

# 艾司西酞普兰联合小剂量奥氮平治疗重度抑郁症患者的疗效观察

曲春晖<sup>1</sup>, 吴晓静<sup>1</sup>, 窦利强<sup>2</sup>, 王圣海<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>青岛市精神卫生中心精神二科, 山东 青岛

<sup>2</sup>平度市精神卫生中心心理科, 山东 青岛

<sup>3</sup>青岛市精神卫生中心科教科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年11月5日; 录用日期: 2023年11月28日; 发布日期: 2023年12月7日

## 摘要

目的: 探究艾司西酞普兰联合小剂量奥氮平治疗重度抑郁症患者的疗效。方法: 将重度抑郁症患者随机分为对照组和试验组。对照组给予艾司西酞普兰片, 起始剂量5 mg/d, 依据病情1周内逐渐加量, 直至达10~20 mg/d, 口服, 连续治疗8周; 试验组在对照组的基础上给予奥氮平片2.5 mg/d, 口服, 视患者的病情调整用药量, 保证剂量在5.0~10.0 mg/d, 连续治疗8周。用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、Snaith快感缺失量表评估2组在第1、4、8周的临床症状与疗效及药物不良反应发生情况。结果: 试验组和对照组各54例。试验组和对照组治疗总有效率分别为40.7%和18.5%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与治疗前比, 治疗后1周、4周及8周后两组的HAMD总评分均随治疗时间延长呈下降趋势( $P < 0.05$ )。治疗后1周、4周及8周后两组的SHAPS总评分均随治疗时间延长呈下降趋势( $P < 0.05$ )。两种药物联合应用较单种抗抑郁药物应用在治疗总有效率上存在统计学差异( $P < 0.05$ )。两组治疗期间不良反应发生率比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。结论: 奥氮平联合艾司西酞普兰治疗重度抑郁症可明显减轻其抑郁核心症状, 提高认知功能与生活质量, 安全性好。

## 关键词

奥氮平, 艾司西酞普兰, 重度抑郁症, 疗效

# Observations on the Efficacy of Escitalopram Combined with Low-Dose Olanzapine in the Treatment of Severe Depression Patients

Chunhui Qu<sup>1</sup>, Xiaojing Wu<sup>1</sup>, Liqiang Dou<sup>2</sup>, Shenghai Wang<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Qingdao Mental Health Center Department of Psychiatry II, Qingdao Shandong

\*通讯作者。

文章引用: 曲春晖, 吴晓静, 窦利强, 王圣海. 艾司西酞普兰联合小剂量奥氮平治疗重度抑郁症患者的疗效观察[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 18801-18806. DOI: 10.12677/acm.2023.13122645

<sup>2</sup>Pingdu Mental Health Center Psychological Department, Qingdao Shandong<sup>3</sup>Qingdao Mental Health Center Science and Education Section, Qingdao ShandongReceived: Nov. 5<sup>th</sup>, 2023; accepted: Nov. 28<sup>th</sup>, 2023; published: Dec. 7<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To investigate the efficacy of the combination of escitalopram and low-dose aripiprazole in the treatment of patients with major depression. **Methods:** Patients with major depression were randomly assigned to a control group and an experimental group. The control group was administered escitalopram tablets at an initial dose of 5 mg/day, gradually increased within one week, up to 10~20 mg/day orally, for a continuous treatment period of 8 weeks. The experimental group, in addition to the treatment in the control group, was administered aripiprazole tablets at a dose of 2.5 mg/day orally, with adjustments in dosage based on the patient's condition to maintain a dose of 5.0~10.0 mg/day, for a continuous treatment period of 8 weeks. Clinical symptoms, efficacy, and occurrence of adverse drug reactions in both groups at weeks 1, 4, and 8 were assessed using the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) and the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS). **Results:** There were 54 cases in both the experimental group and the control group. The total effective rates in the experimental and control groups were 40.7% and 18.5%, respectively, with a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). The HAMD total scores in both groups showed a decreasing trend with the extension of the treatment time at weeks 1, 4, and 8 after treatment compared to before treatment ( $P < 0.05$ ). The SHAPS total scores in both groups also exhibited a decreasing trend with the extension of the treatment time at weeks 1, 4, and 8 after treatment ( $P < 0.05$ ). There was a statistically significant difference in the total effective rate between the combination of the two drugs and the use of a single antidepressant ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions during the treatment period in both groups showed no statistically significant difference ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The combination of aripiprazole and escitalopram in the treatment of major depression can significantly alleviate core depressive symptoms, improve cognitive function, and enhance the quality of life with good safety.

## Keywords

Aripiprazole, Escitalopram, Major Depression, Efficacy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

## 1. 引言

重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)是一种广泛分布的精神健康障碍, 它在我国已经成为第二大疾病负担, 影响着成千上万的人。MDD 并不是一种短期情绪低落, 而是一种严重的慢性疾病, 通常伴随着情感、认知和身体方面的症状, 如极度的悲伤、自我贬低、对未来的绝望和睡眠障碍[1] [2]。MDD 不仅影响患者的心理健康, 还损害了他们的社会功能。许多 MDD 患者无法履行工作、家庭和社交责任, 甚至可能导致人际关系破裂[3]。此外, MDD 还与身体健康问题密切相关, 因为它可以导致患者的免疫系统受损, 增加心血管疾病和其他慢性疾病的风险。虽然 MDD 的确切病因尚不清楚, 但研究已经取得了一些进展。大量的科学研究表明, MDD 与神经递质(一种神经信号传递的化学物质)的不足有关, 尤其

是与 5-羟色胺、去甲肾上腺素和肾上腺素等单胺类神经递质的浓度不足有关[4]。MDD 治疗主要采用 5-羟色胺再摄取抑制药,通过调节脑内神经递质平衡来改善症状。其中,艾司西酞普兰是一种提取自西酞普兰的药物,用于 MDD 治疗,在一定程度上有效,但其单独使用的疗效有限。此外,奥氮平是一种非典型抗精神病药物,它对中脑边缘多巴胺能通路产生选择性作用[5]。研究表明,将草酸艾司西酞普兰与小剂量奥氮平联合使用可以取得更理想的抑郁症治疗效果,并且具有较高的安全性[6]。这种联合治疗可能通过不同机制的作用来增强疗效,以改善患者的症状。基于此,本研究探讨了两种药物联合应用在重度抑郁症患者中的疗效及安全性,以期为临床用药提供参考,现报道如下。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究设计

方案按前瞻性、随机、单盲、对照、单中心临床试验研究方法设计。

### 2.2. 病例选择

本研究选取 2022 年 9 月至 2023 年 9 月青岛精神卫生中心老年二科收治的 121 例 MDD 患者为研究对象。本研究经青岛市精神卫生中心伦理委员会批准。所有患者均签署知情同意书。

### 2.3. 纳入与排除标准

纳入标准:① 符合 ICD-10 情感障碍抑郁发作相关诊断标准、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分  $> 17$  分者。② 无明显精神病性临床表现,无乙醇或药物滥用史。③ 均符合重度抑郁症临床症状。

排除标准:① 有严重自杀倾向者。② 有既往生物活性物质依赖或滥用史者。③ 合并精神分裂症、精神分裂发育迟滞、偏执性精神病等其他精神或心理障碍者。④ 对受试药物过敏者。

### 2.4. 药品选择

草酸艾司西酞普兰片,规格:每片 5 mg,批号: H20223607,批准文号:国药准字 H20223607,瑞阳制药股份有限公司生产;奥氮平片,规格:每片 2.5 mg,批号: H20203556,批准文号:国药准字 H20203556,浙江华海药业生产。

### 2.5. 分组与治疗方案

采用随机数字表法将 MDD 患者分为对照组与试验组。对照组给予艾司西酞普兰片治疗,起始剂量 5 mg/d,依据病情 1 周内逐渐加量,直至达 10~20 mg/d。试验组在对照组的基础上给予奥氮平片治疗,起始剂量 2.5 mg/d,可视患者的病情调整用量,保证剂量在 5.0~10.0 mg/d,奥氮平的总质量为 $(420 \pm 54)$  mg。研究期间不合并使用其他精神药物或其他抗精神强迫药物,对个别睡眠差或焦虑情绪严重者可酌情予以佐匹克隆片 2 mg/d。2 组均连续治疗 8 周。

### 2.6. 观察指标与疗效评价

(1) 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分[7]。于治疗前和治疗 1 周、4 周及 8 周后比较两组 HAMD 评分,该量表包括含 14 个条目,每个条目按症状由轻至重计 0~4 分,满分 0~56 分,得分越高提示抑郁症状越严重。统计核心因子(阻滞、绝望感、无价值感、焦虑感)与躯体化因子(躯体焦虑、全身症状、胃肠道疑病)的评分变化。

(2) Snaith 快感缺失量表评分[8]。于治疗前和治疗 1 周、4 周及 8 周后比较两组 SHAPS 评分,该量

表包括兴趣/娱乐、社会交往、感觉体验以及食品/饮料等 4 个方面，共 14 个条目，各项目评分 0~1 分，分数越高提示快感缺失程度越严重。

(3) 临床疗效[9]。HAMD 评分 < 7 分为痊愈，HAMD 减分率  $\geq 50\%$  为有效，减分率 < 50% 为无效，临床治疗总有效率 = (痊愈 + 有效)例数/总例数  $\times 100\%$ 。

(4) 不良反应发生率。在患者用药 8 周内，观察头痛、失眠、口干、便秘等不良反应。

### 2.7. 统计学方法

采用 SPSS27.0 统计软件处理数据。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，行独立样本  $t$  检验，组内多时间点比较采用重复测量方差分析，两两比较采用 Bonferroni 检验；计数资料以  $n(\%)$  表示，行  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为有统计学差异。

## 3. 结果

### 3.1. 一般资料

入组 121 名 MDD 患者，其中对照组 63 例，试验组 58 例。试验组因中途退出原因脱落 4 例，最终有 54 例纳入统计分析；对照组因配合依从性差中断研究内容的原因脱落 9 例，最终有 54 例纳入统计分析。2 组的一般资料(性别、年龄、BMI 指数、病程)比较无统计学差异( $P > 0.05$ )，故两组患者具有可比性。见表 1。

### 3.2. 两组患者 HAMD 评分比较

与治疗前相比，治疗 1 周、4 周及 8 周后两组的 HAMD 总评分均随治疗时间延长呈下降趋势( $P < 0.05$ )，两组患者在各时间点两两比较均有统计学差异( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 3.3. 两组患者 SHAPS 评分

与治疗前相比，治疗 1 周、4 周及 8 周后两组的 SHAPS 总评分均随治疗时间延长呈下降趋势( $P < 0.05$ )，两组患者在各时间点两两比较均有统计学差异( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 3.4. 两组患者临床疗效对比

试验组的治疗有效率为 29.6%，显著高于对照组的 29.6%，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表 3。试验组的治疗总有效率为 40.7%，显著高于对照组的 18.5%，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表 4。

### 3.5. 安全性评价

试验组出现低血压 2 例，头痛、失眠、口干、便秘各 1 例子，药物不良反应发生率为 11.11% (6 例/54 例)；对照组出现口干 2 例，头晕、便秘各 1 例，药物不良反应发生率为 7.41% (4 例/54 例)。2 组药物不良反应发生率比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

Table 1. General information

表 1. 一般资料( $n = 54$ ,  $\bar{x} \pm s$  分)

| 条目    | 对照组              | 试验组              |
|-------|------------------|------------------|
| 年龄    | $32.39 \pm 8.19$ | $33.96 \pm 8.65$ |
| 性别    | 22/32            | 29/25            |
| BMI 值 | $24.61 \pm 2.48$ | $24.73 \pm 2.54$ |
| 病程    | $1.23 \pm 0.19$  | $1.20 \pm 0.21$  |

**Table 2.** Comparison of HAMD scores between the two groups**表 2.** 两组 HAMD 评分比较(n = 54,  $\bar{x} \pm s$  分)

|       | 对照组                  | 实验组                  |
|-------|----------------------|----------------------|
| 初始得分  | 38.17 $\pm$ 3.167    | 34.31 $\pm$ 3.352    |
| 治疗一周后 | 30.80 $\pm$ 3.863a   | 31.85 $\pm$ 3.605a   |
| 治疗四周后 | 25.85 $\pm$ 4.528ab  | 29.89 $\pm$ 3.664ab  |
| 治疗八周后 | 22.67 $\pm$ 4.378abc | 17.65 $\pm$ 7.125abc |
| F 值   | 319.768              | 211.837              |
| P 值   | <0.001               | <0.001               |

与同组治疗前比较, a:  $P < 0.05$ ; 与同组治疗 1 周后比较, b:  $P < 0.05$ ; 与同组治疗 4 周后比较, c:  $P < 0.05$ 。

**Table 3.** Comparison of SHAPS scores between the two groups**表 3.** 两组 SHAPS 评分比较(n = 54,  $\bar{x} \pm s$  分)

| 得分    | 对照组                 | 实验组                 |
|-------|---------------------|---------------------|
| 初始得分  | 10.83 $\pm$ 1.489   | 10.69 $\pm$ 1.941   |
| 治疗一周后 | 8.24 $\pm$ 1.453a   | 8.19 $\pm$ 1.914a   |
| 治疗四周后 | 6.65 $\pm$ 1.334ab  | 6.01 $\pm$ 1.833ab  |
| 治疗八周后 | 4.67 $\pm$ 1.099abc | 3.29 $\pm$ 1.766abc |
| F 值   | 541.032             | 266.263             |
| P 值   | <0.001              | <0.001              |

与同组治疗前比较, a:  $P < 0.05$ ; 与同组治疗 1 周后比较, b:  $P < 0.05$ ; 与同组治疗 4 周后比较, c:  $P < 0.05$ 。

**Table 4.** Comparison of clinical efficacy between the two groups**表 4.** 两组临床疗效比较(n = 54, n(%))

|            | 痊愈       | 有效        | 无效        | 总有效率      |
|------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组        | 0 (0)    | 10 (18.5) | 44 (81.5) | 10 (18.5) |
| 实验组        | 6 (11.1) | 16 (29.6) | 32 (59.3) | 22 (40.7) |
| $\chi^2$ 值 | 9.279    | 8.763     | 6.395     | 6.395     |
| P 值        | 0.010    | 0.003     | 0.011     | 0.011     |

#### 4. 讨论

既往很多医学研究表明, 抗抑郁药物联合奥氮平可显著改善抑郁症患者情绪症状及认知功能[10] [11] [12] [13], 同时一项 meta 分析指出艾司西酞普兰与其他小剂量抗精神病性药物联用也可显著改善 MDD 患者抑郁或抑郁伴焦虑情绪[14]。故而推测小剂量奥氮平与艾司西酞普兰联用也可能对于重度抑郁症患者起到一定疗效。本研究发现, 治疗后试验组 HAMD 评分、SHAPS 评分包括临床疗效均好于对照组, 这表明奥氮平与艾司西酞普兰联合治疗可以明显的改善重度抑郁症患者的焦虑、抑郁情绪, 以及相应的躯体症状。

艾司西酞普兰属于 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂 SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor), 它能有效地抑制 5-羟色胺再摄取的基本位点与异构位点, 选择性地抑制 5-HT 转运体同时阻断突触前膜对 5-HT 的再摄取, 从而发挥抗抑郁的作用[15] [16]。值得注意的是, 一项最新临床研究指出, 艾司西酞普兰能够显著的降低卒中后抑郁患者血清炎性因子水平, 同时能有效调节神经递质以此帮助抑郁症患者恢复认知功能[17]。奥氮平可抑制 5-HT<sub>2A</sub> 受体, 也会对 5-HT 再摄取产生良好抑制效果[18], 但是有研究指出大

剂量的抗精神病性药物会引起患者体重增加,进而会引起患者对药物的接受程度[19]。一项 meta 分析表明抗抑郁药物联合大剂量的米氮平相比联合小剂量米氮平会明显导致 MDD 患者不良反应发生率升高[14]。因而将小剂量奥氮平与艾司西酞普兰联合后可起到较好的抗抑郁效果。本研究试验组药物不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义,表明奥氮平联合艾司西酞普兰的应用安全性好。

综上所述,艾司西酞普兰联合小剂量奥氮平治疗重度抑郁症的临床效果较艾司西酞普兰单独治疗效果要好,并且不会在极大程度上增加患者的不良反应。

## 参考文献

- [1] Kennedy, S.H. and Ceniti, A.K. (2018) Unpacking Major Depressive Disorder: From Classification to Treatment Selection. *The Canadian Journal of Psychiatry*, **63**, 308-313. <https://doi.org/10.1177/0706743717748883>
- [2] Rahman, S. and Alzarea, S. (2019) Glial Mechanisms Underlying Major Depressive Disorder: Potential Therapeutic Opportunities. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **167**, 159-178. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.06.010>
- [3] 李代钦, 黄永清. 抑郁症对于认知影响因素[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4105-4109.
- [4] Kang, S.G. and Cho, S.E. (2020) Neuroimaging Biomarkers for Predicting Treatment Response and Recurrence of Major Depressive Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 2148. <https://doi.org/10.3390/ijms21062148>
- [5] 冯巧巧, 纪红英, 宋元明, 等. 奥氮平口溶膜在中国健康受试者中的生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(3): 415-419.
- [6] 朱培俊, 唐琳, 杨国平. 草酸艾司西酞普兰联合小剂量奥氮平治疗抑郁症的疗效与安全性观察[J]. 贵州医药, 2018, 42(8): 987-988.
- [7] 张作记. 行为医学量表手册[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 214.
- [8] Martino, I., Santangelo, G., Moschella, D., et al. (2018) Assessment of Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS): The Dimension of Anhedonia in Italian Healthy Sample. *Neurological Sciences*, **39**, 657-661. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3260-2>
- [9] 中华医学学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类) [J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3): 184-188.
- [10] 周铁卿, 汪晓晖, 尹莉莉, 等. 奥氮平联合氟伏沙明治疗精神分裂症伴抑郁患者的效果[J]. 国际精神病学, 2023, 50(4): 683-686+707. <https://doi.org/10.13479/j.cnki.jip.2023.04.003>
- [11] 王泽东. 舍曲林联合小剂量奥氮平治疗抑郁伴焦虑患者的效果评价[J]. 中国现代药物应用, 2023, 17(12): 131-133. <https://doi.org/10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2023.12.037>
- [12] 路鹏. 艾司西酞普兰联合奥氮平治疗难治性抑郁症的效果探讨[J]. 中国现代药物应用, 2023, 17(7): 117-120. <https://doi.org/10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2023.07.035>
- [13] 李想, 黄叶晟. 奥氮平治疗老年抑郁症患者的临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(23): 125-127. <https://doi.org/10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.23.040>
- [14] 唐一丹, 刘星语, 陈云子, 王冬梅. 不同剂量米氮平联合草酸艾司西酞普兰治疗抑郁症伴焦虑临床疗效和安全性的 Meta-分析[J]. 临床医学进展, 2020, 10(12): 3076-3087.
- [15] 赵琳琳. 艾司西酞普兰与帕罗西汀治疗强迫症的疗效及不良反应差异分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(17): 126-128.
- [16] 路淑淑, 李文馨, 张贝贝, 李智强, 靳英辉, 侯宁. 艾司西酞普兰与度洛西汀治疗抑郁症有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2018, 29(10): 1395-1400.
- [17] 张江山, 张植兰, 杨国帅, 等. 艾司西酞普兰治疗对脑卒中后抑郁患者脑内神经递质、炎症因子及认知功能的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(8): 1444-1448. <https://doi.org/10.19930/j.cnki.jmdt.2023.08.041>
- [18] Darsa, S.A., Wanira, R.A. and Haqi, I. (2021) A Comparative Study of Aripiprazole, Olanzapine, and l-Methylfolate Augmentation in Treatment Resistant Obsessive—Compulsive Disorder. *Psychiatric Quarterly*, **92**, 1413-1424. <https://doi.org/10.1007/s11126-021-09892-0>
- [19] Arterburn, D., Sofer, T., Boudreau, D., et al. (2016) Long-Term Weight Change after Initiating Second-Generation Antidepressants. *Journal of Clinical Medicine*, **5**, 48-60. <https://doi.org/10.3390/jcm5040048>