

预防性治疗卒中后抑郁临床研究进展

季洁,王海荣,赵红

(天津中医药大学第一附属医院,天津,300193)

[关键词] 卒中后抑郁;临床研究;综述;学术性

[中图分类号] R277.791+.3 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.06.067

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中常见的并发症之一,临床上表现为情绪低落,思维迟钝,对周围事物缺乏感兴趣,可伴有躯体不适,如失眠、头晕、口渴、腹胀、性欲减退、食欲不振等。PSD的发病率为30%~65%^[1],其不仅影响患者的生存质量,还阻碍患者神经功能的恢复。因此,积极预防和干预卒中后抑郁对卒中患者尤为重要^[2]。现将近年来中西医对PSD的预防研究综述如下。

1 西医药物治疗

1.1 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs) SSRIs能够选择性抑制突触前5-羟色胺(5-HT)能神经末梢对5-HT的再摄取,是目前一线抗抑郁药物。1)氟西汀。预防性使用氟西汀能明显降低PSD的发病率^[3]。多项研究表明,给予急性脑卒中患者氟西汀20mg/d能使患者抑郁量表评分明显降低、日常生活能力评分明显增高,说明早期抗抑郁治疗能有效减少PSD的发生^[4-6]。2)舍曲林。万其容等^[7]及符汉平^[8]的研究发现,给予首发卒中患者加用盐酸舍曲林片50mg/d,治疗8~12周,能使患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、改良Barthel指数(MBI)评分、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分显著优化,且显著降低PSD的发病率,说明盐酸舍曲林片对PSD的预防疗效显著,且能促进神经功能康复,提高日常生活能力和认知水平。温进哲等^[9]将卒中患者随机分成对照组、干预1组和干预2组。对照组给予基础治疗;干预1组在对照组基础上予盐酸舍曲林分散片,起始剂量为50mg/d,3d后增至100mg/d;干预2组在对照组基础上予盐酸舍曲林分散片,起始剂量为50mg/d,3d后增至100mg/d,1周内增加至150mg/d。3组均持续用药2个月。经治疗1个月后,干预1组将PSD发病率由30%降为13.33%,干预2组PSD发病率降为10%;治疗2个月后,干预1组发病率由40%降为16.67%,干预2组降为20%,但干预1、2组之间的发病率差异并不显著;两干预组均使汉密顿抑郁量表(HAMD)及神经功能缺损评分(NFI)显著下降。说明100mg舍曲林能有效地降低PSD的发病率,促进患者神经功能的恢复,值得临床推广。3)西酞

普兰。张为等^[10]给予治疗组恢复期脑卒中患者口服草酸艾斯西酞普兰10mg/d,对照组给予安慰剂,共治疗24周。治疗组PSD发病率由34.6%降至15.1%,且HAMD-17、NIH-SS、简易智力状态检查量表(MMSE)、日常生活活动(ADL)评分均优于对照组。说明早期应用草酸艾斯西酞普兰可明显减少PSD的发病率,有助于改善患者的认知功能、神经功能及日常生活能力。

1.2 选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI) SNRI除了抑制5-羟色胺的再摄取之外,还能抑制去甲肾上腺素(NE)的再摄取。秦升^[11]给予脑卒中患者文拉法辛50mg,2次/d,连用3个月,结果使患者1年内抑郁的发病率由35.1%降为18.1%,说明预防性使用文拉法辛可以降低脑卒中后抑郁的发生。Zhang LS等^[12]研究发现,脑梗死患者在常规治疗中加用度洛西汀能降低PSD的发生,并能更好地帮助患者恢复、改善认知功能和生活质量。

1.3 去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能抗抑郁剂(NaSSA) NaSSA通过增强NE、5-HT递质并特异性阻滞5-HT₂、5-HT₃受体,抑制 α_2 受体及相关异质受体发挥作用。张向明^[13]予以首次卒中患者米氮平15mg/d,对照组予安慰剂,连续治疗8周,结果显示治疗组HAMD及MBI评分优于对照组,差异有统计学意义,说明应用米氮平预防PSD有效。

1.4 黛力新 黛力新是氟哌噻吨和美利曲辛的复方制剂,常用于抑郁合并焦虑的治疗。刘光勇等^[14]通过对脑卒中后可能性抑郁以及已产生抑郁2个不同时期的患者进行黛力新抗抑郁治疗,用量为10.5mg,2次/d,共治疗30d。结果显示,采用预防性干预能使HAMD评分明显降低,说明黛力新应用于急性脑卒中抑郁前期可有效预防抑郁症的发生,促进患者神经功能恢复。

1.5 他汀类药物 陈爱丽^[15]予以急性缺血性脑卒中患者20mg/d和10mg/d两种剂量的阿托伐他汀,共治疗14周,结果大剂量他汀组的PSD发病率为12.5%,明显低于小剂量组的33.3%,且大剂量组HAMD评分更优,说明大剂量阿托伐他汀在预防PSD方面具有较好的疗效。

基金项目:中国香港大学中医药学院资助项目(编号:20150701psd2)

第一作者:季洁,女,医学硕士,主治医师,研究方向:中医药防治脑血管疾病

通讯作者:赵红,女,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治脑血管疾病, E-mail:859416474@qq.com

1.6 丁苯酞 王梦迪等^[16]给予急性脑梗死患者丁苯酞氯化钠注射液治疗,连续治疗14d,治疗后研究组HAMD、NIH-SS评分均优于对照组,说明丁苯酞氯化钠注射液能够有效改善脑梗死患者的神经功能缺损,同时减少PSD的发生。

1.7 其他药物治疗 1)艾地苯醌。艾地苯醌是一种醌类化合物,目前已作为一种神经保护剂被用于多种神经变性疾病的治疗。张翼等^[17]观察艾地苯醌对急性缺血性脑卒中后抑郁的预防作用和对卒中患者神经功能康复的影响,发现艾地苯醌的早期应用能减少PSD的发生,并能促进患者神经功能的恢复。2)圣·约翰草。圣·约翰草是一种纯植物的抗抑郁剂,其所含的金丝桃素及贯叶金丝桃素是抗抑郁的有效成分。刘喜艳等^[18]的研究中,对伴有高同型半胱氨酸血症的早期急性脑卒中患者采用圣·约翰草进行预防性治疗,发现预防性使用圣·约翰草治疗12周后,PSD的总发病率由25.64%降为7.89%,说明其对伴有高同型半胱氨酸血症的急性脑卒中患者具有预防性治疗作用。

2 西医非药物治疗

2.1 运动再学习技术(MRP) 运动再学习技术是由澳大利亚物理治疗师Carr和Shepherd提出的一种运动疗法,是把中枢神经系统损伤后的运动功能恢复训练看作是一种再学习或再训练的过程的疗法。卢君慧^[19]观察了卒中患者早期MRP训练对PSD发病率的影响,通过5周的治疗后,该疗法可将PSD发病率由58.3%减少至33.3%,说明MRP对PSD有较好的预防作用。

2.2 心理干预 PSD是一种生物、心理、社会等多种因素参与的生物学基础上的心理应激反应疾病,有研究对“药物+康复+心理”的治疗模式给予了肯定^[20]。心理治疗主要包括:支持性心理治疗、认知治疗、放松训练、暗示法、音乐疗法、文娱疗法等。陈弟莉等^[21]将急性缺血性卒中患者随机分为常规治疗组(A组)、常规治疗+氟西汀组(B组)、常规治疗+心理干预组(C组)、常规治疗+氟西汀+心理干预组(D组),治疗3个月后发现,不仅预防性应用抗抑郁药物能显著降低PSD的发病率,心理干预也能明显降低PSD的发病率。同时药物+心理干预对早期卒中患者明显具有预防PSD的作用。

2.3 社会及家庭支持 梁青^[22]将PSD患者作为观察组与卒中后非抑郁患者进行对照,采用社会支持评定量表(SSRS)及抑郁自评量表(SDS)对2组进行评定,发现观察组SSRS量表中客观支持、主观支持及支持利用度因子分上均明显低于对照组,而SDS评分明显高于对照组,说明SDS评分与客观支持、主观支持及支持利用度因子分呈负相关,对卒中患者实施早期社会支持可预防或减少PSD的发生。国外研究证实,由社区专业人员对患者进行电话访问、撰写健康教育材料、家访、与健康专业者联系、健康服务的转诊能够有效地降低PSD的严重程度,提高患者的生活质量^[23]。

3 中药治疗

李建国等^[24]的研究在对脑卒中患者使用常规治疗的基

础上加服越鞠丸,治疗4周后,中药组PSD的发病数明显低于对照组,说明越鞠丸对PSD有较好的预防作用。张宸豪等^[25]观察乌灵胶囊对PSD的预防作用,给予卒中患者乌灵胶囊3粒,3次/d;对照组予安慰剂,2组共治疗6周。结果发现乌灵胶囊组6周末的PSD发病率为8.8%降为4.0%,3个月末的PSD发病率由7.4%降至3.3%,且能优化HAMD、NHSS及Barthel指数(BI)评分,说明乌灵胶囊预防PSD疗效明显,且有助于改善神经功能缺损。霍泳林^[26]研究时予以病程1周的缺血性中风患者柴胡疏肝散加减,共治3周,结果3周时PSD发病率由40%降至16.67%,随访6个月时PSD发病率由53.33%降至26.67%,随访1年时PSD发病率由26.67%降至6.67%,说明柴胡疏肝散加减的早期干预对预防PSD的发生有积极意义。周荣等^[27]研究发现,在脑卒中常规治疗基础上加用中药柴胡疏肝散,能有效预防PSD的发生,促进神经功能的康复。

4 针灸治疗

4.1 体针 仲晨霞^[28]研究时给予首次发病的恢复期中风患者“醒脑开窍”针刺治疗,治疗4周后针刺组PSD发病率由43.33%降至16.67%,随访3个月时,针刺组PSD发病率由40%降至15.38%,说明“醒脑开窍”针法对PSD近期及远期预防作用显著。彭劲等^[29]和焦黛妍等^[30]均观察了针刺对初发脑卒中急性期患者的影响,针刺1次/d,治疗4~8周。结果针刺组HAMD评分及抑郁分级在治疗后及随访时均低于对照组,说明针灸可以有效预防PSD产生。俞红五等^[31]将卒中患者随机分为2组,对照组予以常规针刺治疗(取穴:百会、风池、曲池、内关、足三里、三阴交),治疗组在对照组治疗基础上加“开四关”和人中穴,针刺治疗15~20次后,治疗组PSD发病率5.26%,明显低于对照组23.08%,且同型半胱氨酸(HCY)和超敏C-反应蛋白(hs-CRP)均低于对照组,说明“开四关”加人中穴治疗对PSD有预防作用,其作用机制可能是通过降低了卒中患者的HCY和hs-CRP。

4.2 头针 冯玲等^[32]观察头针对脑梗死患者的影响,取额中线、顶中线、双侧额旁线、病灶侧顶颞前斜线和顶颞后斜线,针刺1次/d,5次/周,以4周为1个疗程。结果显示,头针组PSD发病率为5.5%,明显低于对照组19.4%,且Fugl-Meyer评测法(FMA)及MBI评分治疗组较对照组改善更明显,说明头针治疗对PSD有预防作用,其近期疗效肯定。

4.3 耳针 杨青等^[33]予以中风患者耳针治疗(取穴:心、肝、脾、肾、缘中、神门、皮质下),每天按压3次,每周更换2次,治疗4周,结果显示耳针组在干预2周、4周后SDS得分均明显下降,与对照组比较,差异有统计学意义,说明耳针能明显改善中风患者的抑郁症状。

4.4 电针 王勇军等^[34]将脑卒中患者分为经皮穴位电刺激结合康复宣教组(结合组)、经皮穴位电刺激组(经皮组)和对照组,治疗20min/次,3次/周,共治疗3周,3组患者均

不使用抗抑郁药物。治疗后结合组、经皮组和对照组的 PSD 发病率分别为 8.0%、16.7%、36.7%，组间比较，差异有统计学意义，说明早期穴位电刺激结合康复宣教、单一经皮穴位电刺激对 PSD 的预防有积极作用，且前者疗效更佳。

5 小结与展望

PSD 的具体发病机制尚未明确，多数学者认为其与社会心理因素、生物学因素(包括遗传、神经免疫、神经内分泌及神经解剖因素等)等多种因素均有相关性^[35]。目前对 PSD 的研究主要集中在治疗已发疾病方面，对预防性研究尤其是中医预防研究较少。而在现有的预防性研究中，临床观察研究占大多数，对机制方面的研究鲜有报道。且目前已有的研究又存在许多缺陷，如随机对照盲法描述不清、用药疗程不明确、给药时间不规范、试验设计简单以及缺乏机制研究等。目前针对 PSD 的防治除了继续探索安全有效的抗抑郁药物及其他非药物治疗外，还有如下问题值得探讨：预防应针对卒中的哪个时期为最佳？缺血性和出血性卒中的干预是否相同？中医如何对该病进行辨证分型？抗抑郁治疗能否纳入脑卒中的常规治疗手段？期待今后的研究能对以上问题进行进一步探索。

参考文献

- [1] 何广新. 现代中风针灸康复[M]. 北京:北京科学技术出版社,2007:393-395.
- [2] Meng X, Wang Y, Zhao X, et al. Validation of the essen stroke risk score and the stroke prognosis instrumenll in Chinese patients [J]. Stroke, 2011, 42(12):3619-3620.
- [3] 徐红波, 邵伟华, 熊桂兰, 等. 氟西汀预防卒中后抑郁的有效性[J]. 包头医学院学报, 2017, 33(7):1-3, 17.
- [4] 赵电伟. 早期预防卒中后抑郁对急性脑卒中患者康复治疗的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(13):59-60.
- [5] 王锋. 早期预防卒中后抑郁对急性脑卒中患者康复治疗的影响[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(20):98-99.
- [6] 王小峰, 薛焕霞, 王媛媛. 早期预防卒中后抑郁对急性脑卒中患者康复治疗的影响分析[J]. 中国实用医药, 2016, 11(7):284-285.
- [7] 万其容, 胡亚荣, 刘浩, 等. 舍曲林早期预防卒中后抑郁对急性脑梗死患者功能康复的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(19):1768-1771.
- [8] 符汉平. 盐酸舍曲林片对脑卒中患者预防抑郁的临床疗效和神经功能的改善作用[J]. 抗感染药学, 2016, 13(4):931-933.
- [9] 温进哲, 郝爱勤, 程华, 等. 舍曲林预防老年脑卒中后抑郁的临床观察[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(12):1406-1409.
- [10] 张为, 胡才友, 吕渊, 等. 草酸艾司西酞普兰预防卒中后抑郁的效果观察[J]. 广西医学, 2015, 37(10):1397-1399.
- [11] 秦升. 文拉法辛预防脑卒中后抑郁的临床观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012, 33(15):2042-2043.
- [12] Zhang LS, Hu XY, Yao LY, et al. Prophylactic effects of duloxetine on post-stroke depression symptoms: an open single-blind trial[J]. Eur Neurol, 2013, 69(6):336-343.
- [13] 张向明. 小剂量米氮平预防卒中后抑郁疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26(11):996-997.
- [14] 刘光勇, 冯燕红, 成益国. 脑卒中抑郁前期预防性干预的研究[J]. 临床医药文献杂志, 2016, 3(4):652-653.
- [15] 陈爱丽. 大剂量阿托伐他汀预防缺血性脑卒中后抑郁的可行性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(4):114-116.
- [16] 王梦迪, 田文艳, 王海燕, 等. 丁苯酞氯化钠注射液用于脑梗死患者治疗对脑梗死后抑郁的预防效果评价[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44(4):655-657.
- [17] 张翼, 陈继华, 付鹏程. 艾地苯醌对缺血性脑卒中后抑郁的预防性研究[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(19):3222-3224.
- [18] 刘喜艳, 甄微, 刘东辉, 等. 圣·约翰草对高同型半胱氨酸血症患者卒中后抑郁预防作用初步观察[J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24(12):759-762.
- [19] 卢君慧. 早期运动再学习技术对卒中后抑郁症预防作用评价[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(增2):25-26.
- [20] 栾文慧, 朱婧, 雷阳, 等. 国内卒中后抑郁的临床研究现状[J]. 医学教育探索, 2010, 9(12):1718-1720.
- [21] 陈弟莉, 胡思军, 谢刚. 氟西汀联合心理干预对卒中后抑郁的预防性研究[J]. 河北医药, 2013, 35(12):1828-1829.
- [22] 梁青. 探讨脑卒中后抑郁与社会支持相关因素的研究及进展[J]. 中国实用医药, 2014, 9(24):241-242.
- [23] Graven C, Brock K, Hill K, et al. From rehabilitation to recovery: protocol for a randomised controlled trial evaluating a goalbased intervention to reduce depression and facilitate participation post-stroke[J]. BMC Neurology, 2011, 11(1):73.
- [24] 李建国, 郭刘峰, 张建宾. 越鞠丸预防脑卒中后抑郁的临床观察[J]. 陕西中医, 2009, 30(6):678-679.
- [25] 张宸豪, 顾芳, 赵淑芹, 等. 乌灵胶囊预防脑卒中后抑郁及神经功能缺损临床观察[J]. 临床荟萃, 2013, 28(12):1365-1368.
- [26] 霍泳林. 柴胡疏肝散加减预防缺血性中风后抑郁的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2016:16-17.
- [27] 周荣, 吴志敏, 胡万华. 柴胡疏肝散联合西药预防脑卒中后抑郁 30 例临床观察[J]. 江苏中医药, 2017, 49(11):36-38.
- [28] 仲晨霞. “醒脑开窍”针法预防中风后抑郁的临床观察[D]. 南京:南京中医药大学, 2014:18-21.
- [29] 彭劲, 彭文达, 朱茂, 等. 针灸预防脑卒中后抑郁症的疗效观察[J]. 中医药导报, 2016, 22(24):58-59.
- [30] 焦黛妍, 邓海鹏, 顾和燕, 等. 针刺早期干预脑卒中预防脑卒中后抑郁的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(11):1605-1606, 1621.
- [31] 俞红五, 朱艳, 潘喻珍, 等. 开四关加人中预防卒中后抑郁的临床研究[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(4):504-506.
- [32] 冯玲, 茹文亚, 孙新芳, 等. 头针治疗预防卒中后抑郁的近期疗效观察[J]. 中国康复医学杂志, 2009, 24(5):456-457.
- [33] 杨青, 李晓清, 杨淑萍, 等. 耳针在中风后病人抑郁预防中的应用[J]. 护理研究, 2016, 30(2):620-621.
- [34] 王勇军, 何佳, 张义敏, 等. 早期经皮穴位电刺激结合康复宣教对脑卒中后抑郁发病率的影响[J]. 针灸临床杂志, 2014, 30(6):27-30.
- [35] 袁勇贵, 孙小媛. 卒中后抑郁障碍的病因学研究与预防性治疗[J]. 医学与哲学, 2016, 37(551):21-23, 27.

(收稿日期:2018-09-10)