

· 临床研究 ·

高频重复经颅磁刺激联合艾司西酞普兰对脑卒中后抑郁患者神经功能、抑郁状态及其血清炎症因子的影响

随燕芳¹ 宋振华¹ 曾骥¹ 吴婧¹ 陈勇² 郭铁成²

¹中南大学湘雅医学院附属海口医院康复医学科, 海口 570208; ²华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科, 武汉 430030

通信作者: 陈勇, Email: ychen713@163.com

【摘要】 目的 观察高频重复经颅磁刺激联合艾司西酞普兰对脑卒中后抑郁患者神经功能、抑郁状态和血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-6 (IL-6) 的影响。**方法** 选取脑卒中后抑郁状态患者 80 例, 按随机数字表分为实验组和对照组, 每组患者 40 例。对照组给予口服艾司西酞普兰治疗。实验组在对照组药物治疗方案的基础上增加高频 rTMS 治疗, 磁刺激强度为 80% 的静息运动阈值, 频率为 5 Hz, rTMS 治疗每日 1 次, 每周治疗 5 d, 连续治疗 8 周。于治疗前和治疗 8 周后 (治疗后) 采用美国国立卫生院脑卒中评分 (NIHSS)、汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 分别评估 2 组患者的神经功能和抑郁状态, 并同时采用酶联免疫吸附法检测 2 组患者血清标本中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2 (IL-2) 和白细胞介素-6 (IL-6)。**结果** 治疗后, 2 组患者的 NIHSS 和 HAMD 评分以及 TNF- α 、IL-2、IL-6 较组内治疗前均显著改善, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。实验组患者治疗后的 NIHSS 和 HAMD 评分分别为 7.07 ± 1.97 (分) 和 9.39 ± 2.61 (分), TNF- α 、IL-2、IL-6 分别为 (84.82 ± 11.35) pg/mL、 (4.16 ± 1.32) ng/L、 (5.75 ± 1.46) ng/L, 上述各项指标与对照组治疗后比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 艾司西酞普兰联合高频重复经颅磁刺激可更有效地改善脑卒中患者的抑郁状态和神经功能, 抑制炎症反应。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 艾司西酞普兰; 脑卒中; 脑卒中后抑郁; 炎症反应

基金项目: 国家自然科学基金 (81272156); 海南省卫生健康行业科研项目 (20A200059)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.09.005

The effect of combining transcranial magnetic stimulation with escitalopram on neurological functioning, depression and serum inflammatory factors after a stroke

Sui Yanfang¹, Song Zhenhua¹, Zeng Ji¹, Wu Jin¹, Chen Yong², Guo Tiecheng²

¹Department of Rehabilitation Medicine, Affiliated Haikou Hospital of Xiangya Medical College, Central South University, Haikou 570208, China; ²Department of Rehabilitation Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Chen Yong, Email: ychen713@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of combining repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation (rTMS) with escitalopram in treating the neurological functioning and post-stroke depression of stroke survivors. **Methods** Eighty persons with post-stroke depression were randomly divided into an observation group and a control group, each of 40. The control group was treated with oral escitalopram, while the observation group also received transcranial magnetic stimulation at 5Hz. The magnetic stimulation intensity was 80% of each person's resting motion threshold. The rTMS was administered once a day, 5 days a week for 8 weeks. Neurological functioning and depression were evaluated using National Institutes of Health stroke scoring (NIHSS) and the Hamilton depression scale before and after the 8 weeks of treatment. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-2 (IL-2) and interleukin-6 (IL-6) in serum samples from the two groups were detected using enzyme-linked immunosorbent assays. **Results** After treatment, the NIHSS and Hamilton scores and TNF- α , IL-2 and IL-6 levels in both groups had improved significantly, but in each case they were significantly better in the treated group, on average. **Conclusion** Supplementing escitalopram with high-frequency transcranial magnetic stimulation more effectively improves depression and neurological functioning after a stroke.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation; Escitalopram; Stroke; Depression; Inflammation

Funding: The National Natural Science Foundation of China (81272156); a Hainan Health Industry scientific research project (20A200059)
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.09.005

脑卒中可以引起一系列的生理与心理问题^[1]。研究显示,约 50%~80% 的脑卒中患者并发脑卒中后抑郁(post stroke depression, PSD)^[2]。脑卒中后抑郁常表现为情绪低落,思维与活动能力下降,不能配合康复治疗,不仅影响神经功能的恢复,还影响患者的社会参与能力^[1,3]。因此,急需采取有效的措施调整患者脑卒中后抑郁情绪。

脑卒中后抑郁情绪的机制较为复杂,目前可能的机制为“生物学机制假说”和“反应性假说”,两者分别从生物学和社会心理学方面对疾病的发生进行了阐述^[4-5]。研究表明,脑卒中会直接损害与情绪有关的神经环路,如 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)神经元、多巴胺多巴胺(dopamine, DA)神经元、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)神经元及其通路,导致其神经递质含量下降而引起抑郁^[6-7]。

艾司西酞普兰为抑郁症临床一线用药,属于高选择性的 5-HT 再摄取抑制剂,通过拮抗 5-羟色胺的再摄取,提高突触间隙的 5-HT 水平,避免单胺神经递质不足所致的焦虑、抑郁情绪^[8-9]。抗抑郁药具有需每天服药、不良反应多和患者依从性差等缺陷,往往导致治疗效果不能保证,在临床应用中受到明显的限制^[8]。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是在经颅磁刺激的基础上发展起来的一种新的非侵入性脑刺激技术,利用脉冲磁场在中枢神经系统内产生感应电流,激活神经元,引起轴突内微观变化,导致电生理和功能发生改变,引起皮质兴奋性及皮质局部代谢改变,增加受损脑神经信号传入,促进乙酰胆碱能神经递质释放,改善脑卒中患者的抑郁状态^[8-11]。

目前,鲜见将 rTMS 与艾司西酞普兰联合治疗脑卒中后抑郁的相关研究。因此,本研究将 rTMS 与艾司西酞普兰相结合,对脑卒中后抑郁状态患者进行了干预,旨在观察两者联合治疗脑卒中后抑郁的可行性和安全性,为临床治疗提供借鉴。

资料与方法

一、研究对象

本研究方案已通过我院医学伦理委员会审核通过,伦理号为 2019-(伦审)-132。

纳入标准:①符合第 4 次全国脑血管病学术会议制订的脑卒中诊断标准^[12],并经影像学检查确诊;②符合中国精神疾病分类方案与诊断标准中抑郁状态的诊断标准^[13],且患者的抑郁发生于脑卒中后;③年龄<80 岁,临床资料完整;④药物过敏史明确,可接受艾司西酞普兰治疗;⑤初次发病,生命体征稳定,能完成全程治疗,无重复经颅磁刺激治疗禁忌症;⑥签署知情同意书。

排除标准:①合并肝、脑、肾等重要脏器功能严重不全;②既往有抗抑郁、抗焦虑治疗史;③合并严重感染性疾病;④有听力、视力或语言功能障碍难以配合检查;⑤合并恶性肿瘤;⑥有重复经颅磁刺激治疗禁忌症。

选取 2018 年 1 月至 2020 年 8 月中南大学湘雅医学院附属海口医院收治且符合上述标准的脑卒中后抑郁状态患者 80 例,所有患者病损部位均为右侧大脑。按随机数字表分为实验组和对照组,每组患者 40 例。2 组患者的例数、性别、平均年龄、平均病程、病变性质等一般资料经统计学分析,组间差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

二、治疗方法

对照组给予口服艾司西酞普兰(吉林省西点药业科技发展股份有限公司),药物批准文号为国药准字 H20140108。规格为 5 mg/片,每日晨服 1 次,每次 1 片,连续治疗 8 周。

实验组在对照组药物治疗方案的基础上增加高频 rTMS 治疗。采用武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司生产的 YRD OSF-6/D 型磁刺激器,选取八字型线圈,磁刺激强度为 80% 的静息运动阈值(resting motion threshold, RMT),频率为 5 Hz,每序列 50 个脉冲,序列之间间隔 5 s,共 1000 个脉冲。治疗时患者取仰卧位,保持头部不动,刺激线圈置于左前额叶背外侧区,紧贴头皮,线圈与头皮呈切线位。rTMS 治疗每日 1 次,每周治疗 5 d,连续治疗 8 周,每次保证治疗位置不变^[11]。

表 1 2 组患者一般资料

组别	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	病程(月, $\bar{x}\pm s$)	病变性质(例)	
		男	女			脑梗死	脑出血
对照组	40	21	19	63.89±7.47	5.87±1.16	27	13
实验组	40	22	18	65.20±6.31	5.67±1.24	25	15

三、评价指标

于治疗前和治疗 8 周后(治疗后)采用美国国立卫生院卒中评分(National institute of health stroke scale, NIHSS)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)分别评估 2 组患者的神经功能和抑郁状态,并同时采用酶联免疫吸附法检测 2 组患者血清标本中的肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-2(Interleukin-2, IL-2)和白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)。

1.神经功能评估:采用 NIHSS 量表进行评估,该量表评定内容包括意识水平、凝视、视野、面瘫、肌力、步行能力、感觉、语言、构音障碍以及忽视症等维度,最终得分越高则神经功能缺损越严重^[14]。

2.抑郁状态评估:采用 HAMD 评分法对 2 组患者的抑郁状态进行评价。HAMD 包括抑郁情绪、早醒、睡眠不深等 17 项指标,采用 0~4 分的 5 级评分法。得分越高则抑郁状态越严重^[15]。

3.炎症因子检测:采集 2 组患者清晨空腹静脉血 3 mL,对血液标本进行离心处理(3000 r/min, 15 min)后取上层清液进行检查。通过酶联免疫吸附法检测血清标本中 TNF- α 、IL-2 和 IL-6 的水平。

四、统计学分析

采用 SPSS 18.0 版统计软件进行实验数据分析。NIHSS、HAMD 评分和血清 TNF- α 、IL-2、IL-6 水平均为计量资料,使用($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前、后指标变化比较采用配对 t 检验,组间比较使用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组患者治疗前、后 NIHSS 和 HAMD 评分比较
治疗前,2 组患者的 NIHSS 和 HAMD 评分组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2 组患者的 NIHSS 和 HAMD 评分较组内治疗前均显著下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且实验组患者治疗后的 NIHSS 和 HAMD 评分与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

二、2 组患者治疗前、后血清 TNF- α 、IL-2、IL-6 水平比较

治疗前,2 组患者血清 TNF- α 、IL-2、IL-6 水平组间

比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2 组患者血清 TNF- α 、IL-2、IL-6 水平较组内治疗前均显著下降,差异均有统计学意义($P < 0.01$),且实验组治疗后血清的 TNF- α 、IL-2、IL-6 水平与对照组治疗后比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3。

表 2 2 组患者治疗前、后 NIHSS 评分和 HAMD 评分

组别	例数	NIHSS 评分		HAMD 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	40	17.83 $\pm$ 3.80	7.07 $\pm$ 1.97 ^{ab}	23.83 $\pm$ 3.57	9.39 $\pm$ 2.61 ^{ab}
对照组	40	17.95 $\pm$ 3.87	9.45 $\pm$ 2.78 ^a	24.83 $\pm$ 3.94	13.93 $\pm$ 3.35 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.01$

讨 论

本研究结果显示,实验组患者经艾司西酞普兰联合高频重复经颅磁刺激治疗 8 周后,其 HAMD 评分较组内治疗前显著下降,且优于对照组治疗 8 周后,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。本研究结果提示,高频重复经颅磁刺激联合艾司西酞普兰对脑卒中后抑郁有显著的改善作用。Frey 等^[16]的研究表明,rTMS 是治疗脑卒中后抑郁的有效的替代或辅助治疗,安全可行。McIntyre 等^[17]进行了一项 rTMS 治疗脑卒中抑郁的回顾性研究,研究也表明,rTMS 可改善脑血管疾病患者的抑郁状态。由于以上研究的设计和方案中人群的异质性、可变性和局限性,仍有学者对 rTMS 治疗脑卒中后抑郁的有效性提出了质疑^[17]。

本研究结果中,实验组患者治疗 8 周后的 NIHSS 评分显著优于组内治疗前和对照组治疗 8 周后,提示艾司西酞普兰联合高频 rTMS 可显著改善脑卒中后抑郁患者的神经功能。其原因可能是,艾司西酞普兰可减轻患者自主神经功能紊乱,促进神经组织修复,在此基础上增加高频 rTMS 可提高大脑皮质感觉阈值和功能,经多次治疗可形成兴奋灶,有助于重塑受损的中枢神经功能,进而改善患者的运动功能和日常生活活动能力^[18]。

有研究表明^[6],抑郁程度与免疫激活相关的细胞因子分泌有关,炎症急性期重要的反应因子有 IL-2、IL-6 和 TNF- α ,可诱发体内多种免疫细胞因子的级联反应。IL-2、IL-6 和 TNF- α 升高可使下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis,HPA)活性增

表 3 2 组患者治疗前、后血清 TNF- α 、IL-2 和 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α (pg/mL)		IL-2 (ng/L)		IL-6 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	40	137.01 $\pm$ 20.97	84.82 $\pm$ 11.35 ^{ab}	11.02 $\pm$ 2.84	4.16 $\pm$ 1.32 ^{ab}	17.15 $\pm$ 3.27	5.75 $\pm$ 1.46 ^{ab}
对照组	40	134.27 $\pm$ 20.72	102.45 $\pm$ 15.00 ^a	10.38 $\pm$ 2.66	6.73 $\pm$ 2.14 ^a	16.94 $\pm$ 3.41	7.92 $\pm$ 2.07 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.01$

强,参与脑卒中抑郁的发生发展。重度抑郁情绪患者的机体中出现的促肾上腺皮质激素分泌增加和皮质醇增多症的临床症状主要是通过致炎因子所引起的免疫应答产生的。IL-2、IL-6 和 TNF- α 可引起以 5-HT 为主的神经元活动性降低以及神经-内分泌-免疫系统的稳态平衡失调,从而致使患者产生负性心理^[19]。本研究中,治疗 8 周后,2 组患者的 IL-2、IL-6 和 TNF- α 水平均显著降低($P<0.05$),且以实验组改善更为显著($P<0.05$),这也说明,2 组患者的炎症反应在治疗后均得到抑制,且以实验组疗效更为显著。

艾司西酞普兰可能通过降低炎症因子水平,改善大脑生理功能紊乱,发挥抗抑郁作用。高频 rTMS 对患处大脑皮质进行刺激,降低炎症因子水平的机制包括,一方面,rTMS 可能改善脑部血液流变学指标,增加脑部血流,促进炎症因子转运,避免缺血所致 IL-2、IL-6、TNF- α 因子水平增加^[20];另一方面,rTMS 可通过刺激神经递质释放,促进多种脑部营养因子分泌,降低脑梗死部位的去极化作用,改善缺血性卒中所致的损伤^[21]。

rTMS 最常见的不良反应为头痛、头晕,诱发癫痫发作等,但参与本研究的所有患者在治疗过程中均未出现此类不良反应,说明 rTMS 治疗脑卒中后抑郁是安全可靠的。然而,本研究样本量较少,后续需通过增大样本量来进一步证实 rTMS 对脑卒中后抑郁的有效性;另外,还需进一步探索 rTMS 是否可以作为脑卒中后抑郁的辅助治疗方案,甚至替代抗抑郁药物。

综上所述,在艾司西酞普兰的基础上增加高频 rTMS 可有效地改善脑卒中患者的抑郁状态,促进其神经功能的恢复,并抑制炎症反应,安全可行,具有临床推广价值。

参 考 文 献

- [1] 赵静宜. 卒中后抑郁对脑梗死预后的影响分析[J]. 中国社区医师, 2019, 35(34): 74-76. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2019.34.038.
- [2] 汪天宇, 李英辉, 李磊, 等. 艾司西酞普兰治疗中国抑郁症患者有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(9): 1020-1025. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.05.015.
- [3] Robinson RG, Jorge RE. Post-stroke depression: a review[J]. Am J Psychiatry, 2016, 173(3): 221-31. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15030363.
- [4] 靳雨, 邢国强, 郭志伟, 等. 重复经颅磁刺激治疗脑卒中后抑郁症效果的 Meta 分析[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(5): 384-393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.05.018.
- [5] Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: mechanisms and pharmacological treatment[J]. Pharmacol Ther, 2018, 184(11): 131-144. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.11.005.
- [6] 闫桂芳, 闫睿, 李路霞. 血清 25-羟维生素 D3 及 5-HT 水平与脑卒中后抑郁的相关性[J]. 临床心身疾病杂志, 2019, 25(5): 9-12. DOI: 10.3969/j.issn.1672-187X.2019.05.003.

- [7] 申龙燮, 朴莲荀, 朴虎男. 脑卒中后抑郁患者检测 SEP 与血浆 5-羟色胺的临床意义[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(12): 1122-1125. DOI: 1003-2754(2016)12-1122-04.
- [8] 濮捷, 徐志鹏, 汪志忠, 等. 艾司西酞普兰治疗脑卒中后抑郁的疗效研究[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(6): 728-730. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.06.021.
- [9] McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, 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): 10905. DOI: 10.4088/JCP.16cs.10905.
- [10] 郑力强. 艾司西酞普兰联合高频重复经颅磁刺激对缺血性脑卒中后抑郁及神经功能恢复的影响[J]. 中国健康心理学杂志, 2019, 27(6): 880-883. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2019.06.022.
- [11] 陈亮, 陈洁, 金戈, 等. 高频重复经颅磁刺激治疗脑卒中后抑郁的有效性及其安全性系统评价[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40(6): 441-448. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.06.010.
- [12] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [13] 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组. 综合医院焦虑、抑郁与躯体化症状诊断治疗的专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(12): 908-917. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.12.002.
- [14] 侯东哲, 张颖, 巫嘉陵, 等. 中文版美国国立卫生研究院脑卒中量表信度与效度研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(5): 372-373. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.05.013.
- [15] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 第 2 版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 35-39.
- [16] Frey J, Najib U, Lilly C, et al. Novel TMS for stroke and depression (NoTSAD): accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation as a safe and effective treatment for post-stroke depression[J]. Front Neurol, 2020, 11: 788. DOI: 10.3389/fneur.2020.00788.
- [17] 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. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.043.
- [18] 王世雁, 巩尊科, 陈伟, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对卒中后认知障碍的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2021, 43(8): 721-723. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.08.012.
- [19] Cao X, Deng C, Su X, et al. Response and remission rates following high-frequency vs low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over right DLPFC for treating major depressive disorder (MDD): a meta-analysis of randomized, double-blind trials[J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 413. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00413.
- [20] 何予工, 李鹏. 重复经颅磁刺激对脑卒中后抑郁患者抑郁情绪、睡眠障碍及日常生活活动能力的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2015, 37(5): 361-364. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.05.010.
- [21] Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial[J]. World Psychiatry, 2015, 14(1): 64-73. DOI: 10.1002/wps.20199.

(修回日期: 2021-07-11)

(本文编辑: 阮仕衡)