

艾司西酞普兰与氟西汀对抑郁症患者疗效及血清脑源性神经营养因子、炎症反应因子的影响

金玲

114000 辽宁省鞍山市精神卫生中心

通信作者: 金玲, Email: f361040270@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.07.010

【摘要】目的 分析艾司西酞普兰与氟西汀治疗抑郁症患者临床疗效及对患者血清脑源性神经营养因子(BDNF)、炎症反应因子的影响。**方法** 以2017年1月至2018年11月在我院精神科收治的抑郁症患者118例为研究对象,按照随机数字表法分为观察组59例和对照组59例,对照组患者采用氟西汀治疗,观察组采用艾司西酞普兰治疗,两组均治疗6周,观察治疗后两组临床疗效,比较治疗前后两组血清BDNF、神经功能相关因子(S100B)及炎症反应因子[白细胞介素2、6(IL-2、IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]水平的变化,记录治疗前后汉密顿抑郁量表(HAMD)评分和不良反应量表(TESS)评分变化。**结果** 观察组经艾司西酞普兰治疗后总有效率为86.44%,对照组经氟西汀治疗后总有效率为76.27%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2=2.011, P>0.05$);两组治疗后血清BDNF水平与治疗前相比明显升高, S100B水平下降($P<0.01$),观察组治疗后血清BDNF水平明显高于对照组($P<0.01$),而S100B水平明显低于对照组($P<0.01$)。两组治疗后IL-2、IL-6、TNF- α 水平与治疗前相比明显降低,观察组治疗后各炎症因子水平明显低于对照组($P<0.01$)。治疗3周、6周后两组HAMD评分与治疗前相比均明显降低($P<0.01$),在治疗3周后观察组HAMD评分明显低于对照组($P<0.01$),在治疗6周后两组HAMD评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),观察组治疗期间TESS评分略低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 艾司西酞普兰与氟西汀治疗抑郁症均具有显著疗效,且安全性相当,相较于氟西汀,艾司西酞普兰治疗后患者血清BDNF明显升高,炎症因子水平明显降低,且起效快。

【关键词】 抑郁症; 艾司西酞普兰; 氟西汀; 脑源性神经营养因子; 炎症反应因子

Effects of escitalopram and fluoxetine on depression and serum BDNF and inflammatory reaction factor Jin Ling

Anshan Mental Health Center, Anshan 114000, China

Corresponding author: Jin Ling, Email: f361040270@163.com

【Abstract】 Objectives To analyze the clinical efficacy of escitalopram and fluoxetine in the treatment of depression and the influence on serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inflammatory response factor. **Methods** A total of 118 patients with depression admitted to the psychiatric department of our hospital from January 2017 to November 2018 were recruited as the research subjects. All the subjects were assigned to observation group ($n=59$) and control group ($n=59$) by random number table method. The control group was treated with fluoxetine, while the observation group was treated with escitalopram. The treatment lasted for 6 weeks. The clinical effects of the two groups were observed after treatment, and the two groups were compared before and after on serum levels of BDNF, neurological function-related factor (S100B) and inflammatory reaction factors, including interleukin-2, 6 (IL-2, IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). The changes of Hamilton Depression Scale (HAMD) score and Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) score were recorded before and after treatment. **Results** The total effective rate was 86.44% in the observation group and 76.27% in the control group. There was no statistical significance in the difference between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the level of serum BDNF increased significantly than before, while the level of S100B decreased ($P<0.01$). The level of BDNF of the observation group is higher than that of the control group, while the level of S100B is lower after treatment ($P<0.01$). After treatment, the levels of IL-2, IL-6 and TNF- α in the two groups were significantly lower than those before treatment. The levels of inflammatory factors in the observation group after

treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). After 3 and 6 weeks of treatment, HAMD scores in both groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.01$). The HAMD score of the observation group was significantly lower than that of the control group after 3 weeks of treatment ($P < 0.01$), however, there was no significant difference in the HAMD score between the two groups after 6 weeks of treatment ($P > 0.05$). The TESS score of the observation group was slightly lower than that of the control group during the treatment period, but there was no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusions** Escitalopram and fluoxetine are both effective and safe in the treatment of depression. Compared with fluoxetine, the level of serum BDNF in patients treated with Escitalopram is significantly higher, the level of inflammatory factors is significantly lower and the effect is faster.

【Key words】 Depressive disorder; Escitalopram; Fluoxetine; Brain-derived neurotrophic factor; Inflammatory response factor

抑郁症是心境障碍的主要类型, 主要以情感低落、意志活动减退为临床症状, 患者情绪的消沉可以从闷闷不乐到悲痛欲绝, 甚至有自杀行为^[1], 其发病机制主要与生物、心理与社会环境等多种因素有关。世界卫生组织调查显示, 近年来抑郁症在全球的发病率呈不断上升的趋势^[2]。目前药物是治疗中度以上抑郁症的主要措施, 可缓解患者抑郁症状, 改善患者生活质量, 常见的治疗药物是传统的三环类、四环类抗抑郁药, 但不良反应较大, 患者难以耐受, 因此寻找安全有效的治疗抑郁症的药物已成为临床学者关注的重点之一。艾司西酞普兰和氟西汀同为抑郁药选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)类药物, 且两者治疗抑郁症有相似疗效。有研究发现艾司西酞普兰对认知功能损伤具有修复作用^[3]。氟西汀是一种具有选择性再吸收抑制剂型的抗抑郁药物, 虽作用单一, 但不良反应少^[4]。目前对两种药物用于治疗抑郁症疗效的对照研究结果不一, 本研究对抑郁症患者分别采用艾司西酞普兰与氟西汀治疗, 并进一步分析治疗后的临床疗效、血清脑源性神经生长因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)及炎性因子反应的影响。

一、对象与方法

1. 研究对象: 2017年1月至2018年11月在鞍山市精神卫生中心治疗的抑郁症患者共118例。参与人员试验前做一致性培训。入组标准: (1) 所有患者均符合临床对抑郁症的诊断标准^[5]; (2) 匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)问卷评分 > 5 分, 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)17 > 18 分, 汉密尔顿焦虑量表(HAMA) < 21 分; (3) 年龄18~70岁; (4) 患者和家属知情同意并配合者, 本研究经医院伦理委员会同意批准进行, 并已颁发相关审批文件。排除标准: (1) 严重的脑器质性疾病和严重的心、肝、肾等躯体疾病者;

(2) 过敏体质, 尤其是对本研究药物过敏者; (3) 重度抑郁症患者并且存在自杀倾向者; (4) 对酒或药物肆意滥用者; (5) 妊娠及哺乳期妇女; (6) 不遵从医嘱按时服药配合治疗者。其中男49例, 女69例, 年龄18~70岁, 平均 (38.3 ± 10.35) 岁, 病程6~36个月, 将两组患者按随机数字表法分为观察组(59例)和对照组(59例), 见表1, 两组患者在平均年龄、性别分布、病程等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (月, $\bar{x} \pm s$)
		男	女		
对照组	59	27	32	34.28 ± 3.49	18.32 ± 3.47
观察组	59	22	37	35.14 ± 4.18	19.14 ± 3.53
t/χ^2 值		0.873		1.117	1.711
P值		0.350		0.267	0.244

2. 治疗方法: 采用双盲法, 观察组患者给予艾司西酞普兰片(规格: 5 mg/片, 浙江海正药业股份有限公司, 生产批号: 20150518)10~20 mg, 每日1次。对照组患者给予氟西汀胶囊治疗(规格: 20 mg/粒, 苏州礼来制药有限公司, 生产批号: 20160410)20~40 mg, 每天1次。两组患者均治疗6周, 在治疗期间不使用其他治疗抑郁症的药物。

3. 观察指标: (1) 临床疗效^[6]: 采用双盲法, 计算治疗后HAMD评分与治疗前评分的差, 然后计算减分率, 减分率=(治疗前分数-治疗后分数)/治疗前分数 $\times 100\%$ 。痊愈: HAMD减分率 $\geq 75\%$, 临床症状消失; 显效: HAMD减分率 $\geq 50\%$, 临床症状消失或显著减轻; 有效: HAMD减分率 $\geq 30\%$, 临床症状减轻; 无效: HAMD减分率 $< 30\%$, 临床症状未减轻。总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数。(2) 患者入院24 h内抽取空腹外周静脉血5 ml, 经3 000 r/min转速离心力处理10 min, 取上清液置于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存待检。分别在治疗前及治疗后6周采用酶联

免疫吸附法(ELISA)检测两组患者BDNF、神经功能相关因子(S100B)及炎症反应因子[白细胞介素(interleukin)2、6(IL-2、IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)]水平。(3)HAMD^[7]: 双盲法评价患者治疗前及治疗后3、6周的抑郁状态, 总分: <7分: 正常; 总分7~17分: 可能有抑郁症; 总分17~24分: 肯定有抑郁症; 总分>24分: 严重抑郁症。(4)不良反应评定量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)^[8]: 双盲法评价两组患者不良反应的发生情况。

4. 统计学方法: 采用SPSS 21.0软件进行统计分析, 计数资料以百分比表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 治疗前后比较采用配对样本 t 检验; 同一指标不同时间点比较采用重复测量方差分析, 各时间点的组间差异比较采用独立样本 t 检验, 各组的时间差异比较采用LSD- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组临床疗效比较: 见表2。两组总有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 两组治疗后效果比较(例, %)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	59	32(51.24)	11(18.64)	8(13.56)	8(13.56)	51(86.44)
对照组	59	27(45.76)	9(15.25)	9(15.25)	14(23.73)	45(76.27)
χ^2 值						2.011
P 值						0.156

表3 两组治疗前后神经功能因子水平的比较(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BDNF				S100B			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	59	20.12 \pm 3.45	28.23 \pm 3.78	12.172	<0.001	2.45 \pm 0.45	1.41 \pm 0.32	14.467	<0.001
对照组	59	19.78 \pm 3.91	24.34 \pm 4.19	6.112	<0.001	2.56 \pm 0.47	1.98 \pm 0.49	6.562	<0.001
t 值		0.501	5.295			1.299	7.481		
P 值		0.617	<0.001			0.197	<0.001		

表4 两组治疗前后炎症反应因子水平的比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-2		IL-6		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	59	98.78 \pm 14.31	87.20 \pm 5.31 ^a	50.34 \pm 5.58	37.10 \pm 4.02 ^a	12.63 \pm 2.45	5.24 \pm 1.13 ^a
对照组	59	99.84 \pm 13.16	95.67 \pm 6.38 ^a	51.46 \pm 5.03	42.48 \pm 4.45 ^a	12.46 \pm 2.62	7.65 \pm 1.67 ^a
t 值		0.419	7.838	1.145	6.891	0.364	9.181
P 值		0.676	<0.001	0.255	<0.001	0.717	<0.001

注: 与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$

2. 两组治疗前后神经功能因子水平的变化: 见表3。两组治疗前血清BDNF、S100B水平的比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组治疗后血清BDNF水平与治疗前相比明显升高, S100B水平下降($P < 0.01$); 观察组治疗后血清BDNF水平明显高于对照组($P < 0.01$), 而S100B水平明显低于对照组($P < 0.01$)。

3. 两组患者治疗前后炎症反应因子水平的变化: 见表4。两组治疗前IL-2、IL-6、TNF- α 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组治疗后IL-2、IL-6、TNF- α 水平与治疗前相比均明显降低, 观察组治疗后各炎症因子水平均明显低于对照组($P < 0.01$)。

4. 两组患者治疗前后HAMD和TESS评分比较: 见表5。治疗前, 两组HAMD评分比较差异无统计学意义, 治疗3周、6周后两组HAMD评分与治疗前相比均明显降低($F_{组间}=275.21$ 、 $F_{时间}=183.59$, $F_{交互}=202.36$, 均 $P < 0.01$), 治疗3周后观察组HAMD评分明显低于对照组, 6周后两组HAMD评分比较差异无统计学意义, 观察组治疗期间TESS评分略低于对照组, 但差异无统计学意义。

讨论 抑郁症发病机制复杂, 相关资料表明, 抑郁症的病理变化主要表现为中枢单胺类神经递质系统功能紊乱, 此外, 下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失调、糖皮质激素水平增高等已成为研究热点^[9]。随着社会压力的不断增加, 使我国的抑郁症患病率呈明显的逐年上升趋势, 高达1%~5%。目前临床多采用SSRIs治疗抑郁症患者, 艾司西酞普兰类属

表5 两组患者治疗前后HAMD和TESS评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HAMD			TESS
		治疗前	治疗3周后	治疗6周后	
观察组	59	25.02 ± 3.67	13.35 ± 4.10 ^a	8.15 ± 4.21 ^a	2.17 ± 0.36
对照组	59	25.27 ± 3.43	17.02 ± 4.34 ^a	9.53 ± 5.40 ^a	2.29 ± 0.42
<i>t</i> 值		0.382	4.722	1.548	1.667
<i>P</i> 值		0.703	< 0.001	0.124	0.098

注:与组内治疗前比较,^a*P* < 0.05

于该类药物,具有5-HT的双重作用,可抑制中枢神经系统末梢突触前膜的摄取,对5-HT转运体、组胺受体等有较高的选择性,对5-HT 1~7受体或其他受体多巴胺1~5没有或几乎没有影响。有学者通过研究发现,艾司西酞普兰可明显降低抑郁症患者HAMD17项评分,疗效显著^[10]。盐酸氟西汀是目前应用较广泛的SSRIs,可直接阻断 γ -氨基丁酸神经元上5-HT受体,抑制 γ -氨基丁酸神经元功能,去甲肾上腺素神经元会表现出抑制性兴奋,但这种效应是间接的,所以治疗抑郁症的效果较慢^[11]。本研究结果显示观察组经艾司西酞普兰治疗后第6周与对照组相比效果相当,而在治疗3周时观察组HAMD评分低于对照组(*P* < 0.01),这说明艾司西酞普兰和氟西汀均具有良好的抗抑郁效果,安全性相当,治疗后HAMD评分结果显示艾司西酞普兰较氟西汀起效更快,其可能与其对5-HT摄取抑制的相对选择性在同类药物中最高有关。

BDNF是脑内合成的一种蛋白质,是一类可促进运动神经元、基底节前脑胆碱能神经元、多巴胺神经元等的存活并防止它们受损,具有促进受损神经元再生及分化成熟,改善神经元病理状态的作用^[12]。有学者通过动物实验研究发现,脑缺血缺氧后BDNF及其受体的表达明显增加,另外,脑室内注射BDNF可使损伤脑组织体积减小50%,说明BDNF具有显著的神经保护作用。其对神经的保护作用机制可能是,BDNF可能通过神经肽的表达维持细胞内钙稳态,通过抵抗自由基损伤刺激细胞修复和增强细胞内抗氧化酶的活性^[13]。S100B蛋白是一种可溶的酸性蛋白,其广泛分布在神经胶质细胞中,是评定患者病情严重程度的重要蛋白指标,其指数越高,脑损伤越严重^[14]。本研究结果显示治疗后观察组患者血清BDNF、S100B水平改善明显优于对照组,这提示两种药物均可缓解患者神经功能缺损程度,艾司西酞普兰效果优于氟西汀,可能与其上调BDNF水平的时效性有关。

近年来关于细胞因子对抑郁症的相关性研究越来越受到重视,抑郁症患者的免疫系统失衡,有学者认为抑郁症病情严重程度与炎症因子的分泌密切相关^[15]。常见的促炎因子IL-2、IL-6和TNF- α 属于前炎性细胞因子,IL-2主要是由Th1淋巴细胞产生,可调控免疫系统中白细胞活性,在中枢神经系统具有调节基因表达的作用。IL-6可由多种淋巴细胞和非淋巴细胞产生,其水平的变化可反映机体炎症反应和免疫反应的强度。TNF- α 可诱导激活T、B细胞分化,促进其他炎症细胞因子高水平表达与神经递质作用,加重炎症反应^[16]。本研究结果显示治疗后两组炎症因子均较治疗前明显降低,观察组患者IL-2、IL-6、TNF- α 水平均明显低于对照组(*P* < 0.01),这提示艾司西酞普兰可明显降低炎症细胞因子水平,提高患者免疫功能。

综上所述,艾司西酞普兰与氟西汀治疗抑郁症均具有显著疗效,且安全性相当。相较于氟西汀,艾司西酞普兰治疗后患者血清BDNF明显升高,炎症因子水平明显降低,说明艾司西酞普兰起效较快,可明显改善患者神经功能,减轻炎症反应,值得临床推广使用。

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、研究实施、资料收集、论文撰写及论文修订均为金玲

参 考 文 献

- [1] Kohout FJ, Berkman LF, Evans DA, et al. Two shorter forms of the CES-D (Center for Epidemiological Studies Depression) depression symptoms index[J]. J Aging Health, 2016, 5(2): 179-193. DOI: 10.1177/089826439300500202.
- [2] Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, et al. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants[J]. Nat Med, 2016, 22(3): 238-249. DOI: 10.1038/nm.4050.
- [3] Song J, Park JH, Han DH, et al. Comparative study of the effects of bupropion and escitalopram on Internet gaming disorder[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2016, 70(11): 527-535. DOI: 10.1111/pcn.12429.
- [4] Giacomini ACVV, Abreu MS, Giacomini LV, et al. Fluoxetine and diazepam acutely modulate stress induced-behavior[J]. Behav Brain Res, 2016, 296: 301-310. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.09.027.
- [5] Chen YF. Chinese classification of mental disorders (CCMD-3): towards integration in international classification[J]. Psychopathology, 2002, 35(2/3): 171-175. DOI: 10.1159/000065140.
- [6] Cao J, Li D, Gao SS, et al. Evaluation of the efficacy of adjunctive lamotrigine in the treatment of epilepsy and depression with Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Contemporary

- Neurology & Neurosurgery, 2016, 16(1): 23-29. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.01.005.
- [7] Raimo S, Trojano L, Spitaleri D, et al. Psychometric properties of the Hamilton Depression Rating Scale in multiple sclerosis[J]. Qual Life Res, 2016, 24(8): 1973-1980. DOI: 10.1007/s11136-015-0940-8.
- [8] Schüttpeitz-Brauns K, Kadmon M, Kiessling C, et al. Identifying low test-taking effort during low-stakes tests with the new Test-taking Effort Short Scale (TESS) - development and psychometrics [J]. BMC Med Educ, 2018, 18(1): 101. DOI: 10.1186/s12909-018-1196-0.
- [9] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target[J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(1): 22-34. DOI: 10.1038/nri.2015.5.
- [10] Simon GE, VonKorff M, Barlow W. Health care costs of primary care patients with recognized depression[J]. Arch Gen Psychiatry, 1995, 52(10): 850-856. DOI: 10.1001/archpsyc.1995.03950220060012.
- [11] Song J, Park JH, Han DH, et al. Comparative study of the effects of bupropion and escitalopram on Internet gaming disorder[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2016, 70(11): 527-535. DOI: 10.1111/pcn.12429.
- [12] Mrugacz M, Ostrowska L, Bryl A, et al. Pro-inflammatory cytokines associated with clinical severity of dry eye disease of patients with depression[J]. Adv Med Sci, 2017, 62(2): 338-344. DOI: 10.1016/j.advms.2017.03.003.
- [13] Alboni S, Poggini S, Garofalo S, et al. Fluoxetine treatment affects the inflammatory response and microglial function according to the quality of the living environment[J]. Brain Behav Immun, 2016, 58: 261-271. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.07.155.
- [14] Wang X, Xie Y, Zhang T, et al. Resveratrol reverses chronic restraint stress-induced depression-like behaviour: Involvement of BDNF level, ERK phosphorylation and expression of Bcl-2 and Bax in rats[J]. Brain Res Bull, 2016, 125: 134-143. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.06.014.
- [15] Liu Z, Qi Y, Cheng Z, et al. The effects of ginsenoside Rg1 on chronic stress induced depression-like behaviors, BDNF expression and the phosphorylation of PKA and CREB in rats[J]. Neuroscience, 2016, 322: 358-369. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.050.
- [16] Gulen B, Serinken M, Eken C, et al. Serum S100B as a Surrogate Biomarker in the Diagnoses of Burnout and Depression in Emergency Medicine Residents[J]. Acad Emerg Med, 2016, 23(7): 786-789. DOI: 10.1111/acem.12973.

(收稿日期: 2019-05-09)

(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.ndmh.com)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

《神经疾病与精神卫生》杂志编辑部