

文拉法辛缓释胶囊联合 MECT 对中重度抑郁发作的效果及认知功能的影响

王巍¹, 冀成君^{2*}, 李伟², 杨少杰², 杨可冰²

(1. 上海市黄浦区精神卫生中心, 上海 200003;

2. 北京回龙观医院, 北京 100096

* 通信作者: 冀成君, E-mail: 719398977@qq.com)

【摘要】 目的 比较文拉法辛缓释胶囊联合改良电休克治疗(MECT)与单用文拉法辛缓释胶囊对中重度抑郁发作的效果和认知功能的影响。**方法** 纳入符合《国际疾病分类(第10版)》(ICD-10)抑郁发作诊断标准的患者160例,按照随机数字表法分为文拉法辛缓释胶囊联合MECT组(研究组)和单用文拉法辛缓释胶囊治疗组(对照组)各80例。两组文拉法辛起始剂量为75 mg/d,根据患者疾病状况及耐受性,剂量可加至225 mg/d。研究组在药物治疗的同时进行共8次MECT:第1周每日1次,连续治疗5次;第2周隔日1次,治疗3次。研究周期共4周。于基线期和治疗第2、4周末采用汉密尔顿抑郁量表17项版(HAMD-17)评定两组患者抑郁症状,采用威斯康星卡片分类测试(WCST)评定研究组认知功能。**结果** 治疗第2、4周末,两组HAMD-17评分均较同组治疗前低($t=2.846\sim 9.803, P$ 均 <0.01);治疗2周末,研究组HAMD-17评分低于对照组($t=2.070, P<0.05$),研究组WCST的总应答数、完成分类、错误应答数、概念化、非持续错误及学习到学会评分均较治疗前高($t=2.099\sim 2.257, P$ 均 <0.05);治疗4周末,研究组上述指标均低于治疗前($t=1.997\sim 2.257, P<0.05$)。**结论** 文拉法辛缓释胶囊联合MECT对中重度抑郁发作的效果较单用文拉法辛缓释胶囊的效果更好,联合组患者会出现短期、可逆的认知功能改变。

【关键词】 改良电休克治疗;抑郁发作;疗效;认知功能

中图分类号:R749.4

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2019.01.007

Effects of venlafaxine extended release capsules combined with MECT on efficacy and cognitive function in moderate and severe depression episode

Wang Wei¹, Ji Chengjun^{2*}, Li Wei², Yang Shaojie², Yang Keping²

(1. Shanghai Huangpu District Mental Health Center, Shanghai 200003, China;

2. Beijing Huilongguan Hospital, Beijing 100096, China

* Corresponding author: Ji Chengjun, E-mail: 719398977@qq.com)

【Abstract】 Objective To compare the effects of venlafaxine extended release capsules combined with modified electroconvulsive therapy (MECT) and venlafaxine sustained-release capsules alone on the efficacy and cognitive function of moderate to severe depressive episode. **Methods** 160 patients who met the diagnostic criteria of International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) for depressive episode were enrolled in this study. According to the random number table, they were divided into the venlafaxine extended release capsules combined with MECT group (the research group) and the venlafaxine extended release capsules alone (the control group) with 80 subjects in each group. The initial dose of venlafaxine in both groups was 75 mg/d, and the dosage could be increased to 225 mg/d depending on the patient's disease status and tolerance. At the same time, the research group received 8 times MECT in total. At the 1st week, they received MECT once a day for 5 consecutive treatments. At the 2nd week of treatment, patients received MECT once every other day for a total of 3 times. The study period was 4 weeks. The depressive symptoms were assessed with Hamilton Depression Scale-17 item (HAMD-17) at the baseline and the 2nd, 4th week of treatment. The cognitive function was assessed with Wisconsin Card Sorting Test (WCST) only in study group. **Results** At the 2nd, 4th week of treatment, HAMD-17 scores of both groups were lower than those before treatment ($t=2.846\sim 9.803, P<0.01$). At the end of the 2nd week, HAMD-17 score of the study group was lower than that of the control group ($t=2.070, P<0.05$). The total response number, completion classification, error response number, conceptualization, non-persistent error and learning to learn scores of WCST in the study group were higher at the end of the 2nd week than before treatment ($t=2.099\sim 2.257, P<0.05$) and the 4th week of treatment ($t=1.997\sim 2.257, P<0.05$). **Conclusion** The effect of venlafaxine extended release capsules combined with MECT is better than that of

venlafaxine extended release capsules alone on moderate to severe depressive episode. The short-term and reversible cognitive function changes are observed in patients in the combination group.

【Keywords】 Modified Electroconvulsive Therapy; Depressive episode; Efficacy; Cognitive function

抑郁症是常见的影响人类精神及心理健康的疾病之一^[1],发病机制尚未阐明。有研究显示,其发病机制可能与性激素及中枢神经系统突触释放的 5-羟色胺(5-HT)或去甲肾上腺素(NE)减少有关^[2-4]。现有的观点普遍认为,单纯药物治疗起效较慢,如何快速有效地控制症状、减轻患者痛苦、降低自杀风险已成为该领域的研究热点。目前临床上广泛使用的改良电休克治疗(Modified Electroconvulsive Therapy, MECT)在快速控制抑郁症状方面得到了越来越多的肯定^[5]。Khalid 等^[6]研究显示,对于伴有或不伴有精神病性症状的抑郁发作,MECT 效果较好。也有研究显示,约 50%~60% 的难治性抑郁症患者可从中获益^[7-8]。在治疗安全性方面, Yildiz 等^[9]研究显示,MECT 治疗后患者存在明显的认知功能缺陷;而刘家洪等^[10]认为,对抑郁症患者进行 MECT 治疗后,患者的认知功能改善,生活质量提高。抗抑郁药物联合 MECT 治疗抑郁症,患者获益更大且疗效更持久。然而,也有研究显示,联合 MECT 治疗的效果不肯定或可能会出现认知功能障碍^[11-12]。目前针对文拉法辛联合 MECT 对抑郁症效果的研究较少,基于此,本研究比较文拉法辛缓释胶囊联合 MECT 与单用文拉法辛缓释胶囊对中重度抑郁发作的效果以及对认知功能的影响,为进行有针对性的干预提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

以 2013 年 1 月-2014 年 12 月在北京回龙观医院住院的中重度抑郁发作患者为研究对象。入组标准:①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;②汉密尔顿抑郁量表 17 项版(Hamilton Depression Scale-17 item, HAMD-17)评分 > 18 分;③年龄 18~65 岁;④受教育年限 ≥ 5 年,中文读写无障碍;⑤近 2 周内未服用任何抗抑郁药物。排除标准:①患有严重器质性疾病,如难以控制的高血压等;②妊娠或哺乳期妇女;③存在 MECT 治疗的相关禁忌;④近 6 个月内有 MECT 治疗史;⑤血液常规、生化、腹部彩超及心电图有异常临床意义的指标。符合入组标准且不符合排除标准共 160 例。采用随机数字表法分为文拉法辛缓释胶囊联合

MECT 组(研究组)和单用文拉法辛缓释胶囊组(对照组)各 80 例。本研究通过北京回龙观医院医学伦理委员会批准,研究对象或监护人均知情同意并签署知情同意书。

1.2 干预措施

研究组:文拉法辛缓释胶囊(怡诺思,美国辉瑞公司, J20120039)起始剂量为 75 mg/d,一周后加至 150 mg/d 的目标剂量,开始药物治疗的同时即接受共 8 次的 MECT 治疗:第 1 周每日 1 次,连续治疗 5 次,第 2 周隔日 1 次 MECT,治疗 3 次。MECT 治疗仪采用美国 MECTA 公司 SPECTRUM 5000Q 的设备。在禁食 8 小时后的每日上午进行。采用双侧颞叶电极放置法,治疗电量采用电量滴定法进行滴定(通电能量一般为年龄 × 80%),根据患者体质量给予静脉注射丙泊酚(1~2 mg/kg)麻醉,待睫毛反射消失后再静脉注射氯化琥珀胆碱(1.0~1.5 mg/kg)松弛肌肉,同时给予面罩气囊加压供氧至四肢远端肌纤维震颤结束,放置口腔保护器后通电治疗,发作结束后继续吸氧直至自主呼吸和意识恢复。治疗过程中监测心电、脉搏、呼吸、血压及血氧饱和度。对照组:文拉法辛缓释胶囊起始剂量为 75 mg/d,从第 2 周开始加量至 150 mg/d,之后视患者症状改善及耐受性可酌情加至 225 mg/d。两组疗程均为 4 周。治疗中若出现睡眠障碍,可联用非苯二氮草类药物改善睡眠。

1.3 评定方法

在治疗前和治疗第 2、4 周末采用 HAMD-17 评定患者抑郁状态。HAMD-17 由 Hamilton 于 1960 年编制,临床上广泛用于抑郁状态的评定。HAMD-17 大部分项目采用 0~4 分 5 级评分法,少数项目采用 0~2 分 3 级评分法。HAMD-17 总评分 ≤ 7 分:没有抑郁症状;7 分 < HAMD-17 总评分 ≤ 17 分:可能存在抑郁;17 分 < HAMD-17 总评分 ≤ 24 分:肯定存在抑郁;HAMD-17 总评分 > 24 分:存在严重抑郁。该量表由经过一致性培训的两位临床主治医师采用半定式检查方法进行评定。量表评定均在病房访谈室内完成,耗时约 20 min。

在治疗前和治疗第 2、4 周末对研究组进行威斯康星卡片分类测试(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)评定。给患者呈现不同形状、数目及颜色的

卡片,患者根据指示进行分类,包括总应答数、正确应答数、完成分类、错误应答数、正确应答百分比、概念化、第一分类、持续错误、持续应答、非持续错误、持续错误百分比、学习到学会、不能维持完整分类数共 13 个常用指标。由经过一致性培训的两名专业人员在住院部心理测量室进行 WCST 评定。整个评定耗时约 20 min。

1.4 统计方法

采用 SPSS 13.0 进行统计分析。对患者人口学资料进行 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。采用重复测量方差分析比较干预效果。对 WCST 各项指标比较进行配对 t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

研究组男性 46 例,女性 34 例;平均年龄(48.35 ± 15.19)岁;平均受教育年限(10.48 ± 3.82)年。对照组男性 42 例,女性 38 例;平均年龄(54.20 ± 17.77)岁;平均受教育年限(10.23 ± 4.32)年。

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($t = 0.85, P > 0.05$)。治疗 2、4 周末,研究组 HAMD-17 评分均低于治疗前($t = 5.275, 9.259, P$ 均 < 0.01),对照组 HAMD-17 评分也低于治疗前($t = 2.846, 9.803, P$ 均 < 0.01)。治疗 2 周末,研究组 HAMD-17 评分低于对照组,差异有统计学意义($t = 2.070, P < 0.05$)。见表 1。

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 周末	治疗 4 周末
研究组($n = 80$)	30.7 ± 9.2	21.4 ± 6.3 ^a	15.3 ± 5.1 ^a
对照组($n = 80$)	30.5 ± 8.9	27.3 ± 6.4 ^a	14.9 ± 4.7 ^a
t	0.850	2.070	0.770
P	0.398	0.042	0.443

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

2.3 治疗各时点研究组 WCST 评分比较

治疗 2 周末,研究组 WCST 中总应答数、完成分类、错误应答数、概念化、非持续错误及学习到学会评分均较治疗前高($t = 2.099 \sim 2.257, P$ 均 < 0.05);治疗 4 周末,研究组上述指标评分均较治疗前低($t = 1.997 \sim 2.257, P$ 均 < 0.05)。见表 2。

表 2 研究组治疗前后 WCST 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

时 间	WCST 评分						
	总应答数(分) ^a	完成分类(分) ^a	正确应答数(分)	正确应答百分比(%)	错误应答数(分)	第一分类(分)	概念化(%) ^a
治疗前	92.73 ± 5.75	3.28 ± 0.53	30.20 ± 2.73	27.97 ± 3.05	43.02 ± 1.16	12.49 ± 0.50	45.01 ± 3.63
治疗 2 周末	126.56 ± 5.79 ^a	0.06 ± 0.24 ^a	31.39 ± 3.34	25.11 ± 3.47	98.54 ± 0.80 ^a	12.05 ± 0.64	0.03 ± 4.88 ^a
治疗 4 周末	90.75 ± 5.73 ^a	4.83 ± 0.61 ^a	30.30 ± 2.86	19.64 ± 3.30	29.91 ± 1.05 ^a	12.60 ± 1.11	56.45 ± 5.00 ^a
t_1	2.100	2.257	1.716	1.491	2.134	1.664	2.099
P_1	0.04	0.03	0.09	0.14	0.04	0.10	0.04
t_2	1.997	2.043	1.908	1.908	2.118	1.836	2.197
P_2	0.05	0.04	0.06	0.06	0.04	0.07	0.04

时 间	WCST 评分						
	持续应答(分)	持续错误(分)	持续错误百分比(%)	非持续错误(分)	不能维持完整分类数(分)	学习到学会(%)	
治疗前	18.09 ± 0.54	17.62 ± 3.38	12.82 ± 3.07	29.95 ± 0.78	2.57 ± 0.60	12.12 ± 1.28	
治疗 2 周末	17.25 ± 0.66	16.84 ± 2.82	14.29 ± 2.98	79.33 ± 0.37 ^a	1.04 ± 0.18	2.43 ± 1.73 ^a	
治疗 4 周末	17.20 ± 0.68	16.31 ± 2.96	13.36 ± 2.73	24.30 ± 0.84 ^a	0.50 ± 0.44	15.20 ± 1.29 ^a	
t_1	1.572	1.616	1.773	2.233	1.530	2.122	
P_1	0.12	0.11	0.08	0.03	0.13	0.04	
t_2	1.716	1.836	1.836	2.226	1.836	2.257	
P_2	0.09	0.07	0.07	0.03	0.07	0.03	

注:WCST,威斯康星卡片分类测试;与治疗前比较,^a $P < 0.05$; t_1, P_1 ,治疗 2 周末与治疗前比较; t_2, P_2 ,治疗 4 周末与治疗前比较

3 讨 论

本研究显示,文拉法辛缓释胶囊联合 MECT 对中重度抑郁发作的效果优于单用文拉法辛缓释胶囊,与胡永东等^[13-15]研究结果基本一致。治疗 2 周末,单用药物治疗和联用 MECT 治疗均有效,但联合治疗的效果更好。治疗 4 周末,两组 HAMD-17 评分比较差异无统计学意义,可能是因为治疗 4 周末时,MECT 已停用 2 周,此时主要以药物疗效为主,文拉法辛缓释胶囊作为双受体、双通道作用的抗抑郁药物,起效时间稍长^[16],故此时两组 HAMD-17 评分比较差异无统计学意义。提示:临床联合 MECT 对中重度抑郁发作的效果可能较单用文拉法辛的效果更好,且能更快地控制抑郁症状,促进患者康复。

治疗 2 周末,研究组会出现短期的认知功能损害,主要体现在 WCST 总应答数、完成分类、错误应答数、概念化、非持续错误及学习到学会等指标,但这种损害在治疗 4 周末会有明显的改善,甚至优于治疗前的认知水平。这与 Datka 等^[17]研究结论一致,即 MECT 仅会暂时影响工作记忆,而记忆功能整体的改善可能与抑郁症状的改善有关。牛亚杰等^[18]报道了在西酞普兰联合 MECT 的治疗初期,患者也会出现短暂的认知功能损害,但后期恢复较好,可以回到治疗前的水平。关于 MECT 引起的认知功能损害,有研究认为与 MECT 引起脑组织暂时的结构变化,特别是与记忆功能相关联的海马区有关^[19]。但也有与之不一致的研究结论,如 Yildiz 等^[9]研究显示,在接受 MECT 治疗和持续药物治疗的两组患者中,并未得出记忆测评结果的差异。刘家洪等^[10]也报道了抑郁症患者接受 MECT 后,其脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)水平、抑郁症状和认知功能均得以改善,生活质量提高。因此,关于 MECT 是否引起认知功能损害,需结合脑影像学、生物学等进一步研究。

综上所述,文拉法辛缓释胶囊联合 MECT 对中重度抑郁发作的效果较好。但本研究周期仅为 4 周,对远期预后可能缺乏一定的参考价值。本研究中研究组与对照组的药物剂量不同,这在一定程度上可能影响本研究结果的准确性。今后应进一步研究联合治疗对抑郁症的效果及对认知功能的远期预后。

参考文献

[1] Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology

guidelines[J]. *J Psychopharmacol*, 2008, 22(4): 343-396.

- [2] Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, et al. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE)[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(12): 1337-1344.
- [3] Loo CK, Kail A, Paton P, et al. The difficult-to-treat electroconvulsive therapy patient - strategies for augmenting outcomes [J]. *J Affect Disord*, 2010, 124(3): 219-227.
- [4] Loo C, Simpson B, MacPherson R. Augmentation strategies in electroconvulsive therapy[J]. *J ECT*, 2010, 26(3): 202-207.
- [5] Janicak PG, Davis JM, Gibbons RD, et al. Efficacy of ECT: a meta-analysis [J]. *Am J Psychiatry*, 1985, 142(3): 297-302.
- [6] Khalid N, Atkins M, Tredget J, et al. The effectiveness of electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a naturalistic study[J]. *J ECT*, 2008, 24(2): 141-145.
- [7] The UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2003, 361(9360): 799-808.
- [8] Gangadhar BN, Kapur RL, Kalyanasundaram S. Comparison of electroconvulsive therapy with imipramine in endogenous depression: a double blind study [J]. *Br J Psychiatry*, 1982, 141: 367-371.
- [9] Yildiz A, Mantar A, Simse S, et al. Combination of pharmacotherapy with electroconvulsive therapy in prevention of depressive relapse: a pilot controlled trial [J]. *J ECT*, 2010, 26(2): 104-110.
- [10] 刘家洪, 陈远岭, 唐伟, 等. 无抽搐电休克对抑郁症患者疗效及血清脑源性神经营养因子的影响[J]. *健康研究*, 2014, 34(6): 641-643.
- [11] Esel E, Kose K, Hacimusalar Y, et al. The effects of electroconvulsive therapy on GABAergic function in major depressive patients [J]. *J ECT*, 2008, 24(3): 224-228.
- [12] Smith GE, Rasmussen KG Jr, Cullum CM, et al. A randomized controlled trial comparing the memory effects of continuation electroconvulsive therapy versus continuation pharmacotherapy: results from the Consortium for Research in ECT (CORE) study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(2): 185-193.
- [13] 胡永东. 现代电休克治疗对重度抑郁自杀患者的临床疗效[J]. *中华行为医学科学*, 2007, 16(11): 993-994.
- [14] 朱良君, 肖冬梅. 电抽搐治疗的发展现状[J]. *九江医学*, 2001, 16(2): 123-124.
- [15] 杨开仁, 姜小琴, 毛福荣, 等. 无抽搐电休克治疗重度抑郁障碍临床研究[J]. *浙江医学*, 2009, 31(5): 585-590.
- [16] 司天梅, 舒良, 吉中孚, 等. 文拉法辛缓释剂治疗抑郁症的开放性研究[J]. *中华精神科杂志*, 2006, 39(2): 85-89.
- [17] Datka W, Siwek M, Dudek D, et al. Working memory disturbances in patients with major depression after ECT treatment [J]. *Psychiatr Pol*, 2007, 41(3): 339-349.
- [18] 牛亚杰, 杨少杰, 杨可冰, 等. 西酞普兰合并改良电休克治疗对抑郁发作的疗效及认知功能的影响[J]. *四川精神卫生*, 2015, 28(2): 123-126.
- [19] 陆林, 王学义, 宋春杰, 等. 电休克对脑功能和结构的影响 [J]. *四川解剖学杂志*, 1996, 4(4): 229-234.

(收稿日期:2018-04-13)

(本文编辑:陈霞)