

· 临床研究 ·

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

张朝辉 穆俊林 耿彩虹 李强 宋景贵

【摘要】目的 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)联用氟西汀治疗对脑卒中后抑郁(PSD)患者抑郁情绪及认知功能的影响。**方法** 采用随机数字表法将 82 例 PSD 患者分为治疗组及对照组,同时选取 40 例健康对象纳入正常组。2 组患者均给予神经内科常规干预,治疗组同时辅以 rTMS 及氟西汀联合治疗,对照组仅给予氟西汀治疗。于治疗前、治疗 8 周后采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评定患者抑郁程度改善情况,采用事件相关电位 P300 及探究性眼动分析(EEM)评价患者认知功能改变。**结果** 经 8 周治疗后,发现治疗组 HAMD 评分 $[(9.47 \pm 3.47) \text{分}]$ 及对照组 HAMD 评分 $[(12.80 \pm 3.45) \text{分}]$ 均较治疗前明显下降 $(P < 0.05)$,并且以治疗组 HAMD 评分的下降幅度较显著,与对照组间差异具有统计学意义 $(P < 0.05)$ 。入选时治疗组及对照组 N2 波潜伏期[分别为 $(278.8 \pm 16.0) \text{ms}$ 和 $(279.0 \pm 16.4) \text{ms}$]、P3 波潜伏期[分别为 $(377.1 \pm 17.5) \text{ms}$ 和 $(378.0 \pm 16.8) \text{ms}$]均较正常组延长,治疗组及对照组 P3 波幅[分别为 $(3.60 \pm 1.76) \mu\text{V}$ 和 $(3.68 \pm 1.59) \mu\text{V}$]均较正常组明显降低;EEM 检查结果亦显示治疗组及对照组凝视点[分别为 (16.98 ± 5.32) 个和 (17.46 ± 5.32) 个]及反应性探索评分[分别为 (4.29 ± 1.55) 分和 (4.41 ± 1.56) 分]均较正常组明显降低。经治疗 8 周后,发现治疗组及对照组 N2 波潜伏期[分别为 $(244.5 \pm 15.9) \text{ms}$ 和 $(261.7 \pm 13.3) \text{ms}$]、P3 波潜伏期[分别为 $(343.5 \pm 17.1) \text{ms}$ 和 $(361.0 \pm 14.9) \text{ms}$]均较治疗前缩短,P3 波幅[分别为 $(6.38 \pm 1.89) \mu\text{V}$ 和 $(5.50 \pm 1.83) \mu\text{V}$]均较治疗前增大;2 组患者凝视点[分别为 (23.61 ± 3.87) 个和 (20.68 ± 4.54) 个]及反应性探索评分[分别为 (6.61 ± 1.70) 分和 (5.44 ± 1.57) 分]亦较治疗前明显改善;并且上述指标均以治疗组的改善幅度较显著,与对照组间差异均具有统计学意义 $(P < 0.05)$ 。**结论** rTMS 联用氟西汀治疗 PSD 患者具有协同效应,能进一步缓解患者抑郁情绪、改善认知功能,其疗效明显优于单用抗抑郁药物治疗。

【关键词】 卒中后抑郁; 重复经颅磁刺激; 氟西汀; 认知功能

Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on depression and cognition in the treatment of post-stroke depression ZHANG Zhao-hui^{*}, MU Jun-lin, GENG Cai-hong, LI Qiang, SONG Jing-gui. ^{*}No. 2 Department of Somatic-psychological Disease, The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, China

Corresponding author: SONG Jing-gui, Email: zzhui816@126.com

【Abstract】 Objective To explore the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and fluoxetine on depression and cognition in the treatment of post-stroke depression (PSD). **Methods** A total of 82 PSD patients were divided into a treatment group and a control group using a random number table. Besides conventional neurological therapy, the treatment group was treated with rTMS combined with fluoxetine, while the control group was treated only with fluoxetine. Forty healthy persons acted as normal controls. The Hamilton depression rating scale (HAMD) was used to evaluate depressed emotions, and event-related potential (ERP) P300 and exploratory eye movement (EEM) were used to evaluate cognitive function. The three groups were tested before treatment and after 8 weeks of treatment. **Results** After 8 weeks of treatment the HAMD scores in both the treatment and control groups had decreased significantly compared with before treatment. The HAMD scores decreased significantly more in the treatment group than in the control group. Before treatment, the N2 and P3 latencies of P300 in the treatment and control groups were significant longer than those in the normal group, and the average amplitude of P3 in the treatment and control groups was significantly lower than among the normal controls. Before treatment, the number of eye fixations (NEF) and the average responsive search score (RSS) in the treatment group and control groups were signifi-

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.03.010

基金项目:河南省教育厅自然科学研究计划项目(2009A320014),河南省医学科技攻关项目(201203071)

作者单位:453002 新乡,新乡医学院第二附属医院心身二科(张朝辉、耿彩虹、李强),电生理研究室(穆俊林),神经内科(宋景贵)

通信作者:宋景贵,Email:zzhui816@126.com

cantly lower than in the normal group. After 8 weeks after treatment, the N2 and P3 latencies were significantly shorter and the amplitude of P3 was significantly higher in the treatment and control groups than before treatment. The NEF and the average RSS in the treatment and control groups had increased significantly compared with before treatment. All of these indexes improved significantly more in the treatment group than in the control group. **Conclusion** rTMS combined with fluoxetine can improve depression and cognitive function among PSD patients better than antidepressant treatment alone.

【Key words】 Stroke; Depression; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Fluoxetine; Cognition

脑卒中后抑郁(post-stroked depression, PSD)是卒中后常见并发症,其发病率为 25% ~ 75%,对患者神经功能及认知功能恢复均造成严重影响^[1],同时还能增加病死率及卒中后复发风险^[2],因此如何有效治疗 PSD 正越来越受到临床重视。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种无创电生理技术,通过刺激大脑皮质可引起局部或远隔部位神经元兴奋性改变,达到兴奋或抑制局部大脑皮质功能的目的,目前已成为治疗神经精神类疾病的主要手段之一。大量研究表明,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)治疗能显著缓解抑郁情绪,对患者执行功能及记忆功能改善具有促进作用^[3]。基于上述背景,本研究联合采用 rTMS 及氟西汀治疗 PSD 患者,发现患者治疗后其抑郁情绪及认知功能均得到显著改善。现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

选取 2010 年 8 月至 2011 年 10 月在新乡医学院第二附属医院心身疾病科、老年科及神经内科住院治疗的 PSD 患者 82 例。患者入组标准包括:①均符合第 4 届全国脑血管病学术会议制订的脑梗死、脑出血诊断标准^[4],抑郁症诊断参照中国精神障碍分类与诊断标准^[5],汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分(17 项版本) ≥ 17 分;②均为汉族,年龄 40 ~ 70 岁;③既往无精神疾病史及滥用药物、酒精史;④病情相对稳定,能明确表述自身感受,无交流障碍;⑤入选前 2 周末服用任何抗精神药物;⑥治疗过程中患者合作并能完成所需检查项目,均签署知情同意书;⑦均为初中或以上文化程度。采用随机数字表法将其分为治疗组及对照组,每组 41 例。治疗组共有男 23 例,女 18 例;年龄 45 ~ 68 岁,平均(56.9 $\pm$ 5.83)岁;脑梗死 28 例,脑出血 13 例;病程 14 ~ 60 d,平均(24.8 $\pm$ 9.35)d;抑郁病程 9 ~ 27 d,平均(14.2 $\pm$ 4.17)d;文化程度:大学 12 例,高中或中专 16 例,初中 13 例。对照组共有男 22 例,女 19 例;年龄 43 ~ 69 岁,平均(57.7 $\pm$ 6.63)岁;脑梗死 29 例,脑出血 12 例;病程 12 ~ 58 d,平均(24.5 $\pm$ 8.89)d;抑郁病程 7 ~ 26 d,平均(13.0 $\pm$ 4.01)d;文化程度:大学 12 例,高中或中

专 15 例,初中 14 例。2 组患者一般情况及病情经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。另外本研究同时选取年龄、性别及受教育程度与上述患者相匹配的我院职工或患者家属 40 例纳入正常组,其中男 20 例,女 20 例;年龄 44 ~ 68 岁,平均(57.2 $\pm$ 6.07)岁;文化程度:大学 11 例,高中或中专 15 例,初中 14 例;既往均无严重心、脑、肝、肾等重要脏器疾患或糖尿病等代谢性疾病。

二、治疗方法

2 组患者均根据入院时病情给予抗血小板聚集、脑细胞保护、活血化痰及对症支持干预,同时辅以抗抑郁药物氟西汀口服,每天 20 mg,每日治疗 1 次,共治疗 8 周。治疗组患者在上述基础上辅以 rTMS 治疗,采用英国 Magstim 公司生产的 Magstim Rapid 2 型经颅磁刺激系统,采用标准蝶型(“8 字型”)双线圈,磁场强度为 2.2 T。治疗时要求患者取舒适体位并保持全身放松,将其下颚置于固定支架上,调整磁刺激线圈位置使其中心位于左前额叶背外侧并与头皮相切。设定磁刺激频率为 10 Hz,磁刺激强度为 90% 运动阈值,单个序列持续刺激时间为 4 s,每天刺激 20 个序列,每周治疗 3 次,连续治疗 8 周。

三、抑郁及认知功能评定

于治疗前、治疗 8 周后采用 HAMD 量表(17 项版本)评定各组对象抑郁程度,该量表共由 17 个评定项目组成,其总分能反映患者抑郁严重程度,如抑郁病情越严重则总分越高。入选对象认知功能评定方法包括:①事件相关电位(event-related potential, ERP)检查,选用丹迪 Keypoint 四通道诱发电位仪,要求受试者对靶刺激作按键反应,仪器会自动记录反应时间及计算命中率,每位受试者测试 2 次,结果取平均值。ERP 异常判定标准如下:P3 波潜伏期超过正常组($\bar{x} + 2.5s$)水平或 P3 波幅小于正常组($\bar{x} - 2.5s$)水平^[6]。②探究性眼动分析(exploratory eye movement, EEM)检查,采用上海产迪康 DEM-2000 型眼动检测仪,嘱受试者取舒适坐位并注视前方小屏幕,双眼与屏幕间距离为 25 cm,使其视线从屏幕左边移向右边的夹角约为 33°。屏幕首先显示第一个 S 形图样(S_1),持续 15 s,要求受试者仔细观察,仪器会自动计数、记录受试者 15 s 内凝视点数(number of eye fixation, NEF);然后屏

幕再分别显示第 2 个、第 3 个 S 形图样(S_2 、 S_3),这两个图样均与第一个图样略有差异,每个图样均持续显示 15 s,要求受试者仔细观察并反复询问其“与第一个图样还有什么不同?”,直至受试者回答“没有什么不同”时,开始记录 S_2 、 S_3 不同区域(S_2 、 S_3 均分为 7 个区域)的凝视点数量并作为反应性探索评分(response search score, RSS),RSS 总分最高为 14 分。如受试者 NEF < 28 个和(或)RSS < 7 分均视为 EEM 检查异常。采用 D 值分析受试者对图形差异的辨别能力,D 值 = $(10.265 - 0.065 \times \text{NEF} + 0.871 \times \text{RSS})$,D 值越大则表示受试者辨别能力越差,D 值越小则表示受试者辨别能力越强。

四、统计学分析

本研究所得计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 12.0 版统计学软件包进行数据分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,3 组对象计量资料比较采用单因素方差分析,治疗前、后组内比较采用配对 t 检验,组间两两比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、治疗前后 2 组患者抑郁情绪比较

2 组患者分别经 8 周治疗后,发现治疗组及对照组 HAMD 评分均较治疗前明显降低(均 $P < 0.05$);进一步分析发现,以治疗组 HAMD 评分的降低幅度较显著,与对照组间差异具有统计学意义($P < 0.05$),具体数据见表 1。

表 1 治疗前、后 2 组患者 HAMD 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 8 周后
治疗组	41	21.20 $\pm$ 3.06	9.47 $\pm$ 3.47 ^{ab}
对照组	41	22.27 $\pm$ 3.46	12.80 $\pm$ 3.45 ^a

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

二、治疗前后 2 组患者认知功能评定

通过分析 2 组患者 ERP 结果发现,治疗前治疗组及对照组 N2 及 P3 波潜伏期均较正常组延长,P3 波幅较正常组降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);治

疗 8 周后 2 组患者 N2 及 P3 波潜伏期均较治疗前缩短,P3 波幅均较治疗前增大,并且上述指标均以治疗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。

通过分析 2 组患者 EEM 检查结果发现,治疗前治疗组及对照组 NEF 及 RSS 评分均较正常组减少,D 值较正常组增加,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);治疗后发现 2 组患者 NEF 及 RSS 评分较治疗前增加(均 $P < 0.05$),D 值较治疗前降低(均 $P < 0.05$);并且上述指标均以治疗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($P < 0.05$),具体数据见表 3。

讨 论

目前临床对于 PSD 的发病机制尚未完全明了。一般认为 PSD 可能与脑卒中后中枢神经系统损伤、神经内分泌紊乱及各种社会、心理因素影响有关。如脑卒中常造成大脑皮质及皮质下结构神经细胞变性、软化或萎缩,可能影响去甲肾上腺素(noradrenalin, NE)能神经元和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)能神经元及其通路,使 NE、5-HT 合成减少从而引发抑郁及认知功能障碍^[8]。P300 作为一种特殊的诱发电位,能较客观地反映大脑高级功能,其内源性成分(包括 N2 和 P3 波)与人的注意及记忆等认知过程密切相关^[9]。EEM 也是一种重要的认知检查手段,在检查过程中,受试者常主动移动头部和眼球来观察目标,目的是希望从不同图形中得到更多有价值信息;本研究所选 NEF、RSS 评分两项指标均与受试者主动注意及精神状态具有密切联系,可在一定程度上反映受试者认知功能状况^[10]。本研究 ERP 检查结果显示,治疗前与正常组比较,2 组患者 N2 及 P3 波潜伏期均显著延长,P3 波幅下降(均 $P < 0.05$);EEM 检查结果则显示 2 组患者 NEF 及 RSS 评分均较正常组减少($P < 0.05$),D 值则较正常组增加($P < 0.05$)。上述结果均提示,本研究入选 PSD 患者均存在一定程度认知功能障碍。

表 2 治疗前后各组对象 ERP 检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	N1 潜伏期(ms)	P2 潜伏期(ms)	N2 潜伏期(ms)	P3 潜伏期(ms)	P3 波幅(μV)
治疗组						
治疗前	41	85.6 $\pm$ 4.94	175.4 $\pm$ 9.52	278.8 $\pm$ 16.0 ^a	377.1 $\pm$ 17.5 ^a	3.60 $\pm$ 1.76 ^a
治疗后	41	85.3 $\pm$ 3.91	174.3 $\pm$ 9.11	244.5 $\pm$ 15.9 ^{abc}	343.5 $\pm$ 17.1 ^{abc}	6.38 $\pm$ 1.89 ^{abc}
对照组						
治疗前	41	85.8 $\pm$ 5.86	173.6 $\pm$ 9.11	279.0 $\pm$ 16.4 ^a	378.0 $\pm$ 16.8 ^a	3.68 $\pm$ 1.59 ^a
治疗后	41	85.9 $\pm$ 4.99	172.8 $\pm$ 8.37	261.7 $\pm$ 13.3 ^{ab}	361.0 $\pm$ 14.9 ^{ab}	5.50 $\pm$ 1.83 ^{ab}
正常组	40	86.0 $\pm$ 6.08	173.6 $\pm$ 8.96	241.4 $\pm$ 10.7	325.6 $\pm$ 15.7	8.13 $\pm$ 1.94

注:与正常组比较,^a $P < 0.05$;与组内治疗前比较,^b $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^c $P < 0.05$

表 3 治疗前后各组对象 EEM 检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NEF(个)	RSS(分)	D 值
治疗组				
治疗前	41	16.98 ± 5.32 ^a	4.29 ± 1.55 ^a	8.86 ± 3.13 ^a
治疗后	41	23.61 ± 3.87 ^{abc}	6.61 ± 1.70 ^{abc}	4.76 ± 2.67 ^{abc}
对照组				
治疗前	41	17.46 ± 5.32 ^a	4.41 ± 1.56 ^a	8.42 ± 3.28 ^a
治疗后	41	20.68 ± 4.54 ^{ab}	5.44 ± 1.57 ^{ab}	6.83 ± 2.70 ^{ab}
正常组	40	29.45 ± 1.83	8.18 ± 1.38	1.35 ± 1.03

注:与正常组比较,^a $P < 0.05$;与组内治疗前比较,^b $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^c $P < 0.05$

许多研究表明,在 PSD 病变发生及发展过程中,中枢神经系统缺乏 5-HT 可能具有关键作用^[11-12]。目前临床针对 PSD 患者的治疗仍以抗抑郁药物为主,其中选择性 5-HT 再摄取抑制剂氟西汀是首选药物之一。氟西汀容易穿透血脑屏障到达中枢神经系统,从而增加大脑自身 5-HT 供给,有利于改善 PSD 患者神经递质缺乏状况及缓解抑郁程度^[12]。本研究结果显示,对照组患者经 8 周氟西汀治疗后,其 HAMD 评分较治疗前明显降低($P < 0.05$),N2 及 P3 波潜伏期缩短,P3 波幅增大,同时 NEF 及 RSS 评分亦较治疗前明显增加,D 值降低(均 $P < 0.05$),进一步证明氟西汀能缓解 PSD 患者抑郁病情,改善患者认知功能,与国内、外相关研究结果基本一致^[13]。

rTMS 作为一种非侵入性、安全、无创性治疗手段已广泛应用于临床各科治疗中。有研究指出,于左背侧前额叶皮质进行高频磁刺激,一方面可改善脑供血及脑代谢水平,增强神经轴突再生能力及上调脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达,激活相应脑区功能;另一方面还可诱导大脑皮质 NE 能受体密度下降,减弱下丘脑突触后膜 5-HT 受体敏感性,增加纹状体及海马多巴胺递质释放进而改善抑郁情绪^[13-15]。目前有学者证实,机体大脑前额叶区域参与复杂的认知及行为过程,如在左侧前额叶皮质区域施以适量高频磁刺激,通过广泛的大脑皮质间以及皮质下通路及边缘系统间联系,可显著增强其兴奋程度及与边缘系统间的关联,从而提高机体正性情绪及认知功能^[16-18]。本研究结果显示,治疗组患者经 8 周氟西汀联合 TMS 治疗后,其 HAMD 评分较对照组下降更显著($P < 0.05$);N2 及 P3 波潜伏期较对照组缩短($P < 0.05$),P3 波幅较对照组增大($P < 0.05$),NEF 及 RSS 评分、D 值改善幅度亦显著优于对照组($P < 0.05$)。提示 TMS 联合氟西汀治疗 PSD 患者具有协同作用,能进一步改善 PSD 患者抑郁情绪及认知功能,其

疗效明显优于单用氟西汀治疗,该联合疗法值得临床进一步推广、应用。

参 考 文 献

- [1] 陈娟,红霞,赵雷. 脑卒中后抑郁状态与神经功能缺损程度的相关性研究. 中国误诊医学杂志,2006,6:2905-2906.
- [2] Williams LS, Ghose SS, Swindle RW. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke. Am J Psychiatry,2004,161:1090-1095.
- [3] 王栋,陈晓岗. 重复经颅磁刺激在精神疾病中的应用. 临床精神医学杂志,2012,22:54-56.
- [4] 全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管病诊断要点. 中华神经科杂志,1996,29:379-380.
- [5] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准. 3 版. 济南:山东科学技术出版社,2001:87-88.
- [6] 宋景贵,张朝辉,穆俊林,等. 脑卒中后抑郁患者探究性眼动与事件相关电位的研究. 临床神经病学杂志,2009,22:302-304.
- [7] Nakayama H, Morita K, Moil K, et al. Improvement of exploratory eyemovement in schizophrenic patients during recovery period. Psychiatry Clin Neuosci,2003,57:169-176.
- [8] Saxena SK, Ng TP, Yong D, et al. Subthreshold depression and cognitive impairment but not demented in stroke patients during their rehabilitation. Acta Neurol Scand,2008,117:133-140.
- [9] 李艳敏,王琳,王铭维. 帕金森病患者反应抑制功能损害及其事件相关电位变化. 中华物理医学与康复杂志,2012,34:708-711.
- [10] Randal GR, Josetre GH, Olincy A, et al. Eye movement task measures inhibition and spatial working memory in adults with schizophrenia, ADHD and a normal comparison group. Psychiatry Res,2000,95:35-42.
- [11] 聂本刚,喻明,李小刚. 脑卒中后抑郁下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能改变及氟西汀对其影响. 四川医学,2007,28:1000-1002.
- [12] 李建纲,张巧俊,高敬龙,等. 脑卒中后抑郁患者血 5-羟色胺含量的研究. 中国临床神经科学,2007,15:129.
- [13] Mitchell PB, Loo CK. Transcranial magnetic stimulation for depression. Aust N Z J Psychiatry,2006,40:406-413.
- [14] Gur E, Lerer B, vande Kar LD, et al. Chronic rTMS induces subsensitivity of post-synaptic 5-HT1A receptors in rat hypothalamus. Int J Neuropsychopharmacol,2004,7:335-340.
- [15] Barker AT. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. J Clin Neurophysiol,1991,8:26-37.
- [16] 孙永安,赵合庆,张志琳,等. 长程经颅磁刺激对脑梗死大鼠皮质脑源性神经营养因子表达及神经功能恢复的影响. 中华物理医学与康复杂志,2005,27:712-715.
- [17] Knoch D, Gianotti LR, Pascual LA, et al. disruption of right prefrontal cortex by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation induces risk-taking behavior. J Neurosci,2006,26:469-472.
- [18] 刘津,李笑. 高频重复经颅磁刺激辅助治疗脑卒中后抑郁的临床疗效观察. 中华物理医学与康复杂志,2010,32:513-515.

(修回日期:2012-12-26)

(本文编辑:易 浩)