

高频 rTMS 联合度洛西汀对青年首发广泛性焦虑障碍的疗效及认知功能的影响

徐彩霞*, 汤超华, 俞 洋, 黎润仪, 邓丹文, 谢国军

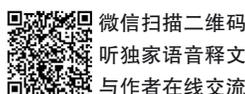
(广东省佛山市第三人民医院, 广东 佛山 528041)

*通信作者: 徐彩霞, E-mail: 13827799842@139.com

【摘要】目的 探讨高频重复经颅磁刺激(rTMS)联合度洛西汀对青年首发广泛性焦虑障碍(GAD)的临床疗效、安全性及对认知功能的影响。**方法** 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90例首发青年患者分为研究组和对照组,研究组接受高频rTMS(10 Hz)联合度洛西汀治疗,对照组接受伪经颅磁刺激联合度洛西汀治疗,观察期4周。于治疗前采用汉密尔顿抑郁量表17项版(HAMD-17)评定抑郁状况,治疗前和治疗第1、2、4周末采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评定疗效,治疗前和治疗第4周末使用MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评定认知功能,治疗第4周末采用副反应量表(TESS)评定不良反应。**结果** 治疗后各时点,两组HAMA评分均较同组治疗前低(P 均 <0.01)。治疗4周末,研究组治疗总有效率高于对照组(88.89% vs. 73.81%, $\chi^2=2.100$, $P=0.040$),研究组推理及问题解决、社会认知领域评分均高于对照组(P 均 <0.05)。治疗后,两组TESS评分比较差异无统计学意义[(2.48±0.86)分 vs. (2.14±0.78)分, $\chi^2=0.640$, $P=0.420$]。**结论** 高频rTMS联合度洛西汀对GAD的疗效更好,且有助于改善推理及问题解决、社会认知等认知功能。

【关键词】 高频重复经颅磁刺激;广泛性焦虑障碍;认知功能

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫码二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号:R749.4

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20200225006

Clinical efficacy of high-frequency rTMS combined with duloxetine for adolescents with first-episode generalized anxiety disorder and its effect on cognitive function

Xu Caixia*, Tang Chaohua, Yu Yang, Li Runyi, Deng Danwen, Xie Guojun

(The Third People's Hospital of Foshan, Foshan 528041, China)

*Corresponding author: Xu Caixia, E-mail: 13827799842@139.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy and safety of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with duloxetine for adolescents with first-episode generalized anxiety disorder (GAD), and to analyze its effect on cognitive function. **Methods** A total of 90 adolescents who met the diagnostic criteria of the International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) for first-episode GAD were included, and divided into two groups. Study group received high-frequency rTMS (10 Hz) combined with duloxetine, whereas control group received pseudo rTMS combined with duloxetine for 4 weeks. Hamilton Depression Scale - 17 item (HAMD-17) was used to assess the depressive symptoms before the treatment. Hamilton Anxiety Scale (HAMA) was used to evaluate efficacy at the baseline and the 1st, 2nd and 4th weekend of the treatment. MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) was used to evaluate cognitive function at the baseline and the 4th weekend of treatment, and TESS was used to evaluate adverse reactions at the 4th weekend of treatment. **Results** Compared with baseline data, HAMA scores were decreased in both groups after treatment ($P<0.01$). At the 4th weekend of treatment, the total response rate of study group was higher than that of control group (88.89% vs. 73.81%, $\chi^2=2.100$, $P=0.040$), and the scores of reasoning, problem solving and social cognition of study group were higher than those of control group ($P<0.05$). After treatment, TESS score showed no significant difference between groups [(2.48±0.86) vs. (2.14±0.78), $\chi^2=0.640$, $P=0.420$]. **Conclusion** High-frequency rTMS combined with duloxetine has a better efficacy on GAD, and it can effectively improve cognitive functions such as reasoning, problem solving and social cognition.

【Keywords】 High-frequency rTMS; Generalized anxiety disorder; Cognitive function

基金项目:佛山市医学类科技攻关项目(项目名称:青年期广泛性焦虑障碍的认知缺陷、内分泌变化的关联影响及干预研究,项目编号:2018AB002871);佛山市十三五医学重点专科和特色专科建设(项目编号:FSTSZK002)

广泛性焦虑障碍(Generalized Anxiety Disorder, GAD)是一种高患病率、高复发性和高致残性的疾病,以经常或持续的、全面的、无明确对象或固定内容的紧张不安及过度焦虑感为特征。研究表明,认知功能异常是GAD患者的一种特征性心理状态,诸如注意、记忆、学习等认知功能障碍常常严重影响患者的工作及生活^[1-4]。目前GAD的一线治疗方法包括药物治疗和心理治疗,临床常用治疗焦虑障碍的药物主要为苯二氮草类药物、5-HT_{1A}受体部分激动剂及部分抗抑郁药,但约50%的患者在接受药物治疗后仍存在残留症状^[5]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种用于神经精神疾病的新型物理治疗方法,但目前关于高频rTMS治疗GAD的效果和对认知功能的影响鲜有报道,尤其使用MATRICS共识认知成套测验(MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB)评定GAD患者认知功能的研究更少。故本研究使用高频rTMS联合度洛西汀治疗GAD,并对其疗效、安全性及对认知功能的影响进行研究。

1 对象与方法

1.1 对象

为2018年1月-2019年7月在佛山市第三人民医院门诊及住院治疗的青年首发广泛性焦虑障碍患者。入组标准:①符合《国际疾病分类(第10版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)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,汉密尔顿抑郁量表17项版(Hamilton Depression Scale, HAMD-17)评分 < 7 分;③年龄18~45岁;④初中及以上受教育程度;⑤无酒精、药物滥用;⑥右利手。排除标准:①妊娠期、哺乳期妇女;②头颅内有金属的异物或颅内血管有金属支架植入者;③使用植入式电子装置的患者;④颅内压明显增高者;⑤合并癫痫或有癫痫家族史者;⑥患有脑器质性疾病、严重躯体疾病;⑦有磁疗不良反应者。符合入组标准且不符合排除标准共90例,采用随机数字表法分为研究组和对照组各45例。本研究通过佛山市第三人民医院伦理委员会审核批准,所有被试对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 药物治疗方法

本研究为前瞻性单盲对照研究,两组均给予度洛西汀(欣百达, H20150287, Eli Lilly and Company

生产, 30 mg \times 7片)口服,起始剂量30 mg/d,根据病情调整治疗剂量,最大剂量为120 mg/d,调整间隔不短于1周,观察4周。患者如伴有睡眠障碍,给予右佐匹克隆改善睡眠。

1.3 rTMS治疗方法

研究组在药物治疗基础上联合高频rTMS。仪器型号为英国Magstim公司的Magstim Rapid²。首先确定患者皮层静息运动阈值(resting motor threshold, RMT),再确定刺激部位,采用临床上最常用“5cm法”定位背外侧前额叶,刺激靶点为右背外侧前额叶;研究组rTMS频率为10 Hz,选择刺激强度为90%RMT,每次治疗使用30个治疗序列,每个序列连续刺激9秒,序列间隔51秒,刺激时线圈与头皮平行,将线圈中心放在与右背外侧前额叶相对应的脑区并与头皮相切。治疗期间若出现副反应不能耐受时,即终止。对照组接受伪经颅磁刺激,患者置于相同的环境,给予同样次数的声音刺激,线圈不通电、不施加电流脉冲,不告知患者此为假刺激。两组均每周治疗3次,隔天1次,共治疗4周。

1.4 评定工具

采用HAMA评定焦虑情况。HAMA采用0~4分5级评分法,总评分 > 14 分为肯定有焦虑。根据HAMA评分减分率评定临床疗效: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。总有效率定义为减分率 $\geq 25\%$ 。HAMA评分减分率=(基线期评分-治疗后4周末评分)/基线期评分 $\times 100\%$ 。分别在治疗前及治疗后第1、2、4周末进行HAMA评定。

使用HAMD-17评定抑郁状况,当评分HAMD-17 ≥ 7 分时表示合并抑郁,则不纳入研究。

使用MCCB评定认知功能, MCCB包括10个神经心理分测验,分别测量7个心理维度:①信息处理速度(连线测验、符号编码测验);②注意/警觉性(持续操作测验-相同配对);③工作记忆(空间广度测验);④词语学习(霍普金斯词语学习测验修订版);⑤视觉学习(简易视觉学习记忆测验修订版);⑥推理及问题解决(神经心理成套评估测验的迷宫测验);⑦社会认知(简易视觉学习记忆测验修订版)。为排除不同年龄和受教育程度对MCCB评分的影响,将各分测验量表评分转换为标准的T分^[6]。

1.5 评定方法

量表评定由经过广东省心理测量培训班培训

的两名心理测量师专职负责,并通过了一致性检验(Kappa=0.86)。评定时间为每天 15:00-17:00,在独立、安静、光线充足的测量室进行,每名患者评定耗时约 90 min。

1.6 统计方法

采用 SPSS 22.0 进行统计分析,计量资料进行正态性检验和方差齐性检验,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 *t* 检验;不良反应等计数资料比较采用 χ^2 检验,疗效比较采用秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 研究对象一般情况

研究组 45 例,均为汉族,年龄 18~45 岁[(30.40±6.36)岁],受教育年限(14.16±3.12)年,总病程(14.45±16.64)月;HAMD-17 评分(4.74±2.02)分。

对照组 45 例,3 例因为失访脱落,42 例全部完成

研究,均为汉族,年龄 20~45 岁[(29.55±5.71)岁],受教育年限(13.11±3.58)年;总病程(14.68±15.72)月;HAMD-17 评分(3.20±1.85)分。

2.2 两组 HAMA 评分及疗效比较

治疗后各时点,两组 HAMA 评分均较同组治疗前低(*P*均<0.01)。见表 1。治疗 4 周末,研究组总有效率高于对照组,差异有统计学意义(88.89% vs. 73.81%, $\chi^2=2.10,P=0.040$)。见表 2。

2.3 两组 MCCB 评分比较

治疗前,两组 MCCB 各认知领域评分差异均无统计学意义(*P*均>0.05)。治疗 4 周末,研究组词语学习、视觉学习、推理及问题解决、社会认知评分均高于基线期,差异有统计学意义(*P*<0.05 或 0.01),对照组推理及问题解决、社会认知评分均高于基线期(*P*<0.05 或 0.01)。治疗 4 周末,研究组推理及问题解决、社会认知领域评分均高于对照组(*P*<0.05 或 0.01)。见表 3。

表 1 两组 HAMA 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

| 组 别 | HAMA 评分 | | | |
|--------------------|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 基线期 | 治疗 1 周末 | 治疗 2 周末 | 治疗 4 周末 |
| 研究组(<i>n</i> =45) | 21.23±2.38 | 16.01±3.95 ^a | 13.29±3.21 ^a | 10.19±2.95 ^a |
| 对照组(<i>n</i> =42) | 21.95±2.01 | 17.84±3.12 ^a | 14.89±4.16 ^a | 11.98±3.67 ^a |
| <i>t</i> | -1.320 | -2.350 | -2.020 | -2.510 |
| <i>P</i> | 0.130 | 0.020 | 0.046 | 0.010 |

注:HAMA,汉密尔顿焦虑量表;与同组治疗前比较,^a*P*<0.01

表 2 治疗 4 周末两组临床疗效比较[*n*(%)]

| 组 别 | 临床疗效 | | | | χ^2 | <i>P</i> |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|
| | 痊愈 | 显著进步 | 进步 | 无效 | | |
| 研究组(<i>n</i> =45) | 20(44.44) | 13(28.89) | 7(15.56) | 5(11.11) | 2.100 | 0.040 |
| 对照组(<i>n</i> =42) | 12(28.57) | 9(21.43) | 10(23.81) | 11(26.19) | | |

表 3 两组 MCCB 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

| 组 别 | 时 间 | MCCB 评分 | | | | | | |
|-----------------------|---------|------------|------------|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | 信息处理速度 | 注意/警觉性 | 工作记忆 | 词语学习 | 视觉学习 | 推理及问题解决 | 社会认知 |
| 研究组(<i>n</i> =45) | 基线期 | 42.13±9.98 | 45.81±6.15 | 42.96±8.26 | 39.14±7.48 | 41.58±8.71 | 43.18±4.05 | 40.86±7.25 |
| | 治疗 4 周末 | 45.13±7.46 | 47.01±5.85 | 44.78±7.19 | 41.86±8.14 ^a | 42.98±7.55 ^a | 46.02±5.25 ^b | 43.58±4.27 ^a |
| 对照组(<i>n</i> =42) | 基线期 | 41.89±8.89 | 43.89±6.15 | 43.89±7.94 | 40.01±7.04 | 40.25±7.57 | 41.61±5.13 | 42.55±6.88 |
| | 治疗 4 周末 | 44.66±6.58 | 44.28±6.27 | 43.96±8.16 | 41.85±8.64 | 41.68±6.08 | 43.14±5.44 ^b | 41.27±5.30 ^a |
| <i>t</i> ₁ | | 0.120 | 1.350 | -0.530 | -0.560 | 0.760 | 1.590 | -1.010 |
| <i>P</i> ₁ | | 0.910 | 0.170 | 0.590 | 0.580 | 0.450 | 0.120 | 0.320 |
| <i>t</i> ₂ | | 0.150 | 1.330 | 0.510 | 0.005 | 0.880 | -3.950 | -2.240 |
| <i>P</i> ₂ | | 0.880 | 0.190 | 0.620 | 0.990 | 0.340 | <0.010 | <0.050 |

注:MCCB,MATRICES 共识认知成套测验;*t*₁、*P*₁,治疗前两组比较;*t*₂、*P*₂,治疗 4 周末两组比较;同组治疗前后比较,^a*P*<0.05,^b*P*<0.01

2.4 两组不良反应比较

治疗 4 周后,研究组和对照组 TESS 评分差异无统计学意义[(2.48±0.86)分 vs. (2.14±0.78)分,

t=1.670,*P*=0.057]。研究组共 13 例出现不良反应,其中头晕头痛 5 例、口干 4 例、嗜睡 2 例、便秘 2 例;对照组共 9 例出现不良反应,其中头晕头痛 2 例、口

干 3 例、嗜睡 2 例、便秘 2 例。两组不良反应发生的例数比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.640, P=0.420$)。

3 讨 论

本研究结果显示,高频 rTMS 联合度洛西汀和伪刺激联合度洛西汀均可改善青年首发 GAD 患者的焦虑症状,且高频 rTMS 联合度洛西汀对焦虑症状的改善效果更佳,治疗后研究组有效率高于对照组,且能缩短药物起效时间。Cui 等^[7]的一项 Meta 分析也表明, rTMS 联合药物治疗具有明显的抗焦虑作用,且无严重不良反应发生。Dilkov 等^[8]采用背外侧前额叶部位高频 (20 Hz) rTMS 治疗 GAD,患者焦虑症状改善,认为 rTMS 可能是药物难治性 GAD 的治疗选择。rTMS 对焦虑症状的改善作用机制可能与以下因素有关:①通过促进神经纤维的修复和神经间质中蛋白的合成,改善患者中枢神经功能;②通过突触或者神经跳跃式传导的改善作用,提高神经传递的速度和频率;③促进 GABA 释放,降低中枢神经元活性,发挥抗焦虑作用^[9]。

本研究中,治疗 4 周末,研究组 MCCB 中推理及问题解决、社会认知领域评分均高于对照组,提示高频 rTMS 可能有助于改善青年首发 GAD 患者的认知功能。近年来,已有较多关于 TMS 对精神障碍患者认知功能改善作用的研究报道^[10-14],主要集中于抑郁症、精神分裂症、轻度认知障碍、痴呆以及注意力缺陷多动障碍等所致的认知功能缺陷,这些研究结果均显示 rTMS 对改善认知功能有效。目前, rTMS 改善认知功能的确切神经机制尚未阐明,有研究表明对背外侧前额叶进行 rTMS 可能刺激并优化大脑额顶网络 (FPN) 内楔前叶的活性,加强楔前叶与大脑默认模式网络 (DMN) 之间的连结,从而改善注意力,进而提高加工速度^[15]。此外, rTMS 可引起神经递质及下游神经化学信号级联改变,同时提高脑组织脑源性神经营养因子水平,改善突触连结及神经元可塑性,也可能是认知功能改善的原因之一^[9]。

本研究尚存在一定的局限性。由于无法确保适当的盲法,对照组患者可能会意识到自己没有得到高频 rTMS 治疗而产生潜在的安慰剂效应,可能在一定程度上影响结果的准确性。另外,未考虑右佐匹克隆对认知的影响。在今后的研究中,应根据以上不足之处对研究设计加以改进,继续深入研究以指导临床工作。

参考文献

- [1] Henning ER, Turk CL, Mennin DS, et al. Impairment and quality of life in individuals with generalized anxiety disorder[J]. *Depress Anxiety*, 2007, 24(5): 342-349.
- [2] 何彦霞. 焦虑症患者认知功能损害的比较研究[J]. *中国民康医学*, 2010, 22(10): 1218-1219, 1274, 1314.
- [3] 龚建兵, 吴传东, 周俊. 情绪对焦虑症患者认知功能的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(8): 114-117.
- [4] 罗微. 焦虑症的认知损害特征及与甲状腺功能的关系探讨[J]. *实用医院临床杂志*, 2018, 15(2): 157-160.
- [5] Patterson B, Van Ameringen M. Augmentation strategies for treatment-resistant anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *Focus (Am Psychiatr Publ)*, 2017, 15(2): 219-226.
- [6] 于欣. MCCB 中国常模手册[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2014: 1-98.
- [7] Cui H, Jiang L, Wei Y, et al. Efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: a meta-analysis[J]. *Gen Psychiatr*, 2019, 32(5): e100051.
- [8] Dilkov D, Hawken ER, Kaludiev E, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsal lateral prefrontal cortex in the treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind sham controlled clinical trial [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 78: 61-65.
- [9] 张光勇, 王荣科, 周豪. 低频重复经颅磁刺激对酒依赖患者急性戒断后焦虑、抑郁和复饮的效果[J]. *四川精神卫生*, 2019, 32(4): 342-345
- [10] George MS, Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1): 301-316.
- [11] Hwang JH, Kim SH, Park CS, et al. Acute high-frequency rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex and attentional control in healthy young men[J]. *Brain Res*, 2010, 1329: 152-158.
- [12] Vanderhasselt MA, De Raedt R, Baeken C, et al. The influence of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex on stroop task performance[J]. *Exp Brain Res*, 2006, 169(2): 279-282.
- [13] Vanderhasselt MA, De Raedt R, Baeken C, et al. The influence of rTMS over the right dorsolateral prefrontal cortex on top-down attentional processes[J]. *Brain Res*, 2007, 1137(1): 111-116.
- [14] Bagherzadeh Y, Khorrami A, Zarrindast MR, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex enhances working memory[J]. *Exp Brain Res*, 2016, 234(7): 1807-1818.
- [15] Kim TD, Hong G, Kim J, Yoon S. Cognitive enhancement in neurological and psychiatric disorders using transcranial magnetic stimulation (TMS): a review of modalities, potential mechanisms and future implications [J]. *Exp Neurobiol*, 2019, 28(1): 1-16.

(收稿日期: 2020-02-25)

(本文编辑: 陈霞)