

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-06-015

· 临床研究 ·

· CLINICAL RESEARCH ·

低频经颅磁刺激联合拉莫三嗪治疗强迫症的临床效果^①

朱琳^②, 李娇丽

(郑州大学第一附属医院精神医学科, 河南 郑州 450000)

摘要 目的:观察低频经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)技术联合拉莫三嗪治疗强迫症(obsessive-compulsive disorder, OCD)的效果。方法:选取128例OCD患者,采用计算机随机分组法将其分为观察组和对照组,每组64例。对照组予以拉莫三嗪及常规药物治疗,观察组采用低频TMS结合拉莫三嗪治疗。比较两组治疗后的神经递质水平、白细胞介素-6(IL-6)水平、耶鲁布朗强迫量表(Y-BOCS)评分及治疗的安全性。结果:治疗后,观察组5-羟色胺(5-HT)水平高于对照组,多巴胺(DA)、谷氨酸(Glu)水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗3 d、7 d、14 d后的IL-6水平、Y-BOCS评分均低于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组的不良事件发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:低频TMS联合拉莫三嗪治疗OCD能有效改善神经递质水平,降低IL-6水平,促进强迫症患者康复。

关键词:强迫症;低频经颅磁刺激;拉莫三嗪;强迫症状;神经递质

中图分类号:R749.05

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2023)06-0081-05

Clinical efficacy of low-frequency transcranial magnetic stimulation combined with lamotrigine in the treatment of obsessive-compulsive disorder^①

ZHU Lin^②, LI Jiaoli

(Dept. of Psychiatry, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

Abstract Objective: To observe the efficacy and safety of low-frequency transcranial magnetic stimulation (TMS) combined with lamotrigine in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD). Methods: 128 patients with OCD were selected and randomly divided into the observation group and control group using computer randomization, with 64 cases in each group. The control group were treated with lamotrigine and conventional drugs, while the observation group were treated with low-frequency TMS combined with lamotrigine. The levels of neurotransmitters, interleukin-6 (IL-6), Yale Brown Compulsive Scale (Y-BOCS) scores, and treatment safety of the two groups of patients were compared after treatment.

① 基金项目:河南省医学科技攻关项目(LHGJ202102212)。

② 第一作者简介:朱琳,本科,主治医师,研究方向为强迫症。E-mail:zhulinlinn22@126.com。

Results: After treatment, the 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the observation group was higher than that in the control group, while the levels of dopamine (DA) and glutamate (Glu) were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The IL-6 level, and Y-BOCS score of the observation group after 3, 7, and 14 d of treatment were lower than those of the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse events between the observation group and the control group ($P > 0.05$). Conclusion: The combination of low-frequency TMS and lamotrigine in the treatment of OCD can effectively improve neurotransmitter levels, reduce IL-6 levels, and promote the recovery of patients with obsessive-compulsive disorder.

Keywords: obsessive-compulsive disorder; low-frequency transcranial magnetic stimulation; lamotrigine; compulsive symptoms; neurotransmitters

强迫症 (obsessive-compulsive disorder, OCD) 为一种常见精神障碍性疾病, 此病的患病率高、治愈率低, 临床约 30% 的患者接受系统治疗, 但接受正规心理治疗的患者占比不足 10%^[1]。目前认为, OCD 发病与大脑多种神经递质表达异常密切相关, 5-羟色胺 (5-HT) 水平下降为 OCD 发病的主要机制^[2]。针对此类患者, 临床常选择 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRI) 治疗, 但 OCD 病因复杂、病情易反复, 在治疗过程中, 部分患者因对 SSRI 类药物产生耐药性而进展为难治性 OCD^[3]。研究发现, 除通过药物抑制 5-HT 等神经递质外, 予以相应谷氨酸 (Glu) 抑制剂也能有效改善 OCD 临床症状^[4], 拉莫三嗪为一种常见的 Glu 抑制剂^[5]。但临床实践表明^[6], 常规药物治疗方案起效较慢, 一般需持续用药 2~4 周才可产生明显效果, 长时间用药会延长患者康复时间, 增加药物的副作用发生风险。低频经颅磁刺激 (TMS) 为一种物理疗法, 具有无创无痛、操作方便、可重复应用等诸多优势, 在多种脑血管病及精神障碍性疾病患者中得到了广泛应用^[7]。本研究探讨低频 TMS 联合拉莫三嗪治疗 OCD 的效果及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月郑州大学第一附属医院收治的 128 例 OCD 患者作为研究对象, 采用电脑随机分组法将其分为观察组和对照组, 每组 64 例。观察组男 34 例, 女 30 例; 年龄 28~42 岁; 病程 5~10 年; 入院时耶鲁布朗强迫量表 (Y-BOCS) 评

分^[8] 27~35 分。对照组男 38 例, 女 26 例; 年龄 30~40 岁; 病程 6~9 年; Y-BOCS 评分 28~32 分。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究获郑州大学第一附属医院医学伦理委员会批准 (R0021)。

纳入标准: ①符合 OCD 诊断要点^[9]。②病程 5 年以上。③入院时 Y-BOCS 评分 ≥ 25 分。④患者知情, 同意参与本研究, 并签署知情同意书。

排除标准: ①治疗前 1 周接受过其他药物治疗。②病情较重, 有明显自杀、自伤倾向。③伴抑郁、焦虑等其他精神障碍。④伴生理疾患或有药物过敏史。⑤妊娠、哺乳期。⑥依从性差。

1.2 方法

对照组予以拉莫三嗪 (葛兰素史克有限公司, 国药准字: J20130026) 及常规药物治疗。①常规 SSRI 类药物: 口服帕罗西汀 (中美史克制药, 国药准字: H10950043), 每次 20 mg, 1 次/日, 根据症状严重程度每周递增至每次 10 mg, 单日最大剂量应 ≤ 60 mg; 口服舍曲林 (浙江华海药业股份有限公司, 国药准字: H20080141), 每次 50 mg, 1 次/日, 第 2 周单日服药剂量为 100~200 mg。②拉莫三嗪用法: 初始用药推荐剂量为每次 25 mg, 1 次/日, 根据症状严重程度每周递增每次 25 mg, 1 次/日, 单日最大剂量应 ≤ 100 mg。观察组采用低频 TMS 结合拉莫三嗪治疗, 采用浙江纽若思医疗科技有限公司提供的 N-800 型 rTMS 治疗仪对患者进行治疗, 选择“8”字线圈, 将线圈交叉点置于左侧额皮质, 依据 10-20 国际标准导联系统, 于 Fp1 处定位并将刺激频率设定 1 Hz, 运动

阈值选择 80%~110%, 电流选择 1 mA, 每个序列每次刺激 10 s, 每次刺激间隔 5 s, 每组 30 min (约 120 个序列), 1 组/日, 5 日/周。其他治疗同对照组。两组持续治疗 14 d 后评估疗效。

1.3 观察指标

①5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、谷氨酸(Glu)水平。于治疗前 24 h、治疗 14 d 后分别采集患者外周静脉血, 以 3 000 r/min 离心 5 min, 取血清。采用 AU5800 型全自动生化分析仪(购于美国贝克曼库尔特公司)检测血清 5-HT、DA、Glu。②白细胞介素-6(IL-6)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测。③强迫症状。采用耶鲁布朗强迫量表(Y-BOCS)评估入院时、治疗 3 d、7 d、14 d 后强迫症状评分, Y-BOCS 量表满分 40 分, 分值越高提示强迫症状越严重。若

病程 ≥ 5 年, 并且 Y-BOCS 评分 ≥ 25 分, 则可诊断为 OCD^[10]。④不良事件。治疗过程中及治疗 14 d 后, 患者出现头晕、口干、失眠、胃肠不适等情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据, 计数资料以 n 、% 表示; 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 神经递质水平

治疗后, 观察组 5-HT 水平高于对照组, DA、Glu 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组神经递质水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	5-HT/($\mu\text{mol/L}$)		DA/(mmol/L)		Glu/($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	64	0.61 \pm 0.22	1.77 \pm 0.26*	8.52 \pm 2.05	4.14 \pm 1.27*	10.15 \pm 2.26	5.26 \pm 1.48*
对照组	64	0.62 \pm 0.18	1.02 \pm 0.18*	8.33 \pm 2.11	5.62 \pm 1.33*	10.33 \pm 2.15	6.33 \pm 1.71*
t		0.281	18.974	0.517	6.438	0.462	3.785
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 IL-6 水平

治疗 3 d、7 d 和 14 d 后, 观察组 IL-6 水平均低

于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	n	治疗前	治疗 3 d 后	治疗 7 d 后	治疗 14 d 后
观察组	64	50.22 \pm 5.36	36.44 \pm 5.25*	33.12 \pm 5.18*	30.77 \pm 5.46*
对照组	64	50.35 \pm 5.41	39.41 \pm 5.25*	36.72 \pm 5.13*	33.49 \pm 5.16*
t		0.137	3.200	3.950	2.897
P		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 Y-BOCS 评分

治疗 3 d、7 d 和 14 d 后, 观察组 Y-BOCS 评分低

于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表3 两组 Y-BOCS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗3 d后	治疗7 d后	治疗14 d后
观察组	64	29.12±5.14	23.39±5.11*	18.45±5.18*	15.25±5.12*
对照组	64	29.33±5.25	26.32±5.41*	22.49±5.33*	18.45±5.41*
t		0.229	3.150	4.349	3.437
P		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 不良事件

观察组不良事件发生率 7.81% 与对照组的

6.25% 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表4 两组不良事件比较(n,%)

组别	n	头晕	口干	失眠	胃肠不适	总不良事件
观察组	64	2(3.13)	1(1.56)	1(1.56)	1(1.56)	5(7.81)
对照组	64	0(0.00)	1(1.56)	1(1.56)	2(3.13)	4(6.25)

3 讨论

OCD 是一种常见的精神障碍性疾病,其病因较为复杂,除与大脑神经递质改变有关外,遗传、人格特质、生活压力及负面情绪均是 OCD 的重要病因^[11]。OCD 患者多伴有典型的 5-HT 水平下降表现,因此针对此类患者,临床多采用以 SSRI 为主的药物治疗。但此病病程较长,多数患者接受 SRRI 治疗期间会产生耐药性或毒副反应,而进展为难治性 OCD,与抑郁症、焦虑症等其他精神障碍性疾病相比,OCD 临床治愈率较低,治疗难度较大^[12]。除调节机体睡眠、体温的 5-HT 水平下降,传递快乐、兴奋感觉的 DA 水平升高等神经生化因素外,Glu 含量增加、蓄积在 OCD 的发生、发展中也有重要作用^[13]。拉莫三嗪可对 Glu 受体产生较强阻滞效果,也常被用于 OCD 的临床治疗^[14]。但 OCD 患者的治疗周期较长,为避免长期服用药物引发药物不良反应,临床上在常规药物治疗基础上,对 OCD 患者实施低频 TMS 辅助治疗,取得较好的临床效果^[15]。

本研究发现,两组治疗后神经递质水平均有一定改善,随 Glu 水平上升,大量 Glu 受体可流入钙离子、钠离子通道并激活突触后神经元,进而增强神经传导,诱发或加剧 OCD 病情。Glu 受体抑制剂能有

效降低脑脊液中 Glu 浓度并稳定神经动作电位^[16]。拉莫三嗪为一种钠通道阻滞剂,可直接作用于离子通道,减少 Glu 的释放,对稳定大脑神经元膜结构、功能有重要意义^[17]。治疗后,观察组 5-HT 高于对照组,DA、Glu 低于对照组,提示与单独实施药物治疗相比,联合低频 TMS 辅助治疗的效果更佳。低频 TMS 为一种用于改善大脑神经活动的物理疗法,具有无痛、可重复实施等优势。眼眶叶—纹状体—丘脑—皮质轴异常是 OCD 患者的主要神经影像学病理表现,眼眶皮质为低频 TMS 治疗 OCD 的关键刺激靶点,通过对此靶点进行低频、重复磁刺激治疗能有效降低该区域的皮质兴奋性及血供,进而上调 5-HT,下调 DA、Glu^[18]。IL-6 为一种炎性标志物,一般会在机体发生炎症反应后显著上升。IL-6 水平升高可活化机体免疫应答,在 OCD 病情的发生、发展中起重要作用。作为一种多功能细胞因子,IL-6 可对机体防御、应激系统产生显著影响,高表达 IL-6 可影响下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴,并导致 5-HT 代谢异常,与 OCD 患者病情严重程度正相关^[19]。谷丛欣等^[20]研究发现,TMS 配合药物治疗 OCD,IL-6 水平及 Y-BOCS 评分均低于对照组。而本研究中,观察组治疗 3 d、7 d、14 d 后,IL-6 水平均低于对照组,提

示低频 TMS 联合拉莫三嗪更有利于下调 IL-6 水平,促进强迫症状恢复。观察组治疗 3 d、7 d、14 d 后, Y-BOCS 评分均低于对照组。本研究发现,与常规药物治疗方案相比,联合低频 TMS 能加快患者康复进程,作为一种无创物理疗法, TMS 未增加不良事件发生风险。

综上所述,低频 TMS 联合拉莫三嗪能有效稳定 OCD 患者的神经递质水平及 IL-6 水平表达,促进强迫症状恢复,安全性较高。

参考文献:

- [1] 郑会蓉,张笋驰,黄词桂,等.精神科门诊强迫症患者就医现状及影响因素[J].中南大学学报(医学版),2022,47(10):1418-1424.
- [2] HADI F, KASHEFINEJAD S, KAMALZADEH L, et al. Glutamatergic medications as adjunctive therapy for moderate to severe obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2021,22(1):69.
- [3] 文飞,吴文涛,龚梅恩,等.低频重复经颅磁刺激联合氟伏沙明治疗难治性强迫症的疗效观察[J].中国实用医药,2022,17(11):83-85.
- [4] 王凯风,范青,宋立升.强迫症物理治疗进展[J].中国神经精神疾病杂志,2019,45(5):317-320.
- [5] 尹明姬,池永学,李金子.拉莫三嗪对慢性癫痫大鼠海马 PGP、MVP 表达及氨基酸含量的影响[J].中国比较医学杂志,2019,29(9):49-54.
- [6] 李晓英,张心华.哈佛南岸计划 2019 版强迫症药物治疗流程解读[J].中华精神科杂志,2021,54(1):71-75.
- [7] 李安春,陈网妮,张宾.经颅磁刺激在强迫症治疗中的研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2022,22(9):674-679.
- [8] D' MELLO R J, KUMAR A. Experience of disgust and symptom severity in contamination subtype of obsessive-compulsive disorder: role of experiential avoidance[J]. Indian J Psychol Med, 2022,44(6):580-585.
- [9] 范肖东,王向东,于欣等译.精神与行为障碍分类[M]. 10 版.北京:人民卫生出版社,1993:116-118.
- [10] 冯斌.强迫症的诊断和治疗[J].浙江医学,2020,42(2):101-104.
- [11] FAWCETT E J, POWER H, FAWCETT J M. Women are at greater risk of OCD than men: a meta-analytic review of OCD prevalence worldwide[J]. J Clin Psychiatry, 2020,81(4):19r13085.
- [12] 周朝雄,熊涛,汤斌华.重复经颅磁刺激治疗难治性强迫症的随机对照研究[J].中国医学创新,2022,19(27):142-145.
- [13] 杜远,戴兢,张晓倩,等.双相情感障碍共病强迫症的研究新进展[J].中国基层医药,2022,29(2):317-320.
- [14] 许蔚倩,汤义平,齐钢桥,等.拉莫三嗪对 SSRI 类药物治疗阻抗的强迫症患者疗效观察[J].浙江医学教育,2019,18(1):45-47,57.
- [15] 刘月龄,陈璐,朱春燕.经颅磁刺激技术治疗强迫症研究进展[J].中国神经精神疾病杂志,2022,48(3):178-182.
- [16] 战玉华,王旭梅.谷氨酸系统相关药物在难治性强迫症治疗中的应用进展[J].医学综述,2019,25(14):2872-2878.
- [17] 孙继璇,闫景新,吉峰.拉莫三嗪治疗强迫症的人格解体症状 1 例[J].现代医药卫生,2020,36(12):1949-1950.
- [18] 夏小龙.左眶额皮质低频重复经颅磁刺激治疗强迫症患者的临床效果[J].现代电生理学杂志,2022,29(1):34-37.
- [19] WESTWELL-ROPER C, BEST J R, NAQQASH Z, et al. Severe symptoms predict salivary interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor- α levels in children and youth with obsessive-compulsive disorder[J]. J Psychosom Res, 2022,155:110743.
- [20] 谷丛欣,范彦蓉,王俊霞,等.舍曲林联合重复经颅磁刺激对青少年强迫症患者血清 IL-2、IL-6、BDNF 浓度的影响[J].河北医药,2021,43(16):2504-2507.

[收稿日期:2023-05-25]

[责任编辑:涂剑,向秋 英文编辑:李佳睿]