

早期康复治疗对脑卒中后抑郁患者细胞因子的影响

黄梅, 宛丰, 王佳君, 田宇, 吕衍文

【摘要】 目的: 观察早期康复治疗对脑卒中后抑郁患者神经功能及细胞因子的影响。方法: 110 例脑卒中后抑郁患者, 随机分为康复组和对照组各 55 例, 2 组均接受神经内科常规治疗, 康复组在此基础上给予早期康复治疗, 治疗前后采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评定抑郁程度, 简式 Fugl-Meyer 评分(FMA)评定运动功能, 改良 Barthel 指数(MBI)评定日常生活活动能力, 放射免疫法检测血清白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF- α)水平。结果: 治疗 4 周后, 2 组 HAMD 总分及各因子评分均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且康复组更低于对照组($P < 0.05$); 2 组 FMA 及 MBI 评分均较治疗前明显提高($P < 0.05$), 且康复组更高于对照组($P < 0.05$); 2 组血清 IL-1、IL-6、TNF- α 含量均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且康复组更低于对照组($P < 0.05$)。结论: 早期康复治疗对脑卒中后抑郁有显著的改善作用, 可能通过降低脑卒中后抑郁患者血清细胞因子水平达到治疗效果。

【关键词】 脑卒中; 抑郁; 早期康复

【中图分类号】 R49; R743.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2015.05.007

Effect of early rehabilitation therapy on cytokines of patients with depression after stroke Huang Mei, Wan Feng, Wang Jiajun, et al. Department of Neurology, The Central Hospital of Huanggang, Huanggang 438000, China

【Abstract】 Objective: To observe the influence of the early rehabilitation treatment on neural function and cytokines in patients with depression after stroke. **Methods:** 110 patients with depression after stroke were randomly divided into rehabilitation group and the control group, 55 cases in each group. The two groups were treated with routine treatment in the Department of Neurology. Moreover, the rehabilitation group received early rehabilitation treatment. Before and after treatment, the degree of depression was assessed by Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), the motor function was assessed by Fugl-meyer score (FMA), and the ability of daily life was assessed by Modified Barthel Index (MBI). The levels of serum interleukin-1 (IL-1), IL-6 and tumor necrosis factor (TNF- α) were analyzed using radioimmunoassay. **Results:** Four weeks after treatment, HAMD score and the score of each factor of two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the score of rehabilitation group was significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). The FMA and MBI scores were significantly increased in two groups after treatment ($P < 0.05$), and those in rehabilitation group were significantly higher than in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum IL-1, IL-6 and TNF- α in two groups were significantly lower after treatment than those before treatment ($P < 0.05$), and those in rehabilitation group were significantly lower than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Early rehabilitation therapy can significantly improve the depression after stroke, which may be achieved by lowering the level of serum cytokines.

【Key words】 stroke; depression; early rehabilitation

脑卒中后抑郁(Poststroke depression, PSD)是脑卒中患者最常见的早期并发症之一,也是影响患者神经功能康复和脑卒中复发的独立危险因素,并且严重影响脑卒中患者的远期预后。本研究对脑卒中患者采取早期神经康复治疗,同时观察其对脑卒中后抑郁的

疗效及细胞因子的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 2 月~2013 年 12 月在我科治疗的新发脑卒中伴抑郁患者 110 例,均符合全国第四届脑血管病学术会议制定的脑卒中诊断标准及中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)(Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders in China-Third-Edition, CCMD-III)^[1-2],脑卒中神经功能缺损

基金项目:黄冈市科技研究与开发计划项目(黄科字【2012】62 号)

收稿日期:2015-05-26

作者单位:黄冈市中心医院神经内科,湖北 黄冈 438000

作者简介:黄梅(1979-),女,主管护师,主要从事康复护理方面的研究。

通讯作者:宛丰, hgywf@163.com

评分(Modified Edinberg-Scandinavian Stroke Scale, MESSS)≥16分,汉密尔顿抑郁量表(Hamilton's Depression Scale, HAMD)≥18分。110例随机分为2组各55例,①康复组,男39例,女16例;年龄(57.3±10.4)岁;病程(96.6±32.4)d;脑出血27例,脑梗死28例。②对照组,男41例,女14例;年龄(57.4±9.8)岁;病程(102.7±36.1)d;脑出血29例,脑梗死26例。2组一般资料比较差异无统计学意义。

1.2 方法 2组均给予常规治疗及抗焦虑抑郁类药物治疗,康复组在生命体征稳定、病情不再发展时,开始进行综合规范化康复治疗,由我科康复师执行,以运动疗法为主,包括良姿摆放、体位变换、早期坐位、关节被动运动、坐位平衡、坐站转移和站立、重心转移及ADL训练、步行期训练(主要包括步行、上下楼梯等)等,结合语言康复、认知功能训练及心理康复等方法,根据患者康复适应情况针对性进行训练。以上训练每天1次,每次时间1~2h。

1.3 疗效标准 ①HAMD量表评定:采用焦虑/躯体、睡眠障碍、迟滞、绝望感4个因子及总分进行评定,分值越高,抑郁程度越严重。②运动功能评定:采用简式Fugl-Meyer(Fugl-Meyer motor assessment, FMA)评分法,运动积分<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,100分为功能正常。③改良 Barthel 指数(Modified Barthel index, MBI):总分100分,分数越高,表示功能越好。④放射免疫法检测血清白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF-α)水平;2组患者于入院时及康复治疗4周后晨空腹各抽取肘静脉血测定。试剂盒均来自北京普尔伟业生物科技有限公司。

1.4 统计学方法 采用SPSS 11.0软件进行统计学处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗4周后,2组HAMD总分及各因子评分均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且康复组更低于对照组($P < 0.05$);2组FMA及MBI评分均较治疗前明显提高($P < 0.05$),且康复组更高于对照组($P < 0.05$);2组血清IL-1、IL-6、TNF-α含量均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且康复组更低于对照组($P < 0.05$)。见表1~3。

表1 HAMD各因子及总分2组治疗前后比较 分, $\bar{x} \pm s$

项目	康复组(n=55)		对照组(n=55)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
焦虑/躯体化	1.83±0.50	0.43±0.55 ^{ab}	1.73±0.40	0.84±0.47 ^a
睡眠障碍	1.91±0.33	0.46±0.20 ^{ab}	1.87±0.45	0.92±0.35 ^a
迟滞	2.45±0.51	0.57±0.42 ^{ab}	2.41±0.43	1.39±0.30 ^a
绝望感	1.85±0.42	0.43±0.21 ^{ab}	1.82±0.31	0.96±0.4 ^a
总分	25.40±3.76	7.30±3.47 ^{ab}	24.50±3.82	15.60±3.91 ^a

与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

表2 2组治疗前后FMA及MBI评分比较 分, $\bar{x} \pm s$

组别	n	FMA		MBI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
康复组	55	25.72±21.01	39.87±14.17 ^{ab}	55.39±27.12	63.58±20.23 ^{ab}
对照组	55	24.90±22.13	29.22±13.28 ^a	54.02±23.47	57.13±23.88 ^a

与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

表3 2组治疗前后血清IL-1、IL-6、TNF-α含量比较

组别	n	时间	ng/L, $\bar{x} \pm s$		
			IL-1	IL-6	TNF-α
康复组	55	治疗前	8.16±1.08	11.29±5.42	43.89±3.42
		治疗后	5.03±0.74 ^{ab}	8.65±5.13 ^{ab}	31.79±5.23 ^{ab}
对照组	55	治疗前	8.17±0.88	11.37±5.28	43.86±5.33
		治疗后	6.34±0.81 ^a	10.61±4.76 ^a	38.88±4.35 ^a

与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

3 讨论

PSD是急性脑卒中临床常见并发症,焦虑抑郁状态常常给脑卒中患者带来情感上的痛苦,主要对治疗缺乏主动性、积极性,从而影响日常自理能力的康复,还是脑卒中再发的独立高危因素之一^[3]。PSD的焦虑抑郁主要表现与情感性精神障碍抑郁症基本类似,但在HAMD量表的各项评分比较中,在焦虑/躯体化、睡眠障碍、迟滞和绝望感等4个方面更为突出,因此本研究重点从这4个方面进行分析。PSD发病原因繁多,但目前具体发病机制尚不清楚,主要包括以下几个方面假说:神经递质及受体、神经生长因子、内分泌、遗传因素等方面,是一个社会、生理、心理相互影响相互作用导致的结果。既往也有相关研究表明,炎症因素也可能在发病过程中扮演了非常重要的角色^[4],IL、TNF等炎性细胞因子作为生物活性蛋白,具有协调免疫炎症反应,参与神经调节的作用^[5]。在临床方面,发现抑郁患者血清中有特定的一些细胞因子水平相对增高^[6]。在炎症假说领域的有关动物实验中, Lee等^[7]的研究表明造模产生抑郁状行为的大鼠其血清中炎症因子的水平高于正常组,朱彦^[8]前期通过检测抑郁大鼠模型的脑脊液,发现其中有几种炎症因子水平的升高。其中IL-6、IL-2这两种炎症因子在抑制神经细胞新生、发育的同时,激活了下丘脑-垂体-肾上腺轴,刺激皮质激素分泌,从而促进神经细胞凋亡的功

能^[9-10]。也有推测在早期抑郁症中 IL-6、IL-2 水平升高,通过影响海马神经细胞中的谷氨酸循环代谢,从而导致神经递质代谢出现紊乱,这有可能是抑郁症产生的始发环节。对经典的选择性五羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁药物荟萃分析后发现,其抗抑郁治疗作用可降低血清中 TNF、IL-1 β 、IL-6 水平^[11], TNF- α 拮抗剂依那西普以及非甾体类抗炎药塞来昔布也能在一定程度上缓解重症抑郁患者的症状,但机制仍不明确^[12]。李海龙^[13]研究观察给血管性抑郁小鼠给予四环素类药物 minocycline 后检测发现海马组织匀浆中的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量表达显著减少。

研究认为,有效针对性的康复运动可以促进以及影响人脑的功能重组,从而达到对人脑的重塑,这可能是早期康复的作用原理之一^[14]。大脑损伤以后在结构和功能上可以修饰自身来适应改变,由此脑卒中后脑的残留功能区通过功能上的重建,经过专科康复师指导再训练,从而重新获得新的神经功能活动,神经功能重建的关键条件是需要坚持练习特定的活动^[14]。有研究发现在早期康复训练 14~60d 后树突、轴突突触素活性显著增强,出芽长出新的突触连接,然后功能静止突触活化^[15]。进行运动训练使神经功能发生短暂变化的同时,还对大脑皮层的活动起到锻炼和加强的功效,从而进一步改善神经系统的反应性和兴奋性^[16]。康复治疗在下调 IL-1、IL-6 等炎性细胞因子水平以及单核细胞趋化蛋白-1 的同时,还能抑制其向内皮的聚集^[17],宛丰^[18]通过对急性脑梗塞的早期康复干预治疗,发现可明显降低急性脑梗死患者患者血清 IL-1、IL-6 和 TNF- α 水平。

本研究结果表明,通过早期康复治疗可有效改善急性脑卒中患者的神经功能,缓解脑卒中后抑郁的相关症状,提高日常生活能力。其机理为通过早期康复治疗,可能因下调了脑卒中患者血清炎性因子的表达,打破了神经功能减退与脑卒中后抑郁之间的恶性循环,但是其具体下调机制有待进一步探讨与研究。

【参考文献】

- [1] 全国第四届脑血病学术会议通过. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996,29(6):381-383.
- [2] 中华医学会,精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准(CCMD-3)[M]. 济南:山东科学技术出版社,2001,35-38.
- [3] 孟艳. 中西医结合治疗脑卒中后抑郁的临床观察[J]. 医学信息,2014,27(2):175-176.
- [4] Lotrich FE, El-Gabalawy H, Guenther LC, et al. The role of inflammation in the pathophysiology of depression: different treatments and their effects[J]. J Rheumatol Suppl, 2011,88(1):48-54.
- [5] Smith AJ, Humphries SE. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2009,20(1):43-59.
- [6] Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)[J]. J Am Coll Cardiol, 1996,27(5):1201-1206.
- [7] Lee T, Jarome T, Li SJ, et al. Chronic stress selectively reduces hippocampal volume in rats: a longitudinal magnetic resonance imaging study[J]. Neuroreport, 2009,20(17):1554-1558.
- [8] 朱彦,王冬青,李月峰,等. 抑郁模型大鼠额叶及海马对脑脊液炎症因子敏感性的磁共振质子波谱研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2013,22(4):303-305.
- [9] Dome P, Halmai Z, Dobos J, et al. Investigation of circulating endothelial progenitor cells and angiogenic and inflammatory cytokines during recovery from an episode of major depression[J]. J Affect Disord, 2012,136(3):1159-1163.
- [10] Henje BE, Lekander M, Ingvar M, et al. Pro-inflammatory cytokines are elevated in adolescent females with emotional disorders not treated with SSRIs[J]. J Affect Disord, 2012,136(3):716-723.
- [11] Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis[J]. Neuropsychopharmacology, 2011,36(12):2452-2459.
- [12] Tying S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial[J]. Lancet, 2006,367(9504):29-35.
- [13] 李海龙,刘敏,张海,等. Minocycline 对血管性抑郁小鼠抑郁行为及神经递质的作用[J]. 中国卒中杂志,2014,9(12):999-1006.
- [14] 潘更毅,史岩. 急性脑梗死个体化早期康复治疗的临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2008,11(2):81-82.
- [15] Johansson BB. Brain plasticity and stroke rehabilitation the willis lecture[J]. Stroke,2000,31(1):223-230.
- [16] Bach-Y-Rita P, Brown AW, Lanzaus JAC, et al. Neural aspects of motor function as a basis of early and postacute rehabilitation. In: Delisa JA, et al, ed. Rehabilitation medicine principles and practice[M]. 2nd, ed. Philadelphia: J. B. Lippincott company,1993,381-403.
- [17] 刘启明. 肺炎衣原体感染及 C-反应蛋白与冠脉病变程度的关系[J]. 实用医学杂志,2003,19(8):854-855.
- [18] 宛丰,吕衍文,李钢. 早期康复治疗对急性脑梗死患者临床及血清炎性因子水平的影响[J]. 卒中与神经疾病,2012,19(4):221-223.