

重复经颅磁刺激治疗双相抑郁的研究

李建华, 钟华, 杨剑虹, 沈鑫华, 孙菊水, 蔡敏

【摘要】 目的:探讨重复经颅磁刺激(rTMS)治疗双相抑郁(BDD)的疗效和安全性。方法:将 BDD 患者 71 例随机分为研究组 36 例和对照组 35 例;2 组均服用拉莫三嗪治疗,研究组联合 rTMS 治疗,对照组给予假刺激治疗。结果:治疗 2 周后,2 组汉密顿抑郁量表(HAMD)及临床总体印象-病情严重程度量表(CGI-SI)评分均较治疗前明显降低($P<0.01$),但 2 组间差异无统计学意义;治疗 4 周后,2 组 HAMD、CGI-SI 评分均较治疗前及治疗 2 周后明显降低,且研究组更低于对照组(均 $P<0.01$)。研究组总有效率明显高于对照组(63.89%、25.71%, $P<0.01$)。结论:rTMS 可以更早地改善 BDD 患者的临床症状、有效地提高治疗 BDD 的有效率和缓解率,可作为治疗 BDD 的一种安全有效的辅助治疗方法。

【关键词】 重复经颅磁刺激;双相抑郁;疗效;刺激参数

【中图分类号】 R49;R749.41 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2013.04.021

Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation for bipolar depressive disorder LI Jian-hua, ZHONG Hua, YANG Jian-hong, et al. Department of Psychiatry, The Third People's Hospital of Huzhou, Huzhou 313000, China

【Abstract】 Objective: To assess the therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of bipolar depressive disorder. Methods: All 71 patients with bipolar depressive disorder were randomly assigned to lamotrigine treatment in combination with rTMS (study group) or sham procedure (control group) on left dorsal-lateral prefrontal cortex. Results: After treatment of two weeks, the Hamilton depression scale-17 items (HAMD) and the clinical global impression-severity of illness (CGI-SI) total scores of both groups were significantly improved ($P<0.01$), but there was no significant difference between the two groups. After treatment of four weeks, the HAMD and CGI-SI total scores of both groups were significantly improved as compared with those before treatment and after treatment of two weeks, and more obviously in study group than in control group (all $P<0.01$). The response rate was significantly greater in study group than in control group after treatment (63.89% vs. 25.71%, $P<0.01$). Conclusion: Augmentative rTMS was effective and well tolerated in bipolar depressive patients. It suggests that rTMS can be used as a good choice in the treatment of bipolar depressive disorder.

【Key words】 repetitive transcranial magnetic stimulation; bipolar depressive disorder; effect; stimulation parameters

双相情感障碍(bipolar disorder, BPD)是一种高患病率的慢性复发性精神疾病,全世界患病率约为3%~5%,具有临床现象复杂、共病现象多、自杀风险大、病死率高等独特的临床特征^[1]。而且在双相障碍的发病过程中,抑郁相所占时间更长,约占整个病程的32%。双相抑郁(bipolar depressive disorder, BDD)患者在抗抑郁药使用过程中有23%~39.6%的患者躁狂,有些甚至快速循环。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一项具有无创、操作简单、安全性好,广泛用于治疗多种神经精

神疾病。国外相关报道显示 rTMS 治疗 BDD 有一定的疗效^[2-4]。另外,近年来较多的临床试验证实拉莫三嗪治疗 BDD 疗效与碳酸锂相似,但更为安全,已作为一线用药^[5-7]。本研究拟以小剂量($\leq 50\text{mg/d}$)的拉莫三嗪作为对照,采用 rTMS 治疗 BDD,观察 rTMS 治疗 BDD 的疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 3 月~2011 年 8 月在我科住院的 BDD 患者 71 例,均符合《中国精神障碍分类与诊断标准》(第 3 版)关于 BDD 的诊断标准^[8],汉密顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)17 项评分 ≥ 17 分。71 例患者随机分为 2 组,①研究组 36 例,男 14 例,女 22 例;年龄(30.47 ± 8.60)岁;病程(11.37 ± 9.61)年。②对照组 35 例:男 11 例,女 24

基金项目:湖州市科技计划项目(2010YSB01)

收稿日期:2013-05-16

作者单位:浙江省湖州市第三人民医院精神科,湖州 313000

作者简介:李建华(1973-),男,副主任医师,主要从事双相情感障碍的基础与临床方面的研究。

例;年龄(31.66 ± 10.38)岁;病程(11.53 ± 8.73)年。2组一般资料比较差异无统计学意义。

1.2 方法 2组均服用拉莫三嗪治疗,初始剂量为25mg,每日1次,共2周,随后2周每日50mg,均餐后服用,有睡眠障碍的允许使用苯二氮卓类或唑吡坦。研究组联合 rTMS 治疗,对照组给予假刺激。磁刺激采用 Mdet ronic 公司产 MA GPRO2R30 型经颅磁刺激器,MC2B70“8”字形刺激线圈。①运动阈值(motor threshold, MT)测定:通过在理想头皮位置单次刺激引起右侧第一骨间外侧肌运动来判断 MT;刺激部位为左背侧前额叶皮质(the left dorsolateral prefrontal cortex, left DLPFC)对应的部位,平均为侧面距离头顶6cm、前面距离耳根连线1cm处;MT强度以最低刺激强度定义,从最大输出强度的25%开始逐渐增加,每次增加1%,直到10次刺激中至少有5次引起右侧第一骨间外侧肌运动,则此时的输出强度值即为 MT 值^[4]。②rTMS 刺激参数:频率10Hz,强度为90%的 MT^[2-4],每串由50次单脉冲组成,每日50串,每串间歇30s,每天2500次刺激。在第2~3周的周1~周5进行 rTMS 治疗,每日1次,共10次。③假刺激:刺激参数和时间与研究组相同,将通过线圈的电流切断,患者仍能听见与真刺激同频率的“滴答声”。

1.3 评定标准 治疗前及治疗开始后的第1、2、4周末给予评定。①HAMD 评定^[8-9]:分值越低,抑郁程度越轻;以 HAMD 减分率作为判断疗效的主要指标, HAMD 减分率=(基线分-治疗后分)/基线分 $\times 100\%$ ^[10],设定 HAMD 总分 <7 分为痊愈, HAMD 减分率 $\geq 50\%$ 为有效, HAMD 减分率 $<50\%$ 为无效。②临床总体印象-病情严重程度量表(clinical global impression-severity of illness, CGI-SI)评定^[9]。③联合用药:比较2组联合用药比例,如阿普唑仑、氯硝西等。④第4周末采用治疗时出现的症状量表(treatment emergent symptom scale, TESS)评定不良反应^[9],将治疗后各条目的最大评分 ≥ 2 分(TESS 定义为轻度以上)视为不良反应,并统计发生例数;如果有患者出现躁狂现象予躁狂量表(Bech-Rafaelsen Mania rating scale, BRMS)进行评定。⑤躯体及实验室检测:在治疗前及治疗第4周末检查血常规,肝肾功能、心肌酶谱、电解质、甲状腺功能、心电图、脑电图等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 、 χ^2 及非参数检验,方差及重复测量方差分析;有效率用 Ridit 方法比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组 HAMD、CGI-SI 评分比较 治疗1周后,2

组 HAMD、CGI-SI 评分均较治疗前降低,但差异无统计学意义;治疗2周后,2组 HAMD、CGI-SI 评分均较治疗前明显降低($P < 0.01$),但2组间比较差异无统计学意义;治疗4周后,2组 HAMD、CGI-SI 评分均较治疗前及治疗2周后明显降低,且研究组更低于对照组(均 $P < 0.01$)。见表1。

表1 2组治疗前后 HAMD 及 CGI-SI 评分比较 分, $\bar{x} \pm s$

组别	项目	治疗前	治疗后(周)		
			1	2	4
研究组 ($n=36$)	HAMD	23.36 ± 2.69	23.06 ± 2.51	18.25 ± 1.86^a	12.11 ± 2.86^{abc}
	CGI-SI	5.22 ± 0.72	5.11 ± 0.71	3.86 ± 0.42^a	2.31 ± 0.67^{abc}
对照组 ($n=35$)	HAMD	23.69 ± 2.55	23.31 ± 1.98	19.09 ± 2.20^a	15.54 ± 3.56^{ab}
	CGI-SI	5.26 ± 0.70	5.23 ± 0.69	4.14 ± 0.77^a	3.14 ± 0.97^{ab}

与治疗前比较,^a $P < 0.01$;与治疗2周比较,^b $P < 0.01$;与对照组比较,^c $P < 0.01$

2.2 2组临床疗效比较 研究组治愈5例、好转18例、无效13例,对照组分别为2、7及26例,研究组总有效率明显高于对照组(63.89%、25.71%, $P < 0.01$)。

2.3 2组联合用药比较 研究组入组时因失眠联用阿普唑仑0.4mg 4例,阿普唑仑0.8mg 3例,氯硝西泮2mg 4例,唑吡坦10mg 2例,4周末分别为3、1、1及0例;对照组入组时联用上述药物分别为3、3、3及1例;4周末分别为5、2、2及0例。入组时2组联用药物的比例相似(36.1%、28.6%);4周末研究组联用药物的比例较对照组明显降低(13.9%、25.7%, $P < 0.05$)。

2.4 2组不良反应比较 研究组发生不良反应例数及构成比分别为头痛4例(11.1%)、头晕4例(11.1%)、食欲减退3例(8.3%)、恶心2例(5.6%)、疲倦2例(5.6%)、嗜睡2例(5.6%)、失眠1例(2.8%)、血压一过性升高2例(5.6%)。研究组头痛、头晕均发生在 rTMS 治疗第1周,程度较轻,未行特殊处理,自行缓解。对照组发生不良反应例数及构成比分别为头晕3例(8.6%)、头痛3例(8.6%)、食欲减退4例(11.4%)、疲倦3例(8.6%)、嗜睡2例(5.7%)、失眠1例(2.9%)、恶心2例(5.7%)。2组患者均未见皮疹发生。2组总的不良反应发生率差异无统计学意义(55.6%、51.4%),且均较轻微,未影响治疗的进行。另外,研究组未出现癫痫发作病例;2组均未出现躁狂或轻躁狂发作病例,因此也未评 BRMS 量表。

2.5 实验室检查 2组均未发现血常规、肝肾功能、甲状腺功能、心、脑电图有临床意义改变的病例。

3 讨论

从本研究结果来看,要获得明显的临床效果至少

需要连续进行 rTMS 治疗 2 周以上;治疗 4 周末研究组疗效明显好于对照组,这与 Dolberg 等^[2]的研究结果相似。本研究中对照组 4 周末平均减分率为 34.5%,而马燕桃等^[6]单独使用拉莫三嗪治疗 BDD,4 周末 HAMD 平均减分率为 23.5%,两者减分率相似,这也与 Goodwin 等^[7]的结果相似,也说明小剂量拉莫三嗪+假刺激治疗 BDD 的疗效与单用拉莫三嗪的作用相似(考虑到临床诊疗实际,本研究未单设仅服拉莫三嗪或单独使用假刺激组,故此方面的推论需进一步验证);从另一方面也说明研究组取得的疗效主要是 rTMS 作用的结果。Brown 等^[11]使用可变剂量拉莫三嗪治疗 BDD 7 周的有效率为 59.7%,而研究组在 4 周末的有效率与之相似,可见合用 rTMS 可以早期改善 BDD 患者的临床症状。

本研究中 rTMS 治疗时发生的最多的副反应是头痛、头晕,但较轻微,与对照组差异无统计学意义,未出现癫痫发作或转躁病例。因此,rTMS 治疗 BDD 是相对安全的。通过合并用药分析还可见经 rTMS 治疗后能减少苯二氮卓类、唑吡坦的使用。

本研究采用刺激部位为 DLPFC 对应的部位,与国外同刺激部位研究相比,本研究的刺激总量相对较高^[4]。一方面因每日刺激总数较高(1200~1600)者比刺激总数较低(300~1000)者能获得更好的疗效;另一方面考虑到国外有刺激总量过小治疗 BDD 而未见显著疗效的报道^[4]。虽然本研究采用的刺激总量较高但未见严重不良反应,没有患者因此而终止治疗,而且没有出现转躁或癫痫发作病例,故值得临床借鉴。

目前认为 rTMS 治疗 BDD 可能机理是:①rTMS 对左背侧前额叶皮质进行高频率磁刺激可使神经元代谢增加,激活相应脑区的功能,对右背侧前额叶皮质进行低频率刺激可降低其代谢水平从而可以改善患者的情绪障碍^[4,12];②诱导大脑皮层下肾上腺素能受体密度降低,降低下丘脑突触后膜 5-HT_{1A} 受体敏感性、增加纹状体及海马多巴胺递质的释放等影响情绪活动^[12-13];③rTMS 还可能通过增强轴突再生能力及上调脑内脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达起到治疗作用^[14-15]。至于 rTMS 治疗 BDD 的确切机制,有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] Benazzi F. Frequency of bipolar spectrum in 111 Private depression outpatients[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosis, 2003, 253(4): 203-208.
- [2] Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, et al. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study[J]. Bipolar Disord, 2002, 4 (suppl 1): 94-95.
- [3] Nahas Z, Kozel FA, Li X, et al. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy[J]. Bipolar Disord, 2003, 5(1): 40-47.
- [4] Dell'Osso B, Mundo E, D'Urso N, et al. Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression[J]. Bipolar Disord, 2009, 11(1): 76-81.
- [5] Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials[J]. Br J Psychiatry, 2009, 194(1): 4-9.
- [6] 马燕桃, 于欣. 拉莫三嗪治疗双相情感障碍急性抑郁发作的临床观察[J]. 中国心理卫生杂志, 2007, 29(11): 768-782.
- [7] Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2004, 65(3): 432-441.
- [8] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 第 3 版. 山东: 山东科学技术出版社, 2001, 45-46.
- [9] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1993, 121-126, 165-167, 197-202.
- [10] Frank E, Prien RF, Jarrett RB, et al. Conceptualization and rational for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence[J]. Arch Gen Psychiatry, 1991, 48(9): 851-855.
- [11] Brown EB, McElroy SL, Keck PE Jr, et al. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression[J]. J Clin Psychiatry, 2006, 67(7): 1025-1033.
- [12] Mitchell PB, Loo CK. Transcranial magnetic stimulation for depression[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2006, 40(5): 406-413.
- [13] Gur E, Lerer B, van de Kar LD, et al. Chronic rTMS induces subsensitivity of post-synaptic 5-HT_{1A} receptors in rat hypothalamus[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2004, 7(3): 335-340.
- [14] Poirrier AL, Nyssen Y, Scholtes F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves open field locomotor recovery after low but not high thoracic spinal cord compression-injury in adult rats [J]. J Neurosci Res, 2004, 75(2): 253-261.
- [15] 孙永安, 赵合庆, 张志琳, 等. 长程经颅磁刺激对脑梗死大鼠皮质脑源性神经营养因子表达及神经功能恢复的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27(12): 712-715.