

经颅直流电刺激治疗抑郁症患者的疗效及其认知功能的影响

强晓玲 王海霞 冯小霞 孙润珠

【摘要】 目的 探讨经颅直流电刺激(tDCS)治疗抑郁症患者的疗效及其认知功能的影响。**方法** 采用随机数字表法将 65 例抑郁症患者分为治疗组(文拉法辛联合 tDCS 治疗)33 例和对照组(文拉法辛联合假刺激治疗)32 例。记录两组患者在治疗过程中发生的不良事件,采用四级疗效和汉密尔顿抑郁量表 17 项(HAMD-17)对患者进行疗效评定,采用数字广度测验(DST)和威斯康星卡片分类测验(WCST)对患者进行认知功能评估。**结果** 治疗结束时两组患者不良反应发生率、显效率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组患者在治疗后第 1、2、4 周末时 HAMD-17 评分均明显低于对照组($P < 0.01$)。DST 结果显示治疗组患者治疗后正序评分和总评分均明显高于同期对照组($P < 0.05$)。WCST 结果显示治疗组患者治疗后的错误应答数和持续错误数均明显低于同期对照组,总应答数和正确应答数均明显高于同期对照组($P < 0.01$)。**结论** tDCS 治疗抑郁症安全有效,并能促进药物快速起效,在改善患者认知功能方面疗效更优。

【关键词】 抑郁症; 经颅直流电刺激; 文拉法辛; 认知功能

经颅直流电刺激(tDCS)是采用持续性低强度直流电调节大脑皮层神经元功能的神经调节技术,是治疗抑郁症的一种辅助手段。相关研究证明 tDCS 治疗抑郁症安全可靠^[1-2],药物联合 tDCS 治疗抑郁症的疗效更好^[1,3]。既往研究也显示 tDCS 对痴呆及脑卒中患者的认知功能损害也有良好的疗效。然而,tDCS 是否能改善抑郁症患者认知功能的研究结果不太一致。本研究拟在单纯药物治疗抑郁症患者基础上联合 tDCS 治疗,进一步观察 tDCS 治疗抑郁症的疗效和安全性,探讨其对抑郁症患者认知功能的影响。

对象与方法

1. 对象:纳入 2018 年 2 月~12 月于空军军医大学第一附属医院心身科就诊的抑郁症患者 65 例,年龄 18~60 岁,平均年龄(33.4 ± 10.3)岁。纳入标准:(1)采用国际疾病诊断标准筛查,均符合抑郁症的诊断标准;(2)汉密尔顿抑郁量表 17 项(HAMD-17)评分 > 17 分(由两名精神科专业医师独立评估症状及量表评分,评分结果差值为 ± 3 分)。排除标准:(1)治疗前 2 周使用抗精神病药物及抗抑郁药物;(2)妊娠期和哺乳期;(3)有严重躯体疾病。采用随机数字表法将 65 例

患者分为治疗组(文拉法辛联合 tDCS 治疗)33 例和对照组(文拉法辛联合假刺激治疗)32 例。其中治疗组男 16 例,女 17 例,平均年龄(33.5 ± 11.2)岁,平均病程(32.3 ± 9.3)个月;对照组男 15 例,女 17 例,平均年龄(32.4 ± 10.8)岁,平均病程(31.9 ± 7.1)个月。两组患者年龄、性别、病程比较差异均无统计学意义($P < 0.05$)。本研究经空军军医大学第一附属医院伦理委员会批准,所有受试者均已签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方法:治疗组患者给予文拉法辛缓释胶囊 150 mg/d 联合 tDCS 治疗,对照组患者给予文拉法辛缓释胶囊 150 mg/d 联合假刺激治疗,两组患者均采用 Soterix Medical HD-tDCS(1×1)型经颅直流电刺激仪器。阳性电极置于双侧前额叶背外侧皮层(DLPFC)及左侧前额叶背外侧,阴性电极置于右侧 DLPFC。治疗组刺激强度为 0.5 mA,每日 1 次,每次刺激时间 20 min,每周治疗 5 天,共治疗 4 周;对照组电极放置部位、治疗频率及时间与治疗组一致,但无刺激电流。

(2)评估方法:治疗前及治疗结束时对所有患者行血常规、肝肾功能、心电图及脑电图等检查,记录治疗过程中所有患者发生的不良事件,并监测其血压和心率变化。评估时间设为治疗前及治疗后第 1、2、4 周末,采用四级疗效和 HAMD17 评分对患者进行疗效评定^[4-5],以显效率及减分率为评定指标,减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈,50%~74% 为显著进步,25%~49% 为进步,

≤24% 为无效, 显效率(%) = (痊愈例数 + 显著进步例数) / 总例数 × 100%。采用数字广度测验(DST)和威斯康星卡片分类测验(WCST)在治疗前及治疗结束时对患者进行认知功能评估。DST 主要用来测试患者注意与短时记忆, 主要评价指标包括正序评分和逆序评分。正序评分为患者在听完量表评估者呈现的数字后立即正序复述的最高数字位数计分; 逆序评分为患者听完量表评估者呈现的数字后立即倒序复述的最高数字位数计分。WCST 可快速、准确地评估额叶执行功能, 主要评价指标包括总应答数、错误应答数、持续错误数、完成分类数及正确应答数。疗效评估及相关量表评定由经统一培训的精神科执业医师进行。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料以例数和百分比表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者不良反应比较: 在 4 周治疗过程中, 两组患者均未出现严重不良事件。治疗组患者不良反应总发生率为 22.5%, 其中 2 例出现电极片放置处局部轻刺痛感, 后自行缓解, 1 例出现嗜睡, 1 例血压升高, 2 例出现恶心及厌食, 1 例出现头昏。对照组患者不良反应总发生率为 26.6%, 其中 3 例出现恶心及食欲不振, 1 例出现疲乏不适, 2 例出现血压升高, 2 例出现头昏嗜睡。两组患者出现的不良反应程度均较轻, 患者均能耐受, 未做特殊处理, 继续治疗后不适感消失。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.135, P > 0.05$)。

2. 两组患者临床疗效评定结果比较: 治疗结束时治疗组患者痊愈 5 例, 显著进步 17 例, 进步 7 例, 无效 4 例, 显效率为 66.6%。对照组患者痊愈 4 例, 显著进步 17 例, 进步 7 例, 无效 4 例, 显效率为 65.6%。两组患者的显效率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.135, P > 0.05$), 见表 1。

3. 两组患者治疗前后 HAMD-17 评分比较: 治疗组患者 HAMD-17 评分在第 1、2、4 周末均明显低于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

表 4 两组患者 WCST 各项评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别		总应答数	正确应答数	错误应答数	持续错误数	完成分类数
治疗组	治疗前	116.43 ± 5.31	62.23 ± 3.24	41.12 ± 6.50	22.19 ± 2.26	2.33 ± 0.55
	治疗后	112.56 ± 7.63 ^a	87.42 ± 4.95 ^{ab}	21.52 ± 2.3 ^a	21.45 ± 2.19 ^a	2.52 ± 0.24 ^b
对照组	治疗前	115.54 ± 11.53	61.24 ± 3.37	39.52 ± 6.32	21.74 ± 4.58	2.53 ± 0.68
	治疗后	101.54 ± 6.18 ^b	68.32 ± 7.30 ^b	35.05 ± 6.34	24.64 ± 2.61 ^b	2.54 ± 0.68

注: 与对照组治疗后比较, ^a $P < 0.05$; 与同组治疗前比较, ^b $P < 0.05$

表 1 两组患者临床疗效评定结果比较[例, (%)]

组别	例数	痊愈	显著进步	进步	无效	显效率(%)
治疗组	33	5(15.1)	17(51.5)	7(21.2)	4(12.1)	66.6
对照组	32	4(12.5)	17(53.1)	7(21.8)	4(12.5)	65.6

表 2 两组患者治疗前后 HAMD-17 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	1 周末	2 周末	4 周末
治疗组	33	23.32 ± 4.18	17.23 ± 3.51	12.15 ± 3.20	9.15 ± 1.56
对照组	32	24.10 ± 3.68	21.01 ± 3.42	15.30 ± 3.47	11.30 ± 2.52
t 值		1.213	4.015	4.546	3.485
P 值		>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

4. 两组患者 DST 各项评分比较: 治疗前两组患者 DST 各项评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗结束时, 两组患者的正序评分、逆序评分和总评分均较同组治疗前增高($P < 0.05$)。治疗组患者治疗后正序评分和总评分均高于同期对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但两组患者治疗后逆序评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 DST 各项评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别		正序评分	逆序评分	总评分
治疗组	治疗前	6.45 ± 1.32	3.75 ± 1.52	10.36 ± 2.35
	治疗后	10.58 ± 0.78 ^{ab}	7.86 ± 1.21 ^a	19.71 ± 1.24 ^{ab}
对照组	治疗前	7.31 ± 1.54	6.73 ± 1.61	13.68 ± 3.22
	治疗后	7.60 ± 1.42	7.12 ± 2.13 ^a	15.44 ± 2.21 ^a

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$

5. 两组患者 WCST 各项评分的比较: 治疗前两组患者 WCST 各项评分的比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗结束时, 治疗组患者正确应答数和完成分类数较同组治疗前增高($P < 0.05$); 对照组患者总应答数评分低于同组治疗前, 正确应答数及持续错误数高于同组治疗前, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。治疗结束时治疗组患者的错误应答数和持续错误数均低于同期对照组($P < 0.01$), 总应答数和正确应答数均高于同期对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 但治疗后两组患者完成分类数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

讨 论

抑郁症作为一种常见的精神疾病, 发病率高, 其核

心症状为情绪低落和兴趣下降,严重者存在自杀念头及行为,严重危害患者的健康,给患者的家庭也带来极大的痛苦。目前抑郁症的治疗仍以药物治疗为主。五羟色胺(5-HT)及去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)类抗抑郁药物通过抑制 5-HT 及去甲肾上腺素(NE)转运体,使突触胞体及树突周围 5-HT、NE 水平升高,进而作用于 5-HT 神经元及 NE 神经元自受体及异位受体,增加了突触后递质释放、突触前膜自受体和突触后去甲肾上腺素受体脱敏,起到快速抗抑郁作用。大量研究报道,双受体作用机制的抗抑郁药物文拉法辛起效快、治愈率高、残留症状少,疗效明显优于选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRI)类抗抑郁药^[6]。但仍有部分患者经过 SSRI 或 SNRI 抗抑郁治疗后效果欠佳,且存在明显的药物不良反应,患者不能耐受,寻找非药物治疗方法显得尤为重要。

tDCS 作为一种新型物理治疗技术,已经被应用于治疗神经精神类疾病。tDCS 通过放置在头皮上的电极施加弱的直流电以引起皮质活动和兴奋性改变^[7]。有研究发现,tDCS 联合舍曲林治疗可增加舍曲林的抗抑郁疗效,且不良反应未随之增加^[8]。2017 年新英格兰医学杂志上发表了一项单中心、双盲、非劣效性研究,发现在 10 周内 tDCS 与草酸艾司西酞普兰的疗效比较差异无统计学意义,且无更多不良事件发生^[9]。以上研究表明在治疗抑郁症方面,单独使用 tDCS 或联合药物治疗对抑郁症均有肯定疗效。本研究中,治疗组患者 HAMD-17 评分在第 1、2、4 周末均明显低于对照组,说明 tDCS 既能促使药物快速起效,又能增加药物疗效,与国外研究报道一致。其机制可能是 tDCS 不但能增强背外侧前额叶皮质与扣带回的功能连接,还能提高背外侧前额叶皮层的兴奋性,进而对边缘系统产生情绪调节,使抑郁症状得到快速改善^[10]。

抑郁症患者在多个领域存在认知功能缺陷,如执行功能和注意力等^[9]。此外,相当高比例的重型抑郁症患者即使在缓解状态下仍然存在认知功能损害^[11]。而认知功能障碍的残留导致疾病复发率增加,阻碍了患者功能恢复及回归社会。因此,认知功能障碍的改善越来越被重视。本研究结果显示,治疗组较对照组患者认知功能改善更明显,提示单独药物治疗对抑郁症患者认知功能疗效不佳时,可考虑联合 tDCS 治疗。

tDCS 可能通过调节突触可塑性、神经递质的传递、大脑皮质的兴奋性及提高脑内功能连接的强度及效率,从而改善患者的认知功能^[12]。参与复杂的认知加工的认知控制网络(CCN),由前额叶背外侧皮质、前扣带背侧和后顶叶连接之间的联系介导^[13],其中一些新的干预措施旨在通过直接增加前额背外侧皮质活

动来改善抑郁症状及认知功能^[14-16]。事实上,在患有严重抑郁症的患者中,阳性 tDCS 刺激电极被置于左侧背外侧前额叶皮质,改善了重型抑郁症患者的抑郁情绪^[17]。为此,我们推测 tDCS 可能通过调节 CCN 改善抑郁患者的认知功能。

综上所述,tDCS 治疗抑郁症安全有效,可促进抗抑郁药物快速起效,改善抑郁症患者的认知功能。本研究样本量较小、观察时间较短,未来需要联合抑郁自评量表(如贝克抑郁自评量表等)及蒙特利尔认知评定量表(MoCA 量表)进行多维度评估。同时还需对 tDCS 在抑郁症维持治疗及预防复发方面进一步临床观察,并探讨 tDCS 改善抑郁症状及认知功能的相关机制。

参 考 文 献

- [1] Brunoni AR, Sampaiojunior B, Moffa AH, et al. The Escitalopram versus Electric Current Therapy for Treating Depression Clinical Study (ELECT-TDCS): rationale and study design of a non-inferiority, triple-arm, placebo-controlled clinical trial[J]. Sao Paulo Med J, 2015, 133(3):252-263.
- [2] Moffa AH, Brunoni AR, Fregni F, et al. Safety and acceptability of transcranial direct current stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: Analysis of individual patient data[J]. J Affect Disord, 2017, 221:1-5.
- [3] Brunoni AR, Moffa AH, Sampaiojunior B, et al. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression[J]. N Engl J Med, 2017, 376(26):2523-2533.
- [4] 强晓玲,王海霞,朱品,等. 盐酸舍曲林联合重复经颅磁刺激治疗心血管病伴发抑郁的临床研究[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(6):423-424.
- [5] 明文,张红,贺国斌,等. 功能性消化不良患者躯体化与抑郁关系的研究[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(8):545-548.
- [6] 周敏娟. 文拉法辛缓释剂与氟西汀治疗老年抑郁症首次发病患者的对照研究[J]. 中华精神科杂志, 2005, (3):157-160.
- [7] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation[J]. J Physiol, 2000, 527 Pt 3:633-639.
- [8] Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, et al. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial[J]. JAMA Psychiatry, 2013, 70(4):383-391.
- [9] Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, et al. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression[J]. N Engl J Med, 2017, 376(26):2523-2533.
- [10] Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, et al. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis[J]. Psychol Med, 2012, 42(9):1791-1800.
- [11] Bora E, Harrison BJ, Yucel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis[J]. Psychol Med, 2013, 43(10):2017-2026.
- [12] 吴春薇, 谢瑛. 经颅直流电刺激的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21(2):171-175.
- [13] Mulders PC, van Eijndhoven PF, Schene AH, et al. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2015, 56:330-344.
- [14] Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. Neuropsychopharmacology[J]. 2011, 36(1):183-206.
- [15] Long Z, Duan X, Wang Y, et al. Disrupted structural connectivity network in treatment-naïve depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2015, 56:18-26.
- [16] Roiser JP, Elliott R, Sahakian BJ. Cognitive mechanisms of treatment in depression[J]. Neuropsychopharmacology, 2012, 37(1):117-136.
- [17] Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, et al. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response[J]. Biol Psychiatry, 2000, 48(8):830-843.

(收稿日期:2019-06-20)

(本文编辑:余晓曼)