

本研究进一步证实注意网络测试是研究视觉注意认知过程的有效任务和工具,并且可以应用于局灶性脑损害患者注意障碍的测量。局灶性脑损害是研究脑认知功能非常有价值的模型;这种研究方法或策略可以作为研究其他认知过程的模型。

参 考 文 献

- [1] Itti L, Koch C. Computational modelling of visual attention. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2: 194-203.
- [2] He BJ, Snyder AZ, Vincent JL, et al. Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect. *Neuron*, 2007, 53: 905-918.
- [3] Bressler SL, Tang W, Sylvester C, et al. Top-down control of human visual cortex by frontal and parietal cortex in anticipatory visual spatial attention. *J Neurosci*, 2008, 28: 10056-10061.
- [4] Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*, 1990, 13: 25-42.
- [5] Posner MI, Rothbart MK. Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Annu Rev Psychol*, 2007, 58: 1-23.
- [6] Fan J, McCandliss BD, Sommer T, et al. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci*, 2002, 14: 340-347.
- [7] Fernandez-Duque D, Black SE. Attentional networks in normal aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 2006, 20: 133-143.
- [8] Halterman CI, Langan J, Drew A, et al. Tracking the recovery of visuospatial attention deficits in mild traumatic brain injury. *Brain*, 2006, 129: 747-753.
- [9] Johnson KA, Robertson IH, Barry E, et al. Impaired conflict resolution and alerting in children with ADHD: evidence from the Attention Network Task (ANT). *J Child Psychol Psychiatry*, 2008, 49: 1339-1347.
- [10] Neuhaus AH, Koehler S, Opgen-Rhein C, et al. Selective anterior cingulate cortex deficit during conflict solution in schizophrenia: an event-related potential study. *J Psychiatr Res*, 2007, 41: 635-644.
- [11] Oliveri M, Rossini PM, Filippi MM, et al. Time-dependent activation of parieto-frontal networks for directing attention to tactile space. A study with paired transcranial magnetic stimulation pulses in right-brain-damaged patients with extinction. *Brain*, 2000, 123: 1939-1947.
- [12] Fan J, McCandliss BD, Fossella JA, et al. The activation of attentional networks. *Neuroimage*, 2005, 26: 471-479.
- [13] Sturm W, Willmes K. On the functional neuroanatomy of intrinsic and phasic alertness. *Neuroimage*, 2001, 14: S76-S84.
- [14] Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ, et al. Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *J Neurosci*, 1984, 4: 1863-1874.
- [15] Yantis S, Schwarzbach J, Serences JT, et al. Transient neural activity in human parietal cortex during spatial attention shifts. *Nat Neurosci*, 2002, 5: 995-1002.
- [16] Fan J, Fossella J, Sommer T, et al. Mapping the genetic variation of executive attention onto brain activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 7406-7411.
- [17] Casey BJ, Thomas KM, Welsh TF, et al. Dissociation of response conflict, attentional selection, and expectancy with functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 8728-8733.
- [18] Fan J, Flombaum JI, McCandliss BD, et al. Cognitive and brain consequences of conflict. *Neuroimage*, 2003, 18: 42-57.
- [19] Fan J, Kolster R, Ghajar J, et al. Response anticipation and response conflict: an event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 2007, 27: 2272-2282.
- [20] Fuentes LJ, Campoy G. The time course of alerting effect over orienting in the attention network test. *Exp Brain Res*, 2008, 185: 667-672.

(修回日期:2010-10-25)

(本文编辑:松 明)

经颅磁刺激联合帕罗西汀治疗广泛性焦虑的疗效观察

朱毅平 蔡敏 林敏 钱敏才 沈鑫华 章建峰 杨胜良

【摘要】目的 观察重复经颅磁刺激(rTMS)联合帕罗西汀治疗广泛性焦虑(GAD)的疗效及安全性。**方法** 共选取在我院治疗的GAD患者70例,采用随机数字表法将其分为治疗组及对照组,每组35例。2组患者均于入院后每天早餐后口服帕罗西汀,有睡眠障碍者允许睡前服用唑吡坦;治疗组在上述基础上,于入院后第2周至第3周期间,每天给予1次rTMS治疗(周六、周日除外),共治疗10次。于入选时及治疗1,2,4周时分别采用汉密顿焦虑量表(HAMA)、临床疗效总评量表(CGI-SI)对2组患者进行评定;于治疗第4周末复查各组患者血常规、肝、肾功能及心、脑电图。**结果** 2组患者分别经4周治疗后,发现治疗组治愈率、有效率均显著优于对照组($P < 0.05$),并且还发现rTMS对改善GAD患者睡眠也有促进作用。在4周治疗期间,2组患者均有头痛(头晕)、血压升高等副反应发生,但程度均比较轻微,组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗4周后2组患者均未发现血常

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.02.015

基金项目:湖州市科技局资助项目(2008YS15)

作者单位:313000 湖州,浙江省湖州市第三人民医院

规、肝、肾功能、心、脑电图异常病例。**结论** 帕罗西汀联合 rTMS 治疗 GAD 具有协同疗效,可进一步提高 GAD 患者有效率及缓解率,同时治疗过程中副反应少、安全性高,值得临床推广、应用。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 帕罗西汀; 广泛性焦虑

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)具有无创、操作简单、安全性好等优点,广泛用于治疗各种神经精神性疾病,如帕金森病、癫痫、抑郁症等。目前相关精神药理学研究发现,抑郁症和广泛性焦虑(generalized anxiety disorder, GAD)在神经生化方面具有一定同源性^[1,2],并且抑郁症的某些治疗手段对 GAD 患者同样有效^[3-4]。基于上述背景,本研究前瞻性采用 rTMS 及帕罗西汀联合治疗 GAD 患者,发现临床疗效满意。现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

共选取 2006 年 1 月至 2009 年 3 月间在我院心理科住院治疗的 GAD 患者 70 例,患者入选标准如下:①符合中国精神疾病分类与诊断标准第三版中关于 GAD 的诊断标准^[5];②汉密顿焦虑量表(Hamilton Rating Scale for Anxiety, HAMA)评分 ≥ 14 分^[6];③未接受抗抑郁药物治疗或停药 2 周以上;④排除有严重躯体疾病者或妊娠期、哺乳期妇女;⑤非酒精或药物依赖者;⑥年龄 18 ~ 60 岁;⑦血、尿常规、肝、肾功能、甲状腺功能、心电图、颅脑 CT 检查正常。采用随机数字表法将上述患者分为治疗组及对照组,每组 35 例。治疗组男 7 例,女 28 例;年龄 22 ~ 60 岁,平均 (45.4 ± 9.5) 岁;病程 0.5 ~ 11.4 年,平均 (2.6 ± 2.9) 年;受教育年限 0 ~ 15 年,平均 (7.4 ± 4.3) 年;家族史阳性 10 例,发病前有诱因者 8 例。对照组男 9 例,女 26 例;年龄 25 ~ 60 岁,平均 (45.9 ± 8.7) 岁;病程 0.5 ~ 20.2 年,平均 (3.2 ± 3.8) 年;受教育年限 0 ~ 18 年,平均 (7.1 ± 4.7) 年;家族史阳性 8 例,发病前有诱因者 6 例。2 组患者一般情况及病情经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

2 组患者均于入院后每日早餐后口服帕罗西汀,对于存在睡眠障碍的患者允许使用唑吡坦(于睡前服用),用药剂量根据患者实际情况酌情增减。治疗组患者在上述基础上,于治疗第 2 周至第 3 周期间每天给予 rTMS 治疗(周六、周日除外),共治疗 10 次。在进行 rTMS 治疗前,均征得患者及家属同意,并签署书面知情同意书,患者进入治疗室前取下所有磁性物品(如银行卡、磁盘、手机、眼镜、金属项链等),治疗时患者坐在两侧有扶手的躺椅上,保持全身放松。治疗室温度保持 20 ~ 25 °C,湿度保持 45 ~ 75°,灯光稍暗,采用美国 Medtronic 公司生产的 MagPro r30 型经颅磁刺激器及“8”字形刺激线圈,线圈与患者头部相切,线圈轴朝向鼻梁。通过刺激患者特定头皮部位引起右侧第一骨间外侧肌运动来判断运动阈值(motor threshold, MT),通常刺激点为左侧背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)部位,侧面距离头顶约 6 cm,MT 强度以最低刺激强度定义,磁刺激强度从最大输出强度的 25% 开始并逐渐增加,每次递增 1%,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,则此时磁刺激器输出强度值即为 MT 值。在 rTMS 治疗过程中,患者及治疗医师均配戴耳塞, rTMS 刺激位点根据国际 10 ~ 20 极点分布系统选取左侧颞顶叶,即左颞点(T3)与左顶点(P3)的连线中点, rTMS 治疗强度均固定为 80% MT, rTMS 刺激频率为 10 ~ 15 Hz,每天刺激 10 个序列,每个序列持续 90 s,每个序列结束后间歇 30 s,每次治疗约持续 30 min^[7-10]。

三、疗效评定标准

于入选时及治疗后 1, 2, 4 周时由 2 位高年资主治医师轮流进行疗效评定,疗效评定指标包括 HAMA 评分及临床疗效总量表(clinical global impression, CGI-SI)评分^[6];患者临床疗效以 HAMA 总分减分率来衡量,如治疗后 HAMA 总分 ≤ 7 分为治愈, HAMA 减分率 $\geq 50\%$ 为有效, HAMA 减分率 $\leq 49\%$ 为无效;另外 2 组患者于治疗第 4 周时复查血常规、肝、肾功能、心、脑电图等。

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 11.5 版统计学软件包进行数据分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用 t 检验,有效率比较采用 Ridit 分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

2 组患者入选时及治疗第 1 周末时,发现其 HAMA、CGI-SI 评分组间差异均无统计学意义($P > 0.05$);从治疗第 2 周末开始,治疗组患者 HAMA、CGI-SI 评分均显著低于对照组($P < 0.01$),该差异一直保持到治疗结束时,提示 rTMS 联合帕罗西汀治疗对 GAD 的改善作用明显优于单纯帕罗西汀治疗,具体数据详见表 1。2 组患者在使用帕罗西汀、唑吡坦剂量方面,入选时组间差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗第 4 周末时发现治疗组患者帕罗西汀使用剂量明显低于对照组,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$);从第 2 周末至第 4 周末期间,治疗组患者唑吡坦使用剂量显著低于对照组,组间差异具有统计学意义($P < 0.01$),以上结果提示 rTMS 联合帕罗西汀治疗不仅能降低 GAD 患者药物剂量,而且还能显著改善患者睡眠质量,具体数据详见表 2。

2 组患者于治疗 4 周后评定疗效,发现治疗组共治愈 20 例,好转 10 例,无效 5 例,有效率为 85.71%;对照组共治愈 11 例,好转 15 例,无效 9 例,有效率为 74.28%,经统计学比较,发现治疗组临床疗效显著优于对照组($P < 0.05$)。在 4 周治疗期间,治疗组有 14 例患者主诉头痛、头晕,5 例患者血压升高;对照组有 11 例患者主诉头痛、头晕,3 例患者血压升高,2 组患者上述副反应程度均比较轻微,未影响既定方案治疗。2 组患者上述副反应发生率经 χ^2 检验,发现组间差异无统计学意义($P > 0.05$);另外 2 组患者在治疗过程中,均未发现血常规、肝、肾功能、心、脑电图异常病例。

表 1 治疗前后 2 组患者 HAMA 评分及 CGI-SI 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	HAMA 评分				CGI-SI 评分			
		入选时	治疗 1 周末	治疗 2 周末	治疗 4 周末	入选时	治疗 1 周末	治疗 2 周末	治疗 4 周末
治疗组	35	21.97 $\pm$ 2.73	18.91 $\pm$ 3.13	12.23 $\pm$ 3.87 ^a	8.34 $\pm$ 3.52 ^a	4.23 $\pm$ 0.49	3.89 $\pm$ 0.32	2.69 $\pm$ 0.93 ^a	1.23 $\pm$ 0.60 ^a
对照组	35	20.74 $\pm$ 3.22	19.54 $\pm$ 2.89	15.86 $\pm$ 3.42	11.69 $\pm$ 3.70	4.17 $\pm$ 0.38	3.91 $\pm$ 0.45	3.77 $\pm$ 0.60	2.74 $\pm$ 1.07

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

表 2 治疗前后 2 组患者帕罗西汀及唑吡坦服用剂量比较 (mg/d, $\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	帕罗西汀服用剂量				唑吡坦服用剂量			
		入选时	治疗 1 周末	治疗 2 周末	治疗 4 周末	入选时	治疗 1 周末	治疗 2 周末	治疗 4 周末
治疗组	35	10.86 $\pm$ 2.84	20.29 $\pm$ 1.69	29.71 $\pm$ 4.53	29.70 $\pm$ 6.18 ^a	9.19 $\pm$ 1.78	8.14 $\pm$ 2.45	5.00 $\pm$ 3.63 ^a	0.71 $\pm$ 1.78 ^a
对照组	35	10.57 $\pm$ 2.36	20.57 $\pm$ 2.37	30.00 $\pm$ 3.43	32.86 $\pm$ 5.72	9.57 $\pm$ 1.42	9.57 $\pm$ 1.42	8.86 $\pm$ 2.13	5.43 $\pm$ 4.43

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

讨 论

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种无电极刺激技术,由 Barker 等在 1985 年创立;rTMS 是在其基础上发展而来,通过特殊装置将磁刺激能量反复传递到脑组织中并产生电场,当诱发的生物电流超过神经细胞兴奋性阈值时可使细胞膜去极化并激活神经细胞,从而引起一系列生理、生化反应及微观变化,达到治疗疾病的目的^[11-12]。rTMS 因其具有无创、操作简单、安全性好等优点,目前广泛应用于多种神经精神疾病的临床治疗^[1]。GAD 是以持续性显著紧张不安、伴有植物神经功能兴奋和过分警觉为特征的一种慢性焦虑障碍,苯二氮卓类(benzodiazepines, BZ)药物及选择性 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIS)对 GAD 患者具有治疗作用,提示 GAD 与 BZ 受体、5-HT 受体具有密切联系^[3-4]。

帕罗西汀是临床上广泛使用的抗抑郁类 SSRIS 药物,同时也是经美国食品药品监督管理局批准、唯一可用于治疗 GAD 的 SSRIS 药物^[13]。据相关资料统计,单独使用帕罗西汀治疗 GAD 的有效率为 62%~68%,缓解率为 30%~36%^[2]。本研究结果表明,单独使用帕罗西汀治疗 GAD 的有效率为 74.28%,缓解率为 31.43%,与相关报道数据基本一致。另外本研究治疗组患者在使用帕罗西汀同时,还给予 rTMS 治疗,发现经 4 周联合治疗后,该组患者有效率为 85.71%,缓解率达到 57.14%,均显著高于单纯给予帕罗西汀治疗的对照组,其治疗机制主要包括以下方面:①对 GAD 患者左侧前额叶皮质进行高频率 rTMS 刺激,可促使其神经元代谢水平增强,激活相应脑区功能^[10];②rTMS 除直接影响前额叶皮质功能外,还能间接作用于 GAD 相关神经环路中的皮质下结构,如扣带回前部、海马、丘脑等,使该环路对情感(情绪)的调节作用逐渐趋于平衡^[11,14];③rTMS 可促进纹状体及边缘系统多巴胺释放,增加血清脑源性神经生长因子表达,激活下丘脑突触后膜 5-HT_{1A} 受体,降低海马 β_1 和 β_2 肾上腺素受体表达^[10,11,15]。至于 rTMS 治疗 GAD 的确切机制及远期疗效,还有待进一步研究。

综上所述,本研究结果显示,帕罗西汀联合 rTMS 治疗 GAD 具有协同疗效,可显著提高 GAD 患者有效率及缓解率,并且治疗过程中副反应少、安全性高,患者对治疗效果满意,可见该联合疗法值得临床推广、应用。

参 考 文 献

- [1] 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.华西医学,2008,22:172-173.
- [2] 赵靖平,主编.精神病学新进展.北京:中华医学会电子音像出版社,2009:42-48.
- [3] Loo CK, Mitchell PB. A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation(TMS) treatment for depression and current and future strategies to optimize efficacy. J Affect Disord, 2005, 88:255-267.
- [4] 沈渔邨.精神病学.4 版.北京:人民卫生出版社,2003:460-461.
- [5] 中华医学会精神科学会.中国精神障碍分类与诊断标准.3 版.山东:山东科学技术出版社,2001:105-107.
- [6] 张明园.精神科评定量表手册.湖南:科学技术出版社,1993:134-137,151-154,198-202.
- [4] 张明园.汉密顿焦虑量表、临床疗效总评量表、副反应量表.上海精神医学,1990,2:43-44.
- [7] 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.中华物理医学与康复杂志,2003,25:627-674.
- [8] 王晓晶.重复经颅磁刺激治疗抑郁症 20 例临床观察.实用神经疾病,2005,8:92-93.
- [9] Cantello R, Tarletti RC. Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. Brain Res Rev, 2002, 38:309-327.
- [10] 刘津,李笑.重复经颅磁刺激辅助治疗脑卒中后抑郁的临床疗效观察.中华物理医学与康复杂志,2010,32:513-515.
- [11] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation; a primer. Neuron, 2007, 55:187-199.
- [12] 王菲,耿鑫,陶华英,等.重复经颅磁刺激对血管性痴呆大鼠认知功能影响的机制.中华物理医学与康复杂志,2010,32:730-734.
- [13] 喻东山,高振忠,主编.精神科合理用药手册.南京:江苏科学技术出版社,2005:238-239.
- [14] Ben SD, Guzawi H, Riboy LJ, et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT₂ receptor characteristics in rat brain. J Brain Res, 1999, 16:78-83.
- [15] Ben SD, Belmaker RH, Grisaru N, et al. Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. J Neural Transm, 1997, 4:191-197.

(修回日期:2010-11-26)

(本文编辑:易 浩)