

# 度洛西汀联合褪黑素改善抑郁症患者抑郁情绪及躯体化症状的研究

窦光茜 刘志东 康明秀 马静 王勇 程娟

**【摘要】目的** 探讨度洛西汀联合褪黑素对抑郁患者抑郁情绪及躯体化症状的改善情况。**方法** 选取 2011 年 5 月 - 2014 年 2 月天津安定医院中西医结合科住院患者中符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10) 抑郁发作诊断标准的患者 71 例, 采用分层随机法分为实验组 36 例, 对照组 35 例。对照组患者以度洛西汀系统治疗, 实验组在服用度洛西汀基础上加用褪黑素。两组患者均连续治疗 8 周, 在入组时及治疗后 2、4、8 周末采用汉密顿抑郁量表 24 项版本(HAMD-24) 及躯体化症状自评问卷(SSS) 评定抑郁症状及躯体化症状。**结果** 治疗 8 周后, 两组 HAMD 评分差异有统计学意义( $t = -2.234$ ,  $df = 69$ ,  $P = 0.029$ ), 两组 SSS 评分差异也有统计学意义( $t = -2.093$ ,  $df = 69$ ,  $P = 0.04$ )。**结论** 度洛西汀联合褪黑素能有效改善抑郁患者的躯体化症状和抑郁情绪。

**【关键词】** 褪黑素; 度洛西汀; 抑郁; 躯体化

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.04.008

## Melatonin synergizes with sertraline to improve the somatization symptoms and mood in patients with depressive disorder

DOU Guang-qian<sup>1</sup>, LIU Zhi-dong<sup>1</sup>, KANG Ming-xiu<sup>2</sup>, MA Jing<sup>2</sup>, WANG Yong<sup>2</sup>, CHENG Juan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tianjin 4<sup>th</sup> Centre Hospital, Department of Psychiatry, Tianjin 300140, China

<sup>2</sup>Anding Hospital, Department of Integrative Medicine, Tianjin 300222, China

**【Abstract】Objective** To evaluate the effect of melatonin synergizing with duloxetine in improving the somatization symptoms and mood in patients with depressive disorder. **Methods** 71 subjects were enrolled in this study from the wards of Dept. Integrative Medicine in Anding hospital, from May 2011 to February 2014, who were also randomly divided into 2 groups, namely the study group and the controlled one (36 for study group and 35 for controlled group); duloxetine alone was applied for patients in controlled group, while melatonin, along with duloxetine, was for those in the study group; patients from both groups were assessed with HAMD and SSS at start point, the end of 2 weeks and 4 weeks of treatment, also at the endpoint (8 weeks). **Results** Patients from both groups were much better after 8 weeks of treatment; those in the study group were with lower HAMD and SSS score than the controlled group. **Conclusion** Melatonin synergizing with duloxetine can improve the quality of sleep and mood in patients with depressive disorder.

**【Key words】** Melatonin; Duloxetine; Depression; Somatization

抑郁症作为一种常见、高发的精神科疾病, 已经被越来越多的人所认识。世界卫生组织《2002 年世界卫生组织报告》中就预测, 抑郁症可能在 2020 年成为继心脏病之后的第二大威胁人类生命的疾病<sup>[1]</sup>。对于抑郁症的治疗, 目前已取得了许多进展。近年来, 国内外许多学者又发现褪黑素(MT) 与抑郁症关系密切。MT 又名松果体激素, 属吲哚类化合物, 是 5-羟色胺酸的衍生物, 抑郁症患者脑内 5-羟色胺含量降低, 会导致 MT 合成减少, 另外, 由于 MT 的合成和分

泌受去甲肾上腺素的调节, 故 MT 水平的高低可以提示中枢神经系统去甲肾上腺素的活性, 可见二者关系之密切。本研究通过对抑郁症患者进行抗抑郁治疗的同时, 对实验组加用褪黑素, 以探讨褪黑素对患者抑郁情绪及躯体化症状的影响。

### 1 对象与方法

**1.1 对象** 以 2011 年 5 月 - 2014 年 2 月在天津市安定医院住院的首诊抑郁症患者为研究对象。入组标准: ①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10) 抑郁发作诊断标准<sup>[2]</sup>; ②年龄 18 ~ 60 岁; ③神

作者单位: 300140 天津第四中心医院精神科(窦光茜, 刘志东); 天津安定医院中西医结合科(康明秀, 马静, 王勇, 程娟)

通信作者: 窦光茜, E-mail: 564032424@qq.com

智清楚,经简易智力状态检查(Mini-mental State Examination, MMSE)后排除痴呆,有一定表达能力;④视力正常;⑤汉密顿抑郁量表 24 项版本(Hamilton Depression Scale, HAMD-24)总评分 $\geq 20$ 分,由 2 名经过培训的主治医师一致诊断。⑥入院前 2 周内未服用精神药物或经药物清洗 2 周后入组。患者及监护人知情同意。排除标准:①合并有其他精神障碍或药物、酒精滥用;②严重躯体疾病;③近期有严重感染或手术者;④妊娠及哺乳期女性。脱落标准:如有被试出现严重躯体化障碍且无法耐受,予以药物对症治疗,视为脱落。符合入组排除标准共 71 例,男性 32 例,女性 39 例。采用分层随机法分为实验组和对照组。实验组男性 16 例,女性 20 例,年龄 20~58 岁,平均年龄( $38.9 \pm 8.0$ )岁;对照组男性 16 例,女性 19 例,年龄 19~54 岁,平均年龄( $36.7 \pm 7.9$ )岁。两组患者在年龄、性别、用药剂量方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 1.2 方法

### 1.2.1 测评工具

(1) 躯体化症状自评问卷(Self-rating Somatization Symptom Scale, SSS)由 20 个条目组成,涉及全身各系统的多数躯体化症状,采用 1~4 分的 4 级评分法,总分超过 40 分判定为阳性,得分越高表明躯体化程度越重<sup>[3]</sup>。

(2) HAMD-24,大部分项目采用 0~4 的 5 级

评分法,少数项目采用 0~2 的 3 级评分法。总分能较好的反映病人的病情严重程度,即病情越轻,得分越低;病情越重,得分越高。总分 $\geq 20$ 分,可能是轻度或中度抑郁<sup>[4]</sup>。

(3) 副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)检查血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血糖等常规生化检查,心电图等。

1.2.2 干预及测评方法 实验组、对照组进行为期 8 周的度洛西汀(美国礼来药业,产品批号 C070449)抗抑郁治疗,口服剂量为 60mg/d(30mg 2 次/日);实验组辅以褪黑素(维灵牌褪黑素片,美国维灵生物医学集团,卫食健进字(2001)第 0017 号),口服剂量 1mg/d(睡前服用,1 次/日)。分别在入组时、第 2、4、8 周末由 2 名经过培训的医师进行 HAMD-24 及 SSS 测评。

1.3 统计方法 采用 SPSS17.0 进行数据分析,统计方法包括独立样本  $t$  检验及配对  $t$  检验。

## 2 结 果

2.1 HAMD 评分比较 基线期两组 HAMD 评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2 周时,实验组与对照组 HAMD 评分较治疗前低。8 周时,实验组与对照组 HAMD 评分较 4 周时降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 1。

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

| 组 别           | HAMD 评分          |                               |                                |                                |
|---------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|               | 0 周              | 2 周                           | 4 周                            | 8 周                            |
| 实验组( $n=36$ ) | 34.11 $\pm$ 5.34 | 29.78 $\pm$ 4.80 <sup>d</sup> | 22.50 $\pm$ 6.13 <sup>ad</sup> | 17.36 $\pm$ 3.56 <sup>bd</sup> |
| 对照组( $n=35$ ) | 35.11 $\pm$ 5.43 | 30.77 $\pm$ 5.17 <sup>d</sup> | 25.06 $\pm$ 5.77 <sup>ad</sup> | 19.20 $\pm$ 3.38 <sup>bd</sup> |

注:各組间同期比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;各組内本次与上次评分比较<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$ 。

2.2 两组 SSS 评分比较 基线期两组 SSS 得分差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2 周时,实验组与对照组 SSS 得分较治疗前低。4 周时,实验组 SSS 得分较 2 周时低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。8 周时,实验组与对照组 SSS 得分较 4 周时低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 2。

2.3 不良反应 8 周末,实验组、对照组不良反应发生率分别为 4 例(5.63%)、3 例(4.23%),差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.136$ , $P = 0.934$ )。不良反应主要为恶心呕吐、便秘、口干等,均为轻度,能耐受,没有被试因为不能耐受不良反应而退出研究。

表 1 两组 SSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

| 组 别           | SSS 评分            |                                |                               |                                |
|---------------|-------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|               | 0 周               | 2 周                            | 4 周                           | 8 周                            |
| 实验组( $n=36$ ) | 63.64 $\pm$ 10.19 | 57.42 $\pm$ 9.47 <sup>d</sup>  | 51.08 $\pm$ 9.18 <sup>d</sup> | 43.08 $\pm$ 9.72 <sup>ad</sup> |
| 对照组( $n=35$ ) | 62.77 $\pm$ 11.22 | 57.69 $\pm$ 10.03 <sup>c</sup> | 53.49 $\pm$ 9.31              | 47.49 $\pm$ 8.31 <sup>ad</sup> |

注:两组间同一时间比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;组内本次与上次评分比较<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$ 。

### 3 讨 论

抑郁症患者往往以失眠、疼痛等躯体化症状为主诉就诊,而躯体化症状不但会加重患者的疾病负担,还和抑郁症的复发、心脑血管疾病、社会功能受损及高自杀率呈正相关<sup>[5]</sup>。度洛西汀作为 5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)再摄取的双重抑制剂,其对 5-HT 的抑制作用能有效治疗抑郁症患者的抑郁情绪及自杀行为,而对去甲肾上腺素的抑制作用对抑郁所伴发的慢性疼痛等躯体症状具有一定疗效,进而提高患者的生活质量<sup>[6]</sup>。Hirschfeld<sup>[7]</sup>的研究都证实了服用度洛西汀 2 周即可快速缓解患者的抑郁症状,同时缓解其躯体症状,包括肌肉疼痛、腹部绞痛及头痛。本次研究结果与上述研究结果类似:发现单独使用度洛西汀不仅可以有效缓解患者的抑郁症状,同时对患者的躯体化症状,尤其是疼痛,也有一定程度的改善,本研究结果与上述研究类似,单一应用度洛西汀在缓解抑郁症状的同时,对患者躯体疼痛确有很好的改善效果。

而对于 MT 与抑郁症的关系,目前的研究仍没有定论,比较一致的观点是抑郁发作时 MT 分泌量下降,抑郁症状经有效治疗缓解后其分泌量上升<sup>[8]</sup>。MT 的合成和分泌受去甲肾上腺素的影响,同时 5-HT 是 MT 的前体,抑郁症患者脑内 5-HT 含量降低可能导致 MT 的合成、分泌减少。虽然目前没有研究可以证实 MT 与抑郁发作之间的因果关系,但已经有 MT 治疗抑郁发作的临床报道,对于重度抑郁发作亦有疗效<sup>[9-10]</sup>。本研究发现,褪黑素联合度洛西汀在缓解抑郁情绪及躯体疼痛上效果优于单一使用度洛西汀;提示联合褪黑素能提高度洛西汀的抗抑郁效果;对改善患者躯体疼痛亦有一定帮助。

MT 联合度洛西汀抗抑郁治疗,能更好地改善患者的抑郁症状,对患者的躯体化症状同时也起到了较为满意的治疗作用,为今后的临床治疗工作提供了崭新的思路。

### 参 考 文 献

- [1] 包祖晓,赵国平,孙伟.开心散对抑郁症患者血浆褪黑素的影响[J].中医药学报,2011,39(3):53-54.
- [2] 沈渔邨.精神病学[M].北京:人民卫生出版社,2002:192-234.
- [3] 李晓丽,毛家亮,何奔.心脏神经症患者躯体化症状自评量表的临床应用[J].中国误诊学杂志,2008,8(20):4798-4799.
- [4] 张明园.精神科评定量表手册[M].长沙:湖南科学技术出版社,2003:122-127.
- [5] Bolge SC, Joish VN, Balkrishnan R, et al. Burden of chronic sleep maintenance insomnia characterized by nighttime awakenings among anxiety and depression sufferers: results of a national survey [J]. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2010, 13 (1): 15-20.
- [6] 肖云,何茹.度洛西汀对躯体化障碍患者抑郁症状疗效及生活质量的研究[J].实用药物与临床,2008,11(3):135-136.
- [7] Hirschfeld RM, Vornik LA. Newer antidepressants: reviews of efficacy and safety of escitalopram and duloxetine [J]. Clin Psychiatry, 2004, 65(14):46-52.
- [8] Seidman SN, Araujo AB, Roose SP, et al. Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder [J]. Am J Psychiatry, 2002, 159(3):456-459.
- [9] Habeck C, Rakitin B C, Moeller J, et al. An event-related fMRI study of the neurobehavioral impact of sleep deprivation on performance of a delayed-match-to-sample task [J]. Brain Res Cogn Brain Res, 2004, 18(3):306-321.
- [10] Fava M, Targum SD, Nierenberg AA, et al. An exploratory study of combination buspirone and melatonin SR in Major Depressive Disorder (MDD): a possible role for neurogenesis in drug discovery [J]. J Psychiatr Res, 2012, 46(12):1553-63.

(收稿日期:2014-06-17)