

## 卒中后疲劳的研究进展

王兵兵 苏志强

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内二科

通信作者: 苏志强, Email: suzhiqiang2004@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.02.015

**【摘要】** 随着缺血性脑卒中发病率的增加和存活率的提高,卒中后疲劳(PSF)已成为一种常见卒中后症状。有研究表明至少有一半卒中患者出现卒中后疲劳。现对卒中后疲劳的最新研究进展进行综述,以了解其概念、发病率以及相关影响因素,并对其复杂的发病机制进行探讨。

**【关键词】** 缺血性脑卒中; 卒中后疲劳; 发病机制; 综述

**Research progress of post stroke fatigue** Wang Bingbing, Su Zhiqiang

Neurology Department II, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Su Zhiqiang, Email: suzhiqiang2004@126.com

**【Abstract】** With the increase of the incidence of ischemic stroke and the increase of the survival rate, post stroke fatigue (PSF) has become a common post stroke symptom. Studies have shown that at least half of stroke patients have PSF. This paper is to review the latest research progress of PSF, in order to understand its concept, incidence and related factors of PSF, and discuss its complex pathogenesis at the same time.

**【Key words】** Ischemic stroke; Post stroke fatigue; Pathogenesis; Review

在卒中后遗症中,最难控制的,对日常生活有重大影响的是疲劳、疼痛、情绪紊乱等慢性情感症状。卒中后疲劳(post stroke fatigue, PSF)是一种病态疲劳,其特点是持续的疲倦感<sup>[1]</sup>,常常加重患者的肢体功能障碍,对患者的日常功能和康复有重要影响<sup>[2]</sup>。25%~85%的卒中患者会发生PSF,范围如此之大可能与疲劳的定义和评估不统一有关<sup>[3]</sup>。本文回顾了有关PSF的概念、发病率、患病率、评估方法及相关影响因素的最新研究进展,并探讨其复杂的发病机制。

### 一、概述

1. 概念: 疲劳是所有人都能识别和理解的术语,但跨越个体进行定量和比较疲劳的定义是非常困难的,其原因在于无法区分疲劳现象及其影响。尽管难以定义疲劳,生理和病理疲劳之间的关键差异之一是其抗休息性,而关于PSF的报道与卒中前疲劳有明显不同<sup>[4]</sup>。最常用的定义有患者或医务人员认为在主观上缺乏身体和精神能量,且干扰正常生活<sup>[5]</sup>,或因体力或精神压力增加导致能力下降或丧失,即使没有付出很大的努力,疲劳仍导致无法维持日常的活动,并经常被口头表达为“失去驱动力”<sup>[6]</sup>。虽然基于卒中患者感官经验的角度定义了疲劳,但

其他研究人员试图从机械角度定义疲劳<sup>[7]</sup>。从机械角度,病理性疲劳被理解为放大的生理疲劳感,可以通过调节工作输出的一个或多个变量的变化而引起。由于内部投入水平与外部努力的感知运动水平之间的分离,疾病期间可能会出现疲劳<sup>[7]</sup>。

2. 发病率、患病率: 鉴于PSF的定义多种多样,其发病率(首次报告的卒中相关疲劳)和患病率(在任何特定时间出现的卒中患者人数)的估计值也不同。PSF的一项早期研究显示其发病率为75%。然而,这项研究没有提供疲劳的定义,只评估了卒中后3~24个月的44例卒中患者。因此,有学者认为该研究可能更适合评估患病率<sup>[8]</sup>。另有一项包括49项研究的系统性回顾报告显示PSF患病率在25%~85%<sup>[9]</sup>。Lynch等<sup>[10]</sup>根据对卒中患者在最初阶段和恢复阶段的随访,创建了PSF的病例定义,根据这个定义,PSF的发病率约为40%。目前临床医生或研究人员尚未就PSF的定义达成共识,但从已有的研究报道看,PSF的发病率与患病率均占较高比例,严重影响患者重返工作岗位,造成一定的经济损失。

3. 评估: 目前用于衡量PSF最常用的量表是疲劳严重程度量表(Fatigue Severity Scale, FSS)和

神经疲劳指数, 疲劳评估量表(Fatigue Assessment Instrument, FAI) 和多维疲劳量表(Multidimensional Fatigue Inventory-20, MFI-20) 也在一些研究中使用。这些问卷包括疲劳的多维性及其对日常生活的影响。其中FSS易于应用并包含身体疲劳和精神疲劳两方面, 为目前最常用的评估量表。定义中重复提及的“努力”, 以及问卷中与努力有关的陈述表明, PSF可能是一种努力的障碍。

## 二、影响因素

1. 人口统计学因素: 目前对于PSF与年龄、性别之间的关系并不明确。一些研究显示, 疲劳程度与年龄呈正相关, 而另有研究则表明年轻卒中患者的疲劳程度也很严重, 如Egerton等<sup>[11]</sup>研究发现年轻的卒中患者对重返工作的期望较高, 可能导致疲劳程度更严重。有调查报告指出, 女性卒中患者的疲劳发生率较高<sup>[12]</sup>。Meghan等<sup>[13]</sup>认为男性和女性的PSF程度不同, 可能是因为神经激活肌肉群的方式不同。多数研究显示PSF患者不太可能恢复之前的工作, 并且比没有PSF的患者更易面临失业, 但因果关系尚不清楚<sup>[14]</sup>。

2. 神经功能缺损: 运动功能障碍是导致PSF的重要因素<sup>[3]</sup>。脑梗死患者比发生TIA的患者更易疲劳<sup>[3]</sup>。梗死体积和功能恢复似乎不能预测PSF<sup>[15]</sup>, 但因为该研究通常排除因卒中导致意识水平下降或严重失语症的患者, 所以这些结果需要更大的样本研究进行证实。一些研究显示部分PSF患者可能是由于伴随抑郁症所导致的, 若有效控制抑郁和焦虑的影响后, 身体残疾与PSF之间的关联性消失。大多数的研究表明, 运动功能障碍、语言障碍、面瘫均与PSF有关。

3. 合并症、吸烟和药物: 一般来说, 吸烟不被认为是PSF的危险因素<sup>[16]</sup>。但Choi-Kwon等<sup>[3]</sup>研究发现在无抑郁症卒中患者中, 突然戒烟可能导致PSF。卒中患者常用的药物如镇静剂, 一些药物如抗抑郁药和催眠药都可能会引起疲劳<sup>[16]</sup>。

吞咽障碍与颅神经麻痹、注意力不集中、食欲减退、营养不良等有关, 尽管卒中后吞咽障碍的患者往往表现出抑郁和精力不足<sup>[17]</sup>, 但与PSF的关联尚未得到充分研究。Choi-Kwon等<sup>[3]</sup>研究发现PSF患者的食欲普遍低于没有PSF的患者, 提示可能存在关联。

4. 睡眠障碍: 50%~70%的卒中患者出现与睡眠相关的呼吸障碍(呼吸暂停低通气指数 $\geq 10$ 次/h), 27%的患者出现睡眠障碍和白天过度嗜睡<sup>[18]</sup>。在

许多研究中, PSF与睡眠障碍和白天嗜睡有关<sup>[19]</sup>。由于睡眠质量差, 患者不太可能像现在这样活跃, 他们会抱怨疲劳, 但PSF也可能会导致睡眠需求的增加, 这些关联尚未得到一致的证实。

5. 卒中前疲劳: 一些研究显示, 在卒中前疲劳的患者中, PSF的程度加重, 较没有卒中前疲劳的患者更严重<sup>[3, 19]</sup>。由于对卒中前疲劳的评估是回顾性的, 研究本身存有误差。卒中前疲劳被认为是卒中的一个危险因素, 卒中前疲劳的患者更容易出现卒中合并症。

6. 抑郁和焦虑: PSF和卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)在卒中后极为常见, 约50%的PSF患者伴有PSD<sup>[20]</sup>, 但PSF与PSD之间的关系很难评估, 因为多数用于评估抑郁的工具都包含了关于疲劳的项目。疲劳是一种具有较高辨别力的躯体症状, 可以预测PSD。

有较多的研究试图探讨PSF与焦虑之间的关系, 有学者认为疲劳与焦虑症状水平升高有关<sup>[21]</sup>, 且焦虑是急性期脑卒中患者PSF存在的唯一预测因子<sup>[22]</sup>。此外, 一些研究发现焦虑和疲劳之间存在关联, 但当控制抑郁后, 这种关联也会减弱<sup>[3]</sup>, 所以有学者认为PSF可能独立于抑郁存在。首先, PSF比PSD更为普遍, 有一些疲劳的患者并不抑郁<sup>[20]</sup>。其次, 一些研究证明给予卒中患者抗抑郁药对PSF是无效的<sup>[23]</sup>。最后, PSF可能与组织损伤相关。一些报道发现在完全康复的脑梗死患者中疲劳现象较常见, 而TIA和无组织损伤的个体以及具有脑梗死并完全康复的个体中均发生PSD<sup>[24]</sup>, 这提示PSF可能是与组织损伤引起的生化改变有关, 而抑郁则可能与事件的心理因素有关。

## 三、病理生理学机制

1. 病灶位置: PSF只发生在部分特定的卒中患者中, 表明PSF可能不是对脑部损伤的非特异性反应, 而是卒中的直接结果。目前有关病灶位置和PSF之间的关系仍然存在争议, 共识是病灶位置不是导致疲劳的决定因素。但研究表明, PSF与病灶部位可能存在一定相关性。有学者<sup>[15]</sup>研究结果发现, 与皮质卒中相比, 皮质下卒中的疲劳发生率可能更高。Staub和Bogousslavsky<sup>[25]</sup>发现后循环卒中导致丘脑和脑干病变的发生与疲劳有关。他们认为这可能与患者觉醒程度等有关, 包括上行的网状激活系统和豆状核、下丘脑和丘脑核团破坏。Chestnut<sup>[26]</sup>发现大血管卒中患者比小血管受累更易疲劳。部分脑梗死患者损伤轻微, 但仍比TIA患者更易疲劳<sup>[24]</sup>。

2. 多种机制参与PSF: 有学者认为生物因素在PSF中起主要作用<sup>[27]</sup>, 如卒中引起的下丘脑-垂体-肾上腺轴和神经递质系统的变化可能参与PSF过程。另外, De Ponche等<sup>[28]</sup>发现炎症因子在此过程中发挥作用。Ormstad等<sup>[29]</sup>观察了PSF、PSD、脑卒中类型, 梗死体积和各种细胞因子水平之间的关系, 并对PSF和PSD分别在卒中发作后6、12和18个月使用FSS和Beck抑郁量表测量, 发现IL-1 $\beta$ 可能是PSF的一个预测因子, 表明PSF可能是炎症诱发的疾病的一部分。

#### 四、小结

PSF非常普遍, 严重影响着卒中后患者的生活。目前对PSF的全面评估逐渐被人们重视, 但尚无统一的定义和评价标准, 需要进一步的探索。研究表明PSF的病因是多维的, 可能与年龄、性别、神经功能缺损、吸烟、药物、睡眠障碍、卒中前疲劳、焦虑及抑郁等因素有关。迄今为止, 由于对PSF机制研究的局限性, PSF的生物标志物尚未被确定, 还需要进一步的研究来确定什么生化特征能区分疲劳和抑郁。希望随着PSF研究的加深, 能提出新的防治措施, 以降低发病率及改善临床预后。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 论文撰写为王兵兵, 论文审校为苏志强

#### 参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2012.04.001.
- [2] Wondergem R, Pisters MF, Wouters EJ, et al. The Course of Activities in Daily Living: Who Is at Risk for Decline after First Ever Stroke? [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2017, 43(1/2): 1-8. DOI: 10.1159/000451034.
- [3] Choi-Kwon S, Han SW, Kwon SU, et al. Poststroke fatigue: characteristics and related factors [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 19(2): 84-90. DOI: 10.1159/000082784.
- [4] Nadarajah M, Goh HT. Post-stroke fatigue: a review on prevalence, correlates, measurement, and management [J]. *Top Stroke Rehabil*, 2015, 22(3): 208-220. DOI: 10.1179/1074935714Z.0000000015.
- [5] Thompson AJ. Symptomatic treatment in multiple sclerosis [J]. *Curr Opin Neurol*, 1998, 11(4): 305-309.
- [6] Lerdal A, Lee KA, Bakken LN, et al. The Course of Fatigue during the First 18 Months after First-Ever Stroke: A Longitudinal Study [J]. *Stroke Res Treat*, 2012, 2012: 126275. DOI: 10.1155/2012/126275.
- [7] Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders [J]. *Lancet*, 2004, 363(9413): 978-988. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15794-2.
- [8] Leegaard OF. Diffuse cerebral symptoms in convalescents from cerebral infarction and myocardial infarction [J]. *Acta Neurol Scand*, 1983, 67(6): 348-355.
- [9] Cumming TB, Packer M, Kramer SF, et al. The prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(9): 968-977. DOI: 10.1177/1747493016669861.
- [10] 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. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2007.08.004.
- [11] Egerton T, Hokstad A, Askim T, et al. Prevalence of fatigue in patients 3 months after stroke and association with early motor activity: a prospective study comparing stroke patients with a matched general population cohort [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 181. DOI: 10.1186/s12883-015-0438-6.
- [12] Crosby GA, Munshi S, Karat AS, et al. Fatigue after stroke: frequency and effect on daily life [J]. *Disabil Rehabil*, 2012, 34(8): 633-637. DOI: 10.3109/09638288.2011.613517.
- [13] Kirking M, Berrios BR, Nelson PA, et al. Sex Differences in Neuromuscular Fatigability of the Knee Extensors Post-Stroke [J]. *Brain Sci*, 2017, 7(1). DOI: 10.3390/brainsci7010008.
- [14] Pihlaja R, Uimonen J, Mustanoja S, et al. Post-stroke fatigue is associated with impaired processing speed and memory functions in first-ever stroke patients [J]. *J Psychosom Res*, 2014, 77(5): 380-384. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.08.011.
- [15] Delva M, Delva I. Neuroimaging characteristics and post-stroke fatigue within the first 6 months after ischemic strokes [J]. *Georgian Med News*, 2017(271): 91-95.
- [16] Wang SS, Wang JJ, Wang PX, et al. Determinants of fatigue after first-ever ischemic stroke during acute phase [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110037. DOI: 10.1371/journal.pone.0110037.
- [17] Jönsson AC, Lindgren I, Norrving B, et al. Weight loss after stroke: a population-based study from the Lund Stroke Register [J]. *Stroke*, 2008, 39(3): 918-923. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.497602.
- [18] Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2009, 73(16): 1313-1322. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bd137c.
- [19] Delva I, Lytvynenko N, Delva M. Factors associated with post-stroke fatigue within the first 3 month after stroke [J]. *Georgian Med News*, 2017(267): 38-42.
- [20] Douven E, Köhler S, Schievink SHJ, et al. Temporal Associations between Fatigue, Depression, and Apathy after Stroke: Results of the Cognition and Affect after Stroke, a Prospective Evaluation of Risks Study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2017, 44(5/6): 330-337. DOI: 10.1159/000481577.
- [21] Hawkins L, Lincoln NB, Sprigg N, et al. The Nottingham Fatigue After Stroke (NotFAST) study: results from follow-up six months after stroke [J]. *Top Stroke Rehabil*, 2017, 24(8): 592-596. DOI: 10.1080/10749357.2017.1368912.
- [22] Mutai H, Furukawa T, Hourai A, et al. Factors associated with multidimensional aspect of post-stroke fatigue in acute stroke period [J]. *Asian J Psychiatr*, 2017, 26: 1-5. DOI: 10.1016/j.ajp.2016.12.015.

## β 2-微球蛋白与脑血管疾病的相关性研究进展

张璇 丰宏林

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 丰宏林, Email: Fenghonglin567@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.02.016

**【摘要】** 目前脑血管疾病的发病率不断增长, 虽然在治疗方面已经取得了很大的突破, 但其病死率及致残率仍然非常高。研究表明, 血清 β 2-微球蛋白与脑血管疾病有显著的相关性, 现结合文献对该相关性的研究进展作一综述。

**【关键词】** 脑血管疾病; β 2-微球蛋白; 综述

**Correlation between β 2-microglobulin and cerebrovascular diseases** Zhang Xuan, Feng Honglin  
Neurology Department, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China  
Corresponding author: Feng Honglin, Email: Fenghonglin567@sina.com

**【Abstract】** At present, the incidence of cerebrovascular diseases is constantly increasing. Although cerebrovascular diseases have made great breakthroughs in the treatment, their mortality and disability rates are still very high. Studies have shown that serum β 2-microglobulin and cerebrovascular disease have a significant correlation. This paper is to review the research progress on the relationship between serum β 2-microglobulin and cerebrovascular disease with literature.

**【Key words】** Cerebrovascular disease; β 2-microglobulin; Review

如今我国脑血管疾病的发病率越来越高, 其发生机制及危险因素已逐渐成为医学研究的重点。目前已被证实的危险因素包括高血压病、糖尿病、高脂血症及高同型半胱氨酸血症等。鉴于脑血管疾病高发病率及死亡率的风险, 寻找和识别更多的危险因素就具有了重要意义。近年一些新的脑血管疾病危险因素陆续得到发现, 一个潜在的风险标志就是 β 2-微球蛋白(β 2-MG)。血清 β 2-MG 之前一

直作为评估肾小球滤过率的指标而广泛应用于临床, 其在肾损伤早期即可出现比肌酐(SCr)和尿素氮(BUN)更为敏感的变化。最近研究发现 β 2-MG 与心血管疾病或冠心病死亡率之间存在关联, 然而关于 β 2-MG 与脑血管疾病或脑血管疾病亚型之间的关联知之甚少。β 2-MG 与脑血管疾病间存在相关性的机制可能是参与了动脉粥样硬化的发生发展过程及肾功能的损伤。另外推测, β 2-MG 还能反映其

- 
- [23] Karaiskos D, Tzavellas E, Spengos K, et al. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2012, 24(3): 349-353. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.11110325.
- [24] 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.527101.
- [25] Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: a major but neglected issue[J]. Cerebrovasc Dis, 2001, 12(2): 75-81. DOI: 10.1159/000047685.
- [26] Chestnut TJ. Fatigue in stroke rehabilitation patients: a pilot study[J]. Physiother Res Int, 2011, 16(3): 151-158. DOI: 10.1002/pri.476.
- [27] Kutlubaev MA, Duncan FH, Mead GE. Biological correlates of post-stroke fatigue: a systematic review[J]. Acta Neurol Scand, 2012, 125(4): 219-227. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01618.x.
- [28] De Doncker W, Dantzer R, Ormstad H, et al. Mechanisms of poststroke fatigue[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(3): 287-293. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316007.
- [29] Ormstad H, Aass HC, Amthor KF, et al. Serum cytokine and glucose levels as predictors of poststroke fatigue in acute ischemic stroke patients[J]. J Neurol, 2011, 258(4): 670-676. DOI: 10.1007/s00415-011-5962-8.

(收稿日期: 2017-12-14)

(本文编辑: 赵静姝)