

舍曲林与帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁的疗效与安全性比较

李丕武*,王海燕,孙玲,张斌(济南市第三人民医院,济南 250132)

中图分类号 R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)36-5098-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.36.16

摘要 目的:比较舍曲林与帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁的疗效和安全性。方法:回顾性分析91例脑卒中后抑郁患者资料,按用药方案的不同分为观察组(42例)和对照组(49例)。在常规治疗的基础上,观察组患者口服盐酸舍曲林片第1周起始剂量50 mg,每日1次,后每隔1周增加50 mg,最大剂量不超过200 mg;对照组患者口服盐酸帕罗西汀片第1周起始剂量10 mg,每日1次,后每隔1周增加10 mg,最大剂量不超过40 mg。两组疗程均为2个月。观察两组患者的临床疗效,治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、简易智力状态检查量表(MMSE)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分及血清5-羟色胺(5-HT)、脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生化标志物(S100 β)水平,并评价观察组患者治疗后血清5-HT、BDNF及S100 β 水平与HAMD评分的相关性;记录不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率(90.48%)显著高于对照组(73.47%),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者NIHSS评分、HAMD评分及S100 β 水平均显著低于同组治疗前,且观察组HAMD评分、S100 β 水平均显著低于对照组;两组患者MMSE评分及血清5-HT、BDNF水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组患者NIHSS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组患者血清5-HT、BDNF水平与HAMD评分呈负相关,S100 β 水平与HAMD评分呈正相关。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,舍曲林治疗脑卒中后抑郁的疗效显著优于帕罗西汀,可改善患者抑郁状态及认知功能,且二者在改善神经功能、精神状态及安全性方面相当。

关键词 舍曲林;帕罗西汀;脑卒中后抑郁;认知功能;疗效;安全性

Comparison of Therapeutic Efficacy and Safety of Sertraline and Paroxetine in the Treatment of Post Stroke Depression

LI Piwu, WANG Haiyan, SUN Ling, ZHANG Bin (Jinan Third People's Hospital, Jinan 250132, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the therapeutic efficacy and safety of sertraline and paroxetine in the treatment of post stroke depression. METHODS: The information of 91 patients with post stroke depression were analyzed retrospectively and divided into observation group (42 cases) and control group (49 cases) according to therapy plan. Based on routine treatment, observation group was given Sertraline hydrochloride tablet orally with initial dose of 50 mg at first week, once a day, increasing by 50 mg each week, no more than 200 mg. Control group was given Paroxetine tablet with initial dose of 10 mg, once a day, increasing by 10 mg each week, no more than 40 mg. Treatment course of 2 groups lasted for 2 months. Clinical efficacies of 2 groups were observed. NIHSS score, MMSE score, HAMD score, the serum levels of 5-HT, BDNF and S100 β were observed before and after treatment, and the correlation of serum levels of 5-HT, BDNF and S100 β with HAMD score were evaluated in observation group after treatment; the occurrence of ADR was recorded. RESULTS: The total response rate of observation group (90.48%) was significantly higher than that of control group (73.47%), with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, NIHSS score, HAMD score and S100 β level of 2 groups were significantly lower than before treatment, and HAMD score and S100 β level of observation group were significantly lower than those of control group. MMSE score, serum levels of 5-HT and BDNF in 2 groups were significantly higher than before treatment, and the observation group was significantly higher than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in NIHSS score between 2 groups ($P>0.05$). The serum levels of 5-HT and BDNF were negatively correlated with HAMD score in observation group after treatment, and the level of S100 β was positively correlated with HAMD score. There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Based on routine treatment, therapeutic efficacy of sertraline is significantly better than that of paroxetine in the treatment of post stroke depression, and can improve cognitive function and depression. The two drugs are similar in improving nerve function and mental state, safety.

KEYWORDS Sertraline; Paroxetine; Post stroke depression; Cognitive function; Therapeutic efficacy; Safety

脑卒中是神经内科常见的脑血管疾病,是由于患者脑血管发生破裂或血管发生阻塞而导致脑部血液灌注量下降,最终引发脑组织及神经功能损伤,该病严重危

害患者生活质量及生命安全^[1]。有研究发现,脑卒中患者中约有20%~60%可发生抑郁及相关情感障碍,而影响治疗效果及社会适应力^[2]。脑卒中后抑郁已成为脑卒中常见且比较严重的并发症之一,患者可表现出烦躁、疲劳、情绪低落等症状,给患者日常生活带来严重的影

* 副主任药师。研究方向:临床合理用药。电话:0531-88985434。E-mail:lipeiwu66@163.com

响,如果治疗不及时可导致患者神经功能损伤。目前,临床上多采用5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂治疗脑卒中后抑郁。舍曲林与帕罗西汀均为5-HT再摄取抑制剂,舍曲林通过抑制突触前膜对5-HT的再摄取,提高神经突触间隙5-HT的浓度来改善患者抑郁状态;帕罗西汀对5-HT具有高度的选择性,可通过抑制脑卒中患者机体内脑神经5-HT再摄取,抑制体内促肾上腺皮质激素的分泌,来达到抗抑郁的目的^[9];但两种药物的治疗效果存在一定的争议。为此,在本研究中笔者比较了舍曲林与帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2015年6月—2016年12月我院收治的91例脑卒中后抑郁患者资料,按用药方案的不同分为观察组(42例)和对照组(49例)。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

项目	观察组(n=42)	对照组(n=49)
男性/女性,例	24/18	35/14
年龄,岁	68.4±9.1	66.7±8.5
体质量指数,kg/m ²	24.7±1.6	24.2±1.3
吸烟史,例		
是	29	32
否	13	17
饮酒史,例		
是	17	26
否	25	23

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均经影像学检查确诊为脑卒中;(2)均符合《中国精神障碍分类与诊断标准》中的相关诊断标准^[2];(3)汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分>18分。排除标准:(1)脑部大面积梗死伴意识障碍;(2)肝、肾功能不全;(3)心脏病;(4)恶性肿瘤;(5)对本研究所用药物过敏且存在禁忌证;(6)合并神经系统疾病或有脑部既往手术史。

1.3 治疗方法

两组患者入院后均行脱水、降颅压、扩张脑血管、改善神经功能等常规治疗。在此基础上,观察组患者口服盐酸舍曲林片(天津华津制药有限公司,规格:50 mg/片,批准文号:国药准字H20051553)第1周起始剂量50 mg,每日1次,后每隔1周增加50 mg,最大剂量不超过200 mg;对照组患者口服盐酸帕罗西汀片(浙江尖峰药业有限公司,规格:20 mg/片,批准文号:国药准字H20040533)第1周起始剂量10 mg,每日1次,后每隔1周增加10 mg,最大剂量不超过40 mg。两组疗程均为2

个月。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、简易智力状态检查量表(MMSE)评分、HAMD评分及血清5-HT、脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生化标志物(S100 β)水平,并评价观察组患者治疗后的5-HT、BDNF、S100 β 水平与HAMD评分的相关性;记录不良反应发生情况。NIHSS评分范围0~42分,分数越高表示神经缺损越严重;MMSE评分<27分为认知功能障碍,27~30分为认知功能正常;HAMD评分8~35分为抑郁状态,分数越高表示抑郁症状越严重。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定BDNF、S100 β 水平;采用化学发光法测定5-HT水平(试剂盒均由美国R&D公司提供)。

1.5 疗效判定标准

治愈:HAMD评分减少 $\geq 75\%$;显效:HAMD评分减少50%~<75%;有效:HAMD评分减少25%~<50%;无效:HAMD评分减少<25%^[4]。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;采用Pearson检验进行相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=2.075, P=0.038$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups(case)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效率, %
观察组	42	17	11	10	4	90.48*
对照组	49	15	13	8	13	73.47

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后NIHSS、MMSE、HAMD评分比较

治疗前,两组患者NIHSS、MMSE、HAMD评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者NIHSS、HAMD评分均显著低于同组治疗前,且观察组HAMD评分显著低于对照组;两组患者MMSE评分显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组患者NIHSS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

2.3 两组患者治疗前后血清5-HT、BDNF及S100 β 水平比较

治疗前,两组患者血清5-HT、BDNF及S100 β 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者

表3 两组患者治疗前后NIHSS、MMSE、HAMD评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 3 Comparison of NIHSS, MMSE and HAMD score between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	时间	NIHSS评分	MMSE评分	HAMD评分
观察组	42	治疗前	18.35±5.74	17.89±4.03	24.75±6.03
		治疗后	8.97±4.81*	23.64±3.49**	7.81±4.25**
对照组	49	治疗前	18.62±6.13	18.06±4.25	24.46±5.89
		治疗后	9.06±3.58*	20.31±3.96*	10.53±4.47*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$

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

血清5-HT、BDNF水平显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;两组患者S100 β 水平显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后血清5-HT、BDNF及S100 β 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of serum levels of 5-HT, BDNF and S100 β between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	5-HT,ng/mL	BDNF,pg/mL	S100 β , μ g/L
观察组	42	治疗前	75.38±10.45	511.62±82.91	0.79±0.12
		治疗后	141.24±8.71**	657.49±73.34**	0.15±0.04**
对照组	49	治疗前	74.96±9.87	509.47±86.27	0.80±0.09
		治疗后	96.05±9.44*	578.35±71.52*	0.24±0.07*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$

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

2.4 观察组患者治疗后血清5-HT、BDNF及S100 β 水平与HAMD评分的相关性

观察组患者血清5-HT、BDNF水平与HAMD评分呈负相关,S100 β 水平与HAMD评分呈正相关,详见表5。

表5 观察组患者治疗后血清5-HT、BDNF及S100 β 水平与HAMD评分的相关性

Tab 5 Correlation of serum levels of 5-HT, BDNF and S100 β with HAMD score in observation group after treatment

项目	r		
	5-HT	BDNF	S100 β
HAMD评分	-0.651	-0.557	0.491

2.5 不良反应

观察组患者出现恶心、呕吐2例,嗜睡1例,不良反应发生率为7.14%;对照组患者出现恶心、呕吐4例,腹泻1例,嗜睡2例,不良反应发生率为14.29%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.180$, $P=0.277$)。

3 讨论

脑卒中后抑郁可导致患者发生自残、自杀倾向,且抑郁症状发展过程较为隐匿^[5-6],对于老年患者更应密切

关注其行为及精神变化,对其预后意义重大。目前,临床主要以抗抑郁治疗为主,以促进脑卒中患者体内神经功能的恢复及日常生活功能的提高^[7]。舍曲林可降低体内5-HT,抑制交感神经的兴奋性,改善脑卒中后抑郁患者自主神经功能及抑郁症状^[8]。帕罗西汀可抑制脑神经细胞中5-HT的摄取水平,改善下丘脑-垂体-肾上腺轴的超敏状态^[9]。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。这说明,舍曲林治疗脑卒中后抑郁的疗效显著优于帕罗西汀,且两药的安全性相当。该结果与相关研究一致^[9]。

NIHSS评分是一种简便、快捷的神经功能量表评分,可对脑动脉病变后神经功能及精神状态进行评估,但灵敏度不高。MMSE评分是一种简单易行的痴呆筛查量表,可对患者认知功能进行评价。HAMD评分可评价患者的抑郁状态。本研究结果显示,治疗后两组患者NIHSS、HAMD评分均显著低于同组治疗前,且观察组HAMD评分显著低于对照组;两组患者MMSE评分显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义;但两组患者NIHSS评分比较,差异无统计学意义。这说明,舍曲林在改善脑卒中后抑郁患者抑郁状态和认知功能方面显著优于帕罗西汀,在改善神经功能及精神状态方面与帕罗西汀相当。

5-HT是一种自体活性物质,主要存在于细胞内,可作为一种神经递质作用于神经细胞,并参与痛觉的产生与生理功能的调节,与抑郁、偏头痛的发生相关^[10]。BDNF主要在脑细胞内合成,对神经元的生长、发育、凋亡的过程具有重要作用,可改善大脑功能,减轻创伤后的压力,改善患者神经功能^[11]。S100 β 蛋白是一种中枢神经特异蛋白,正常生理浓度下,S100 β 蛋白具有营养神经细胞的作用;病理状态下,S100 β 蛋白具有神经毒作用,可影响患者神经功能,导致神经功能的损伤^[12]。

舍曲林与帕罗西汀均可通过下调患者血清S100 β 蛋白水平来改善患者抑郁症状,避免脑神经元细胞受到进一步的损伤,促进患者脑神经元细胞和胶质细胞的修复,降低细胞毒作用。本研究结果显示,治疗后两组患者血清5-HT、BDNF水平显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;两组患者S100 β 水平显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。有研究发现,舍曲林与帕罗西汀均可升高外周血清中5-HT、BDNF水平^[11],这与本研究结果一致。观察组患者治疗后血清5-HT、BDNF水平与HAMD评分呈负相关,S100 β 水平与HAMD评分呈正相关。这可能与S100 β 蛋白可改善治疗效果有关,其可能参与了这两种药物的相关作用机制,可用于监测治疗效果,但具体机制还需进一步研究。

综上所述,在常规治疗的基础上,舍曲林治疗脑卒

米非司酮治疗中国女性围绝经期异常子宫出血有效性的Meta分析[△]

廖彬池^{1*}, 茅群霞^{2#}(1.国家食品药品监督管理总局高级研修学院,北京 100073;2.国家卫生计生委科学技术研究所,北京 100081)

中图分类号 R979.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)36-5101-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.36.17

摘要 目的:系统评价米非司酮治疗中国女性围绝经期异常子宫出血的有效性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库(CJFD)、中国生物医学文献服务系统数据库(SinoMed)、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集米非司酮治疗中国女性围绝经期异常子宫出血的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取,并按照Cochrane系统评价员手册5.1.0评价纳入研究质量后,采用Stata 8.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入49项RCT,合计5 082例患者。Meta分析结果显示,米非司酮高剂量组(12.5 mg/d)患者有效率显著高于低剂量组(≤ 6.5 mg/d)[OR=2.13,95%CI(1.53,2.97), $P<0.001$],米非司酮组患者有效率显著高于孕酮类药物组[OR=6.05,95%CI(3.92,9.34), $P<0.001$];米非司酮组患者有效率与雌激素类药物组比较,差异无统计学意义[OR=1.52,95%CI(0.45,5.16), $P=0.499$]。结论:米非司酮治疗中国女性围绝经期异常子宫出血的疗效优于孕酮类药物,与雌激素类药物相当;并且高剂量米非司酮治疗效果优于低剂量。

关键词 米非司酮;围绝经期;异常子宫出血;中国女性;Meta分析;疗效

Meta-analysis of Mifepristone in the Treatment of Abnormal Uterine Bleeding in Chinese Women during Perimenopausal Period

LIAO Binchi¹, MAO Qunxia²(1.Institute of Executive Development, State Administration of food and Drug Administration, Beijing 100073, China; 2.National Research Institute for Family Planning, Beijing 100081, China)

中后抑郁的疗效显著优于帕罗西汀,可改善患者抑郁状态及认知功能,且安全性相当。由于本研究纳入的样本量较小,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] Schuhmann MK, Guthmann J, Stoll G, et al. Blocking of platelet glycoprotein receptor Ib reduces "thrombo-inflammation" in mice with acute ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 18.

[2] 李小明,胡爱虹,顾群.帕罗西汀和盐酸舍曲林治疗脑卒中后抑郁的临床疗效及安全性评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(10): 815-817.

[3] 师耀美.帕罗西汀与舍曲林改善脑卒中后抑郁患者认知功能的临床效果分析[J]. *临床医学研究与实践*, 2016, 1(2): 18-19.

[4] 白树新,王德斌,李广玉,等.草酸艾司西酞普兰与盐酸帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁的临床对照研究[J]. *河北医药*, 2013, 35(2): 230-231.

[5] 王媛安.尼莫地平联合帕罗西汀治疗58例脑卒中后抑郁的疗效分析[J]. *中国伤残医学*, 2013, 21(7): 177-178.

[6] Gu Y, Zhao K, Luan X, et al. Association between serum magnesium levels and depression in stroke patients[J]. *Aging Dis*, 2016, 7(6): 687-690.

[7] 冯玉花.帕罗西汀与舍曲林治疗脑卒中后抑郁障碍的随机对照研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(6): 114-115.

[8] 单若莹.帕罗西汀与舍曲林改善脑卒中后抑郁障碍的疗效和安全性[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(22): 112-113.

[9] 朱春花,徐青元.帕罗西汀与舍曲林治疗脑卒中后抑郁的疗效与安全性比较[J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(5): 47-48.

[10] 高国祥,王静冉,孙胜.早期应用舍曲林治疗对脑卒中后焦虑抑郁障碍和认知功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(27): 3027-3029.

[11] 吴娟.百忧解联合针刺治疗对脑卒中后抑郁症5-HT、S100 β 水平以及HAMD、NIHSS评分的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 31(7): 55-58.

[12] 张璇,洪华.右佐匹克隆联合舍曲林对脑梗死后抑郁患者血清s100 β 的影响及其疗效研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 30(12): 76-78.

△基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81102142)

*讲师,硕士。研究方向:药品生产监管、药品安全质量事件。电话:010-63316259。E-mail:13061682@qq.com

#通信作者:副研究员,博士。研究方向:药品生产监管、药品安全质量事件。E-mail:flysolo_mqx@126.com

(收稿日期:2017-02-09 修回日期:2017-10-31)

(编辑:陈宏)