

阿立哌唑联合度洛西汀治疗抑郁症的临床研究

孙庆芳¹, 王亚平^{2*}

1. 天津市安宁医院 精神科, 天津 300300

2. 天津市第一中心医院 神经内科, 天津 300192

摘要: **目的** 探讨阿立哌唑口崩片联合盐酸度洛西汀肠溶片治疗抑郁症的临床疗效。**方法** 选取2015年3月—2019年8月天津市安宁医院收治的96例抑郁症患者为研究对象, 所有研究对象随机分为对照组和治疗组, 每组各48例。对照组患者口服盐酸度洛西汀肠溶片, 40~60 mg/d (根据患者的病情、耐受性调整药物剂量), 1次/d; 治疗组患者在对照组患者治疗的基础上口服阿立哌唑口崩片, 5~10 mg/d (根据患者的病情及耐受性调整药物剂量), 1次/d。两组患者均接受8周治疗。观察两组的临床疗效, 比较两组的睡眠质量、HAMD评分和血清甲状腺素水平。**结果** 治疗后, 对照组、治疗组的总有效率分别为83.33%、95.83%, 两组患者的临床疗效有显著差异 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的入睡时间、S1+S2时间均显著缩短, 实际睡眠时间、REM、S3+S4时间以及睡眠效率均明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者的入睡时间、S1+S2时间均明显短于对照组, 实际睡眠时间、REM、S3+S4时间以及睡眠效率均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的HAMD评分均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗8周后, 治疗组的HAMD评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗8周后, 对照组患者甲状腺素水平显著高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗4、8周后, 治疗组患者甲状腺素水平显著高于治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗8周后, 治疗组患者的甲状腺素水平明显高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 阿立哌唑口崩片联合盐酸度洛西汀肠溶片治疗抑郁症患者的临床效果显著, 可降低HAMD评分, 改善睡眠质量, 显著提高患者的甲状腺素水平, 且安全性较高, 值得推广使用。

关键词: 阿立哌唑口崩片; 盐酸度洛西汀肠溶片; 抑郁症; 睡眠质量; HAMD评分; 甲状腺素

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)04-0712-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.04.023

Clinical study on aripiprazole combined with duloxetine in treatment of depression

SUN Qing-fang¹, WANG Ya-ping²

1. Department of Psychiatry, Tianjin Anning Hospital, Tianjin 300300, China

2. Department of Neurology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Aripiprazole Orally Disintegrating Tablets combined with Duloxetine Hydrochloride Enteric-coated Tablets in treatment of depression. **Methods** Patients (96 cases) with depression in Tianjin Anning Hospital from March 2015 to August 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 48 cases. Patients in the control group were *po* administered with Duloxetine Hydrochloride Enteric-coated Tablets, 40 — 60 mg/time (adjusted the dosage according to the patient's condition and tolerance), once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Aripiprazole Orally Disintegrating Tablets on the basis of the control group, 5 — 10 mg/time (adjusted the dosage according to the patient's condition and tolerance), once daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and sleep quality, HAMD scores, and peripheral blood thyroxine levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 83.33% and 95.83%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, sleep time and S1 + S2 time in two groups were significantly shorted, but actual sleep time, REM, S3 + S4 time, and sleep efficiency in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And sleep time and S1 + S2 time in the treatment group were significantly shorter than those in the control group, but actual sleep time, REM, S3 + S4 time, and sleep efficiency in the treatment group were significantly higher than

收稿日期: 2019-11-25

作者简介: 孙庆芳 (1976—), 女, 副高, 本科, 研究方向为精神科临床。E-mail: kyq0512@163.com

*通信作者 王亚平 (1971—) 男, 副主任医师, 本科, 主要从事神经内科临床方面研究。E-mail: wyp0613@126.com

those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, HAMD scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And after treatment for 8 weeks, the HAMD scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 8 weeks, the thyroxine level in the control group was significantly increased, and after treatment for 4 and 8 weeks, the thyroxine level in the treatment group was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And after treatment for 8 weeks, the thyroxine level in the treatment group was significantly higher than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Aripiprazole Orally Disintegrating Tablets combined with Duloxetine Hydrochloride Enteric-coated Tablets has clinical curative effect in treatment of depression, can significantly reduce HAMD scores, improve sleep quality, and improve thyroxine levels, with the safety, which has a certain clinical application.

Key words: Aripiprazole Orally Disintegrating Tablets; Duloxetine Hydrochloride Enteric-coated Tablets; depression; sleep quality; HAMD score; thyroxine

抑郁症是精神科常见疾病,其患者主要表现为显著而持久的心境低落,同时伴意识活动减退、思维迟缓、认知损害等^[1],病情严重的患者甚至会出现精神残疾、自杀等倾向,对患者及其家庭产生了极大的影响^[2]。随着人们生活习惯的不断变化、工作压力的增大,抑郁症的发病率呈现逐年升高的趋势,因此如何有效治疗抑郁症、改善患者的预后成为了人们关注的重点问题。阿立哌唑能够作为抗抑郁药的增效剂使用,度洛西汀可抑制去甲肾上腺素、5-羟色胺的再摄取^[3]。本研究选取天津市安宁医院收治的96例抑郁症患者为研究对象,采用阿立哌唑口崩片联合盐酸度洛西汀肠溶片治疗抑郁症,取得了较好的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年3月—2019年8月天津市安宁医院收治的96例抑郁症患者为研究对象。其中男性患者57例,女性患者39例,年龄为24~63岁,平均年龄(41.2 ± 15.6)岁,病程3~24个月,平均病程(12.8 ± 7.9)个月,13例存在自杀倾向。

纳入标准:符合《健康评估》第六版中关于抑郁症的诊断^[4];患者在参加本研究前2周内未服用过抗抑郁的药物;汉密尔顿抑郁量表17项评分在17分及以上;年龄在18~70岁;患者或其监护人签订知情同意书。

排除标准:合并脑部或躯体方面的器质性病变者;哺乳期或妊娠期女性;合并心、肝、肺等重要脏器病变者;对研究用药品过敏者;研究者认为患者不适合入组者;拒绝签订知情同意书者。

1.2 研究方法

所有研究对象随机分为对照组和治疗组,每组

各48例。其中对照组男性患者29例,女性患者19例,年龄为24~63岁,平均年龄为(41.2 ± 15.6)岁,病程4~23个月,平均病程(12.8 ± 7.9)个月,7例存在自杀倾向;治疗组男性患者28例,女性患者20例,年龄为25~63岁,平均年龄为(42.4 ± 15.8)岁,病程3~24个月,平均病程(13.1 ± 8.2)个月,6例存在自杀倾向。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料比较无差异,具有临床可比性。

对照组患者口服盐酸度洛西汀肠溶片(江苏恩华药业股份有限公司生产,规格20 mg/片,产品批号20141105、20170901、20190102),40~60 mg/d(根据患者的病情、耐受性调整药物剂量),1次/d;治疗组患者在对照组患者治疗的基础上口服阿立哌唑口崩片(成都康弘药业集团股份有限公司生产,规格5 mg/片,产品批号15002、7J002、9H006),5~10 mg/d(根据患者的病情、耐受性调整药物剂量),1次/d。两组患者均接受8周治疗。

1.3 临床疗效评价标准^[5]

治愈:治疗后患者汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分降低75%以上,同时睡眠恢复正常;显效:治疗后患者的HAMD评分降低50%~75%,睡眠基本恢复正常;有效:治疗后患者的HAMD评分降低25%~50%,睡眠质量有所改善;无效:治疗后患者的HAMD评分降低25%以下,睡眠质量未改善甚至恶化。

总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 睡眠质量 比较两组患者治疗前后的睡眠质量。睡眠质量包括入睡时间、实际睡眠时间、快速眼球运动睡眠(REM)、非快速眼球运动睡眠中的S1+S2时间、S3+S4时间和睡眠效率^[1]。

1.4.2 HAMD 评分 比较两组患者治疗前、治疗 4 周和治疗 8 周后的 HAMD 评分^[6]。

1.4.3 甲状腺素水平 所有患者在治疗前、治疗 4 周和治疗结束后分别于清晨空腹取 2 mL 外周血, 置于促凝管中静置 30 min, 然后以 3 000 r/min 离心分离血清, 分离出的血清置于-40 °C 低温冰箱保存; 采用电化学发光免疫分析法检测甲状腺素水平。

1.5 不良反应观察

观察两组患者的药物不良反应的发生情况, 如口干、恶心、嗜睡、心动过速。

1.6 统计学处理

本研究所涉及到的所有数据均采用 SPSS 22.0 进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料用百分数表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组、治疗组的总有效率分别为 83.33%、95.83%, 两组患者的临床疗效有显著差异 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组睡眠质量比较

治疗后, 两组患者的入睡时间、S1+S2 时间均

显著缩短, 实际睡眠时间、REM、S3+S4 时间以及睡眠效率均明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者的入睡时间、S1+S2 时间均明显短于对照组, 实际睡眠时间、REM、S3+S4 时间以及睡眠效率均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 HAMD 评分比较

治疗后, 两组患者的 HAMD 评分均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗 8 周后, 治疗组的 HAMD 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组甲状腺素水平比较

治疗 8 周后, 对照组患者甲状腺素水平显著高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗 4、8 周后, 治疗组患者甲状腺素水平显著高于治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗 8 周后, 治疗组患者的甲状腺素水平明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组药物不良反应比较

对照组的口干 3 例、恶心 2 例、嗜睡 1 例, 不良反应发生率为 12.50%, 治疗组的口干 2 例、恶心 3 例、嗜睡 2 例、心动过速 1 例, 不良反应发生率为 16.67%, 两组比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	7	21	12	8	83.33
治疗	48	16	17	13	2	95.83*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组睡眠质量比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 48$)

Table 2 Comparison on sleep quality between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 48$)

组别	观察时间	入睡时间/min	实际睡眠时间/min	REM/min
对照	治疗前	101.9 ± 18.7	321.7 ± 28.9	89.3 ± 16.5
	治疗后	89.7 ± 17.6*	341.8 ± 32.1*	99.7 ± 18.7*
治疗	治疗前	103.4 ± 18.2	319.8 ± 29.5	88.7 ± 16.2
	治疗后	77.6 ± 16.5* [▲]	356.9 ± 33.6* [▲]	109.6 ± 19.8* [▲]
组别	观察时间	S1+S2/min	S3+S4/min	睡眠效率/%
对照	治疗前	198.4 ± 19.3	40.5 ± 4.6	68.32 ± 4.53
	治疗后	188.3 ± 18.7*	45.6 ± 4.3*	71.25 ± 4.76*
治疗	治疗前	199.5 ± 20.4	41.1 ± 4.7	68.51 ± 4.68
	治疗后	177.6 ± 18.2* [▲]	52.3 ± 5.4* [▲]	76.82 ± 5.01* [▲]

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

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

表 3 两组 HAMD 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on HAMD scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HAMD 评分		
		治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
对照	48	26.8±4.3	20.8±3.4*	17.7±2.6*#
治疗	48	26.5±4.1	19.6±3.2*	12.9±2.4*#▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与同组治疗 4 周比较: # $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs same group treatment for 4 weeks; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same period

表 4 两组外周血甲状腺素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on peripheral blood thyroxine levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	甲状腺素/(nmol L ⁻¹)		
		治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
对照	48	72.1±16.4	75.5±16.9	81.7±17.8*#
治疗	48	71.8±16.9	82.3±18.7*	91.2±19.5*#▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与同组治疗 4 周比较: # $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs same group treatment for 4 weeks; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same period

表 5 两组药物不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	口干/例	恶心/例	嗜睡/例	心动过速/例	总发生率/%
对照	48	3	2	1	0	12.50
治疗	48	2	3	2	1	16.67

3 讨论

世界卫生组织统计显示,全球遭受抑郁症折磨的患者约有 3.5 亿人,预计到 2020 年,抑郁症将成为继心脑血管疾病后的第 2 大疾病致死病因^[7]。抑郁症的病因目前尚不明确,可以确定的是,抑郁症与生物-心理-社会等多方面因素均有关系^[8]。有研究认为,抑郁症与 5-羟色胺水平的下降、去甲肾上腺素的分泌不足密切相关,同时与多巴胺水平的降低也有一定的关系^[9]。度洛西汀属于 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取的双重抑制剂,对抑郁症有较好的疗效^[10];阿立哌唑是治疗精神障碍疾病的新一代药物,能够阻断中脑-皮质多巴胺能通路突触前膜上 5-羟色胺 2A 受体,促使多巴胺脱抑制性释放,有效激动前额皮质背外侧突触后膜多巴胺 D1 受体,改善精神分裂症症状^[11-13]。

甲状腺能与精神疾病之间的关系研究已持续有数百年,甲状腺素在大脑发育中的重要作用也已明确^[14],甲状腺功能的减退与抑郁症有一定的相关性。这可能是由于一方面甲状腺素与去甲肾上腺素、多巴胺等神经递质拥有共同的生物合成前体酪氨酸;另一方面,甲状腺素能够直接与肾上腺素

能、胆碱能受体相互作用,前者可易化体内去甲肾上腺素的神经传递作用,进而影响 5-羟色胺水平或 β-肾上腺素能受体功能^[15]。因此,甲状腺素水平与抑郁症密切相关。在本研究中,患者接受治疗后,甲状腺素水平均上升,同时接受阿立哌唑联合度洛西汀治疗的患者甲状腺素水平显著高于度洛西汀单药治疗,不仅说明甲状腺素水平与抑郁症之间有着密切的关系,也说明了联合治疗的临床效果优于单药治疗。

有研究表明,在抑郁症的众多合并症中,睡眠障碍所占比例较高,达 70%^[16]。Clarke 认为,失眠是抑郁症的独立危险因素,失眠的有效治疗是抑郁症的一个初级预防措施之一^[17]。睡眠障碍是抑郁症患者早期的主要临床症状,表现为失眠、早醒、多梦等,并且随着病情的进展,睡眠障碍也会不断的加重,导致患者白天时的精神萎靡、意识模糊,同时还会导致患者发生意外的风险升高,使得临床治疗的难度加大^[18];而睡眠障碍的存在也会进一步加重患者的病情,对患者机体的其他方面产生不利影响,因此在对患者进行抗抑郁治疗的同时改善睡眠质量有助于患者病情的缓解^[19]。在本研究中,联合

用药组患者的 HAMD 评分和临床疗效均显著优于度洛西汀单药治疗,同时接受联合用药治疗的患者入睡时间显著缩短,实际睡眠时间、REM、NREM 中的 S3+S4 时间显著延长,睡眠效率显著提高。说明联合用药能够显著改善患者的睡眠构成和睡眠质量,表明抗抑郁治疗改善患者的病情的同时还能够改善患者的睡眠质量,综合改善患者的预后。

在本研究中,还观察了两组患者的药物不良反应的发生情况,结果表明,阿立哌唑联合度洛西汀治疗的药物不良反应发生率与度洛西汀单药治疗的发生率相当,提示阿立哌唑联合度洛西汀治疗的安全性较高。

综上所述,阿立哌唑口崩片联合盐酸度洛西汀肠溶片治疗抑郁症患者的临床效果显著,可降低 HAMD 评分,改善睡眠质量,显著提高患者的甲状腺素水平,且安全性较高,值得推广使用。

参考文献

- [1] 姚树桥, 杨彦春. 医学心理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 141.
- [2] 张明园. 抑郁症是常见病 [J]. 中华精神科杂志, 2011, 44(1): 46.
- [3] 蔡广超, 熊 旻. 度洛西汀联合阿立哌唑治疗伴躯体症状抑郁症的疗效观察 [J]. 河北医药, 2018, 40(2): 264-266.
- [4] 张立力, 孙玉梅. 健康评估 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 79-80.
- [5] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 第 2 版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2003: 35-38, 39-42.
- [6] Hamilton M. *Hamilton Rating Scale for Depression (Ham-D): Handbook of Psychiatric Measures* [M]. Washington DC: APA, 2000: 526-528.
- [7] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 抑郁症中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 49(12): 12-14.
- [8] Menard C, Hodes G E, Russo S J. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies [J]. *Neuroscience*, 2016, 321: 138-162.
- [9] 蔡焯基. 抑郁症基础与临床 [J]. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 2001: 27-28.
- [10] 翟绍征, 易国萍, 廖 波, 等. 阿立哌唑口崩片联合度洛西汀治疗老年女性抑郁症 伴焦虑患者的效果及安全性评价 [J]. 当代医学, 2017, 23(23): 147-148.
- [11] Chuang C C, Nakagome K, Pu S, et al. Discriminant analysis of functional optical topography for schizophrenia diagnosis [J]. *J Biomed Opt*, 2013, 19(1): 011006.
- [12] 蔡丽莉, 张瑜良, 高 帅, 等. 阿立哌唑联合奥氮平对精神分裂症患者血糖、血脂影响的对照研究 [J]. 精神医学杂志, 2016, 29(4): 297-299.
- [13] 陈坤城. 阿立哌唑与奥氮平治疗精神分裂症的疗效及对糖脂代谢的影响评价 [J]. 医药前沿, 2016, 6(8): 214-215.
- [14] 杨千叶. 双相情感障碍患者临床特征及血清甲状腺激素水平比较 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [15] 李 强, 亢万虎, 王 崴, 等. 抑郁症患者血清甲状腺激素水平变异分析 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2004, 25(5): 493-494, 501.
- [16] Sunderajan P, Gaynes B N, Wisniewski S R, et al. Insomnia in patients with depression: A STAR*D report [J]. *CNS Spectr*, 2010, 15(6): 394-406.
- [17] Clarke G, Harvey A G. The complex role of sleep in adolescent depression [J]. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2012, 21(2): 385-400.
- [18] 黄庆玲, 高 东, 乐发国, 等. 复发抑郁症患者的主客观睡眠差异及相关因素 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(10): 1634-1638.
- [19] 张艳艳. 抑郁症患者睡眠障碍发生情况及影响因素研究分析 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2019, 6(2): 125-127.