

难治性抑郁症患者 rTMS 治疗前后双侧前额叶质子磁共振波谱定量研究

郑会蓉¹, 李凌江², 刘鹏³, 刘建滨³, 张丽², 张燕², 于瑞丽¹

(1.广东省医学科学院, 广东省人民医院, 广东省精神卫生中心, 广东 广州 510080; 2.中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 湖南 长沙 410011; 3.湖南省人民医院放射科, 湖南 长沙 410011)

【摘要】 目的:探讨难治性抑郁症患者与正常对照之间神经生化代谢分布的差异,探索 rTMS 治疗前后难治性抑郁症局部脑代谢物的特异性。方法:应用 ¹H-MRS 检测 34 例难治性抑郁症患者双侧前额叶 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、谷氨酸(Glx)、胆碱复合物(cho)、肌醇(mi)及肌酸(cr) 5 种代谢物,分别计算 NAA、Glx、Cho、mi 与 Cr 的比值,并与 28 名健康对照者比较。对 34 例难治性抑郁症患者进行 4 周共 20 次高频 rTMS 治疗。治疗前后分别评定汉密尔顿抑郁量表(HAMD)。治疗后再次应用 ¹H-MRS 检测 34 例难治性抑郁症患者双侧前额叶代谢物分布特征。结果:①rTMS 治疗前难治性抑郁症患者左侧前额叶皮质 mI/Cr 比值明显低于健康对照组($P<0.001$)。rTMS 治疗组治疗有效患者 mI/Cr 比值增高,与健康对照比较无显著性差异。②在控制年龄、病程的影响后, rTMS 治疗组左侧前额叶 mI/Cr 改变与 HAMD 减分率成正相关($r=0.86, P=0.000$)。结论:难治性抑郁症患者可能存在前额叶胶质细胞代谢异常,有效的 rTMS 治疗可改善神经胶质细胞功能。

【关键词】 难治性抑郁症; 磁共振波谱; 重复经颅磁刺激; 前额叶

中图分类号: R395.2

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2012)06-0802-03

A Study of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging in Bilateral Prefrontal Cortex of Patients with Treatment-resistant Depression After Transcranial Magnetic Stimulation Treatment

ZHENG Hui-rong, LI Ling-jiang, YU Rui-li, et al

Guangdong Mental Health Center, Guangdong General Hospital, Guangdong

Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

【Abstract】 Objective: In this study neurochemical changes within prefrontal cortex(PFC) of severely depressed patients before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) were evaluated by proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS). **Methods:** Thirty-four young depressed patients with treatment resistant unipolar depression were enrolled in a double-blind, randomized study[active(n=19) vs. sham(n=15)], and the PFC was investigated before and after high-frequency (15Hz) rTMS using 3-tesla proton magnetic resonance spectroscopy. The N-acetylaspartate (NAA), glutamine+glutamate(Glx), choline(Cho), myo-Inositol(mi) and creatine(Cr) were measured and their ratios of metabolite to Cr levels were determined in bilateral frontal lobe. The result of metabolites were compared with 28 age- and gender-matched healthy controls. **Results:** ①In depressive patients a significant reduction in mI/Cr was observed pre-rTMS ($P<0.001$). After successful treatment, mI/Cr increased significantly in left PFC and the levels no longer differed from those of age-matched controls. ②A positive correlation between clinical improvement and an increment in m-Ino ratio was observed($r=0.86, P=0.000$). **Conclusion:** There might exist abnormal metabolism of glial cells in prefrontal cortex of young patients with treatment-resistant depression, which can be partly reversed by successful rTMS.

【Key words】 Treatment-resistant depression; Proton magnetic resonance spectroscopy; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Prefrontal cortex

目前,国际上关于难治性抑郁症(Treatment-resistant depression, TRD)定义比较一致的看法是:在患者依从性良好的情况下,经过足剂量、足疗程(≥ 4 周)的2种以上抗抑郁药治疗仍明显无效或疗效甚微。据报道 TRD 具有明显的复发和慢性化倾向,自杀率高达 10%-15%,常有明显的认知损害^[1]。前额

叶是调节情绪的关键解剖学部位,形态学研究^[2]、神经病理损害研究^[3]及功能影像学^[4]都表明前额叶背外侧皮质区在抑郁症的抑郁情绪和认知缺陷中有重要的病理生理作用。来自 PET 研究的证据认为抑郁病人的代谢改变是状态相关性的,缓解后的抑郁病人有较之前增高的代谢或血流,这种代谢的改变包括神经生化物质的作用^[5,6]。磁共振波谱

(Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS)作为目前能无创地从活体组织中获得神经生化信息的分子影像学方法,为精神疾病的研究提供了新的手段。重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是近年开展起来的一种新的神经电生理技术,多中心研究显示左侧前额叶背外侧 rTMS 治疗对难治性抑郁症病人有效^[7],但其疗效的神经生物学机理尚不明确。本研究应用三维磁共振氢质子波谱 (1H-MRS)技术探讨难治性抑郁症患者前额叶可能存在的神经生化代谢异常,探索 rTMS 治疗对难治性抑郁症局部脑代谢指标的影响,为难治性抑郁症的神经生物学病理研究提供线索,为其早期诊断和治疗提供客观依据。

1 对象与方法

1.1 病例组

本研究从中南大学湘雅二医院、湘雅三医院、湘雅一医院和湖南省人民医院入组难治性抑郁症患者 34 例,其中男 22 例,女 12 例,年龄 18~40 岁,病程 1~12 年,平均年龄 27.2 ± 5.2 岁,平均受教育年限为 13.5 ± 2.5 年。入组标准为:本次发作已使用两种及两种以上不同机制抗抑郁药物治疗 4 周仍符合 DSM-IV 抑郁发作标准;HAMD17 项总分 ≥ 18 分;汉族及初中以上教育程度。排除标准为:①有神经系统疾病史或重大躯体疾病史,有酒精或药物滥用、依赖史;②脑内有植入金属材料、起搏器等;③有躁狂发作史或双相障碍家族史;④妊娠期及哺乳期妇女;⑤入组前 6 个月内有做 ECT 者;⑥入组前曾做过 rTMS。

1.2 对照组

28 名健康对照者,其中男 16 名,女 12 名;年龄 18~40 岁,平均年龄 27.6 ± 4.7 岁;平均受教育年限 14.9 ± 2.2 年。均排除躯体疾病及精神神经系统疾病。两组对象的性别、年龄、受教育年限的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。全部对象均为右利手,对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.3 ¹H-MRS 数据检测及分析

采用 Siemens 3.0 T 磁共振系统 (3.0T, Trio Tim, Siemens),在标准头线圈内完成扫描。扫描时受试者仰卧闭眼休息,保持全身不动,用配套的耳塞隔离环境噪声,用泡沫垫限制头部的运动。在常规 T2 加权图像上选择兴趣区 (ROI) $8 \times 8 \times 1.5 \text{ cm}^3$ 为左、右两侧前额叶背外侧区。健康对照采集 1 次头颅常规 MRI 及波谱检测;难治性抑郁症患者在 rTMS 治疗前检

测第 1 次 ¹H-MRS 数据,在完成最后一次 rTMS 治疗后的 24 小时内进行第 2 次 ¹H-MRS 测量。机器自动匀场、水抑制及调谐,信号经西门子公司提供的软件包 (Siemens Syngo MR B15) 进行后处理,转换为数据和波谱图来反映 NAA、Cho、MI、Glx、Cr 的相对水平,分别测量各波峰的峰下面积,并以 Cr 为内标计算 NAA/Cr、Cho /Cr、MI/Cr 及 Glx/Cr 的比值。所有扫描均由同一经验丰富的放射科医师操作,最后在同一时间进行测量。

1.4 病例组治疗方案

符合入组标准的抑郁症患者 34 例,随机分为 rTMS 组和假刺激组。rTMS 组 19 例,男 12 例,女 7 例。假刺激组 15 例,男 10 例,女 5 例。两组在年龄、性别、受教育程度、病程方面差异无显著性 ($P > 0.05$)。所有患者在接受 rTMS 研究期间服用草酸艾司西酞普兰片 10mg 每天。rTMS 治疗参数如下:刺激频率 15 赫兹,刺激强度 110%MT,每次 50 个序列,每个序列 60 个刺激数,每次治疗 28 分钟,3000 个刺激数。每周治疗 5 次,治疗 4 周共 20 次治疗。考虑患者的耐受性,第 1 周刺激强度维持 100%MT,第 2 周开始调整到 110%MT。临床疗效根据 HAMD 减分率来确定:减分率 $\geq 50\%$ 为有效,减分率 $< 50\%$ 为无效,HAMD 总分 ≤ 8 分为临床痊愈。研究中没有人因为不良事件 (一过性不适或头痛) 而出现脱落,亦未见癫痫等严重的副反应。研究经中南大学湘雅二医院伦理委员会批准。

2 结果

2.1 病例组与对照组 ¹H-MRS 检测结果比较

将治疗前的难治性抑郁症患者随机分为 rTMS 组 ($n=19$) 和假刺激组 ($n=15$),分别与对照组比较。由表 1 可见,在左侧前额叶背外侧区,难治性抑郁症 rTMS 组 MI/Cr、假刺激组 MI/Cr 均明显低于对照组。

表 1 病例组与正常对照组双侧前额叶背外侧区 ¹H-MRS 的比较

双侧背外侧前额叶	健康对照组 ($n=28$)	难治性抑郁症组		P
		rTMS 组 ($n=19$)	假刺激组 ($n=15$)	
NAA/Cr 左侧	1.62 ± 0.50	1.63 ± 0.39	1.62 ± 0.45	ns
NAA/Cr 右侧	1.67 ± 0.52	1.50 ± 0.42	1.63 ± 0.34	ns
Glx/Cr 左侧	0.68 ± 0.43	0.69 ± 0.34	0.62 ± 0.51	ns
Glx/Cr 右侧	0.87 ± 0.46	0.78 ± 0.47	0.98 ± 0.47	ns
Cho/Cr 左侧	1.00 ± 0.22	0.90 ± 0.13	0.93 ± 0.13	ns
Cho/Cr 右侧	0.95 ± 0.16	1.00 ± 0.51	0.98 ± 0.21	ns
MI/Cr 左侧	0.59 ± 0.12	0.37 ± 0.13	0.38 ± 0.15	$< 0.001^a$
MI/Cr 右侧	0.59 ± 0.13	0.53 ± 0.12	0.54 ± 0.12	ns

注:NAA, 氮-乙酰天门冬氨酸;Cho, 胆碱;Cr, 肌酸;Glx, 谷氨酸和谷氨酰胺;m-Ino, 肌醇;^a 与健康对照组比较;ns, 无统计学差异

表2 病例组治疗前后左侧前额叶背外侧 $^1\text{H-MRS}$ 结果比较

代谢物比值	rTMS 组 ($n=19$)		P	假刺激组 ($n=15$)	
	有效者 ($n=12$)	无效者 ($n=7$)		有效者 ($n=1$)	无效者 ($n=14$)
NAA/Cr					
治疗前	1.59±0.42	1.53±0.41	ns	2.06	1.62±0.47
治疗后	1.79±0.32	1.76±0.48	ns	2.18	1.73±0.57
Glx/Cr					
治疗前	0.70±0.34	0.57±0.32	ns	0.71	0.62±0.26
治疗后	0.68±0.46	0.60±0.33	ns	0.69	0.59±0.13
Cho/Cr					
治疗前	0.90±0.11	0.87±0.13	ns	0.94	0.93±0.21
治疗后	0.99±0.16	0.89±0.13	ns	0.86	0.90±0.16
MI/Cr					
治疗前	0.36±0.14	0.36±0.16	ns	0.39	0.37±0.17
治疗后	0.65±0.15*	0.27±0.11	0.001	0.35	0.34±0.13

注: * 与治疗前比较($t=-4.36$; $P=0.001$); ns, 无统计学差异

2.2 病例组治疗前后 $^1\text{H-MRS}$ 结果比较

以 HAMD 减分率大于等于 50% 为有效标准, 治疗后 rTMS 组 12 个有效者, 假刺激组 1 个有效者。rTMS 组治疗有效者左侧前额叶背外侧 MI/Cr 明显增高, 与治疗前比较有统计学意义, 与治疗无效者比较差异有统计学意义。见表 2。rTMS 组治疗有效者左侧前额叶背外侧 Cho/Cr 有增高趋势, 但未达到统计学差异($t=2.15$, $df=11$, $P=0.056$)。

2.3 病例组严重程度、病程与异常生化物质的相关

在控制了年龄、性别及文化程度的影响后, rTMS 组左侧前额叶背外侧 MI/Cr 改变与 HAMD 减分率成正相关(Partial; $P=0.000$, $r=0.86$)。未见病程、HAMD 评分与其他生化物质存在相关性。

3 讨 论

复习文献, 国内外少见 $^1\text{H-MRS}$ 对难治性抑郁患者 rTMS 治疗效果的测量。本研究发现难治性抑郁病人左侧前额叶背外侧区肌醇水平降低, 在有效的 rTMS 治疗后恢复正常, 同时发现肌醇水平与临床症状显著相关。

肌醇是神经胶质的标志, 通过主动转运进入星形胶质细胞, 并参与磷脂酰肌醇循环在第二信使系统中承担着重要任务^[8]。近年来, 神经递质模型中肌醇代谢失调的假说受到研究者的关注, 肌醇广泛分布在前额叶的神经胶质中, 有研究者提出肌醇影响了前额叶的功能^[9]。本研究结果显示难治性抑郁病人左侧前额叶背外侧 MI/Cr 降低, 这与尸检研究发现 45 岁及以下的抑郁病人前额叶肌醇密度降低一致^[10]。此前的 $^1\text{H-MRS}$ 研究也发现年轻的抑郁病人肌醇降低^[11], 年老的病人肌醇增高^[12]。这种肌醇变化

与年龄变化的关系目前还不完全清楚, 一个假设是这些结果可能反应了老年病人脉管损伤所致的胶质增生^[13]。另外, 一些研究发现在双相障碍中也发现增高的肌醇^[14], 因此样本中如果包括双相障碍, 也可能掩盖肌醇的变化。

在本研究中, rTMS 治疗有效者左侧前额叶背外侧 MI/Cr 明显增高, 显示有效的 rTMS 治疗可以改善神经胶质细胞功能, 肌醇增高也可能是抑郁症状缓解的标志。神经胶质细胞储存肌醇, 并把它输送到神经元转化为磷脂酰肌醇循环的前体。因此肌醇的变化反映了细胞内信号转导系统的异动, 治疗有效后恢复正常的肌醇水平不仅反映了神经胶质活动的变化, 也可能包含了神经元的功能活动^[15]。

本研究还发现治疗有效者左前额叶背外侧区 Cho/Cr 比率增高的趋势, 反映了前额叶细胞膜的变化, 高的肌醇和胆碱水平一起反映了抑郁症非神经元组织的生物学改变^[16]。近年来发现星形胶质细胞的活动能触发大脑血流活动^[17], 研究也发现 rTMS 治疗缓解的病人脑前额叶血流增加、代谢增强^[18], 因此从一定程度说明肌醇在神经胶质与脑血流活动中起着桥梁的作用。

参 考 文 献

- 1 Kumari V, Mitterschiffthaler MT, Teasdale JD, et al. Neural abnormalities during cognitive generation of affect in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(8): 777-791
- 2 Salvatore G, Nugent AC, Lemaitre H, et al. Prefrontal cortical abnormalities in currently depressed versus currently remitted patients with major depressive disorder. *Neuroimage*, 2011, 54(4): 2643-2651
- 3 Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport*, 1998, 9(9): 2023-2028
- 4 Drevets WC. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Prog Brain Res*, 2000, 126: 413-431
- 5 Kennedy SH, Evans KR, Kruger S, et al. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(6): 899-905
- 6 Di Simplicio M, Norbury R, Harmer CJ. Short-term antidepressant administration reduces negative self-referential processing in the medial prefrontal cortex in subjects at risk for depression. *Mol Psychiatry*, 2012, 17(5): 503-510

(下转第 808 页)

- Consulting and Clinical Psychology, 2011, 79(2): 225-235
- 5 Hirsch JK, Webb JR, Jeglic EL. Forgiveness, depression, and suicidal behavior among a diverse sample of college students. *Journal of Clinical Psychology*, 2010, 67(0): 1-11
- 6 Prager LM. Depression and suicide in children and adolescents. *Pediatrics in Review*, 2009, 30(6): 199-206
- 7 杨雪龙, 童辉杰. 大学生自杀风险评估及相关社会心理因素研究. *中国临床心理学杂志*, 2010, 18(6): 695-697
- 8 焦彬, 陆静文, 杨思, 等. 应激性生活事件 认知情绪调节 抑郁与自杀意念关系的结构方程模型. *中国临床心理学杂志*, 2010, 18(4): 480-482
- 9 Page RM, Yanagishita J, Suwanteerangkul J, Zarco EP, et al. Hopelessness and loneliness among suicide attempters in school-based samples of Taiwanese, philippine and Thai adolescents. *School Psychology International*, 2006, 27(5): 583-598
- 10 Chang EC, Sanna LJ, Hirsch JK, Jeglic EL. Loneliness and negative life events as predictors of hopelessness and suicidal behaviors in Hispanics: Evidence for a diathesis-stress model. *Journal of Clinical Psychology*, 2010, 66(12): 1242-1253
- 11 Fazio RH, Olson MA. Implicit measures in social cognition research: Their meaning and use. *Annual Review of Psychology*, 2003. 297-328
- 12 Cramer KM, Ofori HB, Barry JE. An abbreviated form of the social and emotional loneliness scale for adults(SELISA). *Personality and Individual Differences*, 2000, 28(6): 1125-1131
- 13 梁丽婵, 李欢欢. 大学生应激与自杀意念的关系: 归因方式和心理求助的调节效应? *中国临床心理学杂志*, 2011, 19(5): 625-627
- 14 Zung WW. A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry*, 1965, 12: 63-70
- 15 Greenwald AG, Nosek BA. Health of the implicit association test at age 3. *Zeitschrift für Experimentelle Psychologie*, 2001, 48(2): 85-93
- 16 Nock MK, Park JM, Finn CT, Deliberto TL, et al. Measuring the suicidal mind: Implicit cognition predicts suicidal behavior. *Psychological Science*, 2010, 21(4): 511-517
- 17 Acute depression and suicidal attempt following lowering the frequency of deep brain stimulation. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2009, 21: 468-468
- 18 邹赐岚. 大学生孤独感的实证研究. *中国青年政治学院学报*, 2008, 5: 35-39
- 19 Wilson TD. Strangers to ourselves: Discovering the adaptive unconscious. Amazon.com, 2004

(收稿日期: 2012-06-14)

(上接第 804 页)

- 7 O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(11): 1208-1216
- 8 Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol Psychiatry*, 2000, 5(6): 578-593
- 9 Knable MB, Barci BM, Bartko JJ, et al. Molecular abnormalities in the major psychiatric illnesses: Classification and regression tree analysis of post-mortem prefrontal markers. *Mol Psychiatry*, 2002, 7(4): 392-404
- 10 Miguel-Hidalgo JJ, Baucom C, Dilley G, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the prefrontal cortex distinguishes younger from older adults in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2000, 48(8): 861-873
- 11 Gruber S, Frey R, Mlynarik V, et al. Quantification of metabolic differences in the frontal brain of depressive patients and controls obtained by 1H-MRS at 3 Tesla. *Invest Radiol*, 2003, 38(7): 403-408
- 12 Vythilingam M, Charles HC, Tupler LA, et al. Focal and lateralized subcortical abnormalities in unipolar major depressive disorder: An automated multivoxel proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(7): 744-750
- 13 Coupland NJ, Ogilvie CJ, Hegadoren KM, et al. Decreased prefrontal Myo-inositol in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2005, 57(12): 1526-1534
- 14 Davanzo P, Yue K, Thomas MA, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of bipolar disorder versus intermittent explosive disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(8): 1442-1452
- 15 Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, et al. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: Serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry*, 2000, 48(8): 830-843
- 16 Gordon GR, Iremonger KJ, Kantevari S, et al. Astrocyte-mediated distributed plasticity at hypothalamic glutamate synapses. *Neuron*, 2009, 64(3): 391-403
- 17 Schummers J, Yu H, Sur M. Tuned responses of astrocytes and their influence on hemodynamic signals in the visual cortex. *Science*, 2008, 320(5883): 1638-1643
- 18 张选红, 王立伟. 难治性抑郁症的跨颅磁刺激治疗(TMS)研究进展. *上海精神医学*, 2007, 19(5): 299-301

(收稿日期: 2012-09-11)