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

朱宁,赵伟丽,朱洪山,刘海朋,李晶
(郑州大学第二附属医院神经康复科,河南 郑州 450014)

摘要:目的 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)联合盐酸帕罗西汀对卒中后抑郁症(PSD)患者 HAMD 评分及血清神经肽 Y(NPY)、促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平变化的影响。**方法** 选取郑州大学第二附属医院 2014 年 11 月至 2017 年 2 月 PSD 患者 68 例,随机数字表法分组,各 34 例。对照组采用盐酸帕罗西汀,观察组采用盐酸帕罗西汀 + rTMS,两组均持续治疗 2 个月。入院时及治疗结束后统计对比两组抑郁评分(HAMD、MARDS、SDS)、血清 NPY、BDNF、CRF 水平、临床疗效及不良反应发生率。**结果** ①两组治疗后 MARDS、HAMD 及 SDS 分值低于治疗前,且观察组较对照组低($P<0.05$);②两组治疗有效率比较,观察组 94.12%(32/34)较对照组 64.71%(22/34)高($P<0.05$);③两组治疗后血清 CRF 水平低于治疗前,BDNF 及 NPY 水平高于治疗前,且观察组各指标优于对照组($P<0.05$);④两组不良反应发生率比较,观察组 14.71%(5/34)与对照组 8.82%(3/34)间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 联合采用盐酸帕罗西汀及 rTMS 治疗卒中后抑郁症效果显著,可有效改善血清 NPY、BDNF、CRF 水平,降低 HAMD 评分,减轻患者抑郁程度,提高治疗效果,且不会增加不良反应发生风险,具有安全性。

关键词:重复经颅磁刺激;盐酸帕罗西汀;卒中后抑郁症;HAMD 评分;神经肽 Y;脑源性神经营养因子;促肾上腺皮质激素释放因子
doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.041

Effects of rTMS combined with paroxetine hydrochloride on HAMD score and serum NPY, BDNF and CRF levels in patients with post-stroke depression

ZHU Ning, ZHAO Weili, ZHU Hongshan, LIU Haipeng, LI Jing
(*Department of Neurological Rehabilitation Division, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan* 450014, *China*)

[12] LEI J, RUDOLPH A, MOYSICH KB, et al. Genetic variation in the immunosuppression pathway genes and breast cancer susceptibility: a pooled analysis of 42,510 cases and 40,577 controls from the Breast Cancer Association Consortium[J]. Hum Genet, 2016, 135(1): 137-154.
[13] SPELLMAN A, TANG SC. Immunotherapy for breast cancer: past, present, and future[J]. Cancer Metastasis Rev, 2016, 22(3): 219-223.
[14] FUJIOKA Y, NISHIKAWA H. Basics of cancer immunotherapy[J]. Rinsho Ketsueki, 2016, 57(11): 2346-2354.
[15] JIANG S, YAN W. T-cell immunometabolism against cancer[J]. Cancer Lett, 2016, 382(2): 255-258.
[16] 白海亚,马秀芬. 新辅助化疗对局部进展期乳腺癌患者 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞免疫功能的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(9): 843-845.
[17] 张琪琳. 香菇多糖的结构鉴定及抗肿瘤作用机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2015.
[18] 向冬晴,洛若愚. 香菇多糖对多西他赛联合顺铂治疗Ⅳ期宫颈癌疗效的影响[J]. 癌症进展, 2016, 08(7): 808-810.
[19] 龙爱娥. 香菇多糖联合顺铂及紫杉醇治疗老年卵巢癌并腹水[J]. 临床医学, 2016, 6(5): 5-8.
[20] HIRAHARA K, NAKAYAMA T. CD4 + T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm[J]. Int Immunol, 2016, 28(4): 163-171.
[21] WADWA M, KLOPFLEISCH R, ADAMCZYK A, et al. IL-10 downregulates CXCR3 expression on Th1 cells and interferes with their migration to intestinal inflammatory sites[J]. Mucosal Immunol, 2016, 9(5): 1263-1277.
[22] VARGAS-ROJAS MI, SOLLEIRO-VILLAVICENCIO H, SOTO-VEGA E. Th1, Th2, Th17 and Treg levels in umbilical cord blood in preeclampsia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(10): 1642-1645.
[23] PEREZ-MAZLIAH D, LANGHORNE J. CD4 T-cell subsets in malaria: TH1/TH2 revisited[J]. Front Immunol, 2014, 5: 671.
[24] FEYZI R, BOSKABADY MH, SEYEDHOSSEINI TAMIJANI SM, et al. The Effect of Safranal on Th1/Th2 Cytokine Balance[J]. Iran J Immunol, 2016, 13(4): 263-273.
[25] KAJDANIUK D, MAREK B, BORGIEL-MAREK H. Transforming growth factor β1 (TGFβ1) in physiology and pathology[J]. Endokrynol Pol, 2013, 64(5): 384-396.

(收稿日期:2017-02-14,修回日期:2017-07-06)

Abstract: Objective To evaluate the HAMD score of repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with paroxetine hydrochloride in patients with post-stroke depression (PSD) and the change of serum neuropeptide Y (NPY), corticotropin releasing factor (CRF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. **Methods** 68 patients with PSD in the second affiliated hospital of Zhengzhou university from November 2014 to February 2017 were randomly divided into 2 groups. The control group was treated with paroxetine hydrochloride and the study group was treated with paroxetine hydrochloride + rTMS. The two groups were treated for 2 months. The depression score (HAMD, MARDS, SDS), serum NPY, BDNF, CRF levels, clinical efficacy and adverse reactions were statistically compared between the two groups at admission and at the end of treatment. **Results** ①After treatment, the scores of MARDS, HAMD and SDS in the two groups were lower than those before treatment, and the study group was lower than that in the control group ($P<0.05$). ② The effective rate of the two groups was 94.12% (32/34) higher than that of the control group 64.71% (22/34) ($P<0.05$). ③ After treatment, the serum CRF level of the two groups was lower than that before treatment. The levels of BDNF and NPY were higher than those before treatment, and the indexes in the study group were better than those in the control group ($P<0.05$). ④ The incidence of adverse reactions was not statistically significant between the study group 14.71% (5/34) and the control group 8.82% (3/34) ($P>0.05$). **Conclusion** Paroxetine hydrochloride combined with rTMS is effective in the treatment of post-stroke depression, which can effectively improve the serum levels of NPY, BDNF, CRF and reduce the HAMD score. It reduces the degree of depression, improve the treatment effect and does not increase the risk of adverse reactions and is safe.

Key words: rTMS; Paroxetine hydrochloride; Post-stroke depression; HAMD score; NPY; BDNF; CRF

卒中后抑郁症(PSD)为脑卒中多发并发症类型,其发病率约为25%~75%,患者多伴有乏力、疲倦、自卑、自责、判断能力及注意力降低、睡眠过多或失眠、沉默寡言、悲伤及哭泣等症状,严重者可出现自杀念头,对其家庭及社会均造成了极大负担[1-2]。同时,PSD不仅会对患者神经功能恢复产生不利影响,且会在不同程度上增加躯体疾病发生风险及治疗难度,因此如何对其进行有效治疗成为当前研究热点。目前,临床用于PSD治疗的措施包括电休克、针刺疗法、音乐疗法及药物治疗等,其中药物治疗可在一定程度上缓解患者临床症状,但不良反应发生风险较高,对患者治疗依从性产生了不利影响,导致整体疗效不佳[3-4]。因此,临床将PSD治疗研究重点转向非药物治疗,重复经颅磁刺激(rTMS)为近些年得到推广应用的神经刺激技术,具有无创性及无痛性等优势,其主要利用刺激大脑皮质可造成远隔部或局部神经元兴奋性变化,以此抑制或兴奋大脑皮质功能,已逐渐成为神经精神类疾病重要治疗措施。Slotema[5]及黎燕等[6]均指出,rTMS在情感障碍、帕金森病运动功能障碍等中均可产生良好效果。而盐酸帕罗西汀为临床治疗抑郁症常用药物,本研究选取我院68例PSD患者进行分组研究,旨在探讨rTMS联合盐酸帕罗西汀对其HAMD评分及血清神经肽Y(NPY)、促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平变化的影响,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年11月至2017年2月郑州大学第二附属医院68例PSD患者,纳入标准:(1)经MRI、CT等检查确诊为脑卒中,且HAMD分值>20分;(2)无交流障碍,可清楚表达主观感受;(3)知晓本研究干预方案,签署同意书。排除标准:(1)存在精神障碍家族史及病史者;(2)存在认知功能障碍者;(3)存在癫痫病史者;(4)体内存在金属植入物者;(5)过敏体质及对研究药物具有过敏史者;(6)并发肾肝功能障碍者。随机数字表法分为对照组34例与观察组34例。对照组男22例,女12例;年龄范围为39~71岁,年龄(55.04±12.17)岁;病程范围为1.3~5.3个月,病程(3.32±1.41)个月。观察组男19例,女15例;年龄范围为36~73岁,年龄(54.79±11.96)岁;病程范围为1.1~5.6个月,病程(3.24±1.35)个月。两组病程、年龄、性别等均衡可比($P>0.05$),且本研究经郑州大学第二附属医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 对照组 采用盐酸帕罗西汀(北京万生药业有限责任公司,生产批号31501004),口服每次20 mg,每天1次。

1.2.2 观察组 采用盐酸帕罗西汀+rTMS,盐酸帕罗西汀用量、用法同对照组;rTMS治疗设备选取CCY-IA型rTMS仪(武汉依瑞德公司),取半卧位或卧位,紧闭双眼,磁刺激线圈对准左侧背外侧前额叶,与头皮切面间隔0.5 cm左右,强度为80%运动阈值(MT),频率为5 Hz,各序列50个脉冲,每序列间隔5 s,每次包括30个序列,共28 min,每天1次,每周5次,间隔2周对MT进行1次测定,并对其治疗强度予以调整。两组均持续治疗2个月。

1.3 观察指标 (1)统计两组治疗前及治疗结束

后抑郁评分,分别依据 MARDS 量表、HAMD 量表、SDS 量表予以评估,分值越高抑郁程度越严重,并依据 HAMD 分值变化评估两组临床疗效,治愈:HAMD 分值降低 >75%,显效:HAMD 分值降低 50% ~74%,有效:HAMD 分值降低 25% ~49%,无效:HAMD 分值降低不足 25%,总有效率 =(治愈 + 显效 + 有效)/总例数 ×100%[7]。(2)抽取两组入院时及治疗结束后 4 mL 空腹静脉血,离心取上清液,以放射免疫法测定 NPY、CRF 水平,以酶联免疫吸附法测定血清 BDNF 水平,试剂盒均购于上海科信生物科技有限公司。(3)统计对比两组不良反应发生率。

1.4 统计学方法 通过 SPSS 20.0 对数据进行分析。以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,组间行成组 t 检验,组内前后比较暂未考虑。以例(%)表示计数资料,行 χ^2 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组 HAMD、MARDS 及 SDS 分值比较 两组治疗前 MARDS 及 HAMD、SDS 分值间差异无统计学意义($P>0.05$),两组治疗后 MARDS 及 HAMD、SDS 分值较治疗前降低,且观察组较对照组低($P<0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后两组 HAMD、MARDS 及 SDS 分值比较/(分,$\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HAMD	MARDS	SDS
治疗前				
对照组	34	27.92 ±6.01	27.91 ±7.44	67.11 ±13.25
观察组	34	28.05 ±6.16	28.06 ±7.04	68.12 ±12.43
t 值		0.088	0.085	0.324
P 值		0.930	0.932	0.747
治疗后				
对照组	34	22.36 ±6.52	23.66 ±6.81	62.80 ±12.08
观察组	34	15.31 ±5.64	18.02 ±6.73	46.37 ±9.15
t 值		4.768	3.435	6.322
P 值		0.000	0.001	0.000

2.2 两组临床疗效比较 两组临床疗效相比,差异有统计学意义($\chi^2=8.995$,$P=0.003$),且观察组治疗有效率(94.12%)较对照组(64.71%)高,差异有统计学意义($\chi^2=2.663$,$P=0.008$)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较/例(%)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	34	12(35.29)	7(20.59)	3(8.82)	12(35.29)	22(64.71)
观察组	34	21(61.76)	9(26.47)	2(5.88)	2(5.88)	32(94.12)

2.3 治疗前后两组血清 NPY、CRF 及 BDNF 水平比较 两组治疗前血清 CRF 及 NPY、BDNF 水平间差异无统计学意义($P>0.05$),两组治疗后血清 CRF 水平较治疗前降低,NPY 及 BDNF 水平较治疗前增高,且观察组优于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 治疗前后两组血清 NPY、CRF 及 BDNF 水平比较/$\bar{x} \pm s$

组别	例数	NPY/ng·L^{-1}	CRF/μg·L^{-1}	BDNF/μg·L^{-1}
治疗前				
对照组	34	129.24 ±13.17	64.86 ±11.02	5.64 ±0.68
观察组	34	128.19 ±12.64	66.03 ±10.15	5.59 ±0.71
t 值		0.335	0.455	0.297
P 值		0.738	0.650	0.768
治疗后				
对照组	34	144.54 ±17.62	56.61 ±10.21	9.64 ±1.05
观察组	34	180.87 ±18.33	46.61 ±7.32	12.34 ±1.27
t 值		8.332	4.641	9.554
P 值		0.000	0.000	0.000

2.4 两组不良反应发生率比较 观察组不良反应总发生率(14.71%)与对照组(8.82%)相比,差异无统计学意义($\chi^2=0.142$,$P=0.707$)。见表 4。

表 4 两组不良反应发生率比较/例(%)

组别	例数	头痛	恶心	呕吐	总发生率
对照组	34	0(0.00)	1(2.94)	2(5.88)	3(8.82)
观察组	34	2(5.88)	2(5.88)	1(2.94)	5(14.71)

3 讨论

PSD 为脑卒中严重并发症类型,对患者身心健康及疾病良好转归均产生了不利影响。针对 PSD 患者,临床多通过三环类及四环类抗抑郁药物进行治疗,但其不良反应发生率较高,导致其临床应用范围存在明显局限性[8]。而盐酸帕罗西汀可对突触前神经元再摄取 5-羟色胺(5-HT)产生抑制作用,以此降低突触间隙内 5-HT 含量,具有起效快及药效持续时间长等优势。同时,另有相关研究证实,盐酸帕罗西汀在同类药物中具有良好选择性,其对去甲肾上腺素、组胺及多巴胺等受体亲和力较低,因此不良反应发生风险较小[9-10]。

rTMS 为近些年临床用于改善大脑皮层功能的一种新型技术,其所应用的磁信号可无衰减穿透颅骨对脑神经产生刺激性作用,孙佳[11]及李克娇[12]研究表明,rTMS 可通过脉冲磁场作用于中枢神经系统,利用感应电流对神经细胞动作电位产生调节作用,并引发远处或皮质局部神经元兴奋性变化,激发神经网络重构,进而对神经祖细胞及神经干细胞分化及增殖产生刺激性作用,可有效缓解抑郁程度。本研究结果显示,治疗后观察组 HAMD、MARDS 及 SDS 分值及临床疗效优于对照组,表明

在盐酸帕罗西汀治疗基础上,采用 rTMS 对患者实施治疗,可更有效缓解其抑郁程度,提高治疗效果。分析 rTMS 可对 PSD 产生良好作用的机制可能在于:rTMS 可对左右大脑皮质兴奋性产生一定调节作用,进而增加纹状体和边缘系统多巴胺生成量,增加乙酰胆碱类神经递质、去甲肾上腺素及 5-HT 表达水平,提高代谢水平,扩张脑血管并增大脑局部血流量。同时,rTMS 可对区域脑血流和新陈代谢产生一定影响,于缺血状态下向脑组织提供长时程保护,以此防止脑缺血发作引发迟发性神经死亡,且能对脑部神经递质表达予以调节,以此改善临床疗效。刘晓伟、徐清[13]及 Wang 等[14]研究发现,rTMS 可导致局部灰质血流计量依赖性改变及皮质代谢改变,并推测 rTMS 可于 PSD 临床治疗中改变脑组织区域血流量,进而改善神经可塑性蛋白质代谢,对神经组织产生保护作用,调整脑神经递质分布,恢复神经功能。

BDNF 为机体中含量最多的一种神经营养因子,在维持神经细胞生存及增强突触可塑性等中具有重要作用,且其参与了神经系统神经元生长发育及生存、分化过程,本研究中,治疗后观察组血清 BDNF 含量较治疗增高,且优于对照组,与袁娇等[15]研究结果具有一致性,分析其原因在于 rTMS 可提高下丘脑-垂体-肾上腺轴活性,增加 BDNF 分泌量,且能激活细胞中转导通路,提高 cAMP 反应元件结合蛋白表达,进而上调 BDNF 和其特异性受体酪氨酸激酶受体 β 含量。而 NPY 为临床常见多肽物质,包含 36 个氨基酸残基,其表达水平和抑郁程度存在明显相关性,并且其含量异常变化在抑郁症发生及进展中具有重要作用,卢伟明[16]研究指出,采取选择性 5-HT 再摄取抑制剂进行治疗后,血清 NPY 含量降低可得到逆转。此外,机体下丘脑-垂体-肾上腺轴可通过影响血压及中间代谢而平衡机体器官对应激反应活动,而 CRF 在该活动中具有重要作用[17]。因此本研究结果中,治疗后观察组血清 NPY 水平较对照组高、CRF 水平较对照组低可充分证实,rTMS 与盐酸帕罗西汀联合干预方案可更有效抑制抑郁进展,缓解抑郁症状,对改善临床疗效具有积极意义。另从本研究结果可知,两组不良反应发生率间差异无统计学意义,提示该联合治疗方案不仅可取得良好效果,且安全性较高。

综上所述,联合采用盐酸帕罗西汀及 rTMS 治疗卒中后抑郁症效果显著,可有效改善血清 NPY、BDNF、CRF 水平,降低 HAMD 评分,减轻患者抑郁程度,提高治疗效果,且不会增加不良反应发生风险,具有安全性。

参考文献

[1] 张朝辉,穆俊林,耿彩虹,等. 重复经颅磁刺激对脑卒中后抑郁患者抑郁情绪及认知功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2013,35(3):197-200.

[2] SHEN X,LIU M,CHENG Y,et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of post-stroke depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. Journal of Affective Disorders,2017,211(1):65-74.

[3] 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.

[4] 谭伟,余寒,周勇. 重复经颅磁刺激对脑卒中后抑郁患者影响的对照研究[J]. 山西医药杂志,2017,46(8):936-938.

[5] SLOTEMA CW,BLOM JD,HOEK HW,et al. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders[J]. Journal of Clinical Psychiatry,2010,71(7):873-884.

[6] 黎燕,刘小兵,汤文辉,等. 重复经颅磁刺激治疗抑郁症的疗效研究进展[J]. 华南国防医学杂志,2013,27(12):944-946.

[7] 陆强彬,张慧萍,杨江胜,等. 低频重复经颅磁刺激治疗卒中后抑郁的对照研究[J]. 海南医学,2016,27(12):1963-1965.

[8] 汪昆. 盐酸帕罗西汀对治疗脑卒中后抑郁的临床作用研究[J]. 陕西医学杂志,2016,45(4):490-491.

[9] PASLAKIS G,KOPF D,WESTPHAL S,et al. Treatment with paroxetine, but not amitriptyline, lowers levels of lipoprotein(a) in patients with major depression[J]. Journal of Psychopharmacology,2011,25(10):1344-1346.

[10] 孙娟,李向阳. 盐酸帕罗西汀片治疗抑郁症疗效分析[J]. 西部医学,2015,27(8):1169-1171.

[11] 孙佳,王红,宋清扬,等. 重复经颅磁刺激治疗卒中后抑郁的疗效[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(3):321-322.

[12] 李克娇. 低频重复经颅磁刺激治疗对卒中后抑郁患者认知和日常生活能力的影响[J]. 神经损伤与功能重建,2015,10(5):411-413.

[13] 刘晓伟,徐清. 重复经颅磁刺激治疗脑卒中后抑郁的疗效[J]. 中国老年学杂志,2015,35(19):5621-5622.

[14] WANG YM,LI N,YANG LL,et al. Randomized controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with paroxetine for the treatment of patients with first-episode major depressive disorder[J]. Psychiatry Research,2017,254(1):18.

[15] 袁娇,徐乐平,刘玉芝,等. 重复经颅磁刺激对抑郁症患者血清脑源性神经营养因子水平影响的研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2013,22(3):228-230.

[16] 卢伟明. 艾司西酞普兰与舍曲林治疗脑卒中后抑郁患者的疗效及对炎症因子、NSE、NPY 的影响[J]. 中华全科医学,2017,15(8):1340-1341.

[17] 薛忠元,宋洋. 帕罗西汀对脑卒中后抑郁症患者血浆 P 物质、神经肽 Y 和促肾上腺皮质激素释放因子的影响[J]. 中国老年学杂志,2012,32(10):2148-2149.

(收稿日期:2017-09-22,修回日期:2017-10-18)