

重复经颅磁刺激治疗妊娠期及产后抑郁症的临床疗效

李恩泽, 李倩琴, 薛 湘, 洪 军 (广州南方医院心理科, 广州 510515)

【摘要】 目的 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)治疗妊娠期及产后抑郁症的疗效。**方法** 采用 Cochrane 协作网的系统评价方法,对纳入的 3 篇有关 rTMS 治疗妊娠期及产后抑郁症的文章进行研究。**结果** 患者治疗前后汉密尔顿抑郁评分量表-17 项(HDRS-17)、爱丁堡产后抑郁量表(EPDS)、临床总体印象-严重度评分量表(CGI-S)、临床总体印象-生活质量评分量表(CGI-3)、社会自我调整量表-自我报告-整体社会绩效(SAS-SR-OSP)、Beck 抑郁自评问卷(BDI)、抑郁症状自我报告详细目录(IDS-SR)、社会自我调整量表-自我报告-家庭工作(SAS-SR-WH)评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 HDRS-17、EPDS、CGI-S 是合并量的分析(提示 3 个研究结果合并后的 HDRS-17、EPDS、CGI-S 治疗前后评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$))。**结论** rTMS 能有效治疗妊娠期及产后抑郁症。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 产后抑郁; 妊娠期抑郁

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.08.014 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)08-1039-03

Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on depression during pregnancy and postpartum depression LI En-ze, LI Qian-qin, XUE Xiang, HONG Jun (Psychology Department, Nanfang Hospital, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

【Abstract】 Objective To explore the therapeutic efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on depression during pregnancy and postpartum depression. **Methods** The evaluation method of cochrane collaboration system was used to make a system review of 3 articles about rTMS treatment in depression during pregnancy and postpartum depression. **Results** Scores of Hamilton Depression Rating Scale for Depression (HDRS)-17, Edinburgh postnatal depression scale (EPDS), clinical global impressions-severity scale (CGI-S), clinical global impressions-life quality scale (CGI-3), Self adjusting social scale (SAS)-self report (SR)-overall social performance (OSP), Beck Depression Inventory (BDI), inventory of depressive symptoms-self report (IDS-SR), SAS-SR-work of home (WH) in patients before treatment were statistically different with scores after treatment ($P < 0.05$), including the combination of HDRS-17, EPDS and CGI-SC ($P < 0.05$). **Conclusion** rTMS could be an effective treatment for depression during pregnancy and postpartum depression.

【Key words】 repetitive transcranial magnetic stimulation; postpartum depression; depression during pregnancy

据统计,国外超过 15% 的产妇患有抑郁症^[1];我国最新的一项调查显示,64% 的孕妇在围生期存在心理健康问题,明显影响分娩及母婴身心健康^[2]。母亲患有抑郁症与低体质量儿及早产儿发生率相关^[3],其他一些不良后果包括流产,新生儿易激惹、活动减少及注意力不集中等。考虑到妊娠期及产后抑郁对母婴的严重影响,有效的预防及治疗措施显得非常重要。重复经颅磁刺激(rTMS)是在颅磁刺激的基础上发展起来的一项技术,指对某一特定皮质予以重复刺激的过程,可分为高频 rTMS(频率大于 1 Hz)和低频 rTMS(频率小于或等于 1 Hz),高频刺激可使局部皮质兴奋性增加,低频刺激可使局部皮质兴奋性下降^[4-6]。目前,用 rTMS 刺激左侧额叶背外侧皮质(DLPFC)治疗抑郁症取得了肯定的效果^[6-7]。但目前关于 rTMS 对妊娠期及产后抑郁症的治疗研究较少,且无系统评价其治疗效果的二次研究。作者收集了 3 个 rTMS 治疗研究进行分析,采用 Cochrane 协作网的系统评价方法对研究进行系统评价,以便更好地指导临床有效治疗妊娠期及产后抑郁症。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 纳入标准为 18 岁以上,有抑郁症状,临床总体印象-严重度评分量表(CGI-S)大于或等于 4 分或汉密尔顿抑郁评分量表-17 项(HDRS-17)大于或等于 14 分或爱丁堡产后

抑郁量表(EPDS)大于或等于 13 分,符合 1994 年美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(DSM-IV)的抑郁症患者,并且均签署知情同意书。排除既往有颅脑重伤,颅脑手术,癫痫病史,起搏器植入或体内其他磁性金属物质植入,酗酒,药物成瘾及其他精神神经系统疾病等。

1.2 结局指标 主要包括 HDRS-17、EPDS、CGI-S、Beck 抑郁自评问卷(BDI)、大体评定量表(GAS)、36 项健康生活质量的调查、活力和精神健康评分(SF-36-V 和 SF-36-Mh)、社会自我调整量表-自我报告-家庭工作和整体社会绩效(SAS-SR-OSP)、抑郁症状自我报告详细目录(IDS-SR)、临床总体印象-生活质量评分量表(CGI-3)。

1.3 检索策略 使用的数据库包括中国知网(CNKI)数据库、维普期刊数据库、万方资源数据库、中国生物医学文献服务系统、Pubmed、Scimedirect、Springerlink、EBSCO、Wiley Online library、Ovid LWW。英文主要搜索以下几个关键词:transcranial magnetic stimulation [TIAB]; rTMS [TIAB]; #1OR #2; Postpartum [TIAB]; ; Postnatal [TIAB]; perinatal [TIAB]; Pregnancy [TIAB]; pregnant [TIAB]; #4OR #5OR #6OR #7OR #8; Depression [TIAB]; #3 AND #9AND #10; PPD [TIAB]; Depression during Pregnancy [TIAB]; #11OR #12

OR # 13; clinical trial [TW]; prospective [TW]; animals [MH]; # 14 AND # 15 # 16 NOT # 17。中文主要搜索以下几个关键词:经颅磁刺激[TIAB]; r TMS [TIAB]; # 1 OR # 2; 妊娠; 产前; 产后; 围生期; # 4 OR # 5 OR # 6 OR # 7 ; 抑郁; # 3 AND # 8 AND # 9。搜索时间不限,同时查找相关综述,追索参考文献,从而减少漏检率。初检后由两位研究者独立阅读所获文献题目和摘要,在排除明显不符合纳入标准的研究后,对可能符合标准的研究查找并阅读全文,以确定是否真正符合纳入标准,2 位研究者交叉核对纳入研究的结果,对有分歧而难以确定的由第 3 位研究者仲裁是否纳入。

1.4 纳入研究的质量评价 评价方法采用 Cochrane 协作网推荐的质量评价标准:(1)随机方法是否正确和充分;(2)分配隐藏是否正确;(3)是否采用盲法;(4)是否有失访和退出;(5)若有失访或退出,是否采用意向治疗分析。文献质量可简单分为 3 类:每一个标准都满足,发生偏倚的可能性最低,评为 A 级;一个或多个标准部分满足或不清楚,发生偏倚的可能性中等,评为 B 级;一个或多个标准完全不符合(未使用或不正确),发生偏倚的可能性较大,可评为 C 级。两位研究者独立评价每一篇纳入研究的质量,然后对结果进行讨论,若仍存在分歧,则由第 3 位研究者仲裁。

1.5 资料提取 对于纳入研究的文献阅读全文后进行资料提取,并将资料采用表格方式进行记录。主要包括以下内容:第一作者、发表年份、研究对象基本资料、研究样本量、干预措施参数、结局指标及其测定时间、不良反应、连续性指标的均数和标准差。若数据不完整,与作者联系后补足资料。先由一位

研究者进行资料提取,再由另一位研究者阅读文献进行核对,有分歧时经过讨论达成一致。

1.6 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 4.2 统计软件进行 Meta 分析。首先通过 χ^2 检验确定各研究间是否存在异质性。若 $P > 0.1, I^2 < 50\%$, 可认为研究具有同质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析;若 $P < 0.1, I^2 \geq 50\%$, 则研究结果间统计学异质性较大,此时应分析产生异质性的临床原因,若无明显临床异质性,可采用随机效应模型进行 Meta 分析,若存在明显的临床异质性,则应进行描述性分析。由于收集的资料主要涉及不同抑郁评分的连续性资料,因此采用标准化加权均数差(SMD)及其 95%CI 表示。

2 结 果

2.1 文献检索结果 根据检索策略,共搜集到 37 篇文章,20 篇为妊娠期及产后抑郁症相关因素及治疗,但未使用 rTMS 治疗。有 11 篇关于 rTMS 的治疗,但未涉及妊娠期及产后抑郁症。6 篇为符合要求的文章,但其中有 3 篇未详细描述患者抑郁评分及治疗前后的情况,最后只有 3 篇符合要求。

2.2 纳入研究的基本情况与方法学质量评价 3 个纳入研究为国外随机前瞻性试验,共纳入妊娠期及产后抑郁症患者 25 例,基线可比性基本良好, rTMS 频率为 1~10 Hz 不等,作用均在左侧 DLPFC,强度为运动阈值(MT)的 100%~120%不等,治疗次数均为 20 次,治疗 4 周。各纳入研究基本情况见表 1。2 个研究为非双盲随机对照,1 个为随机双盲对照试验,只有 1 篇文献采用分配隐藏,方法学评价见表 2。

表 1 纳入研究的基本情况

| 纳入研究 | 例数 (T/C) | 基线 可比性 | 所处 孕程 | rTMS 的主要参数 | | 试验期间 抗抑郁药(n) | | | 结局指标 | 主要不良反应 | | |
|------------------------------|-------------|-----------|----------|------------|----------|-----------------|----|-----|--|--------|------|------|
| | | | | 频率(Hz) | 强度(MT,%) | 服用 | 停用 | 无用 | | 头痛 | 局部疼痛 | 面部抽搐 |
| Garcia 等 ^[9] | 8/0 | 基本可比 | 产后 | 10 | 120 | 4 | 2 | 2 | HDRS, EPDS, CGI-S, 减分率 | 有 | 有 | 有 |
| Myczkowski 等 ^[10] | 8/6 | 可比 | 产后 | 5 | 120 | — | — | 无服用 | HDRS, EPDS, CGI-S/1, SF-36-V, SF-36-Mh, SAS, SR-WH 和 OSP 减分率 | 有 | 有 | 无 |
| Kim 等 ^[11] | 10/0 | 可比 | 产前 | 1 | 100 | 4 | — | 2 | HDRS, BDI, CGI-S | 有 | 无 | 无 |

注:—表示无数据。

表 2 纳入研究的质量评价

| 纳入研究 | 随机方法 | 分配隐藏 | 盲法 | 退出和失访 | 意向治疗分析 | 质量等级 |
|-----------------------------|----------|---------|----|-------|--------|------|
| Garcia 等 ^[7] | 不详 | 不详 | 无 | 有 | 无采用 | C |
| Myczkowski 等 ^[8] | 不详 | 不详 | 无 | 无 | 无采用 | C |
| Kim 等 ^[9] | 计算机随机数字表 | 独立第三方分配 | 双盲 | 无 | 采用 | A |

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 治疗前后评分对比分析 由于 3 个试验中只有 1 个试验进行高频刺激和假刺激双盲随机对照试验,因此只进行治疗前后主要评分对比的 Meta 分析。经 20 次高频 rTMS 刺激后,以治疗前评分和治疗结束后最后一次评分进行比较研究。在 HDRS-17、EPDS、CGI-S 的评分对比中,经异质性检验分析,3 个研究在统计学上具有异质性,考虑为样本量太少所致,采用随机效应模型,合并效应量检验分别为 $Z = 3.28 (P = 0.001)$ 、 $Z = 2.02 (P = 0.04)$ 、 $Z = 2.65 (P = 0.008)$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。CGI-3、BDI、SAS-SR-OSP、IDS-SR、SAS-SR-WH

评分均只有一个试验有评价,不存在异质性,其合并效应量检验 $Z = 3.25 (P = 0.001)$ 、 $Z = 3.25 (P = 0.001)$ 、 $Z = 3.82 (P = 0.0001)$ 、 $Z = 2.62 (P = 0.009)$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。BDI 的 SMD 95%CI 为 1.38[0.38, 2.38], 合并效应量检验 $Z = 2.71 (P = 0.007)$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在总的评分对比中,经异质性检验,3 个研究在统计学上具有异质性,采用随机效应模型,合并效应量检验 $Z = 6.94$, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.3.2 不良反应情况 孕妇不良反应主要是头痛、局部疼痛及面部肌肉抽搐,程度均为可忍受范围,暂停治疗后症状均可

缓解, 随后可继续治疗。妊娠期抑郁患者使用 rTMS 治疗中宫缩情况正常。Kim 等^[9]对胎儿出生情况进行研究, 平均孕周为 (39.00±0.32) 周, 平均出生体质量为 3 395.5 g, 平均新生儿 Apgar 评分为: 出生后 1 min 为 (7.90±1.36), 出生后 5 min 为 (8.75±0.48), 无先天性疾病, 无出生后需转入新生儿重症监护室进行治疗的新生儿。其他 2 个研究是关于产后抑郁的研究, 患者在治疗过程中, 未出现影响母婴交流及喂奶的问题, 25 例患者无因不良反应而退出治疗。

3 讨论

本研究 Meta 分析结果显示, 治疗前后患者的 HDRS-17、EPDS、CGI-S、CGI-3、SAS-SR-OSP、BDI、IDS-SR、SAS-SR-WH 评分改变差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中 HDRS-17、EPDS、CGI-S 是合并量的分析, 提示 3 个研究结果合并后的 HDRS-17、EPDS、CGI-S 在治疗前后评分改变中, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。而 CGI-3、SAS-SR-OSP、BDI、IDS-SR、SAS-SR-WH 是其中 1 个研究的结果, 亦表明治疗前后评分有较大改变, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明 rTMS 治疗后患者的抑郁症状有明显改善。治疗过程中患者出现的不良反应主要有头痛、局部疼痛及面部肌肉抽搐, 程度均为可忍受范围, 暂停治疗后症状均可缓解, 随后可继续治疗。产前抑郁患者使用 rTMS 治疗过程中宫缩情况正常。产后婴儿出生情况均正常, 母婴交流及喂养过程均无受影响。

既往有关 rTMS 治疗抑郁症的研究表明, 高频刺激左侧 DLPFC, 刺激强度为 80%~120% 运动阈值, 疗效肯定。刺激强度不宜过高, 高强度的阈上刺激有可能诱发癫痫及导致局部头皮疼痛等不适^[6]。本篇所纳入的 3 个研究均采用高频刺激左侧 DLPFC, 刺激强度为 100%~120% 运动阈值, 疗效确切, 不良反应少, 其治疗参数可作为临床上使用 rTMS 治疗妊娠期及产后抑郁症的参考。

本研究的不足之处在于纳入 3 个研究的样本量较少, 而且只有 1 个研究为双盲随机对照试验, 1 个研究涉及 rTMS 与假刺激的对照试验, 故只能做治疗前后评分的 Meta 分析。上述中存在的种种不足, 还需更多样本、多中心的高质量研究来进一步探讨其确切治疗效果及安全性。

综上所述, rTMS 治疗妊娠期及产后抑郁效果肯定, 不良反应小, 耐受性好, 是妊娠及产后抑郁症治疗的安全有效的治

疗方法。

参考文献

- [1] O'hara MW, Swain AM. Rates and risk of postpartum depression: a meta-analysis[J]. International Review of Psychiatry, 1996, 1(3): 37-54.
- [2] 胡少瑾, 顾仁骏, 徐贵红. 76 例初产妇分娩前后焦虑、抑郁状况调查[J]. 健康心理学杂志, 2001, 9(6): 464-465.
- [3] Oberlander TF, Warburton W, Misri S, et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data[J]. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63(8): 898-906.
- [4] Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation[J]. Neurology, 1997, 48(5): 1398-1403.
- [5] 陈进, 倪朝民. 重复经颅磁刺激及其在抑郁症康复中的应用进展[J]. 安徽医学, 2010, 31(2): 173-177.
- [6] Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis[J]. Psychol Med, 2009, 39(1): 65-75.
- [7] Garcia KS, Flynn P, Pierce KJ, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation treats postpartum depression[J]. Brain Stimul, 2010, 3(1): 36-41.
- [8] Myczkowski ML, Dias AM, Luvisotto T, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on clinical, social, and cognitive performance in postpartum depression[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2012, 8(6): 491-500.
- [9] Kim DR, Epperson N, Paré E, et al. An open label pilot study of transcranial magnetic stimulation for pregnant women with major depressive disorder[J]. J Womens Health(Larchmt), 2011, 20(2): 255-261.

(收稿日期: 2013-09-25 修回日期: 2013-11-26)

(上接第 1038 页)

- [3] 燕宇. 西那卡塞的临床应用以及研究进展[J]. 中国血液净化, 2012, 8(5): 460-463.
- [4] Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, et al. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus(UP) in patients on chronic dialysis therapy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(7): 1895-1901.
- [5] De Marchi S, Cecchin E, Villalta D, et al. Relief of pruritus and decreases in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia[J]. N Engl J Med, 1992, 326(15): 969-974.
- [6] 朱萍, 汪关煌, 俞育飞. 尿毒症瘙痒临床初探[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1997, 6(1): 390.

- [7] 王树龙, 王婕, 贾治. 尿毒症性皮肤瘙痒发病机制的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2013, 6(33): 1484-1485.
- [8] Leong SO, Tan CC, Lye WC, et al. Dermal mast cell density and pruritus in end-stage renal failure[J]. Ann Acad Med Singapore, 1994, 23(3): 327-329.
- [9] Chou FF, Ho JC, Huang SC, et al. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism[J]. J Am Coll Surg, 2000, 190(1): 65-70.
- [10] Blachley JD, Blankenship DM, Menter A, et al. Uremic pruritus: skin divalent ion content and response to ultraviolet phototherapy[J]. Am J Kidney Dis, 1985, 5(5): 237-241.

(收稿日期: 2013-10-26 修回日期: 2013-12-15)