

观察不同模式重复经颅磁刺激对卒中抑郁患者的疗效以及血清相关指标的影响

薄智慧, 杜娟, 王亚超*

山东大学齐鲁医学院山东省立第三医院康复科, 山东省医药卫生重症康复重点实验室, 山东 济南

收稿日期: 2024年7月21日; 录用日期: 2024年8月13日; 发布日期: 2024年8月26日

摘要

目的: 探讨不同模式重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)对脑卒中后抑郁(Post-stroke depression, PSD)患者的治疗效果, 并观察其对血清相关指标的影响。方法: 纳入2022年9月到2023年12月确诊的87例患者。所有患者均接受脑卒中常规治疗、口服度洛西汀抗抑郁药物治疗。按照双盲随机对照试验方案分为三组, 高频rTMS组(刺激频率10 HZ, 左侧DLPFC + 度洛西汀)、低频rTMS组(刺激频率1 HZ, 右侧DLPFC + 度洛西汀)、对照组(假线圈刺激治疗 + 度洛西汀), 1次/天, 5天/周, 共治疗4周。于治疗前、治疗后4周测量汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)、血清BDNF及IL-6水平。结果: 三组患者治疗后的HAMD评分、PSQI评分均低于本组治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 三组患者的IL-6水平较治疗前均降低, BDNF水平较治疗前均升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 通过组间比较发现, 高频组在改善HAMD评分、血清BDNF及IL-6水平上与其他两组对比更优, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$); 而低频组在改善PSQI评分方面较其他两组更有优势, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: rTMS治疗PSD有确切疗效, 患者接受性较高, 且高频rTMS刺激左侧DLPFC改善抑郁状态效果优于低频rTMS刺激右侧DLPFC, 其作用机制可能与治疗后BDNF水平升高, IL-6水平降低相关。且本研究还发现低频rTMS刺激右侧DLPFC改善睡眠质量方面优于高频rTMS刺激左侧DLPFC。

关键词

卒中后抑郁, 重复经颅磁刺激, 度洛西汀, 脑源性神经营养因子, 白细胞介素-6

To Observe the Effect of Repeated Transcranial Magnetic Stimulation with Different Modes on the Patients with Post-Stroke Depression and the Influence of Serum Related Indexes

*通讯作者。

文章引用: 薄智慧, 杜娟, 王亚超. 观察不同模式重复经颅磁刺激对卒中抑郁患者的疗效以及血清相关指标的影响[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 1045-1051. DOI: 10.12677/acm.2024.1482319

Zhihui Bo, Juan Du, Yachao Wang*

Shandong Provincial Key Medical and Health Laboratory of Intensive Care Rehabilitation, Department of Rehabilitation Medicine, Shandong Provincial Third Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan Shandong

Received: Jul. 21st, 2024; accepted: Aug. 13th, 2024; published: Aug. 26th, 2024

Abstract

Objective: To observe the efficacy of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with post stroke depression (PSD), and to observe its influence on serum related indexes. **Methods:** 87 patients of PSD were enrolled prospectively in the department of rehabilitation from September 2020 to December 2023, and were divided into 3 groups according to the random number table: patients of the 3 groups received routine rehabilitation training, high frequency group (10 Hz rTMS, l-DLPFC + duloxetine), low frequency group (1 Hz rTMS, r-DLPFC + duloxetine) and control group (sham stimulation + duloxetine), 1 time/day, 5 times/week, for 4 consecutive weeks. The Hamilton Depression Scale-17 (HAMD-17), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and serum BDNF and IL-6 levels were measured before treatment and 4 weeks after treatment. **Results:** The HAMD scores and PSQI scores in the three groups after treatment were lower than those before treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of IL-6 in the three groups decreased and the levels of BDNF increased after treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Through group comparison, it was found that the high-frequency group had significantly better improvement in HAMD scores, serum BDNF levels, and IL-6 levels compared with the other two groups, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The low-frequency group showed significantly better improvement in PSQI scores compared with the other two groups, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions:** rTMS has a definite therapeutic effect on post-stroke depression, with a high patient acceptance. High-frequency rTMS on the l-DLPFC has a better therapeutic effect on depression than low-frequency rTMS on the r-DLPFC, and its mechanism may be related to increased levels of BDNF and decreased levels of IL-6 after treatment. Additionally, this study suggests that low-frequency rTMS on the r-DLPFC has a better improvement in sleep quality compared with high-frequency rTMS on the l-DLPFC.

Keywords

Post Stroke Depression, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Duloxetine, BDNF, IL-6

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卒中后抑郁(PSD)为脑卒中患者的常见并发症之一,多表现为无力、疲倦、注意力降低等症状,重者甚至会产生自杀念头[1][2]。目前国内最新流行病学调查显示,PSD 发病率在 20%~40%之间[3],卒中伴 PSD 者严重影响患者的功能康复及生活质量,具有较高的死亡率和致残率[4]。既往治疗 PSD 多应用药物治疗,但药物的副作用往往导致患者不能坚持接受治疗,而影响患者病情,导致康复效果不理想。重复

经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种无创、无痛、安全的治疗工具,在治疗情感障碍性疾病,特别是抑郁症方面有肯定的疗效[5]。它利用时变磁场所产生的感应电流作用于脑组织,促使神经细胞去极化,产生诱发电位而起到治疗效果。但目前对于 rTMS 的刺激频率存在一定的争议,而且 rTMS 对 PSD 的作用机制并不完全明确。本研究应用不同模式重复经颅磁刺激治疗脑卒中后抑郁,通过观察 HAMD 和 PSQI 评分的变化趋势来探究不同模式下 rTMS 治疗 PSD 的疗效和安全性,并通过测定治疗前后血清中 BDNF 和 IL-6 的含量,探讨其可能的作用机制。现报道如下。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取山东省立第三医院康复科就诊的 87 例脑卒中后抑郁障碍患者。纳入标准:(1) 首次发病的脑卒中患者,头 CT 或 MRI 确诊;(2) 抑郁症状为首发,抑郁诊断符合考《中国卒中后抑郁障碍规范化诊疗指南》[6]中的标准;(3) 无认知功能障碍,意识清楚,能表达个人意愿,知情同意参加研究。排除标准:(1) 有精神障碍病史及家族史;(2) 伴明显失语或严重认知功能障碍不能配合检查;(3) 有癫痫病史;(4) 体内有金属植入物。

2.2. 治疗方法

共纳入 PSD 患者 87 例,其中,男性 40 例、女性 47 例。患者按照随机数字表法随机分为:高频组、低频组 and 对照组,每组 29 人。3 组患者的基本资料在性别、年龄、病程、卒中类型、偏瘫侧等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),资料具有可比性,详见表 1。3 组患者均应用常规治疗,包括神经科常规二级预防、营养神经等药物治疗,各组均加用盐酸度洛西汀抗抑郁治疗。高频组除了给予常规治疗外,刺激 L-DLPFC (left-Dorsolateral Prefrontal Cortex, 左背外侧前额叶)。低频组除了给予常规治疗外,刺激 r-DLPFC (right-Dorsolateral Prefrontal Cortex, 右背外侧前额叶)。选用依瑞德 CCY-1 型经颅磁刺激仪,首次治疗前测定患者治疗运动阈值。患者取仰卧位或半卧位闭目,8 字型线圈置于刺激部位,参数设定:高频组刺激频率为 10 Hz,低频组刺激频率为 1 Hz,距离头皮切面 0.5 cm,强度为 90%运动阈值,每序列 50 个脉冲,序列间隔 5 s,每次 30 个序列,30 min/次,1 次/天,5 天/周,共治疗 4 周。高频组一位患者因再发新的脑卒中终止治疗,其余所有患者均完成治疗。研究经伦理委员会审批(伦理号: KYLL-2022041)。

Table 1. Comparison of three groups of general data

表 1. 三组一般资料比较

组别	n	性别(例)	年龄	病程	脑卒中类型	病灶部位
		男/女	(岁, $\bar{x} \pm s$)	(月, $\bar{x} \pm s$)	脑梗死/脑出血	左侧/右侧
对照组	29	13/16	65.32 $\pm$ 1.23	2.90 $\pm$ 0.56	18/11	14/15
高频组	28	15/13	63.46 $\pm$ 0.23	3.11 $\pm$ 0.21	17/11	16/12
低频组	29	15/14	68.09 $\pm$ 0.43	3.05 $\pm$ 0.45	16/13	13/16
χ^2/F		0.157	0.218	2.069	0.069	0.769
P		0.924	0.897	0.355	0.966	0.435

2.3. 观察指标

于患者治疗前、治疗后 4 周分别测量汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)、

采集患者空腹状态下血液，采用酶联免疫试剂盒测定患者血液标本中的 BDNF (血清脑源性神经营养因子)、IL-6 (白介素-6)水平。

2.4. 统计学处理

采用 SPSS27.0 统计软件进行数据录入和分析，计量资料采用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验，若符合正态分布，采用方差分析，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，若不符合正态分布采用秩和检验；计数资料采用 χ^2 检验；治疗前后的组内比较采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 治疗前后 HAMD-17 评分

治疗前 3 组 HAMD-17 评分差异无统计学意义，治疗 4 周后 3 组患者 HAMD-17 评分均较治疗前降低($P < 0.05$)。且高频组较低频组和对照组显著降低，低频组较对照组显著降低，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，如表 2 所示。

Table 2. Comparison of HAMD-17 scores before and after treatment among three groups (score, $\bar{x} \pm s$)

表 2. 三组治疗前后 HAMD-17 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	29	23.31 $\pm$ 2.05	17.97 $\pm$ 1.76 ^a	1.878	0.003
高频组	28	23.24 $\pm$ 2.35	11.38 $\pm$ 2.62 ^{abc}	9.366	0.002
低频组	29	23.25 $\pm$ 1.49	11.19 $\pm$ 0.74 ^{ad}	7.653	0.005
F		0.372	18.541		
P		0.851	0.005		

注：与治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与对照组比较 ^b $P < 0.05$ ；与低频组比较，^c $P < 0.05$ ；低频组与对照组比较，^d $P < 0.05$ 。

3.2. 治疗前后匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分

治疗前 3 组 PSQI 评分差异无统计学意义，治疗 4 周后 3 组患者 PSQI 评分均较治疗前降低(^a $P < 0.05$)。与对照组、高频组比较，低频组改善睡眠最优，高频组改善睡眠优于对照组，差异有统计学意义(^b $P < 0.05$)；如表 3 所示。

Table 3. Comparison of PSQI scores before and after treatment among three groups (score, $\bar{x} \pm s$)

表 3. 三组治疗前后 PSQI 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	29	15.93 $\pm$ 2.19	9.76 $\pm$ 1.55 ^a	13.813	0.003
高频组	28	15.00 $\pm$ 2.27	8.48 $\pm$ 1.38 ^{ad}	15.856	0.001
低频组	29	15.46 $\pm$ 2.20	9.71 $\pm$ 1.21 ^{abc}	11.498	0.009
F		1.272	7.835		
P		0.291	0.004		

注：与治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与对照组比较 ^b $P < 0.05$ ；与高频组比较，^c $P < 0.05$ ；高频组与对照组比较，^d $P < 0.05$ 。

3.3. BDNF 及 IL-6 水平比较

治疗前 3 组 BDNF 和 IL-6 水平比较无统计学意义。治疗后 3 组 BDNF 水平均较治疗前升高, IL-6 水平均较治疗前降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 高频组较低频组及对照组治疗改善更加明显, 低频组较对照组改善明显, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。如表 4 所示。

Table 4. Comparison of BDNF and IL-6 levels in three groups before and after treatment (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

表 4. 三组治疗前后 BDNF 和 IL-6 水平比较(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	BDNF 水平				IL-6 水平			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	29	5.32 $\pm$ 1.08	10.46 $\pm$ 0.78 ^a	7.852	0.005	35.12 $\pm$ 1.97	21.75 $\pm$ 0.84 ^a	10.361	0.006
高频组	28	5.26 $\pm$ 0.58	12.38 $\pm$ 1.08 ^{abc}	11.351	0.006	35.09 $\pm$ 2.19	21.14 $\pm$ 0.95 ^{abc}	7.355	0.007
低频组	29	5.27 $\pm$ 0.05	11.19 $\pm$ 0.74 ^{ad}	13.114	0.007	35.18 $\pm$ 2.06	20.50 $\pm$ 0.77 ^{ad}	6.465	0.003
F		0.244	18.311			0.295	14.483		
P		0.793	0.007			0.751	0.006		

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较 ^b $P < 0.05$; 与低频组比较 ^c $P < 0.05$; 低频组与对照组比较, ^d $P < 0.05$ 现, 高频 rTMS 刺激左侧 DLPFC 对 PSD 的疗效优于低频 rTMS 刺激右侧 DLPFC。

4. 讨论

卒中后抑郁对脑卒中患者的预后产生较大影响, 它具有复发率高、致残率高的特点, 因此采用安全有效的治疗方法缓解 PSD 症状对脑卒中患者康复具有重要的意义。目前 PSD 的治疗方法主要有药物治疗、心理治疗和康复治疗。盐酸度洛西汀是一种抗焦虑、抗抑郁药物, 通过抑制 5-HT、DA 的再摄取来提高这些神经递质水平, 从而起到治疗抑郁症的作用[7]。重复经颅磁刺激是目前临床上采用的治疗抑郁症的新手段, 是一种新型神经调控技术, 治疗时 rTMS 产生的交变磁场能透过患者头皮、颅骨并在大脑皮质中诱发感应电流, 促使大脑皮质神经细胞去极化或超极化, 从而改变治疗区域脑皮质兴奋性, 达到调节大脑神经生理状态的目的, 从而改善脑卒中患者的抑郁症状[8] [9]。研究发现, rTMS 可协同 SSRI 药物对 PSD 患者中枢神经系统内神经末鞘 5-羟色胺等神经递质的再摄取产生抑制作用, 从而提升突触间隙 5-HT 浓度[10], 并对抑郁症状起有效缓解作用。但临床上对 rTMS 治疗 PSD 的最佳频率选择和部位未有统一论, 本研究发现, 高频 rTMS 刺激左侧 DLPFC 对 PSD 的疗效优于低频 rTMS 刺激右侧 DLPFC。其具体机制尚不确切, 可能和既往研究发现的高频 rTMS 可通过神经-体液调节机制进一步增强突触可塑性, 同时高频 rTMS 促使产生兴奋性突触后电位(EPSP), 增强神经中枢的易化作用相关[11] [12]。

卒中后抑郁的发病机制尚未明确, 研究显示脑卒中后抑郁情绪的发生发展与脑组织损伤后神经细胞因子、炎症细胞因子分泌失常以及多种单胺类神经递质功能紊乱有关。炎症反应在 PSD 的发生发展中起关键作用。炎症与抑郁关系密切, 且炎症反应会影响神经可塑性[13] [14]。IL-6 作为一种重要炎症介质, 其可介导炎症级联反应, 并可促进 C 反应蛋白表达, 引起神经组织损伤, 从而导致抑郁发生[15]。BDNF 作为神经系统中含量最多的信号转导因子, 在学习、认知及情绪相关的行为中影响广泛。BDNF 参与神经细胞的分化和增殖, 可一定程度上降低内外源性神经元损害, 并能够促进突触再生及神经递质多巴胺的合成, 故而促使 PSD 患者神经功能恢复, 提高患者阳性情绪及认知功能[16]。本研究高频组及低频组 PSD 患者经治疗后其 BDNF 水平提高、IL-6 水平下降较治疗前均有统计学意义, 且患者的抑郁评分

较治疗前改善也具有统计学意义,由此可以推断,患者抑郁状态的改善与 BDNF 水平提高和 IL-6 水平下降有关。

此次研究还发现低频 rTMS 治疗能显著改善 PSD 患者睡眠障碍的症状,推测其主要作用机制为 rTMS 能够改善患者脑代谢水平,调节额叶皮质及运动皮质兴奋性,调节垂体功能及影响体内激素水平,提升去甲肾上腺素和 5-羟色胺水平,促进松果体褪黑素的分泌,并且低频 rTMS 可降低大脑皮层兴奋性,从而改善睡眠[17]。

综上所述,不同 rTMS 治疗模式联合度洛西汀均能改善 PSD 患者的抑郁情绪及睡眠质量,其中高频 10 Hz rTMS 刺激左侧 DLPFC 模式联合度洛西汀在改善抑郁方面更有优势,且其作用机制可能与提升 BDNF 水平降低 IL-6 水平有关,低频 1 Hz rTMS 刺激右侧 DLPFC 模式联合度洛西汀在改善睡眠质量方面疗效更优。

但本研究尚具有一定的局限性,样本例数偏少,评估可能受外界环境、评估者本身以及患者心理的影响,其他治疗频率的经颅磁刺激未涉及,最佳治疗时间未能确定,还需更多的样本进一步研究。对患者后期的随访不足,长期疗效不确定,在以后的研究中,我们将进一步改进。

参考文献

- [1] 杨伟毅,邹慧莉,胡晓辉. 氟西汀联合重复经颅磁刺激对急性脑卒中后抑郁患者的认知功能、神经功能及血清 BDNF、CRP 的影响[J]. 海南医学, 2020, 31(8): 959-962.
- [2] 朱宁,赵伟丽,朱洪山,等. 重复经颅磁刺激联合盐酸帕罗西汀对卒中后抑郁症患者治疗效果观察[J]. 安徽医药, 2018, 22(12): 2431-2434.
- [3] 岳祥海,孙新刚,梁蔚骏,等. 卒中后抑郁的流行病学研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(12): 1790-1794.
- [4] 苑杰,刘颖,廖嘉雯,等. 脑卒中后抑郁与冠心病后抑郁的临床异质性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(8): 1765-1769.
- [5] 李凝,王学义,秦振洲,等. 重复经颅磁刺激联合碳酸锂、喹硫平治疗双相障碍抑郁发作的 4 周单盲随机对照试验[J]. 中国心理卫生杂志, 2013, 27(12): 896-900.
- [6] 袁勇贵,吴爱勤. 中国卒中后抑郁障碍规范化诊疗指南[M]. 南京: 东南大学出版社, 2016.
- [7] 王敏,孙淑云,宫焕凤. 度洛西汀、米氮平联合心理干预治疗老年抑郁症的临床效果分析[J]. 心理月刊, 2023, 18(3): 121-123.
- [8] McClintock, S.M., Reti, I.M., Carpenter, L.L., McDonald, W.M., Dubin, M., Taylor, S.F., et al. (2018) Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 79, 35-48. <https://doi.org/10.4088/jcp.16cs10905>
- [9] 任萌,单春雷. 重复经颅磁刺激对脑卒中后抑郁的作用及其机制的研究进展[J]. 中华物理医学与康复学杂志, 2020, 42(4): 367-371.
- [10] Beuzon, G., Timour, Q. and Saoud, M. (2017) Predictors of Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Major Depressive Disorder. *L'Encéphale*, 43, 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.11.002>
- [11] Yukimasa, T., Yoshimura, R., Tamagawa, A., Uozumi, T., Shinkai, K., et al. (2006) High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Refractory Depression by Influencing Catecholamine and Brain-Derived Neurotrophic Factors. *Pharmacopsychiatry*, 39, 52-59. <https://doi.org/10.1055/s-2006-931542>
- [12] Helvik, A., Engedal, K., Krokstad, S. and Selbæk, G. (2011) A Comparison of Life Satisfaction in Elderly Medical Inpatients and the Elderly in a Population-Based Study: Nord-Trøndelag Health Study 3. *Scandinavian Journal of Public Health*, 39, 337-344. <https://doi.org/10.1177/1403494811405093>
- [13] Majd, M., Saunders, E.F.H. and Engeland, C.G. (2020) Inflammation and the Dimensions of Depression: A Review. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 56, Article ID: 100800. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100800>
- [14] Adzic, M., Brkic, Z., Mitic, M., Francija, E., Jovicic, M.J., Radulovic, J., et al. (2018) Therapeutic Strategies for Treatment of Inflammation-Related Depression. *Current Neuropharmacology*, 16, 176-209. <https://doi.org/10.2174/1570159x15666170828163048>

-
- [15] 孙李晴, 江依勇, 蔡溢, 等. 血清皮质醇、NLR、IGF-1 及 IL-6 在脑卒中后抑郁中的表达及临床价值分析[J]. 精神医学杂志, 2021, 34(4): 308-311.
- [16] 李学杰, 黄信全, 莫家鹏, 等. 培元还五汤联合康复训练对缺血性脑卒中恢复期患者脑 NGF 及 BDNF 蛋白影响分析[J]. 四川中医, 2017, 35(7): 143-145.
- [17] Price, R.B., Shungu, D.C., Mao, X., Nestadt, P., Kelly, C., Collins, K.A., *et al.* (2009) Amino Acid Neurotransmitters Assessed by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy: Relationship to Treatment Resistance in Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, **65**, 792-800. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.025>