

氧的特性直接损伤细菌细胞壁及膜系统,导致细菌死亡。

创伤修复涉及许多病理变化,这一过程是由多种组织细胞相互协作、共同参与完成,其中巨噬细胞、中性粒细胞的作用是进入创伤区清除失活组织及微生物。许多生长因子通过参与炎症反应,进而影响细胞周期,诱导血管形成,促进细胞外基质沉积来加速创面修复。血小板和巨噬细胞分泌一些与成纤维细胞和内皮细胞有关的生长因子,通过内分泌、自分泌和旁分泌的形式促进细胞迁移、分裂和增殖^[13]。创伤修复速度的快慢取决于上述细胞进入伤口并增生的速度,而细胞的进入和增生又依赖于趋化因子和生长因子的参与和调节。有研究发现,EGF 通过与炎性细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞及表皮细胞细胞膜上的相应受体结合,从而促进 RNA、DNA 和羟脯氨酸构建,调节蛋白质合成,完善胶原蛋白组成,同时对细胞起到趋化作用,加快创面愈合速度^[14-15]。本研究发现,利用光动力抗菌化学疗法治疗后,患者创面肉芽组织 EGF 呈高表达水平,提示黄柏提取物受到激光照射后,可能通过上调 EGF 的表达水平,从而达到促进创面愈合的目的。由于 EGF 需要与相应受体结合才能发挥作用,所以在 EGF 高水平表达的同时,是否也有 EGF 相应受体的增加,尚待进一步研究证实。

本研究证实,光动力抗菌化学疗法对于手指人咬伤后难治性厌氧菌及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染具有特殊的杀菌作用,可有效提高创面肉芽组织 EGF 的表达水平,进而促进创面愈合。

参 考 文 献

- [1] 赵维彦,李炳万,梁丽荣. 手部人咬伤的治疗[J]. 实用手外科杂志,2007,21(1): 36-37.
- [2] Basadre JO, Parry SW. Indications for surgical débridement in 125 human bites to the hand[J]. Arch Surg, 1991, 126(1): 65-67.
- [3] 崔健,刑文钊,孙梁,等. 多网管解剖型置管灌洗法治疗骨折术后继发慢性骨髓炎[J]. 中华骨科杂志,31(8): 877-883.
- [4] Smith IM, Austin OM, Batchelor AG. The treatment of chronic osteomyelitis: a 10 year audit[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2006, 59(1): 11-15.
- [5] 李开庭,白定群,欧云生. 光动力诱导肿瘤细胞死亡机制的研究进展[J]. 中华物理医学与康复杂志,2013,35(7): 583-586.
- [6] 张永军,方勇,姚敏. 光动力抗菌化学疗法治疗甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染研究进展[J]. 中华烧伤杂志,2012,28(5): 367-370.
- [7] Dai T, Tegos GP, Zhiyentayev T, et al. Photodynamic therapy for methicillin-resistant staphylococcus aureus infection in a mouse skin abrasion model[J]. Lasers Surg Med, 2010, 42(1): 38-44.
- [8] Bisland SK, Chien C, Wilson BC, et al. Pre-clinical invitro and in vivo studies to examine the potential use of photodynamic therapy in the treatment of osteomyelitis[J]. Photochem Photobiol Sci, 2006, 5(1): 31-38.
- [9] 宓伟,何深一. 抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的中药筛选[J]. 中国生化药物杂志,2011,32(1): 44-46.
- [10] 许川山. 中药光敏剂介导的光动力疗法[J]. 激光杂志,2004, 25(6): 92-93.
- [11] 马长升,尹勇,李海涛,等. 半导体激光照射对家兔皮肤伤口愈合的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2010,32(5): 321-323.
- [12] 廖静,鄂征,宁涛,等. 中药黄柏的光敏抗癌作用研究[J]. 首都医科大学学报,1999,20(3): 153-155.
- [13] MaGrat MH. Peptide growth factors and wound healing[J]. Clin Plas Surg, 1990, 17(3): 421-432.
- [14] Inoue M, Ono I, Taeshita T, et al. Effect of a collagen matrix containing epidermal growth factor on wound contraction[J]. Wound Repair Regen, 1998, 6(3): 213-222.
- [15] Mills BG, Frausto A, Brien E. Cytokines associated with the pathophysiology of aggressive fibromatosis[J]. J Orthop Res, 2000, 18(4): 655-662.

(修回日期:2014-11-21)

(本文编辑:凌 琛)

帕罗西汀治疗对焦虑障碍患者感觉门控 P50 的影响

王绍昌 李长安 金艺峰 张凤林 方向明 陈兴时

感觉门控是电生理学中的术语,是指相似的感觉刺激会被大脑抑制的现象。感觉门控(sensory gating)异常是导致精神疾病产生精神症状的重要证据之一。听觉诱发电位 P50(简称 P50)是最常被用来检测感觉门控的神经电生理学研究方法之一^[1]。国内外已有焦虑障碍(anxiety disorder)和其它疾病 P300

研究^[2-3],但较少焦虑障碍 P50 报道。Mann 等^[4]曾报道,5-HT 受体的改变可能引起精神分裂症患者感觉门控改变,然而,在老年期抑郁症患者中并未发现 5-HT 选择性重摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRIs)类药物引起的 P50 改变,为进一步研究感觉门控受 SSRIs 药物影响所致的改变,笔者对焦虑症患者帕罗西汀治疗前、后的 P50 改变进行了观察,现报道如下。

一、对象与方法

(一)研究对象

1. 焦虑障碍组的入选标准:①符合国际疾病分类(第 10 版)(International Classification of Diseases, tenth version, ICD-10)^[5]中的焦虑障碍诊断标准;②均为首发患者;③均未用过精

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.02.019

作者单位:322000 义乌,浙江省义乌市精神卫生中心(王绍昌、李长安、金艺峰、张凤林、方向明);上海交通大学医学院附属精神卫生中心(陈兴时)

通信作者:王绍昌,Email:wsc00007@163.com

神药物,无躯体疾病或其他精神疾病史;④均为右利手;⑤能合作完成各项实验;⑥汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)^[6]评分 ≥ 14 分;⑦签署知情同意书。排除标准:排除严重躯体疾病者、药物或酒精依赖者、不能完成检查者。选自本院普通门诊患者及心理咨询且符合上述入选标准的就诊者 48 例作为焦虑障碍组,其中男 23 例,女 25 例;年龄 19~48 岁,平均 (26.7 ± 5.5) 岁。

2. 健康对照组的人选标准:①体检正常,未发现躯体疾病;②血常规、生化常规和胸片均无异常;③对受试者作精神检查,确认以往从未发生过各类精神障碍,目前精神状况良好;④否认二系三代精神疾病史;⑤签署知情同意书。选取 2012 年 5 月至 2013 年 8 月符合上述健康对照入组标准的我院职工和附近社区居民 45 例健康志愿者作为健康对照组,其中男 23 例,女 22 例,均为汉族,右利手,听力正常;年龄 19~43 岁,平均 (25.1 ± 3.3) 岁;受教育年限 12~23 年,平均 (16.3 ± 1.5) 年。

上述 2 组性别、年龄等一般资料经统计学分析比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

(二) 研究方法

患者焦虑评分:采用 HAMA 评分^[6]对患者焦虑状态进行评定,该量表由 Hamilton 于 1959 年编制,包括 14 个项目,采用 0~4 分的 5 级评分法,0 分,无症状;1 分,轻;2 分,中等;3 分,重;4 分,极重。总评分 ≥ 29 分,可能为严重焦虑; ≥ 21 分,肯定有明显焦虑; ≥ 14 分,肯定有焦虑; ≥ 7 分,可能有焦虑; < 7 分,则表示没有焦虑症状。

患者药物治疗:所有焦虑障碍组患者均接受帕罗西汀(商品名:赛乐特)治疗,20~40 mg/d 口服,共治疗 10 个月。分别于治疗前和治疗 10 个月后(治疗后)接受 P50 测试。随访时,有 4 例患者脱落,未纳入统计。

本研究在本院功能科完成。采用听觉条件刺激(S1)-测试刺激(S2)模式。试验在屏蔽的隔音室中进行,受试者取卧位,放松,眼看前方,保持清醒与集中。所用仪器为美国 Nicolet 脑电生理仪及 Bravo 刺激器。记录电极按照国际 10/20 系统电极安置于 Cz 脑区,参考电极双耳垂,前额(FPz)接地。所有电阻 $< 5 \text{ k}\Omega$ 。分别用 5 种频率(128、256、512、1024 和 2048 Hz)的音叉(上海手术器械六厂研制)检测。由外置信号发生器触发产生 85 dB 刺激声强度的成对短声(S1 和 S2),波形呈矩形波,持续时间为 0.10 ms,通过耳机给予受试者刺激。成对刺激中 S1 与 S2 的配对时间间隔为 500 ms。每组成对刺激的间隔为 10 s,共给予 32 组成对刺激。对 S1 和 S2 刺激分别同步采样叠加。输

入信号经放大器放大,分析窗口 200 ms。由 S1 刺激诱出的 P50 称为条件刺激波(S1-P50);S2 刺激诱出的 P50 称为测试刺激波(S2-P50)。

测量指标:①潜伏期(ms):S1-P50 和 S2-P50 波的潜伏期;②波幅(μV):S1-P50 和 S2-P50 的波幅值;③S2-P50 波幅/S1-P50 波幅的比值(S2/S1),该比值反映感觉门控的抑制缺失程度。

(三) 统计学方法

为保证一致性,所有 P50 实验操作及量表测定均经过培训且固定由 2 位研究者完成。脑电波伪迹由记录仪自动辨别和排除,即时显示平均后的电位,用鼠标自动测量和计算各指标。应用 SPSS 11.0 版统计软件对数据进行统计学处理。组间及治疗前后比较均采用两独立样本 t 检验。Pearson 相关分析检验患者组 P50 各指标与 HAMA 分值的相关性。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

二、结果

1. 健康对照组和焦虑障碍组治疗前的 P50 比较:与健康对照组比较,焦虑障碍组的 S1-P50 波幅降低,S2-P50 波幅增高,且 2 组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但 2 组的潜伏期 S1-P50 和潜伏期 S2-P50 比较,组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。而焦虑障碍组患者的 S2/S1 比值较健康对照组的明显增高($P < 0.01$),组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。详见表 1。

2. 焦虑障碍组患者与 HAMA 评分的相关性分析:入组时焦虑障碍组 HAMA 评分为 (25.6 ± 4.2) 分,处于疾病发作阶段。应用 Spearman 检验显示,S2/S1 比值、S1-P50 潜伏期和波幅及 S2-P50 潜伏期和波幅与 HAMA 评分均无相关性($P > 0.05$)。

3. 焦虑障碍组患者治疗前、后的 P50 比较:治疗后 10 个月收集到临床复查者 44 例(有 4 例患者失访)。在 S1-P50 和 S2-P50 潜伏期和波幅方面,焦虑障碍组在治疗前和治疗后(此时精神症状开始缓解,HAMA 量表总分为 < 14 分,减分率 $> 50\%$ 。帕罗西汀平均 24.5 mg/d,复查前停药平均 7 d)比较,上述指标治疗前后差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 2。

三、讨论

目前反映感觉门控最常用的方法是 P50^[1],表示 P50 抑制的数学表达式有多种^[3]。本研究采用目前国际上推荐的 S2/S1 比值作为敏感指标^[7]。本研究结果显示,焦虑障碍组患者的听觉 P50 指标主要改变有 S1-P50 波幅降低、P50 抑制显著减弱,它包括 S2/S1 比率显著增高和 S2-P50 波幅增高,S1-P50 波幅低于健康对照组。这也证实了美国及欧洲有关焦虑障碍患者 P50

表 1 焦虑障碍组与健康对照组的听觉 P50 潜伏期和波幅($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	S1-P50		S2-P50		S2/S1 (%)
		潜伏期(ms)	波幅(μV)	潜伏期(ms)	波幅(μV)	
健康对照组	45	62.0 $\pm$ 11.0	5.2 $\pm$ 3.1	65.0 $\pm$ 20.0	2.2 $\pm$ 0.9	41.0 $\pm$ 19.0
焦虑障碍组	48	64.0 $\pm$ 14.0	3.8 $\pm$ 1.1 ^a	68.0 $\pm$ 21.0	3.9 $\pm$ 1.1 ^a	64.0 $\pm$ 28.0 ^b

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

表 2 焦虑障碍组患者治疗前、后 Cz 脑区的 P50 比较($\bar{x} \pm s$)

治疗时期	例数	S1-P50		S2-P50		S2/S1 (%)
		潜伏期(ms)	波幅(μV)	潜伏期(ms)	波幅(μV)	
治疗前	48	64.0 $\pm$ 14.0	3.8 $\pm$ 1.1	68.0 $\pm$ 21.0	3.9 $\pm$ 1.1	64.0 $\pm$ 28.0
治疗后	44	63.0 $\pm$ 14.0	3.7 $\pm$ 1.3	69.0 $\pm$ 16.0	3.4 $\pm$ 1.3	62.0 $\pm$ 30.0

指标的报道^[2,8-10]。临床上,焦虑障碍患者会对健康人习以为常的外界刺激,如声音、图像等,会表现出异常的关注,并伴有神经内分泌系统的改变,如心慌、手抖、出冷汗、胸闷等。本研究结果或许可以对此作出解释:由于患者的感觉门控功能异常,使得大量原本应该被忽略的外界信息进入到脑内,被患者知觉到,在患者认知曲解的作用下,引起患者的警觉,继而导致焦虑的临床表现。现有的有关感觉门控的神经生物学机制的研究支持本研究关于焦虑障碍患者 P50 异常的病因学假说,如动物和人体实验均已证实 P50 的产生部位主要在海马 CA3 区^[1],该区是个体形成联想记忆的最重要的脑区,在恐惧记忆的形成中发挥关键作用。然而,由于目前 P50 的具体产生机制尚不明确,有限的证据似乎表明多巴胺系统^[2]、胆碱能受体以及 5-HT 能受体参与感觉门控过程^[11-12],该过程在焦虑症发病中所起的作用有待进一步证明。

在研究对象的选择上,以往有研究者选用焦虑障碍的某一亚型,如强迫症作为研究对象^[12-13],并在研究中考虑了药物治疗因素对 P50 的可能影响^[12]。本研究为了排除药物、住院等因素对结果的影响,收集的焦虑障碍患者均为首发患者,此前并未接受过相关药物治疗,其实验结果基本可以真实反映焦虑障碍患者的表现。研究中分析了患者焦虑症状的严重程度(HAMA 评分)与 P50 改变之间的关系,结果显示,表达听觉感觉门控大小的比值指标 S2/S1 以及 S1-P50、S2-P50 潜伏期和波幅与 HAMA 评分无相关性。提示焦虑障碍组患者的感觉门控缺损可能是反映疾病素质的指标,而与疾病的严重程度关系不大。然而,由于本研究仅设立了健康对照组,P50 的这种异常改变是否与其它精神障碍(如精神分裂症^[2]、抑郁症^[7])中的异常不一致,仍需进一步研究。

焦虑障碍患者 P50 异常究竟是一种属性标志(trait marker)还是状态标志(state marker),亦或是两者兼有的混合性标志?这都需要通过随访加以验证。属性标志对病因研究更为有用,可以就此探究疾病的病因;状态性标志往往被用作临床诊断标志。有研究者认为,测试反应时 P50 缺陷可能是一种状态标记,与疾病的严重程度有密切关系,随病情缓解后,这种缺陷可以消失^[2,12-13]。为了探讨焦虑障碍的 P50 的变异性质,本研究对患者治疗 10 个月后的随访结果显示,焦虑障碍症状显著患者与症状缓解患者在 P50 指标比较的差异无统计学意义。包括从治疗开始至临床症状消失或缓解均未出现相应改变的 P50 异常指标(S1-P50 潜伏期和波幅,S2-P50 潜伏期和波幅)及虽有改善但不明显的 P50 指标(S2/S1),这些指标具有明显的跨状态稳定性^[2,14]。提示精神药物及症状的波动对 P50 指标的影响在焦虑障碍患者变异中不占主要地位^[2]。上述 P50 异常可能是焦虑障碍本身存在的一种素质因素,感觉门控缺损可能是焦虑障碍的重要发病机制之一。在治疗方面,药物剂量是否对 P50 抑制的缺损产生影响也是一个重要问题,本研究中,由于患者的焦虑症状总体不严重,药物剂量差别不大,将来要回答这一问题,需要入组时就患者的病情严重程度进行界定,同时设计更为严格的服药方案。

近年来,关于 P50 抑制的研究已经考虑刺激间隔(interstimulus intervals, ISIs)等因素的影响,目前认为,不同的刺激间隔对大脑感觉门控的影响可能有差异^[15],由于以往焦虑障碍的研

究较少,本研究设计时未考虑刺激间隔因素对患者 P50 可能的影响,这是本研究的局限性之一。未来,随着这方面研究的逐渐深入,在研究中有必要更多考虑刺激的物理特性。

综上所述,结合本研究结果及前人研究结果,认为感觉门控的缺损可能是焦虑障碍的一种属性标志,其在焦虑障碍发病中的作用值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Chen XS, Zhang C, Xu YF, et al. The neonatal ventral hippocampal lesion as a valid model of schizophrenia: evidence from sensory gating study[J]. Chin Med J, 2012, 125(15): 2752-2754.
- [2] 陈兴时, 张明岛, 楼翥璎, 等. 精神分裂症首次发病患者治疗前后感觉门控功能的动态观察[J]. 中华精神科杂志, 2006, 39(4): 193-196.
- [3] 宋景贵, 王夏红, 穆俊林, 等. 脑卒中患者认知功能的对照研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27(4): 226-227.
- [4] Mann C, Croft RJ, Scholes KE, et al. Differential effects of acute serotonin and dopamine depletion on prepulse inhibition and p50 suppression measures of sensorimotor and sensory gating in humans[J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(7): 1653-1666.
- [5] 世界卫生组织. ICD-10 精神与行为障碍分类临床描述与诊断要点[M]. 范肖东, 汪向东, 于欣, 等译. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 114-115.
- [6] 王洪芹. 综合心理护理干预对烧伤患者焦虑与抑郁情绪的影响[J]. 护理实践与研究, 2013, 10(19): 104-106.
- [7] 刘群, 沈丽峰, 李亚玲, 等. 老年期抑郁症抗抑郁药物治疗前后感觉门控 P50 改变[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2011, 37(5): 266-268.
- [8] 沈渔邨. 精神病学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 183-198.
- [9] 刘名顺, 闫宝云, 董全胜, 等. 现代实用脑电图地形图学[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2013: 121-129.
- [10] Kurayama T, Nakazawa K, Matsuzawa D, et al. Alterations of auditory p50 suppression in human fear conditioning and extinction[J]. Biol Psychiatry, 2009, 65(6): 495-502.
- [11] Light GA, Geyer MA, Clementz BA, et al. Normal P50 suppression in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications[J]. Am J Psychiatry, 2000, 157(5): 767-771.
- [12] De Leeuw AS, Oranje B, van Megen HJ, et al. Sensory gating and sensorimotor gating in medication-free obsessive-compulsive disorder patients[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2010, 25(4): 232-240.
- [13] Hashimoto T, Shimizu E, Koike K, et al. Deficits in auditory P50 inhibition in obsessive-compulsive disorder[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32(1): 288-296.
- [14] Chen XS, Zhang MD, Wang HX, et al. Follow-up study on auditory evoked potential P50 in first-episode schizophrenia[J]. J Shanghai Second Med University (in English), 2006, 18(1): 7-14.
- [15] Nangini C, Ross B, Tam F, et al. Magnetoencephalographic study of vibrotactile evoked transient and steady-state responses in human somatosensory cortex[J]. Neuroimage, 2006, 33(1): 252-262.

(修回日期: 2014-04-20)

(本文编辑: 汪 玲)