

经颅直流电刺激联合喹硫平治疗酒精使用障碍的疗效及安全性

李华彬 单成成 尹博文

[摘要] 目的 分析经颅直流电刺激(tDCS)联合喹硫平治疗酒精使用障碍(AUD)的疗效及安全性。方法 选取112例AUD患者,按照随机数字法分为观察组($n=56$)和对照组($n=56$),对照组给予喹硫平治疗,观察组给予tDCS联合喹硫平治疗,比较两组患者的临床疗效、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分、认知功能(MoCA)评分、神经递质水平[包括5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)]及不良反应发生率。结果 观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=10.50, P<0.05$);两组治疗后HAMA评分均降低,MoCA评分升高(t 分别=14.00、6.01、11.96、8.47, P 均 <0.05),且观察组患者的HAMA评分低于对照组,MoCA评分高于对照组(t 分别=10.09、4.53, P 均 <0.05);两组治疗后5-HT、NE水平均降低,DA升高(t 分别=11.00、6.37、4.15、7.25、3.45、2.42, P 均 <0.05),且观察组5-HT、NE水平低于对照组,DA水平高于对照组(t 分别=4.08、3.10、2.11, P 均 <0.05);观察组锥体外系反应、嗜睡及体重增加发生率低于对照组(χ^2 分别=7.05、5.23、18.50, P 均 <0.05)。结论 tDCS联合喹硫平治疗AUD的疗效明显,能通过调节神经递质水平有效改善患者情绪及认知功能,且安全性较高。

[关键词] 酒精使用障碍; 经颅直流电刺激; 喹硫平; 认知功能; 不良反应

Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation combined with quetiapine in the treatment of alcohol use disorder LI Huabin, SHAN Chengcheng, YIN Bowen. Department of Intensive Psychiatry, Wenzhou Seventh People's Hospital, Wenzhou 325000, China.

[Abstract] **Objective** To analyze the efficacy and safety of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with quetiapine in the treatment of alcohol use disorder (AUD). **Methods** A total of 112 patients with AUD were divided into observation group ($n=56$) and control group ($n=56$) according to the random number table method. The control group was treated with quetiapine, while the observation group was treated with tDCS combined with quetiapine. Clinical efficacy, Hamilton anxiety scale (HAMA) score, Hamilton depression scale (HAMD) score, Montreal cognitive assessment (MoCA) score, level of neurotransmitters including 5-hydroxytryptamine (5-HT), norepinephrine (NE), and dopamine (DA) and the incidence rate of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total response rate in the observation group was higher than that in the control group ($\chi^2=10.50, P<0.05$). After treatment, the HAMA score was reduced, and the MoCA score was increased in the two groups ($t=14.00, 6.01, 11.96, 8.47, P<0.05$). Compared to the control group, the HAMA score in the observation group was lower, MoCA score was higher ($t=10.09, 4.53, P<0.05$). After treatment, the 5-HT and NE levels were reduced, and DA level was increased in the two groups ($t=11.00, 6.37, 4.15, 7.25, 3.45, 2.42, P<0.05$). Meanwhile, compared to the control group, the 5-HT and NE levels in the observation group were lower, while DA level was higher ($t=4.08, 3.10, 2.11, P<0.05$). The incidence rates of extrapyramidal reactions, lethargy and weight gain in the observation group were lower than those in the control group ($\chi^2=7.05, 5.23, 18.50, P<0.05$). **Conclusion** TDCS combined with quetiapine is effective in the treatment of AUD, which can effectively improve the patients' emotions and cognitive function through regulating the levels of neurotransmitters, with high safety.

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.003.005

作者单位: 325000 浙江温州, 温州市第七人民医院重症精神科(李华彬), 物质依赖科(单成成), 情感障碍科(尹博文)

[Key words] alcohol use disorder; transcranial direct current stimulation; quetiapine; cognitive function; adverse reaction

酒精使用障碍(alcohol use disorder, AUD)是慢性复发性脑疾病,表现为对酒精作用的耐受性增加,出现特征性的戒断体征、症状,可损害神经功能^[1]。临床常采用抗精神病药物治疗AUD。喹硫平是新型抗精神药物,亲和力较高,可拮抗去甲肾上腺素能神经元和抗组胺H受体,发挥镇静作用,并可通过抑制多巴胺受体活性改善症状^[2]。但其对 α_2 肾上腺素亲和力较低,可导致嗜睡、椎体外系反应及体重增加,因此单纯应用疗效欠佳^[3]。近年来,经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)逐渐用于治疗AUD中,其通过电极向大脑皮质发送低频直流电以调节大脑皮质兴奋性和神经可塑性,改善认知功能^[4,5]。本次研究分析tDCS联合喹硫平治疗AUD的疗效及安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2021年1月温州市第七人民医院诊治的112例AUD患者,其中男性84例、女性28例;年龄32~60岁,平均(45.15±6.23)岁;病程1~8年,平均(4.90±1.16)年;饮酒史>6年;所有患者均符合美国精神障碍诊断与统计手册第五版中AUD的诊断标准^[6],且阴性及阳性症状量表(positive and negative syndrome, PANSS)>60分;并剔除:①合并脏器功能不全者;②有明确药物过敏史者;③认知功能障碍者;④凝血障碍史及服用抗凝药者。所有患者对本次研究均知情同意。按照随机数字表法分为观察组和对照组,各56例。观察组中男性40例、女性16例;平均年龄(45.33±6.26)岁;病程(4.77±1.15)年;饮酒史6~20年,平均(12.51±2.77)年。对照组中男性44例、女性12例;平均年龄(44.96±6.20)岁;平均病程(5.03±1.18)年;饮酒史7~18年,平均(12.28±2.74)年。两组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 两组患者均予抗焦虑、补充B族维生素、保肝、护脑等常规治疗。对照组给予喹硫平治疗:前4天治疗期的日剂量为50 mg、100 mg、200 mg和300 mg。从第5天开始增加剂量到400~600 mg/d。根据临床反应和耐受调整剂量。观察组在对照组基础上给予tDCS治疗:以左侧前额叶皮层背外侧为刺激部位,经颅直流电刺激仪(由北京飞宇星电子科技有限公司生产)的阳极和阴极分别放置在头部和对侧肩部,形成5 cm×7 cm的刺激电极面积。强度为1.4 mA,刺激剂量<0.057 ma/cm²,每次20~30 min,每

日一次,两组患者均治疗2周。

1.3 观察指标 ①临床疗效:显效: PANSS评分减分率≥75%,采用汉密顿尔焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)、汉密顿尔抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分明显降低,神经递质水平改善;有效: PANSS减分率25%~74%, HAMA、HAMD评分降低,神经递质水平改善; PANSS减分率<25%, HAMA、HAMD评分及神经递质水平无变化为无效^[7]。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。②焦虑、抑郁情绪比较: HAMA分>29分为严重焦虑, 22~29分为明显焦虑, 14~21分为轻度焦虑, 7~13分为可能焦虑, <7分为无焦虑; HAMD分>24分为严重抑郁, 17~24分为中度抑郁, 7~16分为轻度抑郁, <7分为无抑郁^[8]。③认知功能比较: 采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)进行评估。由8个维度组成,得分越低认知功能越严重^[9]。④神经递质水平比较: 采用酶联免疫吸附法测定5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺(dopamine, DA)水平;⑤观察并记录两组不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}±s$)表示。组间计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较见表1

表1 两组临床疗效比较

组别	<i>n</i>	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例(%)
观察组	56	30	24	2	54(96.43)*
对照组	56	24	18	14	42(75.00)

注: *: 与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,观察组患者的总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=10.50, P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后HAMA、HAMD评分和MoCA评分比较见表2

由表2可见,治疗前,两组患者的HAMA、HAMD评分和MoCA评分比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.12、0.17、0.19, P 均>0.05)。治疗后,两组患者HAMA评分均降低, MoCA评分均升高(t 分别=14.00、6.01、11.96、8.47, P 均<0.05)。观察组患者的HAMA评分低于对照组, MoCA评分高于对照

组(t 分别=10.09、4.53, P 均 <0.05)。两组 HAMD 评分比较, 差异无统计学意义($t=0.42$, $P>0.05$)。

表2 两组治疗前后 HAMA、HAMD 评分和 MoCA 评分比较/分

组别	HAMA 评分	HAMD 评分	MoCA 评分
观察组			
治疗前	18.63 ± 5.58	6.71 ± 3.42	9.55 ± 2.70
治疗后	7.40 ± 2.21*#	5.30 ± 2.25	21.94 ± 7.26*#
对照组			
治疗前	18.50 ± 5.53	6.60 ± 3.38	9.65 ± 2.77
治疗后	13.27 ± 3.75*	5.48 ± 2.33	16.47 ± 5.35*

注: *: 与同组治疗前比较, $P<0.05$; #: 与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后神经递质水平比较见表3

表3 两组治疗前后神经递质水平比较/分

组别	5-HT/ng/ml	NE/ng/ml	DA/ng/ml
观察组			
治疗前	120.15 ± 17.69	64.52 ± 10.34	26.15 ± 7.44
治疗后	90.05 ± 10.33*#	54.13 ± 6.50*#	33.14 ± 10.19*#
对照组			
治疗前	121.08 ± 17.73	63.87 ± 10.30	25.80 ± 7.12
治疗后	98.74 ± 12.15*	58.11 ± 7.09*	29.40 ± 8.53*

注: *: 与同组治疗前比较, $P<0.05$; #: 与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表3可见, 治疗前, 两组患者的5-HT、NE、DA水平比较, 差异均无统计学意义(t 分别=0.28、0.33、0.25, P 均 >0.05)。治疗后, 两组患者5-HT、NE水平均降低, DA水平均升高, 差异均有统计学意义(t 分别=11.00、6.37、4.15、7.25、3.45、2.42, P 均 <0.05), 观察组患者的5-HT、NE水平低于对照组, DA水平高于对照组, 差异均有统计学意义(t 分别=4.08、3.10、2.11, P 均 <0.05)。

2.4 两组不良反应发生率比较见表4

表4 两组不良反应发生率比较/例(%)

组别	n	椎体外系反应	嗜睡	体重增加
观察组	56	2(3.57)*	3(5.36)*	2(3.57)*
对照组	56	11(19.64)	11(19.64)	14(24.43)

注: *: 与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表4可见, 观察组患者的椎体外系反应、嗜睡及体重增加发生率低于对照组, 差异均有统计学意义(χ^2 分别=7.05、5.23、18.50, P 均 <0.05)。

3 讨论

酒精是中枢神经系统抑制剂, 酒精中毒可增加血脑屏障的通透性, 损害中枢神经和神经突触, 进而改变神经递质, 导致AUD发生^[10]。近年来, 我国AUD的疾病负担越来越重。据流行性病学显示, 酒精滥用终生患病率为3.1%, 12个月为1.1%^[11], 临床表现为幻觉、抑郁及躁狂等症状, 且部分可出现人格改变, 给社会和家庭带来严重负担, 因此及时有效地治疗AUD至关重要。

目前, 临床常采用抗精神病药物治疗AUD。喹硫平是一种新型的神经递质受体拮抗剂, 目前在临床使用比较广泛, 可拮抗去甲肾上腺素能神经元, 抗组胺H受体, 而达到镇静作用; 并能有效地稳定体内的多巴胺-5-羟色胺, 改善阳性症状。并能拮抗 β_2 受体, 激动 β_1 受体, 下调多巴胺能受体活性; 同时可通过上调低兴奋状态下多巴胺神经元的活性, 从而改善阴性症状及认知功能, 但不良反应较高, 不利于患者恢复^[12]。而tDCS是一种非介入的以低强度直流电刺激并调节大脑皮质神经元活动的技术, 具有易操作、安全及低廉的优势。其将电极板置于头肩部体表表面, 由tDCS输出弱直流电持续刺激大脑, 电流从阳极流向阴极, 形成直流电环和反复循环, 达到治病的目的。其中阳极刺激可增强刺激部位神经元兴奋性, 阴极刺激可降低神经元兴奋性; 还可通过大脑不同区域的功能连接促进神经递质的合成和释放, 维持中枢神经递质的平衡, 改善精神症状^[13], 因此, tDCS在临床上应用越来越广泛。国外研究显示, tDCS在抑郁症中有较好的治疗效果^[14]。本次研究结果显示, 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$), 说明tDCS联合喹硫平较单用喹硫平治疗AUD的疗效更佳, 能够改善患者临床症状, 原因可能为: 喹硫平能下调亢进的DA活性和低兴奋状态的DA神经元, 以改善症状, 而tDCS在此基础上通过刺激前额叶皮层背外侧改善该部位的血液循环和多巴胺功能, 从而提高临床疗效。本次研究结果还显示, 治疗后观察组患者的HAMA评分低于对照组(P 均 <0.05), 提示tDCS联合喹硫平可改善患者焦虑、抑郁情绪, 可能与tDCS通过微弱电流流经大脑刺激靶区域使大脑皮层极化, 从而调节大脑皮层神经元兴奋性, 改善脑部供血有关。酒精能通过血脑屏障和卵磷脂相结合, 沉积于大脑组织, 进而损伤大脑神经, 引发不同程度的认知功能障碍。本次研究结果显示, 治疗后观察组MoCA评分

高于对照组($P < 0.05$),提示 tDCS 联合喹硫平能够明显改善患者的认知功能,这可能是因为 tDCS 可提高前额叶皮质的兴奋性,使得与其功能相联系的其他脑区联系增强,综合处理信息能力有所改善,以此来达到纠正大脑皮层功能障碍,提高认知功能的效果。AUD 发生机制复杂,与多个受体及交互作用的神经递质系统有关,本次研究结果显示,治疗后观察组 5-HT、NE 水平低于对照组,DA 水平高于对照组(P 均 < 0.05),提示 tDCS 联合喹硫平可改善神经递质水平,分析其原因可能为:电刺激通过电流诱发电场,引起生物电流在脑组织中传导和神经冲动,从而抑制病理性神经电活动,进一步调节神经递质代谢,促进神经递质功能恢复^[15]。此外,本次研究还发现,观察组椎体外系反应、嗜睡及体重增加发生率低于对照组(P 均 < 0.05),提示 tDCS 联合喹硫平应用后安全性较高,不良反应较单用喹硫平少,可能与 tDCS 减少了喹硫平的用量有关。

综上所述,tDCS 联合喹硫平可改善 AUD 患者不良情绪,提高认知功能,调节神经递质代谢,且安全性较高。但本次研究还存在一定不足:纳入例数较少,且随访时间较短,将在下一步研究中扩大样本量并延长随访时间,从而为临床提供充足论证。

参考文献

- 1 许晓敏,陈天真,刘学兵,等.经颅直流电刺激治疗 24 例酒精使用障碍的疗效和安全性[J].神经疾病与精神卫生,2020,20(5):310-315.
- 2 Zastrozhin MS, Skryabin VY, Smirnov VV, et al. Effects of CYP2D6 activity on the efficacy and safety of mirtazapine in patients with depressive disorders and comorbid alcohol use disorder[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2019,97(8):781-785.
- 3 王金东,周田田,陈晓芹,等.喹硫平联合颅磁刺激治疗老年痴呆精神行为症状的临床效果[J].中国医药导报,2019,16(17):46-49.
- 4 刘莹,桂裕昌,许建文,等.阳极经颅直流电刺激联合康复治疗对外伤性脊髓损伤运动功能障碍的康复疗效[J].华西医学,2019,34(5):52-57.
- 5 柴艳丽,郭聪.重复经颅磁刺激联合碳酸锂、喹硫平治疗双相障碍抑郁发作患者的效果研究[J].临床医学,2018,38(5):70-72.
- 6 师乐,李素霞,邓佳慧,等.《精神障碍诊断与统计手册》第 5 版中谱系障碍的变化[J].中国神经精神疾病杂志,2015,15(4):253-256.
- 7 郭红,常翔宇,杜易珊,等.双相障碍和酒精使用障碍共病的治疗进展[J].中华行为医学与脑科学杂志,2019,28(10):947-950.
- 8 郭豪,常婷,谢晓娟,等.经颅超声-神经肌肉刺激治疗联合依达拉奉对急性脑梗死患者情绪障碍的影响[J].神经损伤与功能重建,2020,15(2):116-117.
- 9 孙伟铭,董香丽,张军,等.MoCA 与 MMSE 在脑外伤患者认知功能障碍评估中的效果比较[J].现代预防医学,2019,46(5):116-117.
- 10 Mitchell HM, Park G, Hammond CJ, et al. Are non-abstinent reductions in World Health Organization drinking risk level a valid treatment target for alcohol use disorders in adolescents with ADHD[J]. Addict Behav Rep, 2020,12(2):100312.
- 11 Wakeman SE, Herman G, Wilens TE, et al. The prevalence of unhealthy alcohol and drug use among inpatients in a general hospital[J]. Subst Abus, 2020,41(3):331-339.
- 12 李芳,范悦斌,张育芬,等.碳酸锂联合富马酸喹硫平片或丙戊酸镁缓释片治疗双相情感障碍躁狂发作的疗效[J].国际精神病学杂志,2019,46(1):81-83,95.
- 13 康燕霞,吕建宝,卞清涛,等.重复经颅磁刺激联合盐酸帕罗西汀对抑郁症患者生活质量及血清 NPY, BDNF 与 5-HT 水平的影响[J].现代生物医学进展,2020,20(17):3288-3291.
- 14 Sampaio-Junior B, Tortella G, Borriero L, et al. Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation as an add-on treatment for bipolar depression: A randomized clinical trial[J]. JAMA Psychiatry, 2018,75(2):158-166.
- 15 杨子民,许环宇,潘卓瑜,等.重复经颅磁刺激联合碳酸锂和喹硫平治疗双相障碍抑郁发作的疗效探讨[J].中国实用医药,2020,15(18):33-35.

(收稿日期 2021-12-15)

(本文编辑 高金莲)