

· 临床研究 ·

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

何予工 李鹏

【摘要】目的 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)对脑卒中后抑郁(PSD)患者抑郁情绪、睡眠障碍及日常生活活动(ADL)能力的影响。**方法** 选取 PSD 患者 90 例,按随机数字表法将其分为对照组、治疗组和联合治疗组,每组 30 例。3 组患者均给予基础治疗及综合康复训练,对照组在此基础上给予艾司西酞普兰治疗,治疗组给予 rTMS 治疗,联合治疗组在对照组基础上辅以 rTMS 治疗,疗程 8 周。治疗前及治疗 8 周后(治疗后),采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)、中国脑卒中量表(CSS)及改良 Barthel 指数(MBI)对患者的抑郁情绪、睡眠质量、神经功能缺损情况及 ADL 能力进行评定。**结果** 治疗前,3 组患者 HAMD、CSS、PSQI、MBI 评分之间比较。差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 8 周后(治疗后),3 组患者 HAMD 评分、PSQI 评分、CSS 评分均较治疗前明显下降($P < 0.05$),MBI 评分较治疗前明显增高($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较,治疗组及联合治疗组治疗后 HAMD、CSS、PSQI、MBI 评分均无显著变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与联合治疗组治疗后比较,治疗组治疗后 HAMD[(9.76 ± 4.59)分]、CSS[(7.65 ± 2.35)分]、PSQI[(16.13 ± 4.12)分]、MBI 评分[(52.61 ± 9.26)分]无显著变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** rTMS 可显著改善 PSD 患者的抑郁症状、睡眠障碍及神经功能缺损状况,有效提高其 ADL 能力。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 脑卒中后抑郁; 睡眠障碍; 日常生活活动能力

Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke depression, sleep quality and activities of daily living He Yugong, Li Peng. Department of Rehabilitation Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: He Yugong, Email: heyugong1@163.com

【Abstract】 Objective To explore the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on depression, sleep disorder and activities of daily life (ADL) in post-stroke depression (PSD) patients. **Methods** A total of 90 PSD patients were divided into a control group, a treatment group and a combined treatment group according to a random number table, 30 cases in each group. All patients were given basic treatment and comprehensive rehabilitation training. Moreover, the control group was additionally received escitalopram treatment, the treatment group rTMS treatment, the combined treatment group the above both, lasting 8 weeks. Before and after the treatment, the Hamilton depression (HAMD) scale, the Pittsburgh sleep quality index (PSQI), the Chinese stroke scale (CSS) and the modified Barthel index (MBI) were employed to evaluate depression, quality of sleep, neurological impairment and the activities of daily living (ADL) of patients in three groups. **Results** Before treatment, there was no significant difference in the HAMD, CSS, PSQI and MBI score among the 3 groups. After 8 weeks' treatment, the HAMD, PSQI and CSS scores of three groups had significantly decreased, but their MBI scores had significantly increased. Compared with the control group, no significant differences were observed in HAMD, CSS, PSQI and MBI scores of the treatment group and the combined treatment group ($P > 0.05$). After treatment, there was no significant difference in the above four values between the combined treatment group, and the treatment group. **Conclusion** The rTMS can significantly improve PSD patient's depressive symptoms, relieve sleep disorders and neurological deficit situation, and effectively improve their ADL.

【Key words】 Repetitive transcranial magnetic stimulation; Post-stroke depression; Sleep disorder; Activities of daily living

脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑

卒中后常见的并发症之一,多数患者表现为哭泣、悲伤、沉默寡言、失眠或睡眠过多、注意力及判断能力下降、自我责备次数增加、自卑感增强、疲倦或乏力,严重者甚至可能产生自杀念头,给家庭和社会造成了严重的经济及精神负担^[1]。PSD 不但能影响脑卒中患者

的神经功能恢复,还能在一定程度上增加其躯体疾病的发病率及治疗难度。如何尽早、正确、有效地改善患者的抑郁情绪及睡眠障碍对其后期康复至关重要。目前,临床上常用的药物有单胺氧化酶抑制剂、三环类或四环类抗抑郁药、选择性 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)再摄取抑制剂等,但均因药物不良反应多及患者依从性差,未得到广泛应用^[2]。因此,近年来非药物治疗受到了研究者的广泛关注。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种无痛无创、相对安全、易被患者接受的非药物治疗方法,被广泛应用于临床治疗中。有研究显示, rTMS 对抑郁症、精神分裂症、脑器质性疾病有明显的改善作用^[3,4]。本研究选取 PSD 患者作为研究对象,采用常用抗抑郁药艾司西酞普兰及 rTMS 进行治疗,探讨其对患者抑郁情绪、睡眠障碍及 ADL 能力的影响,旨在为临床应用提供理论依据。

资料与方法

一、研究对象

纳入标准:①符合 1995 年中华医学会第 4 次脑血管病学学术会议制订的脑卒中诊断标准^[5],且经脑部 CT 或 MRI 检查确诊为脑卒中;②病情稳定,意识清楚;③卒中前无抑郁、睡眠障碍等精神异常者;④汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)^[6]评分 ≥ 8 分;⑤匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)^[7]评分 ≥ 7 分;⑥无认知障碍,简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)^[8]评分 > 20 分;⑦研究获得本院伦理委员会批准,患者自愿进行治疗,均签署治疗知情同意书。

排除标准:①存在严重认知障碍、语言障碍,不能配合治疗者;②重度抑郁或自杀倾向者;③体内安装有起搏器、支架、义齿等金属物体者;④病情不稳定,病情恶化倾向者;⑤严重心、肺、肝、肾等重要脏器功能衰竭者;⑥有癫痫、精神分裂症等精神疾病史。

选取 2013 年 7 月至 2014 年 7 月在本院康复医学科住院治疗且符合上述标准的 PSD 患者 90 例。按照随机数字表法将其分为对照组、治疗组和联合治疗组,每组 30 例。3 组患者性别、平均年龄、平均病程、脑卒中类型及 MMSE 评分等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表 1。

二、治疗方法

3 组患者均给予基础治疗及综合康复训练,对照组、治疗组在此基础上分别增加药物、rTMS 治疗,联合治疗组在对照组基础上增加 rTMS 治疗。

1. 基础治疗:针对患者的基础疾病,分别行降血压、降血糖、降血脂、抗血小板聚集等治疗。

2. 综合康复训练:根据患者病程时长、功能障碍程度及分类,分别给予患者被动-主动运动、翻身、起身、斜床站立、坐站转移及步行功能训练,在此基础上增加作业治疗、手功能训练及日常生活活动(activities of daily living, ADL)能力训练、言语或吞咽功能康复训练等。

3. 艾司西酞普兰药物治疗:对照组及联合治疗组均采用艾司西酞普兰(批准文号:国药准字 J20100166)进行治疗,治疗初期剂量为 5 mg,口服,每日 1 次,1 周后增加至 10 mg 维持,第 7 周减量至 5 mg,共治疗 8 周。

4. rTMS:采用武汉依瑞德公司生产的 CCY-IA 型 rTMS 仪进行治疗。患者取卧位或半卧位,闭目,磁刺激线圈对准患者左侧背外侧前额叶,距离头皮切面 0.5 cm,强度为 80% 运动阈值(motor threshold, MT),频率 5 Hz,每序列 50 个脉冲,序列间隔 5 s,每次 30 个序列,共 28 min,每日 1 次,每周 5 次,每 2 周重新测定 1 次 MT,以调整治疗强度,共治疗 8 周。治疗中密切关注患者反应。

三、疗效评定方法

治疗前、治疗 8 周后(治疗后),采用 HAMD、PSQI、中国脑卒中量表(China stroke scale, CSS)^[5]、改良 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI)^[9]对 3 组患者的抑郁程度、睡眠质量、神经功能缺损程度及 ADL 能力进行评定。其中 HAMD 评分^[6]采用 17 项版本,总分超过 24 分为严重抑郁;超过 8 分,为轻或中度抑郁;小于 8 分,视为无抑郁。PSQI 评分^[7]中,7 分为我国成人睡眠质量问题的参考临界值,总分 > 7 分为睡眠障碍,总分 ≤ 3 分为睡眠质量好,介于两者之间的睡眠质量为一般,得分越高,表示睡眠质量越差。CSS 评分降低表明神经功能缺损有所改善,MBI 评分增高表明 ADL 能力提高。上述评定均由经过专业培训的康复医师完成,评定过程中注意记录 rTMS 不良事件。

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (d, $\bar{x} \pm s$)	脑卒中类型(例)		MMSE 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男	女			脑梗死	脑出血	
对照组	30	22	8	54.61 $\pm$ 9.81	25.63 $\pm$ 6.81	19	11	27.51 $\pm$ 3.21
治疗组	30	19	11	58.52 $\pm$ 10.62	24.75 $\pm$ 8.53	16	14	26.72 $\pm$ 2.61
联合治疗组	30	21	9	56.45 $\pm$ 9.62	27.69 $\pm$ 9.62	15	15	25.89 $\pm$ 2.38

四、统计学分析

采用 SPSS 17.0 版统计学软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)形式表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用配对 t 检验,数据均需通过正态分布检验及方差齐性检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

治疗前,2 组患者 HAMD、CSS、PSQI、MBI 评分之间比较。差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,3 组患者 HAMD 评分、PSQI 评分、CSS 评分均较治疗前明显下降($P < 0.05$),MBI 评分较治疗前明显增高($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较,治疗组及联合治疗组治疗后 HAMD、CSS、PSQI、MBI 评分均无显著变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与联合治疗组治疗后比较,治疗组治疗后 HAMD、CSS、PSQI、MBI 评分无显著变化,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。治疗期间,出现头皮痛共 5 例,其中治疗组 2 例、联合治疗组 3 例,患者休息 1~2 h 后好转。所有接受 rTMS 治疗的患者均未见不良反应发生。

表 2 3 组患者治疗前、后 HAMD、CSS、PSQI、MBI 评分情况(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HAMD 评分	PSQI 评分	CSS 评分	MBI
对照组					
治疗前	30	16.81 $\pm$ 3.65	12.90 $\pm$ 4.71	21.29 $\pm$ 4.50	34.19 $\pm$ 8.46
治疗后	30	9.80 $\pm$ 3.45 ^a	7.35 $\pm$ 2.11 ^a	15.80 $\pm$ 3.94 ^a	51.26 $\pm$ 8.96 ^a
治疗组					
治疗前	30	17.63 $\pm$ 4.51	11.63 $\pm$ 4.82	23.03 $\pm$ 4.78	37.23 $\pm$ 10.54
治疗后	30	9.76 $\pm$ 4.59 ^{abc}	7.65 $\pm$ 2.35 ^{abc}	16.13 $\pm$ 4.12 ^{abc}	52.61 $\pm$ 9.26 ^{abc}
联合治疗组					
治疗前	30	17.22 $\pm$ 5.54	12.62 $\pm$ 4.54	24.04 $\pm$ 4.21	38.25 $\pm$ 9.27
治疗后	30	9.81 $\pm$ 3.81 ^{ab}	6.85 $\pm$ 2.71 ^{ab}	16.87 $\pm$ 4.24 ^{ab}	53.54 $\pm$ 8.32 ^{ab}

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

讨 论

PSD 是脑卒中的常见并发症之一,在康复阶段,其可导致患者产生心理抑郁及行为障碍,是阻碍患者神经功能恢复及 ADL 能力提高的重要原因之一。研究发现,PSD 发生率为 39.3%~79.0%,临床上有 40%~70% 的脑卒中患者存在 PSD 体验,抑郁者较无抑郁患者病死率高 3~4 倍,脑卒中复发的风险也显著增加^[10-11]。本研究选取 90 例 PSD 患者作为研究对象,治疗 8 周后(治疗后),3 组患者抑郁程度、睡眠质量、神经功能缺损程度、ADL 能力均较组内治疗前有所改善($P < 0.05$),组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示对于 PSD 患者,rTMS 具有与艾司西酞普兰同等的

抗抑郁作用,在艾司西酞普兰药物治疗基础上辅以 rTMS 治疗,与单纯艾司西酞普兰药物治疗效果之间比较,差异并无统计学意义($P > 0.05$)。

抗抑郁药物具有疗效确切、准确性高等优势。Chen 等^[12]研究发现,抗抑郁药物可显著缓解 PSD 患者的抑郁症状,耐受性较好的药物更能帮助 PSD 患者降低抑郁程度。Farahani 等^[13]研究发现,抗抑郁药物不仅能改善患者的抑郁症状,更能对患者的功能康复产生积极影响。但由于药物不良反应多,患者依从性普遍偏差,导致其临床应用受到一定限制。

Barker 等^[14]于 1985 年研制成功了第 1 台 rTMS 仪器并引出了运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)。TMS 利用脉冲磁场在中枢神经系统内产生感应电流,激活神经元,引起轴突内微观变化,导致电生理及功能发生改变,引起暂时性的大脑功能兴奋或抑制^[15]。rTMS 作为一种安全、无创、无痛的治疗手段,近年来被广泛应用于神经康复领域,根据磁电信号转换原理,rTMS 可改变大脑局部及远隔皮质多种基因及神经递质的表达水平,实现区域性功能重建,最终影响言语、认知、情绪及肢体等多方面功能,其禁忌证及不良反应较药物少,患者依从性较好。

Poulet 等^[16]研究报道,将 19 例 18~65 岁重度抑郁患者分为 2 组,2 组均采用帕罗西汀(20 mg/d)进行治疗,刺激组在此基础上给予频率 10 Hz 的 rTMS,伪刺激组给予相同频率的伪刺激,治疗第 2 周末(治疗后),2 组抑郁程度之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。分析认为,上述研究入选患者抑郁程度较重且偏向于老龄化,且选取的 rTMS 治疗刺激量偏小、疗程较短,可能是 rTMS 未发挥明显作用的原因之一。李凝等^[3]研究报道,将 46 例 18~45 岁的中重度抑郁患者分为两组,2 组给予帕罗西汀(20 mg/d)进行治疗,刺激组给予频率 10 Hz 的 rTMS,伪刺激组给予相同频率的伪刺激,治疗 4 周后,2 组抑郁程度之间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。分析认为,该研究内入选患者的抑郁程度较轻且趋于年轻化,均为首次发病,疗程较长,所以 rTMS 治疗效果较为优异。

上述研究结论不一致可能与研究对象的抑郁程度、年龄大小、刺激强度及疗程不同有关。本研究中,入组患者的抑郁程度均为轻中度,考虑到患者在脑卒中中同时还可能存在其它基础疾病,所以 rTMS 治疗频率偏低。同时,在综合康复治疗过程中,随着患者病情及肢体运动功能的改善,患者的抑郁程度也会随之减轻。由于本研究中单纯 rTMS 治疗与其联合药物治疗 PSD 的疗效并无显著差异($P > 0.05$),所以认为单纯 rTMS 能显著改善 PSD 患者的抑郁症状、睡眠障碍及神经功能缺损状况,有效提高其 ADL 能力。

与药物治疗及联合治疗比较, rTMS 具有疗效好、副作用少等优势。但本研究也存在以下问题: ①研究仅根据现有数据证明 rTMS 的治疗优势, 样本量偏小, 且入组患者为卒中后轻中度抑郁, 故此结果对重度抑郁患者的参考意义不大; ②本研究未对 rTMS 治疗 PSD 的机制展开深入探讨; ③未对 3 组患者治疗后的远期效应进行随访, 在今后的研究中应逐步完善。

参 考 文 献

- [1] Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, et al. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy[J]. J cell mol med, 2012, 16(9): 1961-1969.
- [2] 陶希, 刘佳, 邓景贵, 等. 低频重复经颅磁刺激对卒中后抑郁的远期疗效及血浆 5-羟色胺表达的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36(6): 416-420.
- [3] 李凝, 王学义, 宋美, 等. 重复经颅磁刺激联合帕罗西汀治疗抑郁症首次发病患者的起效时间及对执行功能的影响[J]. 中华精神科杂志, 2012, 45(3): 137-140.
- [4] Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, et al. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline[J]. Eur J Neurol, 2008, 15(12): 1286-1292.
- [5] 中华神经科学杂志, 中华神经外科学杂志. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [6] 汪向东. 心理卫生评定量表手册[M]. 北京: 中国心理卫生出版社, 1999: 127.
- [7] 张作记. 行为医学量表手册[M]. 北京: 中国医学电子音像出版社, 2005: 255-256.
- [8] 徐存理, 李宪章. 听觉 P300 认识电位在多梗死性痴呆诊断中的价值定量研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2000, 22(3): 136-138.
- [9] 何予工, 何宗颖. 心理康复对脊髓损伤患者抑郁症状、睡眠质量及日常生活能力的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(4): 300-302.
- [10] Zhang GC, Fu WB, Xu NG, et al. Meta analysis of the curative effect of acupuncture on post-stroke depression[J]. J Tradit Chin Med, 2012, 32(1): 6-11.
- [11] Brown C, Hasson H, Thyselius V, et al. Post-stroke depression and functional independence: a conundrum[J]. Acta Neurol Scand, 2012, 126(1): 45-51.
- [12] Chen Y, Guo JJ, Zhan S, et al. Treatment effects of antidepressants in patients with post-stroke depression: a meta-analysis[J]. Ann Pharmacother, 2006, 40(12): 2115-2122.
- [13] Farahani A, Correll CU. Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? A systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressant or antipsychotic monotherapy with combination treatment[J]. J clin psychiatry, 2012, 73(4): 486-496.
- [14] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. Lancet, 1985, 1(1): 1106-1107.
- [15] Massie CL, Tracy BL, Malcolm MP. Functional repetitive transcranial magnetic stimulation increases motor cortex excitability in survivors of stroke[J]. Clin Neurophysiol, 2013, 124(2): 371-378.
- [16] Poulet E, Brunelin J, Boeue C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation does not potentiate antidepressant treatment[J]. Eur psychiatry, 2004, 19(6): 382-383.

(修回日期: 2015-03-25)

(本文编辑: 凌 琛)

· 外刊摘英 ·

Exercise for whiplash associated disorder

BACKGROUND AND OBJECTIVE Data suggest that, one year after injury, 50% of people with whiplash associated disorder (WAD) still report neck pain. Despite clinical recommendations, there remains no clinical evidence of benefit for many conservative methods of management of chronic WAD, including neck specific exercise. As chronic neck disorders may have symptoms with both physical and psychosocial contributing factors, this study assessed the effects of incorporating a behavioral approach to neck specific exercises.

METHODS Subjects were 216 individuals with chronic WAD, with a mean age of 40.5 years. The subjects were randomized to receive either physiotherapist led neck specific exercise (NSE), twice-weekly, aimed at facilitating activity of the deep cervical muscle layers, or similar exercise combined with behavioral intervention. The behavioral treatment included education concerning pain, as well as activities aimed at pain management and problem solving (NSEB). A third group was prescribed physical activity, to be completed outside of the healthcare system (PPA). The primary outcome measure was the Neck Disability Index (NDI). Other outcome variables included self-reported general health, measured with the Euroqol 5-D instrument, and activity level, measured with the International Physical Activity Questionnaire. Pain was recorded with a pain visual analog scale (VAS).

RESULTS At three months, disability levels were found to have significantly improved in both the NSE ($P < 0.01$) and the NSEB ($P < 0.001$) groups, with no improvement observed in the PPA group. At six months, the proportions of responders, as indicated by changes in scores on the NDI, were 21% in the PPA group, 28% in the NSE group and 54% in the NSEB group. Pain bothersomeness was significantly reduced over time in all three groups. Self-efficacy improved only in the NSE group.

CONCLUSION This study of patients with whiplash associated disorder found that supervised, neck specific exercise may have better clinical benefits than a prescription for home exercise, with additional benefits found when combined with a behavioral approach.

【摘自: Ludvigsson ML, Peterson G, O'Leary S, et al. Effect of neck specific exercise with or without a behavioral approach on pain, disability and self-efficacy in chronic whiplash associated disorder: a randomized clinical trial. Clin J Pain. 2015, 31(4) 294-303.】