

· 临床研究 ·

抑郁症患者交感神经皮肤反应的研究

毕涌 胡兴越 王峥 陈炜 蒋红 沈珏

【摘要】 目的 研究抑郁症首次发病患者交感神经皮肤反应(SSR)的变化特点及其对抗抑郁治疗效果的评估作用。**方法** 选择 50 例符合国际疾病分类第 10 版(ICD-10)诊断标准的初诊抑郁症患者,作为抑郁组,接受 6 周抗抑郁药物治疗。同时选择 50 例健康检查者作为对照组。治疗前、后检测 SSR 的潜伏期和波幅;根据正负相波波幅的高低将 SSR 波形分为 P、N、M 三型。**结果** ①50 例抑郁症患者中,5 例未引出 SSR 波形,45 例引出 SSR 波形,其中 P 型 7 例(15.56%)、N 型 21 例(46.67%)、M 型 17 例(37.78%)。②抑郁组与对照组比较,SSR 潜伏期延长,波幅减低($P < 0.01$);N 型较 P 型潜伏期长、波幅低。抑郁组患者 SSR 波形分布与年龄、病程、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分无明显相关性。③抗抑郁药物治疗有效的 15 例患者治疗后 SSR 潜伏期明显缩短、波幅增高,但与对照组相比,SSR 潜伏期仍然明显延长。**结论** 抑郁症患者皮肤交感神经兴奋性减低,SSR 波形中 N 型最为常见,N 型较 P 型潜伏期长、波幅低。SSR 可作为评估抗抑郁治疗效果的一项敏感、易行的神经电生理学检查指标。

【关键词】 抑郁症; 交感神经皮肤反应; 自主神经; 抗抑郁药物

The characteristics of sympathetic skin response in patients with depression BI Yong*, HU Xing-yue, WANG Zheng, CHEN Wei, JIANG Hong, SHEN Jue. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China

Corresponding author: CHEN Wei, Email: srrew@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the features of variation of sympathetic skin response (SSR) in depression patients and to clarify the correlation between SSR and the effect of antidepressant therapy in first episode depression. **Methods** The sample comprised 50 first visit patients, who fulfilled the ICD-10 criteria in a structured interview for depressive disorder. These 50 patients received antidepressant therapy for 6 weeks. Clinical response was defined as $\geq 50\%$ reduction in total 17-item Hamilton depression rating scale (HAMD). Remission was defined as HAMD score ≤ 7 at week 6. SSR waveforms were classified into three patterns based on the amplitudes of positive and negative components: P pattern, N pattern and M pattern. Another 50 healthy subjects were involved in this study as controls. **Results** (1) SSR could be obtained in all normal subjects but couldn't be recorded in 5 of 50 patients whose HAMD scores > 28 . SSR waveform patterns were analyzed in these 45 patients P pattern in 7 cases, N pattern 21, M pattern 17. (2) Depression patients had longer latency and lower amplitude than the controls ($P < 0.01$). P pattern had shorter latency and higher amplitude than N pattern. There were no difference in age, course and HAMD scores among the patients with 3 different SSR patterns. (3) Nine of 21 patients of N pattern treated with fluoxetine were remitters. 6 patients were clinical responders. These 15 patients had shorter latency and higher amplitude after treatment than that at the initial stage, but there were still differences in latency and amplitude compared with the controls. **Conclusion** There were significant damages on sympathetic function of depression patients. N pattern was the most SSR pattern among 45 patients recorded SSR. P pattern had shorter latency and higher amplitude than N pattern. SSR is a sensitive and feasible measure index for neurocardiac electrophysiologic autonomic regulation examination, which could be used to measure clinical therapeutic efficacy for antidepressant in depression patients.

【Key words】 Depression; Sympathetic skin response; Antidepressant; Autonomic nervous system

交感神经皮肤反应(sympathetic skin reflex, SSR)

基金项目:浙江省科技重点项目(2006C23016),杭州市科技局科技发展计划项目(20061133B17)

作者单位:325000 温州,温州医学院附属第一医院神经内科(毕涌,为原浙江大学硕士研究生);浙江大学附属邵逸夫医院神经精神科(胡兴越、王峥、陈炜、蒋红、沈珏)

通讯作者:陈炜,Email:srrew@zju.edu.cn

是一种与汗腺活动引起表皮电压变化有关的电位,是反映情感和注意力的敏感指标^[1]。目前国内外对抑郁症患者 SSR 的临床研究报道较少,Guinjoan 等^[2]和 Sattler 等^[3]通过 SSR 对抑郁症患者自主神经病变和抗抑郁药物治疗的效果进行研究,发现抑郁症患者 SSR 较正常人增强;三环类药物抗抑郁治疗后,SSR 潜伏期延长、波幅减低,而 5-羟色胺再摄取抑制剂(serotonin

reuptake inhibitors, SSRI) 治疗后无明显变化。国内有研究显示, 抑郁症患者 SSR 潜伏期延长、波幅降低, SSRI 类药物治疗后, 随着汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 评分的改善, SSR 潜伏期和波幅也有显著改善^[4-6]。Guinjoan 等^[2] 和 Sattler 等^[3] 的研究中, 未排除药物对抑郁症患者的影响, 无法为研究抗抑郁药物治疗过程中 SSR 的变化提供一个药物治疗之前的基础值。而国内的研究仅对抑郁症患者 SSR 潜伏期和波幅与正常人作了比较^[4-6], 未能说明抑郁症 SSR 波形分布特点及其与患者年龄、病程、HAMD 评分的相关性。因此, 我们对未予药物治疗、无躯体疾病的初诊抑郁症患者进行了研究, 来探讨抑郁症患者 SSR 波幅、潜伏期和波形变化特点, 以及 SSR 波幅和潜伏期与抗抑郁药物治疗效果的相关性, 希望为抗抑郁药物治疗的效果评估提供一种简单、易行、敏感的电生理学检查方法。

对象与方法

一、研究对象

选择 2006 年 7 月至 2007 年 3 月在浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经精神科门诊初为抑郁症的患者 50 例。入组标准: ①首次发病的门诊患者, 未服用过抗抑郁药及其他精神类药物; ②符合国际疾病分类第 10 版 (ICD-10) 抑郁症诊断标准^[4]; ③年龄 18 ~ 65 岁, 性别不限; ④ HAMD ≥ 18 分^[7], 汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton anxiety scale, HAMA) 评分 ≤ 13 分^[8]; ⑤患者知情同意。排除标准: ①病程中有躁狂发作史, 或合并酒精、药物依赖等其它精神疾病; ②合并糖尿病、高血压病、心脏病、肝肾功能损害等躯体疾病; ③妊娠、哺乳期女性; ④半年内服用过免疫调节剂或糖皮质激素等制剂; ⑤半年内接受过抗精神病药物治疗; ⑥2 周内服用过解热镇痛药、镇静催眠药或肾上腺素能、胆碱能和多巴胺类等可能影响自主神经功能药物。

将入选的 50 例患者作为抑郁症组, 其中男 16 例, 女 34 例; 均为右利手; 年龄 18 ~ 65 岁, 平均 (44.8 ± 13.7) 岁; 身高 152 ~ 178 cm, 平均 (162.3 ± 9.7) cm; 病程 1 个月 ~ 10 年, 平均 (2.5 ± 3.4) 年; 受教育年限 6 ~ 16 年, 平均 (8.5 ± 4.8) 年。

另选 2006 年 7 月至 2007 年 3 月在浙江大学医学院附属邵逸夫医院行健康体检者及本院医护工作人员 50 例作为对照组, 其中男 16 例, 女 34 例; 均为右利手; HAMD 和 HAMA 评分均 < 7 分; 年龄 21 ~ 65 岁, 平均 (42.4 ± 12.5) 岁; 身高 155 ~ 182 cm, 平均 (162.9 ± 12.5) cm; 受教育年限 6 ~ 20 年, 平均 (9.2 ± 6.7) 年。排除标准与抑郁症组一致。2 组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

二、抗抑郁治疗

抑郁症组患者按门诊号的单、偶数分为氟西汀治疗组 27 例和文拉法辛治疗组 23 例。氟西汀治疗组给予氟西汀胶囊治疗, 剂量为每日 $(20 \sim 40)$ mg, 平均每日 (25 ± 5) mg, 对治疗 3 周后疗效不明显、有效率 $< 50\%$ 者, 剂量增至每日 40 mg。文拉法辛治疗组给予文拉法辛缓释胶囊治疗, 剂量为每日 $(75 \sim 225)$ mg, 平均每日 (100 ± 15) mg, 起始量为每日 $(37.5 \sim 75.0)$ mg, 对治疗 3 周后疗效不明显、有效率 $< 50\%$ 者, 剂量增至每日 150 mg。2 组总观察疗程均为 6 周。

三、抗抑郁治疗效果的判断标准

根据治疗前、后 HAMD 评分的减分率 (HAMD%, 即治疗前、后 HAMD 评分之差与治疗前 HAMD 评分百分比), 可将抗抑郁药物治疗效果分为痊愈 (HAMD% $\geq 75\%$ 或 HAMD 评分 < 7 分)、显效 ($50\% \leq$ HAMD% $< 75\%$)、好转 ($25\% \leq$ HAMD% $< 50\%$) 和无效 (HAMD% $< 25\%$), 其中痊愈和显效视为抗抑郁治疗成功^[9]。量表评估由 3 位经统一培训的精神科医生实施, 由 1 位主任医师控制质量。

四、电生理检测

1. 检测仪器: 采用丹麦 Dantec 公司产 Keypoint 肌电图/诱发电位仪进行检测, 记录电极采用 2 对直径为 10 mm 的盘状银合金表面电极。

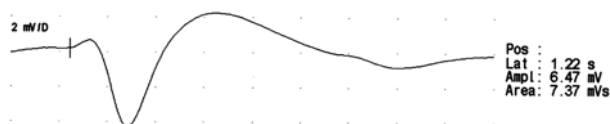
2. 检测条件: 检测时间为早晨 8 点至下午 5 点, 检测室内安静, 室温 $22 \sim 24^{\circ}\text{C}$, 受试者皮肤温度 $32 \sim 36^{\circ}\text{C}$, 取仰卧位, 保持清醒、放松状态, 呼吸规则、平稳。

3. 检测方法: 记录电极置于手掌掌心, 刺激电极置于右侧腕部正中神经处, 刺激强度 ≥ 16 mA, 电刺激时程为 0.1 ms, 带通 0.5 ~ 20 Hz, 每次刺激间隔 > 90 s, 以尽量消除受刺激部位的适应性。

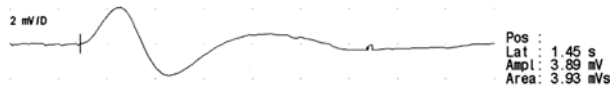
4. 检测指标: 检测抑郁症组治疗前、治疗 6 周后以及对照组的 SSR 潜伏期 (latency) 和波幅 (amplitude)。根据正负相波波幅的高低将 SSR 波形分为 P、N、M 三型: P 型指正相波比负相波波幅高 (正相波占主导地位); N 型指负相波波幅比正相波高 (负相波占主导地位); M 型指连续 5 个刺激引出的波形既有 N 型波也有 P 型波^[10,11], 见图 1。

五、统计学分析

采用 SPSS 13.0 版软件包对数据进行统计分析。抑郁症组和对照组、同组左右侧均数比较采用配对 t 检验; 多元线性回归分析 SSR 潜伏期和波幅与 HAMD 评分的相关性; 不同波形组间均数比较采用一元方差分析 (ANOVA), 并进一步用 Scheffe 检验, 非参数比较采用 Kruskal-Wallis 检验; 率和构成比的比较采用方差检验和 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。



注:正常 P 型 SSR 波,正相波比负相波波幅高



注:正常 N 型 SSR 波,负相波比正相波波幅高

图 1 2 种典型的 SSR 波形

结 果

一、抑郁组与对照组 SSR 波形比较

抑郁组中,有 5 例患者(HAMD $\geq$ 28 分)未引出 SSR 波形;45 例患者引出 SSR 波形,其中 P 型 7 例(15.56%)、N 型 21 例(46.67%)、M 型 17 例(37.78%)。对照组均引出 SSR 波形,其中 P 型 9 例、N 型 17 例、M 型 24 例。

二、氟西汀治疗组与文拉法辛治疗组疗效比较

5 例未引出 SSR 波形患者中,3 例经治疗后可引出 SSR 波形,2 例脱落研究。余 45 例患者中,11 例患者疗程未到 6 周;6 例患者退出研究,其中 3 例因服药期间出现腹泻、恶心、呕吐等胃肠道不良反应自行停药,1 例因服药后血压增高明显而换药治疗,2 例治疗期间未规则服药。氟西汀治疗组 21 例,其中痊愈 9 例、显效 6 例、好转 4 例、无效 2 例;文拉法辛治疗组 7 例,其中痊愈 2 例、显效 3 例、好转 1 例、无效 1 例。

三、抑郁组和对对照组 SSR 潜伏期和波幅比较

抑郁组与对照组比较,SSR 潜伏期明显延长,波幅明显减低($P < 0.01$);抑郁组左右侧 SSR 潜伏期、波幅比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组左、右侧潜伏期和波幅比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

逐步多元线性回归分析显示,抑郁组 SSR 潜伏期与 HAMD 评分具有明显相关性($F = 12.95$, $P = 0.001$),与年龄、病程以及 HAMD 中自杀(4 分)、睡眠(6 分)、工作和兴趣(4 分)、迟缓(4 分)、精神和躯体性焦虑(8 分)等各项因子无明显相关,而上述各因素与 SSR 波幅均无明显相关($P > 0.05$)。

表 1 抑郁组及对对照组左、右侧 SSR 潜伏期和波幅的比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例 数	SSR 潜伏期(s)		SSR 波幅(mV)	
		左侧(L)	右侧(R)	左侧(L)	右侧(R)
抑郁组	45	1.83 $\pm$ 0.23 ^a	1.81 $\pm$ 0.23 ^{ab}	0.78 $\pm$ 0.58 ^a	0.93 $\pm$ 0.64 ^{ab}
对照组	50	1.34 $\pm$ 0.15	1.33 $\pm$ 0.13 ^b	1.60 $\pm$ 0.42	1.59 $\pm$ 0.48 ^b

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;组内左右侧比较,^b $P > 0.05$

四、抑郁症患者波形变化特点

45 例引出 SSR 波形抑郁患者中,N 型最为常见,经一元方差分析(ANOVA),并进一步用 Scheffe 检验显示:N 型较 P 型潜伏期长($P < N$)、波幅低($P > N$);N 型较 M 型波幅低($M > N$),潜伏期差异无统计学意义;P 型较 M 型波幅高($P > M$),而潜伏期差异无统计学意义。抑郁症患者 SSR 波形分布与年龄、病程、HAMD 评分无明显相关性($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 45 例抑郁患者 3 种 SSR 波形潜伏期和波幅比较

SSR 波型	例数	年龄(岁)	病程(年)	HAMD(分)	潜伏期(ms)	波幅(mV)
P 型	7	38.57	4.09	20.71	1.65	1.52
N 型	21	44.24	2.72	24.17	1.87 ^a	0.66 ^a
M 型	17	45.18	2.56	24.24	1.79	1.02 ^{ab}

注:与 P 型相应参数比较,^a $P < 0.05$;与 N 型相应参数比较,^b $P < 0.05$

五、抗抑郁治疗成功患者 SSR 潜伏期和波幅的变化

15 例患者使用氟西汀抗抑郁治疗成功(HAMD% $\geq$ 50%),治疗前、后比较,SSR 潜伏期明显缩短、波幅增高;与对照组比较,潜伏期仍明显延长,而波幅无明显差异,见表 3。文拉法辛治疗组样本量小,未行统计学分析。

表 3 抗抑郁药物治疗前、后 SSR 潜伏期和波幅($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	HAMD 评分(分)	潜伏期(ms)	波幅(mV)
抑郁组	15			
治疗前		24.07 $\pm$ 5.42	1.79 $\pm$ 0.24 ^a	0.84 $\pm$ 0.41 ^a
治疗 6 周后		10.00 $\pm$ 4.09	1.49 $\pm$ 0.21 ^{ac}	1.29 $\pm$ 0.63 ^{bc}
对照组	50	-	1.33 $\pm$ 0.13	1.59 $\pm$ 0.48

注:与对照组相应参数比较,^a $P < 0.05$,^b $P > 0.05$;组内与治疗前比较,^c $P < 0.05$

讨 论

抑郁症患者存在一定程度的自主神经功能损害,可加重躯体症状。研究抑郁症患者的自主神经病变,对抑郁症的临床诊治具有重要意义。本研究结果表明,抑郁症患者 SSR 潜伏期延长、波幅降低,交感神经兴奋性减低,提示自主神经功能损害,与相关研究结果一致^[4-6]。典型的抑郁症表现为日间觉醒程度低、夜间觉醒过度,觉醒水平变化范围窄。在同一刺激强度下,SSR 兴奋性较低可反映觉醒程度较低^[1],提示抑郁症发病机制可能与觉醒过度理论有关。通过多元线性回归分析发现,抑郁症患者 SSR 潜伏期与 HAMD 评分具有明显相关性,而 SSR 潜伏期和波幅与年龄、病程以及自杀、睡眠、工作和兴趣、迟缓、精神和躯体性焦虑等症状因子无明显相关性。这些结果说明抑郁症患者 SSR 潜伏期延长,提示交

感神经功能损害,可在一定程度上反映病情的严重程度。

SSR 波形常由双相波或三相波等不同类型的波形组成,Toyokura 等^[10,11]根据正负相波波幅的高低将 SSR 波形分为 P、N、M 三型,P 型较 N 型波幅高、潜伏期短,M 型较易出现波幅减低、潜伏期延长。本研究中,50 例抑郁症患者中有 45 例引出 SSR 波形,其中 N 型最为常见,占 46.67%;对照组中以 M 型最为常见,占 48%,稍低于文献报道的 52%^[10,11]。抑郁症患者 SSR 中,N 型波潜伏期较 P 型长而波幅较 P 型低,与对照组所观察到的结果一致。低强度的刺激产生单相的负相波,随着刺激强度的增大,正相波明显增加,同一强度刺激较易出现 P 型波则提示机体 SSR 具有较高的兴奋性^[11]。我们观察到,抑郁症患者 N 型波较为常见,说明抑郁症患者较易出现皮肤交感神经功能的减低。

本研究显示,抑郁症患者皮肤交感神经功能受损,SSR 潜伏期明显延长、波幅减低。那么,在抗抑郁药物治疗成功后,自主神经的损害是完全可逆,还是作为抑郁症的一个特征持续存在呢?Agelink 等^[12]和 Post^[13]的研究发现,抑郁症患者经过成功的抗抑郁治疗后,仍可能遗留某些神经生理学损害,不能恢复正常。本研究中,15 例抗抑郁治疗成功的患者在使用 SSRI 类药物氟西汀治疗 6 周后,抑郁症状明显缓解,HAMD 评分下降 50% 以上;与治疗前相比,SSR 潜伏期缩短、波幅增高,但与对照组相比,SSR 潜伏期仍然明显延长,并未完全恢复正常。这提示自主神经病变可能是抑郁症的病变特征之一。

药物治疗的良好依从性是行为精神治疗的一个主要目的,但是约有 30% 的患者因为药物不良反应在第 1 个月内终止药物治疗,只有约 10% 的非住院抑郁症患者得到了有效的抗抑郁治疗^[14]。抗抑郁药物的不良反应与躯体症状交错在一起,严重影响患者治疗的依从性。目前,临床主要依靠症状和量表评分对抑郁症的诊断和治疗效果进行评价,主观性较强,缺乏客观、稳定的实验室检测方法,也不能更好地指导用药。本研究显示,15 例抑郁症患者经抗抑郁药物治疗成功后,SSR 潜伏期缩短、波幅增高,提示抗抑郁治疗有效;与对照组相比,抗抑郁治疗成功的患者 SSR 潜伏期仍显著延长,而 SSR 波幅却无明显差异。这可能是因为 SSR 波幅易受“适应性”影响,变化较大,因而其临床应用价值尚不能肯定。

综上所述,SSR 是一种量化的神经电生理技术,敏感性高,具有简便、无创、准确、直观的优点,可作为评估抗抑郁药物治疗效果的一项敏感、易行的神经电生理学检查指标。未来可采用 SSR 对不同种类抗抑郁药物的治疗效果进行随机、双盲、对照的前瞻性研究,为抑郁症的药物治疗和不良反应监测提供可行的神经电生理检查方法。

参 考 文 献

- [1] Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, et al. Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res*, 2003, 13:256-270.
- [2] Guinjoan SM, Bernabo JL, Cardinali DP, et al. Cardiovascular tests of autonomic function and sympathetic skin responses in patients with major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 59:299-302.
- [3] Sattler HD, Richter P, Fritzsche M, et al. Neurophysiologic tests during antidepressive treatment—an exploratory study. *Pharmacopsychiatry*, 2000, 33:229-233.
- [4] 郑旭宁, 陈炜, 张玲菊. 抑郁症患者事件相关电位 P300 和皮肤交感反应动态检测的临床意义. *中华精神科杂志*, 2003, 8:142.
- [5] 穆俊林, 李路线, 陈佐林. 抑郁症患者交感神经皮肤反应与事件相关电位 P300 的探讨. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28:767-769.
- [6] 张长军, 穆俊林, 李冲. 以躯体症状为主的抑郁症患者的交感神经皮肤反应研究. *中国神经精神疾病杂志*, 2005, 2:132-133.
- [7] Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*, 1967, 6:278-96.
- [8] Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*, 1959, 32:50-55.
- [9] Papakostas GI, Petersen T, Sklarisky KG, et al. Timing of clinical improvement and symptom resolution in the treatment of major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 2007, 149:195-200.
- [10] Toyokura M. Sympathetic skin responses: the influence of electrical stimulus intensity and habituation on the waveform. *Clin Auton Res*, 2006, 16:130-135.
- [11] Toyokura M, Takeda H. Waveform of sympathetic skin response in diabetic patients. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112:1229-1236.
- [12] Agelink MW, Boz C, Ullrich H, et al. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res*, 2002, 113:139-149.
- [13] Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry*, 1992, 149:999-1010.
- [14] Ferreres F, Bertsch G, Baumann P. Antidepressant treatment before hospitalization for major depression: often prescribed, often under-treated. *Pharmacol Res*, 1997, 35:33-36.

(修回日期:2008-08-29)

(本文编辑:吴倩)