

## · 临床研究 ·

# 米氮平联合生物反馈脑电治疗抑郁症的研究

俞波 吕望强 童春南

**[摘要]** 目的 探讨米氮平联合生物反馈脑电治疗抑郁症的临床疗效。方法 选取112例抑郁症患者,分为观察组和对照组。对照组给予米氮平进行治疗,观察组在对照组基础上给予生物反馈脑电治疗,两组均治疗8周,两组治疗前后分别采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、抑郁自评量表(SDS)评定疗效,采用副反应量表(TESS)评定治疗副作用,并分别测定治疗前后血清去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)水平。结果 观察组总有效率明显高于对照组( $\chi^2=7.21, P<0.05$ )。两组治疗后2周、4周、8周HAMD评分均较治疗前明显降低( $t$ 分别=8.60、16.61、20.90、6.19、11.90、15.46,  $P$ 均 $<0.05$ ),且观察组治疗后2周、4周、8周HAMD评分均明显低于对照组( $t$ 分别=2.76、3.51、4.14,  $P$ 均 $<0.05$ )。两组治疗后2周、4周、8周SDS评分均明显降低( $t$ 分别=7.32、17.70、28.97、4.18、9.59、16.67,  $P$ 均 $<0.05$ ),且观察组治疗后2周、4周、8周SDS评分均明显低于对照组( $t$ 分别=3.19、8.79、14.15,  $P$ 均 $<0.05$ )。治疗后两组5-HT、NE及DA水平均明显升高( $t$ 分别=69.62、54.32、40.79、12.98、45.18、8.15,  $P$ 均 $<0.05$ ),但观察组升高较对照组更为明显( $t$ 分别=20.33、25.87、36.21,  $P$ 均 $<0.05$ )。两组治疗后4周、8周TESS评分的差异均无统计学意义( $t$ 分别=1.15、0.85,  $P$ 均 $>0.05$ )。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.06, P<0.05$ )。结论 米氮平联合生物反馈脑电治疗抑郁症效果好,安全性高,优于单用药物治疗。

**[关键词]** 米氮平; 生物反馈; 脑电治疗; 抑郁障碍

**Clinical effect of mirtazapine combined with biological feedback electrical therapy on depression** YU Bo, LV Wangqiang, TONG Chunnan. Department of Psychiatry, the Second Hospital of Jinhua, Jinhua 321016, China

**[Abstract] Objective** To investigate the clinical effect of mirtazapine combined with biological feedback electrical therapy on depression. **Methods** A total of 112 patients with depression were selected and randomly divided into the observation group and the control group with 56 cases in each. The control group was given mirtazapine treatment, while the observation group had EEG biofeedback treatment group on the basis of the control group treatment. The course was 8 weeks. The hamilton depression rating table(HAMD) and self rating depression scale (SDS), were used to assess the efficacy and the TESS for the adverse response. And serum norepinephrine (NE), 5- hydroxy tryptamine (5-HT) and dopamine (DA) levels were measured before and after treatment. **Results** The total efficiency in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $\chi^2=7.21, P<0.05$ ). At 2 weeks, 4 weeks and 8 weeks after treatment, the HAMD scores in the two groups were significantly lower than before treatment ( $t=8.60, 16.61, 20.90, 6.19, 11.90, 15.46, P<0.05$ ), which in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $t=2.76, 3.51, 4.14, P<0.05$ ). At 2 weeks, 4 weeks and 8 weeks after treatment, the SDS scores in the two groups were significantly lower than before treatment ( $t=7.32, 17.70, 28.97, 4.18, 9.59, 16.67, P<0.05$ ), which in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $t=3.19, 8.79, 14.15, P<0.05$ ). After treatment, the 5-HT, NE and DA levels in the two groups were significantly higher ( $t=69.62, 54.32, 40.79, 12.98, 45.18, 8.15, P<0.05$ ). But the observation group increased more significantly ( $t=20.33, 25.87, 36.21, P<0.05$ ). The adverse reactions in the two groups was not statistically different ( $\chi^2=0.06, P<0.05$ ). **Conclusion** The efficacy and safety of mirtazapine combined with biofeedback therapy to treat depression are better than single drug therapy.

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2016.06.015

作者单位: 321016 浙江金华, 金华市第二医院精神科

**[Key words]** mirtazapine; biological feedback; brain electrical therapy; depression

抑郁症是目前危害人类健康常见病之一,主要表现为一系列的情绪障碍和复杂的躯体症状,随着现代社会飞速发展,人类生活工作压力增大,抑郁症的发病率也呈上升趋势<sup>[1]</sup>。若不进行及时干预,患者容易表现出焦虑、自责自卑感、多疑多虑、幻想或妄想等心理症状及失眠、精神倦怠、食欲减退、易疲劳等躯体症状,严重者还会出现自杀行为,不仅严重影响患者的身体健康和生活质量,而且给家庭和社会带来严重的负担<sup>[2]</sup>。米氮平作为常用的抗抑郁药,是中枢突触前膜 α2 受体拮抗剂,可以增强肾上腺素能的神经传导;临床上脑电生物反馈治疗应用的疗效也被专业人士充分肯定。为了评估两者联合应用的疗效与安全性,本次研究采用米氮平联合生物反馈脑电治疗抑郁障碍取得良好的效果。现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2016 年 6 月

金华市第二医院收治的 112 例抑郁症患者,符合国际疾病分类第 10 版 (international classification of diseases, ICD-10) 中抑郁症的诊断标准<sup>[3]</sup>。纳入标准: 年龄 18~65 岁; 汉密尔顿抑郁量表 (hamilton depression rating scale, HAMD) 评分 ≥ 17 分且抑郁自评量表 (self-rating depression scale, SDS) 标准评分 ≥ 50 分; 对本次研究知情, 并签署知情同意书。排除: 双相障碍、分裂情感性精神病、心境恶劣等其他精神疾病者; 合并严重心、肺、肝、肾功能不全者; 严重痴呆、失语、意识障碍者; 对本次研究药物过敏者; 药物或酒精依赖史, 妊娠或哺乳妇女; 器质性精神障碍、精神活性物质和非成瘾物质所致抑郁患者。本次研究已获得本院医学伦理委员会批准。纳入患者按照随机数字法随机分为观察组和对照组两组, 每组 56 例。两组基本资料比较见表 1。两组基本资料比较, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

表1 两组基本资料比较

组别	性别(男/女)	平均年龄/岁	平均病程/月	HAMD 评分/分	SDS 评分/分
观察组	29/27	33.50 ± 5.90	21.00 ± 5.80	28.80 ± 6.90	61.50 ± 7.50
对照组	30/26	33.10 ± 5.30	20.20 ± 6.10	28.30 ± 6.20	61.30 ± 7.00

1.2 方法 所有患者在入组后停用其他抗抑郁药, 接受 1 周的药物清洗期后, 并给予心理辅导, 对于存在血脂、血压、血糖紊乱者给予对症治疗。对照组: 给予米氮平片 (由华裕无锡制药有限公司生产) 进行治疗, 初始剂量 15 mg/d, 1 周内根据患者的具体症状调整剂量至 30 ~ 45mg/d, 疗程 8 周。观察组在对照组基础上给予生物反馈脑电治疗, infiniti3000A 脑电治疗仪由南京伟思电子科技有限公司生产, 治疗前由专业人员进行专业系统的指导。治疗地点选择在安静、光线柔和、温度适宜的治疗室内, 尽可能避免外界因素的干扰。治疗时, 患者坐在舒适的软椅上, 选择舒服的坐姿。治疗师按电极放置法连接脑电传感器的 3 个电极, 盘状电极通过导电膏接在 Cz 点, 两耳夹电极通过导电膏接在前耳垂。采集患者脑电活动的数据, 观察患者生理指标因子及脑电波数值的变化情况, 进行判断后结合患者治疗过程中的具体情况, 对数值的大小和患者所承受的阈限进行相应程度上的降低和提高, 从而找到该患者最敏感最适宜的数值及指标, 在每次治疗后, 由生物反馈治疗仪的系统来统计相关数据, 并进行记录, 逐步完成指定任务。每次治疗持续 20 min, 1 周

进行 3 次, 共治疗 8 周。

1.3 观察指标 ①分别于治疗前、治疗后 2 周、4 周、8 周采用 HAMD、SDS 评定患者的治疗效果; 其中 HAMD 量表包括 24 个项目, 按照症状的轻重程度, 大部分采取 5 级评分, 少数症状采取 3 级评分; SDS 量表包括 20 个项目, 根据患者按照自身症状在过去一周出现的严重程度及频率, 自行进行 4 级评分。每一项量表评定均由两名主治医师以上的精神科临床医师 (需具有一定的科研经验且接受本研究培训者) 同时完成, Kappa=0.86。②于治疗后 4 周、8 周采用副反应量表 (treatment emergent symptom scale, TESS) 评定治疗副作用; ③采用高效液相荧光法测定治疗前后血清去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 和多巴胺 (dopamine, DA) 水平。

1.4 疗效评定标准 以 HAMD 减分率作为判定标准。

HAMD 减分率 = (基线评分 - 治疗后评分) / 基线评分 × 100%

设定 HAMA 减分率 ≥ 75% 为临床治愈; 减分率 50% ~ 74% 为显效; 减分率 25% ~ 49% 为有效; 减

分率<25%为无效<sup>[4]</sup>。

临床总有效 = 治愈 + 显效 + 有效

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件包进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,

采用两独立样本  $t$  检验。定性资料的比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较见表 2

表2 两组临床疗效比较/例(%)

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	56	14(25.00)	25(44.64)	10(17.86)	7(12.50)	49(87.50)*
对照组	56	8(14.28)	20(35.71)	9(16.07)	19(33.93)	37(66.07)

注: \*: 与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

由表 2 可见, 观察组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.21, P < 0.05$ )。

### 2.2 两组治疗前、治疗后 2 周、4 周、8 周 HAMD 变化见表 3

表3 两组治疗前、治疗后2周、4周、8周HAMD变化/分

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 8 周
观察组	56	28.31 ± 6.23	18.53 ± 5.80*#	10.91 ± 4.76*#	7.23 ± 4.26*#
对照组	56	28.84 ± 6.91	21.21 ± 6.12#	14.43 ± 5.86#	10.92 ± 5.24#

注: \*: 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; #: 与治疗前比较,  $P < 0.05$ 。

由表 3 可见, 观察组与对照组治疗后 2 周、4 周、8 周 HAMD 评分均明显降低 ( $t$  分别 = 8.60、16.61、20.90、6.19、11.90、15.46,  $P$  均  $< 0.05$ ), 观察组治疗

后 2 周、4 周、8 周 HAMD 评分均明显低于对照组 ( $t$  分别 = 2.76、3.51、4.14,  $P$  均  $< 0.05$ )。

### 2.3 两组治疗前后 2 周、4 周、8 周 SDS 变化见表 4

表4 两组治疗前后2周、4周、8周SDS变化/分

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 8 周
观察组	56	61.31 ± 7.03	52.19 ± 6.12*#	40.15 ± 5.53*#	27.82 ± 5.04*#
对照组	56	61.53 ± 7.51	56.01 ± 6.44#	49.42 ± 5.74#	41.28 ± 5.12#

注: \*: 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; #: 与治疗前比较,  $P < 0.05$ 。

由表 4 可见, 观察组与对照组治疗后 2 周、4 周、8 周 SDS 评分均明显降低 ( $t$  分别 = 7.32、17.70、28.97、4.18、9.59、16.67,  $P$  均  $< 0.05$ ), 观察组治疗后 2 周、4 周、8 周 SDS 评分均明显低于对照组 ( $t$  分别 = 3.19、8.79、14.15,  $P$  均  $< 0.05$ )。

### 2.4 两组治疗前后 NE、5-HT 和 DA 水平比较见表 5

表5 两组治疗前后NE、5-HT和DA水平比较

组别	5-HT/ng/ml	DA/ng/l	NE/ng/l
观察组			
治疗前	79.54 ± 4.22	30.14 ± 3.01	43.79 ± 3.68
治疗后	148.40 ± 6.13*#	60.48 ± 4.12*#	78.43 ± 4.21*#
对照组			
治疗前	80.21 ± 3.87	30.51 ± 4.31	44.22 ± 3.44
治疗后	126.80 ± 5.12#	40.71 ± 4.05#	50.01 ± 4.14#

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

由表 5 可见, 治疗前两组 5-HT、NE 及 DA 水平比较, 差异无统计学意义 ( $t$  分别 = 0.88、0.53、0.64,  $P$  均  $> 0.05$ ), 治疗后两组 5-HT、NE 及 DA 水平均明显升高 ( $t$  分别 = 69.62、54.32、40.79、12.98、45.18、8.15,  $P$  均  $< 0.05$ ), 但观察组升高较对照组更为明显 ( $t$  分别 = 20.33、25.87、36.21,  $P$  均  $< 0.05$ )。

### 2.5 两组治疗后 4 周、8 周 TESS 变化见表 6

表6 两组治疗后4周、8周 TESS变化/分

组别	<i>n</i>	治疗后 4 周	治疗后 8 周
观察组	56	3.11 ± 1.04	4.22 ± 1.21
对照组	56	2.78 ± 1.11	4.04 ± 1.32

由表 6 可见, 两组治疗后 4 周、8 周 TESS 评分差异均无统计学意义 ( $t$  分别 = 1.15、0.85,  $P$  均  $> 0.05$ )。

### 2.6 两组不良反应 主要是头晕、失眠、体重增加、

口干及便秘,观察组共出现 11 例,不良反应发生率为 19.64%,对照组出现 12 例,不良反应发生率为 20.00%,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.06, P<0.05$ )。

### 3 讨论

抑郁症复发率高、病程较长,患者容易出现情感性障碍、心境低落、思维迟钝、语言行动减少,目前其作为致残、致死率极高的精神障碍之一,严重损害患者的劳动能力及社会功能,正受到社会人士的广泛关注<sup>[5]</sup>。目前关于抑郁症的发病机制还不十分清楚,多数学者认为其与 5-HT、NE、DA 等神经递质分泌有关,据研究报道抑郁症患者体内 5-HT、NE、DA 水平均显著低于正常健康者<sup>[6]</sup>。

目前抑郁症主要的治疗方法包括心理治疗、药物治疗及物理疗法等。米氮平是全球第一个去甲肾上腺素能和 5-羟色胺能的抗抑郁药,其作用机制主要是拮抗中枢突触前  $\alpha_2$  肾上腺素能自身受体及异体受体,以及特异性阻断突触后膜的 5-HT<sub>2</sub> 和 5-HT<sub>3</sub> 受体。米氮平单次或多次口服后,2 h 内达到血浆峰浓度,吸收速率和吸收程度不受胃内食物的影响,且起始剂量一般就是治疗剂量,无需加量;不良反应少,安全性高<sup>[7]</sup>。而近年来,随着现代医学向生物-心理-社会模式的转变,生物反馈治疗技术已逐渐得到临床工作者的重视,通过信息反馈和外界暗示,指导患者进入一种完全放松的自觉状态,使患者的躯体和精神状态得到完全的松弛,继而使患者逐步学会自我控制自身的生理功能及心理活动,逐渐改变原有的不良反应习惯,间接改变其脑电波形及异常脑部功能,从而达到改善不良情绪反应、异常生理功能、预防疾病再次发生、增强外界环境适应能力等目的<sup>[8]</sup>。

本次研究采用米氮平联合生物反馈脑电治疗抑郁症,结果显示治疗后 2 周、4 周、8 周 HAMD、SDS 评分均明显降低( $P<0.05$ ),且均优于单用米氮平,其治疗有效率为 87.5%也明显高于单用米氮平的 66.1%( $P<0.05$ ),而两组不良反应发生率无明显差异( $P>0.05$ ),且治疗后 4 周、8 周 TESS 评分无明

显差异( $P>0.05$ ),说明米氮平联合生物反馈脑电治疗抑郁症效果更优,且未增加米氮平的不良反应,联合治疗安全有效。同时对两组治疗前后 5-HT、NE 及 DA 水平进行研究,发现两组治疗后 5-HT、NE 及 DA 水平均明显升高( $P<0.05$ ),但米氮平联合生物反馈脑电治疗患者升高更为明显,分析原因可能为在应激反应过程中,生物反馈脑电治疗可刺激下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统发生变化,机体通过心理-神经-内分泌机制,使交感神经-肾上腺髓质轴激活,释放儿茶酚胺和多巴胺,使 5-HT、NE 及 DA 水平上升<sup>[9]</sup>。

综上所述,米氮平联合生物反馈脑电治疗抑郁症效果好,安全性高,优于单用药物治疗,其作用机制可能与上调 5-HT、NE 及 DA 水平有关。

### 参考文献

- 1 郝伟. 精神病学[M]. 第 4 版. 北京:人民出版社,2008. 128.
- 2 欧秋明,邓思灵. 米氮平联合草酸艾司西酞普兰片治疗抑郁症的临床疗效及安全性评价[J]. 2015, 31(13): 1252-1253.
- 3 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准(CCMD-3)[M]. 济南: 山东科技出版社,2001.83-90.
- 4 蒋雷,冯凌. 米氮平联合小剂量氨磺必利治疗抑郁症的对照研究[J]. 中华全科医学, 2014, 12(5): 721-722.
- 5 张加强,刘飞虎,张燕,等. 抑郁症 36 例患者 5-HT、NE、DA 水平检测及临床意义[J]. 陕西医学杂志,2014,43(4): 467-468.
- 6 池名,青雪梅,潘彦舒,等. 120 例抑郁症患者大脑多神经递质变化初探[J]. 中国中药杂志,2014,39(8): 1516-1518.
- 7 司天梅,方贻儒,李涛,等. 米氮平治疗抑郁障碍的临床使用[J]. 中国心理卫生杂志. 2014, 24(8): 634-635.
- 8 高月霞,黄敬,李红光,等. 脑电生物反馈联合米氮平治疗焦虑障碍的临床对照研究[J]. 四川精神卫生, 2015, 28(4): 321-322.
- 9 路晶. 生物反馈技术对影响代谢综合征相关因素的研究[D]. 天津:天津医科大学, 2014.

(收稿日期 2016-10-22)

(本文编辑 蔡华波)