

丁螺环酮联合草酸艾司西酞普兰治疗抑郁症的增效作用和安全性观察

谭云飞 廖峥雯 仇雅菊 朱俊鹏 王珏 王欣慰 汪宏 史梅芳 于恩彦

【摘要】目的 探讨丁螺环酮联合草酸艾司西酞普兰治疗抑郁症的增效作用和安全性。**方法** 选取符合 ICD-10 抑郁发作诊断标准,经草酸艾司西酞普兰足量(20mg/d)、足疗程(6周)治疗未获得痊愈的 45 例抑郁症患者,加用丁螺环酮 15~60mg/d,观察 8 周,并分别在治疗前、治疗后第 1、4、8 周末分别评估汉密尔顿抑郁量表(HAMD)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA),以第 1 周末 HAMA 评分 ≤ 7 分为界,分为焦虑控制组(HAMA 评分 ≤ 7 分)和焦虑未控制组(HAMA 评分 > 7 分);以 8 周末 HAMD ≤ 7 分为标准,分为获得痊愈组(HAMD ≤ 7 分)和未获得痊愈组(HAMD > 7 分);并在治疗第 1、4、8 周末分别评估不良反应。**结果** 在治疗第 4 周,获得痊愈 20 例(44.4%),第 8 周末获得痊愈 25 例(55.5%)。治疗后第 4、8 周,获得痊愈组的患者 HAMA 评分明显低于未获得痊愈组($P < 0.05$)。治疗后第 1、4 周,焦虑控制组和焦虑未控制组患者 HAMD 评分比较差异无统计学意义,治疗后第 8 周,两组患者 HAMD 评分比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。不良反应以口干(40.0%)、便秘(36.9%)及乏力(13.3%)为多见。**结论** 经草酸艾司西酞普兰足量、足疗程治疗后仍未彻底痊愈的患者加用丁螺环酮可进一步获得疗效,提高痊愈率,安全性良好。

【关键词】 抑郁症 草酸艾司西酞普兰 丁螺环酮 治疗

Enhancing effects and safety of buspirone in combination with escitalopram for patients with depression TAN Yunfei, LIAO Zhenglun, QIU Yaju, et al. Department of Psychiatry, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China

【Abstract】Objective To investigate the enhancing effects and safety of buspirone in combination with escitalopram for patients with depression. **Methods** Forty eight depressive patients with incompleting recovery after administration of escitalopram (20mg/d) over 6 weeks were enrolled in the study. Patients received buspirone(15~60mg/d) along with an optimal dose of escitalopram for 8 weeks. Patients were evaluated with Hamilton Depression Scale (HAMD-17) and Hamilton Anxiety Scale (HAMA-14) at the end of 1st, 4th and 8th week, Adverse effects were assessed with Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) at the end of 1st, 4th and 8th week. By the end of week 8, patients were grouped in A (Remission: HAMD ≤ 7) and B (Non-remission: HAMD ≥ 7), While by the end of week 1, patients were grouped in C (HAMA ≤ 7) and D (HAMA ≥ 7). **Results** Of 48 enrolled patients, 45 patients completed the study while the remaining 3 dropped out. At the end of the 4th week, 20 patients (44.4%) achieved recovery and by the end of 8th week, 25 patients(55.5%) achieved recovery. The study group scored lower than the control in the HAMA score ($P < 0.05$). Anxiety patients with signs of recovery at week 1 (HAMA ≤ 7) obtained a lower HAMD score at week 4 and 8 ($P < 0.05$). The adverse effects included xerostomia(40%), constipation (36.9%) and fatigue(13.3%). Most of patients were tolerated well till the end of the study and no participants drop out due to the adverse effects. **Conclusion** Depressive patients treated with buspirone along with escitalopram may obtain better recovery with the safety.

【Key words】 Depression Escitalopram Buspirone Treatment

抑郁症是危害人类健康的重大疾病。目前药物治疗是抑郁症治疗的主要方法,大部分指南均推荐使用

新一代抗抑郁药^[1]。草酸艾司西酞普兰是目前所有选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors,SSRIs)和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors,SNRIs)中疗效较优、不良反应较少的抗抑郁药^[2],但仍有部分抑郁症患者在其足量、足疗程治疗后症状仅获得部分缓解,未达到临床痊愈^[3],因此,美国、加拿大抑郁症治疗指南推荐

作者单位:310014 杭州,浙江省人民医院精神卫生科(谭云飞、廖峥雯、仇雅菊、朱俊鹏、史梅芳、于恩彦);浙江中医药大学(王珏、王欣慰、汪宏)

通信作者:于恩彦,E-mail:yuenyan@aliyun.com

在既往药物的基础上添加增效剂^[1,4]。丁螺环酮作为一种抗焦虑药,在临床使用中提示对 SSRI 的增效作用显著,可以有效提高抑郁症患者的痊愈率和有效率^[5-6]。但是,目前国内尚未有关于丁螺环酮联合草酸艾司西酞普兰治疗抑郁症增效作用的相关研究,尤其是针对经过足量、足疗程治疗后尚未达到临床痊愈的后续增效作用的相关研究。因此,笔者通过观察、评估艾司西酞普兰联合丁螺环酮对已获得显著进步患者的疗效和安全性,并进一步探讨丁螺环酮增效的可能机制。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2014 年 1 至 10 月在浙江省人民医院就诊的患者 48 例。纳入标准:入组前经 2 位主治医师筛选,符合 ICD-10 中“抑郁发作”的诊断标准,已经经草酸艾司西酞普兰(丹麦灵北公司生产,10mg/片)足量(20mg/d)、足疗程(6 周)治疗,获得显著进步,但未达到临床痊愈的患者[汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD) > 7 分];年龄 18~65 岁;入组前完成血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心电图、脑电图检查,未提示明显器质性异常。排除孕妇、哺乳期妇女、青光眼、重症肌无力、血白细胞减少、癫痫、严重肝、肾功能障碍、内分泌疾病或其他可能干扰评估结果的患者。本研究方案经浙江省人民医院伦理委员会批准,患者入组时签署知情同意书。中途退出研究 3 例(转他院治疗 1 例,不愿意联合治疗 1 例,失联 1 例),不计入统计分析,最终 45 例完成评估,其中男 19 例,女 26 例,年龄 18~52 岁,平均(33.67±9.64)岁;病程 6 个月~3 年,平均(1.83±1.03)年。

1.2 治疗方法 患者入组后开始加用丁螺环酮(江苏恩

华药业股份有限公司,5mg/片),起始剂量 15mg/d,分 3 次服用,1 周内增至 30mg/d,最高剂量 60mg/d。草酸艾司西酞普兰则仍按原剂量持续服用。除个别患者在治疗期间对症应用唑吡坦、苯二氮卓类药物外,不得使用其他抗抑郁药、情感稳定剂或抗精神病药物,疗程 8 周。

1.3 观察指标及分组 分别于联合治疗前和治疗后第 1、4、8 周末采用 HAMD 和汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评定疗效,并观察不良反应发生情况,由 1 位主治医师单独完成统计评估。疗效以 HAMD 评分为依据,评分 ≤ 7 分为症状完全缓解,达到临床痊愈。对治疗期间出现的不良反应随时记录,定期监测血常规、尿常规、心电图、肝肾功能。以第 1 周末 HAMA 评分 ≤ 7 分为界,分为 A 组(焦虑控制组:HAMA 评分 ≤ 7 分)和 B 组(焦虑未控制组 HAMA 评分 > 7 分);以第 8 周末 HAMD ≤ 7 分为界,分为 C 组(获得痊愈组:HAMD ≤ 7 分)和 D 组(未获得痊愈组:HAMD > 7 分)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 痊愈情况 治疗第 1、4、8 周的 HAMD 评分,从第 4 周开始获得临床痊愈(HAMD ≤ 7 分)的患者,共 20 例,痊愈率 44.4%。第 8 周末达到 25 例,痊愈率为 55.5%。

2.2 A 组和 B 组患者性别、年龄及焦虑症状改善情况的比较 两组患者性别、年龄比较差异无统计学意义;治疗后第 4、8 周, A 组 HAMA 评分明显低于 B 组,两组患者 HAMA 评分比较差异均有统计学意义,详见表 1。

表 1 A 组和 B 组患者性别、年龄及焦虑症状改善情况的比较

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i>)	年龄(岁)	HAMA 评分			
				治疗前	治疗后第 1 周	治疗后第 4 周	治疗后第 8 周
A 组	25	12/13	32.69 ± 9.36	13.00 ± 3.43	7.24 ± 1.66	4.14 ± 1.36	4.10 ± 1.00
B 组	20	7/13	35.44 ± 10.12	13.69 ± 2.24	9.94 ± 1.84	7.94 ± 2.64	7.38 ± 2.39
<i>t</i> / χ^2 值		0.77	0.91	3.24	1.07	13.42	18.72
<i>P</i> 值		0.55	0.56	0.079	0.308	0.001	0.000

2.3 C 组和 D 组患者性别、年龄及抑郁症状改善情况的比较 两组患者性别、年龄比较差异均无统计学意义;治疗后第 1、4 周,两组患者 HAMD 评分的差异无统计学意义,治疗后第 8 周,两组患者 HAMD 评分比较差异有统计学意义,详见表 2。

2.4 不良反应 治疗期间,出现的不良反应有口干 18 例(40.0%),便秘 17 例(36.9%),乏力 6 例(13.3%),恶心

2 例(4.4%),失眠 1 例(2.2%),震颤 1 例(2.2%),未出现严重的不良反应如恶性综合征等,安全性良好。

3 讨论

草酸艾司西酞普兰是目前多数指南推荐的一线抗抑郁药^[1],疗效等同于度洛西汀等 SNRI^[2],在国内也获得广泛应用。有报道显示,难治性抑郁症在经 SSRI 和文

表 2 C 组和 D 组患者性别、年龄及抑郁症状改善情况的比较

组别	n	男 / 女 (n)	年龄(岁)	HAMA 评分			
				治疗前	治疗后第 1 周	治疗后第 4 周	治疗后第 8 周
C 组	23	9/14	34.17 ± 10.29	12.26 ± 2.22	12.22 ± 2.29	5.26 ± 2.02	4.96 ± 1.43
D 组	22	10/12	33.14 ± 9.12	13.14 ± 1.70	12.73 ± 1.78	8.45 ± 2.84	7.59 ± 2.46
t/χ^2 值		0.18	0.36	1.48	0.83	4.36	4.41
P 值		0.76	0.43	0.55	0.21	0.10	0.00

拉法辛治疗后换用艾司西酞普兰治疗后痊愈率仍可达 22.9%(39/170)^[3]。因此,对于经草酸艾司西酞普兰治疗未达到临床痊愈的患者其药物选择的空间范围不大。鉴于波动复发风险及经济、时间成本,加用增效剂成为可靠的首选之一。

本研究中 45 例未达到痊愈的患者,在加用丁螺环酮联合后,在第 4 周末痊愈率即达到 44.4%,在第 8 周末痊愈率达 55.5%,联合治疗进一步提高了临床痊愈率。可见,丁螺环酮在对经艾司西酞普兰足量、足疗程治疗后未达到彻底缓解的患者起到显著的增效作用,其余 44.5% 的患者未获得临床痊愈,这部分患者将有可能发展为难治性抑郁症。为了进一步探讨焦虑的改善和抑郁的关系,笔者以第 1 周 HAMA 评分 ≤ 7 分为界分为焦虑彻底缓解组和未彻底缓解组,结果显示两组患者治疗后第 4、8 周末 HAMA 评分的差异均有统计学意义,说明在治疗第 1 周焦虑症状即获得快速改善,并显著促进病情最终痊愈。笔者以第 8 周末 HAMD 评分 ≤ 7 分为界分为获得痊愈组和未获得痊愈组,发现在治疗第 8 周末,两组患者 HAMD 评分差异有统计学意义,且获得痊愈组的 HAMD 评分明显低于未获得痊愈组,提示抑郁症状获得痊愈的同时焦虑症状也获得了改善。

从上述结果可以看出,丁螺环酮对经艾司西酞普兰足量、足疗程治疗后未获得痊愈的患者的增效作用是显著的,尤其是第 1 周焦虑获得缓解的患者其 HAMD 评分显著降低,其可能原因:(1)丁螺环酮是一种新型氮杂螺环癸烷双酮类抗焦虑药,具有 5-HT_{1A} 部分激动作用,激活中缝核部位的 5 羟色胺转运到中央前脑,从而起到发挥抗抑郁的疗效^[7]。已有荟萃分析显示,5-HT_{1A} 部分激动剂可以有效治疗抑郁^[8]。(2)丁螺环酮同时具有 5-HT_{1A} 部分拮抗作用。突触前 5-HT_{1A} 部分拮抗作用可加快 5-HT_{1A} 自身受体的脱敏过程,不仅可以加快药物起效,并可直接改善焦虑^[9]。有研究发现,在抗抑郁治疗的基础上,分别加用丁螺环酮或安慰剂,治疗 1 周后,丁螺环酮组患者蒙哥马利抑郁量表总分降低显著大于安慰剂组,表明丁螺环酮可加速抗抑郁药物起效^[10]。因此,丁螺环酮不仅可以通过其抗抑郁作用起到较好的增

效作用,还能缓解第 1 周焦虑症状。

在不良反应方面,加用丁螺环酮后,主要不良反应为口干、便秘和乏力。胃肠道不良反应少见,患者大多能耐受,且依从性良好,这与以往的研究结果一致的^[11]。脱落的 3 例患者主要的原因分别是至其他院治疗、拒绝进一步治疗及失联,均与本药物无关。研究末期复查肝肾功能、血常规、心电图等未见明显异常。因此考虑艾司西酞普兰联合使用丁螺环酮是安全的。

综上所述,丁螺环酮作为对经艾司西酞普兰足量、足疗程治疗后未彻底痊愈的增效作用安全有效,有效提高痊愈率,可作为临床上抗抑郁治疗足量、足疗程,获得显著进步但未达到彻底缓解患者的有效治疗方案。但是本实验仍存在很多不足之处,如未采用盲法、样本量过小等,期待以后逐步完善。

4 参考文献

- [1] Davidson J R. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe[J]. J Clin Psychiatry, 2010, 71(Suppl E1):e04.
- [2] Ali M K, Lam R W. Comparative efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2011, 7:39-49.
- [3] Souery D, Calati R, Papageorgiou K, et al. What to expect from a third step in treatment resistant depression: A prospective open study on escitalopram[J]. World J Biol Psychiatry, 2014, 23:1-11.
- [4] Lam R W, Kennedy S H, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments(CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy[J]. J Affect Disord, 2009, 117(Suppl 1):S26-43.
- [5] Newman-Tancredi A, Kleven M S. Comparative pharmacology of antipsychotics possessing combined dopamine D2 and serotonin 5-HT_{1A} receptor properties[J]. Psychopharmacology, 2011, 216(4):451-473.
- [6] Robinson D S, Rickels K, Feighner J, et al. Clinical effects of the 5-HT_{1A} partial agonists in depression: a composite analysis of buspirone in the treatment of depression[J]. J Clin Psychopharmacol, 1990, 10(Suppl 3):67S-76S.
- [7] Pinto C, Souza R P, Lioult D, et al. Parent of origin effect and allelic expression imbalance of the serotonin transporter in bipolar disorder and suicidal behaviour[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neu-

(下转第 1034 页)

通过甲基化转移酶抑制剂来进行肿瘤的预防和早期治疗提供理论依据。

4 参考文献

- [1] Choi I S, Wu T T. Epigenetic alterations in gastric carcinogenesis [J]. *Cell Res*, 2005,15(4): 247–254.
- [2] Lund A H, van Lohuizen M. Epigenetics and cancer[J]. *Genes Dev*,2004,18(19): 2315–2335.
- [3] Hesson L B, Cooper W N, Latif F. Evaluation of the 3p21.3 tumour-suppressor gene cluster[J]. *Oncogene*,2007,26(52): 7283–7301.
- [4] Sakakura C, Mori T, Sakabe T, et al. Gains, losses, and amplifications of genomic materials in primary gastric cancers analyzed by comparative genomic hybridization [J]. *Genes Chromosomes Cancer*,1999,24(4): 299–305.
- [5] Yi H M, Li H, Peng D, et al. Genetic and epigenetic alterations of LTF at 3p21.3 in nasopharyngeal carcinoma[J].*Oncol Res*,2006,16(6): 261–272.
- [6] Zhang H, Feng X, Liu W, et al. Underlying mechanisms for LTF inactivation and its functional analysis in nasopharyngeal carcinoma cell lines[J].*J Cell Biochem*,2011,112(7): 1832–1843.
- [7] Iijima H, Tomizawa Y, Iwasaki Y, et al. Genetic and epigenetic inactivation of LTF gene at 3p21.3 in lung cancers[J]. *Int J Cancer*, 2006,118(4): 797–801.
- [8] Shaheduzzaman S, Vishwanath A, Furusato B, et al. Silencing of Lactotransferrin expression by methylation in prostate cancer progression[J]. *Cancer Biol Ther*,2007, 6(7): 1088–1095.
- [9] Nojima Y, Suzuki Y, Iguchi K, et al. Development of poly(ethylene glycol) conjugated lactoferrin for oral administration[J]. *Bioconjug Chem*,2008,19(11): 2253–2259.
- [10] Clark S J, Harrison J, Paul C L, et al. High sensitivity mapping of methylated cytosines[J]. *Nucleic Acids Res*, 1994, 22(15): 2990–2997.
- [11] Frommer M, McDonald L E, Millar D S, et al. A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5-methylcytosine residues in individual DNA strands[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,1992,89(5): 1827–1831.
- [12] Tsuda H, Kozu T, Iinuma G, et al. Cancer prevention by bovine lactoferrin: from animal studies to human trial[J]. *Biometals*, 2010,23(3):399–409.
- [13] Yamada Y, Sato R, Kobayashi S, et al. The antiproliferative effect of bovine lactoferrin on canine mammary gland tumor cells[J]. *J Vet Med Sci*, 2008,70(5):443–448.
- [14] Zhou Y, Zeng Z, Zhang W, et al. Lactotransferrin: a candidate tumour suppressor—Deficient expression in human nasopharyngeal carcinoma and inhibition of NPC cell proliferation by modulating the mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *Int J Cancer*, 2008,123(9):2065–2072.
- [15] Wang J, Li Q, Ou Y, et al. Inhibition of tumor growth by recombinant adenovirus containing human lactoferrin through inducing tumor cell apoptosis in mice bearing EMT6 breast cancer [J]. *Arch Pharm Res*,2011,34(6): 987–995.
- [16] Xiao Y, Monitto C L, Minhas K M, et al. Lactoferrin down-regulates G1 cyclin-dependent kinases during growth arrest of head and neck cancer cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(24): 8683–8686.
- [17] Son H J, Lee S H, Choi S Y. Human lactoferrin controls the level of retinoblastoma protein and its activity[J]. *Biochem Cell Biol*, 2006, 84(3): 345–350.
- [18] Zhou Y, Zeng Z, Zhang W, et al. Lactotransferrin: a candidate tumour suppressor—Deficient expression in human nasopharyngeal carcinoma and inhibition of NPC cell proliferation by modulating the mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *Int J Cancer*,2008,123(9): 2065–2072.
- [19] Oh S M, Pyo C W, Kim Y, et al. Neutrophil lactoferrin upregulates the human p53 gene through induction of NF- κ B activation cascade[J]. *Oncogene*,2004, 23(50): 8282–8291.
- [20] Xu X X, Jiang H R, Li H B, et al. Apoptosis of stomach cancer cell SGC-7901 and regulation of Akt signaling way induced by bovine lactoferrin[J].*J Dairy Sci*,2010,93(6): 2344–2350.
- [21] Fujita K, Matsuda E, Sekine K, et al. Lactoferrin enhances Fas expression and apoptosis in the colon mucosa of azoxymethane-treated rats[J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(10): 1961–1966.
- [22] Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia[J].*Blood*,2007,109(1): 52–57.

(收稿日期:2015-03-06)

(本文编辑:沈昱平)

(上接第 1029 页)

- roschi, 2011,261(8):533–538.
- [8] Kishi T, Meltzer H Y, Matsuda Y, et al. Azapirone 5-HT_{1A} receptor partial agonist treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis[J]. *Psychol Med*, 2013,21:1–15.
- [9] Drago A, Crisafulli C, Sidoti A, et al. The molecular interaction between the glutamatergic, noradrenergic, dopaminergic and serotonergic systems informs a detailed genetic perspective on depressive phenotypes[J]. *Prog Neurobiol*,2011,94(4):418–460.
- [10] Appelberg B G, Syvalahti E K, Koskinen T E, et al. Patients with

severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2001,62(6):448–452.

- [11] Robinson D S, Sitsen J M, Gibertini M. A review of the efficacy and tolerability of immediate-release and extended-release formulations of gepirone[J]. *Clin Ther*, 2003,25(6):1618–1633.

(收稿日期:2014-12-22)

(本文编辑:严玮雯)