

· 心理卫生干预 ·

低频重复经颅磁刺激对难治性抑郁症的疗效研究

陈艳波, 谭忠林

杭州市第七人民医院, 浙江大学医学院精神卫生中心, 浙江 杭州 310007

摘要:目的 探讨低频重复经颅磁刺激(rTMS)对难治性抑郁症的治疗效果及对患者认知功能的影响,旨在为低频rTMS治疗难治性抑郁症提供参考依据。方法 分析2013年1月—2014年12月在杭州市第七人民医院接受治疗的难治性抑郁症患者的临床资料,观察组患者给予艾司西酞普兰+低频重复经颅磁刺激(rTMS)进行治疗,对照组给予艾司西酞普兰联合rTMS无效刺激进行治疗。分别对2组患者的治疗效果进行比较,分析患者治疗前、后血清中脑源性神经营养因子(BDNF)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)水平的改变,并与HAMD评分作相关性分析。结果 经过4周治疗后,观察组患者总有效率为87.50%,对照组患者总有效率为27.78%,采用Wilcoxon秩和检验分析2组研究对象治疗效果的差异性,发现观察组患者治疗总有效率明显高于对照组,差异具有统计学意义($U=4.86, P<0.001$);观察组患者治疗2周后、治疗4周后HAMD评分明显低于对照组,差异具有统计学意义($t=2.358, P=0.021$ vs. $t=3.594, P<0.001$);观察组患者血清中NE($t=3.544, P<0.001$)、5-HT($t=4.821, P<0.001$)和BDNF($t=2.171, P=0.331$)水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组患者治疗4周后血清中NE、5-HT和BDNF与HAMD评分均呈现显著负相关($r=-0.512, -0.683, -0.624, P<0.05$)。结论 低频重复经颅磁刺激可以明显改善难治性抑郁症的临床症状,治疗效果较好,有助于患者认知功能的恢复,可在临床上推广使用。

关键词:低频重复经颅磁刺激;难治性抑郁症;疗效

中图分类号: R749.41 R749.059 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2016)08-1363-03

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.08.039

Curative effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment-resistant depression CHEN Yan-bo, TAN Zhong-lin. Mental Health Center, the Seventh People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou, Zhejiang 310007, China

Abstract: Objective To investigate the curative effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of treatment-resistant depression and the cognitive function of patients. **Methods** The clinical data of patients with treatment-resistant depression in our hospital from January 2013 to December 2014 were reviewed. The patients in the observation group received escitalopram oxalate tablets and rTMS treatment, while the patients in the control group was given escitalopram oxalate tablets combined invalid stimulation treatment by rTMS. The curative effect was compared between the two groups. The change of the level of BDNF, NE and 5-HT of the patients before and after the treatment were analyzed, and the correlation with HAMD score was performed. **Results** After 4 weeks of treatment, the total efficiency of the observation group was 87.5%, of the control group was 27.78%, Wilcoxon rank sum test showed that the total effective rate of the observation group was significantly higher than that in the control group ($U=4.86, P<0.001$); 2 and 4 weeks after the treatment, HAMD scores in the observation group was significantly lower than rate in the control group ($t=2.358, P=0.021$ vs. $t=3.594, P<0.001$); The serum NE ($t=3.544, P<0.001$), 5-HT ($t=4.821, P<0.001$), BDNF ($t=2.171, P=0.331$) in the observation group was significantly higher than those in the control group, the difference had statistical significance ($P<0.05$); 4 weeks after the treatment, the serum NE, 5-HT and BDNF in the observation group showed significant negative correlation with HAMD scores ($r=-0.512, -0.683, -0.624, P<0.05$). **Conclusion** Low-frequency rTMS can obviously improve the clinical symptoms of treatment-resistant depression, with a good effect, which can help patients recover the cognitive function. It can be used widely in clinic.

Key words: Repetitive transcranial magnetic stimulation; Treatment-resistant depression; Therapeutic effect

难治性抑郁症 (treatment-resistant depression, TRD) 一般是指患者经过足量、足疗程不同机制抗抑郁药治疗无效的抑郁症^[1-2], 10%~15% 的患者具有明显的自杀倾向和复发率高的特点, 临床上主要表现为认知损害合并人格障碍, 已成为严重危害人类健康的一类心因性疾病^[3-4]。对于难治性抑郁症常规通常

采用药物联合无抽搐电休克 (MECT) 进行治疗^[3], 具有治疗效果差异大, 副反应大, 且治疗时机局限等特点。近年来有学者提出重复经颅磁刺激 (rTMS) 来治疗难治性抑郁症, rTMS 可以模拟神经递质慢突触后电位作用来刺激大脑情感调节区功能的恢复。rTMS 主要有低频 (1 Hz) 和低频 (5~20 Hz) 2 种治疗途径^[5], 其中高频刺激能够增强右侧前额叶 rTMS 的治疗效果, 但是高频 rTMS (>10 Hz) 容易诱发患者癫痫的发

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2013KYA166)

通信作者:谭忠林, E-mail: zhonglint@hotmail.com

作,安全性不高^[6]。本文主要通过比较采用艾司西酞普兰联合低频 rTMS 治疗的 2 组研究对象治疗效果和认知功能的改变情况,为低频 rTMS 治疗难治性抑郁症提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2013 年 1 月—2014 年 12 月 76 例在我院接受治疗的难治性抑郁症患者,分为 2 组观察组 40 例,其中男性 29 例,女性 11 例,平均年龄(36.28 ± 13.45)岁。对照组 36 例,其中男性 22 例,女性 14 例,平均年龄(34.13 ± 11.59)岁。2 组受试者在一般临床资料比较上,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 2 组研究对象一般临床资料比较

组别	例数	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	病程(年)	吸烟史		饮酒史	
		男	女				是	否	是	否
观察组	40	29	11	36.28 ± 13.45	25.87 ± 2.96	3.54 ± 2.07	26	14	22	18
对照组	36	22	14	34.13 ± 11.59	25.14 ± 2.75	2.85 ± 1.93	19	17	15	21
<i>t</i> 值或 χ^2 值		1.113	0.743 ^a	1.110 ^a	1.498 ^a	1.172			1.348	
<i>P</i> 值		0.291	0.460	0.271	0.138	0.279			0.246	

注:^a为 *t* 值。

纳入及排除标准:①入选患者均按照《美国精神疾病诊断和统计手册(第四版)》诊断标准进行诊断;②患者汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression scale, HAMD)评分 ≥ 17 分;③排除患有脑部及精神类疾病的患者;④排除接受起搏器置入手术及体内有金属支架的患者。

1.2 治疗方法

1.2.1 药物治疗 2 组研究对象入院后清晨均给予草酸艾司西酞普兰片(商品名:来士普,批准文号:H20100539;生产企业:丹麦灵北制药;规格:10 mg/片),根据每个患者治疗的情况酌情增加药量,最大剂量为 20 mg。经过统计学研究发现,2 组研究对象在草酸艾司西酞普兰片用量上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2.2 低频重复经颅磁刺激 给予观察组患者低频重复经颅磁刺激(rTMS)治疗,采用丹麦丹迪公司生产的 rTMS 治疗仪(mAGpRO X100),每天给予观察组患者 rTMS 治疗,每周治疗 5 d,共治疗 4 周。刺激部位选取患者右侧前额叶背外侧,线圈与患者头皮平行,刺激频率为 1 Hz,运动阈值为 100% MT,50 s/串,间隔 5 s,每天治疗 20 min。对照组患者中线圈与头皮垂直放置,相关参数与观察组相同,给予无效刺激刺激。

1.3 检测方法 取患者清晨空腹静脉血 5 ml,离心后取其上层清液置于 -20 °C 环境下冷冻保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清中脑源性神经营养因子(BDNF)的含量。血清中去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)采用高效液相-电化学检测仪器进行测定。

1.4 观察指标 比较 2 组研究对象治疗后疗效,比较 2 组治疗前后 HAMD 评分和血清中 NE、5-HT 和 BDNF

水平;对观察组患者血清中 NE、5-HT 和 BDNF 水平与 HAMD 评分进行相关性分析。

疗效评价:利用 HAMD 评分的减分率来评价 2 组研究对象的治疗效果,减分率 ≥ 75% 定义为治愈,50% ≤ 减分率 < 75% 为有效,25% ≤ 减分率 < 50% 为显效,减分率 < 25% 为无效。

减分率 = (治疗前 HAMD 评分 - 治疗后 HAMD 评分) / 治疗前 HAMD 评分 × 100% ;

总有效率 = (治愈 + 有效 + 显效) / 总病例数 × 100% 。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件对收集的数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 *t* 检验,计数资料使用 χ^2 检验,相关性采用 Pearson 相关性分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较 2 组研究对象经过 4 周治疗后,观察组患者中治愈 3 例,有效 21 例,显效 11 例,无效 5 例,总有效率为 87.50%,对照组患者中有效 7 例,显效 3 例,无效 26 例,总有效率为 27.78%。采用 wilcoxon 秩和检验分析 2 组研究对象治疗效果的差异性,2 组研究对象治疗后总有效率比较,差异具有统计学意义($U = 4.86, P < 0.001$),详见表 2。

表 2 2 组难治性抑郁患者治疗后疗效比较[例(%)]

组别	例数	治愈	有效	显效	无效	总有效率(%)
观察组	40	3(7.50)	21(52.50)	11(27.50)	5(12.50)	87.50
对照组	36	0(0.00)	7(23.33)	3(10.00)	26(86.67)	27.78

2.2 治疗前、后 HAMD 评分比较 观察组患者治疗 2 周后、治疗 4 周后 HAMD 评分明显低于对照组,差异具有统计学意义($t = 2.358, P = 0.021$ vs. $t = 3.594, P < 0.001$),详见表 3。

表 3 2 组难治性抑郁患者治疗前后 HAMD 评分比较

组别	例数	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后
观察组	40	25.11 ± 4.32	17.53 ± 5.41 ^a	12.27 ± 3.58 ^a
对照组	36	24.83 ± 4.45	20.64 ± 6.09 ^a	15.37 ± 3.94 ^a
<i>t</i> 值		0.278	2.358	3.594
<i>P</i> 值		0.782	0.021	< 0.001

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 患者血清中 NE、5-HT 和 BDNF 水平比较 通过研究 2 组患者血清中 NE、5-HT 和 BDNF 水平发现,观察组患者血清中 NE($t = 3.544, P < 0.001$)、5-HT($t = 4.821, P < 0.001$)和 BDNF($t = 2.171, P = 0.331$)水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),详见表 4。

2.4 观察组患者血清中 NE、5-HT 和 BDNF 水平与 HAMD 评分相关性分析 观察组患者治疗 4 周后血清中 NE、5-HT 和 BDNF 水平与 HAMD 评分相关性分析。观察组患者血清中 NE、5-HT 和 BDNF 与 HAMD 评分均呈现显著负相关($r = -0.512, -0.683, -0.624,$

$P < 0.05$)。

表4 2组研究对象血清中 NE、5-HT 和 BDNF 水平比较

组别	例数	NE(μg/ml)	5-HT(ng/ml)	BDNF(ng/ml)
观察组	40	10.47 ± 1.84	127.61 ± 12.53	40.22 ± 14.25
对照组	36	9.31 ± 0.72	114.28 ± 11.46	34.09 ± 9.65
<i>t</i>		3.544	4.821	2.171
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.331

3 讨论

难治性抑郁症的发病机制尚未研究清楚,目前普遍认为其发病与生化、遗传、内分泌等因素有关^[7-8]。有学者认为难治性抑郁症患者发病与单胺类神经递质传递功能下降有关,其中 NE、5-HT、DA 等神经递质含量下降和受体功能异常是诱发难治性抑郁症反复发作的重要病因^[9]。有研究发现^[10],抑郁症患者中大约有 40% ~ 70% 的患者具有遗传性,女性的遗传倾向较高,这可能与 5-HT 系统基因异常有关。难治性抑郁症患者由于下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)功能异常容易导致患者出现认知功能损害,主要表现为记忆力和注意力的损伤。

低频重复经颅磁刺激治疗难治性抑郁症可以明显改善患者脑血供和大脑皮层的功能,下调神经细胞的兴奋性^[11]。目前低频 rTMS 治疗难治性抑郁症的机制尚不明确,但是有研究发现低频 rTMS 可以减轻患者抑郁症状和增强单胺类神经递质的传导功能^[12],同时还可以调节患者大脑皮层的生物电功能,降低海马 β1 和 β2 肾上腺受体的功能,从而调节相关神经传导介质和神经肽的合成和分泌。

本研究发现,观察组患者治疗总有效率明显高于对照组,说明低频 rTMS 治疗难治性抑郁症疗效较好,可以在短时间内改善患者抑郁症状和认知功能的恢复。2 组研究对象经过治疗后 HAMD 评分明显低于治疗前 HAMD 评分,观察组患者治疗 2 周后、治疗 4 周后 HAMD 评分明显低于对照组,说明通过低频 rTMS 治疗的难治性抑郁症患者认知功能恢复较好,对比通过使用艾司西酞普兰联合 rTMS 无效刺激治疗的难治性抑郁症的患者 HAMD 评分可说明观察组患者的认知功能的损伤较轻,恢复的速度较快,具有一定的临床实用价值。观察组患者血清中 NE、5-HT 和 BDNF 水平明显高于对照组,观察组患者治疗 4 周后血清中 NE、5-HT 和 BDNF 与 HAMD 评分均呈现显著负相关,说明患者血清中 NE、5-HT 和 BDNF 含量的升高与患者认知能力的恢复密切相关。有研究发现^[13],5-HT 是引起抑郁的一种重要的神经递质,难治性抑郁症患者由于体内 5-HT 摄取机制发生障碍,血中 5-HT 的含量相对较少,患者的临床症状越严重,患者的大脑皮层功能容易受到损伤。体内 NE 的含量也是影响患者抑郁症状重要激素之一,其与 5-HT 的关系较为密切,当

体内 NE 含量降低可阻滞患者神经兴奋性,从而参与抑制 5-HT 的摄取功能,容易导致患者出现情感调节障碍、认知功能损害、睡眠质量下降等不良结果^[14]。BDNF 是一种支持和保证神经元生长的重要物质,主要存在于海马神经元上,由于体内 BDNF 缺乏容易导致患者认知功能受损和自杀倾向加重。近年来有学者还提出,BDNF 与 NE、5-HT 的代谢失衡有关,BDNF 参与了体内 NE、5-HT 等神经递质的传导机制,进而影响了难治性抑郁症的治疗效果^[15]。

综上所述,低频重复经颅磁刺激可以明显改善难治性抑郁症的临床症状,治疗效果较好,有助于患者认知功能的恢复,可在临床上推广使用。

参考文献

- [1] Melnikova TS, Tsukarzi EE, Kovalev AV, et al. Eeg spectral characteristics in resistant depression patients on transcranial magnetic stimulation treatment[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2015, 115(8):35-41.
- [2] 姚琳,潘丽红. 坦度螺酮辅助治疗难治性抑郁症疗效及安全性观察[J]. 海南医学, 2015, 26(5):637-640.
- [3] Agudelo C, Aizenstein HJ, Karp JF, et al. Applications of magnetic resonance imaging for treatment-resistant late-life depression[J]. Dialogues Clin Neurosci, 2015, 17(2):151-169.
- [4] 林力,彭小祥,刘建林,等. 舍曲林联合阿立哌唑治疗难治性抑郁症效果分析[J]. 中国基层医药, 2015, 9(21):3329-3330.
- [5] 胡亚兰,吴淑云. 重复经颅磁刺激对首发抑郁症患者疗效及认知功能的影响[J]. 临床心身疾病杂志, 2015, 21(6):78-80.
- [6] 王丽娜,潘飞,李玉凤. 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[J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(6):544-548.
- [7] 朱程,徐乐平,孙剑,等. 低频重复经颅磁刺激对重性抑郁症患者疗效分析[J]. 中国健康心理学杂志, 2015, 23(3):328-331.
- [8] Willner P, Belzung C. Treatment-resistant depression: are animal models of depression fit for purpose? [J]. Psychopharmacology (Berl), 2015, 232(19):3473-3495.
- [9] 许勤伟,刘向来. 舒必利合并米氮平治疗难治性抑郁症的疗效分析[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(3):353-355.
- [10] 程皓,李跃华. 老年抑郁症不同证候阶段外周血单胺类神经递质与甲状腺激素的相关性研究[J]. 北京中医药, 2015, 34(7):532-535.
- [11] 和昱辰,张波,瞿玮,等. 血清单胺类神经递质及其代谢产物在重度抑郁症及抑郁共病焦虑障碍诊断中的应用[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(8):806-810.
- [12] 路亚洲,姜玮,任艳萍,等. 20Hz 重复经颅磁刺激治疗改善难治性精神分裂症注意和执行功能的损害[J]. 中国健康心理学杂志, 2014, 22(10):1448-1450.
- [13] Nguyen KH, Gordon LG. Cost-Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation versus Antidepressant Therapy for Treatment-Resistant Depression[J]. Value Health, 2015, 18(5):597-604.
- [14] Harvey BH, Slabbert FN. New insights on the antidepressant discontinuation syndrome[J]. Hum Psychopharmacol, 2014, 29(6):503-516.
- [15] Hong W, Fan J, Yuan C, et al. Significantly decreased mRNA levels of BDNF and MEK1 genes in treatment-resistant depression[J]. Neuroreport, 2014, 25(10):753-755.

(本文编辑:季群)

收稿日期:2015-12-16