

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.21.013

预防性给予小剂量艾司西酞普兰对帕金森患者抑郁及整体症状疗效分析

郑江环

(贵阳医学院第二附属医院神经内科,贵州凯里 556000)

摘要:目的 探讨预防性给予小剂量艾司西酞普兰对帕金森患者抑郁症状及整体症状的临床治疗效果。方法 将 40 例患者随机分成吡贝地尔单药组和吡贝地尔联合艾司西酞普兰联合用药组,每组 20 例。测量患者 Hamilton 抑郁量表(HAMD)、帕金森综合评分量表(UPDRS)及 39 项帕金森调查问卷(PDQ-39)评分,评定患者抑郁的改变和帕金森整体症状的改变。结果 治疗后 2 周与治疗前比较,单药组 HAMD 评分差异无统计学意义($P>0.05$),联合用药组显著下降($P<0.05$);两组 UPDRS 评分及 PDQ-39 评分明显下降($P<0.05$),比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 6 周,两组 HAMD 评分、UPDRS 评分及 PDQ-39 评分较治疗前明显降低($P<0.05$),两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 预防性给予小剂量艾司西酞普兰可早期控制帕金森患者轻微抑郁症状,也可以改善帕金森患者整体症状,探索性地为临床治疗帕金森疾病提出新思路。

关键词:帕金森病;抑郁症;抗抑郁药;吡贝地尔;艾司西酞普兰

中图分类号:R742.5

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)21-2725-03

The observation for the clinical effect of prophylactic low dose of escitalopram in patients with depressive symptoms and overall symptoms of Parkinson's

Zheng Jianguan

(Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Kaili, Guizhou 556000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of prophylactic low dose of escitalopram in patients with depressive symptoms and overall symptoms of Parkinson's. **Methods** 40 patients were divided into single drug group used alone Piribedil and combined treatment group used Piribedil and escitalopram, 20 cases in each group. Hamilton depression scale (HAMD), Parkinson's disease questionnaire composite score standard (UPDRS) and 39 Parkinson's disease questionnaire score (PDQ-39) prior treatment were used to assess the changes of the patients' degree of depression and the Parkinson's overall symptoms. **Results** Compared with prior treatment, the HAMD score in single drug group after two weeks treatment had no significant difference ($P>0.05$), while in combined treatment group, the HAMD score decreased significantly ($P<0.05$). Compared with prior treatment, both in single drug group and the combined treatment group, the UPDRS scores and PDQ-39 rating decreased significantly ($P<0.05$), but without significant difference between the two groups ($P>0.05$). After six weeks treatment, compared with prior treatment, both in single drug group and combined treatment group, the HAMD score, UPDRS score and PDQ-39 score had significantly decreased ($P<0.05$), but without significant differences between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Prophylactic low dose of escitalopram may be early control of symptoms of Parkinson's patients with mild depression. It can also be used to improve the overall symptoms of Parkinson's patients, which propose new ideas for the clinical treatment of Parkinson's disease.

Key words: Parkinson disease; depressive disorder; antidepressive agents; piribedil; escitalopram

帕金森是一种常见的临床神经退行性疾病,临床除表现为静止性震颤、肢体强直、运动迟缓、姿势步态异常等运动功能异常,也表现出神经和心理等非运动症状,并且近年来心理方面的并发症,如抑郁、认知障碍等越来越受到临床的重视^[1-4],其中在诊断为帕金森时,发现抑郁症的发病率为 10%~15%^[5],抑郁是帕金森患者最普遍的精神症状,非运动症状是引起帕金森患者生活质量下降的重要危险因素^[6],因此改善患者抑郁情况有助于帕金森的治疗,提高患者生活质量。

吡贝地尔是一种非麦角类多巴胺受体(DR)激动剂,已被临床上用于治疗帕金森,可以改善老年患者注意力和(或)记忆力下降、眩晕等病理性认知和感觉神经功能障碍,也可以改善帕金森患者运动障碍及冷漠症状^[7-8]。新型抗抑郁药物选择性

五羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)是临床治疗帕金森患者抑郁的一线药物^[9],艾司西酞普兰是 SSRIs 类药物中的一种,在同类药物中其相对选择性最高,起效较快,不良反应小。本实验研究吡贝地尔单药、吡贝地尔与预防性的小剂量艾司西酞普兰联合使用时,对帕金森患者抑郁症状及其整体症状临床治疗效果的差异,寻找早期预防和治疗帕金森的方案,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对伴发 Hamilton 抑郁量表(HAMD)24 项评分为 15~20 分的 40 例帕金森患者,用对照单盲法以随机数字表法分为单药组(单用吡贝地尔)和联合用药组(吡贝地尔联合小剂量艾司西酞普兰)。纳入标准:符合帕金森诊断标准及 HAMD 24 项评分在 15~20 分;意识清晰,交流无障碍,能配

合检查;无精神病史及遗传史;无严重智能损害。单用药组 20 例,男 11 例,女 9 例,平均年龄(64.3±3.5)岁,病程 3~9 个月,平均(3.7±4.1)个月。联合用药组 20 例,男 10 例,女 10 例,平均年龄(63.1±4.3)岁,病程 3~10 个月,平均(4.1±3.6)个月。在治疗期间,40 例患者均未出现药物不良反应并均配合治疗和调查,调查结果具有客观性,可用于统计分析。两组患者的性别、年龄、发病时间、病程等非研究因素比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 帕金森诊断 依据中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组《中国帕金森病治疗指南(第二版)》诊断标准筛选帕金森患者^[10],要求患者具有以下 4 个特殊体征中的 2 个或更多:运动迟缓/少动、肌强直、静止性震颤和位置性反射。

1.2.2 轻度或疑似抑郁筛选标准 (1)总分大于 35 分,严重抑郁;(2) >20 分,轻或中等度的抑郁;(3) <8 分,无抑郁症状。本实验选取总分在 15~20 分的临界患者。

1.3 方法 单用药组:口服吡贝地尔(规格:每片 50 mg,法国施维雅药厂)50 mg,每天 3 次,饭后服用。联合用药组:吡贝地尔的用法同单用药组,服用艾司西酞普兰(规格:每片 10 mg,丹麦灵北药厂)5 mg,每天 1 次。如治疗期间患者出现明显药物不良反应或其他无法耐受的症状时,则中止药物使用。

1.4 评价标准 两名经培训的精神科医师采用交谈与观察的方式对患者治疗前、治疗后 2、6 周的 HAMD 进行评分,检查结束后分别由两名精神科医师独立评分,之后综合两个得分为患者评定出最后评分。帕金森综合评分量表(UPDRS)评分也由两名神经内科医师测评评分,主要包括:精神、行为和情感,日常生活(由患者自己填写),药物治疗的并发症,评分越高表明症状越重。由患者自行评定 39 项帕金森调查问卷(PDQ-39),其中包含患者日常生活活动情况、身体舒适状况、运动能力、情感抒发状态、与他人交流情况等多个方面,从而判断患者生活质量,患者生活质量越高其评分就会越低。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件分析数据,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,用方差分析及 t 检验,采用相关性分析判断各评分差值间的相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 HAMD 评分比较 两组患者治疗前 HAMD 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 2 周,单用药组 HAMD 评分与治疗前相比无明显降低($P>0.05$),治疗后 6 周较治疗前显著降低($P<0.05$)。联合用药组治疗后 2、6 周 HAMD 评分明显低于治疗前($P<0.05$),且治疗效果与单用药组有明显差异。见表 1。

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

| 组别 | <i>n</i> | 治疗前 | 治疗后 2 周 | 治疗后 6 周 |
|----------|----------|----------|----------|----------|
| 单用药组 | 20 | 17.2±1.8 | 16.6±1.7 | 15.0±1.4 |
| 联合用药组 | 20 | 17.3±1.9 | 14.8±1.8 | 12.6±1.6 |
| <i>t</i> | | 0.171 | 3.251 | 5.048 |
| <i>P</i> | | >0.05 | <0.05 | <0.05 |

2.2 两组患者治疗前后 UPDRS 评分比较 两组患者治疗前 UPDRS 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 2 周,两

组患者 UPDRS 评分均显著低于治疗前($P<0.05$),但两组间相比差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 6 周,联合用药组 UPDRS 评分与单药组相比显著降低($P<0.05$),见表 2。两组患者 UPDRS 中行为情感、运动检查和药物治疗与治疗前相比均显著降低($P<0.05$),并且联合用药组患者的行为情感和运动检查较单用药组显著降低($P<0.05$),见表 3。

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

| 组别 | <i>n</i> | 治疗前 | 治疗后 2 周 | 治疗后 6 周 |
|----------|----------|-----------|-----------|----------|
| 单用药组 | 20 | 36.7±12.1 | 32.6±11.6 | 28.2±4.6 |
| 联合用药组 | 20 | 37.1±12.3 | 29.4±10.4 | 23.6±4.2 |
| <i>t</i> | | 0.104 | 0.919 | 3.303 |
| <i>P</i> | | >0.05 | >0.05 | <0.05 |

表 3 两组患者治疗前后 UPDRS 评分各维度比较($\bar{x}\pm s$,分, $n=20$)

| 组别 | 时间 | 行为情感 | 日常生活 | 运动检查 | 药物治疗 |
|-------|-----|---------|---------|----------|---------|
| 单用药组 | 治疗前 | 7.4±3.1 | 7.6±2.9 | 17.9±5.0 | 2.5±1.7 |
| | 治疗后 | 4.4±2.8 | 6.6±2.5 | 12.4±5.2 | 2.3±1.4 |
| 联合用药组 | 治疗前 | 7.6±3.3 | 7.7±3.1 | 18.4±4.7 | 2.3±1.6 |
| | 治疗后 | 2.3±2.5 | 6.8±3.6 | 10.7±4.9 | 1.9±1.5 |

2.3 两组患者治疗前后 PDQ-39 评分比较 治疗前两组患者 PDQ-39 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 2 周,两组均显著低于治疗前($P<0.05$),但两组间相比差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 6 周,两组患者 PDQ-39 评分均显著低于治疗前($P<0.05$),且联合用药组显著低于单药组评分($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 PDQ-39 评分比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 治疗前 | 治疗后 2 周 | 治疗后 6 周 |
|----------|----------|----------|----------|
| 单用药组 | 46.3±5.8 | 38.6±5.3 | 32.7±4.4 |
| 联合用药组 | 47.6±6.9 | 36.9±5.1 | 25.2±3.5 |
| <i>t</i> | 0.645 | 1.034 | 5.966 |
| <i>P</i> | >0.05 | >0.05 | <0.05 |

2.4 治疗后抑郁症状改善与帕金森整体症状改善相关性分析 将反映帕金森整体症状的指标 UPDRS 评分差值与 PDQ-39 评分差值分别与反映帕金森抑郁症状指标的 HAMD 评分差值做线性相关分析,治疗后 6 周,未发现两组患者 HAMD 评分差值与 UPDRS 评分差值存在明显相关性($P>0.05$),而 HAMD 评分差值与 PDQ-39 评分差值呈正相关($P<0.05$),见表 5、图 1。

表 5 治疗后抑郁症状改善与帕金森整体症状改善相关性分析(*r*)

| 项目 | UPDRS 评分差值 | HAMD 评分差值 | PDQ-39 评分差值 |
|-------------|------------|-----------|-------------|
| UPDRS 评分差值 | 1 | — | — |
| HAMD 评分差值 | 0.05 | 1 | — |
| PDQ-39 评分差值 | 0.03 | 0.86 | 1 |

—:此项无数据。

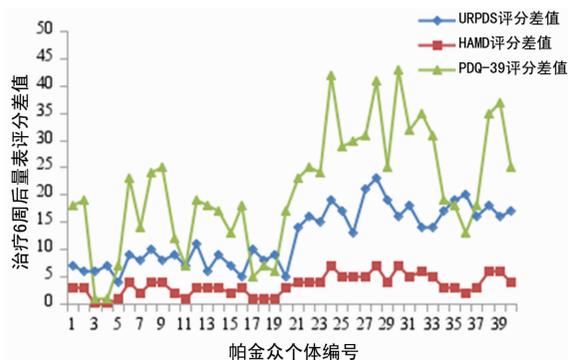


图 1 治疗 6 周后各帕金森个体量表评分差值情况

3 讨论

帕金森主要的病理改变是中脑黑质多巴胺 (dopamine, DA) 能神经元的变性死亡, 导致纹状体 DA 水平显著性减少而致病^[11]。药物治疗是其最主要的治疗手段, 主要以改善症状、增加患者生活质量为治疗目的, 但尚不能阻止病情的进展。因此疗效好的药物及用药方案对帕金森的治疗至关重要。

吡贝地尔作为缓释型多巴胺受体激动剂, 可直接作用于纹状体多巴胺受体, 缓解帕金森早期及晚期运动症状, 并改善帕金森患者抑郁、认知功能障碍等非运动症状, 且疗效好, 不良作用小^[12]。本实验中单用吡贝地尔组, 治疗后 2 周抑郁症状无明显改变, 持续用药治疗后 6 周, 帕金森患者抑郁明显改善。因此持续使用吡贝地尔治疗帕金森患者可缓解患者抑郁症状, 长期治疗观察中可以较好地评估此疗效。

吡贝地尔联合小剂量艾司西酞普兰治疗帕金森患者, 在吡贝地尔治疗效果基础上, 艾司西酞普兰减少位于突触前膜的 5 羟色胺的再摄取, 使得突触间隙神经递质的浓度增多, 艾司西酞普兰治疗抑郁症状与其提高了海马源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的水平有关^[13]。联合用药与单用药相比, 治疗后 2 周, 患者抑郁明显改善, 可见艾司西酞普兰优于吡贝地尔对抑郁的疗效, 在全程治疗的各个阶段, 联合用药组患者不仅抑郁程度有所减轻, 其整体症状及生活质量也有明显改善。可以证明预防性给予 15~20 分 HAMD 评分的疑似抑郁患者小剂量艾司西酞普兰, 可以有效的控制和防治抑郁症状的加重, 改善帕金森整体症状。

本实验将反映帕金森整体症状的指标 UPDRS 评分差值与 PDQ-39 评分差值分别与反映帕金森抑郁症状指标的 HAMD 评分差值做线性相关分析, 三者不全具有统一的相关性。HAMD 评分与 PDQ-39 调查问卷评分显示出明显相关性, 据此作者认为在帕金森患者未明显表现抑郁症状时可以根据 PDQ-39 评分推测抑郁程度, 及时发现、预防和治疗帕金森患者抑郁症状。

综上所述, 尽管预防性应用小剂量艾司西酞普兰会增加患者医疗费用, 但其可在早期有效地控制帕金森患者轻微抑郁的加重, 在预防阶段对患者进行治疗, 并有效改善帕金森患者的临床症状及生活质量, 值得临床医师推广使用, 为临床治疗帕金森提出了新思路。

参考文献:

[1] 苗海锋, 马荣, 吴志强, 等. 帕罗西治疗帕金森病伴发抑郁

障碍临床疗效与安全性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(4): 9-12.

[2] Bayes-Rusinol A, Forjaz MJ, Ayala A, et al. Awareness of dysphagia in Parkinson's disease[J]. Rev Neurol, 2011, 53(1): 664-672.

[3] Cupidi C, Realmuto S, LoCo G, et al. Sleep quality in caregivers of patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease and its relationship to quality of life[J]. Int Psychogeriatr, 2012, 24(11): 1827-1835.

[4] Rod NH, Bordelon Y, Thompson A, et al. Major life events and development of major depression in Parkinson's disease patients[J]. Eur J Neurol, 2013, 20(4): 663-670.

[5] Ravina B, Elm J, Camicioli R, et al. The course of depressive symptoms in early Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2009, 20(24): 1306-1311.

[6] Weerkamp NJ, Tissingh G, Poel PJ, et al. Nonmotor symptoms in nursing home residents with Parkinson's disease: prevalence and effect on quality of life[J]. J Am Geriatr, 2013, 61(10): 1714-1721.

[7] Gerlach M, Halley P, Riederer P, et al. The effect of piribedil on L-DOPA-induced dyskinesias in a rat model of Parkinson's disease: differential role of alpha(2) adrenergic mechanisms[J]. J Neural Transm, 2013, 120(1): 31-36.

[8] Thobois S, Lhommee E, Klinger H, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil[J]. Brain, 2013, 136(5): 1568-1577.

[9] Herzallah MM, Moustafa AA, Nastheh JY, et al. Depression impairs learning, whereas the selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine, impairs generalization in patients with major depressive disorder[J]. J Affect Disord, 2013, 151(2): 484-492.

[10] 陈生弟. 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森治疗指南(第二版)[J]. 中华神经科杂志, 2009, 42(5): 352-355.

[11] Jesse S, Kassubek J, Muller HP, et al. Signal alterations of the basal ganglia in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a retrospective case-controlled MRI data bank analysis[J]. BMC Neurol, 2012, 12: 163.

[12] 肖桂荣, 孙新芳, 朱仁洋, 等. 吡贝地尔治疗帕金森病晚期运动并发症的临床研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2010, 27(9): 840-841.

[13] 姚瑶, 杨健, 裴昱, 等. 西酞普兰对抑郁模型大鼠的治疗作用及机制研究[J]. 首都医科大学学报, 2013, 34(2): 239-244.

(收稿日期: 2014-02-08 修回日期: 2014-04-03)