

度洛西汀联合重复经颅磁刺激对重度抑郁症患者神经递质及认知功能的影响

马丽景^a, 杨赞琦^a, 张佳^a, 梁娟娟^b, 张硕^b, 徐曼华^c

【摘要】 目的:探讨度洛西汀联合重复经颅磁刺激对重度抑郁症患者神经递质水平及认知功能的影响。**方法:**将200例重度抑郁症患者随机分为对照组和联合组各100例。对照组采用盐酸度洛西汀肠溶胶囊治疗,联合组在对照组的基础上采用重复经颅磁刺激治疗,比较2组治疗后的疗效及治疗前后患者的认知功能和神经递质水平变化。**结果:**治疗6周后,2组患者汉密顿抑郁量表(HAMD)评分低于治疗前($P<0.05$)、重复性成套神经心理状态测验(RBANS)评分高于治疗前($P<0.05$),且联合组患者HAMD评分低于对照组($P<0.05$),RBANS评分高于对照组($P<0.05$);联合组患者血清 γ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺(5-HT)及多巴胺(DA)水平均高于对照组($P<0.05$);治疗后,联合组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$);2组不良反应发生率比较差异无统计学意义。**结论:**度洛西汀联合重复经颅磁刺激能够提高重度抑郁症患者GABA、5-HT、DA等神经递质水平,改善认知功能。

【关键词】 度洛西汀;重复经颅磁刺激;重度抑郁症;神经递质;认知功能

【中图分类号】 R49;R749.4 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2023.05.009

Impacts of duloxetine combined with repetitive transcranial magnetic stimulation on neurotransmitters and cognitive function in patients with severe depression Ma Lijing, Yang Zanqi, Zhang Jia, et al. Shijiazhuang Eighth Hospital, Shijiazhuang 050000, China

【Abstract】 Objective: To investigate the impacts of duloxetine combined with repetitive transcranial magnetic stimulation on neurotransmitter levels and cognitive function in patients with severe depression. **Methods:** A total of 200 patients with severe depression were randomly grouped into the control group and the combined group. The control group was treated with duloxetine hydrochloride enteric-coated capsules, and the combination group was treated with repeated transcranial magnetic stimulation on the basis of the control group. The curative effect and the cognitive function and neurotransmitter levels of the patients after treatment were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of combination group was higher than that of control group ($P<0.05$). The scores of Hamilton Depression Scale (HAMD) and repeatable battery for the assessment of neuropsychological status (RBANS) before and after treatment were significantly different between the two groups ($P<0.05$). After 6 weeks of treatment, HAMD scores in combination group were lower and RBANS scores were higher than those in control group (both $P<0.05$). The serum levels of gamma-aminobutyric acid (GABA), 5-hydroxytryptamine (5-HT) and dopamine (DA) in combination group were higher than those in control group, and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups. **Conclusion:** Duloxetine combined with repetitive transcranial magnetic stimulation can increase the levels of GABA, 5-HT, DA and other neurotransmitters in patients with severe depression, and improve cognitive function.

【Key words】 duloxetine; repetitive transcranial magnetic stimulation; major depressive disorder; neurotransmitter; cognitive function

重度抑郁症是由患者个体内遗传系统存在异常,或后天环境的巨变所引起的一种情绪性功能障碍疾病^[1]。该病以患者自尊心下降、自卑、过度疲劳、神情低落并伴有严重的自杀企图、自杀行为等为主要特征。

近年来,随着生活节奏的加快,社会竞争日益激烈,人们的心理压力逐渐增大,重度抑郁症的发病率正在逐年上升,对患者的家庭、学习、工作、日常饮食及睡眠造成严重的负面影响^[2]。在临床治疗重度抑郁症患者中多采用度洛西汀等抗抑郁药物进行治疗,虽然具有一定的效果,能够有效缓解患者症状,但是长期用药会导致疗效降低、无法治愈,且具有复发的风险^[3]。重复经颅磁刺激是一种治疗抑郁症的新技术,其主要通过高频率、高强度的作用,产生导致兴奋的突触后电位总

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20221652)

收稿日期:2022-09-28

作者单位:石家庄市第八医院 a. 功能科, b. 放射科, c. 精神科, 石家庄 050000

作者简介:马丽景(1985-),女,主治医师,从事颈脑血管、斑块、脑缺血、脑涨落图方面的研究。

和,从而作用于病患部位,使局部产生兴奋,通过双向调节的作用,达到治疗疾病的目的,能够有效地促进患者神经功能恢复,改善认知功能^[4]。基于此,本研究选取于我院治疗的200例重度抑郁症患者,采用度洛西汀联合重复经颅磁刺激进行治疗,探究其对患者神经递质水平和认知功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年1月~2022年6月我院收治的200例重度抑郁症患者为研究对象。纳入标准:符合《国际疾病分类》第10版中抑郁症相关诊断标准^[5];抑郁量表评分 ≥ 20 分;对度洛西汀药物成分无过敏史;无严重自杀倾向;患者及家属知情同意。排除标准:近期使用过其他抗抑郁药物治疗者;有药物滥用史及吸烟、酒精依赖史者;严重的心、肝、肾等重要器官疾病者;装有心脏起搏器或颅内有金属物者;孕妇。将纳入研究的所有患者按照双盲法进行随机分组,每组各100例。对照组:男42例,女58例;年龄20~50岁,平均 (31.28 ± 9.86) 岁;病程1~5年,平均 (3.14 ± 0.92) 年;受教育年限5~18年,平均 (11.82 ± 4.27) 年。治疗组:男44例,女56例;年龄22~50岁,平均 (32.64 ± 9.48) 岁;病程1~6年,平均 (3.48 ± 0.98) 年;受教育年限6~17年,平均 (12.36 ± 4.65) 年。2组一般资料比较差异无统计学意义,本研究经我院伦理委员会审核通过。

1.2 方法 对照组给予度洛西汀肠溶胶囊(生产厂家:Lilly Del. Caribe, Inc,批准文号:H20150284,规格:30mg)口服治疗,30mg/d,3d后可根据患者情况酌情加量至60~90mg/d,1次/d,连续治疗6周,治疗期间不使用其他抗抑郁药物。联合组给予度洛西汀联合重复经颅磁刺激治疗,度洛西汀使用方法与剂量同对照组一致。在药物治疗同时采用重复经颅磁治疗仪(武汉依瑞德有限公司, Magpro r30 经颅磁治疗仪)治疗,患者取仰卧位,将环形线圈与头皮平行,对左额叶背外侧进行刺激,靶向个体化选择刺激参数为20Hz,每串持续2s,刺激间隔30s,1次/d,每周治疗5次,连续治疗6周。

1.3 评定标准 比较2组治疗前后汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分^[6]、神经递质水平和认知功能,比较治疗后临床疗效,记录不良反应。①采用HAMD量表对患者抑郁程度进行评估,该量表包含17个条目,每个条目采用5级评分法(无:0分,轻度:1分,中度:2分,重度:3分,极重度:4分)或3级评分法(无:0分,轻~中度:1分,重度:2分),分数越高,表明患者抑郁程度越严重;②采集患者

空腹静脉血4ml,经离心机分离血清,采用酶联免疫吸附法测定血清中 γ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)、5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)及多巴胺(Dopamine, DA)水平;③采用重复性成套神经心理状态测验(repeatable battery for the assessment of neuropsychological status, RBANS)评估患者认知功能情况^[7],该测验包含即刻记忆、视觉广度、言语功能、注意、延时记忆5个因子,共12个条目,每个因子的分值由所包含条目的原始分通过查表所得,总分由5个因子分值之和和查表而得,分数越高表明患者认知功能越好;④根据患者HAMD评分降低情况和认知功能情况评估疗效。显效:治疗后,患者HAMD评分降低 $\geq 50\%$,认知功能明显改善;有效:治疗后,25% $\leq$ 患者HAMD评分降低 $< 50\%$,认知功能有所改善;无效:治疗后,患者HAMD评分降低 $< 25\%$,认知功能无变化;⑤不良反应:统计2组患者治疗期间出现头痛、失眠、视物模糊等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验,计数资料以百分数表示,行卡方检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HAMD评分 治疗6周后,2组患者HAMD评分均较治疗前降低($P < 0.05$),且联合组更低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.2 神经递质水平 治疗6周后,2组患者5-HT、GABA、DA水平均较治疗前升高($P < 0.05$),且联合组更高于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.3 认知功能对比 治疗6周后,2组患者注意、视觉广度、言语功能、即刻记忆、延时记忆及RBANS总分均较治疗前升高($P < 0.05$),且联合组更高于对照组($P < 0.05$)。见表4。

2.4 临床疗效 治疗6周后,联合组治疗总有效率高

于对照组($P < 0.05$),见表5。

2.5 不良反应 治疗期间,联合组出现视物模糊5例,恶心呕吐4例,口干2例,失眠3例,头痛8例,不良反应发生率为22.00%(22/100);对照组出现视物模糊4例,恶心呕吐3例,口干4例,失眠4例,头痛10例,不良反应发生率为25.00%(25/100)。2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($t = 0.250, P = 0.617$)。

表 2 2 组治疗前后 HAMD 评分比较

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
联合组	100	27.69±3.65	11.24±2.04	39.341	<0.001
对照组	100	27.18±3.24	15.45±2.17	30.080	<0.001
t 值		1.045	14.135		
P 值		0.297	<0.001		

3 讨论

重度抑郁症属于难治性抑郁症,相较于一般抑郁症患者,重度抑郁症患者的社会功能损伤更加严重,患者除了出现情绪低落、意志力减退、兴趣降低等核心症状之外,还会出现严重的自卑、自罪心理,以及记忆力减退、思维迟钝、易怒、拒绝进食等情况,严重的患者甚至出现自杀、自残等行为^[8]。近年来,随着社会的快速发展,以及环境、工作、生活及情感等压力的影响,导致抑郁症患者越来越多,根据统计,全球有 3.5 亿左右的人群患有抑郁症,每年由于抑郁症自杀的人群高达数百万,对社会稳定及家庭和谐造成严重影响^[9]。目前对于抑郁症的发病机制尚未有明确的说法,医学界普遍认为环境、生理、心理、遗传等因素均会导致抑郁症的发生^[10]。有研究表明,抑郁症患者体内的神经递质水平会发生变化,同时神经递质的变化与患者认知功能下降密切相关。另外,大脑前额叶皮质与情感、认知功能、心理活动密切相关,该区域的结构改变或损伤会

表 5 2 组临床疗效比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
联合组	100	60(60.00)	35(35.00)	5(5.00)	95(95.00)
对照组	100	46(46.00)	38(38.00)	16(16.00)	84(84.00)
χ ² 值					6.438
P 值					0.011

使得患者出现抑郁症状,因此,可以通过对该区域进行经颅磁刺激治疗抑郁症患者。

度洛西汀是一种抗焦虑、抗抑郁药物,主要是 5-HT、DA 的再摄取抑制剂,其通过抑制 5-HT、DA 的再摄取来提高这些神经递质水平,从而起到治疗抑郁症的效果。重复经颅磁刺激是临床中采用的治疗抑郁症的新手段,具有无痛、无创、依从性好等优点^[12],其通过线圈产生高通量磁场,使磁信号可以无衰减地透过颅骨刺激大脑神经,从而调节脑神经递质的分泌,改善精神状态^[13-14]。刘文滔等^[15]采用重复经颅磁刺激联合文拉法辛对老年抑郁症患者进行治疗,证实两者联合能够提升治疗效果,改善患者症状和认知功能。通常,抑郁症患者左侧额叶背外侧异常减弱,而右侧额叶背外侧异常增强,所以理论上一般采用高频对左侧额叶背外侧刺激或低频对右侧额叶背外侧刺激治疗抑郁症患者,本研究采用高频(20Hz)对患者左额叶背外侧进行刺激,并联合度洛西汀治疗重度抑郁症患者,通过认知功能、抑郁量表评分、神经递质水平等方面分析

表 3 2 组 5-HT、GABA、DA 水平比较

组别	n	5-HT		t	P	DA		t	P	GABA		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
联合组	100	129.25±14.21	227.83±29.46	30.175	<0.001	510.89±54.67	863.27±89.71	33.542	<0.001	1.77±0.36	2.57±0.47	13.513	<0.001
对照组	100	131.28±12.97	204.36±24.55	26.320	<0.001	503.25±52.20	729.23±74.46	24.845	<0.001	1.83±0.38	2.06±0.31	4.690	<0.001
t 值		1.055	6.120			1.010	11.497			1.055	6.120		
P 值		0.293	<0.001			0.314	<0.001			0.293	<0.001		

表 4 2 组患者治疗前后 RBANS 评分比较

组别	n	注意		t	P	视觉广度		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
联合组	100	71.56±8.22	93.84±10.77	16.445	<0.001	64.34±6.76	88.28±9.44	20.619	<0.001
对照组	100	73.14±8.47	85.49±9.26	9.841	<0.001	64.88±6.89	79.72±8.36	13.698	<0.001
t 值		1.339	5.879			0.559	6.788		
P 值		0.182	<0.001			0.576	<0.001		

组别	n	即刻记忆		t	P	延时记忆		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
联合组	100	61.95±7.36	79.85±8.95	15.448	<0.001	74.57±8.44	90.25±10.43	11.687	<0.001
对照组	100	61.22±7.14	73.42±8.47	11.013	<0.001	72.97±8.18	83.14±8.87	8.429	<0.001
t 值		0.712	5.218			1.361	5.193		
P 值		0.477	<0.001			1.175	<0.001		

组别	n	言语功能		t	P	RBANS 评分		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
联合组	100	73.26±8.65	97.31±10.72	17.460	<0.001	346.54±52.34	447.52±66.46	11.937	<0.001
对照组	100	74.43±8.73	88.46±9.48	10.887	<0.001	344.35±50.15	412.26±56.75	8.967	<0.001
t 值		0.952	6.184			0.302	4.035		
P 值		0.342	<0.001			0.763	<0.001		

其治疗疗效。结果显示,治疗6周后,联合组治疗总有效率高于对照组,联合组患者HAMD评分低于对照组,提示度洛西汀联合重复经颅磁刺激能够提升严重抑郁症患者的治疗效果,显著改善抑郁症状,与龚新勇等^[16]研究结果一致。分析其原因可能是重复经颅磁刺激作为一种电刺激疗法,能够通过磁场产生感电效应,从而刺激大脑神经,促进度洛西汀发挥作用,从而增加疗效。

5-HT是中枢神经系统的传递物质,广泛存在于脑、胃、血小板等组织中,以脑中的含量最大。5-HT能够调节机体的认知和情感,其水平变化能够反映患者的情感状态和抑郁程度^[17]。GABA属于中枢神经系统抑制性的传递物质,其能够降低神经元的活性,改善脑血液流动,增加脑部氧的供给,促进脑的代谢,因此其具有醒脑的作用。低水平的GABA会降低个体对愤怒、敌意、抑郁等情绪的抑制,从而增加抑郁症发生的可能性。越来越多的证据证明,GABA功能障碍是抑郁症的罪魁祸首之一,抑郁症患者脑脊液中GABA的含量较正常人低^[18]。DA是大脑中的一种神经递质,其能够调节躯体的各种精神活动,传递兴奋、愉悦、幸福及开心等信息,同时还对记忆力发挥重要作用。结果显示,治疗6周后,联合组患者血清5-HT、GABA、DA水平升高,且高于对照组。提示洛西汀联合重复经颅磁刺激能够提高患者神经递质水平,进而具有治疗抑郁症的作用。

大量神经心理学的研究证实,抑郁症患者存在广泛的认知功能损伤^[19]。抑郁症患者的认知功能损伤主要表现为脑功能的全面损害,特别是执行功能障碍为特征的额叶损害,和记忆障碍为特征的颞叶损害。抑郁症患者对于情绪信息的处理能力受损,而表现为持续性对负性情绪抑制的失调,或者是功能缺损,倾向于选择注意和记忆与自己情绪状态一致的负性信息^[20]。因此对抑郁症患者认知功能进行评估可以作为治疗效果的判断依据^[21]。结果显示,治疗6周后,联合组患者认知功能各项评分升高且高于对照组,提示采用洛西汀联合重复经颅磁刺激对重度抑郁症患者进行治疗能够显著改善患者认知功能。

综上所述,度洛西汀联合重复经颅磁刺激能够提升重度抑郁症患者5-HT、GABA、DA等神经递质水平,改善认知功能。本研究仍存在不足之处,如疗效及观察指标的评估时间较短,远期疗效尚不明确,仍需要延长研究时间,以进一步观察其确切疗效。

【参考文献】

[1] 方敏. 重复经颅磁刺激联合运动疗法对重度抑郁症患者认知功能

水平的影响[J]. 淮海医药, 2021, 39(5): 495-497.

- [2] 张国富, 诸春明, 王军. 重复经颅磁刺激治疗抑郁症负性认知及情绪的疗效观察[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(7): 397-401.
- [3] 张强, 崔明湖. 重复经颅磁刺激联合度洛西汀肠溶片治疗复发性抑郁症的研究[J]. 系统医学, 2021, 6(2): 10-12.
- [4] 宋桂芹, 王茂斌. 重复经颅磁刺激在认知功能障碍康复中的作用[J]. 中国康复, 2014, 29(1): 57-60.
- [5] 李亚. 国际疾病分类 ICD-10 中的未特指[J]. 中国病案, 2009, 10(8): 17-18.
- [6] 魏艳艳, 尹璐, 徐海婷, 等. 中文版双相抑郁评估量表信效度及最佳界值[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2021, 47(12): 710-715.
- [7] 张保华, 谭云龙, 张五芳, 等. 重复性成套神经心理状态测验的信度、效度分析[J]. 中国心理卫生杂志, 2008, 22(12): 865-869.
- [8] 李念, 刘可智, 雷威, 等. 自主性动机对抑郁症患者症状严重程度和短期疗效的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(1): 47-51.
- [9] 马金芳, 平军辉, 陈永新, 等. 重复经颅磁刺激联合抗抑郁药对首发抑郁症患者早期疗效及认知功能的影响[J]. 保健医学研究与实践, 2021, 18(5): 76-79.
- [10] 王绪波, 李猛, 杨真真. 重复经颅磁刺激联合度洛西汀在伴躯体症状老年抑郁症患者中的疗效[J]. 河北医药, 2022, 44(4): 578-584.
- [11] 张雄, 姜蕊琪, 祁冬冬. 重复经颅磁刺激联合度洛西汀对抑郁症患者认知功能及神经递质水平的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46(6): 1013-1015.
- [12] Hendrikse J, Kandola A, Coxon J, et al. Combining aerobic exercise and repetitive transcranial magnetic stimulation to improve brain function in health and disease[J]. Neurosci Biobehav Rev. 2017, 83(1): 11-20.
- [13] Lee YY, Winstein CJ, Fisher BE. Role of the dorsolateral prefrontal cortex in context-dependent motor performance[J]. Eur J Neurosci. 2016, 43(7): 954-960.
- [14] 冯虹, 秦国兴, 陈晶. 重复低频经颅磁刺激术对首发未服药儿童抑郁症的早期干预[J]. 中国康复, 2015, 30(6): 455-456.
- [15] 刘文滔, 邹灿芳, 范敏珍, 等. 重复经颅磁刺激联合文拉法辛对老年抑郁症疗效及认知功能的影响[J]. 当代医学, 2021, 27(8): 25-27.
- [16] 龚新勇. 高频重复经颅磁刺激联合度洛西汀治疗重度抑郁发作急性期患者的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(20): 143-144.
- [17] 张秀琼, 林荫, 梁永清, 等. 多塞平联合艾司西酞普兰对抑郁症患者胶质细胞源性神经营养因子、5-羟色胺水平的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(11): 1344-1347.
- [18] 廖继武, 王丝丝, 杨海华, 等. 双相障碍抑郁发作与抑郁症患者血清谷氨酸、 γ -氨基丁酸水平对比分析[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(23): 1800-1804.
- [19] 王永军, 孙丽丽, 贾建军. 老年抑郁症与认知功能障碍研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(7): 777-779.
- [20] 岑文. 抑郁症认知功能损伤及异常脑机制研究进展[J]. 世界复合医学, 2020, 6(7): 196-198.
- [21] 高晓, 周田田, 刘珊, 等. 度洛西汀联合重复经颅磁刺激治疗老年抑郁障碍患者的效果及对脑源性神经营养因子水平的影响[J]. 中国当代医药, 2021, 28(28): 96-99.