

帕罗西汀联合氟哌噻吨美利曲辛治疗脑卒中后重性抑郁障碍的临床观察

张丽雅*,何佳,徐东勋(中航工业三六三医院神经内科,成都 610041)

中图分类号 R749.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)09-1170-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.09.05

摘要 目的:观察帕罗西汀联合氟哌噻吨美利曲辛治疗脑卒中后重性抑郁的疗效和安全性。方法:120例脑卒中后重性抑郁障碍患者随机分为A组(40例)、B组(40例)和C组(40例)。所有患者均给予脑卒中的常规治疗;在此基础上,A组患者给予盐酸帕罗西汀肠溶缓释片25 mg,口服,每日1次;B组患者给予氟哌噻吨美利曲辛片20 mg,口服,每日2次;C组患者给予盐酸帕罗西汀肠溶缓释片(用法用量同A组)+氟哌噻吨美利曲辛片(用法用量同B组)。各组均连用28 d。观察各组患者的临床疗效,治疗前后神经功能缺损程度(NIHSS)评分、日常生活能力(ADL)评分、汉密尔顿抑郁量表(HADM)评分、生活质量评定量表(SS-QOL)评分,住院天数及不良反应发生情况。结果:C组患者总有效率显著高于A、B组,住院天数显著少于A、B组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但A、B两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。各组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,各组患者NIHSS、ADL、HADM、SS-QOL评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗10、28 d后,各组患者NIHSS、HADM、SS-QOL评分均显著低于同组治疗前,随治疗时间延长逐渐降低,且C组显著低于A、B组同期;各组患者ADL评分均显著高于同组治疗前,随治疗时间延长逐渐升高,且C组显著高于A、B组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$);但A、B两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,帕罗西汀联合氟哌噻吨美利曲辛治疗脑卒中后重性抑郁障碍的疗效显著,可减轻神经功能损伤,改善抑郁症状,提高生活质量,且未增加不良反应的发生。

关键词 帕罗西汀;氟哌噻吨美利曲辛;脑卒中后重性抑郁障碍;疗效;安全性

Clinical Observation of Paroxetine Combined with Flupentixol Melitracen in the Treatment of Post-stroke Major Depressive Disorder

ZHANG Liya, HE Jia, XU Dongxun (Dept. of Neurology, No. 363 Hospital of China Aviation Industry, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe therapeutic efficacy and safety of paroxetine combined with flupentixol melitracen in the treatment of post-stroke major depressive disorder (PSMDD). **METHODS:** 120 PSMDD patients were randomly divided into group A (40 cases), group B (40 cases) and group C (40 cases). All patients received routine stroke treatment; group A was additionally given Paroxetine hydrochloride enteric-coated sustained-release tablet 25 mg orally, once a day; group B was additionally given Flupentixol melitracen tablet 20 mg orally twice a day; group C was additionally given Paroxetine hydrochloride enteric-coated sustained-release tablet (same usage and dosage as group A)+flupentixol melitracen (same usage and dosage as group B). Three groups were treated for 28 d. Clinical efficacies of 3 groups were observed as well as NIHSS, ADL, HADM, SS-QOL score, hospitalization stay and the occurrence of ADR. **RESULTS:** Total response rate of group C was significantly higher than those of group A and B; hospitalization day was significantly less than those of group A and B, with statistical significance ($P<0.05$); there was no statistical significance between group A and B ($P>0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR among 3 groups ($P>0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in NIHSS, ADL, HADM, SS-QOL score among 3 groups ($P>0.05$). After 10, 28 d of treatment, NIHSS, HADM, SS-QOL score of 3 groups were significantly lower than before, above indexes were decreased gradually as time, and the group C were lower than the group A and B; ADL score of 3 groups were significantly higher than before, this index was increased gradually as time, and the group C were lower than the group A and B with statistical significance ($P<0.05$); there was no statistical significance between group A and B ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Based on routine treatment, paroxetine combined with flupentixol melitracen in the treatment of PSMDD can relieve neurologic function injury, improve depression condition and the quality of life without increasing the occurrence of ADR.

KEYWORDS Paroxetine; Flupentixol melitracen; Post-stroke major depressive disorder; Efficacy; Safety

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址:江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层
电话:025-86816983 邮编:210018

* 主治医师。研究方向:神经内科。E-mail:lanhe626@163.com

随着人们生活水平的逐渐提高,生活节奏的不断加快,脑卒中患病率也呈逐渐上升趋势,该病的治疗和预后已成为临床研究的重点^[1]。脑卒中后重性抑郁障碍是脑卒中患者发病后常见并发症之一,也是脑卒中患者最常见的情感障碍性心理疾病之一,具有发病率高、危害严重的特点。有报道证实,脑卒中后重性抑郁障碍约占脑卒中患者的30%~45%,且大多发生在脑卒中发病后2~12个月^[2]。该病以失眠、抑郁、焦虑等为主要临床表现,脑卒中后重性抑郁障碍患者在病情较为严重时甚至会出现轻生、自杀倾向,以致影响患者的生活质量;此外,因脑卒中后重性抑郁障碍患者不良的情绪反应及消极的心理状态,不利于其神经功能的恢复,而增加死亡率。因此,早期明确诊断并予以及时对症治疗对脑卒中后重性抑郁障碍患者就显得尤为重要^[3]。目前,临床常用三环类抗抑郁药物,但疗效欠佳,且有诸多不良反应存在,已被限制使用^[4]。国内外研究表明,帕罗西汀治疗脑卒中后重性抑郁障碍安全、有效^[5]。为此,在本研究中笔者观察了帕罗西汀联合氟哌噻吨美利曲辛治疗脑卒中后重性抑郁障碍患者的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2015年1月—2016年1月我院收治的120例脑卒中后重性抑郁障碍患者。按随机数字表法将所有患者分为A组(40例)、B组(40例)和C组(40例)。各组患者性别、年龄、体质量、体质量指数(BMI)等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

表1 各组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients among 3 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	体质量,kg	BMI,kg/m ²	病程,年
A组	40	22/18	58.24±8.26	60.28±9.24	21.36±4.18	6.32±2.02
B组	40	20/20	58.36±8.27	59.86±9.18	21.42±4.18	6.20±2.00
C组	40	24/16	57.86±8.24	60.12±9.20	21.60±4.19	6.16±2.01

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①年龄30~85岁;②均符合2005年世界卫生组织(WHO)中关于脑卒中后重性抑郁的相关诊断标准^[6]。排除标准:①有原发性精神障碍病史;②伴有原发性严重心、肺、肾等脏器功能不全;③患者或其家属不同意或自愿退出本研究者。

1.3 治疗方法

所有患者均给予脑卒中的常规治疗;在此基础上,A组患者给予盐酸帕罗西汀肠溶缓释片(GlaxoSmithKlineInc,规格:25 mg/片,批准文号:国药准字H20120121)25 mg,口服,每日1次;B组患者给予氟哌噻吨美利曲辛片(丹麦灵北制药有限公司,规格:每片含氟哌噻吨0.5 mg、美利曲辛10 mg,批准文号:国药准字H20130126)

20 mg,口服,每日2次;C组患者给予盐酸帕罗西汀肠溶缓释片(用法用量同A组)+氟哌噻吨美利曲辛片(用法用量同B组)。各组均连用28 d。

1.4 观察指标

1.4.1 治疗前后神经功能缺损程度(NIHSS)评分 NIHSS评分^[7]:总分42分,分数越高表示患者神经功能损伤越严重。

1.4.2 治疗前后日常生活能力(ADL)评分、汉密尔顿抑郁量表(HADM)评分 ADL评分^[8]:总分34分,分数越高表示患者日常生活能力越好。HAMD评分^[9]:总分28分,分数越低表示患者抑郁程度越轻。

1.4.3 治疗前后生活质量评定量表(SS-QOL)评分 SS-QOL分数越低表示患者生活质量越好^[10-11]。

1.4.4 住院天数 观察两组患者的住院天数。

1.4.5 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

显效:治疗后HADMD评分减少 $\geq 75\%$,ADL评分降低 $> 75\%$,抑郁症状基本消失,伴有积极的心理状态;有效:治疗后HADMD评分减少 $25\% \sim < 75\%$,ADL评分降低 $50\% \sim 75\%$,抑郁症状明显改善,心态向积极方向改变;无效:治疗后HADMD评分减少 $\leq 25\%$,ADL评分降低 $< 50\%$,抑郁症状无明显改善,甚有加重^[12]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者临床疗效比较

C组患者总有效率显著高于A、B组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但A、B两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 各组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies among 3 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率,%
A组	40	9(22.50)	16(40.00)	15(37.50)	62.50
B组	40	10(25.00)	17(42.50)	13(32.50)	67.50
C组	40	15(37.50)	22(55.00)	3(7.50)	92.50*

注:与A、B组比较,* $P<0.05$

Note: vs. group A, B,* $P<0.05$

2.2 各组患者治疗前后NIHSS评分比较

治疗前,各组患者NIHSS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗10、28 d后,各组患者NIHSS评分均显著低于同组治疗前,随治疗时间延长逐渐降低,且C组显著低于A、B组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$);但A、B两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 各组患者治疗前后NIHSS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 3 Comparison of NIHSS score among 3 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗10 d后	治疗28 d后
A组	40	37.58±3.86	35.02±3.40*	32.12±3.24 [△]
B组	40	37.42±3.84	34.86±3.42*	31.64±3.18 [△]
C组	40	37.40±3.84	28.56±3.20**	22.42±2.64 ^{△△}

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与A、B比较,** $P<0.05$;与治疗10 d比较,[△] $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. group A, B, ** $P<0.05$; vs. 10 d after treatment, [△] $P<0.05$

表4 各组患者治疗前后ADL评分、HADM评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 4 Comparison of ADL score and HADM score among 3 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	ADL评分			HADM评分		
		治疗前	治疗10 d后	治疗28 d后	治疗前	治疗10 d后	治疗28 d后
A组	40	18.02±3.86	21.28±4.40*	24.60±2.20 [△]	26.80±4.92	24.30±4.64*	20.04±4.02 [△]
B组	40	18.68±3.84	22.02±4.41*	24.82±2.18 [△]	26.64±4.90	24.56±4.66*	21.00±4.06 [△]
C组	40	18.86±3.20	24.02±4.20**	28.30±2.18 ^{△△}	25.24±5.04	20.20±4.24**	15.36±3.02 ^{△△}

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与A、B比较,** $P<0.05$;与治疗10 d比较,[△] $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. group A, B, ** $P<0.05$; vs. 10 d after treatment, [△] $P<0.05$

治疗前,各组患者SS-QOL评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗10、28 d后,各组患者SS-QOL评分均显著低于同组治疗前,随治疗时间延长逐渐降低,且C组显著低于A、B组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$);但A、B两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

表5 各组患者治疗前后SS-QOL评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 5 Comparison of SS-QOL score among 3 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗10 d后	治疗28 d后
A组	40	94.48±13.46	87.26±10.92*	74.24±9.26 [△]
B组	40	94.20±13.45	86.86±10.90*	73.68±9.24 [△]
C组	40	95.20±13.46	81.32±10.20**	68.12±8.26 ^{△△}

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与A、B比较,** $P<0.05$;与治疗10 d比较,[△] $P<0.05$

Note: before treatment, * $P<0.05$; vs. group A, B, ** $P<0.05$; vs. 10 d after treatment, [△] $P<0.05$

2.5 各组患者住院天数比较

C组患者住院天数显著少于A、B组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但A、B两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表6。

表6 各组患者住院天数比较($\bar{x} \pm s$,d)

Tab 6 Comparison of hospitalization day among 3 groups($\bar{x} \pm s$, d)

组别	n	住院天数
A组	40	38.62±10.24
B组	40	37.86±10.23
C组	40	31.24±9.26 [△]

注:与A、B组比较,* $P<0.05$

Note: vs. A, B group, * $P<0.05$

2.6 不良反应

A组患者出现便秘2例,腹泻2例,头痛1例,不良反

2.3 各组患者治疗前后ADL评分、HADM评分比较

治疗前,各组患者ADL评分、HADM评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗10、28 d后,各组患者ADL评分均显著高于同组治疗前,随治疗时间延长逐渐升高,且C组显著高于A、B组同期;各组患者HADM评分均显著低于同组治疗前,随治疗时间延长逐渐降低,且C组显著低于A、B组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$);但A、B两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

2.4 各组患者治疗前后SS-QOL评分比较

应发生率为12.50%;B组患者出现腹痛2例,头晕2例,不良反应发生率为10.00%;C组患者出现腹泻1例,头痛1例,头晕1例,不良反应发生率为7.50%。各组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。发生不良反应的患者在停药数天后症状自动消失,且治疗过程中均无严重不良反应发生。

3 讨论

脑卒中疾病的发生不仅可损伤患者的脏器功能,还可伴有多种情感障碍,尤以脑卒中后抑郁障碍最为常见^[13-14]。相关资料报道,对于脑卒中后抑郁障碍的发病机制目前尚未完全清楚,可能为:(1)脑卒中导致内分泌紊乱,神经递质、神经营养因子分泌失常,阻碍去甲肾上腺素、多巴胺及5-羟色胺等中枢神经递质的传递;(2)所患疾病给患者及其家庭带来一定的经济负担,使患者产生心理压力,导致心理、生理失衡^[15-16]。因此,及早明确诊断并予以及时治疗是治疗该病的关键^[17]。有研究发现,帕罗西汀与氟哌噻吨美利曲辛治疗脑卒中后抑郁障碍均具有较好的疗效和安全性^[18]。

帕罗西汀是一种5-羟色胺再摄取抑制剂,有文献报道,帕罗西汀的作用机制为通过选择性的抑制神经突触前膜对5-羟色胺的再摄取,导致突触间隙积累大量5-羟色胺,增加突触间隙的5-羟色胺浓度以促进传递,达到抗抑郁的目的^[19]。有研究表明,帕罗西汀对焦虑情绪及精神疾病也有一定的疗效^[20]。此外,帕罗西汀具有不含活性成分的阻滞层与亲水基质的含药层,该含药层可较好的释放药物性能,可在一定程度上避免其他抗酸药物及食物的影响,从而减少不良反应的发生^[21]。有报道认为,虽然帕罗西汀与传统三环类抗抑郁药物相比副作用较小,但单独使用起效较慢^[22]。本研究结果显示,C组患者总有效率显著高于A、B组,差异均有统计学意义;

但A、B两组间比较差异无统计学意义。这与相关研究结果一致^[22]。

氟哌噻吨美利曲辛是由小剂量美利曲辛与氟哌噻吨组成的复合制剂。美利曲辛可拮抗突触前膜对去甲肾上腺素以及5-羟色胺的再摄取能力,增加突触间隙的单胺类递质浓度;氟哌噻吨属多巴胺受体拮抗药,小剂量主要作用于突触前膜多巴胺自身调节受体,可促进多巴胺的合成及释放,该作用机制与帕罗西汀抑制脑卒中后抑郁障碍作用机制一致。有研究发现,氟哌噻吨和美利曲辛在副作用方面可相互拮抗^[23]。有临床研究证实,氟哌噻吨美利曲辛比单独使用氟哌噻吨和美利曲辛具有更好的疗效^[24]。帕罗西汀和氟哌噻吨美利曲辛具有相同的抑制抑郁作用,这两种药物在治疗脑卒中后抑郁障碍上具有协同作用。本研究结果显示,治疗10、28 d后,各组患者NIHSS评分、HADAM评分、SS-QOL评分均显著低于同组治疗前,随治疗时间延长逐渐降低,且C组显著低于A、B组同期;各组患者ADL评分均显著高于同组治疗前,随治疗时间延长逐渐升高,且C组显著高于A、B组同期,差异均有统计学意义;但A、B两组间比较差异均无统计学意义。C组患者住院天数显著少于A、B组,差异均有统计学意义;但A、B两组间比较差异无统计学意义。各组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。

综上所述,在常规治疗的基础上,帕罗西汀联合氟哌噻吨美利曲辛治疗脑卒中后重性抑郁障碍的疗效显著,可减轻神经功能损伤,改善抑郁症状,提高生活质量,且未增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] Simats A, García-Berrococo T, Montaner J. Neuroinflammatory biomarkers: from stroke diagnosis and prognosis to therapy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1862(3): 411-424.

[2] 王雨.血清皮质醇水平与脑卒中后抑郁的相关性及其对治疗的指导意义[J]. *解放军医药杂志*, 2015, 26(11): 85-88.

[3] 祁亚伟,李学,吴少璞,等.乌灵胶囊联合氟哌噻吨/美利曲辛片治疗脑卒中后抑郁疗效观察[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(8): 827-828.

[4] 罗方接,李小云.80例老年缺血性脑卒中后抑郁干预治疗的临床观察[J]. *中华全科医学*, 2015, 12(3): 430-431.

[5] 汪昆.盐酸帕罗西汀对治疗脑卒中后抑郁的临床作用研究[J]. *陕西医学杂志*, 2016, 45(4): 490-491.

[6] 阳秀琪,董福仁,张祥林.卒中后抑郁脑磁共振的研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2016, 37(1): 99-100.

[7] 郭双喜,马安娜,史莉瑾.糖化血红蛋白水平与急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损及预后的关系[J]. *山东医药*, 2014, 54(8): 32-34.

[8] 张猛,方云亮,杜小鹏.依达拉奉减轻颈动脉支架置入术老年患者脑血管痉挛的疗效观察[J]. *中国药房*, 2014, 25

(18):1680-1682.

[9] 胡海萍,吴志国,吴荣琴,等.孕晚期综合性医院焦虑抑郁量表评分对产后抑郁的预测研究[J]. *中华精神科杂志*, 2014, 47(6): 254-255.

[10] 许峰,王建民,焦宗久,等.氟哌噻吨美利曲辛片联合盐酸帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁效果观察[J]. *国际精神病学杂志*, 2016, 42(5): 867-869.

[11] 吕学武,田文景,朱向东,等.象势思维在中医临床疗效判定中的应用探析[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 28(2): 510-513.

[12] 刘红兵,刘莹,卢云娟.心理护理对老年慢性阻塞性肺疾病患者抑郁焦虑状态及生活质量的影响[J]. *西部医学*, 2016, 28(1): 127-129.

[13] Alonazi WB. The impact of chronic disease on orphans' quality of life living in extended social care services: a cross sectional analysis[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2016, 14(1): 1-6.

[14] 李姝,李云,王玮,等.卒中后抑郁大鼠情感障碍相关脑区小胶质细胞的增殖变化[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2016, 25(5): 312-313.

[15] 李涛,范吉平,曹克刚,等.正天丸对多巴胺、硝酸甘油诱导的偏头痛大鼠模型脑干神经递质影响[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 28(2): 444-446.

[16] 李亚渭.社区护理对脑卒中后抑郁患者的影响研究[J]. *吉林医学*, 2014, 35(26): 5934-5934.

[17] 张东清,曾伟杰,熊丹.心理干预对脑卒中后抑郁患者康复依从性及康复效果的影响[J]. *西部医学*, 2014, 26(6): 757-759.

[18] Cai S, Lu H, Bai Z, et al. Paliperidone extended-release tablets in Chinese patients with schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11(default): 1817-1834.

[19] 王书田.帕罗西汀合并不同剂量阿立哌唑治疗强迫症的临床观察[J]. *吉林医学*, 2015, 36(7): 1366-1367.

[20] 谢向阳,任宏英,李银科,等.盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的制备及体外释放研究[J]. *西北药学杂志*, 2016, 31(4): 124-125.

[21] 梁桂英.优化医院药物管理,减少药物不良反应的措施[J]. *海峡药学*, 2015, 27(11): 282-283.

[22] Perrot S, Russell IJ. More ubiquitous effects from non-pharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: a meta-analysis examining six core symptoms[J]. *Eur J Pain*, 2014, 18(8): 1067-1080.

[23] 弓三东,崔立红,王晓辉,等.氟哌噻吨美利曲辛在胃食管反流性咳嗽治疗中的作用[J]. *解放军医药杂志*, 2015, 25(4): 60-63.

[24] Varga E, Schnell Z, Tényi T, et al. Compensatory effect of general cognitive skills on non-literal language processing in schizophrenia: a preliminary study[J]. *J Neurolinguistics*, 2014, 29(1): 1-16.

(收稿日期:2016-08-29 修回日期:2017-01-18)

(编辑:陈宏)