

# 低频重复经颅磁刺激联合草酸艾司西酞普兰 治疗广泛性焦虑障碍的临床对照研究

刘 晓, 马元业, 李 捷, 庞润慧

(天水市第三人民医院, 甘肃 天水 741000)

**【摘要】目的** 探讨低频重复经颅磁刺激(rTMS)联合草酸艾司西酞普兰对广泛性焦虑障碍(GAD)的临床疗效及安全性。**方法** 采用随机数字表法将符合《国际疾病分类(第10版)》(ICD-10)广泛性焦虑障碍诊断标准的60例患者分为研究组和对照组各30例,研究组采用低频rTMS(1Hz)刺激右侧前额叶背外侧部联合草酸艾司西酞普兰治疗,对照组单用草酸艾司西酞普兰治疗,观察期6周。分别在治疗前和治疗后1、2、4、6周采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、焦虑自评量表(SAS)评定疗效,于治疗后第1、2、4、6周采用副反应量表(TESS)评定不良反应。**结果** 治疗后各时点两组HAMA、SAS评分均较治疗前低( $P$ 均 $<0.01$ )。从第1周末开始,研究组HAMA、SAS评分均低于对照组,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。治疗6周后,研究组有效率高于对照组(86.67% vs. 63.33%,  $\chi^2 = 4.356, P < 0.05$ ),且两组TESS评分比较差异无统计学意义[(2.33 ± 0.96)分 vs. (2.13 ± 0.90)分,  $P > 0.05$ ]。**结论** 低频rTMS联合草酸艾司西酞普兰对GAD疗效可能优于单用草酸艾司西酞普兰。

**【关键词】** 低频重复经颅磁刺激;草酸艾司西酞普兰;广泛性焦虑障碍

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.02.012

## Clinical control study of low - frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with escitalopram oxalate in the treatment of generalized anxiety disorder

LIU Xiao, MA Yuan - ye, LI Jie, PANG Run - hui

(The Third Hospital of Tianshui, Tianshui 741000, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the curative effect and safety of low - frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with escitalopram oxalate in the treatment of generalized anxiety disorder (GAD). **Methods** A total of 60 patients with GAD (according to ICD - 10) were selected and divided into study group and control group by the random number table, with 30 cases in each group. All the patients were treated with escitalopram oxalate for 6 weeks and the study group received additional low - frequency rTMS for 6 weeks. All of the patients were assessed before treatment and in 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 4<sup>th</sup>, 6<sup>th</sup> weekend with Hamilton Anxiety Scale (HAMA) and Self - rating Anxiety Scale (SAS), while Treatment Emergent Symptoms Scale (TESS) was applied for adverse reactions evaluation in the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 4<sup>th</sup>, 6<sup>th</sup> weekend. **Results** Compared with before treatment, the HAMA and SAS scores of the two groups were both decreased after treatment ( $P < 0.01$ ). From the 1<sup>st</sup> weekend of the treatment, the HAMA and SAS scores of the study group were lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment of 6 weeks, the effective rate of the study group was higher than the control group (86.67% vs. 63.33%,  $\chi^2 = 4.356, P < 0.05$ ), and there was no statistical significant difference of the TESS scores between the two groups [(2.33 ± 0.96) vs. (2.13 ± 0.90),  $P > 0.05$ ]. **Conclusion** The low - frequency rTMS combined with escitalopram oxalate for GAD may be superior to escitalopram oxalate alone.

**【Key words】** Low - frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; Escitalopram oxalate; Generalized anxiety disorder

近年来,焦虑障碍已逐步成为现代生活的常见疾病之一,其中广泛性焦虑障碍(Generalized Anxiety Disorder, GAD)是焦虑障碍最常见的亚型,它是以持续而显著的紧张不安,伴有植物神经功能过度警觉为特征的一种慢性焦虑障碍。除情绪焦虑外,常伴有自主神经紊乱,肌肉紧张与运动不安,严重者有惶恐不安,提心吊胆,失眠等症状,给患者的生活和工作带来了很大困扰<sup>[1]</sup>。GAD年患病率为3.1%,终身患病率约为5.1%<sup>[2]</sup>,因常伴有植物神经功能变化,误诊率较高。传统的三环类抗抑郁剂、苯二氮革类药物对GAD虽有一定疗效,但由于副作用明显,

患者常难以坚持服用。近年来选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)作为治疗GAD的一线药物普遍应用于临床,虽取得了较好效果,但总体疗效为60%~70%,仍不太理想。重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)于1992年问世,是一种作用于大脑皮质的无创性电生理技术,主要用于基础神经科学研究和精神神经疾病的治疗<sup>[3]</sup>。有研究显示,rTMS与药物联合使用对抑郁症有较好的疗效<sup>[4]</sup>,高频rTMS联合抗抑郁药物对焦虑障碍有一定疗效<sup>[5]</sup>。Bystritsky等<sup>[6]</sup>首次用低频rTMS,90%静息运动阈值(rMT)刺激右侧前额叶背

外侧皮质发现其可显著减轻 GAD。但对 rTMS 联合抗抑郁药物治疗 GAD 的作用仍有待临床进一步观察<sup>[7]</sup>。为此本研究以低频(1Hz) rTMS 联合草酸艾司西酞普兰治疗广泛焦虑障碍,以单用草酸艾司西酞普兰为对照进行临床研究。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

为 2014 年 7 月-2015 年 6 月在天水市第三人民医院就诊的门诊和住院患者。纳入标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases tenth edition, ICD-10)广泛性焦虑障碍诊断标准;②汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分 > 14 分,焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)评分 > 50 分;③年龄 25~60 岁;④病程 > 6 个月;⑤实验室检查无明显异常。排除标准:①严重躯体疾病:如心、肝、肾疾病患者;②脑器质性精神病及神经系统疾病和其他精神障碍患者;③两周内服用过抗抑郁剂及抗精神病药物者;④妊娠期及哺乳期妇女。符合入组排除标准共 60 例,采用随机数字表法分为研究组和对照组各 30 例。研究组男性 11 例,女性 19 例;平均年龄(44.10 ± 12.04)岁;平均病程(17.98 ± 5.76)月。对照组男性 12 例,女性 18 例;平均年龄(43.77 ± 9.24)岁;平均病程(17.77 ± 6.26)月。两组性别、年龄、病程及治疗前 HAMA 评分 [(20.73 ± 2.79)分 vs. (20.10 ± 2.47)分], SAS [(77.03 ± 5.57)分 vs. (77.20 ± 6.86)分]评分差异均无统计学意义( $P$ 均 > 0.05)。本研究已通过本院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 治疗方法

两组均给予草酸艾司西酞普兰(百适可,山东卫制药有限公司, H20103327) 5 mg/d 起治疗,每日 1 次,根据病情 1~2 周后逐渐加至 20 mg/d。研究组在此基础上接受低频(1Hz) rTMS 治疗,重复经颅磁刺激治疗仪由武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司生产,圆形线圈,用焦虑症治疗推荐模式,刺激

部位为右侧前额叶背外侧部,每周连续治疗 5 次,休息 2 天,每次 20 分钟,连续治疗 6 周,刺激强度这 100% MT 的阈刺激强度,治疗期间不合并使用电休克治疗(ECT)、生物反馈治疗、其它抗抑郁剂、抗焦虑药物及抗精神病药物。

### 1.3 评定方法

在治疗前及治疗后第 1、2、4、6 周末采用 HAMA、SAS 进行疗效评定, HAMA 评分减分率  $\geq 75\%$  为痊愈,  $50\% \leq$  减分率  $< 75\%$  为显著进步,  $25\% \leq$  减分率  $< 50\%$  为进步, 减分率  $< 25\%$  为无效。减分率 = (治疗前总评分 - 治疗后总评分) / 治疗前总评分  $\times 100\%$ , 有效率 = (痊愈例数 + 显著进步例数 + 进步例数) / 该组总病例数  $\times 100\%$ 。于在治疗前和治疗后第 1、2、4、6 周末进行副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定,并各查一次血、尿常规、心、脑电图、肝肾功等。量表由两名经过统一培训的主治医师评定,一致性检验 Kappa 值 = 0.86。

### 1.4 统计方法

应用 SPSS15.0 进行统计分析,数据采用( $\bar{x} \pm s$ )描述,计量资料比较采用两独立样本  $t$  检验,用  $\chi^2$  检验进行两组有效率比较。 $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组疗效比较

治疗 6 周后,研究组有效 26 例,其中痊愈 8 例、显效 11 例、好转 7 例,有效率为 86.67%;对照组有效 19 例,其中痊愈 4 例、显效 9 例、好转 6 例,有效率为 63.33%。两组有效率比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.356$ ,  $P < 0.05$ )。

### 2.2 两组 HAMA、SAS 评分比较

治疗后各时点两组 HAMA、SAS 评分均较治疗前低( $P$ 均  $< 0.01$ );从第 1 周末开始,研究组 HAMA、SAS 评分均低于对照组,差异均有统计学意义( $P$ 均  $< 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 HAMA、SAS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	HAMA 评分				
	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 6 周
研究组 (n=30)	20.73 ± 2.79	15.57 ± 3.51 <sup>ab</sup>	13.10 ± 3.95 <sup>ab</sup>	10.67 ± 4.50 <sup>ab</sup>	8.27 ± 5.28 <sup>ab</sup>
对照组 (n=30)	20.10 ± 2.47	17.73 ± 2.42 <sup>a</sup>	15.40 ± 3.11 <sup>a</sup>	13.23 ± 3.82 <sup>a</sup>	11.07 ± 4.73 <sup>a</sup>
t	-0.150	-3.137	-3.114	-2.600	-2.138
P	0.882	0.003	0.003	0.012	0.037

  

组别	SAS 评分				
	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 6 周
研究组 (n=30)	77.03 ± 5.57	64.70 ± 7.67 <sup>ab</sup>	58.73 ± 8.57 <sup>ab</sup>	51.47 ± 10.06 <sup>ab</sup>	44.70 ± 11.64 <sup>ab</sup>
对照组 (n=30)	77.20 ± 6.86	71.70 ± 7.42 <sup>a</sup>	64.30 ± 8.13 <sup>a</sup>	58.37 ± 9.94 <sup>a</sup>	51.17 ± 12.73 <sup>a</sup>
t	-0.103	-3.594	-2.582	-2.672	-2.054
P	0.918	0.001	0.012	0.010	0.045

注: 同组治疗前后比较, <sup>a</sup>P < 0.01; 两组同期比较, <sup>b</sup>P < 0.05

### 2.3 两组不良反应比较

治疗 6 周后 研究组和对照组 TESS 评分差异无统计学意义 [(2.33 ± 0.96) 分 vs. (2.13 ± 0.90) 分,

P > 0.05]。研究组出现不良反应 14 例(46.67%) ,对照组为 11 例(36.67%) ,两组不良反应发生例数比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.62, P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组不良反应比较(例数)

组别	不良反应 (n)						
	失眠	头晕	食欲下降	多汗	恶心	疲乏	便秘
研究组 (n=30)	1	3	2	1	2	4	1
对照组 (n=30)	2	1	3	3	1	1	0
$\chi^2$	0.351	1.071	0.218	1.017	0.351	1.964	1.017
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

## 3 讨 论

GAD 是临床上常见的一种慢性焦虑症,是以持续的焦虑症状为原发的一种神经症<sup>[8]</sup>。严重影响患者的日常生活及社会功能 给患者带来很大的精神痛苦和经济负担<sup>[9]</sup>。研究表明,焦虑障碍与 5-HT、NE 等神经递质相关<sup>[10]</sup>。草酸艾司西酞普兰是 SSRIs 的代表药物,其作用机制是控制突触前膜对 5-HT 的再摄取,进而提高神经元突触间隙内的 5-HT 水平,起到抗焦虑和抑郁的效果,故广泛应用于 GAD 的治疗<sup>[11]</sup>。rTMS 作为一种新型的治疗手段,对脑内神经递质、不同脑区的多种受体,包括 5-HT、N-甲基-D-门冬氨酸等受体调节神经元兴奋性的基因表达有明显影响<sup>[12]</sup>,目前大多研究主要使用高频(>5 Hz)刺激左侧前额叶部位治疗焦虑障碍,少数研究显示低频(<5 Hz)刺激右侧前额叶部位治疗焦虑障碍同样有效<sup>[13]</sup>。宋明桥等<sup>[14]</sup>研究发现,采用低频 rTMS 刺激治疗 GAD 患者的右侧额叶背外侧区皮质,可以改善患者的焦虑。

本研究通过 6 周治疗后发现,两组 HAMA、SAS 评分均较治疗前低(P 均 < 0.01),研究组疗效优于对照组。这与黄满丽等<sup>[15]</sup>研究的低频(1Hz) rTMS 可以加速或者增强 5-HT 再摄取抑制剂疗效的结果一致。其机理可能与 rTMS 可以直接影响前额叶皮质功能有关,还可能与其间接作用于焦虑相关神经环路、参与情绪调节有关<sup>[7]</sup>,研究组与对照组不良反应均较轻,在治疗结束时,经  $\chi^2$  检验两组不良反应发生例数差异无统计学意义(P > 0.05)。

本研究局限性在于样本量较少,未进行长期跟踪随访,对 rTMS 联合药物治疗 GAD 的长远疗效尚不明确。在今后的研究中,应加大样本量,延长观察时间,进一步验证 rTMS 联合草酸艾司西酞普兰治疗 GAD 的疗效,以指导临床治疗。

### 参考文献

[1] 郝海军,王学员.电针、药物联合重复经颅磁刺激治疗焦虑症的临床疗效观察[J].天津中医药,2011,28(2):125.  
 [2] 李越,王玉平,詹淑琴,等.重复经颅磁刺激治疗广泛性焦虑的

对照研究[J]. 脑与神经疾病杂志 2012 20(2):84-88.

[3] 王学义, 陆林. 经颅磁刺激与神经精神疾病[M]. 北京: 北京大学医学出版社 2014:213.

[4] 张湘辉, 刘海洋, 朱阳, 等. 重复经颅磁刺激结合艾司西酞普兰治疗抑郁症的临床研究[J]. 亚太传统医药 2014 10(5):78-79.

[5] Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation ( rTMS) in the treatment of panic disorder ( PD) with comorbid major depression [J]. J Aff Dis , 2007 102(1-3):277-280.

[6] Bystritsky A, Kerwin LE, Feusner JD. A preliminary study of fMRI-guided rTMS in the treatment of generalized anxiety disorder: 6-month follow-up [J]. J Clin Psychiatry 2009 70(3):431-432.

[7] 吴迪, 李锐, 何珊珊, 等. 广泛性焦虑障碍的早期疗效[J]. 精神医学杂志 2015 28(5):351.

[8] 袁国锋, 俞玉礼. 艾司西酞普兰与舍曲林治疗门诊广泛性焦虑的疗效比较[J]. 全科医学临床与研究 2015 13(6):649-651.

[9] 徐海婷, 李惠, 肖泽萍. 广泛性焦虑障碍药物和心理治疗的研究进展[J]. 临床精神医学杂志 2013 23(3):207-209.

[10] 李美花, 吕伟, 王保红. 低频重复经颅磁刺激联合文拉法辛治疗广泛性焦虑障碍的早期疗效音乐干预联合丁螺环酮治疗广泛性焦虑障碍的疗效观察[J]. 中国健康心理学杂志 2015 23(9):1288.

[11] 沈渔邨. 精神病学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社 2010:892.

[12] 胡晓辉, 邵慧莉, 唐宝丽, 等. 重复经颅磁刺激治疗伴有失眠的焦虑症 38 例临床观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志 2014, 28(2):158-159.

[13] 谢周明, 王越升, 张炳奎. 低频重复经颅磁刺激治疗焦虑症 31 例分析[J]. 现代诊断与治疗 2014 25(7):1497-1498.

[14] 宋明桥, 钟晓铭, 郑文旭. 低频重复经颅磁治疗焦虑症状的临床疗效观察[J]. 中国医学创新 2013 10(8):10-11.

[15] 黄满丽, 许毅, 胡建波, 等. 重复经颅磁刺激联合抗抑郁药对抑郁症首次发病患者的早期疗效及认知功能的影响[J]. 浙江大学学报(医学版) 2011 40(3):286-290.

(收稿日期: 2015-10-13)  
(本文编辑: 陈 霞)

## 医学论文表格的基本要求

表序表示表的序数,表题作为表格的名称,应准确、精炼地提示表格内容;针对性强,避免宽泛化,简洁不繁琐。

表头由横标目和纵标目组成。横标目位于表格左侧,说明横行各项的含义,好比是一个句子中的主语;纵标目位于表的上端,说明各纵栏统计指标的含义,好比是一个句子中的谓语,所有纵标目单位相同时,可将单位加括号写在表的右上方。

表身是表底线与标目线之间的部分,填写实验结果。数字一律用阿拉伯数字;其上下各行应以小数点对齐;其间夹有“~”、“±”、“/”号者,应以这些符号为准对齐。表格内全为文字时,可右顶格或居中列出。表格内文字应正确使用标点,但每段最后一律不使用标点。

表注或说明是对表设计或内容上未尽的问题的补充,在应加注的相应处加注符号,注释文字。表注包括对假设检验结果、标注文字的说明。表注一般位于表的底线之下。应注意的是,根据国家标准(GB1.1-2000)的规定,期刊将停用过去常用的“\*、#、○、●、▲……”等符号作为图表中的注释符号,表注编号顺序应从左至右,从上到下用“a、b、c、d、e……”英文字母作为图标中的注释符号,置于右上角。

统一使用三线表。三线表形式简洁,一般只有三条线,即顶线、底线和栏目线,不用竖线、斜线,省略横分割线。顶线和底线用粗线,栏目线为细线。如下图所示。

表身是表底线与标目线之间的部分,填写实验结果。数字一律用阿拉伯数字;其上下各行应以小数点对齐;其间夹有“~”、“±”、“/”号者,应以这些符号为准对齐。表格内全为文字时,可右顶格或居中列出。表格内文字应正确使用标点,但每段最后一律不使用标点。

表序 表题

总的 横标目	总的纵标目(指标)(谓语)						
	(纵标目:)	A	B	C	D	E	F
各行书写具体的横 标目内容(主语)							

表体内书写与“总的纵标目”对应的绝对数或相对数

表注

《四川精神卫生》杂志编辑部