

氟西汀对急性脑梗死患者抑郁及功能康复的疗效研究

傅照平, 贺传沙, 瞿仑学(重庆市长寿区人民医院神经内科 401220)

【摘要】 目的 探索氟西汀对急性脑梗死(ACI)患者抑郁及运动功能、认知功能障碍的疗效。**方法** 选取长寿区人民医院 2012 年 1~12 月收治的 186 例确诊 ACI 患者为研究对象,将其随机分为对照组和观察组,各 93 例。对照组给予脱水、降糖等常规治疗,观察组在此基础上加用氟西汀 20 mg/d,两组患者均连续用药 12 个月。采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)对患者的抑郁状况进行测评,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对运动功能进行测评,采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)对认知功能进行测评。比较治疗前后及两组间各项评分。**结果** 两组患者治疗 3 个月后,NIHSS 评分均较治疗前降低,比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);且观察组治疗 3、6、12 个月后 NIHSS 评分均小于对照组,组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组患者治疗后 MoCA 评分和抑郁状况与治疗前比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);而观察组患者在治疗 3 个月后,MoCA 评分均较治疗前增加,抑郁状况也较治疗前改善,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 在常规治疗的基础上加用氟西汀,可有效减轻 ACI 患者的抑郁状况,改善患者的运动功能和认知功能,但需要坚持中长期用药。

【关键词】 氟西汀; 急性脑梗死; 抑郁; 运动功能障碍; 认知功能障碍

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.05.028 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)05-0651-03

Efficacy of fluoxetine in treatment of depression and functional rehabilitation in patients with acute cerebral infarction

FU Zhao-ping, HE Chuan-sha, QU Lun-xue (Department of Neurology, Changshou District People's Hospital, Chongqing 401220, China)

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of fluoxetine in treating depression, motor dysfunction and cognitive dysfunction in the patients with acute cerebral infarction(ACI). **Methods** 186 patients with ACI hospitalized in our hospital from Jan 2012 to Dec 2012 were enrolled in this study and randomly assigned to the control group ($n=93$) and the observation group ($n=93$). The control group received the conventional therapy, including dehydration and reducing blood glucose. On the basis of the control group treatment, the observation group was given additional fluoxetine (20 mg/d). The two groups were treated for 12 consecutive months. The depression status was evaluated by using the Hamilton Depression Scale (HAMD), the motor function was evaluated by using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), and the cognitive function was evaluated by using the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA). The scores were compared before and after treatment and between the two groups. **Results** The NIHSS scores after 3-month treatment in the two groups were significant declined compared with before treatment, the difference had statistical significance ($P < 0.05$), moreover the NIHSS scores after 3-, 6-, 12-month treatment in the observation group were significantly less than those in the control group, the differences between among groups had statistical significant ($P < 0.05$). The MoCA scores and the depression status in the control group had no statistical differences between before and after treatment ($P > 0.05$); while the MoCA scores after 3-months treatment in the observation group were increased than that before treatment ($P < 0.05$), and the depression status was improved to some extent ($P < 0.05$). **Conclusion** Adding fluoxetine on the basis of the conventional therapy could effectively relieve the depression status of the patients with ACI, improve their motor function and cognitive function, but it is needed to insist middle and long term medication.

【Key words】 fluoxetine; acute cerebral infarction; depression; motor dysfunction; cognitive dysfunction

急性脑梗死(ACI)是由脑组织局部血液供应障碍引起的脑组织缺血缺氧性病变坏死,缺血区细胞电活动停止、细胞坏死、组织结构改变,进而导致神经功能缺失。该病致残率较高,常并发抑郁症、认知功能障碍和运动功能受损,若无有效治疗,可发展为血管性痴呆、躯体残疾等,严重影响患者的生活和生存质量^[1]。有研究表明,该病发病后 3 h 内进行溶栓治疗,可有效改善患者预后,但因治疗时间窗过于严格,多数患者错过了溶栓治疗时机^[2]。氟西汀是一线抗抑郁药物,新近研究表

明,它还具有恢复神经功能和肢体运动功能等作用^[3]。本研究观察在常规治疗的基础上加用氟西汀对 ACI 患者抑郁、认知功能和运动功能的影响。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据全国第 4 届脑血管病学术会议(1995 年)制订的脑梗死诊断标准,选择本院 2012 年 1~12 月收治的经头颅电子计算机 X 线断层扫描(CT)/磁共振成像(MRI)证实且发病在 72 h 以内的 ACI 患者,并排除严重精神疾病患者,

严重心、肺、肝、肾疾病患者,严重感染患者,阿尔茨海默病患者,失语或智力障碍者,以及药物过敏者。共 186 例患者参与研究,按就诊顺序进行编号,并采用随机数字表法将所有研究对象随机分为对照组和观察组。对照组 93 例,平均年龄(59.6±9.5)岁,其中男 62 例;吸烟 34 例,饮酒 17 例;有高血压史 53 例,高血脂史 55 例,糖尿病史 21 例;受教育年限小于 12 年 68 例。观察组 93 例,平均年龄(58.3±9.1)岁,其中男 67 例;吸烟 38 例,饮酒 25 例;有高血压史 59 例,高血脂史 62 例,糖尿病史 17 例;受教育年限小于 12 年 62 例。两组患者在年龄、性别、吸烟、饮酒、疾病史和受教育程度等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 所有患者均给予脱水、降糖、调脂、抗凝、控制血压及并发症等常规治疗。观察组在此基础上,加用盐酸氟西汀胶囊(礼来苏州制药有限公司,批号:国药准字 J20080016) 20 mg/d,早晨口服。两组患者均连续用药 12 个月。

1.3 观察项目 在治疗前及治疗后 1、3 个月时,采用 17 项版汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)对患者抑郁状况进行测评;HAMD 评分小于 8 分为无抑郁症状,8~17 分为轻度抑郁,18~24 分为中度抑郁,大于 24 分为重度抑郁。在治疗前及治疗后 1、3、6、12 个月时,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对运动功能进行测评,NIHSS 评分越高表明运动功能障碍越严重;采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)对认知功能进行测评,受教育年限低于 12 年者,MoCA 评分加 1,MoCA 评分越低表明认知功能障碍越严重。每例患者的各项测评均由一名高年资医生和一名高年资护士联合承担,测评前进行专门培训。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理与统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或方差分析;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Wilcoxon 秩和检验;以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 NIHSS 评分比较 两组患者治疗 3、6、12 个月后,NIHSS 评分均较治疗前降低,比较差异均有统计学意义($P<0.05$);且观察组治疗 3、6、12 个月后 NIHSS 评分均小于对照组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后 NIHSS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	NIHSS 评分				
		治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
对照组	93	14.37±5.71	9.15±4.09	7.46±3.95 ^a	5.22±2.63 ^a	3.97±1.74 ^a
观察组	93	14.85±6.22	8.38±3.86	3.89±1.84 ^{ab}	2.78±1.36 ^{ab}	1.89±1.15 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与同期对照组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 两组 MoCA 评分比较 对照组治疗后 MoCA 评分较治疗前有所增加,但各观测时间 MoCA 评分与治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$);而观察组在治疗 3、6、12 个月后,MoCA 评分均较治疗前增加,比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组抑郁程度比较 Wilcoxon 秩和检验显示,对照组治疗 1、3 个月后,抑郁程度虽较治疗前有所减轻,但与治疗前比较差异均无统计学意义($Z=1.233\ 9, P=1.673\ 7; Z=$

$0.217\ 2, P=0.094\ 2$);观察组治疗 1 个月后,抑郁程度与治疗前比较差异无统计学意义($Z=1.878\ 5, P=0.060\ 3$),但治疗 3 个月后抑郁程度较治疗前改善,比较差异有统计学意义($Z=3.829\ 9, P=0.000\ 1$)。见表 3。

表 2 两组治疗前后 MoCA 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	MoCA 评分				
		治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
对照组	93	15.74±5.27	16.41±4.81	16.79±4.59	16.96±4.25	17.13±4.17
观察组	93	14.96±5.53	18.05±4.09	20.17±3.81 ^a	20.82±3.52 ^a	21.35±3.64 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 两组治疗前后抑郁程度比较[n(%)]

组别	n	时间	抑郁状况			
			无抑郁	轻度抑郁	中度抑郁	重度抑郁
对照组	93	治疗前	57(61.29)	15(16.13)	13(13.98)	8(8.60)
		治疗 1 个月	66(69.47)	13(13.98)	11(11.58)	5(5.26)
		治疗 3 个月	67(72.04)	13(13.98)	9(9.68)	4(4.30)
观察组	93	治疗前	51(54.84)	17(18.28)	14(15.05)	11(11.58)
		治疗 1 个月	64(68.82)	11(11.58)	11(11.58)	7(7.52)
		治疗 3 个月	75(80.65)	9(9.68)	6(6.45)	3(3.23)

3 讨论

脑梗死是一种具有高致残性、高病死率的疾病,多数患者因躯体残疾常伴发负面情绪,约有 30% 的脑梗死患者可并发抑郁症^[4-5]。脑梗死后抑郁是导致患者死亡的一个重要危险因素^[6],其发病机制尚未阐明,一般认为与神经生物学和社会心理学等因素有关。Bush^[7]研究发现,躯体残疾的严重程度与脑梗死后抑郁的发病率存在明显的正相关关系,二者相互影响,带给患者躯体和精神的双重痛苦。因此,对 ACI 患者,既要治疗梗死以有效控制躯体残疾,也要积极改善患者的抑郁状况。

氟西汀作为一种选择性 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRI),是临床常用的抗抑郁药物。潘小平等^[8]研究发现,氟西汀用药 4 周后,对抑郁状况的改善程度较对照组尚无明显优势,用药 8 周后优势才得以显现,说明氟西汀可明显改善脑梗死后抑郁状况,但起效时间较慢。本研究结果同样显示,在用药 1 个月后,观察组患者的抑郁状况较治疗前有所改善,但尚未出现明显差异,用药 3 个月后,抑郁状况出现明显的改善。

近年来,氟西汀抗抑郁以外的新用途开始得到重视,但相关研究较少。5-HT 等单胺类神经递质可调节大脑中控制运动、情感、认知等感觉的环路,这些神经递质、环路和脑组织结构一起,维持着大脑功能的正常运行。氟西汀可通过抑制神经突触对 5-HT 的重摄取来恢复神经递质的作用,从而有效地恢复脑梗死患者的神经功能。本研究显示,在用药 3 个月后,两组患者 NIHSS 评分均较治疗前有明显下降,但观察组下降程度更为明显,提示氟西汀用药一段时间后可明显改善患者的运动功能。其可能机制:一方面氟西汀可通过抑制神经元突触前膜对 5-HT 的重摄取,来提高关键部位 5-HT 的水平及其传递功能,恢复继发性损伤所致的运动功能障碍^[9];另一方面氟西汀还可促进 5-HT 的释放,诱导新的突触传递,从而提高脊髓

神经细胞的运动功能,恢复患者的运动功能^[10]。

本研究还发现,对照组患者治疗后 MoCA 评分始终未见明显增加,而观察组患者在治疗 3 个月后,MoCA 评分较治疗前开始有明显上升,且随着用药时间的延长,上升幅度更加明显。Santarelli 等^[11]认为,这与神经的可塑性有关,长期服用氟西汀可促进海马神经发生^[12-13],提高神经干细胞的生存能力,增强脑源性神经营养因子的表达,从而调节突触的可塑性并引发突触前、后的长时程增强作用,恢复患者的认知功能^[14-15]。

综上所述,ACI 患者在常规治疗的基础上加用氟西汀,可有效减轻抑郁状况,改善患者运动功能和认知功能,但需要坚持中长期用药。当然,本研究为单中心临床试验,测评时间有限,样本量也不够充足,尚需多中心、大样本临床试验做进一步研究。

参考文献

[1] Chollet F, Tardy J, Albucher JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(2):123-130.

[2] Thomalla G, Fiebich JB, Ostergaard L, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP)[J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(6):829-836.

[3] 李梅笑,王国香,王杨,等. 氟西汀对脑梗死患者认知功能及运动功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(8):2044-2046.

[4] Hackett ML, Yapa C, Parag V, et al. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies[J]. *Stroke*, 2005, 36(6):1330-1340.

[5] Cassidy EM, O'Connor R, O'Keane V. Prevalence of post-stroke depression in an Irish sample and its relationship with disability and outcome following inpatient rehabilitation[J]. *Disabil Rehabil*, 2004, 26(2):71-77.

[6] House A, Knapp P, Bamford J, et al. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month[J]. *Stroke*, 2001, 32(3):696-701.

[7] Bush BA. Major life events as risk factors for post-stroke depression[J]. *Brain Inj*, 1999, 13(2):131-137.

[8] 潘小平,尹平,何方红. 氟西汀对脑梗死后抑郁及神经功能康复影响的研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2000, 26(4):244-245.

[9] 郑龙. 氟西汀对老年急性脑梗死后抑郁患者神经功能缺损的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(19):4841-4842.

[10] Pariente J, Loubinoux I, Carel C, et al. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke[J]. *Ann Neurol*, 2001, 50(6):718-729.

[11] Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants[J]. *Science*, 2003, 301(5634):805-809.

[12] Li WL, Cai HH, Wang B, et al. Chronic fluoxetine treatment improves ischemia-induced spatial cognitive deficits through increasing hippocampal neurogenesis after stroke [J]. *J Neurosci Res*, 2009, 87(1):112-122.

[13] ElBeltagy M, Mustafa S, Umka J, et al. Fluoxetine improves the memory deficits caused by the chemotherapy agent 5-fluorouracil[J]. *Behav Brain Res*, 2010, 208(1):112-117.

[14] Tanaka J, Horiike Y, Matsuzaki M, et al. Protein synthesis and neurotrophin-dependent structural plasticity of single dendritic spines [J]. *Science*, 2008, 319(5870):1683-1687.

[15] Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2008, 89(3):312-323.

(收稿日期:2014-11-10 修回日期:2014-12-28)

(上接第 650 页)

[5] 李振. X 线结合 CT 扫描诊断腰椎间盘突出症 100 例的临床价值[J]. *医学理论与实践*, 2013, 26(4):501-502.

[6] 范志奎,王胜林,崔志新,等. 轮廓勾画法在 CT 诊断腰椎间盘突出、膨出及腰椎滑脱中的应用[J]. *实用放射学杂志*, 2010, 26(7):1057-1059.

[7] 刘吉良. X 线结合 CT 扫描在诊断腰椎间盘突出症中的临床价值[J]. *大家健康:中旬版*, 2014, 30(3):69.

[8] 管晓菲,张磊,贺石生. 磁共振神经成像技术在腰椎间盘突出症诊治中的应用进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2013, 23(10):939-942.

[9] 储建军,张之栋,刘铁龙,等. 腰椎间盘突出症再手术原因分析及对策[J]. *颈腰痛杂志*, 2013, 34(5):405-408.

[10] Carozzo C, Cachon T, Genevois JP, et al. Transiliac approach for exposure of lumbosacral intervertebral disk and foramen; technique description[J]. *Vet Surg*, 2008, 37

(1):27-31.

[11] Regev GJ, Haloman S, Chen L, et al. Incidence and prevention of intervertebral cage overhang with minimally invasive lateral approach fusions[J]. *Spine*, 2010, 35(14):1406-1411.

[12] 徐向东,邱立勇,张艳,等. 腰椎间盘突出症影像学分析[J]. *中国矫形外科杂志*, 2008, 16(5):388-390.

[13] 崔元根. 腰椎间盘突出症的 X 线平片与 CT 诊断价值研究[J]. *中国社区医师:医学专业*, 2010, 12(34):157-158.

[14] 崔杰,成科,张宇. CT 在腰骶椎椎间盘突出临床应用价值[J]. *医学影像学杂志*, 2014, 24(1):164-166.

[15] 杨勇,王建军. CT 平扫与 X 线平片诊断腰椎间盘突出症价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2011, 25(8):788-789.

(收稿日期:2014-11-10 修回日期:2014-12-28)