

# 反复经颅磁刺激治疗对难治性抑郁症白质微结构整合水平的影响

彭红军<sup>1</sup>, 李凌江<sup>2</sup>, 郑会蓉<sup>3</sup>

(1.广州市脑科医院, 广州 510370; 2.中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 长沙 410011; 3.广东省人民医院精神卫生研究所, 广州 510180)

**【摘要】** 目的:探讨反复经颅磁刺激治疗(rTMS)对难治性抑郁症白质微结构整合的影响及其与临床疗效的关系。方法:30例难治性抑郁症病人(男19,女11),25例性别、年龄、教育程度等匹配的正常人作为对照组。采用rTMS(15Hz)治疗4周,30例病人采取随机双盲的方法17例病人进行真刺激治疗,13例进行假刺激治疗。治疗前后分别进行汉密尔顿抑郁量表(HAMD,17项)、贝克抑郁量表(BDI)评估,并进行全脑弥散张量成像扫描。使用基于像素的分析方法比较各向异性分数(FA)。结果:难治性抑郁症左侧额中回( $x=-18$   $y=46$   $z=-14$ )白质FA值显著降低(经像素水平FWE校正,  $P<0.05$ , 像素值 $>50$ )。经真刺激治疗后,该脑区降低的FA值显著增高,并且增高的FA值与抑郁症病人降低的BDI及HAMD分值呈正相关;而假刺激组未发现该脑区在治疗后FA值的增高。结论:反复经颅磁刺激可能通过提高左侧额中回白质微结构整合水平达到治疗难治性抑郁症的目的。

**【关键词】** 难治性抑郁;反复经颅磁刺激;弥散张量成像

中图分类号: R395.1

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2013)04-0528-04

## Impact of rTMS on White Matter Integrity of Patients with Treatment-resistant Depression

PENG Hong-jun, LI Ling-jiang, ZHENG Hui-rong

Guangzhou Brain Hospital, Guangzhou 510370, China

**【Abstract】 Objective:** To explore the impact of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on white matter integrity of patients with treatment-resistant depression and the relationship with curative effect. **Methods:** A double-blind, randomized study was done, in which 30 treatment-resistant unipolar depression patients were compared with 25 age- and gender-matched healthy controls. In these 30 patients, 17 were treated with real stimulation, and 13 were treated with sham stimulation. HAMD and BDI were used to evaluate the severity of depression. Voxel-based analysis (VBA) method was used to evaluate white-matter fractional anisotropy (FA). **Results:** We found significant decreased white matter FA in the left middle frontal gyrus in TRD patients. And the abnormal FA could be restored by active rTMS treatment, but not by sham one. FA increases were correlated with decreased BDI and HAMD scores. **Conclusion:** rTMS treatment increases white matter FA in the left middle frontal gyrus in patients with treatment-resistant depression, which may be related to curative effect.

**【Key words】** Treatment-resistant depression; Diffusion tensor imaging; Repetitive transcranial magnetic stimulation

抑郁症是一种常见的精神疾病,致残率高,社会负担重<sup>[1]</sup>。近年来,虽然新型抗抑郁药不断应用于临床,仍有15-30%左右的病人疗效不好。两种不同类型以上的抗抑郁药足量、足疗程治疗,疗效仍不佳被称作难治性抑郁症<sup>[2]</sup>。有文献报道反复经颅磁刺激治疗(Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)对难治性抑郁有较好的疗效,而且该法2008年被美国FDA正式批准用来治疗难治性抑郁症<sup>[3]</sup>。rTMS治疗难治性抑郁症的作用机理仍不清楚,有研

究认为rTMS可能与其调节大脑海马、纹状体等部位DA、5-HT等神经递质平衡有关<sup>[4]</sup>。另有研究认为rTMS的疗效可能与提高抑郁症病人BDNF(brain-derived neurotrophic factor)水平有关<sup>[5]</sup>。还有研究认为rTMS可能通过激活大脑情感调节相关的脑区如内侧前额叶、边缘叶等达到治疗抑郁的目的<sup>[6,7]</sup>。本研究主要探讨rTMS对脑白质微结构的影响及其与疗效的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

难治性抑郁症组:30例抑郁症病人年龄 $26.87 \pm 5.28$ 岁,男19例,女11例,教育程度 $12.12 \pm 3.46$ 年,

**【基金项目】** 国家自然科学基金(30830046);广州市卫生科技计划项目(2008-YB-219);广东省科技计划项目(2012B031800015);广东省医学科学技术研究基金(A2012523)等资助  
通讯作者:李凌江,彭红军

来自某大型三甲医院门诊及住院部,同时满足精神障碍诊断和统计手册(第4版)(DSM-IV)抑郁症的诊断标准及难治性抑郁的诊断标准。难治性抑郁症操作定义为采用两种以上不同种类的抗抑郁药按推荐的最大剂量治疗4周以上疗效不佳<sup>[8]</sup>,排除DSM-IV轴I、轴II其他精神疾病,排除有癫痫病史及磁共振扫描禁忌者。

正常对照组:25名来自当地社区,年龄( $28.24 \pm 4.98$ 岁)、性别(男/女:14/11)、教育程度( $13.46 \pm 4.35$ 年)匹配的正常人,排除既往有精神病史或一级亲属中有严重精神或神经系统疾病史。所有被试入组前均完成书面的知情同意书。

## 1.2 方法

1.2.1 评估 采用17项汉密尔顿抑郁量表(HAMD)<sup>[9]</sup>及贝克抑郁评定量表(BDI)<sup>[10]</sup>评估治疗前后抑郁症的严重程度。

1.2.2 治疗 采用常规rTMS治疗方法,8字型线圈刺激经典的刺激部位(左侧背外侧前额叶5cm范围),所有病人均为首次接受rTMS治疗。抑郁症病人采取随机数双盲的方法分成两组,其中真刺激组17人,假刺激组13人。真刺激采用以下参数:15 Hz,刺激强度110%MT(运动阈值),刺激时间4秒,每次治疗28分钟,每周治疗5次,为了防止病人不适应,刺激强度在第一周设为100%,第二周增加到110%,总共刺激20次。假刺激与真刺激相似,但8字线圈与头皮呈90度角。为了防止病情恶化或出现自杀等严重不良事件,所有病人均联合10mg/d艾司西酞普兰治疗。

1.2.3 弥散张量(DTI)资料的获取 采用西门子3.0T MRI(Allegra, Siemens Medical System)扫描, T1加权全

脑3D结构像经MP-RAGE (magnetization-prepared rapid-acquisition gradient echo sequence)系列采集,扫描参数:144层,层厚:1mm;矩阵256×256,视野(FOV)=256mm×256mm, TE=3.7ms; TR=2000ms。DTI扫描采用单次激发自旋回波平面成像(single-shot echo-planar image, EPI)序列进行轴位扫描,以正中矢状位平行前后联合连线(AC-PC)为定位线;45层;30个梯度方向;层厚3mm;无间隙;矩阵192×192;视野240mm×240mm; TE=93ms; TR=6046ms; b1=0; b2=1000s/mm<sup>2</sup>,利用DtiStudio软件对DTI图像进行分析处理,重建FA图;以AFNI软件对全脑配准,最后在SPM2软件中,将配准后的FA图标准化到各自的标准完的3D图上,获得每位受试者标准化后的图像。

1.2.4 统计方法 运用SPM2分析软件对标准化后的FA图,采用基于像素的全脑分析技术(VBA)探讨全脑显著性差异,50个以上连续一体的高亮像素(cluster)集中区域视为组间有显著差异区域,结果经FEW(family wise error)校正( $P < 0.05$ )。差异有统计学意义的脑区被配准到SPM2的空间标准脑上,以便观察。

## 2 结 果

### 2.1 难治性抑郁症组与正常组比较异常的脑区

两样本 $t$ 检验显示,难治性抑郁组较对照组各向异性分数(fractional anisotropy, FA)值降低的区域为左侧额中回,蒙特利尔神经科学研究所(MNI)坐标位于 $[-18\ 46\ -14]$ ,结果经得起FWE校正, $P < 0.05$ ,像素值=72,在该水平未发现FA值增高的区域。

表1 治疗前后真、假rTMS组左额中回FA值及BDI及HAMD分的变化(M±SD)

		真 rTMS 治疗 (n=17)	假 rTMS治疗 (n=13)	两样本 $t$ 检验	
				$t$	$P(2\text{-tailed})$
rTMS 治疗前	FA	$0.245 \pm 0.019$	$0.239 \pm 0.012$	1.005	0.324
rTMS 治疗后	FA	$0.249 \pm 0.017$	$0.236 \pm 0.015$	2.263	0.032*
前后配对 $t$ 检验	$t$	-3.186	1.469		
	$P$	0.006**	0.168		
rTMS 治疗前	BDI	$21.120 \pm 1.996$	$21.620 \pm 1.758$	-0.724	0.475
rTMS 治疗后	BDI	$13.650 \pm 3.181$	$19.540 \pm 1.941$	-6.262	0.000***
前后配对 $t$ 检验	$t$	10.259	4.665		
	$P$	0.000***	0.001**		
rTMS 治疗前	HAMD	$24.710 \pm 3.057$	$24.540 \pm 3.332$	0.141	0.889
rTMS 治疗后	HAMD	$13.710 \pm 2.257$	$22.850 \pm 2.609$	-10.073	0.000***
前后配对 $t$ 检验	$t$	12.519	5.162		
	$P$	0.000***	0.000***		

注:在真、假刺激组两样本 $t$ 检验,治疗前后进行配对 $t$ 检验;rTMS,反复经颅磁刺激治疗;FA,白质各向异性;\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ ,下同。

## 2.2 rTMS 治疗前后,真、假刺激组白质 FA 值及 HAMD、BDI 分的改变

以左侧额中回有显著意义脑区为模板,采用自主开发的软件提取真假刺激前后该区域 FA 值的大小,发现治疗前真假刺激组之间 FA 值、BDI 及 HAMD 分无显著性差异,治疗后,真刺激组 FA 值显著提高,并且 BDI 分及 HAMD 分显著降低,配对 *t* 检验发现 BDI 分及 HAMD 分在真假刺激组均降低,但 FA 值

仅在真刺激组增加。见表 1。

## 2.3 治疗前后,FA 值与 HAMD 及 BDI 分的相关

治疗前后在真、假刺激组,左额中回 FA 值与 BDI 或 HAMD 分均呈负相关(见表 2)。治疗后,真刺激组增加的白质 FA 值与降低的 BDI 分( $r=0.729, P=0.026$ )及 HAMD 分( $r=0.693, P=0.039$ )呈正相关,但假刺激组相关不显著,分别为( $r=0.320, P=0.085$ )及( $r=0.374, P=0.052$ )。

表 2 治疗前后真、假刺激组 FA 值与 BDI, HAMD 分的相关

		BDI 分				HAMD 分			
		真 rTMS (n=17)		假 rTMS (n=13)		真 rTMS (n=17)		假 rTMS (n=13)	
		<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
左额中回 FA	治疗前	-0.667	0.003**	-0.638	0.019*	-0.849	0.008**	-0.635	0.027*
	治疗后	-0.572	0.016*	-0.589	0.034*	-0.746	0.005**	-0.586	0.045*

## 3 讨 论

本研究显示,与对照组相比,难治性抑郁症患者左侧额中回白质 FA 显著降低,并且降低的 FA 值经真 rTMS 治疗 4 周后,显著提高。而在假刺激组未见显著性改变。同时发现提高的 FA 值与降低的 BDI 分及 HAMD 分呈正相关。该结果支持难治性抑郁症左侧额中回白质整合水平减低, rTMS 可能通过增加降低的左侧额中回白质整合水平从而改善难治性抑郁的症状。本研究中,经 FWE 校正( $P<0.05$ )后,难治性抑郁症左侧额中回 FA 降低区域仍然有显著性意义,推测该异常的白质微结构与难治性抑郁症的病理生理有关。以前大量的研究支持情感障碍患者左侧额中回白质整合存在异常,包括对抑郁症、双相障碍、青年及老年抑郁、首发及复发抑郁症的研究<sup>[11-14]</sup>。这些研究都一致认为左额中回作为左侧前额叶的一部分,在前额叶-边缘情感环路或皮质-皮质下神经环路调节中发挥重要的作用,其功能失调主要与情感调节障碍有关。另外,左侧额中回位于左背外侧前额叶,主要与认知和执行功能有关。皮质-边缘自上至下的调节机制,在认知行为治疗对抑郁症有良好的疗效中得到了印证<sup>[15]</sup>。rTMS 对左背外侧前额叶的刺激可能通过改善认知及执行功能,或促进认知与情感相关的区域的联结(如前额叶与边缘叶等)达到调整情绪的目的<sup>[16,17]</sup>。

本研究发现 rTMS 显著增加左额中回白质,一种解释认为 rTMS 的刺激能改变该区组织的血流,细胞代谢,或通过改变神经元及局部脑皮层的活性从而提高白质微结构整合水平<sup>[18,19]</sup>。有研究还发现 rTMS 可以促进髓鞘的增长,改变水分子弥散,从而

提高白质 FA。另外, rTMS 不仅能作用于线圈下的皮层,还对皮层深处的脑区产生影响(如边缘系统)<sup>[20,21]</sup>,在本研究中未发现皮层下脑区的异常,可能与对结果进行严格的 FWE 校正有关。

到目前为止,仅一项研究<sup>[22]</sup>探讨了 TMS 对难治性抑郁白质的影响,该研究发现经 rTMS 治疗后左侧前额叶皮层白质 FA 值增高。与本研究结果一致。

## 参 考 文 献

- 1 Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: Results from the world health surveys. *Lancet*, 2007, 370: 851-858
- 2 Amital D, Fostick L, Silberman A, et al. Serious life events among resistant and non-resistant MDD patients. *Journal Affective Disorders*, 2008, 110: 260-264
- 3 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. *Journal ECT*, 2011, 27: 18-25
- 4 Keck ME, Welt T, Muller MB, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology*, 2002, 43: 101-109
- 5 Barres BA. The mystery and magic of glia: A perspective on their roles in health and disease. *Neuron*, 2008, 60: 430-440
- 6 Conca A, Peschina W, Konig P, et al. Effect of chronic repetitive Transcranial magnetic stimulation on regional cerebral blood flow and regional cerebral glucose uptake in drug treatment-resistant depressives - A brief report. *Neuropsychobiology*, 2002, 45: 27-31
- 7 Li LJ, Ma N, Li ZX, et al. Prefrontal white matter abnormal-

- ities in young adult with major depressive disorder: A diffusion tensor imaging study. *Brain Research*, 2007, 1168: 124-128
- 8 Zheng HR, Zhang L, Li LJ, et al. High-frequency rTMS treatment increases left prefrontal myo-inositol in young patients with treatment-resistant depression. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2010, 34: 1189-1195
  - 9 Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 1960, 23: 56-62
  - 10 Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: The depression inventory. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, 1974, 7: 151-169
  - 11 Bae JN, MacFall JR, Krishnan KRR. Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression. *Biological Psychiatry*, 2006, 60: 1356-1363
  - 12 Lim KO, Helpen JA. Neuropsychiatric applications of DTI - a review. *Nmr in Biomedicine*, 2002, 15: 587-593
  - 13 汤艳青, 谢光荣. 抑郁症的脑结构影像学改变及其机制的研究进展. *中国临床心理学杂志*, 2005, 13(3): 366-369
  - 14 李丽, 董奇. 抑郁症的脑神经结构和功能改变研究. *中国临床心理学杂志*, 2007, 15(5): 106-108
  - 15 Dietrich DE, Bonnemann C, Emrich HM. Cortico-limbic mechanisms of affect regulation in the therapy of depression. *Psychiatrische Praxis*, 2007, 34: 287-291
  - 16 Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev of Neurosci*, 1986, 9: 357-381
  - 17 Sexton CE, Mackay CE, Ebmeier KP. A systematic review of diffusion tensor imaging studies in affective disorders. *Biological Psychiatry*, 2009, 66: 814-823
  - 18 Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: A primer. *Neuron*, 2007, 55: 187-199
  - 19 Kito S, Fujita K, Koga Y. Changes in regional cerebral blood flow after repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2008, 20: 74-80
  - 20 Lisanby SH, Belmaker RH. Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): Comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depression and Anxiety*, 2000, 12: 178-187
  - 21 Post A, Keck ME. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: What do we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiatric Research*, 2001, 35: 193-215
  - 22 Kozel FA, Johnson KA, Nahas Z, et al. Fractional anisotropy changes after several weeks of daily left high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex to treat major depression. *Journal of ECT*, 2011, 27: 5-10
- (收稿日期: 2012-08-31)
- 
- (上接第 544 页)
- 5 杜巍, 高红丽, 闫春平, 等. 不同人格类型对情绪信息注意偏向的影响. *中国临床心理学杂志*, 2012, 20(3): 309-311
  - 6 尉玮, 王建平, 梁媛, 等. 瘦身广告对身体意象失调女性注意偏向的影响. *中国临床心理学杂志*, 2012, 20(4): 457-460
  - 7 高红丽, 杨世昌, 闫春平, 等. 儿童期受虐对成人情绪面孔注意偏向的影响. *中国临床心理学杂志*, 2011, 19(2): 154-156
  - 8 吴文丽, 郑希付. 青少年病理性互联网使用者网络信息的认知加工特点. *中国临床心理学杂志*, 2011, 19(4): 489-491
  - 9 高笑, 陈红. 消极身体意象者的注意偏向研究进展. *中国临床心理学杂志*, 2006, 14(3): 272-274
  - 10 田录梅, 宋爱芬. 记忆偏向: 心境一致效应还是特质一致效应. *山东师范大学学报(人文社会科学版)*, 2009, 54(2): 64-68
  - 11 张斌, 王莹莹, 贺达仁, 等. 完美主义及其认知-行为治疗研究. *医学与哲学(人文社会医学版)*, 2010, 31(4): 37-39
  - 12 訾非. 完美主义者对不完美图形的注意偏好研究. *心理科学*, 2011, 34(3): 532-537
  - 13 Frost R, Marten P, Lahart C, et al. The dimensions of perfectionism. *Cognitive Therapy and Research*, 1990, 14(5): 449-468
  - 14 訾非, 周旭. 中文 Frost 多维完美主义问卷的信效度检验. *中国临床心理学杂志*, 2006, 14(4): 560-563
  - 15 杨丽, 李娟, 梁宝勇, 等. 以完美主义为尺度对人群进行分类的研究进展. *心理与行为研究*, 2010, 8(2): 155-160
  - 16 孙文影, 刘晓明. 大学生群体的完美主义聚类研究. *中国临床心理学杂志*, 2011, 19(2): 228-230
  - 17 Joormann J, Gotlib IH. Selective attention to emotional faces following recovery from depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 2007, 116(1): 80-85
  - 18 Markus H, Wurf E. The dynamic self-concept: A social psychological perspective. *Annual Review of Psychology*, 1987, 38(1): 299-337
  - 19 赵婧, 訾非. 完美主义与情绪模式、成就动机类型的相关研究. *中国健康心理学杂志*, 2010, 18(2): 170-172
  - 20 刘兴华, 钱铭怡. 焦虑个体对威胁性信息的注意偏向. *中国心理卫生杂志*, 2005, 19(5): 337-339
- (收稿日期: 2013-02-23)