



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.014

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.014>

· 论著 ·

普拉克索、氟西汀、度洛西汀治疗帕金森病伴发抑郁状态的随机对照研究

王占芬 任爱兵 王英 王艳哲 贺长库

【摘要】 目的 探讨普拉克索、氟西汀、度洛西汀治疗帕金森病(PD)伴发抑郁状态的疗效差别。**方法** 将 109 例患者随机分为普拉克索组(35 例)、氟西汀组(36 例)与度洛西汀组(38 例),分别给予相应药物治疗,疗程均为 12 周。采用统一帕金森病评分量表(UPDRS)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)和临床疗效总评量表(CGI-SI)对 3 组患者的临床疗效进行评分和比较。**结果** 治疗 4 周、12 周后,普拉克索组患者的 UPDRS 评分明显降低,氟西汀组、度洛西汀组无明显改变($P > 0.05$)。与治疗前比较,3 组患者治疗后的 HAMD 评分均明显改善($P < 0.05$)。在治疗 12 周时,普拉克索组 HAMD 评分最高,氟西汀组次之,度洛西汀组最低,两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,普拉克索组与氟西汀组患者治疗后的 CGI-SI 评分明显降低($P < 0.05$)。在治疗 12 周时,普拉克索组 CGI-SI 评分明显高于氟西汀组与度洛西汀组($P < 0.05$)。普拉克索组、氟西汀组、度洛西汀组的不良反应发生率分别为 40.0%、41.7%、36.8%,3 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 普拉克索、氟西汀、度洛西汀的安全性相似,其中氟西汀、度洛西汀的抗抑郁效果较好,普拉克索对运动功能的改善作用更明显。

【关键词】 帕金森病; 普拉克索; 氟西汀; 度洛西汀; 抑郁

抑郁是帕金森病(PD)患者最常见的非躯体症状之一,常表现为精神不振、失眠、拒绝沟通等^[1-3]。临床上已有针对单纯性抑郁的诊疗规范,但对于 PD 伴发抑郁状态尚无被广泛接受的共识^[4-5]。目前,PD 伴发抑郁状态的主流治疗药物包括普拉克索、氟西汀和度洛西汀等,这 3 种药物的药理机制不完全相同^[6]。目前关于这 3 种药物的对比研究报道较少,因此我们通过对 109 例 PD 伴发抑郁状态患者进行临床治疗,探讨普拉克索、氟西汀、度洛西汀的疗效差别,以期为临床选择提供更多依据。

对象与方法

1. 对象:2017 年 1 月~2018 年 10 月中国人民解放军第 252 医院收治的 PD 伴发抑郁状态患者 109 例。纳入标准:(1)符合中华医学会神经病学分会关于 PD 的诊断标准^[7];(2)符合中国精神障碍分类与诊断标准-3 中关于抑郁障碍的诊断标准^[8];(3)年龄 ≤ 80 岁;(4)Hoehn-Yahr 分级为 2~4 级;(5)汉密顿抑郁量表

(HAMD-24)评分 ≥ 20 分;(6)近 6 个月内未接受任何抗抑郁药物治疗。排除标准:(1)哺乳期或妊娠期妇女;(2)伴发其他重要脏器功能障碍,如心功能不全、肾功能不全等;(3)伴发恶性肿瘤或有恶性肿瘤病史;(4)伴发其他神经精神疾病,如阿尔茨海默病、痴呆等。采用随机数字表法将 109 例患者分为普拉克索组、氟西汀组和度洛西汀组,其中普拉克索组 35 例,男 19 例,女 16 例,年龄 58~79 岁,平均年龄(70.4 ± 6.3)岁;氟西汀组 36 例,男 17 例,女 19 例,年龄 57~79 岁,平均年龄(70.1 ± 6.7)岁;度洛西汀组 38 例,男 17 例,女 21 例,年龄 58~80 岁,平均年龄(70.5 ± 6.2)岁。本研究获得中国人民解放军第 252 医院伦理委员会审批,所有患者均知情同意。

2. 方法

(1)治疗方法:所有患者均接受美多巴、抗胆碱能药物等治疗,PD 运动症状稳定后,分别给予以下治疗:①普拉克索组:第 1 周予患者普拉克索起始剂量每日 0.75 mg(0.25 mg 每日 3 次,随餐口服),如患者无不适主诉,第 2 周加量至每日 1.25 mg(早 0.5 mg,午 0.5 mg,晚 0.25 mg 随餐口服),第 3 周增加剂量至每日 1.5 mg(0.5 mg 每日 3 次,随餐口服)。②氟西汀组:予患者氟西汀 20 mg 每日 1 次,晨起口服。③度洛西汀组:第

1 周予患者度洛西汀起始剂量 30 mg 每日 1 次,晨起口服;若患者无不适主诉,增加至 60 mg 每日 1 次,晨起口服。3 组患者的疗程均为 12 周。

(2)观察指标:①统一帕金森病评分量表(UPDRS)评分:分别在治疗前、治疗 4 周、12 周后对患者进行 UPDRS 评分,分数越高表示 PD 病情越严重。②汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分^[9]:HAMD 总分 <8 分为正常;8~19 分为抑郁可能;20~35 分为抑郁;≥36 分为重度抑郁。③临床疗效总评量表(CGI)评分:CGI 是一份由 WHO 设计的总体评定量表,可适用于任何精神科治疗和研究对象。包括病情严重程度(SI)、疗效总评(GI)、疗效指数(EI)3 个部分,分数越高表示病情越严重,本研究进行 CGI-SI 评分。

3. 统计学处理:应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析。计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组患者基线资料比较:3 组患者的性别构成、年龄、Hoehn-Yahr 分级、吸烟史、饮酒史比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 3 组患者基线资料比较(例)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	Hoehn-Yahr 分级			吸烟 史	饮酒 史
				Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级		
普拉克索组	35	19/16	70.4 ± 6.3	12	16	7	5	7
氟西汀组	36	17/19	70.1 ± 6.7	12	17	7	4	5
度洛西汀组	38	17/21	70.5 ± 6.2	13	17	8	5	8
χ^2/F 值		0.707	0.256		0.294		0.165	0.727
P 值		0.702	0.658		0.990		0.921	0.695

2.3 组患者 UPDRS 评分比较:3 组患者治疗前 UPDRS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 4 周、12 周后,普拉克索组患者的 UPDRS 评分明显降低($P < 0.05$),氟西汀组、度洛西汀组无明显改变($P > 0.05$),普拉克索组 UPDRS 评分明显低于氟西汀组和度洛西汀组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组患者的 UPDRS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	治疗 4 周	治疗 12 周
普拉克索组	35	33.94 ± 6.18	25.85 ± 5.13 ^a	18.49 ± 3.98 ^a
氟西汀组	36	34.36 ± 6.50	33.68 ± 6.45 ^b	32.68 ± 7.25 ^b
度洛西汀组	38	33.08 ± 7.78	32.03 ± 7.87 ^{bc}	30.48 ± 7.68 ^{bc}
F 值		0.334	13.800	48.140
P 值		0.716	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与普拉克索组比较,^b $P < 0.05$;与氟西汀组比较,^c $P < 0.05$

3.3 组患者 HAMD 评分比较:3 组患者治疗前 HAMD 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较,3 组患者治疗后的 HAMD 评分均明显降低($P < 0.05$)。在治疗 12 周时,普拉克索组 HAMD 评分最高,氟西汀组次之,度洛西汀组最低,两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组患者 HAMD 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	治疗 4 周	治疗 12 周
普拉克索组	35	28.43 ± 5.42	20.22 ± 5.43 ^a	16.22 ± 5.25 ^a
氟西汀组	36	28.53 ± 5.59	19.78 ± 6.18 ^a	13.53 ± 5.49 ^{ab}
度洛西汀组	38	29.04 ± 5.22	18.96 ± 5.58 ^a	11.12 ± 4.13 ^{abc}
F 值		0.135	0.456	9.575
P 值		0.873	0.635	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与普拉克索组比较,^b $P < 0.05$;与氟西汀组比较,^c $P < 0.05$

4.3 组患者 CGI-SI 评分比较:3 组患者治疗前的 CGI-SI 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较,普拉克索组和氟西汀组患者治疗 4 周后的 CGI-SI 评分明显降低($P < 0.05$),3 组患者治疗 12 周后的 CGI-SI 评分均明显降低($P < 0.05$)。在治疗 12 周时,氟西汀组与度洛西汀组 CGI-SI 评分明显低于普拉克索组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 3 组患者 CGI-SI 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	治疗 4 周	治疗 12 周
普拉克索组	35	4.64 ± 0.68	3.19 ± 0.56 ^a	2.67 ± 0.39 ^a
氟西汀组	36	4.74 ± 0.73	3.24 ± 0.62 ^a	1.89 ± 0.32 ^{ab}
度洛西汀组	38	4.92 ± 0.65	3.17 ± 0.69	1.75 ± 0.36 ^{ab}
F 值		1.567	0.121	68.860
P 值		0.213	0.886	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与普拉克索组比较,^b $P < 0.05$

5.3 组患者不良反应发生率比较:3 组患者主要不良反应包括头晕、恶心呕吐、口干、嗜睡、失眠、便秘等。普拉克索组、氟西汀组、度洛西汀组的不良反应发生率分别为 40.0%、41.7%、36.8%,3 组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.187, P = 0.911$)。见表 5。

表 5 3 组患者的不良反应发生率比较(例)

组别	例数	头晕	恶心呕吐	口干	嗜睡	失眠	便秘	总发生率 [例, (%)]
普拉克索组	35	4	2	1	2	1	4	14(40.0)
氟西汀组	36	4	0	1	2	3	5	15(41.7)
度洛西汀组	38	3	2	1	0	3	5	14(36.8)

讨 论

PD 是一种以静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势步态异常为特征的神经变性疾病。运动障碍为 PD 的主要特征,患者常同时伴发抑郁、焦虑、认知障碍等

精神异常^[10]。抑郁的发生不仅与 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素系统递质失调相关,还与多巴胺系统功能失调存在密切相关性。由于边缘系统多巴胺奖赏机制被破坏,PD 患者极易出现悲观、无理性甚至自杀倾向等各种抑郁表现,严重影响患者生存质量^[11]。多种内源性因素均参与了 PD 伴发抑郁的发生发展,主要理论假说包括脑内神经递质功能障碍、炎症反应、应激激素失调等^[12]。普拉克索、氟西汀、度洛西汀是治疗 PD 伴发抑郁状态的常用药物。普拉克索是非麦角类完全多巴胺受体激动剂,但并不改变多巴胺的浓度,一般适用于早期 PD 患者的单药治疗^[13]。氟西汀属于选择性 5-HT 再摄取抑制剂,主要通过增加突触间隙中的 5-HT 水平,提高神经元传导效率,发挥抗抑郁作用。度洛西汀是一种新型抗抑郁药物,通过选择性双重抑制去甲肾上腺素和 5-HT 再摄取,减少伤害性感受通路信号上传,在发挥镇痛作用的同时增强多巴胺递质的传递。为改善 PD 伴发抑郁状态患者的抑郁症状,本研究在美多巴及抗胆碱药等治疗基础上,分别加用了普拉克索、氟西汀、度洛西汀 3 种药物,探讨其对于 PD 患者抑郁症状改善的差异。

本研究结果显示,治疗 4 周、12 周后,普拉克索组患者的 UPDRS 评分明显降低,氟西汀组和度洛西汀组无明显改变,表明与氟西汀、度洛西汀相比,普拉克索在改善 PD 患者运动功能方面更具优势。普拉克索是经典的多巴胺受体激动剂,而氟西汀、度洛西汀作为抗抑郁药物对运动功能的改善作用有限。此外,在治疗 12 周时,普拉克索组 HAMD 评分最高,氟西汀组次之,度洛西汀组最低。表明与普拉克索相比,氟西汀和度洛西汀更能减轻患者抑郁程度,其抗抑郁作用更强。本研究还发现,与治疗前比较,普拉克索组与氟西汀组患者治疗后的 CGI-SI 评分明显降低;在治疗 12 周时,普拉克索组 CGI-SI 评分明显高于氟西汀组与度洛西汀,表明 PD 患者临床症状严重程度可能与患者抑郁状态改善程度相关,随着患者抑郁情绪的好转,PD 相关症状得到一定程度的缓解。在并发症方面,普拉克索组、氟西汀组、度洛西汀组的不良反应发生率分别为 40.0%、41.7%、36.8%,3 组患者的主要不良反应发生率比较差异无统计学意义,提示这 3 种药物的安全性相似,大多数不良反应可控。有报道称,氟西汀整体安全性良好,疗效确切,但有引发 5-HT 综合征的风

险,在临床中应密切监测^[14]。本研究中观察到的不良反应以非特异性症状为主,未发生 5-HT 综合征等特殊并发症,可能与本研究样本量较小有关。

综上所述,本研究发现,氟西汀、度洛西汀的抗抑郁效果较好,普拉克索对运动功能的改善作用更明显,3 种药物的安全性相似,不良反应可控。因本研究样本量较小,有待未来在多中心基础上实施更大样本量的研究,或能得出更有力的临床证据。

参 考 文 献

- [1] Lou Y, Huang P, Li D, et al. Altered brain network centrality in depressed Parkinson's disease patients [J]. *Mov Disord*, 2015, 30 (13): 1777-1784.
- [2] Kim YD, Jeong HS, Song IU, et al. Brain perfusion alterations in depressed patients with Parkinson's disease [J]. *Ann Nucl Med*, 2016, 30 (10): 731-737.
- [3] 苏平平,席春华,朱幼玲. 帕金森病患者的睡眠障碍及其对认知功能的影响 [J]. *临床内科杂志*, 2019, 36 (1): 64-65.
- [4] Martinez-Horta S, Sampedro F, Pagonabarraga J, et al. Non-demented Parkinson's disease patients with apathy show decreased grey matter volume in key executive and reward-related nodes [J]. *Brain Imaging Behav*, 2017, 11 (5): 1334-1342.
- [5] Broen M, Leentjens A, Hinkle JT, et al. Clinical Markers of Anxiety Subtypes in Parkinson Disease [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2018, 31 (2): 55-62.
- [6] Luo C, Song W, Chen Q, et al. Cortical thinning in drug-naïve Parkinson's disease patients with depression [J]. *J Neurol*, 2016, 263 (10): 2114-2119.
- [7] 迟何荷,陈皆春,谭玉,等. 线粒体在帕金森病中氧化应激和自噬作用的研究 [J]. *临床内科杂志*, 2016, 33 (8): 571-573.
- [8] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类) [J]. *中华精神科杂志*, 2001, 34 (3): 184-188.
- [9] 张熠,童卫杭,胡霜霜,等. 健脾益气方联合氟哌啶吨美利曲辛片治疗卒中后抑郁症的效果观察 [J]. *中国医药*, 2019, 14 (6): 879-883.
- [10] Li N, Pan X, Zhang J, et al. Plasma levels of miR-137 and miR-124 are associated with Parkinson's disease but not with Parkinson's disease with depression [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38 (5): 761-767.
- [11] Yapici EH, Bora HA, Kuruoğlu A. Depression and Parkinson disease: prevalence, temporal relationship, and determinants [J]. *Turk J Med Sci*, 2017, 47 (2): 499-503.
- [12] Perrin AJ, Nosova E, Co K, et al. Gender differences in Parkinson's disease depression [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 36 (2): 93-97.
- [13] 王瑛,孙圣刚,朱遂强,等. 普拉克索缓释剂和速释剂治疗中国帕金森病患者的疗效及安全性对比评估: 一项随机、双盲、双模拟平行组研究 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48 (4): 287-287.
- [14] Aboukarr A, Giudice M. Interaction between Monoamine Oxidase B Inhibitors and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors [J]. *Can J Hosp Pharm*, 2018, 71 (3): 196-207.

(收稿日期:2019-06-06)

(本文编辑:张一冰)