

[11] Panjabi MM.Clinical spinal instability and low back pain[J].J Electro- myogr Kinesiol, 2003, 13 (4) : 371-379. DOI: 10. 1016/S1050-6411 (03) 00044-0.

[12] 鄢淑燕,潘钰.下背痛的中枢可塑性控制研究进展[J].中华物理医学与康复杂志, 2013, 35 (11) : 901-904. DOI: 10. 3760/can. j. issn. 0254-1424.2013.11.022.

[13] 胡斌,吴飞,田丹丹,等.24 种瑞士球练习对腰部竖脊肌和多裂肌激活程度的影响[J].中国运动医学杂志,2010,29(5) :525-529.

[14] 李祖虹,刘琦.核心稳定性训练治疗腰椎病患者的疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志, 2014, 36 (11) : 864-866. DOI: 10. 3760/ can. j. issn. 0254-1424.2014.011.012.

[15] 吴方超,李建华.核心稳定性训练治疗腰椎间盘突出症的疗效及表面肌电指标分析[J].中华物理医学与康复杂志, 2014, 36 (11) : 859-863. DOI: 10. 3760/ can. j. issn. 0254-1424.2014.011.011.

(修回日期:2020-05-21)

(本文编辑:易 浩)

· 短篇论著 ·

帕罗西汀联合经颅磁刺激治疗抑郁症伴功能性胃肠病的
疗效观察

江斌 朱毅平

浙江省嘉兴市安定医院 (浙江省湖州市第三人民医院协作医院), 嘉兴 314400

通信作者:朱毅平,Email:hzzyp008@ sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.07.017

抑郁症是精神科常见病,除情绪低落、言语及动作减少等表现外,部分患者可同时伴有焦虑、睡眠障碍及躯体不适等症状,其中以胃部不适、食欲下降、恶心呕吐、腹泻便秘等消化道症状较常见。有研究发现功能性胃肠病 (functional gastrointestinal disorders, FGIDs) 患者焦虑、抑郁、惊恐、躯体化障碍的患病率明显高于正常人群^[1], FGIDs 中以功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD)、肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 最为常见。新近研究发现 FD、IBS 患者中抑郁症发生率高达 56.9%^[2]。目前临床治疗抑郁症主要的一线药物是 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) 等。有临床研究显示,约有一半的抑郁症伴 FD、IBS 患者使用西肽普兰、帕罗西汀后其临床症状得到改善,临床治愈率约为 30%^[3-4]。重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是一种无创治疗手段,特定频率的 rTMS 对抑郁症患者具有治疗作用。本研究联合采用帕罗西汀及 rTMS 治疗抑郁症伴 FD、IBS 患者,并与单纯使用帕罗西汀患者进行疗效对比,现报道如下。

一、对象与方法

(一)研究对象及分组

选取在湖州市第三人民医院心身障碍科住院治疗的 66 例抑郁症伴 FD、IBS 患者作为研究对象,患者入组标准包括:①汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression rating scale, HAMD) 评分 ≥ 17 分^[5];②所有患者均经一位高年资主治医师及一位副主任医师交叉询问病史,其临床大体印象量表 (clinical global impression, CGI-S) 评分 ≥ 3 分^[5],一致认为符合国际疾病分类第 10 版 (International Classification of Disease, ICD-10) 抑郁症诊

断标准;③入组患者性别不限,年龄 18~65 岁;④参照罗马Ⅲ标准^[6]诊断为 FD 或 IBS,经 6 个月规范系统治疗疗效不理想,经内镜检查未发现具有临床意义的阳性体征;⑤患者对本研究知晓并签署知情同意书,同时本研究经嘉兴市安定医院伦理学委员会审批 (2008003)。患者排除标准包括:①有自杀、自伤行为或强烈意念者;②有酗酒、药物滥用史;③既往有帕罗西汀过敏史;④心、脑电图、肝、肾功能及血糖、血压等异常;⑤有癫痫病史、颅脑外伤病史或骨折病史等。采用随机数字表法将上述患者分为观察组及对照组,2 组患者一般资料情况 (详见表 1) 经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。

表 1 入选时 2 组患者一般资料情况比较

组别	例数	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	病程 (年, $\bar{x}\pm s$)
		男	女		
观察组	32	12	20	43.6 $\pm$ 10.4	5.7 $\pm$ 5.3
对照组	34	11	23	42.4 $\pm$ 11.2	5.2 $\pm$ 4.9

(二)治疗方法

2 组患者均于入院后次日口服 (早餐后) 帕罗西汀 (商品名乐友, 浙江省华海药业股份有限公司生产, 国药准字: H20031106, 批号: 008A16007) 10 mg, 14 d 内根据患者情况逐渐增加帕罗西汀剂量至治疗剂量, 均于早餐后 1 次顿服; 有睡眠障碍的患者可使用唑吡坦 5~10 mg, 每晚 1 次, 治疗时间不超过 1 周。

观察组间患者于入组后第 14 天给予低频 rTMS 治疗, 选用 MAGPRO-R3 型经颅磁刺激仪 (美国美敦力公司产), 磁刺激部位为左前额叶背外侧皮质区^[7], 磁刺激强度为 80% 运动阈值 (motor thresholds, MT) 水平, 磁刺激频率为 1 Hz, 每天刺激 10 个序列, 每个序列持续 90 s, 每个序列结束后间歇 30 s, 每次治疗

20 min,每周治疗 5 次,共治疗 10 次。对照组同期给予假磁刺激治疗,治疗时患者能听到经颅磁刺激仪工作时发出的声音,但治疗期间无能量输出^[7]。

(三)临床疗效及副反应评定

于治疗前、治疗后 1、2、4 周时对 2 组患者进行疗效评定,具体评定项目包括以下方面。

1.HAMD(17 项版本)评定:该量表共包括 17 个项目,总分 24 分表示极重度抑郁,≥17 分表示中度抑郁,<7 分表示无抑郁^[6]。

2.汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale,HAMA)评定:总分≤7 分表示正常,7~14 分表示可能有焦虑,14~21 分表示肯定有焦虑,21~29 分表示有明显焦虑,>29 分表示有严重焦虑^[6]。

3.CGI-S 评定:采用 0~7 分 8 级评分法,0 分表示无病,1 分表示基本无病,2 分表示极轻,3 分表示轻度,4 分表示中度,5 分表示偏重,6 分表示重度,7 分表示极重度^[6]。

4.副反应量表(treatment emergent symptom scale,TESS)评定:共包括 36 个评定项目,严重程度采用 0~4 分 5 级评分法,0 分表示无症状,1 分为可疑或轻度,2 分为轻度,3 分为中度,4 分为重度;如 TESS 各项评分≥2 分视为有副反应^[6]。

5.临床疗效评定:本研究以患者治疗后 HAMD、HAMA 及 CGI-S 总分减分率≥50%为有效,≤49%为无效,如患者 HAMD 总分≤7 为临床治愈^[6-8]。

(四)统计学分析

本研究所得计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,选用 SPSS 17.0 版统计学软件包进行数据分析,计量资料组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验,计数资料比较采用 Ridit 分析, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

二、结果

(一)2 组患者帕罗西汀及唑吡坦使用情况比较

观察组患者口服帕罗西汀剂量为 30~45 mg/d,平均(35.7±7.9)mg/d;对照组患者口服帕罗西汀剂量为 32~46 mg/d,平均(36.2±7.4)mg/d,2 组患者服用帕罗西汀剂量组间差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组有 18 例患者服用唑吡坦,用药时间 3~7 d,平均(4.2±2.5)d,每次剂量 5~10 mg,平均(6.3±3.5)mg;对照组有 20 例患者服用唑吡坦,用药时间 3~7 d,平均(4.5±2.3)d,每次剂量 5~10 mg,平均(6.5±3.1)mg,2 组患者服用唑吡坦人数、剂量、时间方面组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。

(二)治疗前、后 2 组患者各项疗效指标比较

治疗前、治疗后 1、2 周时 2 组患者 HAMD、HAMA 及 CGI-S 评分组间差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后 1、2、4 周时 2 组患者 HAMD、HAMA 评分均较治疗前明显改善($P<0.05$);治疗后 4 周时 2 组患者 CGI-S 评分均较治疗前明显改善($P<0.05$)。通过进一步组间比较发现,治疗后 4 周时观察组患者 HAMD、HAMA 及 CGI-S 评分均显著优于对照组水平,组间差异均具有统计学意义($P<0.05$),具体数据见表 2。

治疗后 4 周时观察组共治愈 14 例(43.75%),有效 12 例,无效 6 例;对照组共治愈 8 例(23.53%),有效 14 例,无效 12 例。经 Ridit 分析发现,观察组治愈率明显高于对照组水平,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 治疗前、后 2 组患者 HAMD、HAMA 及 CGI-S 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HAMD 评分			
		治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 4 周
观察组	32	21.3±3.4	18.1±4.3 ^a	16.4±4.2 ^a	12.6±3.5 ^a
对照组	34	21.7±4.0	18.7±3.9 ^a	16.7±3.8 ^a	15.3±4.1 ^{ab}

组别	例数	HAMA 评分			
		治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 4 周
观察组	32	17.6±3.6	15.2±4.1 ^a	13.9±4.4 ^a	10.5±3.6 ^a
对照组	34	17.5±3.8	15.8±3.9 ^a	13.7±4.1 ^a	12.9±4.4 ^{ab}

组别	例数	CGI-S 评分			
		治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 4 周
观察组	32	3.8±0.9	3.6±0.7	3.5±0.4	2.3±0.5 ^a
对照组	34	3.7±0.8	3.6±0.5	3.5±0.5	2.9±0.6 ^{ab}

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与观察组相同时间点比较,^b $P<0.05$

(三)2 组患者副反应比较

在整个治疗过程中观察组出现头晕(或头痛)20 例次,血压波动 13 例次(血压升高或降低≥10 mmHg),震颤 7 例次;对照组出现头晕(或头痛)23 例次,血压波动 14 例次,震颤 8 例次。2 组患者副反应出现率经统计学比较,发现组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

三、讨论

本研究结果显示,治疗后 4 周时观察组患者 HAMD、HAMA 及 CGI-S 评分、治愈率均显著优于对照组水平($P<0.05$),2 组患者副反应发生率组间差异无统计学意义($P>0.05$),表明帕罗西汀联合 rTMS 治疗抑郁症伴 FD、IBS 患者疗效确切,能显著减轻患者抑郁、焦虑症状,提高治愈率;同时该联合疗法安全性较好、副反应轻微。

相关研究发现,抑郁症患者伴 FD、IBS 与脑-肠轴(brain-gut axis)传导通路功能障碍有关。脑-肠轴假说认为:脑-肠轴是机体认知情感中枢与神经内分泌系统、肠神经系统及免疫系统双向联系的通路,这也是精神心理因素与躯体病理生理相互影响的解剖学基础^[9]。精神心理应激可通过自主神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴而影响胃肠道功能,还可通过神经免疫系统影响胃肠道黏膜完整性及屏障功能;此外胃肠道神经-免疫-内分泌网络信号通过脊髓传入神经到达大脑,能影响中枢对内脏刺激的感知,从而导致抑郁症患者容易伴发 FD 或 IBS^[9]。

目前临床治疗抑郁症的主要一线药物是 SSRIs、SNRIs 等,但 SSRIs、SNRIs 对抑郁症的治疗效果有待提高,约 30%以上的抑郁症患者对 SSRIs、SNRIs 无应答;有研究报道 SSRIs、SNRIs 对有躯体症状(特别是伴 FD、IBS)的抑郁症患者疗效尤其不理想^[3-4],如何提高此类患者疗效是目前亟待解决的重要问题之一。本研究观察组患者经帕罗西汀及 rTMS 联合治疗后,发现其临床症状改善情况及治愈率均显著优于对照组,相关治疗机制可能包括:①rTMS 可选择性调节大脑情感环路,刺激局部神经元活性,参与并调节与背外侧前额叶皮质高度相关的情感、动机、觉醒脑区(如纹状体、丘脑、前扣带回等)相关功能^[10-11];②rTMS 刺激可改变单胺类递质转运体基因 mRNA 表达,加快突触间隙 5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素再摄取而影响单胺类神经元传递效能^[12];③rTMS 刺激前额叶皮质能增强海马区 5-羟色胺能及去甲肾上腺素能神经元活性^[10];④适量的低频

rTMS 刺激能有效提高脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 水平^[13]; ⑤ rTMS 刺激可能通过作用脑-肠轴并调控认知情感中枢与神经内分泌系统、肠神经系统及免疫系统间的联系,从而有效缓解抑郁症及伴发 FD、IBS 症状。

综上所述,本研究结果表明,帕罗西汀联合 rTMS 治疗抑郁症伴 FD、IBS 患者疗效显著、安全性较好,值得在抑郁症伴 FD、IBS 患者中推广、应用;本研究不足之处包括样本量偏小、观察时间较短、未进行随访等,将在后续研究中逐步完善。

参 考 文 献

- [1] 雍伟哲.对话:身与心的碰撞-专家谈消化科疾病与心理障碍[J].中华医学信息导报,2005,20(14):11-12.
- [2] 宋继中,王巧民,王超.肠易激综合征合并抑郁的症状特征[J].中华消化杂志,2015,35(9):590-594.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2015.09.006.
- [3] 陈志璐,刘莎,何小婷,等.BDNF 基因多态性与西酞普兰抗抑郁疗效的关联研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2017,26(10):877-882.DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2017.10.003.
- [4] 任布聪,王宏燕,杨保胜.盐酸帕罗西汀联合丁螺环酮对抑郁症患者汉密尔顿抑郁量表评分及血清脑源性神经营养因子、5-羟色胺水平变化的影响[J].中国临床实用医学杂志,2017,8(6):37-41.DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-8799.2017.06.010.
- [5] 张明园,何燕玲,主编.精神科评定量表手册[M].长沙:湖南科技出版社,2015:142-147.
- [6] Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders[J]. Gastroenterology, 2006, 130(5):1480-1491.
- [7] 黄平,杨盛洲,李华,等.重复经颅磁刺激联合认知行为治疗对产后

抑郁的疗效分析[J].中华精神科杂志,2016,49(6):404-409.DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2016.06.009.

- [8] 耿松,朱毅平,郭萍,等.氟西汀联合重复经颅磁刺激治疗无症状脑梗死患者老年抑郁的疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2017,39(9):683-685.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2017.09.012.
- [9] Tremolaterra F, Gallotta S, Morra Y, et al. The severity of irritable bowel syndrome or the presence of fibromyalgia influencing the perception of visceral and somatic stimuli[J]. MBC Gastroenterol, 2014, 14:182. DOI:10.1186/1471-230X-14-182.
- [10] Kedzior KK, Schuchinsky M, Gerkensmeier I, et al. Challenges in comparing the acute cognitive outcomes of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (HF-rTMS) vs electroconvulsive therapy (ECT) in major depression: A systematic review[J]. Psychiatr Res, 2017, 91:14-17. DOI:10.1016/j.jpsychiees.2017.03.002.
- [11] Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis[J]. JAMA Psychiatry, 2017, 74(2):143-152. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2016.3644.
- [12] Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, et al. A pilot study of the comparative efficacy of 100 Hz magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy in persistent depression[J]. Depress Anxiety, 2018, 35(5):393-401. DOI:10.1002/da.22715.
- [13] 陈志璐,刘莎,何小婷,等.BDNF 基因多态性与西酞普兰抗抑郁疗效的关联研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2017,26(10):877-882.DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2017.10.003.

(修回日期:2020-04-03)

(本文编辑:易 浩)

· 消息 ·

《中国康复》征订启事

《中国康复》杂志是中国残疾人康复协会与华中科技大学同济医学院合办的全面论述康复医学的国家级学术期刊,1986 年创刊,刊号 ISSN 1001-2001, CN 42-1251/R, 为国家科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技论文核心期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊及中国高影响力期刊,在国内外公开发行。

本刊宗旨:传播科技信息,加强康复界国际间学术交流,提高我国康复水平,发展我国康复事业。

本刊特点:学术性强、信息量大、内容新颖、实用性强、稿件刊登及时。

主要内容:报道本学科国内外的新进展、新动态、新技术、新经验,康复的临床研究、基础研究以及相关学科的诊断、评定、治疗等。为适应形势的发展和康复医学事业的需要,本刊 2010 年将大量录用以物理治疗和康复治疗技术为主的稿件:如脑卒中,脑外伤,脑瘫,脊髓损伤,肌肉骨骼疾病,吞咽、平衡障碍及痉挛等新的治疗技术、手段、矫形器具等。

主要栏目:医学康复、康复护理、康复工程、康复管理、职业康复、社区康复、教育康复、康复教育、专项康复(盲、聋、哑、精神病)等。

读者对象:康复工作者、临床各科医务工作人员,民政与卫生系统行政人员等。

定价:10 元/期,全年 120 元。

邮发代号:38-137(全国各地邮局均可订阅,如订期已过,可直接向《中国康复》编辑部订购)

地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院内《中国康复》编辑部,邮编:430030

电话:027-69378389, E-mail:zgkf1986@163.com, kfk@tjh.tjmu.edu.cn