

· 临床研究 ·

高频重复经颅磁刺激辅助治疗抑郁症的疗效观察

杜忠德 马希欣 李二凤

【摘要】目的 探讨高频重复经颅磁刺激(rTMS)与抗抑郁药物联合治疗抑郁症的疗效。**方法** 将确诊的 150 例抑郁症患者按随机数字表法分为药物组、联合组和 rTMS 组,每组 50 例;药物组患者只给予抗抑郁药物治疗,rTMS 组患者只给予 rTMS 治疗,联合组患者则在给予抗抑郁药物治疗的同时给予 rTMS 治疗,共治疗 4 周。分别于治疗前、治疗 2 周后和治疗 4 周后,采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)24 项评分对 3 组患者进行量表评估和疗效分析。150 例患者 8 例脱落,药物组 3 例,rTMS 组 3 例,联合组 2 例,最终 142 例患者纳入分析。**结果** 治疗 2 周后,联合组患者 HAMD 评分 $[(16.44 \pm 4.01) \text{分}]$ 较组内治疗前 $[(26.39 \pm 0.41) \text{分}]$ 明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),且明显低于药物组 $[(23.84 \pm 3.63) \text{分}]$ 和 rTMS 组 $[(23.39 \pm 3.97) \text{分}]$,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 4 周后,药物组和 rTMS 组患者的 HAMD 评分 $[(14.71 \pm 4.87) \text{和} (13.56 \pm 4.55)]$ 均较组内治疗前 $[(26.82 \pm 3.49) \text{和} (26.45 \pm 0.37) \text{分}]$ 明显降低($P < 0.05$),联合组的 HAMD 评分 $[(7.68 \pm 5.25) \text{分}]$ 较组内治疗前降低更为明显($P < 0.01$);且联合组患者治疗 4 周后的 HAMD 评分明显低于药物组和 rTMS 组($P < 0.05$)。治疗 2 周后,药物组、rTMS 组和联合组患者的有效率分别为 6.38%、10.64% 和 35.42%;3 组疗法的有效率差异有统计学意义($\chi^2 = 16.16, P < 0.01$);治疗 4 周后,药物组、rTMS 组和联合组患者的有效率分别为 53.19%、57.45% 和 89.58%,较治疗 2 周后明显提高($P < 0.01$),且 3 组疗法的有效率差异有统计学意义($\chi^2 = 17.04, P < 0.01$);两两组间比较,联合组的有效率明显高于药物组和 rTMS 组,且组间差异均有统计学意义($P < 0.01$),但药物组与 rTMS 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗过程中,rTMS 组有 3 例患者出现一过性头痛,余患者未出现明显不良反应。**结论** 高频 rTMS 联合抗抑郁药物治疗抑郁症患者具有协同作用。

【关键词】 抑郁症; 经颅磁刺激; 药物治疗

抑郁症是一种伴有焦虑、睡眠障碍及躯体不适的情感精神性疾病,据 2005 年世界卫生组织统计,抑郁症患者占全球人口的 11%,专家预测 2020 年抑郁症将是继心血管疾病之后第 2 位导致残疾的疾病^[1]。抗抑郁药是其治疗的首选方法,目前主要有三环类抗抑郁药、非选择性单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitor, MAOIs)、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(selective norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)等。药物治疗虽有一定的疗效但其不良反应大,且服药时间长,费用高,患者依从性差,30% 以上的患者对药物治疗无明显效果^[2]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种无创的利用磁场产生电流治疗抑郁症等疾病的治疗方法。Ray 等^[3]认为,rTMS 治疗耐受性好且对非精神及精神性抑郁有效;Speer 等^[4]研究认为,高频 rTMS($> 5 \text{ Hz}$)可以激活大脑皮质区域并增加局部血流量,治疗抑郁症有效。本院自 2009 年采用高频 rTMS 治疗抑郁症并进行了对照研究,采用高频 rTMS 联合抗抑郁药物治疗抑郁症的对照研究报道如下。

对象与方法

一、研究对象

入选标准:①符合《中国精神疾病分类方案与诊断标准》第

3 版(CCMD-3)抑郁发作的诊断标准^[5];②汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分(24 项版本)^[6] ≥ 20 分;③年龄 18~41 岁;④签署知情同意书。

排除标准:①器质性疾病所致精神障碍;②严重躯体疾病,有严重自杀倾向者及带有心脏起搏器者;③药物引起的继发性抑郁障碍,精神性病性抑郁或双相情感障碍;④入组前 1 个月服用过抗抑郁药或影响精神活动的药物。

选取 2009 年 1 月至 2013 年 6 月本院心理门诊和神经内科住院且符合上述标准的抑郁症患者 150 例,其中有 36 例患者伴有高血压、糖尿病史,或有过脑卒中病史。用随机数字表法将 150 例患者分为药物组、联合组和 rTMS 组,每组 50 例。3 组患者在年龄、性别、病史等方面,组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性;药物组和联合组患者的用药情况组间差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。数据详见表 1。本研究获本院医学伦理学委员会批准。

二、治疗方法

3 组患者,药物组只给予抗抑郁药物,联合组在给予抗抑郁药物治疗的同时给予 rTMS 治疗,rTMS 组只给予 rTMS 治疗。

1. 药物治疗方法:根据患者的具体情况用文拉法辛缓释片(成都康宏药业,生产批号 111104)75~150 g/d,每晚 1 次,餐中服;或帕罗西汀(浙江华海制药,生产批号 60812003)20~40 mg/d,连续服用 4 周。对情绪不稳定者短期(1 周内)应用情感稳定剂,拉莫三嗪片(湖南三金制药,生产批号 120203)25~75 mg/d,2~3 次/日;或用奥氮平(江苏豪森药业,生产批号 120206)2.5~5.0 mg/d,每晚服用。严重睡眠障碍者短期(1 周内)辅以苯二氮卓类药物,氯硝西洋每次 2~4 mg,每晚服用。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.09.009

作者单位:261021 潍坊,解放军第 89 医院(杜忠德、李二凤);潍坊人民医院脑科医院(马希欣)

通信作者:李二凤,Email:lefsuccessin2010@126.com

表 1 3 组患者一般资料的比较

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	平均病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	文拉法辛缓释片		帕罗西汀	
		男	女			例数	用药剂量 (mg/d, $\bar{x} \pm s$)	例数	用药剂量 (mg/d, $\bar{x} \pm s$)
药物组	50	21	29	35.48 ± 2.56	15.14 ± 1.45	39	96.15 ± 34.19	11	23.64 ± 8.09
联合组	50	23	27	35.04 ± 5.60	15.67 ± 3.45	39	94.23 ± 33.18	11	25.45 ± 9.34
rTMS 组	50	24	26	34.54 ± 4.32	14.46 ± 5.34	—	—	—	—

2. rTMS 治疗方法:将经颅磁刺激仪(CCY-I A 型,武汉依瑞德公司)圆形线圈放置于患者左背外侧前额叶,与颅骨正切线关系,通过手控调节经颅磁刺激仪输出强度,并寻找运动区最佳位点,刺激等位点能引起对侧拇外展肌不自然运动,运动区最佳位点前约 5 cm 即为左背外侧前额叶,其强度以患者最舒适为宜,强度在 30% ~ 65%,刺激频率 5 Hz,间歇 3 S,重复 300 次,总脉冲数 1500 个,每日 1 次,每次 20 min,共治疗 4 周。

三、疗效评定标准

分别于治疗前、治疗 2 周后和治疗 4 周后,采用 HAMD 量表 3 组患者的抑郁状态进行评定;抑郁量表评定疗效则按 HAMD 量表减分率^[7]为准,减分率 ≥ 50% 为有效。在治疗过程中不断询问患者的不良反应。所有评定由 2 位有经验且经过量表测评培训的主治医师完成。

四、统计学方法

使用 SPSS 19.0 版统计软件进行统计学分析处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,计数资料比较采用 χ^2 检验,3 组治疗前后组内比较采用配对 t 检验,3 组组间比较采用方差分析,临床有效率的组间差异比较,采用 χ^2 检验。所有检验采用双侧检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

本研究治疗过程中有 3 例患者因时间长不愿继续治疗,4 例患者失访,1 例入组 1 周后查出其它疾病而退出本研究,故最终 142 例纳入统计分析。

一、3 组治疗前、后抑郁评分比较

治疗 2 周后,联合组患者 HAMD 评分较组内治疗前降低($P < 0.05$),且明显低于药物组和 rTMS 组($P < 0.05$)。治疗 4 周后,药物组和 rTMS 组 HAMD 评分均较组内治疗前降低($P < 0.05$),联合组较组内治疗前降低更为明显($P < 0.01$);且联合组患者治疗 4 周后的 HAMD 评分明显低于药物组和 rTMS 组($P < 0.05$)。具体数据见表 2。

表 2 3 组患者治疗前和治疗 2 周及 4 周后的 HAMD 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周
药物组	47	26.82 ± 3.49	23.84 ± 3.63	14.71 ± 4.87 ^a
rTMS 组	47	26.45 ± 0.37	23.39 ± 3.97	13.56 ± 4.55 ^a
联合组	48	26.39 ± 0.41	16.44 ± 4.01 ^{acd}	7.68 ± 5.25 ^{bcd}

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与药物组同时时间点比较,^c $P < 0.05$;与 rTMS 组同时时间点比较,^d $P < 0.05$

二、3 组治疗前、后疗效比较

治疗 2 周后,药物组、rTMS 组和联合组患者的有效率分别为 6.38%、10.64% 和 35.42%;3 组疗法的有效率差异有统计学

意义($\chi^2 = 16.16, P < 0.01$);两两组间比较,联合组的有效率明显高于药物组和 rTMS 组,组间差异均有统计学意义($P < 0.01$),但药物组与 rTMS 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 3。

治疗 4 周后,药物组、rTMS 组和联合组患者的有效率分别为 53.19%、57.45% 和 89.58%,较治疗 2 周后明显提高($P < 0.01$),且 3 组疗法的有效率差异有统计学意义($\chi^2 = 17.04, P < 0.01$);两两组间比较,联合组的有效率明显高于药物组和 rTMS 组,且组间差异均有统计学意义($P < 0.01$),但药物组与 rTMS 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 3。

表 3 3 组患者治疗 2 周和 4 周后疗效比较

组别	例数	治疗 2 周后			治疗 4 周后		
		有效 (例)	无效 (例)	有效率 (%)	有效 (例)	无效 (例)	有效率 (%)
药物组	47	3	44	6.38 ^a	25	22	53.19 ^{ab}
rTMS 组	47	5	42	10.64 ^a	27	20	57.45 ^{ab}
联合组	48	17	31	35.42	43	5	89.58 ^b

注:与联合组同时时间点比较,^a $P < 0.01$;与治疗 2 周后组内比较,^b $P < 0.01$

治疗过程中,rTMS 组有 3 例患者出现一过性头痛,余患者未出现明显不良反应。

讨 论

2008 年美国 FDA 批准 TMS 用于抑郁症的治疗,频率为 10 Hz,左背外侧前额叶连续刺激 4 ~ 6 周有效^[8]。国外研究^[9]认为,左背外侧前额叶高频(5 ~ 20 Hz)rTMS 可有效改善难治性抑郁的症状。另有研究认为,高频 rTMS 作用于大脑皮质可引起神经元兴奋性增加,并产生潜在的长期效应,神经元活性的改变导致易化行为改变,这可能是 rTMS 治疗抑郁症的基础^[10]。

本研究选择刺激频率为 5 Hz,连续刺激左背外侧前额叶 4 周。由 3 组患者的治疗结果可明显看出,rTMS 联合抗抑郁药物治疗效果最好,且治疗 2 周后,症状就开始发生明显好转,这与 Rossini 等^[11]研究一致。涂靖等^[12]报道有效率可达 89%,本研究与其相符,且单纯药物治疗组的疗效与国外^[13-14]报道基本一致,低于国内沈鑫华等^[15]的报道,可能与治疗时间不同有关。本研究中,单纯 rTMS 组治疗与单纯药物组治疗的有效率相近,但比 Bares 等^[16]研究的有效率稍高,可能与研究对象及刺激参数不同有关。与单纯药物治疗相比,单纯 rTMS 治疗可避免药物治疗带来的睡眠障碍、癫痫等不良反应^[17-18]。而 rTMS 与抗抑郁药联合应用治疗抑郁症,则具有协同作用。

抑郁症的发生除与 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)等神经递质的变化有关外,还与神经系统的可塑性损害有关^[19],而神经营养因子(neurotrophic factor, NTF)对维持神经元的正常功能状态有极其重要的作

用^[20-21]。恢复神经递质的平衡,促进内源性生长因子的产生,增强神经细胞的可塑性,是治疗抑郁症的根本出路。NTF 是靶组织分泌的一组特异性的蛋白质分子,有维持和促进神经细胞生长、存活、分化和执行功能的作用,其中脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 是脑中含量最多的 NTF。国外研究^[22]发现,抑郁症患者经 rTMS 治疗好转后,血浆 BDNF 及 5-HT 神经递质浓度明显升高。也有研究表明, rTMS 可以刺激和兴奋组织、细胞,加强其功能联系、降低突触的阈值、形成新的传导通路;调节神经兴奋性、神经递质和肽类物质的代谢;影响脑神经递质水平;增加脑局部血流量、增加病灶区周围神经生长因子分泌等^[23]。因此可以推测, rTMS 治疗抑郁症,其机制可能是通过促进神经营养因子的释放而改善,并增加神经细胞的可塑性、恢复神经递质的平衡,但有效率偏低,因此探讨 rTMS 与药物结合治疗抑郁症是必然的临床思路。

单纯的药物治疗是临床上最常用的方法,虽然有一定的有效率,但难以解决药物的不良反应及药价高、有效率偏低等问题。临床常用药物治疗抑郁症的机制主要是影响 5-HT、NE、多巴胺等神经递质的释放和重吸收^[14-24]。有研究表明,抗抑郁药能通过提高 BDNF 改善抑郁症患者的临床症状,抑郁症患者血清 BDNF 水平明显低于健康人,但经抗抑郁治疗后可以恢复^[25]。rTMS 治疗抑郁症的作用机制与抗抑郁药物类似,两种治疗方法联合应用可以提高抑郁症的治疗效果。因为简单易行、减少用量、较单纯药物治疗见效快等优点,建议临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] Parikh SV, Lam RW, CANMAT Depression Work Group. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders, I. Definitions, prevalence, and health burden [J]. Can J Psychiatry, 2001, 46 (Suppl 1): S13-S20.
- [2] Chen SJ, Chang CH, Tsai HC, et al. Superior antidepressant effect occurring 1 month after rTMS: add-on rTMS for subjects with medication-resistant depression [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2013, 9 (): 397-401.
- [3] Ray S, Nizami SH, Akhtar S, et al. Efficacy of adjunctive high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex in depression: a randomized sham controlled study [J]. J Affect Disord, 2011, 128 (1-2): 153-159.
- [4] Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients [J]. Biol Psychiatry, 2000, 48 (12): 1133-1141.
- [5] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类方案与诊断标准 [M]. 3 版. 山东: 科学技术出版社, 2001: 87-88.
- [6] Vaziri-Bozorg SM, Ghasemi-Esfar AR, Khalilzadeh O, et al. Antidepressant effects of magnetic resonance imaging-based stimulation on major depressive disorder: a double-blind randomized clinical trial [J]. Brain Imaging Behav, 2012, 6 (1): 70-76.
- [7] Pallanti S, Grassi G, Antonini S, et al. rTMS in resistant mixed states: an exploratory study [J]. J Affect Disord, 2014, 157 (1): 66-71.
- [8] Horvath JC, Mathews J, Demitrack MA, et al. The NeuroStar TMS device: conducting the FDA approved protocol for treatment of depression [J]. J Vis Exp, 2010, (45): pii: 2345.
- [9] Chen SJ, Chang CH, Tsai HC, et al. Superior antidepressant effect occurring 1 month after rTMS: add-on rTMS for subjects with medication-resistant depression [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2013, 9 (1): 397-401.
- [10] Wassermann EM, Zimmermann T. Transcranial magnetic brain stimulation: therapeutic promises and scientific gaps [J]. Pharmacol Ther, 2012, 133 (1): 98-107.
- [11] Rossini D, Magri L, Lucca A, et al. Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham-controlled trial [J]. J Clin Psychiatry, 2005, 66 (12): 1569-1575.
- [12] 涂靖, 李振涛, 陶华英. 重复经颅磁刺激辅助治疗抑郁症 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28 (8): 548-549.
- [13] Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg AP, et al. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients [J]. J Clin Psychiatry, 2009, 70 (3): 344-353.
- [14] Maneeton N, Maneeton B, Eurviriyakul K, et al. Efficacy, tolerability, and acceptability of bupropion for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized-controlled trials comparison with venlafaxine [J]. Drug Des Devel Ther, 2013, 7 (1): 1053-1062.
- [15] 沈鑫华, 钱敏才, 袁勇贵, 等. 文拉法辛和帕罗西汀治疗中重度抑郁症的疗效与血浆脑源性神经营养因子水平变化的关系 [J]. 中华精神科杂志, 2011, 44 (3): 190-191.
- [16] Bares M, Kopecek M, Novak T, et al. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study [J]. J Affect Disord, 2009, 118 (1-3): 94-100.
- [17] Rosenquist PB, Krystal A, Heart KL, et al. Left dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS): sleep factor changes during treatment in patients with pharmacoresistant major depressive disorder [J]. Psychiatry Res, 2013, 205 (1-2): 67-73.
- [18] Finkelstein Y, Hutson JR, Freedman SB, et al. Toxicology Investigators Consortium (ToxIC) Case Registry. Drug-induced seizures in children and adolescents presenting for emergency care: current and emerging trends [J]. Clin Toxicol (Phila), 2013, 51 (8): 761-766.
- [19] Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders [J]. Biol Psychiatry, 2006, 59 (12): 1116-1127.
- [20] Liu S, Blanchard S, Bigou S, et al. Neurotrophin 3 improves delayed reconstruction of sensory pathways after cervical dorsal root injury [J]. Neurosurgery, 2011, 68 (2): 450-461.
- [21] Yan-Wu G, Yi-Quan K, Ming L, et al. Human umbilical cord-derived Schwann-like cell transplantation combined with neurotrophin-3 administration in dyskinesia of rats with spinal cord injury [J]. Neurochem Res, 2011, 36 (5): 783-792.
- [22] Bocchio-Chiavetto L, Miniussi C, Zanardini R, et al. 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms and response to rTMS treatment in drug resistant depression [J]. Neurosci Lett, 2008, 437 (2): 130-134.
- [23] O'Shea J, Walsh V. Transcranial magnetic stimulation [J]. Curr Biol, 2007, 17 (6): R196-199.
- [24] Gibbs ME, Hertz L. Serotonin mediation of early memory formation via 5-HT2B receptor-induced glycogenolysis in the day-old chick [J]. Front Pharmacol, 2014, 5 (1): 54.
- [25] Ristevska-Dimitrovska G, Shishkov R, Gerazova VP, et al. Different serum BDNF levels in depression: results from BDNF studies in FYR Macedonia and Bulgaria [J]. Psychiatr Danub, 2013, 25 (2): 123-127.

(修回日期: 2014-06-18)

(本文编辑: 汪 玲)