

# 低频重复经颅磁刺激联合帕罗西汀治疗卒中后抑郁 临床疗效及机制初探

王瑞彤,赵春霞,秦雪颖,杨静

**摘要** 目的:探讨低频重复经颅磁刺激(rTMS)联合帕罗西汀治疗卒中后抑郁(PSD)的临床疗效,分析其对血清脑源性神经营养因子(BDNF)、免疫炎症因子的影响。方法:将PSD患者152例随机分为2组;对照组(76例)给予帕罗西汀治疗,联合组(76例)给予rTMS联合帕罗西汀治疗;均治疗8周。比较治疗2组前、后的汉密尔顿抑郁量表(HAMD)和抑郁自评量表(SDS)评分;血清BDNF、神经烯醇化酶(NSE)、免疫、炎症因子[CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、IgG、IgA、IgM、白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、IL-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]水平的差异。结果:治疗后,2组HAMD、SDS评分均低于同组治疗前( $P<0.05$ ),且联合组低于对照组( $P<0.05$ );联合组总有效率为93.42%,高于对照组的82.89%( $P<0.001$ )。治疗后,2组的血清BDNF水平均高于同组治疗前( $P<0.05$ ),NSE水平均低于同组治疗前( $P<0.05$ );且联合组BDNF水平高于对照组,NSE水平低于对照组(均 $P<0.05$ );治疗后,血清CD8<sup>+</sup>、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均显著降低( $P<0.05$ ),IgA、IgG、IgM、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平显著升高( $P<0.05$ );且联合组血清CD8<sup>+</sup>、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平低于对照组( $P<0.05$ ),IgA、IgG、IgM、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平高于对照组( $P<0.05$ )。结论:低频rTMS联合帕罗西汀可改善PSD患者神经功能和免疫功能,降低全身炎症反应,效果优于单独帕罗西汀治疗。

**关键词** 低频重复经颅磁刺激;帕罗西汀;卒中后抑郁;脑源性神经营养因子;免疫;炎症因子

中图分类号 R741;R741.05;R743;R749 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20190548

本文引用格式:王瑞彤,赵春霞,秦雪颖,等.低频重复经颅磁刺激联合帕罗西汀治疗卒中后抑郁临床疗效及机制初探[J].神经损伤与功能重建,2020,15(6):349-351,354

作者单位

航天中心医院

北京 100049

基金项目

首都医学发展科研

基金(No. 2016-001

3)

收稿日期

2019-10-21

通讯作者

杨静

yangjingdexin@

126.com

约 1/3 的脑卒中患者会发生卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD),影响患者预后<sup>[1]</sup>。帕罗西汀是新型 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)再摄取阻滞剂,治疗抑郁症效果显著,但可引起高血压、房室传导阻滞、肝损害等不良反应<sup>[2]</sup>。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)通过刺激大脑皮质影响远隔部位和局部神经细胞兴奋性,改善大脑皮质功能,治疗抑郁症<sup>[3]</sup>。rTMS分为高频和低频。低频rTMS治疗抑郁症安全、耐受性好<sup>[4]</sup>。低频rTMS治疗PSD有效,但低频rTMS联合帕罗西汀治疗PSD的报道较少,且其血清学指标改变及相关机制研究较少。本研究拟在评价低频rTMS联合帕罗西汀治疗PSD疗效基础上,从血清营养神经因子、免疫炎症因子等方面探索其可能的机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2016年1月至2018年5月我院收治的PSD患者152例,随机分为2组。对照组76例,男33例,女43例;年龄61~75岁,平均(68.39 $\pm$ 5.02)岁;出血性卒中36例,缺血性卒中40例;NIHSS评分10~18分,平均(11.26 $\pm$ 2.69)分;合并高血压31例,糖尿病23例,高血脂22例;联合组76例,男31例,女45例;年龄62~79岁,平均(68.52 $\pm$ 5.71)岁;出血性卒中30例,缺血性卒中46例;美国国立卫生研究

院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分9~15分,平均(11.52 $\pm$ 2.35)分;合并高血压29例,糖尿病21例,高血脂26例。2组年龄、性别、卒中类型、NIHSS评分、合并基础疾病差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

纳入标准:①符合1995年第四届全国脑血管病学术会议颁布的各类脑血管病的诊断标准,并经颅脑CT或MRI证实一侧脑组织受损;②首次诊断脑梗死或脑出血;③符合《中国精神障碍分类与诊断标准》中抑郁诊断标准<sup>[5]</sup>,汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)-17项评分 $\geq$ 20分,抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分 $\geq$ 50分;④首次诊断PSD;⑤入组前未服用抗抑郁药物;⑥患者及其家属知情同意并签署同意书。

排除标准:①发病前既已存在抑郁症;②进展型脑卒中,住院期间病情恶化患者;③患者体内安装有起搏器等金属物体或不耐受治疗者;④合并肿瘤、感染、心肺肾等脏器官功能衰竭患者;⑤严重精神性疾病患者;⑥拒绝本研究者。

本研究获得我院伦理会批准;患者均知情签署知情同意书;诊疗过程中保证患者隐私和安全。

### 1.2 方法

所有患者给予常规抗凝、调脂、活血化瘀等基础神经内科治疗,并进行早期康复训练。对照组:在基础治疗上给予盐酸帕罗西汀片(北京万生药业

有限责任公司,生产批号31501004)20 mg晨起顿服,根据治疗反应可将药量增加至40 mg/d,连续治疗8周。

联合组:在对照组基础上增加低频r-TMS治疗,仪器为MagPro X-100经颅磁刺激仪(丹麦Mag Venture),线圈直径12 cm,刺激频率1 Hz,峰值刺激强度1.2 T,T脉冲时限100  $\mu$ s,刺激部分右侧前额叶背外侧区,刺激10 s,间歇5 s,治疗时间20 min,刺激800次。患者仰卧闭目,磁刺激线圈与头皮放置平行,距离头皮切面0.5 cm,1次/日,5次/周,连续治疗8周。

疗效评价:分别于治疗前、后采用HAMD、SDS量表评定临床疗效。HAND总分降低 $\geq 75\%$ 为痊愈, $\geq 50\%$ 为显著进步, $\geq 25\%$ 为进步, $< 25\%$ 为无效<sup>①</sup>。治疗有效率(%)=(痊愈例数+显著进步例数+进步例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

神经功能及免疫炎症因子指标检测:酶联免疫试剂盒测定血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经元烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)含量。采集静脉血检测细胞免疫指标(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>)、体液免疫指标(IgG、IgA、IgM)和炎症细胞因子[白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )]。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,治疗前后比较采用配对样本t检验,组间比较采用独立样本t检验;计数资料以率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验和Mann-Whitney U检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2组入院时HAMD、SDS评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗8周后HAMD、SDS评分均低于同组治疗前( $P < 0.05$ ),且联合组低于对照组( $P < 0.05$ ),见表1。治疗后,对照组痊愈、显著进步、进步和无效的人数分别为19例(25.00%)、26例(34.21%)、10例(13.16%)和21例(27.63%),总有效率为82.89%

(55/76);联合组痊愈、显著进步、进步和无效的人数分别为46例(60.53%)、17例(22.37%)、8例(10.53%)和5例(6.58%),总有效率为93.42%(71/76);联合组总有效率高于对照组( $\chi^2=11.878$ ,  $P < 0.001$ )。

2组入院时血清BDNF、NSE水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗8周后2组的血清BDNF水平均高于同组治疗前( $P < 0.05$ ),NSE水平均低于同组治疗前( $P < 0.05$ );且联合组BDNF水平高于对照组,NSE水平低于对照组(均 $P < 0.05$ );见表2。

2组入院时血清IgA、IgG、IgM、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平差异无统计学差异( $P > 0.05$ ),治疗8周后血清CD8<sup>+</sup>、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均显著降低( $P < 0.05$ ),IgA、IgG、IgM、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平显著升高( $P < 0.05$ );且联合组血清CD8<sup>+</sup>、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平低于对照组( $P < 0.05$ ),IgA、IgG、IgM、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平高于对照组( $P < 0.05$ );见表3-5。

2组均顺利完成治疗,未出现不耐受、中途退出患者。联合组出现1例恶性、呕吐,对照组出现1例头痛,1例恶心呕吐,2组不良反应发生率差异无统计学意义( $\chi^2=0.340$ ,  $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

PSD是脑血管疾病常见并发症,明显影响治疗配合程度和治疗的进展,甚至出现自杀行为。PSD常用药物治疗,帕罗西汀通过抑制突触前神经元再摄取5-HT,降低突触间隙5-HT含量,起效迅速,作用持续,且对肾上腺素能受体、胆碱能受体亲和力低,但是长期服用可出现较多不良反应。rTMS是一种新型、无痛、无创伤物理治疗抑郁的神经电生理技术,不同频率rTMS治疗抑郁机制不同。高频rTMS通过兴奋大脑皮质左侧前额叶背外侧区神经细胞,参与正性情绪调节,低频rTMS通过抑制右侧前额叶背外侧区神经细胞参与负性情绪调节。两者抗抑郁效果类似,但患者对低频rTMS耐受性更好,安全性更高。本研究联合组患者治疗后HAMD评分、SDS评分显著下降,治疗有效率

表1 2组HAMD、SDS评分比较(分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	HAMD		SDS	
		入院时	治疗8周	入院时	治疗8周
对照组	76	28.34 $\pm$ 5.13	22.35 $\pm$ 3.76 <sup>①</sup>	67.59 $\pm$ 13.52	60.34 $\pm$ 11.32 <sup>①</sup>
联合组	76	27.25 $\pm$ 5.04	15.87 $\pm$ 2.29 <sup>①</sup>	67.37 $\pm$ 13.41	46.75 $\pm$ 7.20 <sup>①</sup>
t值		1.321	12.832	0.101	8.831
P值		0.188	<0.001	0.920	<0.001

注:与入院时比较<sup>①</sup> $P < 0.05$

表2 2组治疗前后神经功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	BDNF/(ng/mL)		NSE/(g/L)	
		入院时	治疗8周	入院时	治疗8周
对照组	76	23.19 $\pm$ 5.94	32.02 $\pm$ 10.27 <sup>①</sup>	16.85 $\pm$ 4.35	11.25 $\pm$ 3.57 <sup>①</sup>
联合组	76	22.01 $\pm$ 5.65	45.82 $\pm$ 12.46 <sup>①</sup>	16.37 $\pm$ 4.16	8.29 $\pm$ 2.19 <sup>①</sup>
t值		1.255	7.451	0.695	6.161
P值		0.212	<0.001	0.488	<0.001

注:与入院时比较<sup>①</sup> $P < 0.05$

表3 2组治疗前后体液免疫指标比较(g/L,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	IgA		IgG		IgM	
		入院时	治疗8周	入院时	治疗8周	入院时	治疗8周
对照组	76	1.85±0.29	2.51±0.55 <sup>①</sup>	7.99±2.42	10.15±3.52 <sup>①</sup>	1.58±0.23	2.03±0.21 <sup>①</sup>
联合组	76	1.87±0.26	3.79±0.66 <sup>①</sup>	7.92±2.36	13.35±3.79 <sup>①</sup>	1.55±0.21	2.84±0.45 <sup>①</sup>
t值		0.448	12.989	0.181	5.393	0.840	14.220
P值		0.655	<0.001	0.857	<0.001	0.402	<0.001

注:与入院时比较<sup>①</sup>P<0.05

表4 2组治疗前后细胞免疫指标比较(% ,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	CD3 <sup>+</sup>		CD4 <sup>+</sup>		CD8 <sup>+</sup>	
		入院时	治疗8周	入院时	治疗8周	入院时	治疗8周
对照组	76	43.27±10.54	50.25±13.58 <sup>①</sup>	41.16±10.33	45.54±12.05 <sup>①</sup>	36.34±7.08	31.15±6.15 <sup>①</sup>
联合组	76	43.15±9.62	59.32±14.71 <sup>①</sup>	41.08±10.15	52.23±13.56 <sup>①</sup>	36.35±7.11	26.94±5.09 <sup>①</sup>
t值		0.073	3.950	0.048	3.215	0.009	4.597
P值		0.942	<0.001	0.962	0.002	0.993	<0.001

注:与入院时比较<sup>①</sup>P<0.05

表5 2组治疗前后炎症因子水平比较(ng/L,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	IL-1 $\beta$		IL-6		TNF- $\alpha$	
		入院时	治疗8周	入院时	治疗8周	入院时	治疗8周
对照组	76	38.28±8.15	21.28±5.61 <sup>①</sup>	15.01±5.09	11.34±3.15 <sup>①</sup>	36.08±8.51	30.25±6.01 <sup>①</sup>
联合组	76	38.64±8.37	16.15±4.05 <sup>①</sup>	15.37±5.25	7.12±2.03 <sup>①</sup>	36.05±8.37	26.19±5.23 <sup>①</sup>
t值		0.269	6.464	0.429	9.817	0.022	4.443
P值		0.789	<0.001	0.668	<0.001	0.983	<0.001

注:与入院时比较<sup>①</sup>P<0.05

达93.42%,明显优于对照组,说明低频rTMS联合帕罗西汀可更好缓解抑郁程度,提高临床治疗效果。

低频rTMS治疗PSD的机制尚不明确,现有研究认为其可促进单胺类神经递质去甲肾上腺素、5-羟色胺、多巴胺分泌,降低兴奋性氨基酸谷氨酸、天冬氨酸水平,升高抑制性氨基酸甘氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸含量,恢复兴奋性/抑制性氨基酸表达平衡,改善抑郁症状<sup>[7]</sup>。也有研究认为低频rTMS可增加局部病灶血流量,改善皮质代谢,促进神经可塑性蛋白质表达,调整神经递质分布,进而改善抑郁症状<sup>[8]</sup>。

脑卒中后神经功能受损,直接影响神经递质表达,进而影响情感中枢,诱发主观抑郁感受<sup>[9]</sup>。BDNF是具有营养神经细胞功能的内源性蛋白,不仅与神经元增殖、分化等可塑性有关,还与5-HT能神经环路功能有关<sup>[10]</sup>。BDNF缺乏可导致认知功能受损和自杀倾向加重,PSD患者血清BDNF含量异常低于健康人群<sup>[11]</sup>。NSE广泛分布于神经和神经内分泌组织中,在脑组织含量最高,特异性表达于神经元,当神经元损伤、胞膜受损时可大量释放入脑脊液和血液,可敏感反映神经受损程度,NSE含量与脑损伤程度及患者抑郁程度均呈正相关<sup>[12]</sup>。BDNF低表达,NSE高表达是促进抑郁的重要因素<sup>[13]</sup>。本研究联合组患者治疗后血清BDNF水平显著上升,NSE水平显著下降,且BDNF、NSE变化大于对照组,提示低频rTMS联合帕罗西汀治疗可改善PSD患者神经功能。分析原因可能与低频rTMS通过提高下丘脑-垂体-肾上腺轴活性,促进BDNF分泌量有关,也可

能与低频rTMS促进脑组织局部血液循环和营养物质传递,改善局部脑组织代谢,增强神经元细胞抗氧化能力,有助于建立侧支循环,促进受损神经修复有关。

神经-内分泌-免疫是相互联系和相互作用的一个整体系统,共同调节和维持体内环境稳定状态<sup>[14]</sup>。大脑、免疫系统形成双向调控网络,脑组织受损时,免疫细胞大量激活可导致生理、行为、情感、认知等方面发生明显变化。炎症因子不但调节机体炎性反应和免疫状态,对神经递质分泌合成、生理代谢等可产生明显影响,与非器质性抑郁症、缺血性脑疾病等发病关系密切<sup>[15]</sup>。PSD患者普遍存在不同程度免疫损伤,并随病情持续进展,T淋巴细胞修复和再生可预防PSD的发生。相关研究发现非器质性抑郁症患者血清IL-1、IL-18、hs-CRP细胞因子水平高于无抑郁症人群<sup>[16]</sup>,促炎因子所致炎性反应可导致神经递质分泌失衡,引发抑郁。本研究联合组患者治疗后CD8<sup>+</sup>、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均显著降低,IgA、IgG、IgM、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平显著升高,其变化幅度大于对照组,提示rTMS联合帕罗西汀治疗可优化PSD患者免疫状态,降低机体炎症反应,这也从分子生物学角度阐释了rTMS联合帕罗西汀治疗PSD的机制。

综上所述,低频rTMS联合帕罗西汀可改善PSD患者神经功能和免疫功能,降低全身炎症反应,是治疗PSD的理想方案,且不增加不良反应风险,安全性高,效果优于单独帕罗西汀。但本研究为单中心、小样本研究,要得到确定结果,仍需进行进一步研究。

追踪白质纤维束行态、走形及微观结构改变。各向异性分数(FA值)可反映组织的各项异性程度,其范围为0~1,0代表最大各向同性弥散,1代表最大各向异性弥散。正常白质纤维走形较平行、排列致密,且髓鞘完整,FA值较高,神经传导功能较强。当白质纤维遭到破坏、纤维束发生变性、脱髓鞘改变时,FA值出现降低<sup>[6]</sup>。目前DTI在评估脑损伤、脑肿瘤等疾病中已广泛应用。有研究证明脑损伤后皮质脊髓束FA值下降程度与患者远期运动功能恢复有相关<sup>[7,8]</sup>。对于脊髓损伤患者,DTI较常规MRI更能敏感地发现脊髓炎性病变,FA图可显示常规MRI未显示的病变,并表现为FA值的降低<sup>[9]</sup>。也有学者采用DTI评估CSM患者颈髓变性程度,发现FA值下降与肢体功能障碍相关<sup>[10]</sup>。而该病患者的主要功能障碍是走路不稳、跌倒风险增加的平衡功能障碍。而平衡功能与DTI的关系未见诸相关文献。

基于此,本研究结果显示,病例组术前FA值、感觉整合能力平衡总分、LOS、强化Romberg测试均低于对照组( $P<0.05$ ),起立-走测试时间长于对照组( $P<0.05$ )。病例组术后3个月的FA值、感觉整合能力平衡总分、LOS、强化Romberg测试均高于病例组术前( $P<0.05$ )。平衡功能各指标均与颈髓受压部位FA值改善比(FA%)之间存在相关性( $P<0.05$ )。

综上所述,本次研究把观察颈髓微结构的DTI与患者的平衡功能障碍结合在一起,填补了“结构-功能”这一组关系的相关空白,进一步丰富和完善了CSM的诊断和评定内涵,是今后值

得继续深研的的课题。

## 参考文献

- [1] 谢冲,金格勒,李忠伟,等. 颈前路与后路内固定系统置入治疗多节段脊髓型颈椎病的Meta分析[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18: 2762-2769.
- [2] 赵波,秦杰,王栋,等. 颈椎前路减压分段融合术和后路椎管扩大成形术治疗多节段脊髓型颈椎病的病例对照研究[J]. 中国骨伤, 2016, 29: 205-210.
- [3] 蒋雯,韩骁,李广祺,等. 脊髓型颈椎病颈髓与手术效果间关系的DTI研究[J]. 放射学实践, 2018, 33: 893-897.
- [4] 宋海涛,张伟,李民,等. 两种支撑体在多节段脊髓型颈椎病前路手术重建中的比较研究[J]. 实用医药杂志, 2018, 12: 1074-1077.
- [5] 王宇,滕红林,王镇章,等. 基于能谱CT动脉造影的脊髓型颈椎病脊髓前动脉血流灌注特点[J]. 脊柱外科杂志, 2018, 16: 257-261.
- [6] Schaechter JD. Motor rehabilitation and brain plasticity after hemiparetic stroke[J]. Prog Neurobiol, 2004, 73: 61-72.
- [7] Koyama T, Marumoto K, Miyake H. Relationship between Diffusion Tensor Fractional Anisotropy and Motor Outcome in Patients with Hemiparesis after Corona Radiata Infarct[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 16: 60-68.
- [8] Liu X, Tian W, Qiu X, et al. Correlation analysis of quantitative diffusion parameters in ipsilateral cerebral peduncle during Wallerian degeneration with motor function outcome after cerebral ischemic stroke[J]. J Neuroimaging, 2012, 22: 255-60.
- [9] Kara B, Celik A, Karadereler S, et al. The role of DTI in early detection of cervical spondylotic myelopathy: a preliminary study with 3-TMRI[J]. Neuroradiology, 2011, 53: 609-616.
- [10] Ellingson BM, Salamon N, Grinstead JW, et al. Diffusion tensor imaging predicts functional impairment in mild- to-moderate cervical spondylotic myelopathy[J]. Spine J, 2014, 14: 2589-2597.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第351页)

## 参考文献

- [1] Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment[J]. Pharmacol Ther, 2018, 184: 131-144.
- [2] 张晓霞,李国军,李建成,等. 帕罗西汀不良反应近况文献概述[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2014, 20: 51, 53.
- [3] Martin DM, McClintock SM, Forster JJ, et al. Cognitive enhancing effects of rTMS administered to the prefrontal cortex in patients with depression: A systematic review and meta-analysis of individual task effects[J]. Depress Anxiety, 2017, 34: 1029-1039.
- [4] Kaur M, Michael JA, Fitzgibbon BM, et al. Low-frequency rTMS is better tolerated than high-frequency rTMS in healthy people: Empirical evidence from a single session study[J]. J Psychiatr Res, 2019, 113: 79-82.
- [5] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准[S]. 第3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 87-88.
- [6] 李杰,冯黎阳. 维生素B1联合帕罗西汀治疗卒中后抑郁症的临床疗效[J]. 神经损伤与组织重建, 2015, 10(2): 128-130.
- [7] 陈艳波,谭忠林. 低频重复经颅磁刺激对难治性抑郁症的疗效研究[J]. 中华全科医学, 2016, 14: 1363-1365.
- [8] Siepmann T, Penzlin AI, Kepplinger J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors to improve outcome in acute ischemic stroke: possible mechanisms and clinical evidence[J]. Brain Behav, 2015, 5: e00373.

- [9] 杨柳,刘玉山,吴宁渤,等. 低频重复经颅磁刺激对缺血性脑卒中后抑郁患者血清神经递质、细胞因子的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23: 1434-1437.
- [10] WANG YM, LI N, YANG LL, et al. Randomized controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with paroxetine for the treatment of patients with first-episode major depressive Disorder[J]. Psychiatry Research, 2017, 254: 18.
- [11] 彭敏,蒲唯丹,禹顺英,等. BDNF基因多态性与冠心病共病抑郁的关联及其血小板活性机制[J]. 中国临床心理学杂志, 2018, 26: 230-233.
- [12] 陈艳波,谭忠林. 低频重复经颅磁刺激对难治性抑郁症的疗效研究[J]. 中华全科医学, 2016, 14: 1363-1365.
- [13] 王恒飞. 抑郁症患者血清脑源性神经营养因子、神经元特异性烯醇化酶和S-100B的表达及其相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 37: 1225-1226.
- [14] Tarquini R, Carbone A, Martinez M, et al. Daylight saving time and circadian rhythms in the neuro-endocrine-immune system: impact on cardiovascular health[J]. Intern Emerg Med, 2019, 14: 17-19.
- [15] 牛海玲,马琳,王廉昌,等. IL-1、IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$ 在脑卒中后抑郁患者血清中的表达及其临床意义[J]. 现代医学, 2016, 44: 89-91.
- [16] 缪学琼,郭建军,吴小燕,等. IL-1、IL-18、hs-CRP与脑卒中后抑郁的相关性调查研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27: 3-5.

(本文编辑:唐颖馨)