

· 临床研究 ·

米氮平联合重复经颅磁刺激治疗缺血性脑卒中后抑郁的疗效观察

马式意 李柄佑 王蕊 张金燕 王凯旋 勾丽洁

承德医学院附属医院, 河北 承德 067000

通信作者: 勾丽洁, Email: gouljie1974@163.com

【摘要】 目的 观察米氮平联合重复经颅磁刺激(rTMS)治疗缺血性脑卒中后抑郁患者的疗效。**方法** 采用随机数字表法将 40 例缺血性脑卒中后抑郁患者分为观察组及对照组, 每组 20 例。2 组患者均给予基础干预(包括基础药物及常规康复治疗), 观察组患者在此基础上给予米氮平口服(每晚口服 1 次, 每次 15 mg)及 rTMS 治疗(磁刺激频率包括 1 Hz、5 Hz), 对照组患者则给予米氮平口服(每晚口服 1 次, 每次 15 mg)及假 rTMS 治疗。于治疗前、治疗 4 周后分别检测 2 组患者静息运动阈值(RMT), 并采用匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、抑郁自评量表(SDS)对患者睡眠障碍及抑郁程度进行评定。**结果** 与治疗前比较, 治疗后观察组患者左半球 RMT 值[68.78% (46.71% ~ 74.30%)]明显降低($P < 0.05$), 右半球 RMT 值[50.49% (42.42% ~ 78.59%)]明显升高($P < 0.05$), 对照组两侧脑半球 RMT 值均未发生明显改变($P > 0.05$)。治疗后 2 组患者 PSQI、HAMD 及 SDS 评分均显著低于治疗前水平($P < 0.05$); 并且治疗后观察组 PSQI 评分[(8.1±2.1)分]、HAMD 评分[(10.3±3.0)分]、SDS 评分[(51.40±5.7)分]亦显著低于对照组水平($P < 0.05$)。**结论** 米氮平联合 rTMS 治疗缺血性脑卒中后抑郁患者疗效显著, 能进一步改善患者睡眠质量, 减轻抑郁程度。

【关键词】 缺血性脑卒中; 重复经颅磁刺激; 脑卒中后抑郁**基金项目:** 2018 年度河北省医学科学研究重点课题计划(20181166)**Funding:** The 2018 Medical Science Research Key Project Plan of Hebei Province(20181166)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.06.008

脑卒中是临床常见的急性脑血管疾病, 其中缺血性脑卒中约占脑卒中总量的 85%, 患者多伴有偏瘫、语言及吞咽障碍等多种神经功能受损表现, 对其日常生活造成严重影响^[1]。卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中患者最常见的情感障碍, 据统计约 25% ~ 79% 的脑卒中后患者存在不同程度抑郁, 且多伴有相关躯体症状^[2]。米氮平是一类去甲肾上腺素和特异性 5-羟色胺能抗抑郁剂(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, NaSSA), 可特异阻滞 5-HT₂、5-HT₃ 受体, 拮抗中枢 NE 能神经元突触前膜 α_2 受体, 增加中枢 NE、5-HT 递质浓度从而产生抗抑郁作用, 是临床较常用的抗抑郁药物之一^[3]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种非侵入性无痛神经系统检查及治疗技术, 能对大脑皮质产生刺激作用, 兴奋或抑制局部大脑皮质功能, 对抑郁症具有较好疗效^[4]。本研究联合采用米氮平及 rTMS 治疗缺血性 PSD 患者, 获得满意康复疗效。

对象与方法

一、研究对象及分组

患者纳入标准包括: ①符合 2018 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南关于缺血性脑卒中的诊断标准^[1]; ②符合《精神障碍诊断与统计手册》第五版关于抑郁症的诊断标准^[5]及 PSD 相关诊断标准^[3]; ③刺激健侧及病灶侧皮质 M1 区均可记录到运动

诱发电位(motor evoked potential, MEP); ④右利手, 年龄 ≥ 40 岁; ⑤无认知功能障碍; ⑥抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分 ≥ 53 分, 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分 ≥ 20 分; ⑦匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分 > 10 分; ⑧患者或家属对本研究知晓并签署相关文件。患者排除标准包括: ①脑卒中非首发; ②合并严重心、肺、肝、肾等重要脏器功能障碍; ③出现新的脑梗死或脑出血灶; ④体内有心脏起搏器、支架等装置; ⑤既往有睡眠障碍、焦虑、抑郁等精神障碍病史, 近 2 周服用过镇静催眠或抗抑郁药物, 最近 1 年内进行过 rTMS 治疗; ⑥有癫痫、精神分裂症等精神疾病史。本研究同时经承德医学院附属医院伦理学委员会审批(LL063)。

选取 2019 年 8 月至 2020 年 8 月期间在我院康复医学科治疗且符合上述标准的缺血性 PSD 患者 40 例, 采用随机数字表法将其分为观察组及对照组, 每组 20 例。2 组患者一般资料情况(详见表 1)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。

二、治疗方法

2 组患者均给予基础干预(包括基础药物及常规康复治疗), 观察组患者在此基础上给予米氮平口服及 rTMS 治疗, 对照组患者则给予米氮平口服及假 rTMS 治疗。具体治疗方法如下。

1. 基础干预: 包括基础药物治疗及常规康复治疗。基础药

表 1 入选时 2 组患者一般资料情况比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	文化程度(例, %)					病程 (d, $\bar{x}\pm s$)	偏瘫侧别(例)	
		男	女		文盲	小学	初中	高中及 中专	大专及 本科		左侧	右侧
观察组	20	9	11	54.5 $\pm$ 8.3	2	4	4	7	3	14.9 $\pm$ 1.8	6	14
对照组	20	7	13	56.9 $\pm$ 8.2	2	7	4	6	1	15.0 $\pm$ 1.4	8	12

物治疗参考《脑卒中及短暂性脑缺血发作的二级预防指南核心内容(2014 年 AHA/ASA 版)》^[6] 相关标准执行,并给予必要的对症支持治疗(如控制患者血压、血糖及脑血管病并发症等);常规康复治疗则根据患者病情给予物理治疗、作业治疗、言语吞咽治疗及矫形器训练等。

2.抗抑郁药物治疗:本研究所用米氮平片为山西康宝生物制品股份有限公司生产(商品名为康多宁/晋康,批准文号:国药准字 H20080101,规格:15 mg $\times$ 20 片),每晚口服 1 次,每次 15 mg,连续服用 4 周,治疗期间不调整药量及更换药物。

3.rTMS 治疗:选用武汉依瑞德公司产 CCY-I 型经颅磁刺激仪及“8”字形磁刺激线圈,治疗时观察组患者取平卧位并保持清醒状态,治疗第 1、2 天针对右侧背外侧前额叶皮质区(dorso-lateral prefrontal cortex, DLPFC)给予 90%静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)强度、1 Hz 低频磁刺激,每串刺激 10 次,串间隔 15 s,总串数 130 串。从第 3 天开始分别针对左侧 DLPFC 区给予 5 Hz 高频磁刺激(90% RMT 强度,每串刺激 30 次,串间隔 45 s,总串数 22 串),针对右侧 DLPFC 区给予 1 Hz 低频磁刺激(90% RMT 强度,每串刺激 10 次,串间隔 15 s,总串数 64 串)。上述治疗每天 1 次,每周治疗 5 d,连续治疗 4 周。对照组患者给予假 rTMS 治疗,其治疗操作及疗程同观察组,但治疗期间磁刺激仪无能量输出。

三、疗效评定分析

于治疗前、治疗 4 周后由同一位不参与治疗且对分组不知情的资深康复医师对 2 组患者进行疗效评定,具体评定内容如下。

1.RMT 检测:患者取坐位并正确佩戴定位帽,根据定位帽定位图示及中央前回体表投影特点,找到一侧大脑皮质手运动区头皮投影区作为刺激靶点,磁刺激线圈与颅骨表面相切,采用单脉冲刺激模式,以连续 10 次刺激中至少有 5 次能在对侧手掌第一骨间肌记录到 50 μ V 运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)的最小磁刺激强度为 RMT 值,本研究以磁刺激仪最大输出强度(maximal stimulator output, MSO)的百分比表示 RMT, RMT 越高提示受试者皮质兴奋性越低^[7]。

2.匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评定:该量表评定内容包括主观睡眠质量、睡眠潜伏期、睡眠持续性、习惯性睡眠效率、睡眠紊乱、日间功能紊乱及催眠药物等 7 个方面,得分 0~5 分、6~10 分、11~15 分、16~21 分则分别表示睡眠质量很好、良好、一般、很差^[8]。

3.汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评定:该量表评定内容共包括 24 项,总分 $\leq$ 8 分表示正常,8~20 分表示可能患抑郁,20~35 分表示确定患抑郁,>35 分表示患严重抑郁^[9]。

4.抑郁自评量表(SDS)评定:该量表包含 20 个反映抑郁主观感受的项目,每个项目按症状出现频次进行 4 级评分,总分 53~62 分表示轻度抑郁,63~72 分表示中度抑郁,73 分以上表

示重度抑郁^[10]。

四、统计学分析

本研究采用 SPSS 26.0 版统计学软件包进行数据分析,所得计量资料先经正态性及方差齐性检验,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(median, M)及四分位数间距(quantile range, QR)表示,选用非参数检验(曼-惠特尼检验)进行统计比较;计数资料比较采用 χ^2 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 PSQI、HAMD 及 SDS 评分组间差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后 2 组患者上述指标评分均较治疗前明显降低(*P*<0.05),并且观察组各项指标评分亦显著低于对照组水平,组间差异均具有统计学意义(*P*<0.05)。具体数据见表 2。

表 2 治疗前、后 2 组患者 PSQI、HAMD 及 SDS 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PSQI 评分	HAMD 评分	SDS 评分
观察组				
治疗前	20	15.1 $\pm$ 1.8	27.5 $\pm$ 3.3	63.4 $\pm$ 5.2
治疗后	20	8.1 $\pm$ 2.1 ^{ab}	10.3 $\pm$ 3.0 ^{ab}	51.4 $\pm$ 5.7 ^{ab}
对照组				
治疗前	20	15.3 $\pm$ 2.3	26.6 $\pm$ 3.5	61.4 $\pm$ 5.9
治疗后	20	12.4 $\pm$ 2.1 ^a	18.4 $\pm$ 3.6 ^a	58.5 $\pm$ 5.6 ^a

注:与组内治疗前比较, ^a*P*<0.05;与对照组治疗后比较, ^b*P*<0.05

治疗前 2 组患者两侧脑半球 RMT 值组间差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后观察组患者左侧脑半球 RMT 值明显下降(*P*<0.05),右侧脑半球 RMT 值明显上升(*P*<0.05),对照组患者两侧脑半球 RMT 值均未发生明显改变(*P*>0.05);通过组间比较发现,治疗后观察组患者左侧脑半球 RMT 值较对照组显著降低,右侧脑半球 RMT 值较对照组明显增高,组间差异均具有统计学意义(*P*<0.05)。具体数据见表 3。

表 3 治疗前、后 2 组患者两侧脑半球 RMT 值比较(%)

组别	例数	左侧脑半球 RMT 值	右侧脑半球 RMT 值
观察组			
治疗前	20	76.94(60.57~84.28)	42.58(37.21~77.39)
治疗后	20	68.78(46.71~74.30) ^{ac}	50.49(42.42~78.59) ^{ac}
对照组			
治疗前	20	81.21(52.74~88.34)	42.48(36.17~88.27)
治疗后	20	79.96(52.00~87.39) ^b	44.22(38.14~85.73) ^b

注:与组内治疗前比较, ^a*P*<0.05, ^b*P*>0.05;与对照组治疗后比较, ^c*P*<0.05

讨 论

本研究结果显示,治疗后 2 组患者抑郁程度、睡眠质量等均有不同程度改善,并且观察组抑郁及睡眠质量改善情况亦显著优于对照组水平($P<0.05$),表明米氮平联合 rTMS 治疗 PSD 患者具有协同作用,能进一步改善患者睡眠质量,减轻抑郁程度,提高生活质量。

PSD 能加重脑卒中患者躯体及心理症状,所产生的负性情绪与神经功能缺损、脑血流量减少、有害物质释放等因素共同作用,能引发或加重卒中后睡眠障碍(post-stroke sleep disorders, PSSD),约 95% 的 PSD 患者伴有不同程度 PSSD,对其康复进程及生活质量均造成严重影响^[11]。

抗抑郁药物是目前治疗 PSD 的主要手段之一,但由于抑郁症的异质性及抗抑郁药物的非广谱性及副作用,使得抗抑郁药物联合物理治疗方案成为当前研究热点。有研究证实 rTMS 干预能提高抗抑郁药物疗效,这可能是 rTMS 与抗抑郁药物产生了协同作用,能进一步加速卒中后抑郁相关脑区修复及重建^[12]。本研究也获得类似结果,如观察组患者经米氮平及 rTMS 联合治疗后,其 PSQI、SDS 及 HAMD 评分均显著优于仅给予米氮平口服的对照组。

目前国内、外关于 PSD 的确切发病机制尚未明确。有学者从解剖学层面分析,认为脑卒中后情绪调控相关脑区(如下丘脑、皮质、边缘系统、基底节区等)被破坏可造成脑卒中后情绪障碍^[12]。大脑半球功能异常偏侧化理论指出,抑郁时机体左侧大脑半球活跃度降低,焦虑时右侧大脑半球活跃度上升^[13]。临床通常采用高频 rTMS 兴奋左半球,采用低频 rTMS 抑制右半球,通过调控皮质兴奋性以纠正大脑半球功能异常偏侧化,进而改善卒中患者抑郁程度。本研究结果发现观察组患者经米氮平及 rTMS 联合治疗后,其两侧脑半球 RMT 值均发生明显改变(如左侧脑半球 RMT 值下降、右侧脑半球 RMT 值上升),有助于两侧脑半球功能恢复平衡。另外神经递质失衡学说认为,神经元分泌的 5-羟色胺、去甲肾上腺素等神经递质均参与机体的情绪调节过程,脑卒中能破坏神经递质传导通路并导致脑内单胺类神经递质减少,从而诱发抑郁情绪^[14];而低频或高频 rTMS 能影响机体单胺类神经递质释放及其受体表达,从而改善 PSD 患者抑郁程度^[15]。还有学者指出,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是一种广泛存在于海马、大脑皮质、小脑等部位的神经营养素,PSD 的发生与 BDNF 含量密切相关,如 BDNF 含量越低,卒中患者越容易出现抑郁,而高频 rTMS 干预能提高 BDNF 含量及增强神经突触可塑性,从而改善 PSD 患者抑郁情绪^[16]。

综上所述,本研究结果表明米氮平联合 rTMS 治疗 PSD 患者具有协同作用,能有效缓解卒中后抑郁程度,加速功能恢复及生活质量改善。需要指出的是,本研究只纳入了能检测到 MEP 的 PSD 患者,并且患者病程均不超过 1 个月,未针对脑梗死病灶进行分层研究,治疗时间偏短且未进行随访,后续研究将针对上述问题进一步完善并得出更准确结论。

参 考 文 献

[1] 彭斌,吴波.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科

杂志,2018,51(9):666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.

- [2] Wen H, Weymann KB, Wood L, et al. Inflammatory signaling in post-stroke fatigue and depression [J]. Eur Neurol, 2018, 80(3-4): 138-148. DOI: 10.1159/000494988.
- [3] 王少石,周新雨,朱春燕.卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J].中国卒中杂志,2016,11(8):685-693. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.08.015.
- [4] Isserles M, Daskalakis ZJ, George MS, et al. Simple electroencephalographic treatment-emergent marker can predict repetitive transcranial magnetic stimulation antidepressant response—a feasibility study [J]. J ECT, 2018, 34(4): 274-282. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000551.
- [5] Kupfer DJ, Kuhl EA, Wulsin L. Psychiatry's integration with medicine: the role of DSM-5 [J]. Annu Rev Med, 2013, 64: 385-392. DOI: 10.1146/annurev-med-050911-161945.
- [6] 倪金迪,李响,刘梅,等.脑卒中及短暂性脑缺血发作的二级预防指南核心内容(2014 年 AHA/ASA 版) [J]. 中国临床神经科学, 2015, 23(1): 65-73.
- [7] de Goede AA, Ter Braack EM, van Putten MJ. Single and paired pulse transcranial magnetic stimulation in drug naive epilepsy [J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127(9): 3140-3155. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.06.025.
- [8] 张作记.行为医学量表手册[M].北京:中华医学电子音像出版社, 2005: 292-293.
- [9] Vindbjerg E, Makransky G, Mortensen EL, et al. Cross-cultural psychometric properties of the Hamilton depression rating scale [J]. Can J Psychiatry, 2019, 64(1): 39-46. DOI: 10.1177/0706743718772516.
- [10] Neffs G, Pouwer F, Denollet J, et al. The course of depressive symptoms in primary care patients with type 2 diabetes: results from the Diabetes, Depression, Type D Personality Zuidoostr-Brabant (DiaDDZoB) Study [J]. Diabetologia, 2012, 55(3): 608-616. DOI: 10.1007/s00125-011-2411-2.
- [11] 焦传安,张自学,吴本波,等.睡眠障碍与脑卒中患者抑郁的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2019,29(10):86-90. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.10.017.
- [12] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.03.010.
- [13] 王学义,陆林,郑重.经颅磁刺激与神经精神疾病[M].北京:北京大学医学出版社,2014:100-101.
- [14] Nabavi SF, Dean OM, Turner A, et al. Oxidative stress and post-stroke depression: possible therapeutic role of polyphenols [J]. Curr Med Chem, 2015, 22(3): 343-351. DOI: 10.2174/0929867321666141106122319.
- [15] Tang Y, Chen A, Zhu S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression after basal ganglia ischaemic stroke: protocol for a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial [J]. BMJ Open, 2018, 8(2): e018011. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018011.
- [16] Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors [J]. Pharmacopsychiatry, 2016, 39(2): 52-59. DOI: 10.1055/s2016-931542.

(修回日期:2021-03-15)

(本文编辑:易 浩)