

· 短篇论著 ·

百忧解联合高压氧治疗卒中后抑郁症的临床疗效

万志荣¹, 杨 静¹, 贾伟华², 许兰萍²

(¹航天中心医院神经内科, 北京 100049; ²首都医科大学附属北京朝阳医院(西区)神经内科, 北京 100020)

【关键词】高压氧; 百忧解; 脑卒中; 抑郁

【中图分类号】R749.1⁺3

【文献标识码】A

【DOI】10.3724/SP.J.1264.2012.00160

卒中后抑郁症(post-stroke depression, PSD)是脑卒中后的一个常见并发症, PSD 不仅影响患者的生活质量, 在一定程度上影响患者的肢体功能恢复, 而且增加了脑血管病的复发率及病死率。目前单独使用抗抑郁药无效率高达 20%~40%^[1]。航天中心医院于 2006 年 1 月至 2011 年 10 月观察了百忧解联合高压氧治疗 PSD 的效果, 发现较单用百忧解治疗效果明显, 现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2006 年 1 月至 2011 年 10 月入住航天中心医院神经内科的 PSD 患者 190 例。脑卒中诊断均符合 1995 年全国第四届脑血管学术会议制定的脑血管病诊断标准, 并经 CT 和(或)MRI 确诊为脑出血或脑梗死; 临床神经功能缺损评分采用美国国立卫生研究院卒中评分(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS), NIHSS ≤ 25 分, 神志清楚, 无严重失语、痴呆, 能主动配合临床诊治; PSD 诊断符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版[Chinese Classification and Diagnostic Criteria for Mental Disorder (3rd edition)], (CCMD-3)[有关抑郁症的诊断标准, 主要有三大症状: 情绪低落、思维迟缓和运动抑制。经过培训的两名评定者对患者进行汉密尔顿抑郁(Hamilton Depression, HAMD)量表联合检查, 采用交谈与观察的方式, 检查结束后, 两名评定者分别独立评分, HAMD 量表评分 ≥ 17 分。其中男 103 例, 女 87 例; 平均(68.02 ± 7.51)岁; 病程 7~60d, 平均(30.43 ± 9.77)d, 随机分为治疗组 100 例, 其中脑梗死 86 例, 梗死部位在基底节区 41 例、脑叶 28 例、小脑 5 例、脑干 12 例, 脑出血 14 例, 出血部位在基底节区 9 例、脑叶 2 例、小脑 1 例、脑干 2 例; 对照组 90 例, 其中脑梗死 75 例, 梗死部位在基底节区 32 例、脑叶 20 例、小脑 7 例、脑干 16 例, 脑出血 15 例, 出血部位在基底节区 9 例、脑叶 3 例、脑干 3 例。两组治疗前 NIHSS 及 HAMD 评分比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 治疗方法

治疗组高压氧治疗用多人空气加压舱, 升压时间 20min, 治疗压力 0.12MPa(表压), 面罩吸氧, 每次 30min, 共 2 次, 中间 5min 吸舱内空气, 最后用 20min 匀速减压出舱。总时间 105min, 每日 1 次, 10 次为 1 个疗程, 共 2 个疗程, 同时配合氟西汀(美国礼来公司, 商品名百忧解)治疗, 20mg/d。对照组单用百忧解, 20mg/d。治疗 4 周后进行评分。两组其他脑血管病的治疗均类似。

1.3 观察指标

依据 NIHSS 评分标准进行评定, 分别在治疗前、治疗后 4 周进行评分。另外两组在相应时间还监测了肝、肾功能、心肌酶、血常规、尿常规和心电图。两组患者在治疗前行 NIHSS 及 HAMD 量表测评, NIHSS 评定神经功能缺损程度, HAMD 评定患者的抑郁程度。以治疗前及治疗后神经功能缺损评分差值除以治疗前积分, 结果乘以 100%, 计算减分率。根据减分率及 HAMD 评分评定疗效。基本痊愈: NIHSS 评分减少 90%~100%; 显著进步: NIHSS 评分减少 46%~89%; 进步: NIHSS 评分减少 18%~45%; 无变化: NIHSS 评分减少或增加 < 18%; 恶化: NIHSS 评分增加 > 18%。基本痊愈+显效+有效为总有效率, 基本痊愈+显效为显效率。

1.4 不良反应

服用百忧解期间, 对照组中出现食欲减退 5 例, 恶心 7 例, 头晕 4 例, 口干便秘 2 例, 乏力 3 例。治疗组中出现食欲减退 6 例, 恶心 5 例, 头晕 2 例, 口干便秘 3 例, 乏力 1 例。但无 1 例中断治疗。复查血常规、肝肾功能等均未见异常。高压氧治疗期间, 治疗组有 6 例出现耳鸣、耳痛, 2 例出现心慌、头晕, 此 8 例(男 5 例、女 3 例)因不能耐受而中途退出本研究, 停用高压氧后上述不适逐渐消失。

1.5 统计学处理

用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料用

均数 ± 标准差表示, 组间和组内比较采用 *t* 检验, 计数资料比较用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

两组病例治疗 4 周后 HAMD、NIHSS 评分均低于治疗前 ($P < 0.01$) ; 与对照组相比, 治疗组治疗 4 周后 HAMD、NIHSS 评分降低更显著 ($P < 0.01$; 表 1)。两组患者临床疗效比较, 治疗组总有效率显著高于对照组 (表 2)。

表1 两组患者治疗前后各指标检测比较
Table 1 Comparison of HAMD and NIHSS between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	<i>n</i>	HAMD评分	NIHSS评分
治疗组	治疗前	100	22.14 ± 3.62	11.44 ± 2.85
	治疗后		10.01 ± 4.12***	3.90 ± 3.13***
对照组	治疗前	90	22.82 ± 3.70	12.09 ± 1.90
	治疗后		14.65 ± 3.88**	5.84 ± 2.91**

注: 与本组治疗前比较, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, *** $P < 0.01$

3 讨 论

PSD 在临床的发生率约为 25%~79%^[1], 临床核心症状是情绪低落、兴趣缺乏、睡眠障碍等。新近发现, 卒中后以优势半球 (左额叶、左侧基底节) 损害更容易发生 PSD, 分析认为与左侧前额叶-皮质下环路损害有关。且累及了情感调节中枢结构 (底节、丘脑、额叶、边缘系统)^[1]。这同本研究左侧基底节及边缘系统病变占多数是相

一致的。卒中可引发下丘脑-垂体-肾上腺轴激活, 血浆糖皮质激素增高, 也可能增加 PSD 的发生率^[2]。研究还发现, 卒中后早期发生的抑郁障碍可能多与心理反应相关, 而卒中后 6~24 个月迟发的抑郁障碍, 主要系神经递质系统的功能重组引起^[1]。目前公认的学说认为, 脑卒中后抑郁是病灶破坏了去甲肾上腺素能神经元和 5-羟色胺能神经元及其通路, 使这两种神经递质水平下降而引起的^[3]。因而, 临床药物以提高这两种神经递质水平为主要治疗手段^[3]。

百忧解为中枢神经系统 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 吸收抑制剂, 主要控制突出前膜对 5-HT 的再摄取, 提高神经细胞间隔 5-HT 的浓度, 以达到缓解及控制抑郁症的作用^[4]。百忧解体外阻断 5-HT 再摄取作用比舍曲林强 7 倍, 是唯一被美国 FDA 批准治疗抑郁症的药物, 不良反应少^[5]。Johnson 等^[6]研究发现, 百忧解可使纯运动障碍的脑梗死病灶侧大脑皮质的功能增强, 增加 5-HT 受体数目, 促进运动功能, 同时也增加肾上腺素 β 受体数目, 与肾上腺素系统联合, 从而提高运动功能。因此, 在治疗 PSD 患者中, 百忧解既可改善抑郁症状, 又有助于促进神经功能的恢复, 这种独特的双重作用, 使它优于其他抗抑郁药物。本研究也进一步验证了百忧解在临床上治疗 PSD 的确切疗效。新近研究表明, 百忧解还可促进 PSD 大鼠海马脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达, 改善学习记忆障碍, 其机制可能与 BDNF 抑制 N-甲基-D 天门冬氨酸受体对海马的神经毒作用^[7], 以及通过单胺能神经递质与白细胞介素 (interleukin, IL) -1 β 、肿瘤坏死因子、一氧化氮^[8]、IL-18^[9]等炎症细胞因子相互作用有关。而我们知道, 卒中后炎症细胞因子的增多可能也会增加 PSD 的易感性^[1]。

表2 两组患者临床疗效的比较
Table 2 Comparison of therapeutic effects between two groups

组别	<i>n</i>	治愈(<i>n</i>)	显效(<i>n</i>)	有效(<i>n</i>)	无效(<i>n</i>)	恶化(<i>n</i>)	显效率(%)	总有效率(%)
对照组	100	3	52	25	10	0	61.1	88.8
治疗组	90	9	68	13	2	0	83.6	97.8**

注: 与对照组比较, ** $P < 0.01$

本研究在应用百忧解基础上联合高压氧治疗, 结果表明, 比单用百忧解更能明显改善 PSD 患者的 HAMD 和 NIHSS 评分, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。说明高压氧能够改善 PSD 患者的抑郁症状和神经功能缺损, 是辅助治疗 PSD 的一种有效的方法。高压氧治疗 PSD 的可能机制^[10]: (1) 对大脑皮质功能具有双向调节作用, 可有效改善睡眠, 纠正焦虑和抑郁心境, 减少躯体不适感; (2) 调节了网状结构系统, 增加了机体的应激能力; (3) 使血液和脑组织中的氧含量增加, 有利于改善脑缺血、缺氧, 使缺血半暗带区神经细胞得以存活; (4) 促进神经轴突发芽, 有利于神经功能区的重新整合; (5) 对氧自由基的清除作用^[11], 促进神经功能恢复。患者在高压氧治疗过程中未出现气压伤和氧中毒等不良反应, 仅有部分患者出现耳鸣、耳痛不适, 说明高压氧对 PSD 的治疗是安全、有效的, 值得临床进一步推广。

【参考文献】

- [1] Thomas SA, Lincoln NB. Predictors of emotional distress after stroke [J]. Stroke, 2008, 39(4): 1240-1245.
- [2] Beauregard M, Paquette V, Lévesque J. Dysfunction in the neural circuitry of emotional self-regulation in major depressive disorder [J]. Neuroreport, 2006, 17(8): 843-846.
- [3] 陈湛愷, 刘中华, 陈文荣, 等. 脑梗死后抑郁症患者百忧解治疗前后认知功能和情感障碍以及事件相关电位的变化 [J]. 医学研究杂志, 2008, 37(8): 75-79.
- [4] 宋景贵, 陆兵勋. 卒中后抑郁患者的认知障碍 [J]. 国际脑血管病杂志, 2007, 15(2): 122-126.
- [5] Blazer DG, Hybels CF, Pieper CF. The association of depression and mortality in elderly persons: a case for multiple, independent pathways [J]. J Gerontol Biol Sci Med

- Sci, 2001, 56(8): 505-509.
- [6] Johnson JL, Minrik PA, Nystrom KV, *et al.* Post-stroke depression incidence and risk factors: an integrative literature review[J]. J Neurosci Nurs, 2006, 38(4 Suppl): 316-327.
- [7] Aguirre CC, Baudry M. Progesterone reverses 17beta-estradiol-mediated neuroprotection and BDNF induction in cultured hippocampal slices[J]. Eur J Neurosci, 2009, 29(3): 447-454.
- [8] Kumar P, Kalonia H, Kumar A. Nitric oxide mechanism in the protective effect of antidepressants against 3-nitropropionic acid induced cognitive deficit, glutathione and mitochondrial alterations in animal model of Huntington's disease [J]. Behav Pharmacol, 2010, 21(3): 217-230.
- [9] Shin MK, Kin HG, Kim KL. A novel trimeric peptide, Neuropep-1-stimulating brain-derived neurotrophic factor expression in rat brain improves spatial learning and memory as measured by the Y maze and Morris water maze [J]. Neurochemistry, 2011, 116(2): 205-216.
- [10] 吴钟琪. 医用高压氧临床手册[M]. 长沙:湖南科学技术出版社, 2001:172.
- [11] 邢 军, 王艳君, 李玉然. 针刺并高压氧改善脑梗死平衡功能的临床观察[J]. 中国针灸, 2007, 27(1): 12-14.
- (编辑: 王雪萍)

· 消 息 ·

第十届中国心脑血管医学论坛即将在京召开

由北京大学人民医院高血压专业学科以及北京天坛医院神经内科共同发起, 卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会、中国医师协会、中国高血压联盟、北京大学医学部、中华医学会电子音像出版社联合主办的第十届中国心脑血管医学论坛将于 2012 年 9 月 15 日-16 日在北京国际会议中心隆重召开。

十年耕耘, 十年收获, 十年历练, 十年发展, 中国心脑血管医学论坛已成为国内具有一定规模及影响力的学术盛会。中国心脑血管医学论坛以“把最新的、专业的、实用性强的理论技术传播至更广泛的医务工作者”为宗旨, 致力于打造一个多专业、跨学科, 以探讨心脑血管疾病的防控、筛查、诊疗及规范化管理为核心的大型医学学术专业论坛。十年弹指一挥间, 论坛在发展过程中逐步形成了以心血管高血压领域为主, 联合神经内科及其他交叉学科共同发展, 在诊治与防控方面进行跨学科、多方向探讨的自身特色, 在未来的道路上, 论坛将继续秉承以中国心脑血管疾病规范诊疗为中心的方针, 遵循转化医学, 理论联系实际, 积极扶植基层区域学术带头人。

本次会议欢迎全国心、脑血管及相关领域的各级医务人员踊跃参加, 参会代表可获得国家级继续教育学分 II 类 5 分。

报名网址: <http://www.zhuyi100.com/xinnaoluntan>

联系电话: 010-52479171 (刘老师)

报名邮箱: xinnaoluntan2012@163.com