

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.01.021

艾司西酞普兰联合米氮平对老年抑郁症患者认知功能及血清 NSE、MHPG 水平的影响

孙 刚, 张 静

河南省焦作市第四人民医院精神三科, 河南焦作 454000

摘要:目的 研究艾司西酞普兰联合米氮平对老年抑郁症患者认知功能及血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、3-甲基-4-羟苯乙二醇(MHPG)水平的影响。方法 以 2021 年 1 月至 2023 年 1 月该院收治的 102 例老年抑郁症患者为研究对象,采用随机数字表法分为联合组、对照组,每组 51 例。对照组给予艾司西酞普兰治疗,联合组给予艾司西酞普兰联合米氮平治疗。比较两组临床疗效,治疗前及治疗 4 周后汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、蒙特利尔认知评估量表中文版(MoCA)、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分,P300 事件相关电位(波幅、潜伏期),血清神经递质[NSE、MHPG、高香草酸(HVA)]水平,以及不良反应发生率。结果 联合组临床总有效率为 92.16%,高于对照组的 76.47%($P<0.05$);治疗 4 周后,联合组 HAMD、PSQI 评分低于对照组,MoCA 评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 4 周后,联合组 P300 潜伏期短于对照组,P300 波幅高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 4 周后,联合组血清 NSE 水平低于对照组,MHPG、HVA 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组不良反应总发生率(11.76%)与对照组(7.84%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 采用艾司西酞普兰与米氮平联合治疗可有效增强老年抑郁症患者认知功能,缓解抑郁症状、睡眠障碍,提高疗效,且有一定安全性。

关键词:艾司西酞普兰; 米氮平; 抑郁; 神经元特异性烯醇化酶; 3-甲基-4-羟苯乙二醇

中图法分类号:R749.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)01-0091-04

Effects of escitalopram combined with mirtazapine on cognitive function and serum NSE and MHPC levels in elderly patients with depression

SUN Gang, ZHANG Jing

Third Department of Psychiatry, Jiaozuo Municipal Fourth People's Hospital,
Jiaozuo, Henan 454000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of escitalopram combined with mirtazapine on the cognitive function and serum neuron-specific enolase (NSE) and 3-methyl-4-hydroxyphenylate glycol (MHPG) levels in elderly patients with depression. **Methods** A total of 102 elderly patients with depression admitted and treated in this hospital from January 2021 to January 2023 served as the research subjects and divided into the combination group and control group by the random number table method, 51 cases in each group. The control group was treated with escitalopram, and the combination group was treated with escitalopram combined with mirtazapine. The clinical efficacy, Hamilton Depression Scale (HAMD) score, the Chinese version of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) score, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score, P300 event-related potential (amplitude, latency), serum neurotransmitters [NSE, MHPG and homovanillic acid (HVA)] levels before and in 4 weeks after treatment and incidence rates of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the combination group was 92.16%, which was higher than 76.47% in the control group ($P<0.05$). After the 4-week treatment, the HAMD and PSQI scores in the combination group were lower than those in the control group, the MoCA score was higher than that in control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After the 4-week treatment, the P300 latency in the combination group was shorter than that in the control group, the P300 amplitude was higher than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After the 4-week treatment, the serum NSE level in the combination group was lower than that in the control group, while the MHPG and HVA levels were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the total incidence rates of adverse

reactions between the combined group and control group (11.76% vs. 7.84%, $P > 0.05$). **Conclusion** The treatment of escitalopram combined with mirtazapine in elderly patients with depression could effectively enhance the cognitive function, relieve the depressive symptoms and sleep disorders, and increase the treatment effect, moreover which has certain safety.

Key words: escitalopram; mirtazapine; depression; neuron-specific enolase; 3-methyl-4-hydroxyphenylate glycol

抑郁症是以精力不足、情绪低落、生活满意度低、言语活动减少等为主要特征的精神疾病,普遍伴随脑组织功能损伤、认知功能障碍及睡眠质量差,严重者甚至存在自杀倾向^[1]。有研究表明,抑郁症发病率居全球疾病第 4 位,在我国老年群体中抑郁症发病率为 32.55%,该病已成为威胁老年群体健康的重要原因^[2]。目前临床针对抑郁症的治疗方法有药物治疗、物理治疗、心理治疗、运动疗法等,以药物治疗为主,但是大多数患者使用单一药物治疗的效果不显著,因此联合用药越来越受到临床关注^[3]。艾司西酞普兰为新型 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂,可通过抑制 5-HT 重吸收发挥抗抑郁作用^[4]。米氮平为去甲肾上腺素、5-HT 再摄取抑制剂,具有起效迅速、药效高等特点,抗抑郁作用较好^[5]。本研究以艾司西酞普兰联合米氮平治疗老年抑郁症患者,探究其对认知功能及血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、3-甲基-4-羟苯乙醇(MHPG)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 1 月至 2023 年 1 月于本院就诊的老年抑郁症患者 102 例,按照随机数字表法分为联合组(51 例)、对照组(51 例)。联合组女 25,男 26 例;年龄 60~78 岁,平均(67.18±3.58)岁;病程 1~7 年,平均(3.65±0.79)年。对照组女 29,男 22 例;年龄 61~79 岁,平均(68.29±3.63)岁;病程 1~8 年,平均(3.93±0.92)年。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审批通过(审批号:0135),所有患者家属均签署知情同意书。

纳入标准:(1)符合抑郁症相关诊断标准^[6];(2)60 岁及以上;(3)汉密尔顿抑郁量表(HAMD,14 项)评分>17 分;(4)入组前 3 个月内未服用过抗抑郁药物。**排除标准:**(1)精神分裂症、双相情感障碍;(2)对本研究药物过敏;(3)躁狂症;(4)严重脏器衰竭;(5)恶性肿瘤;(6)阿尔兹海默症;(7)严重心脑血管疾病;(8)严重自杀倾向;(9)其他原因导致的认知功能障碍。

1.2 治疗方法 对照组:给予艾司西酞普兰(国药准字 H20143391,湖南洞庭湖药业),晚餐后口服,首次 10 毫克/(次·天),根据患者情况调整剂量(最高至 20 毫克/(次·天))。联合组:在对照组基础上给予米氮平(国药准字 H20060702,哈尔滨三联药业),晚餐

后口服,首次 15 毫克/(次·天),根据患者情况调整剂量[最高至 30 毫克/(次·天)]。两组均连续治疗 4 周。

1.3 疗效判定标准 (1)显效:HAMD 评分减分率>70%;(2)有效:30%≤HAMD 评分减分率≤70%;(3)无效:不及以上标准。总有效率=(有效例数+显效例数)/总例数×100%。减分率=(治疗后得分-治疗前得分)/治疗前得分×100%。

1.4 观察指标 (1)比较两组临床疗效。(2)比较两组治疗前及治疗 4 周后 HAMD 评分、蒙特利尔认知评估量表中文版(MoCA)评分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分。HAMD 总分为 0~56 分,分值越高表明抑郁症状越严重;MoCA 总分为 30 分,得分越高表明认知功能恢复越好;PSQI 总分为 0~21 分,分值越低表明睡眠障碍越轻。(3)治疗前及治疗 4 周后 P300 事件相关电位:采用 MP150 型多导生理信号记录仪(美国 BIOPAC 公司)检测患者脑电信号,并记录事件相关电位 P300 波幅、潜伏期。(4)治疗前及治疗 4 周后检测并比较血清神经递质 3-甲基-4-羟苯乙醇(MHPG)、高香草酸(HVA)(上海科敏生物液相色谱仪),以及血清 NSE 水平(武汉菲恩生物酶联免疫吸附试验试剂盒)。(5)比较两组不良反应发生率。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行统计分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较行 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行 t 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 联合组临床总有效率(92.16%)高于对照组(76.47%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
联合组	51	31(60.78)	16(31.37)	4(7.84)	47(92.16)
对照组	51	26(50.98)	13(25.49)	12(23.53)	39(76.47)
χ^2					4.744
P					0.029

2.2 两组 HAMD、MoCA、PSQI 评分比较 与对照组相比,治疗 4 周后联合组 HAMD、PSQI 评分明显降低,MoCA 评分明显升高,差异均有统计学意义

($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 HAMD、MoCA、PSQI 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	HAMD 评分		MoCA 评分		PSQI 评分	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
联合组	51	26.12±2.03	14.62±3.44 ^a	15.95±2.74	26.11±1.05 ^a	15.52±2.04	6.19±2.02 ^a
对照组	51	25.84±2.18	18.07±3.95 ^a	16.13±3.42	23.22±1.17 ^a	15.37±2.23	9.23±2.17 ^a
t		0.671	-4.704	-0.293	13.128	0.354	-7.323
P		0.504	<0.001	0.770	<0.001	0.724	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组 P300 事件相关电位比较 与治疗前相比,两组治疗 4 周后 P300 潜伏期明显缩短,P300 波幅明显增大,其中联合组变化更为显著,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组血清神经递质水平比较 与对照组相比,治疗 4 周后联合组血清 NSE 水平降低,MHPG、HVA 水平升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组不良反应发生率比较 联合组不良反应总发生率为 11.76%,对照组为 7.84%,组间比较差异

无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 3 两组 P300 事件相关电位比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	P300 潜伏期(ms)		P300 波幅(μV)	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
联合组	51	391.45±38.11	282.46±25.71 ^a	4.76±1.21	7.25±1.12 ^a
对照组	51	387.65±39.43	319.53±26.44 ^a	4.82±1.19	6.03±1.58 ^a
t		0.495	-7.178	-0.252	4.499
P		0.622	<0.001	0.801	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组血清神经递质水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	NSE		MHPG		HVA	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
联合组	51	14.83±3.25	5.41±1.38 ^a	119.78±13.63	297.62±25.43 ^a	46.98±5.13	71.28±8.44 ^a
对照组	51	15.09±4.11	7.96±1.97 ^a	121.45±14.37	273.18±23.61 ^a	47.22±6.09	62.39±7.14 ^a
t		0.354	7.571	0.602	5.030	0.215	5.743
P		0.724	<0.001	0.548	<0.001	0.830	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 5 两组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	口干	恶心	乏力	总发生
联合组	51	2(3.92)	1(1.96)	3(5.88)	6(11.76)
对照组	51	1(1.96)	1(1.96)	2(3.92)	4(7.84)
χ^2					0.443
P					0.505

3 讨论

抑郁症是老年群体高发心理疾病,且随着我国人口老龄化进程加剧的趋势,老年抑郁症发病人数逐渐增多,所导致的社会问题也日益严重^[7]。因此,关注老年抑郁症患者并优化治疗方案尤为重要。

艾司西酞普兰为临床治疗抑郁症的常用药物,可结合基本位点、异构位点有效抑制 5-HT 再摄取,从而发挥抗抑郁作用,快速缓解临床症状,但长期服用可能会导致药物依赖、记忆受损等典型不良反应^[8]。米氮平可提高肾上腺素能神经传导作用,拮抗多巴胺

胆碱受体及 5-HT 受体,发挥抗焦虑、抑郁作用,还可保护海马体神经细胞,维持激素平衡,阻止抑郁发生,改善患者睡眠、神经性疼痛及认知功能^[9-10]。

本研究发现,联合组 MoCA 评分、临床总有效率高于对照组,HAMD、PSQI 评分低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。究其原因在于,米氮平具有双重抗抑郁作用,加之艾司西酞普兰对 5-HT 再摄取的拮抗作用,可产生药效叠加效应,进一步抑制神经突触对 5-HT、去甲肾上腺素的再摄取能力,从而快速缓解抑郁症状,促进认知功能及睡眠障碍改善,提高疗效。ECONOMOS 等^[11]研究表示,米氮平可有效缓解患者睡眠障碍,一定程度上支持了本研究结果。本研究还发现,经治疗 4 周后,联合组 P300 潜伏期短于对照组,P300 波幅高于对照组($P < 0.05$)。而 P300 事件相关电位与抑郁症病情严重程度密切相关,可反映机体感知、记忆、注意等心理活动^[12]。由此可进一步证实艾司西酞普兰与米氮平联合用药治疗老年抑郁症患者的有效性。

本研究结果发现,与对照组比较,联合组治疗 4 周后血清 NSE 水平显著下调,MHPG、HVA 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。其中 NSE 特异性表达于神经元、神经内分泌细胞,可反映抑郁症患者病情严重程度及认知功能^[13]。MHPG 为去甲肾上腺素代谢产物,去甲肾上腺素分泌减少可加重抑郁症状^[14]。HVA 为多巴胺最终代谢产物,其水平可反映多巴胺能神经元代谢情况,而多巴胺由脑垂体、下丘脑分泌,可直接影响情绪^[15]。由此可见,采用艾司西酞普兰联合米氮平治疗老年抑郁症患者可有效缓解病情。分析其原因在于,艾司西酞普兰与米氮平联合可有效调控神经递质水平,拮抗 5-HT_{1D} 受体、5-HT_{2A} 受体、多巴胺 D₂ 受体,促进海马体、神经元修复及发育,从而改善神经功能,促进患者执行力及认知力恢复,进而减轻病情。此外,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示在艾司西酞普兰基础上辅以米氮平不会明显增加老年抑郁症患者不良反应发生风险,有一定安全性。

综上所述,采用艾司西酞普兰联合米氮平治疗老年抑郁症患者可显著提高疗效,促进抑郁症状、认知功能、睡眠障碍改善,且有一定安全性。但本研究结果存在一定局限性,证据尚不足,临床治疗老年抑郁症患者仍要以单一用药为原则,对于难治性或单一用药效果不佳者可采取联合用药治疗。

参考文献

- [1] SHOREY S, NG E D, WONG C H J. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Clin Psychol, 2022, 61(2): 287-305.
- [2] 张彧, 张丽. 社会参与在认知功能与老年抑郁关系中的调节作用[J]. 现代预防医学, 2021, 48(5): 876-879.
- [3] 刘珊珊, 朱雪泉, 丰雷, 等. 门诊抑郁症患者抗抑郁药治疗现状及相关因素的多中心研究[J]. 临床精神医学杂志, 2022, 32(2): 85-89.
- [4] 余翔, 黄忠飞, 朱早晨. 舒肝解郁胶囊联合艾司西酞普兰、阿戈美拉汀治疗中老年抑郁伴失眠患者的临床疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(8): 800-803.
- [5] 王岐鸣, 叶磊, 黄刚, 等. 米氮平对脑卒中后抑郁患者的效

果及其神经递质及下丘脑外侧区分泌素含量的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2022, 49(6): 1045-1047.

- [6] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 抑郁症中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2): 141-148.
- [7] 彭婉蓉, 储锺, 郑凯莉, 等. 应激感受与老年抑郁: 主观经济地位的调节与心理弹性的中介[J]. 中国临床心理学杂志, 2021, 29(5): 1069-1073.
- [8] 宓为峰, 周书喆, 杜岚婷, 等. 团体认知行为治疗和/或艾司西酞普兰片治疗伴有惊恐发作的轻、中度抑郁障碍患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(23): 3211-3214.
- [9] 黄同旭, 黄春梅, 韩攸村, 等. 米氮平联合氟西汀治疗抑郁症的临床疗效及对患者 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 水平的影响[J]. 精神医学杂志, 2021, 34(1): 43-46.
- [10] 张蕾, 齐学洁, 邹琳. 米氮平联合艾司西酞普兰治疗产后抑郁症的效果及对患者睡眠质量和心理状态的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(20): 4634-4637.
- [11] ECONOMOS G, LOVELL N, JOHNSTON A, et al. What is the evidence for mirtazapine in treating cancer-related symptomatology? a systematic review[J]. Support Care Cancer, 2020, 28(4): 1597-1606.
- [12] 林虹, 谢友许, 李启荣, 等. 抑郁症患者血清 miR-135a、miR-221 表达水平与认知功能、事件相关电位 P300 和炎症细胞因子的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(1): 173-176.
- [13] 马敬, 岳凌峰, 仲照希, 等. 巴戟天寡糖胶囊联合阿戈美拉汀应用于老年抑郁症的治疗效果及对血清 NSE 和 MBP 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(2): 108-111.
- [14] PECH J, FORMAN J, KESSING L V, et al. Poor evidence for putative abnormalities in cerebrospinal fluid neurotransmitters in patients with depression versus healthy non-psychiatric individuals: a systematic review and meta-analyses of 23 studies[J]. J Affect Disord, 2018, 240(1): 6-16.
- [15] KNORR U, FORMAN J, PECH J, et al. Low level of evidence for reduced homovanillic acid (HVA) in the cerebrospinal fluid of patients with depression compared to healthy non-psychiatric control individuals[J]. J Affect Disord, 2019, 257(1): 585-588.

(收稿日期: 2023-04-19 修回日期: 2023-10-29)

(上接第 90 页)

- 化及其临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(6): 119-123.
- [12] 陈妙, 周荣, 黄祖秀, 等. 脑源性神经营养因子和胰岛素样生长因子-1 水平与脑小血管病所致认知功能障碍的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(21): 2623-2626.
 - [13] FAN Z D, CAO Q, HUANG N, et al. MicroRNA-125b regulates Th17/Treg cell differentiation and is associated with juvenile idiopathic arthritis[J]. World J Pediatr,

2020, 16(1): 99-110.

- [14] 朱莉, 姜运安, 肖冠华, 等. miR-125b 在病毒性脑炎患儿中的表达水平及其与 Th17/Treg 平衡及预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(2): 129-133.
- [15] 易志钢, 张李刚, 张春天, 等. 狼疮性肾炎并肺部感染循环 miR-155 与 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞因子水平及预后的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(7): 991-995.

(收稿日期: 2023-03-15 修回日期: 2023-10-12)