

帕罗西汀联合重复经颅磁刺激治疗 女性更年期抑郁症的对照研究

金毅琼

【摘要】目的 探讨帕罗西汀联合重复经颅磁刺激(rTMS)对女性更年期抑郁症的疗效。方法 采用随机数字表法将符合《国际疾病分类(第10版)》(ICD-10)抑郁症诊断标准的72例更年期女性患者分为研究组和对照组各36例。研究组采用帕罗西汀联合rTMS治疗,对照组单用帕罗西汀治疗。采用汉密尔顿抑郁量表17项版(HAMD-17)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、流调用抑郁自评量表(CES-D)于治疗前及治疗后第2、4、6、8周评定疗效,采用副反应量表(TESS)评定不良反应。结果 研究组与对照组有效率分别为94.4%和75.0%,差异有统计学意义($P < 0.01$)。从治疗第1周末开始,研究组HAMD-17、HAMA及CES-D评分与治疗前比较,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。从治疗第2周末开始,对照组HAMD-17、HAMA及CES-D评分与治疗前比较,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。治疗后两组同期比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗结束时两组TESS评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 帕罗西汀联合rTMS对女性更年期抑郁症疗效优于单用帕罗西汀,起效较快。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 女性更年期抑郁症; 帕罗西汀

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.06.009

Controlled study on paroxetine combined with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of female climacteric depression

JIN Yi-qiong

The Third Hospital of Tianshui, Tianshui 741000, China

【Abstract】Objective To investigate the clinical efficacy of paroxetine combined repetitive transcranial magnetic stimulation

干预能明显改善癌症患者焦虑、抑郁情绪,提高患者生存质量。针对直肠癌患者实施针对性的心理干预是今后的研究方向。本研究的局限性在于样本量较小,某些年龄段分布不均衡,未考虑疾病的分期。

参 考 文 献

- [1] Sarafino EP. 健康心理学[M]. 4版. 胡佩诚等译. 北京: 中国轻工业出版社, 2006: 445-446.
- [2] Olschewski M, Schulgen G, Schumacher M, et al. Quality of life assessment in clinical cancer research[J]. Br J Cancer, 1994, 70(1): 1-5.
- [3] Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual[M]. Brussels, Quality of Life Unit, EORTC Data center, 1995.
- [4] 汪向东. 心理卫生评定量表手册(增订版)[M]. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 194-507.
- [5] Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, et al. The prevalence of psychological distress by cancer site[J]. Psychooncology, 2001, 10(1): 19-28.
- [6] 吴晴, 王崇顺, 周小寒, 等. 癌症病人抑郁情绪的调查分析[J]. 癌症, 1998, 17(5): 379.
- [7] 王妙君, 黄华兰, 江敏霞, 等. 肿瘤患者情感障碍及相关因素的调查分析[J]. 中国肿瘤, 2004, 13(4): 193-202.
- [8] 王建平, 陈仲庚, 崔俊南, 等. 癌症患者生活质量状况及影响因

素研究[J]. 中国临床心理学杂志, 2000, 8(1): 23-26.

- [9] Uyl-de Groot CA, Rutten FF, Bonsel GJ. Measurement and valuation of quality of life in economic appraisal of cancer treatment[J]. Eur J Cancer, 1994, 30A(1): 111-117.
- [10] 刘振静, 徐扬, 吴爱勤. 影响癌症患者生存质量的相关因素分析[J]. 山东精神卫生, 2006, 9(4): 248-251.
- [11] 吕美霞, 段琼红, 施倡元, 等. 恶性淋巴瘤患者生存质量影响因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(6): 535-539.
- [12] Andersen BL, Shapiro CL, Farrar WB, et al. Psychological responses to cancer recurrence: a controlled prospective study[J]. Cancer, 2005, 104(7): 1540-1547.
- [13] 杜童, 韩琳, 牛洪欣. 心理干预对结直肠癌患者生活质量的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(6): 885-889.
- [14] Lim JW, Zembrack B. Different pathways in social support and quality of life between Korean American and Korean breast and gynecological cancer survivors[J]. Qual Life Res, 2008, 17(5): 679-689.
- [15] Andrykowski MA, Manne SL. Are psychological interventions effective and accepted by cancer patients? I. Standards and levels of evidence. [J]. Ann Behav Med, 2006, 32(2): 93-97.
- [16] Linden W, Giris A. Psychological treatment outcomes for cancer patients: what do meta-analyses tell us about distress reduction? [J]. Psychooncology, 2012, 21(4): 343-350.

(收稿日期: 2015-10-26)

(rTMS) on patients with female climacteric depression. **Methods** A total of 72 patients of female climacteric depression were randomly divided into study group (36 cases) and control group (36 cases), the study group was treated with paroxetine combined rTMS, and the control group was treated with paroxetine. The efficacy was assessed with Hamilton Depression Scale - 17 item (HAMD - 17), Hamilton Anxiety Scale (HAMA) and Center for Epidemiological Survey Depression Scale (CES - D) before treatment and after treatment for 1, 2, 4, 6 weeks, adverse effect was evaluated with Treatment Emergent Symptom Scale (TESS). **Results** The effective rate were 94.4% and 75.0% in study group and control group, respectively, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). Starting from the 1st weekend of treatment, the HAMD - 17, HAMA and CES - D scores of study group decreased significantly compared with the baseline ($P < 0.01$). Starting from the 2nd weekend of treatment, the HAMD - 17, HAMA and CES - D scores of control group decreased significantly compared with the baseline ($P < 0.01$). There were significant differences in those scores between the two groups at the same time after treatment ($P < 0.01$). By the end of the treatment, there was no significant difference in TESS score between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Paroxetine combined with rTMS is as effective as paroxetine for the treatment of female climacteric depression patients, and takes effect earlier.

【Key words】 Repetitive transcranial magnetic stimulation; Female climacteric depression; Paroxetine

更年期抑郁症是指首次发病于更年期,以心境持续低落、情绪抑郁、思维迟缓、行动迟滞为主要症状,严重抑郁者还会有激越性自杀观念与行为,也可同时伴有幻觉、罪恶妄想、被害与嫉妒妄想^[1]。严重影响着更年期女性的生活质量,给家庭及社会造成了巨大的压力^[2]。经颅磁刺激技术作为一种无创性脑皮质刺激方法已被应用于抑郁症的辅助治疗中^[3]。国内研究表明重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 对抑郁症的疗效肯定^[4-5],但用经颅磁刺激治疗更年期抑郁症的报道较少。有文献报道,经颅磁刺激可加速或增强抗抑郁药物疗效^[6],但对更年期抑郁症的疗效目前国内未见报道。为验证药物联合 rTMS 对更年期抑郁症的临床疗效,本研究以单用药物治疗为对照进行临床对照研究。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2014 年 3 月 - 2015 年 4 月在水市第三人民医院门诊就诊的患者。入组标准: ①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD - 10) 中抑郁症诊断标准; ②女性,年龄 45 ~ 55 岁,月经紊乱 > 1 年或自然绝经 < 2 年,病程 1 ~ 36 月; ③无明显精神病性症状和自杀行为; ④汉密尔顿抑郁量表 17 项版 (Hamilton Depression Scale - 17 item, HAMD - 17) 评分 ≥ 17 分; ⑤血压、脉搏、头颅 CT、血、尿常规、肝肾功、甲状腺功能、心电图、脑电图及胸部 X 线检查均正常。排除标准: ①对氨磺必利有过敏史; ②既往

有类癫痫发作史者; ③孕妇及哺乳者; ④曾患严重脑部、心脏及肝肾等躯体疾病; ⑤曾安装过心脏起搏器、人工瓣膜及体内有金属物质植入物的患者。符合入组排除标准的患者共 72 例,采用随机数字表法分为研究组 (帕罗西汀联合 rTMS) 和对照组 (帕罗西汀组) 各 36 例。研究组年龄 45 ~ 55 岁,平均 (50.31 \pm 3.07) 岁,病程 1 ~ 36 月,平均 (19.22 \pm 6.88) 月, HAMD - 17 评分 (24.83 \pm 2.05) 分,汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Anxiety Scale, HAMA) 评分 (24.58 \pm 3.29) 分; 对照组年龄 45 ~ 55 岁,平均 (49.44 \pm 2.76) 岁,病程 1 ~ 36 月,平均 (17.78 \pm 6.67) 月, HAMD - 17 评分 (24.39 \pm 2.20) 分, HAMA 评分 (24.81 \pm 2.76) 分。两组年龄、病程、治疗前 HAMD - 17 和 HAMA 评分差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。本研究所有入组患者均签署知情同意书,并经天水市第三人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法 两组均给予口服帕罗西汀 (舒坦罗, H20040533, 20mg/片,浙江尖峰药业有限公司) 治疗,初始剂量 20mg/d,晨起顿服,医生根据病情在 1 ~ 2 周内可加至治疗剂量,最大剂量 60mg。研究组平均剂量 (41.67 \pm 13.84) mg/d,对照组平均剂量 (47.78 \pm 11.98) mg/d。研究组在帕罗西汀治疗的基础上联合 rTMS 治疗, rTMS 治疗仪由武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司生产,圆形头帽; 刺激部位: 左侧额叶背外侧治疗区域 (DLPFC); 刺激方法: 头帽与头皮相切,线圈柄朝后; 刺激强度: 100% MT 的阈刺激强度; 刺激频率: 10Hz, 刺激间隔 35s, 刺激时间 3s, 治疗时间为每次 15min, 每周治疗 5 次, 休息 2 天, 共治疗 30 次。在治疗过程中,有失眠者可

根据情况给予苯二氮草类药物,其中研究组 12 例

作者单位: 741000 天水市第三人民医院

次 对照组 18 例次,出现锥体外系副反应者可根据情况给予盐酸苯海索片,其中研究组 2 例次,对照组 3 例次;禁用其他抗抑郁药、抗精神病药、心境稳定剂及电休克治疗等。

1.3 疗效评定 采用流调用抑郁自评量表(Center for Epidemiological Studies-Depression scale, CES-D)于治疗前及治疗后第 1、2、4、6 周末由患者自评,采用 HAMD-17、HAMA 于治疗前及治疗后第 1、2、4、6 周末由经过统一培训的 2 名主治医师和 1 名副主任医师评定,一致性检验 Kappa 值 > 0.86。以 HAMD-17 评分减分率评定疗效,减分率 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分 × 100%,减分率 ≥ 75% 为痊愈,50% ≤ 减分率 < 75% 为显著进步,25% ≤ 减分率 < 50% 为进步,减分率 < 25% 为无效^[7]。有效率 = [(痊愈例数 + 显著进步例数 + 进步例数) / 无效例数] × 100%。治疗 6 周后进行副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定。在治疗第 4 周及治疗结束时各进行血、尿常规、心电图、肝肾功检查。

1.4 统计方法 采用 SPSS11.7 进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,两组有效率和不良反应发生率的比较采用 χ^2 检验,TESS 评分采用成组设计 t 检验,两组 CES-D、HAMD-17 及 HAMA 评分采用重复测量协方差分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 研究组痊愈 9 例,显著进步 14 例,进步 11 例,无效 2 例,有效率为 94.4%;对照组分别为 6 例,13 例,8 例,9 例,有效率 75.0%。两组有效率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.797$ $P < 0.01$)。

2.2 两组 HAMD-17、HAMA 及 CES-D 评分比较 从治疗第 1 周末开始,研究组 HAMD-17、HAMA 及 CES-D 评分与治疗前比较,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01),从治疗第 2 周末开始,对照组 HAMD-17、HAMA 及 CES-D 评分与治疗前比较,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。治疗后两组同期比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后 HAMD-17、HAMA、CES-D 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组 别	时 间	HAMD-17 评分	HAMA 评分	CES-D 评分
研究组 ($n = 36$)	治疗前	24.83 ± 2.05	24.58 ± 3.29	36.58 ± 3.41
	治疗 1 周	21.14 ± 2.02 ^{ab}	21.03 ± 2.83 ^{ab}	31.67 ± 2.99 ^{ab}
	治疗 2 周	19.11 ± 2.49 ^{ab}	18.39 ± 2.78 ^{ab}	25.89 ± 3.20 ^{ab}
	治疗 4 周	13.97 ± 3.94 ^{ab}	13.56 ± 3.25 ^{ab}	18.08 ± 4.97 ^{ab}
	治疗 6 周	9.14 ± 5.38 ^{ab}	9.56 ± 4.55 ^{ab}	13.33 ± 7.32 ^{ab}
对照组 ($n = 36$)	治疗前	24.39 ± 2.20	24.81 ± 2.76	35.42 ± 3.41
	治疗 1 周	23.42 ± 2.16	23.89 ± 2.40	33.86 ± 3.24
	治疗 2 周	20.75 ± 2.52 ^a	20.69 ± 2.63 ^a	29.97 ± 3.67 ^a
	治疗 4 周	17.08 ± 3.78 ^a	16.89 ± 3.78 ^a	24.69 ± 5.27 ^a
	治疗 6 周	13.33 ± 5.22 ^a	12.78 ± 5.32 ^a	19.17 ± 7.45 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.01$;两组同期比较,^b $P < 0.01$

2.3 两组不良反应比较 治疗结束时,研究组和对照组 TESS 评分分别为(1.53 ± 2.10)分、(2.11 ± 2.32)分,差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组共有 13 例(36.1%)发生不良反应,主要表现为头痛头晕 4 例次,恶心 2 例次,嗜睡 2 例次,震颤 2 例次,口干 3 例次,厌食 2 例次,心律异常 2 例次,肝功能异常 3 例次,便秘 3 例次;对照组共有 17 例(47.2%),主要表现为恶心 5 例次,头痛头晕 4 例次,失眠 5 例次,震颤 3 例次,口干 4 例次,厌食 6 例次,心律异常 4 例

次,肝功能异常 2 例次,便秘 7 例次,两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.914$ $P > 0.05$)。

3 讨 论

更年期抑郁症是一种情感障碍性疾病,据报道,女性更年期抑郁症的发病率为 46%,明显高于其他年龄段^[9],大多数患者伴有失眠、躯体不适和植物神经紊乱等症状^[10],并伴有内分泌功能尤其是性腺功能减退或衰老等,严重影响了更年期妇女的社会

功能与生活质量^[11]。

研究表明,抑郁障碍的更年期女性,其血清中的叶酸、5-羟色胺(5-HT)水平低于正常更年期女性和正常育龄的女性^[12-13]。

目前治疗女性更年期抑郁症主要以抗抑郁剂等药物为主,但患者发病年龄较大,身体状况较青壮年差,有些患者对药物的敏感性下降,运用单一的药物治疗起效较慢,同时也不能取得理想的临床疗效。因此,选择有效的治疗方案,对于提高患者生活质量、改善预后尤为重要。rTMS是一种利用脉冲磁场作用于中枢神经系统(主要是大脑),使之产生感应电流改变皮层神经细胞的动作电位,引起一些列生理生化反应从而影响脑内代谢和神经电活动的磁刺激技术^[5,14]。研究表明,rTMS治疗可增加局部脑灌注量提高脑叶额区5-HT和多巴胺(DA)等神经递质水平^[15],从而改善抑郁症状。

本研究结果显示,治疗结束时两组有效率分别为94.4%和75.0%($P < 0.05$);治疗6周后,两组CES-D、HAMD-17及HAMA评分均低于治疗前($P < 0.01$)。组间同期比较差异有统计学意义($P < 0.01$),表明帕罗西汀联合rTMS与单用帕罗西汀对缓解患者的抑郁症状均有效,但前者效果更优;从第1周末开始,研究组HAMD-17、HAMA及CES-D评分均较治疗前低(P 均 < 0.01),而对照组从治疗第2周末开始相应评分均低于治疗前(P 均 < 0.01)。表明研究组起效时间早于对照组,与相关研究结果一致^[16-18],其机理可能为rTMS可使左侧前额叶皮层神经元突出前5-HT_{1A}和5-HT_{1B}受体敏感性下降,使之再摄取减少,增加突触后5-HT浓度,从而改善抑郁症状^[6]。

两组TESS评分差异无统计学意义($P > 0.05$),表明帕罗西汀联合rTMS治疗女性更年期抑郁症与单用帕罗西汀的不良反应相当。

参 考 文 献

[1] 韩萍,宋卓敏.解肝煎加味对更年期抑郁症大鼠神经递质5-HT

及血脂水平的影响[J].中医药临床杂志,2014,26(4):407-409.

- [2] 李彬,李桂荣,董立娜.解忧汤联合西药治疗更年期抑郁症的疗效研究[J].中医中药,2013,20(6):137-137.
- [3] 赵援非,王学员.重复经颅磁刺激辅助治疗老年抑郁症40例[J].中医杂志,2011,52(10):877-879.
- [4] 关铁峰,赵君.重复经颅磁刺激联合西酞普兰治疗抑郁症对照研究[J].大家健康,2012,21(6):257-259.
- [5] 陈代进,邱丽萍,刘均连.重复经颅磁刺激辅助治疗抑郁症疗效观察[J].中外妇儿健康,2011,19(6):224-225.
- [6] 孙振芳.艾司西酞普兰合并经颅磁刺激治疗首发抑郁症的对照研究[J].菏泽医学专科学校学报,2014,26(3):26-27,54.
- [7] 高月霞,黄敬,李红光,等.脑电生物反馈联合米氮平治疗焦虑障碍的临床对照研究[J].四川精神卫生,2015,28(4):321-323.
- [8] 焦金,王润泽,马元业,等.氢溴必利治疗精神分裂症阴性症状的对照研究[J].四川精神卫生,2014,27(6):505-507.
- [9] 杨波.黛力新配合支持疗法治疗更年期抑郁症的疗效观察[J].中国民康医学,2014,26(17):10-14.
- [10] 焦清艳,王文芳.度洛西汀合并认知治疗对更年期女性抑郁患者的疗效比较[J].四川精神卫生,2013,26(2):116-117.
- [11] 丁小玲.下关区333名更年期妇女抑郁状况分析[J].中国妇幼保健,2011,26(30):4742-4743.
- [12] 周红兵,陈丽萍,喻杰,等.帕罗西汀联合心理干预对更年期抑郁疗效观察[J].内蒙古中医药,2012,(2):59.
- [13] Morgan ML, Cook IA, Kapkin AJ, et al. Neurophysiologic changes during estrogen augmentation in perimenopausal depression [J]. Maturitas, 2007, 56(1): 54-60.
- [14] Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review [J]. Clin Neurophysiol, 2001, 112(8): 1367-1377.
- [15] 范小艳.度洛西汀联合重复经颅磁刺激治疗脑卒中后抑郁的效果[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(9):102-103.
- [16] 唐仕友.经颅磁刺激联合舍曲林治疗抑郁症疗效分析[J].中国地方病防治杂志,2014,29(1):179-181.
- [17] 马元业,李刚,周东林,等.低频重复经颅磁刺激治疗首发抑郁症患者的临床疗效观察[J].国际精神病学杂志,2015,42(2):21-24.
- [18] Su TP, Huang CC, Wei IH. Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients [J]. Clin Psychiatry, 2005, 66(7): 930-937.

(收稿日期:2015-11-01)