

· 临床研究 ·

氟西汀辅助康复治疗对急性脑梗死患者运动功能的影响

魏衡 郭珍立 周瑞 许康 尹虹祥 杜继臣 邱石

【摘要】目的 探讨早期氟西汀辅助康复治疗对急性脑梗死患者运动功能预后的疗效及安全性。**方法** 纳入神经内科住院急性脑梗死患者 91 例,均采用蒙哥马利-艾森伯格抑郁量表(MADRS)评分排除抑郁症。将 91 例患者按随机数字表法分为氟西汀组(46 例)和对照组(45 例),2 组患者均给予脑卒中二级预防(抗血小板聚集、降脂治疗等)和康复治疗(包括运动功能的康复训练、针灸治疗、痉挛的防治等),氟西汀组在此基础上加用氟西汀药物治疗。2 组患者分别于治疗前和治疗 90 d 后(治疗后),采用 Fugl-Meyer 运动功能量表(FMMS)评分、改良的 Barthel 指数(MBI)评分以及美国国立卫生院脑卒中量表(NIHSS)评分进行评定,并对数据进行统计学分析比较。**结果** 治疗前,2 组患者在年龄、性别、脑梗死相关危险因素、FMMS 评分、MBI 及 NIHSS 评分等方面经统计学分析比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,氟西汀组患者 FMMS 评分明显高于对照组(68.15 ± 15.45 比 61.71 ± 15.30);MBI 评分亦明显高于对照组(70.39 ± 15.47 比 62.93 ± 15.90),且组间差异均有统计学意义($P < 0.05$);氟西汀组患者 NIHSS 评分低于对照组(5.50 ± 2.31 比 6.29 ± 2.72),但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 氟西汀辅助康复治疗能够显著改善急性脑梗死非抑郁患者的运动功能。

【关键词】 氟西汀; 脑梗死; 疗效

脑梗死(cerebral infarction)具有发病率高、致死率高及致残率高的特点,目前早期溶栓治疗是公认有效的治疗方法^[1],但临床上尚受到严格的治疗时间窗、适应证及费用和风险相对较高等因素限制。积极寻求有效的替代治疗,降低脑梗死患者的残疾程度,是当今研究的热点。Yi 等^[2]研究表明,氟西汀在治疗脑梗死后抑郁方面具有良好的疗效及安全性,但其对脑梗死本身的作用尚不十分清楚。近年来,动物试验也表明,包括氟西汀在内的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)能够对急性脑梗死起到神经保护作用,并能促进海马神经元的生长^[3,4]。有临床研究报道,氟西汀对脑梗死后非抑郁患者运动功能恢复有促进作用^[5]。功能磁共振成像研究证实,氟西汀能够促进大脑运动功能皮质神经元电活动,加快肢体运动功能恢复^[6]。本研究旨在探讨氟西汀辅助康复治疗对急性脑梗死后中度、重度肢体运动功能缺损患者运动功能的影响,为临床治疗提供理论依据。

资料与方法

一、研究对象

入选标准:①符合全国第 4 届脑血管疾病会议制订的脑梗死诊断标准^[7],并经头颅 CT 或 MRI 证实;②急性期,发病 ≤ 7 d;③年龄 45 ~ 85 岁;④有肢体中度、重度瘫痪,Fugl-Meyer 运动功能量表(Fugl-Meyer motor scale, FMMS)^[8]评分 ≤ 55 分;⑤神经功能缺损程度,美国国立卫生院脑卒中量表(National Institutes of Health stroke scale, NIHSS)^[9]评分为 5 ~ 18 分(入院 48 h 内评定);⑥签署知情同意书。本研究获本院医学伦理学委员会批准。

排除标准:①起病前已存在严重运动神经功能缺损;②临床诊断有抑郁症或蒙哥马利-艾森伯格抑郁量表(Montgomery-Asberg depression rating scale, MADRS)^[10]评分 > 19 分;③入组前 1 个月已服用抗抑郁药、精神类药物、单胺氧化酶抑制剂或苯二氮卓类药物;④患有有可能引起失访的其它重大疾病,如意识障碍、痴呆、肝肾功能不全、肿瘤等。

选取 2008 年 1 月至 2011 年 12 月本院神经内科收治且符合上述诊断标准的急性脑梗死患者 98 例,按随机数字表法分为氟西汀组(50 例)和对照组(48 例)。2 组患者均在本院康复中心进行运动功能训练、痉挛防治训练等康复训练治疗,氟西汀组在康复治疗的基础上辅助氟西汀药物治疗。治疗 90 d 后,氟西汀组有 1 例死亡,3 例失访;对照组有 1 例死亡,2 例失访。2 组患者均行 MADRS 评定,最终纳入资料完整患者 91 例,氟西汀组 46 例,其中男 31 例、女 15 例,年龄 50 ~ 84 岁,平均(62.76 ± 11.49)岁;对照组 45 例,男 28 例、女 17 例,年龄 48 ~ 86 岁,平均(66.02 ± 12.10)岁。2 组患者性别、年龄、体重指数及脑梗死相关危险因素等经统计学分析比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

二、治疗方法

2 组患者均给予脑卒中二级预防(抗血小板聚集、降脂治疗等)和康复治疗(包括运动功能的康复训练、针灸治疗、痉挛的防治等),氟西汀组在此基础上给予氟西汀药物治疗。初次给药均在急性脑梗死发生后 5 ~ 10 d(开始氟西汀和康复治疗),并持续 3 个月,观察治疗 90 d 后患者的运动功能情况。

1. 运动功能康复训练:采用适当的渐进式训练进行肌力强化训练,当患肢肌力 0 ~ 2 级时,采用健侧带患侧或在康复师或家属帮助下做被动或主动运动,当患肢肌力达 3 级时,可练习对掌、系扣、拧毛巾及更衣等动作,每日 1 次,每次 20 ~ 30 min。每周训练 5 d。

2. 针灸治疗:以手阳明大肠经、中阳明胃经、中少阴肾经为

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重指数 ($\bar{x} \pm s$)	既往病史(例)				吸烟史 (例)	纤维蛋白原 (g/L, $\bar{x} \pm s$)
		男	女			高血压	糖尿病	高脂血症	心房颤动		
氟西汀组	46	31	15	62.76 $\pm$ 11.49	24.70 $\pm$ 2.94	33	14	15	5	21	3.21 $\pm$ 0.68
对照组	45	28	17	66.02 $\pm$ 12.10	24.06 $\pm$ 2.41	24	13	15	4	20	3.35 $\pm$ 0.72

主,针刺曲池、合谷、足三里、外关,根据患者具体情况可加减,必要时配合电针,每日 1 次,每次 20 min。每周 5 d。

3. 痉挛的防治:抗痉挛体位摆放和被动伸展疗法,每日 1 次,每次 15 min。每周 5 d。

4. 药物治疗:氟西汀组患者口服盐酸氟西汀分散片(美国礼来公司,商品名“百忧解”)20 mg,每日 1 次;对照组患者口服相同外观和包装的安慰剂(由厂家提供),每日 1 次。

三、主要评定指标

于治疗前和治疗 90 d 后(治疗后),分别采用 FMMS 评分、改良的 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI)评分以及 NIHSS 评分对 2 组患者的运动功能、日常生活活动(activities of daily living, ADL)能力及神经功能缺损程度进行评定。

1. 运动功能评定:采用 FMMS 评分,运动评分 0(0 级肌力)至 100(正常肌力),上肢总评分 66 分,下肢 34 分;总分 < 50 分为严重运动障碍(Ⅰ级),50 ~ 84 分为明显运动障碍(Ⅱ级),85 ~ 95 分为中度运动障碍(Ⅲ级),96 ~ 99 分为轻度运动障碍(Ⅳ级)。

2. ADL 评定:采用 MBI 评定患者 ADL 能力,总分 < 20 分为生活完全需要帮助,20 ~ 40 分为生活需要较多帮助,41 ~ 60 分为生活需要帮助,> 60 分为生活基本可以自理。

3. 神经功能缺损程度评定:采用 NIHSS 评分,5 ~ 12 分为中度缺损,13 ~ 18 分为重度缺损。

治疗过程中,以 MADRS 评分 > 19 分诊断抑郁症。治疗 90 d 后,以 FMMS 评分 > 50 分、MBI 评分 > 40 分、NIHSS 评分 < 5 分的患者认定为临床治愈。同时收集治疗期间患者发生的不良事件或死亡的数据,评估不良反应是否与服用药物有关。临床评估患者出现抑郁症时可继续试验,必要时额外给予氟西汀 20 mg,每日 1 次。如患者服用其它抗抑郁药则终止试验。

四、统计学方法

采用 SPSS 13.0 版统计学软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组患者治疗前后各项评定指标比较

治疗前,2 组患者 FMMS、MBI 和 NIHSS 评分组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2 组患者 FMMS 和 MBI 评分较组内治疗前均有明显改善($P < 0.05$);且氟西汀组患者治疗后 FMMS 评分和 MBI 评分均明显高于对照组($P < 0.05$)。2 组患者治疗后的 NIHSS 评分较组内治疗前均有明显降低($P < 0.05$),且氟西汀组 NIHSS 评分降低更为明显;治疗后,氟西汀组患者的 NIHSS 评分低于对照组,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后各项评定指标比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FMMS 评分	MBI 指数	NIHSS 评分
氟西汀组				
治疗前	46	49.57 $\pm$ 20.56	52.43 $\pm$ 15.63	10.46 $\pm$ 4.77
治疗后	46	68.15 $\pm$ 15.45 ^{ab}	70.39 $\pm$ 15.47 ^{ab}	5.50 $\pm$ 2.31 ^a
对照组				
治疗前	45	51.07 $\pm$ 16.43	52.13 $\pm$ 16.34	9.87 $\pm$ 3.30
治疗后	45	61.71 $\pm$ 15.30 ^a	62.93 $\pm$ 15.90 ^a	6.29 $\pm$ 2.72 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

二、2 组患者病死率、治愈率及抑郁率比较

试验开始时纳入病例氟西汀组 50 例和对照组 48 例,治疗过程中氟西汀组 1 例患者死亡(2.0%),对照组 1 例患者死亡(2.1%),2 组患者治疗病死率比较,组间差异无统计学意义($P > 0.05$),且死亡原因与脑梗死及其并发症和药物不良反应无关。氟西汀组有 3 例失访,对照组有 2 例失访,失访原因为患者未再复诊、电话联系中断等。

本研究最终纳入资料完整氟西汀组 46 例和对照组 45 例,治疗 90 d 后,氟西汀组治愈患者 28 例(60.9%),对照组治愈患者 17 例(37.8%),2 组患者治疗后治愈率组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);氟西汀组发生抑郁患者 5 例(10.9%),对照组发生抑郁患者 11 例(24.4%),2 组患者治疗后抑郁症发生率组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

5-羟色胺是一种单胺神经递质,与许多大脑功能有关,特别是情感和认知功能,并且可影响运动功能皮质神经元电活动。既往大量研究表明,包括氟西汀在内的 SSRI 对脑梗死运动功能预后有利。如 Greene 等^[12]研究表明,氟西汀通过促进脑梗死患者血管内皮细胞生长因子增生,而起到神经保护和血管再生的作用。Dam 等^[13]研究发现,与安慰剂相比,早期给予氟西汀治疗能够减少脑梗死后的运动功能残疾程度。Pariente 等^[6]对急性脑梗死后 2 周患者使用功能磁共振成像研究发现,氟西汀能够增加运动皮质功能区神经元电活动,促进肢体功能恢复。Jorge 等^[14]研究 129 例脑梗死患者发现,发病 12 个月后随访,与安慰剂组比较,氟西汀组能够改善患者的认知情况。最重要的是,这些研究显示氟西汀治疗患者的良好疗效与任何抑郁无关。

本研究纳入研究对象时首先采用 MADRS 评分剔除抑郁症患者,排除抑郁症对研究的干扰,研究氟西汀对脑梗死后运动功能恢复的影响;氟西汀组和对照组患者基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),表明基线均衡,具有可比性。治疗 90 d 后,氟西汀组 FMMS 评分高于对照组(68.15 $\pm$ 15.45 比 61.71 $\pm$ 15.30)、MBI 高于对照组(70.39 $\pm$ 15.47 比 62.93 $\pm$ 15.90),差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明氟西汀对脑梗死后运动功能缺损恢复有良好的促进作用,是治疗脑梗死的一种有效方法,

能够改善预后和生活质量,与 Chollet 等^[15]研究结果一致。治疗 90 d 后,氟西汀组 NIHSS 评分低于对照组 (5.50 ± 2.31 比 6.29 ± 2.72),但差异无统计学意义 ($P > 0.05$),可能与 NIHSS 评分不仅反映运动功能,而且包括感觉、认知、共济等多方面有关,如果样本量进一步扩大,结果可能会不一样,但氟西汀组神经功能恢复较对照组好,仍反映氟西汀能够改善神经功能缺损程度。

本试验药物的耐受性好,氟西汀组患者病死率与对照组患者病死率 (2.0% 比 2.1%) 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),表明氟西汀辅助康复治疗脑梗死安全可靠。本研究中,氟西汀组患者临床治愈率明显高于对照组 (60.9% 比 37.8%),组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),表明本试验药物的疗效较好,氟西汀治疗脑梗死能够明显提高肢体功能预后,改善生活质量;治疗 90 d 后,2 组患者抑郁的发生率组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),可能与样本量偏小,治疗时间短有一定关系,但氟西汀组抑郁的发生率仍低于对照组 (10.9% 比 24.4%),表明脑梗死后早期给予氟西汀治疗有可能预防抑郁症发生,故推测氟西汀的药理作用不仅仅局限于抗抑郁,更具有独特的运动功能恢复作用。

本研究存在一些不足之处:①研究样本量偏小;②研究治疗时间较短 (90 d);③研究为单中心、观察性研究,其论证强度较低。因此,须谨慎解释结论,其确切结论尚需进一步扩大样本验证。总之,早期氟西汀辅助康复治疗急性脑梗死伴中度和重度运动神经功能缺损患者,可以明显改善患者的运动功能。

参 考 文 献

- [1] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2008, 359:1317-1329.
- [2] Yi ZM, Liu F, Zhai SD, et al. Fluoxetine for the prophylaxis of post-stroke depression in patients with stroke: a meta-analysis. *Int J Clin Pract*, 2010, 64:1310-1317.
- [3] Lim CM, Kim SW, Park JY, et al. Fluoxetine affords robust neuroprotection in the postischemic brain via its anti-inflammatory effect. *J Neurosci Res*, 2009, 87:1037-1045.
- [4] Li WL, Cai HH, Wang B, et al. Chronic fluoxetine treatment improves ischemia-induced spatial cognitive deficits through increasing hippocampal neurogenesis after stroke. *J Neurosci Res*, 2009, 87:112-122.
- [5] Acler M, Robol E, Fiaschi A, et al. A double blind placebo RCT to investigate the effects of serotonergic modulation on brain excitability and motor recovery in stroke patients. *J Neurol*, 2009, 256:1152-1158.
- [6] Pariente J, Loubinoux I, Carel C, et al. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann Neurol*, 2001, 50:718-729.
- [7] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. *中华神经科杂志*, 1996, 29:379-380.
- [8] Gowland CA. Staging motor impairment after stroke. *Stroke*, 1990, 21:1119-1121.
- [9] Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol*, 1989, 46:660-662.
- [10] Wiart L, Petit H, Joseph PA, et al. Fluoxetine in early post-stroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke*, 2000, 31:1829-1832.
- [11] Shah S, Vancley F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*, 1989, 42:703-709.
- [12] Greene J, Banasr M, Lee B, et al. Vascular endothelial growth factor signaling is required for the behavioral actions of antidepressant treatment: pharmacological and cellular characterization. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34:2459-2468.
- [13] Dam M, Tonin P, de Boni, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke*, 1996, 27:1211-1214.
- [14] Jorge RE, Acion L, Moser D, et al. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67:187-196.
- [15] Chollet F, Tardy J, Albucher JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2011, 10:123-130.

(修回日期:2013-09-12)

(本文编辑:汪 玲)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学实验动物管理实施细则》,《中华物理医学与康复杂志》对论文中有关实验动物的描述,要求写清楚以下事项:①品种、品系及亚系的确切名称;②遗传背景或其来源;③微生物检测状况;④性别、年龄、体重;⑤质量等级及合格证书编号;⑥饲养环境和实验环境;⑦健康状况;⑧对实验动物的处理方式。

医学实验动物分为四级:一级为普通级;二级为清洁级;三级为无特定病原体 (SPF) 级;四级为无菌级。卫生部课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。