

重复超低频经颅磁刺激对首发抑郁症患者的早期疗效及认知功能影响的初步分析

张 焯 黄国平 李 跃 任 蓉 吴俊林 李清金

【摘要】目的 初步分析超低频经颅磁刺激对首发抑郁症患者的早期疗效及执行功能的影响。**方法** 选择符合《美国精神障碍诊断统计手册第四版(DSM-IV)》抑郁发作诊断标准,随机将 46 例首发抑郁症患者分为研究组和对照组,两组均服用帕罗西汀 20mg/d,研究组联合 2 周重复超低频经颅磁刺激真性刺激,频率 < 0.2Hz、刺激强度 400GS;对照组联合 2 周假刺激治疗(无效刺激)。采用威斯康星卡片分类测验(WCST)和言语流畅性测验评估治疗前后的认知功能。**结果** 治疗 2 周后,研究组和对照组有效率分别为 82% 和 52%。治疗两周后两组 HAMD 总分明显下降,但研究组的 HAMD 总分低于对照组,研究组 WCST 测验中正确应答数较基线时增加($P < 0.05$),且好于对照组($P < 0.05$),错误应答数和持续错误数较基线时减少($P < 0.05$),完成分类数与基线及对照组相比差异无统计学意义;研究组治疗两周后 VFT 正确数与基线及对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$),但重复数和错误数与基线及对照组相比差异均无统计学意义。**结论** 重复超低频经颅磁刺激可改善首发抑郁症患者的抑郁症状,且认知功能无损害,安全可靠。

【关键词】 超低频经颅磁刺激(ILF-TMS) 抑郁症 认知功能

【中图分类号】 R749.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-3256(2013)01-0038-04

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是近年兴起的一种物理疗法,目前正越来越多地被应用于抑郁症等多种疾病的治疗。鉴于徐建兰等^[1]报道超低频率的重复经颅磁刺激(ILF-rTMS)($< 0.2\text{Hz}$)可以模拟神经递质的慢突触后电位作用从而有目的地精细调节大脑功能。为此,笔者采用重复超低频经颅磁刺激辅助治疗首发抑郁症患者,并观察其早期疗效及对认知功能的影响,现报道于后。

1 对象和方法

1.1 对象 为 2012 年 2 月~2012 年 6 月四川省精神卫生中心住院的 46 例首发抑郁症患者,均符合《美国精神障碍诊断统计手册第四版(DSM-IV)》抑郁发作诊断标准;年龄为 18~45 岁,未服用过抗抑郁药物。要求初中或初中以上文化,能

够完成全部测试者,排除明显躯体疾病,智力低下,精神分裂症、躁狂症等重性精神病患者和曾有精神病史、颅脑创伤和昏迷史者。采用随机排列表法将 46 例抑郁症分为研究组和对照组,每组 23 例。本研究经过伦理委员会讨论同意,受试者或其监护人签署知情同意书。

研究组中因治疗过程中不愿配合退出 3 例,对照组中因同样原因退出 2 例,完成 41 例。研究组患者平均年龄为(37.43 ± 4.43)岁,其中男 7 例、女 13 例,平均受教育年限(14.53 ± 3.09)年,平均病程(0.77 ± 0.19)年;对照组患者平均年龄为(32.88 ± 4.05)岁,其中男 11 例、女 9 例,平均受教育年限(13.29 ± 2.71)年,平均病程(0.81 ± 0.25)年。上述资料经检验两组间差异无统计学意义。

1.2 方法 采用深圳立康公司生产的 KF-10ILF-rTMS 仪器对研究组施加刺激频率 < 0.2Hz、刺激强度 400GS 的治疗,疗程 2 周。研究组均先后给予

作者单位:646000 川北医学院(张焯 李跃 任蓉 吴俊林) 四川省精神卫生中心(黄国平) 泸州医学院(李清金)

GABA 刺激模式、DA 刺激模式和 NE 刺激模式各 10 分钟,总计 30 分钟。对照组实施假刺激(无效刺激)。在治疗期间,两组受试者均服用帕罗西汀(西安杨森制药有限公司)20mg/d。

1.2.1 疗效评估 治疗前及治疗 2 周后进行汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评定。HAMD 减分率 $\geq 50\%$ 为有效。本文采用单盲法。

1.2.2 威斯康星卡片分类测验(WCST)^[2] 测验均在安静的环境及统一指导语的指导下由电脑完成。WCST 由 4 张模板和 48 张卡片组成。对 WCST 中的总测验次数(total trials, TT)、正确反应数(correct trials, CT)、持续错误数(preservative errors, PE)、随机错误数(random errors, RE)和分类数(categories)进行统计。上述检测可综合反应患

者思维组织能力、干扰抑制能力和执行能力。

1.2.3 言语流畅性测验(verbal fluency test, VFT)^[3] 采用 Morris(1989)修订的版本,让受试者在 60 秒内尽可能多的说出某一类属的词如动物、植物、家具的名称,记录受试者所说出名称的正确数、重复数和错误数,检测瞬间言语记忆、自发语言运动能力和抗干扰能力。

1.2.4 统计学分析 数据统计采用 SPSS19.0 统计软件。计量资料采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。统计学检验显著性水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结 果

2.1 两组 HAMD、WCST 和 VFT 评分比较(见附表)。

附表 两组 HAMD、WCST 和 VFT 评分比较

项 目	研究组		对照组	
	基 线	治疗两周	基 线	治疗两周
HAMD	15.57 ± 7.64	6.86 ± 3.24 ¹⁾²⁾	16.00 ± 6.00	11.00 ± 3.34
WCST				
总应答数	97.86 ± 9.34	112.14 ± 6.20 ¹⁾²⁾	102.00 ± 10.52	103.75 ± 6.80
正确应答数	65.29 ± 19.37	83.86 ± 3.02 ¹⁾²⁾	63.86 ± 13.42	79.00 ± 4.21
错误应答数	51.43 ± 10.63	24.00 ± 7.26 ¹⁾²⁾	47.25 ± 22.38	34.75 ± 7.81
持续错误数	39.29 ± 21.90	16.14 ± 4.91 ¹⁾²⁾	23.25 ± 8.92	24.13 ± 6.96
完成分类数	2.29 ± 1.60	2.86 ± 0.69	2.25 ± 1.43	2.50 ± 0.76
VFT				
VFT 正确数	14.37 ± 3.64	15.82 ± 3.12 ¹⁾²⁾	13.35 ± 2.85	12.47 ± 3.15
重复数	1.04 ± 1.35	1.03 ± 1.40	1.01 ± 1.29	1.00 ± 1.60
错误数	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

注:与治疗前相比,1) $P < 0.05$;与对照组相比,2) $P < 0.05$ 。

由附表显示,HAMD 评分基线时两组差异无统计学意义。治疗 2 周后研究 HAMD 评分较基线下降($P < 0.05$),且低于对照组($P < 0.05$)。研究组 WCST 测验中正确应答数较基线时增加($P < 0.05$),错误应答数和持续错误数较基线时降低($P < 0.05$),且好于对照组;完成分类数与基线及对照组相比差异无统计学意义。在言语流畅性测验测验中,研究组治疗两周后 VFT 正确数与基线

及对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$),而重复数和错误数与基线及对照组相比差异均无统计学意义。

2.2 临床疗效 治疗 2 周后研究组中有效 19 例,有效率 82%,对照组中有效 12 例,有效率 52%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.85, P < 0.05$)。

3 讨 论

快速起效和早期治愈对预后较好的预测作用^[4]。因此,若首发抑郁症患者的早期疗效有所提高将促进患者痊愈,减少患者病情的慢性化和难治化。此外,既往关于经颅磁刺激治疗抑郁症患者的研究结果不一,其原因可能为既往用药史、发病次数及病程等混杂因素对研究结果产生了影响。因此,本文选择了首发抑郁症患者。本文显示,研究组 HAMD 评分低于对照组($P < 0.05$),与基线时相比也有所下降($P < 0.05$)。提示超低频经颅磁刺激仪产生的磁场可使首发抑郁症患者的抑郁症状有所改善,对抑郁症的治疗可能有效。徐建兰等报道:其可能机制为通过仪器产生超低频的非脉冲磁场,使脑中产生超低频率的感生电流,对慢突触后电位进行调节,改善神经递质功能紊乱,从而可以调节突触功能,改善大脑功能^[1]。

其次,在治疗 2 周末,研究组 WCST 测验中正确应答数较基线时增加($P < 0.05$),且好于对照组($P < 0.05$);错误应答数和持续错误数较基线时降低($P < 0.05$),VFT 正确数与基线及对照组相比有改善($P < 0.05$),这可能是超低频经颅磁刺激使患者的 γ -GABA、Glu、DA 及 NE 等神经递质组成的神经递质网络功能发生改变的结果。 γ -GABA 和 Glu 维持着大脑的兴奋抑制平衡,与大脑的意识、学习、记忆等功能密切相关^[5]。Zangen 等^[6]的研究发现,经颅磁刺激前额皮质后腹核可以使 DA 和 Glu 水平显著增高,提示 DA 和 Glu 水平的改变可能在经颅磁刺激的抗抑郁效应中发挥重要作用。此外,增加的 DA 作用于黑质-纹状体通路可以改善精神运动性操作,也能作用于伏隔核产生快感,从而通过抗抑郁而改善认知;增加的 NE 作用于前额皮质 α_1 受体可改善认知,作用于中枢神经系统 β 受体抗抑郁而改善认知^[7]。完成分类数较基线及对照组差异无统计学意义($P > 0.05$),VFT 重复数和错误数与基线及对照组相比差异均无统计学意义($P > 0.05$)。这与所推测的上述神经递质功能改变所发生的效应不符,可能是因为患者的病情未完全缓解或上述神经递质功能的改变不足以使患者的认知功能损害

完全恢复。

本研究尚有不足之处,如经颅磁刺激方式是否像传统 TMS 一样具有状态依赖的效应有待研究。Pasley 等^[8-10]的研究表明 TMS 产生的效应的大小与刺激开始之前大脑皮层的生理状态有关。也就是说,TMS 对神经网络的影响与施加刺激之前大脑皮层的活动状态相关,当神经网络处于激活状态时(如执行操作活动时),神经元兴奋可有效的向周围相连脑区传导。这也提示我们进行 TMS 或 ILSF-TMS 治疗之前,应采用某种措施使大脑皮层处于兴奋状态。而本研究中受试者夜间的睡眠状况不尽相同,可能会使进行 ILF-rTMS 时患者的大脑皮层兴奋状态有所差异,从而对研究结果产生影响。

综上所述,ILF-TMS 可改善首发抑郁症患者的早期症状,对增加患者治疗依从性有一定的意义,对首发抑郁症患者的认知功能无损害作用,在某些方面还有一定的改善作用。考虑到抗抑郁药物起效的滞后性以及药物之间的相互作用,ILF-rTMS 另一种潜在的应用是联合使用从而增加抗抑郁药物早期疗效,但尚需要深入的研究。

参 考 文 献

- 1 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.
- 2 Heaton RK. Wisconsin card sorting test manual[M]. Florida: Psychological Assessment Resources Inc,1998:39~52.
- 3 殷青云.孤独症的临床特征,认知功能及 5-HT 启动子区域多肽性研究[C].中南大学博士论文,2005.
- 4 Henkel V, Seemüller F, Obermeier M, et al. Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression[J]. J Affect Disord, 2009, 115(4): 439~449.
- 5 Yang Y, Cook DG. Presenilin-1 deficiency impairs glutamate-evoked intracellular calcium responses in neurons[J]. Neuroscience, 2004, 124(3):501.
- 6 Zangen A, Hyodo K. Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens[J]. Neuroreport, 2002, 13(12):2401~2405.
- 7 喻东山.精神科合理用药手册[M].南京:江苏科学技术出版社,2011:269~396.

- 8 Pasley BN, Allen E, Freeman RD. State - dependent variability of neuronal responses to transcranial magnetic stimulation of the visual cortex[J]. *Neuron*, 2009, 62(2): 291 ~ 303.
- 9 Silvano J, Muggleton NG, Cowey A, Walsh V. Neural adaptation reveals state - dependent effects of transcranial magnetic stimulation

[J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(10): 1874 ~ 1881.

- 10 Bestmann S, Ruff CC, Blakemore C, Driver J, Thilo KV. Spatial attention changes excitability of human visual cortex to direct stimulation[J]. *Curr Biol*, 2007, 17(1): 134 ~ 139.

(收稿: 2012 - 08 - 20)

· 临床经验 ·

草酸艾司西酞普兰治疗围绝经期抑郁焦虑的疗效观察

付建国 于颖慧 温 玲

【中图分类号】 R749.053; R395.5 【文献标识码】 B 【文章编号】 1007-3256(2013)01-0041-001

笔者采用草酸艾司西酞普兰治疗围绝经期抑郁焦虑,并考察其临床疗效及不良反应,现报道于后。

1 对象和方法

1.1 对象 为 2011 年 1 月 ~ 2012 年 6 月在我院精神科门诊及张家港市第一人民医院心理门诊就诊的围绝经期妇女。入组标准:使用抑郁自评量表(self rating depression scale, SDS) 20 项评分,抑郁程度指数 = 各项累计计分/80(最高总分),指数范围为 0.25 ~ 1.00, ≥ 0.50 者纳入抑郁组,汉密尔顿焦虑量表(HAMA)分值在 18 分以上者纳入焦虑组。排除标准:详细询问病史并进行全面体格检查,有器质性疾病病史者、药物或精神活性物质依赖史者、精神病史者、自杀倾向者、先前曾接受过抗抑郁药物治疗者均予以排除。

1.2 方法 符合标准的患者使用草酸艾司西酞普兰(四川珍珠制药有限公司生产)单一药物治疗,在开始治疗的第 1、2 天早餐后分别口服草酸艾司西酞普兰 5mg,第 3 天开始每天早餐后口服 10mg,并嘱患者在治疗后 1、4 周复诊。在疗前及疗后 1、4 周分别进行 SDS 及 HAMA 评分。疗前疗后进行血、尿、粪常规、肝功能、肾功能及心电图检查,并询问服药后的主诉不适。以疗前疗后的量表评分评价其疗效;以疗前疗后的实验室检查及主诉不适评价不良反应。采用疗前疗后自身对照 t 检验。

2 结 果

2.1 一般资料 共 80 例患者入组,年龄为 45 ~ 55 岁,平均为 (49.5 ± 4.5) 岁,病程 3 个月 ~ 2 年,平均为 (9.2 ± 6.8) 个月。其中 56 例纳入抑郁组,年龄为 47 ~ 55 岁,平均

(50.5 ± 3.5) 岁,平均病程 (11.5 ± 6.0) 个月;48 例纳入焦虑组,年龄为 45 ~ 53 岁,平均 (47.5 ± 5.3) 岁,平均病程 (7.5 ± 5.6) 个月。

2.2 两组 SDS、HAMA 评分比较(见附表)。

附表 两组 SDS、HAMA 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	量表	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 4 周
抑郁组	SDS	74.05 ± 9.86	$58.36 \pm 11.03^{1)}$	$51.21 \pm 11.13^{2)}$
焦虑组	HAMA	25.63 ± 6.25	$18.46 \pm 4.03^{1)}$	$12.40 \pm 6.32^{2)}$

注:与治疗前比较,1) $P < 0.01$;与治疗 1 周后比较,2) $P < 0.01$ 。

由附表显示,两组疗后 4 周的 SDS、HAMA 评分较疗前均有显著下降,疗后 4 周的评分与疗后 1 周相比也有显著下降。

2.3 不良反应 80 例患者中,8 例发生纳食差,4 例口干,6 例轻微疲劳感。因症状较轻,均为特殊处理而自行消失。所有病例治疗前、后血、尿、粪常规、肝功能、肾功能及心电图检查均未见异常。

3 讨 论

围绝经期患者焦虑抑郁的发病率较高,在门诊中较常见,目前公认的较有效的治疗方法是心理治疗结合抗抑郁药物治疗^[1]。但在我国的临床实践中,目前开展系统的心理治疗尚有许多困难。本文采用单一药物治疗此症,治疗后 1 周,两组抑郁、焦虑均获明显改善,4 周后进一步改善,在治疗观察期间未发生不能耐受的不良反应,提示,在不联合心理治疗的情况下,单用草酸艾司西酞普兰适用于门诊围绝经期焦虑抑郁情绪的治疗。

参 考 文 献

- 1 姚芳传,王克威.精神科查房手册[M].南京:江苏科学技术出版社,2003:189.

(收稿: 2012 - 06 - 19)

作者单位: 215600 江苏省张家港市康乐医院(付建国) 张家港市疾病预防控制中心(于颖慧) 张家港市中医医院妇产科(温玲)