

基于 ERP 探讨 rTMS 改善难治性抑郁症患者认知功能的疗效研究

王申 成亚丽 杜志国 顾镭 邹丽婷

聊城市第四人民医院

DOI:10.32629/carnc.v4i2.20627

[摘要] 目的: 初步研究使用事件相关电位(Event related potential,ERP)检查探讨重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial magnetic stimulation,rTMS)对难治性抑郁症(Treatment resistant depression,TRD)患者的症状及认知功能的改变情况。方法: 选取2022年12月-2025.12月在聊城市第四人民医院住院病人80例,随机分为药物治疗组和药物联合rTMS治疗组。利用汉密尔顿抑郁量表-17(Hamilton depression rating scale-17 items,HAMD-17)在治疗前、治疗后4周后来评估患者的抑郁量表评分。分别在治疗前与治疗第4周末,使用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估患者认知功能状况,同期开展事件相关电位检测以获取神经电生理指标。比较两组受试者认知电位P300刺激下N2、P2、P3波的潜伏期及波幅变化。结果:两组经治疗后HAMD-17评分、MoCA量表评分较前均、P300潜伏期缩短、波幅变高。药物治疗组+伪刺激治疗组HAMD-17评分、MoCA量表评分均较药物联合rTMS治疗组高($P < 0.05$)。药物治疗组+伪刺激治疗组N2、P3a、P3b潜伏期较药物联合rTMS治疗组长($P < 0.05$),P3a、P3b波幅较药物联合rTMS治疗组低($P < 0.05$)。结论:视觉P300的P3潜伏期及波幅联合分析,可为rTMS治疗难治性抑郁症的疗效监测提供参考依据。rTMS对于TRD有改善抑郁症状和认知功能的功能。

[关键词] 难治性抑郁症; 重复经颅磁刺激; 事件相关电位; 认知功能

中图分类号: R749.4+1 文献标识码: A

Study on the Efficacy of rTMS in Improving Cognitive Function in Patients with Treatment-Resistant Depression Based on ERP

Shen Wang Yali Cheng Zhiguo Du Lei Gu Liting Zou

Liaocheng Fourth People's Hospital

[Abstract] Objective: To preliminarily investigate the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms and cognitive function in patients with treatment-resistant depression (TRD) using event-related potentials (ERP). Methods: A total of 80 hospitalized patients from Liaocheng Fourth People's Hospital between December 2022 and December 2025 were enrolled and randomly divided into a drug-only treatment group and a drug plus rTMS combination treatment group. The Hamilton Depression Rating Scale-17 (HAMD-17) was used to assess depression scores before treatment and at 4 weeks post-treatment. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was employed to evaluate cognitive function at baseline and the end of the 4th week of treatment, alongside ERP measurements to obtain neuroelectrophysiological indicators. Changes in the latency and amplitude of N2, P2, and P3 waves under P300 stimulation were compared between the two groups. Results: After treatment, both groups showed reduced HAMD-17 and MoCA scores, shorter P300 latency, and increased P300 amplitude. The drug-only + sham stimulation group exhibited higher HAMD-17 and MoCA scores compared to the drug plus rTMS group ($P < 0.05$). The drug-only + sham stimulation group also demonstrated longer N2, P3a, and P3b latencies ($P < 0.05$) and lower P3a and P3b amplitudes ($P < 0.05$) than the drug plus rTMS group. Conclusion: Combined analysis of P3 latency and amplitude in visual P300 provides a reference for monitoring the efficacy of rTMS in treating TRD. rTMS can

improve depressive symptoms and cognitive function in patients with TRD.

[Key words] refractory depression; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Event related potential; cognitive function

抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 是精神科的一种常见疾病, 在全球范围内大约有3亿患者, 是世界范围内第三大致残疾病^[1], 主要症状包括持续的情绪低落、精力下降、情趣减退, 以及附加的情感和躯体上的症状。我国该病的终生患病率达3.4%^[2]。抑郁症发病年龄跨度较大, 可累及全年龄段人群。目前抑郁症的治疗效果尚不确切, 尽管药物治疗为一线方案, 但仍有约三分之一患者经治疗后症状改善不显著。受限于对疾病发病机制的认知不足, 抑郁症的整体治疗效果仍较为有限。

难治性抑郁症 (Treatment resistant depression, TRD) 又称顽固性抑郁症, 指两种或两种以上不同作用机制的抗抑郁药物经过足剂量、足疗程的规范治疗后仍然无效。TRD患者残留症状明显, 认知功能损害尤为显著^[3], 大约有30%的抑郁症患者会发展为TRD^[4]。目前关于TRD的治疗国内外暂无明确的药物治疗指南推荐, 尽管在临床上有几种抗抑郁药物常被用于治疗TRD, 但显示出的药物疗效有限, 不良反应明显。重复经颅磁刺激 (repetitive Transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是一种安全且非侵入性的脑刺激技术, 用于刺激特定的皮质区域和调节神经元活动, 主要通过促进新生神经纤维的修复、促进神经间质成分中蛋白的合成, 改善患者中枢神经系统功能^[5], 有效改善患者情绪, 改善其认知功能^[6]。事件相关电位 (Event related potential, ERP) 是一种在感官刺激下产生的脑部诱发电位, 它能反映出大脑特异性的活动、心理活动等^[7]。对抑郁症患者进行事件相关电位检测时, 其诱发电位存在P300异常, 反映出患者不同程度的认知功能损害, 尤其在TRD患者中更加明显^[8]。

本研究目的在于基于ERP探讨rTMS改善难治性抑郁症患者认知功能的疗效, 为难治性抑郁症的治疗提供新思路、新方法。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

选取2022年12月-2025.12月在聊城市第四人民医院住院病人80例, 随机分为药物治疗组和药物联合rTMS治疗组。纳入标准: ①入组患者均符合《国际疾病分类第10版 (ICD-10)》中重度抑郁发作的诊断标准; ②年龄18-60岁; ③均经≥2种抗抑郁药足量足疗程治疗后 (Hamilton depression rating scale-17 items, HAMD-17) 减分率<20%; HAMD-17评分≥17。排除标准: ①有严重躯体疾病史、脑器质性疾病史继发抑郁障碍及双相情感障碍; ②有酒精依赖及药物滥用史; ③脑内或耳蜗置有金属或电子仪器等。本研究已经通过我院医学伦理委员会通过, 均获得患者和监护人的同意。

1.2 方法

分组: ①药物联合rTMS治疗组: 在药物治疗基础上, 给予rTMS治疗。rTMS治疗参数: 刺激强度80%运动阈值, 刺激频率10 Hz, 刺激时间3s, 间歇10s, 治疗时间20 min, 5次/W, 持续4周, 共20

次。②药物治疗组+伪刺激治疗组: 药物选择盐酸文拉法辛缓释胶囊治疗, 起始剂量75mg/d, 可依据病情逐渐增加剂量至225mg/d, 治疗4周。伪刺激治疗: 将经颅磁刺激线圈垂直置于患者头部90°位置, 采用与治疗刺激相同频率, 但在治疗过程中对刺激强度进行中和, 以实现伪刺激效果; 其余刺激参数 (强度、频率、刺激部位、时长及次数) 均与联合治疗组保持一致。

1.3 观测指标

①利用HAMD-17在治疗前、治疗后4周后来评估患者的抑郁量表评分。②在治疗基线及治疗第4周末运用蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 评估患者认知功能, 以评分≥26分作为认知功能正常的判定标准, 评分越高则预示认知功能恢复效果越好。③分别于治疗前及治疗第4周末对患者行事件相关电位检测, 比较两组受试者事件相关电位P300刺激下的N2、P2、P3波的潜伏期及波幅变化。④在过程中若出现重大副反应或躯体损害立马终止实验。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计学处理。计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用t检验计数资料组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

本次研究共纳入80例难治性抑郁症患者, 男性患者37例, 女性患者43例; 其中患者的年龄为 (35.6±4.7) 岁, 上学年限为 (13.4±3.3) 年, 发病时间为 (1.8±0.6) 年。起始对患者进行HAMD-17评分, 结果为 (25.9±4.7) 分。入组的患者药物使用文拉法辛缓释胶囊治疗, 药物的起始剂量为75毫克/早, 在治疗的2周内逐渐递增至225毫克/早。两组患者在性别、年龄及受教育程度方面的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.2 两组治疗后HAMD-17评分、MoCA量表评分、P300潜伏期及波幅变化

表1 HAMD-17评分、MoCA量表评分、P300潜伏期及波幅变化

指标	药物治疗组+伪刺激治疗组 (n=40)	药物联合 rTMS 治疗组 (n=40)	t	P
HAMD-17	7.93±1.86	4.60±1.50	29.317	<0.01
MOCA 评分	22.07±0.89	20.87±1.78	3.367	0.003
P3a 波幅 (μV)	5.42±1.85	6.69±2.75	2.501	0.014
P3b 波幅 (μV)	6.45±2.75	8.33±3.12	3.501	0.001
N2 潜伏期 (ms)	231.10±10.74	211.34±14.58	-2.807	0.006
P3a 潜伏期 (ms)	317.83±18.69	312.69±16.46	-4.327	<0.001
P3b 潜伏期 (ms)	372.53±16.13	353.23±19.40	-4.078	<0.001

两组经治疗后HAMD-17评分、MoCA量表评分较前均、P300潜伏期缩短、波幅变高。药物治疗组+伪刺激治疗组HAMD-17评分、MoCA量表评分均较药物联合rTMS治疗组高 ($P < 0.05$)。药物

Clinical Application Research of Nursing Care

治疗组+伪刺激治疗组N2、P3a、P3b潜伏期较药物联合rTMS治疗组长($P<0.05$), P3a、P3b波幅较药物联合rTMS治疗组低($P<0.05$)见表1。

3 讨论

目前研究中对于rTMS治疗难治性抑郁症的临床评价以及应用仍然缺乏有效的资料报道。TRD患者存在不同程度的认知功能损害,其在ERP上显示出诱发电位的异常。rTMS治疗能减轻TRD患者的抑郁症状,但TRD患者认知功能的治疗研究尚存在缺口。事件相关电位中P300的研究目前尚属起始,但对于临床是重要的组成成分。普遍观点认为,视觉事件相关电位可反映个体对视觉信号的接收、加工与应答等认知环节,是注意力、感知觉、记忆、判断及思维等认知功能的综合体现^[9,10]。从临床应用角度来看,脑电生理检测主要包括自发脑电与事件相关诱发电位两种技术路径。自发脑电具备便携、易操作的特点,适用于基层的监测;P300是目前临床应用相对较广的事件相关电位指标。综合国内外研究可知,自发脑电在快速分析方面表现突出,而P300的诱发范式多采用视觉刺激形式。rTMS采用重复性聚焦磁刺激脉冲,可穿过颅骨对大脑皮层产生作用,并基于电磁感应原理在脑组织内形成涡旋电流,进而促使神经元发生去极化。由于磁场强度会随头皮距离增加而衰减,rTMS的作用范围主要局限于大脑皮层,可在无创条件下对局部皮质及相关脑网络功能进行调节。该技术于20世纪中后期逐步应用于临床治疗,在精神科领域,其治疗效果高度依赖刺激参数,不同参数设置可产生显著不同的疗效。其中,刺激频率是关键参数之一:频率 $<1\text{Hz}$ 的低频刺激多表现为抑制皮层兴奋性,而频率 $>5\text{Hz}$ 的高频刺激则以兴奋皮层为主。现有研究已证实,rTMS在改善抑郁症状方面具有确切且显著的作用。左侧的大脑左前额叶皮层背外侧区是rTMS治疗的传统常规靶点^[11],对缓解抑郁症状具有非常明显的疗效。Baeken等以左侧背外侧前额叶皮层为刺激靶点开展研究,结果显示治疗后患者抑郁症状减轻,同时脑功能连接性有所提升^[12]。Gaynes BN等通过Meta分析纳入18例抑郁症患者,随机予以真刺激或伪刺激干预,发现真刺激组抑郁症状改善更为显著,HAMD等抑郁相关量表评分亦出现不同程度降低^[13]。Ray等将45例抑郁症患者进行随机双盲分组,分别给予10Hz(90%运动阈值)高频真刺激与伪刺激,连续治疗10天后,高频真刺激组抑郁症状较伪刺激组显著改善^[14]。本研究联合事件相关电位,观测rTMS对抑郁症患者的视觉P300和认知功能的影响,结果显示rTMS对于难治性抑郁症患者的认知功能以及抑郁症状的改善均有效。

本研究中经过rTMS治疗后各项指标均较非rTMS组改善明显,据此推测,rTMS可通过调节患者的生物节律中枢功能及脑内单胺类神经递质的释放与分布,进而改善患者临床症状与认知功能。总体而言,事件相关电位视觉P300的P3和N2成分,有望成为rTMS治疗难治性抑郁症过程中具有参考价值的监测指标。

[项目名称]

聊城市重点研发计划政策引导类项目(编号:2023YD54)。

[参考文献]

- [1]Smith K.Mental health:a world of depression[J]. Nature. 2014.515(7526):181.
- [2]Lu J,Xu X,Huang Y,et al.Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study[J].Lancet Psychiatry.2021;8(11):981-990.
- [3]Rybak YE,Lai KSP,Ramasubbu R,et al.Treatment-resistant major depressive disorder:Canadian expert consensus on definition and assessment[J].Depress Anxiety.2021Apr;38(4):456-467.
- [4]Kaur M,Sanches M.Experimental Therapeutics in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder[J].Exp Pharmacol.2021 Feb 24;13:181-196.
- [5]Lefaucheur JP,Aleman A,Baeken C,et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS):An update (2014-2018) [J].Clin Neurophysiol.2020.131(2):474-528.
- [6]张咏梅,毕盛,陈铭,等.重复经颅磁刺激治疗首发抑郁症患者认知功能的对照研究[J].宁夏医科大学学报.2021.43(12):1287-1291.
- [7]吴桂森,甘冉飘,唐晓晨,等.事件相关电位对精神病临床高危人群临床结局的预测作用[J].中华行为医学与脑科学杂志,2020,29(4):379-384.
- [8]BEDWELLJS,SPENCERCC,CHANCC,et al.The P1 visual-evoked potential,red light,and transdiagnostic psychiatric symptoms[J].Brain Res,2018,1687:144-154.
- [9]马俊,王俏.双相抑郁患者汉语言障碍的事件相关脑电位N400试验研究[J].临床精神医学杂志,2023,33(2):129-132.
- [10]Oribi N,Hirano Y,Kanba S,et al.Progressive reduction of visual P300 amplitude in patients with first-episode schizophrenia:an ERP study[J].Schizophr Bull,2015,41(2):460-470.
- [11]林芳波,侯德仁,唐秋萍.抑郁症的药物治疗进展及艾氯胺酮的应用前景[J].南方医科大学学报,2017,28(4):567-569.
- [12]CHENCC,LIN CH, YANG WC,et al.Clinical factors related to acute electroconvulsive therapy outcome for patients with major depressive disorder[J].Int Clin Psychopharmacol,2017,32(3):127-134.
- [13]Khalid N,Atkins M,Tredget J,et al.The effectiveness of electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression:a naturalistic study[J].JECT,2008,24(2):141-145.
- [14]普恩盛,廖助雄.改良无抽搐电休克疗法对难治性抑郁症(TRD)患者认知功能的影响与安全性分析[J].系统医学,2017,2(10):27-29.

作者简介:

王申(1992—),男,汉族,山东聊城人,硕士研究生,中级主治医师,研究方向:抑郁障碍。