、职业或日常生活能力恢复,提高了生活质量,从而主观病情评价也明显提高。

本研究还发现,rTMS 对抑郁症患者的睡眠改善显著,无论在主观睡眠质量,睡眠效率及睡眠持续性上均有明显效果。其机理不明,仅有 Cohrs 等^[12]报道重复经颅磁刺激能延缓抑郁症患者快动眼睡眠 REM 期。提示 rTMS 可能通过影响抑郁症患者睡眠节律及生物周期而有助于抗抑郁治疗。另有研究报告重复经颅磁刺激对抑郁症的作用机制可能与血清脑源性神经营养因子(BDNF)的增加,前额叶、扣带回、杏仁核区脑血流灌注和脑代谢量的变化有关^[13,14],有待今后进一步的研究验证。

参 考 文 献

1 Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment

- resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur neuropsychopharmacol*, 2007, 17(11): 696-707
- 2 Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug resistant depression. *Lancet*, 1996, 348: 233-237
- 3 Constance H. Future brightening for depression treatments. *Science*, 2003, 302: 810-813
- 4 Mills KR, Nithi KA. Cortico motor threshold to magnetic stimulation: Normal values and repeat ability. *Muscle Nerve*, 1997, 20: 570
- 5 Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60: 1002-1008
- 6 George MS, Nahas Z, Molloy M, et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry*, 2000, 48: 962-970
- 7 Padberg F, Goldstein-Muller B, Zwanzger P, et al. Prefrontal cortex stimulation as antidepressant treatment: Mode of action and clinical effectiveness of rTMS. *Suppl Clin Neurophysiol*, 2003, 56: 406-432
- 8 Gmnhans L, Schreiber S, Dolberg OT, et al. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry*, 2003, 53(4): 324-331
- 9 Anderson B, Mishory A, Nahas Z, Yamanaka K, et al. Tolerability and safety of high daily doses of repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy young men. *J ECT*, 2006, 22: 49-53
- 10 O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(11): 1208-1216
- 11 Schulze-Bauschenbach SC, Harlins U, Schlaepfer TE, et al. Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Br J Psychiatry*, 2005, 186: 410-416
- 12 Cohrs B. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep. *Miscellaneous Article Neuroreport*, 1998, 9: 3439-3443
- 13 Zanardini R, Gazzoli A, Ventriglia M, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *J Affect Disord*, 2006, 91(1): 83-86
- 14 Rebecca B, Dikoma C, Xiangling M, et al. Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy: Relationship to treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2009, 65: 792-800

(收稿日期:2009-10-31)