

·临床研究·

重复经颅磁刺激对甲基苯丙胺成瘾者焦虑及抑郁的影响研究*

李海龙¹ 章睿¹ 陈杰² 李琳¹ 胡文兵² 楼永金² 刘晓林^{1,3}

摘要

目的:在高强度间歇训练(high-intensity interval training, HIIT)基础上,观察重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)对甲基苯丙胺成瘾者焦虑及抑郁情绪的影响。

方法:94例甲基苯丙胺成瘾者分为三组,分别采用10Hz高频rTMS、伪rTMS及单独HIIT进行干预,采用焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)及匹兹堡睡眠质量表(PSQI)于干预治疗前、治疗结束后对成瘾者进行评估。记录患者治疗前、治疗后的量表评分。

结果:不同干预组的干预前后SAS、SDS及PSQI得分变化差异有显著性($P<0.001$),其中rTMS组SAS、SDS及PSQI的得分与干预前相比显著下降($P<0.001$),伪rTMS组及HIIT对照组SAS、SDS及PSQI的得分与干预前相比未见显著下降。rTMS组PSQI评分变化与SAS、SDS的评分变化呈正相关。

结论:rTMS能够有效地改善甲基苯丙胺成瘾者的焦虑及抑郁情绪,同时改善睡眠,提示rTMS可作为甲基苯丙胺成瘾者戒瘾治疗中重要辅助治疗手段。

关键词 重复经颅磁刺激;甲基苯丙胺成瘾;情绪;睡眠

中图分类号:R49, R749 **文献标识码:**B **文章编号:**1001-1242(2021)-10-1272-04

焦虑和抑郁是毒品成瘾者的常见精神症状,有研究报导在药物成瘾的人群中,其重症抑郁发病是普通人群的3.8倍,且抑郁的发生与药物成瘾有显著的相关性^[1]。顾陈韵等^[2]研究发现,阿片类药物依赖者成瘾严重程度与抑郁情绪呈正相关。长期的抑郁情绪会直接影响药物成瘾者的自我认同及遭遇负性生活事件时的应对方式,是导致其毒品复吸或出现自杀意念的重要原因。同时,抑郁也是戒瘾过程中导致非自杀性自虐行为最主要的因素^[3]。因此,对药物成瘾者的焦虑及抑郁症状进行及时有效的干预和治疗具有重要意义,是其戒瘾治疗中必不可少的环节。

目前,在强制戒毒流程中,对药物成瘾者的焦虑及抑郁情绪尚缺乏针对性的评估及干预措施,多采用体育锻炼的方式改善身心状态,但效果亦不明确。重复经颅磁刺激技术(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种应用局部强磁场,在脑部产生感应电流,通过感应电流影响大脑内部组织活动,形成一系列生理生化改变的技术。近年来,经颅磁刺激技术已经应用于成瘾研究领域,用于降低烟酒、海洛因、可卡因、甲基苯丙胺等成瘾者的渴求度。但尚缺乏rTMS治疗成瘾者情绪障碍的研究。为此,本研究以甲基苯丙胺类物质依赖的成瘾者为对象,采用rTMS对成瘾者进行干预,观察其焦虑和抑郁情绪的变化,探索改善甲基苯丙

胺成瘾者焦虑和抑郁情绪的有效方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象

连续抽取某强制隔离戒毒所2018年1月至2018年12月100例甲基苯丙胺类成瘾的戒毒人员为研究对象。纳入标准:①符合甲基苯丙胺类物质依赖的诊断标准的中重度依赖者;②既往体健,无精神心理疾病病史,血、尿常规及肝肾功能检查均正常者;③戒毒意愿积极,依从性较好,能够配合戒毒治疗;④无其他药物或酒精等物质成瘾;⑤自愿签订知情同意书。排除标准:①合并焦虑抑郁以外的其他心理疾病;②存在rTMS干预禁忌证;③既往有癫痫发作史、脑器质性疾病史、严重躯体疾病、精神发育迟滞;④具有冲动、暴力或自杀行为史。本研究方案获得浙江医院伦理委员会批准,共收集戒毒人员100例,采用随机区段分组法^[4],按照rTMS组45例、伪rTMS组25例、对照组30例分为3组,研究过程中,rTMS组脱落3例,主要为不愿配合rTMS干预;伪刺激组脱落1例,主要为干预后不配合评估;对照组2例,主要为研究过程中出现疾病不能参加训练。三组人员的首次吸毒年龄、教育水平、婚姻状况、工作情况等基线指标相比较,差异均无显著性意义(表1)。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.10.014

*基金项目:浙江省科技厅公益项目(LGF20H170007)

1 浙江医院康复医学科,杭州市西湖区,310030; 2 杭州市富春强制隔离戒毒所; 3 通讯作者

第一作者简介:李海龙,男,主治医师; 收稿日期:2020-01-08

1272 www.rehab.com.cn

表1 3组人员吸毒首次吸毒年龄、文化程度、婚姻状况、工作状况的比较 (例)

	对照组	伪rTMS组	rTMS组	统计量(χ^2)	P值
首次吸毒年龄				3.546	0.738
<20岁	4	3	11		
20—30岁	15	13	22		
31—40岁	6	5	7		
41—50岁	3	3	2		
文化程度				3.465	0.749
小学以下	8	3	9		
初中	12	13	23		
高中	6	6	9		
大学以上	2	2	1		
婚姻情况				1.856	0.762
离婚	7	6	8		
未婚	10	12	19		
已婚	11	6	15		
工作情况				5.319	0.070
有工作	13	11	23		
无业	15	13	19		
戒毒次数				1.025	0.906
1—2次	12	10	14		
3—4次	14	13	25		
5—6次	2	1	3		

1.2 研究方法

采用随机对照研究设计,使用随机区段分组法,应用SAS统计软件生成随机数,按照每组占比不同设置相应的随机数区段,将受试者分为3组。戒毒人员按照事先决定的分组而接受相应的干预,本人对接受的是哪种干预并不知情。干预过程中,只有rTMS实施的研究人员知道分组以及rTMS的干预方式,但不参与抑郁焦虑的评估。进行焦虑、抑郁评估的医师不得进入rTMS干预室,且不得获知人员的分组情形以及rTMS治疗相关信息。

1.3 干预方法

重复经颅磁刺激方法:根据我国2018年《重复经颅磁刺激治疗专家共识》中关于抑郁症治疗的推荐^[9]。采用刺激频率10Hz,强度为100%静息运动阈值,刺激5s,脉冲50个/5s,间歇10s,共2000个脉冲,持续治疗10min。刺激线圈为圆线圈,刺激部位为左侧额叶背外侧(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)。刺激中戒毒人员平卧,根据依瑞德专利帽刺激左侧额叶背外侧。伪rTMS组人员刺激方案与rTMS组相同,除了将刺激线圈刺激面旋转90°为假刺激。两组rTMS刺激组接受每周5次,疗程6周,共30次治疗。

静息运动阈值测定:将表面电极的记录电极放于拇短展肌肌腹,参考电极放于拇短展肌肌腱。在放松状态下采用圆形线圈刺激拇短展肌代表区,将刺激强度从最大输出强度的20%逐渐增加,直至10次刺激中有5次诱发出波幅大于50 μ V的运动诱发电位(motor evoked potentials, MEP),该刺激强度值即为静息运动阈值。

高强度间歇运动训练方法:三组人员均参加每天1次,

时长为20min的高强度间歇运动操,一周5次,疗程为6周,共30次。每次运动训练都佩戴运动手环,实时监测心率及运动强度。

1.4 焦虑抑郁情绪评估方法

采用在国内广泛使用的焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评估人员的焦虑抑郁水平。同时采用匹兹堡睡眠指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评估人员的睡眠情况,作为评估焦虑抑郁的辅助指标,分别在干预前(T0)及干预后(T6周)对研究对象进行评估。

1.5 统计学分析

用 χ^2 检验或Fisher确切概率法比较各组人员首次吸毒年龄、教育水平、工作情况、婚姻情况的构成,正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,通过重复测量方差分析比较各种模式在干预前后的焦虑、抑郁、睡眠评分变化,干预模式为组间因素,干预前后时间为组内因素。对组内干预前后的比较,符合正态分布及方差齐性采用配对 t 检验进行分析,不符合则采用Wilcoxon秩和检验。采用Spearman相关分析研究各指标变化的相关性 $P < 0.05$ (双侧)为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 各组人员基线比较

表2显示,在干预前,3组人员的焦虑、抑郁、睡眠的评分差异无显著性意义,提示基线时焦虑及抑郁状态情况基本一致($P > 0.1$)。

2.2 rTMS干预对焦虑状态的影响

重复测量方差分析结果显示,不同分组间干预前后SAS评分差异有显著性意义($F_{2,91}=16.290, P < 0.001$)。不同干预模式与不同时间(T0, T6周)之间存在显著交互作用($F_{2,91}=19.844, P < 0.001$),表明焦虑状态程度的改变因干预模式的不同而不同。配对 t 检验结果显示,rTMS组在治疗6周后SDS评分较干预前显著下降($t=8.58, P < 0.001$),而对照组与伪rTMS组SDS干预前后评分无显著差异($t=0.74, P=0.464; t=0.42, P=0.678$)。见表2。

2.3 rTMS干预对抑郁状态的影响

重复测量方差分析结果显示,不同分组间干预前后SDS评分差异有显著性意义($F_{2,91}=8.763, P < 0.001$)。不同干预模式与不同时间(T0, T6周)之间存在显著交互作用($F_{2,91}=54.002, P < 0.001$),表明抑郁状态程度的改变因干预模式的不同而不同。配对 t 检验结果显示,rTMS组在治疗6周后SDS评分较干预前显著下降($t=11.51, P < 0.001$),然而,伪rTMS组SDS评分较干预前却显著升高($t=2.40, P=0.025$)。对照组干预后SDS评分较干预前下降,但差异无显著性($t=1.67, P=0.106$)。见表2。

表2 rTMS干预前后3组人员焦虑、抑郁及睡眠评分的比较 (x±s,分)

评估指标	对照组		伪rTMS组		rTMS组	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
焦虑评分	59.11±4.77	58.39±4.14	56.83±4.44	57.38±4.23	58.21±3.89	50.74±4.11
抑郁评分	61.75±4.30	60.46±4.70	60.79±4.10	61.29±3.53	62.95±3.83	53.36±3.58
睡眠评分	11.07±1.72	11.43±1.85	11.46±1.64	11.50±1.64	10.57±2.04	7.98±1.63

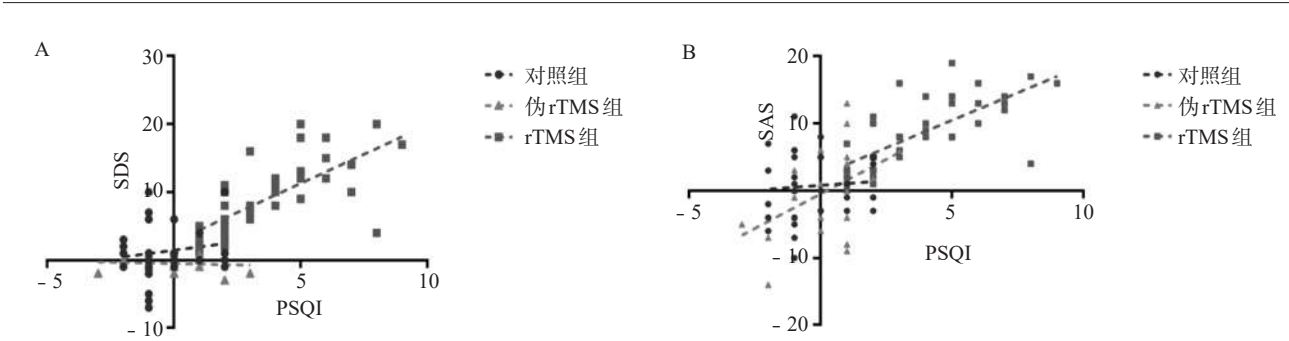
2.4 rTMS干预对睡眠的影响

重复测量方差分析结果显示,不同分组间干预前后PSQI差异有显著性意义($F_{2,91}=19.749, P<0.001$)。不同干预模式与不同时间(T0,T6周)之间存在显著交互作用($F_{2,91}=38.559, P<0.001$),表明抑郁状态程度的改变因干预模式的不同而不同。配对t检验结果显示,rTMS组在治疗6周后PSQI评分较干预前显著下降($t=9.59, P<0.001$),而对照组与伪rTMS组PSQI干预前后评分无显著差异($t=1.441, P=0.161; t=0.570, P=0.573$)。见表2。

2.5 各组SAS、SDS和PSQI评分间的相关性

将各组SAS、SDS及PSQI评分干预前后的变化分别进行Spearman相关分析。干预前后PSQI变化与SDS变化相关性分析结果显示,rTMS组呈显著正相关($r=0.716, P<0.001$),伪rTMS组与对照组干预前后PSQI变化与SDS变化均无显著相关性($P>0.05$)。干预前后PSQI变化与SAS变化相关性分析结果显示,rTMS组呈显著正相关($r=0.768, P<0.001$),对照组无显著相关性($r=0.073, P>0.05$),但伪rTMS组呈显著正相关($r=0.456, P=0.025$)。见图1。

图1 干预前后3组人员睡眠评分与焦虑、抑郁评分的相关性分析



A. 干预前后PSQI变化与SDS变化相关性;B. 干预前后PSQI变化与SAS变化相关性

3 讨论

本研究针对甲基苯丙胺成瘾者采用经颅磁刺激治疗在 高强度间歇训练的基础上进行干预,观察其对成瘾者的焦虑、抑郁情绪及睡眠状态的影响。焦虑、抑郁症状在甲基苯丙胺类成瘾者中非常常见,且其严重程度与其生存质量呈负相关,是影响成瘾者日后生活生存质量的重要因素^[6]。本研究所纳入的甲基苯丙胺成瘾者,在干预前焦虑、抑郁评分大多偏高,这与其他研究所发现的成瘾者中较高的焦虑、抑郁发病率的结论一致。然而,多数毒品成瘾者对常用的5羟色胺再摄取抑制剂(high-intensity interval training, SSRIs)的抗抑郁治疗及多巴胺受体激动剂丁螺环酮的抗焦虑治疗并不敏感^[7]。因此,其所合并的焦虑、抑郁具有难治性的特点。本研究结果发现,经颅磁刺激治疗能够显著改善患者的焦虑、抑郁症状,而单纯高强度间歇训练未见显著差异,提示经颅磁刺激治疗具有改善甲基苯丙胺成瘾者焦虑、抑郁症状的效果。一项有关rTMS治疗难治性抑郁的荟萃分析研究认为,

联合rTMS较单纯使用药物或其他行为疗法更为有效^[8]。这与本研究的结果一致,为甲基苯丙胺成瘾者的抗焦虑、抗抑郁治疗提供了新途径。但rTMS改善焦虑、抑郁的机制尚不十分清楚,其中rTMS对神经递质及神经元电活动的调节可能具有重要作用。毒品成瘾者多伴有多巴胺的功能代谢紊乱,rTMS对脑内多巴胺的释放调节可能有助于改善焦虑、抑郁症状。脑电研究显示,焦虑抑郁者常伴有半球间的脑电信号失衡及波形的改变^[9]。鉴于rTMS是调控神经元电活动的一种有效的手段,因此,在甲基苯丙胺类成瘾者中,调控大脑半球间的神经元电活动可能是rTMS改善焦虑、抑郁症状的另一重要机制。

近年来的研究认为,运动锻炼联合药物治疗能够显著改善抑郁症状,可作为抑郁治疗方案中的重要辅助治疗^[10]。在运动方式上,高强度间歇训练(HIIT)对严重精神疾病患者的抑郁症状具有良好的疗效,较中等强度的持续训练更为有效,且可改善健康人群的焦虑、抑郁情绪程度^[11-12]。因此,运

动锻炼是强制戒毒中所普遍采用的基础性干预措施,但本研究发现单独予以HIIT或联合伪经颅磁刺激干预后,甲基苯丙胺类成瘾者焦虑、抑郁程度的改善并不显著,提示该类成瘾者抑郁、焦虑可能与其对药物治疗不敏感相类似,对运动同样不够敏感。有研究在物质成瘾者中,给予安排踢足球、循环训练等短期活动后,成瘾者对毒品的渴求度会下降,并伴有一定程度的情绪改善^[13]。但其评测均在短期活动后直接进行,短期活动兴奋性过后的情绪及毒品渴求度情况可能仍会恢复。HIIT作为一种需长期坚持的运动疗法,其对焦虑、抑郁情绪的作用效果可能在6周内难以体现,因而相关疗效有待进一步的观察。

睡眠障碍与情感障碍密切相关,焦虑、抑郁情绪常导致失眠^[14-15]。同时也是甲基苯丙胺类成瘾者常见的神经精神症状,有研究显示,在接受美沙酮治疗的甲基苯丙胺类成瘾者中,与正常健康人相比,其睡眠效率更低、总睡眠时间更短、更易早醒且慢波睡眠时间更短^[15,17]。这与本研究中治疗前所见甲基苯丙胺类成瘾者普遍存在睡眠问题的结果一致。成瘾者睡眠障碍与多巴胺等神经递质耗竭有关,其对常用的多巴胺受体调节药物同样不敏感,由于其睡眠障碍常被认为是戒断反应的伴随症状,易被忽视。目前有关甲基苯丙胺类成瘾者睡眠障碍治疗的研究较少。有研究发现给予色氨酸治疗,能够改善甲基苯丙胺类成瘾者的睡眠质量,但对其精神情绪症状无明显作用^[18],提示神经递质耗竭可能是其睡眠障碍的重要原因。在本研究,我们发现rTMS在改善焦虑、抑郁情绪的同时能够显著地改善成瘾者的PSQI评分,这可能与焦虑、抑郁症状的缓解有关。但有研究对抑郁症患者接受rTMS前后的睡眠质量进行观察后认为,rTMS对睡眠的作用不大^[19]。这与本研究的结果不一致,但该研究仅纳入13例患者,可能存在样本量过少的问题,也可能提示rTMS对睡眠的作用可能与焦虑、抑郁的作用并不平行。而另一项研究发现,在慢性失眠患者中,应用rTMS联合针灸治疗具有良好的疗效^[20]。因此,rTMS对睡眠的调节作用及机制仍需更多的研究进行验证和探索。

本研究尚存在许多不足之处:首先,本研究实施前因为避免潜在的高退出风险,rTMS组所纳入的人数高于另外两组,造成最终每组人数并不平衡,而实际实施过程中,基于rTMS无创、无副作用及不易引起主观不适症状的特点,rTMS组并无大量的人员退出,未来研究在分组上应尽可能予以平均分组,保证样本量的平均分布;其次,本研究rTMS干预仅采用了10Hz一种高频的刺激模式,对其他频率的高频刺激以及低频刺激对甲基苯丙胺类成瘾者的干预效果还需要在更大的样本中进一步验证;最后,本研究对疗效的评估方式及远期疗效评估还有待完善,未来研究中拟增加多导睡眠监测、90项症状自评量表(symptom check list-90,SCL-

90)等效度更为高的评估方法,并对治疗结束后的远期疗效进行评估观察。

综上所述,本研究表明,10Hz刺激模式对左侧DLPFC进行刺激能够显著改善甲基苯丙胺类成瘾者的焦虑和抑郁症状,且优于运动锻炼。这一结果也与目前rTMS在抑郁症中的应用推荐相一致,同时对成瘾者的睡眠障碍同样有良好的疗效。但疗程结束后rTMS的改善作用持久性尚不明确。不同频率rTMS的远期疗效与安全性,还需进一步扩大样本量及增加观察时间以评估。

参考文献

- [1] Lai HM, Cleary M, Sitharthan T, et al. Prevalence of co-morbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990-2014: A systematic review and meta-analysis[J]. Drug Alcohol Depend, 2015,154: 1—13.
- [2] 顾陈韵,张怀惠,杜江,等.阿片类药物依赖者成瘾严重程度与抑郁情绪的相关研究[J].四川精神卫生,2011,24(3):129—131.
- [3] Zhong BL, Xu YM, Zhu JH, et al. Non-suicidal self-injury in Chinese heroin-dependent patients receiving methadone maintenance treatment: Prevalence and associated factors[J]. Drug Alcohol Depend, 2018,189: 161—165.
- [4] 许汝福,尹全焕.各组例数不等的完全随机区段分组法[J].中国卫生统计,1993,(5):45—46.
- [5] 中国医师协会神经调控专业委员会电休克与神经刺激学组.重复经颅磁刺激治疗专家共识[J].转化医学杂志,2018,1(7):4—9.
- [6] Paiva CB, Ferreira IB, Bosa VL, et al. Depression, anxiety, hopelessness and quality of life in users of cocaine/crack in outpatient treatment[J]. Trends Psychiatry Psychother, 2017,39(1): 34—42.
- [7] Hassan AN, Howe AS, Samokhvalov AV, et al. Management of mood and anxiety disorders in patients receiving opioid agonist therapy: Review and meta-analysis[J]. Am J Addict, 2017,26(6): 551—563.
- [8] Sehatzadeh Sh, Tu HA, Palimaka S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Ont Health Technol Assess Ser, 2016,16(5): 1—66.
- [9] Markovska-Simoska S, Pop-Jordanova N, Pop-Jordanov J. Inter- and intra-hemispheric EEG coherence study in adults with neuropsychiatric disorders[J]. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki), 2018, 39(2—3): 5—19.
- [10] Kvam S, Kleppe CL, Nordhus IH, et al. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis [J]. J Affect Disord, 2016,202: 67—86.
- [11] Korman N, Armour M, Chapman J, et al. High Intensity Interval training (HIIT) for people with severe mental ill-

(下转第1282页)