

抗抑郁剂治疗对伴有抑郁和焦虑症状的慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响

郑丽梅^{1*}, 李 田²

¹南京医科大学附属脑科医院老年精神科, 江苏 南京 210029; ²南京市胸科医院呼吸科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 观察抗抑郁剂治疗对合并有抑郁和焦虑症状的慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺功能的影响。方法: COPD合并抑郁和焦虑的患者141例, 分为对照组和治疗组。对照组只进行呼吸专科治疗, 治疗组呼吸专科治疗的同时, 以米氮平、艾司西酞普兰进行抗抑郁治疗, 对比3组研究对象治疗前后肺功能的变化。结果: 3组患者治疗后肺功能均有改善, 而抗抑郁治疗组肺功能改善显著($P < 0.05$), 和对照组相比, 米氮平组、艾司西酞普兰组前后评分改善明显。结论: 抗抑郁治疗能促进COPD患者肺功能改善, 进而改善患者生活质量, 加强预后。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 抑郁; 肺功能

[中图分类号] R749.4

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)02-247-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20180222

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是由“慢性支气管炎”或“肺气肿”引起气流阻塞的一种疾病状态^[1], 随着人口老龄化趋势加剧、大气污染日益严重, COPD患病率和病死率逐年升高, 目前已跃居全球死亡病因第4位。COPD除躯体症状外, 常伴有突出的抑郁和焦虑情绪, 心理行为因素常导致肺部症状急性期控制和远期预后不良^[2]。Verbosky等^[3]早期报道躯体疾病无抑郁患者平均住院数为10 d, 伴发抑郁患者经予抗抑郁治疗者平均住院数为13.8 d, 伴发抑郁未予抗抑郁治疗者平均住院数为45.6 d。抑郁的早期发现和治疗有助于减轻患者痛苦、缩短住院时间和稳定情绪、改善康复。本研究主要探讨抗抑郁治疗对COPD伴抑郁症状患者肺功能的影响, 期望为促进COPD临床治疗提供有价值的依据。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究采用多中心队列设计方法, 选择2013年1月~12月在南京市胸科医院呼吸科门诊及住院的COPD患者作为研究对象。入组标准: ①符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病组提出的

慢性阻塞性肺疾病诊治指南标准^[4], 经临床、影像学检查确诊的稳定期COPD患者; ②年龄 ≥ 60 岁、意识清楚、能独立回答问题; ③完成医院焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depression scale, HADS)自评筛查, 精神科医生对HADS ≥ 8 分的筛查阳性者进行国际神经精神科简式访谈问卷(MINI5.0.0)的诊断性评估, 选取COPD伴抑郁、焦虑症状的患者共141例, 所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

请呼吸科医生协助发现有抑郁、焦虑情绪的病人, 给予HADS筛查, 发现符合入组的患者后, 再由精神科医生完成相关的量表等评估。入组研究对象根据COPD严重程度平均随机分成3组, 分别为对照组($n=49$), 只进行呼吸专科治疗, 包括常规平喘、控制性氧疗、药物治疗(包括支气管扩张剂、祛痰止咳剂、抗菌药物等)、机械性通气等, 未予抗抑郁药物治疗; 米氮平治疗组($n=46$), 呼吸专科治疗同时, 以米氮平进行抗抑郁治疗, 初起剂量为15 mg/d, 1周后加量为30 mg/d; 艾司西酞普兰治疗组($n=46$), 呼吸专科治疗同时, 以艾司西酞普兰进行抗抑郁治疗, 初起剂量为5 mg/d, 1周后加量为10 mg/d, 两治疗组总疗程均为6周。

评定指标: ①体质指数[BMI=体质量/身高²(kg/m²)]^[5]; ②肺功能测定: 包括第1秒用力呼气量(FEV₁)、第1秒用力呼气量占预计值百分比

[基金项目] 南京市卫生局项目(YKK12133)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 530272229@qq.com

(FEV₁%)、第1秒用力呼气量占肺活量的比值(FEV₁/FVC)、呼气峰流速(PEF)、呼气峰流速占预计值百分比(PEF%)、

最大呼气中期流量(MMEF)、最大呼气中期流量占预计值百分比(MMEF%),以治疗前后第1秒用力呼气量占肺活量比值的差值ΔFEV₁/FVC作为肺功能变化指标。

HADS评估研究对象是否存在焦虑或抑郁状态,该量表^[6]由14项条目组成,包含焦虑和抑郁评定项目各7项,分值均在0~21分之间,其中8~10分存在轻度焦虑或抑郁情绪,11~14分存在中度焦虑或抑郁症状,>15分存在重度焦虑或抑郁症状。

1.3 统计学方法

数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析(1-way and 2-way ANOVA)结合 q 检验(Student-Newman-Keuls Test)分析各组间差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为有极显著差异。

2 结果

2.1 3组患者基本情况及体质指数

米氮平治疗组46例年龄61~83[平均(70.8 ± 6.7)]岁,艾司西酞普兰治疗组46例年龄62~84[平均(72.0 ± 6.9)]岁,对照组49例患者年龄61~83[平均(71.2 ± 6.0)]岁,组间无统计学显著差异;米氮平

组治疗前后BMI分别为(22.74 ± 4.30)kg/m²和(22.84 ± 4.26)kg/m²,艾司西酞普兰组治疗前后BMI分别为(23.42 ± 4.02)kg/m²和(23.53 ± 3.99)kg/m²,对照组治疗前后BMI分别为(22.71 ± 3.90)kg/m²和(22.69 ± 4.22)kg/m²,各组间基线期以及治疗后比较无显著性差异($P > 0.05$)。

2.2 抗抑郁治疗对COPD患者肺功能的影响

3组COPD患者基线期肺功能各项指标均低于临床正常值,3组间各项指标ANOVA比较无显著性差异。与基线期相比,3组患者6周治疗后肺功能各项指标均有显著改善,但对照组治疗后与治疗前相比各项指标未达统计学显著差异,而米氮平组和艾司西酞普兰组7项指标与同组基线期相比均具有统计学显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$,表1)。治疗6周后,米氮平组和艾司西酞普兰组与同期对照组相比下列指标具有统计学显著性差异:FEV₁(米氮平 $P=0.003$ 13、艾司西酞普兰 $P=0.006$ 95)、FEV₁%(米氮平 $P=0.002$ 291、艾司西酞普兰 $P=0.001$ 47)、FEV₁/FVC(米氮平 $P=0.033$ 92、艾司西酞普兰 $P=0.021$ 6)、PEF(米氮平 $P=0.017$ 99、艾司西酞普兰 $P=0.006$ 75)、PEF%(米氮平 $P=0.017$ 99、艾司西酞普兰 $P=0.006$ 75)及MMEF(米氮平 $P=0.011$ 4、艾司西酞普兰 $P=0.034$ 4)、MMEF%(米氮平 $P=0.001$ 73、艾司西酞普兰 $P=0.003$ 25)。

表1 3组COPD患者治疗前后肺功能比较

($\bar{x} \pm s$)

	对照组		米氮平组		艾司西酞普兰组	
	治疗前	治疗6周后	治疗前	治疗6周后	治疗前	治疗6周后
FEV ₁ (L)	1.69 ± 0.53	1.80 ± 0.49	1.66 ± 0.56	2.23 ± 0.67**	1.57 ± 0.54	2.32 ± 0.78**
FEV ₁ %	58.86 ± 12.49	62.34 ± 11.26	58.02 ± 13.27	80.16 ± 18.30**	56.04 ± 13.67	83.12 ± 19.19**
FEV ₁ /FVC(%)	55.03 ± 12.16	59.36 ± 8.92	56.67 ± 12.84	63.58 ± 8.82*	54.69 ± 13.28	64.70 ± 8.54*
PEF(L/s)	4.05 ± 1.88	4.55 ± 1.92	3.94 ± 1.88	5.19 ± 1.84*	3.63 ± 1.87	5.86 ± 2.56**
PEF%	53.92 ± 20.90	61.20 ± 19.88	52.39 ± 21.38	71.66 ± 21.35**	48.69 ± 21.34	81.07 ± 28.10**
MMEF(L/s)	1.43 ± 0.86	1.82 ± 0.77	1.45 ± 0.88	2.24 ± 1.00*	1.35 ± 0.89	2.44 ± 1.19*
MMEF%	40.72 ± 18.61	53.56 ± 17.89	41.40 ± 18.67	65.82 ± 26.44**	39.00 ± 19.14	70.77 ± 29.66**

与同组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ 。

2.3 3组患者抑郁焦虑症状改善情况与肺功能相关性分析

医院焦虑抑郁量表(HADS)分值显示3组患者治疗前均存在不同程度的焦虑抑郁症状,基线期3组间无显著性差异($P > 0.05$)。治疗6周后,3组患者焦虑抑郁程度均出现好转,米氮平组和艾司西酞普兰组HADS量表评分显著低于同组治疗前($P < 0.01$),存在重度抑郁焦虑症状患者人数显著下降。

肺功能变化指标(ΔFEV₁/FVC)与抑郁和焦虑情绪治疗前后减分率呈正相关,艾司西酞普兰组(焦虑 $r=0.96$;抑郁 $r=0.94$)相关性大于米氮平组(焦虑 $r=0.86$;抑郁 $r=0.89$)。

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病是由“慢性支气管炎”或“肺气肿”引起气流阻塞的一种疾病状态^[7],具有病程迁

表2 3组患者治疗前后焦虑抑郁水平及肺功能改善程度比较

		对照组			抑郁			$\Delta FEV_1/FVC(\%)$		
		均分(分)	轻(n)	中(n)	重(n)	均分(分)	轻(n)		中(n)	重(n)
对照组	治疗前	13.52 ± 3.10	10	20	19	13.08 ± 2.73	9	25	15	4.33 ± 12.42
	治疗后	12.66 ± 2.09	11	20	18	12.27 ± 1.88	7	28	14	
米氮平组	治疗前	13.96 ± 2.76	7	19	20	13.76 ± 2.95	8	20	18	6.91 ± 11.78
	治疗后	10.77 ± 3.01**	10	22	14	10.49 ± 2.78**	12	24	10	
艾司西酞普兰组	治疗前	13.77 ± 2.57	7	23	16	13.68 ± 2.58	7	22	17	10.01 ± 12.96
	治疗后	9.78 ± 3.66***	14	25	7	10.21 ± 1.64**	13	25	8	

与同组治疗前比较,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ 。

延、反复发作、逐步减重等临床特征。抑郁情绪是COPD患者的常见合并症,其发生发展对于COPD患者的生活质量有着不良影响,并可能与较高的死亡率相关。抑郁情绪也可能负面影响患者的依从性和戒烟效果,不利于COPD患者的肺康复治疗。世界卫生组织(WHO)15个合作中心跨国研究显示综合医院就诊者中,诊断有心理障碍者平均达24%,其中半数为抑郁症和恶劣心境。因此,临床医生有必要针对慢性躯体疾病的患者进行抑郁早期评估和治疗,增加精神科医生的会诊,在内科治疗的同时,进行药物抗抑郁和心理治疗。精神科医生的早期诊治可促进对抑郁症的识别、减少患者的痛苦,降低费用和改善躯体疾病的疗效^[4]。

研究表明COPD患者与正常人相比多发焦虑情绪^[7]。处于急性加重期的COPD患者,抑郁症的患病率达19%~50%。抑郁症的发病机制至今尚未完全阐明,治疗方法只要包括化学药物治疗、中药治疗及针灸按摩等其他手段。选择性5-羟色胺(5-hydroxy tryptophan, 5-HT)再摄取抑制剂和去甲肾上腺素能受体阻滞剂类的抗抑郁药能增加5-HT和去甲肾上腺素的水平,进而刺激环腺苷酸通路或钙离子通道,引起腺苷酸环化酶效应元件结合蛋白和脑源性神经营养因子的增加。米氮平是第一个抑制去甲肾上腺素和特异性5-HT能抗抑郁药,其作用机制独特,主要通过选择性拮抗突出前 α_2 肾上腺素能受体,同时兴奋突触后特异性5-HT₁受体,而选择性阻断突触后5-HT₂和5-HT₃受体。艾司西酞普兰是高选择性5-HT再摄取抑制剂,而对去甲肾上腺素和多巴胺再摄取作用微弱。

多项研究表明,给予伴发抑郁症状的COPD患者心理治疗、认知干预及抗抑郁药物治疗(5-HT再摄取抑制剂或三环类抗抑郁药),患者的心理反应及躯体症状均有改善,进而提高了患者的生活质量^[8-9]。李树敏等^[10]研究结果显示艾司西酞普兰是

一种疗效好、安全性高、起效快的治疗躯体疾病伴发焦虑的药物。

Mikkelsen等^[11]认为5-HT系统失衡与COPD呼吸症状有关,躯体疾病在发生、发展和转归的过程中无疑与心理状态有着不同程度的联系。一方面,焦虑抑郁情绪会动摇患者战胜疾病的信心,活动后气促、咳痰等躯体症状所造成的心理社会功能障碍使负面情绪进一步恶化,这是的胸闷、呼吸困难的主观感受加重;另一方面,焦虑抑郁障碍,尤其是惊恐发作,导致患者无限放大胸闷、呼吸困难等躯体症状,过度恐惧,这将加大支气管扩张剂的使用,甚至造成COPD频繁发作,入院次数相应增多。抑郁症还导致患者对呼吸困难感觉的钝化,患者拒绝治疗或依从性降低,将使肺功能急剧下降,病情加重。COPD患者的抑郁、焦虑情绪与患者通气功能障碍导致的气促、呼吸困难相互影响,形成恶性循环,严重影响了患者的生活质量,继而引起机体免疫力下降、组织修复功能降低、质量不配合,从而降低疗效,导致COPD患者治疗失败。而抗抑郁、焦虑治疗在早期就能改善患者的焦虑、抑郁情绪,打断恶性循环,改善患者的睡眠障碍和食欲,可能是药物起效的机理之一。

本研究发现抗抑郁治疗6周后,均能显著改善COPD患者肺功能及缓解患者抑郁焦虑情绪,其中艾司西酞普兰对于PEF和PEF%指标的影响更为显著,艾司西酞普兰改善肺功能疗效更佳,这可能是由于两药作用机制不同。不同种抗抑郁药物治疗可对COPD患者产生何种不同影响有待进一步研究,研究结果可为伴发不同程度抑郁的COPD患者个体化医疗提供理论依据。但是本研究尚未阐明5-HT与改善肺功能间的分子机制的联系,仍需更深层次的研究和探讨。

本研究中米氮平说明书中提及米氮平对呼吸系统有一定的不良反应,表现在抑制呼吸,导致呼

吸困难,发生率有1%,但严芳等^[12]研究发现米氮平在治疗COPD的患者不良反应方面有56.6%的不适感,前几位的依次是头晕、口干、恶心、纳差、嗜睡、胃肠道不适等,副反应主要发生在第1周,并随所服药物剂量的增加而增大,在第2周此关系不复存在,并未见到加重呼吸系统药物不良反应的作用,认为中小剂量的米氮平治疗COPD伴发情绪障碍是安全有效的^[13]。此结论和本研究的临床观察有高度一致性,但本研究忽略了相关数据的收集,也是缺陷,在今后的相关研究中,需要考虑全面。同时,可在下一步的研究中,引入分子生物学、药理学等相关知识,进一步探讨和继续研究抗抑郁剂治疗改善COPD合并抑郁和焦虑患者肺功能的机理

综上所述,对于可能伴发抑郁的COPD患者来说,及早进行抗抑郁药物治疗可能改善其肺功能、缓解躯体症状并减轻患者痛苦。米氮平、艾司西酞普兰等治疗COPD患者的抑郁和焦虑情绪有一定的不良反应,但并未发现对呼吸系统严重的抑制作用,其作用机制需进一步研究探讨。

[参考文献]

- [1] Greulich T, Kocuzulla R, Vogelmeier C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a systemic disease [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2009, 134(23): 1231-1235
- [2] Moullec G, Laurin C, Lavoie KL, et al. Effects of pulmonary rehabilitation on quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2011, 17(1): 62-71
- [3] Verbosky LA, Franco KN, Zrull JP, et al. The relationship between depression and length of stay in the general hospital patient [J]. *Year book of Psychiatry & Applied Mental Health*, 1995, 7: 229-230
- [4] Gill D, Hatcher S. A systematic review of the treatment of depression with antidepressant drugs in patients who also have a physical illness [J]. *J Psychosom Res*, 1999, 47(2): 131-143
- [5] Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(10): 1005-1012
- [6] 汪向东. 心理卫生评定量表手册 [M]. 增订版. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 223-226
- [7] Greulich T, Kocuzulla R, Vogelmeier C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a systemic disease [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2009, 134(23): 1231-1235
- [8] Hill K, Geist R, Goldstein RS, et al. Anxiety and depression in end-stage COPD [J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(3): 667-677
- [9] Lecasse Y, Beaudion L, Rousseau L, et al. Randomized trial of paroxetine in end-stage COPD [J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2004, 61(3): 140-147
- [10] 李树敏, 孔庆任, 陈维娟. 艾司西酞普兰治疗躯体疾病伴发焦虑的疗效观察. *精神医学杂志*, 2009, 22(2): 142-143
- [11] Mikkelsen RL, Middelboe T, Pisinger C, et al. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A review [J]. *Nord J Psychiatry*, 2004, 58(1): 65-70
- [12] 严芳, 孙磊. 米氮平对COPD合并抑郁焦虑患者疗效及生活质量的影响 [C]. 2013年河南省精神科护理危机管理与沟通技巧培训班论文集
- [13] Kim JE, Yoon SJ, Kim J, et al. Efficacy and tolerability of mirtazapine in treating major depressive disorder with anxiety symptoms: an 8-week open-label randomised paroxetine-controlled trial [J]. *Int J Clin Pract*, 2011, 65(3): 323-329

[收稿日期] 2017-02-27