

· 临床研究 ·

米氮平联合经颅直流电刺激治疗难治性抑郁症的疗效观察

张勇 周月强 张骏 朱毅平
浙江省嘉兴市安定医院(湖州市第三人民医院协作医院)心理科,海宁 314400
通信作者:周月强, Email:hzzyp008@sina.com

【摘要】 目的 观察米氮平联合经颅直流电刺激(tDCS)治疗难治性抑郁症(TRD)的疗效及不良反应。方法 采用随机数字表法将 90 例 TRD 患者分为观察组及对照组,每组 45 例。2 组患者均给予米氮平睡前顿服,在此基础上观察组针对其两侧背外侧前额叶皮质区给予 tDCS 治疗,对照组则同期给予伪 tDCS 治疗。2 组患者均每天上午、下午各治疗 1 次,每周治疗 5 d,连续治疗 3 周为 1 个疗程。于治疗前、治疗后第 2,4,6,8 周时分别采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)及副反应量表(TESS)对 2 组患者进行疗效评定。结果 治疗后第 2,4,6,8 周时观察组 HAMD 评分[分别为(16.92±4.55)分、(14.33±4.04)分、(12.62±3.41)分和(10.27±2.85)分]均显著低于对照组($P<0.05$),且治愈患者例数(13 例)、总有效率(58.54%)亦显著优于对照组水平($P<0.05$)。2 组患者不良反应发生率组间差异无统计学意义($P>0.05$),且不良反应情况均比较轻微。结论 米氮平联合 tDCS 能加速 TRD 患者抑郁症状缓解,且疗效持续时间较长,安全性较好,该联合疗法值得临床推广、应用。

【关键词】 经颅直流电刺激; 难治性抑郁症; 米氮平
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.07.011

抑郁症(depression)是一种常见的心境障碍,在美国抑郁症的患病率为 17%,我国为 6%左右,并且每年因抑郁症致残的患者数量也在不断增加^[1-2]。据报道^[3-4],约有 20%~30%的抑郁症患者即使经两类不同作用机制、足剂量、治疗时间≥6 周的药物干预后,疗效仍不理想,临床将其称之为难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)^[3],如何提高 TRD 患者的疗效已成为精神科领域的重、难点之一。近年来有大量文献报道,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)、迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)等物理干预均能提高抑郁患者的疗效^[4-7]。基于此,本研究联合采用米氮平及 tDCS 治疗 TRD 患者,发现治疗后患者抑郁病情显著改善。

对象与方法

一、对象与分组
本研究经湖州市第三人民医院伦理学委员会审批[(2017)伦审第(42)号]。患者入组标准包括:①年龄 18~60 岁,均符合国际疾病分类第 10 版(International Classification of Disease-10, ICD-10)关于抑郁症的诊断标准;②汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale, HAMD)评分≥17 分^[8];③分别经足剂量米氮平、舍曲林治疗至少 6 个月后,其 HAMD 评分降低幅度<50%;④患者血、尿常规、肝肾功能、心电图、颅脑 CT 等检查均无明显异常;⑤患者对本研究知晓并签署知情同意书。患者排除标准包括:①有严重的自杀、自伤意念或行为者;②有药物或精神活性物质滥用史;③处于妊娠期或哺乳期等。
选取 2017 年 5 月至 2020 年 6 月期间在湖州市第三人民医院或嘉兴市安定医院治疗且符合上述标准的 90 例 TRD 患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为观察组及对照组,每

组 45 例。2 组患者一般资料情况(详见表 1)经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 入组时 2 组患者一般资料情况比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	病程(年, $\bar{x}\pm s$)
		男	女		
观察组	45	18	27	32.53±5.54	4.15±2.34
对照组	45	20	25	33.71±5.18	3.94±3.51

二、治疗方法

干预期间 2 组患者均给予推荐剂量米氮平(进口药品注册证号:H20140031;国药准字:J20150132;生产批号:W008149)睡前顿服(45 mg/d),禁用其他抗抑郁药物或对抑郁有治疗作用的抗精神病类药物。观察组患者在此基础上于入组后第 2 周辅以 tDCS 治疗,选用武汉产 EM8010S 型 tDCS 治疗仪,治疗时保持室内光线柔和、环境安静,室温维持在 24~26 ℃,湿度保持在 60%~70%水平。治疗过程中患者保持清醒、安静、舒适坐位状态,参照国际 10-20 脑电图定位标准,将 tDCS 阳极、阴极分别置于患者 F3 和 F4 区,即两侧背外侧前额叶皮质区(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)^[9],设置电流强度为 2 mA,每次治疗 20 min,每天上午、下午各治疗 1 次,每周治疗 5 d,连续治疗 3 周为 1 个疗程。对照组患者则同期给予伪 tDCS 治疗,其电极放置部位、治疗参数及疗程等均同观察组,但仅在治疗开始及结束时的 30 s 时间内有电流输出^[9]。

三、疗效评价方法

于入组前及治疗后第 2,4,6,8 周时对 2 组患者进行疗效评定,采用 HAMD 量表评定患者抑郁病情改善情况,该量表评定内容共有 17 项,总分≤7 分表示正常,7~17 分表示可能患有抑郁,17~24 分表示确定患有抑郁,>24 分表示患有严重抑郁,如治疗后 HAMD 总分减少≥50%为有效,≤49%为无效,总分≤8

分为治愈^[8,10];采用副反应量表(treatment emergent symptom scale,TESS)评定患者副反应情况,该量表将各副反应症状与药物的相关性分为无关(1分)、基本无关(2分)、可能有关(3分)、很可能有关(4分)、肯定有关(5分)共5个等级,总分越高提示患者药物副反应越严重^[8]。

四、统计学分析

本研究所得计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 SPSS 19.0 版统计学软件包进行数据分析,符合正态分布的计量资料组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,治愈率比较采用 Ridit 分析, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

干预期间观察组、对照组分别有 4 例、2 例患者因故退出,其疗效指标数据未纳入统计分析。治疗前 2 组患者 HAMD 评分组间差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后第 2、4、6、8 周时观察组 HAMD 评分均显著低于治疗前及同期对照组水平($P<0.05$),对照组 HAMD 评分在治疗后第 4、6、8 周时亦显著低于治疗前水平($P<0.05$),具体数据见表 2。在 8 周干预期间,观察组共治愈 13 例(31.71%),好转 11 例,无效 17 例,总有效率(治愈+好转)为 58.54%;对照组共治愈 8 例(18.60%),好转 9 例,无效 26 例,总有效率为 39.53%;经 Ridit 比较发现观察组总有效率明显高于对照组水平,组间差异具有统计学意义($R=0.496,P<0.05$)。

通过分析 2 组患者 TESS 得分发现,观察组、对照组分别有 31 例(75.61%)、38 例(88.37%)患者出现了与药物相关的各种副反应,具体情况见表 3,2 组患者副反应发生率经统计学比较,发现组间差异无统计学意义($\chi^2=1.54,P>0.05$)。

讨 论

本研究显示,观察组患者在治疗后第 2、4、6、8 周时其 HAMD 评分均显著低于对照组,同时 2 组患者副反应发生率无明显差异,表明米氮平联合 tDCS 治疗能加速 TRD 患者抑郁症状缓解,其疗效优于单一米氮平药物治疗。

当前抑郁症患者经正规系统的抗抑郁药物治疗后,仍有 20%~30%的患者因疗效不理想而发展为 TRD^[3]。有研究认为

TRD 患者与普通抑郁症患者可能存在某些生物学方面的差异,如 TRD 患者血小板的 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)浓度、额叶肾上腺素(adrenaline,AN) $\alpha 2$ 受体密度均低于普通抑郁症患者,多巴胺(dopamine,DA)代谢下降幅度亦较普通抑郁症患者更明显^[3];另外 TRD 患者体内部分炎症因子[如 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、白细胞介素-1(interleukin-1,IL-1)、白介素-6(interleukin-6,IL-6)、干扰素- γ (interferon- γ ,IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor,TNF- α)等]含量亦显著高于普通抑郁症患者^[11],而脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)水平则显著低于普通抑郁症患者^[12],故减小 TRD 患者与普通抑郁症患者在上述方面的差异性可能是提高疗效的关键之一。

有研究发现,通过 tDCS 向特定脑区(如 DLPFC 区)施以 1~2 mA 恒定低强度直流电刺激,能有效改善大脑微循环,增加脑血流量,减轻局部脑区白细胞聚集及浸润程度,降低 CRP、IL-1、IL-6、IFN- γ 及 TNF- α 等有害物质含量,有助于减轻脑损伤,增强神经元可塑性^[11-12];并且 tDCS 还能促进 BDNF 分泌,增加大脑皮质、海马、下丘脑等部位 5-HT 阳性细胞数量,从而提高额叶皮质去甲肾上腺素(noradrenalin,NE)、5-HT 浓度,对减轻抑郁病情具有重要作用^[13]。

米氮平是一种去甲肾上腺素能和特异性 5-羟色胺能抗抑郁剂(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant,NaSSA),可特异阻滞 5-HT₂、5-HT₃受体、拮抗中枢 NE 能神经元突触前膜 $\alpha 2$ 自受体,提高中枢组织 NE、5-HT 递质浓度,从而产生抗抑郁作用,是临床较常用的抗抑郁药物之一^[14]。本研究结果显示米氮平联合 tDCS 治疗 TRD 患者的疗效明显优于单一米氮平药物治疗,其协同治疗机制可能包括:tDCS 能有效改善脑局部微循环,减轻脑组织损伤,增加额叶皮质 NE、5-HT 浓度,促进 BDNF 分泌。tDCS 通过向局部脑区导入微量生物电流,能增强米氮平对突触前膜 5-HT、NE 受体及 $\alpha 2$ 自受体的抑制作用,促使神经突触间隙 5-HT、NE 含量增加,进一步增强米氮平的抗抑郁作用,有助于加速 TRD 患者病情缓解^[11-14]。

综上所述,米氮平联合 tDCS 能加速 TRD 患者抑郁症状缓解,且疗效持续时间较长、安全性较好,总体疗效优于单一米氮平药物治疗,该联合疗法值得临床进一步推广、应用。

表 2 治疗前、后 2 组患者 HAMD 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)						
组别	例数	治疗前	治疗后第 2 周	治疗后第 4 周	治疗后第 6 周	治疗后第 8 周
观察组	41	21.04 $\pm$ 4.26	16.92 $\pm$ 4.55 ^{ab}	14.33 $\pm$ 4.04 ^{ab}	12.62 $\pm$ 3.41 ^{ab}	10.27 $\pm$ 2.85 ^{ab}
对照组	43	20.91 $\pm$ 4.54	19.02 $\pm$ 4.81	17.28 $\pm$ 3.85 ^a	15.36 $\pm$ 3.12 ^a	13.51 $\pm$ 3.4 ^{ab}

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组相同时间点比较,^b $P<0.05$

表 3 2 组患者副反应发生情况比较(例,%)						
组别	例数	头痛(头晕)	血压升高	恶心厌食	便秘	出现药物相关副反应总例数
观察组	41	12(29.27)	5(12.20)	6(14.63)	8(19.51)	31(75.61)
对照组	43	13(30.23)	7(16.28)	8(18.60)	10(23.26)	38(88.37)

参 考 文 献

- [1] Collins PY, Patel V, Joestl SS, et al. Grand challenges in global mental health [J]. Nature, 2011, 475 (7354): 27-30. DOI: 10.1038/475027a.
- [2] Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2013, 382 (9904): 1575-1586. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61611-6.
- [3] 岳秀宁, 刘正福, 叶兰仙, 等. 难治性抑郁症的治疗进展 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2016, 25 (3): 280-284. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2016.03.019.
- [4] 胡晓月, 潘伟刚, 马辛, 等. 重复经颅磁刺激联合药物治疗首次发病老年抑郁症的初步研究 [J]. 中华精神科杂志, 2021, 54 (4): 265-270. DOI: 10.3760/cma.j.cn113661-20210129-00044.
- [5] 泮旭峰, 余国峰. 深部脑刺激的临床应用进展 [J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18 (9): 957-960. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2019.09.016.
- [6] 郑喆, 傅伟明. 颅内电刺激治疗难治性抑郁症的研究进展 [J]. 中华精神科杂志, 2012, 45 (6): 379-381. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2012.06.017.
- [7] 王威, 江伟峰, 项洁. 经颅直流电刺激治疗抑郁症疗效的 Meta 分析 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40 (9): 689-694. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.09.015.
- [8] 张明园, 何燕玲, 主编. 精神科评定量表 [M]. 长沙: 湖南科技出版社, 2015: 143-148, 421-428.
- [9] Hill AT, Rogasch NC, Fitzgerald PB, et al. Effects of prefrontal bipolar and high-definition transcranial direct current stimulation on cortical reactivity and working memory in healthy adults [J]. Neuroimage, 2017, 152: 142-157. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.03.001.
- [10] 耿松, 朱毅平, 郭萍, 等. 氟西汀联合重复经颅磁刺激治疗无症状脑梗死患者老年抑郁的疗效观察 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2017, 39 (9): 683-685. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2017.09.012.1424.
- [11] 何阳, 陈珊珊, 苏普玉. 炎症因子与抑郁症的关联及其可能机制 [J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55 (4): 539-544. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20210111-00026.
- [12] Beydoun MA, Obhi HK, Weiss J, et al. Systemic inflammation is associated with depressive symptoms differentially by sex and race: longitudinal study of urban adults [J]. Mol Psychiatry, 2020, 25 (6): 1286-1300. DOI: 10.1038/s41380-019-0408-2.
- [13] Valiengo L, Bense IM, Goulart AC, et al. The sertraline versus electrical current therapy for treating depression clinical study (seletTDCS): results of the crossover and follow-up phases [J]. Depress Anxiety, 2013, 30 (7): 646-653. DOI: 10.1002/da.22079.
- [14] 马式意, 李柄佑, 王蕊, 等. 米氮平联合重复经颅磁刺激治疗缺血性脑卒中后抑郁的疗效观察 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2021, 43 (6): 520-522. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.06.008.

(修回日期: 2023-02-20)

(本文编辑: 易 浩)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会期刊管理部关于一稿两投和重复发表问题的处理原则

一稿两投(一稿多投)是指同样的文稿或实质性内容相同的文稿投寄给两个或两个以上的媒体。重复发表是指同样的文稿或实质性内容相同的文稿在两个或两个以上的媒体发表,无论是印刷版媒体还是电子媒体。

中华医学会系列期刊作为我国重要的医学信息源期刊,原则上不接受一稿两投或重复发表的论文,读者在这些期刊上所阅读的论文基本上都是原始的、首发的,除非声明是按作者和编辑的意图重新发表的。这一立场符合中国和国际版权法、道德规范及资源使用的成本效益原则。但这一政策并不妨碍下列论文向中华医学会系列期刊投稿:(1)已经被其他刊物退稿的论文;(2)发表初步报告后再发表完整的论文,如已在其他刊物或专业学术会议的文章汇编上发表过摘要;(3)在专业学术会议上宣读过,但并未在其他刊物或会议汇编上全文发表或准备全文发表。因此,作者在向中华医学会系列期刊投稿时,必须就以前是否投寄过或发表过同样或类似的文稿向编辑部作充分的说明,以免造成一稿两投或重复发表。如果文稿中部分内容已经发表,作者应在新的文稿中明确指出有关内容并列出相应的参考文献,同时将以前发表的文稿寄给编辑部,以便编辑部决定如何处理新的文稿。

如果出现一稿两投现象,且作者在投稿时没有作这方面的说明,编辑部将立即退稿;如果编辑部在发表前没有了解一稿两投的情况而造成重复发表,编辑部将在本刊发表有关该文稿系重复发表的声明。对于一稿两投或重复发表的情况,编辑部将向作者所在单位 and 该领域的其他科技期刊进行通报,同时,中华医学会系列期刊两年内将拒绝接受该论文第一作者所撰写的其他文稿。

作者向中华医学会系列期刊投稿并收到编辑部回执后 3 个月未接到退稿,则表明该稿件仍在处理中,如果作者欲投寄其他刊物,应事先与编辑部联系并征得编辑部的同意。作者向大众媒体、政府机构或生产厂商初步报告已被中华医学会系列期刊录用但尚未发表的论文的科学内容,是违反中华医学会系列期刊政策的,除非该论文报道的内容涉及到治疗方面的重大突破或对大众健康的严重危害,如药物、疫苗、其他生物制品、医疗器械等的严重副作用。在上述情况下提前透露文稿的内容,不影响该论文的发表,但应事先与编辑部讨论并征得同意。