

· 临床研究 ·

重复经颅磁刺激联合帕罗西汀治疗抑郁和焦虑共病患者的疗效观察

朱毅平 郭萍 金学敏 耿松 杨胜良

【摘要】目的 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)联合帕罗西汀治疗抑郁与焦虑共病的疗效与安全性。**方法** 选取抑郁症与焦虑症共病患者 64 例,按数字表法分为 TMS 组(帕罗西汀+rTMS 治疗组)31 例和对照组(帕罗西汀治疗+假 rTMS 刺激组)33 例。2 组患者均于入组次日早餐后口服帕罗西汀,TMS 组与入组后第 3 周开始 rTMS 治疗,对照组行假 rTMS 刺激。2 组患者均于治疗前和治疗 1、2、4、6 周后采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)量表判断疗效,并对照不良反应量表(TESS)记录 2 组患者的不良反应情况。**结果** 治疗过程中,TMS 组服用帕罗西汀平均剂量为每日(28.4 ± 3.1)mg,对照组为每日(35.9 ± 3.5)mg,组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗第 2、4 和 6 周后,2 组患者的 HAMD-17 和 HAMA 评分与组内治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且上述时间点,TMS 组患者的 HAMD-17 和 HAMA 评分均显著低于对照组同时点,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 6 周后,TMS 组治愈 18 例(58.06%),对照组治愈 12 例(36.36%),组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 帕罗西汀联合 rTMS 治疗抑郁与焦虑共病可有效地改善抑郁与焦虑共病患者的精神状态,并显著提高治愈率。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 帕罗西汀; 抑郁症; 焦虑症; 共病; 疗效

抑郁症是常见的一种精神疾病,且多数患者伴随焦虑症状,这种抑郁与焦虑的共病现象不但普遍存在老年患者中,在年轻患者中也十分常见,甚至成为其就医的主要因素之一^[1]。抑郁与焦虑共病使抑郁症的症状复杂化,给治疗带来一定的难度。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一项无创、操作简单、安全性好,可治疗多种精神疾病的治疗技术^[2]。抑郁和焦虑状态在神经生化上存在某些同源性^[2-3]。2009 年 1 月至 2011 年 6 月我院心理科采用 rTMS 联合帕罗西汀治疗抑郁与焦虑共病患者 35 例,取得了满意的疗效。

资料与方法

一、一般资料

入选标准:①同时符合中国精神疾病分类与诊断标准第三版(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders-3, CCMD-3)抑郁症与焦虑症诊断标准^[4];②汉密尔顿抑郁量表(Hamilton rating scale for depression, HAMD-17)17 分~24 分,汉密尔顿焦虑量表(Hamilton rating scale for anxiety, HAMA)评分 14 分~29 分^[5];③首次发病;④入院前 2 周内未用过任何抗抑郁药、抗焦虑、抗精神病药治疗;⑤血、尿常规、肝、肾功能、心、脑电图、颅脑 CT 均正常;⑥签署书面知情同意书;⑦经浙江省湖州市第三人民医院伦理委员会批准。

排除标准:①有心、肝、肾等严重躯体疾病;②有类似药物过敏史;③有严重自杀、自伤意念或有行为;④有药物滥用史;⑤妊娠期或哺乳期妇女。

选取 2009 年 1 月至 2011 年 6 月在我院心理科住院且符合上述标准的患者 70 例,按随机数字表法将分为 TMS 组(帕罗西汀+rTMS 治疗组)和对照组(帕罗西汀+假 rTMS 刺激组),每组 35 例。TMS 组患者中,男 14 例,女 21 例;平均年龄($35.9 \pm$

9.7)岁;平均病程(2.7 ± 1.4)年。对照组患者中,男 12 例,女 23 例;平均年龄(34.6 ± 9.4)岁;平均病程(2.6 ± 1.7)年。2 组患者的性别、年龄、病程组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具有可比性。

二、研究方法

1. 研究设计:本研究为前瞻性开放型临床对照研究,研究全程为 6 周。研究期间患者或者监护人无需任何理由均可随时退出;患者禁用任何抗精神病药物以及其它的抗抑郁的药物或对抑郁、焦虑有治疗作用的方法(包括心理治疗)等,有睡眠障碍的患者可于每日睡前口服对抑郁、焦虑状态无明显治疗作用的唑吡坦 1 次,每次 5~10 mg。

2. 服药方法:2 组患者均于入组次日早餐后口服帕罗西汀 1 次,第 1 天 10 mg,第 4 天 20 mg,第 8 天如有必要可增加至 30~40 mg,然后停药 3 周(期间行 rTMS 治疗),于第 5 周再次服用帕罗西汀至研究结束第 6 周末,每日 1 次,服用剂量按患者的具体情况增减。

3. rTMS 治疗方法:TMS 组于入组第 3 周开始进行低频 rTMS。由专业的治疗师操作治疗,嘱患者呈全身放松状态,室内温度保持 20~25℃,湿度 45%~75%。磁刺激器采用美国敦力公司生产的 MAGPRO-R3 型经颅磁刺激器,MC-B70“8”字形刺激线圈。rTMS 的刺激点根据国际 10~20 极点分布系统位于左侧额顶叶,即左额点(T3)和左顶点(P3)连线的中点,线圈与头部相切,线圈轴朝向鼻梁^[6-8],且刺激点存在个体差异,平均为侧面距离头顶 6 cm、前面距离耳根连线 1 cm 处。通过在理想头皮位置单次刺激引起右侧第一骨间外侧肌运动来判断运动阈值(motor threshold, MT),MT 强度以最低刺激强度定义,从最大输出强度的 25% 开始逐渐增加,每 10 次增加 1% 的强度,直到 10 次刺激中至少有 5 次引起右侧第一骨间外侧肌运动,则此时的经颅磁刺激器输出的强度值即为 MT 值。rTMS 每日 1 次,每次连续刺激 30 min,每周治疗 5 次,连续治疗 2 周(共 10 次)。在 rTMS 过程中,患者和治疗师均配戴耳塞。对照组的

流,此时听到与 TMS 相同的刺激滴答声^[9]。

三、评定标准

2 组患者均于治疗前和治疗 1、2、4、6 周后采用 HAMD-17 和 HAMA 量表进行评定,并对照不良反应量表(treatment emergent symptom scale,TESS)记录 2 组患者的不良反应情况^[5],由 2 位高年资主治医师交叉进行评定(量表一致性检验, $r=0.81$)并记录唑吡坦和帕罗西汀服用情况,且于治疗 6 周后进行疗效评价。

疗效标准^[10]:HAMD-17、HAMA 总分 ≤ 7 分为治愈;总分降低幅度 $\geq 50\%$ 为有效; $<50\%$ 为无效,总分得分 ≤ 7 为治愈。

四、统计学分析

采用 SPSS 13.0 版统计学软件进行分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,均数用($\bar{x} \pm s$)表示,有效率行 Ridit 分析,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

结 果

一、2 组患者退出及完成情况

TMS 组中途退出研究 4 例,实际完成研究 31 例;对照组中途退出研究 2 例,实际完成研究 33 例。

二、2 组患者药物应用比较

TMS 组服用唑吡坦的患者有 24 例,平均使用(13.5 ± 2.8)d,每日剂量为(8.7 ± 1.8)mg;对照组用唑吡坦的患者有 26 例,平均使用(13.9 ± 3.2)d,每日剂量为(7.9 ± 1.6)mg,2 组患者服用唑吡坦的人数、时间、剂量组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

TMS 组服用帕罗西汀平均剂量为每日(28.4 ± 3.1)mg,对照组则为每日(35.9 ± 3.5)mg,组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。

三、2 组治疗各时间点 HAMD-17 和 HAMA 评分比较

治疗第 2、4、6 周后,2 组患者的 HAMD-17 和 HAMA 评分与组内治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且上述时间点,TMS 组患者的 HAMD-17 和 HAMA 评分均显著低于对照组同时时间点,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

四、2 组疗效比较

治疗 6 周后,TMS 组 31 例患者中,治愈 18 例(58.06%),好转 9 例,无效 4 例,总有效率(治愈+好转)为 87.10%;对照组 33 例患者中,治愈 12 例(36.36%),好转 13 例,无效 8 例,总有效率为 75.76%,经 Ridit 分析,TMS 组的治愈率显著高于对照组,组间差异有统计学意义($r=0.49, P < 0.05$)。

五、2 组不良反应比较

治疗过程中,TMS 组患者发生头痛(头晕)12 例次、血压升高 5 例次、恶心、厌饮 6 例次、便秘 8 例次;对照组患者发生头痛(头晕)13 例次、血压升高 7 例次、恶心、厌饮 8 例次、便秘 10 例次。2 组的头痛(头晕)、血压升高、恶心、厌饮、便秘的发生率组间差异无统计学意义($P > 0.05$),且均比较轻微,未影响治疗的进行。

讨 论

rTMS 是利用脉冲磁场作用于中枢神经系统,通过感应电流调节神经细胞动作电位,从而影响神经电生理活动的磁刺激技术,具有无创、操作简单、安全等优点^[10-13]。抑郁与焦虑共病是指患者同时符合抑郁症和焦虑症的诊断,而 rTMS 对抑郁症和焦虑症同样有效^[10,14-15]。目前,治疗抑郁与焦虑共病常用的药物是选择性 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)回收抑制剂,如帕罗西汀(经美国 FDA 批准可以用于治疗抑郁与焦虑的药物之一)^[17]。有关研究显示,抑郁与焦虑共病患者的治愈率、有效率比单纯的抑郁症或焦虑症患者低,帕罗西汀治疗抑郁与焦虑共病的治愈率为 30%~36%,有效率为 62%~68%^[3,18]。

本研究结果显示,TMS 组的治愈率为 58.06%,有效率达 87.10%,高于以往的研究^[3];对照组治愈率为 36.36%,和以往的研究基本一致^[3],有效率为 75.76%,高于以往的研究^[3,18],这可能与选择的样本是首发患者,病程相对较短,年龄相对年轻有关。本研究中,TMS 组每日服用帕罗西汀的平均剂量显著低于对照组($P < 0.01$),治愈率亦显著高于对照组($P < 0.05$)。

课题组认为,关于 rTMS 联合帕罗西汀改善抑郁与焦虑共病患者精神状态,提高治愈率的机制有:①rTMS 可选择性地调节大脑情感环路的活动,神经影像学研究显示,背外侧前额叶皮质与边缘结构脑区高度相关,对抑郁症和情绪调节发挥着重要作用,而 rTMS 可刺激局部神经元的活性,调节与背外侧前额叶皮质高度相关并参与情感、动机和觉醒的脑区,如纹状体、丘脑和前扣带回^[19-20];②rTMS 刺激前额叶能持续作用于海马,增强海马区 5-HT 能及肾上腺素能神经元的活性^[19-21]。有研究发现,给予一个序列的 rTMS 刺激后,前额叶、扣带回及嗅前核 5-HT_{1A} 结合位点增加,5-HT₂ 受体表达上调,额叶皮质 β 肾上腺素受体表达上调,下调纹状体的 β -肾上腺素能受体水平^[20];③脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor,BDNF)是中枢神经系统中重要的生物活性物质之一,适量的低频 rTMS 能提高 BDNF 的水平,使抑郁焦虑得以改善^[20-22]。

本结果还显示,2 组患者的不良反应发生率组间差异无统计学意义($P > 0.05$),且不良反应均比较轻微,由此可见,rTMS 治疗抑郁与焦虑共病是安全的。

表 1 2 组患者各时间点 HAMD 和 HAMA 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗 4 周后	治疗 6 周后
TMS 组						
HAMD 评分	31	20.03 $\pm$ 3.21	19.32 $\pm$ 3.34	15.45 $\pm$ 2.62 ^{ab}	11.52 $\pm$ 2.57 ^{ab}	9.34 $\pm$ 2.68 ^{ab}
HAMA 评分	31	18.29 $\pm$ 3.64	17.34 $\pm$ 3.48	14.16 $\pm$ 2.72 ^{ab}	11.38 $\pm$ 2.45 ^{ab}	9.54 $\pm$ 1.87 ^{ab}
对照组						
HAMD 评分	33	20.15 $\pm$ 3.46	19.57 $\pm$ 3.81	16.88 $\pm$ 2.55 ^a	13.57 $\pm$ 2.78 ^a	11.06 $\pm$ 2.81 ^a
HAMA 评分	33	18.67 $\pm$ 3.23	17.88 $\pm$ 3.76	15.91 $\pm$ 2.36 ^a	13.07 $\pm$ 2.62 ^a	10.84 $\pm$ 1.99 ^a

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

综上所述,帕罗西汀联合 rTMS 治疗抑郁与焦虑共病可有效地改善抑郁与焦虑共病患者的精神状态,并显著提高治愈率。

参 考 文 献

- [1] 沈渔邨. 精神病学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2009:599-602,562,572-581.
- [2] 范思海,孙学礼,郑重,等. 重复经颅磁刺激治疗抑郁症的研究进展[J]. 华西医学,2008,2(1):172-173.
- [3] 赵靖平. 精神病学新进展[M]. 北京:中华医学会电子音像出版社,2009:42-48.
- [4] 中华医学会精神科学会编. 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 3 版. 山东:山东科学技术出版社,2001:105-107.
- [5] 张明园. 汉密顿焦虑量表、临床疗效总评量表、副反应量表[J]. 上海精神医学,1990,2(增刊):43-44,70-71,63-65.
- [6] 高峻岭,梅元武,张振建,等. 低频重复经颅磁刺激在帕金森病中的康复治疗作用[J]. 中华物理医学与康复杂志,2003,9(25):627-674.
- [7] 王晓晶. 重复经颅磁刺激治疗抑郁症 20 例临床观察[J]. 实用神经疾病,2005,8(1):92-93.
- [8] Broadbent HJ, van den Eynde F, Guillaume S, et al. Blinding success of rTMS applied to the dorsolateral prefrontal cortex in randomised sham-controlled trials: a systematic review [J]. World Biol Psychiatry, 2011, 12(4):240-248.
- [9] Loo CK, Mitchell BP. A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy[J]. J Affect Disord,2005,88(3):255-267.
- [10] 朱毅平,蔡敏,林敏,等. 经颅磁刺激联合帕罗西汀治疗广泛性焦虑的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志,2011,2(33):125-127.
- [11] Jhanwar VG, Bishnoi RJ, Jhanwar MR. Utility of repetitive transcranial stimulation as an augmenting treatment method in treatment-resistant depression [J]. Indian Psychol Med,2011,33(1):92-96.
- [12] 王学义,陆林. 经颅磁刺激在精神科的临床应用[M]. 北京:北京大学医学出版社,2011:64-198.
- [13] 王晓明,谢建平. 重复经颅磁刺激技术及其临床应用进展[J]. 国外医学物理医学与康复学分册,2009,24(1):43-45.
- [14] 喻东山,高振忠. 精神科合理用药手册[M]. 南京:江苏科学技术出版社,2005:238-239.
- [15] 李凝,王学义,宋美. 重复经颅磁刺激联合帕罗西汀治疗抑郁症首次发病患者的起效时间及对执行功能的影响[J]. 中华精神科杂志,2012,45(3):137-140.
- [16] Zeeuw D, Santermans L, Baeken C, et al. Combative HF-rTMS treatment, for a bipolar I patient, following unsuccessful ECT[J]. Psychiatr Danub,2010,22(1):164.
- [17] 卢爱莲,严芳,赵丽琼,等. 经颅磁刺激联合心理干预治疗抑郁症患者的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志,2012,34(8):616-618.
- [18] Dell B, Altamura A C. Augmentative transcranial magnetic stimulation (TMS) combined with brain navigation in drug resistant rapid cycling bipolar depression: A case report of acute and maintenance efficacy [J]. World Biol Psychiatry,2009,10(4):673-676.
- [19] 戚洪,莉黄,满丽,等. 经颅磁刺激的分子生物学研究[J]. 国际精神病学杂志. 2013,3(40):185-188.
- [20] 张小乔,李鹏,霍江涛,等. 重复经颅磁刺激对慢性应激抑郁大鼠抑郁行为及海马神经元再生的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2011,33(5):336-339.
- [21] Jhanwar VG, Bishnoi RJ, Jhanwar MR. Utility of repetitive transcranial stimulation as an augmenting treatment method in treatment-resistant depression [J]. Indian Psychol Med,2011,33(1):92-96.
- [22] Shi Y, You J, Yuan Y, et al. Plasma BDNF and tPA are associated with late-onset geriatric depression[J]. Psychiatry Clin Neurosc,2010,64(2):249-254.

(修回日期:2014-10-12)

(本文编辑:阮仕衡)

体外冲击波联合牵伸疗法治疗足底筋膜炎的疗效观察

孟庆才 姜迎萍 马雷

【摘要】目的 观察体外冲击波(ESWT)联合牵伸疗法治疗足底筋膜炎(PF)的疗效观察。**方法** 选取 PF 患者 112 例,按照随机数字表法将其分为治疗组(59 例)和对照组(53 例)。2 组患者均给予牵伸训练,治疗组在此基础上辅以 ESWT 治疗。治疗前、治疗 4 周及治疗 8 周时,采用美国矫形足踝协会(AOFAS)踝与后足功能评分对 2 组患者的疗效进行评定,采用视觉模拟评分法(VAS)对 2 组患者站立行走时的足底疼痛程度进行评定。**结果** 治疗过程中,治疗组、对照组分别有 1 例、2 例患者脱落。治疗前,2 组患者 AOFAS 评分及 VAS 评分间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与组内治疗前比较,2 组患者治疗 4 周及 8 周后的 AOFAS 评分显著提高($P < 0.05$)。与组内治疗 4 周后比较,对照组治疗 8 周后的 AOFAS 评分[(78.81 ± 10.97)分]降低($P < 0.05$),治疗组治疗 8 周后的 AOFAS 评分[(92.07 ± 9.83)分]升高($P < 0.05$)。与对照组同时间点比较,治疗组治疗 4 周[(87.07 ± 11.26)分]

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.011.021

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区中医医院

通信作者:姜迎萍,Email:jyp1104@126.com