

# 草酸艾司西酞普兰联合重复经颅磁刺激对改善难治性抑郁症患者执行功能的疗效研究

郭新宇 杨媛 田丽

(天津市精神卫生中心 天津 300222)

**【摘要】目的** 探讨草酸艾司西酞普兰联合低频重复经颅磁刺激(rTMS)对难治性抑郁症患者执行功能康复的临床疗效。**方法** 选取2013年12月-2015年6月在天津市精神卫生中心就诊的符合《精神障碍诊断与统计手册(第4版)》(DSM-IV)难治性抑郁症诊断标准的门诊或住院患者68例,采用Excel 2010生成的随机序号进行分组,分为rTMS治疗组和假刺激组各34例,两组均服用草酸艾司西酞普兰治疗,治疗组联合rTMS治疗,假刺激组联合假刺激治疗,两组均治疗4周。治疗前后对两组进行数字广度测验(DST)和威斯康星卡片分类测验(WCST)。结果 治疗4周后,rTMS组DST的正序评分及总评分均高于假刺激组( $P < 0.05$ ),rTMS组WCST总应答数、完成分类数、正确应答数均高于假刺激组,而错误应答数和持续错误数评分低于假刺激组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 草酸艾司西酞普兰联合rTMS对改善难治性抑郁症患者执行功能的效果优于单用草酸艾司西酞普兰治疗。

**【关键词】** 重复经颅磁刺激; 难治性抑郁症; 执行功能

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.01.007

## Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with escitalopram oxalate on executive function in patients with treatment – resistant depression

GUO Xin-yu, YANG Yuan, TIAN Li

(Tianjin Mental Health Center, Tianjin 300222, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical efficacy of the combination of escitalopram oxalate and the repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the rehabilitation of executive function in patients with treatment – resistant depression (TRD). **Methods** A total of 68 patients (inpatients or outpatients) with TRD from Tianjin Mental Health Center (according to DSM-4) in Dec. 2013 to Jun. 2015 were selected and divided into active rTMS group and sham rTMS group by the random numbers. All the patients were treated with escitalopram oxalate for 4 weeks, rTMS group and sham rTMS group were combined with active and sham rTMS, respectively. All the participants were assessed before and after treatment with the Digit Span Test (DST) and Wisconsin Card Sorting Test (WCST). **Results** After treatment, in rTMS group, the forward score and total score of DST were statistically significant compare to that in the sham rTMS group ( $P < 0.05$ ), and in WCST, the scores of RA (Responses Answer), CC (Categories Completed) and RC (Correct Responses) were higher, while RE (Errors Responses) and RPE (Perseverative Responses Errors) were lower than that in the sham group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The active rTMS intervention combined with escitalopram can improve the executive function of the patients with TRD.

**【Key words】** Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS); Treatment – resistant depression (TRD); Executive function

抑郁症是一组以显著而持久的心境低落为主要表现的情感障碍。有1/3的抑郁症患者对足量的一线抗抑郁药物治疗缺乏症状学方面的反应,被称为难治性抑郁症(Treatment – resistant Depression, TRD)<sup>[1]</sup>,目前国内外还没有对TRD一致认可的定义。根据美国精神健康研究所的STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression)项目的定义,TRD为“两种或两种以上不同机制的药物足量使用超过4周无效”<sup>[2]</sup>。美国的数据显示,TRD的人群患病率超过1%,并且具有明显的反复发作和慢性化倾向,其自杀率高达10%~15%,并伴有明显的认知功能损害<sup>[3-4]</sup>。美国FDA (Food and Drug Administration) 的研究

报告显示,重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)通过作用于参与抑郁症发病的脑区而产生治疗作用,其对于重度抑郁(MDD)和难治性抑郁(TRD)的青少年及成人患者都有很好的疗效<sup>[5]</sup>。功能性神经影像学提示:难治性抑郁症患者的左侧前额叶(left prefrontal cortex),特别是在Broadman的BA9和BA46区(Broadman areas BA 9 and BA 46)的活动下降,而同时在患者的大脑皮层与皮层下的神经网络(包括前扣带回皮层)活动异常,因此集中在患者左侧的背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)的高频rTMS治疗可以有效改善这些活动异常部位的

脑神经兴奋性,从而影响  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -GABA)、多巴胺(DA)和谷氨酸(Glu)等多种神经递质的活动,增强患者的愉快体验、提高患者的认知功能<sup>[6-7]</sup>。然而也有研究表明对抑郁症患者进行 rTMS 治疗后,没有发现其对认知神经功能有改善作用<sup>[8]</sup>。针对上述研究的不一致之处,本研究主要考察 rTMS 治疗对 TRD 患者的执行功能有无改善作用。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选自 2013 年 12 月-2015 年 6 月在天津市精神卫生中心就诊的难治性抑郁症门诊或住院患者,入组标准<sup>[9]</sup>:①本次抑郁症发病符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM-IV) 抑郁症的诊断标准;②汉密尔顿抑郁量表 17 项版(Hamilton Depression Scale-17 item, HAMD-17) 总评分 > 18 分;③本次发病已使用过两种及以上不同药理机制的抗抑郁药物最大剂量治疗 4 周,但疗效不明显(HAMD-17 评分减分率 < 50%<sup>[9]</sup>);④右利手;⑤初中及以上受教育程度,且能完成整个试验;⑥年龄 18~40 岁;⑦签署知情同意书。排除标准<sup>[9]</sup>:①有酒精或其他物质滥用史者;②有神经系统疾病史或其他影响本次试验的躯体疾病史患者;③有癫痫发作风险的患者;④脑内植入金属材料的患者;⑤有躁狂发作史或双相障碍家族史者;⑥入组前 6 个月接受电休克(Electric Convulsive Therapy, ECT) 治疗的患者;⑦入组前曾进行过 rTMS 治疗者。符合入组排除标准共 68 例,利用 Excel2010 产生随机序号进行随机分组,分为 rTMS 组和假刺激组各 34 例。rTMS 组男性 22 例,女性 12 例,平均年龄(26.5±5.4)岁,平均受教育年限(12.6±2.4)年;假刺激组男性 20 例,女性 14 例,平均年龄(27.1±5.7)岁,平均受教育年限(13.1±2.5)年。两组年龄、性别、受教育年限差异均无统计学意义( $P$ 均 > 0.05)。本研究获得天津市精神卫生中心伦理委员会批准。

### 1.2 治疗方法

两组患者均口服草酸艾司西酞普兰(来士普, 10mg/片,西安杨森制药有限公司),初始剂量 10mg/d 2 周内逐渐增至 20mg/d。治疗组在此基础上联合 rTMS 治疗,假刺激组联合假刺激治疗。rTMS

治疗采用丹麦进口的 Medtronic 公司生产的 MagPro R30 经颅磁刺激仪,使用 MCF-B65 静态液冷“8”字型线圈。rTMS 组将线圈正面的中心位置放置于左侧 DLPFC 部位并与头皮相切。假刺激组除未提供有效磁场外,其余均与 rTMS 组相同。刺激强度为 80% MT,每天的刺激脉冲总数为 1200,每天干预 1 次,总刺激时间约为 20min。每周工作日每天 1 次,共 5 次,休息 2 天;共干预 4 周,累计 20 次。

### 1.3 执行功能评估

采用数字广度测验(Digit Span Test, DST)及威斯康星卡片分类测验(Wisconsin Card Sorting Test, WCST) 评估被试的执行功能。两个测验均在计算机上进行。由天津市精神卫生中心心理测量科的心理技师作为主试,并在本研究开始前进行为期 2 周的统一培训,使用标准化指导语,不允许对被试进行提示。测量结束后禁止患者之间讨论。DST 耗时 5~10 min, WCST 为 15~30 min。

#### 1.3.1 数字广度测验

DST 常用于测试持续注意和工作记忆能力。本测验是在 JGW-E 心理实验台(天津高师教学技术装备公司)上进行,受试者听到一串计算机按照某一速度播放的数字之后,被要求按照与计算机播放顺序相同或相反的顺序进行复述。被试一次通过后,增加数字的个数,进入下一次;两次不通过时结束,以成功完成的最高数字位数计分。该测验能较为迅速地测试出被试的记忆与注意品质,而且不受被试受教育程度的影响,也不会引起被试的情绪反应,简便易行<sup>[10]</sup>。

#### 1.3.2 威斯康星卡片分类测验

WCST 作为一种反映被试认知功能状况的神经心理学测验,能有效地反映被试的抽象概括、工作记忆、认知转移等方面的能力,对认知水平进行客观、综合的评估,主要反映额叶的执行功能<sup>[11-12]</sup>。该测验共有 128 张卡片,按照颜色(红、黄、绿、蓝)、形状(三角形、十字形、圆形、五角星形)和图形数量(1、2、3、4)的不同而绘制。首先在被试面前呈现 4 张卡片,分别代表 4 个不同的类别,要求被试将卡片分类到中间的 4 个图片下方。操作时不把分类规则告诉被试,但反馈给被试其分类是否正确,让被试自己找出规则。当被试连续 6 个任务都判断正确时,则

完成一个分类数, 并进行记录。施测者更换规则并提示受试者。评定参数为完成的总分类数、总错误数、持续错误数、非持续错误数。所完成的总分类数越多越好, 总错误数、持续错误数和非持续错误数越少越好<sup>[13]</sup>。本研究记录项目包括完成测查的总应答数、完成分类数、正确应答数、错误应答数和持续错误数 5 项。

### 1.4 统计方法

应用 EpiData 建立数据库, 采用 SPSS20.0 进行数据分析, 计量资料采用  $(\bar{x} \pm s)$  表示。两组患者的年龄、受教育年限及测量前后的 DST 评分、WCST 评分比较采用成组  $t$  检验, 两组性别构成比较采用  $\chi^2$

检验 检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组 DST 比较

干预前两组的 DST 各项评分无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。干预 4 周后, rTMS 组的 DST 各项评分, 包括总评分、正序评分和逆序评分均高于干预前 ( $P$  均  $< 0.01$ ); 假刺激组干预后的逆序评分和总评分高于干预前 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 但正序评分差异无统计学意义; 干预后 rTMS 组的正序评分和总评分均高于假刺激组 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 但逆序评分两组无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 DST 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组 别	时 间	DST 评分		
		正序评分	逆序评分	总评分
rTMS 组 ( $n = 34$ )	干预前	9.16 $\pm$ 3.13	5.23 $\pm$ 1.43	14.32 $\pm$ 3.58
	干预后	12.35 $\pm$ 4.11	7.14 $\pm$ 1.86	18.37 $\pm$ 4.22
假刺激组 ( $n = 34$ )	干预前	9.21 $\pm$ 3.08	5.42 $\pm$ 1.51	13.89 $\pm$ 3.58
	干预后	10.01 $\pm$ 3.25	6.56 $\pm$ 1.79	16.52 $\pm$ 4.13
$t_1$		4.064	4.750	4.267
$P_1$		<0.01	<0.01	<0.01
$t_2$		1.018	2.831	2.771
$P_2$		0.315	<0.01	<0.01
$t_3$		3.650	1.933	2.569
$P_3$		<0.01	0.055	0.015

注:  $t_1$ 、 $P_1$  为 rTMS 组干预前后比较  $t_2$ 、 $P_2$  为假刺激组干预前后比较  $t_3$ 、 $P_3$  为干预后 rTMS 组与假刺激组比较

### 2.2 两组 WCST 评分比较

两组干预前的 WCST 各项评分差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。干预 4 周后, rTMS 组总应答数、错误应答数评分均低于干预前 ( $P < 0.01$ ), 正确应答数和完成分类数评分高于干预前 ( $P < 0.05$  或 0.01);

假刺激组干预后的总应答数评分低于干预前 ( $P < 0.01$ ), 正确应答数和持续错误数评分高于干预前 ( $P < 0.05$  或 0.01); 干预后 rTMS 组的错误应答数和持续错误数均低于假刺激组 ( $P < 0.01$ ), 其余各项评分均高于假刺激组 ( $P < 0.05$  或 0.01)。见表 2。

表 2 两组 WCST 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组 别	时 间	WCST 评分				
		总应答数	正确应答数	错误应答数	持续错误数	完成分类数
rTMS 组 ( $n = 34$ )	干预前	127.45 $\pm$ 15.43	68.63 $\pm$ 14.28	37.16 $\pm$ 8.23	19.75 $\pm$ 6.56	2.34 $\pm$ 0.72
	干预后	116.01 $\pm$ 13.25	82.33 $\pm$ 15.16	23.42 $\pm$ 7.67	18.81 $\pm$ 6.34	2.87 $\pm$ 0.69
假刺激组 ( $n = 34$ )	干预前	128.21 $\pm$ 15.19	67.25 $\pm$ 13.97	38.21 $\pm$ 9.12	20.54 $\pm$ 6.89	2.32 $\pm$ 0.67
	干预后	102.13 $\pm$ 15.24	75.46 $\pm$ 13.28	36.16 $\pm$ 9.42	24.32 $\pm$ 8.05	2.59 $\pm$ 0.75
$t_1$		3.280	3.836	7.526	0.607	3.099
$P_1$		<0.01	<0.01	<0.01	0.589	0.035
$t_2$		7.068	3.484	0.912	2.080	1.965
$P_2$		<0.01	<0.01	0.378	0.045	0.054
$t_3$		5.837	2.925	7.227	4.528	2.276
$P_3$		<0.01	0.005	<0.01	<0.01	0.024

注:  $t_1$ 、 $P_1$  为 rTMS 组干预前后比较  $t_2$ 、 $P_2$  为假刺激组干预前后比较  $t_3$ 、 $P_3$  为干预后 rTMS 组与假刺激组比较

### 3 讨 论

执行功能指有机体对思想和行动进行有意识控制的心理过程,这一概念源自前额叶皮层损伤所带来的一系列认知损害,包括计划、概念形成、抽象思维、决策、认知灵活性等<sup>[14]</sup>。有学者认为执行功能是一种认知模型,它由效应器的输出元素,包括抑制、工作记忆、作出反应所必需的组织策略等组成,其中工作记忆在执行功能发展中发挥着极其重要的作用,工作记忆的实际容量或功能容量的改变将直接导致执行功能的不同表现<sup>[15-16]</sup>。国外研究显示,抑郁症患者存在着严重的执行功能障碍,而执行功能障碍与其所表现出来的社交功能减退有密切的关系<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,联合 rTMS 和草酸艾司西酞普兰治疗难治性抑郁症患者的执行功能疗效优于单纯的药物治疗。其中, rTMS 组 DST 结果优于假刺激组,说明经过药物联合 rTMS 治疗后,患者的工作记忆和持续注意能力均有改善,执行功能提高。本研究中, rTMS 组 WCST 的总应答数、完成分类数、正确应答数评分均高于假刺激组,而错误应答数和持续错误数则低于假刺激组;说明药物联合 rTMS 治疗后,患者的注意力和工作记忆力等方面优于假刺激组,同时认知加工的效果也优于假刺激组;说明联合 rTMS 治疗比单纯药物治疗更有利于患者的执行功能恢复。

rTMS 改善患者执行功能的机制可能是通过对患者左侧前额叶背外侧区域的刺激,改善该区域皮层神经的兴奋性,特别是通过对前额叶皮质后腹核的刺激,促使其增加分泌 DA 和 Glu<sup>[18]</sup>;额叶背外侧区域的 DA 增加,会促进黑质-纹状体通路的活性,起到改善患者精神运动性操作的作用,从而达到改善患者执行功能的疗效。此外,额叶背外侧区域的 Glu 浓度的提高对患者执行功能的改善也同样重要。谷氨酸在前扣带回皮层和额叶背外侧区域的浓度过低与患者的抑郁症状密切相关:谷氨酸浓度升高可以通过谷氨酸 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体参与到患者大脑的长时程增强效应(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制效应(long-term depression, LTD),而这两者与患者学习和记忆功能密切相关,从而最终影响患者的执行功能<sup>[19-20]</sup>。因此, rTMS 对抑郁症患者的执行功能障碍的改善具有很强的针对性。贾品等<sup>[21]</sup>报告应用高频 TMS 治疗对精神分

裂症患者的执行功能具有改善作用。Zheng 等<sup>[22]</sup>通过对难治性抑郁症患者前扣带皮层区域进行高频(15Hz)的 rTMS 治疗后,患者的 WCST 持续错误数和错误应答数均有显著改善,认为 rTMS 对于难治性抑郁症患者的执行功能具有改善作用。这些研究与本研究的结果一致。

但本研究样本量较小,被试在服用草酸艾司西酞普兰的情况下实施 rTMS 干预,还不能直接证明单独的 rTMS 治疗对改善难治性抑郁症患者执行功能方面的作用,今后需扩大样本量,改进试验设计,进一步论证 rTMS 治疗对于难治性抑郁症患者执行功能的作用。

### 参考文献

- [1] Allen AP, Naughton M, Dowling J, et al. Serum BDNF as a peripheral biomarker of treatment-resistant depression and the rapid antidepressant response: a comparison of ketamine and ECT [J]. *J Affect Disord*, 2015, 186(11): 306-311.
- [2] Shelton RC, Osuntokun O, Heinloth AN, et al. Therapeutic options for treatment-resistant depression [J]. *Cns Drugs*, 2010, 24(2): 131-161.
- [3] Hoy KE, Fitzgerald PB. Magnetic seizure therapy for treatment-resistant depression [J]. *Expert Rev Med Devices*, 2011, 8(6): 723-732.
- [4] Oremus C, Oremus M, McNeely H, et al. Effects of electroconvulsive therapy on cognitive functioning in patients with depression: protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(3): e006966.
- [5] Serafini G, Pompili M, Belvederi Murri M, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive performance in treatment-resistant depression. A systematic review [J]. *Neuropsychobiology*, 2015, 71(3): 125-139.
- [6] 张焯, 黄国平, 李跃, 等. 重复超低频经颅磁刺激对首发抑郁症患者的早期疗效及认知功能影响的初步分析 [J]. *四川精神卫生*, 2013, 26(1): 38-41.
- [7] Kozel FA, George MS. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression [J]. *J Psychiatr Pract*, 2002, 8(5): 270-275.
- [8] Wajdik C, Claypoole KH, Fawaz W, et al. No change in neuropsychological functioning after receiving repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for major depression [J]. *J ECT*, 2014, 30(4): 320-324.
- [9] 郑会蓉. 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 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [10] Martin AK, Mowry B, Reutens D, et al. Executive functioning in schizophrenia: unique and shared variance with measures of fluid

intelligence[J]. Brain Cogn ,2015 ,99( 10) : 57 - 67.

[11] 谭云龙,邹义壮,屈英,等. 威斯康星卡片分类测验常用指标的稳定性分析[J]. 中国心理卫生杂志,2002 ,16( 12) : 831 - 833.

[12] 甄莉丽,易峰,赵幸福,等.  $\theta$  短阵快速脉冲刺激模式重复经颅磁刺激对慢性精神分裂症患者执行功能的影响[J]. 中国康复理论与实践,2015 ,21( 6) : 689 - 694.

[13] 钟舒明. 伴自杀意念的双相抑郁患者认知功能障碍与脑生化代谢研究[D]. 广州: 暨南大学,2014.

[14] Babkirk S ,Saunders LV ,Solomon B , et al. Executive function and temperamental fear concurrently predict deception in school - aged children[J]. J Moral Educ ,2015 ,44( 4) : 425 - 439.

[15] Rajagopal L ,Massey BW ,Michael E , et al. Serotonin ( 5 - HT) 1A receptor agonism and 5 - HT7 receptor antagonism ameliorate the subchronic phencyclidine - induced deficit in executive functioning in mice [J]. Psychopharmacology ( Berl ) ,2016 ,233( 4) : 649 - 660.

[16] van Vliet R ,Hoang P ,Lord S , et al. Multiple sclerosis severity and concern about falling: physical cognitive and psychological mediating factors[J]. NeuroRehabilitation ,2015 ,37( 1) : 139 - 147.

[17] McIntyre RS ,Cha DS ,Soczynska JK , et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants , substrates , and treatment interventions [J]. Depress Anxiety , 2013 ,30( 6) : 515 - 527.

[18] Zangen A ,Hyodo K. Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens [J]. Neuroreport ,2002 ,13( 18) : 2401 - 2405.

[19] Tremblay S ,Beaulé V ,Proulx S , et al. The use of magnetic resonance spectroscopy as a tool for the measurement of bi - hemispheric transcranial electric stimulation effects on primary motor cortex metabolism[J]. J Vis Exp ,2014 ,( 93) : e51631.

[20] Luborzewski A ,Schubert F ,Seifert F , et al. Metabolic alterations in the dorsolateral prefrontal cortex after treatment with high - frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with unipolar major depression [J]. J Psychiatr Res , 2007 ,41 ( 7) : 606 - 615.

[21] 贾品,乔君,吴振国,等. 高频重复经颅磁刺激对精神分裂症患者执行功能的影响[J]. 河北医科大学学报,2015 ,36( 6) : 649 - 652.

[22] Zheng H ,Jia F ,Guo G , et al. Abnormal anterior cingulate N - Acetylaspartate and executive functioning in treatment - resistant depression after rTMS therapy [J]. Int J Neuropsychopharmacol , 2015 ,18( 11) : pyv059.

( 收稿日期: 2015 - 09 - 05)

( 本文编辑: 吴俊林)

## “中国医师协会精神科医师分会第十二届年会”的通知

由中国医师协会、中国医师协会精神科医师分会主办，福建省厦门市仙岳医院承办的中国医师协会精神科医师分会第十二届年会，将于2016年4月14日-16日在福建省厦门市举办。年会主要内容包括：主题报告、医学人文、学术专题、工委专题、督导与查房、艺术与心理、阳光文明健康活动、2016年度表彰大会。详情请登录会议官网 <http://www.cpameeting.com.cn>。

### 一、会议时间与地点

时 间: 2016年4月14日-16日

报到时间: 2016年4月14日08:00-22:00

地 点: 厦门翔鹭国际大酒店一层注册中心(又名厦门国际大酒店)

### 二、会议重要日期

会议征文

开放投稿日期: 2015年12月1日

投稿截止日期: 2016年3月10日

在线注册

提前注册截止时间: 2016年3月10日

### 三、联系方式

厦门会务组 章家新: 0592-5392520 ,13950184657  
0592-5395078

北京会务组 史丽丽: 010-69156061 ,13683040526  
刘翰林: 010-82801946 ,13466718571

中国医师协会 李力文: 010-64169095