

· 学术交流 ·

## 小剂量氨磺必利联合草酸艾司西酞普兰对抑郁症患者疲乏症状的疗效

张俊峰 游非 戴炜 郭青山 戴立磊

448000 湖北省荆门市口腔医院心理科(张俊峰、游非、戴炜); 448000 湖北省荆门市第二人民医院心理科(郭青山、戴立磊)

通信作者: 游非, Email: 16792915@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.06.007

**【摘要】目的** 探讨小剂量氨磺必利联合草酸艾司西酞普兰对抑郁伴有疲乏症状患者的总体疗效及耐受性。**方法** 选择2017年9月至2018年6月在荆门市口腔医院心理科门诊或住院治疗的抑郁症患者100例为研究对象,按照随机数字表法分为研究组和对照组各50例,对照组口服草酸艾司西酞普兰,研究组在此基础上合用小剂量的氨磺必利,治疗前后采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)和疲乏严重程度量表(FSS)对患者治疗效果进行评分,评价两组患者总体疗效。**结果** (1)两组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );(2)两组患者治疗前HAMD量表评分差异无统计学意义,治疗1周、2周及4周后,两组患者的HAMD评分均明显减低,但研究组减分值明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );(3)两组患者治疗前FSS评分差异无统计学意义,治疗2周末FSS评分均降低,研究组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而对照组差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组患者治疗4周末时FSS评分继续降低,研究组减分值高于对照组,两组的组内比较及组间比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ );(4)研究组不良反应发生率[16%(8/50)]和对照组[14%(7/50)]比较差异无统计学意义。**结论** 小剂量氨磺必利联合草酸艾司西酞普兰对于抑郁患者抑郁情绪及疲乏症状疗效更佳,不良反应相当。

**【关键词】** 抑郁症; 氨磺必利; 草酸艾司西酞普兰; 疲乏症状

**基金项目:** 荆门市科技计划项目(2018YFYB005)

### Effectiveness of low-dose amisulpride combined with escitalopram oxalate on fatigue symptoms in patients with depression

Zhang Junfeng, You Fei, Dai Wei, Guo Qingshan, Dai Lilei

Department of Psychology, Jingmen Hospital of Stomatology, Jingmen 448000, China (Zhang JF, You F, Dai W);

Department of Psychology, Jingmen Second People's Hospital, Jingmen 448000, China (Guo QS, Dai LL)

Corresponding author: You Fei, Email: 16792915@qq.com

**【Abstract】Objective** To investigate the overall effectiveness and tolerance of low-dose amisulpride combined with escitalopram oxalate in the treatment of depression patients with fatigue symptoms.

**Methods** From September 2017 to June 2018, a total of 100 patients with depression in our hospital were selected as subjects. According to random number table method, the patients were divided into study group and control group, with 50 cases in each group. The control group was given escitalopram oxalate orally, while the study group was given escitalopram oxalate combined with small doses of amisulpride. Hamilton Depression Scale (HAMD-17) and Fatigue Severity Scale (FSS) were used before and after treatment to evaluate the overall treatment effectiveness in the two groups. **Results** (1) There was no significant difference in general data between the two groups ( $P > 0.05$ ). (2) There was no significant difference in HAMD score between the two groups before treatment. After 1, 2 and 4 weeks of treatment, the HAMD score of the two groups decreased significantly, with the study group's score change significantly more dramatically than the control group ( $P < 0.01$ ). (3) There was no significant difference in the FSS scores between the two groups before treatment. The FSS scores decreased in both groups after 2 weeks of treatment, while the change in the score was only significant for the study group ( $P < 0.05$ ) not for the control group ( $P > 0.05$ ). At the end of 4 weeks of treatment, the FSS scores in both groups continued to decrease, with the study group's score change more dramatically than the control group. There were significant differences between the two groups in intra-group comparison and inter-

group comparison ( $P < 0.05$ ). (4) The incidence of adverse reactions was 16% (8/50) in the study group and 14% (7/50) in the control group. There was no significant difference between the two groups. **Conclusions** Low-dose amisulpride combined with escitalopram oxalate is more effective for depression and fatigue symptoms in patients with depression, with similar adverse reactions.

**【Key words】** Depression; Amisulpride; Escitalopram oxalate; Fatigue symptoms

**Fund Program:** Jingmen Science and Technology Project (2018YFYB005)

疲乏在抑郁症患者中极为常见,患者主诉即使不进行体力活动也觉劳累,效率明显降低<sup>[1]</sup>。95%的抑郁症患者存在不同程度的疲乏症状,影响日常功能及生活质量<sup>[2]</sup>。有研究显示,曾接受抗抑郁治疗的患者中,有三分之一存在持续的、具有临床意义的疲乏。基线时既存在疲乏症状,又对抗抑郁治疗产生了应答的患者中,有64.6%在一种抗抑郁药足量足疗程治疗后仍持续存在疲乏症状<sup>[3]</sup>。

艾司西酞普兰作为高选择性5-羟色胺再摄取抑制剂,是各国指南推荐及临床应用的一线抗抑郁药。然而,有研究显示,艾司西酞普兰在治疗“负性情感”(自罪、易激惹、恐惧、焦虑)方面更为有效,而对愉悦感缺失、兴趣缺乏、精力不足、疲劳、精神运动迟滞、注意力无法集中等低动力症状的疗效有限<sup>[4]</sup>。氨磺必利属于中枢多巴胺D2/D3受体拮抗剂,在低剂量时优先阻断突触前膜的D2/D3受体,可促进中脑皮质及中脑边缘多巴胺通路的多巴胺释放<sup>[5]</sup>。国内外研究表明,在抗抑郁药基础上合并小剂量氨磺必利可能有助于提高起效速度<sup>[6]</sup>。本研究拟观察西酞普兰联合氨磺必利治疗抑郁伴有疲乏症状患者的总体疗效及耐受性。

### 一、对象与方法

1. 研究对象: 2017年9月至2018年6月选取知情同意后愿意参与本研究的荆门市口腔医院心理科门诊及住院抑郁症患者100例为研究对象。入组标准: (1) 性别不限, 年龄18~65岁; (2) 符合CCMD-3抑郁症的临床诊断标准; (3) 汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)总分 $\geq 17$ 分; (4) 伴有淡漠/兴趣缺失、疲劳、精神运动迟滞、执行缺陷等症状, 其中任何一项的HAMD因子评分 $\geq 5$ 分; (5) 疲乏严重度量表(Fatigue Severity Scale, FSS)评分 $\geq 36$ 分; (6) 没有严重的自杀倾向。排除标准: (1) 患有严重躯体疾病或干扰试验评估的疾病, 如糖尿病、高血压和心脏病史、神经系统疾病者; (2) 在入组前3个月内, 有符合CCMD-3诊断标准的物质滥用; 共患酒和药物依赖、精神发育迟滞或其他认知功能障碍者; (3) 对研究药物过敏者; 以前对艾司西酞普兰或氨磺必利无效者;

(4) 妊娠或哺乳期妇女, 或计划妊娠者。最终完成研究者研究组48例, 平均年龄( $40.15 \pm 12.11$ )岁, 男14例, 女34例, 病程( $16.22 \pm 5.50$ )个月; 对照组45例, 平均年龄( $41.25 \pm 11.54$ )岁, 男15例, 女30例, 病程( $17.24 \pm 6.35$ )个月, 两组患者在年龄、性别、病程方面比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。所有患者及家属均签署知情同意书, 并经荆门市口腔医院医学伦理委员会审核通过。

2. 研究方法: 采用随机对照双盲研究设计。将符合入组标准的患者随机分为研究组和对照组。对照组口服草酸艾司西酞普兰(商品名: 百洛特, 四川科伦药业股份有限公司), 起始剂量5 mg/d, 以后根据临床状况及耐受情况增加剂量至5~20 mg/d。研究组在口服草酸艾司西酞普兰基础上合用氨磺必利(商品名: 帕可, 齐鲁制药有限公司), 剂量为( $100 \pm 50$ )mg/d, 根据病情酌情调整。可酌情使用改善失眠的药物, 如右佐匹克隆、 $\beta$ 受体阻滞剂、盐酸苯海索等。所有患者在入组时及完成治疗的第1、2、4周末使用HAMD-17和FSS分别评定抑郁及疲劳改善程度, 于入组时以及治疗后第4周末进行血常规、生化、心电图、体重监测等检查, 于治疗后第4周末使用治疗不良反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定不良反应。

3. 统计学方法: 采用SPSS 17.0软件包进行统计分析, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 计数资料采用百分比表示。一般资料的比较采用独立样本 $t$ 检验及 $\chi^2$ 检验, 两组患者治疗前后的疗效变化比较采用独立样本 $t$ 检验、重复测量方差分析。两组病患者的不良事件比较采用Fisher确切概率法进行计算。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

### 二、结果

1. 两组患者治疗前后HAMD量表评分变化: 见表1。两组患者治疗前评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 治疗1周末两组评分均有所降低, 与治疗前比较, 研究组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 对照组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗1周末研究组的减分值明显高于对照组, 差异有统计学意义

( $P < 0.05$ ); 治疗2周、4周末两组患者评分均进一步降低, 与治疗前比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 研究组在1、2、4周末时减分值明显高于对照组同时点的减分值, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**表1** 两组患者治疗前后HAMD量表评分变化(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗1周末	治疗2周末	治疗4周末
研究组	48	30.2 ± 3.12	24.9 ± 4.42 <sup>a</sup>	20.1 ± 3.43 <sup>b</sup>	15.2 ± 3.91 <sup>b</sup>
对照组	45	29.8 ± 2.91	26.6 ± 4.11	22.9 ± 3.64 <sup>a</sup>	16.9 ± 4.12 <sup>b</sup>
<i>t</i> 值		1.054	2.109	2.545	2.079
<i>P</i> 值		0.519	0.036	0.014	0.041

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$

2. 两组患者治疗前后FSS评分变化: 见表2。两组治疗前评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗1周末两组评分变化值的组内与组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗2周末两组患者评分均进一步降低, 研究组2周末评分与治疗前或对照组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 对照组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗4周末时两组评分继续降低, 研究组的减分值高于对照组, 两组的组内比较及组间比较差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。

**表2** 两组患者治疗前后FSS评分变化(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗1周末	治疗2周末	治疗4周末
研究组	48	52.4 ± 6.31	51.08 ± 5.42	49.1 ± 7.11 <sup>a</sup>	45.5 ± 7.6 <sup>b</sup>
对照组	45	51.5 ± 5.62	50.90 ± 5.11	50.4 ± 5.32	49.6 ± 4.8 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		1.087	1.135	2.045	3.179
<i>P</i> 值		0.466	0.336	0.032	0.017

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$

3. 两组患者不良事件比较: 见表3。研究组和对照组在治疗过程中分别有16%(8/50)和14%(7/50)的患者出现不良反应, 差异无统计学意义( $\chi^2=5.195$ ,  $P=0.273$ ), 主要为恶心、坐立不安、头晕; 研究组2例退出, 对照组5例退出, 两组患者治疗过程中未见严重不良反应。治疗4周末研究组与对照组TESS评分[(5.20 ± 1.06)分比(4.75 ± 0.91)分]差异无统计学意义( $t=1.443$ ,  $P=0.157$ )。

**表3** 两组患者不良反应比较

组别	例数	头晕 (例)	恶心 (例)	嗜睡 (例)	坐立不安 (例)	视物模糊 (例)	不良反应 (例, %)
研究组	50	2	2	0	2	2	8(16)
对照组	50	2	3	2	0	0	7(14)

**讨论** 对于各种抑郁症亚型的患者, 疲乏均可体现在躯体、情绪和(或)认知; 躯体维度表现为疲劳, 能量不足, 耐力下降, 肢体虚弱或沉重, 常伴有睡眠休息感不足及日间困倦; 情绪维度表现为动机及兴趣下降, 认知维度表现为注意力及维持注意的能力下降, 精神不集中, 找词困难, 回忆能力受损。有研究显示, 抑郁症状学问卷所涉及的抑郁症状中, 精力缺乏拥有最强, 提示该症状与其他症状关系密切, 精力下降等抑郁症状与其余症状的内在连结更广泛, 对抑郁症的进程影响更大, 重要性远胜于其他一般症状, 因此应被视为治疗成败的关键<sup>[7]</sup>。

本研究中, HAMD量表评分与基线相比, 治疗组在第1周末减分显著( $P=0.036$ ), 且从第1周末开始, 联合用药组与艾司西酞普兰单药组相比, HAMD评分差异均有统计学意义。提示在治疗初期合并氨磺必利可以加快起效, 提高疗效。联合氨磺必利组第2周末疲乏严重程度量表评分显著低于基线( $P=0.032$ ); 同时, 从第4周末开始, 联用氨磺必利组在总体疗效上也显著优于艾司西酞普兰单用组, 且两组患者的不良反应发生率差异无统计学意义。

上述结果提示, 联用氨磺必利不仅可以有效改善疲劳、精力不足等症状, 更可以有效促进此类患者抑郁症状的提前起效及整体改善。原因可能是选择性5-羟色胺再摄取抑制剂/5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂主要提升突触间隙的5-羟色胺和去甲肾上腺素递质的浓度, 对负性情感增加的相关症状有效, 而对虚弱/疲劳感等症状疗效有限, 甚至恶化或加重。其机制可能在于抑制了背外侧前额叶皮质区域多巴胺的释放<sup>[8]</sup>。兴趣缺乏、精力不足和疲乏等症状均与多巴胺递质减少密切相关。其中, 丘脑及额叶纹状体脑区的多巴胺递质减少导致愉悦感缺失和精神运动迟滞症状; 前扣带回皮质和眶额叶皮质多巴胺功能下降导致疲劳或精力不足的症状。有研究结果提示, 增加多巴胺有助于改善疲乏、精力不足等“负性情感”症状<sup>[9]</sup>。针对伴有疲乏等症状的抑郁患者, 在治疗初期联合增加多巴胺释放的药物有助于增加疗效<sup>[10]</sup>。氨磺必利属于高选择性中枢多巴胺D2/D3受体拮抗剂, 在低剂量(50 ~ 100 mg/d)时能阻断突触前膜的多巴胺D2/D3受体, 促进皮质及中脑边缘多巴胺通路的多巴胺释放, 可同时改善中脑皮质和中脑边缘通路相关脑区的功能<sup>[11]</sup>。因此, 从药物机制上选择性5-羟色胺再摄取抑制剂/5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂联用氨磺必利针对伴有疲

乏等症状的低动力抑郁患者疗效可能更为显著<sup>[12]</sup>。

综上所述,治疗伴有疲乏症状的抑郁症患者,选择艾司西酞普兰联合氨磺必利相对于单一用药可能使抑郁症状及疲乏严重程度改善更明显,不良反应相当。但本研究时间较短,样本量偏少,部分 $P$ 值接近0.05,需在今后改善研究方案,增加样本量,观察对快感缺失、兴趣减退、精神运动迟滞、执行功能障碍等其他正性情感降低症状的疗效,以及患者复发率和依从性的影响。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 构思与设计为张俊峰,数据收集和整理为游非、郭青山,论文撰写和分析为戴炜,数据整理和分析为戴立磊

### 参 考 文 献

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders[M]. Washington DC: American Psychiatric Association, 2013: 163-164.
- [2] Ghanean H, Ceniti AK, Kennedy SH. Fatigue in Patients with Major Depressive Disorder: Prevalence, Burden and Pharmacological Approaches to Management[J]. CNS Drugs, 2018, 32(1): 65-74. DOI: 10.1007/s40263-018-0490-z.
- [3] Sohail Z, Macaluso M. Fatigue after depression responds to therapy. What are the next steps?[J]. Curr Psychia, 2015, 14(6): 17, 28-32.
- [4] Patel K, Allen S, Haque MN, et al. Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant [J]. Ther Adv Psychopharmacol, 2016, 6(2): 99-144. DOI: 10.1177/2045125316629071.
- [5] Stahl SM. Stah精神药理学精要: 神经科学基础与临床应用[M].北京:北京大学出版社,2011.
- [6] Hardoy MC, Carta MG. Strategy to Accelerate or Augment the Antidepressant Response and for An Early Onset of SSRI Activity. Adjunctive Amisulpride to Fluvoxamine in Major Depressive Disorder[J]. Clin Pract Epidemiol Ment Health, 2010, 6: 1-3. DOI: 10.2174/1745017901006010001.
- [7] Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression[J]. Nat Med, 2017, 23(1): 28-38. DOI: 10.1038/nm.4246.
- [8] Daly EJ, Trivedi MH, Fava M, et al. The relationship between adverse events during selective serotonin reuptake inhibitor treatment for major depressive disorder and nonremission in the suicide assessment methodology study[J]. J Clin Psychopharmacol, 2011, 31(1): 31-38. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318205e17b.
- [9] Stewart JW, McGrath PJ, Bloudeau C, et al. Combination antidepressant therapy for major depressive disorder: speed and probability of remission[J]. J Psychiatr Res, 2014, 52: 7-14. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.12.001.
- [10] Thase ME. Antidepressant combinations: cutting edge psychopharmacology or passing fad[J]. Curr Psychiatry Rep, 2013, 15(10): 403. DOI: 10.1007/s11920-013-0403-2.
- [11] 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. DOI: 10.1007/s00213-009-1521-8.
- [12] 王威,史晓宁,赵茜,等.联合抗精神病药治疗重度抑郁发作的临床特征和影响因素[J].神经疾病与精神卫生,2017,17(12): 844-846. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.12.003.  
Wang W, Shi XN, Zhao Q, et al. Clinical characteristics and influencing factors of antipsychotics augmentation for the treatment of hospitalized patients with depressive disorder[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2017, 17(12): 844-846.

(收稿日期:2019-04-07)

(本文编辑:戚红丹)