

减轻术后疼痛感，减少并发症，提升瘢痕美观度，且对机体创伤应激反应、免疫功能影响更小。

[参考文献]

(1) Saqcena M, Leandro-Garcia LJ, Maag JLV, et al. SWI/SNF Complex Mutations Promote Thyroid Tumor Progression and Insensitivity to Redifferentiation Therapies (J). *Cancer Discov*, 2021, 11(5): 1158-1175.

(2) 童真, 张世达. 无充气经腋窝入路腔镜手术治疗早期甲状腺肿瘤疗效及对患者免疫功能和美学效果的影响 (J). *陕西医学杂志*, 2020, 49(11): 1422-1425.

(3) Mazzoni M, Mauro G, Erreni M, et al. Senescent thyrocytes and thyroid tumor cells induce M2-like macrophage polarization of human monocytes via a PGE2-dependent mechanism (J). *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 208.

(4) 蔡保中. 经胸锁乳突肌肌间入路及经颈白线入路手术治疗单侧甲状腺结节的效果比较 (J). *中国医药导报*, 2021, 18(9): 73-75, 85.

(5) 鲁学良, 孙天宇, 王丰耀, 等. 斜外侧入路与传统后路手术行腰椎椎体间融合术治疗腰椎管狭窄症的疗效比较及组织创伤定量分析 (J). *颈腰痛杂志*, 2020, 41(2): 205-207.

(6) 李小毅. 2015 年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》解读: 外科部分 (J). *中国癌症杂志*, 2016, 26(1): 13-18.

(7) 陈琳, 周雯, 王旺. 加味二仙汤联合钙尔奇 D 对绝经后骨质疏松患者骨密度、骨代谢标志物、视觉模拟评分 (VAS) 的影响研究 (J). *药物生物技术*, 2021, 28(1): 30-33.

(8) 李小兵, 蒋婷, 杨泽龙, 等. 颅骨钻孔联合人工真皮及负压封闭引流修复头皮缺损伴颅骨外露的效果 (J). *中华医学美容美容杂志*, 2021, 27(3): 165-169.

(9) 姜伟, 冯文广, 宋国军. 含罗哌卡因的膨胀液对气管插管全身麻醉下腔镜甲状腺手术患者应激反应及术后疼痛的影响 (J). *河北医学*, 2019, 25(10): 1642-1646.

(10) 黄海, 陈欣欣, 马宇园, 等. 经胸锁乳突肌肌间入路甲状腺癌根治术的临床观察 (J). *现代肿瘤医学*, 2020, 28(23): 4069-4072.

(11) 王欣成, 白海锋, 樊振伟. 腹腔镜微创术与开放术式对创伤性脾破裂患者术后凝血系统和免疫系统的影响分析 (J). *贵州医药*, 2022, 46(4): 578-579.

(文章编号) 1007-0893(2022)08-0023-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.08.007

SSRIs 联合高频重复经颅电刺激治疗难治性抑郁症患者临床研究

朱利红¹ 杨宁波²

(1. 洛阳市第五人民医院, 河南 洛阳 471000; 2. 河南科技大学第一附属医院, 河南 洛阳 471000)

[摘要] **目的:** 探究选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 联合高频重复经颅电刺激 (rTMS) 治疗难治性抑郁症的效果。**方法:** 将洛阳市第五人民医院 2016 年 8 月至 2019 年 8 月收治的 86 例难治性抑郁症患者随机分为对照组和观察组各 43 例, 给予对照组 SSRIs 治疗, 观察组在对照组的基础上采用高频 rTMS 治疗, 比较两组患者的治疗效果, 汉密顿抑郁量表评分 (HAMD)、匹茨堡睡眠质量指数量表 (PSQI) 及功能大体评定量表 (GAF) 变化, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果:** 观察组治疗总有效率为 86.05%, 显著高于对照组的 60.47%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组 HAMD、PSQI、GAF 评分较治疗前低; 观察组 HAMD、PSQI、GAF 评分显著低于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组总应答数 (Ra)、正确应答数 (Rc)、完成分类数 (Cc) 较治疗前高, 错误应答数 (Re)、持续性错误数 (Rpe) 较治疗前低, 且观察组 Ra、Rc、Cc 较对照组高, Re、Rpe 较对照组低, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** SSRIs 联合高频 rTMS 治疗难治性抑郁症较单纯使用 SSRIs 治疗的总有效率更高, 且能更有效地改善患者睡眠质量及功能障碍, 减少不良反应。

[关键词] 难治性抑郁症; 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂; 高频重复经颅电刺激

[中图分类号] R 749.92 [文献标识码] B

[收稿日期] 2022 - 03 - 08

[作者简介] 朱利红, 女, 主治医师, 主要研究方向是精神障碍及心理治疗方面。

抑郁症是以显著持久的心境低落为主要临床特征的心理障碍疾病。经过不同作用机制的两种及以上对症治疗症状仍未见明显缓解的患者约占 30%，此类患者统称为难治性抑郁症患者。该类患者并伴有不同程度的认知功能障碍，睡眠质量较差，自杀率较高，严重影响患者正常生活质量^[1]。该病处理较为棘手，为目前精神病学面临的难题之一，寻求一种安全有效的治疗方法，对抑郁患者预后良好转归至关重要。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs）为一种新型治疗抑郁症药物，应用于临床取得较好的疗效，但由于该药物不良反应较多，单纯使用疗效并不显著^[2]。而有关资料显示^[3]，采用高频重复经颅电刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS）刺激左侧前额叶部位具有抗抑郁作用，且无不良反应。基于此，本研究特选取 86 例患者为研究对象，探讨 SSRIs 联合高频 rTMS 治疗难治性抑郁症的效果，研究结果如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取洛阳市第五人民医院 2016 年 8 月至 2019 年 8 月收治的 86 例难治性抑郁症患者作为研究对象，采用随机数字表法将其分为对照组 43 例和观察组 43 例，其中对照组男 16 例，女 27 例，年龄 12~18 岁，平均年龄为 (16.23 ± 3.56) 岁，病程 1~3 年，平均病程 (2.36 ± 0.28) 年，观察组男 19 例，女 24 例，年龄 12~18 岁，平均年龄 (16.16 ± 3.54) 岁，病程 1~3 年，平均病程 (2.37 ± 0.21) 年，两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较，差异均无统计学意义 $(P > 0.05)$ ，具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 符合难治性抑郁症诊断标准^[4]，且汉密尔顿抑郁量表（Hamilton depression scale, HAMD）评分^[5] ≥ 20 分；(2) 未处于妊娠、哺乳时期；(3) 在知情本研究的基础上，自愿参与。

1.2.2 排除标准 (1) 近期内服用精神类药物者；(2) 伴有严重心脑血管疾病或其他器官性疾病；(3) 心电图、血常规、肝功能检查存在明显异常；(4) 对本研究药物过敏者；(5) 色盲。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 单纯使用 SSRIs 进行治疗，早期给予患者口服舍曲林（辉瑞制药有限公司，国药准字 H10980141） $50 \sim 100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或氟西汀（常州四药制药有限公司，国药准字 H19980139） $20 \sim 40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，持续治疗 3 个月。

1.3.2 观察组 采用 SSRIs 联合高频 rTMS 进行治疗，

服用 SSRIs 的方法参照对照组，为保证疗效具有可比性，药物的选择与对照组保持一致。高频 rTMS 方法：使用 TMS 治疗仪（丹麦 Tonica 公司，型号：Magpro-X100，直径 70 mm），指导患者坐在有扶手的躺椅上，全身放松，将 TMS 治疗仪的刺激线圈放置于头部（右侧额叶背外侧皮质），在肌肉适应的最小输出强度值的基础上逐渐增加，寻找临界运动阈值（motor threshold, MT）。测量出 MT 值时线圈所在位置向前平移 5 cm 记为最佳刺激部位。将刺激频率调整为 10 Hz，刺激强度为 100% MT 值，刺激不稳为左侧前额叶背外侧最佳部位，单次治疗序列 30 个，间隔 50 s，每日重复次数为 1500 次，共 1500 脉冲，每日 1 次，持续时间为 20 min，每周 5 次，持续治疗 3 个月。

1.4 观察指标与评定标准

(1) 疗效评估：治疗 3 个月后，根据 HAMD 评估两组患者治疗效果。显效：临床主要症状完全消失，情感、情绪恢复正常，可自主处理日程生活，HAMD 评分减少 $\geq 80\%$ ；有效：临床症状仍存在，但有所改善，HAMD 评分减少 $\geq 20\%$ ；无效：临床症状完全未改善甚至加重，精神症状和躯体症状无改善，脑力和体力劳动不能参与，且 HAMD 评分减少 $< 20\%$ ，总有效率 = $(\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。其中 HAMD 量表部分项目采用 5 级评分，根据病情的严重程度按照 0~4 分评定，分值越高，病情越严重，其余项目采用 3 级评分。(2) 治疗 3 个月后，采用匹茨堡睡眠质量指数量表（Pittsburgh sleep quality index, PSQI）^[6] 及功能大体评定量表（global assessment of function, GAF）^[7] 对研究对象进行睡眠质量及社会、心理、职业功能评定。其中 PSQI 量表共 7 个维度，18 个条目，每个维度采用 0~3 分计分法，总分 0~21 分，分值越高，表示睡眠质量越差。GAF 量表只有 1 个项目，采用 1~100 分的评定法，分值越高，病情越重。(3) 治疗 3 个月后，采用双盲法进行威斯康星卡片分类测验（Wisconsin card sorting test, WCST）^[8] 评价两组患者干预前和治疗 3 个月后的认知功能。具体方法如下：一共为 128 张测验卡，测验者掌握分类原则（颜色 → 形状 → 数量），每隔 10 张改变 1 次分类，只告诉受试者“正确”或者“错误”，完成正确分类 5 次或卡片用完为结束。记录两组患者执行时总应答数（response administered, Ra）、正确应答数（response correct, Rc）、错误应答数（response errors, Re）、持续性错误数（response persistent errors, Rpe）、完成分类数（categories completed, Cc）。(4) 观察记录两组患者治疗期间出现不良反应（恶心、厌食、头疼）情况，比较两组患者不良反应总发生率。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理，HAMD、PSQI、

GAF 评分等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 临床疗效, 不良反应等计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

观察组治疗总有效率为 86.05%, 显著高于对照组的 60.47%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者疗效比较 ($n = 43, n(\%)$)

组别	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	15(34.88)	11(25.58)	17(39.53)	60.47
观察组	22(51.16)	15(34.88)	6(13.95)	86.05 ^a

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后 HAMD、PSQI、GAF 评分比较

治疗前, 两组患者 HAMD、PSQI、GAF 评分比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组 HAMD、PSQI、GAF 评分较治疗前低; 观察组 HAMD、

PSQI、GAF 评分显著低于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 HAMD、PSQI、GAF 评分比较 ($n = 43, \bar{x} \pm s, \text{分}$)

组别	时间	HAMD	PSQI	GAF
对照组	治疗前	26.54 ± 3.14	18.31 ± 2.10	73.85 ± 5.12
	治疗后	16.54 ± 2.14 ^b	13.65 ± 2.35 ^b	62.25 ± 3.65 ^b
观察组	治疗前	26.35 ± 3.54	18.15 ± 2.63	73.41 ± 4.26
	治疗后	12.03 ± 2.01 ^{bc}	10.26 ± 2.03 ^{bc}	53.26 ± 5.62 ^{bc}

注: HAMD 一汉密尔顿抑郁量表; PSQI 一匹茨堡睡眠质量指数量表; GAF 一功能大体评定量表。

与同组治疗前比较, ^b $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^c $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后 WCST 评分比较

治疗前, 两组患者 WCST 各项目评分比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组 Ra、Rc、Cc 较治疗前高, Re、Rpe 较治疗前低, 且观察组 Ra、Rc、Cc 较对照组高, Re、Rpe 较对照组低, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 WCST 评分比较 ($n = 43, \bar{x} \pm s, \text{分}$)

组别	时间	Ra	Rc	Re	Rpe	Cc
对照组	治疗前	95.15 ± 10.45	64.48 ± 7.48	51.15 ± 5.04	38.48 ± 5.14	2.04 ± 0.25
	治疗后	108.45 ± 10.45 ^d	73.15 ± 7.45 ^d	28.12 ± 3.56 ^d	25.15 ± 5.12 ^d	3.45 ± 1.02 ^d
观察组	治疗前	96.15 ± 10.26	65.15 ± 7.25	50.26 ± 5.15	39.15 ± 5.15	2.15 ± 0.45
	治疗后	117.02 ± 10.78 ^{dc}	85.12 ± 8.45 ^{dc}	22.15 ± 3.45 ^{dc}	20.12 ± 5.12 ^{dc}	4.45 ± 0.45 ^{dc}

注: WCST 一威斯康星卡片分类测验; Ra 一总应答数; Rc 一正确应答数; Re 一错误应答数; Rpe 一持续性错误数; Cc 一完成分类数。

与同组治疗前比较, ^d $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^c $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者不良反应情况比较

两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。患者在治疗结束后不良反应均逐渐消失。

表 4 两组患者不良反应情况比较 ($n = 43, n(\%)$)

组别	恶心	厌食	头疼	总发生
对照组	1(2.33)	2(4.65)	2(4.65)	5(11.63)
观察组	2(4.65)	4(9.30)	1(2.33)	7(16.28)

3 讨论

抑郁症是临床上常见的一种精神疾病, 而难治性抑郁症患者由于长期无法治愈导致患者机体出现功能退化, 睡眠结构发生异常等一系列变化, 给患者及家属造成精神痛苦及经济负担, 成为困扰人类的严重精神疾病。此外, 难治性抑郁症患者机体主要变化为患者机体 5-羟色胺和去甲肾上腺素受体功能障碍, 因此在治疗过程中改善患者 5-羟色胺和去甲肾上腺素受体功能至关重要^[9]。临床

上采用一般抗抑郁药物治疗对普通抑郁症患者有一定疗效, 但对于难治性抑郁症患者疗效较小, 因此治疗难治性抑郁症成为治疗的一个难点。

SSRIs 主要包括舍曲林与氟西汀, 在本研究中为使实验结果可信度较高, 所有患者均使用同一种药物进行治疗。该药物作用于机体主要通过 5-羟色胺发挥抗抑郁作用, 影响睡眠结构^[10]。SSRIs 优于一般抗抑郁药物, 不良反应少, 安全性高。但单纯使用 SSRIs 治疗难治性抑郁症疗效并不理想。在本研究的结果中对照组治疗总有效率仅为 60.47%, 与预期效果相差较大。而有关研究表明^[11], 高频 rTMS 为一种无痛、无创的新型治疗方法, 凭借其安全高效的优势被广泛应用于临床治疗抑郁症中。

高频 rTMS 治疗抑郁症的机制尚未完全清楚, 有关研究指出^[12], 人体在接受高频 rTMS 的刺激时, 其转化为电流信号促进大脑特定区域, 局部神经元活动产生易化作用, 使大脑皮质兴奋, 大脑中涉及管理情绪反应、运动控制、记忆控制等多种功能被激活^[13]。高频 rTMS 可

调节与产生抑郁症状有关的特异性神经通路活动,进而改善患者抑郁症状。有部分研究显示,人体左额叶经高频 rTMS 刺激,可增加脑局部的血流量,而抑郁症患者通常在左额叶的血流量降低最为严重,考虑高频 rTMS 治疗抑郁与脑局部血流量改善有关。另有研究表明^[14],高频 rTMS 治疗抑郁症与神经递质有关。抑郁症的发生与单胺类神经递质存在密切关联,而高频 rTMS 治疗可引起多巴胺、5-羟色胺、谷氨酸等多种神经递质变化,进而缓解抑郁症状^[15]。推测高频 rTMS 可通过诱导内源性多巴胺释放,增加患者边缘系统和纹状体多巴胺释放,进而引发机体神经递质水平变化。在本研究中观察组治疗总有效率显著高于对照组,且睡眠质量、功能改善及认知功能显著优于对照组,不良反应无明显差异。提示 SSRIs 联合高频 rTMS 治疗难治性抑郁症疗效显著,可有效改善患者的睡眠质量以及认知功能等,且不良反应少,安全性高。

高频 rTMS 作为一种无创、无痛的新型治疗技术,副作用小,安全性高,与一般抗抑郁药物比较具有显著优势,与 SSRIs 联合治疗效果更佳,本研究联合使用的研究周期较短,可能存在一定的局限性,可延长观察周期,深化研究。此外,在本研究中所用频率固定,刺激时间及刺激总量均固定,对于不同刺激时间和刺激总量治疗效果有待进一步探究。

综上所述,SSRIs 联合高频 rTMS 可有效治疗难治性抑郁症,安全性高,可为临床提供一种电刺激治疗联合药物治疗新思路,但长期疗效及最佳刺激时间和刺激总量有待进一步探究。

[参考文献]

- (1) Kigawa Y, Hashimoto E, Ukai W, et al. Stem cell therapy: a new approach to the treatment of refractory depression (J). *Journal of Neural Transmission*, 2014, 121(10): 1221-1232.
- (2) 张雅红, 薛芬, 闫青红, 等. 不同 SSRIs 对首发抑郁症患者疗效及社会功能改善作用比较 (J). *精神医学杂志*, 2012, 25(2): 85-86.
- (3) 路亚洲, 周丹娜, 刘志宏, 等. 高频重复经颅磁刺激治疗对抑郁症患者运动阈值影响及与疗效的相关性 (J). *中国健康心理学杂志*, 2014, 22(10): 1446-1448.
- (4) 中华医学会精神医学分会抑郁障碍研究协作组. 抑郁症认知症状评估与干预专家共识 (J). *中华精神科杂志*, 2020, 53(5): 369-376.
- (5) 杨晓帆, 祁娜, 冯媛, 等. 基于图像认知的心理测评技术与 17 项汉密尔顿抑郁量表的相关性研究 (J). *神经疾病与精神卫生*, 2021, 21(4): 249-254.
- (6) Smyth C. The Pittsburgh Sleep Quality Index (J). *Insight-the Journal of the American Society of Ophthalmic Registered Nurses*, 2003, 25(3): 97-98.
- (7) Aas IM. Guidelines for rating Global Assessment of Functioning (GAF) (J). *BioMed Central*, 2011, 10(1): 1-11.
- (8) Muramatsu T. Wisconsin Card Sorting Test(WCST) (J). *Nihon Rinsho*, 2013, 69(Suppl 8): 435-438.
- (9) 张延霞, 张桂青. 难治性抑郁症的发病机制研究现状 (J). *现代生物医学进展*, 2011, 11(6): 1194-1196.
- (10) 钟盈花, 瞿正万. 难治性抑郁症的临床特征、发病机制及治疗研究进展 (J). *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(19): 5995-5996.
- (11) 路光辉, 高丽红. 舍曲林联合高频重复经颅磁刺激对首发青少年抑郁症患者疗效及认知功能的影响 (J). *中国健康心理学杂志*, 2020, 28(5): 663-668.
- (12) 姚森, 杨建中. 正念及自我同情训练对青少年抑郁焦虑的影响 (J). *国际遗传学杂志*, 2020, 43(2): 118-122.
- (13) 龚世灵, 刘锋, 吕文君. 重复经颅磁刺激 (rTMS) 治疗难治性抑郁疗效分析 (J). *齐齐哈尔医学院学报*, 2015, 36(15): 2231-2232.
- (14) 冉胜兰, 邱康雨. 重复经颅磁刺激联合奥氮平治疗难治性精神分裂症患者的临床疗效 (J). *成都医学院学报*, 2020, 15(2): 256-259.
- (15) 王涛, 郭志伟, 杜泳荟, 等. 高频 rTMS 对轻度认知障碍患者认知功能及神经活动的影响 (J). *重庆医学*, 2021, 50(24): 4176-4181.