

帕罗西汀对慢性心力衰竭患者负性情绪及炎症介质水平的改善作用

杨 敏*, 闻绍云, 邬美翠(浙江台州恩泽集团(中心)台州中心医院临床精神科, 浙江台州 318000)

中图分类号 R541.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)36-3433-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.36.26

摘要 目的:观察帕罗西汀对慢性心力衰竭(CHF)患者负性情绪及炎症介质的改善作用。方法:选择CHF合并抑郁、焦虑、焦虑抑郁共病患者148例,按完全随机化法分为观察组($n=75$)和对照组($n=73$)。两组患者均给予常规治疗,观察组患者在常规治疗的基础上加服帕罗西汀,起始剂量10 mg/d,根据患者病情在2周内逐渐加至40 mg/d。两组患者疗程均为6周。观察并比较两组患者治疗前后焦虑抑郁评分、血清炎症标志物水平及不良反应发生情况。结果:观察组焦虑患者治疗后的焦虑量表(HADa)、抑郁患者治疗后的抑郁量表(HADd)、焦虑抑郁共病患者治疗后的HADa、HADd评分均较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组抑郁患者治疗后的HADd、焦虑抑郁共病患者治疗后的HADa、HADd评分均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。所有患者治疗后的高效C-反应蛋白、肿瘤坏死因子、白介素6均较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者恶心、呕吐、口干、便秘、失眠、视物模糊、胸痹心悸等的发生率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:帕罗西汀可以通过改善患者的负性情绪,降低其炎症介质水平。但是,帕罗西汀在治疗过程中会出现口干、心悸等毒蕈碱样反应,应用时需注意观察。

关键词 慢性心力衰竭;负性情绪;炎症介质;焦虑抑郁量表

Improvement Effect of Paroxetine on Negative Emotion and Mediators of Inflammation in Patients with Chronic Heart Failure

YANG Min, WEN Shao-yun, WU Mei-cui (Dept. of Clinical Psychiatry, Taizhou Central Hospital, Zhejiang Taizhou Enze Medical Group (Center), Zhejiang Taizhou 318000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the influence of paroxetine on negative emotion and mediators of inflammation in patients with chronic heart failure (CHF). METHODS: 148 patients with CHF combined with depression, and / or anxiety admitted in our hospital were randomly divided into observation group ($n=75$) and control group ($n=73$). Both groups received routine treatment. Observation group was given paroxetine on the basis of routine treatment with initial dose of 10 mg/d, and then increasing to 40 mg/d according to disease condition in 2 weeks. Treatment course lasted for 6 weeks in 2 groups. The anxiety-depression score, serum inflammatory markers and ADR were observed in 2 groups before and after treatment. RESULTS: The HADa score of patients with anxiety, the HADd score of depression patients, HADa and HADd score of patients with anxiety and depression in observation group after treatment were significantly lower than before treatment; there was statistical significance ($P<0.05$). The HADd of depression patients, HADa and HADd of patients with anxiety and depression in observation group after treatment were lower than in control group; there was statistical significance ($P<0.05$). Hs-CRP, TNF- α and IL-6 of all of patients were decreased significantly after treatment, there was statistical significance ($P<0.05$); those of observation group were lower than control group significantly, there was statistical significance ($P<0.05$). The incidence of nausea, vomiting, dry mouth, constipation, insomnia, blurred vision, chest stuffiness and palpitation in observation group were significantly higher than in control group, there was statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Paroxetine can improve mediators of inflammation and reducing corticosterone. The patients will suffer from dry mouth, palpitation and muscarinic reactions during treatment of paroxetine, which should be closely observed.

KEY WORDS Chronic heart failure; Negative emotion; Inflammatory mediators; HADS

心血管疾病患者通常存在焦虑、抑郁症状,而焦虑和/或抑郁可以诱发或加重心血管疾病并影响患者预后,两者之间存在共病机制,且关系密切^[1]。慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)患者并发抑郁、焦虑是多种因素共同作用的结果^[2]。尚金华等^[3]对大鼠的实验发现,负性情绪可以刺激大鼠产生炎症免疫抑制,通过负性情绪刺激可以升高大鼠的C-反应蛋白(CRP)、白介素6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎性介质。该实验提示炎性介质和负性情绪具有相关性。帕罗西汀对心血管疾病患者焦虑、抑郁等负性情绪的影响已经得到临

床研究证实^[4],笔者在既往研究的基础上进一步观察了帕罗西汀对CHF患者负性情绪及炎症介质的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院收治的CHF合并抑郁、焦虑或焦虑抑郁共病的患者148例,根据患者的焦虑抑郁评分分为抑郁患者48例、焦虑患者50例、焦虑抑郁共病患者50例。其中,男性94例,女性54例;年龄19~72岁,平均(46.72 \pm 11.58)岁;伴有糖尿病患者17例,高血压者26例。将所有患者按完全随机化法分为观察组($n=75$)和对照组($n=73$)。其中,观察组抑郁患者24例,焦虑患者26例,焦虑抑郁共病患者25例;对照组抑郁患者24例,

*副主任医师,本科。研究方向:精神病学。E-mail: many9919@126.com

焦虑患者24例,焦虑抑郁共病患者25例。所有患者均为左室射血分数(LVEF) < 50%的缺血性心肌病和扩张型心肌病患者。排除标准:①收缩压 < 90 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)者;②严重肝、肾功能损伤及自身免疫性疾病者;③恶性肿瘤或严重感染者;④6周内短暂性脑缺血发作或脑卒中史者;⑤入院前3月内有开大手术史者;⑥2周内发生急性冠脉综合征者;⑦患有急性心包炎、心肌炎者;⑧具有显著血流动力学障碍的瓣膜型心脏病者。采用医院焦虑抑郁量表(HADS)^[6]对患者进行测评:①抑郁,抑郁量表(HADd)得分 ≥ 8分且焦虑量表(HADa)得分 < 7分;②焦虑, HADa得分 ≥ 7分且 HADd得分 < 8分;③焦虑抑郁共病, HADd得分 ≥ 8分且 HADa得分 ≥ 7分。本研究方案经医院伦理委员会审查通过,所有患者均知情同意并签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患者均给予血管活性药物、血管紧张素转换酶抑制剂、强心药、利尿药、醛固酮拮抗药、β受体阻滞药及康复训练、心理干预等常规治疗,观察组患者在常规治疗的基础上加服帕罗西汀(浙江尖峰药业有限公司),起始剂量10 mg/d,根据患者病情在2周内逐渐加至40 mg/d。两组患者疗程均为6周。

1.3 观察指标

治疗前后观察患者的焦虑、抑郁和焦虑抑郁症状,进行HADS评分。患者治疗前及治疗6周后进行标本采集:于凌晨6~7时在患者静卧空腹状况下采集静脉血5 ml,室温下静置30 min后,用离心机以3 000 r/min的速度离心15 min,血清分离后分别编号,置于-70℃的冰箱保存。采用酶联免疫吸附剂测定(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)法检测TNF-α、IL-6水平,采用乳胶增强免疫比浊法测定血清高敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平。

1.4 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件对所得数据进行分析,采用重复测量的方差分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者的年龄、性别、合并糖尿病、高血压情况,血脂水平等一般资料比较,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(例)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups(case)

组别	<i>n</i>	年龄,岁	男性/女性	糖尿病	高血压	血清总胆固醇, mmol/L	焦虑/抑郁/焦虑抑郁共病
观察组	75	47.03 ± 11.29	48/27	9	13	4.92 ± 1.21	26/24/25
对照组	73	46.48 ± 11.93	46/27	8	13	4.89 ± 1.36	24/24/25
t/χ^2		0.896	0.016	0.039	0.006	0.793	0.053
<i>P</i>		0.672	0.901	0.843	0.939	0.801	0.974

2.2 两组患者治疗前后的HADa、HADd评分比较

观察组焦虑患者治疗后的HADa、抑郁患者治疗后的HADd、焦虑抑郁共病患者治疗后的HADa、HADd评分均较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组抑郁患者的HADd、焦虑抑郁共病患者治疗后的HADa、HADd均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组患者治疗后的HADa、HADd评分与治疗前比较,差异均无统计学

意义($P > 0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后的HADa、HADd评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of HADa and HADd score between 2 groups before and after treatment (score, $\bar{x} \pm s$)

组别	指标	焦虑患者(<i>n</i> = 50)		抑郁患者(<i>n</i> = 48)		焦虑抑郁共病患者(<i>n</i> = 50)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	HADa	12.61 ± 3.29	10.48 ± 2.73*	4.86 ± 0.93	4.28 ± 0.69	12.39 ± 3.62	9.48 ± 2.56**
	HADd	5.88 ± 1.29	5.19 ± 1.12	14.53 ± 4.02	10.89 ± 3.22**	12.36 ± 3.08	9.82 ± 2.37**
对照组	HADa	12.52 ± 3.61	11.71 ± 2.63	4.95 ± 0.87	4.41 ± 0.93	11.36 ± 3.64	10.35 ± 2.49
	HADd	5.83 ± 1.27	5.63 ± 1.24	14.46 ± 3.93	12.94 ± 3.82	12.17 ± 3.09	11.34 ± 2.96

与观察组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ** $P < 0.05$

vs. before treatment: * $P < 0.05$; vs. control group after treatment: ** $P < 0.05$

2.3 两组焦虑患者治疗前后hs-CRP、TNF-α、IL-6水平比较

治疗前,两组焦虑患者的hs-CRP、TNF-α、IL-6水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组焦虑患者的hs-CRP、TNF-α、IL-6水平均较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组焦虑患者的水平均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组焦虑患者治疗前后hs-CRP、TNF-α、IL-6水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of the level of Hs-CRP, TNF-α and IL-6 of patients with anxiety in 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	hs-CRP, mg/L		TNF-α, pg/ml		IL-6, pg/ml	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	26	4.81 ± 2.94	2.39 ± 2.12**	26.73 ± 7.09	11.28 ± 8.17**	8.91 ± 2.82	4.06 ± 3.53**
对照组	24	4.84 ± 2.13	3.32 ± 1.76*	26.95 ± 7.03	21.82 ± 8.93*	9.08 ± 3.09	6.62 ± 4.44*

与治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ** $P < 0.05$

vs. before treatment: * $P < 0.05$; vs. control group after treatment: ** $P < 0.05$

2.4 两组抑郁患者治疗前后hs-CRP、TNF-α、IL-6水平比较

治疗前,两组抑郁患者的Hs-CRP、TNF-α、IL-6水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组抑郁患者的hs-CRP、TNF-α、IL-6水平均显著低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组抑郁患者的水平均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 两组抑郁患者治疗前后hs-CRP、TNF-α、IL-6水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of the level of hs-CRP, TNF-α and IL-6 of patients with depression in 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	hs-CRP, mg/L		TNF-α, pg/ml		IL-6, pg/ml	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	24	4.91 ± 2.88	2.47 ± 2.03**	27.91 ± 6.82	10.93 ± 7.51**	10.02 ± 2.56	4.98 ± 2.13**
对照组	24	4.89 ± 2.83	3.58 ± 1.93*	27.99 ± 7.01	20.94 ± 7.86*	9.98 ± 2.79	6.57 ± 4.17*

与治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ** $P < 0.05$

vs. before treatment: * $P < 0.05$; vs. control group after treatment: ** $P < 0.05$

2.5 两组焦虑抑郁共病患者治疗前后hs-CRP、TNF-α、IL-6水平比较

治疗前,两组焦虑抑郁共病患者的hs-CRP、TNF-α、IL-6水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组焦虑抑郁共病患者的hs-CRP、TNF-α、IL-6水平均显著低于治疗前,差异

有统计学意义($P<0.05$);且观察组焦虑抑郁共病患者均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

表5 两组焦虑抑郁共病患者治疗前后hs-CRP、TNF- α 、IL-6水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Comparison of the level of hs-CRP, TNF- α and IL-6 of patients with anxiety and depression before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	hs-CRP,mg/L		TNF- α ,pg/ml		IL-6,pg/ml	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	25	5.03 \pm 2.02	2.39 \pm 2.12**	26.89 \pm 7.03	11.93 \pm 8.01**	8.96 \pm 2.35	4.11 \pm 2.98**
对照组	25	5.01 \pm 2.03	3.32 \pm 1.76*	26.91 \pm 7.11	21.13 \pm 8.26*	9.03 \pm 2.42	6.75 \pm 3.83*

与治疗前比较: * $P<0.05$;与对照组治疗后比较: ** $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. control group after treatment: ** $P<0.05$

表6 两组患者不良反应比较(例)

Tab 6 Comparison of adverse drug reaction between 2 groups (case)

组别	n	头晕头痛	高血压	静坐不能	恶心呕吐	口干	便秘	失眠	肝功能异常	肾功能异常	心电图异常	视物模糊	血常规异常	胸痛心悸
观察组	75	4	6	5	12	22	14	20	10	0	12	13	10	12
对照组	73	4	4	4	2	8	2	9	6	0	6	1	7	4
χ^2		0.002	0.373	0.091	7.595	7.728	9.732	4.827	1.003		2.096	11.007	0.510	4.246
P		0.969	0.541	0.763	0.006	0.005	0.002	0.028	0.316		0.148	0.001	0.475	0.039

水平愈高,CHF愈重,TNF- α 可以降低患者的血压和心肌收缩力,增加患者肺水肿的发生风险;IL-6是由巨噬细胞、单核细胞等分泌的炎症因子,能够促进T、B淋巴细胞生成和分化抗体,刺激肝脏分泌hs-CRP,从而参与炎症过程,可以作为反映患者病情与炎症严重程度的重要指标^[7]。本研究中,通过常规治疗改善了两组患者的hs-CRP、TNF- α 、IL-6炎症介质水平。田颖等^[7]对冠心病患者的观察发现,hs-CRP、TNF- α 、IL-6与患者病情有关,炎症介质增高程度与冠心病病情严重程度相一致。在给予患者抗血小板药物、调脂类药物、硝酸酯类药物等常规治疗后,可根据患者病情给予低分子肝素、血管紧张素转换酶抑制剂、钙通道抑制剂、 β 受体阻滞剂治疗,患者的炎症介质水平可显著降低,说明合理治疗可以降低冠心病患者的炎症介质水平。本研究结果还显示,在常规治疗的基础上加服帕罗西汀可进一步改善患者的炎症介质水平。帕罗西汀是一种高强度的5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂,通过增强5-HT能神经传导缓解神经压力,从而发挥抗焦虑抑郁作用^[1]。对心血管疾病伴焦虑、抑郁患者给予选择性5-HT再摄取抑制剂治疗,51.2%的患者好转,48.8%的患者显著好转^[8]。因此,治疗时应关注患者同时存在的心理问题,以改善患者预后。王东等^[9]对烧伤患者的观察发现,TNF- α 水平与患者的抑郁情绪显著相关。负性情绪可以升高患者的皮质酮水平,而皮质酮水平和炎症反应呈正相关。帕罗西汀对CHF患者炎症反应的改善作用可能与帕罗西汀对CHF患者焦虑抑郁情绪的抑制作用有关。

本研究结果显示,观察组患者的恶心、呕吐、口干、便秘、失眠、视物模糊、胸痛心悸的发生率显著高于对照组,这可能与帕罗西汀对毒蕈碱样胆碱能受体的亲和力最强有关^[10]。

综上所述,帕罗西汀可以通过改善患者的负性情绪降低其炎症介质水平。但是,帕罗西汀在治疗过程中会出现口干、心悸等毒蕈碱样反应,应用时需注意观察。

参考文献

[1] 陈小平,冯惠芳,李杨梅,等.帕罗西汀对急性心肌梗死急

2.6 两组患者不良反应比较

观察组患者恶心、呕吐、口干、便秘、失眠、视物模糊、胸痛心悸等的发生率均显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表6。

3 讨论

Pizzi C等^[9]对冠心病患者的观察发现,冠心病合并抑郁、焦虑患者的炎症介质水平显著高于无焦虑、抑郁患者。炎症不仅是导致动脉粥样硬化斑块破裂的主要原因,也是导致动脉粥样硬化的始动因素,在CHF的发生中具有重要作用。IL-6、TNF- α 和hs-CRP是目前研究较多的炎性介质,其水平升高对CHF患者的病情可产生不利影响:hs-CRP与动脉粥样硬化斑块内的斑块不稳定相关,随着患者心力衰竭加重而升高^[2];TNF- α 是由淋巴细胞、巨噬细胞产生的炎症介质,TNF- α

诊介入治疗术后合并焦虑抑郁患者纤溶酶原激活物抑制物1的影响[J].中华临床医师杂志:电子版,2011,5(16):4726.

[2] 叶庆红,陈志斌,唐锴,等.振源胶囊联合帕罗西汀治疗慢性心力衰竭伴发焦虑、抑郁的疗效[J].广东医学,2012,33(12):1820.

[3] 尚金华,黄文英,王保华,等.运动干预对负性情绪刺激老年大鼠皮质酮、C反应蛋白、白介素6及肿瘤坏死因子的影响[J].中国老年学杂志,2010,30(4):476.

[4] 霍清娟,毛翠英,梁占功.心理护理联合帕罗西汀对冠心病患者焦虑抑郁的影响[J].当代医学,2013(3):162.

[5] Olsson I, Mykletun A, Dahl AA. The hospital anxiety and depression rating scale: a cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice [J]. *BMC Psychia*, 2005, 5(14):46.

[6] Pizzi C, Manzoli L, Mancini S, et al. Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(9):1110.

[7] 田颖,王江,李振魁,等.冠心病患者治疗前后血浆细胞因子和高敏C反应蛋白的变化及意义[J].中华全科医师杂志,2006,5(5):302.

[8] 周晋,李向平,赵水平,等.心血管疾病患者伴焦虑抑郁症状的临床分析[J].医学理论与实践,2004,17(1):15.

[9] 王东,吴孝萃,宋中金,等.帕罗西汀联合音乐治疗中重度烧伤患者:抑郁情绪与炎症因子的关系[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(52):10527.

[10] 江开达.精神病学高级教程[M].北京:人民军医出版社,2011:300-301.

(收稿日期:2013-04-19 修回日期:2013-06-13)