不同部位重复经颅磁刺激联合草酸艾司西酞普兰对卒中后抑郁患者神经内分泌指标和睡眠脑电图的影响

黄 峰[1a]，张慧明[1b]，韩 东[2]，刘 捷[1a]*
（1. 山东第二医科大学附属医院/济南市第四人民医院 a. 康复医学科，b. 重症医学科，山东济南 250031；
2. 济南市南山人民医院普外科，山东济南 250113）

摘要：目的 探讨不同部位重复经颅磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation，rTMS）联合草酸艾司西酞普兰在卒中后抑郁（post-stroke depression，PSD）患者中的应用效果。**方法** 选择2023年6月至2025年3月山东第二医科大学附属医院PSD患者为研究对象，所有受试者接受草酸艾司西酞普兰治疗，以简单排序随机法分为药物组（A组）、左侧磁刺激组［B组，左侧背外侧前额叶皮质（dorsolateral prefrontal cortex，DLPFC）高频rTMS］、右侧磁刺激组（C组，右侧DLPFC低频rTMS）及双侧磁刺激组（D组，双侧rTMS），各31例。所有患者均连续治疗4周。治疗前、后，统计健康问卷抑郁症状量表（Patient Health Questionnaire，PHQ）-9、美国国立卫生研究院卒中量表（National Institutes of Health Stroke Scale，NIHSS）、汉密尔顿抑郁量表（Hamilton Depression Scale，HAMD）评分变化，比较血清神经内分泌相关标志物［S100钙结合蛋白B亚基（S100 calcium binding protein B，S100β）、5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）、神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase，NSE）］、炎症因子［肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、白介素（interleukin，IL）-1β、IL-6］及睡眠脑电图参数［睡眠潜伏时间（sleep latency，SL）、总睡眠时间（total sleep time，TST）、睡眠效率］水平。**结果** 研究期间，因各种原因剔除部分患者，最终A组30例、B组29例、C组30例、D组30例。治疗后，D组NIHSS、PHQ-9、HAMD评分和血清S100β、NSE、IL-1β、TNF-α、IL-6水平低于其他3组，且B、C组低于A组；D组血清5-HT水平、TST、睡眠效率高于其他3组，且B、C组高于A组；B组血清IL-1β低于C组，C组血清TNF-α低于B组（$P<0.05$）；D组SL短于其他3组，且B、C组短于A组。以上差异均有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 针对PSD患者，rTMS联合草酸艾司西酞普兰的联合方案可调节神经和炎症因子水平，降低抑郁水平，改善神经功能、睡眠质量。

关键词： 卒中后抑郁；重复经颅磁刺激；草酸艾司西酞普兰；神经内分泌相关标志物；炎症因子；睡眠脑电图
中图分类号： R743.3；R971+.4 **文献标志码：** A **文章编号：** 1672-9188(2026)06-0626-008
引用： 黄峰, 张慧明, 韩东, 等. 不同部位重复经颅磁刺激联合草酸艾司西酞普兰对卒中后抑郁患者神经内分泌指标和睡眠脑电图的影响[J]. 世界临床药物, 2026, 47(6): 626-633. DOI：10.13683/j.wph.2026.06.006

Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation at different sites combined with escitalopram oxalate on neuroendocrine indicators and sleep electroencephalogram in patients with post-stroke depression

HUANG Feng[1a], ZHANG Huiming[1b], HAN Dong[2], LIU Jie[1a]*
(*1. a. Department of Rehabilitation Medicine, b. Department of Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University/Jinan No.4 People's Hospital, Jinan 250031, Shandong Province, China;*
2. Department of General Surgery, Nan Shan People's Hospital in Jinan, Jinan 250113, Shandong Province, China)

Abstract: ***Objective*** To investigate the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) at different

收稿日期： 2025-10-18；**修回日期：** 2026-02-12
作者简介： 黄峰，硕士研究生，主治医师，研究方向：神经康复。
通信作者： 刘捷，主任医师，研究方向：神经康复。
基金项目： 济南市科技计划项目(202328012)

sites combined with escitalopram oxalate in patients with post-stroke depression (PSD). ***Methods*** The PSD patients admitted to the Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University from June 2023 to March 2025 were selected as the research subjects. All subjects received treatment with escitalopram oxalate. They were divided into four groups by simple random sorting method: the drug group (group A), the left magnetic stimulation group [group B, high-frequency rTMS targeting the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) on the left side], the right magnetic stimulation group (group C, low-frequency rTMS targeting the DLPFC on the right side), and the bilateral magnetic stimulation group (group D, bilateral rTMS), 31 patients in each group. All patients were treated continuously for 4 weeks. The scores of the Patient Health Questionnaire (PHQ)-9, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), and Hamilton Depression Rating Scale 17-item (HAMD-17) were statistically analyzed before and after treatment. The levels of serum neuroendocrine-related markers [S100 calcium binding protein B subunit (S100β), 5-hydroxytryptamine (5-HT), neuron-specific enolase (NSE)], inflammatory factors [tumor necrosis factor (TNF)-α, interleukin (IL)-1β, IL-6], and sleep electroencephalogram parameters [sleep latency (SL), total sleep time (TST), sleep efficiency] were compared before and after treatment. ***Results*** During the study period, some patients were excluded due to various reasons. Ultimately, 30 cases remained in group A, 29 cases in group B, 30 cases in group C, and 30 cases in group D. After treatment, the NIHSS, PHQ-9 and HAMD-17 scores, levels of S100β, NSE, IL-1β, TNF-α, and IL-6 in group D were lower than those of the other three groups, and group B and group C were lower than group A. The levels of 5-HT, TST, and sleep efficiency in the serum of group D were higher than those in the other three groups, and the levels in groups B and C were higher than those in group A. The serum IL-1β level in group B was lower than that in group C, and the serum TNF-α level in group C was lower than that in group B. The SL in group D was shorter than that of the other three groups, and the SL in groups B and C was shorter than that in group A. All of the above differences were statistically significant ($P<0.05$). ***Conclusion*** The combined treatment regimen of bilateral rTMS and escitalopram oxalate applied to patients with PSD can regulate neural functions and inflammatory factors, reduce depression levels, and improve neurological function and sleep quality.

Key words: post-stroke depression; transcranial magnetic stimulation; escitalopram oxalate; neuroendocrine-related marker; inflammatory factor; sleep electroencephalogram

卒中后抑郁（post-stroke depression，PSD）是指脑卒中后的一系列兴趣缺失、情绪低落等情感障碍症状，是脑卒中患者常见的神经精神并发症。约 1/3 的脑卒中患者会出现抑郁，延缓神经功能恢复，并增加致残和致死率 [1-2]。目前，临床治疗 PSD 常选用如草酸艾司西酞普兰等选择性 5- 羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）再摄取抑制剂，但约 30% 的患者存在应答不足或耐药现象 [3-4]。

重复经颅磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation，rTMS）是一种可调节皮层兴奋性的非侵入性神经调控技术，近年已被广泛用于抑郁障碍的治疗 [5]。右侧背外侧前额叶皮质（dorsolateral prefrontal cortex，DLPFC）低频 rTMS 被证实可有效缓解临床抑郁症状 [6]。针对重度抑郁患者，左侧 DLPFC rTMS 被证实是一种安全、可行的治疗方案 [7]。虽然不同部位 rTMS 干预均具有确切疗效，但关于 PSD 患者的具体磁刺激方案尚存争议，仍缺乏大量循证证据支持。现对比右侧 DLPFC 低频 rTMS、左侧 DLPFC 高频 rTMS、双侧 rTMS 分别联合草酸艾司西酞普兰在 PSD 患者中的应用效果，试分析可能的机制，为优化 PSD 治疗方案选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2023 年 6 月至 2025 年 3 月山东第二医科大学附属医院 PSD 患者为研究对象。本研究经所有患者知情同意，经本院伦理委员会批准实施（LL20230064）。

以神经功能美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale，NIHSS)[8]评分为主要结局指标，依据多样本均数样本量估算公式，$n = \Psi^2\sigma^2/\sum(\mu_i - \bar{\mu})^2$，其中 μ_i 为预估各干预组接受干预后的平均数，$\bar{\mu}$ 为 4 组接受干预后的平均数均值，$\sum(\mu_i - \bar{\mu})^2$ 为组间均数变异的平方和，Ψ 为查表常数，σ 为总体合并方差。根据预试验结果，计算与查表得出 $\bar{\mu}$ 为 8.00，$\sum(\mu_i - \bar{\mu})^2$ 为 1.90，σ^2 为 4.44，Ψ^2 为 10.90，估计每组最少需样本 26 例，考虑失访、本院实际病例情况，最终纳入 A、B、C、D 组各 31 例，符合样本量需求。

纳入标准：①脑卒中符合《中国各类主要脑血管病诊断要点 2019》[9]中相关标准，PSD 符合《卒中后抑郁临床实践的中国专家共识》[10]中相关标准。②NIHSS 评分＜ 16 分，17 项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale 17-item，HAMD-17)[11]评分≥ 17 分，简易精神状态检查量表[12]评分＞ 20 分。③首次发生脑卒中，且处于脑卒中恢复期，脑卒中病程＜ 6 个月，抑郁症状持续≥ 2 周（避免抑郁非短暂应激影响）。④既往无抑郁病史或精神心理疾病。⑤年龄＞ 18 岁。

排除标准：①脑卒中前存在应激性事件。②颅内金属植入物，安装有心脏起搏器等。③癫痫病史。④刺激部位头皮存在破损或疼痛敏感。⑤对本研究用药过敏者或酒精依赖者。⑥合并肝肾等功能异常者。⑦近 1 个月服用过镇静类等精神类药物，近 1 年内进行过 rTMS 治疗。⑧合并严重感染、恶性肿瘤者。⑨妊娠期、哺乳期。⑩认知和沟通障碍。

剔除标准：①出现癫痫发作等严重事件。②恢复期发生卒中复发，或新发严重躯体疾病。③自行要求退出研究。④失访（连续≥ 1 周无法联系）。⑤依从性不足，或接受其他治疗方案，无法配合治疗与评估者。

1.2 分组与方法

1.2.1 分组

按照简单排序随机化法，采用 SPSS28.0 统计软件生成随机数字序列 1 ～ 124 号，将受试者按等比例随机分配至药物组（A 组）、左侧 DLPFC 高频 rTMS 组（B 组）、右侧 DLPFC 低频 rTMS 组（C 组）及双侧 rTMS 组（D 组）。随机分组方案置于顺序编码、不透光、密封的信封中，由第三方人员按入组顺序依次拆封信封确定分组，最终 A、B、C、D 组各 31 例。

1.2.2 基础和康复治疗

所有患者均接受脑卒中基础治疗（对症处理不同类型卒中、营养神经及控制血压血糖等）与常规康复治疗（平衡功能训练、肢体功能训练、吞咽功能训练及情景互动模拟等）。所有受试者予草酸艾司西酞普兰片（山东京卫制药有限公司，每片 10 mg）口服，一日 10 mg，依据抑郁症状及耐受性调整剂量可增至一日 20 mg。

1.2.3 rTMS 治疗

在“**1.2.2**”基础上，B 组实施左侧 DLPFC 高频 rTMS：使用磁刺激仪（依瑞德 CCY-II 型）测量静息运动阈值 (resting motor threshold，RMT)，患者坐位或半卧位，保持头部维持不变，闭目放松身体，线圈平面相切于头皮，磁刺激部位为左侧 DLPFC 处，设置参数（刺激强度为 80% RMT，刺激频率为 10 Hz，单个序列刺激 4 s）后开始治疗，高频刺激 20 个序列，每次 20 min，一日 1 次，每周治疗 5 d。C 组实施右侧 DLPFC 低频 rTMS：刺激强度为 80% RMT，刺激频率为 1 Hz，单个序列刺激 4 s，低频刺激 20 个序列，每次 20 min，一日 1 次，每周治疗 5 d，操作同 B 组。D 组予右侧 DLPFC 低频 rTMS ＋左侧 DLPFC 高频 rTMS，操作方法同 B、C 组，但 D 组为先进行右侧 DLPFC 低频 rTMS 10 个序列 (10 min)，而后序贯左侧 DLPFC 高频 rTMS 10 个序列 (10 min)，治疗时间共计每次 20 min，一日 1 次，每周治疗 5 d。所有患者均连续治疗 4 周。

1.3 观察指标

主要指标为神经功能 NIHSS 评分，统计治疗前、后的 NIHSS 评分。NIHSS 包括感觉、意识、语言

表达等 11 个条目，该量表分值范围 0 至 42 分，得分越高，神经功能越差 [8]。

次要指标如下。①抑郁水平：治疗前、后，统计健康问卷抑郁症状量表（patient health questionnaire，PHQ）-9、HAMD-17 评分。PHQ-9 可用于抑郁症筛查与评估，共 9 个条目，分值 0 至 27 分，得分越高，抑郁症状越重；HAMD-17 包括有罪感、入睡困难、迟滞、抑郁情绪及全身症状等 17 项，分值 0 至 52 分，得分越高，抑郁情况越重。②神经内分泌相关标志物：治疗前、后，采集患者空腹静脉血 5 mL，离心后分离血清冻存待检，采用美国 BD 公司 Bio-RAD550 型酶标仪及配套试剂盒，以酶联免疫吸附法检测血清 S100 钙结合蛋白 B 亚基（S100 calcium binding protein B，S100β）、5-HT、神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase，NSE）水平变化。③炎症因子：取“②”中血清标本，酶联免疫吸附法检测四组患者血清白介素（interleukin，IL）-1β、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、IL-6 水平变化。④睡眠脑电图参数：治疗前、后，以德国索迪 SOMNOwatch Plus 睡眠监测仪监测患者脑电图，采集时间为晚上 22 点 30 分至次日早上 7 点，睡眠脑电图参数包括睡眠潜伏时间（sleep latency，SL）、总睡眠时间（total sleep time，TST）、睡眠效率（睡眠总时间 / 总记录时间 ×100%）。

1.4 统计学方法

采用 SPSS28.0 分析数据，资料经检验符合正态分布，计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，多组间比较采用方差分析，两两比较行 LSD-t 检验，两组间比较予以独立样本 t 检验，组内比较以配对 t 检验。计数资料用 n(%) 表示，以 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

至研究观察结束，A 组剔除 1 例失访者，纳入 30 例；B 组剔除 1 例癫痫发作者与 1 例自行退出者，纳入 29 例；C 组剔除 1 例自行退出者，纳入 30 例；D 组剔除 1 例失访者，纳入 30 例。比较 4 组的一般资料，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 NIHSS、PHQ-9、HAMD-17 评分

治疗前，4 组 NIHSS、PHQ-9、HAMD-17 评分差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，4 组 NIHSS、PHQ-9、HAMD-17 评分均低于治疗前（$P<0.05$）；D 组 NIHSS、PHQ-9、HAMD-17 评分低于其他 3 组，且 B、C 组低于 A 组（$P<0.05$），而 B、C 组组间的上述评分差异无统计学意义（$P>0.05$）。详见表 2。

2.3 血清神经内分泌相关标志物比较

治疗前，4 组血清神经因子水平差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，4 组血清 S100β、NSE 水平均低于治疗前（$P<0.05$），血清 5-HT 水平均高于治疗前（$P<0.05$）。D 组血清 S100β、NSE 水平低于其他 3 组（$P<0.05$），B、C 组低于 A 组（$P<$

表 1 基线资料比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 1 Comparison of baseline characteristics $(\bar{x}\pm s)$

组别	性别（男/女）/n	年龄/岁	卒中类型/（缺血性/出血性）/n	NIHSS评分/分	脑卒中病程/月	抑郁症状时间/周
A 组（n=30）	10/20	55.07±11.96	23/7	10.64±1.94	2.80±0.55	3.09±0.41
B 组（n=29）	10/19	56.37±10.21	22/7	11.08±2.02	2.82±0.48	2.95±0.43
C 组（n=30）	12/18	54.28±11.14	25/5	10.70±1.85	2.77±0.53	3.02±0.38
D 组（n=30）	11/19	55.56±13.43	24/6	10.92±1.66	2.85±0.57	3.06±0.44
F/χ^2值	0.334	0.164	0.628	0.347	0.119	0.625
P值	0.954	0.920	0.890	0.791	0.949	0.601

0.05），B、C 组血清 S100β、NSE 水平比较无显著差异（$P > 0.05$）。D 组血清 5-HT 高于其他 3 组（$P < 0.05$），B、C 组高于 A 组（$P < 0.05$），B 组血清 5-HT 高于 C 组（$P < 0.05$）。详见表 3。

2.4 血清炎症因子比较

治疗前，4 组血清炎症因子水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，4 组血清 IL-1β、TNF-α、IL-6 水平均低于治疗前（$P < 0.05$），D 组血清 IL-1β、TNF-α、IL-6 水平均低于其他 3 组，且 B、C 组低于 A 组（$P < 0.05$），B 组血清 IL-1β 水平低于 C 组（$P < 0.05$），C 组血清 TNF-α 低于 B 组（$P < 0.05$），B、C 组血清 IL-6 水平比较无显著差异（$P > 0.05$）。详见表 4。

2.5 睡眠脑电图参数比较

治疗前，4 组睡眠脑电图参数无显著差异（$P > 0.05$）。治疗后，4 组 SL 均短于治疗前（$P < 0.05$），TST 长于治疗前（$P < 0.05$），睡眠效率高于治疗前（$P < 0.05$）；D 组 SL 短于其他 3 组（$P < 0.05$），且 B、C 组短于 A 组（$P < 0.05$）；D 组 TST、睡眠效率高于其他 3 组（$P < 0.05$），且 B、C 组高于 A 组（$P < 0.05$）；B、C 组 SL、TST、睡眠效率比较无显著差异（$P > 0.05$）。详见表 5。

3 讨论

PSD 作为脑卒中患者的高发并发症，其病理机制为神经功能损伤、炎症级联反应与神经递质紊乱的交互作用，病灶直接破坏前额叶 - 边缘系统，削

表 2 NIHSS、PHQ-9 及 HAMD-17 评分比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 2 Comparison of NIHSS, PHQ-9 and HAMD-17 scores ($\bar{x}\pm s$, unit: point)

组别	NIHSS		PHQ-9		HAMD-17	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组（n=30）	10.83±1.92	9.06±1.85*	14.96±2.05	11.72±1.97*	20.05±2.15	14.17±2.02*
B组（n=29）	11.08±2.02	7.95±1.71*#	15.23±2.13	10.03±2.01*#	19.79±1.83	12.42±2.10*#
C组（n=30）	10.70±1.85	8.12±2.04*#	14.78±1.42	9.54±1.82*#	19.92±2.24	12.23±1.55*#
D组（n=30）	10.92±1.66	6.03±1.49*#&△	15.06±1.59	6.42±1.94*#&△	20.16±2.02	9.15±2.05*#&△
F值	0.216	15.213	0.316	39.138	0.177	34.642
P值	0.885	＜0.001	0.814	＜0.001	0.912	＜0.001

注：较治疗前，*$P < 0.05$；较 A 组，#$P < 0.05$；较 B 组，&$P < 0.05$；较 C 组，△$P < 0.05$。

Note: vs. before treatment, *P<0.05; vs. group A, #P<0.05; vs. group B, &P<0.05; vs. group C, △P<0.05.

表 3 血清神经内分泌相关标志物比较（$\bar{x}\pm s$，单位：ng/mL）

Table 3 Comparison of neuroendocrine-related markers ($\bar{x}\pm s$, unit: ng/mL)

组别	S100β		5-HT		NSE	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组（n=30）	1.80±0.51	1.24±0.34*	53.16±14.98	68.74±16.89*	21.26±3.09	17.86±2.28*
B组（n=29）	1.92±0.54	0.94±0.30*#	55.04±16.22	84.12±16.28*#△	20.45±2.89	14.35±2.12*#
C组（n=30）	1.85±0.43	0.91±0.25*#	52.35±15.47	75.26±17.13*#	21.02±3.16	13.78±2.07*#
D组（n=30）	1.77±0.49	0.74±0.22*#&△	54.79±16.63	96.45±21.09*#&△	20.89±3.23	10.47±1.85*#&△
F值	0.519	16.407	0.199	13.369	0.354	63.182
P值	0.670	0.001	0.897	＜0.001	0.786	＜0.001

注：较治疗前，*$P < 0.05$；较 A 组，#$P < 0.05$；较 B 组，&$P < 0.05$；较 C 组，△$P < 0.05$。

Note: vs. before treatment, *P<0.05; vs. group A, #P<0.05; vs. group B, &P<0.05; vs. group C, △P<0.05.

弱患者情绪调控能力；小胶质细胞活化释放促炎性细胞因子，损伤神经元及突触；同时，炎症因子通过抑制色氨酸羟化酶，加剧 5-HT 损耗，并激活下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴，导致皮质醇升高，从而影响神经可塑性[13-15]。基于此，单纯药物治疗 PSD 存在一定局限，常需通过多靶点整合治疗以提高疗效，如联合应用中西医、物理疗法等[16-17]。

笔者制定多靶点联合治疗策略，拟分析 4 组指标变化。结果显示，D 组治疗后 NIHSS、PHQ-9、HAMD-17 评分低于其他 3 组，且 B、C 组低于 A 组。提示双侧序贯 rTMS 在改善 PSD 患者神经功能和抑郁症状方面效果更显著。基于“大脑半球间竞争抑制模型”理论，PSD 患者通常存在左侧半球兴奋性降低与右侧半球兴奋性病理性代偿增高。双侧 rTMS 可通过减轻抑制与促进激活的协同机制发挥作用：右侧低频 rTMS 通过长时程抑制作用，下调右侧 DLPFC 兴奋性，减弱半球间经胼胝体抑制作用，减少抑制性神经递质释放，调节负面情绪；左侧高频 rTMS 通过长时程增强作用，直接激活左侧 DLPFC 谷氨酸能神经元，调节正面情绪[18-19]；两者联合可更高效地恢复双侧半球的兴奋 / 抑制平衡，并协同草酸艾司西酞普兰上调脑源性神经营养因子表达，加速突触可塑性重建，增强情绪调控能力，从而有效促进神经功能修复，改善抑郁情绪，加速运动与情绪功能恢复[20]。此外，B、C 组在上述结局指标方面的差异无统计学意义，提示针对 PSD 的神经调控，通过低频抑制右侧的 DLPFC 兴奋性或通过高频提升左侧 DLPFC 兴奋性，均可促进大脑

表 4 血清炎症因子水平比较（$\bar{x}\pm s$，单位：pg/mL）

Table 4 Comparison of inflammatory factor levels ($\bar{x}\pm s$, unit: pg/mL)

组别	IL-1β		TNF-α		IL-6	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组（n=30）	14.19±3.06	11.74±2.36*	38.62±6.74	32.75±5.30*	29.57±6.26	25.69±4.41*
B组（n=29）	14.02±2.98	9.02±2.04*#△	37.59±5.95	29.66±5.03*#	28.96±5.89	21.64±5.02*#
C组（n=30）	13.77±3.25	9.95±2.13*#	38.47±7.11	27.18±4.36*#&	29.35±6.10	23.02±4.26*#
D组（n=30）	13.85±3.13	7.23±1.71*#&△	38.17±6.35	22.87±5.59*#&△	30.02±6.36	15.22±4.08*#&△
F值	0.108	24.644	0.142	20.131	0.153	29.916
P值	0.955	＜0.001	0.935	＜0.001	0.928	＜0.001

注：较治疗前，*P ＜ 0.05；较 A 组，#P ＜ 0.05；较 B 组，&P ＜ 0.05；较 C 组，△P ＜ 0.05。

Note: vs. before treatment, *P＜0.05; vs. group A, #P＜0.05; vs. group B, &P＜0.05; vs. group C, △P＜0.05.

表 5 睡眠脑电图参数比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 5 Comparison of sleep electroencephalogram parameters ($\bar{x}\pm s$)

组别	SL/min		TST/min		睡眠效率/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组（n=30）	40.29±8.37	34.79±6.64*	354.75±28.76	371.04±30.24*	70.39±6.25	74.13±5.42*
B组（n=29）	40.15±7.95	30.36±5.84*#	356.87±33.35	388.15±28.65*#	69.94±6.95	77.30±6.26*#
C组（n=30）	38.57±8.19	31.05±6.13*#	360.12±29.48	394.78±32.42*#	70.61±6.73	77.81±6.03*#
D组（n=30）	39.84±8.64	24.35±5.10*#&△	361.49±35.26	423.19±31.63*#&△	70.88±7.02	82.98±6.65*#&△
F值	0.268	15.800	0.277	14.903	0.102	10.805
P值	0.849	＜0.001	0.842	＜0.001	0.959	＜0.001

注：较治疗前，*P ＜ 0.05；较 A 组，#P ＜ 0.05；较 B 组，&P ＜ 0.05；较 C 组，△P ＜ 0.05。

Note: vs. before treatment, *P＜0.05; vs. group A, #P＜0.05; vs. group B, &P＜0.05; vs. group C, △P＜0.05.

半球间功能平衡，增加临床方案制定的灵活性。对于无法耐受高频 rTMS 诱发焦虑或存在癫痫风险的患者，右侧低频 rTMS 可作为等效替代方案；对于右侧头皮存在破损或疼痛敏感者，则可优先选择左侧高频 rTMS 方案。

S100β 是一种钙离子依赖蛋白，参与神经元修复，其高表达时具有神经毒性；脑细胞损伤时，NSE 可大量入血，一定程度反映脑细胞损伤程度。5-HT 是主要的神经递质，其水平下降是致使抑郁症发生的机制之一[21-23]。笔者认为，尽管本研究的检测样本源于外周血，但在脑卒中病理状态下，血脑屏障通透性显著增加，外周血 S100β 与 NSE 水平可作为反映中枢胶质细胞活化与神经元损伤的有效替代指标。本研究中，D 组治疗后血清 S100β、NSE、5-HT 改善程度均优于其他 3 组。推测因单侧 rTMS 缺乏对侧调控，无法实现“炎症 - 递质”双向调节优化，双侧 rTMS 联合药物草酸艾司西酞普兰则可协同提升 5-HT 合成，修复血脑屏障，实现神经生化指标的调节作用，降低外周血 S100β、NSE 水平。此外，B 组治疗后血清 5-HT 高于 C 组，这可能与左侧高频 rTMS 激活 5-HT 能神经元，促进色氨酸羟化酶表达，增加 5-HT 合成有关。研究[24-25]证实，脑卒中后小胶质细胞活化释放 IL-1β、TNF-α，直接损伤海马与前额叶神经元，如 IL-6 等促炎性细胞因子可加剧神经炎症级联反应，影响脑卒中后神经功能恢复，是构成 PSD 核心病理机制的要素。D 组治疗后血清炎症因子水平明显低于其他 3 组，分析因右侧低频 rTMS 可抑制右半球交感 - 肾上腺髓质轴，减少去甲肾上腺素释放，进而降低 TNF-α 水平；左侧高频 rTMS 激活左前额叶 - 迷走神经通路，增强胆碱能抗炎作用，抑制小胶质细胞活化，减少 IL-1β、IL-6 分泌；同时，药物协同整体降低炎症因子水平。此外，B 组治疗后 IL-1β 水平低于 C 组，C 组 TNF-α 水平低于 B 组，推测与 rTMS 直接影响因子表达有关。

研究[26]表明，睡眠质量在认知衰退与抑郁症的关联中发挥着部分调节作用，“睡眠 - 情绪”环路失调是影响 PSD 患者睡眠质量的机制之一。本研究 D 组治疗后 SL、TST、睡眠效率改变均优于其他 3 组，双侧 rTMS 可同步激活下丘脑视交叉上核，促进褪黑激素分泌，加速睡眠启动，以缩短睡眠潜伏期；双侧刺激还可平衡左右半球活动，减少睡眠周期中断，增加 TST，提高睡眠效率；此外，草酸艾司西酞普兰可帮助提升 5-HT 浓度，联合 rTMS 可增加松果体褪黑素合成，发挥双向调节睡眠驱动的作用，整体改善 PSD 患者睡眠质量。

然而，本研究属于单中心、小样本的横断面观察，且未纳入长期随访数据，在结论普遍外推性及远期疗效持续性的评估方面受限。此外，关于双侧刺激“协同重建神经环路”的机制探讨，主要基于外周血清学标志物变化及既往文献进行的推测，缺乏直接的神经影像学证据支持。未来可开展多中心、大样本的随机对照试验，延长随访窗口期验证双侧方案的长期临床价值；同时，结合功能磁共振成像或弥散张量成像等神经影像学技术，从脑网络连接及微观结构层面进一步阐明双侧 rTMS 改善 PSD 的确切神经生理机制。

4 结论

综上所述，右侧 DLPFC 低频 rTMS ＋左侧 DLPFC 高频rTMS ＋草酸艾司西酞普兰的联合方案，在调节 PSD 患者神经因子、降低炎症因子水平，以及减轻抑郁症状、改善神经功能及睡眠质量方面具有优势，值得进一步推广。

参考文献：

[1] GUO J, WANG J, SUN W, *et al*. The advances of post-stroke depression: 2021 update[J]. J Neurol. 2022, 269(3): 1236-1249.

[2] 周元, 王雪梅, 王荣, 等. 成人脑卒中后抑郁筛查与管理的最佳证据总结[J]. 护理研究, 2021, 35(4): 582-588.

[3] YIN J, SONG X, WANG C, *et al*. Escitalopram versus other antidepressive agents for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. Bio Med Central Psychiatry, 2023, 23(1): 876.

[4] YU J, XU FQ. Clinical efficacy and safety of Guipi decoction combined with escitalopram oxalate tablets in patients with depression[J]. World J Clin Cases, 2023, 11(29): 7017-7025.
[5] HORDACRE B, COMACCHIO K, WILLIAMS L, *et al*. Repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke depression: a randomised trial with neurophysiological insight[J]. J Neurol, 2021, 268(4): 1474-1484.
[6] TAN V, JEYACHANDRA J, GE R, *et al*. Subgenual cingulate connectivity as a treatment predictor during low-frequency right dorsolateral prefrontal rTMS: a concurrent TMS-fMRI study[J]. Brain Stimul, 2023, 16(4): 1165-1172.
[7] ZRENNER B, ZRENNER C, GORDON PC, *et al*. Brain oscillation-synchronized stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in depression using real-time EEG-triggered TMS[J]. Brain Stimul, 2020, 13(1): 197-205.
[8] ALEMSEGED F, ROCCO A, ARBA F, *et al*. Posterior national institutes of health stroke scale improves prognostic accuracy in posterior circulation stroke[J]. Stroke, 2022, 53(4): 1247-1255.
[9] 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. 中国各类主要脑血管病诊断要点2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(9): 710-715.
[10] 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(8): 685-693.
[11] NIXON N, GUO B, GARLAND A, *et al*. The bi-factor structure of the 17-item hamilton depression rating scale in persistent major depression; dimensional measurement of outcome[J]. PLoS One, 2020, 15(10): e0241370.
[12] TRUONG QC, CERVIN M, CHOO CC, *et al*. Examining the validity of the mini-mental state examination (MMSE) and its domains using network analysis[J]. Psychogeriatrics, 2024, 24(2): 259-271.
[13] FRANK D, GRUENBAUM BF, ZLOTNIK A, *et al*. Pathophysiology and current drug treatments for post-stroke depression: a review[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 15114.
[14] SIMON E, BARLINN K, SIEPMANN T. Prevention of post-stroke depression[J]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2023, 91(12): 510-515.
[15] LI K, MO D, YU Q, *et al*. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke comorbid cognitive impairment and depression: a randomized controlled trial[J]. J Alzheimers Dis, 2024, 101(1): 337-352.
[16] ZHANG K, CUI G, GAO Y, *et al*. Does acupuncture combined with antidepressants have a better therapeutic effect on post-stroke depression? A systematic review and meta-analysis[J]. Acupunct Med, 2021, 39(5): 432-440.
[17] DUAN H, YAN X, MENG S, *et a*l. Effectiveness evaluation of repetitive transcranial magnetic stimulation therapy combined with mindfulness-based stress reduction for people with post-stroke depression: a randomized controlled trial[J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20(2): 930.
[18] KARATZETZOU S, TSIPTSIOS D, TERZOUDI A, *et al*. Transcranial magnetic stimulation implementation on stroke prognosis[J]. Neurol Sci, 2022, 43(2): 873-888.
[19] XING Y, ZHANG Y, LI C, *et al*. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the brain after ischemic stroke: mechanisms from animal models[J]. Cell Mol Neurobiol, 2023, 43(4): 1487-1497.
[20] 高天初, 刘喜艳, 齐伟静, 等. 草酸艾司西酞普兰联合经颅磁刺激对青壮年卒中后抑郁的治疗研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2023, 31(12): 776-779.
[21] XU W, CHENG Y, AN N, *et al*. Elevated serum miR-142-5p correlates with ischemic lesions and both NSE and S100β in ischemic stroke patients[J]. Open Med (Wars), 2024, 19(1): 20241015.
[22] JIANG R, LAI Y. Predictive role of neuron-specific enolase and S100-β in early neurological deterioration and unfavorable prognosis in patients with ischemic stroke[J]. Open Med (Wars), 2024, 19(1): 20241043.
[23] LI M, RAN D, YANG X, *et al*. Efficacy of acupuncture in the treatment of post-stroke depression: a study protocol of a randomized controlled trial[J]. PLoS One, 2024 , 19(8): e0303162.
[24] ZHANG Y, YANG Y, LI H, *et al*. Investigating the potential mechanisms and therapeutic targets of inflammatory cytokines in post-stroke depression[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(1): 132-147.
[25] NAGY EE, FRIGY A, SZASZ JA, *et al*. Neuroinflammation and microglia/macrophage phenotype modulate the molecular background of post-stroke depression: a literature review[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(3): 2510-2523.
[26] LIU X, XIA X, HU F, *et al*. The mediation role of sleep quality in the relationship between cognitive decline and depression[J]. Bio Med Central Geriatr, 2022, 22(1): 178.

（编辑：虞 瑛）