DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2021.03.011

米那普仑联用低剂量奥氮平治疗重度抑郁症临床研究

寻亚诺　姬广凤　冯俊慧　张　潇　蒋志浩
（济宁市精神病防治院，济宁 272051）

摘　要　目的　评价米那普仑联用低剂量奥氮平治疗重度抑郁症的临床效果及不良反应。**方法**　选取 2016 年 1 月至 2020 年 8 月入本院治疗的 80 例重度抑郁症患者，随机分为观察组与对照组，每组 40 例，观察组联用米那普仑和低剂量奥氮平治疗 8 周，对照组单用米那普仑治疗 8 周。采用汉密尔顿抑郁量表（HAMD）和汉密尔顿焦虑量表（HAMA）量表评分评定临床疗效，副反应量表（TESS）评估安全性和不良反应。**结果**　治疗 8 周后，观察组总有效率 92.5%，高于对照组 82.5%（$P<0.05$）；治疗前两组 HAMD 评分和 HAMA 评分差异无统计学意义（$P>0.05$），治疗后第 2、4、8 周观察组 HAMD 评分低于对照组，治疗后第 8 周观察组 HAMA 评分低于对照组（$P<0.05$）；两组不良反应发生率差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　米那普仑合并低剂量奥氮平治疗重度抑郁症具有增效作用，疗效显著且安全性高。

关键词　重度抑郁症；米那普仑；奥氮平
中图分类号：R749.72　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1000-9760（2021）06-197-04

Clinical efficacy and safety of milnacipran combined with low-dose olanzapine in the treatment of severe depression

XUN Yanuo, JI Guangfeng, FENGJunhui, ZHANG Xiao, JIANG Zhihao
(*Jining Psychiatric Hospital, Jining* 272051, *China*)

Abstract: ***Objective***　To evaluate the clinical effect and adverse reactions of combined use of milnacipran and low-dose olanzapine in patients with depression. ***Methods***　From January 2016 to August 2020, 80 hospitalized patients with severe depression in our hospital were selected and randomly divided into study group and control group, 40 cases in each group. The study group were treated with milnacipran combined with low-dose olanzapine, and the control group was treated with milnacipran. Both groups were treated for 8 weeks. Hamilton Depression Scale (HAMD) and Hamilton Anxiety Scale (HAMA) were used to evaluate the clinical efficacy, and Tess was used to evaluate the safety and adverse reactions. ***Results***　The total effective rate of the study group was 92.5%, higher than 82.5% of the control group ($P<0.05$); there was no significant difference in HAMD score and HAMA score between the two groups before treatment ($P>0.05$); the HAMD score of the study group was lower than that of the control group at 2, 4 and 8 weeks after treatment, and the HAMA score of the study group was lower than that of the control group at 8 weeks after treatment ($P<0.05$); the incidence of adverse reactions of the study group was lower than that of the control group; the difference between the adverse reaction occurence rates of the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). ***Conclusion***　Milnacipran combined with low-dose olanzapine in the treatment of severe depression has synergistic effect, significant efficacy and high safety.

Keywords: Major depression; Milnacipran; Olanzapine

抑郁症为精神科临床常见的一种心境障碍疾病，其实质是一组症状群，包括以心境低落、兴趣下降、快感缺失或乏力为主的核心症状，以及躯体症状、认知症状、行为症状等，严重者会出现自伤自杀

行为,不仅会危害患者健康,也会给家庭和社会带来沉重的负担[1-2]。对于重度抑郁症,临床上主要以药物治疗为主,米那普仑作为临床一线用药,能快速改善抑郁症状[3],防止患者出现自伤自杀等事件,但是单一用药不能短时间内改善症状,疗效不能令人满意。而据有关研究报道[4-5],抗抑郁剂和小剂量的抗精神病药物联合使用能增强抗抑郁药疗效,疗效更好。本文选取本院收治的 80 例抑郁症患者,探讨米那普仑合并低剂量奥氮平治疗抑郁症的临床疗效及安全性。报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取 2016 年 1 月至 2020 年 8 月入本院精神科住院治疗的重度抑郁症患者 80 例作为研究对象。纳入标准:1)符合 ICD-10 诊断标准——重度抑郁症诊断标准,所有入组患者均由两名以上精神科主治医生进行诊断;2)患者汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分≥24 分,汉密顿焦虑量表(HAMA)评分≥14 分;3)患者年龄 18~65 岁;4)实验室检查无明显异常。排除标准:1)患者存在米那普仑或是奥氮平过敏史;2)患者既往存在酒精依赖或成瘾史;3)妊娠期或哺乳期患者;4)患者合并其他严重的脏器功能疾病。采用随机分组法将其分为对照组和观察组,每组 40 例患者。所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。本研究已经过本院伦理委员会审核及批准。

1.2　方法

观察组给予米那普仑联合低剂量奥氮平治疗,米那普仑起始服用剂量为 25mg/d,逐渐调整剂量到 100mg/日;同时给予奥氮平 2.5~5mg/d,患者均晚上服用。对照组给予米那普仑,剂量和用法与观察组相同,两组患者均连续治疗 8 周。

1.3　观察指标及评价标准

1.3.1　治疗后两组患者抑郁和焦虑状态评估　于治疗前与治疗 1、2、4、8 周末分别应用 HAMD 量表、HAMA 量表评估患者抑郁、焦虑症状。

1.3.2　两组治疗后疗效评估　于治疗后 8 周末采用 HAMD 量表评分的减分率评定临床疗效,HAMD 减分率 75%~表示临床痊愈,50%~为显效,25%~为有效,0~为无效。总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.3.3　两组间不良反应情况评估　分别在治疗 8 周末进行血常规、尿常规、血生化和心电图检查;应用副反应量表(TESS)评定不良反应药物的安全性测评以药物的不良反应(如恶心、心率过快、头晕、乏力、便秘等)情况为依据,不良反应越少则安全性越高。

1.4　统计学方法

实验数据均采用 SPSS22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,一般资料比较采用 t 检验,不同治疗时长 HAMD 和 HAMA 量表评分比较采用重复测量方差分析;计数资料用构成比(%)描述,多个样本构成比的比较用 χ^2 检验分析,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　一般资料

两组间一般资料、HAMD 及 HAMD 量表评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表 1。

表 1　两组患者的一般临床资料比较

组别	n	年龄(岁)	性别(男/女)	HAMD 量表评分	HAMA 量表评分
观察组	40	34.93±9.46	20/20	31.88±4.53	22.40±4.27
对照组	40	35.13±8.55	20/20	31.90±5.04	21.33±3.47
t/χ^2		-0.10	-	-0.02	1.24
P		0.36	-	0.52	0.21

2.2　两组患者临床疗效比较

治疗 8 周后,观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.30$, $P=0.04$)。见表 2。

表 2　两组患者临床疗效比较(n/%)

组别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	40	9/22.5	17/42.5	11/22.5	3/12.5	37/92.5
对照组	40	6/15.0	10/25.0	17/42.5	7/17.5	33/82.5
χ^2						5.30
P						0.04

2.3　两组患者治疗不同时间的 HAMD 评分情况

重复测量方差分析结果表明,HAMD 评分时间与组别存在交互作用($F_{交互}=4.82$, $P=0.02$)。采用事后检验发现,经 8 周治疗后观察组($F=446.0$, $P<0.01$)和对照组($F=378.9$, $P<0.01$)HAMD 总分均较治疗前显著下降。组别效应:观察组 HAMD 量表评分在治疗 2 周、4 周和 8 周后低于对照组($P<0.05$),差异具有统计学意义。见表 3。

HAMD 量表预估边际值的组别差异见图 1a。

2.4　两组患者治疗不同时间的 HAMA 评分情况

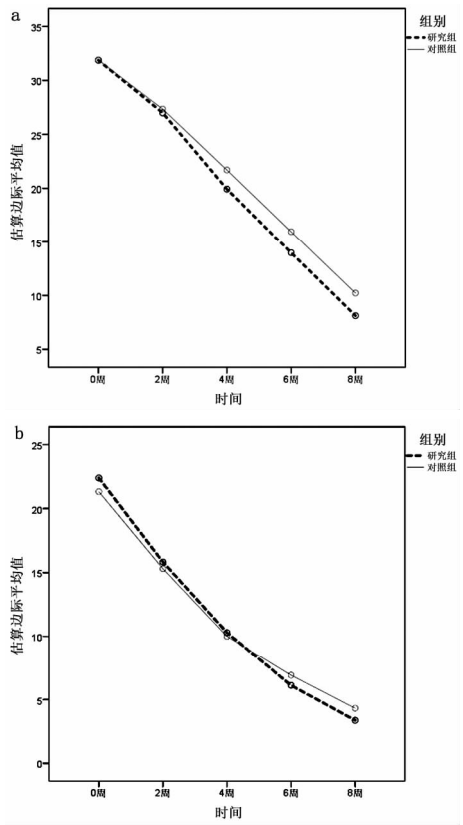
重复测量方差分析结果显示，HAMA 评分时间主效应显著（$F_{时间}$ = 591.8，P<0.01），时间与组别存在交互作用显著（$F_{交互}$ = 3.33，P = 0.02）。进一步采用事后检验发现，经 8 周治疗后观察组（$F_{观察组}$ = 273.4，P < 0.01）和对照组（$F_{对照组}$ = 283.6，P<0.01）患者 HAMA 总分均较治疗前显著下降。分别比较两组患者在治疗前及治疗后 1、2、4、8 周的 HAMA 量表评分，结果发现，治疗 8 周后观察组 HAMA 量表评分明显低于对照组（F = 4.86，P = 0.03），差异具有统计学意义。见表 4。HAMA 量表预估边际值的组别差异详见图 1b。

表 3　两组患者治疗后不同时间的 HAMD 评分（分，$\bar{x}\pm s$）

组别	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 8 周	$F_{组别}$	$P_{组别}$	$F_{时间}$	$P_{时间}$	$F_{交互}$	$P_{交互}$
观察组	31.88±4.53	27.00±4.60	19.93±4.21	13.98±4.34	8.13±3.87	2.37	0.13	646.6	<0.01	4.82	0.02
对照组	31.90±5.04	27.35±4.84	21.70±4.19	15.95±4.23	10.23±3.87						

表 4　两组患者治疗后不同时间的 HAMA 评分（分，$\bar{x}\pm s$）

组别	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 8 周	$F_{组别}$	$P_{组别}$	$F_{时间}$	$P_{时间}$	$F_{交互}$	$P_{交互}$
观察组	22.40±4.27	15.83±3.15	10.30±2.74	6.13±1.95	3.38±1.78	0.003	0.96	591.8	<0.01	3.33	0.02
对照组	21.33±3.47	15.30±2.82	10.00±2.79	6.53±1.99	3.85±1.91						



注：a. HAMD 量表预估边际值的组别差异

b. HAMA 量表预估边际值的组别差异

图 1　HAM 及 HAMA 量表预估边际值组别差异

2.5　两组不良反应分析比较

两组患者经过 8 周治疗后，两组患者均进行体格检查及血常规、尿常规、血生化、心脑电图等检查，均未见明显异常。观察组中有 9 例、对照组有 11 例有轻微不良反应，主要为口干、头晕、乏力、体重增加等，随着治疗逐渐减轻，无需特殊处理。两组不良反应发生率差异无统计学意义。见表 5。

表 5　两组不良反应比较（n/%）

组别	n	口干	头晕	视物不清	乏力	便秘	体重增加	总发生率
对照组	40	2/5	1/2.5	2/5.0	2/5.0	2/5.0	2/5.0	11/27.5
观察组	40	1/2.5	2/5.0	1/0.0	1/2.5	2/5.0	2/5.0	9/22.5
χ^2								0.27
P								>0.05

3　讨论

重度抑郁大约占抑郁症的 25%，且多数重度抑郁症患者有极高的自伤自杀风险，给患者及其家庭带来了极大的痛苦，所以对于重度抑郁症患者应尽快消除其自伤自杀观念及行为，确保生命安全[6]。目前对于抑郁症的发病机制并不确切，多数研究认为可能与患者体内的 5-羟色胺、去甲肾上腺素功能降低有关[7]，很多临床研究推荐 5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRIs）作为临床一线用药。米那普仑是一种新型特异性的 SNRIs 药物，对 5-HT 和 NE 重吸收抑制作用最为平衡，其作用机制是通过升高突触间隙 5-HT 与 NE 浓度，增强神经元之间的信号传导达到治疗抑郁症的作用，对于重度抑郁症治疗效果优于其它抗抑郁剂[8]。对于重度抑郁症患者来说，米那普仑

能较快速改善患者抑郁症状,防止患者出现自伤自杀等事件,但是单一用药不能短时间内改善症状,疗效不能令人满意。快速缓解患者的抑郁症状成为降低自伤自杀风险的关键因素[9]。临床抗抑郁剂联合使用抗精神病药物则可取得更好的疗效。在抑郁症治疗中奥氮平可以作为增效剂使用[10-11],小剂量的奥氮平就可以发挥药效[12]。因此本研究采用米那普仑合并小剂量奥氮平治疗重度抑郁症患者,并与单用米那普仑的患者做对比。

本研究结果表明,观察组总有效率为 92.5%,对照组总有效率 82.5%,且治疗 2 周末起两组的 HAMD 及 HAMA 量表评分均显著低于治疗前,说明米那普仑对重度抑郁症疗效是值得肯定的;观察组总有效率明显高于对照组($P<0.05$),差异有统计学意义,说明小剂量奥氮平的使用能增强治疗效果;治疗 2 周后观察组 HAMD 量表评分显著低于对照组($P<0.05$),治疗 8 周后观察组 HAMA 量表评分显著低于对照组($P<0.05$),说明合并使用小剂量奥氮平比单一使用抗抑郁剂起效快。以上研究结果提示米那普仑合并小剂量奥氮平治疗重度抑郁症的临床效果更佳,其原因可能为奥氮平阻断 5-羟色胺、多巴胺的通路,使两者的分泌量增加,增强抗抑郁剂的治疗效果[12]。此外,两组不良反应总发生率差异无统计学意义($P>0.05$),说明米那普仑联用低剂量奥氮平药物联用有一定的安全性。

综上所述,米那普仑合并低剂量的奥氮平治疗重度抑郁症,比单一使用米那普仑治疗重度抑郁症起效快、疗效好,显著提高临床治疗效果,临床治疗安全性好。因此,本治疗方案值得在临床中推广应用。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

[1] Friedrich MJ. Depression is the leading cause of disability around the world[J]. JAMA, 2017, 317(15): 1517. DOI: 10.1001/jama.2017.3826.

[2] 庞羽,刘爽. 认知行为疗法联合盐酸度洛西汀对抑郁症患者早期起效的影响及疗效观察[J]. 重庆医学, 2020, 49(22): 3720-3723. DOI: 10.3969/j.issn.1617-8348.2020.20.008.

[3] 赵全军. 米那普仑治疗首发抑郁症患者的疗效及依从性[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(4): 135-137. DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2020.04.066.

[4] 胡蕊,宋美,宋志领,等. 奥氮平片联合艾司西酞普兰片治疗老年抑郁症的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(19): 1900-1902. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.19.014.

[5] 黄平,李志榕. 米那普仑联合氨磺必利治疗老年期抑郁症的效果和安全性研究[J]. 中国实用医药, 2020, 15(13): 150-151. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.13.066.

[6] 肖长久,陈海珠,程国强,等. 小剂量奥氮平联合文拉法辛对重度抑郁患者急性期治疗临床效果的观察[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(2): 278-281. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2018.02.027.

[7] 唐琳,杨涛,朱培俊. 度洛西汀联合小剂量奥氮平治疗抑郁症的临床效果与安全性[J],临床医学研究与实践, 2020, 5(30): 60-67. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202030022.

[8] 姬彦彬,王忠,陈文浩,等. 米那普仑治疗抑郁障碍的研究进展[J]. 中国药物依赖性杂志, 2020, 29(2): 93-100. DOI: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2020.02.003.

[9] 周静,戴立磊,邹韶红,等. 抑郁症患者合并躯体疾病情况及其与自杀意念的关系研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(4): 462-465. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.04.022.

[10] 唐琳,杨涛,朱培俊. 度洛西汀联合小剂量大盘治疗抑郁症的临床效果与安全性[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(30): 60-61, 67. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202030022.

[11] 周磊,马蕊,张颖,等. 度洛西汀联合小剂量奥氮平治疗伴有疼痛症状抑郁症的疗效[J]. 武警医学, 2015, 26(4): 364. DOI: 10.14010/j.cnki.wjyx.2015.04.012.

[12] 闫翌君. 度洛西汀联合奥氮平治疗伴有认知功能损害的老年期抑郁的相关研究[J]. 中国实用医药, 2015, 10(32): 124-125. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2015.32.087.

(收稿日期　2021-03-05)

(本文编辑:甘慧敏)