

喹硫平联合伏硫西汀治疗难治性抑郁症的临床研究

罗国帅¹, 周小梅², 邵红敏³, 张 静^{4*}

1. 天津市安定医院 临床心理科, 天津 300222

2. 天津医科大学 研究生院, 天津 300070

3. 天津市滨海新区汉沽街社区卫生服务中心 精神科, 天津 300480

4. 苏州市广济医院 精神科, 江苏 苏州 215131

摘要: **目的** 探讨喹硫平联合伏硫西汀治疗难治性抑郁症的临床疗效。**方法** 选取2018年11月—2019年10月在天津市安定医院治疗的难治性抑郁症患者159例, 随机分为对照组(81例)和治疗组(78例)。对照组口服氢溴酸伏硫西汀片, 初始剂量为10 mg/d, 1~2周后加至20 mg/d。治疗组在对照组的基础上口服富马酸喹硫平片, 初始剂量为0.1 g/d, 1~2周后增加到0.2 g/d。两组患者均连续治疗8周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分、重复成套神经心理状态测验(RBANS)评分, 及血清白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和干扰素- γ (IFN- γ)水平。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为72.84%, 显著低于治疗组的85.90%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组HAMD在第2、4、8周末均明显下降($P < 0.05$), 且治疗组在第4、8周末评分降低更明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组RBANS评分在第4、8周末均显著升高($P < 0.05$), 且治疗组在第4、8周末均显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- γ 水平显著降低($P < 0.05$), 且治疗组水平显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 伏硫西汀联合喹硫平治疗难治性抑郁症起效快, 可提高患者认知功能, 安全性高。

关键词: 富马酸喹硫平片; 氢溴酸伏硫西汀片; 难治性抑郁症; 汉密尔顿抑郁量表; 重复成套神经心理状态测验; 干扰素- γ
中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)08-1557-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.08.011

Clinical study on quetiapine combined with vortioxetine in treatment of refractory depression

LUO Guo-shuai¹, ZHOU Xiao-mei², SHAO Hong-min³, ZHANG Jing⁴

1. Department of Clinical Psychology, Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China

2. School of Graduate, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

3. Department of Psychiatry, Community Health Service Center of Hangu Street, Tianjin Binhai New District, Tianjin 300480, China

4. Department of Psychiatry, Suzhou Guangji Hospital, Suzhou 215131, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of quetiapine combined with vortioxetine in treatment of refractory depression. **Methods** Patients (159 cases) with refractory depression in Tianjin Anding Hospital from November 2018 to October 2019 were randomly divided into control (81 cases) and treatment (78 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Vortioxetine Hydrobromide Tablets, the initial dose was 10 mg/d, and then increased to 20 mg/d after 1 — 2 weeks. Patients in the treatment group were *po* administered with Quetiapine Fumarate Tablets on the basis of the control group, the initial dose was 0.1 g/d, and then increased to 0.2 g/d after 1 — 2 weeks. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the HAMD scores, RBANS scores, and the serum level of IL-6, IL-8, TNF- α and IFN- γ in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 72.84%, which was significantly lower than 85.90% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment,

收稿日期: 2020-04-08

基金项目: 苏州市科技局指导性项目(SYSD2018165)

作者简介: 罗国帅, 研究方向为临床精神病学。E-mail: 767382641@qq.com

*通信作者 张 静 E-mail: 575666132@qq.com

the HAMD scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$) at the end of the 2nd, 4th and 8th week, and which in the treatment group were significantly lower than that in the control group at the end of the 4th and 8th week ($P < 0.05$). After treatment, the RBANS scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$) at the end of the 4th and 8th week, and which in the treatment group were significantly higher than that in the control group at the end of the 4th and 8th week ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-6, IL-8, TNF- α and IFN- γ in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Quetiapine combined with vortioxetine in treatment of refractory depression has a fast onset, can improve the cognitive function and has high safety.

Key words: Vortioxetine Hydrobromide Tablets; Quetiapine Fumarate Tablets; refractory depression; HAMD scores; RBANS scores; IFN- γ

伏硫西汀作为一种新型抗抑郁药物,具有强效的 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制作用,通过与相应转运体和受体结合,发挥多种药理作用,抗抑郁效果好^[1-2]。喹硫平是临床上常用的非典型抗精神病药物,不仅能够改善患者睡眠质量,也能够缓解患者负面情绪,在抑郁症治疗方面有重要作用^[3]。临床上,难治性抑郁症治疗效果欠佳,认知功能受损严重,长期药物治疗副作用较多。研究发现抗抑郁药物联合喹硫平在治疗难治性抑郁症疗效较好^[4]。本研究分别采用伏硫西汀联合喹硫平与单用伏硫西汀治疗难治性抑郁症,比较治疗效果、不良反应情况,以及对抑郁症患者认知功能的影响和对患者细胞因子的作用。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 11 月—2019 年 10 月在天津市安定医院治疗的难治性抑郁症患者 163 例为研究对象,其中脱落 4 例,入组 159 例患者中男性 74 例,女性 85 例;年龄 23~52 岁,平均年龄(40.14 ± 4.63)岁,汉密顿抑郁量表(HAMD)评分(23.55 ± 4.37)分。本研究获得天津市安定医院伦理委员会批准同意,所有参与者均签订知情同意书。

纳入标准:(1)难治性抑郁症的诊断标准符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)诊断标准^[5];(2)HAMD 评分 ≥ 17 分。

排除标准:(1)双相情感障碍及其他精神疾病患者;(2)严重神经系统疾病、肝肾功能不全、孕妇等;(3)严重自杀倾向者。

1.2 药物

富马酸喹硫平片由湖南洞庭药业有限公司生产,规格 0.1 g/片,产品批号 180823;氢溴酸伏硫西汀片由 H.Lundbeck A/S 生产,规格 10 mg/片,产品批号 180309。

1.3 分组及治疗方法

随机将 159 例患者分为对照组(81 例)和治疗

组(78 例),其中对照组男性 38 例,女性 43 例,年龄 23~52 岁,平均年龄(41.12 ± 4.26)岁,HAMD 评分(23.72 ± 2.77)分;治疗组男性 36 例,女性 42 例,年龄 24~51 岁,平均年龄(41.32 ± 3.77)岁,HAMD 评分(23.61 ± 3.14)分。两组患者的年龄、性别以及治疗前的 HAMD 评分等一般资料经检验差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服氢溴酸伏硫西汀片,初始剂量为 10 mg/d,1~2 周后加至 20 mg/d。治疗组患者在对照组的基础上口服富马酸喹硫平片,初始剂量为 0.1 g/d,1~2 周后增加到 0.2 g/d。两组患者均连续治疗 8 周。治疗期间禁用无抽搐电休克(mECT)治疗、其他抗抑郁药物。

1.4 疗效判定标准^[6]

根据 HAMD 在治疗后的减分率判断临床效果,痊愈:HAMD 减分率 $\geq 75\%$;显效:HAMD 减分率 50%~74%;有效:HAMD 减分率 25%~49%;无效:HAMD 减分率 $< 25\%$ 。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 汉密顿抑郁量表(HAMD)评分^[6] 采用 HAMD 量表评分来评价患者抑郁症的严重程度及治疗前后的疗效,分别在治疗前、治疗第 2、4、8 周末对患者进行评定。本量表采用 17 项版本,评分越高代表患者抑郁症越严重。其中总分 < 7 分:正常;总分 7 分~17 分:可能有抑郁症;总分 17~24 分:肯定有抑郁症。

1.5.2 重复成套神经心理状态测验(RBANS)评分^[7] 采用 RBANS 测验评分来评价患者的认知功能,分别在治疗前、治疗第 2、4、8 周末对患者进行评定。RBANS 可以测评抑郁症神经心理状态的注意、言语、视觉广度、即刻记忆和延迟记忆 5 个方面,总分可以对认知功能有很好的评价作用。RBANS 的总分越高,说明患者的认知功能越好。

1.5.3 血清学指标 分别抽取两组患者治疗前后空

腹脐静脉血 5 mL, 于 EDTA 抗凝管中, 摇匀, 及时离心处理, 然后取血清上清液, 采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法测定患者治疗前后的血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-2、IL-6、IL-8, 以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)。ELISA 试剂盒购买自南京建成生物科技有限公司, 操作步骤均严格遵照试剂盒说明书。

1.6 不良反应观察

以治疗时出现的症状量表 (TESS) 评价不良反应情况及安全性^[6], 比较两组不良反应发生情况。TESS 量表共 34 项症状, 归纳为 6 组症状, 依次为: 行为的不良反应, 实验室检查, 神经系统反应, 自主神经系统症状, 心血管系统反应, 及其他。TESS 的总分越高, 说明患者的不良反应越严重。

1.7 统计学分析

本研究所有数据先以 Excel 进行整理归纳, 然后以 SPSS 17.0 统计学软件进行数据整理和分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间比较采用两独立样本 t 检验。计数资料以构成比表示, 组间比较采用卡方检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 18 例, 显效 22 例, 有效 19 例, 无效 22 例, 总有效率为 72.84%; 治疗组痊愈 26 例, 显效 19 例, 有效 22 例, 无效 11 例, 总有效率为 85.90%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 HAMD 评分比较

治疗后, 两组 HAMD 在第 2、4、8 周末均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组在第 4、8 周末评分降低更明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 RBANS 评分比较

治疗后, 两组 RBANS 评分在第 4、8 周末均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组在第 4、8 周末均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者 IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- γ 水平显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组 IL-6、IL-8、TNF- α 水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	81	18	22	19	22	72.84
治疗	78	26	19	22	11	85.90*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 HAMD 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	HAMD 评分			
		治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 8 周
对照	81	23.72 $\pm$ 2.77	17.97 $\pm$ 3.18*	14.53 $\pm$ 2.81*	7.74 $\pm$ 2.35*
治疗	78	23.61 $\pm$ 3.14	17.21 $\pm$ 3.52*	11.17 $\pm$ 2.62** Δ	5.45 $\pm$ 2.11** Δ

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group in same period of treatment

表 3 两组 RBANS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on RBANS score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	RBANS 评分			
		治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 8 周
对照	81	61.66 $\pm$ 5.32	65.14 $\pm$ 8.93	67.32 $\pm$ 9.01*	70.14 $\pm$ 10.47*
治疗	78	61.22 $\pm$ 5.17	64.72 $\pm$ 8.41	74.58 $\pm$ 9.62** Δ	76.53 $\pm$ 10.39** Δ

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group in same period of treatment

2.5 两组患者不良反应比较

治疗后, 治疗组患者不良反应出现 15 例, 发生率为 19.23%, TESS 评分为 (4.13 ± 1.42) 分; 对照

组患者不良反应出现 11 例次, 发生率为 13.58%, TESS 评分为 (3.67 ± 1.53) 分, 两组比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 4 两组 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on the levels of IL-1 β , IL-2, IL-6 and IL-8 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	IL-2/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-8/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)	IFN- γ /(ng·mL ⁻¹)
对照	81	治疗前	8.23 $\pm$ 2.24	3.88 $\pm$ 2.41	7.57 $\pm$ 1.75	5.39 $\pm$ 1.62	43.96 $\pm$ 9.07	21.79 $\pm$ 7.51
		治疗后	7.34 $\pm$ 2.17	3.11 $\pm$ 1.53	5.66 $\pm$ 1.42*	2.96 $\pm$ 0.78*	19.73 $\pm$ 8.01*	13.18 $\pm$ 3.74*
治疗	78	治疗前	8.11 $\pm$ 2.41	4.06 $\pm$ 2.33	7.51 $\pm$ 1.83	5.43 $\pm$ 1.53	45.12 $\pm$ 9.11	21.43 $\pm$ 7.13
		治疗后	7.18 $\pm$ 2.13	3.12 $\pm$ 1.75	3.24 $\pm$ 0.71* Δ	1.43 $\pm$ 0.71* Δ	14.38 $\pm$ 8.83* Δ	11.22 $\pm$ 3.17*

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	震颤/例	口干/例	疲乏/例	便秘/例	头晕/例	恶心/例	锥体外系反应/例	总发生率/%
对照	81	1	4	1	0	1	4	0	13.58
治疗	78	2	5	1	1	2	2	1	19.23

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

近年来, 抑郁症的发病率呈逐渐上升趋势。新的研究表明, 我国抑郁障碍终身患病率为 6.8%^[8]。流行病学调查显示, 我国约有 2 600 万抑郁障碍患者。抑郁症因其高发病率、高致残率、高自杀率, 已经成为社会的巨大负担, 世界卫生组织预测, 到 2020 年抑郁症将是全球第 2 大疾患^[9]。所以, 抑郁障碍是一类严重危害人类身心健康的精神科疾病, 而新药的研发和上市为抑郁症的治疗和干预提供了新的手段^[10]。

伏硫西汀作为新研发抗抑郁药物, 于 2013 年先后获美国食品药品监督管理局 (FDA)、欧洲药物管理局 (EMA) 批准上市, 于 2017 年在我国上市。伏硫西汀是一种 5-羟色胺 (5-HT) 再摄取抑制剂, 同时也是 5-HT_{1A} 受体激动剂、5-HT_{1B} 受体部分激动剂, 抑制 5-羟色胺转运体, 可通过受体活性调节和转运体抑制两条途径抗抑郁治疗^[11-12]。喹硫平属于 D₂/5-HT 受体拮抗剂, 是一种非典型的抗精神病药物, 对 5-HT_{2A} 受体有很强的亲和力, 能可阻断 5-HT_{2A} 受体, 有较强的抑制 5-HT 再摄取作用而发挥抗抑郁作用, 对 D₂ 及 D₁、M₁、 α_2 受体亲和力相对较低, 引发锥体外系反应、过度镇静、发胖等副作用的可能性较小, 安全性更高^[13]。本研究采用

喹硫平联合伏硫西汀治疗难治性抑郁症, 治疗后治疗组痊愈率及总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$); 两组 HAMD 评分显著降低, RBANS 评分显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组改善程度较大 ($P < 0.05$)。

抑郁症与细胞因子密切相关。细胞因子可以通过激活免疫系统, 进而影响神经递质的分泌, 使中枢神经系统内 5-HT 浓度降低^[14]。抑郁症伴有免疫炎症系统的激活, 此时血中 IL-1、IL-2、TNF- α 等炎性细胞因子水平的增高, 而这些初级细胞因子 IL-1、IL-2 及 TNF- α 可同时诱导次级细胞因子 IL-6、IL-8 等, 引起免疫反应扩大, 进而影响神经递质及激素的分泌^[15]。其中 IL-6 是一种多功能细胞因子, 与抑郁症的发病有重要联系。而 IL-8、IFN- γ 与 IL-6 等细胞因子, 可以激活小神经胶质细胞, 进而促进其他细胞因子的分泌, 通过级联作用, 可影响多种神经递质如 5-HT、DA、NE 的生成及分泌, 从而影响抑郁症的发生发展过程, 可作为预测抑郁症发生发展的有效指标之一^[16]。同时有研究发现, 抗炎药物塞来昔布可以增强伏硫西汀的抗抑郁效果^[17]。本研究发现, 治疗后两组患者的 IL6、IL8、TNF- α 、IFN- γ 水平显著降低 ($P < 0.05$); 并且治疗组 IL6、IL8、TNF- α 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。

综上所述, 喹硫平联合伏硫西汀治疗难治性抑

郁症具有较好的疗效,能较快改善临床症状,提高患者认知功能,降低 IL-6、IL8、TNF- α 等细胞因子的浓度水平,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Sanchez C, Asin K E, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 145(2): 43-57.
- [2] Gibb, Andrew, Deeks, Emma. Vortioxetine: First Global Approval [J]. *Drugs*, 2014, 74(1): 135-145.
- [3] 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.
- [4] 郑振宝. 艾司西酞普兰合并喹硫平治疗难治性抑郁症的对照研究 [J]. *精神医学杂志*, 2010, 23(5): 359-360.
- [5] 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.
- [6] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 121-204.
- [7] Duff K, Clark H J D, O'Bryant S E, et al. Utility of the RBANS in detecting cognitive impairment associated with Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and positive and negative predictive powers [J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2008, 23(5): 603-612.
- [8] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: across-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*. 2019, 6(3): 211-224.
- [9] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 1987-2015.
- [10] Parikh S V, Kennedy S H. More data, more answers: picking the optimal antidepressant [J]. *Lancet*, 2018, 391(10128): 1333-1334.
- [11] McIntyre R S, Lophaven S, Olsen C K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults [J]. *Int J Neuropsychoph*, 2014, 17(10): 1557-1567.
- [12] 王创. 氢溴酸伏硫西汀治疗重度抑郁障碍的临床疗效及安全性评价 [J]. *北京医学*, 2019, 41(5): 90-91.
- [13] 陈强, 苑家金, 刘琳. 喹硫平与 SSRIs 治疗难治性抑郁症对照研究 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2010, 10(4): 404-405.
- [14] Capuron L, Ravaud A, Neveu P J, et al. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy [J]. *Molecular Psychiatry*, 2002, 7(5): 468-473.
- [15] Miller A H, Maletic V, Raison C L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(9): 732-741.
- [16] You Z, Luo C, Zhang W, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines expression in rat's brain and spleen exposed to chronic mild stress: Involvement in depression [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 225(1): 135-141.
- [17] Fourier Céilia, Emma S, Mills N T, et al. Anti-inflammatory treatment of depression: study protocol for a randomised controlled trial of vortioxetine augmented with celecoxib or placebo [J]. *Trials*, 2018, 19(1): 447-461.