

论 著

(临床研究)

重复低频经颅磁刺激联合阿戈美拉汀治疗老年抑郁症的临床疗效

宁征远

【摘要】 目的 观察重复低频经颅磁刺激联合阿戈美拉汀对老年抑郁症患者临床疗效。**方法** 选择 2016 年 10 月至 2017 年 6 月河北省第六人民医院老年抑郁症 92 例患者,中途退出 7 例,最终纳入患者 85 例,按照随机抽签的方式分为对照组 40 例,观察组 45 例,2 组患者均给予阿戈美拉汀片口服,在此基础上观察组加用重复低频经颅磁刺激治疗,观察治疗 4、8 周后 2 组患者血清 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)表达水平及汉密尔顿抑郁量表评分。**结果** 治疗前 2 组患者血清 5-HT、NE 表达水平及汉密尔顿抑郁量表评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 4、8 周后 2 组患者血清 5-HT、NE 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);但观察组患者汉密尔顿抑郁量表评分较对照组降低($P<0.05$)。治疗 8 周后观察组总有效率明显高于对照组(88.89% vs 72.50%, $P<0.05$)。**结论** 重复低频经颅磁刺激联合阿戈美拉汀治疗老年抑郁症能显著改善患者的临床症状,临床疗效好,治愈率高,易于操作,值得临床推广。

【关键词】 重复低频经颅磁刺激;阿戈美拉汀;老年;抑郁症

【中图分类号】 R749.4

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2019)01-0062-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.01.014

Clinical effect of low frequency transcranial magnetic stimulation combined with agomelatine in the treatment of senile depression

NING Zheng-yuan

(Department of Psychology, the Sixth Peoples Hospital of Hebei, Baoding 071000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective To observe the effect of repeated low frequency transcranial magnetic stimulation combined with agomelatine on serum 5-hydroxytryptamine (5-HT) and norepinephrine (NE) levels in elderly patients with depression, and evaluate its clinical efficacy. **Methods** From October 2016 to June 2017, 85 elderly patients with depression in the Sixth People's Hospital of Hebei Province were randomly divided into control group ($n=40$) and observation group ($n=45$). Both groups were given agomelatine. The observation group was treated with repeated low frequency transcranial magnetic stimulation. The levels of 5-HT and NE and the depression scale of Hamilton Depression Scale in the two groups were observed after 4 and 8 weeks of treatment. **Results** There was no significant difference in serum 5-HT and NE expression level before treatment and HAMD in Hamilton Depression Scale ($P>0.05$). After 4 and 8 weeks of treatment, there was no significant difference in serum 5-HT and NE levels between the two groups ($P>0.05$). The Hamilton Depression Rating Scale depression score in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Repeated low frequency transcranial magnetic stimulation has no significant effect on serum 5-HT and NE levels in elderly patients with depression. Combined with agomelatine can significantly reduce depression in the Hamilton Depression Rating Scale in elderly patients and improve clinical symptoms of depression, the quality of life, no obvious adverse reactions.

【Key words】 low frequency transcranial magnetic stimulation; agomelatine; elderly; depression

0 引言

抑郁症(depression)是一种以心境低落、睡眠障碍、缺乏兴趣、注意力不集中、记忆力下降为主要临床表现的精神疾病,已经成为困扰老年人的重要疾病,早期发现及治疗能提高患者的治疗效果^[1]。目前治

疗抑郁症的主要药物有 5-羟色胺再摄取抑制剂,但此类药物不能快速控制临床症状^[2]。重复经颅磁刺激是一种无创的物理治疗方法,广泛应用于抑郁症的治疗,通过对靶向区域放射局部微电流,诱发大脑皮质生理活动,从而改善抑郁症临床症状^[3]。本研究采用重复低频经颅磁刺激联合阿戈美拉汀治疗老年抑郁症,观察临床症状缓解时间及其血清 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)变化,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 10 月至 2017 年 6 月河北省第六人民医院老年抑郁症 92 例就诊患者,中途退出 7 例患者,最终实际纳入患者 85 例。纳入标准:①符合《中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)》^[4]抑郁发作诊断标准;②年龄在 60~80 岁;③汉密尔顿抑郁量表抑郁评分 8 分及以上;④家族中无抑郁症病史。排除标准:①严重心肝肾疾病;②有自杀倾向及自虐倾向;③痴呆、生活不能自理;④癫痫及严重脑血管疾病;⑤恶性肿瘤;⑥正在服用其他抗抑郁药物。按照随机抽签的方式分为对照组 40 例,男 19 例、女 21 例;年龄 60~80 岁,平均(68.18±8.59)岁;身高 153~181 cm,平均(165.26±7.37)cm;体重 60~81 kg,平均(72.15±5.90)kg。观察组 45 例,男 20 例、女 25 例;年龄 61~81 岁,平均(69.10±8.69)岁;身高 153~180 cm,平均(167.54±8.27)cm;体重 60~79 kg,平均(72.27±5.48)kg。2 组患者在性别、年龄、身高和体重方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核批准(批号 20161133),患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对 2 组患者中伴有糖尿病、冠心病、脑血管病、高血压病,均根据病情选择合适的药物继续降糖、扩张冠状动脉、降压等治疗,试验过程中均不停药。2 组患者均给予阿戈美拉汀(商品名维度新,法国施维雅药厂,批号 C14200170759)25 mg,每晚 1 次。观察组同时给予重复低频经颅磁刺激治疗。2 组治疗均持续 8 周。

1.3 观察指标 2 组患者治疗前、治疗 4 周后及 8 周后分别空腹抽血 10 mL,以 3000 r/min 离心 10 min,分离血清,采用酶联免疫吸附法测定血清 5-HT、NE 水平;将标准品按照试剂盒要求依次稀释为要求的浓度,加入稀释液及测定样品,轻轻摇晃混匀,37℃恒温箱内温育 60 min 后洗板 5 次并拍干,除空白孔外,每个孔内均加入 50 μ L 酶标试剂,再次温育 30 min 后洗板 5 次并拍干,然后孔板内加入 A、B 显色剂各 50 μ L,混匀,37℃避光孵育 15 min,最后孔板内加入 50 μ L 终止液终止反应,利用酶标仪测定各孔的吸光度,记录数据。试剂盒均购自上海恒远生物科技有限公司,操作过程严格按照试剂盒说明书。

参照文献[5]方法进行重复低频经颅磁刺激:患者取仰卧位,采用英国 Magstim 公司 Rapid2 经颅磁刺激仪,刺激部位为左前额叶背外侧皮质区,频率为 10 Hz,强度 80%运动阈值,50 个脉冲为 1 个序列,间隔

5 s 后进行下个序列,每次 30 个序列,时间约 30 min,每周一至周五连续 5 次,周六和周日休息。

1.4 临床疗效判定 治疗前后分别应用汉密尔顿抑郁量表进行评分^[6],应用公式计算 HAMD 减分率, $\geq 75\%$ 为痊愈, $<75\%$ 且 $\geq 50\%$ 为显效, $<50\%$ 且 $\geq 25\%$ 为有效, $<25\%$ 为无效。公式如下:

$$\text{HAMD 减分率} = (\text{治疗前} - \text{治疗后}) / \text{治疗前} \times 100\%$$

1.5 统计学分析 应用 SPSS 17.0 软件统计分析,数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 比较,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 5-HT、NE 水平比较 治疗前 2 组患者血清 5-HT、NE 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 4、8 周后,2 组患者血清 5-HT、NE 表达水平均比同组治疗前升高($P<0.05$),但组间血清 5-HT、NE 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 老年抑郁症患者治疗前后 5-HT、NE 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	5-HT (ng/mL)			NE (pg/mL)		
		治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
对照组	40	42.31±8.25	98.71±23.15 *	157.27±30.89 *	95.60±35.71	120.36±40.13 *	143.28±55.68 *
观察组	45	41.29±8.33	99.07±25.52 *	156.65±32.31 *	98.83±37.25	123.05±39.35 *	145.20±53.54 *

与同组治疗前比较, * $P<0.05$

2.2 HAMD 抑郁量表评分比较 治疗前 2 组患者 HAMD 抑郁量表评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 4、8 周后,2 组患者汉密尔顿抑郁量表评分均比同组治疗前降低($P<0.05$),且观察组较对照组明显降低($P<0.05$)。见表 2。

表 2 老年抑郁症患者治疗前后 HAMD 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
对照组	40	20.40±3.19	15.27±2.85 [#]	10.30±1.63 [#]
观察组	45	21.58±3.66	10.02±2.13 ^{**}	5.29±0.94 ^{**}

与对照组比较, * $P<0.05$; 与同组治疗前比较, [#] $P<0.05$

2.3 临床疗效比较 治疗 8 周后观察组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 老年抑郁症患者治疗后临床疗效比较

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	40	5	10	14	11	72.50
观察组	45	9	16	15	5	88.89 [*]

与对照组比较, * $P<0.05$

2.4 不良反应比较 2 组患者治疗 8 周期间未出现明显不良反应。

3 讨 论

全球大约有 3.4 亿人患有抑郁症,且有逐年升高的趋势,预计 2020 年有可能成为继心血管疾病后的第二大疾病。抑郁症以心境低落为主要特征,长期持续的情绪压抑,闷闷不乐到悲痛欲绝,甚至出现自杀企图或行为,抑郁症防治已被列入全国精神卫生工作的重点^[7-9]。研究发现:抑郁症的发生与 5-HT、NE 及多巴胺水平相关,且抑郁症患者水平明显偏低,增加其水平可以有效治疗抑郁症^[10]。

本研究发现治疗 4 周、8 周后 2 组患者汉密尔顿抑郁量表评分均降低,但观察组比对照组更明显,总有效率明显高于对照组,但 5-HT、NE 水平差异无统计学意义。观察还发现,虽然 2 组患者 5-HT、NE 水平无显著性差异,但是观察组患者 4 周后 HAMD 评分比对照组已明显降低,8 周后降低更加明显,提示重复低频经颅磁刺激联合应用阿戈美拉汀治疗老年抑郁症能快速改善临床抑郁症状,但重复低频经颅磁刺激对患者血清 5-HT、NE 水平无明显影响,并且无明显不良反应。阿戈美拉汀是新型 5-羟色胺受体拮抗剂,与选择性 5-HT 再摄取抑制剂米氮平、文拉法辛不同,不影响患者食欲,不增加体重,能提高 5-HT、NE 表达水平,迅速改善抑郁症状,疗效发挥时间均优于其他 5-羟色胺受体拮抗剂^[11],还能增加睡眠时间的同时减少睡眠觉醒次数,具有与褪黑素类似的调节睡眠的作用,明显改善睡眠质量,尤其适用于睡眠质量较差的老年人^[12]。

重复经颅磁刺激是一种应用磁信号刺激大脑神经的无创、无痛的绿色疗法,通过调节频率达到兴奋或抑制局部大脑皮质功能,分为重复低频经颅磁刺激和重复高频经颅磁刺激^[13],重复高频经颅磁刺激能刺激神经异常兴奋,而重复低频经颅磁刺激能双向调节大脑兴奋与抑制,广泛应用于抑郁症的治疗,治愈率为 20% 以上^[13]。研究发现:重复低频经颅磁刺激通过刺激左前额叶背外侧皮质区能抑制大脑皮层兴奋性,促进大脑 γ -氨基丁酸、5-HT 的释放,改善患者睡眠质量,同时还能协调两侧大脑半球的兴奋性,提高纹状体、边缘系统多巴胺、5-HT 及乙酰胆碱水平,改善抑郁症状^[14],此外还应用于脑卒中的治疗,能扩张脑动脉,促进血液循环,改善脑代谢,因此对于卒中后抑郁症患者也较为适宜^[15]。本研究发现 2 组患者血清 5-HT、NE 水平治疗后差异无统计学意义,但是观察组患者起效要快于对照组,病情总有效率明显高于对照组,说明重

复经颅磁刺激对抑郁症患者的血清 5-HT、NE 水平影响轻微,不影响体内激素及介质的水平,临床疗效要优于单独药物治疗,这一点与抑郁症药物相比较无明显不良作用。

总之,重复低频经颅磁刺激联合阿戈美拉汀治疗老年抑郁症能显著改善患者的临床症状,临床疗效好,治愈率高,易于操作,值得临床推广。

[参考文献]

- [1] Nelson JC, Hollander SB, Betzel J, et al. Mirtazapine orally disintegrating tablets in depressed nursing home residents 85 years of age and older [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006, 21 (9): 898-901.
- [2] Wisner KL, Hanusa BH, Perel JM, et al. Postpartum depression: a randomized trial of sertraline versus nortriptyline [J]. *Clin Psychopharmacol*, 2006, 26 (4): 353-360.
- [3] 王雅玲. 经颅磁刺激结合阿戈美拉汀治疗难治性抑郁 67 例临床研究 [J]. *社区医学杂志*, 2016, 14 (22): 22-23.
- [4] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版 (CCMD-3) [M]. 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 61-66.
- [5] Byford S, Clarke P. Angiogenesis in refractory depression: A possible phenotypic target to avoid the blood brain barrier [J]. *Drug Discov Ther*, 2016 (1): 134-136.
- [6] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1993: 27-28.
- [7] 孙佳, 王红, 宋清扬, 等. 重复经颅磁刺激治疗卒中后抑郁的疗效 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11 (3): 321-322.
- [8] 朱羞阳, 佟洋, 李驰荣. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂与奥氮平联合治疗难治性抑郁症的临床疗效 [J]. *东南国防医药*, 2013, 15 (2): 125-127.
- [9] 徐宁, 张广芬, 余海鹰, 等. 抑郁症的表现遗传学机制研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2016, 29 (10): 1093-1096.
- [10] 王眷, 黄树明. 抑郁症发病机制研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2014, 27 (12): 1332-1336.
- [11] 宁征远, 谢姗姗, 李健, 等. 阿戈美拉汀联合坦度螺酮对老年抑郁症患者血清 NE、5-HT 水平的影响 [J]. *东南国防医药*, 2017, 19 (3): 251-253.
- [12] 于志军, 么宪伟, 段新, 等. 阿戈美拉汀治疗老年卒中后抑郁的临床疗效比较 [J]. *中南药学*, 2014, 12 (7): 708-710.
- [13] Kigawa Y, Hashimoto E, Ukai W, et al. Stem cell therapy: a new approach to the treatment of refractory depression [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2014, 121 (10): 1221-1232.
- [14] LeMond L, Camacho SA, Goodlin SJ. Palliative care and decision making in advanced heart failure [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2015, 17 (2): 359.
- [15] 陶希, 刘佳, 邓景贵, 等. 低频重复经颅磁刺激对急性期脑梗死患者焦虑抑郁状态的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2013, 28 (5): 426-430.

(收稿日期: 2018-01-08; 修回日期: 2018-07-09)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 朱一超)