

加速高频重复经颅磁刺激 对伴有自杀意念的青少年抑郁症患者的疗效

丁鹏锦¹, 龙显贵², 杨丽霞², 王艺明²

摘要 **目的:**探讨加速高频重复经颅磁刺激(accelerated high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, aHF-rTMS)对青少年抑郁症患者的疗效及安全性。**方法:**选取我院精神科57例伴有自杀意念的青少年抑郁发作患者,随机分为标准组(30例)和加速组(27例)。标准组给予标准重复经颅磁刺激(rTMS)治疗14 d,加速组给予aHF-rTMS治疗7 d。分别在治疗前(T1)以及治疗后第1周(T2)、第2周(T3)、第4周(T4)进行汉密尔顿抑郁量表-24项(Hamilton depression scale-24, HAMD-24)、自杀意念量表(scale for suicide ideation, SSI)、临床总体印象量表-疾病严重程度分量表(clinical global impression-severity of illness scale, CGI-SI)评定。**结果:**2组T1期HAMD、SSI、CGI-SI量表总分差异无统计学意义($P>0.05$)。与T1期比较,2组在T4期的HAMD、SSI及CGI-SI分数有不同程度下降($P<0.05$);与标准组同期比较,加速组SSI总分在T2时下降更为显著($t=-5.542, P<0.05$);2组在T4期HAMD、SSI及CGI-SI差异无统计学意义($P>0.05$)。T4期时,加速组显效率为77.8%,高于标准组的53.3%,但差异无统计学意义($P>0.05$)。2组治疗期间不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$),且未发生严重不良反应。**结论:**aHF-rTMS治疗可以改善青少年抑郁症患者的抑郁情绪及自杀意念,其在治疗4周内的疗效及安全性等同于标准rTMS治疗,而且aHF-rTMS治疗在快速降低患者的自杀意念上更有优势。

关键词 加速高频重复经颅磁刺激;青少年;抑郁症;自杀意念

中图分类号 R741;R741.05;R749 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20221116

本文引用格式:丁鹏锦, 龙显贵, 杨丽霞, 王艺明. 加速高频重复经颅磁刺激对伴有自杀意念的青少年抑郁症患者的疗效[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(6): 325-328.

作者单位

1. 贵州医科大学
贵阳 550004
2. 贵州医科大学附
属医院精神科
贵阳 550004

基金项目

黔科合支撑项目
(No. [2020]4Y198)

收稿日期

2022-11-06

通讯作者

杨丽霞
549454757@
qq.com
王艺明
Yimingw66@
yahoo.com

Efficacy of Accelerated High-frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Adolescent Depression with Suicidal Ideation DING Peng-jin¹, LONG Xian-gu², YANG Li-xia², WANG Yi-ming². 1. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Department of Psychiatry, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Abstract Objective: To investigate the efficacy and safety of accelerated high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (aHF-rTMS) in adolescents with depression. **Methods:** Fifty-seven adolescent depressive episode patients with suicidal ideation in the psychiatric department of our hospital were selected and assigned to the accelerated and standard groups. The accelerated group received aHF-rTMS for 7 days, and the standard group received standard rTMS for 14 days. Twenty-four items of the Hamilton Depression Scale (HAMD-24), Scale for Suicidal Ideation (SSI), and Clinical Global Impression-Severity of Illness (CGI-SI) were used for evaluation. **Results:** There were no significant differences in the total scores of the HAMD, SSI, and CGI-SI scales at T1 between the two groups ($P>0.05$). Total scores of HAMD, SSI, and CGI-SI at T4 decreased to different degrees in both groups ($P<0.05$) compared to T1. Total score of SSI in T2 in the accelerated group decreased more than that in standard group ($t=-5.542, P<0.05$). There were no significant differences in the total scores of the HAMD, SSI, and CGI-SI scales at T4 between the two groups ($P>0.05$). The total significant efficiency in the accelerated group at T4 was 77.8%, which was higher than that in standard group, but there was no significant differences ($P>0.05$). There were no significant differences in the incidence of adverse reactions between the two groups during treatment ($P>0.05$). **Conclusion:** aHF-rTMS treatment can improve depressive mood and suicidal ideation in adolescent patients with depression, and its efficacy and safety within 4 weeks of treatment are the same as those of standard rTMS treatment. Furthermore, aHF-rTMS treatment has more advantages in rapidly reducing suicidal ideation in patients.

Keywords accelerated high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; adolescent; depression; suicidal ideation

青少年抑郁症发病逐年升高趋势,虽然总体疗效优于成年人,但具有更高的自杀风险^[1,2]。快速有效地控制抑郁情绪及降低自

杀风险是青少年抑郁症急性期治疗的重中之重。自杀行为的发生与额颞顶叶皮质相关的功能障碍有关^[3],其神经生物学标记集

中在背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、膝下前扣带皮质、眶额皮质以及额边缘脑回路^[4-6]。研究表明,对左侧 DLPFC (left-DLPFC, L-DLPFC) 脑区进行重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 有助于改善前额皮质的功能,恢复脑网络,增强相邻脑区的功能连接,提高正性情绪和认知能力,减少冲动行为的发生并消除自杀意念^[7]。因此,近年来 rTMS 治疗已经逐渐成为抑郁症治疗的常用方法^[8]。但目前临床上使用的标准 rTMS 治疗方案存在起效慢、治疗周期长、费用高及依从性差的局限性。最近研究发现,加速高频重复经颅磁刺激 (accelerated high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, aHF-rTMS) 模式 (增加每日治疗量、缩短治疗周期) 能更快速有效地缓解自杀意念,改善抑郁情绪,同时具有较好的安全性^[9]。目前这类研究国内少有,且还未涉及到青少年抑郁症群体。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月至 2022 年 6 月在我院精神科住院的青少年抑郁症患者。本研究经我院伦理委员会批准。入组患者或其家属均自愿参加并签署知情同意书。

入组标准:①符合美国精神障碍诊断与统计手册第 5 版 (DSM-5) 抑郁障碍诊断标准,首次发病;②年龄 12 ~ 19 岁;③汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 24 项总分 ≥ 17 分;自杀意念量表 (scale for suicide ideation, SSI) 评分 > 12 分,且第 4、5 项 (自杀意念) 评分不为 0;④无精神疾病家族史;⑤患者和监护人均知情同意。

排除标准:①存在严重的自杀企图或自杀未遂的患者;②怀疑或已确诊为精神分裂症谱系及其他精神病性障碍、双相障碍、精神活性物质使用史;③有脑部手术和癫痫病史者;④身体内置有金属或电子仪器,如人工耳蜗、内置脉冲发生器、心脏起搏器及支架等金属异物者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 将患者随机分为加速组和标准组。加速组:采用武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司生产的圆形线圈经颅磁刺激治疗仪,刺激部位为 L-DLPFC,采用 5.5 cm 定位法^[10]选取靶点。刺激参数:5 Hz、100% 运动阈值、每个刺激串持续 10 s (含 50 个刺激),刺激串

间隔 5 s,共 40 个刺激串,2 次/d (治疗间隔 > 2 h),4000 脉冲/d,连续治疗 7 d。标准组:相同的刺激靶点、频率和强度,1 次/d,2000 脉冲/d,连续治疗 14 d。

2 组大多给予盐酸氟西汀胶囊 (国药准字 H20073985,山西仟源医药集团股份有限公司) 治疗,初始剂量为 20 mg,1 次/d,根据患者情况 2 周内逐渐加量至 40 ~ 60 mg;少部分予盐酸舍曲林片 (国药准字 H20080141,浙江华海药业股份有限公司) 治疗,初始剂量为 50 mg,1 次/d,根据患者情况 2 周内逐渐加量至 100 ~ 200 mg;观察期间采取单一用药,不合并使用其他抗抑郁药、心境稳定剂等。

1.2.2 评价指标 ①HAMD-24:采用 0 ~ 4 分的 5 级评分法。括抑郁情绪、有罪感、自杀和自知力等 24 项。抗抑郁显效分析以 HAMD 总评分减分率为准,减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈,50% ~ 74% 为显著进步,26% ~ 49% 为进步, $< 25\%$ 为无效;显效率/% = (痊愈例数 + 显著进步例数 + 进步例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。②SSI 量表^[11]:由 19 个条目组成,每个条目有 3 个选项,按自杀强度分级 (0 ~ 2 分),总分范围 0 ~ 38 分。④临床总体印象量表-疾病严重程度分量表 (clinical global impression--severity of illness scale, CGI-SI):量表采用 0 ~ 7 分的 8 级记分法,根据患者的临床病情严重程度与其他同类患者比较进行评定。⑤自制 TMS 不良反应评定量表:包括头痛、颈痛、牙痛、感觉异常、听力下降、头皮烧灼等不良反应症状,程度分为轻、中、重度。

分别在治疗前 (T1)、治疗第 1 周 (T2)、治疗第 2 周 (T3)、治疗第 4 周 (T4) 时对患者进行 HAMD-24、SSI、CGI-SI 量表评定及比较;在 T4 进行显效率比较及不良反应量表评定。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 进行统计分析,Prism 绘图。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本均数 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 或 Fisher 精确概率法检验; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料比较

共纳入 57 例青少年,随机分为加速组 27 例,标准组 30 例。2 组的性别、年龄、受教育程度及用药方案上差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

2.2 2 组治疗前后 HAMD、SSI 及 CGI-SI 量表总分变化

2 组 T1 期 HAMD、SSI、CGI-SI 量表总分差异无统

计学意义($P>0.05$)。与T1期比较,2组在T4期的HAMD、SSI及CGI-SI分数有不同程度下降(加速组: $t=-6.974, P<0.05$; $t=-6.620, P<0.05$; $t=-6.522, P<0.05$;标准组: $t=-3.584, P<0.05$; $t=-3.656, P<0.05$; $t=-6.099, P<0.05$)。与标准组同期比较,加速组SSI总分在T2时下降更为显著($t=-5.542, P<0.05$),见图1B。2组在T4期HAMD、SSI及CGI-SI差异无统计学意义($P>0.05$),见图1。

2.3 2组治疗4周后抗抑郁显效分析

T4期,加速组痊愈4例,显著进步8例,进步9例,无效6例,显效率77.8%;标准组痊愈4例,显著进步6例,进步6例,无效14例,显效率53.3%,显效率差异无统计学意义($\chi^2=3.728, P>0.05$)。

2.4 TMS不良反应评定量表

加速组:感头痛1例、感颈痛1例、感牙痛1例、感听力下降1例、感头晕5例,程度均为轻度;标准组:感头皮烧灼1例、感头痛2例、感听力下降2例、感头晕2例,程度均为轻度。上述2组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.704, P>0.05$)。治疗期间2组均未出现抽搐、晕厥、转躁及其他严重不良反应。

3 讨论

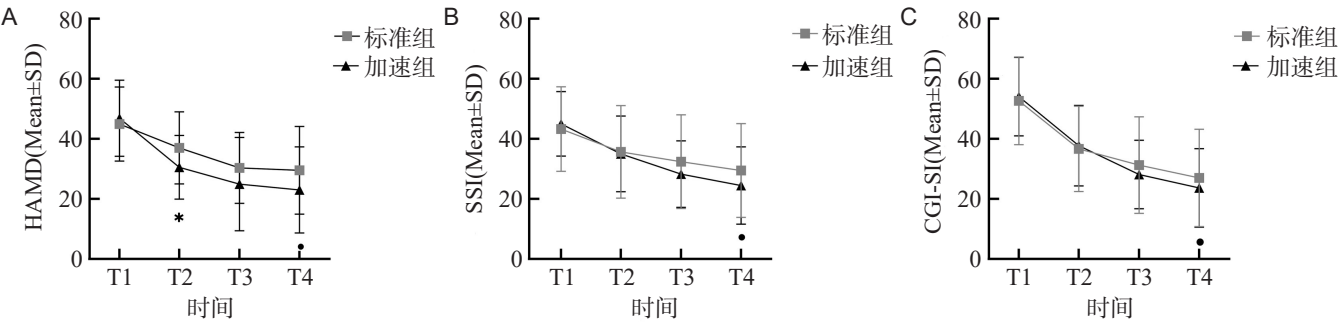
本研究中,2组患者的HAMD总分平均为(44.09±12.53)分,SSI总分平均为(22.93±6.22)分,提示参与研究的青少年抑郁症患者可能有较严重的抑郁症状和自杀意念,这个现象也比较符合当下精神科住院患者中的现状。为了减少风险,缩短住院时间,增加治疗依从

性,迫切需要更加快速有效的治疗方法。但标准rTMS治疗周期大约需要持续3~4周,因此改进治疗模式、快速改善自杀意念和抑郁症状成为TMS治疗探索的重要方向。神经电生理学证据表明,相比较每日1次刺激,24 h内再次给予TMS刺激,皮质的兴奋性会更高,且刺激量与疗效存在“剂量-反应”相关性^[12,13]。近期的临床研究也发现,aHF-rTMS相较于标准rTMS似乎更能够快速改善患者的抑郁症状,且安全性、可行性、耐受性较好^[14]。

在本研究中,2种模式的TMS治疗后,青少年患者抑郁程度在4周内均有一定程度的减轻,但比较各时点,2组HAMD评分没有统计学差异,这说明aHF-rTMS治疗可以改善青少年抑郁症患者抑郁情绪,而且疗效与标准rTMS相当,这与Fitzgerald^[15]等采用同样方案的结果一致。而在Kim SJ的研究中^[16],采用每日5次10 Hz的aHF-rTMS较标准rTMS对抑郁症状改善更快。由此可以推测,适当的刺激频率和强度的增加可以提高aHF-rTMS抗抑郁的疗效,即可能存在量效变化关系。研究中因针对的是青少年群体,在刺激参数的选择上更侧重安全性方面考虑,并未采用大剂量刺激模式,这也可能是造成在短期内2组抑郁症状改善程度差异不大的原因之一。即使结果显示aHF-rTMS在抑郁症状的疗效并不优于rTMS,而是疗效相当,但考虑到其治疗更加短程,更能快速起效,这无疑提高了患者的依从性并缩短了住院治疗时间,这在临床治疗中是十分有意义的,由此可以推测该治疗模式可能会被更好的接受。

表1 2组患者一般资料比较[例(%)]

组别	例数	年龄		男/女	受教育程度			用药方案	
		<16岁	≥16岁		小学	初中	高中及以上	氟西汀	舍曲林
标准组	30	17(56.67)	13(43.33)	7/23	3(10.00)	17(56.67)	10(33.33)	22(73.33)	8(26.67)
加速组	27	15(55.56)	12(44.44)	7/20	2(7.40)	18(66.67)	7(25.93)	20(74.07)	7(25.93)
χ^2 值		0.007		0.052	0.602			0.004	
P值		0.933		0.820	0.740			0.949	



注:(A)HAMD-24总分;(B)SSI总分;(C)CGI-SI评分;*与标准组相比, $P<0.05$;●与T1相比, $P<0.05$ 。

图1 2组HAMD-24总分、SSI总分及CGI-SI评分比较

对于自杀意念的改善方面,在治疗第1周,加速组在自杀意念的改善上较标准组有显著差异,即aHF-rTMS可以在1周左右快速减轻自杀意念且作用强于rTMS,而且这种疗效可以持续到第4周,与标准rTMS的作用相当,这与类似研究结论一致。国外研究^[17]应用10 Hz的aHF-rTMS治疗伴有自杀意念的抑郁症患者,在5~10 d内快速降低19例患者抑郁症状和SSI评分。在George^[18]等的研究中,给予伴有自杀意念的抑郁症患者DLPFC区aHF-rTMS治疗3 d后,SSI总分迅速下降且有统计学意义,可见该刺激模式起效快、安全性高、可以快速缓解患者的自杀意念。国内朱俊娟等^[19]也对14例伴有自杀意念的抑郁症患者使用了aHF-rTMS治疗,患者接受每日3~4次,为期3 d的5 Hz高强度DLPFC区的TMS治疗,结果发现SSI总分在治疗结束次日以及4周随访时均有显著下降,且结束次日下降程度最为明显。

在安全性方面,本研究aHF-rTMS治疗未出现严重不良反应,对于患者出现的与治疗相关的不良反应,如头痛、头晕、听力下降等不适症状,程度均为轻度,并且这些不良反应均在治疗结束后1天内缓解,没有患者因此中断治疗。同样,治疗第4周不良反应发生率与标准rTMS相当,这说明该参数的aHF-rTMS治疗对于青少年抑郁患者有较好的安全性和耐受性。正如Sonmez^[9]在11项aHF-rTMS治疗方案的Meta分析报告中指出,在实施频率为每天2~10疗程、疗程间隔12 min~2 h、总刺激量15000~90000脉冲的范围内,参与者一般都能很好的耐受治疗,且未产生严重的不良反应。

综上所述,aHF-rTMS治疗模式保留或增强了标准rTMS的抗抑郁疗效,可以优化和解决其局限性。同时,它具有缩短治疗时间、快速降低自杀意念、减轻患者负担、尽早达到临床痊愈的特点,aHF-rTMS可能成为今后青少年抑郁症患者治疗可行方案及治疗趋势之一。^[20,21]但是,由于aHF-rTMS治疗的参数空间在很大程度上仍未被探明,目前缺乏确切统一的方案,所以其抗抑郁反应一直是可变的未知数。未来的研究可以继续探索大样本下不同参数的疗效和安全性,同时使用脑功能成像技术、电生理技术或生物标志物等进行机制的深入探索。

参考文献

[1] Zisook S, Lesser I, Stewart JW, et al. Effect of age at onset on the course of major depressive disorder[J]. Am J Psychiatry, 2007, 164(10):

1539-1546.
[2] Hawton K, van Heeringen K. Suicide[J]. Lancet, 2009, 373(9672): 1372-1381.
[3] van Heeringen K, Mann JJ. The neurobiology of suicide[J]. Lancet Psychiatry, 2014, 1(1): 63-72.
[4] Miller AB, McLaughlin KA, Busso DS, et al. Neural Correlates of Emotion Regulation and Adolescent Suicidal Ideation[J]. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2018, 3(2): 125-132.
[5] Harika-Germaneau G, Wassouf I, Le Tutour T, et al. Baseline Clinical and Neuroimaging Biomarkers of Treatment Response to High-Frequency rTMS Over the Left DLPFC for Resistant Depression[J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 894473.
[6] Baeken C, Marinazzo D, Everaert H, et al. The Impact of Accelerated HF-rTMS on the Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Refractory Unipolar Major Depression: Insights From 18FDG PET Brain Imaging[J]. Brain Stimul, 2015, 8(4): 808-815.
[7] Sher L, Mindes J, Novakovic V. Transcranial magnetic stimulation and the treatment of suicidality[J]. Expert Rev Neurother, 2010, 10(2): 1781-1784.
[8] 左成超, 曹幻, 王芙蓉. 经颅磁刺激治疗抑郁症的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(5): 270-273.
[9] Sonmez AI, Camsari DD, Nandakumar AL, et al. Accelerated TMS for Depression: A systematic review and meta-analysis[J]. Psychiatry Res, 2019, 273: 770-781.
[10] Trapp NT, Bruss J, King Johnson M, et al. Reliability of targeting methods in TMS for depression: Beam F3 vs. 5.5 cm[J]. Brain Stimul, 2020, 13(3): 578-581.
[11] 李献云, 费立鹏. Beck 自杀意念量表中文版在社区成年人中应用的信效度[J]. 中国心理卫生杂志, 2010, 24(4): 250-255.
[12] Galletly C, Gill S, Clarke P, et al. A randomized trial comparing repetitive transcranial magnetic stimulation given 3 days/week and 5 days/week for the treatment of major depression: is efficacy related to the duration of treatment or the number of treatments[J]? Psychol Med, 2012, 42(5): 981-988.
[13] Cheng CM, Li CT, Tsai SJ. Current Updates on Newer Forms of Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1305: 333-349.
[14] Caulfield KA, Fleischmann HH, George MS, et al. A transdiagnostic review of safety, efficacy, and parameter space in accelerated transcranial magnetic stimulation[J]. J Psychiatr Res, 2022, 152: 384-396.
[15] Chung SW, Hoy KE, Fitzgerald PB. Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression[J]? Depress Anxiety, 2015, 32(3): 182-192.
[16] Kim SJ, Son SJ, Jang M, et al. Rapid Symptom Improvement in Major Depressive Disorder Using Accelerated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2021, 19(1): 73-83.
[17] Hadley D, Anderson BS, Borckardt JJ, et al. Safety, tolerability, and effectiveness of high doses of adjunctive daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in a clinical setting[J]. J ECT, 2011, 27(1): 18-25.
[18] George MS, Raman R, Benedek DM, et al. A two-site pilot randomized 3 day trial of high dose left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for suicidal inpatients[J]. Brain Stimul, 2014, 7(3): 421-431.
[19] 朱俊娟, 张天宏, 张玲. 高强度高频率重复经颅磁刺激对抑郁症自杀意念的疗效[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(5): 534-538.
[20] Seewoo BJ, Hennessy LA, Jaeschke LA, et al. A Preclinical Study of Standard Versus Accelerated Transcranial Magnetic Stimulation for Depression in Adolescents[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2022, 32(3): 187-193.
[21] Miron JP, Jodoin VD, Lespérance P, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: basic principles and future directions[J]. Ther Adv Psychopharmacol, 2021, 11: 20451253211042696.

(本文编辑:唐颖馨)