

Clinical Research Progress of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression

Hongbo Jiang^{1,2}, Yanfen Huang¹, Na An², Lei Xu², Ruiling Zhang², Ailin Du^{1,2*}, Chengbiao Lu^{1,2*}

¹The Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang

²Xinxiang Medical University, Xinxiang

Email: *13462256118@126.com

Received: Apr. 14th, 2014; revised: May 5th, 2014; accepted: May 10th, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

In this paper, there is a more detailed record about the clinical curative effect, the impact of stimulating mode on the efficacy, safety, etc. of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression.

Keywords

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Depression, Effect

重复经颅磁刺激治疗抑郁症的临床研究进展

姜洪波^{1,2}, 黄艳芬¹, 安娜², 徐磊², 张瑞岭², 杜爱林^{1,2*}, 路承彪^{1,2*}

¹新乡医学院第三附属医院, 新乡

²新乡医学院, 新乡

Email: *13462256118@126.com

收稿日期: 2014年4月14日; 修回日期: 2014年5月5日; 录用日期: 2014年5月10日

*通讯作者。

摘要

本文较为详细地阐述了重复经颅磁刺激治疗抑郁症的临床疗效、刺激模式对疗效的影响、安全性等。

关键词

重复经颅磁刺激, 抑郁症, 疗效

1. 引言

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)技术是 Barker 等在 1985 年创立的一种无电极刺激形式, 重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是在其基础上发展起来的一项技术, TMS 是指利用时变磁场作用于大脑皮质产生感应电流来改变皮质神经细胞的动作电位, 从而影响脑内代谢和神经电活动的一项生物刺激技术, 因此对中枢神经系统疾病的诊断、评价和监测有重要意义。目前已成为研究脑功能和治疗神经、精神疾病的重要工具之一。本文就 rTMS 对抑郁症的作用做一综述。

2. rTMS 治疗抑郁症的研究背景

抑郁病(depression)是由各种原因引起的以抑郁为主要症状的一组情感性障碍(affective disorders)或心境障碍(mood disorders), 是一类以抑郁心境的自我体验为中心的临床症状群或状态。其发病率高, 自杀风险大。据世界卫生组织统计(2005 年)抑郁症的患病率占全球人口的 11%, 自杀人群中抑郁症患者占了 50%~70%[1]。许多国内外的研究表明, 抑郁症能够导致患者的认知功能损伤及记忆功能障碍[2]。其中, 包括决策能力、处理新事物的能力、监控以往行为并通过反馈机制来调整未来行为的能力等。由此可见, 抑郁症不仅使患者学习、工作能力降低, 生活质量下降, 严重者甚至危及生命, 给家庭和社会带来沉重的负担。为抑郁症患者寻找到安全有效的治疗方法具有重要意义。以往研究证实, 情绪障碍与额叶背外侧皮质(dorsolateral pre-frontal cortex, DLPFC)功能的不平衡有关, 抑郁症患者通常左侧 DLPFC 功能异常减弱而右侧 DLPFC 功能异常增强[3]。高频 rTMS 使大脑皮层兴奋性增加, 低频 rTMS 降低大脑皮层兴奋性。因此 rTMS 治疗抑郁症主要采用两种方式: 一种是高频(>5 Hz)刺激左侧前额叶背外侧部位; 另一种是低频(<5 Hz)刺激右侧前额叶背外侧部位。治疗抑郁症的方法主要有药物治疗、心理治疗和电休克疗法(electroconvulsive therapy, ECT)3 种。药物疗法使用最广泛, 但通常起效较慢, 只有部分病人有效, 并且有较多副作用; 心理治疗需要在医生和患者之间建立特殊医患关系, 且起效慢。电休克疗法需要全身麻醉, 只用于紧急情况的治疗, 治疗后可能有记忆损伤等副作用[4]。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)的出现为抑郁症的治疗带来了新的思路。

3. rTMS 治疗抑郁症的疗效

3.1. rTMS 治疗的有效性

3.1.1. 单独使用 rTMS 治疗抑郁症的效果

目前对高频刺激研究较多, 所以应用最多的方法是以高频率刺激患者的左侧 DLPFC[5]。最近美国 FDA 也批准了高频左侧 rTMS 用于难治性抑郁症的治疗。但对于高频与低频刺激治疗抑郁的有效性, 各研究观点不一。Sachdev 等[6]对抑郁模型大鼠使用 1~25 Hz 之间不同频率的 rTMS 治疗, 结果发现高频与低频 rTMS 治疗均能显著减少大鼠强迫游泳不动的时间, 二者之间差异无统计学意义, 表明频率为 1~25 Hz 之间的 rTMS 治疗有抗抑郁作用。张咏梅等[7]通过将 80 例 18~65 岁的抑郁症患者分为高频组(10 Hz)

和低频组(1 Hz)两组接受 rTMS 刺激得出结果为刺激参数(强度、综述、治疗时间)一致的情况下,高频重复经颅磁刺激和低频重复经颅磁刺激治疗抑郁症的疗效相当,均优于对照组,但低频 rTMS 耐受性更好。Stern WM 等[8]将高频左侧和低频右侧这两种治疗方式与伪刺激三者进行了比较,结果与张咏梅等[7]研究结果一致。Eche J[9]通过对 16 例单极重症抑郁症患者研究发现高频左侧前额叶 rTMS 刺激与低频右侧前额叶皮质 rTMS 刺激作为文拉法辛的辅助治疗治疗抑郁症的疗效相似,但由于低频右侧前额叶皮质 rTMS 刺激的耐受性更好。但 Hoppner J 等[10]研究纳入了 30 例抑郁症患者随机分为三组,比较了高频左侧治疗和低频右侧治疗与伪刺激疗效差异,认为三组之间差异无统计学意义。另外,有对 θ 短阵快速脉冲重复经颅磁刺激治疗抑郁症的研究。李惠等[11]研究认为 θ 短阵快速脉冲重复经颅磁刺激治疗抑郁症与常规模式效果和安全性相当。

3.1.2. rTMS 对抑郁症的辅助治疗效果

Chawanun Charmsil[12]等通过对 7 例重症非精神病性抑郁症患者进行为期 12 个月的 rTMS 治疗,发现在左背外侧前额叶皮层的高频重复经颅磁刺激不仅是重度抑郁症的有效辅助治疗手段而且在长时间治疗中可以帮助病人从部分缓解逐步进入完全缓解。其研究还发现:非精神病重症抑郁患者在重复经颅磁刺激治疗后的平均复发时间是 10 ± 6.6 个月,结果与 Fitzgerald[13]等人的发现是相符的,郑会蓉[14]等在研究中发现,在原药物治疗不变的情况下加用高频 rTMS 治疗难治性抑郁症患者,能有效改善患者抑郁情绪及睡眠,未发现明显不良反应。rTMS 治疗有可能影响抑郁症患者脑部代谢的作用机制。除此之外,低频 rTMS 联合碳酸锂、喹硫平治疗双相障碍抑郁发作有较好疗效,并可改善睡眠,具有良好的耐受性[15]。这进一步验证了 rTMS 对抑郁症的辅助治疗作用。

3.2. rTMS 与 ECT 比较

范思海[16]认为在治疗抑郁症方面 rTMS 与 ECT 有相同的疗效。卢葭(2013 年)发现,当 HFL-rTMS 与 ECT 都作为单一治疗方式时,他们对抑郁症的治疗效果没有统计学差异[17]。但考虑到 HFL-rTMS 花费更少且副作用少,它可以被期待成为 ECT 的替代疗法。未来研究应进一步探索 HFL-rTMS 疗效的长期维持,以及 HFL-rTMS 与其他刺激模式的 rTMS 的疗效对比,从而寻找最佳的 rTMS 参数设置。

4. rTMS 刺激模式对疗效的影响

刺激模式对疗效的影响 rTMS 刺激模式包括刺激部位、刺激强度、刺激频率、刺激串持续时间、刺激串数、刺激串间隔和刺激总数等,在众多的研究中,采用不同的刺激模式得到的结果有差异。

4.1. 刺激部位

毛薇等[18]在总结了以往研究报道的基础上,提出 rTMS 有效刺激部位为左前额叶背外侧皮质与右前额叶背外侧皮质,原因如下:采用正电子发射扫描(PET)和单光子发射计算机断层摄影术(PET)的功能影像学研究显示,抑郁症患者左侧前额背外侧皮质局部的血流减少、葡萄糖代谢率降低,且与病变程度相关,随病情的好转可恢复正常;脑电图研究证实抑郁症患者左额区 α 功率增加,通常认为 α 功率与皮质的神经活动呈负相关;左前额区包括左前额背外侧皮质和皮质下区域的损害与脑卒中后抑郁明显相关。

4.2. 刺激频率

Shajahan[19]等进行了不同频率的比较,他将 15 例重型抑郁症患者随机分为三组,分别给予 5、10、20 Hz 左前额叶 rTMS 刺激,强度均为 80% MT,治疗时间 2 周,结果显示三组间抗抑郁效果没有明显差别,Fitzgerald[20]等的研究则比较了 1 HZ 和 2 HZ 低频右侧前额叶 rTMS 的疗效,结果显示两组治疗

均有抗抑郁效果，两组间疗效无明显差异。张咏梅[7]在总结以往研究基础上认为不同频率的 rTMS 对抑郁症的治疗作用可能无显著性差异。

4.3. 刺激强度

有研究认为 rTMS 的刺激强度与抑郁症的疗效呈正相关，范思海[16]总结以往 rTMS 治疗抑郁的研究多以 80%~100% MT 作为刺激强度，但从目前报道的研究看来高强度 rTMS (100%~110% MT) 疗效优于低强度(80%~90% MT)。Rossini[21]等对 54 例难治性抑郁症患者进行随机双盲对照研究，研究分为三组，分别予以 100% MT 的 rTMS 治疗、80% MT 的 rTMS 治疗以及假线圈刺激，两治疗组其余刺激参数均相同，以 HDRS 评分下降大于 50% 视为有效，结果显示三组有效率依次为 61.1%、27.8%、6.2%，刺激组与假刺激组之间有显著统计学差异，rTMS 刺激强度与疗效有关，研究从侧面反映了高强度疗效优于低强度。

4.4. 刺激时间和刺激总量

rTMS 治疗时间长短与疗效之间也存在关联。每天刺激脉冲数量乘以治疗天数即为刺激总量，rTMS 治疗中刺激总量高者疗效高于刺激总量低者。毛薇等[18]在分析以往报道的基础上总结出，高频 rTMS 刺激前额叶背外侧皮质时，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。O'Reardon[22]的大样本研究发现，高频左侧前额叶 rTMS 治疗 4 周后，HDRS 评分下降明显，有效率为 19%，而进一步治疗至 6 周，疗效更显著，有效率达到 24%，研究支持 rTMS 治疗时间长者疗效更好，也说明刺激总量越高疗效越好。

5. rTMS 治疗抑郁症的机制

郑会蓉等[23]研究发现 rTMS 对抑郁症患者的睡眠改善显著，无论在主观睡眠质量，睡眠效率及睡眠持续性上均有明显效果。Cohrs 等[24]报道重复经颅磁刺激能延缓抑郁症患者快动眼睡眠 REM 期。另有研究报道重复经颅磁刺激对抑郁症的作用机制可能与血清脑源性神经营养因子(BDNF)的增加，前额叶、扣回、杏仁核区脑血流灌注和脑代谢量的变化有关[25]。已有众多临床研究证实认为其治疗机制可能与其调节不同脑区内单胺类神经递质水平密切相关。Loo CK 等[26]采用单光子发射计算机断层扫描(SPECT)观察高频(15 HZ)和低频(1 HZ)对抑郁症患者脑血流的影响，发现高频 rTMS 后在额叶皮质下、右额叶背内侧皮质、后扣带回和海马旁回脑血流增加，右额眶部皮质和胼胝体下回、左侧钩回脑血流减少。低频 rTMS 导致脑血流量相对增加的部位在右前扣带回，双侧顶叶皮质和岛回及左小脑。在左前额叶背外侧皮层，高频 rTMS 导致脑血流有所增加，而低频 rTMS 使脑血流略有下降。他认为高低频率 rTMS 对抑郁症患者产生不同的脑血流变化可能是其起作用的原因。Zangen 等[27]的研究发现，经颅磁刺激刺激前额皮质后复核多巴胺和谷氨酸水平显著增高，提示多巴胺和谷氨酸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。

6. rTMS 的安全性

以前，人们普遍认为经颅磁刺激，尤其低频率的，是一种较为安全可靠的方法。虽然诸多证据表明低频 TMS 对正常人的心率、血压、心电图、认知功能等均无明显影响，但随着技术的发展以及其在治疗上的应用，安全性能又成为应用这门技术时要考虑的主要问题之一。

从目前的研究结果看，经颅磁刺激除在几毫秒时间内对个别脑功能发生直接影响外，未对大脑功能有持续的、不可逆性的损害作用。Hausmann[28]等将 41 例接受药物治疗的抑郁症患者随机分为三组，一组接受高频左背外侧前额刺激，一组接受高频左背外侧前额和低频右侧前额叶联合刺激，一组接受假刺

激。结果：与假刺激组相比，单侧 rTMS 和双侧联合 rTMS 刺激对认知功能无损害。国内王晓明[29]对大鼠进行不同频率 rTMS，结果低频刺激组(5 Hz)和高频刺激组(20 Hz)在刺激过程中均未出现异常活动，无肢体强直、阵挛等，大体、普通光镜及电镜观察脑组织形态学改变不明显，血清髓鞘碱性蛋白和神经细胞特异性烯醇化酶含量与正常对照组比较差异无统计学意义，认为在一定强度和频率内 rTMS 是一种比较安全的方法。关于 rTMS 的副作用，头痛是最常见的不良反应，目前研究表明，额叶刺激头痛发生的频率最高，并且低频刺激比高频刺激更可能诱发头痛。Wasserann 等[30]认为，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，故从这种意义上来说，低频要比高频刺激更安全。但有研究采用 30 Hz 的超高频经颅磁刺激治疗难治性抑郁症患者，但结果认为其安全且无不良事件发生[31]。

7. rTMS 存在的问题与展望

国外 O'Reardon 等[22]学者首次进行了多中心大样本研究，得出的结论是 rTMS 治疗抑郁症不仅有效而且安全，副反应轻微。提出 rTMS 因其安全、无副作用等优点，将会越来越受到人们的重视。但目前对 rTMS 的研究还比较局限，这就限制了其在临床上的应用。要想提高 rTMS 的临床应用，就需要进一步了解 rTMS 的刺激参数等变量对疗效的影响，还有赖于磁刺激理论的深化和完善及磁刺激仪性能的提高，如优化线圈结构、改善聚焦性能，以提高神经刺激的定位精度，减少副刺激等。

项目基金

新乡医学院高学历人才科研启动项目；河南省教育厅自然科学研究计划项目(12A320015)；国家自然科学基金(81271422；31070938)。

参考文献 (References)

- [1] 周东丰 (2007) 精神病学. 中华医学会电子音像出版社, 北京, 79-80.
- [2] Castaneda, A.E., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., et al. (2008) A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of Affective Disorders*, **106**, 1-27.
- [3] Fitzgerald, P.B., Hoy, K., Daskalakis, Z.J., et al. (2009) A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, **26**, 229-234.
- [4] 卢旺盛, 田增民 (2008) 经颅磁刺激在神经系统疾病中的应用. *海军总医院学报*, **21**, 226-229.
- [5] Padberg, F., Goldstein-Muller, B., Zwanzger, P., et al. (2003) Prefrontal cortex stimulation as antidepressant treatment: Mode of action and clinical effectiveness of rTMS. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, **56**, 406-432.
- [6] Sachdev, P.S., McBride, R., Loo, C., et al. (2002) Effects of different frequencies of transcranial magnetic stimulation (TMS) on the forced swim test model of depression in rats. *Biological Psychiatry*, **51**, 474-479.
- [7] 张咏梅 (2010) 高低频率重复经颅磁刺激治疗抑郁症对症研究. 硕士论文, 南昌大学, 南昌.
- [8] Stern, W.M., Tormos, J.M., Press, D.Z., et al. (2007) Effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, **19**, 179-186.
- [9] Eche, J., Mondino, M., Haesebaert, F., et al. (2012) Low- vs high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on treatment for refractory depression. *Frontiers in Psychiatry*, **3**, 13.
- [10] Hoppner, J., Schulz, M. and Irmisch, G. (2003) Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **253**, 103-109.
- [11] 李惠 (2011) θ 短阵快速脉冲重复经颅磁刺激治疗抑郁症. *内科理论与实践*, **3**, 188-191.
- [12] Chawanun, C., Sirijit, S., Boonyanaruthee V. and Leelarphat, S. (2012) Twelve-month, prospective, open-label study of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder in partial remission. *Neuropsychiatric*

Disease and Treatment, **8**, 393-397.

- [13] Fitzgerald, P.B., Benitez, J., de Castella, A.R., Brown, T.L., Daskalakis, Z.J. and Kulkarni, J. (2006) Naturalistic study of the use of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depressive relapse. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, **40**, 764-768.
- [14] 郑会蓉 (2012) 难治性抑郁症患者氢质子磁共振波谱及重复经颅磁刺激治疗研究. 博士论文, 中南大学, 长沙.
- [15] 李凝, 王学义, 秦振洲, 等 (2013) 重复经颅磁刺激联合碳酸锂、喹硫平治疗双相障碍抑郁发作的 4 周单盲随机对照试验. *中国心理卫生杂志*, **12**, 1001-1242.
- [16] 范思海, 孙学礼, 郑重, 舒放 (2008) 重复经颅磁刺激治疗抑郁症的研究进展. *华西医学*, **1**, 172-173.
- [17] 卢葭 (2014) 高频左侧重复经颅磁刺激与电休克治疗抑郁症随机对照试验的 meta 分析. 重庆医科大学, 重庆.
- [18] 毛薇, 欧阳取平, 王玉平 (2005) 重复经颅磁刺激技术治疗抑郁症的研究与进展. *中国临床康复*, **8**, 116-118.
- [19] Shajahan, P.M., Glabus, M.F., Steele, J.D., Doris, A.B., Anderson, K., Jenkins, J.A., Gooding, P.A. and Ebmeier, K.P. (2002) Left dorso-lateral repetitive transcranial magnetic stimulation affects cortical excitability and functional connectivity, but does not impair cognition in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **26**, 945-954.
- [20] Fitzgerald, P.B., Huntsman, S., Gunewardene, R., Kulkarni, J. and Daskalakis, Z.J. (2006) A randomized trial of low-frequency right-prefrontal-cortex transcranial magnetic stimulation as augmentation in treatment-resistant major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **9**, 655-666.
- [21] Rossini, D., Lucca, A., Zanardi, R., Magri, L. and Smeraldi, E. (2005) Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: A double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Research*, **137**, 1-10.
- [22] O'Reardon, J.P., Solvason, H.B., Janicak, P.G., Sampson, S., Isenberg, K.E., Nahas, Z., et al. (2007) Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multisite randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, **62**, 1208-1216.
- [23] 郑惠蓉, 张丽, 赵巍峰, 邹娟, 傅锦华, 李凌江 (2010) 青年难治性抑郁症患者重复经颅磁刺激治疗研究. *中国临床心理学杂志*, **1**, 44-46.
- [24] Cohrs, S., Tergau, F., Riech, S., Kastner, S., Paulus, W., Ziemann, U., R  ther, E. and Hajak, G. (1998) High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep. *Neuroreport*, **9**, 3439-3443.
- [25] Price, R.B., Shungu, D.C., Mao, X., Nestadt, P., Kelly, C., Collins, K.A., Murrrough, J.W., Charney, D.S. and Mathew, S.J. (2009) Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy: Relationship to treatment resistance in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, **65**, 792-800.
- [26] Loo, C.K., Sachdev, P.S., Haindl, W., Wen, W., Mitchell, P.B., Croker, V.M. and Malhi, G.S. (2003) High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients. *Psychological Medicine*, **33**, 997-1006.
- [27] Zangen, A. and Hyodo, K. (2002) Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport*, **13**, 2400-2405.
- [28] Hausmann, A., Pascual-Lenone, A., Kemmler, G., Rupp, C.I., Lechner-Schoner, T., Kramer-Reinstadler, K., et al. (2004) No deterioration of cognitive performance in nil aggressive unilateral and bilateral antidepressant rTMS add-on trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, **65**, 772-782.
- [29] 王晓明, 龙存国, 吴碧华, 等 (2002) 经颅磁刺激安全性的实验研究. *临床神经电生理学杂志*, **4**, 227-229.
- [30] Wassermann, E.M. and Lisanby, S.H. (2001) Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: A review. *Clinical Neurophysiology*, **112**, 1367-1377.
- [31] Ullrich, H., Kranaster, L., Sigges, E., Andrich, J. and Sartorius, A. (2012) Ultra-high-frequency left prefrontal transcranial magnetic stimulation as augmentation in severely ill patients with depression: A naturalistic sham-controlled, double-blind, randomized trial. *Neuropsychobiology*, **66**, 141-148.