

# 预防性应用抗抑郁药物对急性脑梗死预后及血清 BDNF 水平的影响\*

曹金霞,姜建东,刘莉,孙云涛,曾庆宏,王金芳<sup>△</sup>  
(江苏省连云港市第二人民医院神经心理科 222006)

**[摘要]** **目的** 探讨预防性应用抗抑郁药对急性脑梗死预后及血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平的影响。**方法** 前瞻性选择 2013 年 1 月至 2016 年 4 月该院 141 例急性脑梗死患者,干预组 72 例,给予急性脑梗死常规治疗同时加用盐酸舍曲林治疗 12 周,对照组 69 例,仅进行常规治疗。采用神经功能缺损评分(NIHSS)及日常生活能力评定量表 barthel(BI)指数评价神经功能缺损程度及日常生活能力,汉密尔顿抑郁量表(HAMD)-17 评价卒中后情绪,简明智力状态检查(MMSE)评定认知功能,用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清 BDNF 水平。**结果** 治疗 3 个月后,干预组 NIHSS、HAMD 评分分别为(1.77±0.58)分和(5.43±1.77)分,对照组分别为(4.06±0.79)分和(10.27±3.78)分,均较入组时明显降低( $P<0.05$ );干预组和对照组 BI 分别为(96.24±4.58)和(77.64±6.96),均较入组时明显升高( $P<0.05$ );干预组和对照组血清 BDNF 水平分别为(8.38±0.74)、(5.72±0.67)ng/mL,均较入组时明显升高( $P<0.05$ ),干预组高于对照组( $P<0.05$ )。MMSE 评分两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。干预组 PSD 发生率(10.0%)较对照组(53.6%)明显降低( $P<0.05$ )。**结论** 急性脑梗死预防性应用抗抑郁药,可升高血清 BDNF 水平,改善预后,值得推广应用。

**[关键词]** 脑梗死;抗抑郁药;预后;脑源性神经营养因子

**[中图分类号]** R741.05

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2017)22-3080-03

## Effects of preventive antidepressant application on prognosis and serum BDNF level of acute cerebral infarction\*

Cao Jinxia, Jiang Jiandong, Liu Li, Sun Yuntao, Zeng Qinghong, Wang Jinfang<sup>△</sup>

(Department of Neuropsychiatry, Lianyungang Municipal Second People's Hospital, Lianyungang, Jiangsu 222006, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of preventive antidepressants application on the prognosis of and serum brain derived neurotrophic factor(BDNF) level in acute cerebral infarction(ACI). **Methods** One hundred and forty-one patients with ACI were prospectively and randomly selected. Seventy-two cases in the intervention group was added with sertraline for 12 weeks on the basis of the routine therapy, while 69 cases in the control group only used the routine therapy. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to evaluate the nervous function impairment degree and daily living ability. The Hamilton Depression Rating Scale-17 was used to evaluate the emotion after stroke. The cognition function was evaluated by the Mini-Mental State Examination (MMSE). The BDNF level was detected by using the double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The NIHSS and HAMD scores after 3-month treatment were (1.77±0.58)points and (5.43±1.77)points in the intervention group, and (4.06±0.79)points and (10.27±3.78)points in the control group, which were significantly decreased compared with before treatment( $P<0.05$ ); the BI value in the intervention group and control group were (96.24±4.58) and (77.64±6.96), which were significantly increased compared with before treatment ( $P<0.05$ ), and serum BDNF levels were (8.38±0.74) ng/mL and (5.72±0.67)ng/mL respectively, which were significantly increased compared with before treatment, moreover the change in the intervention group was more obvious than that in the control group ( $P<0.05$ ). The MMSE score had no statistical difference between the two groups ( $P>0.05$ ). The PSD occurrence rate was 10.0% in the intervention group, which was significantly decreased compared with 53.6% in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Preventive antidepressants application in the patients with ACI can increase the serum BDNF level, improves the prognosis and is worth promotion and application.

**[Key words]** cerebral infarction; antidepressive agents; prognosis; BDNF

脑血管病是神经系统最常见的疾病,在我国每年约有 250 万新发患者,并以每年 10% 的速度递增,缺血性卒中又占绝大多数(70%~80%)<sup>[1-2]</sup>。尽管脑梗死急性期可以开展溶栓、血管内治疗及卒中单元等,由于时间窗或其他条件限制,仍有 50%~75% 患者遗留不同程度残疾,是成年人第 1 位致残因素,严重影响了卒中幸存者的身心健康和生存质量,也造成巨大的医疗经济负担和社会压力,迫切需要探索能增强大脑的可塑性、改善预后的其他治疗策略<sup>[1-3]</sup>。部分临床证据表明脑梗死早期预防性应用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)不仅

可以预防卒中后抑郁障碍(PSD)发生,而且对脑梗死后非抑郁的患者也可以促进神经功能康复,改善预后<sup>[3-5]</sup>。鉴于脑卒中的极大危害和有限的治疗方法,本课题采用前瞻性随机临床病例对照研究,探讨预防性应用抗抑郁药治疗急性脑梗死的疗效及其对血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平的影响,旨在为临床治疗提供相关的理论依据和指导。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2013 年 1 月至 2016 年 4 月本院住院治疗急性缺血性脑卒中患者。病例入选标准:首次急性前循环脑

\* 基金项目:江苏大学医学临床科技发展项目(JLY20140131)。  
<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:532068652@qq.com。

作者简介:曹金霞(1968—),主任医师,博士,主要从事脑卒中后抑郁防治

梗死患者,均符合 2013 年美国心脏协会/美国卒中协会为医疗保健专业人员制订的急性缺血性卒中患者的早期诊疗指南的诊断标准<sup>[6]</sup>,所有患者均在发病 2 周内入院,经头颅磁共振成像(MRI)检查明确诊断。病例排除标准:(1)复发性卒中、出血性卒中及后循环卒中;(2)卒中前抑郁或有既往抑郁史;入组前服用过心境稳定剂、抗精神病药,或任何抗抑郁药物治疗;(3)其他脑器质性疾病所致的抑郁,或精神活性物质和非成瘾物质所致抑郁;(4)有意识障碍、失语、痴呆;(5)基线汉密尔顿抑郁量表(HAMD)17 项评分大于 17 分;神经功能缺损评分(NIH-SS)大于 20 分;(6)既往有肿瘤史及既往有精神病史;(7)既往存在慢性阻塞性肺疾病,心、肺、肝、肾衰竭等严重慢性疾病;(8)有严重自杀倾向;(9)实验室及辅助检查有明显凝血功能异常;(10)拒绝参与或合作不良。共入组 141 例,随机数字表法分为干预组 72 例:男 33 例,女 39 例;年龄 51~75 岁,平均(63.0±8.9)岁;文化程度小学 22 例,中学 36 例,大学 14 例,其中病灶位于左额皮质和基底节区 57 例,位于右额皮质和基底节区 15 例。对照组 69 例:男 29 例,女 40 例;年龄 49~75 岁,平均(61.0±9.1)岁;文化程度小学 20 例,中学 34 例,大学 15 例;其中病灶位于左额皮质和基底节区 51 例,位于右额皮质和基底节区 18 例。本研究已经本院伦理委员会审核通过,且所有患者均签署知情同意书。两组患者在性别、年龄、文化程度、病灶部位,以及入组时 NHISS、日常生活能力评定量表 barthel(BI)指数、简明智力状态检查(MMSE)、HAMD 评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 治疗方法** 干预组在常规治疗基础上预防性应用抗抑郁药物(商品名:左洛复,辉瑞制药有限公司生产,片剂,规格 50 mg;盐酸舍曲林 50~100 mg/d,连续清晨口服 3 个月);对照组:给予脑血管病常规治疗,包括脑梗死二级预防,脑保护治疗及康复,不给予任何抗抑郁药物,失眠者可短期合用唑吡坦或苯二氮卓类安眠药。

**1.3 随访及疗效评估** 分别于治疗前及治疗后每月随访 1 次,采用 HAMD 评定抑郁症状,以符合 DSM-4 卒中后抑郁诊断标准且 HAMD 评分小于 17 分诊断 PSD 的发生,登记 PSD 的发生率;NIHSS 评分评价患者的神经功能缺损状况,采用 Barthel 指数评价日常生活活动能力,MMSE 评定认知功能。

**1.4 血清 BDNF 检测** 采集治疗前、治疗后 3 个月清晨空腹

肘前静脉收集血液标本 5 mL,离心后取血清,用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定血清 BDNF 水平,试剂盒为美国 RayBiotech 技术有限公司生产。

**1.5 不良反应及实验室指标测定** 用药前后均进行血、尿、粪常规,肝、肾功能,血糖、血脂、电解质,心电图等检测。同时记录不良事件。

**1.6 统计学处理** 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用单因素方差分析(ANOVA),前后变量的比较采用重复测量的方差分析;计数资料以例数表示,比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组治疗后不同时间点随访 NHISS、BI、MMSE、HAMD 评分比较** 两组患者入组时 NHISS、BI、MMSE、HAMD 评分比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );两组治疗后不同随访时间,NHISS、HAMD 评分干预组较对照组均降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),BI、MMSE 评分较对照组均升高,BI 评分差异有统计学意义( $P<0.05$ ),MMSE 评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

**2.2 两组治疗后 PSD 发生率比较** 干预组治疗 1、2、3 个月后 PSD 发生率为 7.1%(5/70)、4.3%(3/70)、0,随着药物治疗时间延长,抑郁症状消失,所以卒中后抑郁患者便数越来越少,共发生 7 例(10.0%);对照组发生率分别为 17 例(24.6%)、21 例(30.4%)、29 例(42.0%),共发生 37 例(53.6%)。两组同期比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.3 两组治疗前后 BDNF 水平比较** 治疗前干预组 BDNF 水平为(4.15±0.37) ng/mL,对照组为(3.92±0.43) ng/mL,比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,与对照组 [(5.72±0.67) ng/mL] 比较,干预组 BDNF 水平 [(8.38±0.74) ng/mL] 明显升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.4 不良反应观察** 干预组患者 70 例完成 3 个月治疗,2 例在治疗 1 个月以后,分别因视物模糊、心慌中断治疗;对照组 69 例均完成治疗。治疗后 3 个月两组复查患者血、尿、粪常规,肝、肾功能,电解质,心电图等变化不明显。治疗过程中干预组出现 2 例头晕,5 例嗜睡,8 例口干,5 例便秘,经对症治疗后症状均消失。

表 1 两组治疗后不同时间点随访 NHISS、BI、MMSE、HAMD 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NHISS(分)				BI 指数			
		入组	1 个月	2 个月	3 个月	入组	1 个月	2 个月	3 个月
干预组	70	7.91±0.93	3.24±0.47	2.86±0.71	1.77±0.58	49.33±9.67	72.82±8.34	89.47±6.75	96.24±4.58
对照组	69	7.78±1.34	5.16±0.83	4.37±1.16	4.06±0.79	51.16±9.83	57.79±8.41	71.32±7.58	77.64±6.96
P		0.62	0.04	0.02	0.01	0.27	0.01	0.01	0.01

续表 1 两组治疗后不同时间点随访 NHISS、BI、MMSE、HAMD 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MMSE 评分(分)				HAMD 评分(分)			
		入组	1 个月	2 个月	3 个月	入组	1 个月	2 个月	3 个月
干预组	70	20.91±4.16	22.23±3.41	23.90±3.67	24.38±4.22	11.92±2.61	8.67±2.44	6.98±1.91	5.43±1.77
对照组	69	21.42±4.33	22.70±3.39	23.85±2.84	24.06±3.57	11.45±3.34	14.33±3.16	12.81±2.39	10.27±3.78
P		0.51	0.44	0.58	0.39	0.39	0.02	0.01	0.01

### 3 讨 论

盐酸舍曲林作为 SSRI 类抗抑郁药物的一种,是目前治疗焦虑抑郁及 PSD 应用最广泛的一线药物,其有效性、安全性和耐受性均得到广泛验证。近年来,部分临床研究表明脑梗死早期应用 SSRI 类抗抑郁药物,不仅明显降低 PSD 发生率,还能促进神经元再生及可塑性改变,全面改善卒中后运动、情感调节、认知及社会功能,改善脑卒中预后<sup>[3-5,7-8]</sup>;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<sup>[5,9-10]</sup>,延迟应用则可能丧失最佳康复时机。鉴于 PSD 的高发病率、高漏诊率及高危害性,借鉴脑卒中防治中预防重于治疗的理念,早期预防性应用 SSRI 类抗抑郁药物预防 PSD 发生,对脑梗死康复尤其重要。

本研究结果显示,与脑梗死常规治疗的对照组比较,盐酸舍曲林联合常规治疗预后明显更好,NIHSS 评分、HAMD 评分明显降低,卒中后抑郁(PSD)发病率明显降低,血清 BDNF 水平与 Barthel 指数明显增高,揭示了盐酸舍曲林在改善脑梗死患者神经功能、预防 PSD 发生与提高患者日常生活能力中发挥重要的作用,有效改善急性脑梗死患者的预后,与部分国内外研究结果相符<sup>[3-5,7-8]</sup>,尽管结论尚不完全一致<sup>[11]</sup>。

SSRI 类抗抑郁药物改善脑梗死预后的具体机制尚不明确。既往研究显示,SSRI 类抗抑郁药物可能通过抗炎性介质、改善缺血脑组织供血,促进海马区神经细胞再生,调节自主神经和神经内分泌系统功能等机制起到脑保护作用,从而改善脑梗死预后和预防、治疗 PSD<sup>[3-4]</sup>。本研究结果显示,治疗 3 个月以后,脑梗死患者血清 BDNF 水平均有升高,且盐酸舍曲林干预组明显高于常规治疗对照组( $P < 0.05$ ),提示盐酸舍曲林可能通过促进中枢神经系统产生 BDNF,保护神经细胞功能,提高神经可塑性,促进神经功能的恢复,改善脑梗死患者预后。

BDNF 是在脑内合成,广泛分布于中枢神经系统内的一种蛋白质。BDNF 对神经元的存活、分化、生长发育起重要作用,并促进受损神经元的修复,防止神经元受损死亡。脑缺血损伤后 BDNF 代偿性的增高,对脑缺血后神经损伤具有明显的保护作用<sup>[12]</sup>。既往临床研究显示,血清 BDNF 水平与脑内 BDNF 水平相关,血清 BDNF 水平降低与脑梗死不良预后相关<sup>[13-14]</sup>;另有研究显示,脑梗死后早期血清 BDNF 水平降低与 PSD 发生相关<sup>[15]</sup>。本研究提示,脑梗死早期预防性应用盐酸舍曲林可能通过增加患者脑内 BDNF 水平,保护缺血神经元,从而预防 PSD 发生、促进肢体功能恢复,改善预后。

综上所述,盐酸舍曲林预防性应用治疗早期脑梗死临床疗效显著,可能通过提高脑内 BDNF 水平,从而降低患者的神经功能缺损程度和抑郁情绪,预防 PSD 发生,提高患者的日常生活能力,有效改善急性脑梗死患者的预后,且不良反应小,值得临床推广应用。

### 参考文献

- [1] 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(9882):1987-2015.
- [2] Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(24):2285-2295.
- [3] Siepmann T, Penzlin AI, Kepplinger J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors to improve outcome in acute ischemic stroke: possible mechanisms and clinical evidence

- [J]. *Brain Behav*. 2015, 5(10):e00373.
- [4] Chollet F, Tardy J, Albucher JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(2):123-130.
- [5] Narushima K, Robinson RG. The effect of early versus late antidepressant treatment on physical impairment associated with poststroke depression: is there a time-related therapeutic window? [J]. *J Nerv Ment Dis*. 2003, 191(10):645-652.
- [6] 李刚, 鲍欢, 郝俊杰, 等. 急性缺血性卒中患者的早期诊疗指南—美国心脏协会/美国卒中协会为医疗保健专业人员制定的指南(第 8 部)[J]. *中国卒中杂志*, 2013, 8(12):984-987.
- [7] Salter KL, Foley NC, Zhu L, et al. Prevention of post-stroke depression: does prophylactic pharmacotherapy work? [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(8):1243-1251.
- [8] Gaur V, Kumar A. Behavioral, biochemical and cellular correlates in the protective effect of sertraline against transient global ischemia induced behavioral despair: possible involvement of nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate study pathway[J]. *Brain Res Bull*, 2010, 82(1/2):57-64.
- [9] 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(10):2951-2960.
- [10] 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(2):177-187.
- [11] Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL, et al. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients[J]. *Psychosomatics*, 2003, 44(3):216-221.
- [12] Berretta A, Tzeng YC, Clarkson AN. Post-stroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor[J]. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14(11):1335-1344.
- [13] Lasek-Bal A, Jedrzejowska-Szypulka H, Rózycka J, et al. Low concentration of BDNF in the acute phase of ischemic stroke as a factor in poor prognosis in terms of functional status of patients[J]. *Med Sci Monit*, 2015(21):3900-3905.
- [14] Stanne TM, Åberg ND, Nilsson S, et al. Low circulating acute brain-derived neurotrophic factor levels are associated with poor long-term functional outcome after ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47(7):1943-1945.
- [15] Li J, Zhao YD, Zeng JW, et al. Serum Brain-derived neurotrophic factor levels in post-stroke depression[J]. *J Affect Disord*, 2014, 168(5):373-379.