

# 八段锦联合rTMS治疗肝豆状核变性抑郁障碍的研究

张贝贝<sup>1</sup> 程长峰<sup>2</sup> 胡壮壮<sup>1</sup> 高雪阳<sup>1</sup> 陈永华<sup>1</sup>

1.安徽中医药大学第一附属医院 安徽合肥 230031

2.上海中医药大学附属市七临床医学院 上海 200137

**摘要:**目的:探讨八段锦联合重复经颅磁刺激治疗肝豆状核变性患者抑郁障碍的疗效。方法:采用随机对照试验,将110例患者随机分为对照组(55例采用二巯丙磺酸钠治疗)和治疗组(55例采用联合治疗),共治疗8周。观察治疗前后患者抑郁症状、情绪状态、生活质量、神经功能以及生理生化变化。结果:干预8周后,两组患者HAMD( $P<0.05$ )、SAS( $P<0.05$ )、中枢运动传导时间( $P<0.01$ )、皮质潜伏期( $P<0.01$ )均显著降低。治疗组的降低水平明显低于对照组( $P<0.001$ )。两组患者SF-36总分( $P<0.05$ )和振幅( $P<0.01$ )均显著升高,治疗组评分升高水平显著高于对照组( $P<0.001$ )。两组患者在治疗24h后尿铜含量均显著升高( $P<0.05$ )。结论:联合治疗通过身心调控和神经调控的协同作用,改善了患者的抑郁症状,提高了生活质量,值得临床推广。

**关键词:**肝豆状核变性;抑郁障碍;八段锦;重复经颅磁刺激

## 引言

肝豆状核变性(Wilson's disease, WD)是一种遗传性代谢紊乱<sup>[1]</sup>,主要由于铜代谢障碍导致体内铜的累积,影响肝脏和神经系统<sup>[2]</sup>。患者常表现出肝功能受损、运动障碍、情绪异常等多种症状<sup>[3]</sup>。其中,抑郁障碍是肝豆状核变性患者常见的精神症状之一,发病机制与神经合成物质的失衡、下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能异常以及铜对神经细胞的毒性作用密切相关<sup>[4]</sup>。

研究表明,抑郁障碍在肝豆状核变性患者中的发病率可高达40%<sup>[5]</sup>,目前的临床治疗方法,其疗效因个体差异而不尽理想<sup>[6]</sup>。因此,亟需探索新的干预措施,提升治疗效果。

八段锦,作为传统的中医养生功法<sup>[7]</sup>,通过简洁而协调的运动与呼吸结合,调节身体机能和平衡心理状态,有助于增强患者的身心健康<sup>[8]</sup>。近年来逐渐受到世界范围内的关注,尤其在心理健康领域,显示出对抑郁症状的显著疗效<sup>[9]</sup>。研究表明,八段锦可以有效减轻压力、提高心理韧性和改善情绪状态<sup>[10, 11]</sup>。

**项目基金:**国家自然科学基金项目(编号:U22A20366与编号:81973825)。

**第一作者简介:**张贝贝,安徽中医药大学硕士,研究方向:椎体外系疾病的临床研究。

**通讯作者:**陈永华,安徽省中医院副主任医师,硕士研究生导师。

重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)是一种非侵入性脑刺激技术,能通过磁场作用促进脑部特定区域神经元的兴奋性,已被证实多种类型的抑郁障碍治疗中具有显著的疗效<sup>[12, 13]</sup>。

本研究旨在探讨八段锦联合高频重复经颅磁刺激治疗肝豆状核变性患者抑郁障碍的临床疗效及效应机制。

## 一、方法

### (一) 研究设计

本研究为随机对照试验,招募肝豆状核变性合并抑郁障碍患者。所有参与者均签署知情同意书。本试验经安徽省中医院伦理委员会批准(批准号2021AH-16)。

### (二) 研究对象

1.一般资料:110例WD患者均为2021年7月至2023年7月安徽省中医院住院患者,按随机数字表法1:1等分为对照组(55例)和治疗组(55例)。

2.诊断标准:参照《中国肝豆状核变性诊治指南(修订版)》<sup>[14]</sup>及《中国精神障碍分类与诊断标准第3版》<sup>[15]</sup>诊断标准,且HAMA评分 $\geq 14$ 或HAMD-17评分 $>7$ 。

3.纳入标准:①年龄10~60岁;②符合WD抑郁障碍诊断标准;③患者或监护人同意参加试验并签署知情同意书。

4.排除标准:①年龄 $<10$ 岁或 $>60$ 岁者;②体内或颅内存在金属异物;③孕妇及哺乳期妇女;④存在严重精

神疾病；⑤对药物或其成分过敏者。

### (三) 干预措施

1. 治疗组：接受为期8周的高频rTMS与八段锦治疗。

①经颅磁治疗由专业物理治疗师进行。采用武汉依瑞德公司的QYFY WZLL 28080型号的仪器，对患者进行20分钟的高频rTMS治疗<sup>[16]</sup>。治疗参数：选择左侧背外侧前额叶皮层进行刺激，刺激强度为90% RMT，刺激频率为10 Hz，40个脉冲/串，刺激4秒，间歇40秒，周期组数为30组，总共1200个脉冲，总治疗时间为20分钟，每天一次，每周5次，共计8周。②八段锦治疗在传统功法治疗师指导下进行。患者穿着宽松衣物，在一个安静舒适的空间内，放松心情，先深呼吸几次，集中注意力。完成动作：双手托天理三焦、左右开弓似射雕、调理脾胃须单举、五劳七伤向后瞧、摇头摆尾去心火、双手攀足固肾腰、攢拳怒目增力气、背后七颠百病消。轻松站立，闭目深呼吸，回归平静状态。每次三个循环，每天一次，每周5次，共计8周。

2. 对照组：仅接受二巯丙磺钠常规治疗。5%GS250ml+二巯丙磺酸钠(DMPS)(20mg/kg·d)缓慢静滴QD，静滴5天后间歇2天，7天为1疗程，共治疗8疗程。

### (四) 评估指标

1. 抑郁症状评估：汉密尔顿抑郁量表(HAMD)，是临床上广泛应用的评估工具，用于量化抑郁症状的严重程度。总分68分，得分越高表示抑郁症状越严重。

2. 生活质量评估：SF-36生活质量量表(SF-36)，是一个涵盖多个维度的自我报告量表，用于评估个体的生活质量。每个维度100分，得分越高表示生活质量越好。

3. 情绪状态评估：焦虑自评量表(SAS)，是一种自我评估工具，主要用于测量个体的焦虑水平。其中50-59分为轻度焦虑，60-69分为中度焦虑，70分以上为重度焦虑。

4. 中枢神经功能：中枢运动传导时间(Central Motor Conduction Time, CMCT)、皮质潜伏期和波幅。选取5个重复性好、振幅较大的波来计算MEP潜伏期、MEP幅值和CMCT。

5. 生理生化指标：采用GGX系列原子吸收分光光度计检测24h尿铜水平。

### (五) 统计分析

使用SPSS 26.0进行统计分析，用K-S检验计量资料是否符合正态分布。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表

示，组间比较采用两样本t检验，组内比较采用配对t样本检验；不符合正态分布的计量资料用M(Q1, Q3)表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料用率表示，分析采用 $\chi^2$ 检验。双侧检验，检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 二、结果

### (一) 一般资料的比较

对照组55例，男37例，女18例。治疗组55例，男36例，女19例。两组患者人口资料比较，差异无统计学意义，基线具有可比性。

表1 两组患者一般资料的比较

	对照组	治疗组	$\chi^2/t$	P
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	27.15 ± 7.17	27.77 ± 8.06	0.125	0.901
性别 (女, %)	18 (33)	19 (35)	0.041	0.840
身高 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)	165.36 ± 11.11	166.35 ± 11.12	0.463	0.644
体重 ( $\bar{x} \pm s$ , kg)	58.87 ± 9.53	58.44 ± 8.95	0.247	0.805
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	21.68 ± 4.05	21.36 ± 4.24	0.408	0.684

### (二) 抑郁症状的变化

8周后，两组患者HAMD评分均显著下降( $P<0.05$ )，且治疗组评分下降水平显著低于对照组( $P<0.001$ )。

表2 两组患者HAMD评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	时间	HAMD
对照组	基线时	34.45 ± 8.70
	8周后	31.62 ± 6.24 <sup>#</sup>
治疗组	基线时	35.73 ± 7.83
	8周后	13.67 ± 5.17 <sup>#*</sup>

注：1<sup>#</sup>与基线时比较， $P<0.05$ ；\*与对照组比较， $P<0.001$ 。

### (三) 生活质量的改善

8周后，两组患者SF-36总评分显著增加( $P<0.05$ )，且治疗组评分升高水平显著高于对照组( $P<0.001$ )。

表3 两组患者SF-36总评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	时间	SF-36
对照组	基线时	537.60 ± 97.29
	8周后	624.09 ± 98.56
治疗组	基线时	530.71 ± 100.45
	8周后	716.04 ± 58.50 <sup>#*</sup>

注：2<sup>#</sup>与基线时比较， $P<0.05$ ；\*与对照组比较， $P<0.001$ 。

#### (四) 情绪状态的评估

8周后, 治疗组患者SAS评分显著下降 ( $P < 0.01$ ), 且治疗组评分下降水平显著低于对照组 ( $P < 0.001$ )。

表4 两组患者SAS评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	时间	SAS
对照组	基线时	69.05 ± 8.31
	8周后	65.93 ± 8.90
治疗组	基线时	69.84 ± 6.81
	8周后	54.04 ± 7.92**

注: 3<sup>#</sup>与基线时比较,  $P < 0.05$ ; \*与对照组比较,  $P < 0.001$ 。

#### (五) 神经功能的评估

8周后, 两组患者CMCT和皮质潜伏期显著降低 ( $P < 0.01$ ), 且治疗组时间显著低于对照组 ( $P < 0.01$ )。两组患者波幅显著增大 ( $P < 0.01$ ), 且治疗组明显大于对照组 ( $P < 0.001$ )。

表5 两组患者CMCT、皮质潜伏期和波幅参数比较

组别	时间	CMCT/ms	皮质潜伏期/ms	波幅/ $\mu V$
对照组	基线时	13.79 ± 3.43	32.08 ± 3.20	460.72 ± 196.98
	8周后	12.15 ± 3.76 <sup>#</sup>	29.12 ± 3.84 <sup>#</sup>	624.07 ± 281.45 <sup>#</sup>
治疗组	基线时	13.68 ± 3.19	33.46 ± 3.70	420.85 ± 345.84
	8周后	9.50 ± 2.48**	24.36 ± 5.35**	926.89 ± 245.48**

注: 4<sup>#</sup>与基线时比较,  $P < 0.05$ ; \*与对照组比较,  $P < 0.001$ 。

#### (六) 生理生化的评估

8周后, 两组患者治疗后24h尿铜显著升高 ( $P < 0.05$ ), 但对照组明显高于治疗组 ( $P < 0.001$ )。

表6 两组患者24h尿铜的比较

组别	时间	24h尿铜/ $\mu g$
对照组	基线时	566.71 ± 204.02
	8周后	1281.18 ± 230.06 <sup>#</sup>
治疗组	基线时	570.17 ± 186.90
	8周后	711.96 ± 155.13**

注: 5<sup>#</sup>与基线时比较,  $P < 0.05$ ; \*与对照组比较,  $P < 0.001$ 。

### 三、讨论

结果显示, 接受联合干预的患者在HAMD评分上, 显著低于对照组, 表明联合治疗可有效改善患者的心理健康状况。

八段锦联合rTMS治疗肝豆状核变性抑郁障碍的疗效机制, 涉及生理和神经科学等多个方面。rTMS直接作用于大脑皮层<sup>[17]</sup>, 增强大脑特定区域(前额叶)的功能,

增加神经元的兴奋性, 有效调节大脑的神经递质系统<sup>[18]</sup>, 而八段锦通过调节内分泌和自主神经系统等途径进一步增强这种效果, 从而实现长期改善抑郁症状。rTMS可以针对大脑的决策和情绪调控区域, 促进神经回路的重塑, 增强突触连接, 有助于改善情绪和认知功能, 进而减轻抑郁症状<sup>[19]</sup>。结合八段锦时, rTMS能够增强患者对功法练习的反应性, 调节情绪, 有助于提高功法治愈的效率。其疗效的实现不仅依赖于神经生理机制的调整, 更包括心理层面的深度干预。练习者能够获得一种心灵的宁静感, 这种冥想般的状态能够降低焦虑情绪, 改善抑郁症状, 促进心理恢复, 引导患者更积极地面对生活。研究表明, 规律的身体运动可以促进内啡肽与多巴胺等神经递质的分泌, 降低体内的皮质醇水平, 对缓解情绪、提升心情和减轻压力反应有积极作用<sup>[20]</sup>。

### 结论

联合治疗通过身心调控和神经调控相结合, 减轻肝豆状核变性患者伴发的抑郁障碍, 改善生活质量。

### 参考文献

- [1] Coffey A J, Durkie M, Hague S, et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom [J]. Brain, 2013, 136(Pt 5): 1476-87.
- [2] Bandmann O, Weiss K H, Kaler S G. Wilson's disease and other neurological copper disorders [J]. Lancet Neurol, 2015, 14(1): 103-13.
- [3] 孙娟, 马守亮, 鲍远程. 230例肝豆状核变性患者的临床特征分析 [J]. 中医药临床杂志, 2024, 36(05): 934-8.
- [4] Shribman S, Marjot T, Sharif A, et al. Investigation and management of Wilson's disease: a practical guide from the British Association for the Study of the Liver [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(6): 560-75.
- [5] Camarata M A, Ala A, Coskun A K, et al. Major Depressive Disorder in an International Multisite Wilson Disease Registry [J]. J Acad Consult Liaison Psychiatry, 2023, 64(2): 106-17.
- [6] EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease [J]. J Hepatol, 2012, 56(3): 671-85.
- [7] Koh T C. Baduanjin -- an ancient Chinese exercise [J]. Am J Chin Med, 1982, 10(1-4): 14-21.

- [8] 陆颖, 赵晓霆, 蒋婧, et al. 八段锦干预抑郁、焦虑的研究现状与思考 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54 ( 12 ): 97-102.
- [9] Zou L, Pan Z, Yeung A, et al. A Review Study on the Beneficial Effects of Baduanjin [J]. *J Altern Complement Med*, 2018, 24(4): 324-35.
- [10] Luo X, Zhao M, Zhang Y, et al. Effects of baduanjin exercise on blood glucose, depression and anxiety among patients with type II diabetes and emotional disorders: A meta-analysis [J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2023, 50: 101702.
- [11] Li K, Walczak-Kozłowska T, Lipowski M, et al. The effect of the Baduanjin exercise on COVID-19-related anxiety, psychological well-being and lower back pain of college students during the pandemic [J]. *BMC Sports Sci Med Rehabil*, 2022, 14(1): 102.
- [12] Downar J, Blumberger D M, Daskalakis Z J. Repetitive transcranial magnetic stimulation: an emerging treatment for medication-resistant depression [J]. *Cmaj*, 2016, 188(16): 1175-7.
- [13] McClintock S M, Reti I M, Carpenter L L, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression [J]. *J Clin Psychiatry*, 2018, 79(1).
- [14] 吴志英, 王柠. 中国肝豆状核变性诊治指南 ( 修订版 ); proceedings of the 中华医学会第十八次全国神经病学学术会议, 中国四川成都, F, 2015[C].
- [15] 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, ( 03 ): 59-63.
- [16] Lefaucheur J P, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(2): 474-528.
- [17] Chung S W, Hoy K E, Fitzgerald P B. Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression? [J]. *Depress Anxiety*, 2015, 32(3): 182-92.
- [18] Zoicas I, Licht C, Mühle C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for depressive-like symptoms in rodent animal models [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2024, 162: 105726.
- [19] Aleman A, Slotema C W, Sommer I E. rTMS deserves a fair chance as a novel treatment for depression [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2014, 130(5): 324-5.
- [20] 伍永慧, 陈偶英, 罗尧岳, 等. 太极拳和八段锦在改善冠心病病人焦虑、抑郁情绪中的应用 [J]. *护理研究*, 2016, 30 ( 32 ): 4050-2.