

喹硫平联合帕罗西汀治疗 脑卒中后抑郁的效果

周 田 熊联慧* 李春华 潘 攀

(泸州市精神病医院 四川 泸州 646000)

* 通信作者: 熊联慧 E-mail: 2506551050@qq.com

【摘要】 目的 探讨喹硫平联合帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁(PSD)患者的有效性和安全性,为 PSD 的药物治疗提供参考。方法 收集符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》和《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10)诊断标准的 PSD 患者 100 例,采用随机数字表法分为研究组和对照组各 50 例。两组均维持卒中后常规治疗,在此基础上,研究组接受喹硫平联合帕罗西汀治疗,对照组接受帕罗西汀治疗,均治疗 8 周。于治疗前和治疗 2、4、8 周后,采用汉密尔顿抑郁量表 17 项版(HAMD-17)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和日常生活能力量表(ADL)评定疗效,于治疗 8 周后采用副反应量表(TESS)评定不良反应。结果 治疗 2、4、8 周后,两组 HAMD-17 和 NIHSS 评分均低于治疗前,ADL 评分高于治疗前,差异均有统计学意义(P 均 <0.01);研究组 HAMD-17 评分低于对照组,ADL 评分高于对照组,差异均有统计学意义($P <0.05$ 或 0.01)。治疗 4、8 周后,研究组 NIHSS 评分低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。研究组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($t=5.950$, $P <0.05$)。两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.633$, $P=0.528$)。结论 喹硫平联合帕罗西汀与单用帕罗西汀治疗均能改善 PSD 患者的抑郁症状、神经功能和生活自理能力,但联合治疗的效果更佳。

【关键词】 脑卒中后抑郁;喹硫平;帕罗西汀

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2018.06.009

Efficacy of quetiapine combined with paroxetine in the treatment of post-stroke depression

Zhou Tian, Xiong Lianhui*, Li Chunhua, Pan Pan

(Luzhou Mental Health Center, Luzhou 646000, China)

* Corresponding author: Xiong Lianhui, E-mail: 2506551050@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and security of quetiapine combined with paroxetine in the treatment of post-stroke depression (PSD) so as to provide references for the clinical rational drug use and treatment. **Methods** 100 patients who were in accordance with Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute Ischemic Stroke 2014 and International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) were randomly divided into study group and control group. Conventional treatment of post-stroke was applied to both two groups after experiment started. Besides, the patients in the study group were treated with quetiapine combined with paroxetine while the patients in the control group were treated with paroxetine only, and the treatment lasted for 8 weeks. The curative effect and side reaction were evaluated with Hamilton Depression Scale-17 item (HAMD-17), National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Activity of Daily Living Scale (ADL) and Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) respectively before and 2, 4, 8 weeks after treatment. **Results** After treatment for 2, 4, 8 weeks, the score of HAMD-17, NIHSS has decreased while the score of ADL has increased in both two groups, and the differences were significant (all $P <0.01$). Compared with the control group, the score of HAMD-17 was lower while the score of ADL was higher in the study group ($P <0.05$ or 0.01). After treatment for 4, 8 weeks, the scores of NIHSS in the study group were lower than those of control group (all $P <0.01$). The total effective rate in study group was higher than control group ($t=5.950$, $P <0.05$). There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2=0.633$, $P=0.528$). **Conclusion** For patients suffering from PSD, both quetiapine combined with paroxetine and paroxetine alone could improve the depressive symptoms, neurological function and self-care ability, while the combination therapy is more effective.

【Keywords】 Post-stroke depression; Quetiapine; Paroxetine

抑郁是脑卒中极为常见的并发症之一^[1]。脑卒中后抑郁(Post-stroke depression, PSD)指脑卒中发生后 2 年内出现的以情绪低落、思维迟缓、兴趣下降、焦虑失眠为主要特征的一类情感障碍。PSD 患

者一方面存在神经功能缺损及抑郁症状,另一方面还存在明显的认知障碍,影响患者的神经功能恢复、日常生活能力和运动功能,降低患者生活质量^[2-3]。有研究显示,PSD 在卒中急性期的发生率为 28%,

在卒中后 4 月为 56%^[4]。PSD 的发病机制尚不明确,有研究认为可能是脑组织损伤后去甲肾上腺素(NE)和 5-羟色胺(5-HT)功能下降所致^[5-7];也有研究认为在脑卒中后的恢复期,患者对预后感到担忧害怕,从而出现抑郁焦虑症状,影响其主动康复意志,延误康复治疗的最佳时机^[8]。Narushima 等^[9]对 PSD 伴认知功能缺损患者进行了 2 年的随访研究,结果显示抑郁可能导致认知缺损,但其是可逆转的,治疗抑郁症有助于改善患者认知功能,提示改善抑郁症状可能是促进 PSD 患者认知功能恢复的关键。目前常用的新型抗抑郁药物有选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI)与选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(Selective Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SSNRI)等,但其抗抑郁效果不佳,且起效慢,治疗早期有增加自杀的风险。研究显示,包括帕罗西汀在内的多种 SSRI 类药物均可用于 PSD 的治疗^[10-12]。关于非典型抗精神病药物治疗 PSD 的研究较少,其中喹硫平作为治疗情感障碍的一线用药,有稳定情绪的作用。目前关于非典型抗精神病药联合抗抑郁药治疗 PSD 的研究较少,本研究探讨喹硫平联合帕罗西汀对脑卒中后抑郁的有效性和安全性,为 PSD 的药物治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

以 2014 年 1 月-2015 年 10 月泸州市精神病医院门诊和住院的 PSD 患者为研究对象。入组标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》脑卒中诊断标准;②符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)抑郁发作诊断标准;③汉密尔顿抑郁量表 17 项版(Hamilton Depression Scale-17 item, HAMD-17)评分 > 18 分;④入组前 1 周内未使用抗抑郁药。排除标准:①脑卒中发生前有精神病史;②脑卒中急性期;③有严重心、肝、肾疾病者;④无法配合完成治疗者。符合入组标准且不符合排除标准共 136 例,采用随机数字表法分为研究组($n=73$)和对照组($n=63$)。本研究经泸州市精神病医院伦理委员会审核批准,入组对象均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

两组均维持卒中后常规治疗,包括一般处理(呼

吸与吸氧、心脏监测与心脏病变处理、体温控制、血压控制、血糖控制、营养支持)和特异性治疗(改善脑血循环,如溶栓、抗血小板、抗凝、降纤、扩容、神经保护及并发症的处理)。在卒中后常规治疗基础上,两组均给予帕罗西汀(乐友 20 mg/片,浙江华海药业股份有限公司,008A15016)治疗,起始剂量 10 mg/d,3 日后根据病情逐渐增至 20~60 mg/d。研究组在此基础上给予喹硫平(舒思,100 mg/片,苏州第壹制药有限公司,160321)治疗,起始剂量 25 mg/d,3 日后根据病情逐渐增至 50~300 mg/d。

1.3 评定工具

采用 HAMD-17 评定抑郁症状严重程度。HAMD-17 包含 7 类因子:焦虑/躯体化、体重、认知障碍、日夜变化、阻滞、睡眠障碍、绝望感,部分条目采用 0~4 分 5 级评分法,部分条目采用 0~2 分 3 级评分法,各条目评分之和为总评分。7 分 < HAMD-17 总评分 ≤ 17 分为轻度抑郁,17 分 < HAMD-17 总评分 ≤ 24 分为中度抑郁, HAMD-17 总评分 > 24 分为重度抑郁。以 HAMD-17 评分减分率评定疗效,减分率 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分 × 100%, 减分率 ≥ 75% 为痊愈, 50% ≤ 减分率 < 75% 为显效, 25% ≤ 减分率 < 50% 为好转, 减分率 < 25% 为无效; 总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 好转例数) / 总例数 × 100%。采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评定神经功能缺损程度。NIHSS 共 15 个条目,部分条目采用 0~2 分 3 级评分法,部分条目采用 0~3 分 4 级评分法,部分条目采用 0~4 分 5 级评分法,各条目评分之和为总评分,对无法评定的项目评为“9”分,不计入总分。NIHSS 总评分范围为 0~42 分,评分越高,神经损伤越严重。采用日常生活能力量表(Activity of Daily Living Scale, ADL)评定日常生活能力。ADL 共 14 个条目,包括躯体生活自理量表(Physical Self-maintenance Scale, PSMS)和工具性日常生活活动量表(Instrumental Activities of Daily Living Scale, IADL)两部分。采用 1~4 分 4 级评分法。ADL 总评分范围为 14~56 分,ADL 总评分 > 14 分提示存在不同程度的功能下降,评分越高,日常生活能力越差。采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定不良反应。

1.4 评定方法

于治疗前和治疗 2、4、8 周后,对患者进行 HAMD-17、NIHSS 和 ADL 评定;治疗 8 周后,进行

TESS 评定。由经过统一培训的 3 名主治医师以上医师评定,一致性检验 Kappa 系数为 0.87。在医生办公室评定,每位患者耗时约 70 min。

1.5 统计方法

采用 SPSS 13.0 进行统计分析。计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

研究组脱落 23 例(31.5%),对照组脱落 13 例(20.6%),两组脱落率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组和对照组各 50 例完成研究,研究组男性 28 例,女性 22 例;平均年龄 (60.21 ± 7.50) 岁;平均病程 (31.22 ± 6.65) 天。对照组男性 30 例,女

性 20 例;平均年龄 (59.21 ± 6.30) 岁;平均病程 (30.21 ± 8.35) 天。两组性别、年龄、病程比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

2.2 两组 HAMD-17 评分比较

治疗前,两组 HAMD-17 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 2、4、8 周后,两组 HAMD-17 评分均低于治疗前,且研究组均低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 1。

2.3 两组 NIHSS 评分比较

治疗前,两组 NIHSS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 2、4、8 周后,两组 NIHSS 评分均低于治疗前,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01);治疗 4、8 周后,研究组 NIHSS 评分均低于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 2。

表 1 两组 HAMD-17 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组 别	HAMD-17 评分			
	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后	治疗 8 周后
研究组($n=50$)	27.24 ± 1.42	20.16 ± 1.34 ^a	15.04 ± 2.18 ^a	12.44 ± 1.26 ^a
对照组($n=50$)	26.80 ± 1.44	22.44 ± 2.27 ^a	17.56 ± 1.33 ^a	13.40 ± 1.08 ^a
t	1.086	4.315	4.671	2.891
P	0.283	<0.01	<0.01	0.006

注: HAMD-17 汉密尔顿抑郁量表 17 项版; ^a $P < 0.01$, 与同组治疗前比较

表 2 两组 NIHSS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组 别	NIHSS 评分			
	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后	治疗 8 周后
研究组($n=50$)	11.68 ± 1.22	10.00 ± 1.29 ^a	6.36 ± 1.19 ^a	4.12 ± 1.07 ^a
对照组($n=50$)	12.20 ± 1.32	10.32 ± 1.28 ^a	7.80 ± 1.08 ^a	5.20 ± 1.02 ^a
t	1.459	0.879	4.488	3.343
P	0.151	0.384	<0.01	0.002

注: NIHSS 美国国立卫生研究院卒中量表; ^a $P < 0.01$, 与同组治疗前比较

2.4 两组 ADL 评分比较

治疗前,两组 ADL 评分比较,差异无统计学意

义($P > 0.05$)。治疗 2、4、8 周后,两组 ADL 评分均高于治疗前,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01),且研究组均高于对照组($P < 0.05$ 或 0.01)。见表 3。

表 3 两组 ADL 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组 别	ADL 评分			
	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后	治疗 8 周后
研究组($n=50$)	26.80 ± 2.83	36.76 ± 1.76 ^a	45.16 ± 3.54 ^a	50.24 ± 2.09 ^a
对照组($n=50$)	25.24 ± 2.40	28.24 ± 1.45 ^a	38.36 ± 2.96 ^a	43.96 ± 2.24 ^a
t	0.593	5.431	2.384	4.437
P	0.556	<0.01	0.021	<0.01

注: ADL 日常生活能力量表; ^a $P < 0.01$, 与同组治疗前比较

2.5 两组疗效比较

治疗 8 周后, 研究组与对照组痊愈例数分别为

21 例、10 例, 总有效例数分别为 49 例、37 例, 两组痊愈率和总有效率比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 0.01)。见表 4。

表 4 两组疗效比较

组 别	疗效 [n(%)]				
	痊愈	显效	好转	无效	总有效
研究组(n = 50)	21(42)	19(38)	9(18)	1(2)	49(98)
对照组(n = 50)	10(20)	17(34)	10(20)	13(26)	37(74)
χ^2	2.424	0.413	0.252	3.649	11.962
P	0.017	0.681	0.801	<0.01	<0.01

2.6 两组不良反应比较

研究组恶心呕吐和口干发生率均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 0.01); 研究组嗜

睡和体重增加发生率均高于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.633, P = 0.528$)。见表 5。

表 5 两组不良反应比较

组 别	例次(%)							
	头晕、头昏	视物模糊	恶心呕吐	便秘	口干	嗜睡	体重增加	心电图异常
研究组(n = 50)	5(10)	2(4)	1(2)	3(6)	2(4)	10(20)	12(24)	2(4)
对照组(n = 50)	4(8)	3(6)	10(20)	6(12)	8(16)	0(0)	0(0)	3(6)
χ^2	0.346	0.455	2.973	1.043	2.021	3.500	3.934	0.455
P	0.730	0.650	0.004	0.299	0.046	0.001	<0.01	0.650

3 讨 论

随着人口老龄化的发展, 脑卒中的发生率呈明显增长趋势, 且脑卒中的致残率和病死率均较高, 并发症较多, PSD 是较常见的并发症之一。由于卒中后抑郁可能影响患者的躯体功能康复和认知功能恢复, 故选择有效的药物治疗卒中后抑郁至关重要。

本研究结果显示, 治疗 2、4、8 周后, 两组 HAMD-17 及 NIHSS 评分均低于治疗前, 研究组 HAMD-17 评分低于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01); 治疗 4、8 周后, 研究组 NIHSS 评分低于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。提示单用帕罗西汀与喹硫平联合帕罗西汀治疗均能改善 PSD 患者的抑郁症状和神经功能, 但联合治疗的效果更佳。这可能与两种药物的药理作用有关。帕罗西汀是一种 5-HT 再摄取抑制剂, 能抑制交感神经兴奋性, 提高神经突触间隙中的 5-HT 浓度, 改善抑郁症状。喹硫平可阻断与镇静、抗躁狂作用有关的受体, 如中枢多巴胺 D_1 、 D_2 受体及 $5HT_{1B}$ 、 $5-HT_2$ 等^[13-17]; 喹硫平能激动 $5-HT_{1A}$ 受体, 有利于前额叶皮层多巴胺的释放, 起到抗焦虑作用, 小剂量喹硫

平可有效改善睡眠、调节情感障碍^[18]。喹硫平与帕罗西汀均能提高突触间隙中 5-HT 浓度, 5-HT 能诱导新的突触联系, 促进感觉运动突触生长, 增强脊髓运动神经元的兴奋性, 提高运动反应目的性, 从而促进瘫痪肢体的功能恢复^[19-20]。本研究显示, 治疗前, 两组 ADL 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 2、4、8 周后, 两组 ADL 评分均高于治疗前, 且研究组均高于对照组 ($P < 0.05$ 或 0.01), 提示两种治疗方法均能提高 PSD 患者的生活自理能力, 但联合治疗的效果更佳。患者生活自理能力的提高可能与抑郁情绪的改善及神经功能的恢复有关。研究组恶心呕吐和口干发生率低于对照组, 嗜睡和体重增加发生率高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 0.01); 但两组不良反应总发生率差异无统计学意义 ($P = 0.528$)。提示两种疗法均可导致不良反应, 但安全性相当。

综上所述, 喹硫平联合帕罗西汀与单用帕罗西汀治疗均能改善脑卒中后抑郁患者的抑郁症状、神经功能和生活自理能力, 但联合治疗的效果更佳。但本研究存在一定局限性, 首先, 样本量较小; 其次, 采用的评定工具较单一; 最后, 观察时间较短。建议

今后开展大样本、长期随访研究,以进一步验证本研究结论。

参考文献

- [1] 刘毅,廖世棚,戢秋明,等. 抗抑郁药物联合心理治疗脑卒中后抑郁的对照研究[J]. 国际精神病学杂志,2015,42(2): 53-56.
- [2] 潘大津,程英,叶双樱,等. 初发脑卒中后抑郁症状的临床特征及相关因素分析[J]. 现代中西医结合杂志,2004,13(17): 2279-2280.
- [3] 雷琦,谢瑱,陈晓莉,等. 抗抑郁治疗对卒中后抑郁患者神经功能康复的影响[J]. 国际精神病学杂志,2016,43(3): 464-466.
- [4] 胡晓华,董燕,荆山,等. 高压氧联合氟西汀治疗脑卒中后抑郁的临床疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志,2014,36(6): 455-457.
- [5] 房征,姜蕾蕾,鲍鑫淼,等. 早期强化康复治疗辅助调疏肝络汤对脑卒中后抑郁的临床效果观察[J]. 国际精神病学杂志,2015,42(4): 116-118.
- [6] 易进,贺建华. 脑卒中后抑郁的诊治[J]. 临床药物治疗杂志,2012,10(2): 41-45,59.
- [7] Bueno VF, Brunoni AR, Boggio PS, et al. Mood and cognitive effects of transcranial direct current stimulation in post-stroke depression[J]. Neurocase,2011,17(4): 318-322.
- [8] 梅琳. 帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁 126 例临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(3): 372-373.
- [9] Narushima K, Robinson RG. Stroke-related depression[J]. Curr Atheroscler Rep,2002,4(4): 296-303.
- [10] 王斌,马国平,杨利红. 帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁/焦虑患者早期临床疗效观察[J]. 心理医生,2018,24(1): 35-36.
- [11] 公维谦,陈玉社. 艾司西酞普兰联合康复训练治疗老年脑卒中后抑郁的效果[J]. 四川精神卫生,2016,29(5): 410-413.
- [12] 王芳,蔺雪梅,史亚玲,等. 帕罗西汀治疗卒中后抑郁/焦虑的疗效及安全性[J]. 药物评价研究,2017,40(9): 1306-1309.
- [13] Li H, Ma C, Wang G, et al. Response and remission rates in Chinese patients with bipolar mania treated for 4 weeks with either quetiapine or lithium: a randomized and double-blind study[J]. Curr Med Res Opin,2008,24(1): 1-10.
- [14] 王静. 喹硫平、氯氮平联合碳酸锂治疗女性躁狂症的随机对照研究[J]. 四川精神卫生,2014,27(1): 60-62.
- [15] 张东卫,张冬红. 奎硫平对酒依赖患者稽延性戒断症状及睡眠的影响[J]. 临床精神医学杂志,2014,24(5): 320-322.
- [16] 支胜利,尹析凡,徐哲. 喹硫平与氟西汀治疗抑郁焦虑共病的对照研究[J]. 上海精神医学,2010,22(2): 78-80.
- [17] 韩慧英,张会谦,张红梅,等. 喹硫平与右佐匹克隆治疗焦虑障碍的临床疗效比较[J]. 国际精神病学杂志,2016,43(3): 433-436.
- [18] Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z, et al. Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects [J]. Psychopharmacology (Berl),2004,174(3): 421-429.
- [19] Rasmussen H, Ebdrup BH, Erritzoe D, et al. Serotonin2A receptor blockade and clinical effect in first-episode schizophrenia patients treated with quetiapine[J]. Psychopharmacology (Berl),2011,213(2-3): 583-592.
- [20] Figueras G, Pérez V, San Martino O, et al. Pretreatment platelet 5-HT concentration predicts the short-term response to paroxetine in major depression. Grupo de Trastornos Afectivos [J]. Biol Psychiatry,1999,46(4): 518-524.

(收稿日期:2017-09-05)

(本文编辑:唐雪莉)