

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.12.025

❖ 临床研究 ❖

重复经颅磁刺激联合改良呼吸训练对脑卒中抑郁患者的临床疗效及机制研究

刘加美, 张保国, 刘立芝, 付娟娟, 张园园

(南京医科大学附属江宁医院康复医学中心, 江苏 南京 211199)

【摘要】目的: 探究重复经颅磁刺激 (rTMS) 联合改良呼吸训练对脑卒中抑郁 (PSD) 患者的治疗效果及作用机制。**方法:** 选取 101 例 PSD 患者为研究对象, 按照不同的训练方法分为观察组 ($n=47$) 和对照组 ($n=54$)。对照组采用改良呼吸训练; 观察组患者采用 rTMS 联合改良呼吸训练。记录并比较两组患者的抑郁改善疗效、血清炎症指标 [C 反应蛋白 (Hs-CRP)、白细胞介素 6 (IL-6)] 及神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、皮质醇 (COR) 的变化情况。评估所有患者治疗前后匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 量表、汉密顿抑郁量表 17 项 (HAMD-17) 和改良 Barthel 指数 (MBI) 的得分情况。比较两组患者不良反应发生情况。**结果:** 观察组患者治疗总有效率为 95.74%, 高于对照组总有效率 83.33% ($P<0.05$)。治疗后, 观察组患者血清 NSE、COR、IL-6 和 Hs-CRP 浓度均低于对照组 ($P<0.05$), MBI 评分高于对照组 ($P<0.05$), PSQI 量表、HAMD 评分低于对照组 ($P<0.05$)。两组患者不良反应总发生率无统计学差异 ($P>0.05$)。**结论:** rTMS 联合改良呼吸训练能够改善 PSD 患者的抑郁状态, 提高患者的睡眠质量以及生活自理能力, 这可能与患者炎症神经功能改善有关。

【关键词】 经颅磁刺激; 呼吸训练; 脑卒中抑郁; 临床效果; 作用机制; 神经功能; 炎症

【中图分类号】 R743.3 **【文献标志码】** A

Clinical efficacy and mechanism of repeated transcranial magnetic stimulation combined with modified breathing training in patients with stroke depression

LIU Jia-mei, ZHANG Bao-guo, LIU Li-zhi, FU Juan-juan, ZHANG Yuan-yuan

(Rehabilitation Medicine Center, the Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211199, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective: To explore the therapeutic effect and mechanism of repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with modified breathing training in patients with post-stroke depression (PSD) **Methods:** Among the PSD patients, 101 patients meeting the inclusion and exclusion criteria were selected and divided into two groups by different training methods; 47 patients in the observation group and 54 patients in the control group. The control group received improved breathing training, and the observation group received rTMS combined with improved breathing training. The therapeutic effect of depression improvement, serum inflammatory index [High-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP), Interleukin-6 (IL-6)], neuronal specific enolase (NSE) and cortisol (COR) were recorded and compared between the two groups. The Pittsburgh sleep quality index (PSQI) and Hamilton Depression Scale (HAMD-17) and the Modified Barthel Index (MBI) were evaluated before and after treatment. The occurrence of adverse reactions was compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of observation group was higher than that of control group (95.74% vs. 83.33%, $P<0.05$). After treatment, serum concentrations of NSE, COR, IL-6 and Hs-CRP in observation group were lower than those in control group ($P<0.05$), MBI score was higher than that in control group ($P<0.05$), PSQI scale and HAMD score were lower than that in control group ($P<0.05$). There was no difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** rTMS combined with modified breathing training can significantly improve the depressive state, sleep quality and self-care ability of patients with PSD, which may be related to the improvement of inflammation and neurological function of patients.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation; Breathing training; Stroke depression; Clinical effect; Mechanism of action; Nerve function; Inflammation

基金项目: 江苏省南京市卫生科技发展专项资金项目 (YKK20190); 南京医科大学科技发展基金项目 (NMUB2020163)

作者简介: 刘加美 (1986 -), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: liujiamei909@126.com

通讯作者: 张园园。E-mail: yuanyuan2020good@163.com

脑卒中是一种常见的脑血管疾病,其主要表现为突发性中枢神经系统功能障碍,包括运动、感觉、言语、认知和控制等方面^[1]。与此同时,脑卒中患者还常常伴有情绪障碍和睡眠障碍等问题,其中抑郁症状是脑卒中后神经心理症状中最为常见的一种^[2]。目前对于脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)患者,药物治疗和心理治疗仍然存在一定的局限性和副作用^[3]。因此,寻找一种能够快速安全有效地改善 PSD 患者心理状态、睡眠质量的方法非常重要。经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种脑卒中后无创治疗的方法,其通过改善神经调控机制,提高脑卒中患者的活动性和神经可塑性^[4]。同时,呼吸训练是一种简单易行的自我干预方法,可以改善患者的情绪和自身感知状态^[5]。本研究将 rTMS 和改良呼吸训练相结合,拟比较其对 PSD 患者的抑郁程度、睡眠质量和自理能力产生的改善效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月在南京医科大学附属江宁医院康复医学中心治疗的 101 例 PSD 患者为研究对象,按照不同的训练方法分为观察组

($n = 47$)和对照组($n = 54$)。纳入标准:(1)患者符合《脑梗死和脑出血中西医结合诊断标准(试行)》^[6]中脑卒中的诊断标准,患者急性起病,伴有局灶神经功能缺损和语言障碍,出现持续 24 h 以上一侧面部、肢体麻木症状;(2)患者汉密顿抑郁量表 17 项(hamilton depression scale, HAMD-17)^[7]评分 ≥ 17 分;(3)患者入组前并未接受过经颅磁刺激、训练或其他康复治疗;(4)患者无严重脑外伤或其他精神疾病史;(5)患者自愿参与此次研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并严重睡眠呼吸暂停综合征或肺部感染者;(2)近期已接受过抗抑郁治疗患者;(3)配合度不高的患者;(4)颅内植入金属物或神经刺激器者;(5)患者合并癫痫或癫痫发作病史;(6)当前存在自杀倾向或处于脑卒中急性期。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。见表 1。

1.2 方法

对所有患者的抑郁症状的严重程度、患者的个体差异和脑卒中后遗症等因素进行综合评估,为患者制定合适的心理治疗方案,帮助患者解决抑郁症状引起的心理障碍。期间保证患者营养摄入均衡、规律的作息习惯,消除患者的疲惫感和压力感。均采用常规的康复训练,如肢体主、被动活动、踩车等运动。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	脑卒中病程(月)	PSD 病程(月)	主要诊断		卒中部位		
	男	女				梗死	出血	左侧	右侧	双侧
观察组($n = 47$)	35(74.47)	12(25.53)	57.23 \pm 12.29	7.40 \pm 1.80	2.01 \pm 0.40	23(48.94)	24(51.06)	22(46.81)	24(51.06)	1(2.13)
对照组($n = 54$)	34(62.96)	20(37.04)	60.85 \pm 11.68	6.90 \pm 2.00	2.15 \pm 0.38	35(64.81)	19(35.19)	20(37.04)	30(55.56)	4(7.41)
t/χ^2 值	1.537		1.516	1.312	1.802	2.591			2.093	
P 值	0.215		0.133	0.192	0.075	0.107			0.352	

1.2.1 治疗方法 对照组:采用改良呼吸训练。(1)调整呼吸,肌肉放松,下肢关节适当弯曲,缓慢呼吸、深呼吸,吸气时屏气 3 s 并将双手向下按压腹部,后缓慢吐气(6 s 左右)。每次做 3 ~ 5 min;(2)患者仰卧,平缓呼吸,放松,鼻子吸气(3 s)、嘴唇紧闭,后缓慢用口吐气(6 s),同时核心收紧,持续练习 3 ~ 5 min。观察组:采用 rTMS 联合改良呼吸训练。改良呼吸训练同对照组,同时利用 YYD-MT500 型经颅磁刺激器及惰性液态冷却 8 字形线圈(选购自俄罗斯 Neurosoft 公司,单个线圈内径为 7.5 cm),对患者进行 rTMS 治疗。每天刺激两个序列。刺激频率 10 Hz,刺激强度不超过运动阈值 80%,持续刺激 2 s 后停顿 12 s,连续刺激 40 次为 1 个序列。在两次治疗之间,患者可以休息 10 ~ 15 min。每周 5 次,共治疗 2 周。

1.2.2 观察方法 (1)治疗前后,采集所有患者外周静脉血 3.0 ~ 5.0 mL。经离心获得血清,再利用生化分析仪检测血清神经元特异性烯醇化酶(neuronal-specific enolase, NSE)、皮质醇(cortisol, COR)表达水平,同时检测高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, Hs-CRP)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)血清浓度。(2)治疗前后,对所有患者进行匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表^[7]、HAMD-17 和改良 Barthel 指数(modified barthel index, MBI)^[8]量表评估。PSQI 量表 9 项自评和 5 项他评条目,总分 21 分,最终得分与受测者的睡眠质量正相关。HAMD-17 可评估患者的抑郁程度,最终得分与被测者的抑郁程度正相关。MBI 该量表包括 10 个项目(转移、进食等),最终得分与自理能力正相关。(3)对比两组患者不良

反应发生情况。

1.3 疗效评定

治疗后,评估患者抑郁改善情况。痊愈:患者 HAMD 量表评分降低程度 $\geq 75\%$; 显效: $50\% \leq$ HAMD 量表评分降低程度 $< 75\%$; 好转: $25\% \leq$ HAMD 量表评分降低程度 $< 50\%$; 无效: HAMD 评分降低程度 $< 25\%$ 。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 好转) 例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理与分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

观察组总有效率为 95.74%, 高于对照组的率 83.33% ($\chi^2 = 3.989, P = 0.046$)。见表 2。

表 2 两组患者疗效对比 $[n(\%)]$

组别	痊愈	显效	好转	无效	总有效
观察组 ($n=47$)	10(21.28)	21(44.68)	14(29.79)	2(4.26)	45(95.74)
对照组 ($n=54$)	7(12.96)	13(24.07)	25(46.30)	9(16.67)	45(83.33)

2.2 两组患者 COR、NSE 血清浓度比较

治疗前,两组患者 COR、NSE 浓度比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 COR、NSE 浓度均降低 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者炎症水平比较

治疗前,两组患者血清 IL-6、Hs-CRP 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 IL-6、

Hs-CRP 浓度均下降,且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者睡眠质量、抑郁程度及自理能力比较

治疗前,两组患者 PSQI、HAMD 和 MBI 评分比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 PSQI、HAMD 评分均降低,且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者 MBI 均升高,且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组患者安全性比较

治疗期间两组患者均未发生严重不良事件,其中观察组出现 1 例治疗侧头痛,1 例轻度胃肠道反应; 对照组患者出现 2 例腹泻患者。两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义 (4.26% vs. 3.70%, $t = 0.137, P = 0.702$)。

表 3 两组患者 COR、NSE 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	NSE (ng/mL)		COR (nmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=47$)	27.92 \pm 1.89	14.47 \pm 2.04 *	416.12 \pm 66.50	301.48 \pm 32.98 *
对照组 ($n=54$)	28.37 \pm 2.81	19.27 \pm 2.07 *	420.29 \pm 60.15	336.95 \pm 51.50 *
t 值	0.930	11.703	0.331	4.052
P 值	0.355	< 0.001	0.741	< 0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前对比。

表 4 两组患者血清炎症水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	IL-6 (pg/mL)		Hs-CRP (ug/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=47$)	33.17 \pm 7.15	23.92 \pm 5.84 *	9.71 \pm 1.85	7.35 \pm 1.40 *
对照组 ($n=54$)	33.78 \pm 9.54	29.44 \pm 9.51 *	9.35 \pm 1.57	7.85 \pm 1.01 *
t 值	0.359	3.452	1.058	2.077
P 值	0.720	0.001	0.293	0.040

* $P < 0.05$, 与同组治疗前对比。

表 5 两组患者 PSQI、HAMD 和 MBI 评分比较 $(\bar{x} \pm s, \text{分})$

组别	PSQI		HAMD		MBI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=47$)	13.94 \pm 2.84	8.98 \pm 1.93 *	20.00 \pm 4.27	9.36 \pm 1.88 *	34.66 \pm 8.83	53.94 \pm 16.57 *
对照组 ($n=54$)	14.07 \pm 2.68	9.85 \pm 2.33 *	20.19 \pm 4.56	11.35 \pm 2.47 *	35.09 \pm 10.57	46.07 \pm 14.05 *
t 值	0.236	2.025	0.215	4.503	0.220	2.583
P 值	0.814	0.046	0.830	< 0.001	0.826	< 0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前对比。

3 讨论

PSD 的发病机制是多因素综合作用的结果,包括神经递质失衡、炎症反应、脑结构和功能改变、神经内分泌变化、心理应对能力下降、自尊心和自我效能感降低,以及社会支持不足和社会角色改变等。

这些因素之间相互作用,共同导致了脑卒中后抑郁的发生^[9-11]。PSD 产生的机制是复杂而多元的,需要在临床上综合分析患者的各种临床表现和生物指标,以便有效地为患者制定个性化的治疗方案^[12]。本研究采用 rTMS 联合改良呼吸训练、改良呼吸训练治疗两种方案。

本研究中,两种方案干预下,PSD 患者的治疗总有效率为 95.74%、83.33%,均 > 80%,说明改良呼吸训练可在一定程度上改善 PSD 症状。改良呼吸训练中的腹部阻抗式呼吸训练可增强呼吸肌肉的力量和耐力,提高肺活量^[13]。此外,缩唇呼吸则是通过缩小嘴唇和鼻子同时呼吸的方式来提高呼吸效率,调节神经系统的功能,从而降低心率和血压,达到放松和缓解压力的效果,同时增强肺部和呼吸肌肉的功能^[14]。

本研究发现,rTMS 联合改良呼吸训练方案疗效更高,对 PSQI、HAMD、MBI 量表评分的影响更大。联合治疗下,患者的睡眠质量、生活能力均得到提升。说明 rTMS 辅助干预可进一步改善 PSD 患者预后,与寻亚诺等^[15]研究结果一致。具体分析可能原因,rTMS 是一种新兴的脑电刺激技术,主要用于治疗抑郁症。可能通过刺激控制大脑中主要调节情绪的神经网络来发挥治疗作用^[16]。黄体-前额叶网络和扣带回-枕叶网络是抑郁症中的两个重要的神经受损区域,rTMS 刺激这些区域的神经元可以改善这些区域中的异常活动,从而缓解抑郁症状^[17],并进一步改善患者的生活质量。rTMS 为非侵入性的治疗方法,对患者身体不会造成额外的伤害,风险低。本研究显示,两组患者的不良反应总发生率并无差异,这可能与本研究中医护人员有效的护理措施及完善的治疗方案有关。

为了进一步了解 rTMS 联合改良呼吸训练对 PSD 的作用机制,本研究对患者治疗前后的神经递质血清表达水平和机体炎症水平进行了监测。结果显示,治疗后观察组患者血清 NSE、COR 均低于对照组。NSE 是一种主要存在于人体的神经元和神经内分泌细胞中的酶。它可促进糖酵解途径,并增加人体能量代谢,是一种重要的神经内分泌标志物。NSE 在神经系统损伤后会释放到血液中,因此常被用于判断神经系统疾病和伤害的程度^[18]。COR 是一种内源性的皮质类固醇激素,是一种应激因子,可从侧面反应脑卒中患者的抑郁程度^[19]。可见联合治疗下,PSD 患者的神经损伤得以改善。同时,联合治疗下患者的血清 IL-6、Hs-CRP 浓度也降低,患者炎症得到缓解。

综上,rTMS 联合改良呼吸训练可有效改善 PSD 患者的抑郁程度和睡眠质量,这可能与联合治疗可促进患者神经功能恢复、减轻炎症水平有关。

参考文献

[1] 黄燕,周婧,陈小灵,等. lncRNA ANRIL rs2383207 及其交互效应与急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化的关系[J]. 川北医

学院学报,2021,36(5):622-626.

- [2] 刘晓敏,张雅素,李新民,等. 有氧运动对脑卒中后抑郁海马蛋白的影响及相关蛋白组学研究进展[J]. 中国老年学杂志,2023,43(5):1239-1242.
- [3] 王庆梅,李博,佟影,等. 叙事护理联合穴位按摩对脑卒中后抑郁患者抑郁、焦虑及生活质量的影响[J]. 西部中医药,2023,36(2):113-116.
- [4] 关宁笑,姚卓娅,李焯,等. 非侵入性脑刺激技术可有效缓解卒中后疲劳症状:一项 Meta 分析[J]. 中国全科医学,2023,26(8):1008-1014.
- [5] 李淑景,周晓虹,宋东庆. 改良吞咽球囊扩张术联合呼吸训练对 ICU 老年脑卒中后吞咽障碍患者吞咽能力及吸入性肺炎的影响[J]. 中国老年学杂志,2022,42(8):1813-1815.
- [6] 赵建国,高长玉,项宝玉,等. 脑梗死和脑出血中西医结合诊断标准(试行)[J]. 中国中西医结合杂志,2006,26(10):948-949.
- [7] 张作记. 行为医学量表手册[M]. 北京:中华医学电子音像出版社,2005:214-215.
- [8] Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation; the barthel index [J]. Maryland State Medical Journal, 1965, 14:61-65.
- [9] 黄婉琳,廖晓琴,方雪娥. 脑卒中后抑郁相关临床实践指南的质量评价与护理实践内容分析[J]. 中国护理管理,2020,20(10):1570-1576.
- [10] Medeiros GC, Roy D, Kontos N, et al. Post-stroke depression: a 2020 updated review [J]. General Hospital Psychiatry, 2020, 66:70-80.
- [11] Sebestova M, Lackner I, Inayat M, et al. "Post stroke depression" [Post stroke depression] [J]. Therapeutische Umschau Revue Therapeutique, 2021, 78(6):299-304.
- [12] 田明,郑丹. 醒神开郁针法对脑卒中后抑郁患者临床疗效、SAS 及 HAMD 量表评分、5-HT 水平影响研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2021,38(6):518-521.
- [13] 范晓娇,魏洁,王丽雅. 腹式呼吸训练在脑卒中恢复期患者康复中的应用效果[J]. 中国医药导报,2021,18(32):96-99.
- [14] 郝世杰,庄贺,刘西花,等. 综合呼吸训练对脑卒中患者运动性构音障碍的影响[J]. 中国康复,2022,37(5):263-266.
- [15] 寻亚诺,张校明,冯俊慧,等. 加速重复经颅磁刺激治疗脑卒中后抑郁患者的安全性及有效性[J]. 济宁医学院学报,2023,46(1):16-19.
- [16] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018) [J]. Clinical Neurophysiology, 2020, 131(2):474-528.
- [17] Hordacre B, Comacchio K, Williams L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke depression: a randomised trial with neurophysiological insight [J]. Journal of Neurology, 2021, 268(4):1474-1484.
- [18] 申军,张燕. 畅郁逍遥散配合电针疗法对脑卒中后抑郁症患者神经功能缺损及 MBP 和 NSE 的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(30):3391-3393.
- [19] 张志强,张莉. 脑卒中后抑郁患者血清皮质醇、白细胞介素-17、-18 的表达[J]. 中国老年学杂志,2018,38(17):4125-4127.

(收稿日期:2024-05-29

修回日期:2024-08-01)