

帕罗西汀联合小剂量奥氮平对抑郁症伴失眠患者睡眠进程和睡眠结构的影响

杨冬林*, 刘立芬, 郝英霞, 栾清明(济宁市精神病防治院, 山东 济宁 272051)

中图分类号 R749.053 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)06-0743-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.06.08

摘要 目的:探讨帕罗西汀联合小剂量奥氮平对抑郁症伴失眠患者睡眠进程和睡眠结构的影响。方法:84例抑郁症伴失眠患者随机均分为对照组和观察组。对照组患者给予帕罗西汀片20 mg,每日早晨口服1次;观察组患者在对照组治疗的基础上加用奥氮平片2.5 mg,每日睡前口服1次。观察两组患者治疗前和治疗3、6个月后的睡眠质量[匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)]、抑郁情绪评分[汉密顿抑郁量表(HAMD)]、睡眠进程[睡眠潜伏期(SL)、觉醒次数(AT)、实际睡眠总时间(TST)、睡眠效率(SE)、快速眼球运动睡眠(REM)潜伏期(RL)]和睡眠结构[睡眠阶段1(S1)、2(S2)、3(S3)和REM占睡眠时间的比例],并记录不良反应发生情况。结果:治疗后,两组患者PSQI、HAMD评分均显著低于同组治疗前,且随时间延长逐渐降低,观察组低于对照组;观察组患者TST显著高于治疗前和对照组,S1占睡眠比例显著低于同组治疗前;两组患者SE、S3和REM占睡眠比例均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,SL、AT、RL、S2占睡眠比例均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗期间未见明显不良反应发生。结论:帕罗西汀联合小剂量奥氮平能显著改善患者抑郁情绪,优化睡眠进程和睡眠结构,提高睡眠质量。

关键词 帕罗西汀;奥氮平;抑郁症;失眠;睡眠进程;睡眠结构

Effect of Paroxetine Combined with Low Dose of Olanzapine on Sleep Process and Architecture of Depression Patients with Insomnia

YANG Donglin, LIU Lifan, HAO Yingxia, LUAN Qingming (Jining Psychiatric Prevention and Treatment Hospital, Shandong Jining 272051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the effect of paroxetine combined with low dose of olanzapine on sleep process and architecture of depression patients with insomnia. **METHODS:** 84 depression patients with insomnia were randomly divided into control group and observation group. Control group was given 20 mg Paroxetine tablet, once every morning; observation group was additionally given 2.5 mg Olanzapine tablet, once before going to bed. Sleep quality [Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)], depression scores [Hamilton Depression Scale (HAMD)], sleep process [sleep latency (SL), awakening times (AT), the actual total sleep time (TST), sleep efficiency (SE), rapid eye movement (REM) sleep latency (RL)] and sleep architecture [sleep stage 1 (S1), 2(S2), 3(S3) and the proportion of REM to sleep] in 2 groups before and 3, 6 months after treatment and the incidence of adverse reactions(ADR) were observed. **RESULTS:** After treatment, PSQI and HAMD scores in 2 groups were significantly lower than before, and gradually decreased by time, and observation group was lower than control group; TST in observation group was significantly higher than before and control group, S1 in observation group was significantly lower than before, SE, S3 and REM in 2 groups were significantly higher than before, and observation group was higher than control group, SL, AT, RL and S2 were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were no obvious ADR in 2 groups. **CONCLUSIONS:** Paroxetine combined with low dose of olanzapine can significantly relieve depression, optimize sleep process and sleep architecture, then improve sleep quality.

KEYWORDS Paroxetine; Olanzapine; Depression; Insomnia; Sleep process; Sleep architecture

抑郁症是临床常见的精神障碍性疾病,近年来发病率呈现逐年上升趋势^[1]。睡眠障碍是抑郁症患者的重要特征,表现为入睡困难、较早觉醒、睡眠质量较差等^[2]。帕罗西汀是治疗抑郁症的一线药物,对抑郁情绪有较好控制效果,但是对失眠症状的改善效果不佳^[3]。小剂量奥氮平对突触前膜的5-羟色胺(5-HT)受体具有激动作用,能够缓解抑郁情绪,改善睡眠质量^[4]。多导睡眠图是分析睡眠结构国际公认的“金标准”,但较少研究从睡眠进程和睡眠结构方面分析帕罗西汀联合小剂量奥氮平治疗抑郁症伴失眠的疗效。为此,笔者观察了上述两

药合用对抑郁症伴失眠患者睡眠进程和睡眠结构的影响,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2014年5月—2015年4月我院收治的84例抑郁症伴失眠患者。抑郁症诊断标准符合《中国精神障碍与诊断》(第3版)(CCMD-3)相关规定,同时患者就诊时主诉有失眠症状。采用随机数字表法将所有患者均分为观察组和对照组。观察组男性28例,女性14例;年龄28~60岁,平均(56.58±6.48)岁;病程1~50个月,平均(20.14±3.21)个月。对照组男性31例,女性11例;年龄27~62岁,平均(57.11±6.14)岁;病程2~

*副主任医师。研究方向:精神疾病的诊断与治疗。电话:010-56024358。E-mail:xiaowei_89zhan@163.com

48个月,平均(19.65±2.64)个月。两组患者性别、年龄、病程等资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)汉密顿抑郁量表(HAMD)评分 >20 分;(2)匹兹堡睡眠质量指数(PSQI) >7 分。排除标准:(1)继发性抑郁障碍者;(2)双相情感障碍抑郁发作者;(3)严重躯体疾病者;(4)妊娠和哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

对照组患者给予帕罗西汀片(北京万生药业有限公司,规格:20 mg×20片)20 mg,每日早晨口服1次;观察组患者在对照组治疗的基础上加用奥氮平片(江苏豪森药业股份有限公司,规格:5 mg×14片)10 mg,每日睡前口服1次。两组患者均在治疗3、6个月时观察各项指标。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前和治疗3、6个月后的睡眠质量、抑郁情绪评分、睡眠进程和睡眠结构。睡眠质量以PSQI为评价指标,共包括主观睡眠质量、睡眠潜伏期、睡眠持续性、习惯性睡眠效率、睡眠紊乱、使用催眠药物、日间功能紊乱7因子18条目,评分为0~3分,分值越高,表明患者睡眠质量越差。抑郁情绪以HAMD评分为评价指标。采用《睡眠图描记与分期标准》^[6]观察患者睡眠进程与睡眠结构。睡眠进程包括睡眠潜伏期(SL)、觉醒次数(AT)、实际睡眠总时间(TST)、睡眠效率(SE)、快速眼球运动睡眠(REM)潜伏期(RL);睡眠结构包括睡眠阶段1(S1)、2(S2)、3(S3)和REM占睡眠比例。记录不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后睡眠质量比较

治疗前,两组患者PSQI比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者PSQI均显著低于同组治疗前,且随时间延长逐渐降低,观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后PSQI比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 1 Comparison of PSQI between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, score)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后
观察组	42	15.42±1.77	7.56±0.81**	4.47±0.55*** ^a
对照组	42	15.61±1.69	11.39±1.52*	7.45±0.81** ^a

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$;与治疗3个月比较,^a $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$; vs. after 3 months treatment, ^a $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后抑郁情绪评分

治疗前,两组患者HAMD评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者HAMD评分均显著低于同组治疗前,且随时间延长逐渐降低,观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.3 两组患者治疗前后睡眠进程比较

治疗前,两组患者TST、SL、AT、RL、SE比较,差异均无统

表2 两组患者治疗前后HAMD评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 2 Comparison of HAMD between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, score)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后
观察组	42	32.49±3.95	17.76±1.96**	10.49±1.25*** ^a
对照组	42	32.15±3.62	23.46±2.65*	14.52±1.56** ^a

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$;与治疗3个月比较,^a $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$; vs. after 3 months treatment, ^a $P<0.05$

计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者TST显著高于治疗前和对照组,两组患者SE均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,SL、AT、RL均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后睡眠进程比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of sleep process between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

指标	观察组(<i>n</i> =42)		对照组(<i>n</i> =42)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TST, min	383.12±42.12	422.14±44.25**	385.32±43.25	398.36±41.65
SL, min	20.14±2.41	13.12±1.32**	19.87±2.32	15.36±1.68*
AT, 次	5.12±0.65	4.01±0.35**	5.10±0.55	4.32±0.45*
RL, min	124.32±14.21	82.32±8.65**	122.36±13.45	98.45±10.12*
SE, %	0.78±0.04	0.92±0.07**	0.79±0.05	0.82±0.06*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后睡眠结构比较

治疗前,两组患者S1、S2、S3、REM占睡眠比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者S2占睡眠比例显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组;S3、REM占睡眠比例显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;观察组患者S1占睡眠比例显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组患者S1占睡眠比例比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后睡眠结构比较($\bar{x}\pm s$, %)

Tab 4 Comparison of sleep architecture between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, %)

指标	观察组(<i>n</i> =42)		对照组(<i>n</i> =42)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
S1	22.14±1.45	21.17±1.52*	22.09±1.55	21.55±1.35
S2	47.66±4.12	41.17±4.21**	47.58±4.35	44.12±4.23*
S3	11.82±1.14	15.30±1.16**	12.01±1.03	13.77±1.12*
REM	18.38±1.32	22.36±1.42**	18.32±1.23	20.56±1.25*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.5 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

抑郁症是一类持续性心境障碍性疾病,给患者及其家属均带来极大痛苦。临床治疗抑郁症的首要目标是消除临床症状、提高治愈率、降低自杀率和自残率。抑郁症的发病原因尚未明确,生物因素、心理因素、社会因素均与该病的发生有关^[6]。在抑郁症的病情发展过程中,除了存在心境障碍外,多伴随存在睡眠障碍,而临床治疗往往忽视了对睡眠障碍的干预。失眠会增加抑郁症患者的自杀率和复发率,当抑郁症状改善后,持续睡眠不佳会造成抑郁症的病情反复^[7]。

帕罗西汀是临床使用的一线抗抑郁药物,连续用药2~4周可有效改善抑郁症状。该药物属于选择性5-HT再摄取抑制剂,能够迅速增加患者体内5-HT含量并起到抗抑郁效果^[9]。但帕罗西汀对失眠症状的改善作用并不显著。因此,单独使用帕罗西汀治疗抑郁症伴失眠患者的疗效不理想。

近年来,多项临床研究显示,奥氮平对健康志愿者的睡眠质量具有改善作用,具体表现为总睡眠时间延长、睡眠效率提高^[9-10]。小剂量奥氮平对网状结构上行激活系统中的肾上腺素能受体具有阻断效应,能够产生镇静效应并改善患者的失眠效果^[11]。小剂量奥氮平治疗对突触前膜5-HT自身受体具有激动效应,且该激动效应强于对突触后膜5-HT自身受体的激动效应,因而能够产生负反馈作用,进而减轻抑郁情绪^[12]。本研究表明,两组患者HAMD评分显著低于同组治疗前,且随时间延长而逐渐降低,观察组低于对照组,差异均有统计学意义。提示帕罗西汀单药治疗就能够减轻抑郁情绪,且两种药物联合使用能够更有效的减轻抑郁情绪。

连续性与完整性的睡眠结构是保证睡眠质量的根本。正常睡眠是由REM与非REM两个不同睡眠时相组成,一个完整睡眠周期应是4~6个非REM与REM的循环周期,大约90min循环一次^[13]。研究表明,抑郁症伴S3、快速眼球运动睡眠时间显著短于正常人,可能与其缺乏熟睡感有关^[14-15]。本研究表明,治疗后两组患者PSQI评分均显著低于同组治疗前,且随时间延长而逐渐降低,观察组低于对照组;观察组患者TST显著高于治疗前及对照组,S1占睡眠比例显著低于同组治疗前;两组患者SE、S3和REM占睡眠比例均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组;SL、AT、RL、S2占睡眠比例均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义,这与国内外学者的研究结果一致^[16-17]。提示帕罗西汀联合小剂量奥氮平能够改善睡眠进程和睡眠结构,提高睡眠质量。

综上所述,帕罗西汀联合小剂量奥氮平能显著改善患者抑郁情绪,优化睡眠进程和睡眠结构,提高睡眠质量。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 李华芳,武春艳,许秀峰,等.米那普仑与氟西汀治疗中国抑郁症的疗效和安全性比较[J].中国新药与临床杂志,2011,30(12):895.

[2] Al-Asadi AM, Klein B, Meyer D. Multiple comorbidities of 21 psychological disorders and relationships with psychosocial variables: a study of the online assessment and diagnostic system within a web-based population[J]. *J Med Internet Res*, 2015, 17(2): e55.

[3] 刘广军,曹音,成金罗,等.脑源性神经营养因子基因多态性对帕罗西汀治疗2型糖尿病伴抑郁、焦虑症患者疗效的影响[J].中国药房,2013,24(28):2618.

[4] 赵青霞,胡海涛,程新强,等.艾司西酞联合小剂量奥氮平治疗难治性抑郁症的疗效[J].中国实用神经疾病杂志,

2015,18(5):65.

[5] Rechtschaffen A, Kales A. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*[S]. Tokyo: Ishiyalu Publishers, 1977: L1-12.

[6] 彭成国,王高华,张新风,等.帕罗西汀合并小剂量奥氮平治疗抑郁症伴失眠患者的对照研究[J].海南医学院学报,2014,29(9):1289.

[7] 余蕾,汪华蓉,张伏军,等.度洛西汀与帕罗西汀治疗抑郁症的临床疗效的Meta分析[J].中国药房,2012,23(4):359.

[8] 孟祥军,李玉焕,姜玉艳,等.艾司西酞普兰合并奥氮平治疗难治性抑郁症疗效观察[J].精神医学杂志,2011,24(3):206.

[9] 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.

[10] Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine [J]. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60(4):221.

[11] 段艳平,司天梅,苏允爱,等.奥氮平换用齐拉西酮治疗精神分裂症的安全性和有效性研究[J].精神医学杂志,2013,26(1):5.

[12] Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(Suppl 3):s42.

[13] Ellis JG, Deary V, Troxel WM. The role of perceived partner alliance on the efficacy of CBT-I: preliminary findings from the Partner Alliance in insomnia research study (PAIRS)[J]. *Behav Sleep Med*, 2015, 13(1):64.

[14] 彭汝春.帕罗西汀联合小剂量奥氮平治疗抑郁症伴失眠患者疗效观察[J].中国民康医学,2015,27(2):37.

[15] Tamayo JM, Sutton VK, Mattei MA, et al. Effectiveness and safety of the combination of fluoxetine and olanzapine in outpatients with bipolar depression: an open-label, randomized, flexible-dose study in Puerto Rico[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2009, 29(4):358.

[16] 陈正平,余关茂,郭剑锋.帕罗西汀联合奥氮平治疗抑郁症并发睡眠障碍临床观察[J].中国药师,2015,18(2):273.

[17] Yoshimura R, Hori H, Umene-Nakano W, et al. Comparison of lithium, aripiprazole and olanzapine as augmentation to paroxetine for inpatients with major depressive disorder[J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2014, 4(3):123.

(收稿日期:2015-10-24 修回日期:2015-12-08)

(编辑:刘明伟)