

· 临床研究 ·

伴有抑郁症状急性冠脉综合征早期应用氟哌噻吨美利曲辛疗效观察

王兆宏^{1*}, 陈还珍², 闫建玲¹

(¹山西省中西医结合医院心内科, 太原 030013; ²山西医科大学第一医院心内科, 太原 030001)

【摘要】目的 探讨药物干预对伴有抑郁症状的急性冠脉综合征(ACS)患者的临床疗效。方法 将入选的94例合并抑郁ACS患者随机分为干预组($n=48$)和对照组($n=46$)。干预组在冠心病常规治疗上给予氟哌噻吨美利曲辛。两组治疗前后HAMD评分、临床症状和超敏C反应蛋白(hs-CRP)进行比较。结果 干预组治疗后HAMD评分明显低于对照组[(13 ± 7) vs (26 ± 7), $P < 0.05$]。干预组治疗后临床症状改善率明显优于对照组($P < 0.05$)。干预组治疗在观察中期和结束时hs-CRP水平下降优于对照组[6周时(12.7 ± 4.7) vs (21.3 ± 5.3) mg/L; 12周时(8.2 ± 2.2) vs (17.5 ± 4.4) mg/L, $P < 0.05$]。结论 对合并抑郁的ACS患者早期使用氟哌噻吨美利曲辛不仅可以改善抑郁症状, 并有助于提早改善冠心病临床症状, 降低hs-CRP水平, 对ACS患者早期康复及近期预后具有重要意义。

【关键词】 冠状动脉疾病; 抑郁; 氟哌噻吨美利曲辛; C反应蛋白

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2011)03-0252-04

Therapeutic effects of flupentixol and melitracen tablets on acute coronary syndrome with depression

WANG Zhaohong^{1*}, CHEN Huanzhen², YAN Jianling¹

(¹Department of Cardiology, Shanxi Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Taiyuan 030013, China; ²Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of drug intervention on acute coronary syndrome(ACS) patients complicated with depression. **Methods** Ninety-four ACS patients with depression were randomly divided into intervention group($n=48$) and control group($n=46$). The patients in intervention group were given anti-psychotropic drug, flupentixol and melitracen tablets, besides routine therapy, while the patients in control group were give routine therapy only. The Hamilton Depression Rating Scale(HAMD), clinical symptoms and levels of high sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the HAMD scores in intervention group were significantly lower than those in control group[(13 ± 7) vs (26 ± 7), $P < 0.05$]. Clinical symptoms improvement was more significant in intervention group than in control group after treatment($P < 0.05$). Levels of hs-CRP were decreased more significantly in intervention group than in control group during the whole therapy course [6 weeks: (12.7 ± 4.7) vs (21.3 ± 5.3) mg/L; 12 weeks: (8.2 ± 2.2) vs (17.5 ± 4.4) mg/L, $P < 0.05$]. **Conclusion** For ACS patients with depression, early administration of flupentixol and melitracen tablets can improve clinical symptoms not only in respect of depression but also in respect of coronary artery disease, and reduce levels of hs-CRP. Flupentixol and melitracen tablets play significant roles in rapid recovery and short-term prognosis of ACS patients with depression.

【Key words】 acute coronary syndrome, depression, flupentixol and melitracen, hs-CRP

目前心血管病已成为我国的第四位慢性疾病, 而在有抑郁和焦虑障碍的人群中, 高血压的发生率增加2倍, 脑卒中、心绞痛和心肌梗死的危险增加6倍, 死亡率增加2倍以上^[1]。急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)在多种手段的干预下, 如内科药物、导管介入、外科冠状动脉旁路移植术等, 病情稳定好转情况日益改善, 但同时发现即使血运重建后TIMI血流Ⅱ级时患者仍然长期存在临床症

状, 术后不适感及生活质量下降。有研究显示, 这些ACS患者合并焦虑抑郁是其困扰因素。Ziegelstein等^[2]发现冠心病患者伴有抑郁症时, 应用抗心肌缺血药物的疗效不佳, 胸痛未获显著缓解, 工作能力显著下降, 只有采取有效的抗抑郁治疗后, 胸痛才能得到缓解, 故而作者对ACS合并抑郁患者早期使用抗焦虑抑郁药物——氟哌噻吨美利曲辛, 治疗取得较好的效果, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

山西省中西医结合医院心内科住院患者 94 例, 符合以下条件: (1) 确诊为冠状动脉性心脏病、ACS。(2) 排除严重心律失常、左束支传导阻滞、心功能 IV 级、闭角型青光眼、严重肝肾功能不全、酒精或药物依赖史、严重认知障碍精神病史者; 由于文化水平或语言能力等原因无法完成问卷调查者。(3) 汉密顿抑郁量表 (HAMD, 24 项版本) > 35 分为严重抑郁; 超过 20 分是轻度或中等度的抑郁; 小于 8 分没有抑郁症状。(4) 在治疗期间均未使用中枢神经系统抑制剂、中枢降压药物和肾上腺素类药物等。(5) 所有患者愿意接受本院为期 12 周的冠心病治疗并且本人和家属愿意接受问卷调查。所有患者治疗期间均按照冠心病的二级预防 ABCDE 原则进行治疗。若合并糖尿病、高血压等则给予相应药物治疗。

1.2 治疗方法

符合入选标准者在住院期间, 由 2 名经过训练的心内科医师采用交谈与观察的方式, 按照 CCMD-3 抑郁诊断标准, 分别对患者进行 HAMD 评分, 要求两名评分员所评分数值的一致性大于 90%, 取其平均值。两组患者随机分为药物干预组 (给予氟哌噻吨美利曲辛 1 粒/次, 2 次/d) 和空白对照组。比较两组治疗前后临床症状, 两组患者 2 周复诊 1 次, 每次判断临床症状 (胸闷、胸痛、心悸和气促) 和心电图监测, 治疗 12 周末接受抑郁评估 (方法及评定员与第 1 次相同), 疗程为 12 周。

1.3 超敏 C-反应蛋白的测定

入选患者于入院 36 h 内抽取静卧空腹状态下外周静脉血, 测定应用全自动生化分析仪 (美国贝克曼), 超敏 C-反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 酶联免疫吸附试剂盒 (美国 DSL 公司生产, 批号 RD1029) 检测。并在治疗的 6 和 12 周复查 hs-CRP。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 11.0 版, 对一般性资料采用描述性统计。HAMD 评分和 hs-CRP 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验或 F 检验, 计数资料采用 χ^2 检验或秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共收集 94 例 ACS 患者 (男 54 例, 女 40 例), 年龄 39~75 岁, 平均 (55 ± 8) 岁。其中进行经皮冠状动脉腔内血管成形术+支架植入术共 40 例; 干预组为 48 例 (经皮冠状动脉介入术 21 例), 对照组为 46 例 (经皮冠状动脉介入术 19 例)。干预组平均住院时间 (12 ± 5) d, 对照组平均住院时间 (12 ± 5) d, 两组具有可比性, 在整个治疗过程中无严重不良反应。

2.2 两组患者治疗前后 HAMD 评分比较

干预组治疗后 HAMD 评分较治疗前显著降低 ($P < 0.01$), 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 1)。干预组治疗后减分率为 (53.45 ± 11.18)%, 对照组治疗后减分率为 (6.78 ± 1.62)%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组治疗前后 HAMD 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	46	28 ± 6	26 ± 7
干预组	48	26 ± 8	13 ± 7 ^{**#}

注: 与治疗前比较, ^{**} $P < 0.01$; 与对照组比较, [#] $P < 0.05$

2.3 两组治疗前后临床症状比较

与对照组治疗后 12 周比较, 干预组胸闷、胸痛、心悸、气促症状均有所改善 ($P < 0.05$, $P < 0.01$; 表 2)。

2.4 两组治疗前后 hs-CRP 的比较

干预组治疗后 12 周无论是与同组治疗前比较, 还是与对照组治疗 12 周后比较, hs-CRP 水平均显著下降 ($P < 0.05$; 表 3)。

表 2 两组治疗前后临床症状比较

[n(%)]

组别	症状	0 周	2 周	4 周	6 周	8 周	10 周	12 周
对照组	胸闷	45(97.8)	43(93.5)	40(87.0)	37(80.4)	33(71.7)	28(60.9)	24(52.2)
	胸痛	37(80.4)	22(45.8)	17(35.4)	11(22.9)	25(54.3)	20(43.5)	16(34.8)
	心悸	23(50.0)	20(43.5)	18(39.1)	15(32.6)	13(28.3)	12(25.0)	11(23.9)
	气促	24(52.2)	22(47.8)	20(43.5)	18(39.1)	17(37.0)	17(37.0)	16(34.8)
干预组	胸闷	46(95.8)	36(75.0)	26(54.2)	19(39.6)	12(25.0)	7(14.6)	6(12.5) ^{**}
	胸痛	37(77.1)	22(45.8)	17(35.4)	11(22.9)	8(16.7)	5(10.4)	4(8.3) ^{**}
	心悸	28(58.3)	16(23.3)	12(15.0)	9(18.8)	8(16.7)	4(8.3)	3(6.3) [*]
	气促	27(56.3)	17(35.4)	11(22.9)	9(18.8)	6(12.5)	3(6.3)	3(6.3) ^{**}

注: 与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$

表3 两组治疗前后 hs-CRP 的比较 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	0周	6周	12周
对照组	46	26.9 ± 7.0	21.3 ± 5.3*	17.4 ± 4.4**
干预组	48	27.3 ± 6.6	12.7 ± 4.7**	8.2 ± 2.2***

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组比较, # $P < 0.05$

3 讨论

文献报道^[3,4], 心肌梗死后患者抑郁障碍发生率为35%~45%, 其中重度抑郁15%~20%; 不稳定性心绞痛患者中抑郁发生率为41%, 重度抑郁占15%。Strik等^[5]对318例ACS患者随访3.4年, 多变量分析的结果发现, 抑郁可显著影响ACS患者的预后, 增加ACS预后心血管事件的发生率。本文入选的合并抑郁症状的冠心病患者经冠脉支架植入术和(或)冠心病二级预防治疗后临床症状有所好转($P < 0.05$), 但胸闷、胸痛、心悸、气促等症状发生率仍然很高, 此外抑郁障碍仍然存在, 加用氟哌噻吨美利曲辛治疗的干预组12周后HAMD评分或临床症状较治疗前明显下降($P < 0.05$), 其中胸闷、胸痛症状的改善与对照组比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。并且还观察到两组在改善时间上, 干预组早于对照组, 且有显著性差异($P < 0.05$)。这一现象可能由于合并情绪障碍的冠心病患者胸痛并非均为心肌缺血引起的, 而与抑郁焦虑惊恐发作有关^[6]。惊恐发作的主要特点是无明显原因而突发强烈的惊恐感, 甚至产生濒死感, 发作时常有显著植物神经功能亢进的表现, 如心悸、胸闷、气急、被迫坐起、要求吸氧、头晕、出汗、肌肉紧张、发抖, 以夜间多见。这类患者主要由于交感张力增高, 儿茶酚胺释放过多所致。另外, 焦虑还可以使内啡肽的分泌增加, 因此促发心绞痛。

此外, Empana等^[7]提出心理障碍时表现的生物学特性是交感张力增高、血小板被激活、血小板聚集度增加、全血粘度增高, 这也是抑郁和焦虑障碍的患者急性心肌梗死发生率高的原因。还有学者认为只要存在焦虑和惊恐障碍, 均可发生胸痛和心动过速, 其发生机制与心脏自主神经调节不良, 以及冠状动脉痉挛有关。焦虑症患者发生惊恐障碍时, 常有胸痛样发作, 其中多数患者的心电图未发现缺血性改变。可见对于合并焦虑抑郁的ACS患者, 心电图不能被认为是最有效的指标, 改善症状更具有临床价值。本研究从患者的HAMD评分和症状评价药物的有效性, 更具有临床指导意义。

已被证实CRP水平与ACS密切相关, 近期有报道提示 hs-CRP 水平与情绪抑郁成正相关。Sharon

等^[8]发现抑郁与hs-CRP及纤维蛋白原质量浓度成正相关。李美婧等^[9]也证实 ACS 合并抑郁患者的hs-CRP 高于非抑郁患者。提示 ACS 合并抑郁患者具有较高的炎性活跃倾向, 炎症反映可能是抑郁患者预后不良的机制之一。本研究发现使用抗抑郁药物后 hs-CRP 水平下降较对照组有显著统计学差异($P < 0.05$), 提示抗抑郁可能通过减弱炎症反应而改善 ACS 患者的预后, 并且早期使用可能会更早地发挥这一作用。

氟哌噻吨美利曲辛内含两种成份: 三氟噻吨(属硫杂葱类, 有抗焦虑抑郁和镇静作用)和四甲萘丙胺(属新型三环类, 有抗焦虑抑郁和兴奋的特性)。三氟噻吨可拮抗四甲萘丙胺的抗胆碱作用, 罕见心肌耗氧量增加、心动过速等不良反应; 而三氟噻吨可能引起的震颤等不良反应可被另一种成分所拮抗, 因此本制剂不良作用相互拮抗两种成分有协同作用, 使疗效相加并加速, 一般服后5~7d起效。该药物被证实能提高中枢神经突触间隙多巴胺类递质含量, 能快速高效地改善焦虑抑郁症状, 消除躯体不适, 同时还可以降低交感神经的兴奋性和冠状动脉的痉挛, 临床症状得到改善。另外, 本研究发现氟哌噻吨美利曲辛在抗抑郁同时, 较对照组可以提早改善症状并降低 hs-CRP 的水平, 这对于 ACS 患者早期康复及近期预后有重要意义。

综上所述, 对伴有抑郁的 ACS 患者, 早期给予干预治疗是必要的, 不仅可以直接改善患者的抑郁症状和心绞痛症状, 而且还可能通过降低hs-CRP水平改善冠状动脉炎性反应, 对这类患者应在早期给予足够的重视, 在给予冠心病二级预防的同时联合干预治疗。本研究中涉及的 ACS 患者均患有早期轻度抑郁, 使用氟哌噻吨美利曲辛有一定的疗效, 对于重度抑郁患者, 建议在相关精神科室进行治疗观察更为安全有效。

【参考文献】

- [1] 刘江生, 陈晓春, 杨菊贤. 中国心肌梗死康复程序参考方案(第三版试行稿)[J]. 心血管康复医学杂志, 2003, 12 (增刊): 541-570.
- [2] Ziegelstein RC, Fauerbach JA, Stevens SS, *et al.* Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction[J]. Arch Intern Med, 2000; 160(12): 1818-1823.
- [3] Freedland KE, Carney RM. Psychosocial considerations in elderly patients with heart failure[J]. Clin Geriatr Med, 2000, 16(3): 649-661.

- [4] Suzuki S, Kasanuki H. The influences of psychosocial aspects and anxiety symptoms on quality of life of patients with arrhythmia: investigation in paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Int J Behav Med*, 2004, 11(2): 104-109.
- [5] Strik JJ, Denollet J, Lousbeng R, *et al.* Comparing symptoms of depression and anxiety as predictors of cardiac events and increased health care consumption after myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(10): 1801-1807.
- [6] Ros E, Armengol X, Grande L, *et al.* Chest pain at rest in patients with coronary artery disease. Myocardial ischemia, esophageal dysfunction, or panic disorder[J]? *Dig Dis Sci*, 1997, 42(7) 1344-1353.
- [7] Empana JP, Sykes DH, Luc G, *et al.* Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME)[J]. *Circulation*, 2005, 111(18): 2299-2305.
- [8] Toker S, Shirom A, Shapira I, *et al.* The association between burnout depression, anxiety, and inflammation biomarkers C-reactive protein and fibrinogen in men and women[J]. *J Occup Health Psychol*, 2005, 10(4): 344-362.
- [9] 李美婧, 马文林, 徐颖, 等. 急性冠脉综合征焦虑抑郁与超敏 C-反应蛋白关系的研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(3): 187-189.

(编辑: 周宇红)

· 经验交流 ·

老年高血压脑出血应用微创颅内血肿清除术的临床观察

任广胜, 胡善友*, 仲继勇

(上海交通大学医学院附属仁济医院嘉定分院急诊科, 上海 201800)

【关键词】老年人; 高血压; 脑出血; 外科手术, 微创性
【中图分类号】 R551.12 【文献标识码】 B

【文章编号】 1671-5403 (2011) 03-0255-02

高血压脑出血是老年患者的常见病, 其病死率及致残率高, 目前内科保守及外科手术治疗方法疗效并不十分满意。微创颅内血肿清除术具有安全、快速、高效及低创伤等特点, 2007年2月~2010年8月间, 上海仁济医院嘉定分院采用微创颅内血肿清除术治疗老年高血压脑出血50例, 疗效良好, 现报告如下。

(北京万特福科技公司产品)钻透颅骨(如血肿量 > 75 ml 则采用双针穿刺), 置入血肿腔内, 在颅骨上自锁固定, 侧孔接引流管抽吸血肿。第一次一般抽吸少于血肿的 50%, 等量生理盐水反复冲洗置换血肿后, 向腔内注入尿激酶 $2 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$ U, 闭管 4 h 后开放引流, 再用肝素盐水反复冲洗血肿腔, 直至冲洗液变清为止, 8~12 h 1 次。术后复查 CT, 如血肿 80% 以上被清除则拔除穿刺针, 一般拔针时间为术后 2~7 d。同时给予抗生素、控制血压、预防并发症等对症治疗。

1 对象与方法

2 结果

1.1 对象

高血压脑出血患者 50 例, 排除血液病、脑肿瘤及先天性血管畸形等病因引起的脑出血, 男 39 例, 女 11 例, 年龄 65~85 岁, 平均 72.6 岁。合并慢性阻塞性肺疾病 10 例, 冠心病 18 例, 2 型糖尿病 6 例。基底节出血 41 例, 丘脑出血 5 例, 脑叶出血 4 例, 其中破入脑室 4 例。血肿量 30~95 ml, 平均 50 ml。发病至手术时间 3~5 h 者 1 例, 6~12 h 者 36 例, 13~72 h 者 13 例。

术后复查 CT 血肿清除 > 80% 者 38 例, 清除 > 65% 者 4 例, 清除 > 50% 者 2 例。治愈好转 42 例, 自动出院 2 例。死亡 6 例, 其中术后再出血 1 例, 脑疝致中枢性呼吸衰竭 1 例, 肺部感染 3 例, 多脏器功能障碍 1 例。

1.2 方法

3 讨论

50 例均在利多卡因局麻下完成手术, 以 CT 片定位在电钻驱动下, 将 YL-I 型一次性颅内血肿粉碎穿刺针

高血压脑出血内科治疗一般病死率为 50%~60%^[1],

(下转 260 页)