

# 脑卒中后疲劳评估及治疗的研究进展

崔清风<sup>1</sup> 熊冰<sup>1,2</sup>

疲劳是脑卒中后常见并且长期存在的并发症<sup>[1-3]</sup>。Ingles等<sup>[1]</sup>研究发现,40%的患者认为疲劳是他们最严重的后遗症之一。疲劳会影响对脑卒中后患者的运动疗法的进程<sup>[2]</sup>,并且会负面影响脑卒中患者的生理和心理状况<sup>[1]</sup>。脑卒中后疲劳与预后密切相关,一项对脑卒中患者的随访研究显示,存在脑卒中后疲劳的患者的3年死亡率更高<sup>[3]</sup>。近年来,在脑卒中患者临床康复治疗中,脑卒中后疲劳(post-stroke fatigue, PSF)正越来越得到重视。本文就PSF的定义、评估、治疗等方面进行综述。

## 1 定义及评估工具

### 1.1 定义

Staub等<sup>[4]</sup>将PSF定义为:与身体或精神过度紧张相关的可逆性的能力下降或缺失;一种严重的疲惫感,以致不能或难以维持日常生活活动。De Groot等<sup>[5]</sup>将PSF定义为:病态的、异常的、慢性的、持续的或者带来麻烦的身体疲倦和缺乏精力的感觉。Tseng<sup>[6]</sup>提出PSF包含两个组成部分:运动性疲劳和慢性疲劳,它们有不同的发生机制和易感因素。Lynch等<sup>[7]</sup>在前人的基础上提出了PSF的病例定义,可以用来检验患者是否存在PSF,它由两部分组成:①患者提出存在显著的疲劳;②疲劳影响了患者的日常生活活动。包括:①社区脑卒中患者:过去1月中,有至少2周感到疲劳/乏力/每天或几乎每天比平常更需要休息,这种疲劳影响患者参加日常生活活动;②住院脑卒中患者:脑卒中发作以来感到疲劳/乏力/每天或几乎每天比平常更需要休息,这种疲劳影响患者参加日常生活活动。这个定义只能用于交流无障碍的患者,其本身的效度和信度得到肯定,但共同信度仍需进一步的检验。

### 1.2 评估工具

目前临床研究中用于评估PSF的工具主要有:疲劳严重度量表(fatigue severity scale, FSS)、个人强度目录(checklist of individual strength, CIS)、疲劳影响量表(fatigue impact scale, FIS)、疲劳评价量表(fatigue assessment scale, FAS)、多维疲劳目录(multidimensional fatigue inventory, MFI-20)、多维疲劳症状目录(multidimensional fatigue symptom inventory, MFSI)、心境量表(profile of mood

states, POMS),马斯特里赫特问卷(Maastricht questionnaire, MQ),简明健康测量量表的活力分量表(SF-36 v2 vitality subscale),单个问题及可视化模拟量表(visual analogue scale, VAS),其最初目标人群,主要评估内容及包含选项数见表1。其中,FSS是最常用的量表,它易于运用,且兼顾了身体疲劳与精神疲劳两方面。这些量表考量了疲劳的不同维度和严重程度,不同量表诊断疲劳的标准不同,目前PSF的诊断尚无“金标准”。如表1所示,这些量表最初设计时并不是针对脑卒中人群的。Mead等<sup>[8]</sup>四位临床或科研人员从52种疲劳量表中挑选了五种常用的量表,研究它们在评估脑卒中人群时的有效性、可行性及可靠性。其中,简明疲劳量表(brief fatigue inventory, BFI)可行性最差;SF-36 v2, POMS的疲劳分量表, FAS, MFI-20这四种量表用于脑卒中患者都有效可行,而FAS的再测信度最好,但内部相容性最差。但是,这项研究没有纳入临床研究最常用的量表FSS,而且仅有55例脑卒中患者参与了这项研究,样本量较小,随机性较差,不能代表整个脑卒中人群。吴春薇等<sup>[9]</sup>对214例脑卒中患者进行了问卷调查,认为FSS、CIS和FIS这三种量表用于评价脑卒中患者时信度、效度均较好,但三者各有侧重,FSS侧重于评价脑卒中患者疲劳状况,CIS更适于评价疲劳对患者认知的影响,而FIS能更好地反映疲劳对患者实现社会功能的影响。

## 2 发病机制与治疗

### 2.1 发病机制

PSF的发病机制的研究尚存在争议。一些研究<sup>[1,4]</sup>发现PSF独立于抑郁,一些研究发现它与抑郁相关<sup>[10-12]</sup>,正因为疲劳可以是抑郁的表现,而PSF患者也可以有抑郁症状,两者存在交集,PSF与抑郁的关系密切。一些研究认为PSF与脑卒中病灶部位相关<sup>[4,13]</sup>,一些研究认为不相关<sup>[1,10]</sup>。通常认为PSF与活动水平下降相关,这在脑卒中后很常见,但是目前研究<sup>[14-15]</sup>未发现它们之间存在相关性。

疲劳可能存在潜在的生物学机制,一项纳入38例患者的研究发现疲劳与血清谷氨酸酯/谷氨酰胺比值相关<sup>[16]</sup>。乳腺癌患者的疲劳可能与皮质醇分泌失调相关<sup>[17]</sup>。这些相关

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.12.029

1 浙江大学医学院附属第二医院滨江院区,杭州,310000;2 通讯作者  
作者简介:崔清风,女,住院医师;收稿日期:2013-10-22

表1 疲劳自评量表

类型	英文名称	最初目标人群	考量维度和/或分量表	选项数
个人强度目录	checklist of individual strength(CIS)	多发性硬化 慢性疲劳综合征 健康对照人群	①主观疲劳 ②注意力 ③动机 ④身体活动水平	24
疲劳评价量表	fatigue assessment scale(FAS)	工人	疲劳严重度	10
疲劳严重度量表	fatigue severity scale(FSS)	多发性硬化 系统性红斑狼疮	疲劳严重度	9
疲劳影响量表	fatigue impact scale(FIS)	患有高血压的: 多发性硬化人群 慢性疲劳综合征人群	可注意到的影响见于: ①认知 ②运动 ③心理活动 主要的耗竭感: 疲劳,易激惹性,无法对付 的压力,消沉的感觉	40
马斯特里赫特问卷	Maastricht questionnaire(MQ)	心肌梗死	①一般健康状况 ②身体疲劳 ③精神疲劳 ④动力下降 ⑤活动减少	20
多维疲劳目录	multidimensional fatigue inventory (MFI-20)	癌症 慢性疲劳综合征 健康对照人群	①总体的 ②躯体上的 ③感情上的 ④认知上的 ⑤行为上的疲劳症状	6
多维疲劳症状目录	multidimensional fatigue symptom inventory(MFIS/dgeneral)	癌症	例如:您感到疲劳吗? ①疲劳/迟钝 ②活力/活动 ③抑郁/沮丧 ④紧张/焦虑 ⑤愤怒/敌意 ⑥困惑/迷惘	1
单个问题				
心境量表	profile of mood states(POMS)	心理障碍 健康对照人群	能量水平和疲劳 疲劳严重度	65
简明健康测量量表的活力分量表	SF-36v2 vitality subscale	慢性病		4
可视化模拟量表	visual analogue scale(VAS)	各种人群		1

机制在PSF的研究还未见报道,还需要进一步的探索。

## 2.2 共存临床因素

许多共存临床因素或并发疾病可导致疲劳,包括多种生理因素及心理因素,De Groot等<sup>[9]</sup>将这些因素归纳为表2。虽然发现了这些因素与PSF相关,但它们的潜在机制并不明朗。①疼痛。对于脑卒中发生1年以上患者,疼痛与疲劳并不相关<sup>[18]</sup>。然而,并存疼痛的脑卒中患者的疲劳度更高<sup>[3]</sup>。一项对脑卒中患者疼痛性质的研究发现,疲劳多见于慢性疼痛或紧张性头痛的脑卒中患者<sup>[19]</sup>。②抑郁。抑郁与疲劳可以共存,而且可以有共同的体验,所以两者难以鉴别,这不仅发生在脑卒中人群中,其他人群也是如此。许多研究发现,抑郁与疲劳度高相关<sup>[3,10-11,20]</sup>。③焦虑。Glader等<sup>[3]</sup>发现伴焦虑的脑卒中患者更容易报道疲劳。Naess<sup>[10]</sup>研究了相对年轻的缺血性脑卒中人群,发现伴有焦虑的患者中有71%有疲劳,而不伴焦虑的人群中只有37%有疲劳。④睡眠障碍。患有睡眠障碍的脑卒中人群更容易疲劳<sup>[18]</sup>。Choi-Kwon等<sup>[21]</sup>研究发现22%的PSF患者存在失眠,而没有疲劳的脑卒中患者

中只有11%存在失眠。

## 2.3 治疗

正因为PSF的发病机制存在多样性,它的治疗也是多样化、个体化的。临床治疗的第一步,是对患者的病史,体格检查及用药情况进行全面的评估,发现这些可治疗的潜在因素,进行对应的治疗。但是,这些共存其他疾病的情况往往是少数,PSF的有效治疗仍处于探索阶段。

**2.3.1 药物治疗:**脑卒中后,神经递质受体的敏感性改变可能导致疲劳。5-羟色胺、多巴胺、乙酰胆碱被认为是可能导致疲劳的神经递质<sup>[22]</sup>。目前,PSF的药物研究较少。

①抗抑郁药。Choi-Kwon等<sup>[20]</sup>研究了氟西汀对于PSF患者的治疗作用。研究纳入了87例PSF患者,随机服用20mg/d的氟西汀或安慰剂,连续3个月。服药开始前,开始后3个月及6个月分别进行疲劳度评估。结果显示,氟西汀虽然可以改善并发的情绪紊乱,但不能改善脑卒中后疲劳。因为氟西汀是一种5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs),Choi-Kwon进而提出5-羟色胺能系统在PSF的发生机制中并不起主导

表2 可导致脑卒中后疲劳的因素

生理因素	心理因素
<b>营养状况的改变</b>	<b>意识到的努力水平</b>
营养不良	意识到的增加见于:
低血容量/脱水	身体努力或紧张
<b>生物化学的失调</b>	精神努力或紧张
电解质失衡	<b>疾病相关应激</b>
低血糖	<b>应激源包括:</b>
<b>系统性疾病</b>	神经/物理和/或认知水平损伤
甲状腺功能低下	脑卒中作为慢性病
感染/发热	脑卒中中的改变生活方式的效应
贫血	<b>并发的心境障碍</b>
肾功能衰竭	焦虑
糖尿病	抑郁或其他心境障碍
慢性疼痛	应激相关心境障碍
慢性心功能衰竭	
炎症性疾病	
<b>药物不良反应</b>	
镇静催眠药	
抗惊厥药	
糖皮质激素	
降压药	
抗组胺药	
阿片类药物	
$\beta$ -肾上腺素能阻滞剂	
<b>睡眠障碍</b>	
住院/疼痛/疾病相关应激	
导致的慢性睡眠障碍	
睡眠呼吸暂停或其他睡眠	
呼吸障碍	
嗜睡/失眠	
<b>不活动/活动减少</b>	
废用	
活动水平下降	
休息过度	
体格缺陷	

地位。最近, Karaiskos 等<sup>[23]</sup>进行的一项多中心研究显示, 抗抑郁药对于脑卒中后患者的疲劳症状没有改善作用。研究纳入了 60 例脑卒中后抑郁的患者, 随机服用一种 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)度洛西汀或者一种经典的 5-羟色胺再摄取抑制剂(西酞普兰或舍曲林), 连续 3 个月。用药期间每月评估疲劳度。结果显示患者的疲劳度在用药后有下降, 但是数据并没有显著性差异。②神经兴奋剂。莫达非尼是促醒药, 主要通过提高兴奋性谷氨酸能突触传递和加强皮质 5-羟色胺的释放发挥作用。Brioschi 等<sup>[13]</sup>观察了莫达非尼对 23 例脑卒中患者和 17 例多发性硬化患者的作用。所有患者均服用了莫达非尼, 9 例患者因为药物不良反应退出了实验。完成实验的 31 例患者的疲劳度在 3 个月后的评估时有下降; 进一步的亚群分析发现, 疲劳度下降归因于脑干或间脑型梗死组(10 例)和多发性硬化组(12 例), 皮质型梗死组(9 例)的疲劳度在实验前后无显著差异。研究结果间接证实了网状激活系统可以介导神经性疲劳的假说。

**2.3.2 非药物治疗:**①运动疗法。运动疗法是癌症相关疲劳

最有效的非药物治疗手段<sup>[24]</sup>, 但是它对 PSF 的治疗研究还很少。Tseng 等<sup>[6]</sup>将 PSF 分为两个组分, 对 21 例脑卒中后患者研究发现, 有氧运动时摄氧峰值越高, 运动性疲劳越轻; 同时, 运动与慢性疲劳无相关性。实验间接证实了运动疗法对 PSF 有积极的效果, 但是单纯的运动疗法并不能完全解决问题。Lewis 等<sup>[25]</sup>对 66 例脑卒中后可步行的社区患者进行横断面研究发现, 疲劳与下肢伸肌力量下降相关, 认为有必要进行提高下肢伸肌力量的训练, 并深入研究这些训练对 PSF 的作用。郭丽云等<sup>[26]</sup>研究了以 Bobath 法、运动再学习为主的运动训练对 PSF 患者的运动功能和日常活动能力的影响, 二者在治疗后均有改善, 但是, 实验并没有评估疗程前后疲劳度是否改善。②认知行为疗法。认知行为疗法传统上是针对抑郁症、焦虑症等心理疾病的心理治疗方法, 已有大量循证医学证据表明认知行为疗法可以改善癌症患者及多发性硬化患者的疲劳。但是目前缺乏单纯认知行为治疗在 PSF 人群中的研究报道。③自我管理。疲劳教育与应激管理可改善癌症相关疲劳<sup>[27]</sup>和多发性硬化相关疲劳<sup>[28]</sup>, 理论上对脑卒中患者也有效果。McGeough 等对 1140 例慢性病患者中的 125 例脑卒中患者的数据进行亚群分析发现, 自我管理计划对疲劳的改善相较于对照组并没有显著性<sup>[29-30]</sup>。最近, Clarke 等<sup>[31]</sup>对 19 例 PSF 患者进行随机预实验发现, 疲劳管理集体教育治疗疲劳是可行的, 应作为深入实验的主题。

**2.3.3 中医中药:**中医疗法重视整体观, 对疲劳的治疗有着独特的优势。PSF 的中医证候类型以本虚标实证多见, 以气虚血瘀、气虚痰瘀、气阴两虚挟痰三证最常见<sup>[32]</sup>。治疗以益气养阴为主, 化痰祛瘀为辅。冯玲等<sup>[33]</sup>观察了补中益气汤对 PSF 患者的作用, 60 例患者中总有效率 95%, 全身乏力、纳差、肌肉酸痛等症状均有明显改善。但实验并未采用标准的疲劳量表, 而且未设对照组, 结论还需要进一步的验证。梁焕英等<sup>[34]</sup>研究了自拟玉郎消疲汤对 PSF 患者的作用。将 120 例患者随机分为治疗组(常规药物结合自拟玉郎消疲汤)和对照组(常规药物治疗), 连续治疗 4 周, 结果治疗组的治疗效果优于对照组。研究结果有待进一步重复验证。

**2.3.4 综合治疗:**因为 PSF 具有多样性机制的特征, 综合治疗是治疗 PSF 的研究新方向。Zedlit 等<sup>[35]</sup>进行了一项多中心的随机对照实验, 将 83 例脑卒中患者随机分为综合治疗组和单纯治疗组, 单纯治疗组采用了研究团队针对脑卒中人群设计的 12 周的认知疗法, 包含认知行为治疗及教授放松和调整的补偿策略; 综合治疗组结合了认知疗法和分级运动训练, 分级运动训练主要训练了患者的耐力, 肌力和柔韧性, 根据疗程进展逐渐增加有氧运动训练强度和肌力负荷。结果两组实验前后的疲劳度均下降, 而综合治疗组的效果优于单纯治疗组。认知疗法可缓解脑卒中患者的疲劳, 当认知疗法结合分级运动训练时效果更好<sup>[35]</sup>。

### 3 小结

目前尚无广泛接受的脑卒中后疲劳的定义,PSF的诊断尚没有“金标准”和广泛采用的针对脑卒中人群的评估量表,研究时可能需要采用多个量表以考量PSF的不同维度。PSF的发病机制复杂多样,虽然发现了许多可导致疲劳的因素,但它们的潜在机制并不明朗。已有循证医学证据表明认知疗法对PSF是有效的,当它结合分级运动训练时效果更好。未来,综合治疗是PSF治疗发展的方向,仍需进行大量循证医学研究以建立PSF的治疗策略。多种药物治疗及非药物治疗手段,值得我们进行设计优良的随机对照临床试验。

### 参考文献

- [1] Ingles JL, Eskes GA, Phillips SJ. Fatigue after stroke[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1999, 80(2):173—178.
- [2] Morley W, Jackson K, Mead GE. Post-stroke fatigue: an important yet neglected symptom[J]. Age Ageing, 2005, 34(3): 313.
- [3] Glader EL, Stegmayr B, Asplund K. Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden[J]. Stroke, 2002, 33(5):1327—1333.
- [4] Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: a major but neglected issue[J]. Cerebrovasc Dis, 2001, 12(2):75—81.
- [5] De Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: implications for stroke rehabilitation[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2003, 84(11):1714—1720.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Mead G, Lynch J, Greig C, et al. Evaluation of fatigue scales in stroke patients[J]. Stroke, 2007, 38(7):2090—2095.
- [9] 吴春薇,刘占东,张拥波,等.3种疲劳量表对脑梗死疲劳状况的综合评价[J].中国康复理论与实践,2009,15(5):458—460.
- [10] Naess H, Nyland HI, Thomassen L, et al. Fatigue at long-term follow-up in young adults with cerebral infarction[J]. Cerebrovasc Dis, 2005, 20(4):245—250.
- [11] 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.
- [12] van der Werf SP, van den Broek HL, Anten HS, 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.
- [13] Brioschi A, Gramigna S, Werth E, et al. Effect of modafinil on subjective fatigue in multiple sclerosis and stroke patients[J]. Eur Neurol, 2009, 62(4):243—249.
- [14] Michael KM, Allen JK, Macko RF. Fatigue after stroke: relationship to mobility, fitness, ambulatory activity, social support, and falls efficacy[J]. Rehabil Nurs, 2006, 31(5): 210—217.
- [15] Michael K, Macko RF. Ambulatory activity intensity profiles, fitness, and fatigue in chronic stroke[J]. Top Stroke Rehabil, 2007, 14(2):5—12.
- [16] Syed AB, Castell LM, Ng A, et al. Plasma glutamate levels predict fatigue after TIA and minor stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2007, (23):117.
- [17] Bower JE, Ganz PA, Dickerson SS, et al. Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors[J]. Psychoneuroendocrinol, 2005, 30(1):92—100.
- [18] 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.
- [19] Widar M, Ek AC, Ahlström G. Coping with long-term pain after a stroke[J]. J Pain Symptom Manage, 2004, 27(3):215—225.
- [20] Choi-Kwon S, Choi J, Kwon SU, et al. Fluoxetine is not effective in the treatment of post-stroke fatigue: a double-blind, placebo-controlled study[J]. Cerebrovasc Dis, 2007, 23(2—3):103—108.
- [21] Choi-Kwon S, Han SW, Kwon SU, et al. Poststroke fatigue: characteristics and related factors[J]. Cerebrovasc Dis, 2005, 19(2):84—90.
- [22] Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia[J]. J Neurol Sci, 2000, 179(S1—2):34—42.
- [23] Karaiskos D, Tzavellas E, Spengos K, et al. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of post-stroke depression, anxiety, and fatigue[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2012, 24(3):349—353.
- [24] Arnold M, Taylor NF. Does exercise reduce cancer-related fatigue in hospitalised oncology patients? A systematic review[J]. Onkologie, 2010, 33(11):625—630.
- [25] 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.
- [26] 郭丽云,史长青,王潞萍,等.运动疗法对脑卒中后疲劳患者运动功能和日常生活活动能力的影响[J].中国康复医学杂志,2011, 26(7):676—678.
- [27] Neeffjes EC, van der Vorst MJ, Blauwhoff-Busker molen S, et al. Aiming for a better understanding and management of cancer-related fatigue[J]. Oncologist, 2013, 18(10):1135—1143.
- [28] Oral A, Yaliman A. Revisiting the management of fatigue in multiple sclerosis in the context of rehabilitation: a narrative review of current evidence[J]. Int J Rehabil Res, 2013, 36(2):97—104.
- [29] McGeough E, Pollock A, Smith LN, et al. Interventions for post-stroke fatigue[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, (3):CD007030.
- [30] Lorig KR, Ritter P, Stewart AL, et al. Chronic disease self-management program: 2-year health status and health care utilization outcomes[J]. Med Care, 2001, 39(11):1217—1223.
- [31] Clarke A, Barker-Collo SL, Feigin VL. Poststroke fatigue: does group education make a difference? A randomized pilot trial[J]. Top Stroke Rehabil, 2012, 19(1):32—39.
- [32] 蓝燕红,陈仰昆,陈凤兰,等.脑卒中后疲劳中医证候分布特点研究[J].中医中药导报,2013,10(8):117—118.
- [33] 冯玲,何玲燕,茹文亚,等.补中益气汤对卒中后疲劳的疗效观察[J].中国康复理论与实践,2011,17(4):375—376.
- [34] 梁焕英,兰鹏,梁惠志,等.自拟玉郎消疲汤治疗中风后疲劳60例[J].中医药导报,2013,19(3):30—32.
- [35] 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.