

· 综述 ·

卒中后抑郁的康复治疗进展

乐趣 屈云

目前有 20% ~ 50% 的脑卒中患者发生脑卒中后会出现一种较为复杂的情感障碍,主要表现为情绪低落、兴趣减退、烦躁悲观、全身疲倦等症状,常在患病 1 年出现,并持续 2 周以上,即卒中后抑郁(post stroke depression, PSD)^[1]。PSD 可增高患者病死率,研究表明,脑卒中后出现抑郁的患者病死率较未出现抑郁患者高出 2.4 倍^[2];心境障碍会严重影响患者的生活质量,对患者康复产生不利影响,甚至会引发自杀等严重后果^[3]。关于 PSD 的发病机制,目前认为可能与脑血管病变造成调节情感的神经通路、神经递质、神经营养因子等的异常有关,也有人认为社会心理因素可能为 PSD 的主要原因。两种说法都有一定的理论依据,确切机制还需要进一步的研究^[4]。目前治疗 PSD 主要分为药物治疗和非药物治疗。药物治疗主要使用抗抑郁药,如单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)、三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)、5-HT 再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)等^[5-12]。药物在使用时可能会出现药物毒性作用,如抗胆碱作用、心脏毒性作用、性功能障碍及撤药综合征等不良反应,有些药物在特殊人群中使用的安全问题近年来也不断受到关注^[13]。近几年,康复治疗在治疗 PSD 方面取得了一定的进展,有积极的治疗效果,且可避免药物的不良反应。本文就近年来国内外 PSD 的康复治疗,如经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)治疗、高压氧疗法、运动疗法、音乐疗法等的现状作一综述。

治疗方式

一、TMS 对 PSD 的临床治疗效果

利用法拉第的电磁感应原理,时变电流通过垂直放置在头颅上的线圈时,产生时变磁场,时变磁场使神经元产生感应电流引起一系列生物学效应,即为 TMS。磁刺激以其无创、安全、不良反应少等优势,受到了越来越多的人的关注,常被应用于脑功能失常的一些疾病中,治疗效果得到了肯定^[14-15]。临床上目前常采用单脉冲 TMS 进行疾病的检查(也有使用双脉冲 TMS),而在治疗方面则主要采用重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)。rTMS 可分为高频 rTMS 和低频 rTMS 等。

1. 高频 rTMS 疗法: Kim 等^[16]利用高频 rTMS 疗法刺激脑卒中后患者左侧额前回的背外侧部,观察其对患者认知和情感的影响。试验将 18 例患者(男 10 例,女 8 例,平均年龄 62.9 岁),按随机数字表法分为低频 rTMS 组(1 Hz)、高频 rTMS 组(10 Hz)和模拟刺激组(对照组)三组,共治疗 10 次(每周 5 次,共 2 周),分别用计算机神经心理学测试来评价患者认知功能,

用伦敦塔试验(Tower of London test)^[17]来评估患者的执行能力,用改良巴氏量表评价患者日常生活活动能力,用 Beck 抑郁问卷调查来评价患者的情绪水平。试验结果显示, TMS 对认知功能并没有太大的影响,而改良巴氏量表得分 3 组均有所增加,同时高频 rTMS 组的 Beck 抑郁问卷分数要低于其它 2 组($P < 0.05$),说明高频 rTMS 在一定程度上对患者情绪是有积极影响的。

Baeken 等^[18]让受试者观察一些积极或者消极的表情图片,同时试验组进行高频 rTMS 治疗,刺激部位位于左侧大脑额前皮质背外侧部,对照组给予模拟刺激,试验结果用 fMRI 监测。结果显示,当接受积极的信息刺激时,高频 rTMS 可以增加左侧大脑额前皮质背外侧部和右侧顶下回皮质神经元的活性,加强图片所给予的正面情感刺激;当接受消极信息刺激时,高频 rTMS 刺激可以减少脑区对于不良情绪的反应。这些结果显示高频 rTMS 对建立正面健康情绪,改善患者抑郁状态是有积极作用的,对今后 PSD 患者的治疗具有一定指导意义。

2. 低频 rTMS 疗法: 陈运平等^[19]通过观察低频 rTMS 对慢性应激抑郁模型大鼠的行为学和不同脑区中单胺类神经递质含量的影响,探讨低频 rTMS 对抑郁症的治疗效果及其机制,实验选取 12 只 SD 雄性大鼠建立抑郁模型,磁刺激组进行低频 rTMS 治疗,模型组进行模拟治疗,同时取健康 SD 雄性大鼠对照进行比较。结果表明,磁刺激组大鼠运动能力与磁刺激前及模型组比较有所增高($P < 0.01$);与健康对照组相比,差异没有统计学意义($P > 0.05$);同时测得模型组额叶皮质、海马和下丘脑内的 5-羟色胺、纹状体内的多巴胺含量均低于磁刺激组和健康对照组($P < 0.01$),磁刺激组同对照组比较,差异没有统计学意义($P > 0.05$),说明低频 rTMS 对慢性应激抑郁模型大鼠的行为能力有改善作用,可能会通过对不同脑区内单胺类神经递质水平进行调节,达到治疗抑郁症状的效果。

在已知高频 rTMS 对抑郁治疗有积极作用的基础上, Rossini 等^[20]通过比较低频 rTMS 和高频 rTMS 在治疗 PSD 的治疗效果,评定低频 rTMS 是否对抑郁有积极作用。将 74 例患者随机分为高频 rTMS 组(32 例)和低频 rTMS 组(42 例),给予相同的抗抑郁治疗,并且分别使用高频 rTMS 和低频 rTMS 疗法刺激同侧额前皮质的背外侧部,用汉米尔顿抑郁量表(Hamilton rating scale for depression, HAMD)评价治疗效果;高频组和低频组分别有 21 例(65.6%)和 24 例(57.1%)有积极的治疗效果,差异不具有统计学意义($P > 0.05$);试验结果证明,低频 rTMS 与高频 rTMS 对抑郁症患者都有治疗作用。

Sallustio 等^[21]用低频 rTMS 刺激大脑左半球运动皮质,通过彩色多普勒超声观察电磁刺激对脑血流的影响,结果表明,低频 rTMS 有一定的调节血管反应活性的作用,可能会促进急性脑卒中患者脑血管自动调节作用,从而减轻了脑缺血对大脑的损害,减少了因为神经生物因素造成 PSD 的发生。

以上研究证实,不同频率的 TMS 对治疗 PSD 均有积极作

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.09.017

作者单位:610041 成都,四川大学华西临床医学院康复医学系(乐趣),四川大学华西医院康复医学科(屈云)

通信作者:屈云, Email: quyben@vip.sina.com

用,另有试验还认为,rTMS 还可以调节神经内分泌及代谢,改善局部脑血流量和脑代谢情况^[22],促进神经功能的恢复。不同频率 rTMS 在治疗 PSD 方面的机制可能不尽相同,高频 rTMS 可能通过兴奋大脑皮质神经元细胞发挥作用,低频 rTMS 通过调节神经递质以及脑血管反应活性可改善 PSD 症状,但具体机制还需进一步阐明;且 rTMS 对 PSD 的治疗参数目前尚无标准定论,还需要大样本、多中心的进一步研究讨论。

二、高压氧治疗

高压氧(hyperbaric oxygenation, HBO)治疗脑卒中主要表现在:①HBO 可以减轻脑血管中代谢产物(如乳酸)的堆积,提高过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化酶的含量,加强清除自由基和抗氧化的能力,减少有毒代谢物质对血管的伤害,减少再灌注损伤;②HBO 在一定程度上能够提高血氧含量,缓解脑组织缺氧,改善大脑能量供给;③HBO 可以提高血氧的弥散半径,加速残余血肿的清除,加速胶原纤维和毛细血管的再生与侧支循环的建立,能够减少缺血区脑组织细胞的凋亡,以挽回部分濒临死亡的脑部组织,加速病灶的修复;④HBO 可以增加椎-基底动脉的血流量,提高网状激活系统与脑干氧分压,能够加快意识的恢复速度,以维持生命功能的正常运转^[23-25]。因此,HBO 治疗时可增加脑部供血,促进脑部血管修复和神经系统恢复,对 PSD 治疗起到一定帮助,对脑卒中预后起到积极作用。

国外研究也证实 HBO 在 PSD 方面可能有积极的治疗作用。Lekic 等^[26]对初生小鼠大脑生发基质出血模型进行 HBO 治疗,第 3 周时评估小鼠认知功能,第 4 周时评价小鼠感觉、运动功能以及大脑、心脏和脾脏的生长水平,结果显示 HBO 治疗对初生小鼠大脑麻痹和精神异常表现出积极作用;对大脑生发基质出血小鼠进行早期 HBO 治疗可减缓脑萎缩进程,但其机制尚未阐明,还需要进一步更全面基础研究的支持。

三、运动疗法

Sims 等^[27]通过试验探讨渐进性抗阻训练(progressive resistance training, PRT)是否有利于 PSD 患者减轻抑郁症状。试验对入组的 45 例患者进行 10 周治疗,每周 2 次,在治疗前、治疗 10 周后和治疗 6 个月后分别对患者的生活质量和抑郁症状进行评估;同时设立对照组,进行常规康复运动锻炼。结果表明,PRT 治疗组患者的抑郁评分低于对照组,同时患者肌力有所增加。Stuart 等^[28]对 49 例脑卒中后至少 9 个月轻度到中度偏瘫患者在行常规治疗基础上,加以行走训练、肌肉强度训练和平衡能力训练,每次训练 1 h,每周 3 次;同时另选 44 例患者设立对照组,仅进行常规治疗,试验结果用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评估。试验结果显示,治疗组患者抑郁情况明显改善,且有统计学意义($P < 0.003$);同时还发现,治疗组患者步态和行走速度以及社会参与都有所改善($P < 0.000\ 15$)。Smith 等^[29]选取 20 例脑卒中后运动障碍患者进行跑步机上的行走训练,每次 20 min,共 12 次,分别在试验开始前、第 12 次治疗后和治疗 6 周后,对患者进行 Beck 抑郁量表以及社会参与度评估。结果表明,试验组患者抑郁情况较治疗之前有所改善,治疗效果优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。

以上试验反映出运动疗法对 PSD 患者是有一定积极作用的。运动疗法改善 PSD 患者症状的可能原因:运动后机体代谢水平提高,血氧含量提高,脑部供血供氧在一定程度上得以改

善,减少了代谢废物在体内堆积,促进了神经系统康复;另一方面,运动训练改善患者肌力、行走能力等,增加社会参与度,使患者树立信心,促进患者进一步恢复。运动训练可以在社区医院广泛开展,对患者预后提供了良好的环境。

四、音乐疗法

音乐治疗是一门新兴的边缘学科,目前在心理干预治疗方面被应用于临床,在相关文献中表现出音乐疗法对 PSD 患者可以起到一定的积极作用。

朱建中等^[30]将 80 例脑 PSD 患者按随机数字表法分为观察组和对照组,每组 40 例,均行常规治疗,观察组患者同时配合使用立体声耳机收听活泼、轻松、欢乐的乐曲以及自然声的背景音乐进行治疗,治疗前、后采用 HAMD 量表和护士观察量表(nurses' observation scale for inpatient evaluation, NOSIE)进行评分。经过 2 个月治疗后,2 组患者 HAMD 总分与治疗前相比均有一定程度下降,观察组 HAMD 总分较对照组低, NOSIE 总分提高,社会参与度及日常生活活动能力分数也高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。试验在一定程度上表明,音乐治疗作为精神科的辅助治疗方法对 PSD 患者的全面康复起着一定的积极作用。Choi 等^[31]的相关试验也证实了音乐疗法在治疗 PSD 中的作用,试验组患者每次进行音乐治疗 60 min,共治疗 15 次(每周 1~2 次),试验结果用 Beck 抑郁量表来评估;结果显示,治疗 15 次以后试验组患者的抑郁情况有所改善($P < 0.05$)。

有研究表明,杏仁中央核和底侧核之间存在的神经通路可以使音乐感觉与心血管反射控制之间产生相互作用,同时这条通路还有兴奋或抑制内分泌的功能。音乐治疗可能通过以上的神经纤维联系来发挥生理作用。同时音乐还能通过物理和生理的作用对大脑边缘系统和脑干结构等产生直接影响,其旋律能使精神振奋、刺激思维活跃、激励正常的行为、提高患者的应急能力,从而使患者原有的生活能力得以发挥^[32]。

问题与展望

PSD 是脑卒中患者较为常见的一种精神失常症状,对脑卒中预后和患者的正常生活有着不利影响,应早期干预^[33]。目前物理治疗在临床上对 PSD 的治疗表现出了积极的治疗作用。但大多数治疗 PSD 研究的样本量较小,缺乏大样本、多中心随机对照的临床研究,治疗标准化还需要更加精确丰富的数据和资料,需要不断地探索和研究。

参 考 文 献

- [1] Dafer RM, Rao M, Shareef A, et al. Poststroke depression. Top Stroke Rehabil, 2008, 15: 13-21.
- [2] Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P, et al. Association of depression with 10-year poststroke mortality. Am J Psychiatry, 1993, 150: 124-129.
- [3] Arseniou S, Arvaniti A, Samakouri M. Post-stroke depression; recognition and treatment interventions. Psychiatr, 2011, 22: 240-248.
- [4] Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. Biol Psychiatry, 2002, 52: 253-264.
- [5] Chen Y, Guo JJ, Zhan S, et al. Treatment effects of antidepressants in

- patients with post-stroke depression: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*, 2006, 40: 2115-2122.
- [6] Gill D, Hatcher S. A systematic review of the treatment of depression with antidepressant drugs in patients who also have a physical illness. *J Psychosom Res*, 1999, 47: 131-143.
- [7] 吕永良, 吴爱勤. 老年抑郁症的诊疗进展. *国外医学: 精神病学分册*, 2004, 31: 207-210.
- [8] Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry*, 2000, 157: 351-359.
- [9] Narushima K, Kosier JT, Robinson RG. Preventing post stroke depression: a 12-week double-blind randomized treatment trial and 21-month follow-up. *J Nerv Ment Dis*, 2002, 190: 296-303.
- [10] 周青. 氟西汀和帕罗西汀治疗抑郁症的对照观察. *临床精神医学杂志*, 2000, 10: 257.
- [11] Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, et al. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression: a three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. *J Neurol*, 2003, 250: 347-351.
- [12] Wiart L, Petit H, Joseph PA, et al. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke*, 2000, 31: 1829-1832.
- [13] 张琦祺, 高俊鹏, 蔡定芳. 卒中后抑郁的药物治疗——过去、现在与未来. *复旦学报(医学版)*, 2011, 38: 178-184.
- [14] 周盛年, 于艳艳, 刘黎青, 等. 脑卒中后抑郁. *临床神经病学杂志*, 2004, 17: 154-156.
- [15] Wassermann EM, Zimmermann T. Transcranial magnetic brain stimulation; therapeutic promises and scientific gaps. *Pharmacol Ther*, 2012, 133: 98-107.
- [16] Kim BR, Kim DY, Chun MH, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition and mood in stroke patients: a double-blind, sham-controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 2010, 89: 362-368.
- [17] Phillips LH, Wynn V, Gilhooly KJ, et al. The role of memory in the Tower of London task. *Memory*, 1999, 7: 209-231.
- [18] Baeken C, van Schuerbeek P, de Raedt R, et al. The effect of one left-sided dorsolateral prefrontal sham-controlled HF-rTMS session on approach and withdrawal related emotional neuronal processes. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122: 2217-2226.
- [19] 陈运平, 梅元武, 孙圣刚, 等. 低频重复经颅磁刺激对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及内单胺类神经递质的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2005, 27: 724-727.
- [20] Rossini D, Lucca A, Magri L, et al. A symptom-specific analysis of the effect of high-frequency left or low-frequency right transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychobiology*, 2010, 62: 91-97.
- [21] Sallustio F, di Legge S, Rizzato B, et al. Change in cerebrovascular reactivity following low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci*, 2010, 295: 58-61.
- [22] Ohnishi T, Matsuda H, Imabayashi E, et al. rCBF changes elicited by rTMS over DLPFC in humans. *Suppl Clin Neurophysiol*, 2004, 57: 715-720.
- [23] Lawson-Smith P, Olsen NV, Hyldegaard O. Hyperbaric oxygen therapy or hydroxycobalamin attenuates surges in brain interstitial lactate and glucose; and hyperbaric oxygen improves respiratory status in cyanide-intoxicated rats. *Undersea Hyperb Med*, 2011, 38: 223-237.
- [24] Sun L, Strelow H, Mies G, et al. Oxygen therapy improves energy metabolism in focal cerebral ischemia. *Brain Res*, 2011, 1415: 103-108.
- [25] 胡永善. 新编康复医学. 上海: 复旦大学出版社, 2005: 107.
- [26] Lekie T, Manaenko A, Rolland W, et al. Beneficial effect of hyperbaric oxygenation after neonatal germinal matrix hemorrhage. *Acta Neurochirurg Suppl*, 2011, 111: 253-257.
- [27] Sims J, Galea M, Taylor N, et al. Regenerate: assessing the feasibility of a strength-training program to enhance the physical and mental health of chronic post stroke patients with depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009, 24: 76-83.
- [28] Stuart M, Benvenuti F, Macko R, et al. Community-based adaptive physical activity program for chronic stroke: feasibility, safety, and efficacy of the Empoli model. *Neurorehabil Neural Repair*, 2009, 23: 726-734.
- [29] Smith PS, Thompson M. Treadmill training post stroke: are there any secondary benefits? A pilot study. *Clin Rehabil*, 2008, 22: 997-1002.
- [30] 朱建中, 周兆新, 张恒. 音乐疗法对脑卒中后抑郁患者的康复作用. *中国康复*, 2010, 25: 437-438.
- [31] Choi AN, Lee MS, Lim HJ. Effects of group music intervention on depression, anxiety, and relationships in psychiatric patients: a pilot study. *J Altern Complement Med*, 2008, 14: 567-570.
- [32] Koelsch S, Siebel WA. Toward a neural basis of music perception. *Trends Cogn Sci*, 2005, 9: 578-584.
- [33] Ramasubbu R. Therapy for prevention of post-stroke depression. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12: 2177-2187.

(修回日期: 2012-08-29)

(本文编辑: 汪 玲)

补 遗

本刊 2012 年第 34 卷第 8 期第 565 页所刊文章《经颅和经脊髓低频磁刺激对脊髓损伤后生长相关蛋白-43 表达的影响》的通信作者为: 华中科技大学同济医学院附属同济医院康复科, 许涛, Email: yxutao@ 263. com。

《中华物理医学与康复杂志》编辑部