

低频重复经颅磁刺激治疗首发青少年抑郁症的临床对照研究

张璐璐 黄沙沙 邵小惠

【摘要】目的 探讨低频重复经颅磁刺激(rTMS)治疗首发青少年抑郁症的疗效及安全性。**方法** 将30例首发未用药的青少年抑郁症患者随机分为rTMS组和对照组各15例,均不采用药物治疗。rTMS组采用低频rTMS刺激右侧额叶背外侧皮质(DLPFC),对照组采用假性刺激,每周治疗5次,连续治疗2周。采用汉密尔顿抑郁量表24项(HAMD₂₄)评估治疗前后的疗效。**结果** (1)rTMS组有效率100%,对照组有效率0%,两组差异有统计学意义($P < 0.01$)。(2)治疗后rTMS组HAMD₂₄总分及因子分均较基线期显著下降($P < 0.05$),对照组HAMD₂₄总分及因子分较基线期无明显变化($P > 0.05$)。(3)rTMS组和对照组的不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),两组均未出现严重不良反应。**结论** 低频rTMS可有效改善首发青少年抑郁症,有较好的安全性。

【关键词】 青少年; 抑郁症; 重复经颅磁刺激; 低频

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.02.003

Treatment effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) on adolescent patients with first-episode depression: a controlled clinical study ZHANG Lu-lu, HUANG Sha-sha, SHAO Xiao-hui. Department of Psychology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, China

【Abstract】Objective To explore the efficacy and safety of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) for adolescent patients with first-episode depression. **Methods** Totals of 30 adolescent first-episode depression patients with no medication were randomly divided into rTMS group (15 cases) and control group (15 cases). Low frequency rTMS located on right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) was used in rTMS group for 2 weeks (5 times per week), compared with sham stimulation in control group. No drug was used during treatment. The efficacy was assessed by Hamilton Depression Scale (HAMD₂₄). **Results** (1) There was significant difference between two groups on effective rate(100% vs 0%, $P < 0.01$). (2) There was significant reduction both in HAMD₂₄ total scores and in sub-scale factors' scores in rTMS group after treatment ($P < 0.05$). But there was no significant differences in control group ($P > 0.05$). (3) No significant difference was found in incidence of adverse reaction between two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Low frequency rTMS can effectively and safely improve adolescent patients with first-episode depression.

【Key words】 Adolescent; Depressive disorder; rTMS; Low frequency

抑郁症是一种常见的精神疾病,以持续的情绪低落、兴趣减退、快感缺乏为特征。抑郁症发病率和患病率高,是全球重要的公共卫生问题,也是当今儿童/青少年最普遍的心理疾病之一,位居12~16岁青少年死亡原因的第3位^[1-2]。选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)作为抗抑郁治疗的一线用药,治疗疗效确切,被广泛用于临床,但可能会增加18岁以下儿童、青少年抑郁症患者的自杀风险^[3]。

另一方面,儿童、青少年抑郁症患者往往为在校学生,比成年患者更容易产生病耻感,服药依从性差。因此,寻找对儿童、青少年抑郁症患者安全有效的非药物治疗手段益发重要。重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)作为一种非侵入治疗抑郁症的方法,近年来引起了广泛关注。抑郁症是一种累及大范围的脑网络异常的疾病^[4]。额叶背外侧皮质(Dorsolateral Prefrontal Cortex, DLPFC)被认为是rTMS治疗抑郁症的最常用靶位。左侧DLPFC参与正性情绪的产生和调节,右侧DLPFC参与负性情绪的产生和调节。抑郁症患者

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2015071)

作者单位:510180 广州市第一人民医院精神心理科

通讯作者:张璐璐 Email: llzhang1304@126.com

的左侧DLPFC功能异常减弱,右侧DLPFC功能异常增强。通过改善患者的DLPFC功能,可以改善患者的抑郁情绪^[5]。美国食品药品监督管理局于2008年正式批准采用10 Hz高频rTMS刺激左侧DLPFC治疗抑郁症。既往rTMS研究表明对右侧DLPFC的低频(≤ 1 Hz)刺激治疗抑郁症有效^[6],有Meta分析提示高、低频rTMS疗效差异无统计学意义^[7]。但目前关于低频rTMS刺激右侧DLPFC的研究报道相对较少,其疗效也不够明确,缺乏对儿童、青少年群体的相关研究。故本研究采用低频rTMS治疗首发未用药的青少年抑郁症患者,与假刺激治疗对照,观察疗效及安全性,旨在为青少年抑郁症患者的临床治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入2015年6月~2016年10月在广州市第一人民医院精神心理科就诊的首发未用药的青少年抑郁症患者共30例。入组标准:(1)各国际组织对青少年年龄定义标准不一,本研究参照联合国标准(青年年龄界定为15~24岁)及我国公安部门统计标准(青少年年龄界定13~25岁),选取15~21岁的年龄段患者;(2)符合《美国精神疾病诊断与统计手册(第四版)》(DSM-IV)抑郁症的诊断标准;(3)首次发病,病程 ≤ 1 年;(4)汉密尔顿抑郁量表24项(HAMD₂₄)总分21~34分;(5)治疗前未用过抗抑郁药及抗精神病药;(6)无精神疾病家族史;(7)患者和监护人均知情同意。排除标准:(1)符合DSM-IV中除抑郁症外的任何一种精神障碍;(2)伴有精神病性症状,有自杀企图和自伤、自杀行为;(3)有物质滥用史;(4)合并严重的躯体疾病和神经系统疾病;(5)出现过癫痫发作;(6)安装心脏起搏器、人工瓣膜、体内有金属植入物者。停止研究的标准:(1)出现严重不良时间;(2)违背研究方案;(3)受试者要求终止研究;(4)受试者在研究期间服用抗抑郁药、抗精神病药,或进行心理治疗;(5)受试者在研究期间出现精神病性症状、自杀企图、自伤、自杀行为,或癫痫发作。

1.2 方法

1.2.1 rTMS治疗方法

按1:1的比例,采用随机数字表法将患者随机分为rTMS组和对照组各15例。rTMS组:采用由英国Magstim公司(Magstim Company Limited)生产Rapid2型rTMS治疗仪(70 mm双线圈)进行rTMS治疗。治疗时患者取坐位,全身放松。将线圈刺激中心置于右侧DLPFC,与头皮紧密接触,并与头皮相切。刺激强度:80%运动阈值;刺激频率:1 Hz,每次刺激15个序列,每个序列持续40 s,间隔20 s。治疗时间为每次15 min,每周治疗5次,连续治疗2周。对照组:给予假刺激治疗。假刺激的治

疗部位、强度、频率、次数、持续时间同rTMS组,但TMS线圈与颅骨垂直,治疗时头部皮肤同样有“敲击样”感觉,但磁场不进入颅骨。

1.2.2 疗效评估

由两名经过统一培训的精神科医师对患者进行诊断评估,诊断一致时,患者入组;若诊断不一致,则组织讨论并由上级医师进行诊断复核,保障入组患者的诊断一致性。对明确诊断的患者,采用HAMD₂₄进行治疗前、治疗2周后的抑郁症状评估(一致性检验Kappa值=0.90)。根据治疗前后HAMD减分率评定疗效,减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈,50%~74%为明显好转,25%~49%为好转, $< 25\%$ 为无效。

1.2.3 安全性评估

在治疗前后各进行一次安全性评估,内容包括:体格检查,神经系统检查,实验室检查(血常规、肝肾功能、心电图),以及不良事件的记录。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件包进行数据处理。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以频数或百分比表示。基线期两组间计量资料的比较采用独立样本 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。组内治疗前后量表评分的比较采用配对 t 检验;组间减分值变化的比较采用以基线分为协变量,进行协方差分析。对两组间疗效分类的比较以及不良反应发生率的比较采用Fisher's确切概率法或 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

见表1。30例患者均完成2周的治疗随访。两组年龄、性别、受教育年限、病程、基线期HAMD₂₄总分及各因子分差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 两组受试者一般资料及基线期HAMD₂₄评分比较

项目	rTMS组(n=15)	对照组(n=15)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	17.47 \pm 2.17	17.53 \pm 2.23
性别(例, %)		
男	7(46.7)	8(53.3)
女	8(53.3)	7(46.7)
受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$)	10.00 \pm 2.10	10.13 \pm 1.73
病程(月, $\bar{x} \pm s$)	6.13 \pm 2.61	6.47 \pm 2.50
HAMD ₂₄ 评分(分, $\bar{x} \pm s$)		
总分	26.27 \pm 3.33	26.27 \pm 3.56
焦虑/躯体化因子分	8.13 \pm 1.06	7.93 \pm 1.03
体重因子分	0.60 \pm 0.51	0.53 \pm 0.52
认知障碍因子分	4.20 \pm 1.01	4.33 \pm 0.98
日夜变化因子分	0.67 \pm 0.49	0.60 \pm 0.51
迟缓因子分	6.40 \pm 1.21	6.27 \pm 1.10
睡眠障碍因子分	3.00 \pm 0.65	2.93 \pm 0.59
绝望感因子分	3.27 \pm 0.96	3.67 \pm 0.90

2.2 疗效评估 见表2。治疗后, rTMS组HAMD₂₄总分及各因子分较基线期下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 对照组HAMD₂₄总分及各因子分较基线期无明显下降($P > 0.05$)。rTMS组HAMD₂₄总分减分值显著高于对照组($P < 0.01$); 除日夜变化外, 其余6项因子减分值也显著高于对照组($P < 0.01$)。rTMS组痊愈0例, 明显好转7例(46.7%), 好转8例(53.3%), 无效0例, 有效率100%; 对照组痊愈0例, 明显好转0例, 好转0例, 无效15例, 有效率0%。两组有效率差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表2 两组受试者治疗前后HAMD₂₄评估(分, $\bar{x} \pm s$)

条目	rTMS组(n=15)	对照组(n=15)	F值	P值
HAMD ₂₄ 总分				
基线	26.27 ± 3.33	26.27 ± 3.56	259.25	< 0.001
治疗2周后	26.27 ± 3.33	25.80 ± 4.02		
焦虑/躯体化因子分				
基线	8.13 ± 1.06	7.93 ± 1.03	303.36	< 0.001
治疗2周后	4.40 ± 1.30** [△]	7.80 ± 1.15		
体重因子分				
基线	0.60 ± 0.51	0.53 ± 0.52	26.73	< 0.001
治疗2周后	0.00 ± 0.00** [△]	0.47 ± 0.52		
认知障碍因子分				
基线	4.20 ± 1.01	4.33 ± 0.98	35.98	< 0.001
治疗2周后	2.40 ± 1.06** [△]	4.20 ± 1.26		
日夜变化因子分				
基线	0.67 ± 0.49	0.60 ± 0.51	2.97	0.096
治疗2周后	0.27 ± 0.46*	0.53 ± 0.52		
迟缓因子分				
基线	6.40 ± 1.21	6.27 ± 1.10	152.43	< 0.001
治疗2周后	3.20 ± 1.08** [△]	6.33 ± 1.18		
睡眠障碍因子分				
基线	3.00 ± 0.65	2.93 ± 0.59	65.44	< 0.001
治疗2周后	1.40 ± 0.63** [△]	2.87 ± 0.64		
绝望感因子分				
基线	3.27 ± 0.96	3.67 ± 0.90	40.97	< 0.001
治疗2周后	1.93 ± 0.88** [△]	3.60 ± 0.91		

注: 组内治疗前后比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 组间比较 $\Delta P < 0.01$

2.3 安全性 在治疗过程中, 两组均未出现严重不良反应。rTMS组出现头晕1例(6.7%), 恶心1例(6.7%); 对照组出现头晕1例(6.7%), 失眠1例(6.7%)。两组出现的不良反应均为轻度, 无合并药物处理。不良反应的发生类型和次数在组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

目前SSRIs已作为抗抑郁治疗的首选用药, 但该药物有可能增加青少年患者的自杀风险。而青少年患者往往为学生群体, 患者本人及家属更希望能通过非药物治疗方式来改善抑郁症状。本研究结果显

示, 低频rTMS刺激右侧DLPFC可有效治疗首发未用药的青少年抑郁症患者, 明显好转率46.7%, 好转率53.3%, 对HAMD₂₄总分和大多数因子分的改善显著优于对照组, 与国内外部分研究报道一致^[7-8]。

抑郁症患者存在左右侧DLPFC功能失衡, 通常左侧功能异常减弱, 而右侧功能异常增强^[9]。有研究证实高频刺激可以增加兴奋, 低频刺激可以抑制兴奋^[10]。因此可以利用高频rTMS刺激左侧DLPFC或低频rTMS刺激右侧DLPFC来调节这种失衡而达到治疗抑郁症的目的。由于rTMS研究难以做到双盲, 因此大多数研究设计为单盲。动物研究表明, 低频rTMS具有抗抑郁样作用和较好的安全性^[11]。在与假刺激为对照, 低频rTMS刺激右侧DLPFC治疗抑郁症的9项临床研究中, 研究结果不一, 3项显示低频rTMS刺激右侧DLPFC治疗抑郁症的疗效显著优于假刺激组^[8, 12-19]。这可能与以下几方面因素有关: (1) 研究样本量偏小, 该9项研究中低频rTMS组样本量为7~36例; (2) 量表评估工具不一致; (3) 用药方案不一致, 仅2项研究不予药物治疗, 其他研究保持原有抗抑郁药治疗或更换抗抑郁药治疗, 对rTMS刺激组和假刺激组的疗效评估均难以排除药物影响; (4) 疾病异质性。故本研究针对首发未用药的青少年抑郁症患者进行低频rTMS刺激右侧DLPFC和假刺激对照, 以减少疾病异质性和药物对研究结果的影响。

本研究结果还表明低频rTMS安全性高, 不良反应发生率与对照组间差异无统计学意义, 发生的不良反应在治疗结束后均可自发消失。这可能与rTMS是一种无创的脑皮质刺激治疗方法有关。目前认为rTMS最危险的不良反应是诱发癫痫。研究表明诱发癫痫与刺激频率有关, 诱发癫痫的频率大多是10~25 Hz, 低频很少发生, 从该角度来说, 低频要比高频刺激更安全^[20]。

本研究存在一定的局限性, 样本量偏小, 缺乏进一步随访, 研究对象的抑郁程度均为轻度或中度, 难以判断rTMS的远期疗效及对中重度抑郁症患者的临床疗效。rTMS治疗抑郁症研究中使用的高、低频两种刺激类型对大脑皮质产生截然相反的作用。高频刺激增加局部皮质的兴奋性和血流量, 该变化与刺激频率及强度呈正相关。低频率刺激则减低皮质的兴奋性及血流量, 这种抑制作用也会随神经通路扩散到脑的其他部位。因此, 医生能够通过调节刺激频率而改变皮质的兴奋性及代谢状况。本研究为小样本的前期研究, 在今后的研究中, 除了要弥补上述不足外, 拟结合脑功能影像进一步探讨不同参数、刺激频率和时间对抑郁症的疗效。

参 考 文 献

- [1] Ustün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000 [J]. *Br J Psychiatry*, 2004, 184:386-392.
- [2] Hughes JL, Asarnow JR. Family intervention strategies for adolescent depression[J]. *Pediatr Ann*, 2011, 40(6):314-318.
- [3] Healy D. Lines of evidence on the risks of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors[J]. *Psychother Psychosom*, 2003, 72(2): 71-79.
- [4] Peng D, Shi F, Shen T, et al. Altered brain network modules induce helplessness in major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2014, 168: 21-29.
- [5] Chen JJ, Zhao LB, Liu YY, et al. Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: A systematic review and multiple-treatments meta-analysis[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 320:30-36.
- [6] Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(11):2 150-2 206.
- [7] Chen J, Zhou C, Wu B, et al. Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 210(3): 1 260-1 264.
- [8] 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.
- [9] Maeda F, Keenan JP, Pascual-Leone A. Interhemispheric asymmetry of motor cortical excitability in major depression as measured by transcranial magnetic stimulation[J]. *Br J Psychiatry*, 2000, 177(2): 169-173.
- [10] 谭庆荣. 经颅磁刺激技术在精神科的应用[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2014, 14(5):437-438.
- [11] 叶青, 李巍, 王正荣, 等. 不同频率的重复经颅磁刺激的抗抑郁作用[J]. *西部医学*, 2007, 19(4):516-518.
- [12] 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):1 002-1 008.
- [13] Höppner J, Schulz M, Irmisch G, et al. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2003, 253(2):103-109.
- [14] Januel D, Dumortier G, Verdon CM, et al. A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2006, 30(1):126-130.
- [15] Kauffmann CD, Cheema MA, Miller BE, et al. Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *Depress Anxiety*, 2004, 19(1): 59-62.
- [16] Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56(4): 315-320.
- [17] Mantovani A, Aly M, Dagan Y, et al. Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression[J]. *J Affect Disorder*, 2013, 144(1/2): 153-159.
- [18] Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A, et al. Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression [J]. *Neuroscience*, 2010, 167(2): 323-328.
- [19] Stern WM, Tormos JM, Press DZ, et al. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2007, 19(2):179-186.
- [20] Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review[J]. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112(8):1 367-1 377.

(收稿日期: 2016-12-28)