

氟哌噻吨美利曲辛联合舍曲林治疗脑卒中后抑郁的临床观察

王艾, 张福秋, 何秀屏, 方婧菲

广东省东莞市南城医院内科, 广东 东莞 523000

摘要: **目的** 探讨氟哌噻吨美利曲辛联合舍曲林治疗脑卒中后抑郁(PSD)的临床疗效,为采取有效的临床预防措施、改善患者的预后提供依据。**方法** 选择 2012 年 1 月至 2015 年 1 月东莞市南城医院门诊和住院治疗的 PSD 患者共 100 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 50 例。对照组给予舍曲林治疗,观察组给予氟哌噻吨美利曲辛联合舍曲林治疗。比较两组患者治疗前后抑郁自评量表(SDS)评分、焦虑自评量表(SAS)评分及简明健康调查量表(SF-36)评分。**结果** 治疗前,两组患者 SDS 评分和 SAS 评分比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05);治疗后,观察组 SDS 评分和 SAS 评分较治疗前均显著降低,且低于对照组治疗后(P 均 <0.05)。治疗前,两组患者 SF-36 各维度评分比较差异无统计学意义(P 均 >0.05);治疗后,观察组 SF-36 各维度(除躯体疼痛外)评分显著增高,且高于对照组治疗后(P 均 <0.05);两组患者治疗后不良反应发生率比较无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 氟哌噻吨美利曲辛联合舍曲林治疗 PSD 患者,可显著改善患者焦虑及抑郁症状,提高生活质量,其效果优于单纯舍曲林治疗。

关键词: 脑卒中后抑郁; 氟哌噻吨美利曲辛; 舍曲林; 生活质量; 自评量表

中图分类号: R 743.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)04-0444-04

Clinical effect of Flupentixol/Melitracen combined with sertraline for treatment of post-stroke depression

WANG Ai, ZHANG Fu-qiu, HE Xiu-ping, FANG Jing-fei

Department of Internal Medicine, Dongguan Hospital of Nancheng, Dongguan, Guangdong 523000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Flupentixol/Melitracen combined with sertraline for treatment of post-stroke depression(PSD) to provide a basis for taking effective preventive measures and improving the prognosis of patients. **Methods** A total of 100 patients with PSD treated in outpatient and inpatient department of Dongguan Hospital of Nancheng between January 2012 and January 2015 were selected. The patients were randomly divided into observation group and control group ($n=50$ each) according to random number table method. The patients in control group received sertraline treatment, and the patients in observation group received Flupentixol/Melitracen plus sertraline treatment. Self-Rating Depression Scale(SDS) score, Self-Rating Anxiety Scale(SAS) score and Concise Health Examination Survey Scale (SF-36) score before and after treatment were compared between two groups. **Results** Before treatment, there were no significant differences in SDS and SAS scores between two groups (all $P>0.05$). After treatment, SDS and SAS scores in observation group were significantly lower than those before treatment in this group and after treatment in control group (all $P<0.05$). Before treatment, there were no significant differences in the scores of each dimension of SF-36 between two groups (all $P>0.05$). After treatment, the scores of each dimension of SF-36 (except for body pain) in observation group were significantly higher than those before treatment in this group and after treatment in control group (all $P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions after treatment between two groups ($P>0.05$). **Conclusions** For the treatment of PSD, Flupentixol/Melitracen plus sertraline can significantly reduce patients' anxiety and depression symptoms and improve the quality of life, and its effect is better than that of sertraline alone.

Key words: Post-stroke depression; Flupentixol/melitracen; Sertraline; Quality of life; Self-Rating Scale

脑卒中是临床常见脑血管病,在中老年人中具有较高的发病率、致残率和病死率^[1]。脑卒中后抑郁

(post-stroke depression, PSD) 是脑卒中后常见并发症,以持久且显著的心境低落为主要临床表现^[2]。随着我国人口老龄化的加剧,脑卒中和 PSD 发病率均呈逐年上升趋势^[3]。有 34.20%~76.10% 的脑卒中患者存在不同程度的抑郁,而抑郁可以直接影响脑卒中患者肢体功能、神经能力和生活能力的恢复^[4]。PSD 的发生与神经递质分泌异常密切相关,氟哌噻吨美利曲辛和舍曲林作为神经递质调节药,具有公认的抗抑郁作用,但两者联合应用治疗 PSD 的研究鲜有报道。本研究采用氟哌噻吨美利曲辛联合舍曲林治疗 PSD 患者,探讨二者联合治疗 PSD 的有效性和安全性,旨在为临床用药提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月至 2015 年 1 月广东省东莞市南城医院门诊和住院治疗的 PSD 患者共 100 例,其中男 57 例,女 43 例;年龄 45~75(65.12±6.18)岁;病程 2~24(9.96±5.09)个月;抑郁自评量表(Self-Rating Depression Scale, SDS)^[5]评分 44~78(60.07±7.22)分;焦虑自评量表(Self-Rating Anxiety Scale, SAS)^[6]评分 46~79(58.95±6.07)分。按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 50 例。对照组:男性 29 例,女性 21 例;年龄 45~72(64.92±5.89)岁;病程 3~21(9.71±4.25)个月;SDS 评分 43~79(60.52±6.80)分;SAS 评分 46~77(58.73±6.54)分。观察组:男 28 例,女 22 例;年龄 46~75(65.31±6.24)岁;病程 2~24(10.20±5.10)个月;SDS 评分 44~78(59.61±7.11)分;SAS 评分 46~79(59.16±5.75)分。两组患者性别、年龄、病程和 SDS 评分、SAS 评分等比较,差异无统计学意义(P 均>0.05),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料的比较 ($n=50, \bar{x} \pm s$)

项目	对照组	观察组	χ^2/t 值	P 值
男/女(例)	29/21	28/22	0.041	0.840
年龄(岁)	64.92±5.89	65.31±6.24	1.263	0.796
病程(月)	9.71±4.25	10.20±5.10	1.532	0.336
SDS 评分(分)	60.52±6.80	59.61±7.11	0.053	0.961
SAS 评分(分)	58.73±6.54	59.16±5.75	0.223	0.834

1.2 纳入标准 (1)脑卒中的诊断符合 2010 年美国心脏协会和美国卒中协会(AHA/ASA)制定的脑卒中诊断与治疗指南^[7],并经头部 CT 或 MRI 检查证实;(2)抑郁症的诊断参照美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, DSM-IV)^[8];(3)脑卒中首次发作;(4)汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分 ≥ 18

分;(5)无痴呆和失语,能够配合各项检查。

1.3 排除标准 (1)严重自杀倾向者;(2)严重肝肾功能异常者;(3)对氟哌噻吨美利曲辛、舍曲林过敏者;(4)中途退组或未按规定服药者。

1.4 研究方法

1.4.1 治疗方法 患者入组时若服用其他抗精神病药或抗抑郁药,给予 2 周清洗期。治疗期间不可同时服用其他抗精神病药或抗抑郁药。对照组患者予盐酸舍曲林[万特制药(海南)有限公司;国药准字:H20080019;规格:0.05 g/片]0.05 g/d,睡前服用。观察组患者在与对照组同样盐酸舍曲林剂量和服法的基础上联合给予氟哌噻吨美利曲辛(丹麦灵北制药有限公司;国药准字:H20080175;规格:每片含氟哌噻吨 0.05 g、美利曲辛 0.01 mg)0.06 g/d,清晨服用。两组均连续治疗 8 周。

1.4.2 疗效评价 (1)抑郁症状:采用 SDS 评价患者治疗前后抑郁的严重程度,包括 20 项条目,分为 4 级,分别为没有或很少时间、少部分时间、相当多时间、绝大部分时间或全部时间,总评分 80 分,评分越高,抑郁症状越重。(2)焦虑症状:采用 SAS 评价患者治疗前后焦虑程度,包括 20 项条目,分为 4 级,分别为没有或很少时间、少部分时间、相当多时间、绝大部分时间或全部时间,总评分 80 分,评分越高,焦虑症状越重。(3)生活质量:采用简明健康调查量表(Concise Health Examination Survey Scale, SF-36)^[9]评价患者治疗前后生活质量,包括活力、情感职能、社会功能、精神健康、生理功能、生理职能、躯体疼痛和总体健康共 8 个维度。每个维度评分满分 100 分,维度得分=各项实际得分/各项满分 $\times 100$ 分。评分越高、生活质量越好。

1.4.3 安全性评价 比较两组患者治疗期间出现的不良反应,如恶心、呕吐、头晕、嗜睡、全身不适等。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 t 检验和配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 SDS 和 SAS 评分比较 治疗前,两组患者 SDS 评分和 SAS 评分比较差异均无统计学意义(P 均>0.05);治疗后,观察组 SDS 评分和 SAS 评分较治疗前均显著降低,且低于对照组治疗后(P 均<0.05)。见表 2。

2.2 两组治疗前后 SF-36 评分比较 治疗前,两组患者 SF-36 各维度评分比较差异均无统计学意义

(P 均 >0.05); 治疗后, 观察组 SF-36 各维度评分 (除躯体疼痛外) 均较治疗前显著增高, 且高于对照组治疗后 (P 均 <0.05)。见表 3。

2.3 两组不良反应发生情况 治疗期间对照组患者有 5 例 (10.0%) 出现不良反应, 包含恶心 3 例、呕吐 1 例、周身不适 1 例; 观察组患者有 7 例 (14.0%) 出现不良反应, 包含嗜睡 2 例、恶心 3 例、呕吐 1 例、头晕 1 例。两组均未行特殊处理, 治疗 1 周后缓解。两组患者总不良反应发生率相当 ($P > 0.05$)。

表 2 两组治疗前后 SDS 和 SAS 评分比较

($n = 50$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	SDS 评分		SAS 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60.5 ± 6.8	45.2 ± 4.0 ^{ab}	58.73 ± 6.54	42.34 ± 3.17 ^{ab}
对照组	59.6 ± 7.1	54.3 ± 3.9 ^a	59.16 ± 5.75	50.53 ± 3.87 ^a

注: 与本组治疗前比, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比, ^b $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后 SF-36 各维度评分比较 ($n = 50$, 分, $\bar{x} \pm s$)

维度	组别	治疗前	治疗后
活力	对照组	54.06 ± 3.87	60.34 ± 4.86 ^a
	观察组	54.62 ± 4.32	72.05 ± 3.27 ^{ab}
情感职能	对照组	40.47 ± 2.98	46.50 ± 3.15 ^a
	观察组	39.54 ± 3.05	57.16 ± 3.35 ^{ab}
社会功能	对照组	59.46 ± 4.96	63.84 ± 4.22 ^a
	观察组	58.74 ± 5.15	74.54 ± 5.42 ^{ab}
精神健康	对照组	56.95 ± 4.84	60.48 ± 4.25 ^a
	观察组	57.26 ± 4.65	68.65 ± 3.74 ^{ab}
生理功能	对照组	45.95 ± 4.46	48.24 ± 3.56 ^a
	观察组	45.24 ± 3.95	63.16 ± 4.02 ^{ab}
生理职能	对照组	27.95 ± 3.24	32.54 ± 4.22 ^a
	观察组	28.86 ± 3.54	44.04 ± 3.21 ^{ab}
躯体疼痛	对照组	37.84 ± 4.15	49.55 ± 4.36 ^a
	观察组	37.57 ± 3.78	49.96 ± 3.55 ^a
总体健康	对照组	40.84 ± 3.55	42.78 ± 3.96 ^a
	观察组	40.58 ± 3.12	55.85 ± 3.77 ^{ab}

注: 与本组治疗前比, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比, ^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

PSD 的发病机制目前尚未明确, 多认为与机体神经递质的分泌异常有关, 如 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺 (dopamine, DA)、谷氨酸 (glutamic acid, Glu)、乙酰胆碱 (acetyl choline, Ach)、去甲肾上腺素 (noradrenaline, NE)、单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 等^[9]。因此, 调节上述神经递质的分泌对治疗 PSD 具有重要意义。

舍曲林作为选择性 5-HT 再摄取抑制剂, 可通过特异性抑制突触前膜对神经递质 5-HT 的再摄取, 增加突触前膜间隙 5-HT 浓度, 从而达到有效抗抑郁作用; 此外, 5-HT 还参与大脑记忆及学习过程, 舍曲林抑制 5-HT 的再摄取, 从而纠正认知功能障碍^[10]。王

建等^[11]选取青年 PSD 患者 (18 ~ 45 岁) 为研究对象, 分别给予常规治疗和舍曲林治疗, 结果显示舍曲林治疗可有效改善患者抑郁症状和神经功能缺损, 提高生存质量, 提示舍曲林既可通过调节 5-HT 分泌直接参与纠正认知功能障碍, 亦可通过缓解抑郁症状间接参与改善认知功能, 从而起到双向调节作用。

氟哌噻吨美利曲辛属于新型抗焦虑抑郁药物, 以氟哌噻吨和美利曲辛为主要成分, 氟哌噻吨可特异性作用于神经细胞突触前膜的 DA 受体, 增加细胞突触中 DA 含量; 而美利曲辛可通过抑制神经细胞突触前膜对 5-HT 和 NE 等神经递质的再摄取, 提高细胞突触间隙中 5-HT 和 NE 水平, 促进中枢神经系统功能复常, 从而达到改善焦虑、抑郁症状的目的^[12]。Pan 等^[13]研究证实, 在常规治疗基础上加用氟哌噻吨美利曲辛可有效降低 PSD 患者 HAMD 评分和神经功能缺损量表 (SSS) 评分, 提高 Barthel 指数评分, 提示氟哌噻吨美利曲辛可有效改善 PSD 患者的抑郁症状, 促进神经功能的恢复和生活能力的改善。

氟哌噻吨美利曲辛属于两种成分的复方剂, 口服后的不良反应有睡眠障碍、不安、躁动、头晕、震颤及胃肠道不适等症状; 舍曲林口服后的不良反应主要体现在胃肠道、神经系统方面, 包含头晕、嗜睡、厌食、恶心、呕吐等。本研究中两组患者治疗期间均未出现严重不良反应, 且不良反应发生率比较无统计学差异, 提示氟哌噻吨美利曲辛联合舍曲林治疗 PSD 并不明显增加不良反应发生率。本研究结果显示, 采用氟哌噻吨美利曲辛联合舍曲林治疗 PSD, 可有效降低患者 SAS 和 SDS 评分, 优于单纯舍曲林治疗, 与 Man 等^[14]研究结果一致。分析其原因, 可能与氟哌噻吨美利曲辛和舍曲林具协同作用, 加强神经递质分泌调节, 从而改善抑郁和焦虑症状有关。本研究结果也显示, 采用氟哌噻吨美利曲辛联合舍曲林治疗 PSD, 可有效改善患者生活质量, 疗效优于单纯舍曲林治疗。临床中可见 PSD 患者生活质量显著低于不合并抑郁症的脑卒中患者, 且抑郁焦虑症状与生活质量存在明显负相关, 因此改善患者生活质量与治疗抑郁症状同样重要, 良好的生活质量对于 PSD 的治愈有着决定性作用, 氟哌噻吨美利曲辛联合舍曲林治疗可能是通过缓解患者抑郁、焦虑等负性情绪, 提高认知功能, 从而有效改善其生活质量^[15]。

综上所述, 氟哌噻吨美利曲辛联合舍曲林治疗 PSD 患者, 可显著改善患者焦虑及抑郁症状, 提高生活质量, 其效果优于单纯舍曲林治疗, 但其作用机制还有待进一步深入研究。

(下转第 450 页)

439 - 443.

- [11] Prónai L, Schandl L, Orosz Z, et al. Lower prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease but not with chronic obstructive pulmonary disease-antibiotic use in the history does not play a significant role [J]. *Helicobacter*, 2004, 9(3): 278 - 283.
- [12] 马天恒, 杨晓钟, 谢睿, 等. 溃疡性结肠炎患者感染幽门螺杆菌情况分析 [J]. *山西医科大学学报*, 2016, 47(1): 68 - 70.
- [13] Jin X, Chen YP, Chen SH, et al. Association between *Helicobacter Pylori* infection and ulcerative colitis—a case control study from China [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(11): 1479 - 1484.
- [14] Marie MA. Relationship between *Helicobacter pylori* virulence genes and clinical outcomes in Saudi patients [J]. *J Korean Med Sci*, 2012, 27(2): 190 - 193.
- [15] Gebert B, Fischer W, Weiss E, et al. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation [J]. *Science*, 2003, 301(5636): 1099 - 1102.
- [16] Luther J, Owyang SY, Takeuchi T, et al. *Helicobacter pylori* DNA decreases pro-inflammatory cytokine production by dendritic cells and attenuates dextran sodium sulphate-induced colitis [J]. *Gut*, 2011, 60(11): 1479 - 1486.
- [17] Arnold IC, Hitzler I, Müller A. The immunomodulatory properties of *Helicobacter pylori* confer protection against allergic and chronic inflammatory disorders [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2012, 2: 10.
- [18] Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, et al. *Helicobacter pylori* infection

prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(8): 3088 - 3093.

- [19] Müller A, Oerli M, Arnold IC. *H. pylori* exploits and manipulates innate and adaptive immune cell signaling pathways to establish persistent infection [J]. *Cell Commun Signal*, 2011, 9(1): 25.
- [20] Hitzler I, Sayi A, Kohler E, et al. Caspase-1 has both proinflammatory and regulatory properties in *Helicobacter* infections, which are differentially mediated by its substrates IL-1 β and IL-18 [J]. *J Immunol*, 2012, 188(8): 3594 - 3602.
- [21] Kim DJ, Park JH, Franchi L, et al. The Cag pathogenicity island and interaction between TLR2/NOD2 and NLRP3 regulate IL-1 β production in *Helicobacter pylori* infected dendritic cells [J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(10): 2650 - 2658.
- [22] Wang Y, Tong J, Chang B, et al. Genetic polymorphisms in the IL-18 gene and ulcerative colitis risk: a meta-analysis [J]. *DNA Cell Biol*, 2014, 33(7): 438 - 447.
- [23] Owyang SY, Luther J, Owyang CC, et al. *Helicobacter pylori* DNA's anti-inflammatory effect on experimental colitis [J]. *Gut Microbes*, 2012, 3(2): 168 - 171.
- [24] Engler DB, Leonardi I, Hartung ML, et al. *Helicobacter pylori*-specific protection against inflammatory bowel disease requires the NLRP3 inflammasome and IL-18 [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(4): 854 - 861.

收稿日期: 2016 - 11 - 30 修回日期: 2017 - 01 - 19 编辑: 王国品

(上接第 446 页)

参考文献

- [1] Sibolt G, Curtze S, Melkas S, et al. Post-stroke depression and depression-executive dysfunction syndrome are associated with recurrence of ischaemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 36(5/6): 336 - 343.
- [2] Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, et al. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(9): 1961 - 1969.
- [3] Caeiro L, Ferro JM, Costa J. Apathy secondary to stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(1): 23.
- [4] 任莉, 张立亮. 艾司西酞普兰联合安脑丸治疗脑卒中后抑郁的疗效观察 [J]. *当代医学*, 2012, 18(10): 11 - 12.
- [5] Bose M, Shah P. Analysing Post Stroke Depression (PSD) Levels in Stroke Patients Using Zung Self-Rating Depression Scale [J]. *Indian J Physiother Occup Ther*, 2012, 6(4): 187 - 190.
- [6] Robinson JP, Shaver PR, Wrightsman LS. Measures of Personality and Social Psychological Attitudes [J]. *Behav Social Sci Lib*, 1992, 11(2): 107 - 128.
- [7] Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45(12): 3754 - 3832.
- [8] Wu RH, Feng C, Xu Y, et al. Late-onset depression in the absence of

stroke: associated with silent brain infarctions, microbleeds and lesion locations [J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(6): 587 - 592.

- [9] Tsai TY, Livneh H, Lu MC, et al. Increased risk and related factors of depression among patients with COPD: a population-based cohort study [J]. *BMC Public Health*, 2013, 13: 976.
- [10] Bener A, Verjee M, Dafeeah EE, et al. Psychological factors: anxiety, depression, and somatization symptoms in low back pain patients [J]. *J Pain Res*, 2012, 6(6): 95 - 101.
- [11] 王建, 王俊, 李运明, 等. 舍曲林治疗青年脑卒中后抑郁疗效观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(24): 56 - 57.
- [12] 师宏丽. 氟哌噻吨美利曲辛联合多虑平治疗脑卒中后中重度抑郁 [J]. *中华脑血管病杂志 (电子版)*, 2012, 6(5): 252 - 255.
- [13] Pan YJ, Knapp M, Yeh LL, et al. Treatment costs for depression with pain and cardiovascular comorbidities [J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(3): 329 - 336.
- [14] Man SC, Hung BH, Ng RM, et al. A pilot controlled trial of a combination of dense cranial electroacupuncture stimulation and body acupuncture for post-stroke depression [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 255.
- [15] 何兴德. 氟哌噻吨美利曲辛联合舍曲林对青年卒中后抑郁患者抑郁及对神经功能康复的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(1): 53 - 55.

收稿日期: 2016 - 12 - 02 修回日期: 2016 - 12 - 23 编辑: 周永彬