

艾司西酞普兰预防卒中后抑郁的疗效观察

李业芹^{1,2}, 曹金霞^{3a}, 刘莉^{3a}, 孙运涛^{3a}, 耿德勤⁴, 杨振冬^{3b}

摘要 目的:探讨早期应用艾司西酞普兰预防卒中后抑郁(PSD)的效果及对血管内皮功能的影响。**方法:**急性脑梗死患者100例,随机分为对照组47例和治疗组53例,2组均给予急性脑梗死常规治疗,治疗组另给予艾司西酞普兰治疗12周。采用HAMD-17评价卒中后情绪及DSM-4标准评定PSD发生率、NIHSS评分评价神经功能缺损程度、MMSE评定认知功能,并采用高分辨率超声无创测定肱动脉内皮依赖性舒张功能(FMD)。**结果:**治疗3月后,治疗组的PSD发病率明显低于对照组(9.6% v.s. 53.2%; $P<0.01$);治疗组的NIHSS、HAMD评分均较对照组明显降低($P<0.001$),FMD较对照组明显升高($P<0.001$),2组MMSE评分差异无统计学意义。**结论:**抗抑郁药物早期应用可明显减少PSD发生,促进脑梗死患者神经功能恢复,并改善脑梗死患者血管内皮功能。

关键词 艾司西酞普兰;卒中后抑郁;预防;急性脑梗死;血管内皮功能

中图分类号 R741;R749.053;R749.1+3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20181377

本文引用格式:李业芹,曹金霞,刘莉,等.艾司西酞普兰预防卒中后抑郁的疗效观察[J].神经损伤与功能重建,2020,15(5):303-304,310.

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中最常见且可治疗的精神并发症,影响着至少30%以上的卒中幸存者。PSD会加剧卒中后的认知功能紊乱,延缓卒中后的康复进程,增加卒中的致残率、死亡率与复发率^[1]。鉴于PSD的高发病率、高危害性、低诊断率及抗抑郁药物疗效滞后性等因素,探索脑梗死早期预防PSD发生有重要临床意义^[2,3]。目前,急性脑梗死非PSD患者预防性应用抗抑郁药物疗效方面的国内外研究极少,且样本量少,结论尚不一致^[4-6]。另外,抗抑郁药物改善脑梗死预后的具体机制尚不明确,研究更少。有研究^[7]提示抑郁与脑血管病共病率高,互为因果的可能病理机制之一是血管内皮功能损害,改善血管内皮功能与抑郁及脑梗死疗效密切相关^[8]。艾司西酞普兰是目前最常用的选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI)类药物之一,具有起效快、与其他药物相互作用少、相对安全等特点。本文采用前瞻性随机病例对照研究,探讨艾司西酞普兰预防PSD的疗效及其血管内皮修复机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选自2017年1月至2018年6月在连云港市第二人民医院、连云港市赣榆区人民医院及徐州医科大学附属医院神经内科住院治疗的急性缺血性脑卒中患者。纳入标准:发病后1周内住院的首次急性前循环脑梗死患者,均符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)的诊断标准^[9],经头颅MRI确诊。排除标准:出血性卒中、复发性卒中及后循环卒中;在卒中前产生抑郁;入组前服用过抗抑郁药物、抗精神药物或心境稳定剂;由精神活性物质、

非成瘾物质导致形成的抑郁;其他脑器质性病症产生抑郁;在语言、意识、听力等各方面有障碍,痴呆等;美国国立卫生研究院卒中量表(NIH stroke scale, NIHSS)评分 ≥ 20 分;汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)17项评分 ≥ 17 分;有精神病、肿瘤等病史;心、肝、肺等器官功能衰竭、慢性阻塞性肺病;凝血功能明显异常;有自杀倾向;拒绝参与调查。共纳入受试者100例,依据随机数字表法分为2组:①对照组47例,男25例,女22例;年龄39~82岁,平均(63.74 $\pm$ 9.76)岁;文盲7例(14.9%),小学24例(51.1%),中学9例(19.1%),大学及以上7例(14.9%);NIHSS评分(8.32 $\pm$ 1.21)分;HAMD评分(11.98 $\pm$ 3.41)分;简易精神状态检查表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分(20.57 $\pm$ 3.31)分;梗死灶位于左额皮质、基底节区28例,梗死灶位于右额皮质、基底节区19例;②治疗组53例,其中1例因上腹部不适治疗中断而出组,剩余52例,其中男28例,女24例;年龄38~84岁,平均(62.23 $\pm$ 9.75)岁;文化程度:文盲6例(11.5%)、小学程度22例(42.3%)、中学程度13例(25.0%)、大学及以上程度11例(21.2%);NIHSS评分(8.54 $\pm$ 1.26)分;HAMD评分(12.23 $\pm$ 3.12)分;MMSE评分(20.85 $\pm$ 4.37)分;梗死灶位于左额皮质、基底节区34例,梗死灶位于右额皮质、基底节区18例。2组一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经我院伦理委员会审核后通过,所有受试者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗 2组均予脑血管病常规治疗,包括脑保护治疗及康复治疗、脑梗死二级预防。治疗组另预防性应用艾司西酞普兰(商品名为来士普,由西安杨森制药有限公司生产,片剂,规格为10 mg)。

作者单位

1. 徐州医科大学第一临床医学院

江苏 徐州 221000

2. 连云港市赣榆区人民医院神经内科

江苏 连云港 222100

3. 连云港市第二人民医院 a. 神经心理科

b. 超声科

江苏 连云港 222006

4. 徐州医科大学附属医院神经内科

江苏 徐州 221000

收稿日期

2018-12-22

通讯作者

耿德勤

gengdeqin@126.com

5 mg/d 开始,无明显腹泻等不良反应则 1 周内增至常规剂量 10 mg/d,连续 3 月每天早晨顿服)。若患者在治疗过程中出现失眠,则适量服用苯二氮卓类安眠药。

1.2.2 随访、疗效评价 患者治疗前及治疗后每月随访一次,通过 HAMD 量表对患者整个过程中产生的抑郁症状进行评价,若患者情况与 DSM-4 中 PSD 相关标准吻合,且 HAMD 评分≥17 分时,诊断成立。采用 NIHSS 评价患者神经功能缺损情况。治疗 3 月后采用 MMSE 评定患者认知功能。

1.2.3 肱动脉血流介导的血管内皮舒张功能(flow mediated dilation,FMD)检查 使用 SIEMENS ACUSON S3000 超声诊断仪,9.0 MHz 的探头,接同步心电图,室温保持 22 ℃左右。患者休息 10 min,平躺,右上肢向外展 15°,掌心向上,肘上 2~15 cm 区域内肱动脉即为靶动脉,纵切面上动脉壁内膜显示最清晰时,通过龙胆紫确定探头两端位置,并查看静脉及筋膜等解剖标志,尽可能保证受检动脉为同一节段,调节增益,确定肱动脉管腔分界面,血管舒张的同时对肢体导联心电图进行记录,通过心电图 R 波判断舒张末期,此时测量肱动脉内膜前后间距,每个心动周期测量一次,连续测量三次后,求取三次测量均值,该值即为肱动脉基础内径(D0);然后进行反应性充血试验,将血压计放置在靶动脉远端,首先升高气压到 300 mmHg,停留 5 min,放气,在放气后 60~90 s 内对充血过程中肱动脉内径进行测量(D1),测量方法与上述方法相同。FMD=(D1-D0)/ D0×100%。入组时及治疗 3 月后测评。

1.2.4 实验室指标及不良反应检测 患者治疗前后检查肝肾功能及尿尿便常规、心电图、血糖血脂等指标,并且对患者在治疗中出现的不良反应进行记录。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件处理数据,计量资料以(均值±标准差)表示,独立样本 *t* 检验,计数资料以率(百分比)表示,χ² 检验,重复测量方差分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗后 PSD 发生率比较

对照组治疗 1 月、2 月、3 月后分别发生 PSD 12 例(26.6%)、19 例(40.4%)、21 例(44.7%),共 25 例(53.2%);治疗组治疗 1 月、2 月、3 月后分别发生 PSD 3 例(5.8%)、2 例(3.8%)、0 例,共发生 5 例(9.6%);各时间点治疗组 PSD 发生率均低于对照组,有显著性差异(*P*<0.01)。

2.2 2 组治疗后 NIHSS、HAMD 评分比较

2 组基线 NIHSS、HAMD 评分比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。与治疗前比较,对照组在治疗 1 月后 HAMD 评分升高,有显著性差异(*P*<0.001),治疗 2、3 月后的 HAMD 评分逐渐下降,与治疗前相比差异无统计学意义(*P*>0.05);对照组的 NIHSS 评分及治疗组的 NIHSS、HAMD 评分均在治疗 1、2、3 月后逐步降低,均有显著性差异(*P*<0.001);治疗后治疗组的 NIHSS、HAMD 评分均低于对照组,有显著性差异(*P*<0.001),见表 1。

2.3 2 组治疗前后 FMD 比较

治疗前,2 组比较差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗 3 月后,与治疗前比较,2 组 FMD 均有不同程度升高,均有显著性差异(*P*<0.001),治疗组的 FMD 明显高于对照组,有显著性差异(*P*<0.001),见表 1。

2.4 2 组治疗前后 MMSE 评分比较

治疗前,2 组 MMSE 差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗 3 月后,与治疗前比较,2 组 MMSE 评分均升高,有显著性差异(*P*<0.01),2 组比较差异无统计学意义(*P*=0.069),见表 1。

表 1 2 组治疗前后不同时间点 HAMD、NIHSS、MMSE 评分及 FMD 比较(̄x±s)

组别	例数	HAMD/分			
		治疗前	治疗 1 月	治疗 2 月	治疗 3 月
对照组	47	11.98±3.41	15.56±4.38	12.76±3.65	10.43±4.91
治疗组	52	12.23±3.12	9.79±3.67	6.49±2.87	5.81±1.35
<i>t</i> 值		0.384	7.145	9.558	6.240
<i>P</i> 值		0.702	0.000	0.000	0.000

组别	NIHSS/分			
	治疗前	治疗 1 月	治疗 2 月	治疗 3 月
对照组	8.32±1.21	5.74±1.42	4.93±0.86	4.24±0.85
治疗组	8.54±1.26	4.35±0.87	3.27±0.69	2.17±0.36
<i>t</i> 值	0.879	5.846	10.616	15.446
<i>P</i> 值	0.382	0.000	0.000	0.000

组别	FMD/%		MMSE	
	治疗前	治疗 3 月	治疗前	治疗 3 月
对照组	4.21±0.52	5.83±1.21	20.57±3.31	22.12 ±3.03
治疗组	4.05±0.38	8.71±2.35	20.85±4.37	23.39±3.77
<i>t</i> 值	1.771	7.788	0.351	1.836
<i>P</i> 值	0.080	0.000	0.726	0.069

2.5 不良反应

对照组所有患者完成整个治疗,治疗组完成 3 月治疗 52 例,1 例因上腹部不适治疗中断。所有患者的肝肾功能、血、尿、粪常规及心电图未出现明显变化。治疗过程中,治疗组出现头晕 3 例、口干 5 例、便秘 3 例,对症处理后上述症状均消失。

3 讨论

本研究结果显示,与对照组比较,治疗组的 PSD 发病率明显减少,HAMD 量表评分、NIHSS 评分明显降低,提示脑梗死急性期预防性应用艾司西酞普兰对减少 PSD 发生有良好效果,同时也明显促进脑梗死患者神经功能恢复,与某些国内外研究结果相符^[4,5,10-12],尽管结论尚不一致^[6],原因可能在于入组时患者选择及不同发病时间,后者入组时发病已超过 3 周,本研究未发现 2 组治疗后认知功能差别,与 Jorge 等^[13]研究结果不同,可能在于本研究观察时间短或选择 MMSE 作为评定认知功能量表不够敏感有关。

艾司西酞普兰属于 SSRI 抗抑郁药物,目前在各种原因所致焦虑抑郁治疗中使用非常广泛,起效快,相较于同类其它药物有效性、安全性、耐受性更高。很多学者对脑梗死早期患者治

塞。但随诊术中吲哚青绿血管造影技术的应用及Onxy等新型栓塞材料的应用,血管内介入栓塞治疗的成功率可进一步提升。

综上所述,CJ-DAVF病变位置特殊,临床上较罕见,但仍属于DAVF的一部分。因其临床症状及普通影像学检查均不具备明显特异性,CJ-DAVF的诊断主要依靠血管检查。其中,血管DSA检查是诊断的“金标准”。依据Cognard分型可对制订治疗方案、评估患者预后有较大的指导性意义。CJ-DAVF的诊治原则为早诊断、早治疗,现主要诊疗方式为外科微创手术和血管内介入栓塞,应依据患者具体情况选择合适的治疗方式。

参考文献

[1] Gandhi D, Chen J, Pearl M, et al. Intracranial dural arteriovenous fistulas: classification, imaging findings, and treatment [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33: 1007-1013.

[2] 朱文浩,汪明欢,朱遂强,等. 54例硬脑膜动静脉瘘的临床特点分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11: 203-206.

[3] Wang JY, Molenda J, Bydon A, et al. Natural history and treatment of craniocervical junction dural arteriovenous fistulas [J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22: 1701-1707.

[4] Jeng Y, Chen DY, Hsu HL, et al. Spinal dural arteriovenous fistula: imaging features and its mimics [J]. *Korean J Radiol*, 2015, 16: 1119-1131.

[5] Kulwin C, Bohnstedt BN, Scott J, et al. Dural arteriovenous fistulas presenting with brainstem dysfunction: diagnosis and surgical treatment [J]. *Neurosurg Focus*, 2012, 32: E10.

[6] Zhao J, Xu F, Ren J, et al. Dural arteriovenous fistulas at the craniocervical junction: a systematic review [J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8: 648-653.

[7] Wang XC, Du YY, Tan Y, et al. Brainstem Congestion Due to Dural Arteriovenous Fistula at the Craniocervical Junction: Case Report and Review of the Literature [J]. *World Neurosurg*, 2018, 118: 181-187.

[8] 郑宇,张鸿祺. 颅颈交界区硬脊膜动静脉瘘与其他部位硬脊膜动静脉瘘的比较研究[J]. *临床合理用药杂志*, 2012, 5: 24-25.

[9] 赵亚军,杨洪宽,陈如东,等. 颅颈交界区硬脑膜动静脉瘘的诊治分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2016, 32: 48-51.

[10] Jermakowicz WJ, Weil AG, Vlasenko A, et al. Cognard Type V intracranial dural arteriovenous fistula presenting in a pediatric patient with rapid, progressive myelopathy [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2017, 20: 158-163.

[11] Gokhale S, Khan SA, McDonagh DL, et al. Comparison of surgical and endovascular approach in management of spinal dural arteriovenous fistulas: A single center experience of 27 patients [J]. *Surg Neurol Int*, 2014, 5: 7.

(本文编辑:王晶)

(上接第304页)

疗方式进行研究后,提出SSRI类抗抑郁药物是目前PSD治疗效果最好的药物,患者服用该药物后,PSD产生率明显减低,同时可促进患者神经元再生,对卒中后社会功能、运动情感等都具有较好的改善作用^[4,5,10-13]。另有动物及临床研究显示在缺血性脑卒中发生后越早应用抗抑郁药物治疗,康复效果越好^[10-13]。鉴于脑梗死及PSD的极大危害,早期应用SSRI抗抑郁药物预防PSD产生就显得越发重要。

SSRI类抗抑郁药物改善脑梗死预后的具体机制尚不明确,研究较少。目前有研究提示抑郁与脑血管病共病率高,互为因果的可能病理机制之一是血管内皮功能损害^[7],改善血管内皮功能与抑郁及脑梗死治疗效果密切相关^[8],也有实验发现西酞普兰增加脑梗死大鼠血管修复^[14]。目前临床上评价血管内皮功能主要采用无创性血管内皮功能检测,也就是对肱动脉血流介导的FMD进行无创检测,是临床上常用的无创评估内皮功能的标准方法,可以早期敏感反映血管内皮功能^[8]。本研究显示,艾司西酞普兰在急性脑梗死早期应用可改善患者FMD,与抑郁症患者研究结果相符^[15]。

综上所述,艾司西酞普兰应用于早期脑梗死患者不仅明显预防PSD发生,同时还能促进脑梗死患者神经功能恢复,改善血管内皮功能可能是其机制之一,且副反应小,值得临床预防性推广应用。

参考文献

[1] 孙文哲,朱舟,朱遂强. 卒中后抑郁研究新进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13: 558-561.

[2] Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 184: 131-144.

[3] Robinson RG, Jorge RE. Post-Stroke Depression: A Review[J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173: 221-231.

[4] Robinson RG, Jorge RE, Long J. Prevention of Poststroke Mortality Using Problem-Solving Therapy or Escitalopram[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25: 512-519.

[5] Robinson RG, Jorge RE, Moser DJ. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2008, 299: 2391-2400.

[6] Kim JS, Lee EJ, Chang DI, et al. Efficacy of early administration of escitalopram on depressive and emotional symptoms and neurological dysfunction after stroke: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4: 33-41.

[7] Barlinn K, Kepplinger J, Puetz V, et al. Exploring the risk-factor association between depression and incident stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Stroke*, 2014, 9: 1017-1025.

[8] Omisore AD, Ayoola OO, Ibitoye BO, et al. Sonographic evaluation of endothelial function in brachial arteries of adult stroke patients[J]. *J Ultrasound Med*, 2017, 36: 345-351.

[9] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48: 246-257.

[10] Siepmann T, Kepplinger J, Zerna C, et al. The effects of pretreatment versus De Novo treatment with selective serotonin reuptake inhibitors on short-term outcome after acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24: 1886-1892.

[11] Guo Y, He Y, Tang B, et al. Effect of using fluoxetine at different time windows on neurological functional prognosis after ischemic stroke[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2016, 34: 177-187.

[12] Ng KL, Gibson EM, Hubbard R, et al. Fluoxetine Maintains a State of Heightened Responsiveness to Motor Training Early After Stroke in a Mouse Model[J]. *Stroke*, 2015, 46: 2951-2960.

[13] Jorge RE, Acion L, Moser D. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67: 187-196.

[14] Espinera AR, Ogle ME, Gu X, et al. Citalopram enhances neurovascular regeneration and sensorimotor functional recovery after ischemic stroke in mice[J]. *Neuroscience*, 2013, 5: 1-11.

[15] Dawood T, Barton DA, Lambert EA, et al. Examining endothelial function and platelet reactivity in patients with depression before and after SSRI therapy[J]. *Front Psychiatry*, 2016, 7: 18.

(本文编辑:王晶)