

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.10.022

帕罗西汀联合米氮平治疗难治性抑郁症临床评价*

马燕, 朱凤英[△], 牛孟娣, 杜欣茹

(河北省衡水市精神病医院, 河北 衡水 053000)

摘要:目的 探讨帕罗西汀联合米氮平治疗难治性抑郁症的临床疗效及对患者脑源性神经营养因子(BDNF)、P物质水平的影响。方法 选取医院2018年3月至2020年3月收治的难治性抑郁症患者132例,按随机数字表法分为常规组和联合组,各66例。两组患者均予盐酸帕罗西汀片口服,联合组患者加服米氮平片。两组均治疗6周。结果 联合组总有效率为96.97%,显著高于常规组的81.82% ($P < 0.05$);治疗2,4,6周后,联合组患者的汉密尔顿抑郁量表评分均显著低于常规组,蒙特利尔认知评估量表评分均显著高于常规组 ($P < 0.05$);联合组患者治疗后的BDNF水平显著高于常规组,P物质水平显著低于常规组 ($P < 0.05$);联合组与常规组的不良反应发生率相当(4.55%比9.09%, $P > 0.05$)。结论 帕罗西汀联合米氮平治疗难治性抑郁症,可明显改善患者的抑郁程度和认知功能,降低P物质水平,提高BDNF水平。

关键词:帕罗西汀;米氮平;难治性抑郁症;脑源性神经营养因子;P物质;认知功能

中图分类号:R969.4;R971+.43

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)10-0081-03

Clinical Evaluation of Paroxetine Combined with Mirtazapine in the Treatment of Patients with Refractory Depression

MA Yan, ZHU Fengying, NIU Mengdi, DU Xinru

(Hengshui Mental Hospital, Hengshui, Hebei, China 053000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of paroxetine combined with mirtazapine in the treatment of patients with refractory depression and its effect on the levels of brain-derived neurotrophic factor(BDNF) and substance P(SP). **Methods** A total of 132 patients with refractory depression admitted to our hospital from March 2018 to March 2020 were selected and divided into the conventional group and the combined group according to the random number table method, 66 cases in each group. The patients in the two groups were given Paroxetine Hydrochloride Tablets, on this basis, the patients in the combined group were given Mirtazapine Tablets. Both groups were treated for six weeks. **Results** The total effective rate of the combined group was 96.97%, which was significantly higher than 81.82% of the conventional group ($P < 0.05$). After two, four and six weeks of treatment, the Hamilton Depression(HAMD) score in the combined group was significantly lower than that in the conventional group, while the Montreal Cognitive Assessment(MoCA) score in the combined group was significantly higher than that in the conventional group ($P < 0.05$). After treatment, the level of BDNF in the combined group was significantly higher than that in the conventional group, while the level of SP in the combined group was significantly lower than that in the conventional group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the combined group was similar to that in the conventional group (4.55% vs. 9.09%, $P > 0.05$). **Conclusion** Paroxetine combined with mirtazapine in the treatment of patients with refractory depression can significantly improve the degree of depression and cognitive function, reduce the levels of SP and increase the level of BDNF.

Key words: paroxetine; mirtazapine; refractory depression; brain-derived neurotrophic factor; substance P; cognitive function

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目[2020543]。

第一作者:马燕,女,硕士,主管中药师,研究方向为抑郁症的治疗,(电子信箱)hengshuimayan@126.com。

[△]通信作者:朱凤英,女,大学本科,副主任医师,研究方向为抑郁症的治疗,(电子信箱)859627623@qq.com。

[9] 许光涛,赵宗茂,孔亚波,等. 3D Slicer辅助定位微创软通道手术治疗老年高血压脑出血的临床研究[J]. 河北医科大学学报, 2018,39(6):658-661.

[10] MARRADES - CABALLERO E, SANTONJA - MEDINA CS, SANZ - MENGIBAR JM, et al. Neurologic music therapy in upper-limb rehabilitation in children with severe bilateral cerebral palsy: A randomized controlled trial[J]. European Journal of Physical & Rehabilitation Medicine, 2018,54(6):866-872.

[11] 江涛,冯爱平,刘伦波,等. 微创血肿清除术联合神经生

长因子制剂对高血压脑出血患者神经功能损伤的影响[J]. 海南医学院学报, 2017,23(10):1352-1354.

[12] 鹿时刚. 神经生长因子联合神经节苷脂对急性脊髓炎神经功能的保护作用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015,18(17):56-57.

[13] 张文亮,刘叶,张自豪,等. 颅内血肿微创术对高血压脑出血患者经颅多普勒血流参数及血清NSE、S100 β 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016,25(34):3798-3800.

(收稿日期:2020-04-27;修回日期:2020-08-22)

难治性抑郁症是指已服用2种或2种以上作用机制不同的抗抑郁药,经过足量、足疗程治疗无效或收效甚微的抑郁症^[1]。其主要临床症状为情绪低落、兴趣下降、思维迟缓、逃避社交等,严重影响患者的生活质量^[2]。目前,抑郁症的治疗方式主要是药物治疗,但多数药物起效缓慢,治疗时间较长,且残留症状较多^[3]。帕罗西汀属选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂,能通过阻止5-HT的再吸收而提高神经突触间隙内5-HT的浓度,从而产生抗抑郁作用,但单一药物治疗难治性抑郁症效果欠佳^[4]。米氮平属 α_2 受体拮抗剂,且具有调节5-HT的功能^[5]。本研究中探讨了帕罗西汀联合米氮平治疗难治性抑郁症的临床疗效,以及对患者脑源性神经营养因子(BDNF)、P物质(SP)水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》中的诊断标准^[6]并确诊;经2种不同作用机制的抗抑郁药足量治疗4周无效。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:对本研究拟用药物严重过敏;合并严重躯体障碍、肝肾功能不全等疾病;妊娠期或哺乳期;有严重自杀倾向。

病例选择与分组:选取医院2018年3月至2020年3月收治的难治性抑郁症患者132例,按随机数字表法分为常规组和联合组,各66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。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=66$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n=66$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	受教育年限 ($\bar{X} \pm s$,年)
常规组	35/31	38.29 $\pm$ 5.25	2.93 $\pm$ 0.69	9.63 $\pm$ 2.36
联合组	36/30	38.32 $\pm$ 5.27	2.98 $\pm$ 0.71	9.51 $\pm$ 2.34
χ^2/t 值	0.031	0.033	0.410	0.293
P 值	0.861	0.974	0.682	0.770

1.2 方法

两组患者均予药物清洗1周,并予盐酸帕罗西汀片(常州四药制药有限公司,国药准字H19980139,规格为每片10mg)口服,起始剂量为每次20mg,1周后增至每次30mg,2周后增至每次40mg,3周后增至每次50mg(最高剂量)。联合组患者加用米氮平片(杭州默沙东制药有限公司,国药准字J20150132,规格为每片15mg)口服,起始剂量为每次15mg,2周后增至每次30mg。两组均每日给药1次,共治疗6周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分法^[7]

评估患者的抑郁程度,满分50分,评分越高表明抑郁程度越严重。采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[8]评价患者的认知功能,满分30分,评分越低表明认知功能障碍越严重。抽取患者治疗前后的空腹静脉血,离心,分离,得血清,采用酶联免疫法检测BDNF水平;取血浆,采用放射免疫法检测SP水平。

疗效判定:HAMD评分相比治疗前减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈,减分率 $\geq 50\%$ 且 $< 75\%$ 为显效,减分率 $\geq 25\%$ 且 $< 50\%$ 为有效,减分率 $< 25\%$ 为无效。总有效=痊愈+显效+有效。

安全性:观察治疗期间患者食欲缺乏、乏力、便秘、嗜睡等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

随着社会的快速发展,抑郁症发病率逐年升高。全

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=66$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n=66$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
常规组	11(16.67)	23(34.85)	20(30.30)	12(18.18)	54(81.82)
联合组	36(54.55)	19(28.79)	9(13.64)	2(3.03)	64(96.97)
χ^2 值					7.990
P 值					0.005

表3 两组患者HAMD评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=66$)

Tab. 3 Comparison of HAMD scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n=66$)

组别	治疗前	治疗2周后	治疗4周后	治疗6周后
常规组	28.38 $\pm$ 2.84	24.33 $\pm$ 2.43*	18.52 $\pm$ 1.85*	14.63 $\pm$ 1.46*
联合组	28.42 $\pm$ 2.84	21.08 $\pm$ 2.11*	15.36 $\pm$ 1.54*	9.36 $\pm$ 0.94*
t 值	0.081	8.204	10.665	24.656
P 值	0.936	0.000	0.000	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表4、表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P<0.05$, as well as Tab. 4 and Tab. 5.

表4 两组患者MoCA评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=66$)

Tab. 4 Comparison of MoCA scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n=66$)

组别	治疗前	治疗2周后	治疗4周后	治疗6周后
常规组	23.61 $\pm$ 2.36	24.92 $\pm$ 2.49*	26.11 $\pm$ 2.61*	27.69 $\pm$ 2.77*
联合组	23.58 $\pm$ 2.35	26.33 $\pm$ 2.63*	28.06 $\pm$ 2.81*	29.02 $\pm$ 2.90*
t 值	0.073	3.163	4.131	2.694
P 值	0.942	0.002	0.000	0.008

表5 两组患者BDNF和SP水平比较($\bar{X} \pm s, n=66$)

Tab. 5 Comparison of BDNF and SP levels between the two groups($\bar{X} \pm s, n=66$)

组别	BDNF($\mu\text{g/L}$)		SP(pg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	20.35 $\pm$ 2.04	32.36 $\pm$ 3.24*	40.35 $\pm$ 4.03	38.26 $\pm$ 3.83*
联合组	20.33 $\pm$ 2.03	43.57 $\pm$ 4.36*	40.41 $\pm$ 4.04	36.03 $\pm$ 3.60*
t值	0.057	16.765	0.085	3.447
P值	0.955	0.000	0.932	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=66$]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), $n=66$]

组别	食欲缺乏	乏力	便秘	嗜睡	合计
常规组	2(3.03)	2(3.03)	1(1.52)	1(1.52)	6(9.09)
联合组	1(1.52)	1(1.52)	0(0)	1(1.52)	3(4.55)
χ^2 值					1.073
P值					0.300

球约有3.4亿人受其困扰,我国抑郁症发病率为5%~6%^[9],并且10%~30%的抑郁症患者经足量、足疗程典型药物治疗后效果欠佳,发展成为难治性抑郁症。目前,临床常采用新药治疗,并在用药过程中不断地评估疗效,适时增大用量来缓解病情,如帕罗西汀,但单用效果欠佳^[10-11]。

非典型抗精神病药物有增效作用,联合抗抑郁药物治疗难治性抑郁症效果明显增强^[12]。米氮平不仅对神经元末梢突触前肾上腺素 α_2 自受体和异受体有特定拮抗作用,导致突触间隙5-HT水平升高,且能通过与中枢的5-HT₂及5-HT₃相互作用调节5-HT功能,同时具有抗组胺受体的特性,从而起到镇静作用^[13]。

本研究结果表明,联合组总有效率显著高于常规组。治疗2,4,6周后,联合组患者的HAMD评分显著低于常规组,MoCA评分显著高于常规组。表明帕罗西汀联合米氮平能明显改善难治性抑郁症患者的抑郁程度和认知功能。

BDNF在抑郁症病理机制中起重要作用,BDNF水平降低可导致抑郁;SP属重要神经肽类递质,在调节情感行为和应激反应中起重要作用,与抑郁症的发病密切相关^[14-15]。本研究中,联合组患者的BDNF水平明显高于常规组,SP水平明显低于常规组。原因为帕罗西汀、米氮平联用不仅可阻断对5-HT的再吸收,增加其在突触间隙的浓度,并可明显抑制去甲肾上腺素受体,增加肾上腺素的神经传导,有效发挥抗抑郁作用,从而升高BDNF水平,降低SP水平。同时,米氮平有较好的耐受性,几乎无抗胆碱能作用,其治疗剂量对心血管系统

无影响,故在本研究中,联合组与常规组不良反应发生率相当。

综上所述,帕罗西汀联合米氮平治疗难治性抑郁症,可明显改善患者的抑郁程度和认知功能,降低SP水平,升高BDNF水平。

参考文献

- [1] 谷光,金立慧. 不同药物治疗方案对难治性抑郁症患者社会功能的影响[J]. 中国医刊, 2018, 53(7): 87-90.
- [2] 易小琴,廖志山. 舒肝解郁胶囊联合奥氮平治疗老年抑郁症临床评价[J]. 中国药业, 2019, 28(12): 45-47.
- [3] 钟古华,廖君兰,刘其贵. 阿戈美拉汀联合重复经颅磁刺激治疗老年难治性抑郁症患者疗效及其对认知功能的影响[J]. 精神医学杂志, 2018, 31(2): 122-125.
- [4] 曹德. 盐酸帕罗西汀联合重复经颅磁刺激对抑郁症患者血清5-羟色胺 γ -氨基丁酸水平变化及生活质量的影响[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(7): 131-133.
- [5] 张志鸿,王志斌. 文拉法辛与米氮平同时治疗难治性抑郁症的疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(7): 70-72.
- [6] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3): 184-188.
- [7] HELLERSTEIN DJ, KOCIS JH, CHAPMAN D, et al. Double-Blind Comparison of Sertraline, Imipramine, and Placebo in the Treatment of Dysthymia: Effects on Personality[J]. American Journal of Psychiatry, 2000, 157(9): 1436-1444.
- [8] NASREDDINE ZS, PHILLIPS NA, VALÉRIE BÉDIRIAN, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment[J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2005, 53(4): 695-699.
- [9] 武文琨,吴迪,王莹,等. 难治性抑郁症患者人格特征分析[J]. 神经疾病与精神卫生, 2018, 18(4): 264-266.
- [10] 王威,张玲,冯媛,等. 重性抑郁障碍帕罗西汀治疗早期改善的影响因素研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(10): 8-10.
- [11] 朱宁,赵伟丽,朱洪山,等. 重复经颅磁刺激联合盐酸帕罗西汀对卒中后抑郁患者治疗效果观察[J]. 安徽医药, 2018, 22(12): 2431-2434.
- [12] 梁志红. 米氮平联合帕罗西汀治疗难治性抑郁症的临床效果[J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(4): 452-454.
- [13] 刘燕朋,周进涛,连俊红. 米氮平对抑郁症伴睡眠障碍患者抑郁症状、PSQI评分及睡眠结构的影响[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(12): 78-81.
- [14] 李艳彬,蔡玉芬,李博. 维生素D、5-HT、BDNF及NE在卒中后抑郁患者中的变化及与抑郁病情的关系[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(12): 123-125.
- [15] 朱雯雯,赵中. BDNF与抑郁症患者认知功能障碍相关性的研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(3): 103-105.

(收稿日期:2020-08-11)