

重复经颅磁刺激改善脑卒中后抑郁的临床观察

王洁萍, 张孟瑜, 徐丽丽

【摘要】 目的:探讨重复经颅磁刺激(rTMS)治疗脑卒中后抑郁患者的临床疗效。方法:脑卒中后抑郁患者 150 例,随机分为观察组和对照组各 75 例。2 组均给予脑卒中常规药物治疗并针对性给予康复训练和心理疏导治疗,观察组同时给予左前额叶背外侧区 rTMS 治疗。治疗前后分别采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)、Barthel 指数、脑卒中影响量表(SIS)进行评定。结果:治疗 6 周后,2 组 HAMD-17 评分较治疗前明显降低($P<0.05$),且观察组更低于对照组($P<0.05$);2 组 Barthel 指数评分和 SIS 评分均较治疗前明显上升($P<0.05$),且观察组更高于对照组($P<0.05$)。治疗 12 周后比较,对照组 HAMD-17 评分较治疗 6 周时稍下降,但差异无统计学意义,观察组较治疗 6 周时及对照组均明显下降($P<0.05$);对照组 Barthel 指数评分和 SIS 评分较治疗 6 周时均稍有所上升,但差异无统计学意义,观察组较治疗 6 周时及对照组均明显提高($P<0.05$)。结论:脑卒中并发抑郁的程度与患者的日常生活自理能力以及生活质量呈负相关。rTMS 对脑卒中后抑郁患者有明显疗效。

【关键词】 脑卒中;抑郁;经颅磁刺激

【中图分类号】 R49;R743.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2015.03.002

The clinical observation of post-stroke depression improvement by repetitive transcranial magnetic stimulation Wang Jieping, Zhang Mengyu, Xu Lili. Department of Rehabilitation, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical curative effect of the repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of post-stroke depression. **Methods:** 150 cases of post-stroke depression were randomly and equally divided into two groups: observation group and control group. The two groups were given conventional drugs, rehabilitation training and psychological counseling therapy. The observation group was subjected to rTMS in the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). The Hamilton depression scale (HAMD-17), Barthel index, and stroke impact scale (SIS) score were used to evaluate the effect. **Results:** After the treatment for 6 weeks, HAMD-17 scores were significantly lower than those before treatment in two groups ($P<0.05$), more significantly in the observation group than in the control group ($P<0.05$). Barthel index and SIS scores were significantly increased in two groups ($P<0.05$), which were higher in the observation group than in the control group ($P<0.05$). At 12th week, the HAMD-17 scores in the control group were decreased slightly as compared with those at 6th week, but there was no statistically significant difference between two groups. On the contrary, the HAMD-17 scores after treatment for 12 weeks were decreased obviously in the observation group as compared those at 6th week and in the control group ($P<0.05$). The Barthel index and SIS scores were increased slightly at 12th week in the control group as compared with those at 6th week, but there was no statistically significant difference between two groups. On the contrary, the Barthel index and SIS scores were increased obviously after treatment for 12 weeks in the observation group as compared with those at 6th week and in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The degree in patients with post-stroke depression was negatively correlated with the self-care ability of daily life and quality of life. rTMS in post-stroke depression patients has satisfactory effectiveness.

【Key words】 stroke; depression; transcranial magnetic stimulation

脑卒中后抑郁发病率高达 50%,为脑卒中的常见并发症。临床更多地关注躯体功能的康复治疗,而较

忽视心理康复治疗。脑卒中后抑郁患者后期主动康复意愿缺失,康复治疗配合度差,患者神经功能康复和生活能力改善度差,导致病程迁延。抑郁严重者甚至出现自杀倾向和行为,给患者的家庭和社会带来极其沉重的负担。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 通过利用神经电生理技

收稿日期:2014-12-30

作者单位:泸州医学院附属医院康复科,四川 泸州 646000

作者简介:王洁萍(1981-),女,主治医师,主要从事神经康复方面的研究。

术改善脑血流和脑皮质的兴奋性以达到治疗目的。本研究探讨早期 rTMS 对脑卒中后抑郁的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月~2014 年 10 月期间因急性发作脑卒中入我院神经内、外科治疗后转入康复科的 150 例患者,均符合全国第四届脑血管病会议修订的诊断标准,汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)前 17 项评分 ≥ 8 分,且符合国际疾病标准分类编码关于器质性抑郁障碍的诊断标准。患者随机分为 2 组各 75 例,①观察组,男 42 例,女 33 例;年龄(56.7 ± 7.2)岁;病程(16.9 ± 7.3)d。②对照组,男 40 例,女 35 例;年龄(57.9 ± 6.8)岁;病程(17.8 ± 6.9)d。2 组一般资料比较差异无统计学意义。

1.2 方法 2 组均给予对症药物治疗及常规康复训练和心理干预治疗。观察组在此基础上同时给予 rTMS,采用丹麦 Tonuca 公司生产的 Magpro 系列 rTMS 治疗仪,线圈直径 12cm,线圈表面产生 1.2T 的磁场。治疗环境保持安静,患者适度放松状态,治疗时去除患者身上一切的金属物品。治疗部位为左前额叶背外侧区,并与治疗部位头皮相切,每日采用 60%最大刺激强度(0.72 Tesla)刺激一个序列,刺激频率为 10Hz,刺激 4s,间隔 56s,连续刺激 30 次为一个序列,每周 5 次,连续治疗 12 周。

1.3 评定标准 治疗前后采用 HAMD 抑郁量表、Barthel 指数量表及脑卒中影响量表(stroke impact scale, SIS)进行评分调查。同时针对患者可能存在的不良情绪,就患者本人、家属、相关医护人员分别进行访谈,综合三方访谈结果进行情绪程度评定,以了解脑卒中并发抑郁的临床特点。HAMD 抑郁量表为评定患者抑郁程度,以 8 分为界限, >8 分者诊断为抑郁,8~17 分为轻度,18~24 分为中度, >24 分为重度。Barthel 指数量表为评定患者的自理能力,分数越高,自理能力越强。SIS 是脑卒中专用量表,能较好的反映出患者的

恢复程度。包括手功能、力量、日常生活能力、行动功能、交流能力、情感功能、记忆思考能力、参与能力 8 个领域 64 个条目,计算得分时,前 4 个方面为 1 个维度,为躯体功能分值,后 4 个维度分别计分,分值越高,患者的卒中损伤程度越小,治疗恢复性越好^[1-2]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验和多因素回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑卒中并发抑郁状况调查 访谈结果显示脑卒中患者存在的负性不良情绪主要表现为:抑郁、焦虑、恐惧、自弃、逃避、依赖等。最主要的表现仍体现集中于抑郁,所占比例为 83.10%,150 例脑卒中并发抑郁患者中,重度抑郁 85 例(56.67%),所占比例最大,中度抑郁 41 例(27.33%),轻度抑郁 24 例(16.00%);150 例患者 HAMD 评分为(26.85 ± 7.32)分,其中重度、中度、轻度抑郁评分分别为(35.89 ± 6.98)分、(23.73 ± 8.65)分、(12.19 ± 6.79)分。HAMD-17 评分重度患者明显高于中度患者($P < 0.05$),而中度患者又明显高于轻度患者($P < 0.05$)。

2.2 患者抑郁程度与生活质量、自理能力的相关性 Barthel 及 SIS 评分均为重度患者明显低于中度患者($P < 0.05$),而中度患者又明显低于轻度患者($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 2 组患者治疗前后病情比较 治疗 6 周后,2 组 HAMD-17 评分较治疗前明显降低($P < 0.05$),且观察组更低于对照组($P < 0.05$);2 组 Barthel 指数评分和 SIS 评分均较治疗前明显上升($P < 0.05$),且观察组更高于对照组($P < 0.05$)。治疗 12 周后比较,对照组 HAMD-17 评分较治疗 6 周时稍下降,但差异无统计学意义,观察组较治疗 6 周时及对照组均明显下降($P < 0.05$);对照组 Barthel 指数评分和 SIS 评分较治疗 6 周时均稍有所上升,但差异无统计学意义,观察组较治疗 6 周时及对照组均明显提高($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 150 例患者抑郁程度与自理能力及生活质量的相关情况

分, $\bar{x} \pm s$

组别	n	HAMD	Barthel 指数	SIS							
				情感功能	记忆思考能力	交流能力	行动功能	力量	手臂功能	日常生活能力	参与
轻度抑郁	24	12.19 $\pm$ 6.79	30.19 $\pm$ 8.79	129.69 $\pm$ 26.77	125.49 $\pm$ 25.78	135.93 $\pm$ 25.69	126.69 $\pm$ 25.94	125.70 $\pm$ 26.09	86.99 $\pm$ 28.07	120.07 $\pm$ 22.68	81.22 $\pm$ 25.60
中度抑郁	41	23.73 $\pm$ 8.65 ^a	27.49 $\pm$ 9.01 ^a	120.08 $\pm$ 27.01 ^a	116.27 $\pm$ 27.81 ^a	123.78 $\pm$ 27.63 ^a	119.89 $\pm$ 26.88 ^a	118.76 $\pm$ 26.88 ^a	77.87 $\pm$ 27.96 ^a	111.28 $\pm$ 24.79 ^a	77.12 $\pm$ 24.86 ^a
重度抑郁	85	35.89 $\pm$ 6.98 ^b	16.57 $\pm$ 8.65 ^b	106.73 $\pm$ 28.34 ^b	100.34 $\pm$ 26.59 ^b	113.84 $\pm$ 27.79 ^b	103.32 $\pm$ 27.01 ^b	100.43 $\pm$ 27.05 ^b	53.01 $\pm$ 27.59 ^b	102.19 $\pm$ 25.86 ^b	71.34 $\pm$ 24.93 ^b
合计	150	26.69 $\pm$ 7.78	23.34 $\pm$ 7.99	114.78 $\pm$ 27.86	109.81 $\pm$ 26.08	119.97 $\pm$ 26.93	109.74 $\pm$ 26.05	108.52 $\pm$ 27.00	59.43 $\pm$ 28.09	107.79 $\pm$ 23.74	76.94 $\pm$ 25.12

与轻度抑郁组比较,^a $P < 0.05$;与中度抑郁组比较,^b $P < 0.05$

表2 2组治疗前后HAMD、Barthel指数及SIS评分比较

分, $\bar{x} \pm s$

组别	HAMD	Barthel 指数	SIS							
			情感功能	记忆思考能力	交流能力	行动功能	力量	手臂功能	日常生活能力	参与
对照组										
治疗前	26.88±8.93	23.43±8.77	115.03±26.91	110.21±27.01	118.79±27.34	108.01±25.59	109.32±26.34	59.01±27.69	108.03±26.94	79.05±17.23
治疗 6 周	20.84±8.57 ^a	29.93±7.94 ^a	119.72±27.03 ^a	119.43±26.85 ^a	127.59±26.74 ^a	114.32±26.79 ^a	115.72±27.22 ^a	68.74±28.74 ^a	115.66±23.39 ^a	83.21±20.04 ^a
治疗 12 周	18.69±7.78 ^a	31.85±8.02 ^a	121.76±26.70 ^a	122.67±28.30 ^a	130.43±27.99 ^a	119.43±27.03 ^a	117.60±28.01 ^a	70.21±26.99 ^a	118.06±25.79 ^a	84.22±19.09 ^a
观察组										
治疗前	27.01±7.94	23.07±7.94	114.76±27.03	108.93±26.58	120.03±26.99	110.32±26.79	107.89±27.01	60.07±28.34	107.62±24.93	78.52±19.43
治疗 6 周	19.67±8.03 ^a	31.47±8.25 ^{ac}	122.63±26.59 ^{ac}	123.76±27.43 ^{ac}	129.99±27.01 ^{ac}	117.69±27.01 ^{ac}	119.89±25.93 ^{ac}	71.24±28.23 ^{ac}	117.34±26.07 ^{ac}	87.62±17.20 ^{ac}
治疗 12 周	13.88±7.65 ^{abc}	39.40±8.57 ^{abc}	132.19±27.30 ^{abc}	135.64±26.88 ^{abc}	138.74±28.39 ^{abc}	129.34±28.70 ^{abc}	127.94±26.01 ^{abc}	87.55±27.01 ^{abc}	124.47±26.39 ^{abc}	95.44±18.30 ^{abc}

与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与治疗6周时比较, ^b $P < 0.05$, 与对照组比较, ^c $P < 0.05$

3 讨论

rTMS是近年来在康复领域兴起的一种无创性物理治疗手段,作为一种神经刺激技术,其治疗机理主要依据磁场互换的原理,强电流在瞬间产生高强度的磁场变化,透过颅骨靶向进入相应皮层,改变大脑皮层的局部电活动,并激发大脑皮层神经元细胞去极化和超极化,从而达到治疗作用。

本次研究入选的150例脑卒中并发抑郁患者是从我科2年收治的196例脑卒中患者中按照HAMD评定量表筛选出来的。也就是说,脑卒中后同时并发抑郁的患病率达76.53%。其中重度抑郁患者占多数,中度抑郁患者居中,轻度抑郁患者最少。另外,研究表明,随着患者抑郁程度加重,Barthel指数评定分值越低,SIS评分也越低,且具有显著性差异,也就是说,脑卒中并发抑郁的程度与患者的自理能力以及生活质量是呈负相关^[3-4]。脑卒中后并发抑郁的高发病率和严重程度不仅加重卒中后相关症状和功能障碍,削弱患者主动康复意愿性,而且如果不加以干预,患者心理负担也会进行性加重,从而严重影响治疗效果和预后。因此,对于脑卒中并发抑郁的双重治疗刻不容缓。

本研究结果表明传统药物治疗联合心理治疗对脑卒中后抑郁的治疗仍是有效的,尤其是治疗初期效果较明显,但持续至12周时治疗效果较初期明显减弱。而rTMS联合药物、心理治疗在整个治疗阶段的效果都是非常显著的,治疗初期的效果更优于对照组,而且连续治疗至12周时效果仍持续明显。表明在脑卒中并发抑郁的治疗中,rTMS是积极有效的^[5-6]。

脑卒中后抑郁从病因学上与内源性抑郁是有明显区别的,其机制均表现为大脑皮层区活动性反应的改变。且脑卒中后抑郁的发病率明显高于内源性的抑郁症,rTMS对大脑皮层兴奋性改变对此类抑郁的治疗从理论上是可行的。过去认为rTMS可作为一种药物治疗无效的补充治疗,本研究表明在药物治疗基础上尽可

能早采用rTMS治疗可大幅度提高脑卒中并发抑郁的治疗效果,其作用是积极有效的^[7-8]。根据频率不同,rTMS可分为高频刺激和低频刺激。高频刺激激活局部的神经元活动,从而使大脑皮层兴奋性提高,低频刺激则抑制局部的神经元活动,使大脑皮层的兴奋性降低。脑卒中并发抑郁患者大脑皮层区神经细胞兴奋阈值发生改变,左外侧前额叶功能减弱,右外侧前额叶功能相对较强,两侧大脑失去原有平衡,因此,改变大脑皮层兴奋性,增加并实现大脑皮层的功能重建,是治疗脑卒中并发抑郁的关键。本研究采用高频率rTMS刺激患者左外侧前额叶,使此区域兴奋性提高,恢复大脑两侧平衡,从而改善患者的情绪障碍。rTMS作用于相应靶向定位的皮质层电流改变以激活椎体神经元,引起轴突内的微观性变化,从而进一步引起电生理变化,改善患者功能,从长程作用来看,rTMS构建了皮层可塑性变化平衡,对脑功能长期的兴奋、抑制产生平衡作用。

rTMS治疗的相关副作用也是我们本研究观察的对象。过去研究报道显示,相对于药物治疗,rTMS是通过颅骨后将磁场在大脑皮层转化为电流,其安全性已得到广泛认可,副作用小,安全性高,其最常见的副作用表现为头痛,极少数患者可能诱发癫痫发作和发生惊厥。在我们受试的观察组75例患者中,表现最多见的副作用为头痛,出现例数为13例(17.33%)。出现头痛患者主要出现在治疗后2~4h内发作,表现为持续性头痛,疼痛程度较轻微,持续时间短,约1~2h,大部分患者经过休息可自行缓解,少部分患者予止痛药物治疗后缓解。本次研究实验过程中未出现癫痫发作、惊厥等其他不良反应。既往研究表明,抗抑郁药物治疗的副作用如性功能障碍、体重增加等不良反应相当普遍,而rTMS因为副作用小、疗效明确、患者顺应性高,其作为脑卒中并发抑郁的替代治疗或补充治疗手段是积极的^[9-10]。

就现阶段的研究来说,rTMS联合药物、心理干预治疗对改善脑卒中抑郁是积极有效的,临床可进行推

广。但由于被刺激皮质区功能状态和刺激参数不同,所引起的生物学效应也是不一样的,因此,rTMS如何更精确进行靶向定位是目前临床应用时需要关注的技术难题。而选择合理的刺激频率、强度、脉冲数目等标准化参数是提高 rTMS 治疗效果的必要途径^[11-12]。在脑卒中并发抑郁患者的治疗中,rTMS 所引起的神经递质变化、神经元可塑性的影响、不同频率刺激下对脑卒中后抑郁的疗效对比、长疗程治疗远期疗效比较、多皮层区刺激是否产生叠加效应、患者出院后的远期心理状况追踪等仍是我们今后研究需要进一步深入的问题,需要继续增大样本量,同时多中心的临床研究以进一步证实本研究的有效性。

【参考文献】

- [1] 汤治中,徐应乐,易进科,等. 不同方案治疗脑卒中痉挛性偏瘫的临床对比研究[J]. 中国医药导报, 2012,9(18):75-76.
- [2] 李贵琴,王花茹,韩振萍,等. 脑卒中并发抑郁特点及治疗效果分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2014,23(23):2556-2558.
- [3] Garge SS, Vyas PD, Modi PD, et al. Crohns disease with central nervous system vasculitis causing subarachnoid hemorrhage due to aneurysm and cerebral ischemic stroke [J]. Ann Indian Acad Neurol, 2014,17(4):444-447.
- [4] Adler AD, Strunk DR, Fazio RH. What changes in cognitive therapy for depression? An examination of cognitive therapy skills and maladaptive beliefs [J]. Behav Ther, 2015,46(1):96-109.
- [5] 薛慧,王宝军,刘国荣,等. 高频及低频重复经颅磁刺激对急性期脑梗死患者运动功能恢复的临床研究[J]. 中国康复医学杂志, 2013,28(11):1030-1034.
- [6] Breunig I. In response: Incident depression increases medical utilization in Medicaid patients with hypertension[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2015,13(1):17-18.
- [7] Elder GJ, Taylor JP. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias[J]. Alzheimers Res Ther, 2014,6(9):74-80.
- [8] 牟宏,马跃文. θ 节律刺激在脑梗死患者运动功能康复中的应用[J]. 中国康复医学杂志, 2012,27(10):976-979.
- [9] Avenevoli S, Swendsen J, He JP, et al. Major depression in the national comorbidity survey-adolescent supplement: prevalence, correlates, and treatment[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2015,54(1):37-44.
- [10] Borich MR, Brown KE, Lakhani B, et al. Applications of electroencephalography to characterize brain activity: perspectives in stroke[J]. J Neurol Phys Ther, 2015,39(1):43-51.
- [11] Iwata T. Current and future prospects of endovascular treatment for acute ischemic stroke[J]. Rinsho Shinkeigaku, 2014, 54(12):1200-1220.
- [12] Liu X, Bao C, Dong G. Using acupoint-to-acupoint penetrative needling to treat post-stroke spastic paralysis: a clinical progress review[J]. J Tradit Chin Med, 2014,34(5):609-615.

• 讣告 •

深切悼念卓大宏教授

中国现代康复医学事业的奠基人之一、世界卫生组织康复咨询团成员、世界卫生组织康复合作中心主任、中国康复医学会第一至第四届理事会副会长、中国康复医学会专家委员会主任委员、中国康复医学杂志主编、原中山医科大学党委书记,中山大学附属第一医院康复科知名教授、享受国务院政府特殊津贴专家卓大宏教授,于 2015 年 5 月 27 日晚上 21 时 35 分因病在广州中山大学附属第一医院逝世,享年 83 岁。

对卓大宏教授的逝世我们表示深切哀悼!

《中国康复》编辑部

2015 年 6 月 2 日