

· 综 述 ·

卒中后疲劳的研究进展

陈 敏 综述, 李隆龄 审校

(重庆市红十字会医院/江北区人民医院神经内科 400020)

关键词: 卒中; 疲劳; 危险因素; 综述

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.35.047

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)35-4343-03

通常将缺乏精力, 容易厌倦, 不愿有所行动定义为疲劳。疲劳在一般人群中常见, 同时, 疲劳也和卒中有关。国外有统计发现, 有 16% 至 78% 的卒中幸存者存在疲劳现象^[1-2]。卒中后疲劳(post stroke fatigue)是指一种疲劳状态, 发生在卒中后, 与疲劳前是否运动无关, 且休息后无法缓解^[3]。本文就近年来卒中后疲劳临床特点、病因、影响因素、治疗和对临床预后的影响予以简述。

1 卒中后疲劳的临床特点

疲劳可以在卒中发病后迅速出现, 且会持续相当长的时间^[4]。卒中后疲劳表现多种多样, 患者多将其描述为肌肉的乏力感、全身的疲乏感, 或者是思维的迟缓^[5]。虽然卒中后疲劳是卒中后常见功能缺失症状, 但临床诊断率并不高, 这和患者在卒中后自我症状报告热情降低有关。这种自我报告的降低和年龄增长有关, 在女性患者中常见^[6]。

疲劳的评估表格较多, 但是由于卒中的往往遗留肢体功能障碍, 很多常规疲劳量表不适用于卒中后疲劳。比如常用的评估疲劳水平的定速行走耗氧量测试(walking economy), 在对卒中后疲劳评估中效度就不理想^[7]。目前没有专门针对卒中后疲劳的定量描述工作, 国外学者多借用常规疲劳评价量表(fatigue assessment scale, FAS)来研究它。FAS 是简易的患者自我报告工具, 共有 10 项判断性陈述, 包含“我被疲劳困扰”、“我容易很快乏力”、“我每天干不了太多事”、“我每天生活精力都不充沛”、“我体力已经耗尽”、“我感到开始做事有困难”、“我难以清晰思考”、“我没有做事情的欲望”、“我脑力已经耗尽”、“我做事时不易集中精力”。每项判断性陈述后有 5 种状态分级, 包含“从不”(1 分)、“有时”(2 分)、“较频繁”(3 分)、“经常”(4 分)、“总是”(4 分)。研究者根据患者不同的状态分级累加评分, 得出总疲劳得分、体力疲劳得分和脑力疲劳得分^[8]。研究发现 FAS 内部一致性较高, 对于卒中幸存者较易接受, 不受患者性别干扰, 对卒中后疲劳的评估有较高的信度和效度^[9]。Mead 等^[3]也证实 FAS 比生存质量评定表 V2 (the short form 36 health survey version 2.0, SF-36V2)、情绪状态测评的疲劳分量表(fatigue subscale of the profile of mood states)、多维疲劳症状评估表的一般分量表(general subscale of the multidimensional fatigue symptom inventory)等常用的疲劳量表有更高的信度和效度, 适用于评估卒中后疲劳, 虽然他们认为 FAS 的内部一致性稍低于后三者。

2 卒中后疲劳的病因和影响因素

疲劳总体上是一种主观感觉。少量的研究发现疲劳的起病时间和卒中后情绪改变时间相近^[4]。也有人指出卒中后疲劳和患者的个性有一定关系, 内控——外控倾向人格和抑郁情绪影响疲劳发生^[10]。但不是所有疲劳都可以用性格和情绪来

解释。Tseng 等^[11]将卒中后疲劳分为两类。一类是运用性疲劳(exertion fatigue)或外周性疲劳, 特指神经肌肉功能障碍导致的疲乏感。另一类是慢性疲劳(chronic fatigue)或中枢性疲劳, 特指一种纯感觉的倦怠。他们指出前者往往和运动耗氧量下降有关, 而后者和抑郁相关。值得一提的是, 这两类疲劳的关系复杂, Kutlubaev 等^[12]指出动物实验和人体研究都发现运动可以改善抑郁症状, 功能磁共振也发现运动和疲乏感的控制中枢均位于前额叶、岛叶和前带皮质(anterior cingulate cortex)。要想将这两种疲劳完全分开需要更多大规模前瞻性队列研究证实。

一项来自荷兰的多中心的研究发现, 相对同年龄阶段的健康人群 16% 的疲劳患病率, 多的达 51% 的卒中幸存者被严重的疲劳困扰。此外卒中后疲劳的患者仅有 20% 罹患抑郁, 而同样的对照组中 16% 的患者有抑郁。这一结果表明普通人群的疲劳症状和抑郁有关, 而卒中后疲劳, 不能完全用抑郁来解释, 也和年龄无关。卒中后疲劳是和卒中有联系的症状群^[13]。Winward 等^[14]的研究表明卒中后疲劳和卒中本身有关。排除药物、合并症等潜在干扰因素后, 相比短暂性脑缺血发作(transient ischemic attacks, TIA), 疲劳在脑梗死后更加常见。这种差异和脑梗死后遗症无关, 即使脑梗死后神经功能障碍低至美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)评分为 0, 还是伴随着较高的疲劳发生率。这说明卒中后疲劳确实是一种卒中后独特的并发症, 而不是卒中后生理功能下降所致的单纯应激反应。Staub 等^[1]发现卒中的部位也会影响疲劳, 脑梗死导致的疲劳更常见。也有报道称新脑梗死均会增加随后疲劳的发生率^[15]。但有来自瑞典的调查发现卒中后疲劳的发病率和卒中所致神经功能缺失程度也有相关, 神经功能缺失越明显, 疲劳感发病率越高, 考虑卒中后功能缺失越明显则患者恢复及预后均差, 导致患者抑郁的可能性更大^[16]。此外, 卒中肢体功能障碍的分布和疲劳也有关系, 双下肢肌力下降增加疲劳发病率^[7]。来自爱尔兰的报告发现卒中后血压异常可导致疲劳, 高血压和低血压都增加疲劳发病率^[17]。服用降压药物的患者有更多的疲劳感, 但是这种疲劳感的增加和服用降压药数量无关, 同时也未在不服降压药的患者中发现疲劳感降低, 其他研究也未发现降压药种类和疲劳相关, 考虑疲劳感与血压波动关系更大。卒中后脑灌注异常曾被怀疑和疲劳有关, 但疲劳和脑灌注的关系目前尚无证据^[6]。动脉粥样硬化是一种炎症状态。小规模研究发现卒中后炎症状态对疲劳也有影响^[18]。在排除卒中前存在疲劳的患者和卒中后抑郁患者, 卒中后疲劳患者的 C 反应蛋白水平较高。也有研究发现维生素 B₁₂ 缺乏增加了腔隙性脑梗死后的疲劳^[19]。但这些结果尚未得到大规模研究证实。基于患者的报

告还提供了更多导致卒中后疲劳的因素,如卒中恢复过程的不适、不适应医院环境、缺乏有效睡眠、药物服用增多、运动减少等^[5]。

3 卒中后疲劳的治疗

卒中后疲劳以非药物治疗为主。随着时间流逝,疲劳会逐渐减轻。增加新鲜空气流通,扩大病房空间,增加室内活动,提供电视、互联网,鼓励家属探视和患者出院回家等改变患者所处环境的措施可减轻疲劳。适度运动,物理刺激、精神刺激疗法对卒中后疲劳有效^[6]。

3.1 任务导向的循环训练(task oriented circuit training) 它主要是运用反馈机制和激励机制来提高患者的行走能力,由物理治疗师、运动治疗师、患者共同参与。它包含了 8 个工作环节,环节间环环相扣,完成一个会有助于完成下一个,直至提高行走能力。每次训练预热 5 min,循环训练 60 min,评价并休息 10 min,集体活动 15 min,共计 90 min,每周两次,共 12 周。和普通物理治疗相比,任务导向的循环训练可以减轻卒中后疲劳症状,增加步行能力,减少焦虑和抑郁,改善患者卒中后日常生活能力。上述疗效在长期随访中持续存在^[20]。

3.2 基于注意力的减压治疗(mindfulness-based stress reduction, MBSR) 基于注意力的减压治疗被证实对卒中后疲劳有效,持续 8 周的 MBSR 可有效减少疲劳感^[21]。

3.3 认知和分级活动训练(cognitive and graded activity training, COGRAT) 它是一种综合认知治疗(cognitive therapy, CO)和分级活动训练(graded activity training, GRAT)的新型治疗模式。认知治疗指教育患者,使其认识的卒中后疲劳的相关表现,并向医护人员登记这些症状。患者和医护人员分享其日常活动计划,并接受后者的指导。接下来的认知行为治疗可以减轻患者焦虑情绪,促进不合理行为改变,控制疲劳症状。分级活动训练包含了跑步机行走、肌力训练和家务活动。12 周的 COGRAT 可以有效提高患者肌力,增加其活动心率,持久减少疲劳感^[22]。荷兰的 1 项随机对照多中心盲评试验表明 COGRAT 可以降低卒中后疲劳评分,提高身体耐力,改善疼痛和焦虑以外的所有临床预后^[23]。

4 卒中后疲劳对卒中临床预后的影响

疲劳会降低患者卒中后生活质量。一项香港的研究用 SF-36 量表评估卒中后短期健康相关生活质量,疲劳程度量表(fatigue severity scale, FSS)评价卒中后疲劳。在排除其他干扰因素后,多元回归分析显示卒中后 FSS 评分和 SF36 评分负相关,说明疲劳会降低卒中后短期生活质量^[24]。不仅如此,卒中后自杀的患者中疲劳的发病率明显增加,治疗卒中后疲劳可以降低自杀率^[25]。

总之,卒中后疲劳是卒中后常见症状,其表现形式多种多样。其他环境、合并症可导致卒中后疲劳,但它的病因主要与卒中本身有关,卒中后疲劳的治疗以非药物治疗为主,改变患者所处环境,并给以物理疗法、行为、认知疗法被认为有效。未得到治疗的卒中后疲劳可以降低患者生存质量并会增加自杀发生率,因此及时识别并予以治疗十分重要。

参考文献:

[1] Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: a major but neglected issue[J]. *Cerebrovascular Dis*, 2001, 12(2): 75-81.
 [2] Appelros P. Prevalence and predictors of pain and fatigue after stroke: a population-based study[J]. *Int J Rehabil*

Res, 2006, 29(4): 329-333.

[3] Mead G, Lynch J, Greig C, et al. Evaluation of fatigue scales in stroke patients[J]. *Stroke*, 2007, 38(7): 2090-2095.
 [4] Duncan F, Wu S, Mead GE. Frequency and natural history of fatigue after stroke: a systematic review of longitudinal studies[J]. *J Psychosom Res*, 2012, 73(1): 18-27.
 [5] Barbour VL, Mead GE. Fatigue after Stroke: the patient's perspective[J]. *Stroke Res Treat*, 2012, 2012: 863031.
 [6] Mead GE, Graham C, Dorman P, et al. Fatigue after stroke: baseline predictors and influence on survival. analysis of data from UK patients recruited in the international stroke trial[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e16988.
 [7] Lewis SJ, Barugh AJ, Greig CA, et al. Is fatigue after stroke associated with physical deconditioning? A cross-sectional study in ambulatory stroke survivors[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011, 92(2): 295-298.
 [8] Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: the Fatigue Assessment Scale[J]. *J Psychosom Res*, 2003, 54(4): 345-352.
 [9] Lynch J, Mead G, Greig C, et al. Fatigue after stroke: the development and evaluation of a case definition[J]. *J Psychosom Res*, 2007, 63(5): 539-544.
 [10] Schepers VP, Visser-Meily AM, Ketelaar M, et al. Post-stroke fatigue: course and its relation to personal and stroke-related factors[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2006, 87(2): 184-188.
 [11] Tseng BY, Billinger SA, Gajewski BJ, et al. Exertion fatigue and chronic fatigue are two distinct constructs in people post-stroke[J]. *Stroke*, 2010, 41(12): 2908-2912.
 [12] Kutlubaev MA, Mead GE. Letter by Kutlubaev and Mead regarding article, "Exertion fatigue and chronic fatigue are two distinct constructs in people post-stroke"[J]. *Stroke*, 2011, 42(5): e377.
 [13] van der Werf, van den Broek HLP, Anten HW, et al. Experience of severe fatigue long after stroke and its relation to depressive symptoms and disease characteristics[J]. *Eur Neurol*, 2001, 45(1): 28-33.
 [14] Winward C, Sackley C, Metha Z, et al. A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke[J]. *Stroke*, 2009, 40(3): 757-761.
 [15] Snaphaan L, van der Werf S, de Leeuw FE. Time course and risk factors of post-stroke fatigue: a prospective cohort study[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(4): 611-617.
 [16] Appelros P. Prevalence and predictors of pain and fatigue after stroke: A population-based study[J]. *Int J Rehabil Res*, 2006, 29(4): 329-333.
 [17] Harbison JA, Walsh S, Kenny RA. Hypertension and daytime hypotension on ambulatory blood pressure is associated with fatigue following stroke and TIA [J]. *Q J Med*, 2009, 102(2): 109-115.
 [18] McKechnie F, Lewis S, Mead G. A pilot observational

- study of the association between fatigue after stroke and C reactive protein[J]. J R Coll Physicians Edinb, 2010, 40(1):9-12.
- [19] Huijts M, Duits A, Staals J, et al. Association of vitamin B₁₂ deficiency with fatigue and depression after lacunar stroke[J]. PLoS One, 2012, 7(1):e30519.
- [20] van de Port IG, Wevers LE, Lindeman E, et al. Effects of circuit training as alternative to usual physiotherapy after stroke: randomised controlled trial [J]. BMJ, 2012, 10, 344:e2672.
- [21] Johansson B, Bjuhr H, Rönnbäck L. Mindfulness-based stress reduction (MBSR) improves long-term mental fatigue after stroke or traumatic brain injury[J]. Brain Inj. 2012, 26(13-14):1621-1618.
- [22] Zedlitz AM, Fasotti L, Geurts AC. Post-stroke fatigue: a
· 综 述 ·
- treatment protocol that is being evaluated[J]. Clin Rehabil, 2011, 25(6):487-500.
- [23] Zedlitz AM, Rietveld TC, Geurts AC, et al. Cognitive and graded activity training can alleviate persistent fatigue after stroke: a randomized, controlled trial[J]. Stroke, 2012, 43(4):1046-1051.
- [24] Tang WK, Lu JY, Chen YK, et al. Is fatigue associated with short-term health-related quality of life in stroke? [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2010, 91(10):1511-1515.
- [25] Tang WK, Lu JY, Mok V, et al. Is fatigue associated with suicidality in stroke? [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2011, 92(8):1336-1338.

(收稿日期:2013-08-01 修回日期:2013-09-20)

前 B 细胞克隆增强因子在急性肺损伤中作用的研究进展

刘 畅, 张 虹 综述, 周发春[△] 校审

(重庆医科大学附属第一医院重症医学科 400016)

关键词: 前 B 细胞克隆增强因子; 呼吸窘迫综合征, 成人; 发病机制

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.35.048

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)35-4345-03

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是重症监护病房(intensive care unit, ICU)中的常见病和多发病,各种因素如肺部感染、脓毒血症、重症急性胰腺炎、创伤、输血^[1]等均可导致急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/acute respiratory distress syndrome, ARDS)的发生。随着社会进步、医疗条件不断改善以及医疗方法的不断发展,急性肺损伤的病死率较以前明显降低,但仍不容乐观。在美国,2005年 Rubenfeld 等报道了金恩郡肺损伤项目(KCLIP)对 1999~2000 年金恩郡 18 家医院以及周边郡 3 家医院患者进行前瞻性队列研究的数据:每年每 10 万人中约有 86.2 人发生急性肺损伤,院内病死率为 38.5%,由此估计在美国每年约有 196 000 例急性肺损伤患者,其中 74 500 例死亡^[2];最近也有国外学者^[3]对 2001 年至 2008 年明尼苏达州奥姆斯特德郡 ICU 患者进行回顾性分析发现,ARDS/ALI 的发病率从每年每 10 万人中有 82.4 人逐渐降至 38.9 人,病死率和住院以及 ICU 的入住时间也逐渐降低,但病死率仍无明显改善。在中国,2004 年张淑文课题组回顾性调查 1998 年 5 月至 2003 年 4 月北京地区 8 所三级综合医院 ICU 中 ALI/ARDS 患者的病因、病死率以及影响因素,调查发现 383 例 ALI/ARDS 患者,占同期 ICU 收治危重病患者的 4.5%,ALI/ARDS 的总病死率为 52.0%^[4]。因此,对急性肺损伤的发病机制和治疗的研究一直都是热点。

前 B 细胞克隆增强因子(pre-B-cell colony enhancing factor, PBEF),又称为内脂素(visfatin),或烟酰胺磷酸核糖转移酶(nampt),是近年来发现的主要由成熟脂肪细胞和激活的炎症细胞分泌,全身多个器官均可表达的炎症因子,与炎症、代谢综合征^[5]、肿瘤^[6]、自身免疫性疾病^[7]等有密切关系。目前有体外细胞实验研究发现炎症刺激可以使肺泡上皮细胞、肺微动

脉内皮细胞等大量表达 PBEF,而减少 PBEF 的表达则可减轻上述细胞由炎症刺激引起的相关损害,这表明 PBEF 可能涉及包括肺微血管损伤、肺泡上皮细胞损伤、通透性增加等在内在有关 ALI 的多个病理生理过程,同时也有学者通过对犬类、鼠类的不同 ALI 模型进行研究后认为 PBEF 是 ALI 的潜在生物标志^[8],因此 PBEF 可能成为研究 ALI 的发病机制和治疗 ALI 的新靶点。现就 PBEF 在 ALI 中的作用作一综述。

1 PBEF 概述

1994 年 PBEF 首次从人外周血淋巴细胞 cDNA 文库被鉴定分离,是一相对分子质量为 52×10^3 的分泌性蛋白,可促进 B 细胞发育,并且能够促进白细胞介素-7(interleukin-7, IL-7)刺激前 B 细胞集落形成^[9]。2005 年 Fukuhara 等^[10]首次发现 PBEF 主要在内脏脂肪组织中表达,并且具有胰岛素样效应。PBEF 主要由激活的炎症细胞^[11]和内脏脂肪细胞分泌,在全身多个组织器官如骨骼肌、肝脏、肺、胎膜、胰腺等均可表达,人、大鼠、小鼠具有良好的同源性^[a]。

PBEF 在脂肪细胞中可受地塞米松、雌激素、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、生长激素等调控^[12-13],而在炎症细胞中的调控则尚未见报道。目前尚未发现 PBEF 的特异性受体,但有研究发现 PBEF 可通过胰岛素受体发挥促血管内皮炎症作用^[14]。

2 PBEF 与 ALI

目前对 ALI 发病机理的认识^[15]仍是肺血管内皮和肺泡上皮损伤为其中心环节,感染、创伤、炎症因子上调等各种原因导致肺血管内皮、肺泡上皮受损,从而使肺血管通透性增加,肺泡表面活性物质合成减少,大量富含蛋白的液体流入肺间质组织以及肺泡内,造成肺水肿、肺泡塌陷不张,影响肺的通气 and 换