

中图分类号: R969.4; R971+.43; R2-031
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.01.017

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)01-0082-05



度洛西汀联合重复经颅磁刺激治疗抑郁症临床研究*

何雪梅¹, 梁子红¹, 杨帆¹, 阿拉腾巴根¹, 郝利霞¹, 高艺芳¹, 罗嘉欣¹, 白志坚^{2△}

(1. 内蒙古自治区人民医院, 内蒙古 呼和浩特 010010; 2. 内蒙古自治区精神卫生中心, 内蒙古 呼和浩特 010050)

摘要:目的 探讨度洛西汀联合重复经颅磁刺激(rTMS)治疗抑郁症的临床疗效,以及对患者认知功能的影响。方法 选取内蒙古自治区人民医院2020年1月至2022年9月收治的抑郁症患者94例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各47例。两组患者均予度洛西汀肠溶胶囊,观察组患者联合rTMS治疗。两组患者均连续治疗6周。结果 观察组的治疗总有效率为95.74%,显著高于对照组的82.98%($P < 0.05$)。治疗后1周、2周、4周、6周,观察组患者的汉密尔顿抑郁量表17版(HAMD-17)评分均显著低于对照组同期($P < 0.05$)。两组患者治疗后的重复性成套神经心理状态测验量表(RBANS)评分均显著升高($P < 0.05$),且观察组显著高于对照组($P < 0.05$);血清脑源性神经营养因子前体蛋白水平均显著降低($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);血清胰岛素样生长因子1、精氨酸加压素水平均显著升高($P < 0.05$),且观察组均显著高于对照组($P < 0.05$);血清多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素水平均显著升高($P < 0.05$),且观察组均显著高于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(12.77%比8.51%, $P > 0.05$)。结论 度洛西汀联合rTMS治疗抑郁症的临床疗效良好,可改善患者的神经递质水平,提高认知功能,且安全性较高。

关键词:度洛西汀;重复经颅磁刺激;抑郁症;认知功能;临床疗效

Clinical Study of Duloxetine Combined with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression

HE Xuemei¹, LIANG Zihong¹, YANG Fan¹, ALA Tengbagen¹, HAO Lixia¹, GAO Yifang¹, LUO Jiaxin¹, BAI Zhijian²

(1. Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, China 010010; 2. Inner Mongolia Autonomous Region Mental Health Center, Hohhot, Inner Mongolia, China 010050)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of duloxetine combined with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression, and its effect on patients' cognitive function. **Methods** A total of 94 patients with

*基金项目:内蒙古自治区自然科学基金[2023QN08060]。

第一作者:何雪梅,女,蒙古族,硕士,副主任医师,研究方向为抑郁症的诊治,(电子信箱)13204711901@163.com。

△通信作者:白志坚,男,蒙古族,硕士,副主任医师,研究方向为精神康复,(电子信箱)70280256@qq.com。

谱图,提取各峰的紫外光谱图,杂质A-E、烟酰胺的最大吸收波长分别为261,264,264,266,260,261 nm。综合各峰的紫外吸收,最终选择264 nm作为检测波长。

3.3 方法评价

本研究中建立的HPLC法准确度高、灵敏度好,能有效分离各杂质和烟酰胺,控制烟酰胺注射液的质量。

参考文献

[1] 杨驰,郑咏秋,戴敏. 烟酰胺药理作用研究进展[J]. 临床肺科杂志,2011,16(12):1914-1916.
[2] 刘善和,张璐,张涛,等. 一步法合成烟酰胺[J]. 安徽化工,2016,42(3):40-42.
[3] 景天阔,张丹,范晶晶,等. 注射用烟酰胺药品不良反应分析[J]. 中南药学,2021,19(8):1725-1728.
[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:1408-1409.
[5] 边原,陈岷,杜姝. 第二批国家重点监控药品合理使用规范[J]. 中国药房,2023,34(20):2433-2453.
[6] 阳柳,韩勇,申青. 国家重点监控药品处方(医嘱)审核点评规则[J]. 中国药房,2023,34(21):2561-2577.
[7] 李志远,刘屹,左文松. 烟酰胺片含量及有关物质测定方法改进[J]. 中国药业,2019,28(9):35-38.

[8] 李志远,刘屹,左文松,等. 烟酰胺片的溶出曲线考察[J]. 药物评价研究,2019,42(4):663-667.
[9] 黄伟乾,吴芷欣,吴俊发,等. HPLC法测定强化功能饮料中异烟酸、烟酸、烟酰胺、异烟酰胺、1-甲基烟酰胺氯化物、烟酸前体(色氨酸)的研究[J]. 食品科技,2019,44(6):336-340.
[10] 王飞轩,廖扬振,廖天月,等. HPLC法测定石斛类药材中烟酸和烟酰胺的含量[J]. 中国野生植物资源,2023,42(4):23-27.
[11] 周远华,张立雯,董顺玲. HPLC法同时测定五维赖氨酸口服溶液中4种水溶性主成分的含量[J]. 中国药品标准,2023,24(1):81-85.
[12] 杜远东,任海燕,朱琳焯,等. 液相色谱-串联质谱法测定化妆品中尿囊素、烟酸和烟酰胺的含量[J]. 广州化工,2023,51(1):152-153.
[13] 姚振弘,葛桐,周红霞,等. HPLC法同时测定注射用水溶性维生素冻干粉中6种成分的含量[J]. 中国药房,2014,25(28):2670-2672.
[14] 刘红梅,张黎兴. 高效液相色谱法测定烟酰胺中烟酸的含量[J]. 广东化工,2021,48(18):175-183.
[15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:480-483.

(收稿日期:2024-01-29;修回日期:2024-08-01)

depression admitted to the Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital from January 2020 to September 2022 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 47 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Duloxetine Enteric - Coated Capsules, on this basis, the patients in the observation group were treated with rTMS. Both groups were continuously treated for six weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 95.74%, which was significantly higher than 82.98% in the control group ($P < 0.05$). After 1 week, 2 weeks, 4 weeks, and 6 weeks of treatment, the Hamilton Depression Rating Scale 17 - items version (HAMD - 17) scores in the observation group were significantly lower than those in the control group during the same period ($P < 0.05$). After treatment, the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) score in the two groups significantly increased ($P < 0.05$), and that in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$); the level of serum brain - derived neurotrophic factor precursor protein (pro - BDNF) in the two groups significantly decreased ($P < 0.05$), and that in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$); the levels of serum insulin - like growth factor 1 (IGF - 1) and arginine vasopressin (AVP) significantly increased ($P < 0.05$), and those in the observation group in the two groups were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of serum dopamine, serotonin, and norepinephrine significantly increased ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was comparable to that in the control group (12.77% vs. 8.51%, $P > 0.05$). **Conclusion** Duloxetine combined with rTMS has good clinical efficacy and high safety in the treatment of depression, which can improve patients' neurotransmitter levels and cognitive function.

Key words: duloxetine; repetitive transcranial magnetic stimulation; depression; cognitive function; clinical efficacy

抑郁症为常见神经精神性疾病,临床表现为快感缺失、兴趣缺乏、情绪低落等,还可伴记忆减退、认知功能障碍、自杀行为等^[1-2]。临床主要采用度洛西汀、帕罗西汀等抗抑郁药物治疗,虽有一定疗效,但长期疗效可能降低,还存在复发风险^[3-4]。重复经颅磁刺激(rTMS)可通过高强度和高频率作用产生引起兴奋的突触后电位总相,使局部兴奋,通过双相调节改善抑郁症患者的认知功能和神经功能^[5-6]。本研究中探讨了度洛西汀联合rTMS治疗抑郁症的临床疗效,以及对患者认知功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《国家疾病分类与代码应用指导手册》^[7]中抑郁症的诊断标准;抑郁自评量表(SDS)评分 ≥ 63 分;首次诊断为抑郁症;年龄不小于18岁;入组前未接受过其他抗抑郁药物治疗;依从性良好;能正常沟通;能配合完成治疗及各项检查。本研究方案经内蒙古自治区人民医院医学伦理委员会审批(审批号:201903912L),患者及家属均签署知情同意书。

排除标准:对本研究中所用药物过敏;严重肝、肾

功能损害;合并其他精神疾病;妊娠期或哺乳期;有药物滥用史。

病例选择与分组:选取内蒙古自治区人民医院2020年1月至2022年9月收治的抑郁症患者94例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各47例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

对照组患者予盐酸度洛西汀肠溶胶囊(青岛百洋制药有限公司,国药准字H20203674,规格为每粒20 mg <以 $C_{18}H_{19}NOS$ 计>),初始剂量为40~60 mg/d,治疗3 d后可根据病情酌情增至60~80 mg/d,连续治疗6周。观察组患者在对照组治疗基础上联用rTMS治疗,采用ZJ-9901型经颅磁治疗仪(江苏新玛医疗器械有限公司)治疗,患者取仰卧位,环形线圈平行于头皮,刺激左额叶背外侧,靶向刺激参数为20 Hz,持续2 s,间隔30 s,每天1次,每周治疗5 d,连续治疗6周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)抑郁情况。分别于治疗前及治疗后1周、2周、4周、6周采用汉密尔顿抑郁量表17版(HAMD -

表1 两组患者一般资料比较($n = 47$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 47$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	抑郁程度[例(%)]			文化程度[例(%)]		
				轻度	中度	重度	初中及以下	高中	大学本科及以上
观察组	26 / 21	47.25 ± 8.19	3.19 ± 0.82	20(42.55)	18(38.30)	9(19.15)	25(53.19)	16(34.04)	6(12.77)
对照组	29 / 18	46.83 ± 8.56	3.42 ± 0.76	26(55.32)	15(31.91)	6(12.77)	22(46.81)	17(36.17)	8(17.02)
χ^2 / t 值	0.394	0.243	1.410		1.655			0.508	
P 值	0.530	0.809	0.162		0.437			0.776	

17)^[8]评估患者的抑郁情况,该量表包含17个项目,总分54分,得分越高表示抑郁程度越严重。总分 ≤ 7 分为正常,8~17分为可能存在轻度抑郁,18~24分为可能存在中度抑郁, ≥ 25 分为可能存在重度抑郁。2)认知功能。分别于治疗前和治疗后6周采用重复性成套神经心理状态测验量表(RBANS)^[9]评估患者的认知功能,该量表包含5个因子[即刻记忆(词汇记忆、故事记忆),延时记忆(故事回忆、图形回忆、词汇回忆、词汇再识),视觉广度(线条定位、图形复制),言语功能(图画命名、词语流畅性),注意力(数字广度、编码测验)],每个因子的总分均为100分,得分越高表示认知功能越好。3)神经递质水平。用95%乙醇消毒后,分别于治疗前后采用负压取血法采集患者的空腹肘静脉血各4 mL,离心(转速为3 000 r/min)15 min,取血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清脑源性神经营养因子前体蛋白(pro-BDNF)、胰岛素样生长因子1(IGF-1)、精氨酸加压素(AVP)、多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)水平。4)安全性。比较两组患者治疗过程中头昏、头痛、感觉疲乏、刺激部位疼痛、腹痛、恶心呕吐等不良反应发生情况。

疗效判定:根据HAMD-17评分^[8]及认知功能改善情况评估疗效。显效:认知功能明显改善,HAMD-17评分降低 $\geq 50\%$;有效:认知功能有所改善,25% \leq HAMD-17评分降低 $< 50\%$;无效:认知功能改善不明显,HAMD-17评分降低 $< 25\%$ 。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表7。

3 讨论

有研究指出,抑郁症患者的神经递质水平会发生变化,其变化与患者的认知功能损伤有关^[10]。大脑前额叶皮质涉及机体的心理、认知、情感等多项功能,大脑前额叶皮质受损或发生结构改变会引起抑郁症状^[11]。故本研究中观察了度洛西汀联合rTMS治疗抑郁症的临

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 47$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 47$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	29(61.70)	16(34.04)	2(4.26)	45(95.74)
对照组	25(53.19)	14(29.79)	8(17.02)	39(82.98)
χ^2 值				4.029
P 值				0.045

表3 两组患者HAMD-17评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 47$)

Tab. 3 Comparison of HAMD-17 scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 47$)

组别	治疗前	治疗后1周	治疗后2周	治疗后4周	治疗后6周
观察组	25.94 \pm 6.62	21.19 \pm 2.85*	17.54 \pm 2.63*	14.08 \pm 1.92*	11.26 \pm 2.49*
对照组	26.15 \pm 6.91	24.61 \pm 3.26*	20.36 \pm 2.59*	16.81 \pm 2.19*	13.51 \pm 2.84*
t 值	0.150	5.415	5.238	6.426	4.084
P 值	0.881	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4至表6同。

Note:Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (for Tab. 3-6).

表4 两组患者血清pro-BDNF,IGF-1,AVP水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 47$)

Tab. 4 Comparison of serum levels of pro-BDNF,IGF-1, and AVP between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 47$)

组别	pro-BDNF(ng/mL)		IGF-1(ng/mL)		AVP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	342.61 \pm 11.26	315.72 \pm 14.59*	209.62 \pm 18.57	248.03 \pm 20.36*	68.71 \pm 8.25	184.05 \pm 23.61*
对照组	346.85 \pm 15.94	328.17 \pm 9.96*	212.36 \pm 26.09	229.41 \pm 21.76*	70.53 \pm 7.19	159.63 \pm 20.38*
t 值	1.489	4.832	0.587	4.284	1.140	5.368
P 值	0.140	0.000	0.559	0.000	0.257	0.000

表5 两组患者血清DA,5-HT,NE水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 47$)

Tab. 5 Comparison of serum levels of DA,5-HT and NE between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 47$)

组别	DA(ng/mL)		5-HT(ng/mL)		NE(μ g/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	512.37 \pm 56.92	824.39 \pm 87.52*	128.61 \pm 24.52	228.94 \pm 31.26*	5.29 \pm 0.48	12.16 \pm 2.28*
对照组	507.81 \pm 53.47	734.15 \pm 78.62*	132.56 \pm 19.76	209.36 \pm 25.85*	5.39 \pm 0.51	9.22 \pm 1.83*
t 值	0.400	5.259	0.860	3.309	0.979	6.894
P 值	0.690	0.000	0.392	0.001	0.330	0.000

床疗效,以及对患者认知功能的影响。

表6 两组患者RBANS评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 47$)

Tab. 6 Comparison of RBANS scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 47$)

组别	即刻记忆		延时记忆		视觉广度		言语功能		注意力	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60.39 \pm 6.95	78.15 \pm 8.52*	72.61 \pm 8.36	88.94 \pm 7.25*	63.51 \pm 6.82	85.66 \pm 8.43*	72.15 \pm 7.19	94.36 \pm 11.25*	71.94 \pm 6.98	90.23 \pm 8.27*
对照组	61.84 \pm 7.02	72.08 \pm 6.35*	74.19 \pm 8.12	81.62 \pm 8.37*	64.59 \pm 5.38	76.81 \pm 8.26*	74.06 \pm 8.25	85.62 \pm 9.34*	73.08 \pm 7.82	82.03 \pm 7.59*
t 值	1.006	3.916	0.929	4.532	0.852	5.140	1.197	4.098	0.746	5.008
P 值	0.317	0.000	0.355	0.000	0.396	0.000	0.235	0.000	0.458	0.000

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 47]

Tab.7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), n = 47]

组别	头昏、头痛	感觉疲乏	刺激部位疼痛	腹痛	恶心呕吐	合计
观察组	3(6.38)	2(4.26)	1(2.13)	0(0)	0(0)	6(12.77)
对照组	2(4.26)	0(0)	0(0)	1(2.13)	1(2.13)	4(8.51)
χ^2 值						0.448
P						>0.05

本研究结果显示,观察组患者治疗后的HAMD-17评分显著低于对照组($P < 0.05$),总有效率及血清DA, 5-HT, NE水平均显著高于对照组($P < 0.05$),提示度洛西汀联合rTMS有利于减轻抑郁症患者的抑郁程度,改善认知功能,提高临床疗效,可能与度洛西汀和rTMS对神经递质的调节作用有关。度洛西汀为临床治疗抑郁、焦虑的常用药物,其作用机制主要为抑制DA, 5-HT, NE的再摄取而提升神经递质水平,从而达到抗抑郁目的^[12]。rTMS为临床治疗抑郁症的新手段,具有无创、无痛等优势,患者依从性较高,该疗法是利用线圈产生高通量磁场,确保磁信号通过颅骨时无衰减,刺激大脑神经,调节神经递质的分泌,从而改善患者的精神状态^[13]。

RBANS评分为神经心理学测验,可评估患者的认知功能。本研究结果显示,两组患者治疗后的RBANS评分均显著升高($P < 0.05$),且观察组各项评分均显著高于对照组($P < 0.05$),提示度洛西汀联合rTMS有利于改善患者的认知功能。抑郁症患者认知功能受损时颞叶和额叶通常受损较严重,经rTMS合理刺激,有利于促进脑白质的持续修复,进而改善患者的记忆和认知功能^[14]。

本研究结果显示,两组患者治疗后血清pro-BDNF, IGF-1, AVP水平均显著改善($P < 0.05$),且观察组改善幅度均显著大于对照组($P < 0.05$),提示度洛西汀联合rTMS有利于改善患者的血清pro-BDNF, IGF-1, AVP水平。pro-BDNF为脑源性基因产物,能抑制神经元的再生修复,促进基底前脑神经元和交感神经元的凋亡,其水平失调与多种脑部疾病如抑郁症等密切相关^[15-16]。IGF-1具有神经保护作用,对神经胶质细胞、神经元均有调节作用,还与神经再生及抑郁症的发病有联系^[17]。抑郁症患者常有下丘脑-垂体-生长抑素系统障碍,AVP为该系统中的重要因子,其水平偏低可能引起记忆力障碍,有研究认为该指标与抑郁症具有一定联系^[18]。此外,两组患者的不良反应发生率无显著差异,提示度洛西汀联合rTMS的安全性较高。

综上所述,度洛西汀联合rTMS治疗抑郁症的临床疗效良好,可改善患者的神经递质水平,提高认知功能,且安全性较高。

参考文献

- [1] POPOVA V, DALY EJ, TRIVEDI M, et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined with a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment - Resistant Depression: A Randomized Double - Blind Active - Controlled Study[J]. Am J Psychiatry, 2019, 176(6):428 - 438.
- [2] 符巍,刘小林. 多学科团队网络随访对抑郁症患者服药依从性的影响[J]. 中国药业, 2020, 29(8):80 - 83.
- [3] 饶燕晓,杨荣旺,赵京,等. 抗抑郁药物治疗儿童青少年抑郁症疗效和耐受性的网状Meta分析[J]. 浙江大学学报(医学版), 2022, 51(4):480 - 490.
- [4] 张鹏,刘家钰,黄劲松. 前额叶脑电图 α 波偏侧性与抑郁症严重程度相关性及其抗抑郁药物疗效评估的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2022, 49(1):14 - 16.
- [5] VOINESKOS D, BLUMBERGER DM, ROGASCH NC, et al. Neurophysiological effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment resistant depression[J]. Clin Neurophysiol, 2021, 132(9):2306 - 2316.
- [6] CASH RFH, COCCHI L, LV J, et al. Functional Magnetic Resonance Imaging - Guided Personalization of Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depression[J]. JAMA Psychiatry, 2021, 78(3):337 - 339.
- [7] 孟群,刘爱民. 国家疾病分类与代码应用指导手册[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2001:164.
- [8] 张捷,欧阳任辉,陈道慧,等. 中性粒细胞淋巴细胞比值在不同HAMD评分首发抑郁症患者中的价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(5):626 - 629.
- [9] 宋煜青,谭云龙,双梅,等. 基于重复性成套神经心理状态测验比较抑郁症和精神分裂症患者认知功能的差异[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(4):610 - 613.
- [10] BLUMBERGER DM, MULSANT BH, THORPE KE, et al. Effectiveness of Standard Sequential Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation vs Bilateral Theta Burst Stimulation in Older Adults with Depression: The FOUR - D Randomized Noninferiority Clinical Trial[J]. JAMA Psychiatry, 2022, 79(11):1065 - 1073.
- [11] 赵春龙,张涛. 左侧背外侧前额叶rTMS联合帕罗西汀治疗抑郁症的效果及对患者血清神经递质的影响[J]. 海南医学, 2023, 34(5):629 - 632.
- [12] 沈莺,崔桂梅,张娜,等. 度洛西汀联合二甲双胍对糖尿病伴发抑郁焦虑患者疗效及神经因子水平的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(4):757 - 759.
- [13] CARDENAS VA, BHAT JV, HORWEGE AM, et al. Anatomical and fMRI - network comparison of multiple DLPFC targeting strategies for repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of depression[J]. Brain Stimul, 2022, 15(1):63 - 72.
- [14] CROARKIN PE, ELMAADAWI AZ, AARONSON ST, et al. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation for treatment - resistant depression in adolescents: a double - blind, randomized, sham - controlled trial[J]. Neuropsychopharmacology,