

舍曲林联合小剂量奥氮平对 抑郁焦虑共病患者的疗效

王芳¹, 马元业^{1*}, 杨冬冰¹, 董诚², 刘文燕¹, 张子明¹

(1. 甘肃省天水市第三人民医院, 甘肃 天水 741000;

2. 甘肃省天水市复退军人精神病疗养院, 甘肃 天水 741000

*通信作者: 马元业, E-mail: ywmnh1234@163.com)

【摘要】目的 观察舍曲林联合小剂量奥氮平对抑郁焦虑共病的疗效、安全性及其对患者睡眠质量的影响, 为抑郁焦虑共病的治疗提供参考。**方法** 纳入 2019 年 10 月–2020 年 8 月在甘肃省天水市第三人民医院和天水市复退军人精神病疗养院门诊就诊、符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10)抑郁发作和广泛性焦虑障碍诊断标准的 121 例患者为研究对象, 按照随机数字表法分为研究组($n=61$)和对照组($n=60$), 研究组采用舍曲林联合小剂量奥氮平治疗, 对照组采用舍曲林治疗, 观察期 8 周。于治疗前和治疗后第 1、2、4、6、8 周采用汉密尔顿抑郁量表 17 项版(HAMD-17)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评定病情严重程度, 采用匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评定睡眠质量, 采用副反应量表(TESS)评定药物不良反应。**结果** 治疗后, 两组 HAMD-17、HAMA 和 PSQI 评分均低于治疗前, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后各时点, 研究组 HAMD-17、HAMA 和 PSQI 评分均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 舍曲林联合小剂量奥氮平与单一舍曲林对抑郁焦虑共病的治疗均有效, 但联合用药在改善焦虑和失眠症状方面的效果更好、安全性更高。

【关键词】 舍曲林; 奥氮平; 抑郁焦虑共病; 睡眠

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20201106002

Efficacy of sertraline combined with low-dose olanzapine in patients with depression and anxiety comorbidity

Wang Fang¹, Ma Yuanye^{1*}, Yang Dongbing¹, Dong Cheng², Liu Wenyan¹, Zhang Ziming¹

(1. The Third People's Hospital of Tianshui, Tianshui 741000, China;

2. The Sanatorium for Mental Illness of Veterans in Tianshui, Tianshui 741000, China

*Corresponding author: Ma Yuanye, E-mail: ywmnh1234@163.com)

【Abstract】 Objective To observe the efficacy and safety of sertraline combined with low-dose olanzapine in the treatment of depression and anxiety comorbidity and its effect on sleep quality, so as to provide references for the related clinical treatment. **Methods** A total of 121 patients who met the diagnostic criteria of International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) for depressive episode and generalized anxiety disorder in The Third People's Hospital of Tianshui and the Sanatorium for Mental Illness of Veterans in Tianshui from October 2019 to August 2020 were enrolled, and they were divided into two groups according to the random number table method. Study group ($n=61$) received sertraline combined with low-dose olanzapine, while control group ($n=60$) received sertraline only. Then the disease severity degree, sleep quality and adverse reactions were assessed using Hamilton Depression Scale - 17 item (HAMD-17), Hamilton Anxiety Scale (HAMA), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) at the baseline, 1st, 2nd, 4th, 6th and 8th weekend, respectively. **Results** Post-treatment HAMD-17, HAMA and PSQI scores in both groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$). At each time point after treatment, HAMD-17, HAMA and PSQI scores of study group were lower than those of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Sertraline alone and its combination with low-dose olanzapine are both effective in the treatment of depression and anxiety comorbidity, while the combination therapy achieves better efficacy and higher safety in alleviating anxiety and insomnia symptoms.

【Keywords】 Sertraline; Olanzapine; Depression and anxiety comorbidity; Sleep

抑郁和焦虑障碍在同一个体共存, 即称为抑郁和焦虑共病^[1]。有调查显示, 抑郁障碍与焦虑障碍的共病率达 19.2%~80%, 其中 60%~90% 的抑郁患者伴有焦虑障碍, 50% 的焦虑症患者伴有抑郁^[2], 55% 的抑郁症患者自杀是由于共病焦虑^[3]。

与单纯抑郁症相比, 抑郁伴发焦虑的患者病程迁延, 治愈率低, 复发率高; 患者对药物治疗反应差, 具有更长的治疗不应期; 伴发的睡眠障碍更严重, 甚至掩盖了抑郁焦虑情绪, 增加临床治疗难度^[4-6]。为了尽快解除患者的痛苦, 提高治疗效果, 临床工

作者进行了积极探索,尤以新型抗抑郁药联合新型抗精神病药是目前研究的热点,但不同研究结论之间存在较大差异^[7-9]。因新型抗抑郁药多不具有镇静作用,不能改善抑郁焦虑共病患者的失眠症状,且起效缓慢,若失眠症状不能尽早改善,常常影响患者的治疗依存性,导致治疗失败。目前尚缺乏新型抗抑郁药联合新型抗精神病药改善抑郁焦虑共病患者睡眠障碍的循证医学支持。本研究以单用舍曲林治疗与舍曲林联合小剂量奥氮平治疗的抑郁焦虑共病患者为研究对象,比较两种治疗方法的效果及其对患者失眠症状的改善情况,为抑郁焦虑共病患者的临床治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入 2019 年 10 月-2020 年 8 月在天水市第三人民医院和天水市复退军人精神病疗养院门诊就诊的抑郁焦虑共病患者为研究对象。入组标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)抑郁发作和广泛性焦虑障碍诊断标准;②汉密尔顿抑郁量表 17 项版(Hamilton Depression Scale-17 item, HAMD-17)评分 ≥ 17 分,汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分 ≥ 14 分;③年龄 18~65 岁;④血常规、甲状腺功能、肝肾功、心脑电图均正常或虽异常但无临床意义。排除标准:①入组前两周内使用过抗抑郁药、抗精神病药、中药治疗或接受无抽搐电休克、重复经颅磁刺激治疗者;②有明显的精神病性症状和自杀行为者;③伴有心、肝、肾、甲状腺等严重躯体疾病者;④有癫痫病史者;⑤成瘾物质依赖或成瘾者;⑥妊娠或哺乳期妇女。符合入组标准且不符合排除标准共 121 例。采用随机数字表法分为研究组($n=61$)和对照组($n=60$)。所有患者家属均签署知情同意书,本研究经天水市第三人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

对两组患者给予舍曲林胶囊(四川省百草生物药业有限公司,生产批号:201003 NO. 046)治疗,起始剂量 50 mg/d,早饭后顿服,2 周内调整剂量为 50~150 mg/d。研究组在此基础上联用奥氮平(齐鲁制药有限公司,生产批号:9L1442DJO)治疗,2.5~5 mg 睡前顿服。观察期 8 周。在治疗期间禁止使用无抽

搐电休克治疗、重复经颅磁刺激、心境稳定剂、其他抗抑郁药和苯二氮草类药物等。对药物不能耐受者可随时退出本研究。

1.3 评定工具

采用 HAMD-17 评定抑郁严重程度, HAMD-17 大部分条目采用 0~4 分 5 级评分,个别条目采用 0~2 分 3 级评分,总评分越高代表抑郁程度越重。总评分 24 分以上为严重抑郁, 17~23 分为中度抑郁, 7~16 分为轻度抑郁, 7 分以下为无抑郁症状。以 HAMD-17 评分减分率评定疗效:减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$ 。减分率 $\geq 75\%$ 为治愈, $25\% \leq$ 减分率 $< 75\%$ 为有效,减分率 $< 25\%$ 为无效,有效率=(治愈人数+有效人数)/该组患者总数 $\times 100\%$ 。

采用 HAMA 评定焦虑严重程度, HAMA 共 14 个条目,采用 0~4 分 5 级评分,总评分越高代表焦虑程度越重。总评分 29 分以上为严重焦虑, 14~29 分为肯定有焦虑, 7~13 分为可能有焦虑, 7 分以下为无焦虑。

采用匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评定睡眠质量, PSQI 共 19 个自评条目和 5 个他评条目,其中前 18 个自评条目参与计分,并组成 7 个因子,每个因子按 0~3 分计分:总评分 0~5 分睡眠质量很好, 6~10 睡眠质量还行, 11~15 分睡眠质量一般, 16~21 分睡眠质量很差。

采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定治疗过程中的不良反应。

1.4 评定方法

在治疗前和治疗后第 1、2、4、6、8 周分别进行 HAMD-17、HAMA 和 PSQI 评定,治疗后第 8 周进行 TESS 评定。由经过统一培训的 2 名主治医师独立进行量表评定。每次评定均在相对独立且安静的房内进行,采用统一指导语,每次评定耗时 20~30 min。

1.5 统计方法

采用 SPSS 21.0 进行统计分析。两组 HAMD-17、HAMA 及 PSQI 评分等计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;疗效、性别等计数资料的组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 两组一般资料及脱落情况

研究组男性 20 例,女性 41 例;年龄 21~62 岁 [(36.36 \pm 8.46)岁],首发患者 40 例,复发患者 21 例;

病程(6.12±3.17)月。对照组男性 18 例,女性 42 例,年龄 20~65 岁[(36.68±8.21)岁],首发患者 38 例,复发患者 22 例;病程(5.96±3.76)月。治疗过程中,研究组有 4 例患者脱落,其中 2 例因头晕疲乏而退出,2 例于治疗第二周失访。对照组共脱落 11 例,其中 4 例因失眠联用苯二氮草类药物,1 例因厌世念头加重而换用文拉法辛治疗,6 例于治疗第二周失访。两组脱落病例数差异有统计学意义($\chi^2=3.862, P=0.049$)。所有脱落病例不纳入统计分析。

2.2 两组 HAMD-17、HAMA 和 PSQI 评分比较

治疗前,两组 HAMD-17、HAMA 和 PSQI 评分差异均无统计学意义(P 均>0.05)。治疗后,两组 HAMD-17 和 HAMA 评分均低于同组治疗前,且治疗后各时点研究组 HAMD-17、HAMA 和 PSQI 评分

均低于对照组,差异均有统计学意义(P 均<0.05)。见表 1。

2.3 两组疗效比较

治疗 8 周后,研究组治愈 16 人、有效 32 人、无效 9 人;对照组分别为 10 人、23 人、16 人。研究组治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义(84.21% vs. 67.35%, $\chi^2=4.158, P=0.041$)。

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中,两组患者血常规、肝肾功、血糖及心电图均未发生明显异常变化。两组不良反应主要表现为头晕疲乏、厌食、恶心、焦虑不安、便秘和失眠。两组焦虑不安和失眠发生率差异有统计学意义($P<0.05$ 或 0.01)。见表 2。

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

组别	HAMD-17 评分					
	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 6 周	治疗后 8 周
研究组(n=57)	23.33±3.44	19.33±3.18	15.91±3.59	12.75±4.47	11.53±4.93	8.96±5.49
对照组(n=49)	23.14±3.08	20.59±3.20	17.53±3.61	14.78±4.40	13.82±4.97	11.33±5.48
<i>t</i>	0.299	-2.027	-2.308	-2.338	-2.375	-2.217
<i>P</i>	0.766	0.045	0.023	0.021	0.019	0.029

组别	HAMA 评分					
	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 6 周	治疗后 8 周
研究组(n=57)	21.04±3.12	17.58±3.01	14.61±3.30	11.60±4.08	9.32±4.56	8.09±4.96
对照组(n=49)	21.20±3.35	18.92±3.26	15.92±3.40	13.41±4.18	11.29±4.73	10.16±5.25
<i>t</i>	-0.268	-2.200	-2.002	-2.252	-2.179	-2.090
<i>P</i>	0.789	0.030	0.048	0.026	0.032	0.039

组别	PSQI 评分					
	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 6 周	治疗后 8 周
研究组(n=57)	14.42±4.34	11.07±3.62	9.46±3.18	7.61±3.06	6.82±3.09	6.09±3.11
对照组(n=49)	14.27±4.51	12.59±3.94	10.94±3.65	9.24±3.61	8.37±3.63	7.51±3.74
<i>t</i>	0.211	-2.398	-2.564	-2.872	-2.698	-2.435
<i>P</i>	0.857	0.041	0.027	0.013	0.020	0.035

注:HAMD-17,汉密尔顿抑郁量表 17 项版;HAMA,汉密尔顿焦虑量表,PSQI,匹兹堡睡眠质量指数量表

表 2 两组不良反应比较(例次)

组别	不良反应					
	头晕疲乏	厌食	恶心	焦虑不安	便秘	失眠
研究组(n=57)	8	2	5	3	4	1
对照组(n=49)	3	6	6	9	2	11
χ^2	1.774	2.882	0.342	4.682	0.425	11.240
<i>P</i>	0.183	0.090	0.599	0.030	0.514	0.001

3 讨论

目前对抑郁焦虑共病的治疗,主要有心理和药物治疗,虽然多数研究^[10-11]建议采用药物联合心理治疗,但因心理治疗周期较长,患者往往很难坚持,

故药物治疗仍是主要治疗方法。目前药物治疗以新型抗抑郁剂作为一线药物,可有效缓解抑郁症状及伴发的焦虑症状^[12]。舍曲林胶囊为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂,在临床中改善抑郁和焦虑症状疗效肯定,在《中国抑郁障碍防治指南》(第 2 版)中作为治疗抑郁症的 A 级推荐药物,但一般在 2~4 周起效^[13],对毒蕈碱样受体(M₁)和组胺受体(H₁)作用轻微,几乎不能改善睡眠质量,甚至可能加重失眠症状。奥氮平为多受体新型抗精神病药,能够阻断 5-HT_{2A}、D₂、D₁、D₄、M₁和 H₁受体,具有镇静和改善睡眠的作用^[14]。在理论上两种药物联合使用能够改

善抑郁焦虑共病患者的失眠症状。

本研究中,接受为期 8 周的舍曲林胶囊联合小剂量奥氮平治疗的患者,治疗效果优于单用舍曲林的患者(84.21% vs. 67.35%, $\chi^2=4.158, P=0.041$),与肖长久等^[9]研究结果基本一致。根据 HAMD-17、HAMA 及 PSQI 评分结果,从治疗第 1 周末开始,治疗后各时点两组各量表评分比较,研究组均低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。提示舍曲林联合小剂量奥氮平对焦虑抑郁共病患者的焦虑、抑郁情绪及睡眠质量的改善优于单用舍曲林,与王学燕等^[15]研究结果基本一致。研究过程中,研究组脱落 4 例,对照组脱落 11 例,两组脱落例数比较差异有统计学意义($\chi^2=3.862, P=0.049$),提示研究组的治疗依从性优于对照组。

不良反应方面,两组主要表现为头晕疲乏、厌食、恶心、焦虑不安、便秘及失眠。在头晕疲乏、厌食、恶心及便秘方面,两组发生率比较差异无统计学意义(P 均 >0.05);而在焦虑不安及失眠方面,两组发生率差异有统计学意义($P<0.05$ 或 0.01),与已有研究结果一致^[16-17],即奥氮平有助于改善患者睡眠质量。奥氮平联合舍曲林能够在治疗早期改善抑郁焦虑共病患者的焦虑不安症状,其作用机制可能与奥氮平阻断 H_1 、 M_1 受体以及 $5-HT_{2A}$ 、 $5-TH_{1A}$ 受体有关,较早缓解了患者的焦虑、紧张不安和失眠症状,尤其对改善抑郁焦虑共病患者的失眠症状效果较好,与已有研究结果^[18-19]基本一致。

综上所述,舍曲林联合小剂量奥氮平对抑郁焦虑共病患者的临床疗效及安全性优于单用舍曲林,有助于改善患者的焦虑、紧张不安及失眠症状。本研究的局限性在于样本量较小,未能进行双盲对照研究,未来可在该研究基础上进一步扩大样本量以观察其长期临床疗效及安全性。

参考文献

- [1] 刘振静,李璟,李玉焕.心理治疗对老年抑郁和焦虑共病患者认知功能的影响[J].中国健康心理学杂志,2016,24(5):752-755.
- [2] 金睿,徐理,杨玥,等.焦虑与抑郁障碍共病患者症状与血清甲状腺激素水平的相关分析[J].四川精神卫生,2016,29(4):323-326.
- [3] Schaffer A, Levitt AJ, Bagby RM, et al. Suicidal ideation in major depression: sex differences and impact of comorbid anxiety [J]. Can J Psychiatry, 2000, 45(9): 822-826.
- [4] 何小婷,孙宁,杜巧荣,等.抑郁症伴焦虑症状的影响因素分析[J].中国神经精神疾病杂志,2016,42(4):206-210.
- [5] Altamura AC, Montresor C, Salvadori D, et al. Does comorbid subthreshold anxiety affect clinical presentation and treatment response in depression? A preliminary 12-month naturalistic study[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2004, 7(4): 481-487.
- [6] 魏倩倩,焦志安,高进,等.焦虑症状对抑郁症治疗效果的影响[J].山东大学学报(医学版),2012,50(9):113-117.
- [7] 王彬彬,赵志欣.奥氮平联合文拉法辛缓释片治疗躯体形式障碍疗效观察[J].中国健康心理学杂志,2012,20(7):968-969.
- [8] 宁秋芬,张晓莉.氟西汀联合奥氮平治疗焦虑性抑郁症疗效的初步评定[J].深圳中西医结合杂志,2020,30(7):168-169.
- [9] 肖长久,陈海珠,程国强,等.小剂量奥氮平联合文拉法辛对重度抑郁患者急性期治疗临床效果的观察[J].国际精神病学杂志,2018,45(2):278-281.
- [10] 李赓,曹艳玲,李丽梅,等.抑郁症共病焦虑障碍患者病理心理学相关因素分析[J].宁夏医科大学学报,2016,38(12):1420-1423.
- [11] 陈征,曹江,杨彩霞,等.心理治疗对于老年抑郁和焦虑共病患者的效果观察[J].国际精神病学杂志,2019,46(1):84-87.
- [12] 李凌江,马辛.中国抑郁障碍防治指南[M].2版.北京:中华医学电子音像出版社,2015:56-62.
- [13] 江开达.抑郁障碍防治指南[M].北京:北京大学医学出版社,2007:34-35.
- [14] 陆林.沈渔邨精神病学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2020:423-427.
- [15] 王学燕,周玉珍,杨红梅,等.喹硫平与奥氮平对帕罗西汀治疗抑郁症伴焦虑障碍患者增效作用的比较[J].中国民康医学,2015,27(6):29-30,32.
- [16] 范莹,刘辉.盐酸舍曲林片联合奥氮平治疗急性脑梗死合并焦虑抑郁的效果[J].临床医学,2020,40(10):98-99.
- [17] 齐艳.帕罗西汀联合奥氮平对抑郁症并发睡眠障碍患者的疗效及安全性[J].天津药学,2017,29(6):55-57.
- [18] Papakostas GI, Shelton RC. Use of atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder [J]. Curr Psychiatry Rep, 2008, 10(6): 481-486.
- [19] Stip E, Remington GJ, Dursun SM, et al. A Canadian multicenter trial assessing memory and executive functions in patients with schizophrenia spectrum disorders treated with olanzapine[J]. J Clin Psychopharmacol, 2003, 23(4): 400-404.

(收稿日期:2020-11-06)

(本文编辑:陈霞)