

舍曲林联合塞来昔布治疗卒中后抑郁的临床效果

武莉娜 许国栋 张洪艳 宋景贵 张朝辉

453003 新乡医学院第三附属医院神经内科(武莉娜), 神经外科(许国栋); 075061 张家口, 河北北方学院附属第一医院神经内三科(张洪艳); 453100 新乡医学院第一附属医院(宋景贵); 453003 新乡医学院第二附属医院(张朝辉)

通信作者: 宋景贵, Email: Songjg62@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.11.009

【摘要】目的 观察舍曲林联合塞来昔布治疗卒中后抑郁(PSD)的临床疗效及安全性。**方法** 将2015年5月—2017年12月在新乡医学院第三附属医院神经内科住院治疗的PSD患者60例随机分为两组, 研究组(30例)和对照组(30例), 均给予常规内科药物治疗。研究组在常规内科药物治疗基础上加服盐酸舍曲林片和塞来昔布胶囊, 对照组用安慰剂替代塞来昔布胶囊, 余均同研究组, 两组疗程均为6周。使用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、不良反应症状量表于治疗前及治疗1、2、4、6周后评估疗效和安全性。**结果** 经6周治疗, 研究组有效率为83.33%(25/30), 对照组有效率为76.67%(23/30), 两组差异有统计学意义($\chi^2=6.75, P<0.05$)。在治疗第1、2、4、6周时研究组HAMD评分均低于对照组, 且差异有统计学意义($P<0.05$)。两组病例不良反应发生率[23.33%(7/30)比20.00%(6/30)]比较差异无统计学意义($P>0.05$), 且不良反应均较轻。**结论** 舍曲林联合塞来昔布治疗PSD的临床疗效优于单用舍曲林, 且起效快, 安全性相当。

【关键词】 舍曲林; 塞来昔布; 卒中后抑郁; 疗效; 安全性

基金项目: 国家自然科学基金项目(81471349)

Clinical observation of sertraline combined with celecoxib in the treatment of post-stroke depression

Wu Lina, Xu Guodong, Zhang Hongyan, Song Jinggui, Zhang Zhaohui
Neurology Department, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China (Wu LN); Neurosurgical Department, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China (Xu GD); The Third Neurology Department, the First Affiliated Hospital of Hebei North College, Zhangjiakou 075061, China (Zhang HY); The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China (Song JG); The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China (Zhang ZH)

Corresponding author: Song Jinggui, Email: Songjg62@126.com

【Abstract】Objective To observe the efficacy and safety of sertraline and celecoxib in the treatment of post-stroke depression (PSD). **Methods** From May 2015 to Decemer 2017, a total of 60 patients with PSD in the Neurology Department of the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University were randomly divided into study group ($n=30$) and control group ($n=30$). Both groups were given conventional medication. The study group was additionally given sertraline and celecoxib, while the control group was given additionally sertraline and placebo for 6 weeks. The efficacy and safety of the two groups were evaluated with the Hamilton Depression table(HAMD) and adverse symptoms scale before treatment and at the 1st, 2nd, 4th, and 6th week after treatment. **Results** After 6 weeks of treatment, the effective rates of the study group and the control group were 83.3% (25/30) and 76.67% (23/30) respectively. There was significant statistical difference between the two groups ($\chi^2=6.75, P<0.05$). The HAMD score of the study group at the 1st, 2nd, 4th and 6th week after treatment were all lower than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no statistical significance in the difference of incidence of adverse effect [23.33% (7/30) vs 20.00% (6/30)]. In addition, the adverse effects were mild. **Conclusions** The efficacy of sertraline combined with celecoxib in the treatment of PSD was better than that of sertraline alone. It takes effect more quickly than sertraline alone. But the safety of sertraline combined with celecoxib in the treatment of PSD was comparable to that of sertraline alone.

【Key words】 Sertraline; Celecoxib; Post-stroke depression; Efficacy; Safety

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81471349)

近年来研究发现,抑郁已成为糖尿病、冠心病、帕金森病、慢性疼痛等多种器质性疾病的常见并发症。WHO 研究预测,到 2020 年抑郁症将成为继冠心病后的第二大疾病负担源^[1]。卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中后继发的一种精神情感障碍,主要表现为情绪低落、乏力、兴趣下降、食欲减退、睡眠障碍、注意力不集中、学习记忆能力下降等^[2]。PSD 发病机制复杂,近年来,免疫炎症抑郁假说为探讨 PSD 的病因及防治提供了新方向,其中环氧酶-2(COX-2)抑制剂备受关注。本文主要探讨临床常用抗抑郁药物舍曲林联合 COX-2 抑制剂塞来昔布对 PSD 患者抑郁行为的影响。

一、资料与方法

1. 一般资料:选择 2015 年 5 月—2017 年 12 月在新乡医学院第三附属医院神经内科住院治疗的 PSD 患者 60 例。入组标准:(1)均符合第四届全国脑血管病学术会议修订的脑卒中诊断标准,并经头颅影像学检查证实;(2)符合国际疾病分类标准编码第十版(ICD-10)抑郁状态,且汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)-17 项总分 > 7 分者确定抑郁症的诊断;(3)脑卒中为首发,且抑郁继发于脑卒中后;(4)能积极合作并完成各项检查及治疗;(5)文化程度均为小学以上;(6)排除伴发精神障碍疾病及其他影响自主神经功能或心脏活动的器质性疾病。研究对象均签署知情同意书,研究获得新乡医学院第三附属医院医学伦理委员会批准。

将患者随机分为研究组和对照组。研究组 30 例,男 16 例,女 14 例;年龄 48~70 岁,平均(60.2±8.9)岁;平均病程(30.4±3.7)d;脑卒中部位:基底核区 17 例,侧脑室旁 10 例,其他部位 3 例;脑卒中性质:脑梗死 20 例,脑出血 10 例。对照组 30 例,男 18 例,女 12 例;年龄 47~69 岁,平均(59.1±8.4)岁;平均病程(28.6±4.9)d;脑卒中部位:基底核区 17 例,侧脑室旁 9 例,其他部位 4 例;脑卒中性质:脑梗死 19 例,脑出血 11 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。在研究期间,无失访患者。

2. 方法:两组均给予常规内科药物治疗(包括抗血小板聚集、降脂、降压、活血化瘀及对症支持治疗等)。研究组在常规内科药物治疗基础上,于入组当天开始加服盐酸舍曲林片(辉瑞制药有限公司生产,批准文号:国药准字 75872006, 50 mg/片),25 mg/次起服,每日 1 次,早餐后服药,第 3 天加量至 50 mg,直至满 6 周观察结束;并于入组当天加塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字 H20140106,

200 mg/粒), 200 mg/次,每日 1 次,早餐后服药,直至 6 周观察结束。对照组用安慰剂替代塞来昔布胶囊,余均同研究组。

3. 评定标准:所有病例均经两名资深专科医师用 HAMD 量表^[3]、及不良反应症状量表于用药前及用药 1、2、4、6 周后评定临床疗效与安全性。临床疗效比较参照文献[3-4]。计算 HAMD 减分率=(治疗前-治疗后)评分/治疗前评分×100%。临床疗效依据 HAMD 减分率可分为:无效, HAMD 减分率 < 50%;有效, HAMD 减分率为 50%~74%;痊愈, HAMD 减分率 ≥ 75%。在治疗前后及观察期间每周检查心电图、血常规、肝肾功能、尿常规等。

4. 统计学方法:采用 SPSS 12.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以百分数表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组患者临床疗效比较:经 6 周治疗后,研究组无效 5 例,有效 20 例,痊愈 5 例;对照组无效 7 例,有效 19 例,痊愈 4 例。研究组有效率为 83.33%(25/30),对照组有效率为 76.67%(23/30),差异有统计学意义($\chi^2=6.75, P < 0.05$)。

2. 两组患者 HAMD 评分比较:见表 1。两组患者 HAMD 评分在治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$);在治疗第 1 周至第 6 周比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3. 两组患者安全性评价:研究组头晕 2 例,恶心 2 例,腹痛、消化不良各 1 例,嗜睡 1 例。对照组恶心 2 例,便秘 1 例,口干 1 例,心电图改变 1 例,失眠 1 例。两组病例不良反应发生率[23.33%(7/30)比 20.00%(6/30)]比较差异无统计学意义($P > 0.05$),且不良反应均较轻,无因不良反应退出治疗者。

讨论 PSD 发病的生物学机制认为脑卒中后脑细胞发生缺血缺氧坏死等病理改变致代谢紊乱,且解剖上可能破坏了脑干、丘脑下部、基底节、胼胝体、放射冠及额叶皮质等参与情感调节的去甲肾上腺素能和 5-羟色胺能神经元的相关结构,以上解剖病理改变最终导致去甲肾上腺素和 5-羟色胺水平下降致抑郁发生^[5-6]。PSD 患者中老年人比例较大,多伴发高血压、糖尿病、冠心病等多种器质性疾病,往往服用多种药物。而舍曲林作为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)代表,因其对多巴胺、组胺、肾上腺素及胆碱能等神经递质影响作用小,药物相互作用及不良反

表1 两组患者治疗前后 HAMD 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗1周 | 治疗2周 | 治疗4周 | 治疗6周 |
|------------|----|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| 研究组 | 30 | 26.23 ± 3.25 | 21.15 ± 5.02 | 15.02 ± 3.51 | 11.34 ± 2.56 | 7.53 ± 3.06 |
| 对照组 | 30 | 26.46 ± 1.88 | 24.23 ± 4.83 | 16.86 ± 3.78 | 13.05 ± 3.11 | 9.82 ± 3.65 |
| <i>t</i> 值 | | 0.869 | 5.398 | 2.968 | 2.795 | 3.859 |
| <i>P</i> 值 | | > 0.05 | < 0.05 | < 0.05 | < 0.05 | < 0.05 |

应较少,且往往温和短暂^[7-8],故目前舍曲林已广泛应用于PSD患者临床一线的预防治疗中,但单一用药往往效果局限。

卒中后患者神经功能障碍及社会地位改变是一个长期的不良应激。应激导致交感神经系统兴奋,去甲肾上腺素和肾上腺素释放增多,进而激活免疫细胞上的 α 和 β 肾上腺素受体,通过NF- κ B的信号级联反应,导致免疫细胞的促炎细胞因子释放^[9]。大量研究表明焦虑抑郁与炎症反应密切相关^[10-11]。TNF- α 、IL-1及NO等促炎性细胞因子增加可通过各种途径导致抑郁,如:抑制脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的表达和功能^[12],影响神经系统的可塑性^[13],激化氧化/硝化应激通路,诱导下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴亢进,导致神经元变性坏死等^[14]。COX-2是花生四烯酸代谢的限速酶,产生的血栓素和前列腺素是炎症级联反应的重要介质,其代谢产物可导致TNF- α 、IL-1及NO等增多^[15-17],最终引起海马、基底核、杏仁核和前额皮层等重要脑区受损。匡胜男等^[18]研究表明COX-2选择性抑制剂如美洛昔康可通过抑制炎症反应改善大鼠的抑郁行为。故本研究尝试给予盐酸舍曲林片联合COX-2选择性抑制剂塞来昔布治疗PSD患者。本研究结果显示两组患者经6周治疗,研究组有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在治疗第1周时两组HAMD总分比较差异有统计学意义($P < 0.05$),表明研究组1周内就能起效,较对照组起效快。第2周、第4周、第6周时2组HAMD总分比较差异仍有统计学意义($P < 0.05$),表明研究组治疗效果明显优于对照组。且两组不良反应均较轻,无因为不良反应而退出治疗者。以上表明舍曲林联合塞来昔布治疗PSD的临床疗效优于单用舍曲林,且起效快,安全性相当。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为武莉娜、许国栋、张洪艳,研究实施、资料收集、文献调研与整理、数据分析与解释为武莉娜、许国栋、张洪艳、宋景贵,论文撰写为武莉娜,论文修订为宋景贵、张朝辉

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. The world health report 2001 - Mental Health: New Understanding, New Hope[M]. Geneva: World Organization, 2001: 18.
- [2] 穆俊林, 宋景贵, 李六一, 等. 放松治疗对卒中后抑郁患者睡眠及心率变异性的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(9): 690-693. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.09.011.
Mu JL, Song JG, Li LY, et al. Relaxation treatment can improve sleep and heart rate variability in post-stroke depression[J]. Chin J Phys Med Rehabil, 2016, 38(9): 690-693.
- [3] Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(2): 192-202. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05207.x.
- [4] 高代林, 徐佳军, 毕建强, 等. 文拉法辛联合治疗方案对难治性抑郁症疗效的随机对照研究[J]. 中华精神科杂志, 2009, 42(3): 146-148. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2009.03.008.
Gao DL, Xu JJ, Bi JQ, et al. A randomized controlled clinical trial of the combination of venlafaxine for treatment-resistant depression[J]. Chin J Psychiatry, 2009, 42(3): 146-148.
- [5] 江秋虹, 周兰兰. 卒中后抑郁神经生物学机制研究进展[J]. 安徽医药, 2006, 10(8): 561-564. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2006.08.001.
Yang QH, Zhou LL. A review of study on neurobiological mechanism of post-stroke depression[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2006, 10(8): 561-564.
- [6] 李荟, 冯清云, 王翠萍. 舍曲林联合归因训练对脑卒中后抑郁及神经功能康复的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(3): 152-156. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2017.03.005.
Li H, Feng QY, Wang CP. FEEakcts of sertralille combined with attribution retraiilling in post-stroke depression and recOvery of nerve fhnction[J]. Chin J Nerv Dis, 2017, 43(3): 152-156.
- [7] 孙伟伟, 叶兰仙. 新一代抗抑郁药物的不良反应[J]. 精神医学杂志, 2011, 24(1): 79-80. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7201.2011.01.030.
- [8] 王昊亮, 宋景贵. 舍曲林对模型大鼠缺血性脑卒中后抑郁发生的预防机制探讨[D]. 新乡: 新乡医学院, 2014.
- [9] Leonard BE. The concept of depression as a dysfunction of the immune system[J]. Curr Immunol Rev, 2010, 6(3): 205-212. DOI: 10.2174/157339510791823835.
- [10] Bratek A, Zawada K, Beil-Gawelczyk J, et al. Depressiveness, symptoms of anxiety and cognitive dysfunctions in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): possible associations with inflammation markers: a pilot study[J]. J Neural Transm (Vienna), 2015, 122 Suppl 1: S83-91. DOI:

- 10.1007/s00702-014-1171-9.
- [11] 杨媛. 炎性反应与抑郁症 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16(3): 271-274. DOI:10.3969/j.issn.1009-6574.2016.03.007.
Yang Y. Inflammatory response and depression [J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2016, 16(3): 271-274.
- [12] Kim YK, Na KS. Role of glutamate receptors and glial cells in the pathophysiology of treatment-resistant depression [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2016, 70: 117-126. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2016.03.009.
- [13] Calabrese F, Rossetti AC, Racagni G, et al. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity [J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8: 430. DOI: 10.3389/fncel.2014.00430.
- [14] 陆国能, 陆永经, 韦理萍, 等. 炎症在慢性疼痛与抑郁共病过程中的作用 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(12): 896-898. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2014.12.013.
- [15] Günther M, Plantman S, Davidsson J, et al. COX-2 regulation and TUNEL-positive cell death differ between genders in the secondary inflammatory response following experimental penetrating focal brain injury in rats [J]. Acta Neurochir (Wien), 2015, 157(4): 649-659. DOI: 10.1007/s00701-014-2331-2.
- [16] Kawahara K, Hohjoh H, Inazumi T, et al. Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1851(4): 414-421. DOI: 10.1016/j.bbali.2014.07.008.
- [17] Saini S, Liu T, Yoo J. TNF- α stimulates colonic myofibroblast migration via COX-2 and Hsp27 [J]. J Surg Res, 2016, 204(1): 145-152. DOI: 10.1016/j.jss.2016.04.034.
- [18] 匡胜男, 罗映, 田小燕, 等. 美洛昔康改善慢性应激大鼠抑郁行为的机制初探 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(2): 263-267. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2016.02.022.
Kuang SN, Luo Y, Tian XY, et al. Effect of meloxicam on CUMS-induced depressive-like behavior in rats and its preliminary mechanism [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2016, 32(2): 263-267.
- (收稿日期: 2018-07-09)
(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

欢迎订阅 2019 年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊, 国内外公开发行人, 2006 年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针, 遵循学科发展规律、适应市场需求规律, 以提高杂志质量、扩大社会效益为使命, 及时反映科学研究的重大进展, 更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、英文原著、学术交流、短篇报道、综述、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为 82-353, 由北京市邮政局发行; 国外发行代号 BM1690, 由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价 15.00 元, 全年 180.00 元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款: 开户行: 中国建设银行建华支行 户名: 《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号: 23001626251050500949

联系电话: (010)83191160 传真: (010)83191161