

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170368

盐酸氟西汀联合重复经颅磁刺激治疗伴焦虑症状抑郁症的随机对照研究

周 平, 张 瑶, 谭庆荣*

空军军医大学西京医院心身科, 西安 710048

[摘要] **目的:** 比较单用盐酸氟西汀或盐酸氟西汀联合重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)治疗伴焦虑症状抑郁症患者的有效性及安全性。**方法:** 102 例伴有焦虑症状的抑郁症住院患者随机分为联合治疗组 51 例(rTMS 联合盐酸氟西汀)和对照组(单用盐酸氟西汀)51 例, 疗程 8 周。采用汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)以及治疗中出现的症状量表(TESS)分别在基线、治疗后 2、4、8 周评估疗效及不良反应。**结果:** 联合治疗组总有效率、HAMA、HAMD 评分时间主效应、组间主效应及 TESS 评分优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 盐酸氟西汀联合 rTMS 治疗伴焦虑症状抑郁症的疗效及安全性优于单用盐酸氟西汀。

[关键词] 盐酸氟西汀; 重复经颅磁刺激; 抑郁症; 焦虑症状

[中图分类号] R 749.7+2 **[文献标志码]** A

A randomized controlled trial on fluoxetine combined with repetitive transcranial magnetic stimulation versus fluoxetine alone in the treatment of major depressive disorder with anxiety symptoms

ZHOU Ping, ZHANG Yao, TAN Qing-rong*

Department of Psychosomatic Medicine, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, Shannxi, China

[Abstract] **Objective:** To compare the efficacy and safety of fluoxetine alone or fluoxetine hydrochloride combined with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of major depressive disorder (MDD) with anxiety symptoms. **Methods:** One hundred and two inpatients diagnosed as MDD with anxiety symptoms were randomly divided into the combination group (rTMS plus fluoxetine, 51 patients) and the control group (fluoxetine only, 51 patients). The course of treatment was 8 weeks. Hamilton anxiety scale (HAMA), Hamilton depression scale (HAMD) and the treatment emergent symptoms scale (TESS) were used to evaluate the efficacy and side effects at baseline, 2, 4 and 8 weeks after treatment. **Results:** The total effective rate, HAMA and HAMD main effects of time and between groups, and the TESS score of the combined treatment group were better than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions:** The efficacy and safety of fluoxetine hydrochloride combined with rTMS are better in the treatment of depression with anxiety symptoms than those of fluoxetine alone.

[Key Words] fluoxetine; repetitive transcranial magnetic stimulation; major depressive disorder; anxiety

抑郁症是危害人类健康的最主要精神疾患之一。抑郁症患者主要临床特点为显著且持久的心境低落, 同时合并焦虑、躯体不适或精神病性症状(幻觉、妄想)等, 甚至出现自伤、自杀等行为^[1]。抑郁症患者是否合并焦虑症状与其症状缓解、自杀风险以及疾病复发率等密切相关^[1-5]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)被誉为 21 世纪四大大脑科学技术之一, 已被美国食品和药品监督管理局(FDA)批准用于难治

性抑郁症的辅助治疗。临床试验^[6-7]证实, rTMS 能改善焦虑障碍患者临床症状, 可能也起到治疗作用。因此, 本研究观察了 rTMS 联合盐酸氟西汀对伴焦虑症状抑郁症患者的临床疗效及安全性, 为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 5 月至 2016 年 6 月在空军军医大学西京医院诊断为抑郁症的住院患

[收稿日期] 2017-05-10 **[接受日期]** 2017-07-31

[基金项目] 国家自然科学基金(30870886)。Supported by National Natural Science Foundation of China(30870886)。

[作者简介] 周 平, 主治医师。E-mail: aping004102@126.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 029-89661592, E-mail: tanqingr@fmmu.edu.cn

者。入组标准如下:(1)符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》抑郁症的诊断标准;(2)年龄 18~60 岁,初中以上文化并能理解本研究相关问卷;(3)汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分 ≥ 25 分(焦虑/躯体化因子 ≥ 3)且汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评分 ≥ 20 分;(4)既往无躁狂或轻躁狂发作史;(5)自愿入组,患者及家属对试验方案知情同意并签署知情同意书。排除器质性精神障碍、非成瘾物质所致精神障碍、严重躯体疾病患者,有明显自杀倾向,哺乳和妊娠期妇女。共纳入 102 例患者,在基线及治疗结束后均进行血常规、血生化(肝肾功、血糖、电解质)及心电图检查。本研究获医院医学伦理委员会审核批准。用随机数字表将患者随机分为对照组和联合治疗组,每组 51 例。

1.2 治疗方法 入组后 2 组均给予盐酸氟西汀(百优解,礼来公司)治疗,20 mg/d,晨起饭后顿服。联合治疗组在药物基础上合用 rTMS 治疗,患者平卧于治疗床上,全身放松,由专业护士采用经颅磁刺激仪(武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司)进行治疗。将“8”字形线圈中心精确对应于患者右侧前额叶背外侧皮质区域(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),设定治疗参数:频率 1 Hz,刺激强度 80%静息运动阈值(MT),刺激间隔为 200 ms,治疗脉冲数为 2 400/d。每次治疗 20 min,1 次/d,连续治疗 5 d 后休息 2 d,治疗 6 周。对照组仅给予伪磁刺激治疗,治疗时将磁头旋转 180°,背面贴于患者治疗靶部位。治疗期间对睡眠障碍患者短期合用苯二氮草类药物辅助睡眠,不合用抗精神病药物或其他抗抑郁药物。

1.3 疗效评定 在治疗开始前(基线期)和治疗 2、4、8 周末,采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)及汉密尔顿焦虑量表(HAMA)对疗效进行评估。使用治疗中出现的症状量表(TESS)评定药物不良反应。量表评定由 2 名通过一致性测评检验的精神科主治医师分别独立完成,评估时间每次约 20 min。

以 HAMD 评分判断抑郁疗效:第 8 周末 HAMD 减分率 $>75\%$ 或者总分 ≤ 7 分判为痊愈;50%~74%为显效;25%~49%为进步; $<25\%$ 视为无效。HAMD 减分率=(治疗前得分-治疗后得分)/治疗前总分 $\times 100\%$ 。治疗总有效率=(痊愈+显效+进步例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行分析。计数资料以率(%)表示。疗效评价使用意向治疗法(intent to treat, ITT);ITT 与不良反应采用 Fisher's 检验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用重复测量方差分析。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 一般资料比较 联合治疗组中,男性 23 例,女性 28 例,年龄 18~55 岁,平均(34.73 $\pm$ 8.71)岁。对照组中,男性 25 例,女性 26 例,年龄 20~58 岁,平均(32.39 $\pm$ 6.32)岁。2 组患者在性别构成比、年龄及病程等差异无统计学意义(表 1)。联合治疗组脱落 5 例,其中 4 例治疗 2 周后失访、1 例患者在治疗 5 周时退出;对照组脱落 7 例,其中 2 例治疗 2 周后失访、3 例治疗 4 周后退出、2 例治疗 6 周时失访。

表 1 2 组患者一般资料比较

n=51				
组别	年龄/岁	男性 n(%)	女性 n(%)	病程 t/月
联合治疗组	34.73 $\pm$ 8.71	23(45.10)	28(54.90)	12.1 $\pm$ 4.1
对照组	32.39 $\pm$ 6.32	25(49.01)	26(50.98)	13.2 $\pm$ 4.8

2.2 疗效评定 治疗 8 周后,联合治疗组完成随访的 48 例患者(其中 3 例完成部分随访)中,痊愈 16 例,显著进步 12 例,进步 12 例,无效 8 例,总有效率为 84.8%。对照组 49 例完成随访的患者(其中 5 例患者完成部分随访)中,痊愈 10 例,显著进步 11 例,进步 13 例,无效 15 例,总有效率为 69.3%。2 组治疗总有效率差异有统计学意义($P<0.01$,表 2)。

表 2 2 组患者治疗总有效率比较

n(%)					
组别	痊愈	显效	进步	无效	总有效率
联合治疗组(N=48)	16(33.3)	12(25.0)	12(25.0)	8(16.7)	40(83.3)**
对照组(N=49)	10(20.4)	11(22.4)	13(26.5)	15(30.6)	34(69.3)

** $P<0.01$ 与对照组相比

2.3 焦虑症状疗效 2 组基线 HAMA 评分差异无统计学意义;治疗 8 周后,2 组 HAMA 评分均有下降,其中联合治疗组 HAMA 下降速度以及下降比例均高于对照组(时间主效应: $F=11.33, P<0.05$;组间主效应: $F=15.28, P<0.05$),而交互效应差异无统计学意义(图 1)。

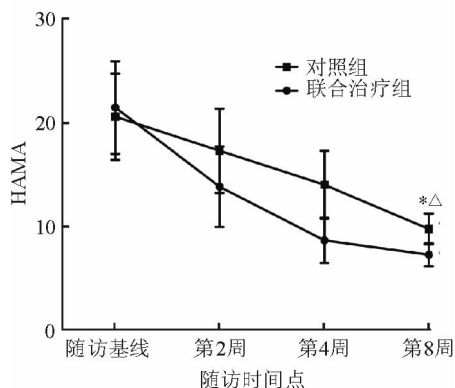


图 1 2 组患者 HAMA 评分比较

* $P<0.05$ 与治疗基线相比;△ $P<0.05$ 与对照组相比

2.4 抑郁症状疗效 2 组基线 HAMD 评分差异无统计学意义;治疗 6 周后,2 组 HAMD 评分均下降,其中联合治疗组评分下降速度快于对照组,提示联合治疗组起效更快。HAMD 评分也低于对照组(时间主效应: $F=26.30, P<0.05$;组间主效应: $F=22.19, P<0.05$),而交互效应差异无统计学意义(图 2)。

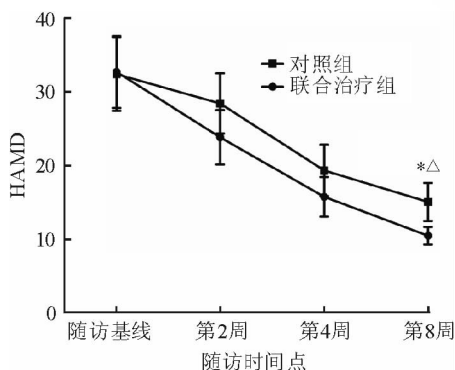


图 2 2 组患者 HAMD 评分比较

* $P<0.05$ 与治疗基线相比;△ $P<0.05$ 与对照组相比

2.5 不良反应比较 联合治疗组不良反应发生共 11 次,主要包括厌食、恶心、头晕、便秘、乏力及头痛;对照组不良反应发生 17 次,主要包括厌食、恶心、头晕、便秘、出汗、记忆力损伤、口干以及乏力。2 组 TESS 评分差异有统计学意义($F=12.81, P<0.05$)。2 组患者上述不良反应均可耐受,且随着治疗的进行逐渐减轻、消失。2 组患者血常规、肝肾功

能、电解质及心电图结果在基线及试验结束时均无显著异常。

3 讨论

抑郁症患者合并焦虑症状的比例达 85%^[4]。此类患者相较不合并焦虑症状抑郁症患者主诉更多、病程慢性化、自杀危险更高、疾病康复更慢,职业、社会功能受损更严重。因此,应更早予以治疗,积极控制焦虑症状^[1,5,8]。

作为新兴的一种神经精神疾病非侵入式物理治疗措施,rTMS 有不良反应发生率低、患者耐受性好及能够有效缓解症状的优点,已被用于重度抑郁障碍、精神分裂症、焦虑谱系障碍等疾病的辅助治疗^[7,9]。本研究显示,2 组治疗过程中 HAMA 与 HAMD 评分均明显下降,且 HAMA 与 HAMD 评分变化趋势一致;2 组 TESS 评分差异有统计学意义。但是联合治疗组上述指标优于对照组,说明盐酸氟西汀联合 rTMS 能够缩短药物起效时间,提高治疗效果,减少药物不良反应,提高治疗安全性。

目前认为 rTMS 能提高感应电流刺激靶区域敏感性,从而引起神经递质的改变、改善突触可塑性,减轻神经炎症反应,提高脑源性神经营养因子水平、促进神经发生等;而且 rTMS 可通过影响情绪环路有关核团发挥作用^[10-12]。本研究证实了盐酸氟西汀联合 rTMS 治疗伴焦虑症状抑郁症的安全性及有效性,但是其具体生物机制尚不明确,而且本研究样本量较小、观察时间较短,未比较不同参数 rTMS 疗效的差异性。此外,由于 rTMS 同样可能导致头痛等不良反应,因此需要受试者有较高的依从性且躯体放松。单纯 rTMS 治疗同样是否会有较好的抗焦虑作用,这需要后续研究进一步证实,也是本研究的局限性。

综上所述,本研究发现,盐酸氟西汀联合 rTMS 能更有效地缓解患者焦虑、抑郁症状,临床疗效也优于盐酸氟西汀单一治疗;而且患者不良反应减少、耐受性增高;可能是伴焦虑症状抑郁患者临床治疗的更有效方式。这可能与 rTMS 的抗焦虑作用有关,但是本研究未设立 rTMS 单纯治疗组,将在后续研究中进一步完善。

参考文献

[1] RAPAPORT M H. Prevalence, recognition, and treatment

- of comorbid depression and anxiety[J]. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62 Suppl 24: 6-10.
- [2] DUNNER D L. Management of anxiety disorders. the added challenge of comorbidity[J]. *Depress Anxiety*, 2001, 13(2): 57-71.
- [3] FAVA M, RUSH A J, ALPERT J E, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR* D report [J]. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(3): 342-351.
- [4] POLLACK M H. Comorbid anxiety and depression[J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66 Suppl 8: 22-29.
- [5] WU Z, CHEN J, YUAN C, et al. Difference in remission in a Chinese population with anxious versus nonanxious treatment-resistant depression: a report of OPERATION study[J]. *J Affect Disord*, 2013, 150(3): 834-839.
- [6] DIEFENBACH G J, BRAGDON L B, ZERTUCHE L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: a pilot randomised, double-blind, sham-controlled trial[J]. *Br J Psychiatry*, 2016, 209(3): 222-228.
- [7] MILEV R V, GIACOBBE P, KENNEDY S H, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 4. Neurostimulation treatments[J]. *Can J Psychiatry*, 2016, 61(9): 561-575.
- [8] KESSLER R C, BIRNBAUM H G, SHAHLY V, et al. Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative[J]. *Depress Anxiety*, 2010, 27(4): 351-364.
- [9] FITZGERALD P B, HOY K E, ANDERSON R J, et al. A study of the pattern of response to rTMS treatment in depression[J]. *Depress Anxiety*, 2016, 33(8): 746-753.
- [10] MAKOWIECKI K, HARVEY A R, SHERRARD R M, et al. Low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation improves abnormal visual cortical circuit topography and upregulates BDNF in mice[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(32): 10780-10792.
- [11] NEGGERS S F, PETROV P I, MANDIJA S, et al. Understanding the biophysical effects of transcranial magnetic stimulation on brain tissue: the bridge between brain stimulation and cognition[J]. *Prog Brain Res*, 2015, 222: 229-259.
- [12] PARTHOENS J, VERHAEGHE J, WYCKHUYS T, et al. Small-animal repetitive transcranial magnetic stimulation combined with [^{18}F]-FDG microPET to quantify the neuromodulation effect in the rat brain[J]. *Neuroscience*, 2014, 275: 436-443.

[本文编辑] 姬静芳