

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.10.018

❖ 临床研究 ❖

艾司西酞普兰联合感觉统合治疗抑郁症的疗效及其对患者神经功能因子的影响

金华, 张毅

(上海交通大学医学院附属精神卫生中心临床十科, 上海 201108)

【摘要】目的: 探究艾司西酞普兰联合感觉统合治疗抑郁症的疗效及其对认知功能、神经功能因子影响。**方法:** 按照接受治疗方案不同将 86 例抑郁症患者分为对照组和观察组, 每组各 43 例。对照组予以艾司西酞普兰治疗, 观察组在对照组的基础上联合感觉统合治疗, 两组均连续治疗 12 周。比较两组治疗前后的总有效率、汉密顿抑郁量表 (HAMD) 评分、失眠严重指数 (ISI) 评分、重复性成套神经心理状态测验 (RBANS) 评分、神经功能因子 [S100B 蛋白 (S100B)、髓鞘碱性蛋白 (MBP)、人神经元特异性烯醇化酶 (NSE)] 及炎症因子 [肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2 (IL-2)、IL-6] 水平。**结果:** 观察组临床总有效率高于对照组 (90.70% vs. 74.42%, $P < 0.05$)。治疗后, 观察组 HAMD 评分、ISI 评分均低于对照组 ($P < 0.05$), RBANS 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组血清 S100B、MBP、NSE、TNF- α 、IL-2、IL-6 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 艾司西酞普兰联合感觉统合治疗抑郁症的疗效较显著, 可通过调节患者神经功能因子和炎症因子水平有效提升其认知功能。

【关键词】 抑郁症; 艾司西酞普兰; 感觉统合治疗; 认知功能; 神经功能

【中图分类号】 R749.4; R971.43 **【文献标志码】** A

Efficacy of escitalopram oxalate combined with asensory integration therapy and its effect on neurological function related factors

JIN Hua, ZHANG Yi

(Department of Clinical 10, Mental Health Center Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201108, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy of escitalopram oxalate combined with asensory integration therapy and its effect on cognitive function and neurological function related factors in patients with depression. **Methods:** A total of 86 patients with depression were selected as the research subjects, and they were divided into the control group ($n = 43$) and the observation group ($n = 43$) according to different treatment schemes. The control group was given escitalopram oxalate treatment, whereas the observation group was treated with escitalopram oxalate combined with asensory integration therapy, both groups were treated for 12 weeks. The total effective rate of treatment, Hamilton depression scale (HAMD), insomnia severity index (ISI), repeatable battery for the assessment of neuropsychological status (RBANS), neurological function related factors [S100B, myelin basic protein (MBP), neuron-specific enolase (NSE)] and inflammatory cytokines [tumor necrosis factor- α (TNF- α), Interleukin 2 (IL-2), IL-6] were compared before and after treatment between the two groups. **Results:** The effective rate of the observation group was higher than that of the control group (90.70% vs. 74.42%, $P < 0.05$). After treatment, the score of HAMD and ISI in the observation group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the score of RBANS in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of S100B, MBP, NSE, TNF- α , IL-2 and IL-6 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Escitalopram oxalate combined with asensory integration therapy has a significant efficacy in the treatment of depression. It can effectively improve the cognitive function by regulating the levels of neurological and inflammatory factors.

【Key words】 Depression; Escitalopram oxalate; Asensory integration therapy; Cognitive function; Neurological function

抑郁症为较常见精神障碍, 以显著而持久的心境低落、兴趣减退、自罪自责等为主要特征, 严重者

可发生自伤、自杀等极端行为,病情易反复,严重影响患者及其家庭的生命质量^[1]。认知功能障碍、睡眠障碍等均为抑郁症患者主要症状^[2]。目前,抑郁症的病因、病机尚未明晰,但遗传因素、神经生化因素、心理社会因素与其发病密切相关^[3]。艾司西酞普兰为选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor,SSRI)类抗抑郁药,疗效较显著^[4],但其不良反应与药物合用禁忌较多,且可能增加患者早期恢复阶段的自杀风险,临床应用较受限^[5]。因此,探寻更安全有效的抑郁症治疗方案具有一定的临床和社会意义。感觉统合指大脑对不同感觉通路获取的信息进行加工分析、综合处理后协调躯体做出适应性反应的学习过程^[6]。感觉统合治疗以神经科学、作业治疗等为基础,现已广泛应用于认知康复干预^[7],但将其用于抑郁症患者治疗的深入研究尚不多见。本研究拟探究艾司西酞普兰联合感觉统合治疗抑郁症的疗效及其对患者神经功能因子的影响,为临床研究提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究通过医院医学伦理委员会审批。选取2018年10月至2020年10月上海交通大学医学院附属精神卫生中心收治的86例抑郁症患者为研究对象。纳入标准:(1)符合抑郁症诊断标准^[8];(2)年龄>18岁;(3)入院前两个月内未接受其他抗抑郁治疗;(4)患者及家属知情同意参与研究,且依从性好。排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)合并严重心、肝、肾功能疾病、恶性肿瘤、躯体疾病者;(3)有强阳性癫痫发作或家族史、颅脑手术史者;(4)对本研究药物过敏或存在药物配伍禁忌者。按照接受治疗方案不同分为对照组和观察组,每组各43例,两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	男/女	年龄(岁)	病程(月)	受教育年限(年)
观察组($n=43$)	22/21	43.28±9.12	11.34±3.26	15.26±4.87
对照组($n=43$)	20/23	43.85±9.76	11.09±3.43	15.41±4.32
t/χ^2 值	0.186	0.279	0.346	0.151
P 值	0.666	0.780	0.729	0.880

1.2 干预方法

对照组予以草酸艾司西酞普兰片(四川科伦药业股份有限公司)治疗,以10 mg/d为起始剂量,第2周后依患者具体病情调整剂量为10~20 mg/d,早

餐后服用。观察组在对照组的基础上增加感觉统合治疗,具体操作为:(1)视听训练:借助多媒体设备,设计视听训练内容。①视觉记忆训练,训练开始时即在屏幕上显示两张人物图片5 s,提示患者记忆图片,图片消失5 s后屏幕再次显示一张图片,由患者判断是否为刚才出现过的人物,若患者回答正确则在原基础上增加两张图片重复上述过程,若患者回答错误,则在当前难度继续训练;②听觉图片训练,在屏幕上按循序排放8张不同类型的图片(水果、植物、动物、器具等),提示患者观察图片并点击图片听取相应语音片段(可重复听取3次),每段语音中出现2个以上词语,患者按照词语出现次序找出相应图片,如患者回答正确,则在原基础上增加1个词语,如回答错误,则在当前难度继续训练。(2)触觉训练:①头皮触觉刺激训练,依次按揉患者太阳穴、眉心、百会穴、风池穴6次;双手用指腹从前额向后、耳前两鬓向头顶做梳理动作,6次;②实物刺激训练,在小纸箱内准备两种不同类型的物品(食物、日用品等),患者闭眼,使用双手来感知物品的温度、大小、材质2 min,随后询问患者物品名称,然后患者睁眼对物品再次进行确认和熟悉。(3)嗅觉训练:用纸条蘸取少量刺激性气味液体(酱油、醋、辣椒油、可乐、香薰精油等),选两种,依次放于患者鼻下方让患者识记20 s,2 min后患者依次说出气味名称,然后让患者对气味再次进行确认和熟悉。每次训练40~50 min,每周训练5次。两组均连续治疗12周。

1.3 观察指标

于治疗前后分别使用汉密顿抑郁量表-17(Hamilton depression scale-17,HAMD-17)^[9]、失眠严重指数(insomnia severity index,ISI)^[10]、重复性成套神经心理状态测验(repeatable battery for the assessment of neuropsychological status,RBANS)^[11]评估两组抑郁状态、失眠状态、认知功能水平,使用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)检测血清S100B蛋白(S100B)、髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein,MBP)、人神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase,NSE)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、白细胞介素-2(interleukin-2,IL-2)、IL-6水平。

1.4 疗效评价

参考HAMD-17评分对疗效进行3级评价。显效:临床症状完全或基本消失,HAMD-17减分率 $\geq 50\%$;有效:临床症状好转,HAMD-17减分率为25%~49%;无效:临床症状无改善或加重,阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale,

PANSS) 减分率 < 25%。HAMD-17 减分率 = (治疗前 HAMD-17 评分 - 治疗后 HAMD-17 评分) / 治疗前 HAMD-17 评分 × 100%。临床总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料均符合正态分布且方差齐, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较行独立样本 t 检验或配对 t 检验; 计数资料以 $[n(\%)]$ 表示, 组间比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组临床总有效率高高于对照组 (90.70% vs. 74.42%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组 ($n=43$)	23 (53.49)	16 (37.21)	4 (9.30)	39 (90.70)
对照组 ($n=43$)	15 (34.88)	17 (39.53)	11 (25.58)	32 (74.42)
χ^2 值				3.957
P 值				0.047

表 4 两组 RBANS 评分比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	即刻记忆		视觉广度		言语功能		注意力		延时记忆	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=43$)	73.64 ± 12.35	82.43 ± 8.33 *	94.48 ± 11.55	106.76 ± 7.64 *	85.31 ± 11.84	94.68 ± 8.97 *	103.20 ± 13.49	113.84 ± 9.23 *	84.22 ± 13.86	92.42 ± 10.24 *
对照组 ($n=43$)	73.47 ± 13.17	78.42 ± 8.57 *	94.32 ± 11.98	102.54 ± 8.69 *	85.23 ± 12.35	90.51 ± 9.12 *	101.97 ± 14.12	108.34 ± 9.46 *	83.10 ± 13.52	88.16 ± 8.94 *
t 值	0.062	2.200	0.063	2.392	0.069	2.137	0.413	2.728	0.379	2.055
P 值	0.951	0.031	0.949	0.019	0.945	0.035	0.681	0.008	0.705	0.043

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.4 神经功能因子

两组治疗前各神经功能因子水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后神经功能因子

2.2 抑郁症状和失眠症状

治疗前, 两组 HAMD-17、ISI 评分比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 HAMD-17、ISI 评分均明显下降 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组 HAMD-17、ISI 评分比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	HAMD-17		ISI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=43$)	28.21 ± 4.39	8.58 ± 0.71 *	21.75 ± 4.26	4.66 ± 1.04 *
对照组 ($n=43$)	28.02 ± 4.56	10.57 ± 1.24 *	21.63 ± 4.41	5.37 ± 1.18 *
t 值	0.197	9.133	0.128	2.960
P 值	0.844	<0.001	0.898	0.004

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.3 认知功能

治疗前, 两组 RBANS 中各因子评分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 RBANS 中各因子评分均有明显升高 ($P < 0.05$), 且观察组均高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

S100B、MBP、NSE 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 且观察组 S100B、MBP、NSE 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组神经功能因子水平比较 $(\bar{x} \pm s)$, ng/mL

组别	S100B		MBP		NSE	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=43$)	1.64 ± 0.35	0.78 ± 0.12 *	9.94 ± 1.32	3.82 ± 0.69 *	11.36 ± 1.71	4.24 ± 1.20 *
对照组 ($n=43$)	1.66 ± 0.33	1.04 ± 0.16 *	9.90 ± 1.37	5.23 ± 1.18 *	11.44 ± 1.62	6.49 ± 1.34 *
t 值	0.272	8.524	0.137	6.764	0.223	8.202
P 值	0.786	<0.001	0.891	<0.001	0.824	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.5 炎症因子

治疗前, 两组炎症因子水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组炎症因子 TNF- α 、

IL-2、IL-6 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组上述 3 种炎症因子水平均较对照组改善程度更大 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (pg/mL)		IL-2 (g/L)		IL-6 (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n = 43)	33.15 \pm 4.29	23.26 \pm 3.47 *	5.75 \pm 1.42	2.42 \pm 0.45 *	44.21 \pm 5.86	28.52 \pm 4.79 *
对照组 (n = 43)	32.84 \pm 4.32	27.05 \pm 3.86 *	5.71 \pm 1.49	3.49 \pm 0.64 *	44.38 \pm 5.61	34.53 \pm 5.12 *
t 值	0.334	4.788	0.127	8.968	0.137	5.621
P 值	0.739	<0.001	0.898	<0.001	0.891	<0.001

* P < 0.05, 与同组治疗前比较。

3 讨论

艾司西酞普兰可通过提高脑内 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 水平而发挥抗抑郁作用^[12], 抗抑郁疗效与耐受性均较其他 SSRI 类药物好^[13], 但其起效时间较长, 用药初期可能会增加患者矛盾性焦虑、狂躁、自杀等风险, 对认知功能的短期改善效果不佳^[14]。感觉统合治疗则以神经系统的可塑性为重要康复基础, 通过训练大脑对各种感觉刺激信息的整合处理能力, 增强大脑皮层协调性, 使个体在环境刺激中可进行和谐有效的运作, 不仅可提高个体的感觉统合能力和交际能力, 还使受训者放松心情, 缓解焦虑感和压迫感^[15]。本研究显示, 观察组临床总有效率高于对照组, 且治疗后 HAMD-17、ISI 评分均更低, 表明在艾司西酞普兰治疗抑郁症的基础上联合感觉统合治疗, 可增强临床疗效, 改善患者抑郁、失眠等症状。

认知功能障碍是抑郁症的主要症状之一, 常表现为记忆力下降、注意力障碍、信息加工能力减退等。本研究中, 观察组治疗后 RBANS 中的各因子评分均较对照组高, 表明感觉统合治疗联合艾司西酞普兰可改善抑郁症患者的认知功能。这可能与感觉统合训练可再塑造神经系统的积极作用密不可分: (1) 观察组在视觉记忆训练中需要对看到的信息进行即时记忆, 一段时间后再通过回忆大脑记忆来给出正确答案, 有助于提高大脑对信息的保持能力, 并可随难度的提升而增大记忆量, 该项训练可重复刺激神经元的信号传输功能, 强化现有神经元之间的联系并活化皮质神经网络, 进而提高沟通效能和记忆力^[16]; 听觉图片训练则需要患者将视觉观察的图片和听觉接受的音频进行整合判断, 该项训练可对枕叶-颞叶皮质产生刺激, 从而提高处理信息的速度, 强化多模态认知功能, 一定程度上提升记忆力^[17]; 此外, 多媒体的制作的动画效果也具有较强的趣味性, 可转移并集中患者注意力, 对情绪也有一定的安定作用; (2) 头皮触觉刺激训练可疏通经络, 扩张毛细血管, 改善局部微循环, 不仅可消除患者疲劳、抑郁、焦虑感, 还可增加脑细胞氧供应量, 增强神

经元突触的传递效能, 改善认知功能^[18]; 实物刺激训练则可通过患者皮肤触觉接受的刺激来增强神经元细胞对外界环境的感知能力, 使感觉皮层神经进行持续放电, 提升大脑辨识力^[19]; (3) 嗅觉训练可通过挥发性精油等刺激来上调嗅球中多巴胺受体 (dopamine receptor, DA) 亚基的表达, 提高对神经系统的抑制, 进而发挥抗抑郁、焦虑作用^[20]。

抑郁症的发生发展及其导致的认知功能障碍均与神经功能因子相关, S100B、MBP、NSE 均为中枢神经受损的特异性血清标志物, 当其水平异常时可导致情绪异常^[21]。本研究发现, 观察组患者治疗后血清 S100B、MBP、NSE 水平均较对照组更低, 提示艾司西酞普兰联合感觉统合治疗对抑郁症患者的神经功能因子具有一定调节作用, 可改善神经元的病理状态, 这可能与联合治疗对抑郁症患者睡眠质量的改善效果更好有关, 充足的睡眠有助于各项生理机能的修复^[22]。许二平等^[23]发现, 机体在较高的免疫应激状态下将提高机体 IL-2、IL-6 等炎症因子的表达水平, 增加对神经递质或 HPA 轴的刺激作用, 扰乱神经-内分泌-免疫网络的平衡, 进而加重抑郁症患者的临床症状。而本研究显示, 观察组炎症因子 TNF- α 、IL-2、IL-6 水平均低于对照组, 与观察组临床疗效更好的结果相符, 提示艾司西酞普兰联合感觉统合治疗还可减轻抑郁症患者炎症状态, 缓解免疫应激。

综上所述, 在艾司西酞普兰治疗的基础上增加感觉统合治疗可显著提高抑郁症患者的临床治疗有效率, 改善抑郁症状和睡眠状态, 提升认知功能水平, 且调节神经功能因子和炎症因子水平可能是其发挥疗效的作用机制。

参考文献

[1] Thompson C, Kinmonth AL, Stevens L, et al. Effects of a clinical-practice guideline and practice-based education on detection and outcome of depression in primary care: hampshire depression project randomised controlled trial[J]. Lancet, 2019, 355(9199): 185 - 191.

[2] Barbara LP, Vivian W, Julia MW, et al. Depression and cognitive dysfunction in older U. S. military veterans; moderating effects of BDNF Val66Met polymorphism and physical exercise[J]. The A-

- merican Journal of Geriatric Psychiatry, 2020, 28(9): 959-967.
- [3] 何嘉丽, 赖顺凯, 钟舒明, 等. 抑郁症认知功能损害与脑源性神经营养因子的基因遗传研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2021, 54(1): 45-49.
- [4] Nakagome AK, Yokoi AY, Nakagawa BA, *et al.* Acceptability of escitalopram versus duloxetine in outpatients with depression who did not respond to initial second-generation antidepressants: a randomized, parallel-group, non-inferiority trial [J]. Journal of Affective Disorders, 2021, 282(1): 1011-1020.
- [5] Kuo HW, Liu SC, Tsou HH, *et al.* CYP1A2 genetic polymorphisms are associated with early antidepressant escitalopram metabolism and adverse reactions [J]. Pharmacogenomics, 2013, 14(10): 1191-1201.
- [6] 牛玉芝, 张文海, 丁强. 儿童感觉统合治疗的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(9): 1032-1037.
- [7] 张娜, 谭丽萍, 赵航宇. 开颅夹闭术后接受感觉统合训练的前交通动脉瘤破裂患者认知功能观察[J]. 山东医药, 2018, 58(3): 93-95.
- [8] 中华医学会精神科学会. 中国精神疾病分类方案与诊断标准 [M]. 南京: 东南大学出版社, 1995.
- [9] Hsl A, Chlb C. Early improvement in HAMD-17 and HAMD-6 scores predicts ultimate response and remission for depressed patients treated with fluoxetine or ECT [J]. Journal of Affective Disorders, 2019, 245: 91-97.
- [10] 白春杰, 纪代红, 陈丽霞, 等. 失眠严重程度指数量表在临床失眠患者评估中的信效度研究[J]. 中国实用护理杂志, 2018, 34(28): 2182-2186.
- [11] 张保华, 谭云龙, 张五芳, 等. 重复性成套神经心理状态测验的信度、效度分析[J]. 中国心理卫生杂志, 2008, 22(12): 865-869.
- [12] 黄伟, 张艳梅, 王骞, 等. 艾司西酞普兰与西酞普兰对抑郁症患者 HAMD 评分和 CGI 评分的影响比较[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(3): 24-27.
- [13] Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis [J]. Journal of Psychiatry & Neuroscience, 2006, 31(2): 122-131.
- [14] Knops E, Lemmens G, Heeringen CV, *et al.* Investigation of early suicide-related symptoms in a non-suicidal depressed patient population after escitalopram administration: a pilot study [J]. Internet Journal of Mental Health, 2010, 6(2): 371-375.
- [15] 赵雅宁, 景丽伟, 张盼, 等. 以“感觉统合”为理念的认知训练联合身心调节对颅脑损伤认知障碍患者执行功能及焦虑抑郁情绪的影响[J]. 中国实用护理杂志, 2014, 30(23): 1-5.
- [16] Slusarczyk E, Niedzwieska A, Bialecka-Pikul M. The first signs of prospective memory [J]. Memory, 2018, 26(9): 1-11.
- [17] Rui L, Duan Z, Zhang C. Listen and look: audio visual matching assisted speech source separation [J]. IEEE Signal Processing Letters, 2018, 9(25): 1315-1319.
- [18] 张红艳, 刘晓辉. 针刺配合穴位按摩对脑外伤后认知功能及运动功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(4): 955-959.
- [19] 刘宇清, 张仲伟, 陈克敏. 局部皮肤温度依赖的纺织品触觉脑功能研究[J]. 中国医学影像技术, 2012, 28(7): 1272-1276.
- [20] Filiptsova OV, Gazzavi-Rogozina LV, Timoshyna IA, *et al.* The effect of the essential oils of lavender and rosemary on the human short-term memory [J]. Alexandria Journal of Medicine, 2017, 54(1): 41-44.
- [21] 胡全喜, 杨雪岭, 王德民, 等. 抑郁症患者认知功能障碍相关的神经生化指标分析[J]. 神经疾病与精神卫生, 2019, 19(4): 382-385.
- [22] 杨德英, 方文梅, 李慧, 等. 抑郁症患者睡眠质量与神经认知的相关研究[J]. 中国健康心理学杂志, 2019, 27(2): 7-11.
- [23] 许二平, 苗明三, 尚立芝. 基于抑郁症细胞因子、神经-内分泌发病机制的中医药治疗新进展[J]. 河南中医, 2017, 37(2): 233-237.

(收稿日期: 2021-03-28

修回日期: 2021-05-04)