

低频重复经颅磁刺激对酒依赖患者急性戒断后焦虑、抑郁和复饮的效果

张光勇*, 王荣科, 周 豪

(绵阳市第三人民医院·四川省精神卫生中心, 四川 绵阳 621000)

* 通信作者: 张光勇, E-mail: 2997175605@qq.com)

【摘要】 目的 探讨低频重复经颅磁刺激(rTMS)对酒依赖急性戒断后焦虑、抑郁和复饮的疗效,为改善酒依赖患者预后提供参考。**方法** 选取在绵阳市第三人民医院住院的、符合《国际疾病分类(第10版)》(ICD-10)酒精依赖诊断标准的急性戒断后的102例患者为研究对象。采用随机数字表法分为研究组($n=50$)和对照组($n=52$)。两组患者均接受常规治疗,研究组加用rTMS,对照组应用伪刺激,治疗共8周。于治疗前和治疗第2、4、8周末进行汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表17项版(HAMD-17)评定,在患者出院后3、6月末评定其复饮情况。**结果** 治疗第2、4、8周末,研究组HAMA和HAMD-17评分均低于治疗前(P 均 <0.01),且研究组均低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 <0.01);在患者出院后3、6月末,研究组复饮率均低于对照组(P 均 <0.05)。**结论** 低频rTMS可能有助于改善酒依赖患者急性戒断后的焦虑、抑郁情绪和复饮情况。

【关键词】 低频重复经颅磁刺激;酒依赖;焦虑;抑郁;复饮

中图分类号:749.4

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2019.04.011

Efficacy of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on anxiety, depression and relapse in alcohol dependence patients after acute withdrawal

Zhang Guangyong*, Wang Rongke, Zhou Hao

(The Third Hospital of Mianyang·Sichuan Mental Health Center, Mianyang 621000, China)

* Corresponding author: Zhang Guangyong, E-mail: 2997175605@qq.com)

【Abstract】 Objective To explore the efficacy of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on anxiety, depression and relapse after acute withdrawal of alcohol dependence patients, and to provide references for improving the prognosis of patients with alcohol dependence. **Methods** A total of 102 alcohol dependence inpatients from The Third Hospital of Mianyang who met the International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) of alcohol dependence after acute withdrawal were enrolled, and divided into the study group ($n=50$) and control group ($n=52$) by random number table method. Both groups received conventional treatment, and the study group received rTMS, while the control group received Sham rTMS. During 8 weeks of continuous treatment, patients were assessed by Hamilton Depression Scale-17 item (HAMD-17) and Hamilton Anxiety Scale (HAMA) at the 2nd, 4th and 8th weekend of treatment. After discharge, relapse was also assessed. **Results** Compared with those before treatment, HAMA and HAMD-17 scores at the 2nd, 4th and 8th weekend of treatment of the study group were decreased ($P<0.01$), and lower than those of the control group ($P<0.01$). At the end of the 3rd and 6th month after discharge, the relapse rate of study group were lower than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Low-frequency rTMS may ameliorate the anxiety, depression and relapse in patients with alcohol dependence after acute withdrawal.

【Keywords】 Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; Alcohol-dependent; Anxiety; Depression; Drinking relapse

酒精是全世界使用最为广泛的精神活性物质,随着社会经济和生活水平的改善,饮酒者不断增加,酒依赖患者逐渐年轻化^[1]。酒依赖的成因比较复杂,涉及多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)、谷氨酸(Glu)、 γ -氨基丁酸(GABA)等多种中枢神经递质。酒精作为一种亲神经的依赖性物质,长期饮酒容易导致酒依赖、引起脏器损害。酒依赖患者在急性戒断后往往存在明显的焦虑、抑郁情绪,影

响患者戒酒的依从性,是导致患者复饮的主要原因^[1-3]。重复经颅磁刺激(low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种无创、无痛、较安全的治疗方法,利用脉冲磁场改变神经细胞的膜电位,促进去甲肾上腺素(NE)、5-HT和GABA释放,改变脑内神经递质代谢和神经电活动,产生相关生理生化反应,使神经递质功能正常化,从而起到治疗作用^[4-5],目前已广泛用于抑郁障碍、

焦虑障碍和精神分裂症等精神疾病的治疗^[6-8]。在物质依赖的治疗领域, rTMS 也取得了一定的进展^[9-14]。但这些有关 rTMS 的研究多使用高频 rTMS。本研究探讨低频 rTMS 对酒依赖患者急性戒断后的焦虑、抑郁情绪和复饮情况的效果, 为改善酒依赖患者预后提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2016 年 1 月-2017 年 12 月在绵阳市第三人民医院住院、并已完成急性戒断的酒依赖患者为研究对象。入组标准: ①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)酒精依赖诊断标准; ②年龄 18~65 岁, 性别不限; ③停用地西洋 >48 h; ④酒精戒断状态评定量表 (Clinic Institute Alcohol Withdrawal Syndrome Scale, CIWA-Ar-C)^[15]评分 <8 分。排除标准: ①患有严重躯体疾病、脑器质性疾病、癫痫发作; ②存在自杀行为; ③颅内金属异物者; ④其他精神活性物质依赖者。符合入组标准且不符合排除标准共 102 例, 采用随机数字表法分为研究组 ($n=50$) 和对照组 ($n=52$)。本研究通过绵阳市第三人民医院伦理委员会批准。研究对象均自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

对所有入组患者施以常规支持、对症治疗, 不使用抗抑郁剂和抗焦虑剂。研究组在此基础上给予低频 rTMS。采用武汉依瑞德公司生产的 YRD CCY-1 磁场刺激仪, 治疗部位为右侧前额叶背外侧皮质, 刺激频率为 1 Hz, 刺激强度为 100% 运动阈值 (MT)。每日治疗时间约 20 min (50 串刺激, 每串刺激 30 s, 串间间歇 3 s, 刺激总量 1 500 次), 疗程为 8 周, 每周治疗 5 次, 共治疗 40 次。对照组给予无治疗反应的伪刺激。刺激次数、刺激部位、刺激时长、刺激频率与研究组相同。

1.3 疗效评定

于治疗前和治疗 2、4、8 周末对两组患者进行汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Anxiety Scale, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表 17 项版 (Hamilton Depression Scale-17 item, HAMD-17)^[16]评定。

HAMA 共 14 个条目, 包括躯体性焦虑和精神性

焦虑, 采用 0~4 分 5 级评分法。HAMA 总评分 <7 分为没有焦虑, 7 分 ≤ HAMA 总评分 <14 分为可能有焦虑, 14 分 ≤ HAMA 总评分 <21 分为有焦虑, 21 分 ≤ HAMA 总评分 <29 分为存在明显焦虑, HAMA 总评分 ≥ 29 分为严重焦虑。

HAMD-17 包括 5 个因子: 焦虑/躯体化、体重减轻、认知障碍、阻滞和睡眠障碍。多数条目采用 0~4 分 5 级评分法, 少数条目采用 0~2 分 3 级评分法, HAMD-17 总评分 <7 分为无抑郁症状, 7 分 ≤ HAMD-17 总评分 <17 分为轻度抑郁, 17 分 ≤ HAMD-17 总评分 <24 分为中度抑郁, HAMD-17 总评分 ≥ 24 分为重度抑郁。于出院后 3、6 月末采用自制酒精复饮情况调查表评定患者复饮情况。

评定人员为两名精神科主治医师, 研究前经过量表一致性培训, Kappa=0.83。量表评定在心理测验室进行, 整个测评耗时约 40 min。

1.4 统计方法

采用 SPSS 19.0 进行统计分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以率表示, 两组 HAMD-17 和 HAMA 评分比较采用重复测量方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

研究组男性 40 例, 女性 10 例; 年龄 31~63 岁, 平均 (38.2 ± 18.4) 岁; 饮酒年限 5~46 年, 平均 (17.8 ± 13.3) 年; 日饮酒量 220~1000 mL, 平均 (368.2 ± 218.4) mL; 受教育年限 6~16 年, 平均 (9.4 ± 3.5) 年; CIWA-Ar 评分 3~7 分, 平均 (3.4 ± 1.9) 分。对照组男性 42 例, 女性 10 例; 年龄 31~65 岁, 平均 (40.7 ± 15.7) 岁; 饮酒年限 6~41 年, 平均 (17.6 ± 13.4) 年; 日饮酒量 220~1800 mL, 平均 (326.2 ± 202.4) mL; 受教育年限 5~16 年, 平均受教育年限 (8.6 ± 4.5) 年; CIWA-Ar 评分 3~7 分, 平均 (3.1 ± 1.8) 分。

2.2 两组 HAMA 评分比较

不同组别和观察时间对 HAMA 评分的影响有统计学意义 ($F=7.32, P<0.05$)。治疗 2、4、8 周末, 研究组 HAMA 评分均低于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。见表 1。

表1 两组HAMA评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	HAMA评分			
	治疗前	治疗2周末	治疗4周末	治疗8周末
研究组(n=50)	16.5±4.5	12.1±3.4 ^a	8.5±2.7 ^a	5.3±1.9 ^a
对照组(n=52)	16.3±4.4	14.3±3.9	13.4±3.2	12.1±2.3

注:HAMA,汉密尔顿焦虑量表,与治疗前相比,^a $P<0.01$

2.3 两组HAMD-17评分比较

不同组别和观察时间对HAMD-17评分的影响有统计学意义($F=7.19, P<0.05$),其中,治疗前两组HAMD-17评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗2、4、8周末,研究组HAMD-17评分均低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。见表2。

表2 两组HAMD-17评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	HAMD-17评分			
	治疗前	治疗2周末	治疗4周末	治疗8周末
研究组(n=50)	15.6±4.1	12.6±3.4 ^a	8.4±2.5 ^a	4.3±1.7 ^a
对照组(n=52)	16.1±4.4	15.2±3.7	14.4±3.3	13.4±2.4

注:HAMD-17,汉密尔顿抑郁量表17项版;与治疗前相比,^a $P<0.01$

2.4 两组复饮率比较

出院后3月末,研究组和对照组复饮人数分别为2例(4.0%)、15例(29.0%),研究组复饮率低于对照组($\chi^2=4.43, P<0.05$);出院后6月末,研究组和对照组复饮人数分别为6例(12.0%)、9例(18.0%),研究组复饮率低于对照组($\chi^2=4.70, P<0.05$)。

3 讨论

心理渴求为物质依赖的核心症状之一,也是酒依赖患者不断复饮的原因。酒依赖患者在急性戒断期暴露于酒精相关的线索或处于负性情绪状态中,极易诱发复饮^[17]。因此,改善酒依赖患者急性戒断后的焦虑抑郁情绪,可能有助于改善其复饮情况。临床常用的抗抑郁和抗焦虑药物虽能改善患者的焦虑、抑郁症状,但由于药物副反应和成瘾性以及对其奖赏中枢作用不大,使用受到一定限制。既往研究表明,rTMS可缓解酒依赖患者的焦虑抑郁情绪^[9-14]。2008年rTMS在美国经FDA批准左侧高频刺激可以用于抑郁症的治疗,支持在酒依赖伴有焦虑抑郁的患者中应用^[18]。

本研究中,对酒依赖患者给予低频rTMS治疗后,患者HAMA和HAMD-17评分均较治疗前低,提示低频rTMS可能有助于改善酒依赖患者急性戒断后的焦虑抑郁情绪,与牛素英等^[13]研究结果一致。低频rTMS对焦虑和抑郁的改善作用机制可能与以

下因素有关:①通过促进神经纤维的修复和神经间质中蛋白的合成,改善患者中枢神经功能;②通过突触或者神经跳跃式传导的改善作用,提高神经传递的速度和频率;③促进神经元突触前膜释放5-HT、NE,减少突触后膜对5-HT、NE的再摄取,增加突触间隙5-HT、NE的浓度,从而起到改善抑郁的作用;④促进GABA释放,降低中枢神经元活性,发挥抗焦虑作用。

陈洪振等^[12]研究显示,高频rTMS能降低酒精依赖患者的复饮率。本研究结果显示,在出院后3月末和6月末,研究组复饮率均低于对照组,提示低频rTMS有助于降低患者的复饮率,其作用机制可能与以下因素有关:①低频rTMS缓解了患者的抑郁、焦虑,降低了患者酒精滥用风险;②调节神经系统兴奋性,减少中脑边缘系统DA的释放,降低了患者对酒精的渴求水平。

综上所述,低频rTMS有助于缓解酒依赖患者急性戒断后的焦虑、抑郁情绪,降低患者对酒精的渴求,减少患者复饮的可能。

但本研究仍存在一定的局限性:①未对rTMS的副反应发生情况进行比较;②自制酒精复饮情况调查表的信效度有待进一步验证;③受研究条件的限制,研究过程中未对患者的神经递质水平进行检测;④只在出院后3月末和6月末对患者复饮情况进行了评定,评定间隔时间偏长、评定次数较少。未来研究可针对以上局限性对研究设计加以完善,进一步探讨低频rTMS在酒依赖患者中的疗效、安全性及其作用机制,为改善酒依赖患者预后提供参考。

参考文献

- [1] 汤士林,朱珠,杨振宇.慢性酒精中毒性精神障碍55例临床特点[J].中国医药导报,2007,4(24):113-114.
- [2] 沈渔邨.精神病学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2009:446.
- [3] 郝伟.酒精相关障碍的诊断与治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2014:18-19,204-205.
- [4] Rose JE, McClellon FJ, Froeliger B, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the superior frontal gyrus modulates craving for cigarettes[J]. Biol Psychiatry, 2011, 70(8):794-799.
- [5] Camprodou JA, Martinez-Raga J, Alonso MA, et al. One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving[J]. Drug Alcohol Depend, 2007, 86(1):91-94.

- [6] 李凝, 王学义, 秦振洲, 等. 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[J]. 中国心理卫生杂志, 2013, 27(12): 896-900.
- [7] 甘景梨, 段惠峰, 程正祥, 等. 短阵快速脉冲经颅磁刺激治疗首发抑郁症患者疗效及认知功能的对照研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2014, 23(10): 909-912.
- [8] 吴慧玲, 胡茂荣, 余斌, 等. 重复经颅磁刺激联合文拉法辛及劳拉西泮治疗广泛性焦虑[J]. 上海精神医学, 2016, 28(4): 212-217.
- [9] 刘增训, 孙丰霞, 刘书奎, 等. 低频重复经颅磁刺激改善老年期慢性酒精中毒患者认知功能的效果[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(2): 298-300.
- [10] Del Felice A, Bellamoli E, Formaggio E, et al. Neurophysiological, psychological and behavioural correlates of rTMS treatment in alcohol dependence [J]. Drug Alcohol Depend, 2016, 158: 147-153.
- [11] Mishra BR, Prahraj SK, Katshu MZ, et al. Comparison of anticraving efficacy of right and left repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a randomized double-blind study [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2015, 27(1): e54-e59.
- [12] 陈洪振, 张廷侠, 乔元. 重复经颅磁刺激对酒精依赖患者的疗效观察[J]. 精神医学杂志, 2017, 30(1): 50-52.
- [13] 牛素英, 杨林霖, 邸亚丽, 等. 低频重复经颅磁刺激对酒依赖戒断后抑郁焦虑及睡眠状况的改善作用[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2015, 24(5): 443-446.
- [14] 曹长彬, 谷旦华. 经颅磁刺激治疗酒依赖患者伴发抑郁的研究[J]. 中西医结合心血管病杂志(电子版), 2014, (5): 52.
- [15] 张作记. 行为医学量表手册[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 214-215, 225-227, 292-294.
- [16] 梁在益, 黄香淑. 酒精中毒性精神障碍 142 例临床分析[J]. 中国民康医学, 2005(12): 739-740.
- [17] 陶然, 朱建立, 马梦颖, 等. 渐进式肌肉放松训练对酒依赖患者戒断期心理渴求和焦虑的作用[J]. 中国药物依赖性杂志, 2016, 25(2): 186-189.
- [18] 张春兰, 谢筠, 李美娟. 重复经颅磁刺激在酒依赖患者精神依赖治疗中的应用[J]. 医学信息, 2018, 31(15): 37-40.

(收稿日期:2018-12-14)

(本文编辑:吴俊林)