

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2015.05.0230

·论著·

## 坦度螺酮辅助治疗难治性抑郁症疗效及安全性观察

姚琳,潘丽红

(上海市浦东新区南汇精神卫生中心,上海 201399)

**【摘要】目的** 探讨不同剂量坦度螺酮辅助治疗难治性抑郁症的疗效及安全性。**方法** 将60例难治性抑郁症患者在原抗抑郁剂帕罗西汀治疗的基础上,随机分为单用帕罗西汀组(对照组)、帕罗西汀联合不同剂量坦度螺酮(分别为20 mg、30 mg、60 mg)组(3个研究组),每组各15例,疗程8周;采用4级临床疗效、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)观察疗效;临床疗效总评量表(CGI)进行总体评价;采用不良反应症状量表(TESS)评定不良反应;采用视觉模拟评分(VAS)对性功能障碍进行自我评价。**结果** ①治疗8周后各组HAMA、HAMD、CGI总分及因子分都较治疗前明显降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );②研究组各组起效均比对照组快,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );研究组各组之间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );③治疗2周、4周、8周时研究组各组的因子分和总分均明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );④治疗8周后对照组与研究各组性功能障碍有效率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );⑤四组的不良反应接近。**结论** 坦度螺酮辅助治疗难治性抑郁症疗效肯定,起效快;坦度螺酮对抗抑郁剂所致的性功能障碍疗效较好。

**【关键词】** 坦度螺酮;难治性抑郁症;疗效**【中图分类号】** R749.4   **【文献标识码】** A   **【文章编号】** 1003—6350(2015)05—0637—04

### Efficacy and safety of tandospirone in the adjunctive therapy of refractory depression. YAO Lin, PAN Li-hong.

Nanhui Mental Health Center of Pudong New District of Shanghai, Shanghai 201399, CHINA

**[Abstract]** **Objective** To explore the efficacy and safety of tandospirone in the adjunctive therapy of refractory depression. **Methods** Sixty patients of refractory depression were equally divided into four groups: control group, study group 1, study group 2 and study group 3. The patients in the study group 1, 2 and 3 were treated with paroxetine combining with 20 mg/d, 30 mg/d and 60 mg/d tandospirone, respectively, while the control group was treated with paroxetine only. All the patients were treated for eight weeks. The clinical efficacy was observed by 4

基金项目:上海市浦东新区科技发展基金资助项目(编号:PKJ2012-Y30)

通讯作者:潘丽红。E-mail:plh1977@126.com

\*\*\*\*\*

卡鲁胺前列腺癌细胞以及经DHT对其诱导后的癌细胞中的表达强度。结果显示雄激素可诱导耐比卡鲁胺前列腺癌细胞肺耐药蛋白(LRP)表达增强,这与蒋照辉等<sup>[10]</sup>报道的结论一致。

### 参考文献

- Hyogotani A, Ito K, Yoshida K, et al. Association of nuclear YB-1 localization with lung resistance-related protein and epidermal growth factor receptor expression in lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2012, 13(5): 375-384.
- Wang J, Zhang J, Zhang L, et al. Expression of P-gp, MRP, LRP, GST-π and intrinsic resistance in human lung cancer cell lines [J]. Oncol Rep, 2011, 26(5): 1081-1089.
- Kerr EH, Frederick PJ, Egger ME, et al. Lung resistance-related protein(LRP) expression in malignant ascitic cells as a prognostic marker for advanced ovarian serous carcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(9): 3059-3065.
- Tsuji K, Wang YH, Takanashi M, et al. Overexpression of lung resistance-related protein and P-glycoprotein and response to induction chemotherapy in acute myelogenous leukemia [J]. Hematol Rep, 2012, 4(3): 18.
- 律洁,田玉峰,抑制Src酪氨酸激酶活性对人肺癌A549/DDP细胞耐药性及MDRI和LRP表达的影响[J].中国肺癌杂志,2012,15(9): 501-506.
- 李祥春,张开光,王俊先,等.塞来昔布对胃癌细胞株LRP表达的影响[J].胃肠病学和肝病学杂志,2011,20(4): 350-353.
- 刘津,唐安洲,何光耀,等.人鼻咽癌耐药细胞株的建立及其与LRP的关系[J].中国肿瘤临床,2011,38(16): 938-942.
- 韩冰,向阳,王铮,等.6种常见耐药标志物在氟尿苷耐药绒癌细胞系构建过程中的动态表达[J].实用妇产科杂志,2011,27(1): 24-27.
- Ho L, Kench J, Handelsman D, et al. Androgen regulation of multi-drug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in prostate cancer [J]. Prostate, 2008, 15, 68(13): 1421-1429.
- 蒋照辉,李和明,蒋军辉,等.雄激素调节耐多西他赛前列腺癌细胞肺耐药蛋白的表达[J].中国现代医学,2014,52(4): 17-23。

(收稿日期:2014-09-29)

grade clinical effects, HAMD and HAMA. The total efficacy was evaluated by CGI. TESS was applied to assess adverse reactions, and VAS was used for self-evaluation of sexual dysfunction. **Results** Firstly, both total scores and factor scores of HAMA, HAMD and CGI were significantly decreased after 8 weeks of treatment ( $P<0.05$ ). Secondly, the study groups all had significantly faster curative effect than control group ( $P<0.05$ ), while there was no statistically significant difference between the study groups. Thirdly, after 2, 4, 8 weeks of treatment, both total scores and factor scores were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). Fourthly, the study groups had a significantly better curative effect of sexual dysfunction than the control group. Fifthly, there was no statistically significant difference between the four groups in adverse reactions. **Conclusion** Tandospirone had a good curative effect in the treatment of refractory depression, which can alleviate the sexual dysfunction caused by antidepressants.

**【Key words】** Tandospirone; Refractory depression; Curative efficacy

抑郁症的发病率呈现逐年上升的趋势,虽然目前抗抑郁药物种类很多并且各有其优点<sup>[1]</sup>,但仍有20%~35%的患者对抗抑郁药物产生耐药性而成为难治性抑郁症(TRD)<sup>[2]</sup>。难治性抑郁症是精神疾病治疗的难点,通常足量足疗程抗抑郁药物对其疗效甚微。已有研究表明<sup>[3~4]</sup>,小剂量非典型抗精神病药对难治性抑郁症有增效作用,虽然非典型抗精神病药物与抗抑郁药物联合使用对难治性抑郁症有较好的疗效已被临床实践认可<sup>[5~8]</sup>,但往往由于抗精神病药的副作用而使服药依从性降低,从而影响了远期疗效。因此笔者于2012年3月至2013年12月做了帕罗西汀联合不同剂量坦度螺酮治疗难治性抑郁症的疗效及安全性观察,现报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 病例来源于上海市浦东新区南汇精神卫生中心的门诊及住院患者。入组条件:①依据ICD-10的诊断标准诊断为抑郁症,并且经两种或两种以上不同抗抑郁药物足量足疗程治疗后疗效不理想者;②年龄18~60岁;③排除脑器质性疾病、药物依赖、严重躯体疾病、妊娠期、哺乳期女患者,以及有强烈自杀观念和非法定监护人送来就诊或住院的患者;④存在不同程度性功能障碍者;⑤治疗前血常规、尿常规及肝肾功能、血糖和心电图均正常;⑥法定监护人和(或)患者同意参加本研究;⑦实验前1个月内至实验结束禁用MECT治疗;⑧研究期间除原有抗精神病药物外,禁用合并其他抗抑郁药、抗焦虑药(苯二氮卓类药除外)和心境稳定剂。符合条件者60例,随机数字由Microsoft Excel公式生成,总共分为4组,每组各15例:①帕罗西汀40 mg/d组(对照组),男性6例,女性9例,年龄18~60岁,平均(31±13)岁;首次发作2例,反复发作13例;病程2周~61个月,平均(18±16)个月,本次发作病程(7±4)个月;②帕罗西汀40 mg/d+坦度螺酮20 mg/d组(研究组1),男性7例,女性8例,年龄18~60岁,平均(30±11)岁;首次发作1例,反复发作14例;病程2周~61个月,平均(18±14)个月,本次发作病程(8±2)个月;③帕罗西汀40 mg/d+坦度螺酮30 mg/d组(研究组2),男性5例,女性10例,年龄18~60岁,平均(31±12)岁;首次发作1例,反复发作14例;病程

2周~61个月,平均(18±13)个月,本次发作病程(8±3)个月;④帕罗西汀40 mg/d+坦度螺酮60 mg/d组(研究组3),男性6例,女性9例,年龄18~60岁,平均(31±13)岁;首次发作2例,反复发作13例;病程2周~61个月,平均(19±10)个月,本次发作病程(9±3)个月。四组患者的一般资料经统计学处理,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 治疗方法 均口服给药,帕罗西汀日剂量1~2次服用;坦度螺酮日剂量2~3次服用。研究药物要求在1周内调整到各组要求的稳定剂量。1周后,原则上不允许对所使用的药物剂量进行调整,如果因不良反应而无法加至各组要求剂量者应退出研究。本研究为随机、开放临床研究,疗程8周。观察期间除原抗精神病药外,帕罗西汀固定剂量,单一或与不同剂量坦度螺酮联合使用。为保证研究结果的一致性,采用浙江华海药业股份有限公司所产的帕罗西汀片(商品名称:乐友)和住友制药(苏州)有限公司所生产坦度螺酮(商品名称:希德)。在研究期间,如存在严重睡眠障碍,可于晚间短期间歇性口服苯二氮卓类和非苯二氮卓类镇静催眠药物,但累计使用不超过7 d;躯体疾病的治疗药物可以继续服用。

## 1.3 疗效和不良反应评定

1.3.1 疗效评定 按4级临床疗效评定标准及汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17项)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)观察疗效。疗效评定时间、入组基线、治疗1、2、4、8周末各一次。采用临床疗效总评量表(CGI)进行总体评价,采用视觉模拟评分(VAS)对性功能障碍进行自我评价。

1.3.2 不良反应评定 用不良反应症状量表(TESS)观察不良反应,每周评定一次。于治疗前及治疗2、4、8周末分别检查血常规、尿常规及肝肾功能、血糖和心电图。由主治医师进行量表和临床疗效的评定,参加人员先进行培训,经一致性检验,相关系数均>0.85。

1.4 统计学方法 全部数据输入计算机,应用SPSS16.0软件包进行统计学分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间比较采种单因素方差分析,差异有统计学意义,再两两进行t检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 四组患者脱落情况及不良反应比较 对照组2例因失访而脱落,2例食欲不振、恶心;研究组1因1例嗜睡、2例失访而脱落;研究组2因2例倦怠、恶心,2例食欲不振,1例情绪不稳,2例失访而脱落;研究组3因1例嗜睡、1例头痛而脱落;总共完成病例46例,其中研究组共33例,对照组13例。四组不良反应发生率均较低,严重程度均较轻,差异无统计学意义( $t=0.865, P>0.05$ )。

2.2 四组患者起效时间比较 对照组起效时间为8~12 d,平均( $9.81\pm4.30$ ) d,研究组1起效时间为6~9 d,平均( $7.50\pm2.67$ ) d,研究组2起效时间为7~9 d,平均( $7.51\pm2.70$ ) d,研究组3起效时间为6~8 d,平均( $7.50\pm2.58$ ) d,对照组与研究组各组比较,差异均有统计学意义( $t=2.363, 2.151, 2.621$ ,均 $P<0.01$ );研究组各组之间比较差异均无统计学意义( $t=0.236, 0.831, 0.569, P>0.05$ )。提示研究组各组起效均比对照组快。

2.3 四组患者临床疗效比较 8周后四组显效率(痊愈+显著进步)分别为38.46%、91.67%、75%和84.62%,对照组与各研究组比较经 $\chi^2$ 检验,差异均有统计学意义( $\chi^2=6.20, P<0.05$ ),见表1。从减分率来看,3个研究组减分率较高,疗效较好;研究组中,研究组1和研究组3减分率相对较高,见表2。

2.4 四组患者治疗前及治疗2、4、8周末HAMD总分及因子分比较 入组前,四组患者的各项指标分值接近,经方差齐性检验,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗2周后,研究各组的焦虑等3个因子分和总分明显低于对照组,经 $t$ 检验,差异有统计学意义( $t=1.904, 1.843, 2.534, 2.672, P<0.05$ 或 $P<0.01$ );治疗4周后,研究各组的焦虑等6个因子分和总分明显低于对照组,经 $t$ 检验,差异有统计学意义( $t=1.976, 1.793, 2.132, 2.886, 2.578, 1.932, 2.719, P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),研究组1和研究组2分值接近,经 $t$ 检验,差异无统计学意义( $t=0.576, P>0.05$ );治疗8周后研究各组的7个因子分和总分明显低于对照组,经 $t$ 检验,差异有统计学意义( $t=1.950, 1.803, 2.110, 2.105, 2.643, 2.558, 1.801, 2.013, P<0.05$ ),研究组1与研究组2的焦虑等3个因子分经 $t$ 检验,差异有统计学意义( $t=1.830, 1.794, 1.957, P<0.05$ ),研究组1与研究组2的认识障碍等4个因子分及总分,经 $t$ 检验,差异无统计学意义( $t=0.361, 0.569, 0.592, 0.985, 0.211, P>0.05$ );治疗8周后与治疗前各组内进行比较,四组各因子分和总分都明显降低,经 $t$ 检验,差异有统计学意义( $t=1.979, 1.907, 2.152, 2.686, 2.793, P<0.01$ ),见表3。

表1 治疗后各组临床疗效比较(例)

组别	例数	痊愈	显著进步	进步	无效	有效率(%)
对照组	13	0	5	7	1	38.46
研究组1	12	8	3	1	0	91.67
研究组2	8	4	2	2	0	75.00
研究组3	13	9	2	1	1	84.62

表2 四组患者的HAMD和HAMA量表评估减分率比较(%)

组别	第1周末		第2周末		第4周末		第8周末	
	HAMD	HAMA	HAMD	HAMA	HAMD	HAMA	HAMD	HAMA
对照组	0	0	32.5	39.9	44.3	50.5	63.5	67.0
研究组1	34.60	39.60	59.40	50.40	79.60	76.50	94.20	94.10
研究组2	24.10	25.60	43.50	46.30	59.20	62.80	71.20	74.50
研究组3	40.51	46.59	67.20	68.51	84.13	87.20	90.30	92.91

表3 四组患者治疗前后HAMD总分及因子比较(分)

组别	焦虑	认识障碍	阻滞	睡眠障碍	绝望感	日夜变化	体重	总分
<b>对照组(n=13)</b>								
治疗前	0.90±0.21	1.08±0.21	2.58±0.26	1.38±0.30	2.83±0.29	0.49±0.58	0.30±0.53	35.49±3.30
治疗2周	0.78±0.27 <sup>a</sup>	0.88±0.20	2.33±0.30 <sup>a</sup>	1.26±0.31 <sup>b</sup>	2.21±0.38	0.48±0.31	0.33±0.50	34.96±2.21 <sup>b</sup>
治疗4周	0.43±0.30 <sup>b</sup>	0.74±0.19 <sup>a</sup>	1.90±0.41 <sup>b</sup>	0.95±0.25 <sup>b</sup>	1.65±0.31 <sup>b</sup>	0.35±0.76 <sup>a</sup>	0.28±0.61	29.79±3.91 <sup>b</sup>
治疗8周	0.41±0.35 <sup>b</sup>	0.66±0.30 <sup>a</sup>	0.68±0.36 <sup>b</sup>	0.77±0.51 <sup>b</sup>	0.76±0.51 <sup>b</sup>	0.23±0.34 <sup>b</sup>	0.25±0.35 <sup>a</sup>	21.76±4.01 <sup>b</sup>
<b>研究组1(n=12)</b>								
治疗前	0.90±0.23	1.08±0.19	2.60±0.29	1.36±0.36	2.82±0.25	0.51±0.67	0.35±0.57	35.53±4.18
治疗2周	0.73±0.28	0.89±0.21	2.30±0.27	1.15±0.21	2.20±0.31	0.47±0.63	0.33±0.56	29.31±4.02
治疗4周	0.42±0.41	0.73±0.23	1.72±0.26	0.76±0.32	1.61±0.42	0.27±0.51	0.28±0.64	20.68±3.61
治疗8周	0.38±0.28	0.56±0.31	0.63±0.38	0.63±0.30	0.58±0.49	0.11±0.33	0.13±0.32	12.36±4.13
<b>研究组2(n=18)</b>								
治疗前	0.91±0.31	1.09±0.21	2.59±0.27	1.37±0.37	2.83±0.25	0.50±0.68	0.35±0.61	35.61±3.91
治疗2周	0.72±0.41	0.89±0.20	2.31±0.26	1.25±0.20	2.23±0.32	0.47±0.21	0.33±0.21	28.79±4.12
治疗4周	0.41±0.26	0.73±0.15	1.71±0.31	0.75±0.35	1.61±0.51	0.27±0.23	0.27±0.64	20.71±3.57
治疗8周	0.33±0.30	0.56±0.37	0.65±0.36	0.50±0.71	0.59±0.36	0.12±0.40	0.13±0.41	12.61±3.91
<b>研究组3(n=13)</b>								
治疗前	0.89±0.20	1.09±0.19	2.58±0.27	1.38±0.33	2.78±0.31	0.49±0.39	0.35±0.61	35.48±3.21
治疗2周	0.64±0.30	0.90±0.13	2.03±0.26	1.10±0.49	2.16±0.51	0.47±0.28	0.34±0.23	26.49±4.17
治疗4周	0.40±0.23	0.65±0.22	1.59±0.35	0.61±0.25	1.45±0.48	0.25±0.31	0.27±0.34	20.81±3.79
治疗8周	0.32±0.43	0.43±0.37	0.51±0.44	0.38±0.33	0.45±0.53	0.03±0.1	0.03±0.12	9.21±4.01

注:对照组与研究组各组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ 。

2.5 治疗 8 周后对照组与研究组性功能障碍情况比较 按照视觉模拟评分(VAS)量表进行自我评定,由非常差到非常好(0~100 分),以≥30 分为有效,<30 分为无效。对照组、研究组 1、研究组 2 和研究组 3 四组患者的有效率分别为 7.69% (1/13)、41.67% (5/12)、62.50% (5/8) 和 69.23% (9/13),差异有统计学意义( $\chi^2=9.443, P=0.002$ )。

### 3 讨论

目前,选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)是临幊上广泛使用的抗抑郁药物,其不足之处是一方面起效较慢,另一方面由于新型抗抑郁药所致性功能障碍的发生率较高(达 50%)<sup>[9]</sup>,从而导致停药,已成为抑郁症状复发的重要原因之一<sup>[10]</sup>。坦度螺酮是一种新型抗焦虑药,作为 5-HT1A 受体激动剂,抑制亢进的 5-HT 能神经活动,使 5-HT 与突触后膜的 5-HT1A 和 5-HT2A 受体的结合恢复平衡状态,从而发挥抗焦虑作用<sup>[11]</sup>。

本研究结果显示,帕罗西汀联合坦度螺酮辅助治疗难治性抑郁症的疗效确切。联合用药组(研究组)抗抑郁治疗的总体有效率为 91.67%、75.00%、84.62%,单一用药组(对照组)总体有效率为 38.46%;从 HAMA 的减分率来看,治疗 1 周末起,各研究组较对照组已有明显下降,且联合坦度螺酮治疗 8 周后,对抑郁症患者的焦虑/躯体及睡眠障碍具有显著的改善作用,说明帕罗西汀联合坦度螺酮辅助治疗难治性抑郁症的疗效要好于单用帕罗西汀,尤其是对伴有明显焦虑症状的患者,能产生较好的治疗效果,起效更快,这与以往的研究相一致<sup>[12-13]</sup>;从 HAMD 的减分率来看,治疗 2 周末起各研究组的 HAMD 总分较对照组显著下降,显示了坦度螺酮在抗抑郁治疗中的作用。这可能是由于坦度螺酮一方面可使突触前膜的 5-HT1A 自身受体密度正常化,从而使在抑郁状态下功能低下的 5-HT 能神经功能恢复正常,另一方面,坦度螺酮使突触前膜的 5-HT1A 自身受体密度正常化,可以协同 SSRIs 类药物的抗抑郁作用,从而对抗抑郁药起增效作用。研究组里,合并 20 mg/d 和 60 mg/d 坦度螺酮组别减分率相对较高。本研究结果还显示,两组不良反应无明显差异,与国内外相关研究<sup>[14]</sup>一致。

综上所述,坦度螺酮能够改善 SSRIs 类药物引起的性功能障碍,其中以联合坦度螺酮 60 mg/d 有效率最高(达到 69.23%)。但由于本研究样本量较小,虽然遵循了对照原则,但未采用盲法设计及与安慰剂对照,是本研究的局限所在,今后需扩大样本量,采用双盲对照研究,进一步论证坦度螺酮可否作为治疗抗抑郁药所致性功能障碍的有效且优先的选择,这是我们将来研究的重点。

### 参 考 文 献

- [1] 张继红,王化宁,闫庆红,等.几种新型抗抑郁药治疗抑郁症首次发病患者的疗效比较[J].临床精神医学杂志,2012,22(3):145-147.
- [2] Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, et al. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: A meta-analysis [J]. Ann Fam Med, 2005, 3(5): 449-465.
- [3] 王 蕤,李胜书,工 克.奥氮平辅助治疗难治性抑郁症的观察[J].山东精神医学,2005,18(1): 48-49.
- [4] 刘彩兴,董继承,薛晓斌,等.帕罗西汀合并奥氮平治疗伴躯体症状抑郁症的对照研究[J].精神医学杂志,2008,21(2): 207-209.
- [5] 黄朝红,黄朝芬,杨 丽,等.奥氮平对难治性抑郁症的辅助治疗作用[J].临床精神医学杂志,2008,18(2): 275-276.
- [6] 赵后锋,梁立桂.奥氮平对难治性抑郁症的增效作用[J].临床精神医学杂志,2008,18(2): 271-272.
- [7] Shetton RC. The use of antidepressants in novel combination therapies [J]. J Clin Psychiatry, 2003, 64(Suppl12): 14-18.
- [8] 刘彩兴,董继承,薛晓斌,等.帕罗西汀合并奥氮平治疗伴躯体症状抑郁症的对照研究[J].精神医学杂志,2008,21(2): 207-209.
- [9] Kyoung-Uk Lee, Young Min Lee, Ji-Min Nam, et al. Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction among Newer Antidepressants in a Naturalistic Setting [J]. Psychiatry Investig, 2010, 7(1): 55-59.
- [10] Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P, et al. Strategies for managing sexual dysfunction caused by antidepressants [J]. Cochrane Summaries, 2013, 31: 225-226.
- [11] Shimizu H, Tatsuno T, Hirose A, et al. Characterization of the putative anxiolytic SM-3997 recognition sites in rat brain [J]. Life Sci, 1998, 42(24): 2419-2427.
- [12] 陈元林.坦度螺酮联用帕罗西汀治疗难治性抑郁症的临床研究[J].中外医疗,2011,30(14): 125.
- [13] Jorge RE, Acion L, Moser D, et al. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke [J]. Arch Gen Psychiatry, 2010, 67(2): 187-196.
- [14] 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): 364-368.

(收稿日期:2014-09-17)