

·临床研究·

低频重复经颅磁刺激对难治性抑郁症的疗效及认知功能的影响*

王丽娜¹ 潘 飞¹ 李玉凤^{1,2}

摘要

目的:探讨低频重复经颅磁刺激(rTMS)对难治性抑郁症的疗效及认知功能的影响。

方法:59例难治性抑郁症患者随机分为研究组和对照组,患者均予艾司西酞普兰片治疗,在此基础上,研究组给予4周rTMS真刺激治疗,对照组给予4周rTMS伪刺激治疗,分别于治疗前及治疗第2、第4周末采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17项)评定疗效,并采用威斯康星卡片分类测验(WCST)及持续操作测验(CPT)评估认知功能。

结果:①治疗后两组HAMD评分比较差异有显著性($P<0.05$),研究组有效率高于对照组($P<0.05$)。②WCST评分结果显示,治疗后研究组完成分类数及正确反应数与治疗前相比差异有显著性意义(P 均 <0.05),并且与对照组比较差异有显著性($P<0.05$)。CPT评分结果显示,治疗前后两组组内及组间比较差异均无显著性($P>0.05$)。③治疗后两组均未出现严重不良反应。

结论:低频rTMS对难治性抑郁症的治疗有明显的增效作用,安全性高,而且能够改善难治性抑郁症的认知功能。

关键词 低频重复经颅磁刺激;难治性抑郁症;认知功能

中图分类号:R454.1, R749.4 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2013)-06-0544-05

Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment-resistant depression and cognitive function/WANG Lina, PAN Fei, LI Yufeng/Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2013, 28(6): 544—548

Abstract

Objective: To study the efficacy of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on treatment-resistant depression and cognitive function.

Method: Fifty-nine patients with treatment-resistant depression were randomly divided into study group and control group. All patients were given treatment of escitalopram. Then study group were given real rTMS for four weeks, and control group were given unreal rTMS for four weeks. Curative effect was evaluated by Hamilton depression rating scale(HAMD) and cognitive function by Wisconsin card sorting test(WCST) and continuous performance test(CPT) at baseline, 2 weeks and 4 weeks after rTMS.

Result: ①There was significant difference between two groups in HAMD after treatment($P<0.05$), the effective rate of study group was 77%,the control group was 48%,there was significant difference($P<0.05$);②The results of categories completed and response correct of WCST were significant different between two groups($P<0.05$), but there was no significant difference of the result of CPT between two groups.③There was no obvious adverse reaction in two groups.

Conclusion: Low frequency rTMS has synergistic action on treatment-resistant depression with high safety and

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.06.012

*基金项目:河南省科技攻关项目(200903097)

1 新乡医学院第二附属医院,新乡,453002; 2 通讯作者

作者简介:王丽娜,女,主治医师;收稿日期:2012-08-13

can improve the cognitive function of patients with refractory depression.

Author's address The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Henan, 453002

Key word low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; treatment-resistant depression; cognitive function

约30%的抑郁症患者经两种或两种以上不同作用机制的抗抑郁药物足量足疗程治疗后,抑郁症状仍未见明显缓解,被称为难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)。难治性抑郁症的病期迁延,自杀率高,且常伴有不同程度的认知功能障碍^[1],从而严重影响患者的生存质量。目前联合用药及电休克治疗(ECT)仍是治疗难治性抑郁症的主要方法,但联合用药治疗易产生药物不良反应,依从性差。电休克治疗主要用于急性期,治疗后多有认知功能的损害。因此,难治性抑郁症迫切需要更多安全有效的治疗选择。有学者认为重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)有望成为抑郁症的最佳治疗方法^[2]。目前,rTMS治疗抑郁症的研究大多集中于采用高频rTMS刺激左侧前额叶部位,有研究显示低频rTMS刺激右侧前额叶部位同样具有抗抑郁作用^[3]。

为探讨低频rTMS对难治性抑郁症的治疗效果,我们采用1Hz rTMS对难治性抑郁症进行治疗,并观察了其对难治性抑郁症的疗效、安全性及认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2009年9月—2010年5月在我院住院治疗的难治性抑郁症患者59例。纳入标准:①均符合美国精神障碍诊断和统计手册第4版(DSM-IV)中抑郁发作诊断标准。汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale, HAMD-17项)评分>17分,右利手;②经两种或两种以上不同作用机制的抗抑郁药物足量、足疗程治疗(足量指最大推荐剂量的2/3以上,足疗程指每种药物治疗时间≥6周),抑郁症状仍未见明显缓解(HAMD减分率≤30%);③血、尿常规、肝功能、肾功能、心电图、脑电图、头颅CT及胸片等检查均未见明显异常。

排除标准:①伴有严重躯体疾病、脑器质性疾病和智能障碍者;②有酒、药物依赖及精神活性物质滥

用者;③妊娠或哺乳期妇女;④体内有金属植入物或心脏起搏器者;⑤有癫痫发作史或脑电波有棘波者;⑥既往接受过rTMS治疗者。

将患者随机分为研究组和对照组,研究组30例,男14例,女16例,年龄(37.68 ± 8.13)岁,病程(5.96 ± 4.16)年,受教育年限(10.12 ± 2.83)年,HAMD评分为(23.11 ± 1.69)分。对照组29例,男13例,女16例,年龄(38.13 ± 7.79)岁,病程(6.12 ± 4.23)年,受教育年限(11.28 ± 1.96)年,HAMD评分(22.73 ± 1.98)分。两组性别构成、年龄、病程、受教育年限及HAMD评分的差异均无显著性意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 给药方法:研究组和对照组所有患者均晨服可变剂量的艾司西酞普兰片,起始剂量每日5mg,以后视病情加量,最大剂量20mg,研究组平均剂量为(12.89 ± 2.37)mg,对照组平均剂量为(13.15 ± 3.69)mg,两组药物剂量的差异无显著性意义($P > 0.05$)。在研究期间,两组患者服用抗抑郁剂种类不变,禁止使用除苯二氮卓类以外其他精神科药物及对认知功能有影响的药物。

1.2.2 重复经颅磁刺激方法:采用英国Magstim有限公司生产的rTMS治疗仪,治疗4周,20个工作日内每天固定时间给予1次rTMS治疗,共20次。

治疗参数如下:刺激频率,1Hz;刺激强度,100%的运动阈值。每天治疗20min,刺激10s,间歇5s,刺激期发出刺激10次,20min共800次,20d共刺激16000次。刺激部位在右侧前额叶背外侧。研究组线圈放置与头皮平行,对照组的刺激部位、频率、强度、次数同研究组,线圈放置与头皮垂直,产生无效刺激。

1.2.3 评估方法:临床疗效评估由2名经过统一培训的精神科主治医师负责相关量表评定,评定者间一致性检验Kappa值为0.83。

采用盲法评定。分别于治疗前及治疗第2、第4周末评定汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17项),以HAMD减分率评定疗效,减分率≥75%为痊愈,≥

50%为显著进步, $\geq 25\%$ 为进步, $< 25\%$ 为无效, 以减分率 $\geq 50\%$ 为有效。

认知功能的评估采用威斯康星卡片分类测验 (Wisconsin card sorting test, WCST) 评估执行功能, 记录卡片分类的总应答数、正确反应数、持续性错误数、非持续性错误数和完成分类数。

应用持续操作测验 (continuous performance test, CPT) 评定持续性注意力, 分为3项测验, 记录3次测验的正确反应数。

安全性评估: 治疗过程中记录患者发生的不良事件, 监测心率及血压的变化。并与治疗前后进行血、尿常规、心电图、脑电图、肝、肾功能检查。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 比较采用 t 检验, 计数资料比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗后疗效比较

治疗4周后治疗组中痊愈2例, 显著进步21例, 进步6例, 无效1例, 有效率77%, 对照组中显著进步14例, 进步10例, 无效5例, 有效率48%, 两组疗效比较差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后 HAMD 评分比较

治疗2周末两组的评分较治疗前均呈下降趋势,

与基线相比有显著性意义 ($P < 0.05$), 且两组间比较差异亦有显著性意义 ($P < 0.05$)。治疗4周末两组评分持续性下降, 与基线相比有明显下降 ($P < 0.05$), 且两组间比较差异有显著性。见表1。

2.3 两组治疗前后认知功能评分比较

WCST 评分结果显示, 两组间比较, 治疗前执行功能的变化差异无显著性 ($P > 0.05$)。治疗4周末, 研究组 WCST 测验中完成分类数及正确反应数与治疗前相比差异有显著性意义 ($P < 0.05$), 并且与对照组比较差异亦有显著性 ($P < 0.05$)。CPT 评分结果显示, 两组组内及组间比较治疗前后注意力的变化差异均无显著性 ($P > 0.05$)。见表2—3。

2.4 安全性及不良反应

所有患者治疗前体格检查、神经系统检查及血、尿常规、肝功能、肾功能、心电图、脑电图、头颅CT及胸片等检查均未无明显异常。治疗4周后上述检查复查均未见明显异常。治疗前后心率及血压的变化差异无显著性意义。在整个研究过程中, 研究组及对照组均未出现严重的不良反应, 如癫痫发作等, 所有患者均能耐受并完成治疗。其中, 有3例研究

表1 治疗前后两组 HAMD 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	
			2周末	4周末
研究组	30	23.11 $\pm$ 1.69	17.89 $\pm$ 1.67 ^{①②}	14.78 $\pm$ 1.86 ^{①②}
对照组	29	22.73 $\pm$ 1.98	19.23 $\pm$ 2.29 ^①	17.59 $\pm$ 2.47 ^①

与治疗前比较: ① $P < 0.05$; 与对照组比较: ② $P < 0.05$

表2 治疗前后两组 WCST 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	总反应数	正确反应数	持续性错误数	非持续性错误数	完成分类数
研究组	30					
治疗前		127.96 $\pm$ 10.79	66.83 $\pm$ 12.1	37.65 $\pm$ 24.8	19.57 $\pm$ 7.93	2.4 $\pm$ 1.96
治疗后		126.67 $\pm$ 11.18	79.96 $\pm$ 20.7 ^{①②}	36.72 $\pm$ 19.5	18.94 $\pm$ 8.03	3.8 $\pm$ 2.09 ^{①②}
对照组	29					
治疗前		128.03 $\pm$ 13.57	69.97 $\pm$ 14.7	35.84 $\pm$ 19.6	18.95 $\pm$ 9.62	2.8 $\pm$ 1.05
治疗后		127.35 $\pm$ 11.45	70.09 $\pm$ 11.9	34.79 $\pm$ 20.8	18.45 $\pm$ 7.79	2.9 $\pm$ 0.78

与治疗前比较: ① $P < 0.05$; 与对照组比较: ② $P < 0.05$

表3 治疗前后两组 CPT 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CPT1	CPT2	CPT3
研究组	30			
治疗前		9.65 $\pm$ 1.76	8.67 $\pm$ 1.94	10.38 $\pm$ 1.06
治疗后		10.15 $\pm$ 1.23	9.33 $\pm$ 1.76	10.06 $\pm$ 1.28
对照组	29			
治疗前		10.09 $\pm$ 1.57	9.15 $\pm$ 1.58	10.18 $\pm$ 1.27
治疗后		10.44 $\pm$ 1.36	9.27 $\pm$ 1.92	10.25 $\pm$ 1.56

两组组内及组间比较均无显著性差异: $P > 0.05$

组患者及1例对照组患者有一过性头痛, 均未经治疗, 症状迅速缓解, 且继续治疗未再出现。不良反应的发生率两组间比较差异无显著性。

3 讨论

rTMS 是一种新型无痛、无创伤性的物理治疗和研究技术, 已被广泛地用于抑郁症的研究和治疗

中。根据频率,可将其分为高频rTMS(频率>1Hz)和低频rTMS(频率≤1Hz)。不同频率对大脑神经细胞所致作用不同,高频产生兴奋作用,低频产生抑制作用^[4]。大脑皮质左侧前额叶背外侧区(left DLPFC)参与正性情绪的产生和调节,右侧前额叶背外侧区(right DLPFC)参与负性情绪的产生和调节。

研究发现抑郁症患者的左侧前额叶背外侧区功能异常减弱,右侧前额叶背外侧区功能异常增强。高频rTMS刺激左侧DLPFC区和低频rTMS刺激右侧DLPFC区均能起到治疗抑郁症的效果^[5]。Fitzgerald的一项研究比较了高频左侧治疗与低频右侧治疗的疗效,结果显示两种治疗方式对抑郁症的疗效差异无显著性,低频右侧治疗的安全性更高,耐受性更好,提出低频右侧治疗可能是更佳的治疗方式^[6]。目前rTMS治疗抑郁症的作用机制尚不明确,有报道^[7-8]发现,rTMS可提高抑郁症患者脑血流和脑代谢水平,调节左、右侧额叶皮质及运动皮质兴奋性,促进去甲肾上腺素及五羟色胺神经递质水平提高,加速体内有助于改善抑郁的脑源性神经营养因子分泌。而且rTMS作用的效果和刺激时间长短相关,对正常大鼠体内γ-氨基丁酸、多巴胺以及其他递质功率产生不同的影响^[9]。Garcia-toro等^[10]报道rTMS作为辅助治疗对难治性抑郁症有明显的增效作用。国内程素满等^[11]亦报道抗抑郁剂联合rTMS对抑郁的疗效明显优于单独抗抑郁剂治疗。

本研究结果显示,对难治性抑郁症患者予以4周低频rTMS右侧前额叶部位的治疗,有效率为77%,治疗后HAMD评分与基线及对照组相比差异均有显著性,此结果与国内赵运平等报道一致^[12]。

认知功能是指大脑对信息加工处理的能力,即中枢神经系统分辨、整合信息并解决问题和完成任务的综合能力。目前认为抑郁症的认知功能障碍涉及注意力、执行、记忆、学习等多方面,以执行功能障碍及注意缺陷尤为突出^[13-14]。有研究认为,抑郁症的认知功能障碍是抑郁症患者即使在缓解期内仍不能恢复社会功能的主要原因之一^[15]。因此,对抑郁症患者认知功能障碍的改善是抑郁症治疗很重要的一个方面,有助于患者更好地恢复社会功能,提高患者的生存质量。rTMS对脑内多种神经递质及递质传递、不同脑区内包括五羟色胺、N-甲酰-D-门冬氨

酸在内的多种受体及调节神经元兴奋性的基因表达有明显影响,这些可能都是rTMS能够改善认知功能的机制^[16]。在本研究中,WCST评分结果显示,经rTMS治疗后,研究组WCST完成分类数及正确反应数与治疗前相比差异有显著性意义,且与对照组比较差异亦有显著性。CPT评分结果显示,经rTMS治疗后,两组组间及组内相比注意力的变化差异均无显著性。以上结果与Brian Martis等^[17]研究相一致,提示rTMS治疗并不会使患者的认知功能恶化,相反,它对患者的执行功能的改善具有显著性意义,而这种变化并不能以心境的改善来解释。

rTMS治疗最常见的不良反应为轻中度的头痛,一般为暂时性、一过性的,可自然减轻或服用止痛药在短时间内消除。最严重的不良作用是可能会诱发癫痫。Wassermann等^[16]认为,诱发癫痫与刺激频率相关,诱发癫痫的频率大多是10—25Hz,而低于1Hz的刺激频率还有可能改善癫痫发作。因此从这方面来看,低频rTMS治疗要比高频rTMS治疗更安全。目前并无引起致命不良反应的报道。

综上所述,rTMS作为一种新型无痛、无创伤性的治疗技术,其治疗效果好,安全性高,不良作用小,对患者的认知功能无损害,在某些方面还有一定的改善作用,是适合难治性抑郁症安全有效的一种治疗方法。本研究不足之处为样本量小,研究时间短,对于rTMS对难治性抑郁症及认知功能改善的远期疗效还需要进一步探讨。

参考文献

- [1] 卞清涛,邸晓兰,姚付新,等.情感性精神障碍患者认知功能障碍的对照研究[J].中华精神科杂志,2007,40(3):132—135.
- [2] 王继军,江开达,徐一峰.经颅磁刺激治疗抑郁症的机制和临床应用现状[J].上海精神医学,2008,20(1):49—52.
- [3] Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial[J]. Arch Gen Psychiatry, 2003, 60(10):1002—1008.
- [4] Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS[J]. J Clin Neurophysiol, 2002, 19(4):322—343.
- [5] Mitchell PB, Loo CK. Transcranial magnetic stimulation for depression[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2006, 40(5):406—413.
- [6] Fitzgerald PB, Hoy K, Daskalakis ZJ, et al. A randomized trial of the anti-depressant effects of low-and high-frequency

- transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression[J]. *Depress Anxiety*, 2009, 26(3):229—234.
- [7] Price RB, Shungu DC, Mao X, et al. Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy: relationship to treatment resistance in major depressive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(9):792—800.
- [8] 严婷婷,顾正天.重复经颅磁刺激与脑卒中后抑郁的研究进展[J].*中国康复医学杂志*,2009,24(10):957—959.
- [9] 徐建兰,徐晓雪,蔡青,等.连续多次 γ -氨基丁酸和多巴胺特征重复超低频经颅磁刺激对大鼠脑内神经递质功率的影响[J].*中国康复医学杂志*,2010,25(2):127—130.
- [10] Garcia-Toro M, Salva J, Daumal J, et al. High (20Hz) and low (1Hz) frequency transcranial magnetic stimulation as adjuvant treatment in medication-resistant depression[J]. *Psychiatry Res*, 2006, 146(1):53—57.
- [11] 程素满,陈金峰.氟西汀联合经颅磁刺激治疗脑卒中后抑郁的疗效研究[J].*中国康复医学杂志*,2011,26(10):980—981.
- [12] 赵运平,梅元武,孔圣刚,等.应用0.5Hz低频重复经颅磁刺激治疗抑郁症的效应[J].*中国临床康复*,2005,9(8):14.
- [13] Kertzman S, Reznik I, Hornik-Lurie T, et al. Stroop performance in major depression: selective attention impairment or psychomotor slowness[J]? *J Affect Disord*, 2010, 122(1—2):167—173.
- [14] Donaldson C, Lam D, Mathews A. Rumination and attention in major depression[J]. *Behav Res Ther*, 2007, 45(11):2664—2678.
- [15] Cassano GB, Puca F, Scapicchio PL, et al. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients[J]. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63(5):396—402.
- [16] Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review[J]. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112(8):1367—1377.
- [17] Martis B, Alam D, Dowd SM, et al. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression[J]. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114(6):1125—1132.

(上接 543 页)

- patterns of oscillatory brain activity during auditory word recognition in children: a synthetic aperture magnetometry study[J]. *Int J Psychophysiol*,2008,68(2):141—148.
- [11] Pang EW, Wang F, Malone M, et al. Localization of Broca's area using verb generation tasks in the MEG: validation against fMRI[J]. *Neurosci Lett*,2011,490(3):215—219.
- [12] Vihla M, Laine M, Salmelin R. Cortical dynamics of visual/semantic vs. phonological analysis in picture confrontation[J]. *Neuroimage*, 2006,33(2):732—738.
- [13] Salmelin R, Hari R, Lounasmaa OV, et al. Dynamics of brain activation during picture naming[J]. *Nature*,1994,368(6470):463—465.
- [14] Indefrey P, Levelt WJ. The spatial and temporal signatures of word production components[J]. *Cognition*,2004,92(1-2):101—144.
- [15] Soros P, Sokoloff LG, Bose A, et al. Clustered functional MRI of overt speech production[J]. *Neuroimage*,2006,32(1):376—387.
- [16] Vannest J, Rasmussen J, Eaton KP, et al. FMRI activation in language areas correlates with verb generation performance in children[J]. *Neuropediatrics*,2010,41(5):235—239.
- [17] Vigneau M, Beaucois V, Herve PY, et al. Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing[J]. *Neuroimage*,2006,30(4):1414—1432.
- [18] Netz J, Ziemann U, Homberg V. Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man[J]. *Exp Brain Res*,1995, 104(3):527—533.
- [19] Thiel A, Schumacher B, Wienhard K, et al. Direct demonstration of transcallosal disinhibition in language networks[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*,2006,26(9):1122—1127.
- [20] Hirata M, Kato A, Taniguchi M, et al. Determination of language dominance with synthetic aperture magnetometry: comparison with the Wada test[J]. *Neuroimage*,2004,23(1):46—53.
- [21] Finger S, Buckner RL, Buckingham H. Does the right hemisphere take over after damage to Broca's area? the Barlow case of 1877 and its history[J]. *Brain Lang*,2003,85(3):385—395.
- [22] Naeser MA, Martin PI, Baker EH, et al. Overt propositional speech in chronic non-fluent aphasia studied with the dynamic susceptibility contrast fMRI method[J]. *Neuroimage*, 2004,22(1):29—41.
- [23] Jiang Z. The effects of lesions from basal ganglia and frontal lobe on attention function and short-term memory[J]. *J Rehabil Med*,2008,46:118.