

[doi: 10.3969/j.issn.1006-7795.2022.02.014]

· 精神疾病神经调控和康复技术研究 ·

经颅交流电刺激联合抗抑郁药对抑郁发作的疗效及安全性

罗炯^{1,2} 孙丛丛^{1,2} 潘伟刚^{1,2} 王丹^{1,2} 史晓宁^{1,2} 王茜^{1,2} 金文青^{1,2} 梁立荣³
杨春林^{1,2} 马辛^{1,2} 任艳萍^{1,2*}

(1. 首都医科大学附属北京安定医院精神科 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室 & 国家精神心理疾病临床医学研究中心, 北京 100088; 2. 首都医科大学人脑保护高精尖创新中心, 北京 100069; 3. 首都医科大学附属北京朝阳医院 北京市呼吸疾病研究所临床流行病学研究室, 北京 100020)

【摘要】 **目的** 探讨经颅交流电刺激(transcranial alternating-current stimulation, tACS)联合抗抑郁药对抑郁发作的治疗效果及安全性。**方法** 选择抑郁发作患者62例,分为治疗组和对照组,均服用抗抑郁药物,治疗组加用tACS真刺激治疗,对照组加用tACS伪刺激治疗。治疗次数两组均为20次。治疗部位为前额部、双侧乳突部,频率为77.5 Hz,强度为15 mA。采用汉密尔顿抑郁量表-17项(Hamilton Depression Scale-17 Item, HAMD-17),汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评估患者治疗前后的临床症状,并评估安全性。评估时间点为基线,治疗结束时(4周末),随访时(8周末)。**结果** 采用重复测量方差分析对治疗组和对照组在基线、治疗4周末、随访8周末时HAMD-17和HAMA的评分进行比较,显示两组HAMD-17总分均随治疗及随访时间的延长逐渐降低($P_{\text{时间}} < 0.05$),治疗组降低幅度大于对照组($P_{\text{组间}} < 0.05$),且随观察时间的延长治疗的效应增大($P_{\text{交互}} < 0.05$)。两组HAMA总分均随治疗及随访时间的延长逐渐降低($P_{\text{时间}} < 0.05$),但两组间差异无统计学意义($P_{\text{组间}} > 0.05$)。治疗组和对照组第4周末HAMD-17的减分率分别为 $74.29\% \pm 8.40\%$ vs $32.54\% \pm 13.30\%$;第8周末HAMD-17的减分率分别为 $81.00\% \pm 10.68\%$ vs $40.27\% \pm 12.92\%$,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。两组均无严重不良事件发生。**结论** 经颅交流电刺激联合抗抑郁药物治疗抑郁发作能够增强治疗效果,且安全性高,可作为抑郁发作联合治疗的新选择。

【关键词】 经颅交流电刺激;抑郁发作;疗效;安全性

【中图分类号】 R749.4 **【文献标识码】** A

Efficacy and safety of transcranial alternating-current stimulation combined with antidepressants in the treatment of depressive episode

Luo Jiong^{1,2}, Sun Congcong^{1,2}, Pan Weigang^{1,2}, Wang Dan^{1,2}, Shi Xiaoning^{1,2}, Wang Qian^{1,2}, Jin Wenqing^{1,2}, Liang Lirong³, Yang Chunlin^{1,2}, Ma Xin^{1,2}, Ren Yanping^{1,2*}

(1. Department of Psychiatry, Beijing An Ding Hospital, Capital Medical University, Beijing Key Laboratory of Mental Disorders & The National Clinical Research Center for Mental Disorders, Beijing 100088, China; 2. Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. Department of Clinical Epidemiology, Beijing Institute of Respiratory Medicine, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the efficacy and safety of transcranial alternating current stimulation (tACS) combined with antidepressants in the treatment of depression. **Methods** Sixty-two patients with depressive episode were randomly divided into treatment group and control group. Both groups took antidepressants. The patients in the treatment group received real tACS while the patients in the control group were treated with sham tACS. The treatment session was 20 times in both groups. The treatment site was prefrontal and bilateral mastoid, with a frequency of 77.5 Hz and intensity of 15 mA. Hamilton Depression Scale-17 Item (HAMD-17) and Hamilton Anxiety Scale (HAMA) were used to evaluate the clinical symptoms at baseline, the end of treatment (4 weeks), and follow-up (8 weeks). **Results** The scores of HAMD-17 and HAMA in the treatment and control groups at baseline, 4 weeks of treatment, and 8 weeks of follow-up were compared with repeated measurement analysis of variance. The total score of HAMD-17 in the two groups decreased gradually with the extension of treatment and follow-up time ($P_{\text{time}} < 0.05$). The decrease in the treatment group was greater

基金项目:北京市科学技术委员会科技重大专项(D171100007017001)。This study was supported by Beijing Municipal Science & Technology Commission (D171100007017001)。

* Corresponding author, E-mail: renyanping@ccmu.edu.cn

网络出版时间:2022-04-01 16:57 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3662.R.20220401.1504.006.html

than that in the control group ($P_{\text{group}} < 0.05$), and the effect of treatment increased with the extension of observation time ($P_{\text{interaction}} < 0.05$). The total score of HAMA in both groups decreased gradually with the extension of treatment and follow-up time ($P_{\text{time}} < 0.05$). However, there was no significant difference between the two groups ($P_{\text{group}} > 0.05$). The score reduction rates of HAMD-17 in the treatment and control groups at the end of the fourth week were $74.29\% \pm 8.40\%$ vs $32.54\% \pm 13.30\%$, respectively. At the end of the 8th week, the score reduction rates of HAMD-17 were $81.00\% \pm 10.68\%$ vs $40.27\% \pm 12.92\%$, respectively. The difference was statistically significant ($P < 0.001$). **Conclusion** tACS combined with antidepressants is effective and safe in the treatment of depressive episodes. It can be used as a new choice for the combined treatment of depressive episodes.

【Key words】 transcranial alternating-current stimulation (tACS); depressive episode; efficacy; safety

抑郁障碍是常见的重性精神障碍,北京市抑郁症患病率为 6.87%^[1],目前全球患者约 3 亿多,它降低患者的生活质量,带来沉重的社会负担和经济负担^[2-3]。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibition, SSRI)作为一线抗抑郁药物在临床中广泛应用,然而有报道^[4]显示 50%~60% 的患者无法获得足够的治疗效果,其中一些患者可能也会出现不良反应,且可能有依赖性和治疗延迟,亟需新的治疗方法。经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)是一种低强度的非侵入性经颅电刺激方法,通过影响大脑神经细胞的同步化和去同步化来调节大脑皮质的兴奋性和自发脑电活动,从而影响大脑功能^[5]。既往初步研究^[6]显示,单独应用 tACS 对抑郁有一定治疗效果且安全性高,对孕期抑郁发作也有一定的效果^[7]。 γ 频率的 tACS 可改善抑郁症患者的情绪症状和认知功能^[8]。但关于 tACS 联合抗抑郁药治疗抑郁发作的治疗效果及安全性相关报道较少。

本研究采用随机双盲对照研究,对 tACS 联合抗抑郁药治疗抑郁发作的治疗效果和安全性进行研究,为 tACS 治疗抑郁发作的临床资料提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入 2017 年 7 月到 2018 年 6 月就诊于首都医科大学附属北京安定医院的抑郁发作患者 62 例,在组间基本特征匹配的原则下,分配到治疗组(真刺激组)和对照组(伪刺激组)。入组标准:①年龄 18~65 岁,男女均可;②符合美国精神障碍诊断与统计手册第 5 版抑郁发作诊断标准^[9];③汉密尔顿抑郁量表-17 项(Hamilton Depression Scale-17 Item, HAMD-17)评分 ≥ 17 分,且 HAMD-17 条目 1(抑郁情绪)评分 ≥ 2 分,条目 3(自杀) < 3 分;④1 个月内未接受未接受电休克治疗、经颅磁刺激治疗等物理治疗;⑤入组后给予 SSRI 类药物(舍曲林、西酞普兰、艾司西酞普

兰、帕罗西汀、氟伏沙明、氟西汀)治疗,剂量由临床医生根据患者病情调整。排除标准:①妊娠或哺乳期妇女、近期计划怀孕者;②体内植入电子刺激器者;③患有严重或不稳定的器质性疾病者和躯体疾病者;④物质滥用/依赖者;⑤有自杀倾向者;⑥脑电图有棘慢波者。

本研究经首都医科大学附属北京安定医院伦理委员会批准[伦理编号为:(2017)临审第(14)号-201748FS-2],受试者或其监护人签署知情同意书。

1.2 分组方法

采用 SAS 软件产生随机序列,编制成随机分配表,放入密封、不透光的信封中。根据入组受试对象的先后顺序,遵照随机分配表并结合组间基本特征匹配的原则,将患者按照 1:1 的比例分别纳入治疗组和对照组。

1.3 tACS 的干预方法

采用美国 Nexalin 公司生产的 tACS 治疗仪治疗。治疗部位为 3 个,根据国际 10-20 脑电系统定位法,1 个电极安放在前额叶(Fp1、Fpz、Fp2 区域,电极片大小为 4.45 cm \times 9.53 cm),另 2 个电极分别放在左、右侧乳突各 1 个(电极片大小为 3.18 cm \times 3.81 cm)。治疗参数为每日 1 次,每次 40 min,共 4 周 20 次。治疗组采用真刺激仪治疗,对照组采用伪刺激仪治疗。伪治疗仪器不发出电流,故不会对大脑皮质产生刺激。伪刺激仪除了不发出电流外,外观、按钮、电极、质量等在患者感官上与真刺激仪完全相同。tACS 治疗操作由经过培训合格的专职治疗护士进行。临床症状评估者及受试者对治疗方式分组均不知晓。在治疗期间,患者合并使用 SSRI,出现睡眠问题可合用非苯二氮卓类催眠药物改善睡眠,禁用其他类精神药物。

1.4 观察指标

(1)治疗效果评估:采用 HAMD-17 和汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评定临床症状。评定时间为基线、治疗 4 周末、随访 8 周末。

疗效评估指标为 HAMD-17 减分率, 减分率 = (基线评分 - 治疗后评分) / 基线评分 × 100%。

(2) 安全性评估: 采用副反应量表 (Treatment Emergent Symptom Scale, TESS) 及开放式记录收集不良反应。记录不良反应时同时收集与 tACS 治疗的相关性、持续时间。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行处理分析。计数资料计算率, 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验比较组间率差异。符合正态分布的连续变量采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样本 *t* 检验比较两组间均数的差异; 采用重复测量的方差分析比较两组间 HAMD 及 HAMA 治疗前后的差异, 采用 post-hoc 分析进行两两比较, Bonferroni 法校正 *P* 值。检验为双侧, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗组和对照组一般人口学资料和临床特征比较

纳入 62 例患者, 其中治疗组和对照组各 31 例。治疗组中, 3 例患者自愿放弃未能完成治疗, 共 28 例完成治疗; 对照组中, 2 例患者自愿放弃未能完成治疗, 共 29 例完成治疗。治疗组和对照组社会人口学

资料和临床特征比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 1。

2.2 两组治疗前后 HAMD-17 和 HAMA 评分比较

采用重复测量方差分析对治疗组和对照组在基线、治疗 4 周末、随访 8 周末时 HAMD-17 和 HAMA 的评分进行比较。结果显示: 两组 HAMD-17 总分均随治疗及随访时间的延长逐渐降低 ($P_{\text{时间}} < 0.05$), 治疗组降低幅度大于对照组 ($P_{\text{组间}} < 0.05$), 且随观察时间的延长治疗的效应增大 ($P_{\text{交互}} < 0.05$)。两组 HAMA 总分均随治疗及随访时间的延长逐渐降低 ($P_{\text{时间}} < 0.05$), 但两组间差异无统计学意义 ($P_{\text{组间}} > 0.05$), 详见表 2。

2.3 两组治疗前后 HAMD-17 减分率比较

治疗组和对照组第 4 周末 HAMD-17 的减分率分别为 74.29% ± 8.40% vs 32.54% ± 13.30%, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 第 8 周末 HAMD-17 的减分率分别为 81.00% ± 10.68% vs 40.27% ± 12.92%, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 详见表 3。

2.4 不良反应

在治疗期间无死亡发生, 无神经系统并发症和其他严重不良反应。生命体征无显著变化。试验组 2 例患者出现心慌, 1 例患者出现耳鸣, 均为轻度, 休息后次日缓解, 继续完成治疗。

表 1 治疗组和对照组人口学资料和临床特征比较

Tab. 1 Comparison of demographic and clinical characteristic between the treatment and control groups

$\bar{x} \pm s$

Factor	Treatment group (<i>n</i> = 28)	Control group (<i>n</i> = 29)	χ^2/t	<i>P</i>
Age/a	39.11 ± 15.73	42.97 ± 13.88	0.983	0.330
Gender			2.110	0.348
Male	3	7		
Female	25	22		
Diagnosis			4.472	0.941
Depression	24	25		
Bipolar disorder	4	4		
Course of illness	67.57 ± 78.60	70.45 ± 111.58	0.112	0.911
Dosage of antidepressant/(mg · d ⁻¹)				
Escitalopram	16.00 ± 5.48	14.29 ± 6.07	0.501	0.627
Fluoxetine	20*	20*	-	-
Paroxetine	20*	20*	-	-
Sertraline	78.85 ± 45.47	80.35 ± 36.92	0.095	0.925
Citalopram	16.67 ± 5.77	20*	0.500	0.667
HAMD-17	22.25 ± 2.73	22.21 ± 2.31	0.064	0.949
HAMA	24.82 ± 8.07	12.54 ± 6.10	0.415	0.679

* *n* = 1; HAMD-17: Hamilton Depression Scale-17 Item; HAMA: Hamilton Anxiety Scale.

表2 治疗组和对照组治疗前后 HAMD-17 和 HAMA 评分的重复测量方差分析

Tab.2 Repeated measure analysis of variance of HAMD-17 and HAMA score between the treatment and control groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Baseline	Week 4	Week 8	F		
				Interaction effect	Time effect	Group effect
HAMD-17				73.983 **	574.354 **	120.955 **
Treatment group (n = 28)	22.25 ± 2.73	5.68 ± 1.74 ^{△△}	4.21 ± 2.30 ^{△△}			
Control group (n = 29)	22.21 ± 2.31	14.93 ± 3.23	13.31 ± 3.42			
HAMA				0.451	99.456 **	0.273
Treatment group (n = 28)	24.82 ± 8.07	12.54 ± 6.1	7.71 ± 4.74			
Control group (n = 29)	23.97 ± 7.48	10.86 ± 9.49	7.83 ± 8.31			

** $P < 0.01$, repeated measurement analysis of variance between two groups and within group; ^{△△} $P < 0.003$, post-hoc analysis after Bonferroni correction between two groups. HAMD-17: Hamilton Depression Scale-17 Item; HAMA: Hamilton Anxiety Scale.

表3 治疗组和对照组治疗前后 HAMD-17 减分率比较

Tab.3 Comparison of reduction rate of HAMD-17 score between the treatment and control groups ($\%, \bar{x} \pm s$)

Group	Week 4	Week 8	t	P
Treatment group (n = 28)	74.29 ± 8.40	81.00 ± 10.68	14.115	<0.001
Control group (n = 29)	32.54 ± 13.30	40.27 ± 12.92	12.945	<0.001

HAMD-17: Hamilton Depression Scale-17 Item.

3 讨论

本研究结果显示,20次 tACS 合并抗抑郁药物治疗抑郁发作有增效作用,且无严重不良反应,仅有一过性心慌、耳鸣等轻微反应,安全性高。

既往研究^[10]表明,抗抑郁药物治疗抑郁症的有效率为56%左右。本研究显示,抑郁症患者经过连续4周20次的 tACS 干预,有效率可达到100%,且这种作用可持续到治疗停止后4周,提示 tACS 作为治疗抑郁发作的抗抑郁药物辅助治疗手段,对早期减轻抑郁程度效果明显,且停止 tACS 治疗后,干预组与对照组相比,对抑郁程度的改善作用持续存在,可到第8周末,这与既往另一小样本的研究^[6]结果一致。

目前关于 tACS 抗抑郁的机制研究报道较少。与经颅直流电刺激和经颅磁刺激等神经调控治疗技术相似,治疗部位及治疗频率等治疗参数与治疗效果及治疗机制有关。在治疗机制方面,推测 tACS 的抗抑郁作用与对神经递质的改变有关。5-羟色胺是抑郁症发生机制的重要神经递质之一^[11-12],有研究^[11-13]表明,频率为77.5 Hz、治疗部位为前额和乳突区域的 tACS 刺激可改变脑脊液、脑干、下丘脑和皮质中的 β -内啡肽和神经递质(包括血清素/5-羟色胺)浓度,具有镇痛作用,故推测脑脊液中的5-羟色胺浓度以及其他神经递质浓度的增高是 tACS 抗抑郁作用的基础。

在安全性方面,tACS 与抗抑郁剂合用发生3例心慌、耳鸣的不良反应,未发生其他不良反应。与经颅直流电刺激及经颅磁刺激治疗相比,tACS 并发的不良反应较少^[14],特别是涉及皮肤感觉系统体验较少^[15],安全性更高,具有明显优势,是抑郁症合并治疗的新选择。

本研究不足之处一是样本量较小,二是随访时间较短。未来需要大规模、随访时间更长的研究来进一步验证治疗效果和安全性。此外,tACS 抗抑郁的机制需要研究,在将来的研究中,建议结合生物化学、电生理、影像学等基础研究技术探讨 tACS 抗抑郁的机制。

综上所述,本研究显示,77.5 Hz 的 tACS 联合抗抑郁药物治疗抑郁发作能增强疗效,不良反应轻微且为一过性。考虑到抗抑郁药物起效的滞后性以及药物之间的相互作用,tACS 可联合抗抑郁药物使用从而增加抗抑郁药物疗效,是抑郁症治疗方案的新选择。该技术是一种有效的干预抑郁症的非药物治疗手段,丰富了已有的物理治疗方法。但鉴于本研究样本量较小,将来仍需进一步大样本研究来验证。

参考文献

- [1] 马辛,李淑然,向应强,等.北京市抑郁症的患病率调查[J].中华精神科杂志,2007,40(2):100-103.
- [2] WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates[R]. Geneva: World Health Or-

- ganization, 2017: 1 – 24.
- [3] Smith K. Mental health: a world of depression [J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 181.
- [4] Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 53(8): 649 – 659.
- [5] Antal A, Paulus W. Transcranial alternating current stimulation (tACS) [J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7: 317.
- [6] 王红星, 王坤, 孙志超, 等. 经颅交流电刺激干预从未药物治疗的抑郁症患者的疗效初探[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(3): 197 – 201.
- [7] Wilkening A, Kurzeck A, Dechantsreiter E, et al. Transcranial alternating current stimulation for the treatment of major depression during pregnancy [J]. *Psychiatry Res*, 2019, 279: 399 – 400.
- [8] Haller N, Senner F, Brunoni A R, et al. Gamma transcranial alternating current stimulation improves mood and cognition in patients with major depression [J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 130: 31 – 34.
- [9] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual for mental disorders[M]. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 2013.
- [10] Bergfeld I O, Mantione M, Figeo M, et al. Treatment-resistant depression and suicidality [J]. *J Affect Disord*, 2018, 235: 362 – 367.
- [11] Lebedev V P, Malygin A V, Kovalevski A V, et al. Devices for noninvasive transcranial electrostimulation of the brain endorphinergic system: application for improvement of human psycho-physiological status [J]. *Artif Organs*, 2002, 26(3): 248 – 251.
- [12] A ĭrapetov L N, Zaĭchik A M, Trukhmanov M S, et al. Changes in the beta-endorphin levels in the brain and cerebrospinal fluid during transcranial electroanalgesia [J]. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova*, 1985, 71(1): 56 – 64.
- [13] Lande R G, Gragnani C. Efficacy of cranial electric stimulation for the treatment of insomnia: a randomized pilot study [J]. *Complement Ther Med*, 2013, 21(1): 8 – 13.
- [14] Matsumoto H, Ugawa Y. Adverse events of tDCS and tACS: a review [J]. *Clin Neurophysiol Pract*, 2017, 2: 19 – 25.
- [15] Fertonani A, Ferrari C, Miniussi C. What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects [J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(11): 2181 – 2188.

(收稿日期:2021-11-10)

编辑 孙超渊