

[4] 张翔宇,韩敬泉,刘成,等.原发性自发性气胸的日间手术[J].中国微创外科杂志,2016,16(2):144-146.

[5] BROWN S,BALL E L,MACDONALD S,et al. Spontaneous pneumothorax:a multicentre retrospective analysis of emergency treatment,complications and outcomes[J]. Intern Med J,2014,44(5):450-457.

[6] 滕洪,王述民,曲家骥,等.老年自发性气胸的外科治疗[J].临床军医杂志,2013,41(9):940-941.

[7] 范宏军.老年慢性阻塞性肺气肿并发自发性气胸 48 例临床分析[J].黑龙江医学,2013,37(4):266-267.

[8] 张涛,陈道利.老年人自发性气胸治疗方法和时机探讨[J].中华老年医学杂志,2015,34(8):887-888.

[9] 陈亿凯,王鲁峰,卢军,等.胸腔镜手术治疗老年肺气肿自发性气胸 64 例临床分析[J].现代医院,2015,15(11):41-43.

[10] 滕洪,王述民,曲家骥,等.胸腔镜手术治疗老年肺气肿自发性气胸 43 例[J].中国微创外科杂志,2014,20(8):760-762.

[11] 徐帅,朱礼乐.电视胸腔镜手术治疗老年自发性气胸 56 例[J].中国医药指南,2013,11(9):575-576.

[12] 章晓毅,叶建明,鲍献荣.单孔电视胸腔镜治疗老年人自发性气胸的临床疗效观察[J].中华老年医学杂志,2013,32(6):643-645.

[13] YANG H C,CHO S,JHEON S. Single-incision thoracoscopic surgery for primary spontaneous pneumothorax using the SILS port compared with conventional three-port surgery[J]. Surg Endosc,2013,27(1):139-145.

(收稿日期:2017-08-19 修回日期:2017-11-27)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.06.050

两种药物联用对老年脑卒中急性期抑郁症患者神经功能及血清 CRP、NE、5-HT 水平的影响

刘德芳,邓燕春,梁汝沛,彭丽红
(华北石油精神康复医院精神科,河北沧州 061000)

摘要:目的 探讨草酸艾司西酞普兰联合奥氮平对老年脑卒中急性期抑郁症患者神经功能及血清 C 反应蛋白(CRP)、去甲肾上腺素(NE)和 5-羟色胺(5-HT)水平的影响。**方法** 选取 2013 年 10 月至 2016 年 3 月该院收治的 96 例老年脑卒中急性期抑郁患者作为研究对象,将其随机分为观察组和对照组,每组 48 例。对照组采用草酸艾司西酞普兰治疗,观察组采用草酸艾司西酞普兰联合奥氮平治疗,比较两组临床疗效,神经功能缺损评分,CRP、NE、5-HT 水平及不良反应发生情况。**结果** 观察组总有效率为 93.7%(45/48),显著高于对照组的 79.2%(38/48),差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后 NIHSS 评分均优于治疗前($P<0.05$),且观察组治疗 1、2、3 个月后 NIHSS 评分均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗前后血清 CRP、NE、5-HT 水平变化明显($P<0.05$),且观察组治疗后血清 CRP 水平显著低于对照组,NE、5-HT 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组恶心呕吐、视物模糊、失眠、乏力、口干及便秘发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 草酸艾司西酞普兰联合奥氮平有助于改善老年脑卒中急性期抑郁患者神经功能,降低血清 CRP 水平,提高血清 NE、5-HT 水平,值得在临床上推广应用。

关键词:草酸艾司西酞普兰; 奥氮平; 脑卒中; 抑郁症; 神经功能
中图法分类号:R743.3 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2018)06-0885-03

脑卒中后抑郁症(PSD)是脑血管疾病的常见并发症之一,主要表现为睡眠障碍、情绪低落及兴趣丧失等。据报道,PSD 发病率约为 30%,其中约 1/4 的患者发生于急性期^[1]。因其会延缓神经功能恢复,增加病死率,在很大程度上影响患者生活质量。既往研究表明,5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)失衡是 PSD 发生的重要机制。奥氮平是一种非典型抗精神病药物,属于 5-HT/多巴胺(DA)拮抗剂。有研究指出,小剂量非典型抗精神病药物用于治疗抑郁症具有增效作用。草酸艾司西酞普兰是高选择性 5-HT 再摄取抑制剂,可作为抑郁症治疗的一线用药。目前有关草酸艾司西酞普兰治疗 PSD 以改善患者神经功能的报道较少。本研究探讨草酸艾司西酞普兰联合奥氮平对老年脑卒中急性期抑郁患者神经功能及血清 CRP、NE、5-HT 水平的影响,旨在为临床治疗提

供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 10 月至 2016 年 3 月本院收治的 96 例老年脑卒中急性期抑郁患者作为研究对象,均符合第 4 届全国脑血管病学术会议制定的脑卒中诊断标准和《中国精神疾病分类方案与诊断标准》第 3 版中抑郁症诊断标准^[2-3],且经颅脑 CT 或 MRI 检查确诊。纳入标准:(1)年龄 60~85 岁;(2)17 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD 量表)评分 ≥ 17 分;(3)既往无精神疾病及脑器质性疾病。排除标准:(1)存在明显智力障碍、神志不清及失语者;(2)伴有严重心肝肾肾功能不全、甲状腺疾病、青光眼及自杀企图者;(3)对艾司西酞普兰或奥氮平过敏者;(4)妊娠或哺乳期妇女。采用随机数字表法将上述患者分为观察组(48 例)和对照组(48 例)。其中观察组男 30 例,女 18

例;年龄 60~83 岁,平均(75.2±12.8)岁;病程 1~2 周,平均(1.2±0.3)周;其中脑梗死 14 例,脑出血 10 例。对照组男 28 例,女性 20 例;年龄 62~5 岁,平均(74.9±13.6)岁;病程 1~2 周,平均(1.4±0.2)周;其中脑梗死 15 例,脑出血 9 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法 对照组患者口服草酸艾司西酞普兰片(商品名:来士普;西安杨森制药有限公司生产,批准文号 H20100539),1 片/次,每天 1 次,连续服用 14 d 后加量至 2 片/次,每天 1 次;观察组在上述治疗基础上加用奥氮平(江苏豪森药业股份有限公司生产,国药准字 H20052688),口服,1 片/次,2.5 mg/d,连续服用 2~4 周后加量至 3.75~5.00 mg/次,每天 1 次。两组均连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 采用 HAMD 量表评定治疗前及治疗后 3 个月患者抑郁情况,该量表包括 21 个项目,每项 0~4 分,分值越高表明抑郁程度越严重。HAMD 减分率=(治疗后分数-治疗前分数)/治疗前分数×100%,HAMD 减分率>75%为痊愈,50%~75%为显效,25%~<50%为有效,<25%为无效。总有效率=痊愈率+显效率+有效率^[4]。

1.3.2 神经功能缺损评分 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分标准对治疗前及治疗后 1、2、3 个月患者神经功能缺损情况进行评分,该量表包括 15 项内容,每项 0~2 分,分值越高表明神经功能缺损程度越严重^[5]。

1.3.3 血清指标 采集两组患者清晨空腹肘静脉血 5 mL,3 500 r/min 离心 15 min,分离血清取上清液,测定治疗前及治疗后 3 个月血清 C 反应蛋白(CRP)、NE、5-HT 水平。参照酶联免疫吸附试验试剂盒说明书进行操作,检测试剂均由南京建成生物技术有限公司提供。

1.3.4 安全性评价 密切监测两组患者治疗期间血、尿常规,同时行肝肾功能及心电图检查,观察不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检

验,计数资料以率表示,组间比较用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 观察组总有效率为 93.7%(45/48),对照组总有效率为 79.2%(38/48),两组总有效率比较差异有统计学意义($\chi^2=4.360, P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后 NIHSS 评分比较 两组治疗前 NIHSS 评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组的 NIHSS 评分低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗 1、2、3 个月后 NIHSS 评分低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]					
组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效
观察组	48	16(33.3)	19(39.6)	10(20.8)	3(6.3)
对照组	48	10(20.8)	14(29.2)	14(29.2)	10(20.8)

表 2 两组治疗前后 NIHSS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 2 个月后	治疗 3 个月后
观察组	48	18.8±3.2	4.5±1.0* [#]	3.9±0.9* [#]	3.0±0.5* [#]
对照组	48	18.2±2.6	4.9±0.9*	4.2±0.8*	3.8±0.6*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

2.3 两组治疗前后血清 CRP、NE、5-HT 水平比较 两组治疗前血清 CRP、NE、5-HT 水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组 CRP、NE、5-HT 水平与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后血清 CRP 水平显著低于对照组,NE、5-HT 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后血清 CRP、NE、5-HT 水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	时间	CRP(mg/mL)	NE(ng/mL)	5-HT(ng/mL)
观察组	48	治疗前	12.6±2.8	180.6±20.8	98.5±16.3
		治疗后	5.8±1.3* [#]	235.1±31.6* [#]	146.3±15.2* [#]
对照组	48	治疗前	12.4±2.5	178.5±23.5	97.2±15.9
		治疗后	9.6±1.7*	195.3±20.4*	106.5±12.6*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

2.4 两组不良反应发生情况比较 两组恶心呕吐、视物模糊、失眠、乏力、口干及便秘发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组不良反应发生情况比较[n(%)]							
组别	<i>n</i>	恶心呕吐	视物模糊	失眠	乏力	口干	便秘
观察组	48	22(45.8)	15(31.3)	5(10.4)	6(12.5)	11(22.9)	6(12.5)
对照组	48	20(41.7)	16(33.3)	4(8.3)	6(12.5)	9(18.8)	7(14.6)
χ^2		0.169	0.048	0.123	0.000	0.253	0.089
<i>P</i>		0.681	0.827	0.726	1.000	0.615	0.765

3 讨 论

脑卒中是一种严重危害人类健康的脑血管疾病,具有高致残率和高病死率。脑卒中患者除会出现偏

瘫外,亦表现为不同程度的语言及认知功能障碍,同时伴有情感的变化,抑郁即为脑卒中患者最常见的心理障碍。临床研究表明,抑郁多发生于卒中后 3~6

个月,在影响患者生存质量的同时阻碍神经功能的恢复,甚至导致死亡^[6]。

PSD 的发生机制尚未明确,多数学者认为与 NE 和 5-HT 失衡有关。产生的病灶破坏了丘脑、边缘系统及蓝斑核的 5-HT 和 NE 神经元及其通路,降低上述神经结构中神经元递质的合成,进而表现为抑郁症状^[7]。脑卒中直接或间接破坏 5-HT 和 NE 的合成、代谢及传导通路,降低 5-HT 和 NE 水平,阻碍信息传导,导致抑郁^[8]。因此,增加 NE 及 5-HT 合成,提高患者神经功能是治疗 PSD 的关键。和昱辰等^[9]研究指出,血清单胺类神经递质 NE、5-HT 等可反映大脑单胺类神经递质的平衡状态,其水平变化可用于诊断抑郁症。徐凯等^[10]采用电针四神聪穴治疗抑郁症患者,发现血清单胺类物质 NE、5-HT 水平明显提高,证实了血清 NE、5-HT 水平与其在脑内的水平存在相关性,可作为反映抑郁症的重要指标。

作为新型非典型抗精神病药物,奥氮平可通过作用于中脑边缘系统,在阻断 DA 通路、减少 DA 回收的同时促进 NE 释放,发挥抗抑郁作用,亦能改善患者躯体功能障碍,促进记忆力的恢复^[11]。草酸艾司西酞普兰是西酞普兰的 S-异构体代谢产物,具有 5-HT 双重作用。其可选择性结合突触前膜 5-HT 结合位点,亦可结合异构位点,在促进 5-HT 释放的同时增强对 5-HT 的再摄取抑制。本研究显示,观察组治疗后血清 NE、5-HT 水平显著高于对照组;且观察组总有效率(93.7%)显著高于对照组(79.2%),表明两种药物联用可以协同增加 NE、5-HT 水平,治疗 PSD 疗效显著。另外,两组恶心呕吐、视物模糊、失眠、口干、乏力及便秘发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表明在草酸艾司西酞普兰治疗 PSD 基础上加用奥氮平并未增加不良反应发生,其原因为草酸艾司西酞普兰对 NE 和 DA 的再摄取影响较小,对苯二氮卓受体无亲和力,不易导致出现上述受体相关不良反应。

作为一种急性时相反应蛋白,CRP 是非特异性炎症反应的敏感标志物之一,在机体出现应激和炎症反应时显著升高。CRP 水平与 PSD 的关系国外有学者以“细胞因子假说”进行阐述,指明了二者存在密切关联。既往研究表明,血清 CRP 水平可反映 PSD 后认知功能损伤程度,可能机制包括以下几方面:(1)CRP 抑制新血管形成,对认知功能的恢复造成阻碍;(2)CRP 促炎导致神经元毒性,加重神经功能损伤;(3)脑部缺血导致脑组织病理改变,促进白细胞介素的释放,进而诱发 CRP 的产生;(4)CRP 减少会导致内皮细胞功能失调,脑部血管随之改变,进而破坏脑部额叶皮质下环路完整性而导致认知功能障碍^[12]。邵云峰等^[13]研究得出,PSD 患者 HAMD 评分与超敏 C 反应蛋白水平异常升高呈正相关,表明 PSD 患者存在炎症反应的激活,表现为体内促炎因子水平的升高^[14]。本研究显示,观察组治疗 1、2、3 个月后 NIHSS 评分

显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),且治疗后血清 CRP 水平显著低于对照组($P<0.05$),表明联合治疗可降低血清 CRP 水平,缓解神经功能缺损程度。

综上所述,草酸艾司西酞普兰联合奥氮平可改善老年脑卒中急性期抑郁症患者神经功能,降低血清 CRP 水平,升高 NE、5-HT 水平,疗效显著,不良反应少,值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 赵立波,徐露,车珂科,等.氟西汀对卒中后抑郁模型大鼠脑组织中 5-HT、NE 及 NGF 表达的影响[J].中国药房,2013,24(21):1939-1941.
- [2] 陈清棠.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J].中华神经科杂志,1996,29(6):381-386.
- [3] 胥明,谷履冰,刘敏.舒肝解郁联合盐酸文拉法辛对脑卒中后抑郁的疗效观察[J].重庆医学,2012,41(22):2309-2310.
- [4] 马志芳,许云红,胡久军.瑞波西汀与文拉法辛治疗脑卒中后抑郁症的疗效比较[J].中国药房,2013,24(8):714-716.
- [5] 蔡业峰,贾真,张新春,等.美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)中文版多中心测评研究:附 537 例缺血性中风多中心多时点临床测评研究[J].北京中医药大学学报,2008,31(7):494-498.
- [6] 张秀玲.脑卒中后抑郁对神经功能恢复的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2012,15(1):24-25.
- [7] 李春红,赵世珂,李衍滨.舒乐冲剂对脑卒中后抑郁模型大鼠 NE、5-HT 水平的影响[J].中华中医药学刊,2011,29(9):2107-2108.
- [8] 魏海燕,成勇.卒中后抑郁的发病机制研究进展[J].神经损伤与功能重建,2014,9(4):335-336.
- [9] 和昱辰,张波,瞿玮,等.血清单胺类神经递质及其代谢产物在重度抑郁症及抑郁共病焦虑障碍诊断中的应用[J].第三军医大学学报,2014,36(8):806-810.
- [10] 徐凯,陈秀玲,罗仁瀚.电针四神聪穴对抑郁症患者血清 5-HT、DA 含量影响的临床观察[J].新中医,2011,43(4):87-89.
- [11] 张蓉.小剂量奥氮平联合氟西汀治疗难治性抑郁症的随机对照研究[J].精神医学杂志,2013,26(4):274-276.
- [12] DEUSCHLE M, GILLES M, SCHAMHOLZ B, et al. Changes of serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during treatment with venlafaxine and mirtazapine: role of medication and response to treatment[J]. Pharmacopsychiatry, 2013, 46(2): 54-58.
- [13] 邵云峰,吴爱华,徐柏延,等.首发抑郁症患者血清超敏 C 反应蛋白水平与心率变异性相关性研究[J].中国医药导报,2014,11(34):34-37.
- [14] DANTZER R. Depression and inflammation: an intricate relationship[J]. Biol Psychiatry, 2012, 71(1): 4-5.