

## 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂与缺血性脑卒中相关性的研究进展

蔡智立, 姜昕, 何奕涛 综述 郭毅 审校

暨南大学第二临床医学院神经内科, 广东省 深圳市 518020

**摘要:** 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 的研制主要基于对 5-羟色胺 (5-HT) 功能的研究, 是当前治疗抑郁症的一线药物。许多研究表明 SSRI 能影响脑卒中的发生和复发, 促进脑卒中后的运动功能恢复, 对缺血性脑卒中后的认知功能恢复以及脑卒中死亡率都有一定的影响。这些 SSRI 与缺血性脑卒中相关性的研究可能会影响到将来的治疗。

**关键词:** 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂; 血小板; 血压; 血糖; 卒中; 运动功能; 抑郁; 发病率; 认知功能

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) 是 20 世纪 80 年代开发的一类新型抗抑郁药物, 其研制主要基于对 5-羟色胺 (5-HT) 功能的研究。因其具有良好的药代学和药效学特点, 且疗效肯定, 毒副作用小, 服用方便, 因而发展迅速, 品种已达 30 余种, 常用者有 5 种, 即氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明和西酞普兰, 是当前治疗抑郁症的一线主要药物。许多研究表明, SSRI 的服用与缺血性脑卒中的发生和复发有一定的相关性, SSRI 能够改善卒中后抑郁而且能促进脑卒中后的运动功能, 对认知功能恢复也可能有一定的帮助, 对脑卒中的死亡率也有一定的影响。这些 SSRI 与缺血性脑卒中相关性的研究可能会影响到将来的治疗。本文将 SSRI 类药物与缺血性脑卒的相关性做一简要综述。

### 1 SSRI 与缺血性脑卒中的发生和复发

有研究发现患者服用 SSRI 时与缺血性脑卒中的发生和复发有一定的相关性, Jorge 等<sup>[1]</sup>发现在缺血性脑卒中后使用氟西汀抗抑郁治疗的患者复发脑卒中的风险比没有接受抗抑郁治疗的风险明显降低。而 Trifiro 等<sup>[2]</sup>的研究发现在老年抑郁患者中使用 SSRI 会增加缺血性卒中的风险, 尤其是在卒中后的前 6 个月内使用 SSRI 最为明显。Bak 等<sup>[3]</sup>发现使用 SSRI 与安慰剂相比较, 对缺血性脑卒中的发生二者之间没有明显的差异。虽然对于

SSRI 与缺血性脑卒中的发生和复发的相关性有着不同的结论, 但也有学者对 SSRI 对缺血性脑卒中发生的影响的可能机制进行了一些相关的研究, 比如说 SSRI 对血小板聚集、高血压病、糖尿病、血脂异常等的影响作用, SSRI 可能通过调节这些脑血管病的传统危险因素, 从而影响着缺血性脑卒中的发生和复发。

#### 1.1 SSRI 与血小板

SSRI 会引起血小板中 5-HT 的减少, 在临床研究发现, 用 SSRI 类药物治疗数周后, 血小板中 5-HT 含量减少了 80% ~ 90%<sup>[4]</sup>。而储存在血小板中的 5-HT 对血栓形成有着重要的影响。在一定的刺激下 (如肾上腺素) 5-HT 从血小板中释放并作用于不同的靶细胞, 通过与它的受体结合产生一氧化氮, 有着很强的血管活性<sup>[5]</sup>。而 5-HT 本身对血小板活性的影响很弱, 但是它能通过二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP)、肾上腺素、胶原等产生很强的血小板聚集作用。此外, 有研究证实了 5-HT 能提高纤维蛋白的形成, 并能增加血小板表面的聚集, 从而会导致人体血液循环中的血栓形成, 这些都说明了调节 5-HT 可能是抗血栓形成的一个新的干预靶点<sup>[6]</sup>。

SSRI 抑制血栓形成的作用可能不仅仅是因为消耗了血小板中的 5-HT。在一些体外的实验中, 一些 SSRI 类药物 (舍曲林、西酞普兰、依地普仑)

基金项目: 广东省科技厅项目 (2011B031800130); 深圳市卫生局重点项目 (201101020)

收稿日期: 2012-08-24; 修回日期: 2012-11-17

作者简介: 蔡智立 (1986-), 男, 住院医师, 在读硕士研究生, 主要从事脑血管病的研究。

通讯作者: 郭毅 (1962-), 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事脑血管病的研究。

在富含血小板的血清中有直接降低血小板活性和降低凝血功能的作用<sup>[7]</sup>。近年来出现了一些假说,这些假说提出了一些更加直接的机制,比如,SSRI能抑制血小板反应的扩增,与糖蛋白受体 IIb/IIIa的相互作用来抑制血小板的功能,而这些过程都是血小板聚集的共同通路<sup>[7]</sup>。5-HT是血小板激活的关键物质,用胶原蛋白和凝血酶进行双重刺激时,服用SSRI患者体内的血小板的聚集功能比那些未服用SSRI的患者要弱,这个作用和阿司匹林有些类似。虽然需要进一步的研究,但这些假说提出的机制也可能是SSRI减少血栓形成的机制。

### 1.2 SSRI与血压

SSRI对血压的作用可能是通过它的抗抑郁作用来实现的,SSRI对5-羟色胺再摄取的抑制有高度选择性,仅有轻微的血液动力学效应,本身对血压不会造成明显影响,而是通过高血压病发病机制上游水平的干预达到辅助降压的效果,是目前临床中研究抗抑郁治疗在降压治疗中作用的主要用药,且临床疗效已经得到一定的证实。Wilson等<sup>[8]</sup>的研究显示,在给予降压药物的同时,对患者进行心理治疗和抗抑郁药物(氟西汀)治疗有利于原发性高血压伴抑郁症状患者的血压控制。Van Haelst等<sup>[9]</sup>将舍曲林应用于伴有焦虑抑郁的原发性高血压病患者,研究结果显示实验组用药后24h动态血压及心脏变异率与对照组比较均明显改善,提示舍曲林可加强伴焦虑抑郁的原发性高血压病患者的降压疗效,并可改善血压昼夜节律及患者的自主神经功能损害。Duan等<sup>[10]</sup>所进行的临床研究同样证实了SSRI治疗可对高血压病患者的血压控制起到积极的辅助作用。但目前的研究局限于将SSRI治疗应用于伴有焦虑抑郁障碍的高血压病患者,而未将SSRI类抗抑郁药物作为高血压病患者的一线用药进行研究,故SSRI治疗在降压治疗中的作用仍有待进一步深入研究。

### 1.3 SSRI与血糖

在一些临床的研究中,横断性与纵向研究均报道抑郁症状与II型糖尿病常同时出现。一项研究报告<sup>[11]</sup>帕罗西汀与安慰剂治疗女性抑郁症患者,治疗组糖化血红蛋白(HbA1c)浓度减少,性激素结合蛋白(SHBG)浓度显著升高,对照组无上述变化,SHBG增加与胰岛素敏感性提高有关,提示帕罗西汀对降糖有利。Ghaeli等<sup>[12]</sup>研究了氟西汀对抑郁症患者空腹血糖的影响,氟西汀治疗剂量为

20~40 mg/d,4周后氟西汀组空腹血糖水平从88.5 mg/dl(基线)下降到85.0 mg/dl,8周后空腹血糖下降至79.8 mg/dl。概言之,SSRI有利于血糖水平的调节和增加胰岛素的敏感性。但是这些临床研究都有局限性,比如说样本量较小、影响因素控制不严格(如能量消耗、摄食等),这些影响因素可能对葡萄糖-胰岛素稳态产生影响。

### 1.4 SSRI与其它缺血性脑卒中危险因素

有学者认为SSRI能降低交感神经活性,通过减少血流动力学异常改变及脂质代谢异常引起的直接或间接的血管内皮细胞损害,从而减少动脉粥样硬化<sup>[13]</sup>。也有学者认为SSRI可能通过减少肾上腺素能活性或通过神经内分泌和免疫的影响来减少脑卒中的风险,但是这些学说的局限性在于缺乏相关的动物实验和临床研究证据。另外也有研究者认为SSRI可以减轻因抑郁所导致不健康的生活习惯,如吸烟、不良饮食、缺乏锻炼而导致脑卒中的风险减少<sup>[14]</sup>。

但是也有一些研究认为SSRI会增加缺血性脑卒中的危险因素,Trifiro等<sup>[2]</sup>的研究认为SSRI能通过激活5-HT与血管平滑肌细胞上的5-HT<sub>2</sub>受体结合,从而导致血管收缩,增加缺血性脑卒中的发生的风险。在另一研究中,研究者也认为SSRI会通过血管收缩作用引发颅内大动脉血栓栓塞形成,但是这种作用较弱,研究者还认为SSRI虽然有抗血小板作用,但是非常弱,不能减少缺血性脑卒中的发生<sup>[15]</sup>。总之,SSRI与缺血性脑卒中的发生和复发不论在临床研究中还是对它的机制的描述都存在很多相互矛盾的地方,未来需要更多的研究来明确SSRI与缺血性脑卒中发生和复发的相关性,并进一步阐述二者之间相关性的确切的病理生理学机制。

## 2 SSRI对卒中后康复的影响

目前认为脑组织损伤后在结构和功能上具有自我修复的能力,称之为神经的可塑性<sup>[16]</sup>。因此可以用一些方法利用脑的可塑性来促进脑损伤后的各种功能恢复,而SSRI对脑的可塑性能产生一定的影响。

### 2.1 SSRI对卒中病人运动功能康复的影响

有国外研究者对SSRI是否能促进缺血性脑卒中后运动功能的恢复进行了临床研究,所有的研究结果都说明SSRI对缺血性脑卒中后运动神经功能的恢复有着积极的作用。Pariente等<sup>[17]</sup>用临床运动

功能测试来评估 8 例缺血性脑卒中后偏瘫的恢复情况,结果显示单一剂量(20 mg)的氟西汀能改善手部的运动功能。Chollet 等<sup>[18]</sup>在 118 例不伴抑郁的有偏瘫的缺血性脑卒中患者中使用氟西汀(20 mg/d)治疗(其中有 2 例死亡,3 例退出研究),57 例试验组的 FMMS (fugl-Meyer motor scale) 评分的改善情况[34.0 分(95% CI 29.7 - 38.4)]明显好于 56 例对照组[24.3 分(19.9 - 28.7)],而且这个差异是在校正了治疗地点、年龄、继往的卒中史和 FMMS 基线分数等可能导致偏差的因素之后所产生的结果,该研究证实了氟西汀能促进缺血性脑卒中患者运动功能的恢复,而这个大型的随机双盲研究也存在着一些问题,比如说用氟西汀治疗的时间窗是多久;治疗多久会达到最好的治疗效果等需要进一步的研究证实。

## 2.2 SSRI 对卒中后认知功能的影响

有大量研究发现,SSRI 对缺血性脑卒中后的认知功能有显著影响。Kimdo 等<sup>[19]</sup>将实验动物分成 3 组,分别在沙鼠发生缺血性卒中之前给予不同剂量的氟西汀(10 mg/kg、20 mg/kg 和 40 mg/kg),用法是每天 1 次,连服 3 d,分析卒中发生后第 4 天的数据,显示 3 种剂量的氟西汀均能显著抑制缺血性卒中后高应激反应,40 mg/kg 剂量组能保护缺血所致神经元损害,促进认知功能的恢复。有研究认为 4 周的氟西汀治疗能够增加局灶性缺血卒中模型小鼠海马新生细胞的生存率以及神经生成,促进其空间认知功能的恢复<sup>[20]</sup>。Chen 等<sup>[21]</sup>提出 SSRI 类药物能够增加神经干细胞的生存率,促进轴突发展,使神经干细胞易于分化成神经元,改善认知功能。

SSRI 促进缺血性卒中后运动功能和认知功能的恢复的机制是不清楚的,目前有文献<sup>[22]</sup>对 SSRI 所介导的缺血性卒中后运动功能和认知功能的恢复的可能机制做出了一些假设,包括 SSRI 的抗炎作用,促进海马神经元的再生,降低皮质运动神经元的兴奋性,促进血管再生及促进血管内皮生长因子释放的作用,这些作用的相关机制需要进一步的研究。

## 2.3 SSRI 对卒中患者死亡率的影响

Jorge 等<sup>[1]</sup>将 104 例 6 月内发生脑卒中的患者,无论是否发生卒中后抑郁(post stroke depression, PSD),随机分成抗抑郁药组(氟西汀)和安慰剂组,对 81 例完成 12 周治疗的患者进行分析,发现

在 9 年的随访中,53 例服用 SSRI 抗抑郁药的患者有 36 例幸存(67.9%),而 28 例服用安慰剂的患者只有 10 例幸存(35.7%),说明接受主动 SSRI 抗抑郁治疗的病人更有希望幸存;此外他们还发现没有接受适当抗抑郁药治疗的病人死于心脑血管病的明显升高。Tiihonen 等<sup>[23]</sup>统计了芬兰抑郁患者中使用 SSRI 和不使用 SSRI 患者的死亡率情况,发现使用 SSRI 可以降低患者的死亡率,主要是能降低心血管病的死亡率和脑血管病的死亡率。不同的是,Starkstein 等<sup>[24]</sup>综述了近年来关于 PSD 治疗的对照研究后发现 SSRI 能否减少 PSD 患者的死亡率还需要进一步的对照研究。尽管就使用 SSRI 与卒中后死亡率的关系研究较少,且结论并不一致,就目前的资料看,可能有一定的意义。

另有研究发现服用 SSRI 会有一些较严重的副作用,比如会增加颅内出血、胃肠道出血和围手术期出血的风险<sup>[25]</sup>,在 6 个关于服用 SSRI 与脑出血风险的临床研究中,有 4 个临床研究的结果发现 SSRI 能够增加脑出血的发生,这可能与 SSRI 的抗血小板作用相关,当 SSRI 与抗血小板药(如阿司匹林)或抗凝药(如华法令)合用时,上述的出血风险会更大<sup>[27]</sup>。

综上所述,SSRI 除了能改善卒中病人的抑郁症状外,对 PSD 患者和没有抑郁症状卒中患者的运动功能康复和认知功能的改善也有着积极的影响。SSRI 的使用是否会减少卒中的发生率、复发率和死亡率;SSRI 影响卒中患者康复的机制是什么;哪些 SSRI 对卒中患者康复更有利;何时使用 SSRI 进行干预更合理;如何减少服用 SSRI 导致的出血风险等等,都需要我们更深入的研究。

## 参 考 文 献

- [1] Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, et al. Mortality and post-stroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(10): 1823-1829.
- [2] Trifiro G, Dieleman J, Sen EF, et al. Risk of ischemic stroke associated with antidepressant drug use in elderly persons. *J Clin Psychopharmacol*, 2010, 30(3): 252-258.
- [3] Bak S, Tsiropoulos I, Kjaersgaard JO, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of stroke: a population-based case-control study. *Stroke*, 2002, 33(6): 1465-1473.
- [4] Hergovich N, Aigner M, Eichler HG, et al. Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 68(4): 435-

442.

- [ 5 ] Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med*, 2009, 60(4): 355-366.
- [ 6 ] Galan AM, Lopez-Vilchez I, Diaz-Ricart M, et al. Serotonergic mechanisms enhance platelet-mediated thrombogenicity. *Thromb Haemost*, 2009, 102(3): 511-519.
- [ 7 ] Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci*, 2007, 9(1): 47-59.
- [ 8 ] Wilson DL, Ried LD. Identifying iatrogenic depression using confirmatory factor analysis of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in patients prescribed a verapamil-sustained-release-led or atenolol-led hypertension treatment strategy. *Res Social Adm Pharm*, 2011, 8(2): 641-647.
- [ 9 ] van Haelst IM, van Klei WA, Doodeman HJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and intraoperative blood pressure. *Am J Hypertens*, 2012, 25(2): 223-228.
- [ 10 ] Duan S, Xiao J, Zhao S, et al. Effect of antidepressant and psychological intervention on the quality of life and blood pressure in hypertensive patients with depression. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2009, 34(4): 313-317.
- [ 11 ] Paile-Hyvarinen M, Wahlbeck K, Eriksson JG. Quality of life and metabolic status in mildly depressed women with type 2 diabetes treated with paroxetine: a single-blind randomised placebo controlled trial. *BMC Fam Pract*, 2003, 4(1): 7.
- [ 12 ] Ghaeli P, Shahsavand E, Mesbahi M, et al. Comparing the effects of 8-week treatment with fluoxetine and imipramine on fasting blood glucose of patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2004, 24(4): 386-388.
- [ 13 ] Juurlink DN. Does the treatment of dyslipidemia affect the risk of depression or suicidal behaviour? *CMAJ*, 2004, 170(2): 192.
- [ 14 ] Joubert J, Cumming TB, McLean AJ. Diversity of risk factors for stroke: the putative roles and mechanisms of depression and air pollution. *J Neurol Sci*, 2007, 262(1-2): 71-76.
- [ 15 ] Ramasubbu R. Cerebrovascular effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a systematic review. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(12): 1642-1653.
- [ 16 ] 安荷娣, 黄东雅. 功能磁共振对脑卒中后运动功能重塑的评估. *国际神经病学神经外科杂志*, 2009, 36(5): 430-433.
- [ 17 ] Pariente J, Loubinoux I, Carel C, et al. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann Neurol*, 2001, 50(6): 718-729.
- [ 18 ] Chollet F, Tardy J, Albuher JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2011, 10(2): 123-130.
- [ 19 ] Kimdo H, Li H, Yoo KY, et al. Effects of fluoxetine on ischemic cells and expressions in BDNF and some antioxidants in the gerbil hippocampal CA1 region induced by transient ischemia. *Exp Neurol*, 2007, 204(2): 748-758.
- [ 20 ] Li WL, Cai HH, Wang B, et al. Chronic fluoxetine treatment improves ischemia-induced spatial cognitive deficits through increasing hippocampal neurogenesis after stroke. *J Neurosci Res*, 2009, 87(1): 112-122.
- [ 21 ] Chen SJ, Kao CL, Chang YL, et al. Antidepressant administration modulates neural stem cell survival and serotonergic differentiation through bcl-2. *Curr Neurovasc Res*, 2007, 4(1): 19-29.
- [ 22 ] Gaillard R, Mir O. Fluoxetine and motor recovery after ischaemic stroke. *Lancet Neurol*, 2011, 10(6): 499.
- [ 23 ] Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, et al. Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(12): 1358-1367.
- [ 24 ] Starkstein SE, Mizrahi R, Power BD. Antidepressant therapy in post-stroke depression. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(8): 1291-1298.
- [ 25 ] Abdelmalik N, Ruhe HG, Barwari K, et al. Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine on platelet function is modified by a SLC6A4 serotonin transporter polymorphism. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(12): 2168-2174.