

低频重复经颅磁刺激对卒中后抑郁的临床疗效

肖展宏, 韦宗勇, 葛晓蓉, 何华航, 郑天晴, 庞晓敏

作者单位: 南宁市第一人民医院康复医学科, 广西壮族自治区 南宁 530022

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划项目(桂科攻14124003-6)

摘要:目的 观察低频重复经颅磁刺激对卒中后抑郁病人抑郁状态及神经功能康复的影响。方法 将纳入研究的2016年2月至2017年8月南宁市第一人民医院收治的48例卒中后抑郁病人按随机数字表法分为对照组和研究组,各24例。对照组给予常规药物及康复治疗,研究组在常规治疗基础上给予低频重复经颅磁刺激,观察两组病人治疗前后的抑郁症状的变化、神经功能评分,并检测两组病人血液中超敏C反应蛋白的表达水平。结果 8周治疗过程中共退出8例病人,最终对照组19例,研究组21例。治疗前、治疗2周、4周、6周末,两组组间比较汉密尔顿抑郁量表评分和美国国立卫生研究院卒中量表总分差异无统计学意义($P > 0.05$);8周治疗结束后,对照组和研究组的汉密尔顿抑郁量表评分分别为 (8.619 ± 2.872) 分和 (11.000 ± 2.809) 分,总有效率分别为63.16%和80.95%,美国国立卫生研究院卒中量表总分分别为 (8.158 ± 2.115) 分和 (7.000 ± 1.183) 分,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前、治疗4周末,两组组间的超敏C反应蛋白含量比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),治疗8周末,对照组和研究组的超敏C反应蛋白含量分别为 (2.579 ± 0.838) mg/L和 (1.762 ± 0.700) mg/L,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 低频重复经颅磁刺激可有效缓解卒中后抑郁病人的抑郁症状,促进神经功能的恢复,并降低卒中后抑郁病人血液中超敏C反应蛋白的水平。

关键词:卒中/并发症; 抑郁; 康复; 经颅磁刺激; C反应蛋白质; 治疗结果

Effect of low-frequency transcranial magnetic stimulation on the clinical efficacy of patient with post-stroke depression and the potential mechanism

XIAO Zhanhong, WEI Zongyong, GE Xiaorong, HE Huahang, ZHENG Tianqing, PANG Xiaomin

Author Affiliation: Department of Rehabilitation, The First People's Hospital of Nanning, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region 530022, China

Abstract: Objective To observe the effect of low-frequency transcranial magnetic stimulation on the depressive state and rehabilitation of neurological function in patient with post-stroke depression. **Methods** A randomized and controlled study was performed in 48 patients with post-stroke depression from February 2016 to August 2017 in the First People's Hospital of Nanning. Patients were randomly divided into two groups: control group and study group. Patients in the control group were given conventional neurological therapy and rehabilitation training, while patients in the study group were given low-frequency transcranial magnetic stimulation. The depressed emotions and neurological scores were evaluated. The expression of hypersensitive C-reactive protein was also examined in the two groups. **Results** A total of 19 patients in control group and 21 patients in study group were included. Compared with the control group, no significant differences were found in the scores of HAMD and NIHSS before the treatment and the 2, 4, 6 weeks after treatment. After the 8 weeks of treatment, the scores of HAMD in the control group and the study group were (8.619 ± 2.872) and (11.000 ± 2.809) , respectively, the total effective rate was 63.16% and 80.95%, respectively, and the total score of NIHSS was (8.158 ± 2.115) and (7.000 ± 1.183) , respectively. The difference was significant ($P < 0.05$). Before treatment, at the end of 4 weeks of treatment, there was no significant difference in the content of the hypersensitive C-reactive protein between the two groups (all $P > 0.05$). At the end of the 8 weeks of treatment, the content of hypersensitive C-reactive protein in the control group and the study group was (2.579 ± 0.838) mg/L and (1.762 ± 0.700) mg/L, respectively. The difference was significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The low-frequency repetition transcranial magnetic stimulation can effectively relieve depressive symptoms in patients with post-stroke depression, promote the recovery of nervous function and reduce the level of hypersensitive C-reactive protein.

Key words: Stroke/complications; Depression; Rehabilitation; Transcranial magnetic stimulation; C-reactive protein; Treatment outcome

卒中后抑郁(post-stroke depression)是卒中后病人最常见的神经心理障碍,是以持续情感低落、兴趣减退为主要特征的心境障碍^[1]。因其病理生理过程尚未明确,治疗手段仍然十分有限^[1]。有研究认为,炎性细胞因子是情绪障碍发病机制的关键部分^[2]。卒中后病人的致炎性细胞因子(如超敏C反应蛋白等)增多,导致边缘系统和下丘脑区的去甲肾上腺素、5-羟色胺、多巴胺等神经递质代谢及活性改变,从而引起抑郁的发生^[3]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)在体外应用脉冲磁场作用于大脑半球、下丘脑、边缘系统等特定部位,通过感应电流调节神经细胞动作电位,调控各区域的神经兴奋性或改变脑内生物胺等神经递质的代谢,在帕金森病伴发抑郁、原发性抑郁症等疾病的临床治疗中已经显示出了很大的应用潜力^[4]。但rTMS治疗卒中后抑郁的研究并不多见,其作用机制亦尚未明确^[5]。本研究初步探讨低频rTMS治疗卒中后抑郁的疗效及潜在机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。研究对象来自2016年2月至2017年8月南宁市第一人民医院收治的住院病人。入选标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[6]中缺血性脑卒中的诊断标准及《中国精神障碍分类与诊断标准第三版》^[7]中抑郁发作的诊断标准,入组时缺血性脑卒中发病时间在1个月内;②汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分为7~24分的轻中度抑郁病人;③年龄在30~75岁之间,性别不限;④病人意识清醒,各项生命体征平稳;⑤病人或其近亲属同意并签署知情同意书。排除标准:①严重失语,无法有效沟通的病人;②既往有精神疾病病史或内源性抑郁病史的病人;③颅内金属植入物,或有心脏起搏器者;④有癫痫病史或可能诱发癫痫发作的病人;⑤患有严重其它系统疾病如心血管病变、血液系统疾病等不适合参加研究的病人;⑥因不良反应不能耐受治疗或有其他原因不能按要求继续完成治疗的病人。

研究共收集48例病人,根据随机数字表法将其分为接受常规治疗的对照组、接受常规治疗+低频rTMS的研究组,每组24例。8周治疗过程中共退出8例病人,总脱落率16.7%。其中对照组脱落5例,研究组脱落3例,均因提前出院未能完成治疗脱落。

1.2 治疗方法 两组病人均接受缺血性脑卒中后的抗血小板聚集、调脂、稳定斑块、控制血压、控制血糖等常规药物治疗及常规康复治疗。康复治疗

由康复治疗师执行,以运动疗法为主,包括良肢位摆放、偏瘫肢体的被动活动、早期坐位、坐站转移、站立平衡训练、步行训练等,结合语言康复、生活活动能力训练等方法进行针对性训练。以上训练每日1次,每次1~2 h,以5 d为1个周期,完成1个周期后休息2 d,共完成8个周期治疗。研究组在常规治疗的同时加入低频rTMS,具体如下:使用磁刺激器(武汉依瑞德公司生产的CCY-I型磁场刺激仪),连接标准圆形线圈,参照国际脑电图学会标定的10~20电极导联脑区图进行定位,刺激部位为病人左侧前额叶,线圈与头皮呈切线,首次治疗测定皮层静息运动阈值(RMT),刺激强度50%~70%RMT,频率0.5~1.0 Hz,刺激总时间每日不超过20 min,以5 d为1个周期,完成1个周期后休息2 d,共完成8个周期治疗。具体操作由物理治疗师完成。

1.3 临床观察指标

1.3.1 抑郁症状学评估 采用HAMD-17项评估治疗前后病人抑郁症状的变化。量表由经过培训的医师采用交谈和观察的方式,结合近亲属及主管医师提供的资料进行综合评分。治疗有效率按HAMD减分率情况评价,视减分率<25%为无效,减分率≥25%为好转,减分率≥50%为显效,减分率≥75%或总评分<7分为临床痊愈。有效率=(临床痊愈人数+显效人数+好转人数)/总人数×100%。

1.3.2 神经功能评定 使用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)进行脑卒中病人的神经功能评定。

以上评定均由经过培训的医师对病人进行神经系统检查后评分,分别于治疗前、治疗2、4、6、8个周期后进行。以上临床观察指标由2名受过专业培训的医师进行评定,其对分组情况不知晓。在正式研究前,2名医师分别对5例卒中后抑郁病人进行评定,经一致性检验,HAMD评分的组内相关系数ICC值为0.78,NIHSS评分ICC值为0.81,提示有非常好的重现性。

1.4 超敏C反应蛋白的测定 治疗前、治疗4、8个周期后,分别抽取两组病人空腹静脉血5 mL,采用胶乳增强免疫比浊法测定超敏C反应蛋白的含量。该部分检测由我院检验科协助完成。

1.5 统计学方法 使用SPSS 16.0统计软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多时间点重复测量的资料整体比较用两因素重复测量方差分析,组内两两比较用差值 t 检验,组间两两比较用LSD- t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 病例资料情况 最终纳入研究的 40 例病人, 对照组 19 例, 研究组 21 例。其中对照组男性病人 10 例, 女性病人 9 例, 年龄范围为 39~71 岁, 年龄 (59.21 ± 9.50) 岁, 治疗前脑卒中病程范围为 13~21 d, 病程 (16.79 ± 2.25) d; 研究组男性病人 12 例, 女性病人 9 例, 年龄范围为 36~74 岁, 年龄 (59.24 ± 10.57) 岁, 治疗前卒中病程范围为 10~23 d, 病程 (16.67 ± 3.69) d。两组性别 ($\chi^2 = 0.082, P = 0.775$)、年龄 ($t = 0.009, P = 0.993$)、卒中病程 ($t = 0.128, P = 0.899$) 比较, 差异无统计学意义。

2.2 抑郁症状学评估 对照组与研究组病人治疗前后不同时间点的 HAMD 评分变化见表 1。

根据 HAMD 减分率, 两组治疗结束后研究组有效 17 例, 对照组有效 12 例, 研究组有效率高于对照组 ($\chi^2 = 5.703, P = 0.017$), 差异有统计学意义, 见表 2。

表2 两组卒中后抑郁病人治疗结束后有效率

组别	例数	临床痊愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效/%
对照组	19	2	6	4	7	63.16
研究组	21	3	7	7	4	80.95

2.3 神经功能评定 对照组与研究组病人治疗前后不同时间点的 NIHSS 评分变化见表 3。

2.4 超敏 C 反应蛋白的水平变化 两组血液中超敏 C 反应蛋白的表达含量见表 4。

3 讨论

卒中后抑郁严重影响卒中病人的生活质量和神经功能恢复。然而, 针对这一疾病的诊治, 尚无相关的专家共识或指南^[8-9]。目前临床上常用的治

表4 两组卒中后抑郁超敏C反应蛋白水平/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	4周末	8周末
对照组	19	5.684 ± 2.187	3.421 ± 1.895	2.579 ± 0.838
研究组	21	5.667 ± 2.762	2.905 ± 1.786	1.762 ± 0.700

注: 整体比较示两因素重复测量方差分析的结果显示, 两组对血液中超敏 C 反应蛋白的水平未见不同 ($F_{\text{组间}} = 1.798, P = 0.188$), 但两组在不同时间点 NIHSS 总分的差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 45.328, P = 0.000$), 时间和组间无交互作用 ($F_{\text{交互}} = 0.218, P = 0.785$); 组内比较示与治疗前相比, 两组治疗 4、8 周后的超敏 C 反应蛋白含量均降低 (均 $P < 0.025$); 组间比较示对各时间点的两组超敏 C 反应蛋白含量进行 LSD-*t* 检验, 结果显示治疗前、治疗 4 周末, 对照组和研究组的超敏 C 反应蛋白含量比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 治疗 8 周末, 研究组超敏 C 反应蛋白含量低于对照组 ($P < 0.05$)

疗方法, 如抗抑郁药物、支持性心理治疗、物理治疗、传统医学等, 其疗效一直没有定论。rTMS 作为一种无创的脑刺激技术, 已被诸多共识建议推荐用于治疗急性抑郁病人^[10-11]。而对于患有抑郁症的特定人群, 如脑卒中病人, 临床数据不足以提出任何建议。虽然在动物模型的研究及部分卒中病人的临床治疗中, 有证据表明低频 rTMS 治疗卒中后抑郁的有效性^[12-13], 但结论尚有争议且机制未明。本研究将脑卒中后常规药物、康复治疗及低频 rTMS 应用于早期缺血性脑卒中后轻中度抑郁的病人, 发现给予常规治疗的对照组及加用低频 rTMS 的研究组治疗后的 HAMD 评分、NIHSS 评分均较治疗前降低, 差异有统计学意义, 提示两组均可改善卒中后抑郁病人的抑郁症状, 促进神经功能的恢复; 治疗 8 个周期后, 研究组的 HAMD 总分较对照组降低, 且 HAMD 减分率的结果示研究组治疗抑郁症状的有效率高

表1 两组卒中后抑郁病人治疗前后 HAMD 评分/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	2周末	4周末	6周末	8周末
对照组	19	19.053 ± 3.488	16.842 ± 3.610	15.947 ± 3.407	13.790 ± 4.905	11.000 ± 2.809
研究组	21	19.381 ± 2.991	17.571 ± 4.226	15.429 ± 2.541	11.952 ± 3.427	8.619 ± 2.872

注: 整体比较示对照组和研究组对 NIHSS 总分影响未见不同 ($F_{\text{组间}} = 0.014, P = 0.908$), 但两组在不同时间点 NIHSS 总分的差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 88.142, P = 0.000$), 时间和组间有交互作用 ($F_{\text{交互}} = 5.739, P = 0.001$); 组内比较示与治疗前相比, 两组的 2、4、6、8 周后 HAMD 评分均降低 (均 $P < 0.013$); 组间比较示治疗前、治疗 2 周、4 周、6 周末, 两组间 HAMD 评分比较, 均 $P > 0.05$; 治疗 8 周末, 研究组 HAMD 总分低于对照组 ($P < 0.05$)

表3 两组卒中后抑郁病人治疗前后 NIHSS 评分/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	2周末	4周末	6周末	8周末
对照组	19	17.895 ± 6.463	13.421 ± 4.087	10.263 ± 1.996	8.684 ± 3.801	8.158 ± 2.115
研究组	21	17.143 ± 4.902	13.238 ± 3.714	9.857 ± 2.651	7.238 ± 2.095	7.000 ± 1.183

注: 整体比较示两因素重复测量方差分析的结果显示, 对照组和研究组对 NIHSS 总分影响未见不同 ($F_{\text{组间}} = 0.738, P = 0.396$), 但两组在不同时间点 NIHSS 总分的差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 88.142, P = 0.000$), 时间和组间无交互作用 ($F_{\text{交互}} = 0.983, P = 0.429$); 组内比较示结果显示与治疗前相比, 两组的 2、4、6、8 周后 NIHSS 总分均降低 (均 $P < 0.013$); 组间比较示治疗前、治疗 2 周、4 周、6 周末, 两组间 NIHSS 总分比较, 均 $P > 0.05$; 治疗 8 周末, 研究组 NIHSS 总分低于对照组 ($P < 0.05$)

于对照组,差异有统计学意义,提示研究组在治疗8个周期后改善病人的抑郁症状疗效更明显;在神经功能评定方面,治疗8个周期后研究组的NIHSS评分较对照组降低,差异有统计学意义,表明研究组更能改善卒中后抑郁病人神经功能缺损症状。从上述临床观察指标结果看,联合低频rTMS治疗能更有效改善病人的抑郁症状,促进神经功能的康复。这与McIntyre等^[14]的研究结论相一致。

急性缺血性脑卒中病人的白细胞介素-1、白细胞介素-6及肿瘤坏死因子- α 等炎症细胞因子激活,提示炎症反应在缺血性脑损伤的病理生理过程中扮演重要角色^[15]。基于炎症细胞因子与脑卒中的相关性,Spalletta等提出了卒中后抑郁的细胞因子假说^[16]。目前认为卒中后抑郁的发病与下丘脑-垂体-肾上腺轴的活动异常和神经递质改变有关。卒中后白细胞介素-1、白细胞介素-6及肿瘤坏死因子- α 等炎症细胞因子的表达升高,诱导C反应蛋白等表达上调而产生炎症反应,使下丘脑-垂体-肾上腺轴激活,促肾上腺皮质激素和皮质醇水平升高,导致边缘系统和下丘脑区的去甲肾上腺素、5-羟色胺、多巴胺等神经递质代谢及活性改变;此外,炎症细胞因子也可以使吲哚胺2,3-二氧化酶表达增加,催化色氨酸的降解,导致腹侧额叶皮质、颞叶皮层和基底神经节的5-羟色胺浓度减低,从而引起病人抑郁症状的发生^[3]。rTMS是一种特殊的神经调控技术,低频的rTMS作用于与抑郁情绪相关的前额叶皮质神经回路,可抑制皮质的兴奋性,其在改善抑郁障碍中的躯体化、阻滞与睡眠障碍等症状的宏观效果已得到证实,但具体的神经生物学机制研究目前仍比较缺乏^[17]。本研究中研究组检测超敏C反应蛋白在8周末的表达水平下降,差异有统计学意义,提示低频rTMS可减轻病人的全身炎症反应,其可能是治疗卒中后抑郁病理过程中的关键机制。

综上所述,低频rTMS可有效改善卒中后抑郁病人的抑郁状态,促进神经功能的恢复,有望成为卒中后抑郁治疗的可靠方式。但其治疗卒中后抑郁的作用机制尚不明确,可能与降低全身炎症反应有关,有待于进一步的动物及临床试验加以验证。

参考文献

- [1] ROBINSON RG, JORGE RE. Post-stroke depression: a review[J]. Am J Psychiatry, 2016, 173(3): 221-231.
- [2] TANG CZ, ZHANG YL, WANG WS, et al. Serum levels of high-sensitivity C-reactive protein at admission are more strongly associated with poststroke depression in acute ischemic stroke than homocysteine levels[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(4): 2152-2160.
- [3] LI W, LING S, YANG Y, et al. Systematic hypothesis for post-stroke depression caused inflammation and neurotransmission and resultant on possible treatments[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2014, 35(2): 104-109.
- [4] 刘翔翔, 瞿勇强, 张恒, 等. 经颅磁刺激在神经系统疾病中的应用[J]. 昆明医科大学学报, 2012, 33(5): 154-158.
- [5] 肖展宏, 庞晓敏, 韦宗勇. 卒中后抑郁的病理生理机制及其临床干预的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(23): 4683-4687.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [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] NABAVI SF, TURNER A, DEAN O, et al. Post-stroke depression therapy: where are we now? [J]. Curr Neurovasc Res, 2014, 11(3): 279-289.
- [9] 胡晓琴, 许凤娟, 傅峰. 心理治疗对卒中后抑郁状态的效果观察[J]. 安徽医药, 2014, 18(1): 134-136.
- [10] PERERA T, GEORGE MS, GRAMMER G, et al. The clinical TMS society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder[J]. Brain Stimul, 2016, 9(3): 336-346.
- [11] 中国医师协会神经调控专业委员会电休克与神经刺激学组. 重复经颅磁刺激治疗专家共识[J]. 转化医学杂志, 2018, 7(1): 4-9.
- [12] 崔立玲, 朱志中, 程元元, 等. 低频重复经颅磁刺激对卒中后抑郁大鼠行为学及海马c-fos、c-jun蛋白表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(10): 1119-1123, 1134.
- [13] 杨柳, 刘玉山, 吴宁渤, 等. 低频重复经颅磁刺激对缺血性脑卒中后抑郁患者血清神经递质、细胞因子的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(10): 1434-1437.
- [14] MCINTYRE A, THOMPSON S, BURHAN A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression due to cerebrovascular disease: a systematic review [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(12): 2792-2800.
- [15] TOBIN MK, BONDS JA, MINSHALL RD, et al. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(10): 1573-1584.
- [16] SPALLETTA G, BOSSU P, CIARAMELLA A, et al. The etiology of poststroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines [J]. Mol Psychiatry, 2006, 11(11): 984-991.
- [17] HAREL EV, ZANGEN A, ROTH Y, et al. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of bipolar depression: an add-on, safety and feasibility study[J]. World J Biol Psychiatry, 2011, 12(2): 119-126.

(收稿日期: 2019-01-08, 修回日期: 2019-05-03)