

盐酸氟西汀联合利培酮治疗难治性抑郁症的效果及对患者睡眠质量的影响

古力巴克然木·阿布拉, 马 瑞, 邹韶红*

(新疆维吾尔自治区人民医院, 新疆 乌鲁木齐 830001)

* 通信作者: 邹韶红, E-mail: zoushaohong@126.com)

【摘要】 目的 探讨盐酸氟西汀联合利培酮治疗难治性抑郁症临床效果及对患者睡眠质量的影响, 为难治性抑郁症的治疗提供参考。**方法** 选取 2015 年 1 月 - 2016 年 10 月就诊于新疆维吾尔自治区人民医院符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10) 诊断标准的 92 例难治性抑郁症患者, 采用随机数字表法分为盐酸氟西汀组(对照组)和盐酸氟西汀联合利培酮组(观察组)各 46 例, 疗程 8 周。于治疗前和治疗 8 周后, 采用汉密尔顿抑郁量表 17 项版(HAMD-17) 评定疗效, 采用匹兹堡睡眠指数量表(PSQI) 评定睡眠质量, 采用自制不良反应记录表记录药物治疗过程中不良反应发生情况。**结果** 治疗 8 周后, 观察组总有效率高于对照组(93.5% vs. 78.3%, $\chi^2 = 4.39, P < 0.05$), 观察组 HAMD-17 评分低于对照组[(13.2 ± 2.8) 分 vs. (16.3 ± 3.4) 分, $t = 4.77, P < 0.01$], PSQI 评分较对照组低[(10.2 ± 1.2) 分 vs. (12.1 ± 1.4) 分, $t = 6.99, P < 0.01$]。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义(6.5% vs. 13.0%, $\chi^2 = 0.49, P = 0.48$)。**结论** 单用盐酸氟西汀与盐酸氟西汀联合利培酮均可改善难治性抑郁症患者的临床症状及睡眠质量, 但联合用药较单用盐酸氟西汀效果更好, 二者安全性相当。

【关键词】 盐酸氟西汀; 利培酮; 难治性抑郁症; 睡眠质量

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2017.02.006

Curative efficacy of fluoxetine hydrochloride combined with risperidone on refractory depression and its effect on sleep quality

Gulibakeranmu · A bula, Ma Rui, Zou Shaohong*

(The People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China)

* Corresponding author; Zou Shaohong, E-mail: zoushaohong@126.com)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of fluoxetine hydrochloride combined with risperidone in treating patients with refractory depression and its influence on sleep quality, which aimed to provide a reference for the effective treatment of refractory depression. **Methods** Based on International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10), 92 patients with refractory depression were enrolled in the Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital from January 2015 to October 2016. They were divided into fluoxetine hydrochloride group (control group) and fluoxetine hydrochloride combined with risperidone group (observation group) with each 46 cases through the random number table method. Both groups were treated for 8 weeks. Before and after treatment, the Hamilton Depression Scale - 17 item (HAMD-17) was used to assess the efficacy, the sleep quality was assessed by the Pittsburgh Sleep Index Scale (PSQI), and the self-made adverse events were used to record the adverse effects. **Results** After 8 weeks of treatment, the total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (93.5% vs. 78.3%, $\chi^2 = 4.39, P < 0.05$). The HAMD-17 score in the observation group was lower than that in the control group [(13.2 ± 2.8) vs. (16.3 ± 3.4), $t = 4.77, P < 0.01$]. The PSQI score was lower than the control group [(10.2 ± 1.2) vs. (12.1 ± 1.4), $t = 6.99, P < 0.01$]. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (6.5% vs. 13.0%, $\chi^2 = 0.49, P = 0.48$). **Conclusion** Fluoxetine hydrochloride and fluoxetine hydrochloride combined with risperidone can improve the clinical symptoms and sleep quality of refractory depression, but the combined effect is better than fluoxetine hydrochloride alone, the two are quite safe.

【Keywords】 Fluoxetine hydrochloride; Risperidone; Refractory depression; Sleep quality

抑郁症是临床上常见的精神科疾病, 以显著而持久的心境低落为主要临床特征, 常伴有睡眠障碍, 严重者甚至出现自杀倾向^[1]。其中, 高达 20% ~

40% 的患者为难治性抑郁症, 其治疗一直是临床研究的热点^[2]。有研究显示^[3], 对于难治性抑郁症而言, 非典型抗精神病药能够提高治疗效果, 但临床实

践中尚缺乏标准的治疗方案,仍有待进一步探索。目前关于氟西汀联合利培酮治疗难治性抑郁症的研究较少,其疗效和预后并不十分清楚。本研究探讨常用抗抑郁药物氟西汀联合非典型抗精神病药利培酮治疗难治性抑郁症的临床疗效及对患者睡眠质量的影响,以期为难治性抑郁症的用药提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

以 2015 年 1 月 - 2016 年 10 月在新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科治疗的难治性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)精神与行为障碍分类抑郁症的相关诊断标准^[4];②汉密尔顿抑郁量表 17 项版(Hamilton Depression Scale - 17 item, HAMD - 17)评分 ≥ 17 分;③经过两种不同作用机制的抗抑郁药足剂量、足疗程治疗后临床症状无改善;④对本研究知情同意。排除标准:①既往应用盐酸氟西汀、利培酮治疗症状无明显改善患者;②神经系统器质性疾病导致的抑郁症患者;③严重心肺、肝肾功能不全者;④精神活性药物依赖等患者。符合入组标准且不符合排除标准共 92 例,采用随机数字表法分为观察组和对照组各 46 例。其中观察组男性 22 例,女性 24 例;年龄 18 ~ 60 岁,平均(46.2 ± 9.8)岁;病程 3 ~ 28 月,平均(19.8 ± 8.9)月。对照组男性 20 例,女性 26 例;年龄 20 ~ 62 岁,平均(45.7 ± 9.3)岁;病程 3 ~ 30 月,平均(19.3 ± 8.2)月。两组性别($\chi^2 = 0.175, P = 0.676$)、年龄($t = 0.251, P = 0.802$)和病程($t = 0.280, P = 0.780$)差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。本研究经新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

两组均给予盐酸氟西汀(百忧解,美国礼来公司, J20130010)治疗,起始剂量 20 mg/d,1 周后逐渐

调整,最大剂量为 40 mg/d。观察组在此基础上联合利培酮(维思通,西安杨森制药有限公司, H20010339)治疗,剂量 0.5 ~ 2.0 mg/次,1 次/d。疗程均为 8 周。

1.3 疗效评定

于治疗前和治疗 8 周后在科室会议室进行 HAMD - 17 和匹兹堡睡眠指数量表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评定,每次均由 2 名医生进行评定,测评耗时 30 min。HAMD - 17 大部分为 5 级评分,无、轻度、中度、重度、很重,分别计 0 ~ 4 分;部分项目为 3 级评分,无、轻 - 中度、重度,分别计 0 ~ 2 分,总评分 ≤ 8 分为无抑郁;8 分 $<$ 总评分 ≤ 17 分为轻度抑郁;17 分 $<$ 总评分 ≤ 24 分为中度抑郁;总评分 > 24 分为重度抑郁。以 HAMD - 17 评分减分率评定临床疗效:减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈,50% \leq 减分率 $< 75\%$ 为显著进步,25% \leq 减分率 $< 50\%$ 为进步,减分率 $< 25\%$ 为无效,其中痊愈、显著进步和进步均为治疗有效。HAMD - 17 评分减分率 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分 $\times 100\%$ 。PQSI 共 18 个条目,包括 7 个因子,每个因子评分 0 ~ 3 分,PQSI 总评分范围 0 ~ 21 分,评分越高,睡眠质量越差。采用自制不良反应记录表记录药物治疗过程中不良反应发生情况。

1.4 统计方法

采用 SPSS 16.0 进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验比较分析,计数资料采用 χ^2 检验比较分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗 8 周后,观察组治疗总有效率高高于对照组,差异有统计学意义(93.5% vs. 78.3%, $\chi^2 = 4.39, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

组 别	例 数[n(%)]					总有效率
	疗效:	痊愈	显著进步	进步	无效	
对照组(n = 46)		13(28.3)	14(30.4)	9(9.6)	10(21.7)	36(78.3)
观察组(n = 46)		18(39.1)	20(43.5)	5(10.9)	3(6.5)	43(93.5)

2.2 两组 HAMD - 17 评分比较

治疗前,两组 HAMD - 17 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组 HAMD - 17 评分均较治疗前低 (P 均 < 0.01),且观察组 HAMD - 17 评分低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组 HAMD - 17 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	HAMD - 17 评分		t	P
	治疗前	治疗后		
对照组 ($n = 46$)	27.4 ± 4.6	16.3 ± 3.4	13.16	<0.01
观察组 ($n = 46$)	28.1 ± 5.7	13.2 ± 2.8	15.91	<0.01
t	0.65	4.77		
P	0.52	<0.01		

注: HAMD - 17, 汉密尔顿抑郁量表 17 项版

2.3 两组 PSQI 评分比较

治疗前,两组 PSQI 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组 PSQI 评分均较治疗前低 (P 均 < 0.01),且观察组低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 两组 PSQI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	PSQI 评分		t	P
	治疗前	治疗后		
对照组 ($n = 46$)	16.3 ± 2.1	12.1 ± 1.4	11.29	<0.01
观察组 ($n = 46$)	15.7 ± 2.2	10.2 ± 1.2	14.88	<0.01
t	1.34	6.99		
P	0.18	<0.01		

注: PSQI, 匹兹堡睡眠指数量表

2.4 两组不良反应比较

治疗期间,对照组出现嗜睡、头晕 1 例,胃肠道反应 2 例,不良反应发生率为 6.5%;观察组患者出现嗜睡、头晕 2 例,胃肠道反应 3 例,一过性肝功能异常 1 例,不良反应发生率为 13.0%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.49$, $P = 0.48$)。

3 讨论

在神经递质紊乱、氧化应激、炎症因子水平失调等因素影响下,抑郁症往往进展为难治性抑郁症,治疗棘手^[5-6],探索相关治疗方案对于提高临床疗效万方数据

具有重要意义。本研究采用盐酸氟西汀联合利培酮治疗难治性抑郁症,相对于单用盐酸氟西汀治疗而言,疗效更好,患者睡眠质量更好,具有较好的临床应用前景。

我国抑郁症的发病率高达 6% 左右^[7]。罹患抑郁症后,睡眠障碍是常伴随的症状之一,明显影响患者生活质量^[8-10]。随着药物研究进展,抗抑郁药物得到了不断发展,为抑郁症的治疗提供了更多选择。盐酸氟西汀是 5-HT 再摄取抑制剂中抗抑郁效果较好的药物,能够有效抑制神经元从突触间隙再摄取 5-HT。但对于难治性抑郁症,氟西汀能够在一定程度上改善该疾病的临床症状,但其疗效有待提高^[11-13],与本研究中对对照组结果类似。非典型抗精神病药物对抗抑郁药物有增效作用^[14-15],利培酮是一种非典型抗精神病药物,其抗抑郁作用已经得到了证实^[16-17]。然而,目前关于盐酸氟西汀联合利培酮治疗难治性抑郁症的研究较少,本研究结果显示盐酸氟西汀联合利培酮可在一定程度上提高难治性抑郁症临床疗效。一方面,利培酮通过阻滞 5-HT_{2A} 受体发挥抗抑郁作用;另一方面,当 5-HT_{2A} 受体受到阻滞时,5-HT_{1A} 受体得到活化,并且增加单胺释放,从多方面发挥抗抑郁作用^[18-20]。多数难治性抑郁症患者睡眠质量较差,本研究结果显示,经盐酸氟西汀联合利培酮治疗后,患者睡眠质量改善。分析其原因主要是患者抑郁症状减轻,在一定程度上阻止了抑郁-失眠的恶性循环^[12],从而提高临床疗效、改善睡眠质量。

综上所述,盐酸氟西汀联合利培酮是难治性抑郁症的有效治疗方案,与单用盐酸氟西汀相比,该联合药物方案能够改善临床症状及睡眠质量,且不增加药物不良反应发生率。但本研究所纳入的研究对象较少,验证这一结论仍然需要后续扩大样本量进行深入研究。

参考文献

- [1] 李江婵,姚素华,谢秀东,等. 认知行为治疗对抑郁症患者病耻感和应对方式的影响研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(4): 463-465.
- [2] Frere M, Tepper J. Ketamine: future treatment for unresponsive depression[J]. Ir Med J, 2016, 109(8): 453.
- [3] 刘振东. 艾司西酞普兰联合奥氮平治疗难治性抑郁症的临床疗效[J]. 医学综述, 2016, 22(18): 3706-3708.
- [4] 世界卫生组织. ICD-10 精神与行为障碍分类 临床描述与诊

- 断要点[M]. 范肖东, 汪向东, 于欣, 译. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 97-99.
- [5] Garay RP, Zarate CA Jr, Charpeaud T, et al. Investigational drugs in recent clinical trials for treatment-resistant depression[J]. *Expert Rev Neurother*, 2017, 29: 1-17.
- [6] 岳秀宁, 刘正福, 叶兰仙, 等. 难治性抑郁症的治疗进展[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2016, 25(3): 280-284.
- [7] 彭道明, 陈莹. 艾司西酞普兰合氨磺必利或奥氮平治疗老年性抑郁症[J]. *神经损伤与功能重建*, 2014, 9(4): 349-350.
- [8] 万俊玲. 度洛西汀与帕罗西汀对老年抑郁症患者主观睡眠质量的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(20): 5150-5151.
- [9] 叶青, 周洁, 袁灿兴. 滋肾平颤汤治疗帕金森病伴抑郁及睡眠障碍的效果[J]. *广东医学*, 2014, 35(14): 2276-2279.
- [10] 郭慧丽, 尹春丽, 李茜. 老年脑卒中患者不同抑郁程度睡眠障碍和认知障碍的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(19): 5622-5623.
- [11] 黄迪. 小剂量奥氮平联合氟西汀治疗难治性抑郁症随机对照研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(7): 14-16.
- [12] 杨阳, 马建华, 赵晓玲, 等. 氟西汀联合氨氯地平治疗老年性高血压合并焦虑抑郁的临床研究[J]. *河北医学*, 2015, 21(11): 1853-1856.
- [13] 庆方, 赵来田, 王卫民, 等. 奥氮平联合氟西汀治疗双相抑郁的对照研究[J]. *四川精神卫生*, 2012, 25(3): 161-163.
- [14] 罗颖. 度洛西汀联合奥氮平治疗难治性抑郁症疗效分析[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(22): 193-194.
- [15] 蔡亦蕴, 徐理, 吴彦. 非典型抗精神病药物在双相情感障碍治疗中的应用[J]. *上海医药*, 2014, 35(19): 13-15.
- [16] 王健, 王刚, 马辛. 小剂量利培酮强化抗抑郁剂治疗双相抑郁发作的疗效和安全性研究[J]. *首都医科大学学报*, 2014, 35(2): 205-209.
- [17] 王永良. 利培酮强化抗抑郁剂治疗双相抑郁发作的疗效观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2016, 16(1): 21-23.
- [18] 蔡业清. 新型抗精神病药物治疗抑郁症的临床效果研究[J]. *当代医学*, 2014, 20(10): 131-132.
- [19] 赵明坤, 刘叶红, 张平, 等. 利培酮对精神分裂症患者血脂和甲状腺激素的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(5): 342-344.
- [20] 王素红, 席永涛. 盐酸哌罗匹隆片联合盐酸氟西汀胶囊对老年脑卒中患者恢复期抑郁临床疗效及生活质量的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(2): 40-42.

(收稿日期:2017-02-15)

(本文编辑:陈霞)