

重复经颅磁刺激对酒依赖渴求状态的疗效观察*

孔祥娟¹ 苗庆山¹ 翟爱玲¹ 翟金国² 陈 敏² 张 增^{1△}

(¹ 济宁市精神病防治院, 济宁 272051; ² 济宁医学院精神卫生学院, 济宁 272013)

摘要 **目的** 探讨重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)对降低酒依赖患者渴求的影响。**方法** 选取2017年10月至2018年12月在济宁市精神病防治院住院的酒依赖患者100例为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组50例,进行2周的酒精戒断治疗后分别给予4周的rTMS和伪刺激治疗。应用宾夕法尼亚酒精渴求量表(PACS)、密西根酒精依赖调查问卷(MAST)评估两组患者入组时、治疗后1个月、6个月、12个月对酒精的渴求及酒依赖的严重程度,同时应用症状自评量表(SCL-90)和社会功能缺陷筛选量表(SDSS)评估其精神状况及社会功能。患者在12月内复饮标记为复饮病例不再评估。**结果** 两组患者的年龄、教育年限、婚姻、职业、家族史、初次饮酒年龄、饮酒时间、嗜酒时间、每日酒精摄入量均无显著性差异($P>0.05$)。治疗后1个月,观察组复饮率4%,对照组复饮率18%,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组间PACS、MAST、SCL-90得分有显著性差异($P<0.05$),SDSS无显著性差异($P>0.05$)。6个月后观察组复饮率34%,对照组复饮率44%,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组间未复饮患者的PACS、MAST得分有显著性差异($P<0.05$),但SCL-90及SDSS得分无显著性差异($P>0.05$)。12个月后观察组复饮率64%,对照组复饮率72%,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组未复饮患者的PACS、MAST、SCL-90、SDSS均无显著性差异($P>0.05$)。**结论** rTMS能够有效帮助酒依赖患者降低对酒精的渴求,同时改善其精神症状和社会功能;rTMS的效果治疗早期明显,随着时间的延长治疗效果逐渐减弱。

关键词 酒依赖;重复经颅磁刺激;渴求;复饮

中图分类号:R749.62 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2020)10-330-05

The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on craving state of alcohol dependence patients

KONG Xiangjuan¹, MIAO Qingshan¹, ZHAI Ailing¹, ZHAI Jinguo², CHEN Min², ZHANG Zeng^{1△}

(¹ Jining Psychiatric Hospital, Jining 272051, China;

² School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272013, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on reducing craving in alcohol dependence patients. **Methods** 100 patients with alcohol dependence in Jining psychiatric hospital from October 2017 to December 2018 were randomly divided into observation group and control group, each group with 50 cases. After 2 weeks of alcohol withdrawal treatment, the control group was treated with rTMS and the observation group was treated with pseudo stimulation for 4 weeks respectively. Pennsylvanian alcohol craving scale (PACS) and Michigan Alcohol Dependence Questionnaire (MAST) were used to evaluate the alcohol craving and alcohol dependence severity at the time of admission, 1 month, 6 months and 12 months after treatment, and their mental status and social function were assessed by symptom checklist 90 (SCL-90) and social function deficiency screening scale (SDSS). Patients who relapsed within 12 months were marked as relapse cases and stop evaluating. **Results** There were no significant differences in age, education years, marriage, occupation, family history, first drinking age, drinking time

* [基金项目] 济宁市科技发展计划项目(67)

△ [通信作者] 张增, E-mail: jianjian0423@126.com

and daily alcohol intake between the two groups. One month after treatment, the re-drinking rate of the observation group was 4% and that of the control group was 18%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); there were significant differences in the scores of PACS, MAST and SCL-90 between the two groups ($P < 0.05$), but there was no significant difference in SDSS ($P > 0.05$). After 6 months, the re-drinking rate of the observation group was 34%, and that of the control group was 44%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); there were significant differences in PACS and MAST scores between the two groups ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the scores of SCL-90 and SDSS ($P > 0.05$). After 12 months, the rehydration rate of the observation group was 64%, and that of the control group was 72%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the PACS, MAST, SCL-90 and SDSS of the two groups had no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** rTMS can effectively help patients with alcohol dependence to reduce their thirst for alcohol, and improve their mental symptoms and social functions. rTMS has obvious effect in the early stage of treatment, but the treatment effect gradually weakened with the passage of time.

Keywords: Alcohol dependence; Repetitive Transcranial magnetic stimulation (rTMS); Craving; Rehydration

酒依赖是长期饮酒后形成的特殊状态,表现为对酒的渴求和经常需要饮酒的强迫性体验。在急性戒酒治疗一年内超过 50% 的患者会因为对酒精的强烈渴求而复饮,尤其在治疗后 6~12 月内最高^[1]。目前酒依赖效果确切的治疗方案是药物、心理和物理治疗相结合的综合治疗。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是最常用的物理治疗手段之一,它根据电磁互换原理,通过放置在头部的电磁圈产生磁场,在相应皮层引起局部微小电流,改变大脑皮层的局部电活动达到治疗作用^[2]。它不仅能降低患者对物质的渴求,也能改善伴发的焦虑、抑郁情绪以及睡眠问题。本文将探索 rTMS 对酒依赖患者渴求的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

选择济宁市精神病防治院酒依赖科 2017 年 10 月至 2018 年 12 月期间的住院患者 100 例,通过随机数字分为观察组和对照组各 50 例。

入组标准:1)符合 ICD-10 依赖综合征的诊断标准;2)密西根酒精依赖调查测试题(MAST)得分 > 6 分;3)男性;4)年龄在 18~65 岁之间。排除标准:1)严重躯体疾病;2)有癫痫发作史或脑电图检查显示有癫痫样改变者;3)脑外伤、脑出血、脑梗塞、颅内感染等脑器质性疾病史者;4)颅内金属异物或进行过颅内手术;5)精神发育迟滞;6)现患或曾患除酒依赖外的其他精神科疾病。患者及家属均签署知情同意书,经过济宁市精神病防治院伦

理委员会批准同意。

1.2 方法

1.2.1 评估工具 1)一般资料调查表。自制表格,包括一般人口学资料和饮酒信息。

2)宾夕法尼亚酒精渴求量表(Penn Alcohol Craving Scale, PACS)。该量表是单因素、多维度量表,包括 5 个问题,前 3 个问题是关于饮酒的频率、强度和想酒的持续时间,第 4 个问题是抵抗饮酒的能力,第 5 个问题是停酒后一周的平均渴求程度。采用 0~6 分七级评分:0-没有;1-几乎没有;2-轻度;3-中度;4-较重;5-重度;6-极重。分数越高表示对酒精的渴求程度越重。

3)密西根酒精依赖调查问卷(Michigan alcoholism screening test, MAST)。它是一个自评问卷,共 24 项条目,以“是”或“否”作答记分,分为 5 个分量表,分别为自我或他人所认识到的饮酒问题,工作、社会问题,因饮酒问题寻求帮助,婚姻、家庭问题以及肝脏疾患。本量表有总和法和加权法两种计分方式,本研究采用总和法,总分越高病情越严重,3~5 分为轻度;6~13 分为中度;14~20 分为较重;21~24 分为严重。

4)症状自评量表(Symptom Checklist-90, SCL-90)。本量表共 90 个项目,包含有较广泛的精神症状学内容,包括 10 个因子:躯体化,强迫症状,人际关系敏感,忧郁,焦虑,敌对,恐怖,偏执,精神病性,其他。每一个项目采取 5 级评分,分别是:1-没有;2-很轻;3-中度;4-偏重;5-严重,得分越高表示其病情越重。

5)社会功能缺陷筛选量表(Social Disability

Screening Schedule, SDSS)。该量表包含 10 个项目,包括职业和工作,婚姻职能,父母职能,社会性退缩,家庭外的社会活动,家庭内活动,家庭职能,个人生活自理,对外界的兴趣和关心,责任心和计划性。量表采用 0~2 分的三级评分法:0-无异常或仅有不引起抱怨/问题的极轻微缺陷;1-确有功能缺陷;2-为严重的功能缺陷。有些受检者若干项目可能不适用,如未婚者的第 2 和第 3 项评定,可记(9),不计入总分。总分 ≥ 2 分为有社会功能缺陷。

1.2.2 评估方法 所有患者治疗前完成 PACS、MAST、SCL-90、SDSS 的评估,治疗结束后将分别在 1 个月、6 个月及 12 个月进行随访再次评估 4 个量表。所有量表均由经过培训的两位研究者完成,基线量表评估都在住院期间完成,其后 3 个时间点的评估大都是来院复查时完成,有个别不能前来的经患者授权同意后由患者作答研究者代记。如果来访者在 12 月内复饮标记为复饮病例重新治疗,不再进行持续的量表评估。

1.2.3 治疗方法 两组患者均在入院早期进行酒精的替代治疗,给予地西泮 30~50mg 不等,同时给予补充维生素 B1、B12、叶酸等常规戒酒营养支持治疗。2 周后观察组给予背外侧前额叶皮层的高频 rTMS 治疗,对照组给予伪刺激。研究用的是南京伟思医疗科技股份有限公司生产的 MagnePro30 型磁刺激治疗仪,刺激部位为左侧背外侧前额叶,选用“8”字形线圈,频率设置为 10Hz,刺激强度设置为静息运动阈值的 80%,刺激共 60 串,每串的脉冲个数为 20,每串的间歇时间为 15s,脉冲总数 1200,每次时间 20min,每周 5d,连续 4 周,共 20 次。对照组给予伪刺激,治疗时线圈与颅骨成 90°,患者可以听到机器的声音,但线圈不会在大脑皮质产生有效的磁场。

1.3 统计学方法

采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析,年龄、教育年限、初次饮酒年龄、饮酒时间、嗜酒时间、每日酒精摄入量这类计量资料采用独立样本 t 检验,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,婚姻、职业、家族史等计数资料则采用频数描述与多个构成比比较的 χ^2 检验。入组及 3 个时间点的量表得分采用两独立样本 t 检验,复饮率采用 χ^2 检验,均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般人口学资料和饮酒信息

观察组和对照组在年龄、教育年限以及婚姻、职业、家族史没有显著性差异($P > 0.05$),在初次饮酒年龄、饮酒时间、嗜酒时间、每日酒精摄入量方面也没有显著性差异。见表 1。

表 1 一般人口学资料和饮酒信息($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组(n=50)	对照组(n=50)	χ^2/t	P
年龄	48.68 $\pm$ 10.01	46.44 $\pm$ 9.58	1.465	0.256
教育年限	9.26 $\pm$ 3.54	9.04 $\pm$ 4.81	0.653	0.858
初次饮酒年龄	19.78 $\pm$ 3.86	19.26 $\pm$ 3.36	1.025	0.474
饮酒时间/年	28.46 $\pm$ 9.21	26.96 $\pm$ 10.55	1.209	0.451
嗜酒时间/年	12.20 $\pm$ 8.89	13.52 $\pm$ 8.34	1.223	0.446
每日酒精摄入量/ml	654.0 $\pm$ 264.74	719.0 $\pm$ 281.56	1.618	0.237
婚姻状况				
婚姻存续	35	36	1.563	0.226
婚姻不存	15	14		
职业状况				
无业	10	8	1.784	0.0918
农民	19	20		
稳定工作	17	19		
个体	4	3		
家族史(阳性/阴性)	7/43	9/41	0.877	0.585

2.2 基线量表评估结果

观察组和观察组入组时 PACS、MAST、SCL-90、SDSS 得分不具有显著性差异。见表 2。

表 2 入组时各量表评定结果($\bar{x} \pm s$)

项目	PACS	MAST	SCL-90	SDSS
观察组(n=50)	25.94 $\pm$ 2.16	19.21 $\pm$ 2.07	257.15 $\pm$ 23.54	12.09 $\pm$ 3.52
对照组(n=50)	25.98 $\pm$ 2.95	20.12 $\pm$ 1.89	263.43 $\pm$ 36.72	11.81 $\pm$ 3.38
t	0.874	1.009	1.298	0.991
P	0.738	0.312	0.645	0.607

2.3 治疗后 1 个月复饮情况及量表评估结果

治疗结束一个月后进行复饮情况调查和量表评定,发现观察组复饮人数 2 人,复饮率 4%;对照组复饮人数 9 人,复饮率 18%。观察组和对照组未复饮患者的 PACS、MAST、SCL-90 得分具有显著性差异($P < 0.05$),但 SDSS 得分不具有差异显著性($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 治疗 1 个月后未复饮者量表评估结果(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	PACS	MAST	SCL-90	SDSS
观察组(n=48)	12.29±3.94	10.13±4.21	143.73±31.2	8.02±1.29
对照组(n=32)	16.21±2.34	13.35±3.79	166.64±38.63	9.13±2.49
<i>t</i>	5.061	4.873	3.894	1.458
<i>P</i>	0.031	0.037	0.042	0.085

2.4 治疗后 6 个月复饮情况及量表评估结果比较

观察组复饮人数 17 人,复饮率 34%;对照组复饮人数 22 人,复饮率 44%。两组间未复饮患者的 PACS、MAST 得分有显著性差异($P < 0.05$),但 SCL-90 及 SDSS 得分无显著性差异($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 治疗 6 个月后未复饮者量表评估结果(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	PACS	MAST	SCL-90	SDSS
观察组(n=33)	7.03±2.69	7.01±2.34	120.85±29.24	5.59±2.13
对照组(n=28)	9.98±4.08	9.46±3.01	129.96±33.15	7.12±1.89
<i>t</i>	4.885	4.421	1.807	1.316
<i>P</i>	0.040	0.039	0.074	0.105

2.5 治疗后 12 个月复饮情况及量表评估结果比较

观察组复饮人数 32 人,复饮率 64%;对照组复饮人数 36 人,复饮率 72%。两组未复饮患者的 PACS、MAST、SCL-90、SDSS 均无显著性差异($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 治疗 12 个月后未复饮者量表评估结果(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	PACS	MAST	SCL-90	SDSS
观察组(n=18)	7.46±3.15	6.97±2.69	102.61±11.73	3.75±1.43
对照组(n=14)	8.19±2.77	7.82±1.76	109.38±18.77	4.12±1.72
<i>t</i>	1.201	1.325	1.409	1.174
<i>P</i>	0.093	0.124	0.210	0.428

2.6 治疗后 1 个月、6 个月、12 个月时的复饮情况

治疗后两组在 1 个月、6 个月、12 个月时的复饮率均存在显著性差异($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 治疗后 1 个月、6 个月、12 个月时的复饮率

项目	1 月复饮率/%	6 月复饮率/%	12 月复饮率/%
观察组(n=50)	4	34	64
对照组(n=50)	18	44	72
χ^2	8.624	5.941	4.152
<i>P</i>	0.002	0.029	0.042

3 讨论

酒精依赖是严重的公共卫生问题之一,柳叶刀公布的 2016 全球酒精负担调查数据显示,饮酒是死亡和残疾调整生命年数的第 7 大危险因素,占男性死亡的 6.8%^[3]。2018 年 WHO 发布的《全球酒精与健康报告》中提到,中国酒精依赖患病率高达 2.3%。54%~72% 的酒依赖患者在治疗后的 12 个月内都存在对酒精强烈的渴望感^[4],导致复饮率居高不下。因此,降低患者对酒精的渴求成为成瘾医学的重点和难点,其中 rTMS 以其独特的优势受到大家越来越多的关注^[5-6]。rTMS 可以通过刺激大脑背外侧前额叶来调节成瘾相关脑区(如前额叶、伏隔核、纹状体等)的多巴胺水平,改变脑内的神经环路达到治疗效果^[7-12]。当然也有不同结果,张春兰搜集了 6 篇 2010 年至 2018 年的酒依赖和 rTMS 的中英文研究,3 项为阴性结果,3 项为阳性结果,可能与各研究使用的设计方法、刺激部位、频率、评估工具不一致有关^[13]。

目前的研究大都选取某一时点,如林正华和陈洪振等是在 rTMS 治疗 6 个月后进行随访^[14-15],很少有研究比较多个时间点的复饮率。本研究选择在治疗结束后 3 个时间点进行持续随访,比较患者在不同时间点酒精渴求、精神症状、社会功能的变化,以此更全面的评估 rTMS 的短期和长期疗效。

本文结果显示,rTMS 治疗后 1 个月、6 个月、12 个月时,观察组的复饮率都显著低于对照组。1 个月和 6 个月时,观察组的 PACS、MAST 显著低于对照组,12 个月时不再具有显著性差异。SCL-90 得分在第 1 个月时两组间具有显著性差异,6 个月和 12 个月时不再具有显著性差异。观察组的 SDSS 得分虽都略低于对照组,但差异不具显著性。研究结果提示,rTMS 治疗能够降低患者的渴求和复饮率,同时改善认知和精神症状,但这种改善会随着时间的延长逐渐减弱,到 12 个月时,差别已经不明显。这或许跟 rTMS 的治疗特点有关,rTMS 主要通过调整成瘾相关脑区的神经兴奋性来调节中脑边缘系统多巴胺的释放,产生长时程增强的突触可塑性变化,强化了突触连接功能和神经网络功能^[7]。这种治疗带来的神经细胞可塑性的变化在早期明显,随着时间的延长,这种可塑性的变化可能逐渐变弱甚至消失。

本研究纳入样本较小,后期有复饮脱落病例,

量表资料也只分析了未复饮患者部分,两组间复饮病例样本量不等除了对酒精的渴求外还有生活事件、情绪障碍、睡眠问题等也会影响复饮,故组间比较可能存在偏差。虽然研究条件所限会带来一定程度的偏倚,但是观察组在每个时间点显示的渴求程度、生活影响、社会功能等方面确实优于对照组,以后可以继续扩大样本量以期获得更精确的资料。

综上所述,rTMS 是一种安全、无创的戒瘾治疗方法,它可以有效降低患者对酒精的渴求,减少复发,帮助患者改善饮酒带来的各类问题,尤其在治疗结束的早期效果更佳,后期可以考虑进行强化治疗,值得在临床上做进一步的推广。

参考文献:

- [1] Sorg SF, Taylor MJ, Alhassoon OM, et al. Frontal white matter integrity predictors of adult alcohol treatment outcome[J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(3): 262-268. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.09.022.
- [2] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120(12): 2008-2039. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.
- [3] GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[published correction appears in *Lancet*][J]. *Lancet*, 2018, 392(10152): 1015-1035. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2.
- [4] Chakravorty S, Kuna ST, Zaharakis N, et al. Covariates of craving in actively drinking alcoholics[J]. *Am J Addict*, 2010, 19(5): 450-457. DOI: 10.1111/j.1521-0391.2010.00067.x.
- [5] Jansen JM, Daams JG, Koeter MW, et al. Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(10 Pt 2): 2472-2480. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.009.
- [6] Maiti R, Mishra BR, Hota D. Effect of High-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation on Craving in Substance Use Disorder: A Meta-Analysis[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2017, 29(2): 160-171. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.16040065.
- [7] Cho SS, Strafella AP. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex[J]. *PLoS One*, 2009, 4(8): e6725. Published 2009 Aug 21. DOI: 10.1371/journal.pone.0006725.
- [8] Mishra BR, Nizamie SH, Das B, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a sham-controlled study[J]. *Addiction*, 2010, 105(1): 49-55. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2009.02777.x.
- [9] Herremans SC, Baeken C, Vanderbruggen N, et al. No influence of one right-sided prefrontal HF-rTMS session on alcohol craving in recently detoxified alcohol-dependent patients: results of a naturalistic study[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2012, 120(1-3): 209-213. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2011.07.021.
- [10] Herremans SC, Vanderhasselt MA, De Raedt R, et al. Reduced intra-individual reaction time variability during a Go-NoGo task in detoxified alcohol-dependent patients after one right-sided dorsolateral prefrontal HF-rTMS session[J]. *Alcohol Alcohol*, 2013, 48(5): 552-557. DOI: 10.1093/alcalc/agt054.
- [11] Mishra BR, Praharaj SK, Katshu MZ, et al. Comparison of anticraving efficacy of right and left repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a randomized double-blind study[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2015, 27(1): e54-e59. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.13010013.
- [12] Rapinesi C, Kotzalidis GD, Serata D, et al. Efficacy of add-on deep transcranial magnetic stimulation in comorbid alcohol dependence and dysthymic disorder: three case reports[J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2013, 15(1): PCC.12m01438. DOI: 10.4088/PCC.12m01438.
- [13] 张春兰, 谢筠, 李美娟. 重复经颅磁刺激在酒依赖患者精神依赖治疗中的应用[J]. *医学信息*, 2018, 15: 37-40. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.15.013.
- [14] 林正华, 张莉莉. 重复经颅磁刺激治疗酒精依赖的临床观察[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 08: 175-176, 178. DOI: 10.13704/j.cnki.jyyx.2019.08.078.
- [15] 陈洪振, 张廷侠, 乔元. 重复经颅磁刺激对酒精依赖患者的疗效观察[J]. *精神医学杂志*, 2017, 01: 50-52. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2017.01.014.

(收稿日期 2020-07-09)

(本文编辑:石俊强)