

喹硫平联合曲唑酮治疗重度抑郁症的疗效观察

张春玲, 魏立和

北京市门头沟区龙泉医院 精神科, 北京 102300

摘要: **目的** 研究喹硫平联合曲唑酮治疗重度抑郁症的临床效果。**方法** 收集2012年6月—2014年6月在北京市门头沟龙泉医院住院及门诊重度抑郁症患者104人,采用随机数字法将患者随机分为治疗组和对照组,每组各52人。对照组口服盐酸曲唑酮片,100 mg/d起始,2周内加至充分治疗剂量300~400 mg/d。治疗组在对照组的基础上同时口服富马酸喹硫平片,从100 mg/d起,1周内增加剂量至300 mg/d,并根据病情调整剂量,最高剂量400 mg/d。两组患者疗程均为8周。分别在患者入组时及治疗4、8周末进行汉密尔顿抑郁量表(HAMD)(24项版)、药物副作用量表(TESS)评估。**结果** 对照组和治疗组的总有效率分别为78.84%、90.38%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前比较,治疗组4、8周末HAMD总分显著降低($P<0.01$),对照组8周末HAMD总分明显降低($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,治疗组治疗前及治疗4周末HAMD总分无明显变化,8周末HAMD总分显著降低($P<0.01$)。与治疗前比较,治疗组4周末焦虑躯体化、睡眠障碍评分差异均有统计学意义($P<0.05$),治疗8周末焦虑躯体化、认识障碍、睡眠障碍、绝望感评分差异显著($P<0.01$),而对照组只有焦虑躯体化评分在治疗8周末的变化有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,治疗组治疗8周末焦虑躯体化、认识障碍、睡眠障碍、绝望感评分明显降低,差异显著($P<0.01$)。**结论** 富马酸喹硫平片联合盐酸曲唑酮片是治疗重度抑郁症有效且相对较安全的方法,值得临床推广应用。

关键词: 富马酸喹硫平片; 盐酸曲唑酮片; 重度抑郁症

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)05-0579-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.05.024

Clinical observation of quetiapine combined with trazodone in treatment of severe depression

ZHANG Chun-ling, WEI Li-he

Department of Psychiatry, Beijing Mentougou District Longquan Hospital, Beijing 102300, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of quetiapine combined with trazodone in treatment of severe depression. **Methods** The patients with severe depression (104 cases) from inpatients and outpatients of Beijing Mentougou District Longquan Hospital from June 2012 to June 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 52 cases. The patients in the control group were *po* administered with Trazodone Hydrochloride Tablets, started from 100 mg/d to full amounts of treatment 300—400 mg/d during two weeks. The patients in the treatment group were *po* administered with Quetiapine Fumarate Tablets on the basis of the treatment in the control group, started from 100 mg/d to 300 mg/d during one week, and even the highest dose 400 mg/d was adopted according to the condition of the patient dose. Both groups were treated for 8 weeks. Hamilton Depression Scale (HAMD) (24 items) and Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) of adverse reactions were evaluated before treatment and treated for 4 and 8 weeks. **Results** After treatment, the total effective rate of control and treatment groups were 78.84% and 90.38%, respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). Compared with those before treatment, HAMD scores in treatment group treated for 4 and 8 weeks were significantly reduced ($P<0.01$), while control group treated for 8 weeks was significantly reduced ($P<0.05$). Compared with control group after treatment, HAMD scores of treatment group before treatment and treated for 4 weeks had no significant difference, but those of treatment group treated for 8 weeks were significantly reduced ($P<0.05$). Scores of somatization disorder and sleep disorders in treatment group treated for 4 weeks were improved significantly compared with those of before treatment, and the difference was significant ($P<0.05$). And scores of somatization disorder,

收稿日期: 2015-02-14

作者简介: 张春玲(1971—),女,主治医师,工作于北京市门头沟区龙泉医院精神科,从事临床工作20余年。

Tel: (010)69858310 E-mail: zcl_1971@163.com

cognitive disorder, sleep disorders, and hopelessness in treatment group treated for 8 weeks were improved significantly ($P < 0.01$). There was significant difference for scores of somatization disorder in treatment group treated for 4 weeks ($P < 0.05$). Compared with control group after treatment, scores of somatization disorder, cognitive disorder, sleep disorders, and hopelessness of treatment group treated for 8 weeks were significantly reduced with significant difference ($P < 0.01$). **Conclusion** Quetiapine Fumarate Tablets combined with Trazodone Hydrochloride Tablets is effective and safe relatively in treatment of severe depression, which is worth clinical promotion.

Key words: Quetiapine Fumarate Tablets; Trazodone Hydrochloride Tablets; severe depression

抑郁症以情绪低落、思维迟缓、活动减少为基本特征,同时可伴有睡眠障碍、自杀观念和行为等临床表现,是一种高患病率、高致残率和高自杀率的严重精神疾患。重度抑郁症致残率高,在相关的调查结果中显示有 38.9% 的患者伴有中重度失能,同时重度抑郁症的治疗更是精神科临床工作者的一个重要命题^[1]。曲唑酮为三唑吡啶衍生物,其作用机制为特异性 5-羟色胺的再摄取抑制,并有相对弱的去甲肾上腺素受体阻断作用,可以有效地改善抑郁、焦虑、失眠等症状,是一种新型抗抑郁药。有研究表明曲唑酮对抑郁症的疗效与临床一线抗抑郁剂西酞普兰相当^[2]。近年来非典型抗精神病药物辅助抗抑郁药物治疗抑郁症引起了精神科医师的广泛关注^[3],因此本研究设计采用喹硫平联合曲唑酮治疗治疗重度抑郁症的方案,以期为广大精神科临床工作者提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2012年6月—2014年6月在北京市门头沟区龙泉医院住院及门诊重度抑郁症患者 104 人,其中男性 51 例,女性 53 例,平均年龄(32.74 ± 12.44)岁,平均病程(34.4 ± 28.1)月。所有患者均无中断、脱落现象。

入组标准:(1)符合 ICD-10 重度抑郁发作的诊断标准;(2)年龄在 20~55 岁;(3)经过 2 种以上不同化学结构的抗抑郁剂足剂量、足疗程(≥ 6 周)治疗而抑郁症状无明显改变者;(4)近 2 周末连续服抗抑郁药物治疗;(5)汉密尔顿抑郁量表(HAMD 24 项版)总分 ≥ 35 分^[4]。

排除标准:(1)患有严重的心、肝、肾等内科疾病;(2)1 年内有酒或药物依赖者,哺乳期,妊娠者;(3)符合有脑器质性精神障碍者。

1.2 分组

采用随机数字法将患者随机分为治疗组和对照组,每组各 52 人。治疗组患者中男性 28 例、女性 24 例,平均年龄(32.01 ± 11.98)岁,平均病程

(32.8 ± 26.6)月。对照组患者中男性 23 例,女性 29 例,平均年龄(33.56 ± 13.10)岁,平均病程(36.1 ± 20.6)月。两组患者在年龄、性别比例及总病程方面的差异无统计学意义。

1.3 药品

盐酸曲唑酮片(商品名舒绪)由沈阳福宁药业有限公司生产,批号 20120201,规格 50 mg/片。富马酸喹硫平片(商品名启维)由湖南洞庭药业股份有限公司生产,批号 110720,规格 100 mg/片。

1.4 给药方法

对照组口服盐酸曲唑酮片,100 mg/d 起始,2 周内加至充分治疗剂量 300~400 mg/d。治疗组在对照组的基础上同时口服富马酸喹硫平片,从 100 mg/d 起,1 周内增加剂量至 300 mg/d,并根据病情调整剂量,最高剂量 400 mg/d。两组患者疗程均为 8 周。

1.5 疗效评定

抑郁的疗效评估采用 HAMD 24 项版,药物副作用的评估采用药物副作用量表(TESS),分别在患者入组时及治疗 4、8 周末进行评估。

HAMD (24 项版)由 24 项目组成,大部分项目采用 0~4 分的 5 级评分法^[5]:(0)无,(1)轻度,(2)中度,(3)重度,(4)很重。少数项目评分为 0~2 分 3 级:(0)无,(1)轻~中度,(2)重度。因子分:HAMD 可归纳为 7 类因子结构:(1)焦虑躯体化:由精神性焦虑、躯体性焦虑、胃肠道症状、疑病、自知力 5 项组成;(2)体质量:即体质量减轻 1 项;(3)认识障碍:由自罪感、自杀、激越、人格解体和现实解体、偏执症状、强迫症状 6 项组成;(4)日夜变化:仅日夜变化 1 项;(5)阻滞:由抑郁情绪、工作和兴趣、阻滞、性症状 4 项组成;(6)睡眠障碍:由入睡困难、睡眠不深、早醒 3 项组成;(7)绝望感:由能力减退感、绝望感、自卑感 3 项组成。总分 ≥ 35 分,为严重抑郁; ≥ 20 分为轻或中等度的抑郁; < 8 分为无抑郁症状。疗效评定分为缓解、有效和无效:HAMD 总分减分率 $\geq 80\%$ 为缓解, $\geq 50\%$ 为有效, $< 50\%$ 为无效^[5-6]。

总有效率 = (缓解例数 + 有效例数) / 总例数

TESS 量表主要从抗胆碱能因子(如口干、便秘、视力模糊)、抗 α_1 肾上腺素能因子(如头晕、血压降低)、抗 5-羟色胺能因子(如恶心、呕吐、腹泻、厌食、失眠)、抗组织胺能因子(如嗜睡、体重增加)、抗多巴胺能因子(如震颤、肌张力增高、活动减少)等方面进行观察^[7]。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 11.0 统计软件包统计分析, 治疗前

后及组间比较分别采用重复性方差分析和 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经 8 周治疗, 对照组无效 11 例, 有效 25 例, 缓解 16 例, 总有效率 78.84%; 治疗组无效 5 例, 有效 27 例, 缓解 20 例, 总有效率 90.38%, 两组总有效率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组治疗前后及两组间 HAMD 总分比较

与治疗前比较, 治疗组 4、8 周末 HAMD 总分

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	缓解/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	52	16	25	11	78.84
治疗	52	20	27	5	90.38*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

显著降低 ($P < 0.01$), 对照组 8 周末 HAMD 总分明显降低 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 治疗组治疗前及治疗 4 周末 HAMD 总分无明显变化, 8 周末 HAMD 总分显著降低 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 两组抑郁因子评分比较

治疗前两组患者各因子评分均无差异。与治疗前比较, 治疗组 4 周末焦虑躯体化、睡眠障碍评分差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 8 周末焦虑躯体化、认识障碍、睡眠障碍、绝望感评分差异显著 ($P < 0.01$), 而对照组只有焦虑躯体化评分在治疗 8 周末有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 治疗组治疗 8 周末焦虑躯体化、认识障碍、睡眠障碍、绝望感评分明显降低, 差异显著 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 2 两组 HAMD 总分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 52$)

Table 2 Comparison on HAMD scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 52$)

组别	观察时间	HAMD 总分
对照	治疗前	52.57 $\pm$ 17.49
	4 周末	48.36 $\pm$ 14.32
	8 周末	43.68 $\pm$ 13.63*
治疗	治疗前	57.41 $\pm$ 13.74
	4 周末	45.24 $\pm$ 11.83**
	8 周末	29.17 $\pm$ 8.92**▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组 HAMD 各分量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 52$)

Table 3 Comparison on scores of HAMD subscale between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 52$)

组别	观察时间	焦虑躯体化	体质量	认识障碍	日夜变化	阻滞	睡眠障碍	绝望感
对照	治疗前	13.63 $\pm$ 4.76	1.53 $\pm$ 0.34	15.23 $\pm$ 6.44	1.89 $\pm$ 0.61	12.17 $\pm$ 6.89	5.21 $\pm$ 3.09	8.61 $\pm$ 4.58
	4 周	12.17 $\pm$ 4.54	1.69 $\pm$ 0.42	14.76 $\pm$ 6.57	1.98 $\pm$ 0.36	11.64 $\pm$ 6.68	4.72 $\pm$ 3.01	7.18 $\pm$ 5.33
	8 周	9.35 $\pm$ 3.14*	1.08 $\pm$ 0.52	13.87 $\pm$ 5.34	1.05 $\pm$ 0.26	10.67 $\pm$ 5.74	4.19 $\pm$ 2.78	7.07 $\pm$ 4.55
治疗	治疗前	12.17 $\pm$ 5.83	2.35 $\pm$ 0.66	16.21 $\pm$ 7.52	3.42 $\pm$ 0.89	10.32 $\pm$ 4.41	5.25 $\pm$ 2.67	8.64 $\pm$ 3.58
	4 周	8.32 $\pm$ 6.14*	1.24 $\pm$ 0.51	15.74 $\pm$ 6.38	2.33 $\pm$ 0.62	9.82 $\pm$ 3.92	3.61 $\pm$ 2.03*	6.66 $\pm$ 3.15
	8 周	5.56 $\pm$ 3.87**▲	1.01 $\pm$ 0.24	8.64 $\pm$ 4.12**▲	1.02 $\pm$ 0.21	7.63 $\pm$ 3.41	2.18 $\pm$ 1.62**▲	3.33 $\pm$ 2.58**▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

2.4 药物不良反应

治疗组患者头晕4例,嗜睡5例,口干3例;对照组患者头晕3例,嗜睡3例,口干便秘4例,两组比较差异不明显,且严重程度均较轻,经对症处理后均有不同程度缓解。

3 讨论

重度抑郁症是精神科领域比较棘手的问题,患者往往通过多种方案都没有收到理想的效果。有研究认为曲唑酮治疗抑郁症的疗效与丙咪嗪相同,4周后逐渐起效^[8]。有研究认为,治疗重度抑郁症患者时,给予非典型抗精神病药物有助于提高治疗效果,且起效快^[9-11],喹硫平与抗抑郁药物联合使用起到协同抗抑郁作用^[12]。

本研究喹硫平联合曲唑酮治疗重度抑郁的有效率高于曲唑酮单独治疗,且在4周末HAMD总分已显著降低。对抑郁症不同症状治疗的效果,单用曲唑酮治疗8周末有一定的效果,且只有焦虑躯体化因子效果明显;而联合使用喹硫平治疗的抑郁症状7个因子评分均降低,尤其是焦虑躯体化、认识障碍、睡眠障碍、绝望症状效果最为显著($P<0.01$)。与单用曲唑酮比较也是在焦虑躯体化、认识障碍、睡眠障碍、绝望4个因子评分的改善显著($P<0.01$)。当然这与喹硫平的作用机制有关,即喹硫平具有5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)受体平衡拮抗作用,同时还有较温和的5-HT再摄取抑制作用^[13],与D2受体的解离速度较快,D2受体的快速解离有利于改善认知功能、情感症状和继发的阴性症状^[14],从而强化了抗抑郁作用,且不会显著激活而导致躁狂发作。另一方面,喹硫平所具有的镇静作用能够及时地缓解抑郁患者的焦虑情绪,同时还能够改善抑郁患者的睡眠结构。

TESS量表评分结果说明曲唑酮联合喹硫平治疗重度抑郁症的副作用轻微,这与两药的剂量均有一定程度降低有关。治疗过程中无转躁发生,也说

明了两药联合使用起到了情感稳定剂的作用。

综上所述,曲唑酮联合喹硫平是治疗重度抑郁症有效且相对较安全的方法。

参考文献

- [1] 何磊英,陆 峥. 难治性抑郁症药物治疗的研究进展[J]. 世界临床药物, 2009, 30(4): 212-219.
- [2] 苏海陵. 西酞普兰与曲唑酮治疗抑郁症对照研究[J]. 中国民康医学, 2013, 25(22): 67, 84.
- [3] 赵 蓓,汪周兵,鲍根冲. 帕罗西汀合并喹硫平、奥氮平治疗难治性抑郁症的对照分析[J]. 精神医学杂志, 2012, 25(4): 293-294.
- [4] Dunn A J, Swiergiel A H, de Beaurepaire R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(4/5): 891-909.
- [5] Hamilton M. A rating scale for depression [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1960, 23: 56-62.
- [6] 汤毓华,张明园. 汉密顿抑郁量表(HAMD) [J]. 上海精神医学, 1984(2): 61-64.
- [7] 张明园. 副反应量表(TESS) [J]. 上海精神医学, 1984(2): 77-80.
- [8] 王 雪. 曲唑酮治疗老年抑郁症的临床疗效观察 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013, 34(2): 241-243.
- [9] 陈川柏. 帕罗西汀联合小剂量非典型抗精神病药物对老年抑郁症的临床疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(13): 3216-3217.
- [10] 胡卫群. 帕罗西汀联合利培酮治疗急性期精神分裂症伴发抑郁的疗效观察 [J]. 中国现代医药杂志, 2012, 14(12): 36-38.
- [11] 郑 雷. 艾司西酞普兰合并喹硫平改善难治性抑郁症患者症状及社会功能的对照研究 [J]. 精神医学杂志, 2013, 26(2): 126-128.
- [12] 饶冬萍,唐牟尼,徐贵云. 难治性抑郁症的研究进展 [J]. 国际精神病学杂志, 2008, 35(1): 13-16.
- [13] 曹 威,刘小林. 奎硫平治疗多种精神疾病的研究进展 [J]. 国际精神病学杂志, 2006, 33(1): 39-41.
- [14] 盛建华. 第二代抗精神病药 [J]. 山东精神医学杂志, 2006, 19(1): 58-61.