

帕罗西汀治疗卒中后抑郁/焦虑的疗效及安全性

王芳, 蔺雪梅, 史亚玲, 刘国正, 职瑾, 吴松笛*

西安市第一医院神经内科, 陕西 西安 710002

摘要: **目的** 探讨帕罗西汀治疗卒中后抑郁/焦虑的疗效及安全性。**方法** 选取西安市第一医院收治的 312 例脑卒中后抑郁/焦虑患者, 随机均分为观察组和对照组。对照组患者予以常规、对症、支持治疗及康复训练、心理干预, 观察组在此基础上予以盐酸帕罗西汀治疗, 每次 1 片, 每日清晨服 1 次。所有患者治疗 2 个月。比较分析两组的临床疗效, 患者治疗前后的 Hamilton 抑郁量表 (HAMD) 评分、焦虑量表 (HAMA) 评分, 血浆 P 物质 (SP)、神经肽 Y (NPY)、皮质醇 (Cor) 含量及副作用量表 (TESS) 评分。**结果** 治疗后, 两组患者的 HAMD、HAMA 评分均明显下降 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组和研究组的临床总有效率分别为 60.26% 和 87.82%, 研究组明显优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者的 SP、Cor 均明显下降, NPY 明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 并且观察组的改善程度高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组有部分患者出现了厌食、恶心、头晕、失眠等反应, 但均可耐受, 观察组的 TESS 评分与对照组相比差异无统计学意义。**结论** 帕罗西汀治疗卒中后抑郁/焦虑能够有效降低抑郁、焦虑症状, 改善神经肽和皮质醇水平, 疗效显著, 安全性较好, 值得临床应用和进一步研究。

关键词: 脑卒中; 抑郁; 焦虑; 帕罗西汀; 安全性

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)09-1306-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.022

Efficacy and safety of paroxetine in treatment of post-stroke depression and anxiety

WANG Fang, LIN Xue-mei, SHI Ya-ling, LIU Guo-zheng, ZHI Jin, WU Song-di

Neurology Department, Xi'an First Hospital, Xi'an 710002, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of paroxetine in the treatment of post-stroke depression and anxiety. **Methods** Patients with post-stroke depression and anxiety (312 cases) were randomly divided into observation and control groups. All patients were given routine, symptomatic, supportive treatment and rehabilitation training, psychological intervention, in addition, the observation group was treated with paroxetine hydrochloride. The Hamilton Depression Scale (HAMD) score, anxiety scale (HAMA) score, plasma substance P (SP), neuropeptide Y (NPY), cortisol (Cor) content and side effects scale (TESS) score of both groups before and after treatment were analyzed and compared. **Results** After treatment, the HAMD and HAMA scores of two groups were significantly decreased, and those of the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). The clinical curative effect of the observation group was better than that of the control group ($P < 0.05$). In both groups, the levels of SP and Cor were significantly decreased, NPY was significantly increased, and the improvement of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). In the observation group, some patients had anorexia, nausea, dizziness, insomnia and other reactions, but they were tolerant, and there was no significant difference in the TESS score between the observation group and control group. **Conclusion** Paroxetine treatment of post-stroke depression/anxiety can reduce depression and anxiety symptoms, improve neuropeptide and cortisol levels, and have good curative effect and good safety. It is worthy of clinical application and further study.

Key words: stroke; depression; anxiety; paroxetine; safety

收稿日期: 2017-05-26

作者简介: 王芳 (1974—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为脑血管病。Tel: 13909186946 E-mail: wangfang_1974@medicinepap.com

*通信作者 吴松笛 (1972—), 男, 在读博士, 主任医师, 研究方向为脑血管病、神经眼科。

Tel: 13909186946 E-mail: wusongdi_1972@medicinepap.com

卒中后抑郁/焦虑是脑血管病的常见并发症,发病率一般为 25%~68%,对脑卒中患者的预后影响较大,直接降低患者的生活质量^[1-2]。卒中后抑郁的生化机制主要是脑内单胺类神经递质的代谢紊乱,安全有效的抗抑郁治疗是确保患者得到安全、有效治疗的关键^[3]。帕罗西汀是一种 SSRI 类药物,治疗抑郁症和焦虑障碍的疗效确切,并能有效防止复发和再发,毒副作用较少^[4]。笔者主要根据西安市第一医院神经内科的诊治经验,研究了盐酸帕罗西汀治疗卒中后抑郁/焦虑的疗效及其安全性,以及其对神经肽和皮质醇水平的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象选自 2012 年 1 月—2015 年 12 月西安

市第一医院收治的脑卒中后抑郁/焦虑患者,共 312 例。纳入标准:(1)脑卒中符合第四届全国脑血管病会议中脑血管病的相关诊断标准,且为首次发病;(2)伴随抑郁/焦虑状态,持续 2 周以上,HAMD 评分 ≥ 17 分,且既往无精神病史;(3)治疗前 3 个月未服用抗抑郁剂及神经阻滞剂等药物;(4)患者知情同意本研究,可配合治疗。排除标准:(1)急性出血性脑卒中、老年痴呆、血管性痴呆、意识障碍;(2)合并严重感染、自身免疫性疾病、血液系统疾病、严重肝肾功能不全等。将 312 例患者进行分组,按照住院号以随机数字表法平均分为观察组和对照组各 156 例。比较观察组与对照组患者的基本临床资料,差异无统计学意义,表明两组研究对象的可比性高,见表 1。

表 1 两组患者的临床资料对比

Table 1 Comparison on clinical data between two groups

组别	n/例	年龄/岁	性别/例		病程/月	NIHSS 评分/分
			男	女		
对照	156	57.9 \pm 7.3	102	54	5.1 \pm 1.1	15.6 \pm 4.4
观察	156	59.2 \pm 8.7	98	58	5.2 \pm 0.8	15.3 \pm 4.5

1.2 治疗方法

对照组患者均接受抗栓、控制血压、保护神经、营养脑细胞、调脂及其他支持治疗,并根据患者个体情况实施康复训练和心理干预。在对照组的治療基础上,观察组再予以盐酸帕罗西汀片口服治疗(商品名为万生力乐,北京万生药业有限责任公司生产,规格 20 mg/片,批号 008016023),每次 1 片,每日清晨服 1 次。所有患者治疗 2 个月。

1.3 评价指标

在治疗前和(或)治疗 2 个月结束后,对患者的以下临床指标进行测定。

1.3.1 临床疗效 以 Hamilton 抑郁量表(HAMD)评分和焦虑量表(HAMA)评分为评价标准,临床疗效以 HAMD 减分率分为 4 个等级:基本痊愈:减分率 $\geq 75\%$;显效:减分率 50%~74%;有效:减分率 25%~49%;无效:减分率 $< 25\%$ 。

总有效率=(基本痊愈+显效+有效)/总例数

1.3.2 血浆物质水平 取患者清晨空腹静脉血,采用放射免疫法测定血浆中 P 物质(SP)、神经肽 Y(NPY)、皮质醇(Cor)的水平。

1.3.3 安全性 进行实验室检查、心电图检查等,

并测定患者的副作用量表(TESS)评分。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 19.0 软件,临床疗效为等级资料,显著性检验采用 Mann-Whitney U 检验;HAMD 评分、HAMA 评分、TESS 评分及血浆物质水平为计量资料 $\bar{x} \pm s$,显著性检验采用独立样本 *t* 检验,检验水准取 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 抑郁、焦虑量表评分

治疗前,两组患者的 HAMD 评分、HAMA 评分相比较差异均无统计学意义。治疗后,两组患者的上述评分均明显下降,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 临床疗效

治疗后,对照组和研究组的临床总有效率分别为 60.26%和 87.82%,研究组明显优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 血浆物质水平

治疗前,观察组的 SP、NPY、Cor 与对照组相比差异无统计学意义。治疗后与治疗前相比,两组患者的 SP、Cor 均明显下降,而 NPY 明显升高,

组内差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 并且观察组的 SP、Cor 低于对照组, NPY 高于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 安全性

治疗期间, 观察组有 11 例患者出现了厌食、恶

心等胃肠道不适反应, 有 5 例患者出现了头晕、失眠, 但均可耐受, 此外所有患者的血液实验室检查和心电图检查未出现异常。治疗后, 两组患者的 TESS 评分比较, 观察组的 (4.4 ± 1.3) 分与对照组的 (4.5 ± 1.2) 分, 差异无统计学意义。

表 2 两组患者治疗前后抑郁、焦虑量表评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on scores of depression and anxiety scale between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HAMD 评分/分		HAMA 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	156	22.1±5.3	20.9±5.1*	19.5±2.7	13.6±3.0*
观察	156	21.7±4.2	18.7±4.8**	20.4±3.5	6.3±3.1**

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组临床疗效比较

Table 3 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	156	12	39	43	62	60.26
观察	156	35	55	47	19	87.82*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 4 两组患者治疗前后血浆物质水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on plasma substance levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SP/(ng·L ⁻¹)		NPY/(ng·L ⁻¹)		Cor/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察	156	54.3±9.8	32.3±7.2*	92.4±11.2	136.8±22.7*	105.8±23.5	72.5±20.4*
对照	156	53.9±9.2	46.2±8.5**	92.1±10.4	108.4±15.2**	106.9±24.4	91.4±22.3**

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

卒中后短期出现抑郁/焦虑状态是常见的心理障碍, 卒中后抑郁 (Post stroke depression) 具体是指在脑血管病后所出现的以情绪低落、兴趣缺乏以为主要表现形式的临床症候群。脑卒中患者继发精神障碍与病变部位有一定关系, 同时越来越多的学者认为, 额叶、基底部的病变与卒中后抑郁的关系更为密切^[5-6]。卒中后抑郁可能延缓神经功能缺损和认知功能的恢复, 增加脑卒中的病死率, 并导致患者日常生活能力下降^[7]。抗抑郁治疗对于脑卒中患者具有必要性, 目前已有的研究证实, 它能够显著改善抑郁症状, 降低复发及死亡率, 促进突触的形成, 促进脊髓运动神经的功能, 调整或促进目的性的运动反射, 有助于神经功能恢复^[8]。

选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRIs) 是神经系统疾病伴抑郁焦虑障碍的一线治疗药物, 帕罗西汀是新型 SSRIs 中的代表药物。本文研究结果显示, 治疗后, 研究组和对照组两组患者的 HAMD、HAMA 评分均明显下降, 且观察组 (18.7 ± 4.8 分) 显著低于对照组 (20.9 ± 5.1 分), 研究组的治疗临床疗效优于对照组, 观察组的 TESS 评分与对照组相比差异无统计学意义, 说明帕罗西汀治疗能够患者的抑郁和焦虑症状, 且安全性较好, 毒副反应少。

卒中后抑郁的发生机制并未被完全阐明, 但原发性内源性机制学说认为, 发病可能与大脑损害引起去甲肾上腺素 (NE) 和 5-HT 之间的平衡失调有关, 因为去甲肾上腺素能和 5-HT 能神经元胞体位于脑干, 其轴突通过丘脑及基底神经节到达额叶皮

质,病灶累及以上部位时,可影响区域内的5-HT能和去甲肾上腺素能的神经通路,使NE和5-HT含量下降而导致抑郁。卒中刺激下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统功能亢进,可以增加皮质激素的分泌^[9]。已有许多研究表明,血浆Cor可能与抑郁的发生相关,在早期有升高的趋势,卒中后抑郁患者的Cor水平变化相对于非抑郁患者更为明显,对其进行监测对于卒中后抑郁的防治具有指导意义^[10-11]。此外,已有许多学者提出,神经肽可能在卒中后抑郁的发生和进展中发挥重要作用^[12]。SP是一种含量丰富的脑肠肽,具有高活性,并已被证实与原发性抑郁相关^[13]。卒中发生后,使得SP通路遭到破坏,SP及其受体聚集的如额叶、纹状体、海马等脑内结构也发生改变,可能促使抑郁的发生。研究表明,SP受体受到阻滞后可以使5-HT及NE神经的传递功能增强^[14]。NPY是一种多肽物质,存在于中枢和周围神经系统内,它在许多方面调节或参与肾上腺素能神经的作用^[15]。NPY可收缩血管,其含量与应激反应程度有关,且其能够针对于全身血压和器官血流量的稳定和调节发挥代偿作用^[16]。本文研究结果显示,治疗后两组患者的SP、Cor均明显下降,NPY明显升高,并且观察组的改善程度高于对照组,进一步说明了抑郁/焦虑情绪与血浆SP、NPY、Cor水平改变有关,而帕罗西汀治疗卒中后抑郁可以据此发挥作用,改善患者的神经肽和皮质激素的含量。

综上所述,帕罗西汀治疗卒中后抑郁/焦虑能够有效降低抑郁、焦虑症状,改善神经肽和皮质醇水平,疗效显著,安全性较好,值得临床应用和进一步研究。

参考文献

- [1] Pang C, Cao L, Wu F, et al. The effect of trans-resveratrol on post-stroke depression via regulation of hypothalamus-pituitary-adrenal axis [J]. *Neuropharmacology*, 2015, 8(97): 447-456.
- [2] Wei C, Zhang F, Chen L, et al. Factors associated with post-stroke depression and fatigue: lesion location and coping styles [J]. *Journal of Neurology*, 2015, 263(2): 1.
- [3] Zhu L, Han B, Wang L, et al. The association between serum ferritin levels and post-stroke depression [J]. *J Affect Dis*, 2016, 15(190): 98-102.
- [4] 张美霞,刘旭恩,张秀丽. 症状群因子早期改善对帕罗西汀治疗抑郁症疗效的预测价值 [J]. *精神医学杂志*, 2016, 29(2): 137-139.
- [5] 徐丽丽,王云甫,王娜. 缺血性脑卒中患者继发轻度认知功能障碍与脑组织病变部位的关系 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(7): 1061-1063.
- [6] 岳亚敏,张艳华,朱艳玲. 脑卒中后抑郁发病率与脑卒中类型和卒中部位的关系探讨 [J]. *航空航天医学杂志*, 2013, 24(2): 175-176.
- [7] 吕敏,魏小利,袁媛,等. 脑卒中伴不同程度抑郁患者的神经功能缺损、日常行为能力及认知功能分析 [J]. *广西医科大学学报*, 2016, 33(4): 620-622.
- [8] 李小莹,张志达,张璐. 早期抗抑郁治疗对卒中后合并抑郁患者预后的影响 [J]. *陕西医学杂志*, 2016, 45(10): 1344-1346.
- [9] 张一清,朱晓军,王彤. 脑卒中后抑郁症与下丘脑-垂体-肾上腺轴的关系及运动干预的研究进展 [J]. *中国康复医学杂志*, 2014, 29(5): 492-494.
- [10] 李俊,陈怀珍,吴云虎,等. 卒中后抑郁的早期干预与神经功能恢复的临床研究 [J]. *安徽医学*, 2015, 36(10): 1213-1216.
- [11] 郑新杰. 脑卒中后抑郁患者血清皮质醇含量的变化 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(23): 85-86.
- [12] 魏海燕,成勇. 卒中后抑郁的发病机制研究进展 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2014, 9(4): 335-336.
- [13] 陈晓华. 帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁症的有效性和安全性研究及作用机制 [J]. *医学综述*, 2015, 21(21): 4009-4011.
- [14] 翁孝琴,陈佐明,杨宾. 2型糖尿病患者血清P物质水平与抑郁焦虑症状的相关性 [J]. *现代预防医学*, 2013, 40(3): 512-514.
- [15] 陈赛. 神经肽Y在脑损伤性疾病中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2016, 22(14): 2737-2740.
- [16] 林杏云,罗利飞. 帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁症的临床疗效和安全性及作用机制 [J]. *中国全科医学*, 2010, 13(14): 1508-1510.