

帕金森病伴抑郁患者 DBS 术后帕罗西汀治疗疗效观察

李江波 马久红 常崇旺 王学廉 高国栋[△]

(1 第四军医大学附属唐都医院神经外科 陕西 西安 710038)

摘要 目的 研究丘脑底核(STN)脑深部电刺激(DBS)治疗帕金森病(PD)合并抑郁障碍术后服用帕罗西汀治疗的疗效。方法 将 38 例合并抑郁障碍的 PD 患者随机分为三组,行丘脑底核脑深部电极植入术,术后空白对照组不服用任何抗抑郁药物,药物治疗组服用帕罗西汀每日一次,每次 20mg,安慰剂组服用安慰剂。术前一、术后 1 个月、2 个月和 3 个月进行随访和临床评价。结果 抑郁患者术后抑郁障碍症状如焦虑、绝望和激越症状也有不同程度好转,应用安慰剂后,患者术后抑郁障碍程度好转程度大于空白对照组($P<0.05$),而应用帕罗西汀后术后 3 个月汉密尔顿抑郁量表评分(HAMD)下降程度显著低于空白对照组及安慰剂组($P<0.05$)。结论 表明 STN-DBS 术后 PD 患者的抑郁症状有所改善,辅助抗抑郁药物治疗效果更佳。

关键词 帕金森病 抑郁 脑部电刺激术;丘脑底核 帕罗西汀

中图分类号 R742.5 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2011)09-1708-03

Effects of Paroxetine in Treatment of Parkinson's Disease with Depression after Deep Brain Stimulation

LI Jiang-bo, MA Jiu-hong, CHANG Cong-wang, WANG Xue-lian, GAO Guo-dong[△]

(Department of Neurosurgery, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, 710038, Xi'an, China)

ABSTRACT Objective: To study the effects of paroxetine in treatment of Parkinson's disease with depression (PDD) after deep brain stimulation (DBS) of the bilateral subthalamic nucleus (STN). **Methods:** A total of 38 PDD patients were randomly divided into three groups. All patients were selected for STN-DBS, after surgery, control group with nothing antidepressant, the medication group with therapy by Paroxetine, another group with placebo. Assessment was performed before and 1, 2, 3 months after surgery. Depression was evaluated using the Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD). **Results:** After surgery, The depressive disorders such as anxiety, despair and agitate were alleviated, the placebo group's effect outgo the control group ($P<0.05$), the medication group's scores of HAMD decreased significantly than control group and placebo group ($P<0.05$). **Conclusion:** Bilateral STN-DBS improves the depressive symptoms in Parkinson's disease patients, and auxiliary antidepressants have better effects in treating PDD patients.

Key words: Parkinson's disease; Depression; Deep brain stimulation; Subthalamic nucleus; Paroxetine

Chinese Library Classification(CLC): R742.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)09-1708-03

前言

帕金森病是一种常见的慢性神经系统变性疾病,它不仅表现有严重的运动功能障碍,还可伴发神经心理障碍,两者相互影响^[1]。目前一致认为抑郁是常见的伴发症之一,而帕金森病伴发抑郁又是影响患者生活质量和愈后的重要因素之一^[2-4]。随着丘脑底核(Sub thalamic Nucleus, STN)脑深部电刺激(Deep Brain Stimulation, DBS)广泛地应用于 PD 治疗,其对 PD 运动障碍的疗效已得到明确肯定^[5]。近年来研究者将研究热点逐步转向了 STN-DBS 对 PD 患者非运动症状的研究。在 STN-DBS 对 PD 患者抑郁状况影响的研究方面,结论尚存较大争议^[6-10]。本研究通过设置药物治疗组,安慰剂组,空白对照组,对接受双侧 STN-DBS 置入术的 PD 患者进行抑郁相关量表评定,初步探讨 STN-DBS 术后患者是否需继续服用抗抑郁药治疗。

1 对象与方法

1.1 研究对象

设置药物治疗组、安慰剂组、空白对照组,三组患者均从我院 2010 年 3 月至 2011 年 1 月接受双侧 STN-DBS 置入术的 PD 合并抑郁患者中选取,入选患者均符合下列手术适应证: (1)临床诊断为 PD 患者; (2)左旋多巴制剂治疗有效; (3)随用药时间的延长疗效减退或出现症状波动及开关现象; (4)出现药物副作用而不能耐受药物治疗。抑郁障碍诊断根据中华医学会精神科分会 2001 年颁布的中国精神障碍分类与诊断标准第三版中,常见抑郁障碍分类的诊断标准。本研究报请第四军医大学医学伦理学委员会审,所有患者均被告知参加临床研究且愿意参加者,并签署知情同意书。

一旦确定一位愿意参加研究的双侧 STN-DBS 置入的 PD 患者即对所有患者均进行运动功能及抑郁相关量表的评定和其他基本资料的收集,研究期间共获取 38 例病例资料,其中有 5 例失随访未完成追踪研究,最后获得有效病例 33 例。将患者依照其入院顺序随机分为 3 组,其中空白对照组 10 例,术后不服用任何抗抑郁药物;治疗组共 12 例,服帕罗西汀每日一次,

作者简介 李江波(1982-)男,硕士研究生,主要研究方向:功能神经外科学。E-mail:sunflower0880@sina.com

[△]通讯作者 高国栋 电话:15109292523,

E-mail:sunflower0880@sina.com

(收稿日期:2011-02-21 接受日期:2011-03-17)

每次 20mg ,安慰剂组 11 例 给予安慰剂口服,而不给予其他抗抑郁药物。

1.2 临床评价

患者运动功能评价采用统一的 PD 分级量表(UPDRS)运动评分, 抑郁障碍临床评定采用汉密尔顿抑郁量表 24 项版本 (HAMD24)。评价在术前、术后 1 个月、术后 2 个月和术后 3 个月进行, 由两名资深心理医师评价后取均值, 术前评价在未服药情况下进行, 术后评价在开启刺激器状态下进行。

1.3 方法

局麻下安装 CRW 立体定向基环, 尽可能使其基线与瑞氏线平行, 螺旋 CT 薄层扫描, 图像信息三维重建, 参考 Schaltenbrand and Wahren 脑图谱, 确定靶点坐标: AC-PC 连线中点后 3~4 mm, 中线旁开 11~13 mm, 平面下 4 mm。采用 FHC 公司生产的微电极和电生理记录系统行细胞外放电记录, 进行功能定位。植入电极采用 Medtronic 公司生产的 触点刺激电极, 触点长 1.5 mm, 间隔 1.5 mm。利用不同触点分别进行电刺激,

根据刺激的效果和副作用的出现情况确定电极的最佳位置。术后 4 周左右打开刺激器。刺激参数为电压 0.5~3 V, 脉宽 60~90 μ s, 频率 150~180 Hz。

1.4 统计学处理

记录所有病例的 HAMD 评分。数据以均数 $\pm$ 标准差表示, 用 SPSS10.0 软件采用方差分析和基于方差分析的多重比较方法, $P\leq 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

术后抑郁障碍症状如焦虑、绝望和激越症状均有不同程度好转。药物治疗组抑郁症状好转程度优于安慰剂组及空白对照组 $P<0.05$, 安慰剂组抑郁症状好转程度优于空白对照组 $P<0.05$ 。手术前后 HAMD 评分差值见表 1。可以看到, STN-DBS 可以改善 PD 合并抑郁患者的抑郁症状 ,但如果加用抗抑郁药物 ,更有利于患者抑郁症状的控制。

表 1 3 组病人治疗前后 HAMD 评分比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab.1 HAMD scores before and after surgery in PDD patients($\bar{x}\pm s$)

	空白对照组(10 例) control group (10 cases)	药物治疗组(12 例) themedication group (12 cases)	安慰剂组(11 例) placebo group (11 cases)
术前患者 HAMD 评分 HAMD scores before surgery	27.20 $\pm$ 1.51	27.675 $\pm$ 1.26	27.45 $\pm$ 1.86
术后一月患者 HAMD 评分 HAMD scores 1 month after surgery	25.35 $\pm$ 1.27	25.63 $\pm$ 1.27	25.86 $\pm$ 2.09
术后二月患者 HAMD 评分 HAMD scores 2 month after surgery	17.95 $\pm$ 1.53	14.96 $\pm$ 1.75	17.05 $\pm$ 1.52
术后三月患者 HAMD 评分 HAMD scores 3 month after surgery	15.55 $\pm$ 1.423	10.92 $\pm$ 1.72	17.05 $\pm$ 1.52
术前后患者 HAMD 评分差值 Comparison of the scores of HAMD scores before and after surgery	11.5 $\pm$ 1.87	16.83 $\pm$ 1.93	14.14 $\pm$ 1.80

F=21.886,P<0.001

3 讨论

抑郁障碍是 PD 患者常见的共患病, 约 40%的 PD 患者合并有抑郁障碍^[11,12]。Taylor 报道 12%~37%的 PD 患者的抑郁障碍出现于运动症状之前, 甚至是部分患者的首发症状。抑郁障碍往往是 PD 患者将来出现痴呆的预示, 患者智能明显下降, 尤其是记忆力和执行额叶任务功能。抑郁障碍患者可有对躯体症状的夸大倾向, 并使其参加治疗的能力降低, 延长住院时间, 致预后恶化^[13]。有学者提出, 当 PD 患者的自述症状重于实际临床症状时, 应考虑有抑郁障碍^[14]。由于 PD 患者对抑郁心境的表达缺乏、临床医生的识别能力较低以及社会对抑郁障碍危害的认识不足, PD 患有抑郁障碍常得不到及时治疗而逐渐发展为重度抑郁障碍, 严重影响患者及其家人的生活质量。目前 HAMD 是临床最常用的抑郁障碍诊断评定量表, 它根据面谈所得到的信息完成评分, 具有良好的信度和效度, 能敏感地反映抑郁症状的变化, 其总分能较好的反映抑郁障碍的严重程

度, 病情越轻, 总分越低^[15]。STN-DBS 在临床治疗 PD 中受到广泛的应用。帕罗西汀是一种选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSR I), 有研究表明帕罗西汀对 PD 伴抑郁状态的控制效果好, 服药方便, 患者依从性好, 不良反应小, 适用于 PD 伴抑郁的患者^[16]。本组资料中, 患者术后抑郁障碍症状如焦虑、绝望和激越症状也有不同程度好转, 应用安慰剂后, 患者术后抑郁障碍程度好转程度大于空白对照组, 而应用帕罗西汀术后 3 个月 HAMD 评分下降程度显著低于空白对照组及安慰剂组, 表明 STN-DBS 术后 PD 患者的抑郁症状有所改善 辅助抗抑郁药物治疗效果更佳。

PD 合并抑郁的机制目前尚不清楚, 以往研究表明, PD 患者的情绪与其运动功能状态没有必然联系^[17]。PD 抑郁障碍的发生早于运动症状且与 PD 的发病年龄、病程和症状分型无关^[13]。抑郁障碍的发生不仅仅是 PD 患者在运动功能受损后心理上的一种继发性精神应激反应, 而是有其复杂的生物学机制。在 PD 的病理变化中, 中脑黑质致密部和腹侧背盖区的多巴胺

能神经元和中缝背核的 5-羟色胺能神经元变性缺失,引起中脑边缘多巴胺系统中腹侧纹状体的多巴胺能和 5-羟色胺能神经递质系统失调,造成上述通路功能受损,使大脑皮层功能发生继发性改变,产生抑郁症状^[18]。STN 是丘脑底部最主要的核团,STN 背外侧部分与控制骨骼肌运动有关,在 STN-DBS 改善肢体运动功能中起重要作用。STN 还接受中缝背核和边缘系统的投射,与腹侧苍白球之间存在交互联系,其内侧头部接受腹侧苍白球的投射,其外侧 1/3 的神经细胞轴突投射至腹侧苍白球。腹侧苍白球是近年来研究的腹侧纹状体 - 腹侧苍白球 - 丘脑 - 皮层通路的组成部分,该通路和中脑边缘多巴胺系统被认为在人类情绪反应中起关键作用。中脑边缘多巴胺系统是由位于中脑的黑质和腹侧背盖区的多巴胺能神经元胞体及其投射至腹侧纹状体的神经纤维组成。其中,腹侧纹状体接受来自腹侧背盖区多巴胺能神经纤维和中缝背核 5-羟色胺能神经纤维的投射,其传出纤维经腹侧苍白球至丘脑背中间核,再投射至前额叶、颞叶、扣带回及杏仁核等,组成腹侧纹状体 - 腹侧苍白球 - 丘脑 - 皮层通路。Rodriguez-Oroz 等^[19]认为 PD 患者抑郁障碍的发生可能与 STN 的边缘亚区有关。本研究中 PD 抑郁障碍患者 STN-DBS 术后抑郁症状明显改善,提示 STN 在 PD 抑郁障碍的神经机制中起重要作用。Lucie 等的研究发现 5-羟吲哚乙酸(52H IAA)含量在无抑郁的 PD 患者中较正常对照组为低,而 PDD 患者又低于无抑郁的 PD 患者^[20],而 5-HT 是 5-羟色胺(52HT)的主要代谢产物。帕罗西汀是一种选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRI),它选择性地抑制突触前膜吸收突触间隙的 5-HT,从而增加突触间隙的 5-HT 浓度,达到改善抑郁的目的。本研究中患者 STN-DBS 术后服用帕罗西汀抑郁症状改善程度显著优于空白对照组及安慰剂组,提示 STN-DBS 术后辅助 5-HT 再摄取抑制剂可进一步改善 PDD 患者抑郁症状。

参考文献(References)

- [1] Staughter JR, Staughter KA. Prevalence, clinical manifestation, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2001, 13(2): 187
- [2] Kuopio AM, Marttila RJ. The quality of life in parkinson's disease. Mov Disord, 2000, 15(2): 216
- [3] Zesiewicz TA, Cold M. Current issues in depression in parkinson's disease [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 1999, 7(2): 110
- [4] Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to the quality of life in patients with Parkinson's disease [J]. J Neurol Parkinson's disease, 2000, 69: 308
- [5] Thobois S, Mertens P, Guenot M, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease Clinical [J]. J Neurol, 2002, 249(5): 529-534
- [6] Drapier D, Drapier S, Sauleau P, et al. Does subthalamic nucleus stim-

ulation induce apathy in Parkinson's disease? [J]. J Neurol, 2006, 253 (8): 1083 - 1091.

- [7] Castelli L, Perozzo P, Zibetti M, et al. Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits [J]. Eur Neurol, 2006, 55 (3): 136-144
- [8] Steven W, Julie A, Alexander I. Neuropsychological sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a critical review [J]. Neuropsychology Review, 2002, 12 (2): 111-128
- [9] 干静, 谢晶. 帕金森病丘脑底核深部电刺激术后注意事项和并发症 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007, 33 (1): 附 1 - 附 3
Gan Jing, Xie Jing. Considerations and complications after subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery of Parkinson's disease [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2007, 33(1): 1-3
- [10] 梁秦川, 王学廉, 何飞. 丘脑底核深部电刺激治疗帕金森病抑郁障碍的初步临床研究 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2006, 32 (1): 67-68
Liang QC, Wang XL, He Fei. Preliminary. The Clinical study of subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery of Parkinson's disease [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2006, 32(1): 67-68
- [11] Allain H, Schuck S, Mauduit N. Depression in Parkinson's disease [J]. Br Med J, 2000, 320(7245): 1287-1288
- [12] Ranoux D. Depression and Parkinson's disease [J]. Encephale, 2000, 26(3): 22-26
- [13] Edwards E, Kitt C, Oliver E, et al. Depression and Parkinson's disease: a new look at an old problem [J]. Depress Anxiety, 2002, 16(1): 39-48
- [14] Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to depression in Parkinson's disease? [J]. Psychol Med, 2001, 31(1): 65-73
- [15] Leentjens AF, Verhey FR, Luijckx GJ, et al. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2000, 15(7): 644-649
- [16] 马海蓉. 帕罗西汀治疗帕金森病伴抑郁的疗效评价 [J]. 中国现代应用药学志, 2006, 23(4): 344-345
Ma HR. The Clinical Evaluation of Paroxetine in treatment of Parkinson's disease with depression [J]. Chin JMAP, 2006, 23(4): 344-345
- [17] Marsh L, Berk A. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease: recent advances [J]. Curr Psychiatry Rep, 2003, 5(1): 68-76
- [18] Burn DJ. Depression in Parkinson's disease [J]. Eur J Neurol, 2002, 9 (3): 44-54
- [19] Rodriguez-Oroz MC, Gorospe A, Guridi J, et al. Bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease [J]. Neurology, 2000, 55(12): S45-S51
- [20] Cote L. Depression: impact and management by the patient and family [J]. Neurolgy, 1999, 52 (7): 7