

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.32.011

SSRIs 联合不同剂量坦度螺酮治疗伴有焦虑抑郁症的疗效和安全性*

高庆¹,李志雄²,杨亚黎²,郑占营²,李永宏³,高英⁴,玉素甫江·依明²,李喆^{1△}

(1. 四川大学华西医院心理卫生中心,成都 610041;2. 新疆克拉玛依市人民医院临床心理科 830054;

3. 新疆克拉玛依市人民医院临床睡眠科 830054;4. 新疆克拉玛依市人民医院老年科 830054)

[摘要] **目的** 探讨选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)联合不同剂量坦度螺酮治疗伴有焦虑抑郁症的临床疗效与安全性。**方法** 将 146 例伴焦虑的抑郁症患者根据治疗药物不同分为 3 组,其中 SSRIs 治疗 51 例(单药组),SSRIs 联合低剂量坦度螺酮治疗 47 例(联合低剂量组),SSRIs 联合高剂量坦度螺酮治疗 48 例(联合高剂量组),疗程均为 6 周。3 组患者治疗前及治疗后 1、2、4、6 周末运用汉密尔顿抑郁量表 24 项(HAMD-24)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评定疗效,不良反应量表(TESS)评定不良反应。**结果** 与治疗前比较,3 组患者治疗后 HAMD-24 及 HAMA 评分均明显降低($P < 0.01$);2、4、6 周末时,联合低、高剂量组 HAMD-24 和 HAMA 评分比单药组更低($P < 0.01$);两两比较发现,1 周末时,联合高剂量组 HAMA 评分低于联合低剂量组($P = 0.03$);2 周末时,联合高剂量组 HAMA 及 HAMD-24 评分均低于联合低剂量组($P < 0.05$)。在 6 周末时联合低、高剂量组患者疗效均明显高于单药组($P < 0.05$),联合低、高剂量组患者疗效比较差异无统计学意义($P = 0.48$)。3 组患者不良反应比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.43, P = 0.81$)。**结论** SSRIs 联合坦度螺酮能快速有效缓解伴有焦虑的抑郁症状,高剂量的坦度螺酮较低剂量有更明显的快速抗焦虑作用,值得临床推广。

[关键词] 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂;坦度螺酮;抑郁症;焦虑

[中图分类号] R749.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)32-4126-04

Efficacy and safety of SSRIs combined with different doses of tandospirone in the treatment of depressive disorder with anxiety symptom*

GAO Qing¹, LI Zhixiong², YANG Yali², ZHENG Zhanying², LI Yonghong³,
GAO Ying⁴, YUSUFUJINAG · Yiming², LI Zhe^{1△}

(1. Mental Health Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China;

2. Department of Clinical Psychology, Karamay Municipal People's Hospital,

Karamay, Xinjiang 830054, China; 3. Department of Clinical Sleep Medicine, Karamay Municipal

People's Hospital, Karamay, Xinjiang 830054, China; 4. Department of Geriatrics,

Karamay Municipal People's Hospital, Karamay, Xinjiang 830054, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) combined with different doses of tandospirone in the treatment of depressive disorder with anxiety symptom. **Methods** A total of 146 depressive patients with anxiety symptom were divided into three groups according to the different medicines. Among them, 51 cases received SSRIs therapy (the single medicine group), 47 cases received SSRIs combined with low dose of tandospirone therapy (the low dose group), and 48 cases received SSRIs combined with high dose of tandospirone therapy (the high dose group), the treatment course was 6 weeks. The efficacy was evaluated with Hamilton Rating Scale for depression 24 items (HAMD-24) and Hamilton Rating Scale for anxiety (HAMA) before treatment and the end of 1, 2, 4, and 6 weeks after treatment. The side effect was evaluated with Treatment Emergent Symptoms Scale (TESS). **Results** HAMD-24 and HAMA scores significantly decreased after treatment in the three groups ($P < 0.01$); HAMD-24 and HAMA scores of both the low and high dose groups were lower than those of the single medicine group at the end of 2, 4 and 6 weeks ($P < 0.01$); HAMA score of the high dose group was lower than that of the low dose group at the end of 1 week ($P = 0.03$); HAMA and HAMD-24 scores of the high dose group were lower than those of the low dose group at the end of 2 week ($P < 0.05$). Both the low and high dose group showed

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81501174);四川省科学技术厅课题(2017SZ0049);四川省卫生和计划生育委员会科研课题(17PJ080);中央高校基本科研基金(2017SCU11072)。 作者简介:高庆(1985-),护师,本科,主要从事情绪障碍的临床诊治研究。 △ 通信作者, E-mail: jay_li@163.com。

higher efficacy than the single medicine group ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups ($P = 0.48$). The side effect showed no significant difference among the three groups ($\chi^2 = 0.43$, $P = 0.81$). **Conclusion** SSRIs combined with tandospirone can improve depression accompany anxiety symptom quickly and effectively, the high dose of tandospirone can improve the anxiety symptom faster, which has the value of clinic application.

[Key words] selective serotonin reuptake inhibitors; tandospirone; depressive disorder; anxiety

近来,抑郁症的发病率不断上升,抑郁症不仅对患者的社会功能带来严重影响,而且对家庭也造成负担。本课题组前期调查发现,影响家庭负担的主要因素为疾病的严重程度^[1]。因此,积极快速地控制病情,在治疗抑郁症中非常重要。临床上,抑郁症患者往往存在焦虑症状。既往调查发现,有 59% 的抑郁症患者伴有焦虑^[2]。而抑郁症伴焦虑会导致病情更重、治疗效果及预后更差,对患者的生活质量造成极大的影响^[3]。目前,选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)是在临床上使用最广泛的抗抑郁药物,但缺点是起效较慢,而对伴有焦虑症状的抑郁患者常不能达到满意的疗效,导致患者依从性低^[4]。坦度螺酮已经广泛用于抗焦虑治疗,且发现高剂量较低剂量有更明显的抗焦虑作用^[5]。因此,本研究比较 SSRIs 联合不同剂量的坦度螺酮治疗抑郁症伴焦虑患者的疗效及安全性,以为该类患者提供更安全有效的临床方案,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2017 年 6 月就诊于四川大学华西医院心理卫生中心及新疆克拉玛依市人民医院的住院或门诊抑郁症伴有焦虑的患者。纳入标准:(1)符合《美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版》(DSM-IV)抑郁症诊断标准;(2)年龄 18~60 岁;(3)首次发病或入组前 14 d 未服用过抗抑郁和焦虑药物;(4)汉密尔顿抑郁量表 24 项(HAMD-24) > 20 分;汉密尔顿焦虑量表(HAMA) > 14 分;(5)患者签署知情同意书。排除标准:(1)患神经系统疾病、严重的内分泌或代谢性疾病等明显躯体疾病;(2)伴有其他 DSM-IV 轴 II 疾病。本研究经过四川大学华西医院伦理委员会批准。纳入患者共计 146 例。将入组患者根据治疗药物不同分为 3 组,其中 SSRIs 治疗 51 例(单药组),SSRIs 联合低剂量的坦度螺酮治疗 47 例(联合低剂量组),SSRIs 联合高剂量的坦度螺酮治疗 48 例(联合高剂量组)。单药组:男 26 例,女 25 例;平均年龄(35.37 ± 12.65)岁;受教育时间(13.43 ±

3.75)年;病程(17.06 ± 8.31)个月,中位 16.00 个月。低剂量组:男 25 例,女 22 例;平均年龄(34.53 ± 12.71)岁;受教育时间(13.66 ± 4.28)年;病程(17.57 ± 5.78)个月,中位 15.00 个月。高剂量组:男 20 例,女 28 例;平均年龄(36.90 ± 12.40)岁;受教育时间(13.04 ± 4.58)年;病程(17.13 ± 6.18)个月,中位 15.00 个月。3 组患者性别、年龄、受教育时间及病程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 3 组患者均给予 SSRIs 药物其中一种口服,具体选择根据患者的主要临床表现而定,在 7 d 内调整剂量至治疗量,再根据病情变化及个体耐受性调整药物剂量,不改变种类。联合低剂量组加用坦度螺酮(商品名:律康,规格:每片 5 mg,四川科瑞德制药有限公司生产,国药准字 H20052328)30 mg/d,联合高剂量组加用坦度螺酮 60 mg/d。3 组患者均随访 6 周,研究期间禁止使用其他抗精神病、抗抑郁、抗焦虑药物及电休克,夜间存在睡眠障碍者,可小剂量使用苯二氮卓类药物。3 组患者均于治疗前及治疗后 1、2、4、6 周运用 HAMD-24、HAMA 评估抑郁、焦虑症状。治疗前后均进行血常规、尿常规、肝肾功、心电图及脑电图检查。

1.2.2 疗效及安全性评估 按照 HAMD 的减分率评估药物疗效,≥75% 为痊愈,≥50% 为明显进步,≥25% 为进步, < 25% 为无效。有效为痊愈和明显进步之和。减分率 = (治疗前总分 - 治疗后总分) / 治疗前总分 × 100%。不良反应量表(TESS)判定不良反应。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 F 检验,Bonferroni 法进行组间两两比较,计数资料采用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者 SSRIs 种类及起始剂量比较 3 组患者 SSRIs 种类及起始剂量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者 SSRIs 种类及起始剂量比较

项目	单药组(n=51)	联合低剂量组(n=47)	联合高剂量组(n=48)	F/ χ^2	P
SSRIs 种类(①/②/③/④/⑤)	7/11/14/15/4	6/12/13/13/3	4/13/17/11/3	2.21	0.97
SSRIs 起始剂量($\bar{x} \pm s$)	20.20 ± 14.83	19.89 ± 16.23	22.92 ± 17.13	0.52	0.60

①:氟西汀;②:帕罗西汀;③:舍曲林;④:艾司西酞普兰;⑤:氟伏沙明

表 2 3 组患者治疗前后 HAMD 及 HAMA 总分各时间点的比较($\bar{x}\pm s$,分)

时间	单药组($n=51$)		联合低剂量组($n=47$)		联合高剂量组($n=48$)	
	HAMD-24	HAMA	HAMD-24	HAMA	HAMD-24	HAMA
治疗前	28.02±4.38	26.82±2.97	27.55±4.31	27.79±3.60	27.90±4.53	27.98±2.86
1 周末	24.78±3.69 ^a	21.80±2.88 ^a	24.43±4.05 ^a	21.38±3.54 ^a	23.69±3.81 ^a	19.81±2.36 ^{abc}
2 周末	21.12±3.38 ^a	17.02±3.04	19.28±4.12 ^{ab}	12.96±4.24 ^{ab}	17.46±3.68 ^{abc}	9.15±2.04 ^{abd}
4 周末	16.80±3.30 ^a	11.51±2.77 ^a	13.06±3.93 ^{ab}	6.43±2.82 ^{ab}	14.29±2.98 ^{ab}	5.48±1.38 ^{ab}
6 周末	9.94±2.78 ^a	5.33±2.30 ^a	5.96±3.62 ^{ab}	1.79±1.19 ^{ab}	5.81±2.92 ^{ab}	1.25±0.44 ^{ab}

^a: $P<0.01$,与同组治疗前比较;^b: $P<0.01$,与单药组同一时间点比较;^c: $P<0.05$,^d: $P<0.01$,与联合低剂量组同一时间点比较

表 3 3 组患者临床疗效比较[n (%)]

组别	n	痊愈	明显进步	进步	无效	总有效
单药组	51	8(15.67)	27(52.94)	10(19.61)	6(11.76)	35(68.63)
联合低剂量组	47	14(29.79)	27(57.45)	3(6.38)	3(6.38)	41(87.23) ^a
联合高剂量组	48	12(25.00)	31(64.58)	4(8.33)	2(4.17)	43(89.58) ^a

^a: $P<0.05$,与单药组比较

2.2 3 组患者治疗前后 HAMD、HAMA 评分及 SS-RIs 剂量的比较 治疗前 3 组患者 HAMD-24 及 HAMA 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 3 组 HAMD-24 及 HAMA 评分较前一时间点均降低($P<0.01$);2、4、6 周末时,联合高、低剂量组相对单药组在 HAMD-24 和 HAMA 评分均更低($P<0.01$)。两两比较显示,1 周末时,联合高剂量组 HAMA 评分低于联合低剂量组($P=0.03$);2 周末时,联合高剂量组 HAMA 及 HAMD-24($P=0.04$)评分均低于联合低剂量组;4、6 周末时联合高、低剂量组 HAMA 及 HAMD-24 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 3 组患者临床疗效比较 治疗 6 周末,联合高剂量组、联合低剂量组、单药组的总有效率分别为 89.58%,87.23%,68.63%。联合低、高剂量组患者在 6 周末时临床疗效均明显高于单药组($\chi^2=8.71$, $P=0.01$);联合低、高剂量组患者疗效比较,差异无统计学意义($P=0.48$),见表 3。

2.4 3 组患者不良反应的比较 单药组、联合低剂量组、联合高剂量组患者不良反应总发生率分别为 27.45%,23.40%,29.17%。3 组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.43$, $P=0.81$),见表 4。

表 4 3 组患者药物不良反应比较[n (%)]

不良反应	单药组($n=51$)	联合低剂量组($n=47$)	联合高剂量组($n=48$)
失眠	1(1.96)	0	0
嗜睡	2(3.92)	2(4.26)	2(4.17)
肝功能异常	1(1.96)	0	1(2.08)
口干	2(3.92)	2(4.26)	3(6.25)
视力模糊	1(1.96)	1(2.13)	1(2.08)
便秘	2(3.92)	2(4.26)	2(4.17)

续表 4 3 组患者药物不良反应比较[n (%)]

不良反应	单药组($n=51$)	联合低剂量组($n=47$)	联合高剂量组($n=48$)
恶心、呕吐	2(3.92)	3(6.38)	3(6.25)
腹泻	1(1.96)	0	1(2.08)
头昏	1(1.96)	1(2.13)	1(2.08)
性功能障碍	1(1.96)	0	0
总体	14(27.45)	11(23.40)	14(29.17)

3 讨论

SSRIs 对 5-羟色胺(5-HT)的再摄取具有高度的选择性抑制作用,而且不良反应轻微,是目前临床上治疗抑郁症的一线药物^[6]。但是 SSRIs 药物存在起效慢,疗效滞后问题,影响患者的治疗依从性,最终导致治疗效果不佳。而抑郁症常常伴有焦虑症状^[2],如果不能快速控制抑郁伴有的焦虑症状,会导致治疗疗程延长,给患者带来更为严重的功能损害^[1,6]。因此,如何增加 SSRIs 的疗效及缩短起效时间是临床关注的重点。目前越来越多研究开始关注 SSRIs 联合其他抗焦虑药物改善抑郁症及伴有的焦虑症状^[7]。

坦度螺酮在药理学上属于阿扎哌隆类,是 5-HT 受体的激动剂,高度选择性的激动突触后膜的 5-HT_{1A} 受体,可抑制亢进的 5-HT 神经活动,促使突触后膜的 5-HT_{1A}、2A 受体与 5-HT 的结合恢复平衡状态,达到抗焦虑的作用^[7]。而坦度螺酮反复使用后可下调 5-HT_{2A} 受体,从而起到抗抑郁的作用^[8]。

本研究发现,在 2、4、6 周末时,SSRIs 联合低、高剂量的坦度螺酮,相对单一使用 SSRIs 的患者在 HAMD-24 和 HAMA 评分更低($P<0.01$),提示在改善抑郁症及伴随的焦虑症状方面,联合坦度螺酮的有效性更明显,起效更迅速,具有增效作用^[6,9-11]。有基

基础研究提示,坦度螺酮的抗焦虑效果可能与其血浆浓度有关^[10]。临床研究发现,高剂量比低剂量的坦度螺酮改善焦虑更明显,起效更迅速^[5]。本研究也发现,联合高剂量组在 1 周末时 HAMA 评分低于联合低剂量组,提示联合高剂量的坦度螺酮有更明显的抗焦虑作用,起效更快。因此,在临床上针对焦虑突出的抑郁症患者,在急性期可以联合较大剂量的坦度螺酮来快速改善焦虑症状。另外,本研究发现,在 2 周末时联合高剂量组 HAMA 及 HAMD-24 评分低于联合低剂量组($P < 0.05$),说明坦度螺酮对于改善抑郁症状的增效作用要略晚于焦虑症状的改善。可能与反复使用坦度螺酮后,使突触前膜的 5-HT_{1A} 自身受体密度正常化,促使在抑郁状态下功能低下的 5-HT 神经元功能恢复正常水平,从而起到抗抑郁增效作用的负反馈机制有关^[12]。此外,本研究还发现,4、6 周末时联合低、高剂量组 HAMA 及 HAMD-24 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。可能在使用 SSRIs 及坦度螺酮一定时间后,突触后膜的 5-HT_{1A}、2A 受体与 5-HT 的结合会恢复到一种稳定的平衡水平,但仍需要进一步的临床及基础研究来验证。在临床疗效方面,治疗 6 周末,联合低、高剂量组总有效率均高于单药组($P < 0.05$),但联合低、高剂量组总有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),与文献^[6,11,13-17]研究基本一致。提示临床上在抑郁症治疗的急性期后,可减少坦度螺酮剂量对抑郁及伴有的焦虑症状起持续的增效作用。

本研究发现,3 组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后血常规、尿常规、肝肾功、心电图及脑电图检查均未发现明显异常。提示联合低、高剂量的坦度螺酮,不良反应轻,耐受性较好^[5,11,13-15]。因此,对单一使用 SSRIs 类抗抑郁药物效果不佳,且焦虑症状突出的患者,联合坦度螺酮不仅可以提高疗效,而且用药安全,不良反应少。

综上所述,本研究使用 SSRIs 联合不同剂量的坦度螺酮治疗抑郁症及伴有的焦虑症状方面疗效优于单一使用 SSRIs,不良反应轻。尤其联合高剂量的坦度螺酮能够快速地改善焦虑症状,而在后期减少剂量仍可以持续对抑郁和焦虑的控制起到增效作用。但本研究仍然存在一定不足,样本量有限,且为临床研究,未运用双盲对照,可能存在一定主观的偏倚。另外,未固定使用一种 SSRIs 药物,也可能对结果造成一定影响。因此,还需要采用双盲随机对照研究,扩大样本量,进一步对本研究的结果进行验证。

参考文献

[1] 李喆,孙学礼,张波,等. 抑郁症患者家庭负担及其影响因

素分析[J]. 中国神经精神疾病杂志,2010,36(1):50-51.

- [2] KESSLER R C, CHIU W T, DEMLER O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication[J]. Arch Gen Psychiatry, 2005, 62(6): 617-627.
- [3] ANTYPA N, VOGELZANGS N, MEESTERS Y, et al. Chronotype associations with depression and anxiety disorders in a large cohort study[J]. Depress Anxiety, 2016, 33(1): 75-83.
- [4] TAYLOR S, ABRAMOWITZ J S, MCKAY D. Non-adherence and non-response in the treatment of anxiety disorders[J]. J Anxiety Disord, 2012, 26(5): 583-589.
- [5] 杨兆正. 高剂量与低剂量坦度螺酮治疗广泛性焦虑对照观察[J]. 中外医疗, 2010, 29(29): 131-132.
- [6] 侯广伟. 帕罗西汀联合坦度螺酮治疗抑郁伴焦虑的临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(19): 72-73.
- [7] 刘会民. 坦度螺酮的临床应用进展[J]. 天津药学, 2014, 26(4): 39-42.
- [8] 喻东山. 坦度螺酮的精神科应用[J]. 四川精神卫生, 2009, 22(1): 2020-2022.
- [9] 高金松, 宋学勤, 庞礼娟, 等. 坦度螺酮联合 SSRIs 类药物治疗抑郁症疗效和安全性的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(5): 279-283.
- [10] NISHITSUJI K, TO H, MURAKAMI Y, et al. Tansospirone in the treatment of generalised anxiety disorder and mixed anxiety-depression: results of a comparatively high dosage trial[J]. Clin Drug Investig, 2004, 24(2): 121-126.
- [11] 连和谈, 李丽霞, 林世泽. 坦度螺酮联合度洛西汀治疗抑郁症伴焦虑症状疗效观察[J]. 海峡药学, 2016, 28(10): 116-118.
- [12] 王真真, 张有志, 宫泽辉, 等. 抑郁症治疗的新靶点和新策略[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2010, 24(5): 364-370.
- [13] 刘静, 赵永刚, 杜文志. 草酸艾司西酞普兰合用坦度螺酮或丁螺环酮治疗焦虑性抑郁临床观察[J]. 包头医学院学报, 2012, 28(3): 60-61.
- [14] 张伟. 草酸艾司西酞普兰联用坦度螺酮治疗广泛性焦虑障碍的临床观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(8): 1152-1153.
- [15] 李塋. 度洛西汀联合坦度螺酮治疗伴焦虑症状的抑郁障碍的疗效观察[J]. 继续医学教育, 2017, 31(2): 155-157.
- [16] YAMAUCHI K, YAMADA S, MORITA K, et al. Comparative study of short-term anxiolytic potency of alprazolam and tandospirone in psychiatric outpatients with anxiety disorders[J]. Hum Psychopharmacol, 2001, 16(6): 469-473.
- [17] 李海燕, 李海珍, 陈新锐, 等. 坦度螺酮、文拉法辛和劳拉西泮对广泛性焦虑症的疗效、安全性及治疗依从性的差异对比[J]. 北方药学, 2016, 13(6): 67-68.

(收稿日期: 2018-03-20 修回日期: 2018-06-02)