·诊治分析·

高压氧复合经颅直流电刺激治疗卒中后抑郁患者的效果及对神经递质的影响

周晔，胡小珍，蒋梦琳，王石艳，吴裕成，顾月琴

【关键词】 高压氧；经颅直流电刺激；脑卒中后抑郁症；神经递质；血清炎症因子
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.09.011
【中图分类号】 R743.3；R749.1 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)09-0921-04

卒中后抑郁（poststroke depression，PSD）是一种脑血管损伤后并发的神经性疾病，临床表现以情绪低落、兴趣减退、行为退缩为主。截至2021年，我国PSD的发病率高达34.9%，严重影响患者的生活质量；因此，及早发现并进行科学有效的治疗至关重要[1]。目前临床常用西酞普兰等药物治疗，但单纯药物治疗的效果有限。炎症因子水平增加、单胺类神经递质水平降低等都可能是引发PSD的因素；因此，可针对具体原因给予相应治疗[2]。高压氧（hyperbaric oxygen，HBO）是一种利用加压氧或高浓度氧治疗的方法，常用于治疗脑出血、急性颅脑外伤等脑部损伤疾病。有学者发现，HBO治疗可增加PSD患者血液氧气溶解度，降低炎症水平，缓解临床症状，且安全性良好[3]。经颅直流电刺激（transcranial direct current stimulation，tDCS）是一种神经调控技术，可促使神经递质释放，对PSD患者症状起缓解作用[4]。本研究探究HBO联合tDCS对PSD的治疗效果，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年1月至2023年5月浙江中医药大学附属第一医院收治的PSD患者120例，根据治疗方法不同分为4组，接受药物治疗的患者纳入A组，tDCS治疗联合药物治疗的患者纳入B组，HBO联合药物治疗的患者纳入C组，HBO联合tDCS治疗的患者纳入D组，各30例。4组一般资料差异无统计学意义（$P>0.05$），见表1。本研究获得浙江中医药大学附属第一医院伦理委员会批准，所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准：（1）符合脑卒中的诊断标准[5]；（2）符合PSD的诊断标准[6]，且为轻中度抑郁；（3）无语言功能障碍且依从性良好；（4）各项检查完善且基本资料完整。排除标准：（1）合并帕金森、精神分裂症等神经系统疾病及脑部炎症者；（2）甲状腺功能异常者；（3）有滥用药物史；（4）颅内有金属植入器；（5）刺激区域痛觉过敏；（6）严重意识、认知功能障碍；（7）近期服用过抗抑郁药；（8）脑肿瘤；（9）心、肝、肾等重要脏器功能障碍；（10）妊娠及哺乳期女性。

1.3 治疗方法 A组晨服西酞普兰（四川科伦药业股份有限公司，国药准字：H20041200，规格：20 mg/片），20 mg/次，1次/d，具体剂量根据个体情况进行调整，连续治疗3个月。B组在A组基础上联合tDCS治疗，采用安思利普微电流刺激治疗仪（苏州安泰睿医疗器械有限公司）治疗，选用合适的电极片（5 cm×6 cm），阳极置于患者左背外侧前额叶，阴极置于患者右侧肩部，电流强度2.0 mA，20 min/次，1次/d，每周5次，5 d为1个疗程，治疗12个疗程。C组在A组基础上联合HBO治疗，采用大型医用空气加压氧舱（山东烟台冰轮HBO舱有限公司，型号：YG3600J-X），治疗压力2.0ATA；治疗方案：加压25 min至2.0ATA，稳压吸氧60 min，减压30 min至正常大气压后出舱，1次/d，10 d为1个疗程，每个疗程间隔3 d，连续治疗3个月。D组给予西酞普兰、HBO及tDCS治疗，

作者单位： 310006 杭州，浙江中医药大学附属第一医院
通信作者： 顾月琴，Email：guyueqin82@163.com

表 1　4 组卒中后患者抑郁一般资料比较

项目		A 组（n=30）	B 组（n=30）	C 组（n=30）	D 组（n=30）	χ^2（F）[H]值	P 值
性别 [例（%）]	男	17（56.67）	15（50.00）	16（53.33）	12（40.00）	1.87	＞ 0.05
	女	13（43.33）	15（50.00）	14（46.67）	18（60.00）		
年龄（岁）		54.00（49.25，59.75）	59.50（55.00，63.75）	59.50（52.50，63.50）	54.50（51.00，64.25）	[4.08]	＞ 0.05
病程（d）		31.33±2.95	30.40±2.21	30.83±2.76	30.27±2.26	（1.06）	＞ 0.05
受教育年限（年）		11.00（10.00，14.00）	11.00（9.25，13.00）	11.50（10.00，13.00）	11.50（10.25，13.00）	[0.70]	＞ 0.05
脑卒中类型 [例（%）]	脑梗死	18（60.00）	14（46.67）	17（56.67）	13（43.33）	2.27	＞ 0.05
	脑出血	12（40.00）	16（53.33）	13（43.33）	17（56.67）		
梗死部位 [例（%）]	基底节区	7（38.89）	5（35.71）	8（47.06）	8（61.54）	2.22	＞ 0.05
	脑叶	11（61.11）	9（64.29）	9（52.94）	5（38.46）		
卒中家族史 [例（%）]		28（93.33）	29（96.67）	29（96.67）	28（93.33）	0.94	＞ 0.05
精神病家族史 [例（%）]		3（10.00）	2（6.67）	3（10.00）	3（10.00）	0.50	＞ 0.05
PSQI（分）		6.00（6.00，6.00）	6.00（6.00，6.00）	6.00（6.00，6.00）	6.00（6.00，6.00）	[6.68]	＞ 0.05
TC（mmol/L）		4.23±1.41	4.21±1.38	4.42±1.19	4.53±1.21	（0.42）	＞ 0.05
TG（mmol/L）		1.15（0.59，1.54）	0.88（0.53，1.50）	1.45（0.69，2.07）	1.35（0.43，1.74）	[4.07]	＞ 0.05
HDL（mmol/L）		1.08±0.41	0.93±0.36	0.99±0.42	0.93±0.35	（0.99）	＞ 0.05
LDL（mmol/L）		2.71±0.99	2.73±0.99	2.34±0.97	2.90±1.11	（1.61）	＞ 0.05

注：A 组为药物治疗，B 组为经颅直流电刺激联合药物治疗，C 组为高压氧联合药物治疗，D 组为经颅直流电刺激联合高压氧治疗。PSQI 为匹兹堡睡眠质量指数量表，TC 为总胆固醇，TG 为三酰甘油，HDL 为高密度脂蛋白胆固醇，LDL 为 低密度脂蛋白胆固醇

具体操作同前面几组，连续治疗 3 个月。

1.4　观察指标　（1）不良情绪：治疗前及治疗 3 个月，利用汉密尔顿抑郁自评量表（HAMD）[7]、蒙马利抑郁评定量表（MADRS）评定患者抑郁程度，分值越高提示抑郁程度越高。利用汉密尔顿焦虑量表（HAMA）[8]评定患者焦虑程度，分值越高提示焦虑程度越高。（2）炎症指标和神经递质：治疗前及治疗 3 个月清晨空腹状态下采集 6 ml 静脉血，置于灭菌试管，离心后，提取血清，加入酶标抗体试剂（艾博抗上海贸易有限公司，Abcam），在酶标仪（赛默飞世尔科技公司，型号：Multiskan FC）中利用酶联免疫吸附法（ELISA）检测血清内白细胞介素-18（interleukin-18，IL-18）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、超敏 C 反应蛋白（high-sensitivity C-reactive protein，hs-CRP）、5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）、多巴胺（dopamine，DA）及去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）水平。

1.5　统计方法　使用 SPSS 20.0 统计软件进行分析，计数资料用例数（百分比）表示，采用χ^2 检验；计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态性检验，正态分布计量资料以均数±标准差表示，多组比较采用单因素方差分析，两组比较采用独立样本 t 检验，同组不同时间点比较采用配对样本 t 检验；非正态分布计量资料以 M（P_{25}，P_{75}）表示，多组间比较采用 Kruskal Wallis H 检验，组内不同时间点比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验。P ＜ 0.05 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　4 组患者不良情绪比较　治疗前，4 组 HAMD、HAMA、MADRS 评分差异均无统计学意义（均 P ＞ 0.05）；治疗后，4 组 HAMD、HAMA、MADRS 评分均下降（均 P ＜ 0.05），且 D 组均低于其他组（均 P ＜ 0.05），见表 2。

2.2　4 组患者血清炎症因子比较　治疗前，4 组 IL-18、TNG-α、hs-CRP 水平差异均无统计学意义（均 P ＞ 0.05）；治疗后，4 组 IL-18、TNG-α、hs-CRP 水平均下降（均 P ＜ 0.05），D 组均低于其他组（均 P ＜ 0.05），见表 3。

2.3　4 组患者单胺类神经递质比较　治疗前，4 组 5-HT、DA、NE 水平差异均无统计学意义（均 P ＞ 0.05）；治疗后，4 组 5-HT、DA、NE 水平均提升，D 组均高于其他组（均 P ＜ 0.05），见表 4。

3　讨论

神经递质释放是一个复杂的生理机制，其受药物滥用、脑部炎症、甲状腺功能异常、帕金森病等多种因素的影响；另外，昼夜节律通过增加神经元兴奋

表 2　4 组卒中后抑郁患者治疗前后不良情绪比较　　分

组别	例数	HAMD 评分		HAMA 评分		MADRS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	30	18.00（16.00，19.75）	15.00（13.00，17.00）^{d}	7.50（6.00，10.50）	5.00（4.00，6.00）^{d}	19.00（17.25，21.00）	16.50（14.00，18.75）^{d}
B 组	30	17.00（14.25，19.00）	13.50（12.00，17.00）^{d}	7.00（5.00，8.00）	4.00（4.00，5.00）^{d}	20.50（16.00，22.00）	15.00（14.00，16.75）^{d}
C 组	30	17.00（15.25，19.00）	13.50（10.00，16.75）^{d}	8.00（7.00，9.00）	5.00（2.00，5.00）^{d}	21.00（18.25，23.00）	15.00（12.25，17.00）^{d}
D 组	30	16.00（15.00，18.75）	9.50（6.25，12.00）^{abcd}	8.00（6.00，10.00）	2.50（1.00，4.00）^{abcd}	20.00（17.25，21.75）	11.50（8.50，13.00）^{abcd}
H 值		2.71	21.37	3.18	26.22	4.22	37.03
P 值		＞ 0.05	＜ 0.05	＞ 0.05	＜ 0.05	＞ 0.05	＜ 0.05

注：A 组为药物治疗，B 组为经颅直流电刺激联合药物治疗，C 组为高压氧联合药物治疗，D 组为经颅直流电刺激联合高压氧治疗。与同时间点 A 组比较，aP ＜ 0.05；与同时间点 B 组比较，bP ＜ 0.05；与同时间点 C 组比较，cP ＜ 0.05；与同组治疗前比较，dP ＜ 0.05。HAMD 为汉密尔顿抑郁自评量表，HAMA 为汉密尔顿焦虑量表，MADRS 为蒙马利抑郁评定量表

表 3　4 组卒中后抑郁患者治疗前后血清炎症因子比较

组别	例数	IL-18（pg/ml）		TNG-α（pg/ml）		hs-CRP（mg/L）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	30	96.85±17.80	75.51±8.07^{d}	29.33（27.46，33.60）	27.35（25.49，28.88）^{d}	5.59±1.68	4.28±0.70^{d}
B 组	30	95.49±18.36	73.05±9.67^{d}	31.27（27.94，34.85）	25.40（24.70，27.43）^{d}	5.04±2.01	4.09±0.63^{d}
C 组	30	97.57±18.47	65.68±10.67^{abd}	29.50（26.74，32.84）	22.81（21.11，24.72）^{abd}	5.26±2.13	2.99±0.88^{abd}
D 组	30	96.72±18.01	59.22±7.58^{abcd}	30.30（27.03，33.55）	18.04（16.49，19.60）^{abcd}	5.16±1.99	2.27±0.89^{abcd}
H（*F*）值		（0.09）	（19.24）	1.94	73.13	（0.42）	（44.57）
P 值		＞ 0.05	＜ 0.05	＞ 0.05	＜ 0.05	＞ 0.05	＜ 0.05

注：A 组为药物治疗，B 组为经颅直流电刺激联合药物治疗，C 组为高压氧联合药物治疗，D 组为经颅直流电刺激联合高压氧治疗。与同时间点 A 组比较，aP ＜ 0.05；与同时间点 B 组比较，bP ＜ 0.05；与同时间点 C 组比较，cP ＜ 0.05；与同组治疗前比较，dP ＜ 0.05。IL-18 为白细胞介素-18，TNF-α为肿瘤坏死因子-α，hs-CRP 为超敏 C 反应蛋白

表 4　4 组卒中后抑郁患者治疗前后单胺类神经递质比较

组别	例数	5-HT（μg/L）		DA（ng/L）		NE（μg/L）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	30	26.99±5.47	30.71±8.86^{d}	45.05（37.00，50.31）	67.50（64.12，80.62）^{d}	29.98（26.67，33.09）	51.67（42.02，58.17）^{d}
B 组	30	25.53±4.09	33.24±8.72^{d}	45.64（38.56，53.44）	72.42（61.83，83.79）^{d}	31.09（27.66，34.36）	51.93（47.12，60.65）^{d}
C 组	30	25.76±3.61	35.50±7.80^{d}	45.10（40.06，50.68）	75.48（68.25，82.79）^{d}	31.48（27.46，32.19）	53.93（49.54，62.38）^{d}
D 组	30	26.85±4.09	43.40±8.73^{abcd}	44.83（38.03，51.66）	88.39（78.04，99.71）^{abcd}	30.74（27.92，33.16）	64.54（57.87，71.80）^{abcd}
H（*F*）值		（0.87）	（12.39）	0.52	21.17	1.34	21.73
P 值		＞ 0.05	＜ 0.05	＞ 0.05	＜ 0.05	＞ 0.05	＜ 0.05

注：A 组为药物治疗，B 组为经颅直流电刺激联合药物治疗，C 组为高压氧联合药物治疗，D 组为经颅直流电刺激联合高压氧治疗。与同时间点 A 组比较，aP ＜ 0.05；与同时间点 B 组比较，bP ＜ 0.05；与同时间点 C 组比较，cP ＜ 0.05；与同组治疗前比较，dP ＜ 0.05。5-HT 为 5-羟色胺，DA 为多巴胺，NE 为去甲肾上腺素

性，提高突触传递效率，优化神经网络的信号处理能力，影响神经元的膜电位和放电频率，使 5-HT、DA、NE 出现明显的日周期性变化[9-13]。因此，本研究排除相关混杂因素影响，以确保试验的准确性。

IL-18、TNF-α及 hs-CRP 为人体内重要的炎症因子，由分布于中枢神经系统的神经元或胶质细胞释放。当机体脑部发生损伤时，核因子κB 能够将外周炎症信号传递至中枢系统，促使胶质细胞分泌大量 IL-18、TNF-α及 hs-CRP，并进一步介导炎症信号通路激活吲哚胺 2，3 双加氧酶，加速 5-HT 前体色氨酸分解，影响 5-HT 生成和释放，进而引发抑郁。本研究结果显示，4 组治疗后 IL-18、TNG-α、hs-CRP 均下降，且 D 组低于 A、B、C 组。这说明 HBO 联合 tDCS 治疗对 PSD 患者炎症因子改善更显著。HBO 治疗可有效增强患者脑细胞内含氧量，从而改善脑细胞缺氧情况，修复脑细胞损伤，减少炎症因子释放，缓解炎症反应，减轻患者抑郁症状。tDCS 通过直流电刺激患者左侧前额叶皮质，增强患者局部脑皮质活性，拮抗炎症反应，进而缓解抑郁。Silva 等[14]也证实 tDCS 具有抗炎作用。西酞普兰可通过抑制 5-HT 转运体，阻断突触前膜对 5-HT 的再摄取，达到抗抑郁作用；但此药并非直接作用于血液，容易导致药物效

应滞后于血药浓度，抗抑郁效果延迟。由此可见，HBO与tCDS联合治疗，可从多机制、多环节缓解脑组织损伤程度，拮抗PSD患者脑内的炎症反应，发挥抗抑郁的疗效。

5-HT是存在于大脑皮质及神经中枢的重要神经递质，参与人体痛觉、睡眠、食欲、情绪等生理功能的调节。郦铮铮等[15]研究发现，脑组织损伤、脑内炎症水平升高将抑制脑卒中患者的5-HT分泌，使患者机体内5-HT水平降低，进而导致患者出现抑郁样症状。DA是下丘脑和脑垂体腺中的关键神经递质，作为NE的前体，可促进神经末梢释放NE，并使其作用于突触后膜以调节膜电位，从而引起PSD患者神经元兴奋并缓解其抑郁症状。相关动物学实验结果显示，中风后抑郁大鼠体内的DA水平有所下降，表明DA与抑郁情绪相关[16]。由此推测，调节PSD患者体内的5-HT、DA水平可能缓解患者的临床症状。本研究结果显示，4组治疗后HAMD、HAMA、MADRS评分均下降，5-HT、DA、NE水平均提升，且D组HAMD、HAMA、MADRS评分低于A、B、C组，D组5-HT、DA、NE水平高于A、B、C组。这说明HBO联合tDCS治疗对PSD患者神经递质水平、情绪改善更显著。HBO可提高PSD患者体内氧含量，修复患者中枢神经元细胞损伤，从而改善患者神经系统功能，由此提高患者下丘脑-垂体-肾上腺素系统兴奋性。tDCS经阳极刺激PSD患者左侧前额叶皮质，可使患者脑神经静息膜电位去极化，从而调节其神经元活动，进而增强其脑皮质兴奋性[17]。长期服用西酞普兰，会使患者出现药物依赖性，同时还会降低患者服药依从性，影响整体治疗效果。而tCDS与HBO都属于物理治疗，长时间治疗无药物相关不良作用，具有较好的可持续性和安全性。HBO与tDCS共同作用，可促进PSD患者脑内5-HT、DA、NE分泌，改善患者负向情绪，缓解PSD症状。

综上所述，HBO联合tDCS治疗PSD效果显著，有助于改善患者不良情绪，降低血清炎症因子水平，促神经递质释放。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 李世明,冯为,崔凤伟,等.中国脑卒中后抑郁患病率meta分析[J].实用医学杂志,2021,37(16):2058-2064.
[2] GUO J L, WANG J J, SUN W, et al. The advances of post-stroke depression: 2021 update[J]. J Neurol, 2022, 269(3): 1236-1249.
[3] LIANG X X, HAO Y G, DUAN X M, et al. Hyperbaric oxygen therapy for post-stroke depression: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2020, 195: 105910.
[4] 李泓钰,顾彬,宋鲁平.经颅直流电刺激治疗脑卒中后抑郁的研究进展[J].中国医刊,2022,57(5):484-486.
[5] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.缺血性卒中基层诊疗指南(2021年)[J].中华全科医师杂志,2021,20(9):927-946.
[6] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J].中华精神科杂志,2001,34(3):184-188.
[7] ZIMMERMAN M, MARTINEZ J H, YOUNG D, et al. Severity classification on the Hamilton depression rating scale[J]. J Affect Disord, 2013, 150(2): 384-388.
[8] MATZA L S, MORLOCK R, SEXTON C, et al. Identifying HAM-a cutoffs for mild, moderate, and severe generalized anxiety disorder[J]. Int J Methods Psychiatr Res, 2010, 19(4): 223-232.
[9] 李燕斐,陈勤.药物滥用与神经元结构可塑性改变的关系[J].生命的化学,2007,27(5):431-433.
[10] 苏锋,黄玉柱.儿童自身免疫性脑炎的治疗进展[J].淮海医药,2023,41(3):324-326.
[11] 肖建英,刘用璋,高淑贤,等.实验性甲状腺功能低下大鼠脑组织单胺类神经递质的代谢变化[J].中国地方病学杂志,1996,15(2):89-92.
[12] 银罗熙,张春玲,王瑜,等.加味镇肝熄风汤对帕金森病肝肾阴虚型患者GSH-Px、Cys-C、S100-β及脑神经递质的影响[J].广州中医药大学学报,2023,40(2):309-315.
[13] 刘贵珍,柴艺汇,王庆学,等.光照时长及昼夜饮食节律对大鼠糖脂代谢及单胺类神经递质的影响[J].中兽医学杂志,2023(11):4-6.
[14] SILVA S P, MARTINS O G, MEDEIROS L F, et al. Evidence of anti-inflammatory effect of transcranial direct current stimulation in a CFA-induced chronic inflammatory pain model in wistar rats[J]. Neuroimmunomodulation, 2022, 29(4): 500-514.
[15] 郦铮铮,丛文杰,郑晓露,等.脑卒中后抑郁患者交感神经皮肤反应与血浆多巴胺、5-羟色胺及HAMD评分的相关性分析[J].中华全科医学,2019,17(3):384-387.
[16] WARREN C V, KROLL C F, KOPP B. Dopaminergic and norepinephrinergic modulation of endogenous event-related potentials: A systematic review and meta-analysis[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2023, 151: 105221.
[17] VILLA M, MARTINEZ-VEGA M, DEL POZO A, et al. The role of the dopamine system in post-stroke mood disorders in newborn rats [J]. Int J Mol Sci, 2023,24(4):3229.

收稿日期：2025-02-25
（本文编辑：孙海儿）