

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.014

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.014

## 曲唑酮联合氟西汀分散片治疗卒中后抑郁合并失眠的疗效

肖莉<sup>1</sup>, 王志强<sup>2</sup>, 岳雅<sup>3</sup>, 丁鑫<sup>4</sup>, 李余霞<sup>2</sup>, 王庆松<sup>2</sup>

(1. 成都市双流区第一人民医院神经内科, 成都 610200; 2. 西部战区总医院神经内科, 成都 610083; 3. 贵州省第二人民医院精神科, 贵阳 550004; 4. 成都医学院附属医院神经内科, 成都 610500)

**[摘要]** 目的: 探讨曲唑酮联合氟西汀分散片治疗卒中后抑郁合并失眠患者的疗效。方法: 随机将62例卒中后抑郁伴失眠患者分为对照组( $n=32$ )和治疗组( $n=30$ )。对照组使用氟西汀分散片, 治疗组使用曲唑酮联合氟西汀分散片。常规治疗12周, 随访6~12个月。入组前及治疗后4, 8, 12周分别记录两组患者的临床症状, 观察药物的不良反应, 并进行抑郁自评量表(Self-Rating Depression Scale, SDS)、匹兹堡睡眠指数量表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)及日常生活自理能力自评量表(Activity of Daily Living Scale, ADL)总分评定。结果: 治疗组有效率87%, 对照组有效率73%, 两组比较差异具有统计学意义( $\chi^2=4.565$ ,  $P<0.05$ ); 6个月和12个月随访, 治疗组有2例反复(2例脱失), 而对照组有反复(1例脱失), 差异具有统计学意义( $\chi^2=5.163$ ,  $P<0.05$ )。治疗12周后2组SDS, PQSI, HAMD量表评分下降幅度和ADL评分上升治疗组明显高于对照组。结论: 曲唑酮联合氟西汀分散片治疗卒中后抑郁合并失眠患者, 临床症状改善明显, 不良反应小, 复发率低。

**[关键词]** 曲唑酮; 氟西汀分散片; 卒中后抑郁; 失眠

## Effect of trazodone combined with fluoxetine in the treatment of post-stroke depression with insomnia

XIAO Li<sup>1</sup>, WANG Zhiqiang<sup>2</sup>, YUE Ya<sup>3</sup>, DING Xin<sup>4</sup>, LI Yuxia<sup>2</sup>, WANG Qingsong<sup>2</sup>

(1. Department of Neurology, Chengdu Shuangliu First People's Hospital, Chengdu 610200; 2. Department of Neurology, Western Theater General Hospital, Chengdu 610083; 3. Department of Psychiatry, The Second People's Hospital of Guizhou Province, Guiyang 550004; 4. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China)

**Abstract** **Objective:** To explore the combination effect of trazodone and fluoxetine in the treatment of post stroke depression with insomnia. **Methods:** Sixty-two patients with post-stroke depression were randomly divided into a control group ( $n=32$ ) and a treatment group ( $n=30$ ). The control group was treated with fluoxetine; the treatment group was treated with the combination of trazodone and fluoxetine dispersible tablets. The patients were treated for 12 weeks and followed-up for 6 to 12 months. Clinical symptoms, adverse reactions were recorded. The Self-Depression Scale (SDS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Hamilton Depression Scale (HAMD) and

收稿日期 (Date of reception): 2020-02-27

通信作者 (Corresponding author): 王庆松, Email: wqs832001@sina.com

Activity of Daily Life Scale (ADL) were used. **Results:** The effective rate was significantly different between the two groups (87% in the treatment group, 73% in the control group,  $\chi^2=4.565$ ,  $P<0.05$ ). During the follow-up, 2 cases repeated in the treatment group, and 10 cases in the control group, the difference was statistically significant ( $\chi^2=5.163$ ,  $P<0.05$ ). After the 12-week treatment, the decrease of SDS, PQSI, HAMD scale, and increase of ADL in the treatment group were significantly higher than those of the control group. **Conclusion:** Trazodone combined with fluoxetine can significantly improve the clinical symptoms of patients with post stroke depression with insomnia, with less adverse reactions, lower recurrence rate.

**Keywords** trazodone; fluoxetine hydrochloride dispersible tablets; post-stroke depression; insomnia

脑卒中是神经内科常见病、多发病,是当今世界危害人类健康的最主要疾病之一。我国脑卒中中年发病率和病死率分别为246.8/10万和114.8/10万,是我国的第一位死因<sup>[1]</sup>。而卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中中最常见的心境障碍,可发生在卒中的急性期、中期以及恢复期<sup>[2]</sup>。卒中后残疾的严重程度与抑郁严重程度相关,严重降低患者的日常能力;PSD还可能加重卒中患者的认知功能损害<sup>[3]</sup>,同时增加卒中患者的自杀倾向以及致死率。失眠症既可能是PSD的表现,也可能是其伴随症状,主要表现为入睡困难、频繁觉醒、过度睡眠、多梦、昼夜颠倒等,容易加重抑郁、焦虑等心境障碍,更加重了PSD的发生,导致神经功能恢复受阻、严重影响患者的生存质量,并使高血压等卒中危险因素加重,增加卒中复发风险和病死率<sup>[4-5]</sup>。鉴于PSD合并失眠对临床预后的不良影响,而目前对其治疗亦缺乏有效的手段,本研究采用曲唑酮联合氟西汀分散片治疗PSD合并失眠患者,观察对其抑郁和睡眠障碍的影响,以提高卒中患者的临床疗效和生活质量。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

2017年12月至2019年6月在西部战区总医院神经内科门诊及住院的62例入选患者均符合中华医学会2014年缺血性脑血管病诊疗指南<sup>[6]</sup>、中国失眠症诊断和治疗指南<sup>[7]</sup>以及PSD临床实践的中国专家共识<sup>[2]</sup>关于PSD及失眠的诊断标准,且意识清楚、无智力和语言及其他认知功能障碍,能独立完成问卷调查。按入院时间先后顺序随机分为治疗组和对照组。排除标准:1)病情NIHSS评分(National Institute of Health Stroke Scale)16分以上伴失语;2)意识障碍;3)偏侧肢体瘫痪肌力0~2级;4)既往

精神障碍史;5)其他严重躯体疾病不能配合检查者;6)药物依赖(安定类药物,偶尔服用安定者需停药7 d以上);7)合并有心脑血管、肝、肾等严重疾病或其他原发疾病可能危及生命的患者;8)活动性癫痫,无法完成整个治疗过程,无法评价疗效的患者;9)有精神疾病家族史;10)其他严重疾病不能配合治疗及调查者。本研究纳入患者经过相同脑卒中临床路径治疗,通过西部战区总医院医学伦理委员会批准并获得患者及家属的知情同意及签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 给药方法

均在卒中发病后2周开始治疗,治疗组给予氟西汀分散片20 mg/d以及每晚予曲唑酮50~100 mg;对照组给予氟西汀分散片20 mg/d,不给予苯二氮卓类药物。

#### 1.2.2 疗效观察

在观察期间两组同时给予脑血管病常规治疗以及神经功能康复治疗。两组分别在治疗前和治疗4, 8, 12周采用抑郁自评量表(Self-Rating Depression Scale, SDS)、匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)、HAMD量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)及日常生活自理能力自评量表(Activity of Daily Living Scale, ADL)进行评估(图1)。PSQI分为主观睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物和日间功能障碍7个维度。每个条目按0~3等级积分,累计各得分为PSQI总分,总分范围为0~21分,得分越高,表示睡眠质量越差<sup>[5]</sup>。治疗前后均行血常规、肝功能、肾功能、血糖、血脂检查,其中治疗组有2例患者因坠积性肺炎入住重症监护室脱失,对照组有1例患者外出脱失。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。研究所得计量资料数据首先进行Shapiro-Wilk正态性检验, 根据检验结果采用独立样本 $t$ 检验或秩和检验, 治疗前后对比采用重复测量单因素方差分析。数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前临床基线资料及实验室检查比较

两组年龄、性别、高血压病史、糖尿病病史、冠心病病史、既往脑卒中病史等资料差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表1)。两组治疗前血糖、三酰甘油、胆固醇、HDL、LDL、血尿酸、血同型半胱氨酸等检查差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表1)。

### 2.2 曲唑酮联合氟西汀分散片显著改善患者抑郁症状

治疗后, 两组抑郁症状均显著改善, 单因素方差分析显示: SDS量表治疗组 $F_{(3, 124)}=25.96$ ,

$P<0.001$ , 对照组 $F_{(3, 116)}=24.21$ ,  $P<0.001$ ; HAMD量表治疗组 $F_{(3, 124)}=34.14$ ,  $P<0.001$ , 对照组 $F_{(3, 116)}=13.26$ ,  $P<0.001$ 。治疗组较对照组抑郁症状改善更显著, 重复测量单因素方差分析显示: SDS量表 $F_{(1, 60)}=11.92$ ,  $P=0.001$ ; HAMD量表 $F_{(1, 60)}=4.28$ ,  $P=0.043$ (图1A, B)。

### 2.3 曲唑酮联合氟西汀分散片显著改善患者失眠症状

治疗后, 两组失眠症状均显著改善, 单因素方差分析显示: 治疗组 $F_{(3, 124)}=112.31$ ,  $P<0.001$ ; 对照组 $F_{(3, 116)}=35.53$ ,  $P<0.001$ 。治疗组较对照组失眠症状改善更显著, 重复测量单因素方差分析显示:  $F_{(1, 60)}=11.13$ ,  $P=0.001$ (图1C)。

### 2.4 曲唑酮联合氟西汀分散片显著改善患者生活自理能力

治疗后, 两组生活自理能力均显著改善, 单因素方差分析显示: 治疗组 $F_{(3, 124)}=29.97$ ,  $P<0.001$ ; 对照组 $F_{(3, 116)}=24.2$ ,  $P<0.001$ ; 治疗4周后治疗组较对照组失眠症状显著改善( $P<0.05$ , 图1D)。

表1 两组治疗前一般资料及实验室检查比较

Table 1 Comparison of general data and laboratory examination before treatment between the 2 groups

组别	$n$	性别 (男/女)/例	年龄/岁	高血压病史 (是/否)/例	既往卒中史 (是/否)/例	糖尿病病史 (是/否)/例	冠心病病史 (是/否)/例
治疗组	32	19/13	56.28 $\pm$ 9.61	14/18	6/26	5/27	1/31
对照组	30	16/14	55.23 $\pm$ 17.29	14/16	8/22	2/28	0/30
$t/\chi^2$		0.23	0.297	0.53	0.555	1.241	0.289
$P$		0.632	0.767	0.818	0.456	0.265	0.591
组别	血糖/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	三酰甘油/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	胆固醇/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL-C/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL-C/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	血尿酸/ ( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	同型半胱氨酸/ ( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )
治疗组	5.48 $\pm$ 1.48	1.56 $\pm$ 0.80	4.68 $\pm$ 1.40	1.14 $\pm$ 0.21	2.91 $\pm$ 1.03	306.83 $\pm$ 95.33	14.20 $\pm$ 5.53
对照组	5.24 $\pm$ 0.63	1.80 $\pm$ 1.68	4.51 $\pm$ 1.46	1.16 $\pm$ 0.27	2.94 $\pm$ 1.06	324.8 $\pm$ 71.91	13.74 $\pm$ 5.56
$t/\chi^2$	0.845	0.69	0.461	0.287	0.091	0.833	0.324
$P$	0.412	0.493	0.646	0.775	0.927	0.408	0.747

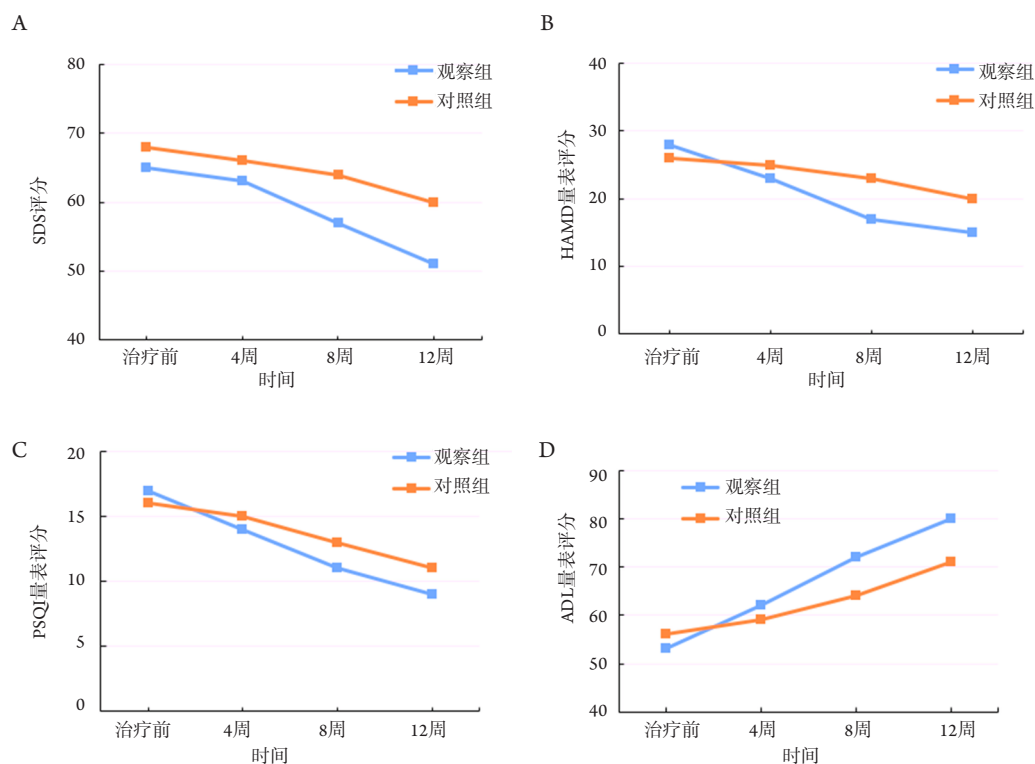


图1 SDS量表(A)、HAMD量表(B)、PSQI量表(C)、ADL量表(D)显示治疗后患者抑郁症状、失眠症状及生活自理能力均显著改善, 且观察组较对照组患者症状显著改善

Figure 1 SDS scale (A), HAMD scale (B), PSQI scale (C) and ADL scale (D) showed significant improvement in depression symptoms, insomnia symptoms and self-care ability after treatment, and the treatment group showed significant improvement in symptoms compared with the control group

### 3 讨论

根据SDS, HAMD及PSQI量表评分, 两组均在治疗第4周开始起效, 但治疗组在治疗的第8周和第12周效果较对照组效果显著, 其评分明显下降, 失眠和抑郁症状改善明显; 结合ADL量表, 治疗组效果亦较对照组改善明显, 患者自理能力明显提高。

不管是在住院、门诊或社区, 脑PSD发生率均较高<sup>[8]</sup>, 其主要表现为悲观、情绪低落、缺乏积极性, 对康复无信心, 自卑、自责, 甚至有自杀倾向等。脑卒中发生可诱发或加重失眠, 而失眠又可加重PSD的恶化, 形成恶性循环<sup>[9]</sup>, 使卒中的临床结局和病程受到严重影响。脑卒中患者的肢体功能恢复时间长、效果差; 经过较长时间的治疗均不能恢复到患者所希望的理想状态, 这更加重患者对治疗的预期值降低以及信心的降低, 且住院和治疗时间明显延长, 家庭和社会的经济负担加重, 故加强其抑郁和抑郁合并失眠的早期识别尤为重要<sup>[10]</sup>。失眠是指患者对睡眠时间和/或质量

不满足并影响日间社会功能的一种主观体验。当脑卒中累及并破坏中枢神经的相关结构时, 可造成去甲肾上腺素和5-HT水平下降, 因而患者更容易出现抑郁, 氟西汀选择性地抑制中枢神经系统突触前释放的5-HT的再摄取, 可以通过增加大脑自身的5-HT供给来纠正这种神经递质的缺乏, 从而能够有效地控制抑郁的症状<sup>[11-12]</sup>。本研究发现: 曲唑酮能够有效改善患者的入睡时间、睡眠深度及降低患者的睡眠觉醒次数。曲唑酮抑制突触神经元对5-HT的摄取, 从而增加突触间隙中5-HT浓度以传递信息, 达到抗抑郁的目的; 失眠不仅是PSD的一个症状, 而且对卒中的临床恢复、结局和病程有重要影响, 同时失眠亦是抑郁症患者自杀可能性增加的独立危险因素。在宋雪祥等<sup>[13]</sup>研究关于抑郁症合并睡眠障碍患者多导睡眠图(polysomnography, PSG)指标异常, 以曲唑酮治疗后睡眠好转, 精神量表及PSG异常指标有改善, 表明它有良好的改善睡眠的功效。

曲唑酮联合氟西汀分散片可以显著改善患者抑郁状态及失眠症状, 其日常生活自理能力亦有



显著提高, 因此早期识别PSD以及发现失眠并联合治疗能够有效改善患者预后及提高患者的生活质量。由此可见, 曲唑酮联合氟西汀治疗PSD合并失眠疗效显著, 且复发率低, 同时不良反应小, 耐受性较好。

## 参考文献

1. Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
2. 王少石, 周新雨, 朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2016, 11(8): 685-693.  
WANG Shaoshi, ZHOU Xinyu, ZHU Chunyan. Consensus of Chinese experts on the clinical practice of post-stroke depression[J]. *Chinese Journal of Stroke*, 2016, 11(8): 685-693.
3. Hackett ML, Yapa C, Parag V, et al. Anderson, frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies[J]. *Stroke*, 2005, 36(6): 1330-1340.
4. 王成章, 马丽苹, 任向群, 等. 老年脑卒中患者睡眠障碍的临床分析[J]. *实用老年医学*, 2008, 23(3): 234-235.  
WANG Chengzhang, MA Liping, REN Xiangqun, et al. Clinical analysis of sleep disorders in elderly stroke patients[J]. *Practical gerontology*, 2008, 22(3): 234-235.
5. 费英俊, 赵忠新. 脑卒中后睡眠障碍的临床特点、发病机制和治疗[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2008, 8(3): 200-202.  
FEI Yingjun, ZHAO Zhongxin. Clinical features and pathogenesis of sleep disorders after stroke[J]. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*, 2008, 8(3): 200-202.
6. 中华神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.  
Chinese Society of Neurology, Chinese Neurologic Society, Cerebrovascular Division, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2014[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2015, 48(4): 246-257.
7. 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(24): 1844-1856.  
Chinese Sleep Research Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of insomnia in China[J]. *National Medical Journal of China*, 2017, 97(24): 1844-1856.
8. Chemerinski E, Robinson RG. The neuropsychiatry of stroke[J]. *Psychosomatics*, 2000, 41(1): 5-14.
9. 王宁群, 李宗信, 黄小波, 等. 首发缺血性卒中患者睡眠质量与生存质量关系研究[J]. *中国健康心理学杂志*, 2009, 17(8): 925-927.  
WANG Ningqun, LI Zongxin, HUANG Xiaobo, CHEN Wenqiang. Correlation between quality of sleep and quality of life in first onset ischemic stroke patients[J]. *China Journal of Health Psychology*, 2009, 17(8): 925-927.
10. Mitchell PH, Teri L, Veith R, et al. Living well with stroke: design and methods for a randomized controlled trial of a psychosocial behavioral intervention for poststroke depression[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17(3): 109-115.
11. Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment[J]. *Biol Psychiatry*, 2002, 52(3): 253-264.
12. 吴宇洁, 王少石. 卒中后抑郁[J]. *国外医学(脑血管疾病分册)*, 2005, 13(9): 699-702.  
WU Yujie, WANG Shaoshi. Post-stroke depression[J]. *Foreign Medical Sciences Cerebrovascular Diseases*, 2005, 13(9): 699-702.
13. 宋雪祥, 王国祥, 赵彦平. 曲唑酮治疗抑郁症睡眠障碍病人多导睡眠图变化[J]. *中国新药与临床杂志*, 2007, 26(8): 601-603.  
SONG Xuexiang, WANG Guoxiang, ZHAO Yanping. Study on effects and varieties of polysomnography in insomnia patients with depression cared with trazodone[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2007, 26(8): 601-603.

**本文引用:** 肖莉, 王志强, 岳雅, 丁鑫, 李余霞, 王庆松. 曲唑酮联合氟西汀分散片治疗卒中后抑郁合并失眠的疗效[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(6): 1428-1432. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.014  
**Cite this article as:** XIAO Li, WANG Zhiqiang, YUE Ya, DING Xin, LI Yuxia, WANG Qingsong. Effect of trazodone combined with fluoxetine in the treatment of post-stroke depression with insomnia[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(6): 1428-1432. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.014