

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.12.028

❖ 临床研究 ❖

# 耳迷走神经刺激联合阿戈美拉汀治疗难治性抑郁症的疗效及作用机制研究

邵春艳, 巫珺, 汪崇泽

(上海交通大学医学院附属精神卫生中心临床八科, 上海 201108)

**【摘要】目的:** 探讨经皮迷走神经刺激(tVNS)联合阿戈美拉汀治疗难治性抑郁症(TRD)的临床疗效及机制。**方法:** 选取 100 例 TRD 患者为研究对象, 依据治疗方式不同分为对照组与观察组, 每组各 50 例。对照组予以阿戈美拉汀治疗; 观察组予以 tVNS 联合阿戈美拉汀治疗, 疗程均为 8 周。比较两组患者治疗总有效率、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、比兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分及血清 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平和不良反应发生情况。**结果:** 观察组患者治疗总有效率高于对照组( $P < 0.05$ )。治疗 2 周、4 周、8 周后, 观察组 HAMD 及 PSQI 评分均低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗 8 周后, 观察组血清 5-HT、NE、BDNF 水平均高于对照组( $P < 0.05$ )。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:** tVNS 联合阿戈美拉汀治疗 TRD 能够更好更迅速改善患者抑郁症状及睡眠状况, 且安全性好, 其机制可能与上调血清 5-HT、NE、BDNF 水平有关。

**【关键词】** 抑郁症; 耳迷走神经; 穴位刺激; 阿戈美拉汀; 5-羟色胺; 脑源性神经营养因子

**【中图分类号】** R749.4 **【文献标志码】** A

## Study on efficacy and role mechanism of auricular vagus nerve stimulation combined with agomelatine in the treatment of treatment-resistant depression

SHAO Chun-yan, WU Jun, WANG Chong-ze

(Department of Clinical 8, Mental Health Center Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 201108, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the clinical efficacy and role mechanism of transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) combined with agomelatine in the treatment of treatment-resistant depression (TRD). **Methods:** A total of 100 patients with TRD were divided into the control group ( $n = 50$ ) and the observation group ( $n = 50$ ) according to different treatment methods. The control group received agomelatine treatment, whereas the observation group was treated with tVNS combined with agomelatine, and both groups were treated for 8 weeks. The total effective rate of treatment, scores of Hamilton Depression Scale (HAMD) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and levels of serum 5-hydroxytryptamine (5-HT), norepinephrine (NE) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) were compared between the two groups, and the adverse reactions were observed. **Results:** The effective rate of the observation group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). After 2, 4 and 8 weeks of treatment, the HAMD score and PSQI score of the observation group were lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). After 8 weeks of treatment, the levels of serum 5-HT, NE and BDNF in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** tVNS combined with agomelatine can better and rapidly improve the depressive symptoms and sleep status with good safety, the mechanism may be related to the up regulation of serum 5-HT, NE and BDNF levels.

**【Key words】** Depression; Auricular vagus nerve; Acupoint stimulation; Agomelatine; 5-hydroxytryptamine; Brain-derived neurotrophic factor

抑郁症是一种以显著而持久的情绪低落、社交减退及思维迟缓为主要特征的心境障碍疾病, 其不仅会引起患者认知功能低下、社会功能减退, 还可能诱发心血管疾病, 甚至导致自杀行为, 给家庭及社

会造成巨大压力。目前, 临床常采用选择性 5-羟色胺再摄取抑制药(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)进行治疗, 但部分患者治疗效果不明显, 称为难治性抑郁症(treatment-resistant depression,

TRD)<sup>[1]</sup>。阿戈美拉汀是一种新型的抗抑郁药物,能通过拮抗5-羟色胺2C受体(5-hydroxytryptamine Receptor 2C, 5-HT<sub>2c</sub>)及激动褪黑激素受体而发挥抗抑郁作用,同时兼具调节睡眠的效果,治疗抑郁症起效更迅速<sup>[2]</sup>。中医疗法治疗抑郁症疗效确切且安全,越来越受到医师与患者的青睐。针灸疗法在精神疾病治疗上有着独特优势,其中迷走神经刺激被证实有确切抗抑郁作用<sup>[3-4]</sup>。经皮迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, tVNS)已被美国食品和药品管理局(food and drug administration, FDA)批准的作为重度抑郁症的有效替代疗法<sup>[5]</sup>。本研究旨在观察tVNS联合阿戈美拉汀治疗TRD的临床疗效,并探讨可能的作用机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

表1 两组患者一般资料比较[ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	男/女(例)	年龄(岁)	病程(月)	受教育年限(年)	基线HAMD评分(分)
观察组(n=50)	26/24	45.12 ± 9.35	8.25 ± 2.46	11.71 ± 3.46	23.78 ± 5.12
对照组(n=50)	28/22	43.76 ± 10.27	8.49 ± 2.37	12.38 ± 4.21	24.69 ± 4.78
t/χ <sup>2</sup> 值	0.161	0.692	0.497	0.869	0.919
P值	0.688	0.490	0.620	0.387	0.361

### 1.2 方法

对照组予以阿戈美拉汀片(江苏豪森药业集团有限公司)口服,初始剂量25 mg/d,必要时可增加剂量至50 mg/d,1次/d,睡前顿服。观察组在对照组基础上联合taVNS治疗,采用TENS-200A型迷耳穴迷走神经刺激仪,在耳甲迷走神经分布区(解剖学上讲主要为耳甲腔、耳甲艇)予以刺激治疗,操作方法如下:首先行局部皮肤常规消毒,指导患者自己使用刺激仪,将耳塞电极固定于外耳道内部,采用疏密波,先以20 Hz持续7 s,然后以4 Hz持续3 s,电流强度自行调节以患者可耐受、无明显疼痛感为度,一般不超过50 mA;每次刺激30 min,2次/d,分别于晨起后30 min、临睡时30 min进行,双耳交替进行治疗,连续5 d,休息2 d。疗程均为8周。

### 1.3 观察指标

(1)临床疗效:采用HAMD减分率进行评价。HAMD减分率>75%为显效;25% ≤ HAMD减分率 ≤ 75%为有效;HAMD减分率<25%为无效<sup>[7]</sup>。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 × 100%。HAMD减分率=(HAMD治疗前-HAMD治疗后)/HAMD治疗前 × 100%;(2)抑郁症状:于治疗前及治疗2周、4周、8周后分别采用HAMD<sup>[8]</sup>评分,评分

选取2019年1月至2020年12月上海交通大学医学院附属精神卫生中心收治的100例TRD患者为研究对象,依据治疗方式不同分为对照组和观察组,每组各50例。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》的要求,患者及家属签署知情同意书,两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。纳入标准:(1)符合国际疾病分类第10版(ICD-10)中抑郁症诊断标准;(2)TRD诊断参照Sackeim<sup>[6]</sup>标准,即至少经两种足剂量/足疗程抗抑郁药物治疗无反应;(3)年龄18~70岁;(4)汉密尔顿抑郁量表(HAMD)-17评分>17分;(5)近2个月未进行任何抗抑郁治疗,或已经停药>4周。排除标准:(1)严重心肝肾功能障碍;(2)伴严重躯体疾病影响情绪或睡眠者;(3)有严重自杀倾向者;(4)有药物过敏史者;(5)处于妊娠期或哺乳期者。

越高抑郁程度越严重;(3)睡眠状况:采用比兹堡睡眠质量指数(PSQI)<sup>[9]</sup>评估,评分越高代表睡眠越差;(4)5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)脑源性神经营养因子(BDNF)水平:于治疗前及治疗8周末采集患者外周静脉血,采用电化学分析法检测血清5-HT、NE水平,采用酶联免疫吸附法检测BDNF;(5)不良反应发生情况:包括头昏、头痛、皮肤干痒、恶心呕吐等。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件对数据进行分析与处理。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用方差分析或LSD-t检验;计数资料以[n(%)]表示,采用χ<sup>2</sup>检验。P<0.05为差异为统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

### 2.2 两组患者抑郁症状比较

治疗前,两组患者HAMD评分比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗后,两组患者HAMD评分逐渐降低(P<0.05),且均低于治疗前(P<0.05),观察

组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表3。

表2 两组患者临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组( $n=50$ )	24	20	6	44(88.00)
对照组( $n=50$ )	17	18	15	35(70.00)
$\chi^2$ 值				4.882
$P$ 值				0.027

表3 两组患者抑郁症状比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	治疗前	治疗2周	治疗4周	治疗8周
观察组( $n=50$ )	23.78 ± 5.12	18.43 ± 2.56*	14.87 ± 1.69**	10.25 ± 2.35** $\Delta$
对照组( $n=50$ )	24.69 ± 4.78	19.67 ± 2.41*	15.91 ± 1.74**	11.31 ± 2.13** $\Delta$
$t$ 值	0.919	2.494	3.032	2.363
$P$ 值	0.361	0.014	0.003	0.020

\* $P < 0.05$ ,与组内治疗前相比;# $P < 0.05$ ,组内与治疗2周相比; $\Delta P < 0.05$ ,与组内治疗4周相比。

### 2.3 两组患者睡眠状况比较

治疗前,两组患者PSQI评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者PSQI评分逐渐降低( $P < 0.05$ ),且均低于治疗前( $P < 0.05$ ),观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 两组患者睡眠状况比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	治疗前	治疗2周	治疗4周	治疗8周
观察组( $n=50$ )	14.23 ± 2.29	8.69 ± 2.17*	6.71 ± 2.16**	6.34 ± 1.95** $\Delta$
对照组( $n=50$ )	14.71 ± 2.45	10.79 ± 2.64*	8.66 ± 2.41**	7.26 ± 1.68** $\Delta$
$t$ 值	1.012	4.345	4.261	2.527
$P$ 值	0.314	<0.001	0.001	0.013

\* $P < 0.05$ ,与组内治疗前相比;# $P < 0.05$ ,组内与治疗2周相比; $\Delta P < 0.05$ ,与组内治疗4周相比。

### 2.4 两组患者血清5-HT、NE、BDNF水平比较

治疗前,两组患者血清5-HT、NE、BDNF水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗8周后,两组患者血清5-HT、NE、BDNF水平均高于治疗前( $P < 0.05$ ),且观察组高于对照组( $P < 0.05$ )。见表5。

表5 两组患者血清5-HT、NE、BDNF水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{g/L}$ )

组别	5-HT	NE	BDNF
观察组( $n=50$ )			
治疗前	71.36 ± 10.27	5.31 ± 0.62	18.74 ± 5.23
治疗8周	167.89 ± 31.68**	11.89 ± 2.45**	41.25 ± 11.67**
对照组( $n=50$ )			
治疗前	73.58 ± 11.34	5.38 ± 0.57	19.13 ± 6.11
治疗8周	141.36 ± 24.68*	9.45 ± 2.27*	32.67 ± 9.45*

\* $P < 0.05$ ,与组内治疗前相比;# $P < 0.05$ ,与对照组治疗8周后相比。

### 2.5 两组患者不良反应比较

两组治疗期间均出现轻微不良反应,多数未经特殊处理即自行缓解。观察组出现头昏4例,皮肤干痒2例(略微更换刺激部位后好转),恶心呕吐3例,不良反应发生率为18.00%(9/50);对照组出现头昏2例,头痛2例,恶心呕吐3例,不良反应发生率为14.00%(7/50)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.298, P = 0.585$ )。

## 3 讨论

阿戈美拉汀对褪黑激素受体MT1和MT2有一定亲和力,有类似褪黑激素的作用<sup>[10]</sup>。抑郁症在很大程度上与节律紊乱程度具有关联性,阿戈美拉汀可能通过影响MT1和MT2受体,对紊乱的生物节律产生同步化调节作用,进而发挥抗抑郁作用。中医疗法,尤其是针刺、艾灸已被证实对于精神疾病的治疗有着独特优势。文献<sup>[11]</sup>报道,电针治疗能够调节神经递质及炎症因子表达,从而改善抑郁症状。

自2005年FDA批准迷走神经刺激术可应用于抑郁症治疗以来<sup>[12]</sup>,迷走神经刺激的抗抑郁作用已得到认可,如何进行迷走神经刺激成为研究热点。tVNS以其非侵入性、良好安全性而日益受到关注。耳甲区作为迷走神经的体表分布区,自然成为了tNAS的刺激区域。研究<sup>[13]</sup>表明,耳甲区针刺能够对迷走神经传入纤维产生直接激活作用。tVNS为精神疾病的中医治疗提供了新的视角。本研究显示,观察组总有效率高于对照组( $P < 0.05$ ),治疗后各时间点HAMD评分低于对照组( $P < 0.05$ ),提示tVNS可提高疗效,促进TRD患者抑郁症状缓解,与既往报道<sup>[14]</sup>类似。本研究小组认为,脊髓上神经通路在抑郁症治疗中有着至关重要的作用。针刺作为一项神经刺激疗法,其脊髓上中枢神经通路机制主要包括迷走神经核、下丘脑室旁核、蓝斑、三叉神经旁核等,这些核团构成的网络系统对免疫与炎症调节均有着影响作用<sup>[15]</sup>。另外,下丘脑室旁核可反馈性作用于丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴<sup>[16]</sup>。而免疫与炎症反应、HPA轴异常激活均是抑郁症的重要病理机制<sup>[17]</sup>。刺激耳甲区刺激迷走神经传入纤维,激活上述神经核团网络,能够将针刺信号传入脊髓及大脑皮质区,从而作用于抑郁症的病理基础<sup>[18]</sup>。刺激迷走神经的神经冲动还可直接作用于脊髓上神经中枢,从而有效改善精神疾病症状,充分体现脊髓上神经通路刺激的优势。

研究<sup>[19]</sup>显示,抑郁症患者中40%~90%共病慢性失眠,且睡眠紊乱是抑郁症状缓解后的最常见的残留症状,是影响抑郁症预后的重要因素。本研

究显示,治疗 2 周、4 周、8 周,观察组 PSQI 评分低于对照组 ( $P < 0.05$ ),表明 tVNS 联合阿戈美拉汀能改善 TRD 患者睡眠状况。中枢褪黑素能功能降低与失眠密切相关,迷走神经的兴奋有助于促进褪黑素的分泌,而针刺耳甲区对迷走神经传入纤维有直接刺激作用<sup>[20]</sup>。此外,经刺激迷走神经主干及其分支,能够促进迷走神经传入冲动上行,上调中枢  $\gamma$ -氨基丁酸等神经递质表达,从而改善患者睡眠质量及情绪状态<sup>[21]</sup>。

抑郁症的发病机制至今仍未阐明,其中“生物学机制假说”是最被认可的抑郁症发病机制。该假说认为,5-HT、NE 等神经递质功能失衡是抑郁症发病的重要病理基础<sup>[22]</sup>。此外,“神经营养假说”也受到关注,BDNF 作为神经营养家族的重要成员,其表达降低及功能下调被认为与抑郁症的发病密切相关<sup>[23]</sup>。本研究也显示,治疗后,观察组血清 5-HT、NE、BDNF 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。动物研究<sup>[24]</sup>表明,针刺能够有效提高 5-HT、NE、BDNF 水平,从而发挥抗抑郁作用。故本研究组推测,tVNS 可能通过上调血清 5-HT、NE、BDNF 水平而发挥抗抑郁作用,增强疗效,但其具体机制有待进一步研究。

综上所述,tVNS 联合阿戈美拉汀治疗 TRD 疗效显著,能够更好更迅速地改善患者抑郁症状及睡眠状况,上调血清 5-HT、NE、BDNF 水平可能是其作用机制之一。tVNS 作为一种无创、安全、简便的神经刺激疗法,在抑郁症的中西医结合治疗中有着重要应用价值。本研究存在不足,首先样本量较小,其所得结果仍需更多研究加以验证。

#### 参考文献

[1] 魏云凤,张媛,乔娟,等. 5-HTTLPR 基因多态性及人格特征量值与难治性抑郁症易感性的相关研究[J]. 现代检验医学杂志,2020,35(1):43-48.

[2] 张德伦,陈林. 阿戈美拉汀与艾司西酞普兰治疗抑郁症有效性与安全性的对照研究[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(9):966-968.

[3] Carreno FR, Frazer A. Vagal Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression[J]. Neurotherapeutics,2017,14(3):716-727.

[4] Xiong W, Gemma E, Arun K, et al. TL163. Chronic Vagus Nerve Stimulation Significantly and Uniquely Improves Quality of Life in Treatment-Resistant Major Depression [J]. J Clin Psychiatry, 2018,79(9):S191.

[5] Cristancho P, Cristancho MA, Baltuch GH, et al. Effectiveness and Safety of Vagus Nerve Stimulation for Severe Treatment-Resistant Major Depression in Clinical Practice After FDA Approval: Out-

comes at 1 Year[J]. J Clin Psychiatry,2011,72(10):1376-1382.

[6] Sackeim HA. The Definition and Meaning of Treatment-Resistant Depression[J]. Journal of clinical psychiatry,2001,62(16):10-17.

[7] Srinivasan V, Zakaria R, Othman Z, et al. Agomelatine in Depressive Disorders; Its Novel Mechanisms of Action [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci,2012,24(3):290-308.

[8] 周炯,王荫华. 六个常用的焦虑抑郁量表的相关因子分析[J]. 中华神经科杂志,2005,38(11):714.

[9] 刘贤臣,唐茂芹,胡蕾,等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J]. 中华精神科杂志,1996,29(2):103-107.

[10] 万宁,梁虹艺,杨晨,等. 阿戈美拉汀治疗成人抑郁症的快速卫生技术评估[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(22):2345-2352.

[11] 沈非儿,姜劲峰. 从突触可塑性角度探讨 nNOS 在电抗抑郁中的作用及其机制[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(1):148-151.

[12] Lurie P, Stine N. Responding to Three Articles Regarding Vagus Nerve Stimulation (VNS) for Depression [J]. Biol Psychiatry, 2006,60(12):1382.

[13] Tomita T, Oshima T, Miwa H. New Approaches to Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2018,20(12):55.

[14] 王红,刘晓茹,姜劲峰,等. 耳皮内刺治疗抑郁症的临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(4):112-114.

[15] Rs A, Jh B, Trp C, et al. Inflammatory profiles of severe treatment-resistant depression[J]. J Affect Disord,2019,246:42-51.

[16] 袁权,诸毅晖,裴钰,等. 针刺对下丘脑-垂体-肾上腺轴的调整作用[J]. 时珍国医国药,2012,23(7):1795-1797.

[17] 张国双,杨坤. 抗抑郁新靶点-糖皮质激素受体[J]. 国际精神病学杂志,2015,42(1):84-86.

[18] Mercante B, Ginatempo F, Manca A, et al. Anatomic-Physiologic Basis for Auricular Stimulation [J]. Medical Acupuncture,2018,30(3):141-150.

[19] Bao YP, Han Y, Ma J, et al. Cooccurrence and bidirectional prediction of sleep disturbances and depression in older adults: Meta-analysis and systematic review [J]. Neurosci Biobehav Rev,2017,75:257-273.

[20] 顾楠楠,李春波. 经皮迷走神经刺激术研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版),2020,40(4):539-542.

[21] 王娴,刘爱华. 迷走神经刺激调节睡眠的机制研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志,2015,32(12):1140-1141.

[22] 姚静,庞剑月,何瑾,等. 反复发作抑郁症与 5-羟色胺 1A 和 5-羟色胺 2A 受体基因多态性的关联性研究[J]. 中国神经精神疾病杂志,2020,46(1):13-18.

[23] 容丽娜,刘涛,殷孟冬,等. 盐酸美金刚对重度抑郁症患者血清脑源性神经营养因子及临床疗效的影响[J]. 临床精神医学杂志,2020,30(3):185-188.

[24] 艾丽雅,杨利娟,刘俊彤,等. 蒙医不同针刺法对抑郁大鼠前额叶单胺类神经递质及 PKA/CREB/BDNF 通路的影响[J]. 中国医药导报,2019,16(8):9-12.

(收稿日期:2021-04-06

修回日期:2021-05-23)