

米氮平治疗帕金森病抑郁的临床效果观察

袁 倩, 肖健豪, 李晓东, 胡圣文, 王运良

作者单位: 450014 河南, 郑州大学第二附属医院神经内科(袁倩, 肖健豪, 李晓东, 王运良); 430014 湖北, 武汉红桥脑科医院神经内科(胡圣文)

作者简介: 袁倩(1988-), 女, 在读硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 帕金森病的临床诊治。E-mail: yuanqianha@163.com

通讯作者: 王运良(1964-), 男, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 帕金森病的基础研究及临床诊治。E-mail: wangyunliang81@163.com

[摘要] **目的** 观察米氮平治疗帕金森病抑郁的有效性和安全性。**方法** 选取 2015-01~2018-01 在武汉红桥脑科医院神经内科确诊为帕金森病抑郁的患者 96 例进行分析, 按服药情况分为观察组和对照组, 每组 48 例。观察组给予米氮平治疗, 对照组给予舍曲林治疗, 疗程均为 12 周, 记录患者治疗前后汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分、日常生活能力量表(Activity of Daily Living Scale, ADL)评分、匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评分及治疗期间的不良反应发生情况。**结果** 治疗前, 两组年龄、性别、帕金森病程、帕金森抑郁病程、HAMD、ADL、PSQI 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 周后, 两组 HAMD、PSQI 评分比治疗前均降低, ADL 评分均升高; 但观察组 HAMD、PSQI 评分低于对照组, 而 ADL 评分高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组胃肠道反应率低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 帕金森病抑郁选择药物治疗时, 米氮平有较好的抗抑郁作用, 且不良反应较舍曲林少, 可作为帕金森病抑郁治疗的选择之一。

[关键词] 帕金森病; 抑郁症; 米氮平; 舍曲林

[中图分类号] R 749.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)08-0887-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.08.17

Observation of the clinical effects of mirtazapine on treatment of depression in Parkinson's disease YUAN Qian, XIAO Jian-hao, LI Xiao-dong, et al. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan 450014, China

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy and safety of mirtazapine in treatment of depression in Parkinson's disease. **Methods** A retrospective study was performed on 96 Parkinson's disease patients with depression in the Department of Neurology, Wuhan Hongqiao Brain Hospital from January 2015 to January 2018. They were divided into control group and observation group according to different medications, with 48 cases in each group. The observation group was treated with mirtazapine and the control group was treated with sertraline. The treatments lasted for 12 weeks in the two groups. The Hamilton Depression Scale (HAMD) score, Activity of Daily Living Scale (ADL) score, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score, and adverse events during treatment period were recorded in both groups. **Results** Before treatment, there were no significant differences in age, sex, Parkinson's disease course, depression course and the scores of HAMD, ADL and PSQI between the two groups ($P > 0.05$). After 12 weeks of treatment, the HAMD and PSQI scores of both groups decreased, and the ADL scores increased. The HAMD and PSQI scores in the observation group were lower than those in the control group, while the ADL scores in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The observation group had less adverse reactions to gastrointestinal tract than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Mirtazapine has a better antidepressant effect than sertraline on the Parkinson's disease patients with depression, and the adverse reactions of mirtazapine is less than that of sertraline. Mirtazapine can be used as one of the choices for treatment of depression in Parkinson's disease.

[Key words] Parkinson's disease (PD); Depression; Mirtazapine; Sertraline

帕金森病(Parkinson's disease, PD)主要临床表现为运动症状和非运动症状,运动症状表现为行动迟缓、震颤及肢体僵硬等,非运动症状主要表现为精神症状、嗅觉减退及植物神经系统症状等。近年来,非运动症状中的精神障碍越来越受到重视。而抑郁是PD精神症状中发病率最高的症状^[1],发病率为13.0%~50.1%^[2],其症状主要表现为冷漠、精神运动迟缓、记忆障碍、悲观、非理性和无自杀行为的自杀意念^[3]。但是PD抑郁的治疗却缺少行之有效的方法,目前抗抑郁药物治疗仍为一线治疗^[1],但治疗用药上存在争议。有研究报告显示5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)抗抑郁药可用于PD抑郁的治疗^[4,5],舍曲林就是其中的一种代表药物。米氮平作为一种新型的抗抑郁药,具有疗效好、副作用小的优点。但是国内却缺少米氮平治疗PD抑郁患者的相关研究,本研究分别采用米氮平与舍曲林对PD抑郁患者进行治疗,观察两者对抑郁症状的疗效及对睡眠状况的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取了2015-01~2018-01在武汉红桥脑科医院神经内科确诊的PD抑郁患者102例。纳入标准:(1)诊断均符合2006年中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组制定的PD临床诊断标准^[6];(2)抑郁诊断符合美国《精神疾病诊断与统计手册》第4版(DSM-IV)诊断标准^[7];(3)能够独自阅读或者通过医师的讲解能够理解量表的内容。排除标准:(1)严重的心脏、肺、肝肾功能不全;(2)其他类型严重精神疾病;(3)无脑炎、脑卒中等病史;(4)严重痴呆;(5)治疗依从性差。其中3例因住院时间短,未完成相关评分而被剔除,另外3例未定期随访而被剔除,余96例纳入最终统计,按服药情况分为观察组(米氮平组)和对照组(舍曲林组),每组48例。入组患者治疗前未给予正规抗抑郁药物治疗或者治疗用药后效果不佳停用2周以上。本研究通过了医院伦理委员会批准,患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 给药方法 观察组服用米氮平片(瑞美隆30 mg/片,默沙东制药有限公司,国药准字H20140031),起始剂量为15 mg/d或者30 mg/d,根据治疗的反应及不良反应的发生情况可逐渐加量,2周内可以加到30 mg/d,最大剂量为45 mg/d。对照组服用舍曲林(左洛复50 mg/片,辉瑞制药有限公司,国药准字H10980141),起始剂量为25 mg/d,1~2周内根据治疗的反应等因素综合考虑可加到100 mg/d,最大服用剂量为200 mg/d。两种药物均在睡前服用且疗程均为12周。

1.2.2 评定工具 采用汉密尔顿抑郁量表17项版本(Hamilton Depression Scale, HAMD-17)^[8]评估患者抑郁症状,评分标准为:<7分为正常,7~17分为轻度抑郁,18~24分为中度抑郁,>24分为重度抑郁。采用日常生活能力量表(Activity of Daily Living Scale, ADL)^[8]评定患者日常生活的活动能力。采用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)问卷评估患者睡眠情况^[9]。

1.2.3 资料的收集 所有患者治疗前后均需测定HAMD、ADL、PSQI量表得分,由经过量表使用及一致性培训的两位医师在基线、治疗12周末进行量表评分。对受教育程度低或者其他非痴呆原因引起不能填写表格的患者,可以由研究者代填,但必须采用统一规范的指导用语。记录两组药物副反应的发生情况、严重程度及缓解原因和时间。

1.3 统计学方法 应用SPSS22.0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,两组间比较采用两独立样本t检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 两组患者的性别、年龄、PD病程、PD抑郁病程、治疗前HAMD、ADL、PSQI评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组基线资料比较[n, ($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	性别		年龄 (岁)	PD病程 (年)	PD抑郁病程 (年)	治疗前HAMD评分 (分)	治疗前ADL评分 (分)	治疗前PSQI评分 (分)
		男	女						
观察组	48	36	12	66.92 ± 7.25	9.92 ± 4.22	6.79 ± 3.16	17.15 ± 5.63	43.60 ± 9.82	13.42 ± 2.73
对照组	48	38	10	67.19 ± 5.73	9.40 ± 3.40	6.13 ± 2.65	16.38 ± 4.99	43.94 ± 11.78	12.83 ± 2.77
t/χ^2	-	0.059		0.202	0.665	1.109	0.709	0.154	1.051
P	-	0.808		0.840	0.509	0.270	0.480	0.878	0.296

2.2 两组治疗前后各项量表评分比较 治疗 12 周后,两组 HAMD、PSQI 评分均降低($P < 0.05$),ADL 评分均增高($P < 0.05$)。两组 HAMD、PSQI、ADL 治疗后评分比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后各项量表评分比较[$(\bar{x} \pm s)$,分]

组 别	例数	HAMD		PSQI		ADL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	17.15 ± 5.63	8.02 ± 3.43 *	13.42 ± 2.73	4.88 ± 1.94 *	43.60 ± 9.82	61.29 ± 9.22 *
对照组	48	16.38 ± 4.99	12.4 ± 3.34 *	12.83 ± 2.77	7.50 ± 2.27 *	43.94 ± 11.78	55.08 ± 10.84 *
<i>t</i>	—	0.709	6.423	1.051	6.089	0.154	3.022
<i>P</i>	—	0.480	0.000	0.296	0.000	0.878	0.003

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

2.3 两组不良反应发生情况比较 观察组中不良反应以便秘、嗜睡、口干等常见,对照组以恶心呕吐、便秘、食欲减退、头痛、口干 5 种不良反应较为常见。对照组出现恶心呕吐 8 例,观察组中未出现恶心呕吐症状,两组差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组中出现食欲减退 2 例,对照组 13 例,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组中出现嗜睡症状 10 例,与对照组 3 例比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但嗜睡症状均在服药开始后 5 d 逐渐缓解。两组其余不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组副反应均不严重,给予对症处理或者未处理,于服药 1 ~ 2 周后症状缓解。见表 3。

表 3 两组不良反应发生情况比较(*n*)

组 别	例数	恶心呕吐	腹泻	便秘	食欲减退	嗜睡	疲劳	头痛	乏力	口干	性功能减退
观察组	48	0	1	12	2	10	4	2	3	20	2
对照组	48	8	0	10	13	3	5	6	1	15	0
χ^2	—	—	—	0.236	9.560	4.360	—	—	—	1.124	—
<i>P</i>	—	0.006	1.000	0.627	0.002	0.037	1.000	0.268	0.617	0.289	0.496

注:“—”为 Fisher 确切概率法,未提供 χ^2 值

3 讨论

3.1 PD 是目前全球范围内老年人神经系统疾病的发生中较为常见并且危害较大的一种疾病,在神经系统退行性病变中,是第二常见的退行性病变,发病率仅次于阿尔兹海默病。目前,有调查报告表明,我国年龄高于 65 岁的老年人中,PD 的发病率达到了 1.7%,并且发病率呈现越来越高的趋势^[5]。而 PD 抑郁占有 PD 患者的 13.0% ~ 50.1%,引起抑郁的原因可能是疾病的自然进展和长期使用多巴胺能药物、生活质量下降和运动不佳等综合因素作用所致^[10~13]。目前,治疗 PD 抑郁的方法较多,包括非药物治疗和药物治疗。非药物治疗是指经颅磁刺激(rTMS),但其有效性及安全性目前尚缺乏多中心、随机对照、双盲的病例对照研究的证据来支持,所以并无特殊推荐^[14]。目前治疗 PD 抑郁,药物治疗仍为临床医师首选,SSRI 类抗抑郁药和 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)类药以及三环类抗抑郁药(TCAS)等可用于 PD 抑郁的治疗,并且 SSRI 类药物为一线用药,虽然治疗 PD 抑郁的药物种类繁多,并且抗抑

郁药在 PD 中得到了广泛的应用,但很少有经过精心设计的研究来支持上述药物的疗效^[4]。**3.2** 有研究表明,SSRI 类药物舍曲林虽然安全性一般较好,但副作用也不可忽视,可能有椎体外系症状如肢体僵硬、禁止性震颤和运动障碍^[15],消化系统症状如恶心呕吐,心血管症状如心率减慢等。一项研究^[16]中报道舍曲林在老年人中有引起严重低钠血症可能,也有文献^[17]报道舍曲林使骨折的风险增加。也有文献^[18]描述了舍曲林对肝细胞的有害作用,包括诱导线粒体功能障碍和细胞凋亡。对 PD 患者运动症状的缓解方面,三环类抗抑郁药物因为其自身的抗胆碱能和抗组胺作用可能对其有一定的改善作用,同时对流鼻涕和自主性震颤也有较好的治疗效果,但它的副作用明显,比如口干、视力模糊、尿潴留、认知症状、心脏传导异常、认知功能恶化,尤其是在老年患者中更是如此^[19~21]。米氮平是一种主要用于抑郁症的抗抑郁药物,它能发挥抗抑郁效果的作用主要是因其具有特异性的 5-HT 能和去甲肾上腺素能作用,对包括 α -肾上腺素受体、5-HT_{1A}、

5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体的多种受体具有较高的亲和力,在米氮平具有高亲和力的所有靶标中,只有与 5-HT_{2A/2c} 受体的相互作用在一项临床随机对照试验中得到验证^[22]。早在 2006 年,人们就开始用 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine, MPTP)麻醉的普通猴来评估米氮平对 PD 精神障碍的治疗作用^[23],结果证明米氮平对 PD 抑郁有较好作用。也有研究^[24]显示米氮平还可以改善 PD 病性震颤,这些益处都是影响 PD 患者生活质量和预后的需要积极治疗的伴随症状。同时,有资料表明米氮平在睡眠质量的改善方面具有较好的效果,主要原因是米氮平可以缩短睡眠潜伏期和缩短快动眼睡眠时间^[25]。

3.3 在本研究中,米氮平表现出了对抑郁症状改善的良好作用,并且对睡眠障碍也有明显缓解作用。观察组未发生恶心呕吐症状,对照组发生了 8 例。米氮平副作用较舍曲林少,可以与 PD 治疗药物同时联用,与其他传统抗抑郁药比较,不良反应症状发生情况较轻,可以通过对症治疗症状明显改善或者在服药过程中自行缓解,适合用于老年患者,值得推广和应用。

参考文献

- Shoval G, Stubbs B, Balicer RD, et al. Low adherence to antidepressants is associated with increased mortality in Parkinson disease patients[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 43: 92–96.
- Peña E, Mata M, López-Manzanares L, et al. Antidepressants in Parkinson's disease. Recommendations by the movement disorder study group of the Neurological Association of Madrid [J]. *Neurologia*, 2016. [Epub ahead of print].
- Azulay JP, Witjas T, Eusebio A. No motor signs in Parkinson's disease[J]. *Presse Med*, 2017, 46(2 Pt 1): 195–201.
- Kelberman MA, Vazey EM. New Pharmacological Approaches to Treating Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease[J]. *Curr Pharmacol Rep*, 2016, 2(6): 253–261.
- Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A Meta-Analysis of Randomised Placebo-Controlled Treatment Trials for Depression and Anxiety in Parkinson's Disease[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79510.
- 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 帕金森病的诊断[J]. *中华神经科杂志*, 2006, 39(6): 408–409.
- Starkstein S, Dragovic M, Jorge R, et al. Diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: a study of symptom patterns using latent class analysis[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(12): 2239–2245.
- 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2003: 166–168.

- 戴晓阳. 常用心理评估量表手册[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 56–58.
- Bellante F, Dethy S, Zegers de Beyl D. Depression, anxiety and non-motor symptoms on initiation of intrajejunal levodopa/carbidopa therapy[J]. *Acta Neurol Belg*, 2016, 116(1): 39–41.
- Zhuo C1, Xue R, Luo L, et al. Efficacy of antidepressive medication for Depression in Parkinson disease: a network meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(22): e6698.
- Rana AQ, Qureshi ARM, Shamli Oghli Y, et al. Decreased sleep quality in Parkinson's patients is associated with higher anxiety and depression prevalence and severity, and correlates with pain intensity and quality[J]. *Neurol Res*, 2018, 40(8): 696–701.
- Schrag A, Taddei RN. Depression and Anxiety in Parkinson's Disease[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 133(5): 623–655.
- 陈海波, 陈生第. 帕金森病抑郁、焦虑及精神障碍的诊断标准及治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(1): 56–60.
- Gentili M, Marinaccio PM, Galimberti C, et al. A case of dysgraphia induced by sertraline and a review of official spontaneous adverse reaction databases[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(1): 106–107.
- Varela Piñón M, Adán-Manes J. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Hyponatremia: Clinical Implications and Therapeutic Alternatives[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2017, 40(4): 177–179.
- Fraher D, Hodge JM, Collier FM, et al. Citalopram and sertraline exposure compromises embryonic bone development[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(5): 656–664.
- Rodrigues DO, Bristot IJ, Klamt F, et al. Sertraline reduces glutamate uptake in human platelets[J]. *Neurotoxicology*, 2015, 51: 192–197.
- Barone P. Treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(Suppl 1): 11–15.
- Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 93(5): 402–408.
- Park MJ, Kim MH, Shin SM, et al. Effect of providing drug utilization review information on tricyclic antidepressant prescription in the elderly[J]. *J Med Syst*, 2018, 42(10): 198.
- Hamadjida A, Nuara SG, Veyres N, et al. The effect of mirtazapine on dopaminergic psychosis and dyskinesia in the parkinsonian marmoset [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2017, 234(6): 905–911.
- Fox SH, Visanji NP, Johnston TH, et al. Dopamine receptor agonists and levodopa and inducing psychosis-like behavior in the MPTP primate model of Parkinson disease[J]. *Arch Neurol*, 2006, 63(9): 1343–1344.
- Godschalx-Dekker JA, Siegers HP. Reduction of parkinsonism and psychosis with mirtazapine: a case report[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2014, 47(3): 81–83.
- Wichniak A, Wierzbicka A, Walęcka M, et al. Effects of Antidepressants on Sleep[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2017, 19(9): 63.

[收稿日期 2018-11-04][本文编辑 韦颖 韦所苏]