

草酸艾司西酞普兰片联合改良电休克治疗用于双相情感障碍抑郁发作患者的效果及对血清脑源性神经营养因子的影响[△]

马会^{1*}, 李婷²(1. 济宁市精神病防治院精神科, 山东 济宁 272051; 2. 莱西市市立医院精神一科, 山东 莱西 266600)

中图分类号 R971⁺.43 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)10-1199-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.10.012

摘要 目的:探讨草酸艾司西酞普兰片联合改良电休克治疗(modified electro-convulsive therapy, MECT)用于双相情感障碍抑郁发作患者的效果及对血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平的影响。方法:本研究为前瞻性随机对照试验,研究开始时间为2019年3月,截止时间为2020年10月。纳入对象为济宁市精神病防治院收治的双相情感障碍抑郁发作患者114例。随机分组方法为应用Excel函数生成114个随机数,按患者入院顺序依次分配,奇、偶数分别设为对照组、研究组。在临床调研期间,脱漏、失访7例,实际完成研究107例,其中对照组53例,研究组54例。对照组患者采用MECT,研究组患者采用草酸艾司西酞普兰片联合MECT。于治疗前、治疗8周后采用汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression scale, HAMD)17项版本评定两组患者抑郁状况,检测血清BDNF水平,通过连线测试(trail making test, TMT)评定认知功能,观察两组患者的疗效和不良反应发生情况。结果:研究组患者的总有效率为92.59%(50/54),明显高于对照组的71.70%(38/53),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者HAMD-17评分与同组治疗前相比明显降低,且研究组患者较对照组明显更低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清BDNF水平与同组治疗前相比明显升高,且研究组患者较对照组明显更高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者TMT-A、TMT-B时间与治疗前相比明显缩短,且研究组患者较对照组明显更短,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者头痛、恶心呕吐、头晕和短期记忆障碍等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:草酸艾司西酞普兰片联合MECT用于双相情感障碍抑郁发作患者的疗效较为理想,可明显缓解患者抑郁状况,有效上调BDNF水平,显著改善认知功能,且治疗安全性相对较高。

关键词 草酸艾司西酞普兰片;改良电休克治疗;双相情感障碍抑郁发作;脑源性神经营养因子

Efficacy of Escitalopram Oxalate Tablets Combined with Modified Electroconvulsive Therapy in Patients with Bipolar Disorder and Depressive Episode and Its Effects on Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor[△]

MA Hui¹, LI Ting²(1. Dept. of Psychiatry, Jining Psychiatric Hospital, Shandong Jining 272051, China; 2. Dept. of Psychiatry, Laixi Municipal Hospital, Shandong Laixi 266600, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of Escitalopram oxalate tablets combined with modified electroconvulsive therapy (MECT) in patients with bipolar disorder and depressive episode and its effects on serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF). **METHODS:** This study was a prospective randomized controlled trial, which started in Mar. 2019 and ended in Oct. 2020. A total of 114 patients with bipolar disorder and depressive episode admitted into Jining Psychiatric Hospital were extracted, and the sample size was determined by the sample size of the superiority test. Excel function was used to generate 114 random numbers, and patients were assigned according to the order of admission. Odd and even numbers were set as control group and study group respectively. During the clinical investigation, there were 7 cases of missed and lost follow-up, and 107 cases completed the experiment, including 53 cases in the control group and 54 cases in the study group. The control group was treated with MECT, while the study group received Escitalopram oxalate tablets combined with MECT. The depression status of two groups before treatment and after treatment of 8 weeks was evaluated by Hamilton Depression Scale-17 (HAMD-17), and the serum BDNF level was detected, cognitive function was assessed by Trail Making Test (TMT), the efficacy was evaluated and the

[△] 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(No. 2019WS149)

* 主治医师。研究方向:情感障碍临床治疗。E-mail: mahuihui824@163.com

incidence of adverse drug reactions was analyzed. RESULTS: The total effective rate of the study group was 92.59% (50/54), significantly higher than 71.70% (38/53) of the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the HAMD-17 score of two groups was significantly lower than that before treatment, and the HAMD-17 score of the study group as lower than that of the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the serum BDNF level of two groups was significantly higher than that before treatment, and the serum BDNF level of the study group was significantly higher than that of the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, TMT-A and TMT-B of two groups were significantly shorter than those before treatment, and those of the study group were significantly shorter than those of the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of headache, nausea, vomiting, dizziness, short-term memory disorder between two groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: The efficacy of Escitalopram oxalate tablets combined with MECT in patients with bipolar disorder and depressive episode is significant, which can significantly alleviate the depression, effectively increase the level of BDNF and improve the cognitive function with higher safety.

KEYWORDS Escitalopram oxalate tablets; Modified electroconvulsive therapy; Bipolar disorder depressive episode; Brain-derived neurotrophic factor

双相情感障碍为一种常见的重性精神疾病,临床以循环或间歇交替发作的抑郁及躁狂不安为主要表现形式。该病部分患者存在持续性抑郁,抑郁时间过长可致其出现焦虑、易怒等其他负面情绪,并增加自残、自杀风险^[1]。近年来,临床倡导采用改良电休克治疗(modified electroconvulsive therapy, MECT)用于双相情感障碍抑郁发作,MECT是在传统电休克治疗(electroconvulsive therapy, ECT)基础上改良而成,是指在治疗前给予静脉麻醉,随后注射肌肉松弛药,待患者意识消失后施以一定量的电流刺激,诱使大脑皮质广泛性放电并发生一系列生理改变,以达到消除或缓解精神障碍的目的^[2]。有研究表明,MECT联合抗抑郁药对抑郁发作具有良好的控制作用,且治疗安全性高^[3]。另有研究表明,脑源性神经生长因子(BDNF)与抑郁症的发生、进展及预后密切相关^[4]。目前有关MECT联合抗抑郁药对双相情感障碍抑郁发作患者血清BDNF表达影响的研究报道较少。为此,本研究探讨了草酸艾司西酞普兰片联合MECT治疗双相情感障碍抑郁发作患者的效果及对血清BDNF表达的影响,以更充分地了解该方案治疗双相情感障碍抑郁发作的作用机制。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来自2019年3月至2020年10月济宁市精神病防治院收治的双相情感障碍抑郁发作患者。纳入标准:(1)符合《2018版CANMAT/ISBD双相障碍管理指南》^[5]中关于双相情感障碍的诊断标准,且汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression scale, HAMD)17项版本^[6]评分 ≥ 17 分;(2)年龄 > 18 岁;(3)入组前8周末采取抗精神病药等药物及其他方法治疗;(4)受试者知悉研究内容,并自愿加入,签署知情同意书。排除标准:(1)患有严重器质性疾病者;(2)有酒精或药物依赖性者;(3)合并癫痫、全身感染等MECT治疗禁忌证者;(4)有自残、自杀倾向者;(5)不能配合治疗及调查者。

本研究为随机对照研究,主要研究终点为临床疗效。通过查阅文献^[7],预计对照组患者的临床疗效为68%,研究组患

者的临床疗效为93%,设双侧 $\alpha = 0.05$,把握度为90%,利用PASS 15软件计算得到每组所需样本量为51例,共需102例,考虑到10%脱落率,最终取每组57例,共纳入114例。将纳入患者随机分配到两组内,分组方法:应用Excel函数生成114个随机数,按患者入院顺序依次分配,奇数设为对照组,偶数设为研究组。在本研究观察期间,有7例脱落,共107例患者完成研究,其中对照组、研究组分别为53、54例。对照组患者中,男性、女性分别为31、22例;年龄21~67岁,平均(44.06 \pm 6.19)岁;病程2个月至1.5年,平均(0.72 \pm 0.24)年。研究组患者中,男性、女性分别为30、24例;年龄22~65岁,平均(43.59 \pm 5.81)岁;病程4个月至1.3年,平均(0.67 \pm 0.21)年。两组患者的基线资料,具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批通过(伦理批号:2019-伦理-003号)。

1.2 方法

(1)对照组患者采用MECT治疗,所用仪器为醒脉通电痉挛治疗仪(美国Thymatron公司生产,型号System IV),治疗前先静脉注射硫酸阿托品注射液(规格:1 ml:0.5 mg)0.5 mg,之后缓慢静脉注射丙泊酚乳状注射液(规格:20 ml:200 mg)2~4 mg/kg,当睫毛反射消失、眼球无活动后静脉注射氯化琥珀胆碱注射液(规格:1 ml:50 mg)1.0 mg/kg,待患者肢体抽动结束后开始通电治疗,通电时间约4 s,频率30 Hz,波宽0.5 ms,电流0.9 A;治疗前2周采用1周3次,第3—4周采用1周2次,第5—8周采用1周1次。(2)研究组患者在对照组的基础上联合草酸艾司西酞普兰片(规格:5 mg)治疗,1次10 mg,口服,1日1次;1周内可根据实际情况将剂量调整至1次20 mg,1日1次。两组患者均连续治疗8周。

1.3 疗效评定标准

治疗8周后,根据HAMD-17评分变化情况对两组患者的疗效进行评定。治愈:HAMD-17评分较治疗前减少 $\geq 75\%$;显著:HAMD-17评分较治疗前减少 $\geq 50\%$,但未达到75%;有效:HAMD-17评分较治疗前减少 $\geq 25\%$ 但未达到50%;无效:HAMD-17评分较治疗前减少 $< 25\%$ ^[6]。总有效率=(治愈病例

数+显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.4 观察指标

(1) 抑郁状况:于治疗前、治疗8周后采用HAMD-17评分对两组患者的抑郁状况进行评估。HAMD-17评分>24分表示可能存在重度抑郁,>17分表示可能存在轻或中度抑郁,<8分表示无抑郁。(2) 血清BDNF水平:于治疗前、治疗8周后采集患者晨起空腹静脉血3 ml,在3 000 r/min转速下(离心半径8 cm)离心10 min,获得血清后于-20℃环境下冷藏保存,采用酶联免疫吸附法检测血清BDNF水平,试剂盒购自上海将来实业股份有限公司。(3) 认知功能:于治疗前、治疗8周后采用连线测试(trail making test, TMT)^[8]对两组患者认知功能进行评定。TMT包括TMT-A、TMT-B 2个方面,用时愈短,认知功能愈好。(4) 不良反应:观察两组患者治疗期间有无不良反应出现,并统计各项不良反应发生率。

1.5 统计学方法

应用SPSS 22.0软件进行统计分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,满足正态分布,两组间采用成组 t 检验,组内治疗前后采用配对 t 检验;计数资料用例(%)描述,两组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验;当 $P<0.05$ 时,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较

研究组患者的总有效率为92.59%(50/54),明显高于对照组的71.70%(38/53),差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗效果比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
研究组($n=54$)	15 (27.78)	24 (44.44)	11 (20.37)	4 (7.41)	50 (92.59)
对照组($n=53$)	8 (15.09)	17 (32.08)	13 (24.53)	15 (28.30)	38 (71.70)
$Z\chi^2$		2.268			7.996
P		0.023			0.005

2.2 两组患者治疗前后HAMD-17评分比较

两组患者治疗前HAMD-17评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者HAMD-17评分明显低于同组治疗前,且研究组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后HAMD-17评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 2 Comparison of HAMD-17 score between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, scores)

组别	HAMD-17评分			t	P
	治疗前	治疗后			
研究组($n=54$)	26.21±4.03	13.46±2.17	16.605	0.000	
对照组($n=53$)	25.16±3.91	19.30±2.59	9.156	0.000	
t	1.368	9.576			
P	0.174	0.000			

2.3 两组患者治疗前后血清BDNF水平比较

两组患者治疗前血清BDNF水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清BDNF水平明显高于同组治疗前,且研究组患者明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者治疗前后血清BDNF水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/ml)

Tab 3 Comparison of serum BDNF level between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, ng/ml)

组别	BDNF		t	P
	治疗前	治疗后		
研究组($n=54$)	10.87±3.04	20.69±5.53	11.411	0.000
对照组($n=53$)	11.29±3.56	16.40±4.21	6.774	0.000
t	0.657	4.520		
P	0.513	0.000		

2.4 两组患者治疗前后TMT-A、TMT-B时间比较

两组患者治疗前TMT-A、TMT-B时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者TMT-A、TMT-B时间明显短于同组治疗前,且研究组患者明显短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表4 两组患者治疗前后TMT-A、TMT-B时间比较($\bar{x}\pm s$,s)

Tab 4 Comparison of TMT-A and TMT-B between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, s)

组别	TMT-A时间		TMT-B时间	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组($n=54$)	74.51±8.74	55.30±5.68 ^a	99.07±10.37	77.12±6.25 ^a
对照组($n=53$)	73.18±8.06	62.34±7.15 ^a	98.25±9.53	84.60±7.83 ^a
t	0.818	5.645	0.426	5.467
P	0.415	0.000	0.671	0.000

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$

Note: vs. the same group before treatment, ^a $P<0.05$

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

研究组患者头痛、恶心呕吐、头晕和短期记忆障碍等不良反应发生率与对照组比较,差异均无统计学意义($P<0.05$),见表5。

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

组别	头痛	恶心呕吐	头晕	短期记忆障碍
研究组($n=54$)	7 (12.96)	5 (9.26)	6 (11.11)	5 (9.26)
对照组($n=53$)	5 (9.43)	8 (15.09)	4 (7.55)	3 (5.66)
χ^2	0.074	0.394	0.091	0.501
P	0.786	0.530	0.763	0.479

3 讨论

双相情感障碍为一种心境障碍类型,一般呈发作性病程,即躁狂与抑郁2种状态交替反复出现。在该病中,抑郁病程通常为躁狂病程的2~3倍,且抑郁状态的恢复过程亦较躁狂慢。有关研究表明,双相情感障碍抑郁发作如未得到良好控制,可致病情发作频率增加或不断加重,使患者自杀风险提高^[9-11]。因此,有效控制双相情感障碍抑郁发作及病情进展极为重要。

ECT为治疗抑郁发作等精神疾病的一种非药物治疗,其治疗原理是在安全范围内将短暂、一定量电流作用于大脑中枢神经,使大脑皮层癫痫样放电,并导致意识短暂性丧失,从而使精神症状得以控制。但大量研究结果发现,电休克治疗过程中常伴随有恶心呕吐、头疼等不良反应,甚至部分患者还可能因剧烈抽搐而出现骨折等不良情况^[12]。近年来,MECT这一改良后的方法被应用于临床治疗,相较于ECT,MECT在治疗前使用麻醉药及肌肉松弛药,有助于提高患者治疗耐受

性及安全性^[13-14]。本研究将 MECT 联合抗抑郁药草酸艾司西酞普兰片用于双相情感障碍抑郁发作的治疗,结果显示,研究组患者治疗总有效率为 92.59%,与对照组的 71.70%相比,明显较高;两组患者治疗后 HAMD-17 评分均较同组治疗前明显降低,且研究组患者较对照组同期明显更低,提示该联合治疗方法可有效改善抑郁状况。分析其原因,MECT 可通过对大脑神经施以电流刺激,改变异常的脑电波,促使与抑郁发作有关的多巴胺等神经递质释放,从而有助于缓解抑郁^[15];西酞普兰为选择性较强的 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂,可与 5-HT 转运体蛋白的 2 个结合位点发生作用,使神经系统对 5-HT 的再摄取受到影响,致突触间隙 5-HT 浓度升高,从而可使抑郁症状得到改善^[16]。两者作用靶点不同,合用可产生协同治疗效应,从而可实现对病情的控制。认知功能主要受海马、前额叶皮质等区域控制。有研究表明,抑郁症患者海马体积明显减小,致认知功能受损^[17]。本研究中,研究组患者治疗后的 TMT-A、TMT-B 时间均明显短于同组治疗前及对照组同期。顾卫国等^[18]亦通过研究发现,经 MECT 治疗后,抑郁症患者海马体积显著增大。提示在应用草酸艾司西酞普兰片基础上联合 MECT 可提高双相情感障碍抑郁发作患者的认知功能。

双相情感障碍抑郁的发生除与 5-HT、多巴胺等神经递质分泌失衡有关外,还与脑神经细胞凋亡有很大程度关系。BDNF 为神经营养因子家族的重要成员,其主要作用为诱导神经元生长、分化,同时能抑制神经元凋亡,促进受损的脑神经功能修复^[19]。研究表明,BDNF 分泌不足可导致抑郁发生,且其在血清中的表达水平与抑郁程度存在负相关关系^[20]。本研究结果显示,两组患者治疗后血清 BDNF 水平均较同组治疗前明显升高,且研究组患者较对照组同期更高。推测其可能原因是:一方面,西酞普兰可启动细胞内转导通路,并能对脑内环磷酸腺苷起到调节作用,从而上调血清 BDNF 的表达^[21];另一方面,MECT 通过电刺激可促使受损神经纤维发芽,诱导神经再生^[22]。本研究结果发现,两组患者头痛、恶心呕吐、头晕和短期记忆障碍等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),表明相较于单纯 MECT,草酸艾司西酞普兰片联合 MECT 并不会增加不良反应,安全性相对较高。

综上所述,西酞普兰联合 MECT 在双相情感障碍抑郁发作治疗中的应用效果较佳,可显著降低患者抑郁程度,有效提高血清 BDNF 表达水平,改善认知功能。值得注意的是,MECT 调节双相情感障碍抑郁发作患者血清 BDNF 水平的具体机制尚不明确,有待后续通过动物实验进一步研究。

参考文献

- [1] Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, 等. 2018 加拿大心境障碍与焦虑障碍治疗协作组/国际双相障碍学会指南:双相障碍的管理[J]. 中华精神科杂志,2019,52(1):5-49.
- [2] 雷家熙,姚晶晶,吕一丁,等. 无抽搐电休克治疗在双相障碍中的治疗进展[J]. 临床精神医学杂志,2021,31(1):74-76.
- [3] 李洁,李奕,彭顺梅. 不同治疗方案对中老年双相抑郁发作患者认知功能的影响[J]. 临床误诊误治,2019,32(9):39-43.
- [4] Mondal AC, Fatima M. Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: role of antidepressants treatment[J]. Int J Neurosci, 2019, 129(3):283-296.

- [5] Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder[J]. Bipolar Disord, 2018, 20(2):97-170.
- [6] Müller MJ, Dragicevic A. Standardized rater training for the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) in psychiatric novices[J]. J Affect Disord, 2003, 77(1):65-69.
- [7] 陈卉. 草酸艾司西酞普兰联合无抽搐电休克治疗抑郁症对照研究[J]. 临床心身疾病杂志, 2014, 20(4):8-10, 13.
- [8] Siciliano M, Chiorri C, Battini V, et al. Regression-based normative data and equivalent scores for Trail Making Test (TMT): an updated Italian normative study[J]. Neurol Sci, 2019, 40(3):469-477.
- [9] 黄雨欣,汤叶舟,赵雅娟,等. 经颅直流电刺激治疗单相和双相抑郁障碍的研究进展[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2019, 39(12):1460-1464.
- [10] Yang Y, Cui Q, Lu F, et al. Default mode network subsystem alterations in bipolar disorder during major depressive episode[J]. J Affect Disord, 2021, 281:856-864.
- [11] Esaki Y, Obayashi K, Saeki K, et al. Preventive effect of morning light exposure on relapse into depressive episode in bipolar disorder[J]. Acta Psychiatr Scand, 2021, 143(4):328-338.
- [12] 史战明,谭小林,童燕明,等. 改良电休克治疗模式临床研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2020, 20(4):274-277.
- [13] 李伟,冀成君,杨可冰,等. 阈下改良电休克治疗抑郁症的疗效和安全性评估[J]. 中华精神科杂志, 2020, 53(1):42-48.
- [14] 张炳奎,李艳,杨雪梅,等. 无抽搐电休克治疗对精神分裂症患者认知功能及其氧化自由基清除剂的影响[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(2):398-402.
- [15] 陈前修,万运强,刘行. 氯胺酮联合丙泊酚麻醉的改良电休克治疗对超重抑郁患者脂肪因子及临床结局的影响[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(4):518-521.
- [16] 章晓梅,张伟英,张红波,等. 艾司西酞普兰联合捏脊法治疗首发抑郁患者的临床疗效研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(14):1800-1804.
- [17] 赖顺凯,钟舒明,张一靓,等. 双相障碍Ⅱ型抑郁发作患者认知功能损伤特征研究[J]. 中华精神科杂志, 2020, 53(6):479-485.
- [18] 顾卫国,宋慧慧,杨勇,等. 无抽搐电休克治疗对抑郁症患者海马形态及侧脑室下静脉的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(4):392-396.
- [19] Xiong LL, Chen J, Du RL, et al. Brain-derived neurotrophic factor and its related enzymes and receptors play important roles after hypoxic-ischemic brain damage[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(8):1453-1459.
- [20] 李家君,张浪,李娟. 双相障碍抑郁发作及单相抑郁患者与血清 BDNF、GABA、TSH 水平的相关性分析[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(11):1781-1784.
- [21] 余万庆,曹昌德,童庆好. 重复经颅磁刺激联合西酞普兰治疗老年抑郁症的临床疗效观察及对 BDNF 水平、自杀意念的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(23):3795-3798.
- [22] Maffioletti E, Gennarelli M, Gainelli G, et al. BDNF genotype and baseline serum levels in relation to electroconvulsive therapy effectiveness in treatment-resistant depressed patients[J]. J ECT, 2019, 35(3):189-194.

(收稿日期:2021-03-31)