DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2023.01.004

加速重复经颅磁刺激治疗脑卒中后抑郁症患者的 安全性及有效性*

寻亚诺 张校明 冯俊慧 张潇 曹宁 刘霞[△]
(山东省戴庄医院, 济宁 272051)

摘要 **目的** 探究加速重复经颅磁刺激治疗脑卒中后抑郁症患者的安全性及有效性。**方法** 收集我院住院脑卒中后抑郁症患者 60 例,符合 ICD-10 中脑卒中后的器质性抑郁障碍诊断标准,随机分为研究组和对照组。研究组为药物联合连续 4d 的加速重复经颅磁刺激治疗(5 次/日,连续治疗 4 日);对照组为同样药物联合经典的重复经颅磁刺激治疗(1 次/日,每周连续治疗 5d,连续 4 周)。治疗前后检测患者的心率、血压和心电图、脑电图变化。治疗前后分别给予汉密尔顿抑郁量表比较临床疗效。**结果** 研究组总有效率 96.3%,对照组 100%,两组间临床疗效差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 6 周后 HAMD 评分两组差异无统计学意义($P>0.05$);两组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 加速和标准 rTMS 治疗脑卒中后抑郁症的有效性和安全性没有显著差异。

关键词 加速重复经颅磁刺激;脑卒中后抑郁;安全性;有效性

中图分类号:R743.3 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2023)02-016-04

Safety and effectiveness of accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of post-stroke depression

XUN Yanuo, ZHANG Xiaoming, FENG Junhui, ZHANG Xiao, CAO Ning, LIU Xia[△]
(Shandong Daizhuang Hospital, Jining 272051, China)

Abstract: Objective To explore the safety and effectiveness of accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of post-stroke depression. **Methods** 57 outpatients and inpatients aged between 18 and 80 years with post-stroke depression in our hospital who met the ICD-10 diagnostic criteria for post-stroke organic depression were collected and randomly divided into the study group and the control group. The study group was treated with accelerated transcranial magnetic stimulation for 4 consecutive days (5 times/day x 4 days); The control group was treated with classic repetitive transcranial magnetic stimulation (Once a day, continuous treatment for 5 days a week, continuous treatment for 4 weeks). After each treatment, the patients were asked to check whether there are adverse reactions, and the changes of heart rate, blood pressure, electrocardiogram and EEG of the patients were detected before and after treatment. Comparison of clinical efficacy with Hamilton Depression (HAMD) Scale before and after treatment. **Results** After 6 weeks of treatment, the total effective rate was 96.3% in the study group and 100% in the control group. There was no statistical difference in HAMD scores between the two groups before and after treatment ($P>0.05$); There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The efficacy and safety of accelerated and standard rTMS in the treatment of PSD ultimately did not differ significantly.

Keywords: Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation; Post stroke depression; Security; Effectiveness

* [基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划项目(202003090457)

[△] [通信作者] 刘霞, E-mail: liuxia.099@163.com

脑卒中后抑郁症(PSD)是脑卒中常见的精神障碍并发症,幸存者患病率约为 33%^[1]。抑郁会加重卒中后神经系统疾病的进程,增强患者的身体无助感,显著降低康复治疗的有效性,进一步降低其生活质量,并增加死亡风险^[2]。随着急性脑卒中干预措施的不断改进,脑卒中生存率将会增加,随之而来的相关疾病如 PSD 也会增加。这使得探索 PSD 的创新治疗方法变得更加迫切。

治疗 PSD 有药物治疗、心理治疗及物理治疗,其中重复经颅磁刺激(rTMS)已被批准治疗重度抑郁症^[3],常规的 rTMS 已经应用于 PSD 患者,虽然 rTMS 有效,但治疗依从性差。目前已经设计出一些加速的 rTMS 的方案治疗难治性抑郁症和酒精戒断等疾病^[4-7]。目前,用于 PSD 的 rTMS 加速方案国内外很少有报道。本研究纳入 PSD 患者 57 例,探究加速 rTMS 治疗 PSD 的安全性及有效性。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2020 年 12 月至 2022 年 7 月在山东省戴庄医院住院的 PSD 患者为受试者。入选标准:1) 年龄在 18~80 岁;2) 脑卒中的影像学证据,有脑卒中病史,抑郁症状发生在脑卒中后;3) HAMD 评分 ≥ 8 ;4) 患者及家属签署知情同意书。排除标准:1) 颅内植入金属物体或神经刺激器;2) 刺激区域脑卒中;3) 癫痫或癫痫发作的已知病史;4) 怀孕或哺乳的妇女;5) 与当前 PSD 无关的精神病住院史;6) 当前有明显严重的自杀观念及行为;7) 当前使用非法药物;8) 目前处于脑卒中病情的急性期;9) 具有临床意义的 EKG 异常,包括男性 QTc 延长 $> 450\text{ms}$ 或女性 $> 480\text{ms}$;10) 不适合参加研究的任何其他精神或身体状况;11) 有明显的认知功能损害。采用随机分组法分为研究组($n=27$ 例)和对照组($n=30$ 例)。本研究已经通过本院伦理委员会审核及批准。

1.2 方法

研究组给予艾司西酞普兰和加速 rTMS 治疗,艾司西酞普兰服用起始剂量 5mg/d,逐渐调整剂量到 10mg/d,同时给予 20 次的 rTMS 治疗,磁刺激参数为频率 10Hz,间隔时间为 20s,磁刺激强度为 100%MT(motorthreshold,运动阈值),每天做 5 次,每次中间可以休息 15min,共治疗 4d。对照组给予

同样用法和剂量的艾司西酞普兰及标准 rTMS 治疗,给予相同的参数刺激,每天 1 次,每周 5 次,共治疗 4 周。两组患者均连续治疗并观察 6 周。

1.3 观察指标及评价标准

1.3.1 抑郁状态 于治疗前、治疗 1、2、3、4、6 周末分别用 HAMD 量表评估患者抑郁症状。

1.3.2 疗效 于治疗后 6 周末采用 HAMD 量表评分的减分率评定临床疗效,HAMD 减分率 $\geq 75\%$ 表示临床痊愈, $\geq 50\%$ 为显效, $\geq 25\%$ 为有效, $< 25\%$ 为无效。总有效率 = (临床痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.3 不良反应 每次 rTMS 前后都要测查患者的额心率、血压情况,治疗后询问检查不良反应情况;每周末检查心电图、脑电图。不良反应越少,则安全性越高。

1.4 统计学方法

试验数据均采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,一般资料比较采用 t 检验,不同治疗时长 HAMD 量表评分比较采用重复测量方差分析;计算资料用构成比(%)描述,多个样本构成比的比较用 χ^2 检验分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组间被年龄、性别和治疗前 HAMD 量表评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者年龄、性别、HAMD 评分比较

	n	年龄	HAMD 量表评分	男/女
研究组	27	65.22 $\pm$ 8.62	26.96 $\pm$ 2.70	11/16
对照组	30	62.93 $\pm$ 7.05	26.90 $\pm$ 2.71	15/15
t/χ^2		1.10	0.09	0.49
P		0.28	0.93	0.48

2.2 两组患者临床疗效

治疗 6 周后,两组临床疗效无统计学差异($P = 0.47$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较(n/%)

	有效	显效	痊愈	无效	χ^2	P
研究组	2/7.4	6/22.2	18/66.7	1/3.7	3.15	0.47
对照组	4/13.3	11/36.7	15/50	0/0		

2.3 两组患者治疗不同时间的 HAMD 评分情况
HAMD 评分时间与组别之间不存在交互作用 ($F_{交互}=0.09, P_{交互}=0.49$)。采用事后检验发现,

经 6 周治疗两组 HAMD 量表总分均较治疗前显著下降 ($F_{时间}=293.00, P_{时间}<0.001$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗后不同时间的 HAMD 评分(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 6 周	$F_{组别}$	$P_{组别}$	$F_{时间}$	$P_{时间}$	$F_{交互}$	$P_{交互}$
研究组	26.96±2.70	21.67±3.20	16.26±4.17	9.74±4.42	7.82±4.52	<0.001	>0.999	293.00	<0.001	0.09	0.49
对照组	26.90±2.71	21.80±3.06	16.93±3.31	9.50±2.78	7.70±3.44						

2.4 两组患者不良反应

两组患者经过 6 周治疗后,患者的心率、脉搏及心电图、脑电图检查均未见明显异常变化。两组均未出现严重不良反应,研究组有 6 例患者报告治疗期间出现不适,包括轻微头疼 3 例、治疗侧面部敏感 2 例、治疗对侧牙疼 1 例;对照组有 1 例患者诉轻微头疼,1 例患者诉心慌。两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($\chi^2=1.71, P=0.19$)。

3 讨论

目前脑卒中后抑郁症临床治疗的负担很重,为了减轻或者是防止其严重程度而采取的有效治疗方法仍然有限。尽管 rTMS 有效,但其实际限制之一是临床反应缓慢且治疗管理繁琐。有研究表明,加速 rTMS 治疗可以更快地改善抑郁症状,且无不良反应^[6-8]。

本研究中,在临床疗效方面,加速 rTMS 与标准 4 周 rTMS 治疗相比较在治疗 PSD 患者中的安全性和有效性是相似的,总有效率分别为 96.30%、100%。虽然两组均无严重不良反应,但是研究组不良反应发生率较高,尤其是在治疗部位不适感方面明显高于对照组。

本研究的一个重要发现是,虽然总体临床反应没有差异,但抑郁症状的变化模式似乎确实存在一些差异,研究组患者在治疗前两周表现出抑郁严重程度的有所降低,对照组在第三周才观察到抑郁症状的有所改善;两组对比,前两周虽然加速组改善较快,然而这些变化未达到统计学意义,治疗至第 6 周没有发现抑郁严重程度的显著差异。有趣的是,在研究组其抑郁症状的改善延迟于其 rTMS 治疗,似乎和抗抑郁药起效一样需要长达两周的时间,分析其可能通过多种机制实现,如增强神经可塑性、增加关键神经递质的可用浓度,加强情绪积极的连接网络,同时减少情绪消极循环中的连接

等^[9-11],但直接证据不足,因为尚未对抑郁症患者进行基于此神经生物学基础的研究,rTMS 究竟如何发挥其影响仍然是一个关键问题。总之,以上发现表明,这种形式的加速治疗应用可能会更快地改善症状、减轻抑郁症状的严重程度。

此外,本研究选择和 SSRI 类药物合并使用,因为本研究的主要目标是首先确定在该人群中使用加速 rTMS 治疗的安全性和有效性,未来的研究可以排除使用抗抑郁剂的患者,因为与重度抑郁症相似,一些研究表明 rTMS 和药物治疗之间存在协同作用,而不是单独使用任何一种。

我们的研究表明,加速和标准 rTMS 治疗 PSD 的有效性和安全性无显著差异。不过由于可以早期改善抑郁症状,加速 rTMS 治疗方案值得更多的关注。总之,加速 rTMS 治疗是 PSD 的一种安全可行的治疗选择,可以缩短治疗的时间。建议可以进行更大的样本量和长期随访进一步研究,在更大更多的研究中确认这些结果有可能将加速 rTMS 治疗确立为 PSD 的有效治疗方法。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Das J, G K R. Post stroke depression: The sequelae of cerebral stroke [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 90: 104-114. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.04.005.
- [2] Sivolap YP, Damulin IV. Stroke and depression [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2019, 119(9): 143-147. DOI: 10.17116/jnevro2019119091143.
- [3] O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial [J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(11): 1208-1216. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.01.018.
- [4] Baeken C, Marinazzo D, Wu GR, et al. Accelerated

- HF-rTMS in treatment-resistant unipolar depression; Insights from subgenual anterior cingulate functional connectivity [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2014, 15(4): 286-297. DOI: 10.3109/15622975.2013.872295.
- [5] Herremans SC, Van Schuerbeek P, De Raedt R, et al. The impact of accelerated right prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cue-reactivity: an fmri study on craving in recently detoxified alcohol-dependent patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136182. DOI: 10.1371/journal.pone.0136182.
- [6] Holtzheimer PE 3rd, McDonald WM, Mufti M, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression [J]. *Depress Anxiety*, 2010, 27(10): 960-963. DOI: 10.1002/da.20731.
- [7] Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(7): 1565-1572. DOI: 10.1038/s41386-018-0009-9.
- [8] Hadley D, Anderson BS, Borckardt JJ, et al. Safety, tolerability, and effectiveness of high doses of adjunctive daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in a clinical setting [J]. *J ECT*, 2011, 27(1): 18-25. DOI: 10.1097/YCT.0b013e3181ce1a8c.
- [9] Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M. Corticocortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *Eur J Neurosci*, 2001, 14(8): 1405-1411. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01757.x.
- [10] Dubin MJ, Mao X, Banerjee S, et al. Elevated prefrontal cortex GABA in patients with major depressive disorder after TMS treatment measured with proton magnetic resonance spectroscopy [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2016, 41(3): E37-45. DOI: 10.1503/jpn.150223.
- [11] Nordmann G, Azorina V, Langguth B, et al. A systematic review of non-motor rTMS induced motor cortex plasticity [J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 416. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00416.

(收稿日期 2022-09-12)

(本文编辑:甘慧敏)

(上接第 15 页)

- [16] Zhu Y, Yang L, Shen H. Value of the application of CE-MRI radiomics and machine learning in preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 757111. DOI: 10.3389/fonc.2021.757111.
- [17] Cui X, Wang N, Zhao Y, et al. Preoperative prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer using radiomics features of DCE-MRI [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2240. DOI: 10.1038/s41598-019-38502-0.
- [18] Liu J, Sun D, Chen L, et al. Radiomics analysis of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 980. DOI: 10.3389/fonc.2019.00980.
- [19] Chai R, Ma H, Xu M, et al. Differentiating axillary lymph node metastasis in invasive breast cancer patients; A comparison of radiomic signatures from multiparametric breast MR sequences [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 50(4): 1125-1132. DOI: 10.1002/jmri.26701.
- [20] Lian MJ, Huang CL. Texture feature extraction of gray-level co-occurrence matrix for metastatic cancer cells using scanned laser pico-projection images [J]. *Lasers Med Sci*, 2019, 34(7): 1503-1508. DOI: 10.1007/s10103-018-2595-5.

(收稿日期 2022-03-09)

(本文编辑:甘慧敏)