

米安色林治疗抑郁症的效果及对睡眠质量的影响

王 军¹, 马元业^{1*}, 魏长礼¹, 尹雪梅², 马忠梅²

(1. 天水市第三人民医院, 甘肃 天水 741000;

2. 武威市红十字会精神病医院, 甘肃 武威 733000

*通信作者: 马元业, E-mail: ywmnh1234@163.com)

【摘要】目的 探讨米安色林治疗抑郁症的效果及对睡眠的影响, 为临床用药选择提供参考。**方法** 选取 2017 年 5 月—2018 年 2 月在天水市第三人民医院和武威市红十字会精神病医院就诊的, 符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10) 诊断标准的首发或复发抑郁症患者 60 例作为研究对象, 采用随机数字表法分为米安色林组($n=29$)和帕罗西汀组($n=31$), 分别给予米安色林和帕罗西汀治疗 6 周。采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和汉密尔顿抑郁量表 24 项版(HAMD-24)评定焦虑和抑郁情况, 采用副反应量表(TESS)评定安全性。**结果** 治疗后, 米安色林组有效率为 79.3%, 帕罗西汀组为 80.0%, 差异无统计学意义($P=0.948$)。治疗第 1、2 周末, 两组 HAMD-24 睡眠因子评分差异有统计学意义[(0.70±0.61)分 vs. (1.15±0.88)分, $t=-2.17$, $P=0.035$]和[(0.37±0.57)分 vs. (0.81±0.85)分, $t=-2.22$, $P=0.031$]。两组不良反应发生率差异无统计学意义(79.3% vs. 80.0%, $\chi^2=0.004$, $P>0.05$)。**结论** 米安色林治疗抑郁症的效果与帕罗西汀相当, 但可能更适用于伴睡眠问题的抑郁症患者。

【关键词】 抑郁症; 睡眠障碍; 米安色林; 帕罗西汀

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2019.05.007

Effect of mianserin on symptoms of depression and sleep quality

Wang Jun¹, Ma Yuanye^{1*}, Wei Changli¹, Yin Xuemei², Ma Zhongmei²

(1. The Third Hospital of Tianshui, Tianshui 741000, China;

2. Wuwei Red Cross Psychiatric Hospital, Wuwei 733000, China

*Corresponding author: Ma Yuanye, E-mail: ywmnh1234@163.com)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of mianserin on symptoms of depression and sleep quality, and to provide references for related clinical drug selection. **Methods** Based on the International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10), a total of 60 patients with first or recurrent depression in the Third Hospital of Tianshui and Wuwei Red Cross Psychiatric Hospital from May 2017 to February 2018 were selected, and were divided into the mianserin group ($n=29$) and paroxetine group ($n=31$) by random number table method. After continuous treatment of 6 weeks, the clinical efficacy and adverse reactions were assessed with Hamilton Anxiety Scale (HAMA), Hamilton Depression Scale-24 item (HAMD-24) and Treatment Emergent Symptom Scale (TESS). **Results** After treatment, the effective rate of the mianserin group showed no significant difference with that of the paroxetine group (79.3% vs. 80.0%, $P=0.948$). The scores of the sleep factor in HAMD-24 at the 1st and 2nd weekend of treatment showed significant difference between the two groups [(0.70±0.61) vs. (1.15±0.88), $t=-2.17$, $P=0.035$], [(0.37±0.57) vs. (0.81±0.85), $t=-2.22$, $P=0.031$]. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reaction between the two groups (79.3% vs. 80.0%, $\chi^2=0.004$, $P>0.05$). **Conclusion** The efficacy of mianserin and paroxetine in treating depression is similar, but mianserin may be more appropriate for patients with sleep problems.

【Keywords】 Depression disorder; Sleep disorders; Mianserin; Paroxetine

抑郁症是精神科常见病、多发病,是由生物、心理和社会环境等多因素共同作用所致^[1]。其典型症状表现为情绪低落、思维迟缓,并伴有认知功能受损等,严重者出现自杀行为。对个体的身心健康、社会交往、职业能力及躯体活动有显著影响^[2]。目前绝大多数抗抑郁药仍是围绕单胺类递质进行研发,虽然取得了一定疗效,但临床治愈率总体不到 70%^[3],且存在起效慢、部分患者疗效差、长期治疗中可能出现不良反应等^[4-5]。大多数抑郁症患者存在某种形式的睡眠障碍,可能加重患者的抑郁和焦虑

情绪,影响治疗依从性,尽管《抑郁障碍防治指南》推荐将 SSRI 和 SNRI 作为临床一线用药^[6-7],但 SSRI 和 SNRI 药物可导致失眠,甚至个别患者转为躁狂发作^[8]。米安色林是一种近年来上市的新型四环类抗抑郁药,通过阻断脑内 5-羟色胺(5-HT)受体,并抑制突触前膜上的 α_2 受体而发挥抗抑郁作用^[9],张传芝^[10]通过米安色林和阿米替林的对照研究,认为二者对抑郁症患者睡眠质量的改善差异无统计学意义,但王树宁等^[11]报道认为米安色林能够减少实验小鼠的 REM 睡眠。为观察米安色林对抑郁症患

者睡眠质量的影响,本研究以《中国抑郁障碍防治指南》^[6]推荐的 A 级治疗抑郁症的 SSRI 类药物帕罗西汀为对照,比较米安色林和帕罗西汀对抑郁症的疗效及其对睡眠质量的影响,为临床用药提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

以 2017 年 5 月-2018 年 2 月在天水市第三人民医院和武威市红十字会精神病医院就诊的门诊和住院的首发或复发抑郁症患者为研究对象。纳入标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, ICD-10)抑郁发作诊断标准;②年龄 18~60 岁;③能进行有效沟通和交流。排除标准:①有明显的幻觉妄想症状和自杀行为;②有明确的心、肝、肾疾病、高血压、糖尿病及癫痫患者;③两周内服用过抗抑郁剂和其他抗精神病药物,或接受 MECT 治疗者;④妊娠或哺乳期患者。符合入组标准且不符合排除标准共 60 例,采用随机数字表法分为米安色林组($n=29$)和帕罗西汀组($n=31$)。本研究经天水市第三人民医院伦理委员会批准,研究对象均自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

米安色林组接受米安色林(鲁明贝乐,30 mg/片,山东仁和堂药业有限公司,H20010441)治疗,起始剂量 30 mg,每晚顿服,根据病情在两周内加至 90 mg/d。帕罗西汀组接受帕罗西汀(乐友,20 mg/片,浙江华恩药业股份有限公司,H20031106)治疗,起始剂量 20 mg,每早顿服,根据病情在两周内可加至 40 mg/d。若出现与药物有关的较严重不良反应,可将抗抑郁药适当减量;完全不能耐受者则终止本研究,换用其他抗抑郁药治疗。观察期间未合并 MECT、心境稳定剂、其他抗抑郁剂、抗精神病药及苯二氮草类药物治疗。

1.3 评定工具

于治疗前和治疗后 1、2、4、6 周,采用汉密尔顿抑郁量表 24 项版(Hamilton Depression Scale-24 item, HAMD-24)和汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评定临床症状。HAMD-24 采用 0~4 分 5 级评分法,35 分以上为严重抑郁,20~35 分为中度抑郁,8~20 分为轻度抑郁,8 分以下为无抑郁症状;HAMA 共 14 个条目,采用 0~4 分 5 级评分法,

评分越低,焦虑程度越轻。HAMA 总评分在 29 分以上可能为严重焦虑,21~29 分可能为明显焦虑,14~21 分提示存在焦虑,7~14 分提示可能存在焦虑,7 分以下为无焦虑。采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定治疗中出现的不良反应。

1.4 评定方法

由 1 名副主任医师和 2 名主治医师进行量表评定。在研究开始前 1 月进行一致性培训, Kappa 值=0.87。量表评定在专门的安静房间内完成,由施测者与患者以问答的方式进行评定,评定耗时约 25 min。以 HAMD-24 评分减分率评定临床疗效:减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈,50% \leq 减分率 $< 75\%$ 为显效,25% \leq 减分率 $< 50\%$ 为有效,减分率 $< 25\%$ 为无效,有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/该组患者总数 $\times 100\%$ 。减分率=(治疗前总评分-治疗后总评分)/治疗前总评分 $\times 100\%$ ^[7]。

1.5 统计方法

采用 SPSS 21.0 进行统计分析。对符合正态分布且无极端值的计量资料,采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组评分比较采用重复测量方差分析;计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 患者一般情况

米安色林组首发 10 例,复发 19 例;男性 12 例,女性 17 例;平均年龄(37.40 \pm 8.60)岁,平均病程(5.33 \pm 2.60)月;HAMD-24 评分为(24.34 \pm 2.89)分,HAMA 评分为(22.45 \pm 2.65)分。帕罗西汀组首发 9 例,复发 22 例;男性 13 例,女性 18 例;平均年龄(36.20 \pm 9.60)岁,平均病程(5.89 \pm 2.11)月;HAMD-24 评分(24.14 \pm 1.80)分,HAMA 评分(22.23 \pm 2.22)分。帕罗西汀组中 1 例患者于第 2 周因躁动而退出本研究,未纳入分析,实际共 30 例完成 6 周观察。

2.2 两组 HAMD-24、HAMA 评分比较

治疗前和治疗 4、6 周,两组 HAMA 和 HAMD-24 评分比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗第 1、2 周末,米安色林组和帕罗西汀组 HAMD-24 睡眠障碍因子评分差异均有统计学意义[(0.70 \pm 0.61)分 vs. (1.15 \pm 0.88)分, $t=-2.17, P=0.035$], [(0.37 \pm 0.57)分 vs. (0.81 \pm 0.85)分, $t=-2.22, P=0.031$]。见表 1。

表 1 两组 HAMA、HAMD-24 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	HAMA 评分	HAMD-24 评分							
			焦虑/躯体化	睡眠障碍	阻滞	认知障碍	体重减轻	绝望感	日夜变化	总评分
米安色林组 (n=29)	基线期	22.45±2.65	9.33±1.52	1.37±1.01	7.15±1.44	5.78±1.05	0.44±0.51	7.31±3.52	0.41±0.21	24.34±2.89
	治疗1周	18.33±2.81	7.63±1.33	0.70±0.61 ^a	5.96±1.28	5.22±0.97	0.41±0.50	5.98±3.24	0.40±0.50	19.81±2.44
	治疗2周	15.37±3.26	6.26±1.35	0.37±0.57 ^a	4.70±1.44	3.70±1.07	0.40±0.29	4.68±2.94	0.39±0.40	15.64±3.02
	治疗4周	11.96±3.58	5.11±1.42	0.22±0.42	3.41±1.50	3.01±1.31	0.39±0.27	3.70±3.02	0.38±0.65	12.15±3.36
	治疗6周	7.11±5.00	3.00±1.88	0.19±0.39	2.59±1.69	1.56±1.48	0.35±0.36	2.28±3.22	0.37±0.16	8.07±5.02
帕罗西汀组 (n=30)	基线期	22.23±2.22	9.62±1.10	1.35±0.95	7.04±1.22	5.85±1.05	0.40±0.56	7.38±3.49	0.42±0.16	24.14±1.80
	治疗1周	19.50±2.53	8.00±1.17	1.15±0.88	6.38±1.27	5.27±1.04	0.39±0.56	6.01±3.10	0.40±0.26	20.75±2.29
	治疗2周	16.38±3.01	6.85±1.38	0.81±0.85	5.15±0.88	4.19±1.10	0.38±0.53	4.88±3.04	0.39±0.53	16.92±2.88
	治疗4周	13.01±3.37	5.65±1.41	0.28±0.15	4.04±0.99	3.35±1.23	0.39±0.09	3.82±2.32	0.38±0.20	13.38±3.30
	治疗6周	8.88±4.50	3.23±1.91	0.20±0.49	2.85±1.43	2.42±1.58	0.35±0.26	2.50±3.01	0.36±0.26	9.27±4.48

注: HAMD-24, 汉密尔顿抑郁量表 24 项版; HAMA, 汉密尔顿焦虑量表; ^aP<0.05

2.3 两组临床疗效比较

治疗 6 周后, 米安色林组痊愈 7 例、显效 9 例、有效 7 例、无效 6 例; 帕罗西汀组分别为 6 例、11 例、7 例、6 例。两组总有效率比较差异无统计学意义 (79.3% vs. 80.0%, $\chi^2=0.004, P=0.948$)。

2.4 两组不良反应比较

米安色林组和帕罗西汀组 TESS 评分分别为 (4.80±3.80) 分、(5.20±3.65) 分。两组分别有 9 例和 12 例出现不良反应, 不良反应发生率比较差异无统计学意义 (31.0% vs. 40.0%, $\chi^2=0.517, P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组不良反应比较(n)

组别	例数						
	口干	嗜睡	失眠	便秘	头晕	恶心	视物模糊
米安色林组(n=29)	4	5	2	2	4	2	2
帕罗西汀组(n=30)	5	1	8	1	2	5	1

3 讨论

抑郁症具有高患病率、高复发率、高致残率及高自杀率等特点, 终生患病率为 5.2%~16.2%。研究表明, 90% 的抑郁症患者存在失眠, 失眠可能是抑郁复发的早期标志^[12-13]。米安色林能选择性地阻断突触前肾上腺素(NE)能受体, 使突触间隙 NE 浓度增高, 并能阻断 5-HT₂受体和 H₁受体, 使脑内神经递质水平恢复正常, 具有抗抑郁、抗焦虑和镇静作用^[14]。

本研究结果显示, 米安色林组和帕罗西汀组治疗有效率分别为 79.3%、80.0%, 差异无统计学意义 (P>0.05), 提示两种药物抗抑郁效果相当。两组

HAMD-24 睡眠障碍因子评分差异有统计学意义 (P<0.05)。本研究中, 米安色林组患者的失眠症状在治疗第 1 周得以改善, 早于帕罗西汀组。可能与米安色林能够抑制 5-HT₂受体的活性, 从而改善患者的睡眠状态有关^[15], 但也有研究认为其作用机制与阻断 H₁受体有关^[16]。

本研究中, 米安色林组和帕罗西汀组的不良反应发生率差异无统计学意义 (P>0.05)。提示两组安全性相当, 但本研究中米安色林组不良反应发生率高于王健昌^[17]报道的 15%, 而低于赵路平^[14]报道的 83.3%, 其可能的原因有: ①本研究治疗剂量偏大; ②选取的病例年龄偏小; ③患者病情较轻。两组不良反应主要表现为口干、便秘、头晕、恶心及视物模糊等。

综上所述, 米安色林治疗抑郁症的效果与帕罗西汀相当, 米安色林可能更有助于改善患者的抑郁症状和睡眠问题。本研究尚存在不足之处, 一是纳入样本量较少、观察时间较短; 二是未进行双盲对照研究, 也不能排除假阳性或假阴性的可能。今后需进一步扩大样本量, 延长观察时间, 进行随访研究。

参考文献

- [1] 马元业, 李刚, 周东林, 等. 低频重复经颅磁刺激治疗首发抑郁症患者的临床疗效观察[J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(2): 21-24.
- [2] 郝伟. 精神科疾病临床诊疗规范教程[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 223-225.
- [3] 李凌江. 抑郁症的功能磁共振成像诊断标记研究与临床应用前景[J]. 中华精神科杂志, 2015, 48(2): 65-67.
- [4] Sartorius N, Baghai TC, Baldwin DS, et al. Antidepressant

- medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2007, 10(Suppl 1): S1-207.
- [5] Millan MJ. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application [J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 110(2): 135-370.
- [6] 李陵江, 马辛. 中国抑郁障碍防治指南[M]. 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 1-50.
- [7] 江开达. 抑郁障碍防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 4-5.
- [8] 赵茜, 史晓宁, 路亚洲, 等. 住院抑郁症患者联合心境稳定剂治疗的影响因素研究[J]. *四川精神卫生*, 2017, 30(2): 113-116.
- [9] 王华永, 李侃虔, 马元业. 米安色林对首发抑郁症的临床疗效[J]. *四川精神卫生*, 2014, 27(2): 162-163, 176.
- [10] 张传芝. 米安色林与阿米替林治疗老年抑郁症对照研究[J]. *山东精神医学*, 2003, 16(3): 151-152.
- [11] 王树宁, 刘琳琳, 高安民. 抗抑郁药物对抑郁症睡眠结构的影响[J]. *国际精神病学杂志*, 2015, 42(1): 71-73.
- [12] 袁丁, 黎柱培, 欧秀香, 等. 抑郁症相关性失眠的临床特征与多导睡眠图研究[J]. *国际精神病学杂志*, 2014, 41(2): 78-82.
- [13] 王莹. 抑郁症相关睡眠障碍的研究进展[J]. *四川精神卫生*, 2010, 23(3): 189-191.
- [14] 赵路平. 米氮平与米安色林治疗老年性抑郁症的对照研究[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(30): 162-163.
- [15] 李钢, 孙涛, 张洪梅, 等. 米氮平与米安色林治疗老年抑郁症和失眠的影响[J]. *世界睡眠医学杂志*, 2018, 5(7): 852-854.
- [16] Duncan WC, Sarasso S, Ferrarelli F, et al. Concomitant BDNF and sleep slow wave changes indicate ketamine-induced plasticity in major depressive disorder [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(2): 301-311.
- [17] 王健昌. 米安色林与米那普仑治疗抑郁症的疗效和安全性对比分析[J]. *中国医药科学*, 2016, 6(24): 41-43.

(收稿日期: 2018-12-04)

(本文编辑: 吴俊林)