

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.08.016
文章编号: 1005-8982 (2025) 08-0092-05

临床研究·论著

米氮平联合经颅直流电刺激治疗难治性抑郁症的疗效及对5-HT、BDNF水平的影响*

黄卫权¹, 蒋妍¹, 支胜利²

(湖州市第三人民医院 1. 检验科, 2. 七病区, 浙江 湖州 313000)

摘要: **目的** 探究米氮平联合经颅直流电刺激 (tDCS) 对难治性抑郁症 (TRD) 的疗效及对5-羟色胺 (5-HT) 和脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平的影响。**方法** 选取2022年3月—2023年3月湖州市第三人民医院纳入的100例TRD患者作为研究对象, 按信封抽签法随机分为米氮平组、联合组, 各50例。米氮平组给予米氮平治疗, 联合组给予米氮平联合tDCS治疗, 比较两组治疗后的临床疗效, 治疗前后的抑郁情况、睡眠质量、生活质量、5-HT、BDNF水平及不良反应。**结果** 联合组的总有效率高于米氮平组 ($P < 0.05$)。联合组治疗前后患者健康问卷-9项评分、匹兹堡睡眠质量指数评分的差值均高于米氮平组 ($P < 0.05$)。联合组治疗前后生活质量综合评定问卷74项版各项评分和总分的差值均高于米氮平组 ($P < 0.05$)。联合组治疗前后5-HT、BDNF的差值均高于米氮平组 ($P < 0.05$); 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 米氮平联合tDCS对TRD患者疗效及5-HT、BDNF水平的影响较为显著。

关键词: 难治性抑郁症; 米氮平; 经颅直流电刺激; 5-羟色胺; 脑源性神经营养因子

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

Effect of mirtazapine combined with transcranial direct current stimulation on treatment outcomes and 5-HT and BDNF levels in treatment-resistant depression*

Huang Wei-quan¹, Jiang Yan¹, Zhi Sheng-li²

(1. Department of Clinical Laboratory, 2. Seventh Ward, Huzhou Third Municipal Hospital, Huzhou, Zhejiang 313000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of mirtazapine combined with transcranial direct current stimulation (tDCS) on treatment outcomes and levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in treatment-resistant depression (TRD). **Methods** A total of 100 TRD patients admitted to Huzhou Third People's Hospital from March 2022 to March 2023 were selected as the study subjects. They were randomly divided into a mirtazapine group ($n = 50$) and a combined group ($n = 50$) using the envelope method. The mirtazapine group received mirtazapine alone, while the combined group received mirtazapine in conjunction with tDCS treatment. The post-treatment clinical efficacy, pre- and post-treatment depression severity, sleep quality, quality of life, 5-HT and BDNF levels, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The overall effective rate in the combined group was higher than that in the mirtazapine group ($P < 0.05$). The differences in the pre- and post-treatment scores of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in the combined group were higher than those in the mirtazapine group ($P < 0.05$). The differences in the pre-

收稿日期: 2024-11-22

* 基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (No: 2024KY1735); 湖州市科学技术局公益性应用研究项目 (No: 2023GYB24)
[通信作者] 支胜利, E-mail: 15868289637@163.com; Tel: 15868289637

and post-treatment scores of Generic Quality of Life Inventory-74 (GQOLI-74) in the combined group were higher than those in the mirtazapine group ($P < 0.05$). The differences in the pre- and post-treatment levels of 5-HT and BDNF in the combined group were higher than those in the mirtazapine group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the combined group was not significantly different from that in the mirtazapine group ($P > 0.05$).

Conclusion Mirtazapine combined with tDCS has significant effects on the treatment outcomes and levels of 5-HT and BDNF in TRD patients.

Keywords: treatment-resistant depression; mirtazapine; transcranial direct current stimulation; 5-hydroxytryptamine; brain-derived neurotrophic factor

难治性抑郁症 (treatment-resistant depression, TRD) 是指在接受足够剂量和疗程的 ≥ 2 种抗抑郁药物治疗后, 患者的症状仍未得到有效缓解的抑郁症类型, 通常伴随严重的功能损害和生活质量下降, 给患者、家庭及社会带来了巨大负担^[1-2]。传统药物治疗疗效的有限性促使学者不断探索更有效的治疗方案, 以提高 TRD 患者的治疗效果和生活质量。

米氮平作为一种独特的抗抑郁药物, 通过拮抗 $\alpha 2$ 受体及激活 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 和去甲肾上腺素的释放, 在改善抑郁症状方面展现出良好效果, 尤其对改善患者的睡眠和食欲具有独特优势^[3-4]。然而, 仅靠药物治疗往往难以全面应对 TRD 的复杂病理机制, 因此非药物治疗的结合应用逐渐受到关注。经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 作为一种新兴的无创脑刺激技术, 通过向大脑特定区域施加低强度的直流电流, 能够调节神经元的兴奋性和突触可塑性, 进而影响大脑网络的功能活动^[5-6]。在抑郁症的治疗中, tDCS 因其相对安全、无创、易于操作且副作用较少, 已逐渐成为一种有效的辅助治疗手段, 尤其在治疗 TRD 方面, 具有独特的优势。因此, 深入探讨米氮平联合 tDCS 对 TRD 疗效及 5-HT 和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 水平的影响, 对于探索 TRD 的新型治疗方案具有重要的临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2022 年 3 月—2023 年 3 月湖州市第三人民医院纳入的 100 例 TRD 患者作为研究对象, 按信封抽签法随机分为米氮平组和联合组, 各 50 例。两

组年龄、性别构成、体质量指数比较, 经 t/χ^2 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究通过医院医学伦理委员会审批。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《中国精神障碍分类与诊断标准第三版 (精神障碍分类)》^[7]中 TRD 的诊断标准; ②汉密尔顿抑郁量表评分^[8-9] ≥ 17 分; ③近 1 个月内未经过抗抑郁治疗; ④患者血常规、尿常规、肝肾功能、心电图等检查均无明显异常;

1.2.2 排除标准 ①其他精神障碍; ②伴有酒精、药物依赖; ③对本次研究所用药物过敏; ④严重自杀倾向; ⑤备孕、妊娠或哺乳期女性。

1.3 方法

1.3.1 米氮平组 给予米氮平治疗, 第 1 周睡前口服 30 mg 米氮平, 根据患者治疗反应和耐受性调整剂量, 最大剂量 ≤ 45 mg, 此为治疗初始阶段, 患者需规律服药; 症状缓解后进入巩固治疗期, 持续 6 个月, 期间维持治疗初始阶段相同剂量以巩固疗效防止复发。

1.3.2 联合组 给予米氮平联合 tDCS 治疗, 米氮平治疗同上, 联合组患者自入组后第 2 周起, 辅以 tDCS 治疗^[10]。治疗前, 医护人员提前与患者充分沟通, 详细告知治疗流程、可能出现的感受及注意事项。治疗期间, 患者需保持清醒状态, 安静并辅以坐姿。保持室内安静且光线柔和, 室温控制在 24 ~ 26 °C, 湿度维持在 60% ~ 70%。将 tDCS 的阳极和阴极置于患者两侧背外侧前额叶皮质区域, 电流强度设定为 2 mA, 治疗时间 20 min/次, 1 次/d, 每周治疗 5 d, 连续进行 3 周为 1 个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 根据治疗前后患者健康问卷-9 项 (patient health questionnaire-9, PHQ-9) 评分变化评估临床疗效。显效: PHQ-9 评分减少 $\geq 60\%$; 有

效：PHQ-9 评分减少 $\geq 30\%$ ；无效：PHQ-9 评分减少 $< 30\%$ 。总有效率=（显效例数+有效例数）/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 抑郁情况与睡眠质量 治疗前后采用 PHQ-9 评分^[11]与匹兹堡睡眠质量指数评分（Pittsburgh sleep quality index, PSQI）^[12-13]评估患者的抑郁情况与睡眠质量，PHQ-9 评分包含 9 个项目，最高可得 27 分，分数越高患者的抑郁状态越严重。PSQI 评分 0~21 分，分数与睡眠质量成反比。

1.4.3 生活质量 治疗前后采用生活质量综合评定问卷 74 项版评分（generic quality of life inventory-74, GQOLI-74）^[14-15]评估患者的生活质量，量表包含躯体功能、心理功能等 5 项，评分与生活质量成正比。

1.4.4 酶联免疫吸附试验检测 5-HT、BDNF 水平 治疗前后，在清晨空腹状态下抽取患者肘部静脉血 5 mL，使用全自动低速离心机以 4 000 r/min 离心 10 min，采用酶联免疫吸附试验检测 5-HT（试剂盒购自上海科翰盛生物科技有限公司，型号：KHSJ17810）、BDNF（试剂盒购自武汉傲星生物科技有限公司，型号：AX400287Q）水平。

1.4.5 不良反应 统计两组患者的头晕头痛、血压升高、恶心厌食、便秘的发生情况，并计算总发生率。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，比较用 t 检验；计数资料以率（%）表示，比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 3 两组治疗前后 GQOLI-74 评分的差值比较（ $n=50$ ，分， $\bar{x}\pm s$ ）

组别	躯体功能评分差值	心理功能评分差值	社会功能评分差值	物质生活评分差值	总分差值
联合组	8.32 \pm 0.94	8.32 \pm 0.88	7.01 \pm 0.63	5.39 \pm 0.47	1.17 \pm 0.29
米氮平组	4.67 \pm 0.52	4.35 \pm 0.51	4.58 \pm 0.45	3.64 \pm 0.33	0.62 \pm 0.25
t 值	13.021	13.445	10.351	10.400	10.314
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 两组治疗前后 5-HT、BDNF 的变化

联合组与米氮平组治疗前后 5-HT、BDNF 的差值比较，经 t 检验，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；联合组治疗前后 5-HT、BDNF 的差值均高

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

联合组与米氮平组的总有效率比较，经 χ^2 检验，差异有统计学意义（ $\chi^2=5.769$ ， $P=0.016$ ）；联合组的总有效率高于米氮平组。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [$n=50$ ，例（%）]

组别	显效	有效	无效	总有效率
联合组	13(86.7)	17(6.7)	20(6.7)	30(60.0)
米氮平组	8(16.0)	10(20.0)	32(64.0)	18(36.0)

2.2 两组治疗前后抑郁情况、睡眠质量的变化

联合组与米氮平组治疗前后 PHQ-9 评分、PSQI 评分的差值比较，经 t 检验，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；联合组治疗前后 PHQ-9 评分、PSQI 评分的差值均高于米氮平组。见表 2。

表 2 两组治疗前后 PHQ-9 评分、PSQI 评分的差值比较（ $n=50$ ，分， $\bar{x}\pm s$ ）

组别	PHQ-9 评分差值	PSQI 评分差值
联合组	9.12 \pm 1.09	7.83 \pm 0.84
米氮平组	6.35 \pm 0.82	5.12 \pm 0.53
t 值	9.560	10.400
P 值	0.000	0.000

2.3 两组治疗前后生活质量的变化

联合组与米氮平组治疗前后 GQOLI-74 各项评分和总分的差值比较，经 t 检验，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；联合组治疗前后 GQOLI-74 各项评分和总分的差值均高于米氮平组。见表 3。

于米氮平组。见表 4。

2.5 两组不良反应比较

联合组与米氮平组不良反应总发生率比较，经 χ^2 检验，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.877$ ， $P=$

表4 两组治疗前后5-HT、BDNF的差值比较
($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	5-HT差值/(ng/L)	BDNF差值/(ng/L)
联合组	76.67 ± 11.25	12.25 ± 1.45
米氮平组	60.73 ± 8.37	7.47 ± 0.93
t值	8.169	11.984
P值	0.000	0.000

0.349)。见表5。

表5 两组不良反应比较 [n=50, 例(%)]

组别	头晕头痛	血压升高	恶心厌食	便秘	总发生率
联合组	3(6.0)	2(4.0)	3(6.0)	2(4.0)	10(20.0)
米氮平组	4(8.0)	4(8.0)	2(4.0)	4(8.0)	14(28.0)

3 讨论

TRD的发生机制复杂,涉及神经递质功能异常、神经元结构和可塑性改变,以及社会心理因素等多方面原因,使常规药物治疗效果有限,患者的长期精神痛苦和功能障碍显著增加了疾病负担^[16-17]。米氮平通过拮抗中枢神经系统的 α_2 -肾上腺素受体及5-羟色胺2和5-羟色胺3受体,增强去甲肾上腺素和5-HT的释放,从而对抑郁症状产生疗效^[18]。有研究表明,米氮平在缓解焦虑、改善睡眠等方面有独特的优势,尤其适用于伴有睡眠障碍的抑郁患者^[19-20]。tDCS通过在头皮上施加低强度直流电以调节大脑皮质的兴奋性,进而改善抑郁症状^[21]。tDCS能够通过刺激大脑前额叶皮层等与抑郁症相关的脑区,增强神经可塑性,帮助调节情绪。近年来作为TRD的辅助治疗手段,tDCS逐渐受到重视,其相对安全、无创且耐受性好,不仅可以独立使用,还可以与药物治疗联合应用^[22]。tDCS与米氮平联合作用可能通过不同的作用机制产生协同效应,改善抑郁症状,提高总有效率,并降低复发风险,为TRD患者提供更多治疗选择和希望。米氮平联合tDCS有望通过增强神经调节、改善情绪反应和减少抑郁症状,进一步提高TRD的治疗效果,具有潜在的临床应用价值。

本研究结果显示,联合组的临床疗效明显优于仅接受米氮平治疗的米氮平组,米氮平通过拮抗 α_2 受体和增强5-HT及去甲肾上腺素的释放,直

接作用于患者的神经递质,而tDCS则通过调节大脑皮层的兴奋性及其神经网络的活动,提高了对抗抑郁的疗效,从而实现症状缓解。在PHQ-9和PSQI评分方面,联合组治疗前后的差值高于米氮平组,表明联合治疗在改善抑郁症状和睡眠质量方面有显著优势。抑郁症的病理机制复杂,除情绪低落外,睡眠障碍常是其表现之一,而tDCS的应用可能通过改善大脑内睡眠相关神经回路的活动,起到有效的调节作用^[23]。因而联合组患者的睡眠质量获得了更为显著的改善。生活质量的提高是抑郁症治疗的最终目标之一,结果显示联合组治疗前后GQOLI-74各项评分和总分的差值均高于米氮平组,提示联合治疗不仅改善了患者的情绪症状,还在一定程度上提高了生活满意度及社会功能,这一效果可能与2种治疗方式对不同生理及心理维度的综合影响有关。此外,5-HT及BDNF水平提高也表明联合治疗对神经递质及神经可塑性具有积极影响。5-HT是抑郁症的核心病理因素之一,BDNF则与神经元的生长、存活及突触可塑性密切相关,米氮平主要通过调节5-HT的释放,而tDCS的电流刺激则可能进一步促进BDNF的表达,这种多靶点的干预可能正是其疗效显著提升的原因之一^[24-25]。在安全性方面,联合组的不良反应总发生率与米氮平组无差异,提示tDCS的加入未显著增加患者的用药不良反应,说明米氮平联合tDCS治疗在安全性上具有较好的耐受性。

因此,米氮平联合tDCS是一种值得进一步推广的TRD治疗手段,其能够通过多重机制改善患者的抑郁症状,提高睡眠质量和生活质量,同时保持较低的不良反风险,这对于TRD的临床管理具有重要的应用价值。然而,本研究也存在一定局限性,如样本量相对较小,随访时间有限,尚不能全面评估长期疗效及安全性,未来仍需进行更大规模、多中心的随机对照试验来验证其临床价值及潜在机制。

参考文献:

- [1] LI C T. Overview of treatment-resistant depression[J]. Prog Brain Res, 2023, 278: 1-23.
- [2] MCINTYRE R S, ALSUWAIDAN M, BAUNE B T, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions[J]. World Psychiatry, 2023, 22(3): 394-412.

- [3] 周莉霞, 王学刚. 度洛西汀联合米氮平对合并躯体疼痛的抑郁患者的效果[J]. 国际精神病学杂志, 2024, 51(4): 1137-1139.
- [4] 王灵强, 阴智群, 夏博宇, 等. 文拉法辛联合米氮平治疗难治性老年抑郁症临床疗效及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(24): 6011-6013.
- [5] 杨惟杰, 张梦珂, 黄海婧, 等. 经颅直流电刺激治疗难治性抑郁症研究进展[J]. 精神医学杂志, 2023, 36(6): 576-578.
- [6] 周平, 蔡敏, 王化宁, 等. 经颅直流电刺激联合盐酸氟西汀治疗抑郁症伴焦虑症状疗效及对患者认知功能的影响[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(9): 1081-1085.
- [7] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3): 184-188.
- [8] 高兰, 王婷婷, 张清清, 等. 阿立哌唑增效伏硫西汀治疗难治性抑郁的临床疗效观察[J]. 国际精神病学杂志, 2023, 50(3): 453-455.
- [9] 郑石洲, 林军, 李观荣. 乌灵胶囊联合谷维素片治疗脑卒中后抑郁患者的效果及安全性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(12): 62-67.
- [10] 张勇, 周月强, 张骏, 等. 米氮平联合经颅直流电刺激治疗难治性抑郁症的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2023, 45(7): 637-639.
- [11] 朱双, 杨燕, 龙甜甜. 二仙汤加减联合舍曲林治疗老年肿瘤相关抑郁症患者疗效研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2024, 26(3): 98-101.
- [12] 周俊, 丁虎. 草酸艾司西酞普兰联合复方解郁汤治疗青少年抑郁症的临床疗效分析[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(7): 80-84.
- [13] 钮伟芳, 郑军然. 六味安神胶囊联合阿戈美拉汀片治疗老年抑郁症伴失眠的临床研究[J]. 转化医学杂志, 2024, 13(7): 1127-1131.
- [14] 代婕, 王娜, 曹学芝. Neuman 护理对产后抑郁症患者爱丁堡产后抑郁量表、生活质量评分的影响[J]. 国际护理学杂志, 2023, 42(23): 4238-4241.
- [15] 郑爽, 谢雯, 吴金陵. 团体心理咨询对抑郁症患者情绪及生活质量的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2023, 50(4): 729-731.
- [16] REIF A, BITTER I, BUYZE J, et al. Esketamine nasal spray versus quetiapine for treatment-resistant depression[J]. N Engl J Med, 2023, 389(14): 1298-1309.
- [17] PAPP M, CUBAŁA W J, SWIECICKI L, et al. Perspectives for therapy of treatment-resistant depression[J]. Br J Pharmacol, 2022, 179(17): 4181-4200.
- [18] 孙丽丽, 胡伟, 范秋瑾, 等. 丁螺环酮联合米氮平与正念认知疗法对高血压合并抑郁症患者血压、HAMD17 评分的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(5): 758-761.
- [19] 石峰, 关海艳, 高志涛, 等. 度洛西汀与西酞普兰各联用米氮平对老年抑郁症患者的疗效及安全性比较[J]. 国际精神病学杂志, 2023, 50(2): 258-260.
- [20] HASSANEIN E H M, ALTHAGAFY H S, BARAKA M A, et al. Pharmacological update of mirtazapine: a narrative literature review[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2024, 397(5): 2603-2619.
- [21] LI J, KUNG S, CROARKIN P, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for treatment resistant depression (TRD): a systematic review[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2024, 32(4): S99.
- [22] 曹江, 张岩, 袁娜华, 等. 经颅直流电刺激对抑郁症患者疗效及认知功能的影响[J]. 中华全科医学, 2024, 22(4): 589-591.
- [23] 张璐, 张卫, 袁长红, 等. 经颅直流电刺激联合右佐匹克隆治疗慢性失眠患者的临床研究[J]. 天津医药, 2023, 51(11): 1227-1231.
- [24] 于红晔, 沙莎, 刘君. 曲唑酮联合舍曲林治疗难治性抑郁症的疗效及其对血清 5-HT 和 BDNF 水平的影响[J]. 川北医学院学报, 2024, 39(6): 799-802.
- [25] 郑天明, 刘之旺, 禹海航, 等. 常规疗法联合经颅直流电刺激对重度抑郁症患者疗效分析[J]. 浙江临床医学, 2021, 23(7): 981-983.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 黄卫权, 蒋妍, 支胜利. 米氮平联合经颅直流电刺激治疗难治性抑郁症的疗效及对 5-HT、BDNF 水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(8): 92-96.

Cite this article as: HUANG W Q, JIANG Y, ZHI S L. Effect of mirtazapine combined with transcranial direct current stimulation on treatment outcomes and 5-HT and BDNF levels in treatment-resistant depression[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(8): 92-96.