

[论著]

高频重复经颅磁刺激治疗男性酒依赖患者的疗效及安全性分析*

杨可冰 杨清艳 赵荣江 聂鹰 王君 高静 赵静 聂元丽 牛雅娟**

(北京大学回龙观临床医学院, 北京回龙观医院, 北京, 100096)

摘要 **目的:** 探索重复经颅磁刺激(rTMS)治疗是否可以有效提高酒依赖的戒断率,降低复发率。**方法:** 本研究为随机双盲对照试验,即将符合入组标准的107例男性酒依赖患者随机分为两组,治疗组($n=54$)接受为期4周,每周5次,共20次高频(20Hz)经颅磁刺激治疗,对照组($n=53$)同样接受为期4周,每周5次,共20次的伪刺激治疗。所有患者于治疗结束后出院,随后对患者进行为期24周的随访,在每次访视中了解患者是否饮酒,以及饮酒的具体情况。**结果:** 治疗结束后2周末、4周末治疗组和对照组复饮率、日均饮酒量、饮酒频率均有显著性差异(P 均 <0.05)。治疗后6、8、10、12、及24周末治疗组和对照组复饮率没有显著性差异;治疗组在所有访视节点较对照组均显示复发后饮酒量更小;治疗结束后24周末,治疗组和对照组的首次复饮间隔天数、累计戒酒持续时间均有显著性差异,治疗组好于对照组(P 均 <0.05)。**结论:** 高频(20Hz) rTMS治疗对男性酒依赖患者安全有效,可延长操守时间、改善治疗效果,以及降低1个月内复发率,提示康复期维持治疗对降低远期复发率可能有效。

关键词 重复经颅磁刺激; 酒依赖; 复发率

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2019.03.010

中图分类号 R749.6+2

The effects and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation on male alcohol – dependent patients

YANG Kebing, YANG Qingyan, ZHAO Rongjiang, NIE Ying, WANG Jun, GAO Jing, ZHAO Jing, NIE Yuanli, NIU Yajuan

(Beijing HuiLongGuan Clinical Medical College, Beijing HuiLongGuan Hospital, Beijing, 100096)

Abstract **Objective:** The aim of this study was to explore if repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) could improve the treatment outcome of alcohol – dependent inpatients and reduce the rate of relapse. **Methods:** A double blind, randomized controlled trial with 107 abstinent alcohol – dependent inpatients was designed and the inpatients settled in treatment – group randomly ($n=54$) received 20 – times high frequency (20Hz) rTMS, 5 times every week and duration of 4 weeks totally. Other ones in control group ($n=53$) also received the treatment paradigm same with treatment – group, but sham stimulation. All the patients were discharged after the whole treatment – session, and complied with the follow – up for 24 weeks. The alcohol consumption questionnaire was used to assess whether the patients relapse or not, and the status of alcohol consumption after relapse for every point of follow – up. **Results:** The significant differences on the rate of relapse, mean daily drinks and frequency after relapse, were showed between the treatment – group and controls at the ends of 2 – week and 4 – week post treatment ($P < 0.05$). Nonetheless, no significant difference on the rate of relapse was found at the

* 北京市科委首都临床特色应用研究与成果推广项目(Z161100000516046);北京市卫生和计划生育委员会、北京市卫生与健康科技成果和适宜技术推广项目(2018 – TG – 22);北京市医院管理局临床医学发展专项(XMLX201834);北京市属医院科研培育项目(PX2017067);北京中医药科技发展资金项目(JJ2018 – 07)

** 通信作者: E – mail: niuyajuan@126.com

follow - up points of 6 - , 8 - , 10 - , 12 - , and 24 - week post treatment; It is worthy to note that the daily drinks after relapse were decreased in treatment - group relative to controls at all points of follow - up , and the first time until relapse and cumulative abstinence duration were obviously longer in treatment - group than controls at the terminal of follow - up ($P < 0.05$) . *Conclusion:* There are effects of high frequency (20Hz) rTMS for male alcohol - dependent patients to prolong the abstinence time , improve the outcome , and decrease the early recurrence rate. The possibility of decreasing long - term recurrence rate should be noted with maintained rTMS during the period of rehabilitation.

Keywords repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS); alcohol dependence; recurrence rate

酒依赖作为一种复发率高、功能损害显著的慢性脑病^[1] 随着近年来患病人数逐步攀升,已经使近 5% 的全球成年人群的健康受到严重侵害^[2]。目前针对酒依赖的药物治疗,如纳曲酮、阿坎酸等已经证实可以有效的延长操守时间,降低对酒的心理渴求^[3-5],但药物治疗不可避免的会对身体产生毒副作用,如肝功能损害,胃肠道反应等^[6],使患者治疗的依从性下降。与认知行为治疗、动机访谈和健康锻炼等心理和行为治疗模式一样^[7-9] 近年来,针对酒依赖患者的非侵入性物理治疗作为一种安全、有效的治疗方法,也逐渐成为临床研究的焦点。

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation , TMS) 是一项新兴的物理治疗技术,其原理是借助于电磁转换和磁场很容易穿过颅骨的现象,将刺激电流成功导入至大脑皮质^[10]。重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation , rTMS) 即重复性 TMS, 可以通过改变大脑皮质的突触活动来调节皮质兴奋性^[11]。普遍认为高频刺激(2 ~ 30 Hz) 可提高皮质局部兴奋性,低频刺激(0.3 ~ 1 Hz) 则降低皮质兴奋性^[12]。长时程增强(long - term potentiation , LTP) 或长时程抑制(long - term depression , LTD) 是 rTMS 产生的作用,与注意、学习以及记忆的过程相关^[13],且有赖于谷氨酸能和多巴胺能神经递质的参与^[14]。这种 LTP 或 LTD 效应会引起谷氨酸能突触的神经可塑性发生改变,并直接作用于中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area , VTA) 的多巴胺能神经元^[15],进而达到调控奖赏通路的作用,反复多次的这种作用会形成学习和记忆^[16],也就是戒除瘾的学习和记忆过程。所以, rTMS 所产生的长时程效应通过对神经突触的可塑性影响,可能会改善戒除物质成瘾的习得能力。需要注意的是这种神经环路的调控作用,必须有关键神经递质的参与,而对前额叶背外侧区域进行 rTMS 刺激会引起皮层下的神经递质水平发生改变^[17]。基于以上的理论依据,国外 Mishra 等^[18] 通过共 10

次高频(10Hz) rTMS 治疗刺激 30 名急性脱瘾后的酒依赖患者的前额叶背外侧区,结果发现:与伪刺激组的 15 名患者相比较,该治疗在抑制酒精的心理渴求方面效果更加显著,而且提示可能会降低酒依赖患者的复饮率。而国内马梦颖等^[19] 也通过对 16 名完成急性脱瘾期治疗的酒依赖患者实施高频(10Hz) rTMS 治疗共 20 次,同样刺激前额叶背外侧区,结果发现左侧背外侧高频 rTMS 具有潜在的降低酒依赖者心理渴求的作用。尽管渴求为酒依赖患者复发的一个重要因素,而且上述的研究也表明 rTMS 治疗对抑制酒依赖患者的心理渴求有效,但是对于患者长期治疗结局的评价性研究确实少见报道。

综上所述,我们可以提出假设:使用 rTMS 兴奋前额叶背外侧区域的大脑皮层可以达到加强戒除瘾的学习和记忆过程,从而改善酒依赖患者的治疗结局。本研究即试图以男性住院酒依赖患者为研究对象,探索高频(20Hz) 重复经颅磁刺激治疗是否可以提高戒断率,降低复发率。

1 对象和方法

1.1 研究对象

以 2014 年 1 月至 2016 年 12 月北京回龙观医院酒依赖病房收治的男性酒依赖患者为研究对象。共入组 120 例患者,通过随机数字表将患者分为治疗组和对照组,因诊断有误剔除 1 例,违背治疗方案 6 例(治疗组和对照组各 3 例)、因不能耐受治疗的副反应而撤销知情同意 5 例(治疗组 3 例、对照组 2 例)、治疗期间脱落 1 例。最终 107 例参与研究,其中治疗组($n = 54$) 平均年龄 47.63 ± 10.89 a, 平均受教育年限 11.48 ± 3.30 a。对照组($n = 53$) 平均年龄 47.09 ± 9.76 a, 平均受教育年限 11.55 ± 3.23 a。治疗组和对照组平均年龄和平均受教育年限无显著性差异(P 均 > 0.05)。

1.1.1 入组标准: (1) 符合 DSM - IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - IV) 关于酒依

赖的诊断标准,且已完成急性脱瘾期药物替代治疗的住院男性患者;(2)年龄18-65 a;(3)无明显戒断症状,且《酒依赖戒断综合征评定量表》 ≤ 3 分;(4)自愿参加本研究并签署知情同意书;(5)呼气中酒精浓度=0。

1.1.2 排除标准:(1)符合DSM-IV诊断标准的其他精神障碍,如双相情感障碍、精神分裂症等;(2)与饮酒相关的精神病性症状消失不足一周或因此服用抗精神病药物停药不足一周者;(3)明确出现过癫痫样发作或震颤谵妄者;(4)目前正在接受其它戒酒治疗者,包括系统性心理治疗;(5)有兴奋剂、麻醉剂及镇静催眠药依赖史者;(6)有严重自杀倾向者;(7)严重的和不稳定的躯体疾病患者;(8)同时服用其他相关戒酒药物,如苯二氮草类药物、神经阻滞剂、抗抑郁剂、抗痉挛药物,及阿片类受体拮抗剂(纳曲酮)或 γ -氨基丁酸能受体激动剂(阿坎酸)等。

1.1.3 剔除标准:(1)纳入后发现不符合酒依赖诊断标准而被误纳入者;(2)纳入病例后因各种原因不能依从治疗者;(3)非规定范围内联合用药,特别是合用对本临床试验影响较大的药物,影响有效性和安全性判断者,如苯二氮草类药物、神经阻滞剂、抗抑郁剂、抗痉挛药物,及阿片类受体拮抗剂(纳曲酮)或 γ -氨基丁酸能受体激动剂(阿坎酸)等。

本研究已经通过北京回龙观医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

将符合入组标准的男性住院酒依赖患者用随机数字表随机分为两组,实验组接受为期4周,每周5次,共20次高频(20Hz) rTMS治疗,对照组同样接受为期4周,每周5次,共20次的伪刺激治疗,所有患者治疗结束后出院,对所有患者进行为期24周的随访,并分别于治疗前、治疗后、治疗后第2、4、6、8、10、12、24周末通过自制的《饮酒情况问卷》了解患者的饮酒情况。

1.2.1 治疗方法 实验组(rTMS治疗组):每次治疗均使用20Hz 80%个人MT(motor threshold, MT)刺激左侧前额叶背外侧区(Dorsolateral Prefrontal Cortex, DLPFC),由50次单脉冲组成1串,50串/日,每串间歇30 s,每天2500次刺激,每次治疗持续约30 min,1次/天,每周治疗5次。

对照组(伪刺激组)。在刺激参数设置相同的情况下将治疗线圈翻转,并无治疗作用,但患者和研究医生并不知晓以实现盲法。

1.2.2 评定工具 酒精使用障碍筛查量表(Alcohol

Use Disorder Identification Test, AUDIT)评估患者的病情《饮酒情况问卷》为自制的调查表,了解患者的一般情况、既往饮酒情况、出院后是否饮酒、饮酒具体情况、首次发生饮酒的间隔时间、饮酒种类、饮酒量、饮酒频率等。

1.2.3 疗效指标 (1)累计戒酒持续时间(cumulative abstinence duration, CAD)^[20]:将患者戒断的天数进行累加,如果某访视中患者有饮酒情况发生,则这一访视时间不计入CAD;(2)复饮率:每次访视患者饮酒人数与完成该访视患者的比率,只要患者复饮,之后在该访视周期无论患者是否饮酒,该患者都算作复饮;(3)首次复饮间隔时间:从随访期开始至首次发生饮酒行为的时间;(4)复饮后日均饮酒量:按标准杯计算(每个标准杯为10g纯酒精);(5)复饮后饮酒频率分为四个等级:0=未饮酒,1=1-2次/周,2=3-4次/周,3=几乎每日均饮酒。

1.3 统计学分析

符合正态分布的计量资料采用(均数 \pm 标准差)进行描述,采用独立样本t检验;不符合正态分布的用中位数(上四分位,下四分位)描述,并采用非参数检验Mann-Whitney U检验;计数资料则采用频数描述与 χ^2 检验进行差异检验。对于所有完成治疗的107例患者,在之后共7次的随访中如有失访的情况将按照末次观察值结转法(Last Observation Carried Forward, LOCF)将数据纳入研究中^[21]。

2 结果

2.1 治疗组和对照组人口学资料及基线病情比较

如表1所示:治疗组和对照组在年龄、起病年龄、受教育年限、婚姻状况、既往日均饮酒量、AUDIT总分方面均无显著性差异(P 均 >0.05)。

2.2 治疗组和对照组随访24周末总的疗效比较

如表2所示,随访24周末治疗组和对照组首次复饮间隔天数、累计戒酒持续时间均有显著性差异,治疗组好于对照组(P 均 <0.05),但随访24周末复饮情况(即是否复饮)两组没有显著性差异(P 均 >0.05)。

2.3 治疗组和对照组各访视时间节点疗效比较

如表3所示:治疗后2周末、4周末治疗组和对照组复发率、日均饮酒量、饮酒频率均有显著性差异(P 均 <0.05),治疗组倾向于复饮率更低,饮酒频率更低、饮酒量更小;治疗后第6、8、10周末治疗组和对照组复发率没有显著性差异,但日均饮酒量、饮酒频率有显著性差异,治疗组好于对照组;治疗12、24周末治疗组和对照组只有日均饮酒量有显著性差异,复发率和饮酒频率均无显著性差异($P >0.05$)。

表1 治疗组和对照组人口学资料及基线病情比较

	治疗组(n=54)	对照组(n=53)	t/χ^2	P
年龄	47.63 ± 10.89	47.09 ± 9.76	0.268	0.790
起病年龄	35.54 ± 11.08	34.87 ± 9.54	0.334	0.739
受教育年限	11.48 ± 3.30	11.55 ± 3.23	-0.104	0.917
婚姻状况(单身/非单身)	9/45	13/40	1.012	0.314
AUDIT总分	24.52 ± 6.01	22.66 ± 4.96	1.743	0.084
既往日均饮酒量(标准杯)	22.69 ± 11.16	20.13 ± 6.90	1.426	0.157

注:计算平均日饮酒量的单位为“标准杯”,1个标准杯=10g纯酒精计量资料采用独立样本t检验,婚姻状况采用 χ^2 检验

表2 治疗组和对照组随访24周末总的疗效比较

	治疗组(n=54)	对照组(n=53)	Z/χ^2	P
首次复饮间隔天数	34.50(19.75,157.50)	14.00(3.00,67.50)	-2.874	0.004**
累计戒酒持续时间(d)	28.00(14.00,157.50)	14.00(0.00,63.00)	-2.620	0.009**
复饮情况(是/否)	41/13	44/9	0.824	0.474

注:半年复饮情况比较采用 χ^2 检验,统计描述采用比值比;* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;首次复饮间隔天数及累计戒酒持续时间均为非正态分布,采用Mann-whitney U检验,统计描述采用中位数(上四分位数,下四分位数)

表3 治疗组和对照组各访视时间节点疗效比较

	治疗组(n=54)	对照组(n=53)	Z/χ^2	P
治疗后2周末				
复发率(复饮/未复饮)	9/45	25/28	11.480	0.001**
日均饮酒量	0(0,0)	0(0,16.8)	-3.485	0.000***
饮酒频率	0(0,0)	0(0,3)	-3.747	0.000***
治疗后4周末				
复发率(复饮/未复饮)	21/33	32/21	4.941	0.034*
日均饮酒量	0(0,8)	9.8(0,18.4)	-3.098	0.002**
饮酒频率	0(0,2)	2(0,3)	-2.536	0.011*
治疗后6周末				
复发率(复饮/未复饮)	28/26	36/17	2.875	0.115
日均饮酒量	5.6(0,10.08)	14.72(0,20)	-2.653	0.008**
饮酒频率	1(0,3)	3(0,3)	-1.998	0.046*
治疗后8周末				
复发率(复饮/未复饮)	32/22	38/15	1.829	0.224
日均饮酒量	8(0,13.44)	14.72(0,20)	-2.585	0.010*
饮酒频率	2(0,3)	3(0,3)	-2.005	0.045*
治疗后10周末				
复发率(复饮/未复饮)	36/18	39/14	0.611	0.528
日均饮酒量	8.4(0,15.44)	15.44(0,20)	-2.335	0.020*
饮酒频率	2(0,3)	3(0,3)	-1.975	0.048*
治疗后12周末				
复发率(复饮/未复饮)	39/15	41/12	0.374	0.657
日均饮酒量	9.2(0,15.44)	16.88(8.4,22)	-2.659	0.008**
饮酒频率	3(0,3)	3(3,3)	-1.796	0.073
治疗后24周末				
复发率(复饮/未复饮)	41/13	44/9	0.824	0.474
日均饮酒量	8.81(0,16.8)	16.88(11.2,22)	-2.656	0.008**
饮酒频率	3(0,3)	3(3,3)	-1.770	0.077

注:每次访视的复饮率使用 χ^2 检验,统计描述采用比值比;* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;每次访视的日均饮酒量及饮酒频率采用Mann-whitney U检验,统计描述采用中位数(上四分位数,下四分位数)。

2.4 rTMS 治疗中的不良反应

本研究中在接受治疗的 119 例患者中,共有 31 例(26.1%)患者报告有头晕症状,实验组 54 例中有 24 名患者(占 44.4%)报告头晕症状,其中 3 例由于头晕症状而拒绝继续治疗,其余患者头晕症状轻微,在治疗 3~5 次后逐渐消失;对照组 53 例中有 7 名患者(占 13.2%)也报告头晕症状,而且有 2 例患者主诉不能耐受而拒绝继续治疗。

3 讨论

研究发现在暴露于成瘾相关线索的情况下,渴求水平升高、更易于复发,且与渴求水平相关的纹状体活动会增加。而与成瘾复发同样显著相关的认知控制水平下降,则总是伴随着前额叶功能活动的减少^[22],普遍认为涉及认知控制能力的主要脑区之一就位于 DLPFC^[23]。而通过高频 rTMS 刺激 DLPFC 会引起该区域活动增强,从而改善认知控制能力,促进戒除瘾的学习和记忆能力^[24]。同时,因为 DLPFC 与纹状体之间存在着非常丰富的神经连接,所以对 DLPFC 的调节作用也会引起渴求水平的明显改变,从而改善复发的结局^[25]。

本研究针对急性脱瘾后的男性住院酒依赖患者,采用高频(20Hz) rTMS 刺激左侧 DLPFC,发现可以延长首次复饮间隔天数及累计戒酒持续时间,降低治疗后 4 周内的复饮率;虽然 4 周后随访治疗组和对照组之间复饮率没有显著性差异,但复饮后日均饮酒量、饮酒频率均有显著性差异,治疗组好于对照组。本研究提示高频(20Hz)刺激左侧 DLPFC 的 rTMS 可以部分改善酒依赖康复期患者的治疗结局,另外,研究结果也提示:对于酒依赖患者在康复期进行 rTMS 多疗程维持治疗可能对降低远期复发率有效。

目前,国内使用 rTMS 治疗技术针对急性脱瘾期或康复期酒依赖的临床研究相对较少。陈洪振等^[26]通过对酒依赖患者实施 rTMS 治疗并随访 6 个月,发现与没有接受 rTMS 治疗的患者相比,复饮率有明显下降。这一结果与本研究的差异之处在于并没有利用伪刺激实现盲法,另外,对于治疗结局的评价只是用了 6 个月末的复饮率,并没有体现其他重要的效应指标的变化。而且在最终复饮率的改善方面,本研究也并没有表现出长期的效果。而近来国外研究显示:通过导航定位的 rTMS 治疗酒依赖患者可以减少纹状体区域多巴胺转运体(酒依赖患者与健康对照相比较,该转运体明显增加),减少患者

对酒的摄入量^[27]。这一结果与本研究类似,表明 rTMS 治疗对于酒依赖患者的结局有部分改善的作用,即:经过 rTMS 治疗可以显著减少患者复饮后对酒的摄入量,进而减轻酒依赖患者复饮后的相关损害。而且该研究利用 SPECT 技术佐证了目标脑区多巴胺递质转运体的变化,为 rTMS 治疗的有效性提供了依据。另外与本研究类似的一项研究通过高频(10 Hz, 100% 运动阈值) rTMS 刺激急性脱瘾期后酒依赖患者的左侧 DLPFC,也采用伪刺激作为对照,通过可视化渴求量表、32 导脑电图及症状自评量表测试评估治疗结果,发现治疗组患者在抑制控制能力、选择性注意及合并抑郁症状方面有明显的改善作用,但是,对于降低酒的渴求和减少饮酒量来说则没有显著作用^[23]。考虑到量表的主观性,本研究并没有采用可视化渴求量表对患者的渴求程度进行测试。但是,在这项研究与本研究不同的结果可能与入组患者的种族、性别不同,以及采用的刺激参数不同有关。尽管在其他国外研究中也存在着与本研究不同的阴性结果^[28],但是,更多的临床研究发现则支持本研究的结果或与我们有类似的发现^[29-30],即:使用高频 rTMS 刺激急性脱瘾后的酒依赖患者 DLPFC 可以改善情绪,降低对酒的心理渴求,增强冲动抑制能力,进一步提示高频 rTMS 刺激会改善酒依赖的治疗结局,如降低复饮后的饮酒量等。国外有关系统综述也强调对急性酒精摄入后的患者及长期酒滥用的患者实施高频 rTMS 刺激可以短期改变皮层运动区的神经可塑性,提示我们高频 rTMS 的治疗作用可能是短期存在的^[31]。而本研究结果也显示在治疗结束后的 2 周末和 4 周末,治疗组的复饮率较伪刺激组明显降低,这一结果可能与一个疗程的治疗作用短暂有关。另外,在其他物质成瘾的治疗研究方面也有类似的发现,如 Amiaz 等^[32]募集了 48 例尼古丁依赖患者,对其进行了较长时间的观察,其目的是探讨 rTMS 能否阻断尼古丁依赖者的心理渴求,在为期 10 天的 10Hz rTMS 刺激左侧 DLPFC 干预后发现, rTMS 连续干预可降低尼古丁依赖者的心理渴求和减少吸烟量,但这种效果在 rTMS 干预结束后会逐渐减弱。6 个月后再随访时, rTMS 干预组与对照组之间的差异已经消失。这个半年随访的结局与我们的结果类似,这也提示我们如果需要维持疗效,可以考虑对康复期的患者采用多疗程、维持治疗的方法。

rTMS 治疗最常见的不良事件为头晕^[33],本研究中头晕症状更多的出现在高频治疗组患者中。但

是在伪刺激组中也出现头晕的不良事件,甚至严重到拒绝继续治疗,则考虑与戒断后躯体不适反应较多、患者暗示性较高及不愿积极配合治疗等多种因素相关;经过20次的治疗,并未发现患者心理渴求或精神症状的加重。总体评估结果显示,该治疗安全性良好。

本研究的不足之处在于:缺乏对患者心理渴求

客观的评估指标;在效应指标方面应该增加神经影像学结果,评价rTMS对酒依赖患者相关异常脑区的影响;尽管国内女性酒依赖患者少见,但是仍应考虑在临床研究中性别的差异。另外,不同刺激频率及刺激部位是否对患者产生不同的治疗效果尚有待进一步的研究。

4 参考文献

- [1] Barrick C, Connors GJ. Relapse prevention and maintaining abstinence in older adults with alcohol – use disorders [J]. *Drugs Aging*, 2002, 19(8): 583 – 594.
- [2] Gowing LR, Ali RL, Allsop S, et al. Global statistics on addictive behaviours: 2014 status report [J]. *Addiction*, 2015, 110(6): 904 – 919.
- [3] 刘剑锋,孙洪强,杨甫德,等. 阿坎酸在酒依赖治疗中的研究进展[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2010, 19(5): 333 – 336.
- [4] 喻东山,葛茂宏. *精神病临床治疗手册* [M]. 南京:江苏科学技术出版社,2009.
- [5] Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, et al. Meta – analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: When are these medications most helpful? [J] *Addiction*, 2013, 108(2): 275 – 293.
- [6] Antonelli M, Ferrulli A, Sestito L, et al. Alcohol addiction – the safety of available approved treatment options [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(2): 169 – 177.
- [7] Carroll KM, Kiluk BD. Cognitive behavioral interventions for alcohol and drug use disorders: Through the stage model and back again [J]. *Psychol Addict Behav*, 2017, 31(8): 847 – 861.
- [8] Morgenstern J, Kuerbis A, Houser J, et al. Dismantling motivational interviewing: Effects on initiation of behavior change among problem drinkers seeking treatment [J]. *Psychol Addict Behav*, 2017, 31(7): 751 – 762.
- [9] Jensen K, Nielsen C, Ekstrøm CT, et al. Physical exercise in the treatment of alcohol use disorder (AUD) patients affects their drinking habits: A randomized controlled trial [J]. *Scand J Public Health*, 2018, 1403494818759842. doi: 10.1177/1403494818759842. [Epub ahead of print]
- [10] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non – invasive magnetic stimulation of human motor cortex [J]. *Lancet*, 1985, 1(8437): 1106 – 1107.
- [11] Di Lazzaro V, Ziemann U, Lemon RN. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation [J]. *Brain Stimul*, 2008, 1(4): 345 – 362.
- [12] Tigaret CM, Olivo V, Sadowski JH, et al. Coordinated activation of distinct Ca(2p) sources and metabotropic glutamate receptors encodes Hebbian synaptic plasticity [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10289.
- [13] Chen J, Tan Z, Zeng L, et al. Heterosynaptic longterm depression mediated by ATP released from astrocytes [J]. *Glia*, 2013, 61(2): 178 – 191.
- [14] Lüscher C. The emergence of a circuit model for addiction [J]. *Ann Rev Neurosci*, 2016, 39: 257 – 276.
- [15] Kourrich S, Calu DJ, Bonci A. Intrinsic plasticity: An emerging player in addiction [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(3): 173 – 184.
- [16] Hsiang HL, Epp JR, van den Oever MC, et al. Manipulating a “cocaine engram” in mice [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(42): 14115 – 14127.
- [17] Baeken C, De Raedt R, Bossuyt A, et al. The impact of HF – rTMS treatment on serotonin(2A) receptors in unipolar melancholic depression [J]. *Brain Stimulation*, 2011, 4(2): 104 – 111.
- [18] 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.
- [19] 马梦颖. 左侧高频重复经颅磁刺激对于酒依赖的治疗作用[A]. *中华医学会第十三次全国精神医学学术会议论文汇编* [C]. 2015, 2: 11 – 12.

(下转第233页)

6 参考文献

- [1] 王霞, 王宝安, 翟歆明, 等. 海洛因强戒者 MMPI 临床量表分析 [J]. 四川精神卫生, 2014, 27(3): 269-270.
- [2] 崔新华, 张玉竹, 陈利. 135 例“摇头丸”滥用者人格特征分析 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2004, 13(3): 198-200.
- [3] 章震宇, 唐剑, 耿文秀. 不同特点的戒毒劳教复吸人员人格特征分析 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2002, 40(5): 9-11.
- [4] 魏春燕, 郭蕊霞, 彭万秀, 等. 强制隔离戒毒者 MMPI 人格特征调查分析 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2015, 21(3): 140-143.
- [5] 宋维真. 明尼苏达多相个性测查表使用指导书 [M]. 北京: 中国科学院心理研究所, 1989: 12-14.
- [6] MMPI 全国协作组. 中国人使用明尼苏达多相个性测验表的结果分析 [J]. 心理学报, 1985, 4: 346-355.
- [7] 黄希庭. 人格研究中的一些辩证关系 [J]. 西南大学(社会科学版), 2011, 1(1): 37.
- [8] 霍廷菊. 当前广东青少年吸毒原因及预防教育对策 [J]. 山东政治学院学报, 2004, (5): 42-44.
- [9] 许爱红, 程亮. 海洛因强戒者 MMPI 的结果及分析健康心理学杂志 [J]. 2002, 10(5): 371-372.
- [10] 解启文, 黄墩, 李婧, 等. 毒品形势分析及检测方法研究 [J]. 自然杂志, 2017, 39(6): 437-444.
- [11] 王玮, 肇恒伟, 刘明, 等. 海洛因与新型毒品滥用者生存质量比较研究 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2013, 22(1): 52-55.
- [12] 孙宝华. 女性吸毒心理原因探析 [J]. 青海师范大学学报(哲学社会科学版), 2013, 35(3): 62-65.
- [13] 孙秋生, 李冠军, 李娜, 等. 强制隔离戒毒人员心理健康状况分析 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2009, 18(4): 318-321.
- [14] Jerry M. Burger 著, 陈会昌, 等译. 人格心理学 [M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2000: 2, 360.
- [15] 张苏军. 张苏军在循证矫正方法及实践与我国罪犯矫正研讨班上的讲话 [Z]. 犯罪与改造研究, 2013, (1): 2-7.

收稿日期: 2019-02-11

修回日期: 2019-04-15

(上接第 226 页)

- [20] 孙伟, 许秀峰, 黄继忠, 等. 阿坎酸治疗酒依赖的 12 周多中心随机双盲对照研究 [J]. 中国心理卫生杂志, 2012, (12): 927-932.
- [21] Fleischmann RM. Comparison of the efficacy of biologic therapy for rheumatoid arthritis: can the clinical trials be accurately compared? [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2006, 32(Suppl 1): 21-28.
- [22] Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction [J]. Neuropsychopharmacology, 2010, 35(1): 217-238.
- [23] Del Felice A, Bellamoli E, Formaggio E, et al. Neurophysiological, psychological and behavioural correlates of rTMS treatment in alcohol dependence [J]. Drug Alcohol Depend, 2016; 158: 147-153.
- [24] 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.
- [25] Morein-zamir S, Robbins TW. Fronto-striatal circuits in response-inhibition: relevance to addiction [J]. Brain Res Elsevier, 2014, 1628: 1-13.
- [26] 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, 30(1): 50-52.
- [27] Addolorato G, Antonelli M, Cocciolillo F, et al. Deep Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Alcohol Use Disorder Patients: Effects on Dopamine Transporter Availability and Alcohol Intake [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2017, 27(5): 450-461.
- [28] Wu GR, Baeken C, Van Schuerbeek P, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation does not influence grey matter volumes in regions related to alcohol relapse: An open-label exploratory study [J]. Drug Alcohol Depend, 2018, 191: 210-214.
- [29] 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): e54-9.
- [30] Höppner J, Broese T, Wendler L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of alcohol dependence [J]. World J Psychiatry, 2011, 12 Suppl 1: 57-62.
- [31] Nardone R, Bergmann J, Christova M, et al. Non-invasive brain stimulation in the functional evaluation of alcohol effects and in the treatment of alcohol craving: a review [J]. Neurosci Res, 2012, 74(3-4): 169-76.
- [32] Amiaz R, Levy D, Vainiger D, et al. Repeated high frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption [J]. Addiction, 2009, 104(4): 653-660.
- [33] 许毅, 李达, 谭立文, 等. 重复经颅磁刺激治疗专家共识 [J]. 转化医学杂志, 2018, (1): 4-9.

收稿日期: 2019-02-27

修回日期: 2019-03-12