

· 临床研究 ·

重复经颅磁刺激对甲基苯丙胺滥用者脑内神经递质的影响

梁东波 汤洪源 荣静华 于鹏 李坤 李佳

山东省鲁中强制隔离戒毒所, 淄博 255311

通信作者: 梁东波, Email: 2514930769@qq.com

【摘要】 目的 探讨高频重复经颅磁刺激(rTMS)对甲基苯丙胺(MA)滥用者脑内神经递质的影响, 为使用rTMS帮助MA滥用者戒除毒瘾提供理论依据。**方法** 将60名MA滥用者按照随机数字表法分为研究组和对照组, 每组30例。研究组在左侧额叶皮质背外侧区施加磁刺激(刺激参数为90%静息运动阈值、20 Hz、持续5 s、间隔55 s、3000次), 对照组在相同位置予以假刺激, 共2周。干预前后记录脑电超慢涨落图(ET)指标变化, 包括包括 γ -氨基丁酸(GABA)、谷氨酸(GLU)、5-羟色胺(5-HT)、乙酰胆碱(ACh)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)。**结果** 干预前, 2组患者GABA、Glu、5-HT、ACh、NE、DA比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。与组内干预前比较, 研究组干预后DA水平显著较高($P<0.05$)。干预后, 研究组DA水平显著高于对照组($P<0.05$)。GABA、Glu、5-HT、ACh、NE等神经递质间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** rTMS能够提高MA滥用者脑内的DA水平, 可有效帮助强制隔离戒毒人员戒除毒瘾、安全性高。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 甲基苯丙胺; 药物滥用; 神经递质

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.01.006

21世纪以来, 以甲基苯丙胺(methamphetamine, MA)为代表的苯丙胺类中枢神经系统兴奋剂(amphetamine-type stimulants, ATS)正成为全球范围内滥用最为广泛、蔓延最为迅速、危害最为严重的毒品。近年来, 我国毒品滥用呈现出滥用海洛因等传统阿片类毒品人员比例下降、滥用冰毒等新型合成毒品人员比例上升的特点。截至2016年, 在全国现有250.5万名吸毒人员中, 滥用合成毒品人员151.5万名, 占60.5%; 全国新发现吸毒人员44.5万名, 其中滥用合成毒品人员占81%, 滥用海洛因等阿片类毒品人员占15.8%, 滥用大麻、可卡因等毒品人员占3.2%^[1]。MA的滥用与成瘾属于慢性脑病, 其毒性主要是造成中枢神经系统的损伤^[2]。研究表明, 多种神经递质系统与MA的依赖形成相关, 包括多巴胺、谷氨酸、 γ -氨基丁酸、5-羟色胺、乙酰胆碱等递质系统^[3]。

脑电超慢涨落图技术(encephalofluctuograph technology, ET)具有先进、无创的优势, 从脑电信号中提取超慢涨落成分, 这些超慢频率中隐藏着与神经递质震荡相一致的信息, 能充分反映脑内神经递质的变化^[4]。近年来的研究表明, 该技术通过脑电 α 波反映脑内慢突触活动和多种神经化学递质在不同脑区的分布情况, 并将其应用于临床医学、竞技体育、航天和心理学等诸多领域^[5-8]。

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是Barker等于1985年创立的一种无创经颅皮质刺激方法, 具有无痛苦、无损伤、操作简便、安全可靠等优点, 已被广泛应用于临床研究^[9]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是在TMS基础上发展起来的新的神经电生理技术, 目前研究者已将TMS应用于神经系统监测、神经通路完整性检查、语言中枢定位, 尤其是某些神经、精神疾病的治疗上^[10]。研究表明, 高、低频率的rTMS可对大脑皮质产生兴奋或抑制脑组织特定区域的作用, 一般来讲, 低频刺激(≤ 1 Hz)

能够抑制目标脑区, 而高频刺激(>5 Hz)能够兴奋相应脑区。因rTMS能调节大脑皮质兴奋性, 故其被广泛应用于精神病学和神经病学的临床治疗^[11]。本文采用rTMS治疗MA滥用者, 旨在观察其对MA滥用者脑内神经递质的影响。

对象与方法

一、研究对象

纳入标准: ①符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》中依赖综合征和戒断综合征的诊断标准; ②年龄在18周岁以上; ③无重大躯体疾病、重型精神障碍及其他脑器质性精神障碍; ④戒毒人员签署知情同意书。选取2017年3月18日至2017年4月20日期间, 山东省鲁中强制隔离戒毒所收治的60名吸食MA的男性强制隔离戒毒人员。纳入人员均完成了检查和治疗, 未出现脱失情况。

按照随机数字表法将入组戒毒人员分为研究组和对照组, 每组30例。其中, 研究组年龄19~49岁, 平均年龄(30.52 ± 5.75)岁, 汉族, 文化程度小学及以下9人、初中17人、高中及以上4人; 使用毒品时间最短7个月、最长6.6年, 平均吸毒时间(5.24 ± 2.01)年; 日用MA量最少0.1 g, 最多1.5 g, 平均(0.36 ± 0.34)g。对照组年龄17~52岁, 平均年龄(29.66 ± 6.94)岁, 汉族, 文化程度小学及以下12人、初中17人、高中及以上1人; 使用毒品时间最短1年、最长7.8年, 平均吸毒时间(5.09 ± 2.75)年; 日用MA量最少0.1 g, 最多2.0 g, 平均(0.35 ± 0.41)g。2组戒毒人员各项指标比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

二、治疗方法

研究组接受rTMS治疗, 每日1次。对照组接受rTMS的假性刺激治疗, 每日1次, 疗程共10 d, rTMS干预2周, 每周5次, 共计10次。

表 1 2 组患者干预前、后神经递质数值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	GABA	Glu	5-HT	Ach	NE	DA
研究组							
干预前	30	7.33±4.53	5.57±4.45	22.17±6.01	15.57±6.72	10.87±4.65	2.53±2.98
干预后	30	6.43±3.87	5.43±4.45	19.63±7.70	16.83±6.35	12.43±7.16	4.57±0.77 ^{ab}
对照组							
干预前	30	7.07±4.43	6.70±4.81	24.20±6.64	15.10±6.52	11.47±4.25	2.47±1.83
干预后	30	7.13±4.63	6.07±4.98	22.63±5.35	16.53±6.98	11.77±4.10	2.60±2.18

注:与组内干预前比较,^a $P<0.05$;与对照组干预后比较,^b $P<0.05$

治疗采用武汉产 CCY-1 型 TMS 仪器。研究组治疗时,患者全身放松地坐在扶手椅上,通过“5 cm 法”定位左侧额叶皮质背外侧区,8 字形线圈中心平行放置在标记点上方,刺激频率 10 Hz,每序列 20 次脉冲,每日 80 个序列,序列间隔 10 s,磁场强度为 80% 静息阈值。对照组患者接受 rTMS 的假性刺激治疗,与真刺激的治疗部位及方法相同,但刺激时采用的线圈为伪线圈,治疗时仅发出刺激声响,所产生刺激无效。

三、疗效评定

两组患者均在 rTMS 干预前 1 d 和 rTMS 干预后当日或第 2 天,由同一位护士进行脑电信号采集。脑电采集采用北京产 ML-2001 型 ET 分析仪。采集时间为上午 9~11 时和下午 3~5 时,采集前正常进食,采集时受检者处于清醒、坐位、闭目、安静状态,按国际 10-20 系统安置电极。ET 分析仪的记录时间为 18 min,采样频率 256 Hz,时间常数 0.3 s,脑电谱线信号经模数转换后存储供分析。采集结束后,ET 程序自动分析、处理、显示脑内 6 种神经递质,包括 γ -氨基丁酸(γ -amino butyric acid, GABA)、谷氨酸(γ -glutamic acid, GLU)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺(dopamine, DA)。

四、统计学方法

采用 SPSS 19.0 版统计软件进行数据分析,数据以($\bar{x}\pm s$)形式表示,使用 t 检验进行均数比较, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

干预前,2 组患者 GABA、Glu、5-HT、ACh、NE、DA 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与组内干预前比较,研究组干预后 DA 水平显著较高($P<0.05$)。干预后,研究组 DA 水平显著高于对照组($P<0.05$)。GABA、Glu、5-HT、ACh、NE 等神经递质间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 1。本研究 rTMS 治疗过程中,被试者均未有不适反应出现,

讨 论

MA 是一种依赖性极强的中枢神经系统兴奋剂,若反复滥用会造成严重的心理依赖。研究证实,MA 作为“伪”递质对多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)具有高亲和力,通过 DAT 进入神经元和神经末梢,一方面可以促使突触前 DA 加快释放,增加突触间隙 DA 的浓度,使高于生理水平的 DA 作用于相应多巴胺受体,产生神经适应性和成瘾依赖行为;另一方面,取代细胞内和囊泡内的内源性 DA 与单胺转运体结合,消耗囊

泡内存储的 DA,通过 DAT 逆向转运 DA,抑制 DA 的重摄取,最终导致神经元末梢 DA 的耗竭^[12]。同时,在单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)和自身氧化应激的作用下亦导致 DNA、蛋白质的损伤和功能丧失,从而导致细胞死亡^[13]。梁若冰等^[14]研究表明,长期滥用 MA 会导致脑内 DA 水平显著降低。本研究结果与上述结论基本一致。

TMS 作为一种无创、无痛、安全可靠的神经刺激技术,在神经精神科的临床应用中已取得显著成效,并被越来越多的国内外学者应用于神经生理研究领域,显示了其在探索脑功能和治疗方面都有广阔的应用前景^[15-18]。一般来讲,低频刺激(≤ 1 Hz)能够抑制目标脑区,而高频刺激(>5 Hz)能够兴奋相应脑区^[19-21]。在左侧额叶皮质背外侧区施加 rTMS 可能触发激活 DA 回路。对 DLPCF 施加适宜的高频 rTMS,可以诱导尾核、同侧扣带回及眶额皮质处的 DA 释放^[22]。另外,成瘾者在戒断期 DA 能的活性下降与渴求增加及复吸相关^[23]。因此,通过 TMS 诱导 DA 能系统的神经适应性改变,短暂地增加 DA 释放,可能有助于降低戒断期渴求的水平。其次,磁刺激影响的脑区不仅仅局限于直接受刺激的脑区,其可以延伸到与刺激脑区神经网络相关的较远脑区,包括跨半球皮质和皮质下区域,提示这些刺激能够改变脑区的神经适应性和突触可塑性。在本研究中,研究组接受 rTMS 后,脑内 DA 水平显著上升。给予左侧额叶皮质背外侧区高频 rTMS 后,是否可以减少 MA 依赖者的渴求和使用量,有待进一步研究观察。

诸多研究表明^[24-26],Glu 系统、5-HT 系统、GABA 系统、ACh 系统、NE 系统均参与了 MA 所致神经损伤和依赖的形成。但本研究中,干预前后各组 GABA、Glu、5-HT、ACh、NE 等神经递质间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),这与上述报道不完全一致,其原因可能与本次研究样本量少、干预时间短等多方面因素有关,有待在今后的研究中进一步分析。

综上所述,高频 rTMS 可提高 MA 滥用者脑内 DA 水平,这可能是降低 MA 滥用者戒断期渴求水平的有效途径之一。

参 考 文 献

[1] 白雪,王琦,叶郁辉,等.医院开展禁毒健康教育的实践[J].中国健康教育,2018,24(1):71-72. DOI: 10.3969/j.issn.1002-9982.2008.01.030.

[2] 张忠明,赵艳明,朱波,等.甲基苯丙胺依赖相关神经递质研究进展[J].中国药物依赖性杂志,2013,22(5):329-333. DOI:10.13936/j.cnki.cjdd1992.2013.05.010.

[3] 何繁漪,赵林波,赵永娜,等.甲基苯丙胺依赖相关神经递质系统的研究进展[J].中国民族民间医药,2014,12(1),23-25.

- [4] 梅磊.ET-脑功能研究新技术[M].北京:国防工业出版社,1995:135-136,416-417.
- [5] 张理义,徐志熊.脑电超慢涨落图技术在心理疾病中的应用[J],中华行为医学科学,2006,15(6):569-570. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2006.06.047.
- [6] 韩东旭,周传岱,刘月红,等.模拟失重状态人脑波频率涨落分析[J].航天医学与医学工程,2002,15(3):174-177. DOI:10.16289/j.cnki.1002-0837.2002.03.006.
- [7] 刘运洲,张忠秋.高频重复经颅磁刺激提高运动皮质兴奋性的研究[J].上海体育学院学报,2010,34(5):58-63. DOI:10.16099/j.cnki.jsus.2010.05.005.
- [8] 林岭,吴梅婷.应用脑波超慢涨落技术研究民航飞行员心理疲劳的可行性及切入点[J].应用心理学,2016,22(4):377-384.
- [9] Barker AT,Julious R,Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J].Lancet,1985,1(1):1106-1107. DOI:10.1016/S0140-6736(85)92413-4.
- [10] Burt T, Lisanby SH, Sanckheim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation;a meta analysis[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2002, 5 (1): 73-103. DOI: 10. 1017/S1461145702002791.
- [11] Inghilleri M, Conte A, Frasca V, et al. Antiepileptic drugs and cortical excitability: a study with repetitive transcranial stimulation[J]. Exp Brain Res, 2004, 154 (6): 488-493. DOI: 10. 1007/s00221-003-1685-0.
- [12] Tilley MR, Cagniard B, Zhuang X, et al. Cocaine reward and locomotion stimulation in mice with reduced dopamine transporter expression [J]. BMC Neurosci, 2007, 8 (1): 42. DOI: 10.1186/1471-2202-8-42.
- [13] Gluck MR, Moy LY, Jayatilleke E, et al. Parallel increases in lipid and protein oxidative markers in several mouse brain regions after methamphetamine treatment[J]. J Neurochem, 2001, 79 (1): 152-160. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00549.x.
- [14] 梁若冰,周延明,赵秀丽,等.甲基苯丙胺滥用者外周血清多巴胺水平变化的临床研究[J].中国药物依赖性杂志,2010,19(6):481-484. DOI:10.13936/j.cnki.cjdd1992.2010.06.010.
- [15] Poulet E, Haesebaert F, Saoud M, et al. Treatment of schizophrenic patients and rTMS[J]. Psychiatr Danub, 2010, 22(2):143-146.
- [16] Kwon HJ, Lim WS, Lim MH, et al. 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with Tourette's syndrome [J]. Neurosci Lett, 2011, 492 (1): 1-4. DOI: 10. 1016/j. neulet. 2011.01.007.
- [17] Isserles M, Shalev AY, Roth Y, et al. Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder-a pilot study[J]. Brain Stimul, 2013, 6(3):377-383. DOI: 10.1016/j.brs.2012.07.008.
- [18] Berlim MT, Neufeld NH, Van den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials[J]. J Psychiatr Res, 2013, 47(8):999-1006. DOI: 10. 1016/j. jpsychires. 2013.03.022.
- [19] 吴涛, Martin Sommer, 李蕴琛, 等. 经颅重复磁刺激对人脑皮质兴奋性的影响[J]. 中华神经科杂志, 2001, 34(1):40-42. DOI:10.3760/j.issn:1006-7876.2001.01.013.
- [20] Aydin-Abidin S, Trappe J, Funke K, et al. High and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain [J]. Exp Brain Res, 2008, 188(2):249-261. DOI: 10.1007/s00221-008-1356-2.
- [21] Connolly KR, Helmer A, Cristancho MA, et al. Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in clinical practice post-FDA approval in the United States: results observed with the first 100 consecutive cases of depression at an academic medical center[J]. J Clin Psychiatry, 2012, 73(4):567-573. DOI: 10.4088/JCP.11m07413.
- [22] Strafella AP, Paus T, Barrett J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus[J]. J Neurosci, 2001, 21(15):157. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-15-j0003.2001.
- [23] Di Chiara G. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction[J]. Behav Brain Res, 2002, 137(1-2):75-114. DOI:10.1016/S0166-4328(02)00286-3.
- [24] Fleckenstein AE, Volz T, Riddle EL, et al. New insights into the mechanism of action of amphetamines[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2007, 47(1):681-698. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105140.
- [25] Darke S, Kaye S, Mcketin R, et al. Major physical and psychological harms of methamphetamine use[J]. Drug Alcohol Rev, 2008, 27(3):253-262. DOI:10.1080/09595230801923702.
- [26] Viogt RM, Herrold AA, Riddle JL, et al. Administration of GABA B receptor positive allosteric modulators inhibit the expression of previously established methamphetamine-induced conditioned place preference [J]. Behav Brain Res, 2010, 216(1):419-423. DOI:10.1016/j.bbr.2010.08.034.

(修回日期:2018-09-27)

(本文编辑:凌 琛)