

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.03.020

❖ 临床研究 ❖

经颅磁刺激联合阿戈美拉汀治疗抑郁症伴失眠的疗效及机制研究

陆乐, 周金静, 张毅

(上海交通大学医学院附属精神卫生中心临床十科, 上海 201108)

【摘要】目的: 探讨经颅磁刺激(rTMS)联合阿戈美拉汀治疗抑郁症伴失眠的疗效及机制。**方法:** 选取 110 例抑郁症伴失眠患者为研究对象,按照治疗方案不同分为观察组和对照组,每组各 55 例。观察组予以阿戈美拉汀+rTMS 治疗,对照组予以阿戈美拉汀+伪刺激治疗,疗程 12 周。比较两组患者临床疗效、治疗前后汉密顿抑郁量表-17(HAMD-17)、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、疲劳量表(FS-14)、重复性成套神经心理状态测验(RBANS)评分及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-2(IL-2)、IL-1 β 水平及不良反应发生情况。**结果:** 观察组患者临床总有效率高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,观察组 HAMD-17、PSQI、FS-14 评分低于对照组($P < 0.05$);RBANS 中即刻记忆、视觉广度、言语功能、注意力、延时记忆等评分升高($P < 0.05$);血清 TNF- α 、IL-2、IL-1 β 水平低于对照组($P < 0.05$)。两组患者头晕、头痛、嗜睡、消化道不适、转氨酶升高等不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** rTMS 联合阿戈美拉汀治疗抑郁症伴失眠的疗效显著,且安全性好,血清炎症性细胞因子水平降低可能是机制之一。

【关键词】 抑郁症;重复经颅磁刺激治疗;阿戈美拉汀;失眠;认知功能;炎症性细胞因子

【中图分类号】 R749.4 **【文献标志码】** A

Efficacy and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with agomelatine in the treatment of depression with insomnia

LU Le, ZHOU Jin-jing, ZHANG Yi

(Department of Clinical 10, Mental Health Center Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201108, China)

【Abstract】 Objective: To explore the efficacy and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) combined with agomelatine in the treatment of depression with insomnia. **Methods:** A total of 110 patients with depression complicated with insomnia were selected as the research subjects, and they were divided into the observation group and the control group according to different treatment plan, with 55 cases in each group. The observation group was treated with agomelatine + rTMS while the control group was given agomelatine + pseudo-stimulation therapy. The clinical efficacy of the two groups was compared, and the scores of Hamilton Depression Scale-17(HAMD-17), Pittsburgh Sleep Quality Index(PSQI), Fatigue Severity Scale(FS-14) and Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status(RBANS) and levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-2(IL-2) and IL-1 β were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The total clinical effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group($P < 0.05$). The scores of HAMD-17, PSQI and FS-14 in the observation group were lower than those in the control group after treatment($P < 0.05$). The scores of factors such as immediate memory, visual span, speech function, attention and delayed memory increased in RBANS($P < 0.05$). The levels of serum TNF- α , IL-2 and IL-1 β in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment($P < 0.05$). There were no significant differences in the incidence rates of adverse reactions such as dizziness, headache, drowsiness, gastrointestinal discomfort and elevated transaminase between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion:** rTMS combined with agomelatine has a significant efficacy and good safety in the treatment of depression with insomnia. The decrease of serum inflammatory cytokines may be one of the mechanisms.

【Key words】 Depression; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Agomelatine; Insomnia; Cognitive function; Inflammatory cytokines

基金项目: 上海市精神卫生中心科研项目(2018-YJ-23)

作者简介: 陆乐(1988-),女,主管护师。E-mail:406379184@qq.com

通讯作者: 张毅。E-mail:flychen8888@163.com

抑郁症是以持久的心境低落、兴趣减退、思维迟缓等为主要特征的常见精神障碍疾病,严重者可发生自伤、自杀等极端行为,对患者生命质量影响极大^[1]。失眠是抑郁症患者的常发共病,也是患者抑郁症状缓解后最常见的残留症状。调查显示,抑郁症患者发生失眠的比例可高达40%~90%。长期睡眠不足可加重或诱发患者抑郁、疲劳、头痛、心悸、胸闷等症状,延缓康复进程^[2]。阿戈美拉汀是一种新型抗抑郁药,作为5-羟色胺受体2C(5-Hydroxytryptamine Receptor 2C,5-HT_{2C})拮抗剂和褪黑素受体MT₁/MT₂激动剂,可通过帮助机体纠正并重建昼夜节律,在发挥抗抑郁作用的同时发挥调节睡眠作用,疗效肯定^[3],但其不良反应与药物合用禁忌较多,临床应用受限^[4]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)为神经调控技术,可无创伤在体外经高磁通量磁场变化来刺激特定的大脑区域,兴奋神经元,调节神经电活动和脑内代谢,在神经疾病、精神病、康复领域应用逐渐广泛且备受认可^[5]。本研究旨在探讨经颅磁刺激(rTMS)联合阿戈美拉汀治疗抑郁症伴失眠的疗效及可能的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

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110例抑郁症伴失眠患者为研究对象,按照治疗方案不同分为观察组和对照组,每组各55例。本研究通过医院医学伦理委员会审批,患者及家属知情同意,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。纳入标准:(1)符合抑郁症诊断标准^[6];(2)匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)^[7]评分 > 5 分,失眠症状持续超过3个月;(3)入院前两个月内未接受失眠相关治疗;(4)患者依从性好。排除标准:(1)哺乳或妊娠期妇女;(2)合并其他精神障碍者如痴呆、精神分裂症等;(3)因合并严重心、肝、肾功能疾病、恶性肿瘤、躯体疾病者导致失眠者;(4)精神病急性发作、有暴力倾向、自伤倾向者;(5)有强阳性癫痫发作或家族史、颅脑手术史者;(6)对本研究药物过敏或存在药物配伍禁忌、rTMS治疗禁忌症者。

1.2 方法

两组患者均予以阿戈美拉汀片(25 mg,江苏豪森药业集团有限公司)治疗,以25 mg/d为初始剂量(第1周),后经临床评估可调整剂量为25~50 mg/d(第2~12周),睡前口服。观察组予以rTMS治疗:

rTMS治疗仪(MagPro R30, Tonica Elektvonic A/s)使用“8”字型线圈。患者取靠坐位,调整至舒适状态并放松肌肉,进行较大强度的单次磁刺激以测量静息运动阈值(RMT)。调整线圈贴紧头皮并呈相切,以双侧背外侧前额叶皮质(DLPFC)、脑半球M1区为刺激部位,刺激强度为15 Hz和1 Hz, RMT为80%~85%,15 Hz刺激5 s,间歇10 s,共刺激10 min;后转为1 Hz刺激5 s,间歇10 s,共刺激10 min;1次/d,5次/周。对照组予以伪刺激治疗,将线圈放置与头皮呈90°,其他设置与观察组相同。疗程均为12周,期间停止接受其他抗抑郁、失眠治疗。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女(例)	年龄(年)	体质指数(kg/m ²)	病程(月)	受教育年限(年)
观察组(n=55)	22/33	33.85±8.16	24.82±4.26	8.53±2.34	14.73±4.58
对照组(n=55)	27/28	35.04±9.22	24.37±3.87	8.96±2.46	14.32±5.16
t/χ^2 值	0.920	0.716	0.579	0.939	0.441
P值	0.337	0.475	0.563	0.349	0.660

1.3 观察指标

(1)临床疗效:参考汉密顿抑郁量表-17(HAMD-17)^[8]及PSQI评分对疗效进行3级评价。显效为临床症状完全或基本消失,HAMD-17减分率 $\geq 50\%$,PSQI减分率 $\geq 50\%$ 或 ≤ 5 分;有效为临床症状有一定好转,HAMD-17减分率为25%~49%,PSQI减分率为25%~49%或 ≤ 5 分;无效为临床症状无改善或加重,HAMD-17减分率 $< 25\%$,PSQI减分率 $< 25\%$ 。HAMD-17/PSQI减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$ 。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$;(2)抑郁症状、失眠症状、疲劳症状:治疗前后分别使用HAMD-17、PSQI、疲劳量表(FS-14)^[9]评估;(3)认知功能:治疗前后采用重复性成套神经心理状态测验(RBANS)^[10]评估;(4)炎症细胞因子水平:采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2(IL-2)、IL-1 β 水平;(5)不良反应发生情况:包括头晕、头痛、嗜睡、消化不良、转氨酶升高等。

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 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率高于对照组,差异有

统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组 ($n=55$)	27(49.09)	22(40.00)	6(10.91)	49(89.09)
对照组 ($n=55$)	18(32.73)	23(41.82)	14(25.45)	41(74.55)
χ^2 值				3.911
P 值				0.048

2.2 两组患者抑郁症状、失眠症状、疲劳症状比较
治疗前,两组患者 HAMD-17、PSQI、FS-14 评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 HAMD-17、PSQI 评分及 FS-14 中躯体疲劳、精神疲劳评分均降低 ($P < 0.05$);且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者抑郁症状、失眠症状、疲劳症状比较比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	HAMD-17		PSQI		FS-14 躯体疲劳		FS-14 精神疲劳	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=55$)	28.23 ± 4.41	8.61 ± 0.73 *	15.11 ± 2.76	6.10 ± 2.14 *	6.02 ± 1.68	3.56 ± 0.74 *	5.74 ± 0.95	3.67 ± 0.81 *
对照组 ($n=55$)	28.05 ± 4.57	10.54 ± 1.26 *	15.29 ± 2.84	6.97 ± 2.03 *	5.97 ± 1.72	4.10 ± 0.82 *	5.80 ± 1.03	4.22 ± 0.87 *
t 值	0.210	9.829	0.337	2.187	0.154	3.625	0.317	3.431
P 值	0.834	<0.001	0.736	0.031	0.877	<0.001	0.751	<0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.3 两组患者认知功能比较

治疗前,两组患者 RBANS 评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 RBANS 中

即刻记忆、视觉广度、言语功能、注意力、延时记忆等评分均升高 ($P < 0.05$);且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者认知功能比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	即刻记忆		视觉广度		言语功能		注意力		延时记忆	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=55$)	73.52 ± 13.25	82.39 ± 8.21 *	94.37 ± 12.23	105.87 ± 7.58 *	85.36 ± 12.24	94.73 ± 9.02 *	102.49 ± 9.38	113.78 ± 9.35 *	84.34 ± 13.97	92.47 ± 10.32 *
对照组 ($n=55$)	73.34 ± 13.36	78.46 ± 8.62 *	94.53 ± 11.85	102.63 ± 8.35 *	85.19 ± 13.58	90.46 ± 9.14 *	101.87 ± 10.25	108.31 ± 9.51 *	84.16 ± 13.47	88.42 ± 9.33 *
t 值	0.071	2.448	0.069	2.131	0.068	2.466	0.331	3.042	0.068	2.158
P 值	0.943	0.016	0.944	0.035	0.945	0.015	0.741	0.003	0.945	0.033

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.4 两组患者血清炎性细胞因子水平比较

治疗前,两组血清炎性细胞因子水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清 TNF- α 、IL-2、IL-1 β 水平均降低 ($P < 0.05$);且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者头晕、头痛、嗜睡、消化道不适、转氨酶升高等不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

表 5 两组患者血清炎性细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (pg/mL)		IL-2 (g/L)		IL-1 β (g/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=55$)	32.78 ± 5.43	22.13 ± 3.73 *	5.73 ± 1.39	2.44 ± 0.47 *	4.33 ± 0.95	2.93 ± 0.72 *
对照组 ($n=55$)	33.10 ± 5.13	25.32 ± 4.08 *	5.66 ± 1.48	3.37 ± 0.53 *	4.30 ± 1.04	3.27 ± 0.81 *
t 值	0.317	4.279	0.255	9.736	0.157	2.326
P 值	0.751	<0.001	0.798	<0.001	0.875	0.022

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

表 6 两组患者不良反应发生情况比较 [$n(\%)$]

组别	头晕/头痛	嗜睡	转氨酶升高	消化道不适
观察组 ($n=55$)	9	6	7	7
对照组 ($n=55$)	12	4	8	10
χ^2 值	0.530	0.440	0.077	0.626
P 值	0.467	0.507	0.781	0.429

3 讨论

失眠是机体节律紊乱的表现,属于躯体症状。研究^[11]发现,抑郁症患者的症状严重程度与机体节律紊乱程度呈正相关,而褪黑激素 (melatonin, MT) 与生物节律如睡眠等联系紧密。MT 与特异性受体结合进入细胞内,可改善神经细胞功能、调整生物节

律、缓解失眠和抑郁症状^[12]。阿戈美拉汀兼具拮抗 5-HT_{2C} 受体、激动 MT 受体的双重作用,可通过提高去肾上腺素(noradrenaline, NE)、前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)的释放水平发挥抗抑郁作用,通过类似 MT 作用发挥改善睡眠、重建生物节律^[13]。本研究以阿戈美拉汀为基础治疗药物,结果也显示,治疗后,两组患者抑郁、失眠、疲劳等症状均改善($P < 0.05$)。但也有专家^[14]指出,阿戈美拉汀的应用也存在潜在肝损伤问题。为促进抑郁伴失眠患者的康复进展,本研究对观察组患者增加了 rTMS 治疗,选用时变磁场刺激串穿过颅骨来刺激邻近神经组织,使其产生激发电流,进而使神经细胞去极化,最终影响脑组织的电活动,调节大脑皮质兴奋性和局部功能,还可通过拮抗胍体抑制大脑半球的作用来降低大脑半球兴奋性,从而发挥改善睡眠的效果。观察组患者治疗后临床总有效率高于对照组($P < 0.05$),HAMD-17、PSQI、FS-14 评分低于对照组($P < 0.05$),提示 rTMS 联合阿戈美拉汀可增强抑郁伴失眠患者的临床疗效,改善抑郁、失眠、疲劳等症状。

认知功能障碍是抑郁症的主要症状之一,常表现为记忆力下降、注意力障碍、信息加工能力减退等。本研究结果显示,观察组患者治疗后 RBANS 中各因子评分高于对照组($P < 0.05$),表明 rTMS 联合阿戈美拉汀可改善抑郁伴失眠患者的认知功能水平,该作用与 rTMS 对神经功能的修复和重建作用密不可分,rTMS 对脑半球 M1 区和 DLPFC 进行高频磁刺激,可有效提高皮质脊髓束的兴奋性,改善大脑局部微循环、促进新陈代谢;影响局部受体、递质、神经元的表达;增强靶神经元细胞突触的连接性和可塑性,改善突触的传递效能,修复受损神经功能;还可刺激局部区域的皮质功能,使其实现区域性重建,由此产生的生物学效应还可在停止刺激后的一段时间内持续发挥作用,持续性改善认知功能^[15-16]。

免疫炎症反应参与了抑郁症的发生发展,炎症细胞因子可通过血脑屏障,高水平会影响机体脑部单胺类神经递质的正常代谢,诱发异常的精神活动,而抑郁症相关神经递质又可造成机体免疫功能紊乱,二者相互作用^[17]。已有研究^[18]证实,在较高的免疫应激状态下将提高机体 IL-2、IL-6 等因子水平,增加对神经递质或 HPA 轴的刺激作用,扰乱神经-内分泌-免疫网络的平衡,进而加重抑郁症患者的临床症状。本研究结果显示,观察组患者治疗后血清 TNF- α 、IL-2、IL-1 β 水平低于对照组($P < 0.05$),与

观察组临床疗效更好的结果相符,提示 rTMS 联合阿戈美拉汀增强对抑郁伴失眠患者的疗效可能与减轻抑郁患者炎症状态、缓解免疫应激有关,但具体机制尚不明确,可能与 rTMS 可缓解中枢神经系统损伤、调节免疫反应相关^[19]。另外,两组患者各种不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),表明 rTMS 联合阿戈美拉汀治疗抑郁伴失眠安全。

综上所述,在抑郁伴失眠患者服用阿戈美拉汀治疗的基础上增加 rTMS 治疗可有效提高临床疗效,改善患者抑郁、失眠、疲劳症状,提升认知功能水平,且安全;血清炎症细胞因子水平降低可能是机制之一。

参考文献

- [1] Thompson C, Kinmonth AL, Stevens L, et al. Effects of a clinical-practice guideline and practice-based education on detection and outcome of depression in primary care: Hampshire Depression Project randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 355 (9199): 185 - 191.
- [2] 吴恩来,张雨青,王健,等. 失眠伴抑郁与单纯失眠患者失眠认知行为治疗的疗效分析 [J]. *中华精神科杂志*, 2020, 53 (2): 140 - 145.
- [3] Lin CH, Yang WC, Chen CC, et al. Comparison of the efficacy of ECT plus agomelatine to ECT plus placebo in treatment-resistant depression [J]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2020, 142 (2): 682 - 686.
- [4] Pladevall-Vila M, Pottegård A, Schink T, et al. Risk of Acute Liver Injury in Agomelatine and Other Antidepressant Users in Four European Countries: A Cohort and Nested Case-Control Study Using Automated Health Data Sources [J]. *CNS Drugs*, 2019, 33: 383 - 395.
- [5] Wei Y, Zhu J, Pan S, et al. Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression [J]. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 2017, 29 (6): 328 - 342.
- [6] 中华医学会精神科学会. 中国精神疾病分类方案与诊断标准 [M]. 南京: 东南大学出版社, 1995.
- [7] 刘贤臣,唐茂芹. 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.
- [8] Hsl A, Chlb C. Early improvement in HAMD-17 and HAMD-6 scores predicts ultimate response and remission for depressed patients treated with fluoxetine or ECT [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2019, 245: 91 - 97.
- [9] Learmonth YC, Lugonski DD, Pilutti LA, et al. Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale and the Modified Fatigue Impact Scale [J]. *Journal of the neurological sciences*, 2013, 331 (2): 102 - 107.
- [10] 张保华,谭云龙,张五芳,等. 重复性成套神经心理状态测验的信度、效度分析 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2008, 22 (12): 865 - 869.
- [11] 中国抑郁障碍协作组. 伴生物节律紊乱特征抑郁症临床诊治建议 [J]. *中华精神科杂志*, 2019, 52 (2): 110 - 116.

(下转第 365 页)