

## 奥氮平联合艾司西酞普兰治疗老年女性难治性抑郁症的疗效观察

肖刚<sup>1</sup>, 陆德青<sup>2</sup>, 吴小未<sup>1</sup>

1. 首都医科大学附属复兴医院, 北京 100045

2. 北京市顺义区精神病医院, 北京 101309

**摘要:** **目的** 探讨奥氮平联合艾司西酞普兰治疗老年女性难治性抑郁症的临床疗效。**方法** 选取2012年6月—2014年12月北京市顺义区精神病医院门诊和住院部收治的女性患者83例, 随机分为对照组(41人)和治疗组(42人)。对照组开始口服草酸艾司西酞普兰片5 mg/d, 2~4周内增加至10~20 mg/d。治疗组在对照组的基础上口服奥氮平片2.5 mg/次, 每晚1次, 2~4周内增加至3.75~5 mg/次, 每晚1次。两组均连续治疗12周。应用汉密尔顿抑郁评定量表(HAMD)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评定疗效, 同时对血糖(GLU), 血脂指标总胆固醇(CHOL)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)和体质指数(BMI)进行比较, 并且应用副反应量表(TESS)评定不良反应。**结果** 治疗组总有效率(65.9%)明显高于对照组的总有效率(42.5%), 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗4、6、8、12周, 两组的HAMD评分均较同组治疗前显著改善, 且差异具有统计学意义( $P < 0.05, 0.01$ ); 且治疗6、8、12周, 治疗组的HAMD评分均较对照组同期显著改善, 且差异具有统计学意义( $P < 0.05, 0.01$ )。治疗4、6、8、12周, 对照组的HAMA评分均较同组治疗前显著改善, 且差异具有统计学意义( $P < 0.05, 0.01$ ); 治疗2、4、6、8、12周, 治疗组的HAMA评分均较同组治疗前显著改善, 且差异具有统计学意义( $P < 0.05, 0.01$ ); 治疗2、6、12周, 两组的观察指标GLU、CHOL、TG、HDL、LDL、BMI较治疗前差异均无统计学意义, 且治疗组较对照组同期各观察指标差异也无统计学意义; 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。**结论** 奥氮平联合艾司西酞普兰治疗老年女性难治性抑郁症有较好疗效, 且安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 奥氮平片; 草酸艾司西酞普兰片; 难治性抑郁症

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)11-1390-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.11.021

## Clinical observation of olanzapine combined with escitalopram in treatment of older women with refractory depression

XIAO Gang<sup>1</sup>, LU De-qing<sup>2</sup>, WU Xiao-wei<sup>1</sup>

1. Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

2. Beijing Shunyi District Mental Hospital, Beijing 101309, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effects of olanzapine combined with escitalopram in treatment of older women with refractory depression. **Methods** The patients (83 cases) with refractory depression in Beijing Shunyi District Mental Hospital from June 2012 to December 2014 were randomly divided into control (41 cases) and treatment (42 cases) groups. The patients in the control group were *po* administered with Escitalopram Oxalate Tablets 5 mg/d. After 2 — 4 weeks, the dosage was gradually increased to 10 — 20 mg/d. On the basis of control group, the patients in the treatment group were *po* administered with Olanzapine Tablets 2.5 mg/d in the evening. After 2 — 4 weeks, the dosage was gradually increased to 3.75 — 5 mg/d in the evening. Two groups were treated for 12 weeks. Hamihon depression scale (HAMD) and Hamiton anxiety scale (HAMA) were assessed, and glucose (GLU), lipid indexes total cholesterol chol (CHOL), triacylglycerol (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), and body mass index (BMI) were compared, and treatment-emergent signs and symptoms (TESS) were used to assess adverse reactions. **Results** The clinical efficacy in treatment group (65.9%) was higher than that in control group (42.5%) with significant difference ( $P < 0.05$ ). After treatment for 4, 6, 8, and 12 weeks, HAMD scores of two groups were improved more than those before treatment, and the difference

收稿日期: 2015-08-04

作者简介: 肖刚, 工作于首都医科大学附属复兴医院门诊部。Tel: 13717576077 E-mail: xiaogang009009@sina.com

was significant ( $P < 0.05, 0.01$ ); After treatment for 6, 8, and 12 weeks, HAMD scores of treatment group were improved more than those of control group with significant difference ( $P < 0.05$ ). After treatment for 4, 6, 8, and 12 weeks, HAMA scores of control group were improved more than those before treatment, and the difference was significant ( $P < 0.05, 0.01$ ); After treatment for 2, 4, 6, 8, and 12 weeks, HAMA scores of treatment group were improved more than those before treatment with significant difference ( $P < 0.05, 0.01$ ). After treatment for 2, 6, and 12 weeks, there was no significant difference in GLU, CHOL, TG, HDL, LDL, and BMI of two groups, compared with those before treatment. And there was no significant difference in these observational indexes of treatment group, compared with those in control group at the same period. The incidence of adverse events of two groups was not statistically significant. **Conclusion** Olanzapine combined with escitalopram has good effect in treatment of older women with refractory depression, and is safer, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Olanzapine Tablets; Escitalopram Oxalate Tablets; refractory depression

抑郁症是一种发病于各年龄段的常见的精神障碍, 因致残率高、疾病负担大, 严重影响患者的健康和生活质量。世界卫生组织 (WHO) 预测到 2020 年该病在全球将成为继冠心病后的第二大疾病负担。大多数抑郁症患者对药物和心理治疗有效, 但有 20%~30%对各种治疗无反应或收效甚微, 即通常所称的难治性抑郁症<sup>[1]</sup>。女性老年人因自身生理特点及面对疾病、空巢、居丧、死亡等严重负性心理社会因素的影响更易罹患抑郁症, 且在上述生理、心理和社会的综合因素作用下, 一些患者症状重、缓解慢, 许多成为难治性患者。难治性抑郁症临床上可采取更换药理机制不同的抗抑郁剂治疗、两种抗抑郁剂联合治疗或采取抗抑郁剂联合“增效剂”即抗焦虑药、情感稳定剂、抗精神病药物治疗, 本文对奥氮平联合艾司西酞普兰治疗女性难治性抑郁症的疗效和安全性进行研究。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2012 年 6 月—2014 年 12 月北京市顺义区精神病医院门诊和住院部收治的女性患者 83 例, 年龄 60~85 岁, 平均年龄 (69.1±8.3) 岁; 病程 1.5~33 年, 平均病程 (17.2±15.6) 年。符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版 (CCMD-3) 抑郁症诊断标准<sup>[2]</sup>; 首发或复发, 17 项汉密尔顿抑郁量表 (HAMD-17) 评分 ≥18 分, 既往经两种或两种以上机制不同抗抑郁剂足量足程 (6 周以上) 治疗后 HAMD-17 减分率 ≤50%或评分 ≥18 分; 排除器质性精神疾病、酒精/药物依赖和其他精神疾病伴发抑郁障碍。纳入研究的患者在纳入研究前均签订知情同意书。

### 1.2 药物

草酸艾司西酞普兰片由四川科伦药业股份有限

公司生产, 规格 10 mg/片, 生产批号 B121001087; 奥氮平片由美国 Lilly del Caribe 有限公司生产, 规格 5 mg/片, 生产批号 C120151。

### 1.3 分组及治疗方法

采用随机数字表法将所有患者随机分为对照组 (41 例) 和治疗组 (42 例), 两组各 1 例因采取无抽搐电休克治疗而终止研究。其中对照组平均年龄 (68.7±8.6) 岁, 平均病程 (17.1±15.2) 年; 治疗组平均年龄 (69.6±8.2) 岁, 平均病程 (17.4±15.5) 年; 两组患者在年龄、病程等一般资料方面比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

对照组开始口服草酸艾司西酞普兰片 5 mg/d, 2~4 周内增加至 10~20 mg/d。治疗组在对照组的基础上口服奥氮平片 2.5 mg/次, 每晚 1 次, 2~4 周内增加至 3.75~5 mg/次, 每晚 1 次。两组均连续治疗 12 周。

### 1.4 疗效标准

以 HAMD 减分率作为观察临床疗效指标。疗效评定分为缓解、有效和无效: HAMD 总分减分率 ≥80%为缓解, ≥50%为有效, <50%为无效。治疗前及治疗 2、4、6、8、12 周时应用 HAMD 和汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评定疗效<sup>[3-4]</sup>。应用药物副作用量表 (TESS) 和检查指标评定不良事件<sup>[5]</sup>, 量表由 2 名经过一致性培训的精神病学专业中级以上职称的医师进行评定, 评分一致性检验 Kappa 值为 0.90 以上。

总有效率 = (缓解 + 有效) / 总例数

### 1.5 观察指标

两组患者在治疗前、治疗第 2、6、12 周时分别采集空腹静脉血 3 mL, 应用贝克曼 AU-680 全自动生化分析仪检测血糖 (GLU), 血脂指标总胆固醇 (CHOL)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL)

和高密度脂蛋白 (HDL), 其中 GLU 采用己糖激酶法, 血脂指标 TG、LDL、HDL 采用 CHOD-PAP 法测定; 测量身高、体质量并换算成体质量指数 (BMI)。

### 1.6 统计学分析

全部数据采用 SPSS 17.0 软件包进行分析, 计数资料采用  $\chi^2$  检验; 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的疗效比较

对照组缓解 7 例, 有效 10 例, 总有效率为 42.5%; 治疗组缓解 12 例, 有效 15 例, 总有效率为 65.9%, 两组总有效率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组患者的 HAMD、HAMA 评分比较

治疗 4、6、8、12 周, 两组的 HAMD 评分均较同组治疗前显著改善, 且差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ); 且治疗 6、8、12 周, 治疗组的 HAMD 评分均较对照组同期显著改善, 且差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ )。治疗 4、6、8、12 周, 对照组的 HAMA 评分均较同组治疗前显著改善, 且差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ); 治疗 2、4、6、8、12 周, 治疗组的 HAMA 评分均较同

组治疗前显著改善, 且差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 见表 2。

### 2.3 两组患者的观察指标比较

治疗 2、6、12 周, 两组的观察指标 GLU、CHOL、TG、HDL、LDL、BMI 均较治疗前差异无统计学意义, 且治疗组较对照组同期各观察指标差异也无统计学意义, 见表 3。

### 2.4 两组患者的 TESS 比较

治疗组出现不良反应共计 23 例, 不良反应发生率为 56.1% (23/41); 对照组 21 例, 不良反应发生率为 52.5% (21/40), 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。不良反应多较轻微或无临床意义, 自行或对症处理后减轻或消失, 患者能够耐受。治疗组 2 例、对照组 4 例伴睡眠障碍患者合用苯二氮草类药物; 静坐不能各 1 例合用心得安治疗, 两组各 1 例因采取无抽搐电休克治疗而终止研究。见表 4。

## 3 讨论

有调查显示老年女性抑郁症发生率约为男性的 1.8 倍<sup>[6]</sup>, 是更需关注的群体。目前, 老年抑郁症已成为老年期常见的精神障碍, 生活事件是老年抑郁症发病的重要危险因素<sup>[7]</sup>。老年期抑郁障碍患者除了具备一般抑郁障碍的主要症状外, 往往还具有一些特点<sup>[8]</sup>: 疑病症状、焦虑、激越、躯体症状、认

表 1 两组的临床疗效比较

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	40	7	10	23	42.5
治疗	41	12	15	14	65.9*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组的 HAMD、HAMA 评分的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on HAMD and HAMA scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	HAMD 评分					
	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 6 周	治疗 8 周	治疗 12 周
对照	29.81 ± 4.28	28.12 ± 4.86	26.12 ± 4.73*	22.25 ± 4.06**	17.41 ± 4.22**	16.62 ± 4.41**
治疗	29.77 ± 5.02	28.31 ± 5.16	25.25 ± 4.90*	20.53 ± 4.63**▲	11.28 ± 4.30**▲▲	10.68 ± 4.29**▲▲
组别	HAMA 评分					
	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 6 周	治疗 8 周	治疗 12 周
对照	21.96 ± 4.36	20.17 ± 4.30	18.27 ± 4.60*	13.13 ± 4.49**	11.20 ± 5.12**	9.37 ± 4.92**
治疗	22.55 ± 4.86	20.12 ± 4.88*	16.31 ± 4.51**	12.63 ± 4.52**	10.44 ± 4.21**	8.50 ± 3.97**

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ ; 与对照组同期比较: ▲ $P < 0.05$  ▲▲ $P < 0.01$

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  ▲▲ $P < 0.01$  vs control group at same period

表3 两组患者的观察指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison on observational indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	观察时间	GLU/(mol·L <sup>-1</sup> )	CHOL/(mol·L <sup>-1</sup> )	TG/(mol·L <sup>-1</sup> )	HDL/(mol·L <sup>-1</sup> )	LDL/(mol·L <sup>-1</sup> )	BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )
对照	治疗前	4.98±0.45	5.09±0.64	1.01±0.44	1.18±0.35	2.58±0.51	20.26±4.54
	治疗2周	4.99±0.42	5.12±0.69	1.01±0.52	1.18±0.31	2.59±0.54	20.19±4.36
	治疗6周	4.99±0.38	5.12±0.73	1.03±0.50	1.19±0.36	2.56±0.49	20.98±4.66
	治疗12周	5.01±0.47	5.16±0.71	1.04±0.53	1.19±0.37	2.56±0.51	21.13±4.69
治疗	治疗前	5.02±0.31	5.17±0.66	0.96±0.45	1.11±0.32	2.54±0.48	19.82±4.23
	治疗2周	5.04±0.35	5.16±0.62	0.98±0.51	1.12±0.35	2.56±0.46	19.69±4.20
	治疗6周	5.03±0.40	5.19±0.68	1.02±0.47	1.12±0.38	2.55±0.46	20.26±4.09
	治疗12周	5.05±0.46	5.20±0.70	1.04±0.49	1.13±0.38	2.51±0.50	21.01±4.23

表4 两组的 TESS 比较

Table 4 Comparison on TESS between two groups

组别	兴奋或激越/例	活动增加/例	活动减退/例	失眠/例	嗜睡/例	肝功异常/例	静坐不能/例	口干/例	鼻塞/例
对照	2	1	0	3	0	1	0	1	0
治疗	0	1	1	1	2	1	1	2	1

  

组别	头昏和昏厥/例	视力模糊/例	恶心呕吐/例	腹泻/例	便秘/例	心动过速/例	体质量增加/例	出汗/例	心电图异常/例
对照	3	1	0	1	2	1	2	2	1
治疗	2	1	1	0	2	1	4	1	1

知损害等,部分患者抑郁症状较为隐匿,识别困难。临床研究显示超过30%的抑郁症患者可能成为难治性患者<sup>[9]</sup>,患者合并自杀观念的倾向更高,具有更高的自杀风险<sup>[10]</sup>,故更应采取积极有效的治疗措施。

艾司西酞普兰是选择性的5-HT再摄取抑制剂(SSRIS),抗抑郁机制为高效、选择性、剂量相关性抑制5-HT转运体,抑制在中枢神经系统(CNS)神经末梢突触前膜的再摄取<sup>[11]</sup>。奥氮平属于非典型抗精神病药,系五羟色胺/多巴胺(5-HT/DA)拮抗剂,与5-HT<sub>2</sub>受体的结合力强于与D<sub>2</sub>受体的结合力,且选择性作用于中脑边缘多巴胺能通路,影响D<sub>1</sub>、D<sub>4</sub>受体的活动,并且引起前额皮质、多巴胺和去甲肾上腺素释放,并且阻断5-HT<sub>2A</sub>受体,这些都提示奥氮平治疗情感性障碍可能有效<sup>[12-13]</sup>。有文献报道,小剂量非典型抗精神病药物可作为治疗抑郁症的增效剂<sup>[14]</sup>。

本文采用奥氮平联合艾司西酞普兰治疗老年女性难治性抑郁症取得较好效果,治疗组总有效率达65.9%,而对照组有效率仅为42.5%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明奥氮平联合艾司西酞普兰的确增加疗效,从而提高了难治性抑郁症的临床有

效率和痊愈率。这与孙艳等<sup>[15]</sup>报道接近,与使用抗精神病药物作为抗抑郁剂增效治疗难治性抑郁症的研究的结果相似<sup>[16-18]</sup>。应用TESS评定不良反应,同时因奥氮平的常见副作用是对患者糖脂代谢、体质量的影响,所以本研究对患者治疗前后血糖、血脂和体质量进行对照分析,结果在12周内合用小剂量奥氮平后,副作用整体没有明显增加,困倦、口干、便秘等症状在早期出现,症状轻微,多能够耐受或适应,个别经对症处理后症状消失。两组多数患者经治疗有效后食欲改善,体质量有所增加,治疗组增加例数较对照组多,但体质量指数均未超出正常范围。综上所述,奥氮平联合艾司西酞普兰治疗老年女性难治性抑郁症效果较好,且较为安全。

#### 参考文献

- [1] 朱紫青,季建林,肖世贵.抑郁障碍治疗关键[M].南京:江苏科学技术出版社,2003:142-143.
- [2] 中华医学会精神科分会.中国精神障碍分类与诊断标准第3版(CCMD-3)[M].济南:山东科学技术出版社,2001:87-89.
- [3] 张明园.精神科评定量表手册[M].长沙:湖南科学技术出版社,1993:198-204.

- [4] Bech P. Rating scale for affective disorders: their validity and consistency [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1981, 64(1): 18.
- [5] 谢光荣, 沈其杰, 张吉田, 等. Hamilton 与 Carrol 抑郁量表在正常人和抑郁症病人中的评定 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 1984, 10(6): 346.
- [6] 刘宏军, 孟琛, 汤哲. 北京市老年人抑郁症状的调查 [J]. 中国心理卫生杂志, 2004, 18(11): 794-795.
- [7] 李凌, 李建明, 李占江, 等. 生活事件与老年抑郁症发病的关系 [J]. 中国健康心理学杂志, 2006, 1(4): 461-463.
- [8] 江开达. 抑郁障碍防治指南 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 85-86.
- [9] Souery D, Papakostas G I, Trivedi M H. Treatment-resistant depression [J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(suppl 6): 16-22.
- [10] Kornstein S C, Schneider R K. Clinical features of Treatment-resistant depression [J]. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62(suppl 16): 18-25.
- [11] 司天梅, 舒良. 关于新抗抑郁药艾司西酞普兰 [J]. 临床精神医学杂志, 2007, 17(1): 68-69.
- [12] 李华杰, 吴爱勤. 奥氮平的药理学及临床应用 [J]. 临床精神医学杂志, 2001, 11(2): 114-117.
- [13] 隗春玲. 帕利哌酮与奥氮平对首发精神分裂症患者的疗效及社会功能影响 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(5): 542-545.
- [14] Thase M E. What role do antipsychotic drugs have in treatment resistant depression [J]. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63(2): 95-103.
- [15] 孙艳, 李晓玲, 袁春梅, 等. 艾司西酞普兰合用奥氮平治疗难治性抑郁症的随机对照研究 [J]. 医药前沿, 2012 (28): 30-31.
- [16] 方建忠, 梅其一, 杨小男. 非典型抗精神病药对难治性抑郁症的治疗作用 [J]. 临床精神医学杂志, 2007(1): 36-37.
- [17] 陆峥, 李霞, 蔡军, 等. 氟西汀合并小剂量利培酮治疗难治性抑郁症的疗效及安全性分析 [J]. 中华精神科杂志, 2005, 38(2): 95-97.
- [18] 魏英, 赵胜军, 施薇华, 等. 艾司西酞普兰联合奎硫平治疗难治性抑郁症患者的对照研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(1): 48-50.