

氟西汀联合坦度螺酮治疗首发抑郁症的临床研究

郑庆梅,李耀东,邓良华,谭祝英,赵小明
(佛山市顺德区伍仲佩纪念医院,广东 佛山 528300)

【摘要】 目的 探讨氟西汀联合坦度螺酮治疗门诊首发抑郁症的效果和安全性,为提高抑郁症的疗效提供参考。**方法** 选择佛山市顺德区伍仲佩纪念医院门诊符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10)抑郁症诊断标准的首发抑郁症患者 72 例,按照门诊单双数病历号分为单药治疗组和联合治疗组各 36 例,两组均采用氟西汀治疗,联合治疗组在此基础上联用坦度螺酮,共治疗 8 周。于治疗前和治疗 2、4、8 周末采用汉密尔顿抑郁量表 17 项版(HAMD-17)评定疗效,于治疗 2、4、8 周末采用副反应量表(TESS)评定安全性。**结果** 治疗前两组 HAMD-17 总评分差异无统计学意义($P>0.05$)。从治疗第 2 周末起,两组 HAMD-17 总评分均较同组治疗前低,差异均有统计学意义(P 均 <0.05),且联合组与单药组 HAMD-17 总评分比较差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。治疗后各时点两组 TESS 评分比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** 氟西汀联合坦度螺酮对首发抑郁症的疗效优于单用氟西汀治疗,二者安全性相当。

【关键词】 氟西汀;坦度螺酮;抑郁症
中图分类号:R749.4 文献标识码:A doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2017.03.012

Clinical study of fluoxetine combined with tandospirone in the treatment of first - episode depression

Zheng Qingmei, Li Yaodong, Deng Lianghua, Tan Zhuying, Zhao Xiaoming
(Wu Zhongpei Memorial Hospital of Shunde District, Foshan 528300, China)

【Abstract】 Objective To explore the efficacy and safety of fluoxetine combined with tandospirone in the treatment of first - episode depression in outpatient department , and to provide reference to improve the curative efficacy of depression . **Methods** A total of 72 patients with first - episode depressive disorder who met the diagnostic criteria of the International Classification of Diseases, tenth edition (ICD - 10) were selected. All participants were divided into the combined treatment group (fluoxetine combined with tandospirone , $n=36$) and single treatment group (fluoxetine treatment alone , $n=36$). They were treated for 8 weeks and evaluated with Hamilton Depression Scale - 17 item (HAMD - 17) before and after treatment for the 2nd , 4th and 8th week. The safety was assessed with Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) at the 2nd , 4th and 8th week. **Results** Before treatment , there was no significant difference in the HAMD - 17 scores between the two groups ($P>0.05$). From the 2nd weekend , the HAMD - 17 total scores of the two groups were lower than the same group before treatment (all $P<0.05$) , and the differences between the combined treatment group and the single treatment group were statistically significant (all $P<0.01$). There was no statistically significant difference between the two groups of TESS scores after treatment (all $P>0.05$). **Conclusion** Fluoxetine combined with tandospirone in the treatment of first - episode depression is superior to fluoxetine , both of which are quite safe .

【Keywords】 Fluoxetine ; Tandospirone ; Depression

抑郁症是精神科常见疾病,近年国内资料报道其时点患病率为 3.31%,终身患病率为 6.87%^[1]。抑郁症多数反复发作,病程迁延,部分患者呈现慢性化,给患者带来痛苦,给家庭和社会带来负担^[2-3],故该疾病越来越受到精神科医生的重视。目前治疗抑郁症的主要方法为药物治疗、物理治疗和心理治疗^[4-7]。药物治疗仍然是治疗抑郁症,特别是中重度抑郁症的主要方法^[8]。但抗抑郁药,不管是选择性 5 - 羟色胺再摄取抑制剂 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI) 类药物还是 5 - 羟色胺 - 去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (Serotonin - norepinephrine Reuptake Inhibitor, SNRI) 类药物,均存在起效慢、疗

效不够理想的缺点,影响了药物的临床使用^[9]。缩短抗抑郁治疗的起效时间不但可以提高患者的治疗依从性、减轻患者痛苦、降低自杀风险和疾病的经济负担,而且是疾病预后的预测因素之一^[10-11]。目前临床上主要通过联合电休克治疗和经颅磁刺激治疗 (Transcranial Magnetic Stimulation , TMS) 等物理治疗方法、合用锂盐和甲状腺素等增效剂,以及联合其他作用机制的抗抑郁药物来提高疗效、缩短起效时间^[12]。有研究显示,坦度螺酮联合抗抑郁药物有提高抑郁症的疗效、缩短起效时间的优点^[13-14]。本研究采用氟西汀联合坦度螺酮治疗首发抑郁症,为提高抑郁症的疗效提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选择佛山市顺德区伍仲佩纪念医院 2013 年 3 月-2015 年 6 月精神科门诊和心理门诊的抑郁症患者。入组标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)抑郁症诊断标准,汉密尔顿抑郁量表 17 项版(Hamilton Depression Scale-17 item, HAMD-17)评分≥17 分;②首次发病,既往未使用抗抑郁药物治疗;③年龄>18 岁。排除标准:①伴自杀及伤害行为;②既往有躁狂发作;③伴有精神病性症状;④伴有心肝肾等严重躯体疾病及脑器质性精神疾病;⑤正在接受心理治疗或其他物理治疗。符合入组标准且不符合排除标准共 72 例,按照门诊单双数病历号分为氟西汀联合坦度螺酮治疗组和单用氟西汀治疗组各 36 例,单数为联合治疗组,双数为单药治疗组。联合治疗组共 34 例完成研究,其中男性 12 例,女性 22 例;平均年龄(29.0±6.5)岁;病程 0.25(0.10~1.40)年。单药治疗组共 33 例完成研究,其中男性 11 例,女性 22 例;平均年龄(30.0±5.7)岁;病程 0.1(0.10~2.10)年。两组年龄、病程、HAMD-17 评分比较差异均无统计学意义(P 均>0.05)。本研究通过佛山市顺德区伍仲佩纪念医院伦理委员会审核批准,研究对象均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

两组均服用氟西汀(百忧解,美国礼来公司)治疗,初始剂量 20 mg/d,2 周内加至治疗剂量,最大剂量为 40 mg/d。联合治疗组在此基础上联合坦度螺酮(希德,日本住友公司)治疗,初始剂量 20 mg/d,在 2 周内加至最大剂量 40 mg/d。根据患者情况可加用

苯二氮草类药物和普萘洛尔改善睡眠和焦虑等状况。

1.3 评定方法

1.3.1 疗效评定

在治疗前和治疗第 2、4、8 周末,由经过一致性培训的 3 名专业人员进行 HAMD-17 评定。测评地点为心理评估室,评定耗时约 30 min。以 HAMD-17 评分减分率评定临床疗效:减分率≥75%为痊愈,50%≤减分率<75%为显著进步,25%≤减分率<50%为进步,减分率<25%为无效;减分率=(治疗前总评分-治疗后总评分)/治疗前总评分×100%。显效=临床痊愈+显著进步。

1.3.2 安全性评定

于治疗第 2、4、8 周末采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale,TESS)评定安全性。治疗前及治疗后进行血、尿常规、肝肾功能、血脂、心电图等检查。

1.4 统计方法

使用 SPSS 17.0 进行统计分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示。组内 HAMD-17 评分比较采用配对 t 检验,两组 HAMD-17 评分比较采用独立样本 t 检验,疗效分析采用 Ridit 分析。检验水准 $\alpha=0.05$,双侧检验。

2 结 果

2.1 两组 HAMD-17 评分比较

治疗前两组 HAMD-17 总评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。从治疗第 2 周末起,两组 HAMD-17 总评分均较同组治疗前低,差异均有统计学意义(P 均<0.05),且联合组与单药组 HAMD-17 总评分比较差异均有统计学意义(P 均<0.01)。见表 1。

表 1 两组 HAMD-17 总评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组 别	HAMD-17 总评分			
	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 8 周
联合组($n=34$)	32.38±6.49	16.21±4.23 ^a	12.11±3.74 ^a	8.15±2.55 ^a
单药组($n=33$)	32.24±4.94	22.03±4.93 ^a	16.39±5.42 ^a	12.03±4.83 ^a
t	0.10	5.20	3.70	4.13
P	0.92	<0.01	<0.01	<0.01

注:HAMD-17,汉密尔顿抑郁量表 17 项版;与同组治疗前比较,^a $P<0.05$

2.2 两组显效率比较

治疗结束时,联合组痊愈 18 例,显著进步 11 例,进步 3 例,无效 2 例;单药组分别为 14、7、8、4 例。两组显效率比较差异有统计学意义(85.3%

vs. 63.6%, $U=439.5,P<0.05$)。

2.3 两组安全性比较

联合治疗组脱落 2 例,其中 1 例因治疗过程不能耐受恶心等胃肠道反应而脱落,1 例因病情加重

入院治疗而退出研究;单药组脱落 3 例,其中 2 例因不能耐受头晕、烦躁、恶心等不良反应,1 例迁往异地。两组治疗 2、4、8 周末的 TESS 评分差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。临床记录未见严重不良事件。见表 2。

表 2 两组 TESS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)			
组 别	TESS 评分		
	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 8 周
联合组($n=34$)	3.20 $\pm$ 3.12	3.08 $\pm$ 4.78	2.02 $\pm$ 4.30
单药组($n=33$)	3.23 $\pm$ 3.38	3.15 $\pm$ 4.03	2.13 $\pm$ 4.17

注:TESS,副反应量表

3 讨 论

本研究结果显示,氟西汀联合坦度螺酮与单用氟西汀治疗的显效率比较差异有统计学意义(85.3% vs. 63.6%, $U=439.5, P<0.05$)。从治疗第 2 周末开始,两组 HAMD-17 评分均较同组治疗前低(P 均 <0.05),且治疗后各时点,两组 HAMD-17 评分差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。提示氟西汀联合坦度螺酮与单用氟西汀治疗均在第 2 周末开始表现出积极的抗抑郁作用,但联合治疗抗抑郁效果更佳,这与国内多个研究结果一致^[13-15]。治疗后各时点,两组 TESS 评分差异均无统计学意义,提示联合用药和单药治疗的安全性均较好。

坦度螺酮为第三代抗焦虑药物,其通过作用于 5-HT_{1A} 受体,使 5-HT_{1A} 受体部分激动而达到抗焦虑的疗效^[16]。另有研究显示,坦度螺酮具有下调 5-HT₂ 受体的作用,同时激活去甲肾上腺素(NE)神经元,通过激动 β 受体而抗抑郁^[17]。动物研究表明,坦度螺酮促进额叶皮质内侧的多巴胺(DA)释放达原来的 1.9 倍,氟西汀促进额叶皮质内侧的 DA 释放达原来的 2 倍,两者联合则促进额叶皮质内侧的 DA 释放达原来的 3.8 倍,推测坦度螺酮有强化氟西汀治疗抑郁症的潜力^[18]。在动物的应激行为模式(如强迫游泳试验)实验中,实验结果始终表现出突触后 5-HT_{1A} 受体激活后产生的与传统抗抑郁药相似的改变^[19]。本研究结果佐证了该类实验结果。

抑郁症是全球最常见和重大的公共健康问题之一。据报道抑郁症将在 2020 年成为仅次于心脑血管疾病的第二大致残性疾病^[20]。SSRI 类药物是目前治疗抑郁症的主要药物,但 SSRI 类药物用于抑郁症的治疗存在疗效欠佳(有效率 60%~70%)、起效慢(4~6 周)的缺点,故影响患者的治疗依从性。如何提高抗抑郁药物疗效和缩短起效时间仍然是抑郁症治疗亟需解决的问题。将坦度螺酮作为增效剂应用于抑郁症的治疗,对提高抗抑郁的疗效、缩短起效

万方数据

时间、减少自杀风险、提高患者满意度有积极意义。综上所述,氟西汀联合坦度螺酮治疗较单用氟西汀治疗对抑郁症的效果更佳,二者安全性相当。本研究由于入组病例较少,未采用双盲设计,存在一定局限性,可能影响研究结果。希望今后可以完善研究设计方法,扩大样本量,进一步论证联合治疗的安全性和有效性。

参考文献

[1] 马辛,李淑然,向应强,等.北京市抑郁症的患病率调查[J].中华精神科杂志,2007,40(2):100-103.

[2] Holma KM, Holma IA, Melartin TK, et al. Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable[J]. J Clin Psychiatry, 2008, 69(2):196-205.

[3] Lin EH, Katon WJ, Vonkorff M, et al. Relapse of depression in primary care. Rate and clinical predictors[J]. Arch Fam Med, 1998, 7(5):443-449.

[4] 陈葵,肖玉莲,李秀华,等.重复高频经颅磁刺激治疗抑郁的临床研究[J].临床和实验医学杂志,2017,16(1):88-90.

[5] Beck CT. Theoretical perspectives of postpartum depression and their treatment implications[J]. MCN Am J Matern Child Nurs, 2009, 27(5):282-287.

[6] 王礼军,郭本禹,张磊.认知行为心理治疗分析系统及其在慢性抑郁症中的应用[J].中国临床心理学杂志,2016,24(4):766-769.

[7] 宋丽,余学,张慧芳.团体心理治疗对抑郁症患者疗效及生活质量的影响[J].中国健康心理学杂志,2013,21(1):51-53.

[8] 李清金,黄宜银,柯来顺.抑郁症治疗方法概述[J].四川精神卫生,2014,27(4):附6-附8.

[9] 薛瑞,张有志,邹莉波.快速起效抗抑郁药物的研究进展[J].中国药理学通报,2008,24(12):1558-1561.

[10] 李建林.抗抑郁药快速起效的重要性[J].上海精神医学,2004,16(1):46-48.

[11] 李建林.抗抑郁药物治疗的起效与疗效评价[J].世界临床药物,2012,33(7):385-387.

[12] 喻东山.抗抑郁药的强化与联合[J].国际精神病学杂志,2007,34(2):101-104.

[13] 李祥仁,朱国奎,汤玲.坦度螺酮联合帕罗西汀治疗抑郁症的临床分析[J].四川精神卫生,2008,21(3):167-168.

[14] 高金松,宋学勤,庞礼娟,等.坦度螺酮联合 SSRIs 类药物治疗抑郁症疗效和安全性的研究[J].中国神经精神疾病杂志,2012,38(5):279-304.

[15] 姚琳,潘丽红.坦度螺酮辅助治疗难治性抑郁症疗效及安全性观察[J].海南医学,2015,26(5):637-640.

[16] 王益文,林崇德,陆祖宏.发展认知神经科学的研究进展[J].自然科学进展,2006,16(12):1530-1535.

[17] 翁史旻,李华芬,顾牛范.抗焦虑新药坦度螺酮[J].中国新药与临床杂志,2000,19(5):353-355.

[18] 喻东山.坦度螺酮的精神科应用[J].四川精神卫生,2009,22(1):附3-附5.

[19] Lucki I. Behavioral studies of serotonin receptor agonists as antidepressant drugs[J]. J Clin Psychiatry, 1992, 52(Suppl 12):24-31.

[20] 李凌江,马辛.抑郁障碍防治指南[M].2版.北京:中华医学电子音像出版社,2015:10.

(收稿日期:2016-10-14)
(本文编辑:陈 霞)