经颅磁刺激治疗对重性抑郁障碍患者血清 BDNF 和 5-HT 水平的影响*

林冬梅
（吉林省神经精神病医院 抑郁专病科，吉林 四平 136000）

［摘 要］**目的**：探讨经颅磁刺激治疗对重性抑郁障碍（MDD）患者血清脑源性神经营养因子（BDNF）及5-羟色胺（5-HT）水平的影响。**方法**：120例MDD患者均分为观察组和对照组，对照组给予帕罗西汀20 mg/d口服治疗6周，观察组在对照组治疗的基础上同时给予经颅磁刺激治疗2周，比较2组患者治疗1、2、3及6周时抑郁缓解率，治疗前和治疗6周时的蒙哥马利抑郁量表（MADRS）、汉密尔顿抑郁量表（HAMD）及简易精神状态检查量表（MMSE）评分；采用酶联免疫吸附法测定两组患者治疗前和治疗6周时血清BDNF、5-HT水平。**结果**：治疗1、2、3及6周时，观察组患者抑郁缓解率显著高于对照组（$P<0.05$）；治疗前，两组患者MADRS、HAMD、MMSE评分及血清BDNF、5-HT水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），治疗6周时，两组患者MADRS、HAMD评分低于治疗前，血清BDNF、5-HT水平高于治疗前（$P<0.01$）；治疗6周时，观察组MADRS、HAMD及MMSE评分明显低于对照组，血清BDNF、5-HT水平高于对照组（$P<0.01$）。**结论**：重复经颅磁刺激联合帕罗西汀能有效改善MDD患者躯体症状及认知功能，能快速有效改善患者抑郁状态，可能机制为重复经颅磁刺激能有效促进大脑组织释放BDNF、5-HT有关。

［关键词］抑郁障碍；重复经颅磁刺激；脑源性神经营养因子；5-羟色胺；酶联免疫吸附法；认知功能
［中图分类号］R749.42 ［文献标识码］A ［文章编号］1000-2707(2016)09-1088-04
DOI：10.19367/j.cnki.1000-2707.2016.09.024

The Impact of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on BDNF and 5-HT Expression of Major Depressive Disorder Patients

LIN Dongmei
(*Depression Department, Jilin Province Nerve & Psychiatric Hospital, Siping 136000, Jilin, China*)

［**Abstract**］**Objective**: To investigate the effect, of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment on the levels of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and serotonin (5-HT) in patients with major depressive disorder (MDD). **Methods**: 120 cases of MDD patients were divided into observation groups ($n=60$) and control group ($n=60$). The control group was given paroxetine 20 mg/d, observation group received transcranial magnetic stimulation for two weeks. Both groups were treated for 6 weeks. The depression remission rate of two groups after 1 week, 2 weeks, 3 weeks and 6 weeks were recorded. The depression and cognitive function evaluation of two groups were evaluated by Montgomery Depression Rating Scale (MADRS), the Hamilton Depression Scale (HAMD) and the Mini-Mental State Examination (MMSE). The levels of BDNF, 5-HT of two groups were tested by ELISA. **Results**: The depression remission rate of observation group after treatment for one week, two weeks, three weeks and six weeks, was significantly higher than control group ($P<0.05$). The levels of MADRS score, HAMD score, MMSE scores of observation group were lower than the con-

*［基金项目］吉林省卫生计生科研计划（2015Z105）
网络出版时间：2016－09－13 网络出版地址：http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20160913.2240.048.html

trol group ($P<0.05$). The levels of BDNF, 5-HT of observation group after treatment were higher than control group ($P<0.01$). **Conclusion**: Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with paroxetine MDD can effectively improve the physical symptoms and cognitive function in patients with MDD, it can quickly and effectively improve the patient depression, it is possible that repetitive transcranial magnetic stimulation can effectively promote BDNF and 5-HT release.

[**Key words**] depressive disorder; repetitive transcranial magnetic stimulation; brain-derived neurotrophic factor; serotonin; enzyme linked immunosorbent assay; cognitive fuction

重性抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)是一种严重的精神疾病,具有较高的发病率及致死率[1]。MDD 的发病机制尚不明确,但有研究指出血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)及 5-羟色胺(5-serotonin, 5-HT)在 MDD 发病机制中起到重要的作用[2]。相关动物模型研究指出,MDD 脑部组织中 BDNF 水平显著低于正常组织[3]。5-HT 广泛存在于哺乳动物大脑皮层及神经突触中,属于抑制性神经递质,可参与情绪障碍性疾病的发生及发展[4]。目前,治疗 MDD 仍以药物为主,但疗效不理想,且长期使用该类药物会增加患者的不良反应,降低患者生活质量。近年来,重复经颅磁刺激逐渐被应用在脑部疾病治疗中,并获得一定的效果。重复经颅磁刺激是在患者头部上方放置线圈并接入脉冲电流,线圈周围产生的脉冲磁场使脑实质内产生感应电流,刺激脑内神经元,引起大脑皮层兴奋或抑制,从而达到长效调节皮质可塑性,改善情感障碍[5]。本研究通过观察重复经颅磁刺激联合药物治疗 MDD 的疗效,同时检测血清脑源性 BDNF 和 5-HT 水平,初探可能的机制,报告如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料

2015 年 6 月 ~2016 年 6 月精神科收治的 120 例 MDD 患者,符合美国精神疾病诊断及统计手册第 5 版修订版(DSM-Ⅴ)对 MDD 诊断标准[6]、基线期患者汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale,HAMD)≥14 分并签署知情同意书。排除:其他精神障碍疾病患者,合并心、肝、肾功能不全者等严重躯体症状者,既往有神经系统功能损伤、头颅外伤、反复头痛发作病史者,家族中有癫痫病史患者,入组前已经服用过抗抑郁症药物患者,体内埋植金属物如心脏起搏器、动脉夹、假牙或金属固定物等及哺乳期或妊娠期患者。

1.2　方法

1.2.1　分组　本研究经医院伦理委员会批准,将 120 例患者均分为观察组和对照组,观察组男性 20 例,女性 40 例,25 ~68 岁,平均(35.8 ±2.2)岁,病程 3 ~8 个月,平均(4.22 ±0.78)个月,首次发作病例 42 例,复发病例 18 例;对照组男 22 例,女 38 例,25 ~65 岁,平均(35.4 ±2.5)岁,病程 3 ~10 个月,平均(4.36 ±0.72)个月,首次发作病例 40 例,复发病例 20 例。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2.2　治疗方法　对照组患者入院当天给予帕罗西汀(中美天津史克制药有限公司,编号 B1420006562,批准文号国药准字 H10950043)20 mg/d 口服治疗(1 次/d),于晚饭后服用,治疗 6 周。观察组在对照组治疗的基础上接受经颅磁刺激(Rapid2 型经颅磁刺激器,英国 Magstim)治疗 2 周,1 次/d,每周连续治疗 5 次,第 1 周结束后隔 2 d 再连续治疗 5 次,共 10 次。患者静息状态下,取坐位,保持头部固定不动,由 3 名经培训的治疗师共同完成操作,频率 20 Hz,刺激强度 80% 运动阈值,每日持续 20 个序列,每序列刺激时间为 4 s,两序列间隔 56 s,刺激部位为左侧前额叶背外侧皮质。首次治疗时采用单脉冲经颅磁刺激测量静息运动阈值,刺激部位距诱发静息运动阈值位置旁 5 cm 处,在受试者头顶处固定直径为 70 mm 的“8”字型线圈,线圈平面与头皮相切。

1.3　观察指标

比较 2 组患者治疗 1、2、3 及 6 周时抑郁缓解率,并于治疗前和治疗 6 周时采用蒙哥马利抑郁量表(Montgomery Depression Scale, MADRS)、HAMD 及简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)对患者进行评分;采用酶联免疫吸附法测定两组患者治疗前和治疗 6 周时血清 BDNF、5-HT 水平。采用 MADRS 对 MDD 患者疗效进

行评价，MADRS≤12 分为完全缓解，缓解率 = 完全缓解例数/所有病例数 ×100%。MADRS 包括抑郁表现、抑郁主诉、内心紧张、睡眠减少、食欲减退、注意力集中困难、懒散、感受不能、悲观思想、自杀观念共 10 个项目，每个项目评分 0 ~6 分，总分为 60 分，分值越高抑郁程度越明显[7]。HAMD 共包括 24 个项目，每个项目 0 ~4 分，总分为 0 ~76 分，分值越高患者抑郁症状越明显[8]。应用 MMSE 评价认知功能障碍，包括地点定向、时间定向、记忆、计算能力及语言理解能力等内容，总分为 30 分，评分≤24 分为认知功能障碍[9]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 对数据进行统计分析，患者 MADRS、HAMD 和 MMSE 评分、患者血清 BDNF、5-HT 水平采用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用 t 检验，抑郁缓解率采用百分比（%）表示，数据比较采用 χ^2 检验，$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抑郁缓解率

治疗 1、2、3 及 6 周时，观察组 MDD 患者抑郁缓解率显著高于对照组患者，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 1。

表 1　两组 MDD 患者抑郁缓解率比较

Tab. 1　Comparison of depression remission rate of both groups

组别	n	治疗后抑郁缓解率（n,%）			
		1 周	2 周	3 周	6 周
观察组	60	28(46.67)	32(53.33)	38(63.33)	45(75.00)
对照组	60	15(25.00)	20(33.33)	25(41.67)	30(50.00)
χ^2		6.125	4.887	5.648	8.000
P		0.013	0.027	0.000	0.005

2.2 MADRS、HAMD 及 MMSE 评分

治疗前，两组患者 MADRS、HAMD 及 MMSE 评分比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），治疗 6 周时，除 MMSE 评分外，两组患者 MADRS、HAMD 评分均低于治疗前，差异有统计学意义（$P < 0.01$）；治疗 6 周时，观察组 MADRS、HAMD 及 MMSE 评分明显低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.01$），见表 2。

2.3 血清 BDNF、5-HT 水平

治疗前，两组患者血清 BDNF、5-HT 水平比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗 6 周时，两组患者血清 BDNF、5-HT 水平均高于治疗前，差异有统计学意义（$P < 0.01$）；治疗 6 周时，观察组血清 BDNF、5-HT 水平均高于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.01$），见表 3。

表 2　治疗前和治疗 6 周时两组 MDD 患者 MADRS、HAMD 及 MMSE 评分（$\bar{x} \pm s$，分）

Tab. 2　MADRS, HAMD, MMSE evaluation of both groups before treatment and six weeks after treatment

组别	n	MADRS 评分		HAMD 评分		MMSE 评分	
		治疗前	治疗 6 周时	治疗前	治疗 6 周时	治疗前	治疗 6 周时
观察组	60	45.22 ±4.22	28.96 ±2.85(1)	52.48 ±6.33	32.58 ±5.02(1)	23.12 ±3.66	28.25 ±3.69(1)
对照组	60	45.18 ±4.36	34.56 ±3.42(1)	51.96 ±6.42	45.36 ±6.28(1)	23.45 ±3.42	23.18 ±3.85
t		0.051	9.744	0.447	12.313	0.510	8.696
P		0.959	0.000	0.656	0.000	0.611	0.003

(1) 与治疗前比较，$P < 0.01$

表 3　治疗前和治疗 6 周时两组 MDD 患者血清 BDNF 及 5-HT 水平（$\bar{x} \pm s$，μg/L）

Tab. 3　Levels of serum BDNF and 5-HT in both groups before and 6 weeks after treatment

组别	n	BDNF		5-HT	
		治疗前	治疗 6 周时	治疗前	治疗 6 周时
观察组	60	12.25 ±3.22	18.22 ±4.85(1)	13.22 ±2.56	18.63 ±5.85(1)
对照组	60	12.32 ±3.69	15.02 ±4.69(1)	13.45 ±2.89	15.68 ±6.50(1)
t		0.111	3.674	0.461	2.967
P		0.912	0.000	0.645	0.004

(1) 与治疗前比较，$P < 0.01$

3　讨论

经颅磁刺激是目前治疗 MDD 的非药物治疗手段，主要通过体外刺激脑部特定部位而增加大脑皮层兴奋性，促进大脑血液循环，改善大脑神经功能。有研究发现，通过应用重复经颅磁刺激大脑皮质可促进神经元生长发育，调节前额叶外侧皮质（DLPFC）情感环路活动，而 DLPFC 与情感障碍、情绪调节密切相关，通过刺激 DLPFC 可改善 MDD 患者抑郁情绪[10-12]。张小乔等[13]发现经颅磁刺激作用于大鼠大脑组织可改善脑区代谢及增加脑部血流，从而改善大鼠抑郁症状。本研究中治疗 1、2、3 及 6 周时，观察组 MDD 患者抑郁缓解率显著高于对照组患者，观察组患者治疗后 MADRS、HAMD 评分较对照组明显改善（$P<0.05$），表明随着经颅磁刺激作用时间的延长，患者抑郁改善效果明显。

MDD 患者常合并认知功能损害，且这种症状依靠抗精神病药物难以改善。有研究指出，经颅磁刺激作用于 DLPFC 不仅可改善患者抑郁症状，而且有助于延缓及减轻抑郁患者认知功能障碍的发生。本研究中观察组患者治疗后 MMSE 评分低于治疗前，也低于治疗后的对照组，而对照组治疗前后 MMSE 评分并没有明显改善，进一步证实了常规抗抑郁症药物并不能有效改善抑郁症患者的认知功能障碍，也说明经颅磁刺激大脑 DLPFC 在改善患者抑郁的同时也能有效改善患者认知功能。Ghiasvand 等[14]应用 10 Hz 颅磁刺激抑郁症患者左侧 DLPFC 时，患者抑郁症状得到改善，但认知功能并不无明显改善。本研究结果与其不相符的原因可能为本研究刺激频率为 20 Hz，该频率可能更符合神经元放电模式，可诱导大脑皮层出现更长时间的兴奋性改变。

目前普遍认为 MDD 的发病与大脑损害引起的 5-HT 水平失衡有关。5-HT 属于吲哚胺，可促进血管收缩，主要分布在脑部神经及松果体中。5-HT 参与了记忆、食欲、情感、情绪调控、性欲、睡眠及压力反应等多种生物学及行为学功能。BDNF 作为神经营养因子家族中重要成员，广泛分布在大脑皮层及外周血中，参与机体神经元损害后的保护。Oliveira 等[15]研究显示，急性应激会引起大脑海马区、边缘系统分泌高水平糖皮质激素受体，引起脑组织萎缩及神经元损害，而 BDNF 具有调节保护神经元损害及预防脑萎缩的作用。本研究中治疗后的观察组患者血清 BDNF、5-HT 水平显著高于对照组，提示经颅磁刺激治疗 MDD 的作用机制可能为在磁场作用下产生的电刺激促使大脑组织分泌 BDNF 及 5-HT，从而对脑组织及神经元起到保护作用有关。

综上所述，重复经颅磁刺激联合帕罗西汀能有效改善 MDD 患者躯体症状及认知功能，能快速有效改善患者抑郁状态，其可能机制为重复经颅磁刺激能有效促进 BDNF、5-HT 释放有关。

4　参考文献

[1] 房萌，任艳萍，刘辉，等. 重复经颅磁刺激联合帕罗西汀治疗重性抑郁障碍[J]. 首都医科大学学报，2014（2）：194－199.

[2] 周春，韦少俊. 重性抑郁障碍患者相关脑代谢物的水平变化及其作用研究进展[J]. 山东医药，2016（15）：98－100.

[3] Mansur RB，Santos CM，Rizzo LB，et al. Brain-derived neurotrophic factor，impaired glucose metabolism，and bipolar disorder course[J]. Bipolar Disord，2016（4）：373－378.

[4] 孟亚琴，孙宁，王彦芳，等. 5-羟色胺和去甲肾上腺素转运体基因多态性的交互作用与重性抑郁障碍临床疗效的关联研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志，2013（3）：212－214.

[5] 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（12）：896－900.

[6] Sachdev PS，Mohan A，Taylor L，et al. DSM-5 and mental disorders in older individuals：an overview[J]. Harv Rev Psychiatry，2015（5）：320－328.

[7] Tomita T，Sato Y，Nakagami T，et al. Items of the montgomery-asberg depression rating scale associated with response to paroxetine treatment in patients with major depressive disorder[J]. Clin Neuropharmacol，2016（3）：135－139.

[8] 李文波，许明智，高亚丽. 汉密顿抑郁量表 6 项版本（HAMD-6）的信度及效度研究[J]. 中国神经精神疾病杂志，2006（2）：117－120.

[9] 孟新玲，么冬爱，刘婷，等. 哈萨克文版简易智能精神状态检查量表的应用[J]. 中国心理卫生杂志，2012（2）：941－942.

[10] 王梦，潘小平. 重复经颅磁刺激治疗重性抑郁障碍的研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志，2014（9）：562－565.

（下转第 1107 页）

fect Chemother, 2014(4):270 – 273.
[6] 姜远普,张川,郑碧霞,等. 血乳酸、碱缺失、降钙素原与肺炎伴脓毒性休克预后的关系[J]. 临床肺科杂志, 2014(8):1389 – 1391.
[7] 张小芳,田野,苏咸,等. 动态监测重症肺炎患者血乳酸、中心静脉血氧饱和度及 D-二聚体的临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2013(4):80 – 83.
[8] 姚建华,谢立德,汪健蕾,等. 动脉血乳酸和 C-反应蛋白对重症肺炎预后的评估价值[J]. 临床肺科杂志, 2013(4):600 – 601.
[9] 林化,马春林,王荣辉,等. 参附注射液对重症肺炎患者血乳酸及预后的影响[J]. 中国中医急症, 2013(2):199 – 200.
[10] 刘静波,黄萍. 动脉血乳酸和 C-反应蛋白对老年肺炎预后的影响[J]. 临床肺科杂志, 2011(12):1947 – 1948.
[11] 张耿,邓炳取,占达良. 血清降钙素原对老年社区获得性肺炎的诊断及预后预测价值[J]. 实用临床医药杂志, 2015(23):37 – 40.
[12] Johansson N, Kalin M, Backman-Johansson C, et al. Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia-correlation with aetiology and severity[J]. Scand J Infect Dis, 2014(2):96 – 98.
[13] Zagli G, Cozzolino M, Terreni A, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a pilot, exploratory analysis of a new score based on procalcitonin and chest echography[J]. Chest, 2014(2):75 – 78.

(2016-05-25 收稿,2016-08-12 修回)
中文编辑: 周　凌; 英文编辑: 刘　华

(上接第 1078 页)

[12] Westerhof W, Estevez-Uscanga O, Meens J, et al. The relation between constitutional skin colour and photosensitivity estimated from UV-induced erythema and pigmentation dose – response curves[J]. J Invest Dermatol, 1990(6):812 – 816.
[13] 冯舸,张美华,毕志刚. 南京地区正常人窄谱和广谱中波紫外线最小红斑量测定[J]. 临床皮肤科杂志, 2004(5):272 – 274.
[14] Moehrle M, Koehle W, Dietz K, et al. Reduction of minimal erythema dose by sweating [J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2000(6):260 – 262.
[15] Gambichler T, Poppe J, Schropl F. Minimal erythema dose on the buttock and volar forearm in previously UV unexposed Caucasians[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 1999(2):193 – 195.
[16] Rhodes LE, Friedmann PS. A comparison of the ultraviolet B-induced erythemal response of back and buttock skin[J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 1992(2): 48 – 51.
[17] Waterston K, Naysmith L, Rees JL. Physiological variation in the erythemal response to ultraviolet radiation and photoadaptation [J]. J invest Dermatol, 2004(5):958 – 964.
[18] 罗咏贤,陈耀明,何月娥. 紫外线红斑反应与季节的影响[J]. 中国临床康复杂志, 2005(3):157.

(2016-04-25 收稿,2016-08-23 修回)
中文编辑: 周　凌; 英文编辑: 赵　毅

(上接第 1091 页)

[11] 郑秀琴,于苏文. 高频重复经颅磁刺激对帕金森病合并抑郁患者认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011 (9):1526 – 1528.
[12] Cullen KR, Jasberg S, Nelson B, et al. Seizure induced by deep transcranial magnetic stimulation in an adolescent with depression[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2016 (2):45 – 46.
[13] 张小乔,李鹏,霍江涛. 重复经颅磁刺激对慢性应激抑郁大鼠抑郁行为及海马神经元再生的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2011 (5):336 – 339.
[14] Ghiasvand H, Moradi-Joo M, Abolhassani N, et al. Economic evaluation of resistant major depressive disorder treatment in Iranian population: a comparison between repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with electroconvulsive[J]. Med J Islam Repub Iran, 2016 (30):330 – 332.
[15] Oliveira-Maia AJ, Garcia-Guarniz AL, Sinanis A, et al. Comparative efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of depression using 2 different stimulation devices: a retrospective Open-Label study [J]. J Clin Psychiatry, 2016 (6):743 – 744.

(2016-05-28 收稿,2016-08-29 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵　毅