

# 高压氧联合氟哌噻吨美利曲辛治疗脑卒中后抑郁的临床观察<sup>△</sup>

朱振杰\*, 胡玉明#, 郭爱松, 沈光宇, 陈伟观, 任燕 (南通大学附属医院康复医学科, 江苏南通 226001)

中图分类号 R493 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-4947-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.16

**摘要** 目的:探讨高压氧联合氟哌噻吨美利曲辛对脑卒中后抑郁(PSD)患者的抑郁改善效果,以及对患者肢体运动功能和日常生活活动能力的影响。方法:将60例PSD患者按随机数字表法分为对照组和观察组,各30例。两组患者均给予常规的临床治疗、综合康复治疗及心理治疗。在此基础上,对照组患者给予氟哌噻吨美利曲辛片口服,开始为每次1片,晨服;3d后为每次1片,晨、午各服1次,共服用4周;治疗过程中不合并给予其他抗抑郁药。观察组患者在对照组治疗基础上加用高压氧治疗方式,采用纯氧治疗,压力为0.12 MPa,治疗时间为90 min, qd,每周5次,共治疗4周。两组患者在治疗前后进行抑郁程度[采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)和抑郁自评量表(SDS)评价]、肢体运动功能[采用Fugl-Meyer运动功能评定量表(FMA)评价]和日常生活活动能力[采用改良Barthel指数评定量表(MBI)评价]评分,并观察不良反应发生情况。结果:治疗4周后,两组患者的HAMD和SDS评分均较治疗前明显降低,FMA和MBI评分均较治疗前明显升高,且观察组患者的改善程度明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:高压氧联合氟哌噻吨美利曲辛能有效改善PSD症状,减轻患者的负性情绪,提高其运动功能和日常生活活动能力。

**关键词** 脑卒中后抑郁;高压氧;氟哌噻吨美利曲辛;汉密尔顿抑郁量表;抑郁自评量表;Fugl-Meyer运动功能评定量表;改良Barthel指数评定量表

## Clinical Observation of Hyperbaric Oxygen Combined with Flupentixol and Melitracen in the Treatment of Post-stroke Depression

ZHU Zhenjie, HU Yuming, GUO Aisong, SHEN Guangyu, CHEN Weiguan, REN Yan (Dept. of Rehabilitation, the Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the effects of hyperbaric oxygen combined with flupentixol and melitracen on depression improvement, extremity motor function and ability of daily living and activity in patients with post-stroke depression (PSD). METHODS: 60 PSD patients were divided into control group and observation group according to random number table, with 30 cases in each group. Both groups received routine clinical treatment, comprehensive rehabilitation therapy and psychotherapy. The control group was additionally given Flupentixol and melitracen tablets, orally, one tablet each time, in the morning; 3 days later, one tablet each time, in the morning and noon, for 4 weeks. Other anti-depressive agents were not given during treatment. Observation group was additionally given hyperbaric oxygen, 0.12 MPa, for 90 min, qd, 5 times a week, for 4 weeks, on the basis of control group. Depression degree [Hamilton depression scale (HAMD) and Self-rating depression scale (SDS)], extremity motor function [Fugl-Meyer motor function assessment (FMA)] and ability of daily living and activity [modified Barthel index (MBI)] were scored in 2 groups before and after treatment, and ADR was observed. RESULTS: After 4 weeks of treatment, HAMD and SDS of 2 groups were decreased significantly compared to before treatment, while FMA and MBI were increased significantly; the improvement of observation group was significantly better than that of control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Hyperbaric oxygen combined with flupentixol and melitracen can effectively improve PSD, relieve negative emotion and improve extremity motor function and ability of daily living and activity.

**KEYWORDS** Post-stroke depression; Hyperbaric oxygen; Flupentixol and melitracen; Hamilton depression scale; Self-rating depression scale; Fugl-Mayer motor function assessment; Modified Barthel index

脑卒中后抑郁(Post-stroke depression, PSD)是临床上常见的脑卒中并发症之一。调查显示,PSD的发生率为30%~50%<sup>[1]</sup>,表现为病理性的情绪(心境)障碍,患者具体表现为情绪低落、兴趣下降、睡眠障碍、思维功能迟缓及运动功能减退等。PSD患者临床及康复治疗的积极性低,主动性和配合度差,直接影响了其康复治疗效果、生活质量水平及神经功能缺损的恢复程度,严重时还可能造成死亡<sup>[2-3]</sup>。临床上治疗PSD

常采用抗抑郁药物、心理治疗及经颅磁刺激等,Weaver LK等<sup>[4]</sup>采用高压氧治疗PSD也有明显的疗效。本研究考察了高压氧联合氟哌噻吨美利曲辛对PSD患者的抑郁改善效果,以及对患者肢体运动功能和日常生活活动能力的影响,为临床治疗PSD提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①符合1995年全国第四届脑血管病学术会议修订的《各类脑血管病的诊断要点》中脑卒中(脑出血或脑梗死)诊断标准<sup>[5]</sup>的初发患者,经头颅CT或磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)确诊;②PSD诊断符合《中国精神障

△基金项目:南通市科技项目(No.MS22015075)

\*主治医师,硕士。研究方向:神经系统疾病的临床康复。电话:0513-81168111。E-mail:zhuzhenjie@163.com

#通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:认知及言语功能障碍的临床康复。电话:0513-81168112。E-mail:2008smiles@163.com

碍分类与诊断标准第3版》(CCMD-3)有关抑郁症的诊断标准<sup>[6]</sup>,既往无抑郁症病史;③汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分 $\geq 8$ 分;④合并有单侧肢体运动功能障碍;⑤无严重言语、认知功能障碍,无心、肝、肾、肺等器官严重并发症;⑥无高压氧治疗禁忌症;⑦病程 $< 4$ 周;⑧能配合临床治疗、康复评定及康复治疗;⑨患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

排除标准:①多次发作的脑卒中患者;②生命体征不稳定者。

## 1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审查通过后,选择2013年1月—2015年12月我科收治的PSD患者60例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各30例。两组患者的性别、年龄、病程、美国国立卫生研究院卒中量表(NIH stroke scale, NIHSS)评分、脑卒中分类、偏瘫肢体等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s, n=30$ )

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups( $\bar{x} \pm s, n=30$ )

组别	性别,例		年龄,岁	病程,d	NIHSS评分,分	脑卒中分类,例		偏瘫肢体,例	
	男	女				脑梗死	脑出血	右侧	左侧
观察组	21	9	57.65 $\pm$ 8.58	24.45 $\pm$ 4.32	7.54 $\pm$ 2.07	18	12	16	14
对照组	22	8	58.23 $\pm$ 9.16	23.76 $\pm$ 4.56	7.38 $\pm$ 1.89	17	13	15	15
$t/\chi^2$	0.082		-0.253	0.602	0.313	0.069		0.067	
$P$	0.774		0.801	0.550	0.756	0.793		0.796	

## 1.3 治疗方法

两组患者均给予常规的临床治疗、综合康复治疗及心理治疗。其中,临床治疗包括营养神经、改善微循环、维持内环境稳定及给予降压药、降糖药、调脂药等对症处理;综合康复治疗包括物理治疗、作业治疗、认知和言语治疗及物理因子治疗;心理治疗主要通过心理支持改变患者歪曲的思维模式,建立合理的认知模式及良好的医患、医技关系。在此基础上,对照组患者给予氟哌噻吨美利曲辛片(丹麦H.Lundbeck A/S,注册证号:H20130126,规格:氟哌噻吨0.5 mg和美利曲辛10 mg/片)口服,开始为每次1片,晨服;3 d后为每次1片,晨、午各服1次,共服用4周;治疗过程中不合并给予其他抗抑郁药。观察组患者在对照组治疗基础上加用高压氧治疗方式,高压氧舱选用上海七零一所杨园高压氧舱有限公司生产的SHL900GD型单人医用氧舱,采用纯氧治疗,压力为0.12 MPa,治疗时间为90 min(升压15 min、稳定后持续吸氧30 min、洗舱5 min保持氧浓度、再吸氧30 min、减压10 min),qd,每周5次,共治疗4周。

## 1.4 观察指标

两组患者在治疗前及治疗后4周进行抑郁程度、肢体运动功能和日常生活活动能力评定,并观察不良反应发生情况。其中,抑郁程度采用HAMD及抑郁自评量表(Self-rating depression scale, SDS)进行评估;肢体运动功能采用Fugl-Meyer运动功能评定量表(Fugl-Meyer motor function assessment, FMA)进行评估;日常生活活动能力采用改良Barthel指数评定量表(Modified barthel index, MBI)进行评估。①HAMD含多个项目,目前有17项、21项和24项3种版本,均采用0~4分的5级评分法(0分为无、1分为轻度、2分为中度、3分为重度、4分为极重度)。本研究采用17项版本,总分 $< 7$ 分为无抑郁症状,总分7~23分为轻度或中度抑郁,总分 $\geq 24$ 分为重度抑郁<sup>[7]</sup>。②SDS共有20个条目,均采用1~4分的4级评分法,各条目累积分分为总粗分,再将总粗分乘以1.25取整数换算成标准分, $> 53$

分表示存在抑郁,53~62分为轻度抑郁,63~72分为中度抑郁, $> 72$ 分为重度抑郁<sup>[8]</sup>。③FMA中上肢功能评估分为十大项33小项,各项最高为2分,上肢共66分;下肢功能评估分为七大项17小项,共34分。上下肢满分为100分, $< 50$ 分为严重运动障碍,50~84分为明显运动障碍,85~95分为中度运动障碍,96~99分为轻度运动障碍<sup>[9]</sup>。④MBI包括10项,总分为100分。 $> 60$ 分为“良”,表示有轻度功能障碍,能独立完成部分日常生活活动,需要部分帮助;41~60分为“中”,表示有中度功能障碍,需要极大的帮助方能完成日常生活活动; $\leq 40$ 分为“差”,表示有重度功能障碍,大部分日常生活活动不能完成或需要他人照料<sup>[10]</sup>。

## 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验,组内比较采用配对 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后抑郁程度比较

治疗前,两组患者的HAMD和SDS评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者的HAMD和SDS评分均较治疗前明显降低,且观察组患者上述评分均较对照组明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者治疗前后HAMD和SDS评分比较( $\bar{x} \pm s, n=30$ )

Tab 2 Comparison of HAMD and SDS between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n=30$ )

组别	HAMD评分,分		$t$	$P$	SDS评分,分		$t$	$P$
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	23.05 $\pm$ 3.90	12.13 $\pm$ 3.22	11.826	$< 0.05$	59.17 $\pm$ 3.68	35.90 $\pm$ 3.25	25.960	$< 0.05$
对照组	22.56 $\pm$ 4.07	16.46 $\pm$ 3.35	6.338	$< 0.05$	58.89 $\pm$ 4.06	43.68 $\pm$ 3.74	15.092	$< 0.05$
$t$	0.476	5.104			0.280	8.600		
$P$	0.636	$< 0.05$			0.781	$< 0.05$		

### 2.2 两组患者治疗前后肢体运动功能和日常生活活动能力比较

治疗前,两组患者的FAM和MBI评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者的FAM和MBI评分均较治疗前明显升高,且观察组患者上述评分均较对照组明显升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者治疗前后FAM和MBI评分比较( $\bar{x} \pm s, n=30$ )

Tab 3 Comparison of FAM and MBI between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n=30$ )

组别	FAM评分,分		$t$	$P$	MBI评分,分		$t$	$P$
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	31.05 $\pm$ 6.04	46.26 $\pm$ 8.65	7.896	$< 0.05$	35.14 $\pm$ 7.78	58.23 $\pm$ 9.24	10.470	$< 0.05$
对照组	30.42 $\pm$ 5.83	38.26 $\pm$ 7.46	4.535	$< 0.05$	36.06 $\pm$ 7.92	47.25 $\pm$ 8.96	5.125	$< 0.05$
$t$	0.411	3.836			0.454	4.673		
$P$	0.683	$< 0.05$			0.652	$< 0.05$		

### 2.3 不良反应

治疗过程中,观察组和对照组分别有2、3例患者出现睡眠障碍,均未影响正常治疗,未给予特殊处理。两组患者治疗前后血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血糖等实验室检查指标均未见明显变化。

## 3 讨论

据报道,截至2010年,我国脑卒中的年龄标化发病率超过336/10万人,位列全球第一;我国每年因脑卒中而病死的人数

高达170万,该病已位居我国居民病死原因之首<sup>[11-12]</sup>。脑卒中具有发病率高、致残率高、病死率高的特点,虽然随着医学的发展,其诊断及治疗技术不断提高,患者的救治率及存活率也在不断提高,但存活下来的脑卒中患者致残率高达80%以上<sup>[13]</sup>,其带来的逐年增长的医疗、康复及护理费用对社会和家庭造成了巨大的经济负担。因此,探讨脑卒中患者的全面康复方案,改善患者的认知情感、语言功能和运动功能,提高其日常生活的能力意义重大。

PSD是一种由生物、社会、心理等多种因素引起的疾病,目前关于其发病机制尚不明确,可能的机制包括:神经递质的失衡机制、脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及组织型纤溶酶原激活物(Tissue-type plasminogen activator, tPA)紊乱机制、炎症因子机制、神经解剖机制、社会与心理学机制等<sup>[14]</sup>。高压氧治疗能提高患者体内血氧含量及血氧分压,增大氧的弥散半径,改善脑组织氧的供应,预防或减轻脑组织缺氧性损害的发生和发展。其治疗PSD的机制为:(1)高压氧对正常的脑血管具有收缩作用,对缺血脑组织血管具有扩张作用;同时,高压氧能抑制缺血再灌注损伤后血小板膜糖蛋白和诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS)mRNA的表达,减轻海马神经元的凋亡,而海马神经元的损伤、凋亡及再生障碍与PSD的发生密切相关;(2)高压氧具有“反盗血”作用,不仅可以减轻脑组织的缺血再灌注损伤,同时可保护再灌注后的细胞,并促进神经元的存活<sup>[15]</sup>;(3)高压氧能促进成纤维细胞的分裂,刺激合成碱性成纤维细胞生长因子(Basic fibroblast growth factor, bFGF),从而促进胶原纤维生成,加速毛细血管再生,促进侧支循环的建立和开放,改善脑组织的缺血缺氧状态,对神经功能的恢复及抑郁程度的改善有积极的作用<sup>[16]</sup>;(4)高压氧能提高BDNF的含量,而BDNF具有营养受损神经元、促进神经再生及调节神经可塑性的作用,能促进脑损伤的修复;另外,BDNF下降是引起PSD的一个重要因素,高压氧治疗能提高BDNF的表达,从而促进卒中后神经再生、可塑及PSD的改善<sup>[17-18]</sup>。

氟哌噻吨美利曲辛包含氟哌噻吨和美利曲辛两种成分,前者可以激动突触前膜多巴胺受体,刺激多巴胺的合成和释放<sup>[19]</sup>;后者可以抑制突触前膜去甲肾上腺素和5-羟色胺的再摄取,使神经细胞突触间隙内单胺类递质浓度升高,维持神经细胞的兴奋性,从而产生良好的抗抑郁作用。

本研究表明,治疗4周后,两组患者的HAMD和SDS评分均较治疗前明显降低,FAM和MBI评分均较治疗前明显升高,且观察组患者的改善程度明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示高压氧联合氟哌噻吨美利曲辛能有效改善PSD症状,减轻患者的负性情绪,提高其运动功能和日常生活活动能力。但由于本研究纳入样本较小、观察时间有限,故尚待进一步开展大样本、多中心研究以证实本结论。

## 参考文献

[1] Paolucci S. Epidemiology and treatment of post-stroke depression[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(1): 145.  
 [2] 刘永珍,于逢春,尹静,等.脑卒中后抑郁状态对预后的影响:7年随访[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2010, 36(5): 292.  
 [3] Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, et al. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy[J]. *J Cell*

*Mol Med*, 2012, 16(9): 1 961.

[4] Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(14): 1 057.  
 [5] 中华医学会第四届全国脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379.  
 [6] 中国精神障碍分类与诊断标准第3版(CCMD-3)工作组. 中国精神障碍分类与诊断标准第3版:CCMD-3[EB/OL]. [2016-01-12]. <http://www.doc88.com/p-49613027594.html>.  
 [7] Hamilton. 汉密尔顿抑郁量表: HAMD-17项[EB/OL]. (2013-08-16) [2016-03-08]. [http://wenku.baidu.com/link?url=wCO7unirJfG\\_DQilc3vsLVAMHgt6DBKzi4q2vDw-znbk42hz3Tp2YHoSO2Kj64dVJbO6liyZATbGsLkDdYK-oWVoL8VYVT9G5KqNkLnqa9a](http://wenku.baidu.com/link?url=wCO7unirJfG_DQilc3vsLVAMHgt6DBKzi4q2vDw-znbk42hz3Tp2YHoSO2Kj64dVJbO6liyZATbGsLkDdYK-oWVoL8VYVT9G5KqNkLnqa9a).  
 [8] Zung WWK. 抑郁自评量表: SDS[EB/OL]. [2016-03-09]. <http://xlzx.shsmu.edu.cn/table/sds.asp>.  
 [9] Sung WH, Wang CP, Chou CL, et al. Efficacy of coupling inhibitory and facilitatory repetitive transcranial magnetic stimulation to enhance motor recovery in hemiplegic stroke patients[J]. *Stroke*, 2013, 44(5): 1 375.  
 [10] Hachisuka K, Ogata H, Ohkuma H, et al. Test-retest and inter-method reliability of the self-rating Barthel Index [J]. *Clin Rehabil*, 1997, 11(1): 28.  
 [11] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2013, 381(9 882): 1 987.  
 [12] Liu L, Wang D, Wong KS, et al. Stroke and stroke care in China: huge burden, significant workload, and a national priority[J]. *Stroke*, 2011, 42(12): 3 651.  
 [13] 戴红,王威,于石成,等.北京市城区居民卒中中致残状况及对社区康复的需求[J]. *中国康复医学杂志*, 2000, 15(6): 344.  
 [14] 史宇,杨冬冬,黄国志,等.卒中后抑郁发病机制及相关影响因素[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(6): 867.  
 [15] 聂军,秦静.高压氧对高血压脑出血患者神经功能及脑水肿消退作用的研究[J]. *中国当代医药*, 2014, 21(24): 52.  
 [16] Kroneberg G, Balkau M, Prinz V, et al. Exofocal dopaminergic degeneration as antidepressant target in mouse model of poststroke depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 72(4): 273.  
 [17] Nomoto H, Baba H, Satomura E, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels and personality traits in patients with major depression[J]. *BMC Psychiatry*, 2015, doi:10.1186/s12888-015-0413-1.  
 [18] 程燕,明亮,周兰兰,等. BCEF0083对慢性应激抑郁模型大鼠海马神经元及脑源性神经营养因子mRNA表达的影响研究[J]. *中国药房*, 2006, 17(10): 738.  
 [19] 蒋陆平,韩天明,李银宽.脑卒中后抑郁的多因素分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2008, 11(9): 87.

(收稿日期:2016-06-28 修回日期:2016-09-22)

(编辑:胡晓霖)