

重复经颅磁刺激联合音乐疗法 治疗卒中后抑郁的疗效及机制研究

王晓娜¹,王翔^{2a},苗莉莉¹,顾莹¹,刘敏¹,袁倩^{2b}

摘要 目的:探索重复经颅磁刺激(rTMS)联合音乐疗法对卒中后抑郁(PSD)的疗效及其可能机制。**方法:**PSD患者69例纳入研究,分为对照组(23例)、TMS组(21例)和联合组(25例),分别予以常规康复、常规+rTMS康复或常规+rTMS+音乐疗法康复4周。于入院后当天及治疗后第4周采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评估患者抑郁情况,采用改良Barthel指数(mBI)评估患者日常生活能力,测定5-羟色胺(5-HT)水平。**结果:**治疗前,3组的HAMD评分、mBI评分和5-HT水平差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前相比,治疗后第4周各组HAMD评分均有改善,其中联合组有效率高于其他2组($P<0.05$);各组的mBI评分和5-HT水平均高于同组治疗前($P<0.05$),且联合组高于其他2组($P<0.05$)。**结论:**rTMS联合音乐疗法治疗PSD可明显降低抑郁量表的评分,提高患者生活质量;其机制可能与5-HT水平升高有关。

关键词 卒中后抑郁;重复经颅磁刺激;音乐疗法;康复;联合治疗

中图分类号 R741;R741.05;R743;R749;R493 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200658

本文引用格式:王晓娜,王翔,苗莉莉,顾莹,刘敏,袁倩.重复经颅磁刺激联合音乐疗法治疗卒中后抑郁的疗效及机制研究[J].神经损伤与功能重建,2021,16(8):459-461.

作者单位

1. 山东省立第三医院康复科
济南 250031

2. 山东第一医科大学附属省立医院 a. 神经内科, b. 内分泌科
济南 250021

收稿日期

2020-12-19

通讯作者

袁倩

17725361@qq.com

Effect and Mechanism of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Music Therapy on Post-Stroke Depression WANG Xiao-na¹, WANG Xiang^{2a}, MIAO Li-li¹, GU Ying¹, LIU Min¹, YUAN Qian^{2b}. 1. Department of Rehabilitation, Shandong 3rd Provincial Hospital, Jinan 250031, China; 2a. Department of Neurology, b. Department of Endocrinology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China

Abstract Objective: To observe the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with music therapy on post-stroke depression (PSD), and to investigate its possible mechanism. **Methods:** A total of 69 patients with PSD were divided into the control group (23 cases), TMS group (21 cases), and combined treatment group (25 cases); the groups were treated with conventional therapy, conventional therapy + rTMS, or conventional therapy + rTMS + music therapy, respectively, for 4 weeks. The Hamilton Depression Scale (HAMD) was used to evaluate depression and the modified Barthel index (mBI) to assess activities of daily living in patients at hospital admission and again at 4 weeks after treatment. The serum level of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in each group was measured at the same time points. **Results:** The HAMD score, mBI score, and 5-HT level were not significantly different between the 3 groups before treatment ($P>0.05$). Compared to before treatment, the HAMD score of each group 4 weeks after treatment showed improvement, and the combined treatment group showed greater effectiveness than the other 2 groups ($P<0.05$). The mBI score and 5-HT level in each group was higher after treatment compared to the same group before treatment, and the combined group showed a greater increase than those of the other 2 groups ($P<0.05$). **Conclusion:** Repetitive TMS combined with music therapy is effective in the treatment of PSD, significantly reducing depression scores and increasing quality of life; the mechanism may be related to the increase in serum 5-HT levels.

Key words post-stroke depression; repetitive transcranial magnetic stimulation; music therapy; rehabilitation; combined therapy

脑卒中的发病率在我国呈持续升高趋势^[1],卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是卒中后的常见并发症^[2],患病率约为33.5%^[3],影响患者的恢复。PSD的治疗以心理及药物治疗为主,但相当一部分患者疗效欠佳,寻求新的疗法具有重要的临床意义。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)通过在线圈中接

入脉冲电流产生脉冲磁场,作用于大脑实质内产生感应电流,刺激神经元,对大脑产生兴奋或抑制作用,调节大脑皮质功能^[4]。rTMS目前已成为国内外治疗抑郁症的主要手段之一^[5,6]。早期采用rTMS治疗PSD,可有效减轻患者抑郁状态,改善日常生活能力^[7]。美国著名音乐治疗学家Brusica对音乐治疗的权威定义为:音乐治疗是一个系统的干预

过程,治疗师通过运用各种形式的音乐体验及在治疗过程中发展起来的治疗关系帮助对象恢复健康^[8]。音乐治疗已在包括PSD在内的多种疾病的康复中得到广泛应用且效果显著^[9,10]。本研究采用rTMS联合音乐疗法治疗PSD,观察其临床疗效并探讨可能的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年6月至2018年6月山东省立第三医院康复科收治的且符合纳排标准的PSD患者。

纳入标准:根据《卒中后抑郁临床实践的中国专家共识》^[11]。选取:①生命体征平稳,既往无抑郁或精神疾病病史;②神志清楚,言语表达能力可,无记忆、理解和智能障碍;③经CT或MRI确诊为脑卒中且汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分 ≥ 17 分;④依从性好;⑤签署知情同意书。

排除标准:①合并重要脏器功能衰竭,痴呆、失语或认知功能障碍;②依从性差;③疗程未结束而退出、失访者;④拒绝签署知情同意书。

本研究经山东省立第三医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 基本资料及样本收集 入组后收集受试者人口学、既往疾病史、生活习惯史、入院一般体格检查、实验室检查等资料。留取患者空腹血清,供检测5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)使用。

1.2.2 分组及处理 入组患者根据患者及家属意愿分为对照组、TMS组和联合治疗组。对照组给予心理疏导、抗抑郁药物治疗,并给予rTMS假刺激;心理疏导由专业心理咨询师及护士进行,抗抑郁药物为艾司西酞普兰10 mg,1次/日,根据患者的反应,最大剂量可加至20 mg,1次/日。TMS组在对照组的基础上,增加rTMS治疗:20 min/次,5次/周,刺激部位为左侧额叶背外侧区,频率10 HZ,强度为90%的运动阈值,单个序列持续刺激时间为4 s,刺激20个序列/d。联合组在TMS组的基础上,增加音乐治疗:内容健康、节奏明朗、旋律优美、声音悦耳、活泼明快,能振奋精神的乐曲;用可调音式立体声耳机,治疗时的音量控制在50~60 dB,20 min/次,5次/周。

1.2.3 指标检测 于入院后当天及治疗后第4周采用HAMD评估患者抑郁情况,采用改良Barthel指数(modified barthel index, mBI)评估患者日常生活能力,抽取空腹肘静脉血4 mL测定5-HT(山东省立第三医院检验科医师完成);患者分组对量表评估员设盲。①

HAMD评估:评估在心理检测室由专业的心理医师完成。减分率/ $\%=(\text{治疗前总分}-\text{治疗后总分})/\text{治疗前总分}\times 100\%$;减分率 $\geq 75\%$ 为“痊愈”, $50\%\leq$ 减分率 $< 75\%$ 为“显著进步”, $25\%<$ 减分率 $< 50\%$ 为“进步”,减分率 $\leq 25\%$ 为“无效”。有效率/ $\%=(\text{痊愈}+\text{显著进步}+\text{进步})\text{例数}/\text{总例数}\times 100\%$ 。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件,符合正态分布以及方差齐性的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用方差分析或重复测量方差分析;计数资料采用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

共纳入受试者69例,其中男35例,女34例;年龄50~70岁;平均病程 (1.27 ± 0.09) 个月。与对照组比较,联合组的总胆固醇水平和收缩压较低($P<0.05$);3组的性别、年龄、受教育程度、舒张压、血糖、HAMD评分、mBI、美国国立卫生院脑卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分及5-HT水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 治疗4周后各量表评分比较

治疗前,3组的HAMD评分差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。与治疗前相比,治疗后第4周各组HAMD评分均有改善,其中联合组有效率高于其他2组($P<0.05$),见表2。

治疗前,3组的mBI评分差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。治疗后第4周,对照组、TMS组及联合组的mBI评分分别为 (38.8 ± 7.2) 分、 (46.4 ± 5.2) 分及 (60.1 ± 2.7) 分,均高于同组治疗前($P<0.05$),且联合组高于其他2组($P<0.05$)。

2.3 治疗4周后各组血清5-HT水平比较

治疗前,3组的血清5-HT水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。治疗后第4周,对照组、TMS组及联合组的5-HT水平分别为 (287.1 ± 46.7) 分、 (301.1 ± 62.8) 分及 (321.4 ± 87.5) 分,均高于同组治疗前($P<0.05$),且联合组高于其他2组($P<0.05$)。

3 讨论

本研究发现,与单纯TMS或常规治疗相比,TMS联合音乐疗法治疗可显著降低PSD患者的HAMD评分,提高mBI评分和5-HT水平。提示联合疗法可明显改善PSD患者抑郁症状,提高患者日常生活能力,其作

表1 本组受试者基线特征[($\bar{x}\pm s$)或例或例(%)]

组别	例数	男/女	年龄/岁	初中及以上学历	收缩压/(mmHg)	舒张压/(mmHg)	血糖/(mmol/L)	总胆固醇/(mmol/L)
对照组	23	12/11	61.2±5.7	9(39.3)	159.6±8.2	97.7±5.8	6.9±2.3	4.7±1.2
TMS组	21	10/11	64.6±4.5	10(47.6)	153.5±7.1	93.4±4.4	6.5±1.8	3.9±0.8
联合组	25	13/12	65.1±4.7	14(56.0)	148.4±6.8	89.9±4.1	6.4±1.6	4.2±0.9
P值		0.673	0.511	0.055	0.042	0.054	0.156	0.033

组别	NIHSS/分	HAMD/分	mBI/分	5-HT/(ng/mL)
对照组	7.9±2.8	23.2±2.5	35.2±7.4	153.2±31.5
TMS组	7.4±1.9	23.0±3.1	34.7±5.4	149.8±30.9
联合组	6.9±1.7	23.0±2.3	34.3±6.1	153.1±31.4
P值	0.231	0.374	0.167	0.057

表2 各组治疗4周后HAMD评分有效率比较(例或%)

组别	例数	无效	进步	显著进步	痊愈	有效率
对照组	23	9	5	8	1	60.9
TMS组	21	6	3	9	3	71.4
联合组	25	4	5	12	4	84.0
P值	-	-	-	-	-	0.022

用机制可能与5-HT表达升高有关。

高路燕等^[12]对患者右侧额叶背外侧区行低频刺激,可改善PSD患者的心理状态,提高患者生活质量。kim等^[13]发现,rTMS可改善PSD患者的抑郁指数,高频rTMS的疗效好于低频rTMS。黄丽君等^[2]也发现,音乐疗法可明显改善PSD患者的抑郁及焦虑情绪。截至投稿,笔者通过检索中国知网、维普、万方及Pubmed网站,没有检索到rTMS联合音乐疗法治疗PSD的文献报道。

TMS改善抑郁症状具体的生理学机制可能与改善脑供血及代谢水平、上调神经营养因子、激活相应脑区功能、增加5-HT及多巴胺递质释放有关^[14]。5-HT作为一种抑制性神经递质,在调节睡眠、控制情绪、学习、记忆等方面发挥重要的作用。当机体应激时,5-HT及其受体表达异常或功能下降,促发情绪障碍的发生。张建萍等^[15]发现,高频rTMS辅助治疗可提高5-HT水平,提高临床治疗效果。本研究联合组患者血中5-HT含量明显增高,高于其他2组,患者症状改善,说明联合疗法改善PSD症状的机制可能与5-HT水平增加有关。

本研究首次将音乐疗法及rTMS结合作为干预手段,并发现联合治疗PSD患者安全有效,对PSD的治疗具有很重要的提示意义。本研究也存在不足:本研究按患者意愿分组,并非经典的随机双盲临床试验,尽

管在基线期在一些重要的协变量并无明显差异,但后续分析显示联合组血脂水平、收缩压不同于对照组,说明基线期研究对象特征并不严格均衡可比。

综上所述,本研究发现rTMS联合音乐疗法治疗PSD的临床疗效显著,可明显改善患者抑郁症状,提高患者日常生活能力。今后尚需要大样本、多中心、长时间的随机对照研究进一步验证,并探索其机制。

参考文献

- [1] 邓家丰,张静娜,肖府庭,等.左背外侧额叶阳极经颅直流电刺激对脑卒中后抑郁症的疗效观察[J].中国康复医学杂志,2019,34:556-561.
- [2] 黄丽君,吴峰,侯来永.音乐康复训练结合针刺对脑卒中后抑郁的疗效观察[J].中国康复医学杂志,2018,33:1447-1450.
- [3] Alex J, Mitchell B, Sheth, et al. Prevalence and Predictors of Post-Stroke Mood Disorders: A Meta-Analysis and Meta-Regression of Depression, Anxiety and Adjustment Disorder[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2017, 47: 48-60.
- [4] 任萌,单春雷.重复性经颅磁刺激对脑卒中后抑郁的作用及其机制的研究进展[J].中华物理医学与康复杂志,2020,4:367-371.
- [5] Perera T, George MS, Grammer G, et al. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder[J]. Brain Stimul, 2016, 3: 336-346.
- [6] 王晓明,龙存国,吴碧华,等.反复经颅磁刺激安全性的实验研究(英文)[J].中国临床康复,2003,7:1896-1897.
- [7] Duan X, Yao G, Liu Z, et al. Mechanisms of Transcranial Magnetic Stimulation Treating on Post-stroke Depression[J]. Front Hum Neurosci, 2018, 12: 215.
- [8] Brusica. Defining music therapy[M]. United states: Barcelona Publishers, 1998.
- [9] 赵宁.音乐疗法辅以心理疏导对脑卒中后抑郁状态的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18:97.
- [10] Baylan S, Swann-Price R, Peryer G, et al. The effects of music listening interventions on cognition and mood post-stroke: a systematic review[J]. Expert Rev Neurother, 2016, 16: 1241-1249.
- [11] 王少石,周新雨,朱春燕.卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J].中国卒中杂志,2016,11:685-693.
- [12] 高路燕,韩倩,梁栋,等.低频重复经颅磁刺激对缺血性脑卒中后抑郁患者的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2019,41:332-334.
- [13] Kim L, Chun M H, Kim B R, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with brain injury and Dysphagia[J]. Ann Rehabil Med, 2011, 35: 765-771.
- [14] Hara T, Abo M, Kakita K, et al. Does a combined intervention program of repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy affect cognitive function in patients with post-stroke upper limb hemiparesis[J]? Neural Regen Res, 2016, 11: 1932-1939.
- [15] 张建萍,王钰.高频经颅磁刺激辅助治疗卒中后抑郁的疗效及对5-羟色胺水平的影响[J].神经损伤与功能重建,2019,14:645-646.

(本文编辑:唐颖馨)