

氟西汀联合重复经颅磁刺激对急性脑卒中后抑郁患者的认知功能、神经功能及血清BDNF、CRP的影响

杨伟毅, 邹慧莉, 胡晓辉

空军军医大学第二附属医院神经内科, 陕西 西安 710038

【摘要】目的 探讨氟西汀联合重复经颅磁刺激对急性脑卒中后抑郁患者的认知功能、神经功能及血清脑源性神经营养因子(BDNF)、C反应蛋白(CRP)的影响。**方法** 选择2016年2月至2018年11月空军军医大学第二附属医院神经内科收治的110例急性脑卒中后抑郁患者进行研究,采用随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组55例。对照组给予氟西汀治疗,观察组在此基础上联合重复经颅磁刺激治疗,均连续治疗8周。比较两组患者治疗前后的汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)的评分,以及血清BDNF、CRP水平和不良反应。**结果** 治疗后,观察组患者的HAMD评分和NIHSS评分分别为(9.05±1.86)分、(9.33±1.75)分,明显低于对照组的(13.07±2.21)分、(11.28±2.04)分,MoCA评分为(26.74±1.49)分,明显高于对照组的(24.05±1.52)分,差异均具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者的血清BDNF为(13.12±2.49) μg/L,明显高于对照组的(10.06±2.08) μg/L,CRP为(10.06±2.08) mg/L,明显低于对照组的(9.86±1.73) mg/L,差异均具有统计学意义($P<0.05$);观察组和对照组患者的不良反应总发生率分别为1.82%和3.64%,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 氟西汀联合重复经颅磁刺激治疗急性脑卒中后抑郁患者疗效显著,其不仅能明显改善患者的认知功能和神经功能,还可提高患者的血清BDNF,降低CRP水平,且安全性好。

【关键词】 急性脑卒中;抑郁;氟西汀;重复经颅磁刺激;认知功能;神经功能;脑源性神经营养因子;C反应蛋白

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)08-0959-04

Effects of fluoxetine combined with repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function, neurological function, serum BDNF, and CRP in acute stroke patients with post-stroke depression. YANG Wei-yi, ZOU Hui-li, HU Xiao-hui. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To study the effects of fluoxetine combined with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cognitive function, neurological function, serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) and C reactive protein (CRP) in acute stroke patients with post-stroke depression (PSD). **Methods** A total of 110 acute stroke patients with PSD, who admitted to Department of Neurology in the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University from February 2016 to November 2018 were selected and divided into the observation group and control group according to random number table method, with 55 patients in each group. The control group was treated with fluoxetine, while the observation group received rTMS, in addition to fluoxetine. The treatment course was 8 weeks. The changes of Hamilton Depression Scale (HAMD), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), and serum BDNF and CRP levels before and after treatment and adverse reactions of the two groups were compared. **Results** After treatment, the HAMD score and NIHSS score in the observation group were (9.05 ± 1.86) points and (9.33 ± 1.75) points respectively, which were significantly lower than corresponding (13.07 ± 2.21) points and (11.28 ± 2.04) points in the control group ($P<0.05$); the MoCA score was (26.74 ± 1.49) points, which were significantly higher than (24.05 ± 1.52) points in the control group ($P<0.05$); the serum BDNF in the observation group were (13.12 ± 2.49) μg/L, which was significantly higher than (10.06 ± 2.08) μg/L in the control group ($P<0.05$); the CRP were (10.06 ± 2.08) mg/L, which were significantly lower than (9.86 ± 1.73) mg/L in the control group ($P<0.05$); the total incidence rates of adverse reactions in the observation group was 1.82% versus 3.64% in the control group ($P>0.05$). **Conclusion** Fluoxetine combined with rTMS is well for acute stroke patients with, which can not only improve the cognitive function and neurological function of patients, but also improve the serum BDNF and reduce the CRP level, with good safety.

【Key words】 Acute stroke; Depression; Fluoxetine; Repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS); Cognitive function; Neurological function; Brain-derived neurotrophic factor (BDNF); C-reactive protein (CRP)

急性脑卒中是我国临床上常见的脑血管疾病,具有致残率高、复发率高、病死高的特点,随着近年来人们饮食结构、生活习惯的不断改变,该病的发生率有逐年增长趋势。脑卒中后抑郁是该病常见的并发症,发生率 25%~75%,其不仅可导致患者心境改变,且会对认知功能、认知功能等产生不利影响^[1]。氟西汀是临床上常用的抗抑郁药物,属 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)再摄取抑制剂,具有口服吸收良好、生物利用度高等优点^[2]。重复经颅磁刺激属一种无创电生理技术,主要是通过在大脑皮质产生刺激作用,发挥兴奋或抑制局部大脑皮质功能的效果,对抑郁症、睡眠障碍等疾病均有着较好的疗效^[3-4]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养家族的重要成员,其表达和脑卒中后抑郁程度密切相关。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是动脉粥样硬化斑块形成中的重要物质,参与着急性脑卒中的发生和发展。本研究旨在探讨氟西汀联合重复经颅磁刺激对急性脑卒中后抑郁患者的认知功能、神经功能及血清 BDNF、CRP 水平的影响。

表 1 两组患者的一般资料比较[$\bar{x}\pm s$,例(%)]

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	疾病类型		抑郁病程(d)	文化程度		
				脑出血	脑梗死		小学以下	初中或高中	大学以上
观察组	55	29/26	59.91±8.76	20 (36.36)	35 (63.64)	27.58±4.51	14 (25.45)	34 (61.82)	7 (12.73)
对照组	55	31/24	59.75±9.21	24 (43.64)	31 (56.36)	27.02±5.20	16 (29.09)	30 (54.55)	9 (16.36)
χ^2 值		0.147	0.093		0.606	0.603		0.633	
P 值		0.702	0.926		0.436	0.548		0.729	

1.2 方法 两组患者入院后均给予急性脑卒中常规处理措施,包括抗血小板聚集、保护脑细胞及对症支持等,并进行常规功能恢复训练。对照组给予氟西汀(规格 20 mg, 厂家:法国 PATHEON FRANCE, 国药准字 J20170022)口服治疗,20 mg/次,1 次/d。观察组在对照组基础上联合重复经颅磁刺激治疗。仪器选择英国 Magstim 公司生产的经颅磁刺激系统 Rapid 2 型,使用标准“8”字型双线圈,磁场强度设置为 2.2T;治疗期间患者保持舒适体位、全身放松,将下颞放置于固定支架上,对磁刺激线圈位置进行调整,令其中心处于左前额叶背外侧并和头皮相切;磁刺激频率设置为 10 Hz,强度为 90%运动阈值,单个序列每次刺激时间为 4 s,每天进行 20 个序列的刺激,3 次/周。两组均连续治疗 8 周。

1.3 观察指标与评价方法 于治疗前、治疗 8 周后评价以下各项指标。(1)抑郁状态:使用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)量表评价,其中分数<7 分为正常,7~17 表示轻度抑郁,18~24 表示中度抑郁,>24 分表示重度抑郁;(2)认知功能:使用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)^[7]评价,内容包括注意力与集中力、记忆力、执行能力、语言能力、视结构技能、抽象思维、计算、定

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择空军军医大学第二附属医院神经内科 2016 年 2 月至 2018 年 11 月收治的 110 例急性脑卒中后抑郁患者为研究对象。纳入标准:(1)初次发病,符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[5]中相关诊断标准,并通过头颅 CT、MRI 检查确诊;(2)发病后出现抑郁,抑郁诊断标准参照《汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)》^[6]>17 分;(3)病情相对稳定,可正常交流,配合研究。排除标准:(1)有药物、酒精滥用史者;(2)合并其他严重器官功能障碍、严重感染、恶性肿瘤者;(3)有严重心律失常病史、安装心脏起搏器者;(4)合并癫痫或其余精神疾病者;(5)有重复经颅磁刺激治疗或研究药物相关禁忌证;(6)近 1 个月内服用过抗抑郁类药物;(7)继发性脑出血及继发性脑梗死。按随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组 55 例,两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属均知情并签署同意书。

向力等内容,满分 30 分,结果 ≥ 26 分表示认知功能正常;(3)神经功能:使用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)^[8]评价,内容包括意识水平、凝视、视野、肢体运动、共济失调、感觉、语言等内容,分值 0~42 分,其中分数 ≤ 15 分为神经功能缺损程度轻度,16~20 分为中度,>20 为重度;(4)血清 BDNF、CRP:收集清晨空腹静脉血 5 mL,于 3 500 r/min 的条件下,离心 10 min 收集上层血清液,储存冷冻箱中待检,使用酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(河北博海生物工程开发有限公司)检测含量表达;(5)不良反应。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,计量资料符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)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,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的 HAMD、MoCA、NIHSS 评分比较 治疗后,两组患者的 HAMD 评分、NIHSS 评分明显低于治疗前,MoCA 评分明显高于治疗前,且观察组 HAMD、NIHSS 评分明显低于对照组,MoCA 评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表2 两组患者治疗前后的HAMD、MoCA、NIHSS评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	HAMD评分		MoCA评分		NIHSS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	22.34±3.66	9.05±1.86 ^a	19.44±2.69	26.74±1.49 ^a	16.68±2.47	9.33±1.75 ^a
对照组	55	22.21±3.86	13.07±2.21 ^a	19.67±2.41	24.05±1.52 ^a	16.50±2.81	11.28±2.04 ^a
<i>t</i> 值		0.181	10.321	0.472	9.373	0.357	4.514
<i>P</i> 值		0.857	<0.05	0.638	<0.05	0.722	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a*P*<0.05。

2.2 两组患者治疗前后的血清BDNF、CRP水平比较 治疗后,两组患者的血清BDNF明显高于治疗前,CRP明显低于治疗前,且观察组血清BDNF明显高于对照组,CRP低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表3。

表3 两组患者治疗前后的血清BDNF、CRP水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	BDNF (μg/L)		CRP (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	7.85±2.40	13.12±2.49 ^a	12.74±2.39	8.04±1.59 ^a
对照组	55	7.79±2.63	10.06±2.08 ^a	12.83±2.11	9.86±1.73 ^a
<i>t</i> 值		0.125	6.995	0.209	5.774
<i>P</i> 值		0.901	<0.05	0.835	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a*P*<0.05。

2.3 两组患者的不良反应比较 治疗期间对照组有1例失眠,观察组有1例失眠、1例头痛,在重复经颅磁刺激期间无明显不良反应,两组患者的不良反应总发生率分别为1.82%和3.64%,差异无统计学意义($\chi^2=0.343, P=0.558$)。

3 讨论

脑卒中后抑郁是脑卒中患者发病后常见的并发症,主要发病机制和脑卒中后中枢神经系统损伤、内分泌系统紊乱、社会影响、心理环境等因素相关,当脑卒中患者出现抑郁症状后,不仅容易增加神经功能缺损程度,加上伴有消极悲观、情绪低落、兴趣减弱、易怒、认知功能障碍等症状,对患者的预后恢复上也有着诸多不良影响^[9]。

临床上对于脑卒中后抑郁患者的治疗通常使用抗抑郁药物为主,其中最常用的属氟西汀,其作为5-HT再摄取抑制剂,可极易穿透血脑屏障并达到中枢系统发挥作用,增加大脑自身的5-HT供给,达到缓解患者抑郁状态的效果,并在一定程度上可促进神经缺损功能的恢复,但在临床实践中也发现,单纯的使用此类抗抑郁类药物的治疗效果仍有可提升的空间^[10-11]。随着临床医学者的不断研究,逐渐发现物理治疗模式在抑郁患者中也有一定作用优势,重复经颅磁刺激是一种利用电生理技术,具有无创、安全、非侵入性的特点,主要是通过诱发脑部神经元放电,对脑内局部产生电流,继而抑制或兴奋大脑皮层的电生理活动,对脑内血流灌注具有改善作用。有研究显示,重复经颅磁刺激可积极缓解抑郁症患者低落情绪,明显降低自杀风险^[12]。有报道指出,重复经颅磁刺激对脑功能具有多重作用,可通过对大脑皮质发挥可

塑性调节作用,对血管性认知功能障碍患者发挥治疗效果^[13]。

BDNF是神经营养因子家族的重要成员,在脑中和外周血中均有广泛分布,主要作用是调节神经元存活、提高神经突触可触性等,而在脑卒中后抑郁患者中,由于5-HT缺乏等因素,可导致BDNF的表达明显降低,和患者抑郁程度之间呈明显负相关^[14]。CRP是急性脑卒中发生发展过程中的重要因子,不仅可反映机体炎症状态,且是恶劣心境的重要诱导因子,有研究显示,在脑卒中后抑郁患者中CRP的表达也出现了升高表达,和抑郁的发生、发展有密切关系^[15]。本研究通过观察两组患者治疗前后血清BDNF、CRP变化的结果显示,联合重复经颅磁刺激治疗的患者血清BDNF、CRP改善程度更明显,通过分析是由于重复经颅磁刺激对脑血供、脑代谢水平具有改善作用,有助于增加神经突触的再生能力,上调BDNF的表达,而在促进BDNF的同时,可对脑内儿茶酚胺代谢产生影响,抑制脑缺血区炎症反应,降低CRP的表达。

本研究结果还显示,联合重复经颅磁刺激治疗的患者抑郁状态、认知功能、神经功能的改善程度也明显优于单独使用氟西汀的患者,通过分析可能是由于,重复经颅磁刺激改善脑血流灌注的同时,可诱导大脑皮质肾上腺素能受体密度降低,令下丘脑突触后模5-HT受体的敏感性削弱,继而刺激海马体、纹状体多巴胺递质分泌的增加,并联合氟西汀的抗抑郁效果,两种方式发挥相互促进作用,进一步改善患者抑郁状态。此外,在重复经颅磁刺激治疗过程中,通过左侧前额叶进行高频磁刺激,对大脑皮之间、皮质下通路和边缘系统之间产生刺激,可刺激其兴奋程度,发挥改善机体正性情绪、认知功能的作用,而在进一步调节患者抑郁情绪、认知功能后,在促进神经功能恢复中也具有积极意义。

综上所述,氟西汀联合重复经颅磁刺激治疗急性脑卒中后抑郁患者疗效显著,其不仅能明显改善患者的认知功能和神经功能,还可提高患者的血清BDNF,降低CRP水平,且安全性好。但本研究也存在以下不足,如研究时间较短、样本量过少等,故此结论仍有待进一步研究证实。

参考文献

- [1] 李莹,李光校.中国脑卒中患者抑郁患病率meta分析[J].中国公共卫生,2015,31(7):968-972.
- [2] BYKOV K, SCHNEEWEISS S, DONNEYONG MM, et al. Impact

阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效 及对患者血清 NSE、S-100 β 及神经生长因子的影响

徐瑰翎, 万治平, 廖涛

商洛市中心医院急诊医学科, 陕西 商洛 726000

【摘要】 目的 观察阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效, 并探讨其对患者血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、中枢神经特异性蛋白(S-100 β)及神经生长因子(NGF)的影响, 为临床诊疗提供参考依据。方法 选取 2017 年 1 月至 2018 年 1 月商洛市中心医院急诊医学科治疗的急性脑梗死患者 100 例进行研究, 采用随机数表法分为观察组和对照组, 每组 50 例。观察组采用阿替普酶静脉溶栓治疗, 对照组采用尿激酶溶栓治疗, 一周一个疗程, 均治疗两个疗程。比较两组患者的治疗效果、治疗前、治疗后 2 周的血清 NSE、S-100 β 、NGF、白细胞介素-6 (IL-6)、血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)水平以及治疗期间的不良反应发生情况。结果 观察组患者的治疗总有效率为 94.0%, 明显高于对照组的 78.0%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗前, 两组患者的 NSE、S-100 β 、NGF 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 观察组患者的 NSE、S-100 β 水平为(11.48 \pm 2.10) μ g/L、(1.21 \pm 0.21) μ g/L, 明显低于对照组的(14.28 \pm 2.31) μ g/L、(1.48 \pm 0.22) μ g/L, NGF 为(118.12 \pm 10.45) ng/L, 明显高于对照组的(105.68 \pm 10.21) ng/L, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗前, 两组患者的 IL-6、TNF- α 、CRP 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 观察组患者的 IL-6、TNF- α 、CRP 水平分别为(11.21 \pm 1.32) ng/L、(28.12 \pm 4.10) ng/L、(3.85 \pm 0.57) mg/L, 明显低于对照组的(13.28 \pm 1.45) ng/L、(35.28 \pm 4.30) ng/L、(4.98 \pm 0.87) mg/L, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者治疗期间的不良反应发生率为 8.0%, 略低于对照组的 14.0%, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死效果显著, 其可有效降低患者的血清 NSE、S-100 β 水平, 改善患者神经功能, 抑制炎症反应, 安全性高, 值得临床推广使用。

【关键词】 急性脑梗死; 阿替普酶; 神经元特异性烯醇化酶; 中枢神经特异性蛋白; 神经生长因子; 疗效

【中图分类号】 R743.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)08-0962-04

Effect of intravenous thrombolysis with alteplase in the treatment of acute cerebral infarction and its effect on serum NSE, S-100 β , and nerve growth factor. XU Gui-ling, WAN Zhi-ping, LIAO Tao. Department of Emergency Medicine, Shangluo Central Hospital, Shangluo 726000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of intravenous thrombolysis with alteplase in the treatment of acute cerebral infarction, and to explore its effect on serum neuron-specific enolase (NSE), S-100 β , and nerve growth factor (NGF), so as to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** One hundred patients with acute cerebral infarction were selected from Department of Emergency Medicine, Shangluo Central Hospital from January

通讯作者: 徐瑰翎, E-mail: xugl-0074@163.com

- of an interaction between clopidogrel and selective serotonin reuptake inhibitors [J]. Am J Cardiol, 2017, 119(4): 651-657.
- [3] 夏俊博, 李宁宁. 脑卒中后抑郁症治疗进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(8): 1734-1738.
- [4] ISSERLES M, DASKALAKIS ZJ, GEORGE MS, et al. Simple electroencephalographic treatment-emergent marker can predict repetitive transcranial magnetic stimulation antidepressant response—a feasibility study [J]. J ECT, 2018, 34(4): 274-282.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-256.
- [6] 张明园. 汉密尔顿抑郁量表. 精神科评定量表手册(第 2 版)[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2003: 221-226.
- [7] LANG AE, BENABID AL, KOLLER WC, et al. The core assessment program for intracerebral transplantation [J]. Mov Disord, 1995, 10(4): 527-528.
- [8] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 180-181
- [9] 高春林, 巫嘉陵. 脑卒中后抑郁临床研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17(4): 249-253.
- [10] BUGA AM, CIOBANU O, BĂDESCU GM, et al. Up-regulation of serotonin receptor 2B mRNA and protein in the peri-infarcted area of aged rats and stroke patients [J]. Oncotarget, 2016, 7(14): 17415-17430.
- [11] 王杨, 李梅笑, 伍明. 脑梗死抑郁应用盐酸氟西汀的作用分析[J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24(4): 350-352.
- [12] 戴立磊, 邹韶红, 胡曼娜, 等. 重复经颅磁刺激治疗抑郁症及对自杀风险影响的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(1): 132-135.
- [13] 吴钢. 重复经颅磁刺激治疗血管性认知功能障碍的现代研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(9): 139-141.
- [14] BRAININ M. Cerebrolysin: a multi-target drug for recovery after stroke [J]. Expert Rev Neurother, 2018, 18(8): 681-687.
- [15] 魏春杰, 吴成吉, 盛宝英, 等. 脑卒中后抑郁与 C 反应蛋白和白细胞介素-6 的表达情况[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(4): 605-607.

(收稿日期: 2019-09-30)