

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.08.022

❖ 临床研究 ❖

帕罗西汀与艾司西酞普兰治疗老年脑卒中后重性抑郁障碍的临床效果研究

胡源

(乌鲁木齐市第四人民医院药剂科,新疆 乌鲁木齐 830000)

【摘要】目的: 比较帕罗西汀与艾司西酞普兰药物治疗老年脑卒中后重性抑郁障碍(MDD)的效果。**方法:** 依据治疗方式不同将 186 例老年脑卒中后 MDD 患者分为 A 组($n=93$)和 B 组($n=93$);A 组给予帕罗西汀治疗,B 组给予艾司西酞普兰治疗。治疗 3 个月后,比较两组相关血清指标、血清神经生化标志物、抑郁程度、认知功能及运动功能指标变化情况,统计治疗期间不良反应发生率。**结果:** 治疗 3 个月后,两组相关血清指标[尿酸(UA)、25 羟基维生素 D[25(OH)D]]高于治疗前,SAA 低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组血清神经生化标志物[脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元烯醇化酶(NSE)、S100- β 蛋白]水平、认知功能[简易智力状态检查(MMSE)、功能独立性评定量表(FIM)]、运动功能(FMA)得分高于治疗前,且 B 组高于 A 组($P<0.05$);两组抑郁程度(NIHSS、HAMD)得分低于治疗前,且 B 组低于 A 组($P<0.05$)。治疗 3 个月后,A 组不良反应发生率高于 B 组($P<0.05$)。**结论:** 两种药物均有改善老年脑卒中后 MDD 的效果,但艾司西酞普兰疗效更佳,既能改善患者抑郁程度,又具有较低的不良不良反应发生率。

【关键词】 脑卒中;重性抑郁障碍;帕罗西汀;艾司西酞普兰;老年

【中图分类号】 R749.1;R743.3 **【文献标志码】** A

Clinical effects of paroxetine and escitalopram in the treatment of elderly post-stroke major depressive disorder

HU Yuan

(Department of Pharmacy, Fourth People's Hospital of Urumqi, Urumqi 830000, Xinjiang, China)

【Abstract】 Objective: To compare the effects of paroxetine and escitalopram in the treatment of elderly post-stroke major depressive disorder (MDD). **Methods:** 186 elderly patients with post-stroke MDD were divided into group A ($n=93$) and group B ($n=93$) according to different treatment methods, and they were treated with paroxetine and escitalopram respectively. After 3 months of treatment, the related serum indicators, serum neurobiochemical markers, depression degree, cognitive function and motor function were compared between the two groups, and the incidence rates of adverse reactions were statistically analyzed during treatment. **Results:** After 3 months of treatment, levels of related serum indicators [UA, 25(OH)D] of the two groups were significantly higher than those before treatment while level of SAA was significantly lower than that before treatment ($P<0.05$), and there were no significant differences between the groups ($P>0.05$). Levels of serum neurobiochemical markers (BDNF, NSE, S100- β) and scores of cognitive function (MMSE, FIM) and motor function (FMA) in the two groups were significantly higher than those before treatment, and levels and scores of group B were significantly higher than those of group A ($P<0.05$). Scores of depression degree (NIHSS, HAMD) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the two scores of group B were significantly lower than those of group A ($P<0.05$). After 3 months of treatment, incidence rates of adverse reactions were significantly higher in group A than those in group B ($P<0.05$). **Conclusion:** Both drugs have the effect of improving elderly post-stroke MDD, but escitalopram has a better efficacy and can improve depression degree, with lower incidence rates of adverse reactions.

【Key words】 Stroke; Major depressive disorder; Paroxetine; Escitalopram; Elderly

脑卒中又称中风,是一种发病率、致残率、病死率均较高的急性脑血管疾病,临床症状为半身不遂、行路困难、平衡能力失调等,严重影响日常生活。脑卒中后抑郁为目前最常见的并发症,多以卒中症状

外的情绪低落、无愉悦感、食欲减退等为主要表现,轻度抑郁患者尽早干预均可有效缓解症状^[1]。但大多数老年患者无法正确传达自身症状,导致病情延误、抑郁程度加重乃至出现轻生念头,甚至危及生

命。因此,如何帮助老年脑卒中后出现重性抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)的患者改善抑郁程度为提高脑卒中临床治疗效果的干预重点之一。帕罗西汀与艾司西酞普兰为临床治疗抑郁症的常用药物,前者见效快、疗效确切,后者服用后有较好的药性表达能力,且药物不良反应较低^[2]。目前临床上对帕罗西汀和艾司西酞普兰治疗老年脑卒中后 MDD 的相关报道较少,本研究拟探讨帕罗西汀与艾司西酞普兰治疗老年脑卒中后重性抑郁障碍的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 1 月至 2021 年 1 月于乌鲁木齐市第四人民医院治疗的 186 例老年脑卒中后 MDD 患者作为研究对象,依据治疗方式不同分为 A 组($n = 93$)和 B 组($n = 93$)。A 组给予帕罗西汀治疗, B 组给予艾司西酞普兰治疗。纳入标准:(1)符合《2016 版中国脑血管病诊治指南与共识》^[3],且经脑 CT 诊断证实为缺血性脑卒中者;(2)符合《精神障碍诊断与统计手册(第 5 版)》^[4]对 MDD 的诊断标准;(3)年龄 > 55 岁者;(4)患者自身或家属签署知情同意书。排除标准:(1)存在恶性肿瘤等严重疾病,生命体征不稳定者;(2)存在精神或认知功能障碍,无法正常配合检查者;(3)肝肾功能不全者;(4)有药物依赖症者;(5)存在精神病史者;(6)入院前 1 个月内有帕罗西汀或艾司西酞普兰服药史者;(7)依从性差者;(8)治疗期间转院者。脑梗死严重程度采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评定,1~4 分为轻度,5~15 分为中度,15~20 分为重度。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 方法

两组患者入组后均给予脑卒中后维持性干预,包括营养神经、调节脑内微循环、改善血压血脂、抗凝等常规治疗方案。入组后给予口服安慰剂清洗 1 周。A 组在常规治疗基础上加用盐酸帕罗西汀(北京福元医药股份有限公司),初始剂量 10 mg/d,3 d 后加量至 20 mg/d,随后根据病情酌情加量,最高 40 mg/d。共治疗 3 个月后。B 组在常规治疗基础上加用艾司西酞普兰(山东京卫制药有限公司),初始剂量 5 mg/d,3 d 后加量至 10 mg/d,随后根据病情酌情加量,最高 20 mg/d。共治疗 3 个月。

1.3 生化指标检测方法

治疗前、治疗 3 个月后,采集患者晨起空腹静脉血,离心分离血清保存于 -80 °C 待测。根据试剂盒

表 1 两组患者一般资料对比 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	A 组($n = 93$)	B 组($n = 93$)	Z/t 值	P 值
性别			0.205	0.651
男	59(63.44)	56(60.22)		
女	34(36.56)	37(39.78)		
年龄(岁)	67.15 ± 8.42	65.87 ± 9.14	0.993	0.322
病程(周)	4.28 ± 1.12	4.09 ± 1.27	1.082	0.281
脑梗死严重程度			0.417	0.677
轻度	42(45.16)	45(48.39)		
中度	35(37.63)	33(35.48)		
重度	16(17.21)	15(16.13)		
梗塞部位			0.381	0.537
皮质	63(67.74)	30(32.26)		
皮质下	59(63.44)	34(36.56)		
吸烟史	42(45.16)	40(43.01)	0.087	0.768
饮酒史	34(36.56)	35(37.63)	0.023	0.879
卒中史	26(27.96)	31(33.33)	0.632	0.426
合并基础疾病情况				
糖尿病	52(55.91)	49(52.69)	0.195	0.659
高血压	61(65.59)	65(69.89)	0.394	0.530
高脂血症	47(50.54)	42(45.16)	0.539	0.463
入院时 NIHSS 评分(分)	16.41 ± 2.11	16.87 ± 2.52	1.338	0.183

要求浓度,稀释至所需体积,分加至各孔当中,经酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血清中尿酸(UA)、25 羟基维生素 D [25(OH)D]、淀粉样蛋白 A(SAA)、脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元烯醇化酶(NSE)、血清 S100-β 蛋白(S100-β)水平。

1.4 主观性指标评估标准

1.4.1 抑郁程度 治疗前、治疗 3 个月后 NIHSS^[5]、抑郁程度评分[汉密顿抑郁量表(HAMD)]^[6]评估两组患者抑郁程度。NIHSS 总分 42 分,分数与神经功能缺损情况呈正比;本研究采用 HAMD 量表 17 项版本,总分 > 24 评定为重度抑郁症,得分与抑郁程度呈正比。

1.4.2 认知功能 治疗前、治疗 3 个月后经简易智力状态检查(MMSE)^[7]、功能独立性评定量表(FIM)^[8]评估两组患者认知功能。MMSE 总分 30 分,分数与认知功能水平呈正比;FIM 总分 126 分,分数与独立性呈正比。

1.4.3 运动功能 治疗前、治疗 3 个月后经 Fugl-Meyer 运动功能评测法(FMA)^[9]评估两组患者运动功能。FMA 分为上肢(总分 66 分)、下肢(总分 34 分)、平衡功能(总分 14 分)、四肢感觉(总分 24 分)及关节活动度和疼痛积分(总分 88 分)5 个分测评表,分数与运动功能呈正比。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,同组间比较采用配对样本 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$]

表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者相关血清指标水平比较

治疗期间,A组患者自行退出1例,转院1例,剩余91例有效病例;B组患者转院1例,剩余92例有效病例。治疗3个月后,两组患者相关血清指标UA、25(OH)D高于治疗前;SAA低于治疗前($P < 0.05$),A组、B组UA、25(OH)D及SAA相关血清指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前及治疗3个月后相关血清指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	A组(n=91)	B组(n=92)	t值	P值
UA($\mu\text{mol/L}$)				
治疗前	262.94 ± 59.63	259.71 ± 57.14	0.374	0.709
治疗3个月后	285.41 ± 58.25*	289.77 ± 61.05*	0.494	0.622
25(OH)D(ng/mL)				
治疗前	10.25 ± 4.12	11.16 ± 4.25	1.470	0.143
治疗3个月后	21.49 ± 5.23*	20.36 ± 5.17*	1.470	0.143
SAA(mg/L)				
治疗前	2.15 ± 0.58	2.11 ± 0.62	0.451	0.653
治疗3个月后	1.57 ± 0.36*	1.66 ± 0.38*	1.644	0.102

* $P < 0.05$,与治疗前相比。

2.2 两组患者神经生化标志物水平比较

治疗3个月后,两组患者血清神经生化标志物BDNF、NSE、S100- β 高于治疗前,且B组高于A组($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者治疗前及治疗3个月后血清神经生化标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	A组(n=91)	B组(n=92)	t值	P值
BDNF(ng/mL)				
治疗前	4.15 ± 0.54	4.11 ± 0.51	0.515	0.607
治疗3个月后	4.96 ± 0.62*	5.32 ± 0.60*	3.992	<0.001
NSE($\mu\text{g/L}$)				
治疗前	32.77 ± 8.42	33.81 ± 8.27	0.843	0.400
治疗3个月后	56.74 ± 10.11*	59.89 ± 10.34*	2.083	0.039
S100- β ($\mu\text{g/L}$)				
治疗前	0.09 ± 0.03	0.10 ± 0.04	1.912	0.058
治疗3个月后	0.15 ± 0.03*	0.16 ± 0.03*	2.255	0.025

* $P < 0.05$,与治疗前相比。

2.3 两组患者抑郁程度比较

治疗3个月后,两组患者NIHSS、HAMD得分低于治疗前,且B组低于A组($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组治疗前及治疗3个月后抑郁程度比较($\bar{x} \pm s$,分)

指标	A组(n=91)	B组(n=92)	t值	P值
NIHSS				
治疗前	16.41 ± 2.11	16.87 ± 2.52	1.338	0.183
治疗3个月后	6.54 ± 1.32*	5.86 ± 1.29*	3.524	0.001
HAMD				
治疗前	29.74 ± 4.33	29.19 ± 4.58	0.835	0.405
治疗3个月后	8.02 ± 2.52*	7.15 ± 1.87*	2.654	0.009

* $P < 0.05$,与治疗前相比。

2.4 两组患者认知功能比较

治疗3个月后,两组患者MMSE、FIM高于治疗前,且B组高于A组($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组治疗前及治疗3个月后认知功能比较($\bar{x} \pm s$,分)

指标	A组(n=91)	B组(n=92)	t值	P值
MMSE				
治疗前	12.11 ± 3.52	12.41 ± 3.76	0.557	0.578
治疗3个月后	20.49 ± 4.17*	24.21 ± 5.03*	5.443	<0.001
FIM				
治疗前	55.71 ± 4.33	56.87 ± 4.16	1.848	0.066
治疗3个月后	86.49 ± 5.96*	91.18 ± 5.91*	5.345	<0.001

* $P < 0.05$,与治疗前相比。

2.5 两组患者运动功能比较

治疗3个月后,两组患者FMA(上肢、下肢、平衡功能、四肢感觉、关节活动度和疼痛积分)得分高于治疗前,且B组高于A组(均 $P < 0.05$)。见表6。

表6 两组患者治疗前、治疗3个月后运动功能比较($\bar{x} \pm s$,分)

指标	A组(n=91)	B组(n=92)	t值	P值
上肢				
治疗前	25.48 ± 5.42	24.79 ± 5.61	0.846	0.399
治疗3个月后	48.25 ± 6.68*	52.17 ± 6.47*	4.032	<0.001
下肢				
治疗前	17.51 ± 3.25	18.35 ± 3.48	1.687	0.093
治疗3个月后	24.43 ± 4.19*	27.60 ± 4.27*	5.068	<0.001
平衡功能				
治疗前	8.54 ± 1.15	8.39 ± 1.24	0.848	0.397
治疗3个月后	10.89 ± 2.28*	11.82 ± 1.72*	3.117	0.002
四肢感觉				
治疗前	16.52 ± 3.26	15.87 ± 3.44	1.312	0.191
治疗3个月后	18.27 ± 3.21*	20.18 ± 3.18*	4.044	<0.001
关节活动度和疼痛积分				
治疗前	42.95 ± 11.85	43.23 ± 12.24	0.157	0.875
治疗3个月后	61.58 ± 12.41*	68.21 ± 12.35*	3.622	<0.001

* $P < 0.05$,与治疗前相比。

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,A组不良反应发生率为25.27%(23/91),高于B组的11.96%(11/92)($\chi^2 = 5.364$, $P = 0.021$)。

3 讨论

脑卒中为危险性极高的急性脑血管疾病,死亡率与致残率位居我国第一,多与不良生活方式有关,患者脑卒中后出现认知障碍为常见的并发症之一,

给患者家庭与自身正常生活均带来较大负担^[10]。认知功能障碍可能与脑内 5-羟色胺(5-HT)的含量有关,因此本研究选择可以提高 5-HT 选择性的再摄取抑制剂帕罗西汀与可以同时与高亲和力位点及次级位点共同结合的艾司西酞普兰作为治疗药物^[11]。本研究发现,治疗 3 个月后,两组均可有效改善相关血清指标,且组间差异无统计学意义。其中,25(OH)D 为维生素 D 在体内的活性形式,水平过低预示脑卒中患者出现不良预后的概率较高;UA 不足会导致抑郁症状产生^[12];高水平的 SAA 影响正常脂质代谢。患者脑内出现认知功能障碍后,氧化应激损伤加重,促使脂质过氧化反应,对脑内血管进行再破坏进而影响预后^[13]。而由于两种药物均有调节 5-HT 水平的效果,从而降低载脂蛋白 SAA 对细胞的聚集程度,避免氧化应激反应对蛋白质、脂质的持续损伤,且均可提高 UA、25(OH)D 的水平,因此可以增强脑内细胞抗氧化能力,缓解临床症状。

近年来经学者研究^[14]发现,脑卒中后抑郁的发生可能与脑内血流异常破坏神经递质通路有关,因此有效调节神经递质的分泌可以降低患者抑郁程度。脑卒中后患者脑内神经细胞生化标志物水平改变较为复杂,BDNF 为脑内参与神经细胞营养修复的营养因子^[15];NSE 存在于神经内分泌细胞中,在脑细胞出现损伤后迅速升高;S100-β 蛋白可以提升胶质细胞与神经细胞的相互作用,加深神经细胞炎症损伤程度^[16]。本研究发现,两组患者脑内血清神经生化标志物均升高,且 B 组高于 A 组,提示艾司西酞普兰可更好的发挥抗抑郁效果。究其原因可能为艾司西酞普兰对作用位点结合能力更强,可更好地抑制 5-HT 再摄取,效能更强。同时,本研究发现 B 组患者对抑郁程度的改善效果高于 A 组,这可能与艾司西酞普兰可更好的帮助胆碱类递质的释放也有一定相关性。本研究中,B 组不良反应发生情况低于 A 组,且对认知功能与运动功能改善情况优于 A 组。推测其原因可能在于:帕罗西汀受体单一,抗胆碱能反应较强,易对患者脑内神经功能造成过度镇定,影响认知功能的恢复;而艾斯西普肽蓝对 5-HT 转运体具有高选择性的特性,且对肾上腺素、组胺等能受体亲和力较低,因此用药后不良反应较弱,一定程度上提升了老年患者的依从性^[20]。

综上,帕罗西汀与艾司西酞普兰均可以有效缓解脑卒中后 MDD 的临床症状,促进神经功能恢复。并且艾司西酞普兰疗效更佳,安全性更高,在老年患者中具有较高的应用价值。

参考文献

- [1] 王红星,王玉平,谢鹏,等.深入理解脑卒中后抑郁的临床状态[J].中华医学杂志,2019,99(21):1611-1614.
- [2] Khedr EM, Abdelrahman AA, Desoky T, et al. Post-stroke depression: frequency, risk factors, and impact on quality of life among 103 stroke patients—hospital-based study[J]. The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, 2020, 56(1): 1843-1848.
- [3] 中华医学会神经病学分会编. 2016 版中国脑血管病诊治指南与共识[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:368-396.
- [4] 美国精神医学学会,张道龙. 精神障碍诊断与统计手册(第 5 版)[M]. 北京:北京大学出版社,2016:228-229.
- [5] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志,2001,34(3):184-188.
- [6] Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating[J]. Br J Med Psychol, 1959, 32(1): 50-55.
- [7] 贾阳娟,韩凝,王美蓉,等. MoCA 与 MMSE 在急性缺血性卒中后认知障碍评估中的应用[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2017, 26(1): 46-50.
- [8] 王新,曲镭,戴红. 功能独立性评定(FIM)的特性及临床应用[J]. 中华物理医学杂志,1997,19(4):239-242.
- [9] Sullivan KJ, Tilson JK, Cen SY, et al. Fugl-Meyer assessment of sensorimotor function after stroke: standardized training procedure for clinical practice and clinical trials[J]. Stroke. 2011, 42(2): 427-432.
- [10] Da-rui Z, Xin P, Yong Z. Therapeutic effect observation on acupuncture plus medication for post-stroke depression[J]. Journal of Acupuncture and Tuina Science, 2019, 17(1): 31-36.
- [11] Helmy M, Elhamrawy L, Melake M, et al. Motor recovery and brain-derived neurotrophic factor level in patients with poststroke depression[J]. Menoufia Medical Journal, 2021, 34(2): 599-604.
- [12] De KEJ, Lips P, Penninx BWJH, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of depression and poor physical function in older persons: the D-Vitaal study, a randomized clinical trial[J]. The American journal of clinical nutrition, 2019, 110(5): 1119-1130.
- [13] Shao A, Lin D, Wang L, et al. Oxidative Stress at the Crossroads of Aging, Stroke and Depression [J]. Aging Dis, 2020, 11(6): 1537-1566.
- [14] 程哲,郭世龙,孟淼,等. 缺血性脑卒中后抑郁患者血清淀粉样蛋白 A 水平检测及其意义研究[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(11): 1143-1146.
- [15] 宋扬,刘津,臧大维,等. 神经递质功率及血浆 5-羟色胺水平与脑卒中后抑郁的相关性[J]. 中国老年学, 2017, 37(2): 439-440.
- [16] Shan D, Zheng YD, Froud Karen. Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Clinical Biomarker in Predicting the Development of Post-Stroke Depression: A Review of Evidence [J]. Cureus, 2021, 13(6): e15662-e15662.
- [17] 祝春素,连至炜,陈超阳,等. 艾司西酞普兰与帕罗西汀的疗效和可接受性评价的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(17): 1927-1930.

(收稿日期:2022-02-25

修回日期:2022-04-02)