

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.17.024

曲唑酮联合帕罗西汀治疗脑卒中后伴抑郁 对睡眠质量的影响*

邸明明,石富铭,陈左然,王铁军,秦学敏,卢淑霞

(首都医科大学大兴教学医院,北京 102600)

摘要:目的 探讨曲唑酮联合帕罗西汀治疗脑卒中后伴抑郁的临床疗效,以及对患者睡眠质量的影响。方法 选取医院2018年6月至2020年6月收治的脑卒中伴抑郁患者93例,按入院顺序依次编号,奇数尾号患者纳入观察组(47例),偶数尾号患者纳入对照组(46例)。两组患者均予帕罗西汀,观察组患者加用曲唑酮,均连续治疗3个月。结果 观察组总有效率为91.49%,显著高于对照组的76.09%($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者的汉密尔顿抑郁量表-17(HAMD-17)、汉密尔顿焦虑量表-14(HAMA-14)评分均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表评分显著低于对照组,入睡时间显著短于对照组,睡眠时间显著长于对照组($P < 0.05$);观察组患者的5-羟色胺(5-HT)、皮质醇(Cor)、促肾上腺皮质激素(ACTH)水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组和对照组患者治疗期间药品不良反应发生率相当(14.89%比10.87%, $P > 0.05$)。结论 曲唑酮联合帕罗西汀治疗脑卒中后伴抑郁疗效显著,能改善患者的焦虑、抑郁症状和睡眠质量,降低血清学指标水平,且安全性良好。

关键词:脑卒中;抑郁;曲唑酮;帕罗西汀;睡眠质量;5-羟色胺

中图分类号:R969.4;R971+.43

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)17-0091-04

Effect of Trazodone Combined with Paroxetine on the Sleep Quality of Post-Stroke Patients with Depression

DI Mingming, SHI Fuming, CHEN Zuoran, WANG Tiejun, QIN Xuemin, LU Shuxia

(Daxing Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing, China 102600)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of trazodone combined with paroxetine in the treatment of post-stroke patients with depression, and its effect on the sleep quality of patients. **Methods** Ninety-three post-stroke patients with depression admitted to the hospital from June 2018 to June 2020 were selected and numbered according to the order of admission. Patients with odd tail numbers were included in the observation group (47 cases), while patients with even tail numbers were included in the control group (46 cases). Patients in both groups were treated with paroxetine, on this basis, patients in the observation group were treated with trazodone. Both groups were treated continuously for three months. **Results** The total effective rate in the observation group was 91.49%, which was significantly higher than 76.09% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of Hamilton Depression Scale-17 (HAMD-17) and Hamilton Anxiety Scale-14 (HAMA-14) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score in the observation group was significantly lower than that in the control group, the sleep latency in the observation group was significantly shorter than that in the control group, while the sleep duration in the observation group was significantly longer than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), cortisol (Cor) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (14.89% vs. 10.87%, $P > 0.05$). **Conclusion** Trazodone combined with paroxetine is effective and safe in the treatment of post-stroke patients with depression, which can improve the symptoms of anxiety and depression, sleep quality, and decrease the levels of serological indexes of patients.

Key words: stroke; depression; trazodone; paroxetine; sleep quality; 5-hydroxytryptamine

急性脑卒中是由患者脑内供血大动脉管腔的狭窄或闭塞而导致的脑部供血不足,从而出现脑组织缺血坏死,具有较高的复发率、致残率、死亡率,预后效果差^[1-2]。脑卒中后伴抑郁为常见并发症,发病后表现为莫名的焦虑、不安、惊恐、易激动、自闭、言语减少、不愿与人交谈等,同时还伴有如睡眠障碍、早醒、失眠、多梦

等症状,严重影响患者的生命健康,且不利于原发疾病脑卒中病情的康复^[3-4]。因此,对于脑卒中后伴抑郁症患者,发病后应给予积极有效的干预措施。目前,以药物治疗为主。帕罗西汀是强效5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂,具有较强的抗抑郁作用,同时还具有多巴胺受体和去甲肾上腺素受体抑制作用,对抑郁症有一定

*基金项目:北京市科技计划项目[7183265]。

第一作者:邸明明,女,大学本科,副主任医师,研究方向为神经内科学,(电子信箱)dengshi93101@163.com。

治疗作用^[5],但单用效果欠佳,需联用其他药物。曲唑酮具有抑制5-HT受体、去甲肾上腺素受体、组胺受体等多重作用,治疗抑郁症和伴随抑郁症状的焦虑症的效果良好^[6]。目前,关于曲唑酮改善脑卒中后伴抑郁患者睡眠质量的研究尚未见报道。为此,本研究中探讨了曲唑酮联合帕罗西汀治疗脑卒中后伴抑郁的临床疗效,以及对患者睡眠质量的改善作用。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊为脑卒中,符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》相关诊断标准^[7];符合《中国抑郁障碍防治指南(第二版)》抑郁症的诊断标准^[8];年龄40~75岁;对曲唑酮、帕罗西汀等药物无禁忌证。患者对研究方案内容知情并自愿参与本研究,研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件编号为2018-06)。

排除标准:原发性精神疾病;入组前已接受类似治疗药物干预;治疗过程中出现漏服、误服;因病情变化需调整治疗方案。

病例选择与分组:选取我院2018年6月至2020年6月收治的脑卒中后伴抑郁患者93例,按入院顺序依次编号,奇数尾号纳入观察组(47例),偶数尾号纳入对照组(46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

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别	年龄	体质量指数	病程	基础疾病(例)		
	(男/女,例)	($\bar{X}\pm s$,岁)	($\bar{X}\pm s$,kg/m ²)	($\bar{X}\pm s$,周)	高血压	糖尿病	高脂血症
观察组($n=47$)	27/20	52.98 $\pm$ 9.65	23.18 $\pm$ 2.76	5.87 $\pm$ 1.08	8	9	6
对照组($n=46$)	23/23	51.93 $\pm$ 10.32	22.49 $\pm$ 2.83	5.59 $\pm$ 1.12	7	10	8
χ^2/t 值	0.519	1.211	1.190	1.227	0.322		
P 值	0.471	0.229	0.237	0.223	0.851		

1.2 方法

对照组患者给予盐酸帕罗西汀片(商品名赛乐特,中美天津史克制药有限公司,国药准字H10950043,规格为每片20mg)口服,起始剂量20mg,每日1次,按病情严重程度每周增加10mg,剂量控制在40~60mg/d。观察组患者加用盐酸曲唑酮片(沈阳福宁药业有限公司,国药准字H20050223,规格为每片50mg)口服,每次1片,每日3次,根据患者症状酌情增加剂量,每3~4d可增加50mg,不超过400mg/d。两组均以4周为1个疗程,连续治疗3个疗程。

1.3 观察指标与疗效判定标准

焦虑、抑郁症状评分:采用汉密尔顿抑郁量表-17(HAMD-17)、汉密尔顿焦虑量表-14(HAMA-14)评

估,HAMD-17和HAMA-14分别包括17项、14项,按患者的症状程度分为无、轻度、中度、重度、极重度,采用五级评分法计为0,1,2,3,4分。总分分别为68分、56分。分值越高,患者抑郁、焦虑症状越严重^[9]。

睡眠质量:记录入睡时间和睡眠时间,采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表评估。PSQI量表共19个项目,总分21分。0~5分为睡眠质量很好,6~10分为睡眠质量良好,11~15分为睡眠质量一般,16~21分睡眠质量很差。分值越高,睡眠质量越差^[10]。

血清学指标:采集患者治疗前后的血液样本,以3K-10型多功能离心机(美国西格玛公司)离心(转速为3000r/min、离心半径为5cm)15min,得血清上清液标本。采用放射免疫分析法检测5-HT、皮质醇(Cor)、促肾上腺皮质激素(ACTH)水平,检测仪器为Edx1800b型放射免疫分析仪(深圳迈瑞医疗电子股份有限公司),试剂盒由北京百赛生物科技公司提供。

疗效判定^[11]:显效,各项焦虑、抑郁症状均显著改善,HAMD-17和HAMA-14评分降幅>50%;有效,各项症状有所改善,HAMD-17和HAMA-14评分降幅20%~50%;无效,各项症状均无改善,HAMD-17和HAMA-14评分降幅<20%。总有效=显效+有效。

安全性:统计两组患者治疗期间药品不良反应发生情况,包括恶心呕吐、腹泻、嗜睡、厌食。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件分析。计量资料均符合正态分布和方差齐性以 $\bar{X}\pm s$ 表示,组间治疗前后比较行独立样本 t 检验,组内行配对样本 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。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=47$)	24(51.06)	19(40.43)	4(8.51)	43(91.49)
对照组($n=46$)	19(41.30)	16(34.78)	11(23.91)	35(76.09)
χ^2 值	4.077			
P 值	0.043			

3 讨论

30%~40%的脑卒中患者康复阶段出现不同程度的抑郁、焦虑症状,严重影响其生活质量和预后^[12]。主要原因为脑卒中出现的脑部缺血缺氧损伤脑部神经功能,引起去甲肾上腺素能、5-HT、多巴胺等多个神经通路受损,引发抑郁、焦虑等情绪。因此,脑卒中后伴抑郁患者发病后应及时给予相应的治疗措施,缓解各项症

表3 两组患者焦虑、抑郁症状评分比较($\bar{X} \pm s$,分)
Tab.3 Comparison of HAMA - 14 and HAMD - 17 scores
between the two groups ($\bar{X} \pm s$,point)

组别	HAMA - 14		HAMD - 17	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=47$)	35.32 $\pm$ 6.02	9.92 $\pm$ 2.65*	37.34 $\pm$ 6.98	12.87 $\pm$ 2.91*
对照组($n=46$)	36.12 $\pm$ 6.01	12.86 $\pm$ 3.02*	36.78 $\pm$ 7.09	15.45 $\pm$ 3.52*
t 值	0.641	4.993	0.384	3.856
P 值	0.523	0.000	0.702	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab.3 - 5).

表4 两组患者睡眠质量比较($\bar{X} \pm s$)
Tab.4 Comparison of sleep quality between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	PSQI(分)		入睡时间(min)		睡眠时间(h)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=47$)	17.98 $\pm$ 3.34	5.97 $\pm$ 1.34*	31.43 $\pm$ 5.87	11.92 $\pm$ 2.94*	5.13 $\pm$ 1.27	8.23 $\pm$ 1.62*
对照组($n=46$)	18.23 $\pm$ 3.56	7.25 $\pm$ 2.52*	31.98 $\pm$ 6.01	15.06 $\pm$ 3.22*	5.48 $\pm$ 1.32	6.82 $\pm$ 1.43*
t 值	0.349	3.067	0.446	4.913	1.303	4.446
P 值	0.728	0.003	0.656	0.000	0.196	0.000

表5 两组患者血清学指标水平比较($\bar{X} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)
Tab.5 Comparison of serological index levels between the two
groups ($\bar{X} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)

组别	5-HT		Cor		ACTH	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=47$)	69.21 $\pm$ 7.29	36.91 $\pm$ 4.52*	145.23 $\pm$ 16.67	79.43 $\pm$ 8.98*	43.41 $\pm$ 5.19	19.28 $\pm$ 3.21*
对照组($n=46$)	70.48 $\pm$ 8.20	41.84 $\pm$ 5.49*	146.72 $\pm$ 17.10	86.65 $\pm$ 9.42*	43.95 $\pm$ 5.49	24.01 $\pm$ 4.02*
t 值	0.790	4.732	0.426	3.784	0.488	6.277
P 值	0.432	0.000	0.671	0.000	0.627	0.000

表6 两组患者药品不良反应发生情况比较[例(%)]
Tab.6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions
between the two groups [case (%)]

组别	恶心呕吐	腹泻	嗜睡	厌食	合计
观察组($n=47$)	2(4.26)	2(4.26)	2(4.26)	1(2.13)	7(14.89)
对照组($n=46$)	2(4.35)	1(2.17)	1(2.17)	1(2.17)	5(10.87)
χ^2 值					0.335
P 值					0.563

状。药物治疗应遵循“早期、足量、足疗程、单一用药、个体化用药、联合用药”等原则^[13]。帕罗西汀作为代表性5-HT再摄取抑制剂,通过选择性地抑制5-HT转运体,阻断突触前膜对5-HT的再摄取,延长和增加5-HT的作用,还可阻断多巴胺受体,起到良好的抗抑郁作用^[14]。但单用疗效欠佳,仍需联用其他药物。

本研究中,观察组总有效率显著高于对照组。曲唑酮是一种新型的四环类非典型抗抑郁药物,其作用机制为选择性拮抗5-HT再摄取,并有微弱的阻止去甲肾上腺素再摄取的作用,还对5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体

有一定拮抗作用^[15-16]。位于突触前膜的5-HT_{2A}受体属自身受体,对5-HT的释放起负反馈调节作用,通过抑制负反馈调节,增加5-HT的释放,起到抗抑郁作用。因此,对于脑卒中后伴抑郁患者可发挥良好的治疗效果。观察组患者的HAMA-14和HAMD-17评分均显著降低,表明焦虑、抑郁症状显著改善。

抑郁症患者通常伴有严重的睡眠障碍,表现为睡眠质量降低、入睡时间延长、睡眠时间缩短及早醒、多梦等。本研究中,观察组增加曲唑酮治疗,患者的PSQI评分显著低于对照组,入睡时间显著短于对照组,睡眠时间显著长于对照组,表明患者的睡眠质量显著提升。曲唑酮具有中枢镇静作用和轻微的肌肉松弛作用,但无抗痉挛和中枢兴奋作用,可改善睡眠,显著缩短抑郁症患者的入睡潜伏期,延长整体睡眠时间,提高睡眠质量^[17]。抑郁症患者发病过程中也伴随着多种血清学细胞因子水平的异常改变,5-HT,Cor,ACTH多呈现高表达。观察组患者治疗后的5-HT,Cor,ACTH水平均显著低于对照组,表明曲唑酮能降低各细胞因子水平,改善神经内分泌功能。观察组患者的药品不良反应未显著增加,提示安全性良好。

综上所述,曲唑酮联合帕罗西汀治疗脑卒中后伴抑郁的临床疗效良好,能改善患者的焦虑、抑郁症状和睡眠质量,降低5-HT,Cor,ACTH等血清学指标水平,且治疗安全性良好。

参考文献

- [1] HAN ZX, WANG YN, QI LL, et al. Differential Association of Serum BDNF With Poststroke Depression and Poststroke Anxiety[J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2020,101(8):188-193.
- [2] KASATKINA MY, ZHANIN IS, GULYAEVA NV. Ischemic Stroke and Depression Biomarkers: Are There Specific Markers for Post - Stroke Depression? [J]. Neurochemical Journal, 2020,14(4):353-361.
- [3] 田 密,聂 伟,曾 进. 草酸艾司西酞普兰联合氯硝西泮治疗脑卒中后抑郁的效果及对患者神经功能的影响[J]. 中国医药,2021,16(3):377-380.
- [4] 方志荣,陆金鑫,万 方,等. 艾司西酞普兰与帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国当代医药,2020,27(28):23-26.
- [5] 刁红梅,许海东,张玉敏,等. 氟哌噻吨美利曲辛片联合盐酸帕罗西汀治疗老年脑卒中后抑郁的效果[J]. 中国老年学杂志,2020,40(8):115-117.
- [6] 林述洋,代英杰,蒋智林. 盐酸度洛西汀联合盐酸曲唑酮治疗卒中后抑郁的临床效果[J]. 中国实用医药,2019,14(2):86-87.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.