

强化 iTBS 与高频 rTMS 治疗首发抑郁症患者临床效果比较

杜彬¹⁾ 曹音²⁾ 董贯忠²⁾ 张乔阳²⁾ 陈卓友²⁾

1)大连医科大学研究生院,辽宁 大连 116044 2)南京医科大学附属常州第二人民医院,江苏南京 213003

通信作者:曹音

【摘要】 目的 观察强化间断 θ 短阵快速脉冲重复经颅磁刺激(iTBS)与高频重复经颅磁刺激(10 Hz rTMS)治疗首发抑郁症患者的临床效果。方法 将62例首发抑郁症患者随机分为强化iTBS组(31例,2次/d)和10 Hz rTMS组(31例,1次/d)治疗2周,治疗后随访2周。2组均联合舍曲林(50 mg/d)治疗。分别在治疗前、治疗第1、2周末及治疗结束后随访第2周末,采用24项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)评定抑郁症状改变及减分率,在治疗前,治疗第2周末采用汉密尔顿焦虑量(HAMA)、重复性成套神经心理状态测验(RBANS)及Stroop色词测验(SCWT)评定焦虑程度及认知功能。结果 治疗第1、2周末及随访第2周末,2组间HAMD-24减分率差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗第2周末、随访第2周末显效率、治愈率2组间差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗第1、2周末及随访第2周末2组HAMD-24评分改善均优于治疗前($P<0.001$)。整个观察期间,2组间HAMD-24评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗第2周末2组HAMA、RBANS总分、即刻记忆、视觉广度、延迟记忆评分改善均优于治疗前($P<0.05$),2组间差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗第2周末,强化iTBS组Stroop卡片C耗时、干扰量Stroop卡片(C-B)耗时、Stroop卡片C耗时/正确数低于10 Hz rTMS组($P<0.05$)。结论 强化iTBS与10 Hz rTMS治疗首发抑郁症患者临床疗效相当,均可改善患者的抑郁、焦虑症状。均可改善认知功能,强化iTBS对执行功能改善更显著。

【关键词】 高频重复经颅磁刺激;抑郁症; θ 短阵快速脉冲刺激;前额叶;执行功能

【中图分类号】 R749.1*6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2022)04-0426-06

基金项目: 2020年常州市卫健委重大科技项目(编号:ZD202019)

Comparison of the clinical efficacy of intensive intermittent theta burst stimulation versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation therapy in patients with first-episode depression

DU Bin¹⁾, CAO Yin²⁾, DONG Guanzhong²⁾, ZHANG Qiaoyang²⁾, CHEN Zhuoyou²⁾

1) Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, China; 2) Changzhou Second People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 213003, China

Corresponding author: CAO Yin

【Abstract】 Objective To compare the clinical efficacy of intensive intermittent theta burst stimulation (iTBS) and high frequency (10 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy in patients with first-episode depression. **Methods** Totally 62 with first-episode depression were randomly received intensive iTBS ($n=31$, twice-daily iTBS treatments) or 10 Hz rTMS ($n=30$, once-daily 10 Hz rTMS treatments). All the patients were treated for 2 weeks and followed up for 2 weeks after treatment. Sertraline (50 mg/d) was used in all

DOI:10.12083/SYSJ.220068

收稿日期 2022-01-09 本文编辑 关慧

本文引用信息:杜彬,曹音,董贯忠,张乔阳,陈卓友.强化iTBS与高频rTMS治疗首发抑郁症患者临床效果比较[J].中国实用神经疾病杂志,2022,22(4):426-431. DOI:10.12083/SYSJ.220068

Reference information: DU Bin, CAO Yin, DONG Guanzhong, ZHANG Qiaoyang, CHEN Zhuoyou. Comparison of the clinical effects of intensive iTBS and high-frequency rTMS in the treatment of patients with first-episode depression[J]. China Journal of Practical Neurological Diseases, 2022, 22(4): 426-431. DOI: 10.12083/SYSJ.220068

patients. Before treatment, at the end of the 1st, 2nd week of treatment and at the end of the 2nd week of the follow up after treatment, the 24-item Hamilton depression rating scale (HAMD-24) was used to assess the severity of clinical symptoms and reduction rates. The degree of anxiety and cognitive function were recorded. We assessed patients with Hamilton anxiety scale (HAMA), Stroop color and word test (SCWT), repeatable battery for neuropsychological status (RBANS) before treatment and at 2nd week of treatment. **Results** There were no between groups differences in reduction rates of HAMD-24 scores at the end of the 1st, 2nd week of treatment and at the end of the 2th week of the follow up after treatment ($P>0.05$). At 2nd week of treatment and at the end of the 2th week of the follow up after treatment, there was no statistically significant in response and remission rates in two groups ($P>0.05$). Compared with before treatment, HAMD-24 scores in two groups were significantly improved at the end of the 1st, 2nd week of treatment and at the end of the 2th week of the follow up after treatment ($P<0.001$). For HAMD-24 scores, there was no statistically significant between two groups during the entire observation period. Compared with before treatment, HAMA scores, total scores of RBANS, immediate memory scores, visual span scores, and delayed memory scores were significantly improved in two groups at 2nd week of treatment ($P<0.05$). There was no significant difference between groups at 2nd week of treatment ($P<0.05$). Compared with the patients in 10 Hz rTMS group, the patients in intensive iTBS group showed a less the Stroop card C time, Stroop card C-B time and Stroop card C time/correct number at 2nd week of treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Intensively applied iTBS appears to have similar efficacy to 10 Hz rTMS in patients with first-episode depression. The improvement of depressive symptoms and anxiety symptoms were found in two groups. We found improvements in cognitive function in two groups, the intensive iTBS group improves executive function significantly better than 10 Hz rTMS.

【Key words】 High-frequency repeated transcranial magnetic stimulation; Depression; Theta burst stimulation; Prefrontal cortex; Executive function

抑郁症是一种常见精神疾病, 抑郁症终身患病率为 6.8%^[1], 在精神障碍中的疾病负担居首位^[2]。抑郁症常伴随焦虑症状且存在如记忆和执行功能等认知功能下降等表现, 严重影响患者生活质量。药物治疗起效慢, 且约 30% 患者对药物治疗不敏感, 降低依从性, 影响预后。

重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是一种无创物理疗法, 近 20 a 来大量临床试验证实, 作用于左侧背外侧前额叶 10 Hz rTMS 可有效改善抑郁症状, 且安全可耐受^[3]。通常 rTMS 可联合抗抑郁药物治疗抑郁症^[4], 然而, 10 Hz rTMS 治疗产生显著的抗抑郁疗效通常需要 4~6 周, 每周治疗 5 d, 单次需 37.5 min, 限制了每日治疗人数。近年来, 研究人员尝试通过每日进行多次间隔 10 Hz rTMS 强化或加速治疗模式治疗抑郁症。多项研究^[5-7]证实了强化或加速 10 Hz rTMS 治疗模式安全、可行, 且起效较快。但强化或加速 10 Hz rTMS 治疗过程繁琐且冗长。

间断 θ 短阵快速脉冲重复经颅磁刺激 (intermittent theta burst stimulation, iTBS) 是一种新型的重复经颅磁刺激。有研究表明 iTBS 抗抑郁疗效和耐受性与 10 Hz rTMS 相当^[8]。iTBS 单次治疗仅需 192 s, 因此即使将其进行强化, 也能够比较方便的进行操作。且健康人群试验^[9]表明 iTBS 提高大脑皮层兴奋记忆且持续时间更长, 可能是一种抗抑郁疗效更佳治疗模式。大多数试验集中于强化或加速 iTBS

治疗难治性抑郁症^[10-11]。首发抑郁症患者临床症状和认知功能改善空间更大, 起效快可提高依从性, 减少复发。本研究旨在观察强化 iTBS 与 10 Hz rTMS 对首发抑郁症患者临床效果和认知功能的影响。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2020-09—2021-12 在常州第二人民医院心理科招募首发抑郁症患者为研究对象。入组标准: (1) 符合《国际疾病分类第 10 版》(ICD-10) 中抑郁症的诊断标准; (2) 年龄 18~70 岁; (3) 首发 (首次就诊未经任何治疗) 患者, 汉密尔顿抑郁量表 24 项版 (HAMD-24) 评分为 21~35 分, 汉密尔顿焦虑量表 ≥ 7 分; (4) 右利手。排除标准: (1) 有自杀倾向; (2) 心境障碍、精神分裂症等其他精神疾病; (3) 患有严重的躯体疾病; (4) 妊娠期或哺乳期妇女; (5) 既往有癫痫发作史; (6) 患者体内有金属植入物 (如心脏起搏器); (7) 文化程度为文盲或小学。

本研究共收集符合入组标准的抑郁症首发患者 62 例, 随机分为强化 iTBS 组 (31 例) 或 10 Hz rTMS 组 (31 例)。其中强化 iTBS 组脱落 1 例, 因严重焦虑和无法耐受静息运动阈值测定过程在治疗前退出。10 Hz rTMS 组脱落 1 例, 因工作无法连续治疗, 遗漏 4 次以上而中断治疗^[8]。最后完成本研究并纳入统计分析的患者 60 例, 每组 30 例。所有患者均签署知情同意书, 该试验实施得到常州第二人民医院伦理委员会批准 (No.2020KY204-01)。

1.2 药物治疗 治疗期间所有患者均单一使用舍曲林(左洛复,辉瑞制药有限公司,H10980141)起始剂量为 50 mg/d 治疗 2 周,之后依据病情调整剂量,最大剂量 100 mg/d。

1.3 经颅磁治疗 由武汉依瑞德医疗设备有限公司生产的 CCY-IV 磁场刺激仪,刺激线圈 8 字形线圈。刺激强度均为 120% 静息运动阈值,刺激部位均为左前额叶背外侧区。强化 iTBS 包括每 200 ms 发放 3 次 50 Hz 的 TMS 脉冲。刺激 2 s,间歇 8 s,重复 40 次,每重复 20 次间隔 30 min。高频 rTMS 刺激频率为 10 Hz,刺激 4 s,间歇 26 s,重复 75 次。均每周治疗 5 d,共 2 周。

1.4 临床疗效评估 2 组患者由 2 名经过培训的心理科医师分别在治疗前、治疗第 1、2 周末及治疗结束后随访第 2 周末进行 HAMD-24 评分,在治疗前、治疗第 2 周末进行 HAMA、RBANS、TMT、SCWT 评分,量表评分取平均值。以 HAMD-24 评分及减分率作为主要评估指标,以 HAMA、SCWT 及 RBANS 评分为次要评估指标。减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%,起效=HAMD-24 减分率≥25%,显效=HAMD-24 减分率≥50%,治愈为 HAMD-24 < 8 分^[12]。RBANS 评定抑郁症患者记忆、注意、言语、视觉空间等认知功能水平。RBANS 由即刻记忆、视觉广度、言语功能、注意功能、延迟记忆 5 个维度组成,测试得分越高提示认知功能越好。SCWT 评定执行功能水平,完成任务时耗时越短提示执行功能越好。

评分指标:Stroop 色词卡片 A、B、C 耗时、各个卡片耗时/正确数及干扰量(卡片 C 耗时-卡片 B 耗时)。

1.5 安全性评估 对治疗过程中出现的不良进行记录并归纳分析,每次治疗前后测量患者脉搏及血压,若患者在治疗过程中出现不良反应,停止刺激,给予对症处理。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计量资料符合正态分布,使用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料用中位数(四分位间距)[$M(Q)$]表示,频数或率(%)描述计数资料。正态分布计量资料组内前后比较用配对 t 检验,组间比较用独立样本 t 检验。非正态分布的计量资料组内前后比较用符号秩和检验,组间比较用 Mann-Whitney 检验,计数资料用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。3 个时间点及以上评估指标采用重复测量数据方差分析。2 组内治疗第 2 周末较治疗前改善情况不一致,治疗第 2 周末 2 组间的指标评估,采用协方差分析比较组间差异。对其中不符合正态分布的指标进行 sqrt 开根号正态转换后为近似正态分布,协变量为治疗前评定得分。脱落病例资料未纳入统计分析。

2 结果

2.1 受试者基本信息 对完成 2 周治疗和随访的 60 例患者进行分析。2 组年龄、性别、病程、学历、HAMD-24 及 HAMA 评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

表 1 2 组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups of patient

| 指标 | 强化 iTBS 组(n=30) | 10 Hzr TMS 组(n=30) | 统计值 | P 值 |
|----------------------------------|-----------------|--------------------|----------------|-------|
| 年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$) | 32.60±2.73 | 35.47±3.20 | $t=-0.784$ | 0.436 |
| 男性[n(%)] | 8(26.67) | 6(20.00) | $\chi^2=0.373$ | 0.542 |
| 病程/[月, $M(Q)$] | 12.00(16.00) | 10.50(14.75) | $Z=-1.061$ | 0.289 |
| 学历 | | | $\chi^2=0.623$ | 0.733 |
| 初中[n(%)] | 10(33.33) | 8(26.67) | | |
| 高中[n(%)] | 8(26.67) | 7(23.33) | | |
| 大专或大学[n(%)] | 12(40.00) | 15(50.00) | | |
| HAMD-24 评分/(分, $\bar{x} \pm s$) | 23.40±0.78 | 22.40±0.53 | $t=1.057$ | 0.295 |
| HAMA 评分/(分, $\bar{x} \pm s$) | 20.17±0.87 | 19.31±0.70 | $t=0.764$ | 0.448 |

2.2 主要评估指标

2.2.1 对临床疗效影响:治疗第 1、2 周末及随访第 2 周末 2 组 HAMD-24 减分率(图 1),治疗 1 周 2 组减分率均≥25%,2 组均起效快。HAMD-24 减分率 2 组时点主效应显著[($F(185.565)$), $P < 0.001$],组别与时间无明显的交互作用[($F(3.069)$), $P=$

0.059)],组别主效应不显著[($F(0.202)$), $P=0.654$](图 1),与治疗第 1 周末比较,治疗第 2 周末及随访第 2 周末 2 组 HAMD-24 减分率显著改善($P < 0.001$)。在 3 个观察点,组间 HAMD-24 减分率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗第 2 周末及随访第 2 周末 2 组显效率和治愈率(表 2),比较差异均无

统计学意义。

2.2.2 对抑郁症状影响:HAMD-24 评分 2 组时点主效应显著($F=364.722, P < 0.001$), 组别与时间无明显的交互作用($F=1.433, P=0.243$), 组别主效应不显著

($F=0.828, P=0.367$)(图 1), 与治疗前比较, 治疗第 1 周、2 周末及随访第 2 周末 2 组 HAMD-24 评分显著改善($P < 0.001$)。在整个观察期间, 组间 HAMD-24 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。

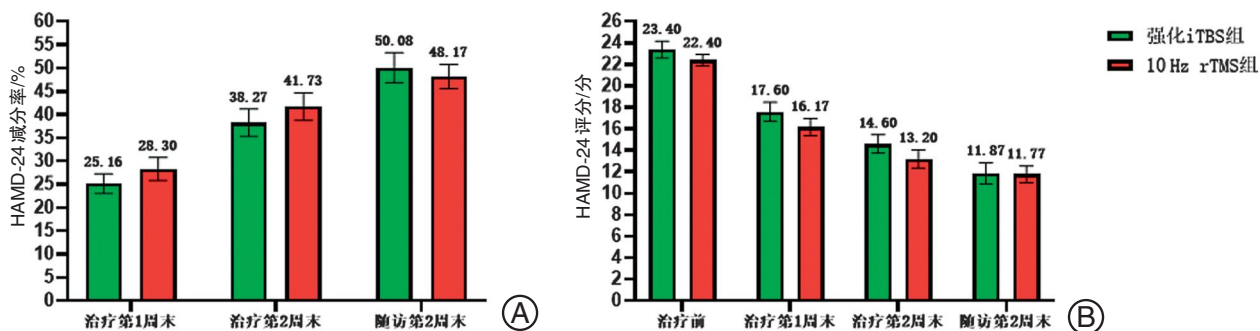


图 1 2 组各研究时点 HAMD-24 评分及 HAMD 减分率

Figure 1 24-item Hamilton depression rating scale score and reduction rates of HAMD scores across study time points in two groups

表 2 治疗显效率及缓解率 [n(%)]

| 评分 | 组别 | 显效 | 治愈 |
|------------|---------------------|--------------|--------------|
| HAMD-24 治疗 | 强化 iTBS 组 | 8(26.67) | 2(6.67) |
| | 第 2 周末 10 Hz rTMS 组 | 10(33.33) | 3(10.00) |
| | χ^2/P 值 | 0.317, 0.573 | 1.000 |
| HAMD-24 随访 | 强化 iTBS 组 | 14(46.67) | 7(23.33) |
| | 第 2 周末 10 Hz rTMS 组 | 13(43.33) | 4(13.33) |
| | χ^2/P 值 | 0.067, 0.795 | 1.002, 0.317 |

2.3 次要评估指标

2.3.1 对焦虑症状影响: 治疗第 2 周末, 强化 iTBS 组与 10 Hz rTMS 组 HAMA 评分均低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 组间 HAMA 评分 [(12.2 ± 0.78) 分比 (12.93 ± 1.01) 分] 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3.2 对认知功能影响: 治疗前 2 组各认知功能指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗第 2 周末 2 组内 RBANS 总分、即刻记忆、延迟记忆、视觉广度得分均较治疗前显著改善 ($P < 0.05$) (表 3、4)。治疗第 2 周末 10 Hz rTMS 组注意因子得分较治疗前显著改善 ($P < 0.05$), 但经协方差分析后与强化 iTBS 组差异无统计学意义 ($F=0.172, P=0.680$)。治疗第 2 周末强化 iTBS 组 Stroop 卡片 C 耗时、干扰量 Stroop 卡片 (C-B) 耗时、Stroop 卡片 C 耗时/正确数较治疗前显著改善 ($P < 0.05$)。经协方差分析后明显低于 10 Hz rTMS 组, 差异有统计学意义 ($F=5.624, P=0.021; F=4.400, P=0.040; F=5.894, P=0.018$)。

2.4 安全性及耐受性 2 组均无严重不良事件发生。强化 iTBS 组与 10 Hz rTMS 分别有 8 例和 7 例患者感觉刺激部位轻微头痛, 休息 1~2 h 自行缓解, 差

表 3 2 组患者治疗前、治疗第 2 周末卡片耗时 (s) 和卡片耗时/正确数比较

Table 3 Comparison the Stroop card time (s) and Stroop card time/correct numbe in two groups at baseline and the end of the 2nd week of treatment

| 评定项目 | 强化 iTBS 组 | | 10 Hz rTMS 组 | |
|------------------------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| | 治疗前 | 治疗第 2 周末 | 治疗前 | 治疗第 2 周末 |
| A 耗时 [M(Q)] | 24.00(7.00) | 24.50(7.25) | 23.00(7.25) | 23.00(5.50) |
| B 耗时 [M(Q)] | 33.50(11.00) | 33.50(11.25) | 37.00(13.75) | 37.50(15.25) |
| C 耗时 [M(Q)] | 62.50(17.50) | 58.00(19.00)* | 63.00(17.00) | 67.00(19.00) |
| (C-B) 耗时 ($\bar{x} \pm s$) | 31.07 ± 1.78 | 26.73 ± 1.57* | 27.33 ± 1.79 | 27.30 ± 1.66 |
| A 耗时/正确数 [M(Q)] | 0.48(0.14) | 0.49(0.15) | 0.47(0.15) | 0.46(0.11) |
| B 耗时/正确数 [M(Q)] | 0.67(0.25) | 0.68(0.22) | 0.76(0.30) | 0.75(0.31) |
| C 耗时/正确数 [M(Q)] | 1.31(0.40) | 1.18(0.42)* | 1.31(0.31) | 1.39(0.42) |

注: 与治疗前比, 治疗第 2 周末组内, * $P < 0.05$

表 4 2 组患者治疗前、第 2 周末 RBANS 各因子得分和总分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of individual factors scores and total scores of RBANS in two groups at baseline and the end of the 2nd week of treatment (scores, $\bar{x} \pm s$)

| 评定项目 | 强化 iTBS 组 | | 10 Hz rTMS 组 | |
|------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
| | 治疗前 | 治疗第 2 周末 | 治疗前 | 治疗第 2 周末 |
| 即刻记忆 | 75.73±2.09 | 82.87±2.06* | 75.97±2.43 | 86.37±2.84* |
| 视觉广度 | 81.80±3.20 | 88.87±2.69* | 76.00±3.35 | 86.23±2.76* |
| 言语功能 | 92.77±3.29 | 90.40±3.70 | 90.10±3.62 | 87.97±3.91 |
| 注意力 | 106.17±2.53 | 109.30±2.30 | 104.57±1.71 | 108.13±2.06* |
| 延迟记忆[M(Q)] | 92.50(17.50) | 97.00(14.50)* | 86.50(20.50) | 94.00(20.25)* |
| RBAN 总分 | 84.97±2.40 | 90.10±2.22* | 81.77±2.56 | 88.87±2.79* |

注:与治疗前比,治疗第 2 周末组内,* $P < 0.05$

异无统计学意义($P > 0.05$)。iTBS 组 1 例患者治疗过程中下颌抽动,rTMS 组 1 例患者治疗过程中颈部不适,刺激停止后消失,患者均可耐受,未退出治疗。

3 讨论

越来越多研究探索加速或强化重复经颅磁刺激治疗抑郁症,旨在提高抗抑郁疗效。使用高频 rTMS 行加速或强化治疗要消耗大量时间,间断短阵快速脉冲重复经颅磁刺激是一种耗时短的新型重复经颅磁刺激模式,其抗抑郁疗效与高频 rTMS 相当。研究发现^[13]每日多次 iTBS 加速或强化模式可以在较少的时间内产生有临床意义的抗抑郁疗效。与许多加速 iTBS 或强化模式抗抑郁疗效研究选择难治性抑郁症患者不同,本研究受试者为首发抑郁症患者。对于抑郁症首次发病患者,早期快速临床症状改善会提高患者依从性,降低自杀风险,减少复发次数,有利于患者社会功能恢复。

研究表明,应用强化 iTBS 与高频 rTMS 治疗抑郁症首发患者,临床疗效相当,均可改善患者抑郁、焦虑症状的认知功能。强化 iTBS 改善执行功能更显著,2 组治疗均安全且耐受。

治疗第 1、2 周末,强化 iTBS 模式与 10 Hz rTMS 抗抑郁疗效相当,并未产生更显著的抗抑郁疗效。说明治疗次数增加一倍可能并不会更好地改善抑郁症状,治疗次数与抗抑郁疗效并不是线性相关。我们的结果与另一项试验^[11]一致,该试验比较了加速 iTBS 模式与每日 1 次 10 Hz rTMS 抗抑郁疗效,加速每日 3 次 iTBS 治疗,第 1 周治疗 3 d,第 2 周治疗 2 d,第 3 周及第 4 周各治疗 1 d。另一项^[14]比较 2 次/d iTBS 与 1 次/d iTBS 试验中同样发现治疗 2 周,2 组抗抑郁疗效差异无统计学意义。但在随访第 2 周末发现 2 次/d iTBS 抗抑郁疗效优于每日 1 次 iTBS,差异有

统计学意义。提示强化 iTBS 要显示出其优于传统 rTMS 抗抑郁疗效需要一定时间。

治疗第 1 周末,2 组患者 HAMD-24 减分率均 > 25%,2 组均起效快,一般情况下,单用盐酸舍曲林治疗抑郁症首发患者,通常 2~4 周起效^[15]。有研究发现^[16]高频 rTMS 联合舍曲林治疗抑郁症首发患者较单用舍曲林起效快,我们的发现与其一致。

既往研究发现,高频 rTMS 对伴焦虑症状的抑郁症患者有抗焦虑作用,我们发现强化 iTBS 同样也可以改善焦虑症状^[17]。有研究表明 rTMS 作用于背侧前扣带回和内侧前额叶皮层可发挥调节焦虑情绪作用^[18],但目前对于 rTMS 作用于背外侧前额叶治疗可同时改善伴发焦虑症状的抑郁症患者的焦虑和抑郁情绪机制不明确,需要进一步联合神经影像、电生理进行探索。

多项证据表明,rTMS 有能力改善不同神经精神疾病的认知能力^[19-20]。本研究发现强化 iTBS 较高频 rTMS 对抑郁症患者执行功能改善更显著,该结果与相关报道相近^[21]。提示 iTBS 在治疗抑郁症首发患者执行功能方面可能具有更好的治疗前景。执行功能与前额叶功能障碍相关,相对于 10 Hz rTMS,iTBS 更符合神经元的放电模式,动物实验表明其可诱导大脑皮质出现更长时间的兴奋性改变。因此 iTBS 可能更显著提高前额叶皮层功能,进而改善执行功能^[22]。

在进行 2 次/d 的强化 iTBS 治疗时,最不确定的因素是 2 次治疗间隔,一项研究提示 iTBS 对健康人大脑皮质兴奋作用可持续 50~60 min,30 min 后降低,因此选用间隔时间为 30 min^[23]。

在强化治疗方案中,iTBS 的使用似乎是一个非常具有前途的 TMS 方案。强化 TBS 的耐受性良好,临床效果与高频 rTMS 治疗相当,且具有更强的执行功能改善作用。本试验样本量较小,干预时间较短,仅

体现近期疗效,对于远期效应尚不清,未来需要长期随访的大型多地点试验进一步的验证强化iTBS疗效。

4 参考文献

- [1] 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. DOI:10.1016/S2215-0366(21)00251-0.
- [2] MALHIG S, MANN J J. Depression[J]. *Lancet*, 2018, 392(10161):2299-2312. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
- [3] LEFAUCHEUR J P, 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. DOI:10.1016/j.clinph.2019.11.002.
- [4] 李素军,李伟芳,杨磊,等.舍曲林联合重复经颅磁刺激对老年2型糖尿病患者伴抑郁的疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(3):208-213. DOI:10.12083/SYSJ.2021.03.017.
- [5] BAEKEN C, VANDERHASSELT M A, REMUE J, et al. Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication resistant unipolar depressed patients [J]. *J Affect Disord*, 2013, 151(2):625-631. DOI:10.1016/j.jad.2013.07.008.
- [6] HOLTZHEIMER P E, MCDONALD W M, MUFTI M, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression [J]. *Depress Anxiety*, 2010, 27(10):960-963. DOI:10.1002/da.20731.
- [7] SCHULZE L, FEFFER K, LOZANO C, et al. Number of pulses or number of sessions? An open-label study of trajectories of improvement for once-vs. twice-daily dorsomedial prefrontal rTMS in major depression [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(2):327-336. DOI:10.1016/j.brs.2017.11.002.
- [8] BLUMBERGER D M, VILA-RODRIGUEZ F, THORPE K E, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131):1683-1692. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30295-2.
- [9] HUANG Y Z, EDWARDS M J, ROUNIS E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex [J]. *Neuron*, 2005, 45(2):201-206. DOI:10.1016/j.neuron.2004.12.033.
- [10] COLE E J, STIMPSON K H, BENTZLEY B S, et al. Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(8):716-726. DOI:10.1176/appi.ajp.20119070720.
- [11] FITZGERALD P B, CHEN L, RICHARDSON K, et al. A pilot investigation of an intensive theta burst stimulation protocol for patients with treatment resistant depression [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(1):137-144. DOI:10.1016/j.brs.2019.08.013.
- [12] LEUCHT S, FENNEMA H, ENGEL R, et al. What does the HAMD mean? [J]. *J Affect Disord*, 2013, 148(2/3):243-248. DOI:10.1016/j.jad.2012.12.001.
- [13] DUPRAT R, DESMYTER S, RUDI DE R, et al. Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: A fast road to remission? [J]. *J Affect Disord*, 2016, 200:6-14. DOI:10.1016/j.jad.2016.04.015.
- [14] BLUMBERGER D M, VILA-RODRIGUEZ F, WANG W, et al. A randomized sham controlled comparison of once vs twice-daily intermittent theta burst stimulation in depression: A Canadian rTMS treatment and biomarker network in depression (CARTBIND) study [J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(6):1447-1455. DOI:10.1016/j.brs.2021.09.003.
- [15] HSU J W, SU T P, HUANG C Y, et al. Faster onset of antidepressant effects of citalopram compared with sertraline in drug-naïve first-episode major depressive disorder in a Chinese population: a 6-week double-blind, randomized comparative study [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31(5):577-581. DOI:10.1097/JCP.0b013e31822e091a.
- [16] MANEETON B, MANEETON N, WOOTILUK P, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Antidepressants for the First Episode of Major Depressive Disorder [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(9):852-860. DOI:10.2174/1570159X18666200221113134.
- [17] CHEN L, HUDAIB A R, HOY K E, et al. Is rTMS effective for anxiety symptoms in major depressive disorder? An efficacy analysis comparing left-sided high-frequency, right-sided low-frequency, and sequential bilateral rTMS protocols [J]. *Depress Anxiety*, 2019, 36(8):723-731. DOI:10.1002/da.22894.
- [18] ETKIN A, SCHATZBERG A F. Common abnormalities and disorder-specific compensation during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety and major depressive disorders [J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(9):968-978. DOI:10.1176/appi.ajp.2011.10091290.
- [19] TSAI P Y, LIN W S, TSAI K T, et al. High-frequency versus theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of poststroke cognitive impairment in humans [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2020, 45(4):262-270. DOI:10.1503/jpn.190060.
- [20] JIANG Y, GUO Z, XING G, et al. Effects of High-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation for Cognitive Deficit in Schizophrenia: A Meta-Analysis [J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10:135. DOI:10.3389/fpsy.2019.001.
- [21] WU X, WANG L, GENG Z, et al. Improved Cognitive Promotion through Accelerated Magnetic Stimulation [J]. *eNeuro*, 2021, 8(1):1-11. DOI:10.1523/ENEURO.0392-20.2020.
- [22] CHUNG S W, HOY K E, FITZGERALD P B. Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression? [J]. *Depress Anxiety*, 2015, 32(3):182-192. DOI:10.1002/da.22335.
- [23] WISCHNEWSKI M, SCHUTTER D J. Efficacy and Time Course of Theta Burst Stimulation in Healthy Humans [J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(4):685-692. DOI:10.1016/j.brs.2015.03.004.