

米氮平治疗大肠癌术后化疗相关焦虑抑郁的疗效观察

沈俊俊,潘月芬,卢振产
(湖州市中心医院,浙江 湖州 313000)

摘要: [目的] 评价米氮平对大肠癌术后化疗患者焦虑、抑郁的疗效及化疗不良反应的影响。 [方法] 根据汉密尔顿焦虑—抑郁量表筛选出 56 例大肠癌术后化疗后出现焦虑、抑郁的患者,随机分为米氮平组和对照组,观察 8 周后评定米氮平对化疗患者焦虑、抑郁的疗效及对化疗不良反应的影响。 [结果] 米氮平组在化疗后第 2、4 及 8 周的焦虑、抑郁量表评分均低于化疗前水平 ($P < 0.05$),且明显低于同期对照组 ($P < 0.01$)。米氮平组恶心呕吐、失眠等不良反应显著减轻 ($P < 0.05$),且米氮平不加重骨髓抑制、肝肾功能损害及神经毒性等化疗不良反应 ($P > 0.05$)。 [结论] 米氮平干预大肠癌术后化疗伴发焦虑、抑郁障碍患者疗效显著,可有效改善生活质量,减轻化疗引起的不良反应。

关键词: 米氮平;结直肠肿瘤;焦虑;抑郁;药物疗法
中图分类号: R735.3⁴ **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)07-0527-03

The Effect of Mirtazapine on Chemotherapy-related Anxiety and Depression in Patients with Colorectal Cancer After Surgery

SHEN Jun-jun, PAN Yue-fen, LU Zhen-chan
(Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the effect of mirtazapine on chemotherapy-related anxiety, depression and chemotherapy side effects in patients with colorectal cancer after surgery. [Methods] Fifty-six colorectal cancer patients with chemotherapy-related anxiety and (or) depression screened by the Hamilton Depression Scale (HAMD) and Hamilton Anxiety Scale (HAMA) were randomly divided into mirtazapine group and control group. The influences of mirtazapine on chemotherapy-related anxiety, depression and chemotherapy side effects were observed. [Results] The HAMD and HAMA scores in mirtazapine group after 2, 4 and 8 weeks of chemotherapy were significantly lower than those before chemotherapy ($P < 0.05$), and lower than those in control group ($P < 0.01$). Nausea, vomiting and insomnia decreased obviously in mirtazapine group ($P < 0.05$). However, mirtazapine didn't worsen other side effects, such as bone marrow suppression, liver and kidney dysfunction and neurological toxicity ($P > 0.05$). [Conclusion] Mirtazapine can lighten the chemotherapy-related anxiety and depression, improve the quality of life and reduce the occurrence of chemotherapy side effects.

Subject words: mirtazapine; colorectal neoplasms; anxiety; depression; drug therapy

恶性肿瘤患者化疗后常常伴发明显的焦虑抑郁状态,极大影响了患者的后续治疗及生活质量^[1]。米氮平(商品名:瑞美隆)是一类新型的抗抑郁药物,具有抗焦虑和抑郁的双重作用,可明显改善脑卒中后焦虑抑郁症状,临床疗效好^[2]。但对恶性肿瘤化疗相关焦虑抑郁是否也有效,报道甚少。因此,本研究将米氮平与化疗联合,旨在探讨米氮平对大肠癌术后化疗相关焦虑抑郁患者的疗效及对化疗不良反应的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2009 年 10 月至 2011 年 10 月在湖州市中

收稿日期:2011-11-04

心医院住院的大肠癌术后辅助化疗患者,病理诊断明确,既往无抑郁焦虑病史,无肝肾功能损害。化疗 2~3 次后筛选出汉密尔顿焦虑量表 (HAMA)14 项评分 ≥ 14 分和(或)汉密尔顿抑郁量表(HAMD)17 项评分 ≥ 17 分的焦虑和(或)抑郁患者,共入组 56 例。其中焦虑症 26 例,抑郁症 40 例,两者同时存在 10 例。56 例大肠癌患者中,结肠癌 40 例,直肠癌 16 例;男性 23 例,女性 33 例。56 例大肠癌术后患者随机分为米氮平组(28 例)与对照组(28 例)。两组在年龄、性别、受教育程度、付费方式及本研究前 HAMD、HAMA 评分各项差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),资料具有可比性,详见表 1。

1.2 治疗方法

米氮平组在常规化疗 (FOLFOX4 方案:L-OHP

85mg/m² iv d₁ + LV 200mg/m² iv d_{1,2}+5-Fu 400mg/m² iv d_{1,2}, 600mg/m² civ d_{1,2}, 每2周重复一次)同时,口服米氮平(瑞美隆,南京欧加农制药有限公司)30mg,每晚1次,疗程8周;对照组只采用常规化疗。治疗前及治疗后8周内查血常规、尿常规、肝肾功能及心电图。

1.3 疗效评定

采用HAMD、HAMA量表评定疗效,由1名经过正规培训的神经心理检查医师于治疗前及治疗2、4、8周末各评定1次。以HAMD和HAMA的减分率评定临床疗效:≥75%为痊愈,50%~74%为显效,25%~49%为有效,<25%为无效。化疗不良反应按WHO标准分为I~IV度。

1.4 统计学处理

用Stata 7.0统计软件包处理、分析数据。定量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,均数间的比较先进行方差齐性检验,方差齐时进行t检验或方差分析,两两比较采用q或q'检验;样本率间的比较采用 χ^2 检验。以P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 米氮平对大肠癌术后化疗患者抑郁状态的疗效评价及HAMD评分的影响

随机入组米氮平组的抑郁症患者共20例,其中合并焦虑症6例;对照组抑郁症患者共20例,合并焦虑症4例。经8周治疗后米氮平组疗效评价结果:痊愈0例,显效5例,有效12例,无效3例,有效率为

85.00%,13例抑郁症患者HAMD评分下降至17分以下。米氮平组化疗前HAMD评分与对照组无统计学差异($t=0.47, P=0.639$),米氮平联合化疗后2、4及8周患者HAMD评分较化疗前明显下降,抑郁症状得到改善($F=12.33, P=0.000$);随着米氮平给药时间的延长,HAMD评分有下降趋势,但各组间差别无统计学意义($P>0.05$)。且米氮平组化疗后HAMD评分均较同期对照组降低($P<0.01$)。见表2。

2.2 米氮平对大肠癌术后化疗患者焦虑状态的疗效评价及HAMA评分的影响

随机入组米氮平组的焦虑症患者共14例,其中合并抑郁症6例;对照组焦虑症患者共12例,合并抑郁症4例。经8周治疗后米氮平组疗效评价结果:痊愈0例,显效6例,有效7例,无效1例,有效率为92.86%,12例患者HAMA下降至14分以下。米氮平组化疗前HAMA评分与对照组无统计学差异($t=0.71, P=0.483$),米氮平联合化疗后2、4及8周患者HAMA评分明显下降,焦虑症状得到改善($F=10.73, P=0.000$);且米氮平组化疗后HAMA评分均较同期对照组降低($P<0.01$)。见表3。

2.3 米氮平对患者化疗不良反应的影响

FOLFOX4方案化疗8周后评价不良反应,主要有骨髓抑制(白细胞减少、血小板减少、贫血)、胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻、便秘)、肝功能损害、神经毒性、失眠等(表4)。米氮平组Ⅲ级以上恶心呕吐的发生率较对照组明显降低($\chi^2=4.462, P=0.035$);而其他不良反应在两组间的差异无统计学意义($P>0.05$)。化疗后失眠的发生率在米氮平组(8/28)明显低于对照组(17/28)($\chi^2=5.853, P=0.016$)。

表1 两组患者一般情况比较(例)

组别	例数	年龄(岁)	性别		受教育程度			付费方式		
			男性	女性	文盲	小学	中学	大学	医保	自费
米氮平组	28	48.14±9.32	10	18	3	6	10	9	13	15
对照组	28	45.72±7.27	13	15	4	8	8	8	17	11

表2 两组患者HAMD评分的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	化疗前	化疗后2周	化疗后4周	化疗后8周
米氮平组	28	20.54±6.29	16.04±3.82*	15.29±3.24*	13.86±3.30*
对照组	28	19.79±5.58	19.60±5.69 ^Δ	20.04±5.68 ^Δ	20.79±4.96 ^Δ

注: *与化疗前相比, $P<0.01$; ^Δ与米氮平组相比, $P<0.01$ 。

表3 两组患者HAMA评分的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	化疗前	化疗后2周	化疗后4周	化疗后8周
米氮平组	28	15.68±5.38	12.64±2.48*	11.79±2.08*	11.04±1.97*
对照组	28	14.71±4.82	15.89±5.19 ^Δ	16.21±5.20 ^Δ	16.39±5.12 ^Δ

注: *与化疗前相比, $P<0.05$; ^Δ与米氮平组相比, $P<0.01$ 。

3 讨论

化疗在大肠癌的治疗中占据重要的地位,合理恰当的化疗直接关系到患者的预后及生存期。然而化疗对患者来说是一种严重的负性生活事件,多次剧烈的恶心呕吐、腹泻便秘、白细胞减少、乏力、纳差等副反应事件直接影响肿瘤患者的生活质量,导致患者发生明显的焦虑、抑郁、悲观等情绪,从而成为患者拒绝再次化疗或不能如期完成化疗的主要原因。同

表 4 两组患者不良反应比较(例)

不良反应	0~II级		III~IV级		χ^2	P
	米氮平组	对照组	米氮平组	对照组		
白细胞减少	19	17	9	11	0.311	0.577
血小板减少	21	23	7	5	0.424	0.515
贫血	25	26	3	2	0.220	0.639
恶心、呕吐	24	17	4	11	4.462	0.035
腹泻	27	28	1	0	1.018	0.313
便秘	27	26	1	2	0.352	0.553
肝功能损害	28	27	0	1	1.018	0.313
神经毒性	18	20	10	8	0.328	0.567

时抑郁、焦虑又可诱发或加速肿瘤的恶化,因此在肿瘤化疗的同时必须改善患者的焦虑、抑郁情绪^[1]。有资料显示抗抑郁药能显著改善恶性肿瘤患者的焦虑抑郁情绪,有效地提高患者的生活质量^[3]。

米氮平是一类新型的抗抑郁药,为四环类抗抑郁药米安色林的类似物,不同于其他如三环类、SS-RIs类、SNRIs等抗抑郁药,它是第一个去甲肾上腺素(NE)能和5-羟色胺(5-HT)能抗抑郁药。米氮平一方面通过阻断 α_2 受体,促进去甲肾上腺素的释放,因而增强去甲肾上腺素能神经传导,起较强的抗抑郁作用;另一方面,去甲肾上腺素又增加5-HT能神经元放电,促进5-HT在神经末梢的释放,增强5-HT能神经的传导而发挥抗抑郁作用。这种双重作用是其发挥全面抗抑郁作用的原因^[4]。米氮平已经被广泛应用于脑卒中后焦虑抑郁的治疗,也被用于更年期综合征、惊恐、强迫症等的治疗,疗效确切^[5]。米氮平用于老年癌症患者合并抑郁症的治疗安全有效^[6];用于进展期恶性肿瘤患者可明显改善患者的抑郁症状,提高生活质量^[7,8]。本研究中,米氮平能明显降低大肠癌术后化疗患者的HAMD及HAMA评分,经治疗8周后,20例抑郁症患者中有13例HAMD下降至17分以下,有效率85.00%;14例焦虑症患者中有12例HAMA下降至14分以下,有效率为92.86%。提示米氮平能有效改善大肠癌术后化疗相关性焦虑抑郁,疗效显著,与文献报道^[7,8]相一致。而对照组HAMD及HAMA评分均有一定程度的上升,这提示随着疗程的延长,患者的化疗相关性焦虑抑郁症状有逐渐加重趋势,但无统计学差异。

米氮平不影响肝细胞色素P450,提示米氮平与其他药物联合作用少,不会影响化疗药物的疗效。嗜睡和食欲增加是米氮平常见的不良反应,这种不良反应正是化疗患者所需要的。本研究中米氮平组失眠的发生率及恶心、呕吐的发生程度明显低于对照组,但FOLFOX4方案化疗的其他不良反应,如骨髓

抑制、肝肾功能损害、神经毒性等在两组间无统计学差异。提示米氮平在抗焦虑抑郁的同时,可减轻化疗引起的恶心呕吐,改善患者睡眠,且不加重化疗的其他不良反应,从而明显提高患者的生活质量,保证化疗的顺利进行。米氮平具有止吐、改善睡眠的疗效与其独特的作用机制有关。米氮平对5-HT受体的兴奋作用具有选择性,主要作用于5-HT₁受体,对5-HT₂、5-HT₃受体起阻断作用^[4],这种选择性可解释米氮平在抗焦虑的同时可通过对

5-HT₃受体的阻断发挥中枢性止呕止吐作用。研究显示米氮平对各种恶心、呕吐具有广谱的有效性,对恶病质具有良好的止恶心作用,对术后麻醉性呕吐及妊娠呕吐亦有良好的作用^[9-11]。因此化疗中将特异性5-HT₃受体拮抗剂联合米氮平,能发挥更好止吐疗效;同时本药对组胺H1受体有阻滞作用,使米氮平在改善抑郁焦虑的同时具有镇静和改善睡眠的作用。

综上所述,米氮平治疗大肠癌术后患者化疗相关性焦虑、抑郁疗效确切,可显著改善生活质量,减轻化疗引起的不良反应,治疗过程简便,服药依从性好,值得临床推广。

参考文献:

- [1] Hinz A, Krauss O, Hauss JP, et al. Anxiety and depression in cancer patients compared with the general population [J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2010, 19(4): 522-529.
- [2] Benjamin S, Doraiswamy PM. Review of the use of mirtazapine in the treatment of depression [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(10): 1623-1632.
- [3] Schillani G, Capozzo MA, Era D, et al. Pharmacogenetics of escitalopram and mental adaptation to cancer in palliative care: report of 18 cases [J]. *Tumori*, 2011, 97(3): 358-361.
- [4] Nutt DJ. Tolerability and safety aspects of mirtazapine [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2002, 17(Suppl 1): S37-S41.
- [5] Croom KF, Perry CM, Plosker GL. Mirtazapine: a review of its use in major depression and other psychiatric disorders [J]. *CNS Drugs*, 2009, 23(5): 427-452.
- [6] Raji MA, Barnum PD, Freeman J, et al. Mirtazapine for depression and comorbidities in older patients with cancer [J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(9): 1548-1549.
- [7] Kim SW, Shin IS, Kim JM, et al. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2008, 62(1): 75-83.
- [8] Cankurtaran ES, Ozalp E, Soygur H, et al. Mirtazapine improves sleep and lowers anxiety and depression in cancer patients: superiority over imipramine [J]. *Support Care Cancer*, 2008, 16(11): 1291-1298.
- [9] Pae CU. Low-dose mirtazapine may be successful treatment option for severe nausea and vomiting [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2006, 30(6): 1143-1145.
- [10] Kast RE, Foley KF. Cancer chemotherapy and cachexia: mirtazapine and olanzapine are 5-HT₃ antagonists with good anti-nausea effects [J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2007, 16(4): 351-354.
- [11] Chen CC, Lin CS, Ko YP, et al. Premedication with mirtazapine reduces preoperative anxiety and postoperative nausea and vomiting [J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(1): 109-113.