

# 重复经颅磁刺激治疗老年抑郁症研究进展

陈士望<sup>1</sup>, 吴佳欢<sup>2</sup>, 孙忠国<sup>3\*</sup>

(1. 济宁医学院, 山东 济宁 272067;

2. 大连医科大学, 辽宁 大连 116044;

3. 青岛市精神卫生中心, 山东 青岛 266034

\*通信作者: 孙忠国, E-mail: szg9107@163.com)

**【摘要】** 本文目的是对重复经颅磁刺激(rTMS)不同刺激模式在老年抑郁症患者的抑郁症状及认知功能的应用进行综述,进一步探究rTMS不同刺激模式对老年抑郁症治疗效果的改善,希望为老年抑郁症的临床治疗提供新思路。本综述从老年抑郁症研究现状、认知功能特点及rTMS不同刺激模式的效果、安全性等方面进行阐述。

**【关键词】** 重复经颅磁刺激;老年抑郁症;认知功能;安全性

开放科学(资源服务)标识码(OSID):  微信扫码二维码  
听独家语音释文  
与作者在线交流

中图分类号:R749.4

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20201023001

## Research progress of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of elderly depression

Chen Shiwang<sup>1</sup>, Wu Jiahuan<sup>2</sup>, Sun Zhongguo<sup>3\*</sup>

(1. Jining Medical University, Jining 272067, China;

2. Dalian Medical University, Dalian 116044, China;

3. Qingdao Mental Health Center, Qingdao 266034, China

\*Corresponding author: Sun Zhongguo, E-mail: szg9107@163.com)

**【Abstract】** The purpose of this paper is to summarize the application of different stimulation modes of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on depressive symptoms and cognitive function of patients with elderly depression, in order to further explore the effects of different stimulation modes of rTMS on depressive symptoms and provide references, hoping to provide new ideas for the clinical treatment of elderly depression. This review focuses on the current research situation of elderly depression, the characteristics of cognitive function, and the effect and safety of different stimulation modes of rTMS.

**【Keywords】** Repetitive transcranial magnetic stimulation; Elderly depression; Cognitive function; Security

重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)是一种新型的、具有安全、经济等优势的非侵入性脑刺激技术。Barker等在1985年发明了经颅磁刺激(TMS),而rTMS技术在此基础上发展出来,并在2008年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于难治性抑郁症的治疗<sup>[1]</sup>,目前rTMS被广泛用于抑郁症、强迫症、精神分裂症、失眠症等精神心理疾病以及帕金森病、卒中后康复、痴呆等神经系统疾病的治疗中。然而,目前针对不同参数rTMS对老年抑郁症治疗效果及安全性尚无统一意见,本文为探究rTMS不同刺激模式对老年抑郁症的治疗效果,以期老年抑郁症的治疗提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料来源与检索策略

在2020年6月-10月对万方数据库、中国知网数据库和PubMed、Web of Science数据库进行检索,检索时限为建库至2020年10月。检索主题为老年抑郁症(late life depression or senile depression or geriatric depression)、认知功能(cognitive function)、重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation or rTMS)、安全性(security or safety);中文检索式:重复经颅磁刺激 and 老年抑郁症,重复经颅磁刺激 and 安全性,重复经颅磁刺激 and 认知功能;英文检索式为:(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation) OR (rTMS)) AND ((late life

depression) OR (senile depression) ) OR (geriatric depression) ) ; ( (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation) OR (rTMS) ) AND ( (security) OR (safety) ) ; (cognitive function) AND ( (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation) OR (rTMS) ) )。

## 1.2 文献纳入排除标准

纳入标准:①关于rTMS与老年抑郁症的研究,涉及不同刺激模式及老年抑郁症患者抑郁症状及认知功能研究的文献;②具有创新性、科学性、实用性;③可获取全文的中英文文献。排除标准:①重复的文献;②无法获取全文、质量较差的文献;③非中英文文献。

## 1.3 文献筛选与质量评估

由2名研究者独立进行文献检索,首先排除重复文献,再通过阅读题目和摘要进行初步筛选,最后通读全文,按照纳入排除标准筛选文献,对于有争议的文献,征求指导老师的意见。

# 2 结 果

## 2.1 文献纳入基本情况

初步检索共获取文献6450篇,其中英文文献4347篇,中文文献2103篇,最早的文献发表于1978年,最新的发表于2020年。通过排除重复文献,对标题、摘要以及全文进行阅读,最终选出符合纳入排除标准的文献共35篇。文献检索流程图见图1。

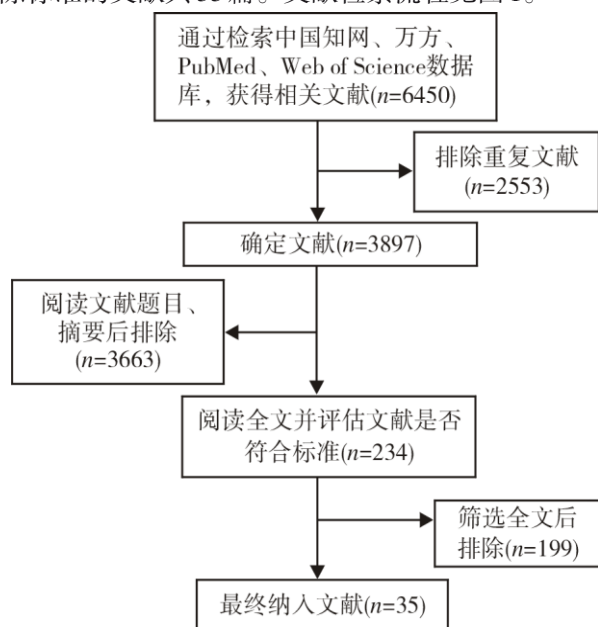


图1 文献筛选流程图

## 2.2 老年抑郁症的概况

老年抑郁症是在老年人群中常见的精神心理疾病,老年抑郁症患者较中青年患者有更多的躯体化症状、情绪改变和自杀意念。老年抑郁症患者因躯体性疾病导致的抑郁症比例更高,多合并焦虑症状,临床多以躯体不适及焦虑不安为主诉<sup>[2]</sup>。2020年一项Meta分析结果显示,中国老年抑郁症患病率为25.55%(95% CI: 19.81%~31.29%),女性患病率高于男性,可能与女性寿命更长、丧偶后更孤独有关;北方人群患病率高于南方人群,可能与南、北方医疗环境和经济发展程度的差异有关;农村人群患病率高于城市,可能与中国城市化进程中农村青年进城、农村老年人缺少物质及精神上的依赖有关。此外,中国老年抑郁症患病率逐年升高<sup>[3]</sup>。根据首次抑郁发作年龄的不同(一般以60岁为界),60岁之前首次抑郁发作迁延至老年称为早发型老年抑郁症(early onset depression, EOD),60岁以后抑郁首次发作称为晚发型老年抑郁症(late onset depression, LOD)<sup>[4]</sup>。目前,药物治疗是老年抑郁症的主要治疗方法,可联合心理治疗、物理治疗等多种干预方式。其中抗抑郁药物是最常用的治疗手段,但由于老年人多合并躯体疾病、服药依从性差、吸收和代谢差,药物利用率低,药物治疗效果往往有限<sup>[5]</sup>,且老年抑郁症患者服用的多种药物之间的相互作用,使得患者服用抗抑郁药物可能具有更高的不良反应风险<sup>[6]</sup>。中国老年抑郁症患者普遍受教育程度低,且其思维模式和观念形成已久、难以改变,老年抑郁症患者行心理治疗的效果往往欠佳<sup>[7]</sup>。

近年来,老年抑郁症给患者家庭和社会带来的负担日益加重,然而药物和心理治疗研究进展缓慢。rTMS、无抽搐电休克等物理治疗逐渐受到临床关注,然而无抽搐电休克需要全身麻醉、记忆力下降、肌肉酸痛等严重副作用限制了其临床应用,期望rTMS来改善目前的治疗困境<sup>[8]</sup>。

## 2.3 老年抑郁症患者认知功能的特征

认知功能是人类的高级神经活动,涉及多个领域。《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5)定义了六种主要的认知功能,包括知觉运动功能、语言功能、执行功能、学习记忆功能、复杂注意力和社会认知功能,涉及视觉感受、感知运动、对象命名、词语查找、计划决策、短时回忆及长期记忆、选择性注意、情绪识别、洞察、操作能力、

思维灵活性等方面<sup>[9]</sup>。研究表明,认知功能的下降与吸烟、体育活动、糖尿病、中风明显相关,控制这些危险因素可能有助于减轻认知功能下降的程度<sup>[10]</sup>。认知功能障碍是指与注意力、记忆力等有关的智能运行过程出现异常,老年抑郁症患者多伴有认知功能障碍,执行功能障碍尤为常见,表现在制定计划、执行实施及排除外界干扰的能力下降<sup>[11]</sup>。此外,老年抑郁症患者存在记忆功能障碍,常诉记忆力下降,但记忆功能障碍是否是由年龄增加所致,目前尚无一致结论<sup>[12]</sup>。目前认为,LOD以执行功能障碍为主,EOD以记忆功能障碍为主。二者认知功能障碍的机制是不同的:脑白质损伤增加及血管风险可能是LOD执行功能障碍的基础<sup>[13]</sup>,EOD的记忆功能障碍可能与高皮质醇血症有关,EOD因抑郁反复发作,HPA轴(下丘脑-肾上腺-皮质醇)紊乱,高皮质醇致海马萎缩及功能障碍,损伤记忆力<sup>[14]</sup>。Lee等<sup>[15]</sup>研究表明,接受早年的教育对EOD的记忆障碍有改善作用。

### 3 rTMS治疗老年抑郁症的临床研究

#### 3.1 rTMS治疗老年抑郁症的基本原理

rTMS通过电磁感应电流改变大脑皮层的兴奋性并可诱导突触可塑性的持久变化。其中,高频rTMS增加皮层兴奋性,低频rTMS降低或抑制皮层兴奋性<sup>[16]</sup>。实验表明,长期rTMS刺激可减少额叶皮质5-HT<sub>2</sub>受体,增加额叶皮质和扣带皮质5-HT<sub>1A</sub>受体,增加腹内侧下丘脑、基底外侧杏仁核和顶叶皮质的N-甲基-D-天冬氨酸受体<sup>[17]</sup>,从而改善认知功能。随着脑结构深度的增加,电磁感应电流逐渐衰减,因此,rTMS更多的作用于大脑皮层。除右额下回、右颞上回、顶叶皮层外,背外侧前额叶皮层(Dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)由额上回和额中回构成,与皮层和皮层下回路有广泛的联系,可能是调节情绪和认知功能的基础。神经影像学研究表明,老年抑郁症患者的DLPFC皮质减少,尤其是灰质。DLPFC是rTMS最常刺激的脑区之一<sup>[18]</sup>。大脑皮层兴奋性的改变还受刺激部位、刺激时间、刺激强度等多种因素影响。

#### 3.2 不同刺激部位的rTMS临床研究

rTMS的刺激部位目前主要通过国际10-20脑电图系统进行定位<sup>[19]</sup>。利用功能磁共振成像(fMRI)可对脑区进一步精准定位,提高老年抑郁症的治疗效果<sup>[20]</sup>。当前多使用rTMS单侧刺激DLPFC区,有研

究认为,双侧刺激比单侧效果更好,可能与老年抑郁症患者双侧DLPFC皮质体积均减小有关<sup>[21]</sup>。神经影像学研究显示,老年抑郁症患者双侧DLPFC均存在异常,因此,双侧rTMS刺激DLPFC可能是治疗老年抑郁症更理想的神经调节方法,然而仍需大量研究证实<sup>[22]</sup>。Trevizol等<sup>[23]</sup>使用序贯双侧治疗(先由1 Hz刺激右侧DLPFC紧接着10 Hz刺激左侧DLPFC)比10 Hz单侧刺激左侧DLPFC对难治性老年抑郁症的缓解率更高。左侧DLPFC区高频rTMS刺激是目前最常用的治疗重度抑郁症的方案,Cao等<sup>[24]</sup>Meta分析结果表明,右侧DLPFC区低频rTMS刺激疗效相似,甚至更好。

#### 3.3 不同刺激强度的rTMS临床研究

标准rTMS只能刺激大脑皮层区域,最大深度约1 cm。随着脑结构深度的增加,电磁感应电流强度逐渐衰减,rTMS更多的作用于大脑皮层。然而,与抑郁症状有关的脑病变部位更多位于大脑深层,因此,需要更大的刺激强度以达到更深的部位。Levkovitz等<sup>[25]</sup>在关于深度重复经颅磁刺激(deep rTMS, drTMS)研究中使用耐受更高强度、刺激更深结构的H线圈,能对大脑区域进行深度约4 cm的无创刺激,患者认知功能得到更大程度的改善。H线圈通过使磁脉冲深入大脑来增强抗抑郁效果,有系统评价认为使用H线圈的drTMS治疗抑郁症证据不足,需要进行大量临床实验进一步验证<sup>[26]</sup>。一项随机、对照、双盲实验认为,使用H线圈的drTMS比常规的8字形线圈有更好的临床效果,可能与H线圈能刺激前额叶皮层更大的体积和更深的区域有关,患者具有更高的缓解率和反应率<sup>[27-28]</sup>。目前FDA批准的高频rTMS刺激方案是左侧DLPFC刺激3 000次脉冲/日,持续4~6周<sup>[29]</sup>。大剂量高强度(每天54 000次脉冲,持续3天)rTMS有助于重塑DLPFC调节作用,患者抑郁症状、认知功能、自杀观念均得以改善,且未发生严重副反应<sup>[30]</sup>。说明短时间内高强度的rTMS是安全的、可行的,然而目前临床中高强度rTMS刺激随机对照试验较少,仍需进行大量研究。

#### 3.4 rTMS治疗老年抑郁症的安全性

rTMS作为一种新型非侵入性物理治疗技术,通常副作用更少、耐受性良好,无绝对的禁忌症<sup>[31]</sup>。rTMS常见的副作用如刺激部位的局部疼痛、头痛和颈部疼痛,可能与表面神经、肌肉、头皮的刺激以及长期不舒服的体位有关,但耐受性良好。严重的副作用如癫痫、听力损害、转躁,但发生率极低,可能



与高频率、高强度的刺激及之前存在的神经系统疾病有关,此外,药物使用也可能产生影响<sup>[32]</sup>。一篇 Meta 分析报告,所纳入的 13 篇文献中没有一篇报道严重的不良反应,如癫痫发作或死亡,仅少数受试者报告了轻度不适,如头痛、头皮或颈部疼痛。没有证据表明老年人比年轻人更容易受到副作用的影响<sup>[33]</sup>。

#### 4 小结与展望

本文对 rTMS 治疗老年抑郁症的研究进行了梳理与总结。rTMS 主要通过调节大脑皮层的兴奋性对老年抑郁症产生治疗作用,改变刺激频率、刺激强度、刺激部位可对患者的抑郁症状、自杀观念等进一步改善,且 rTMS 副作用较少、安全性较高,老年抑郁症患者治疗依从性较好。总之,为获得更好的治疗效果,应根据患者的临床表现、皮层兴奋性等因素制定个性化的 rTMS 治疗方案,临床仍需进行大量研究。

#### 参考文献

- [1] 钟古华,廖君兰,刘其贵.阿戈美拉汀联合重复经颅磁刺激治疗老年难治性抑郁症患者疗效及其对认知功能的影响[J].精神医学杂志,2018,31(2):122-125.
- [2] 范德强,孟春想,洪雨.中青年与老年抑郁症患者临床特征及药物治疗的对比研究[J].实用临床医药杂志,2012,16(7):56-59.
- [3] 荣健,戈艳红,孟娜娜,等.2010~2019年中国老年人抑郁症患病率的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2020,20(1):26-31.
- [4] Cheng YC, Liu SI, Chen CH, et al. Comparison of cognitive function between early- and late-onset late-life depression in remission[J]. *Psychiatry Res*, 2020, 290: 113051.
- [5] 方玲娟.老年抑郁症患者临床特征及治疗状况分析[J].中华老年医学杂志,2018,37(10):1143-1145.
- [6] Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of depression in older adults: a review[J]. *JAMA*, 2017, 317(20): 2114-2122.
- [7] 温宇娇,郭珊珊,徐一凡,等.药物、心理、物理和其他治疗对轻中度抑郁症患者的疗效比较:一项随机对照试验的 Meta 分析[J].临床精神医学杂志,2020,30(5):328-332.
- [8] Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 188.
- [9] Nangle MR, Riches J, Grainger SA, et al. Oral health and cognitive function in older adults: a systematic review [J]. *Gerontology*, 2019, 65(6): 659-672.
- [10] Lipnicki DM, Makkar SR, Crawford JD, et al. Determinants of cognitive performance and decline in 20 diverse ethno-regional groups: a COSMIC collaboration cohort study [J]. *PLoS Med*, 2019, 16(7): e1002853.
- [11] Solomonov N, Lee J, Banerjee S, et al. Modifiable predictors of nonresponse to psychotherapies for late-life depression with executive dysfunction: a machine learning approach [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 10.
- [12] Olaya B, Moneta MV, Miret M, et al. Course of depression and cognitive decline at 3-year follow-up: the role of age of onset[J]. *Psychol Aging*, 2019, 34(4): 475-485.
- [13] Iglesias AH. Transcranial magnetic stimulation as treatment in multiple neurologic conditions [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2020, 20(1): 1.
- [14] Wingenfeld K, Wolf OT. Stress, memory, and the hippocampus [J]. *Front Neurol Neurosci*, 2014, 34: 109-120.
- [15] Lee J, Park H, Chey J. Education as a protective factor moderating the effect of depression on memory impairment in elderly women[J]. *Psychiatry Investig*, 2018, 15(1): 70-77.
- [16] Addicott MA, Luber B, Nguyen D, et al. Low- and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation effects on resting-state functional connectivity between the postcentral gyrus and the insula[J]. *Brain Connect*, 2019, 9(4): 322-328.
- [17] Joyce MKP, Garcia-Cabezas MÁ, John YJ, et al. Serial prefrontal pathways are positioned to balance cognition and emotion in primates[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(43): 8306-8328.
- [18] Jang JH, Kim J, Park G, et al. Beta wave enhancement neurofeedback improves cognitive functions in patients with mild cognitive impairment: a preliminary pilot study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(50): e18357.
- [19] Nikolin S, D'Souza O, Vulovic V, et al. Comparison of site localization techniques for brain stimulation[J]. *J ECT*, 2019, 35(2): 127-132.
- [20] Luber BM, Davis S, Bernhardt E, et al. Using neuroimaging to individualize TMS treatment for depression: toward a new paradigm for imaging-guided intervention [J]. *Neuroimage*, 2017, 148: 1-7.
- [21] Chang CC, Yu SC, McQuoid DR, et al. Reduction of dorsolateral prefrontal cortex gray matter in late-life depression [J]. *Psychiatry Res*, 2011, 193(1): 1-6.
- [22] Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression [J]. *Psychol Med*, 2013, 43(11): 2245-2254.
- [23] Trevizol AP, Goldberger KW, Mulsant BH, et al. Unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant late-life depression [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2019, 34(6): 822-827.
- [24] Cao X, Deng C, Su X, et al. Response and remission rates following high-frequency vs. low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over right DLPFC for treating major depressive disorder (MDD): a Meta-analysis of randomized, double-blind trials [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 413.
- [25] Levkovitz Y, Harel EV, Roth Y, et al. Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex: evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients [J].

- Brain Stimul, 2009, 2(4): 188-200.
- [26] Nordenskjöld A, Mårtensson B, Pettersson A, et al. Effects of Hesel-coil deep transcranial magnetic stimulation for depression – a systematic review [J]. Nord J Psychiatry, 2016, 70(7): 492-497.
- [27] Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Milovac Ž, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation using a figure-8-coil or an H1-Coil in treatment of major depressive disorder: a randomized clinical trial [J]. J Psychiatr Res, 2019, 114: 113-119.
- [28] Gellersen HM, Kedzior KK. Antidepressant outcomes of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) with F8-coil and deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) with H1-coil in major depression: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Psychiatry, 2019, 19(1): 139.
- [29] George MS, Lisanby SH, Avery D, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial [J]. Arch Gen Psychiatry, 2010, 67(5): 507-516.
- [30] 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.
- [31] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research [J]. Clin Neurophysiol, 2009, 120(12): 2008-2039.
- [32] Taylor R, Galvez V, Loo C. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists [J]. Australas Psychiatry, 2018, 26(2): 189-192.
- [33] Cheng CPW, Wong CSM, Lee KK, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on improvement of cognition in elderly patients with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2018, 33(1): e1-e13.

(收稿日期:2020-10-23)

(本文编辑:吴俊林)