不同频率重复经颅磁刺激联合多奈哌齐治疗轻中度老年痴呆伴发抑郁患者的疗效、血清炎症因子及5–HT水平

许珊珊[1] 杨 柳[1] 刘 祎[1] 李小宁[1] 李 伟[1] 贾俊栋[2]

【摘要】**目的** 观察不同频率重复经颅磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation，rTMS）联合多奈哌齐治疗轻中度老年痴呆伴发抑郁患者的效果及对血清炎症因子、5–羟色胺（5–hydroxytryptamin，5–HT）的影响。**方法** 观察我院2020年1月～2023年1月收治的108例老年痴呆合并抑郁患者，按抽签法分为观察组、对照组，各54例。均行老年痴呆基础疗法，对照组采用低频rTMS刺激联合多奈哌齐，观察组采用高频rTMS刺激联合多奈哌齐。比较两组患者汉密尔顿焦虑量表（Hamilton Anxiety Scale，HAMA）、汉密尔顿抑郁量表（Hamilton Depression Rating Scale，HAMD）评分、简易精神状态评价量表（Mini–Mental State Examination，MMSE）、匹兹堡睡眠质量指数量表（Pittsburgh Sleep Quality Index，PSQI）、日常生活能力量表（Activity of Daily Living Scale，ADL）评分、血清炎症因子、5–HT水平及不良反应。**结果** 治疗后两组HAMA、HAMD评分较治疗前显著降低（$P<0.05$），同时治疗后观察组HAMA和HAMD评分较对照组更低（$P<0.05$）；治疗后两组MMSE、PSQI、ADL评分较治疗前显著降低（$P<0.05$），同时治疗后观察组MMSE、PSQI、ADL评分较对照组更低（$P<0.05$）；治疗后两组白细胞介素–1（interleukin–1，IL–1）、白细胞介素–2（interleukin–2，IL–2）水平较治疗前显著降低，5–HT水平显著增加（$P<0.05$），同时治疗后观察组IL–2、IL–1水平较对照组更低，5–HT水平较对照组更高（$P<0.05$）；两组不良反应比较无统计学差异（$P>0.05$）。**结论** 与低频rTMS刺激相比，高频rTMS刺激联合多奈哌齐对于改善患者抑郁、焦虑症状，提高患者生活能力及睡眠质量的临床效果更佳。

【关键词】重复经颅磁刺激；多奈哌齐；老年痴呆；抑郁

【中图分类号】R749.05 【文献标识码】A 【文章编号】1673–2952（2025）03–0821–05

Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation with different frequencies combined with donepezil on serum inflammatory factors and of 5–HT in mild to moderate senile dementia patients with depression

XU Shanshan, YANG Liu, LIU Yi, et al. Kailuan Mental Health Center, Tangshan 063000, China

【**Abstract**】**Objective** To observe the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) with different frequencies combined with donepezil in the treatment of mild to moderate senile dementia patients with depression and its influence on serum inflammatory factors and 5– hydroxytryptamine (5–HT). **Methods** To observe 108 cases of senile dementia complicated with depression in our hospital from January 2020 to January 2023, and divide them into observation group and control group by lottery, with 54 cases in each group. All patients were treated with basic therapy for senile dementia. The control group was treated with low–frequency rTMS stimulation combined with donepezil, and the observation group was treated with high–frequency rTMS stimulation combined with donepezil. The scores of Hamilton Anxiety Scale (HAMA), Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), Mini–Mental State Examination, MMSE),

[基金项目]河北省医学科学研究课题计划（编号：20242344）。

[作者工作单位]1. 开滦精神卫生中心（唐山，063000）；2. 邯郸市中心医院神经内科。

[第一作者简介]许珊珊（1982.10–），女，河北唐山人，本科，主治医师，研究方向：精神卫生。

[通信作者]许珊珊（Email：13582656949@163.com）。

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Activity of Daily Living Scale (ADL) scores, serum inflammatory factors, 5-HT levels and adverse reactions. **Results** After treatment, the HAMA and HAMD scores in the two groups were significantly lower than those before treatment (P<0.05), and the HAMA and HAMD scores in the observation group were lower than those in the control group after treatment (P<0.05). After treatment, the scores of MMSE, PSQI and ADL in the two groups were significantly lower than those before treatment (P<0.05), and the scores of MMSE, PSQI and ADL in the observation group were lower than those in the control group (P<0.05). After treatment, the levels of interleukin-1 (IL-1) and interleukin-2 (IL-2) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the level of 5-HT was significantly increased (P<0.05). At the same time, the levels of L-2 and IL-1 in the observation group were lower than those in the control group after treatment, and the level of 5-HT was lower. There was no statistical difference in adverse reactions between the two groups (P>0.05). **Conclusion** Compared with low-frequency rTMS stimulation, high-frequency rTMS stimulation combined with donepezil has a better clinical effect on improving patients' symptoms of depression and anxiety, and improving their living ability and sleep quality.

【**Key words**】Repetitive transcranial magnetic stimulation; Donepezil; Senile dementia; Depression

老年痴呆是一种慢性进行性神经系统退行性疾病，轻、中度痴呆表现为记忆力减退、认知能力下降及情绪、行为的改变[1]。研究显示，轻中度老年痴呆患者中，抑郁症状的发病率显著高于健康老年人群，不仅影响认知功能，还加剧行为和情感障碍[2]。目前，临床治疗主要依赖于药物疗法，但单一药物治疗效果有限[3-4]。重复经颅磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation，rTMS）通过调节大脑特定区域的神经元兴奋性来改善抑郁症状[5]。目前关于rTMS的刺激频率存在一定的分歧，同时其作用机制尚未完全明晰。基于此，本研究旨在观察不同rTMS联合多奈哌齐治疗轻中度老年痴呆伴发抑郁患者的效果及对相关血清指标的影响。

1　资料与方法

1.1　一般资料

观察2020年1月～2023年1月于我院就诊的老年痴呆合并抑郁患者108例，按抽签法分为观察组（n=54）、对照组（n=54）。观察组女、男分别28、26例；年龄跨度从60至80岁不等，平均（70.15±7.26）岁；病程1～9年，平均（5.11±1.15）年。对照组女、男分别29、25例；年龄跨度从61～80岁不等，平均（70.08±5.14）岁；病程1～10年，平均（5.14±1.12）年。两组一般资料无显著差异（P>0.05）。本研究经过医学伦理委员会审批。

纳入标准：（1）均符合老年痴呆诊断标准[6]；（2）简易精神状态量表（Mini-Mental State Examination，MMSE）[7]满足：5分<MMSE<24分；（3）汉密尔顿抑郁量表（Hamilton Depression Rating Scale，HAMD）[8]≥7分；（4）家属均签署知情同意书。排除标准：（1）存在重大躯体疾病；（2）合并其他精神类疾病；（3）近期接受过抗抑郁治疗或其他心理行为治疗；（4）合并失语。

1.2　方法

均行老年痴呆基础疗法，包括神经科常规二级预防、营养神经等药物治疗。对照组采用低频rTMS刺激（河北格美医疗器械科技有限公司，冀械注准20242090304，型号：GM-30P）联合多奈哌齐，患者平卧，将刺激线圈置于患者颅骨表面，刺激左、右侧额叶背外侧区（dorsolateral prefrontal cortex，DLPFC），线圈应与头皮保持切线位置，刺激频率1 Hz，距离头皮切面0.5 cm，强度为90%运动阈值，每序列50个脉冲，序列间隔5 s，30序列/次，30 min/次，1次/d，5天/周。每晚睡前口服多奈哌齐（国药准字H20010723，规格：5 mg），初始剂量5 mg/d，根据患者持续用药4周后耐受情况，可逐渐增加剂量至10 mg/d。观察组采用高频rTMS刺激联合多奈哌齐，rTMS方法及多奈哌齐用量同对照组，刺激频率10 Hz。两组均持续治4周。

1.3　观察指标

（1）HAMD：包含17项，总分54分，HAMD≥8分提示存在抑郁情绪，分数越高表明抑郁越严重。（2）汉密尔顿焦虑量表（Hamilton Anxiety Scale，HAMA）[9]：包含14项，总分56分，HAMA≥7分提示存在焦虑情绪，分数越高表明焦虑越严重。（3）MMSE包括30个项目，总分30分，总分越低表示认知障碍越严重。（4）匹兹堡睡眠质量指数量表（Pittsburgh Sleep Quality Index，PSQI）[10]包括18个条目，按0～3等级计分，总分21分，总分越高代表睡

眠质量越差。(5) 日常生活能力量表 (Activity of Daily Living Scale，ADL)[11]包括10个项目，满分100分，分值越高说明日常生活能力越好。(6) 检测患者血清炎症因子指标及5–HT水平：于患者入院时及治疗后抽取患者空腹静脉血5 ml，采用离心机（西安铭朗医疗设备有限公司，国械注准20233100689，型号：BCS15），3000r/min离心5 min，离心半径15 cm，使用ELISA测定白细胞介素–1（interleukin–1，IL–1）、白细胞介素–2（interleukin–2，IL–2）、5–羟色胺（5–hydroxytryptamin，5–HT）水平。(7) 记录不良反应。

1.4 统计学分析

行SPSS 22.0统计软件处理数据，符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）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。以P<0.05为有差异。

2 结果

2.1 两组HAMA、HAMD评分比较

治疗前两组间HAMA和HAMD评分无显著差异（P>0.05）；治疗后两组HAMA、HAMD评分较治疗前显著降低（P<0.05），同时治疗后观察组HAMA和HAMD评分较对照组更低（P<0.05），见表1。

表1 两组HAMA、HAMD评分比较（$\bar{x}\pm s$，分）

组别	例数	HAMA		HAMD	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54	16.52±5.23	7.15±2.44*	15.11±5.14	8.12±2.32*
对照组	54	16.49±5.35	9.74±2.25*	15.25±5.16	10.47±2.25*
t		0.029	5.734	0.141	5.343
P		0.977	0.000	0.888	0.000

注：与同组治疗前比较*P<0.05

2.2 两组MMSE、PSQI、ADL评分比较

治疗前两组间MMSE、PSQI、ADL评分无显著差异（P>0.05）；治疗后两组MMSE、PSQI、ADL评分较治疗前显著降低（P<0.05），同时治疗后观察组MMSE、PSQI、ADL评分较对照组更低（P<0.05），见表2。

2.3 两组血清炎症因子及5–HT水平比较

治疗前两组间IL–2、IL–1、5–HT水平无显著差异（P>0.05）；治疗后两组IL–2、IL–1水平较治疗前显著降低，5–HT水平显著增加（P<0.05），同时治疗后观察组L–2、IL–1水平较对照组更低，5–HT水平较对照组更高（P<0.05），见表3。

表2 两组MMSE、PSQI、ADL评分比较（$\bar{x}\pm s$，分）

组别	例数	MMSE		PSQI		ADL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54	16.45±2.24	24.74±4.05*	14.35±2.15	5.33±0.54*	49.41±3.14	64.68±3.41*
对照组	54	16.47±2.26	20.22±3.84*	14.33±2.16	10.24±0.61*	48.46±3.16	56.52±3.32*
t		0.046	5.951	0.048	44.289	1.567	12.599
P		0.963	0.000	0.962	0.000	0.120	0.000

注：与同组治疗前比较*P<0.05

表3 两组血清炎症因子及5–HT水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	IL–2（ng/L）		IL–1（ng/L）		5–HT（μg/L）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54	26.42±1.52	18.23±2.11*	37.45±2.46	25.68±2.14*	22.41±1.53	28.97±2.65*
对照组	54	26.38±1.24	20.06±2.14*	37.64±2.38	30.47±2.25*	22.26±1.48	25.64±2.54*
t		0.150	4.475	0.408	11.336	0.518	6.666
P		0.881	0.000	0.684	0.000	0.606	0.000

注：与同组治疗前比较*P<0.05

2.4 两组不良反应比较

两组不良反应基本相当（P>0.05），见表4。

3 讨论

老年痴呆患者常表现出记忆力下降、认知功能障碍等症状，不仅影响其日常生活能力，还常伴有情绪改变[12]。其中，抑郁是其常见心理问题，表现为情绪低落、兴趣丧失等，会加重认知损害并影响生活质量，需及时进行干预。

表4　两组不良反应比较[例(%)]

组别	例数	恶心	呕吐	头痛	总发生
观察组	54	4(7.41)	2(3.70)	3(5.56)	9(16.67)
对照组	54	3(5.56)	1(1.85)	3(5.56)	7(12.96)
χ^2					0.294
P					0.588

本研究结果显示，治疗后两组HAMA、HAMD评分下降，观察组低于对照组，表明rTMS刺激联合多奈哌齐能够改善患者焦虑抑郁情绪，且与低频rTMS刺激比较，高频rTMS刺激联合多奈哌齐对于患者抑郁、焦虑症状效果更佳，分析原因在于rTMS调节默认模式网络及情绪网络（如杏仁核–前额叶连接），并调控5-HT、NE和DA系统，直接改善情绪，两者协同作用显著缓解焦虑抑郁症状[13]。临床研究显示[14]，左侧DLPFC与情绪调节有关，高频rTMS刺激左侧DLPFC可增强该区域活动，直接改善抑郁症状。

本研究结果显示，治疗后两组MMSE、ADL评分增加，PSQI评分下降，观察组变化更明显，表明与低频rTMS刺激比较，高频rTMS刺激联合多奈哌齐对于患者痴呆程度改善效果更佳，更能够有效提高日常生活能力及睡眠质量，分析原因在于高频rTMS可能通过促进长时程增强（Long-term potentiation，LTP）增强皮层兴奋性，改善认知功能；低频rTMS可能通过长时程抑制（Long-term depression，LTD）抑制兴奋性[15]。本研究结果显示，治疗后两组IL-2、IL-1水平下降，5-HT水平增加，观察组变化更明显，表明与低频rTMS刺激比较，高频rTMS刺激联合多奈哌齐对于减轻患者炎症反应及5-HT水平临床效果更明显，分析原因在于高频rTMS通过刺激DLPFC增强神经元兴奋性，促进5-HT释放并上调受体表达，还可能激活中缝核间接提升全脑5-HT水平。而低频rTMS以抑制作用为主，对5-HT能系统激活较弱，更适合单相抑郁维持治疗，但对合并老年痴呆者效果有限[16]。本研究结果还显示，两组不良反应比较无统计学差异，表明高频rTMS刺激及低频rTMS刺激联合多奈哌齐后均未造成较多的不良反应。

综上所述，高频rTMS联合多奈哌齐改善老年痴呆伴抑郁患者的抑郁、焦虑、生活能力和睡眠质量优于低频rTMS。此外，本次研究存在一定局限性。本研究样本量小、随访时间短，长期疗效尚不明确，需扩大样本和延长随访进一步验证。

参考文献

[1] Ahmad Muneer M，Suresh V，Bhonsale AM，et al. Neuropeptide alterations in Alzheimer's disease：a meta-analysis of cerebrospinal fluid concentrations[J]. Alzheimers Dement，2024，20(S2)：e090117.

[2] Gan J，Chen Z，Liu S，et al. The presence and co-incidence of geriatric syndromes in older patients with mild-moderate Lewy body dementia[J]. BMC neurol，2022，22(1)：355.

[3] 杨凌凯，陈晔，陈鑫亮，等. 老年痴呆伴抑郁发作患者接受舍曲林治疗后CRP、IL-6、SII水平及对生活质量的影响[J]. 中国老年学杂志，2024，44(8)：1897-1900.

[4] 陈娟，何昊，杨丹丹，等. 重复经颅磁刺激对轻度认知障碍的干预效果[J]. 心理科学进展，2021，29(11)：2002-2012.

[5] 刘梦鸽，刘欣欣，郑霞，等. 高频重复经颅磁刺激联合卡巴拉汀治疗老年痴呆认知障碍的临床效果观察[J]. 实用中西医结合临床，2024，24(12)：1-4，22.

[6] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组，中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会.2018中国痴呆与认知障碍诊治指南（五）：轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. 中华医学杂志，2018，98(17)：1294-1301.

[7] 高明月，杨珉，况伟宏，等. 简易精神状态量表得分的影响因素和正常值的筛查效度评价[J]. 北京大学学报（医学版），2015(3)：443-449.

[8] 魏艳艳，尹璐，徐海婷，等. 中文版双相抑郁评估量表信效度及最佳界值[J]. 中国神经精神疾病杂志，2021，47(12)：710-715.

[9] 王纯，楚艳民，张亚林，等. 汉密尔顿焦虑量表的因素结构研究[J]. 临床精神医学杂志，2011，21(5)：299-301.

[10] Chouhan S，Hulke SM，Wakode S，et al. Assessment of sleep quality using Pittsburgh sleep quality index questionnaire in undergraduate and post graduate medical college students in Bhopal[J]. Mymensingh med J，2023，32(4)：1189-1197.

[11] 翁映虹，黄坚红. 阿尔茨海默病评定量表-认知部分中文版与日常生活能力量表评价血管性痴呆的信度与效度[J]. 中国老年学杂志，2014，34(7)：1751-1753.

[12] 刘嘉，苏茜，左亚梅，等. 老年痴呆中西医非药物疗法的临床研究进展[J]. 现代中西医结合杂志，2020，29(12)：1351-1355.

[13] Bae S，Yun J，Kwak S，et al. High-frequency vestibular function is vulnerable to presbyvestibulopathy[J]. Diagnostics(basel)，2024，14(12)：1224.

[14] Song B，Shi JP，Tian MJ. The regulation of working memory by rTMS target on cerebellum with different

下转第856页