

氨磺必利合并舍曲林治疗老年期抑郁症的对照研究

王志强 董昆仑 杨碧秀 陈新宇 王国强

【摘要】目的 探讨氨磺必利联合舍曲林对老年期抑郁症的治疗作用。方法 采用随机开放对照研究,将符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》(CCMD-3)的60例老年期抑郁症的患者随机分为研究组(氨磺必利联合舍曲林治疗组)与对照组(单纯舍曲林治疗组)分别在治疗前及治疗后第2、4、6、8周末,采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、临床总体印象量表(CGI-GI)评定疗效,采用Asberg抗抑郁剂副反应量表(SERS)评定两组的药物副反应。结果 研究组HAMD评分在治疗后2周末、4周末、6周末以及8周末与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01);研究组CGI-GI总评分在治疗4周末、6周末以及8周末与治疗前比较差异有统计学意义(P 均 < 0.01);治疗后第4、6、8周末,研究组CGI-GI总评分与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01);对照组CGI-GI总评分在治疗8周末与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后第8周末,对照组SERS评分与研究组比较[(5.4 ± 2.8)分 vs. (4.7 ± 2.6)分]差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 氨磺必利联合舍曲林对老年期抑郁症的疗效优于单一应用舍曲林治疗,安全性好。

【关键词】 氨磺必利; 舍曲林; 老年期抑郁症; 疗效; 安全性

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.05.007

Study on treatment effect of amisulpride combined sertraline in the elderly depression

WANG Zhi-qiang, Dong Kun-lun, YANG Bi-xiu, Chen Xin-yu, WANG Guo-qiang

Wuxi Mental Health Center Affiliated Nanjing Medical University, Wuxi 214151, China

【Abstract】Objective To study treatment effect of low dose Amisulpride combined Sertraline in the elderly depression. **Meth-**
ods Employed open label extension study to randomized controlled trial, 60 patients (no less than 60 years old) met with CCMD-3
for Depression criteria were divided into research group (treated with low dose Amisulpride combined Sertraline, $n = 30$) and control
group (treated with Sertraline, $n = 30$) randomly. All subjects were assessed with Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD), Clin-
ical Global Impression (CGI-GI), Asberg Rating Scale for Side Effects before treatment and after 2, 4, 6 and 8 week treatment. **Resu-**
lts There is significant HAMD difference between before treatment and after 2, 4, 6 and 8 week treatment in research group ($P < 0.05$ or
 0.01). There is significant CGI-GI difference between before treatment and after 4, 6 and 8 weeks treatment in research group ($P < 0.05$
or 0.01). There is significant CGI-GI difference between control group and after 4, 6 and 8 weeks treatment in research group ($P < 0.05$
or 0.01). There is significant CGI-GI difference between before and after 8 weeks treatment in control group ($P < 0.01$). There was no
significant difference of score of Asberg Rating Scale for Side Effects between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Treatment with low
dose Amisulpride combined Sertraline for depression in the elderly is safe and treatment effect is better than that of Sertraline.

【Key words】 Amisulpride; Sertraline; Depression in the elderly; Treatment effect; Safe

老年期抑郁症是一种常见的精神障碍,以躯体化症状、易激惹、激越、焦虑、情绪低落为主要临床表现,甚至部分患者出现自杀行为。虽经过系统抗抑郁剂治疗后,仍有大约三分之一的患者抑郁症状得不到有效缓解,持续处于抑郁状态,成为难治性抑郁^[1]。有研究表明,小剂量非典型抗精神病药联合抗抑郁剂对难治性抑郁的疗效较好^[2]。氨磺必利临床作用有明显两极性,小剂量时可有振奋、激活作用,从而被用于精神分裂症阴性症状,大剂量有镇静作用,可治疗急性精神障碍患者,对抑郁症也有效。但国内尚未见到氨磺必利联合舍曲林对老年期抑郁症治疗的报道。本研究对氨

磺必利联合舍曲林和单一使用舍曲林对老年期抑郁症的疗效及副反应做随机开放对照研究。

1 对象和方法

1.1 对象 以2012年4月-2013年11月南京医科大学附属无锡精神卫生中心门诊及住院患者为研究对象。入组标准:①符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disease, third edition, CCMD-3)中抑郁发作的诊断标准;②汉密尔顿抑郁量表17项版(Hamilton Depression Scale, HAMD-17)评分 ≥ 18 分;③无严重躯体疾病、无酒精及药物依赖,实验室检查无重大异常;④年龄 ≥ 60 岁;⑤被试者及家属知情同意并合作者。共60例,按就诊顺序

作者单位:214151 南京医科大学附属无锡精神卫生心

通信作者:王国强, E-mail: 13358118972@126.com

随机分为研究组(就诊序号为单数, 氨磺必利联合舍曲林组) 30 例和对照组(就诊序号为双数, 单纯使用舍曲林组) 30 例。其中研究组男性 16 例, 女性 14 例; 年龄 60 ~ 70 岁, 平均年龄(62.0 ± 4.0) 岁; 病程 3 ~ 56 月, 平均病程(19.0 ± 15.0) 月。对照组男性 14 例, 女性 16 例; 年龄 60 ~ 69 岁, 平均年龄(64.0 ± 5.0) 岁; 病程 3 ~ 58 月, 平均病程(24.0 ± 17.0) 月。经 χ^2 检验, 两组年龄、性别构成比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 研究组予氨磺必利联合舍曲林治疗。氨磺必利 50mg/d, 舍曲林首次 50mg/d, 1 周内逐渐加量至 100 ~ 200mg/d, 平均剂量(135.0 ± 61.0) mg/d。对照组单纯使用舍曲林治疗, 首次 50mg/d, 1 周内逐渐加量至 100 ~ 200mg/d, 平均剂量(145.0 ± 58.0) mg/d。

1.2.2 疗效及药物副反应评定 由两名主治医师在患者治疗前及治疗后第 2、4、6、8 周末分别进行 HAMD 及临床总体印象量表(Clinical Global Impression - Global Improvement, CGI - GI) 分值的评定, 并根据第 8 周末 HAMD 减分率比较两组临床疗效。同时进行 Asberg 抗抑郁剂副反应量表(Asberg Rating Scale For Side Effects, SERS) 的评定, 评价药物的副反应。疗效评价标准: HAMD 减分率 ≥ 75% 为痊愈, 50% ~ 74% 为显著进步, 25% ~ 49% 为进步, < 25%

为无效。显效率 = (痊愈 + 显著进步) / 总例数, 总有效率 = (痊愈 + 显著进步 + 进步数) / 总例数。

1.2.3 实验室检查 治疗前及治疗后第 8 周末行血常规、胸片、肝功能、肾功能、心电图等检查。

1.3 统计方法 应用 SPSS10.0 进行统计分析。数据均采用($\bar{x} \pm s$) 表示, 均数比较采用配对样本 t 检验及独立样本 t 检验; 两组治疗前后 HAMD 评分、CGI - GI 评分比较分别应用重复测量方差分析, 应用最小差异法进行两两比较。比较界定值为 $\alpha = 0.05$ 。构成比采用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 两组治疗前后效果比较 以 HAMD 评分为因变量, 治疗时间(治疗前、第 2、4、6、8 周末)、治疗时间 × 组别(研究组与对照组) 为组内因素, 以组别为组间因素的重复测量方差分析显示, 治疗时间主效应显著($F = 106.56, P = 0.001$), 治疗时间 × 组别交互作用显著($F = 18.51, P = 0.001$)。两两比较显示, 研究组 HAMD 评分在治疗后 2 周末、4 周末、6 周末以及 8 周末与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01); 对照组 HAMD 评分治疗 8 周末与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后第 2、4、6、8 周末, 研究组 HAMD 的评分低于对照组($P < 0.05$ 或 0.01)。见表 1。

表 1 两组治疗前后 HAMD 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组 别	HAMD 评分				
	治疗前	2 周末	4 周末	6 周末	8 周末
研究组($n = 30$)	43.8 ± 4.6	32.8 ± 3.5 ^{ac}	25.8 ± 8.1 ^{ac}	19.8 ± 9.9 ^{ac}	15.4 ± 15.1 ^{bd}
对照组($n = 30$)	41.3 ± 4.2	33.8 ± 4.3	28.7 ± 8.3	27.1 ± 9.3	24.1 ± 14.4 ^b

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与对照组比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ 。

2.2 两组疗效比较 治疗后第 8 周末研究组痊愈 17 例, 显著进步 6 例, 进步 5 例, 无效 2 例, 显效率 77%, 总有效率 93%。对照组痊愈 11 例, 显著进步 6 例, 进步 6 例, 无效 7 例, 显效率 57%, 总有效率 77%。研究组显效率及总有效率高于对照组($\chi^2 = 56.00, 102.15, P < 0.01$)。

2.3 两组治疗前后 CGI - GI 评分比较 以 CGI - GI 评分为因变量, 治疗时间(治疗前、第 2、4、6、8 周末)、治疗时间 × 组别(研究组与对照组) 为组内因

素, 以组别为组间因素的重复测量方差分析显示, 治疗时间主效应显著($F = 112.01, P = 0.002$), 治疗时间 × 组别交互作用显著($F = 21.64, P = 0.001$)。两两比较显示, 治疗后第 4、6、8 周末, 研究组 CGI - GI 总分与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01); 研究组 CGI - GI 总分治疗 4 周末、6 周末以及 8 周末与治疗前差异有统计学意义(P 均 < 0.01); 对照组 CGI - GI 总分治疗 8 周末与治疗前差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 CGI - GI 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组 别	CGI - GI 评分				
	治疗前	2 周末	4 周末	6 周末	8 周末
研究组($n = 30$)	4.7 ± 0.4	4.8 ± 0.6	3.2 ± 0.7 ^{bd}	2.3 ± 0.8 ^{bc}	2.2 ± 0.9 ^{bc}
对照组($n = 30$)	4.4 ± 0.6	4.8 ± 0.7	4.2 ± 0.6	3.4 ± 1.0	2.7 ± 1.0 ^b

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与对照组比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ 。

2.3 两组不良反应比较 治疗后第 8 周末,对照组 SERS 评分为(5.4 ± 2.8)分,研究组为(4.7 ± 2.6)分,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前及治疗后第 8 周末的血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心电图等检查,其改变无临床意义。

3 讨 论

氨磺必利对大脑中 DA 受体亚型 D_2/D_3 有高度的亲和力,而对于 D_1 、 D_4 、 D_5 亚型却无明显的识别能力,对其他神经递质的受体以及药物作用位点也缺乏明显的亲和力。在相关的动物试验研究中发现,小剂量氨磺必利($\leq 10\text{mg/kg}$)可以选择性影响突触前 DA 受体,并控制 DA 的合成和释放。高剂量氨磺必利($40 \sim 80\text{mg/kg}$)占据突触后 D_2 受体并出现拮抗作用,同时降低纹状体 ACh 水平,从而引起 DA 代谢加快及阻断阿朴吗啡(APO)诱导的咬齿行为^[3-4]。

舍曲林为选择性 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRIs)五朵金花之一,其通过抑制 5-HT 再摄取,进而提高突触间隙 5-HT 浓度,增强 5-HT 传递功能而产生抗抑郁作用。研究表明^[5-7],舍曲林具有高效和高选择性的特点,对 5-HT 再摄取抑制作用的选择性比对去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取抑制作用强很多倍。正因为本药具有较高的选择性,所以治疗指数也高,其疗效与三环类抗抑郁剂相当^[8-9]。治疗老年期抑郁症方面,优于其他 SSRI 类药物^[10]。本研究结果与 Zisook 等^[11]研究结果相一致,证实舍曲林是一种治疗老年期抑郁症的安全有效的药物。

国外研究表明^[12-14],应用 SSRIs 类或者 5-HT 去甲肾上腺素再摄取抑制剂治疗老年期抑郁症,虽然抑郁症状有明显改善,但部分患者仍残留一定的抑郁与焦虑症状。

本研究结果表明,小剂量氨磺必利联合舍曲林治疗老年期抑郁症疗效明显优于单纯使用舍曲林治疗,在治疗后第 2 周末既有疗效,并且具有安全性,与 Agarwal 等^[15]报道结果一致。可能的作用机制为小剂量氨磺必利阻断多巴胺 D_2 受体的同时,由于存在对 CYP450 酶的影响,与舍曲林在药代动力学上产生交互作用,达到疗效上的协同作用。

参 考 文 献

[1] Hummel J, Weisbrod C, Bösch L, et al. Acute illness and de-

- pression in the elderly and the influence of cognitive impairment: AIDE - cog trial[J]. *Z Gerontol Geriatr* 2012 45(1): 34-39.
- [2] Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression[J]. *Am J Psychiatry* 2001, 158(1): 131-134.
- [3] Papp M, Wieronska J. Antidepressant-like activity of amisulpride in two animal models of depression[J]. *J Psychopharmacol*, 2000, 14(1): 46-52.
- [4] Abbas AI, Hedlund PB, Huang XP, et al. Amisulpride is a potent 5-HT₇ antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, 205(1): 119-128.
- [5] Rainey MM, Korostyshevsky D, Lee S, et al. The antidepressant sertraline targets intracellular vesiculogenic membranes in yeast[J]. *Genetics* 2010, 185(4): 1221-1233.
- [6] Solai LK, Mulsant BH, Pollock BG. Selective serotonin reuptake inhibitors for late-life depression: a comparative review[J]. *Drugs Aging* 2001, 18(5): 355-368.
- [7] Kitaichi Y, Inoue T, Nakagawa S, et al. Sertraline increases extracellular levels not only of serotonin, but also of dopamine in the nucleus accumbens and striatum of rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 647(1-3): 90-96.
- [8] 张玉琦, 李桂林. 舍曲林治疗青少年抑郁症的开放性研究[J]. *中国健康心理学杂志* 2008, 16(8): 929-930.
- [9] 常双海. 艾司西酞普兰与舍曲林治疗老年抑郁症对照研究[J]. *中国健康心理学杂志* 2012, 20(9): 1296-1297.
- [10] Thomas DN, Nutt DJ, Holman RB, et al. Sertraline, a selective serotonin reuptake inhibitor modulates extracellular noradrenaline in the rat frontal cortex[J]. *J Psychopharmacol* 1998; 12(4): 366-370.
- [11] Zisook S, Lesser I, Stewart JW, et al. Effect of age at onset on the course of major depressive disorder[J]. *Am J Psychiatry* 2007, 164(10): 1539-1546.
- [12] McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine reduces residual depressive and prominent anxiety symptoms in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) with major depression: an 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. *Euro Psychiatry* 2006 21(Suppl 1): S164.
- [13] Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(7): 1351-1360.
- [14] Carta MG, Zairo F, Mellino G, et al. Add-on quetiapine in the treatment of major depressive disorder in elderly patients with cerebrovascular damage[J]. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007, 26(3): 28.
- [15] Agarwal SM, Rao NP, Venkatasubramanian G, et al. Successful treatment of atypical depression with amisulpride: A case report[J]. *Asian J Psychiatr* 2012 5(4): 362.

(收稿日期: 2014-10-08)