

## · 临床研究 ·

## 艾司西酞普兰联合重复经颅磁刺激对脑出血伴抑郁症状患者工作记忆的影响

秦灵芝 李玮 王晓娟 杨红旗 李书剑 黄月 张杰文

**【摘要】 目的** 观察抗抑郁药物艾司西酞普兰联合重复经颅磁刺激(rTMS)对脑出血伴抑郁患者工作记忆能力的影响。**方法** 采用随机数字表法将 92 例脑出血伴抑郁患者分为观察组和对照组,每组 46 例。2 组患者均给予常规治疗及对症处理,同时口服 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂艾司西酞普兰,观察组在此基础上辅以 rTMS 治疗。于治疗前、治疗 8 周后分别采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、简易智力评分量表(MMSE)、威斯康星卡片分类测试(WCST)及汉诺塔测试(TOH)对 2 组患者进行疗效评定。**结果** 治疗前 2 组患者 HAMD、MMSE、WCST 及 TOH 评分组间差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 2 组患者 HAMD 评分、WCST 错误率和保持反应率均显著降低( $P<0.05$ ),MMSE 评分、WCST 概念性水平反应率、完成分类数、TOH 准确率、速度及得分均显著升高( $P<0.05$ ),并且观察组上述疗效指标亦显著优于对照组,组间差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 抗抑郁药物艾司西酞普兰联合 rTMS 可有效改善脑出血伴抑郁患者受损工作记忆能力,该联合疗法值得临床推广、应用。

**【关键词】** 脑出血; 抑郁症; 经颅磁刺激; 工作记忆

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中后最常见神经精神症状,其发病率为 20%~60%,PSD 不仅导致患者情绪低落、兴趣减退、睡眠障碍、认知及执行能力下降,而且还会影响康复治疗效果,甚至增加自杀及死亡风险,给患者亲属及社会带来沉重负担<sup>[1]</sup>。据报道 PSD 在卒中后 5 年内的发生率为 31%,而早发型(<1 个月)抑郁占 33%<sup>[2]</sup>,所以早期诊断、治疗 PSD 非常重要。目前临床针对 PSD 多推荐综合运用心理治疗、药物治疗及康复干预等多种治疗手段,以期达到最佳治疗效果。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是在经颅磁刺激基础上发展而来的新型神经电生理技术,被证实可有效改善抑郁症状,具有广泛应用前景<sup>[3]</sup>。工作记忆的概念最早由 Baddeley 提出,是指机体对信息进行暂时性存储、加工且容量有限的系统,在思维、解决问题和言语等高级认知活动中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。目前鲜见关于脑出血伴抑郁对患者工作记忆影响的报道。基于此,本研究主要分析脑出血伴发抑郁患者工作记忆损伤特点,并探讨抗抑郁药物联合 rTMS 对患者工作记忆能力的影响,从而为脑出血伴抑郁患者的康复治疗提供参考依据。

## 对象与方法

## 一、研究对象

选取 2016 年 2 月至 2017 年 8 月期间在我院治疗的脑出血伴抑郁患者 92 例。患者纳入标准包括:均符合脑出血及 PSD 相关诊断标准<sup>[5-6]</sup>;患者经 CT 或 MRI 等影像学检查确诊为首发急性出血性卒中;发病时间<7 d;无智力、语言及表达功能障碍,意识清楚;汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale,

HAMD)评分 7~24 分;入院时美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 1~15 分;既往无抑郁、焦虑病史;能配合相关检查;患者及家属对本研究均知情同意。患者剔除标准包括:缺血性卒中;有陈旧性脑出血;患有焦虑症;既往有精神障碍史;有严重感染或心、肺、肝、肾等重要脏器功能不全或肿瘤;伴失语、严重认知障碍不能配合检查等。采用随机数字表法将上述患者分为观察组及对照组,每组 46 例。2 组患者一般资料情况详见表 1,表中数据经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

表 1 入选时 2 组患者一般资料情况比较

组别	例数	性别	年龄	体重指数
		男/女	(岁, $\bar{x}\pm s$ )	( $\text{kg}/\text{m}^2$ , $\bar{x}\pm s$ )
对照组	46	28/18	44.92±7.35	22.29±2.36
观察组	46	26/20	45.64±8.25	23.14±3.15
组别	例数	受教育年限	MMSE 评分	HAMD 评分
		(年, $\bar{x}\pm s$ )	(分, $\bar{x}\pm s$ )	(分, $\bar{x}\pm s$ )
对照组	46	12.01±4.15	25.25±3.22	24.12±2.32
观察组	46	12.36±4.43	25.34±3.12	24.33±3.11

注:简易智力评分量表(mini-mental state examination, MMSE)

## 二、治疗方法

2 组患者均给予常规治疗,包括高压氧、控制血压、神经营养支持疗法及对症处理等,同时辅以针灸、按摩及康复训练。对照组在此基础上口服 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)再摄取抑制剂艾司西酞普兰(湖南洞庭药业股份有限公司出品,国药准字 H20143391,每片 10 mg),10 mg/次,1 次/d,连续服用 8 周。观察组患者在对照组治疗基础上辅以 rTMS 治疗,采用武汉依瑞德产 CCY-II 型磁场刺激仪及 8 字型线圈(型号为 B9076),将线圈中心直接与刺激部位皮肤接触。选用 2016 年美国经颅磁刺激治疗抑郁共识推荐的治疗方案:刺激部位为左前额叶,磁刺激频率 10 Hz<sup>[7]</sup>。在首次治疗前,每位患者均需检测运动阈值(motor thresholds, MT)水平,使用单脉冲模式刺激

患者利手侧拇指运动区皮质(M1),如10次连续刺激中至少有5次对侧拇指外展肌运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)超过50 μV时的最小刺激强度即为MT。治疗时患者取坐位或仰卧位,磁刺激强度为60% MT,每刺激4 s则间歇56 s,总刺激时间为20 min,每天给予800个磁脉冲刺激,每天治疗1次,每周治疗5 d,连续治疗8周。

三、疗效评定标准

于治疗前、治疗8周后对2组患者抑郁病情及工作记忆力改善情况进行评定,具体评定内容包括以下方面。

1. HAMD 评分:该量表评定内容包括焦虑/躯体化、睡眠障碍、日夜变化、体质量、认识障碍、迟缓、绝望感7个方面,总分越高表明患者抑郁程度越严重,如HAMD评分<17分为轻度抑郁,17~24分为中度抑郁,≥24分为重度抑郁<sup>[8]</sup>。

2. 威斯康星卡片分类测试(Wisconsin card sorting test, WCST):测试时计算机屏幕呈现4张刺激卡片及128张反应卡片,每张卡片上分别着红、绿、黄或蓝色,画有1~4个三角形、五角星形、十字形或圆形。4张刺激卡片分别画有1个红三角,2个绿五角星,3个黄十字和4个蓝圆形。分类原则由计算机按颜色→形状→数量顺序进行设定,受试者需不断尝试、分析、推理找到计算机设定的分类原则,并按照得出的正确分类原则连续进行10次分类;随后计算机切换到下一个分类原则。如此连续完成6次正确分类或用完128张卡片测试结束。该测试无时间限制,测试结束后统计受试者完成分类数、概念性水平反应率、错误率及保持性反应率等<sup>[9]</sup>。

3. MMSE 检查:该量表评定内容包括时间、空间定向力、即刻、延迟记忆力、注意力及计算力、语言表达力等,共计30道题目。测试者通过询问患者,如患者回答正确则该题目得分计1分,回答错误或回答不知道计0分,MMSE总分为30分,其中27~30分为正常,24分以下即认为存在认知功能障碍<sup>[10]</sup>。

4. TOH 测试:将5个不同型号大小的圆盘分别套在3个圆柱上,要求患者移动圆盘,最终将圆盘由大到小放于其中一个圆柱上。具体规则包括:大圆盘必须放在小圆盘下方;最终所有圆盘均套在同一个圆柱上;每次只能移动1个圆盘。记录患者准确率、得分和速度,最终得分=准确率×速度×难度×2000,其中难度=1.47<sup>[11]</sup>。

四、统计学分析

本研究所得计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用SPSS 18.0版统计学软件包进行数据分析,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,计量资料比较采用t检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

治疗前2组患者HAMD评分、MMSE评分、WCST错误率、保持反应率、概念性水平反应率和完成分类数、TOH准确率、速度及得分组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ );治疗后2组患者HAMD评分、WCST错误率、保持反应率均较治疗前明显下降(均 $P < 0.05$ );而MMSE评分、WCST概念性水平反应率和完成分类数、TOH准确率、速度及得分均较治疗前明显升高(均 $P < 0.05$ );并且上述指标均以观察组患者的改善幅度较显著,与对照组间差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。具体数据见表2。

讨 论

PSD发生机制十分复杂,其潜在发病假说也较多,大多数学者认为PSD发病与多种因素相关,是一种生物-心理-社会疾病,主要涉及大脑皮质功能损伤、卒中后患者神经功能缺失、社会行为改变及一些血管危险因素等<sup>[12]</sup>。相关研究证实,脑出血后抑郁症的发生与神经功能缺损程度具有正相关性,这可能与脑内神经递质代谢紊乱、病灶部位神经受损情况有关,特别是5-HT、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)间的通路被破坏及平衡失调,导致机体5-HT及NE等神经递质含量下降而诱发抑郁<sup>[13-14]</sup>。艾司西酞普兰是一种5-HT再摄取抑制剂,可增强中枢神经系统5-HT作用,降低神经细胞对5-HT再摄取,从而发挥抗抑郁作用,同时还被证实在改善工作记忆方面疗效显著<sup>[15-16]</sup>。

rTMS治疗过程中产生的交变磁场能透过患者颅骨并在颅内诱生电流,从而影响神经细胞电活动,调控大脑皮质局部功能。高频磁刺激可易化局部神经元活动,提高大脑皮质兴奋性;低频磁刺激能抑制局部神经元活动,下调大脑皮质兴奋性。并且相关研究还发现,rTMS能同时影响刺激局部及功能相关远隔皮质功能,促进皮质功能重组,上述生物学效应在磁刺激停止后仍将持续一段时间,对重塑大脑皮质局部或整体神经网络功能具有重要作用<sup>[17-18]</sup>。抑郁症患者脑功能障碍多与大脑皮质及皮质下核团间交互作用出现问题有关,机体大脑皮质左侧前额叶背外侧区(dorsolateral prefrontal regions, DLPFC)参与正性情绪调节,右侧DLPFC参与负性情绪调节。抑郁症患者其左侧DLPFC功能通常减弱,而右侧DLPFC功能则明显增强;通过调整患者两侧DLPFC功能,在理论上有利于缓解抑郁症患者病情。有研究证实,rTMS刺激可激活患者DLPFC区,采用高频

表2 治疗前、后2组患者各项疗效指标结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HAMD 评分 (分)	MMSE 评分 (分)	WCST 检测				TOH 检测		
				评分错误率	保持反应率	概念性水平反应率	完成分类数	准确率	速度	得分(分)
观察组										
治疗前	46	24.12±2.32	25.25±3.22	0.85±0.22	0.50±0.12	0.32±0.11	1.88±0.34	0.40±0.15	0.41±0.12	689.45±352.33
治疗后	46	11.35±1.25 <sup>ab</sup>	28.25±1.23 <sup>ab</sup>	0.33±0.12 <sup>ab</sup>	0.25±0.09 <sup>ab</sup>	0.70±0.15 <sup>ab</sup>	5.12±0.82 <sup>ab</sup>	0.87±0.25 <sup>ab</sup>	0.88±0.23 <sup>ab</sup>	2109.28±568.20 <sup>ab</sup>
对照组										
治疗前	46	24.33±3.11	25.34±3.12	0.86±0.20	0.52±0.13	0.30±0.10	1.79±0.32	0.41±0.15	0.43±0.14	701.25±413.09
治疗后	46	15.09±1.59 <sup>a</sup>	26.33±2.36 <sup>a</sup>	0.56±0.18 <sup>a</sup>	0.33±0.09 <sup>a</sup>	0.46±0.13 <sup>a</sup>	3.02±0.98 <sup>a</sup>	0.63±0.22 <sup>a</sup>	0.66±0.20 <sup>a</sup>	1609.37±302.11 <sup>a</sup>

注:与组内治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与治疗后对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

rTMS 刺激左侧 DLPFC 区或采用低频 rTMS 刺激右侧 DLPFC 区均有可能对抑郁症发挥治疗作用,目前多建议采用高频 rTMS 刺激患者左侧 DLPFC<sup>[19]</sup>;并且 rTMS 刺激 DLPFC 可能还具有如下效应:通过额叶-扣带回-皮质下核团神经回路激活扣带回、壳核、海马和丘脑,通过胼胝体激活对侧相应区域,增强纹状体和中脑边缘系统多巴胺(dopamine, DA)释放,提高血液中脑源性神经营养因子水平<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,治疗后 2 组患者 HAMD、MMSE 评分、WCST 及 TOH 各项指标均较治疗前明显改善,并且观察组上述各项指标亦显著优于对照组水平,表明抗抑郁药物艾司西酞普兰与 rTMS 联用对缓解脑出血患者抑郁病情、提高认知功能具有协同作用,同时还能显著改善患者工作记忆能力,与相关文献报道结果<sup>[21]</sup>基本一致。

综上所述,本研究结果表明,抗抑郁药物艾司西酞普兰联合 rTMS 治疗可有效改善脑出血患者抑郁病情,增强工作记忆功能,提高生活质量;但由于本研究样本量偏小,更确切的结论尚需大样本研究进一步探讨。

### 参 考 文 献

[1] 杨伶俐,张志珺.卒中后抑郁的流行病学及临床特点[J].中国卒中杂志,2007,2(11):907-911.DOI:10.3969/j.issn.1673-5765.2007.11.008.

[2] Hackett ML, Yapa C, Parag V, et al. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies[J]. Stroke, 2005, 36(6):1330-1340. DOI: 10.1161/01.STR.0000165928.19135.35

[3] Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review[J]. Clin Neurophysiol, 2001, 112(8):1367-1377. DOI:10.1016/s1388-2457(01)00585-5.

[4] Archer JA, Lee A, Qiu A. Working memory, age and education: A lifespan fMRI study[J]. PLoS One, 2018, 13(3):e0194878. DOI: 10.1371/journal.pone.0194878.

[5] 王少石,周新雨,朱春燕.卒中后抑郁临床实践的专家共识[J].中国卒中杂志,2016,11(8):685-693. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.08.015.

[6] 中华医学会神经外科学分会,中国医师协会急诊医师分会,国家卫生和计划生育委员会脑卒中筛查与防治工程委员会.自发性脑出血诊断治疗中国多学科专家共识[J].中华急诊医学杂志,2015,24(12):1321-1326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.12.004.

[7] 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. DOI: 10.1016/j.brs.2016.03.010.

[8] Zimmerman M, Martinez JH, Young D, et al. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale[J]. J Affect Disord, 2013, 150(2):384-388. DOI: 10.1016/j.jad.2013.04.028.

[9] Borkowska A, Drozd W, Jurkowski P, et al. The Wisconsin card sorting test and the N-back test in mild cognitive impairment and elderly depression[J]. World J Biol Psychiatry, 2009, 10(3):870-876.

[10] van Steenoven I, Aarsland D, Hurtig H, et al. Conversion between mini-

mental state examination, Montreal cognitive assessment, and dementia rating scale-2 scores in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2014, 29(14):1809-1815. DOI:10.1002/mds.26062.

[11] Ruiz-Diaz M, Hernandez-Gonzalez M, Gervara MA, et al. Prefrontal EEG correlation during Tower of Hanoi and WCST performance: effect of emotional visual stimuli[J]. J Sex Med, 2012, 9(10):2631-2640. DOI:10.1111/j.1743-6109.2012.02782.x.

[12] Alajbegovic A, Djelilovic-Vranic J, Nakicevic A, et al. Post-stroke depression[J]. Med Arch, 2014, 68(1):47-50. DOI:10.5455/medarch.2014.68.47-50.

[13] Oliveira JF, Zanão TA, Valiengo L, et al. Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-free patients with major depressive disorder[J]. Neurosci Lett, 2013, 537(1):60-64. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.01.023.

[14] Wang XL, Du MY, Chen TL, et al. Neural correlates during working memory processing in major depressive disorder[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2015, 56:101-108. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.08.011.

[15] Kalechstein AD, Mahoney JJ, Yoon JH, et al. Modafinil, but not escitalopram, improves working memory and sustained attention in long-term, high-dose cocaine users[J]. Neuropharmacology, 2013, 64(16):472-478. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.064.

[16] Soczynska JK, Ravindran LN, Styra R, et al. The effect of bupropion XL and escitalopram on memory and functional outcomes in adults with major depressive disorder: results from a randomized controlled trial[J]. Psychiatry Res, 2014, 220(1):245-250. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.06.053.

[17] Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, et al. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke[J]. Neurology, 2005, 65(3):466-468. DOI: 10.1212/01.wnl.0000173067.84247.36.

[18] Ogiue-Ikeda M, Kawato S, Ueno S. Acquisition of ischemic tolerance by repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat hippocampus[J]. Brain Res, 2005, 1037(1-2):7-11. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.10.063.

[19] Fitzgerald PB, Oxley TJ, Laird AR, et al. An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression[J]. Psychiatry Res, 2006, 148(1):33-45. DOI: 10.1016/j.psychresns.2006.04.006.

[20] Padberg F, Goldstein-Müller B, Zwanzger P, et al. Prefrontal cortex stimulation as antidepressant treatment: mode of action and clinical effectiveness of rTMS[J]. Suppl Clin Neurophysiol, 2003, 56:406-443.

[21] Korgaonkar MS, Grieve SM, Etkin A, et al. Using standardized fMRI protocols to identify patterns of prefrontal circuit dysregulation that are common and specific to cognitive and emotional tasks in major depressive disorder: first wave results from the iSPOT-D study[J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(5):863-871. DOI: 10.1038/npp.2012.252.

(修回日期:2018-03-20)

(本文编辑:易浩)