

# 曲唑酮对伴有焦虑抑郁围绝经期患者睡眠障碍的临床研究

华中科技大学同济医学院附属同济医院 刘登华 蔡俐琼<sup>1\*</sup> 武汉 430030

**摘要** 目的: 探讨曲唑酮治疗伴有焦虑抑郁的围绝经期患者睡眠障碍的临床疗效和安全性。方法: 将 116 例围绝经期抑郁患者随机分为 2 组, 每组 58 例, 分别口服曲唑酮和氯硝西泮, 观察 4 周。于治疗前后采用改良的 Kupperman 评分、汉密顿抑郁量表 (HAMD)、汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 及匹兹堡睡眠质量量表 (PSQI) 评定临床疗效, 副反应量表 (TESS) 评定不良反应。结果: 治疗后 2 组改良的 Kupperman 评分较治疗前均降低 ( $P < 0.05$ ), 曲唑酮组患者总睡眠时间延长, 睡眠潜伏期缩短, 觉醒次数减少, HAMA、HAMD、PSQI 和 TESS 分值下降, 均优于氯硝西泮组 ( $P < 0.05$ )。结论: 曲唑酮和氯硝西泮治疗伴有焦虑抑郁围绝经患者的睡眠障碍均有显著疗效, 但曲唑酮能够较快改善患者的焦虑、抑郁及睡眠状况, 并且不良反应更轻。

**关键词** 曲唑酮; 失眠; 焦虑; 抑郁; 围绝经期

中图分类号 R711.75

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20160110

**A clinical study for trazodone on the treatment of insomnia patients in perimenopausal patients with anxiety and depression** LIU Deng-hua, CAI Li-qiong<sup>1\*</sup>. Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical University, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

**Abstract** Objective: To investigate the efficacy and safety of trazodone for treatment of insomnia in perimenopausal patients with anxiety and depression. Methods: One hundred and sixteen patients were randomly assigned to two groups (58 cases for each group). Patients in Group A were treated with trazodone orally and clonazepam was given to patients in group B for 4 weeks. Patients were evaluated with scales such as Kupperman Index, HAMA, HAMD and Pittsburgh sleep quality index before and after the treatment, the adverse reactions were detected by TESS scale. The effects of treatment were compared between two groups. Results: Kupperman Index in group A and B was significantly lower than that before the treatment ( $P < 0.05$ ). The total sleep time was longer in group A, meanwhile the sleep latency and wake times reduced. After 4 weeks treatment, the scores of HAMA, HAMD and TESS in group A were significantly lower than those in group B ( $P < 0.05$ ). Conclusion: There were significant effects for trazodone and clonazepam in the treatment of insomnia in perimenopausal patients with anxiety and depression, while trazodone was more effective in improving patients' anxiety and depression with less side effects.

**Keywords** Trazodone; Insomnia; Anxiety; Depression; Perimenopausal

围绝经期妇女在绝经前后由于卵巢功能减退、雌激素水平下降会出现以植物神经功能紊乱为主, 伴有神经心理症状的一组症候群<sup>[1]</sup>, 而睡眠障碍是妇女围绝经期中最常见病证之一, 可导致易怒、焦虑、抑郁, 严重影响人的情绪、行为和认知力, 并由此引发情绪障碍<sup>[2]</sup>。我国围绝经期情绪障碍患者占围绝经期人群的 5.8%, 占围绝经期综合征患者的 78%<sup>[3]</sup>, 睡眠障碍是早期情绪障碍患者多发病状, 其发生率占总患者的 90% 以上<sup>[4]</sup>。患者通常表现为入睡困难、早醒和睡眠质量差等症状, 且加重围绝经期其他症状, 严重影响围绝经期妇女的生活质量及身心健康, 因此, 改善睡眠障碍缓解焦虑抑郁情

绪, 是治疗围绝经期情绪障碍的有效途径。

苯二氮卓类安眠药物是目前临床上治疗睡眠障碍的主要药物, 但是围绝经期失眠症患者长期应用此类药物会广泛抑制中枢神经系统, 使用时间较长后患者会有耐受性和依赖性, 如停止使用药物治疗会有戒断症状等发生<sup>[5]</sup>, 因此, 患者依从性差。曲唑酮作为一种新型抗抑郁药, 除了其抗抑郁作用以外, 对于围绝经期失眠症患者睡眠障碍也有明显改善作用, 副作用小, 安全性好<sup>[6]</sup>。本研究旨在探讨和评估曲唑酮对围绝经期焦虑抑郁症患者睡眠障碍的临床疗效和不良反应。

## 资料与方法

**一般资料** 选择 2014 年 1 月 ~ 2015 年 6 月在华中科技大学同济医学院附属同济医院神经心理门

<sup>1</sup> 华中科技大学同济医学院附属协和医院

\* 通信作者: 蔡俐琼, E-mail: tjcaiq@126.com

诊治疗的 116 例围绝经期患者, 年龄 40 ~ 55 岁。纳入标准: ①月经紊乱或停经 3 个月以上, 且 FSH > 10 U/L。(注: 仍有月经者应在月经第 3 天检测 FSH。)人工绝经或卵巢去势的女性应至少 6 周, 且 FSH > 10 U/L; 评估围绝经症状的改良 Kupperman 评分 > 15 分者<sup>[7]</sup>。②符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第 3 版( CCMD-3) 关于焦虑抑郁的诊断标准<sup>[8]</sup>。汉密尔顿焦虑量表( Hamilton anxiety scale, HAMA)  $\geq 14$  分, 汉密顿抑郁量表( Hamilton depression scale, HAMD) 17 项总分  $\geq 18$  分。③符合中国精神疾病分类方案与诊断标准第 3 版( CCMD-3) 失眠症诊断标准<sup>[9]</sup>。匹兹堡睡眠质量指数( Pittsburgh sleep quality index, PSQI)<sup>[10]</sup> 在 0 ~ 21 分, 得分越高, 表示睡眠质量越差。PSQI 评分  $\geq 8$  分提示睡眠质量差。④入组前未使用任何激素类药物及抗抑郁剂。⑤卡氏功能量表( Karnofsky's performance status, KPS) 评分  $\geq 60$  分。⑥患者对所患疾病知情, 语言表达能力清晰, 无思维混乱及其他精神疾病, 对本研究的目的和方式知情同意并自愿参与。⑦排除有甲状腺功能异常、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压病或嗜铬细胞瘤、神经衰弱精神病史者、存在认知功能障碍者或存在严重器质性病变者。随机分为 2 组, 每组 58 例。曲唑酮组年龄 40 ~ 55 岁, 平均( 43.9  $\pm$  3.4) 岁, 病程( 12.1  $\pm$  4.5) 个月, 改良 Kupperman 评分( 23.8  $\pm$  1.7) 分, HAMA( 23.1  $\pm$  1.3) 分, HAMD( 27.5  $\pm$  1.4) 分; 氯硝西洋组年龄 41 ~ 55 岁, 平均( 42.4  $\pm$  3.5) 岁, 病程( 11.6  $\pm$  5.1) 个月, 改良 Kupperman 评分( 24.1  $\pm$  1.4) 分, HAMA( 22.9  $\pm$  1.1) 分, HAMD( 28.1  $\pm$  1.0) 分。2 组一般资料差异均无显著性(  $P > 0.05$ )。

**方法** 曲唑酮组睡前半小时给予盐酸曲唑酮( 商品名: 美抒玉, 规格: 每片 50 mg), 初始剂量为 50 mg/d, 3 d 后剂量增至 100 mg/d, 之后以 100 mg/d 维持; 氯硝西洋组睡前半小时给予氯硝西洋片 1 ~ 2 mg/d, 总疗程 4 周。

**观察指标与疗效判定**

疗效评定: 改良的 Kupperman 指数评分( KI) 项

目包括血管舒缩症状( 烘热出汗)、感觉障碍、失眠、精神性症状、抑郁、头晕、乏力、关节与肌肉痛、头痛、心悸、皮肤蚁走感、性欲减退、泌尿系感染。每个成分按照 0 ~ 3 等级计分, 上述症状的转换数相加之和即为围绝经期综合症状评分。以上评分分别于治疗前、治疗 4 周时进行。全部患者填写睡眠情况记录表, 包括每晚总睡眠时间、早醒延迟时间和夜间觉醒次数, PSQI 测评睡眠质量。于治疗前及治疗第 1、2、4 周, 采用 HAMA、HAMD 评定临床疗效, 副反应量表( treatment emergent symptom scale, TESS) 评定不良反应。各量表评定由从事精神科临床工作时间 > 6 年、经培训合格的精神科医生完成, 各评定工具的一致性 kappa 值  $\geq 0.80$ 。

**统计学处理** 应用 SPSS17 统计软件, 计量资料以(  $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用  $t$  检验, 计数资料以百分数表示, 采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

**围绝经期症状改善情况** 治疗后 4 周, 曲唑酮组 Kupperman 评分为( 15.5  $\pm$  1.1) 分, 氯硝西洋组 Kupperman 评分为( 16.8  $\pm$  1.13) 分, 提示曲唑酮组和氯硝西洋组的围绝经期症状都得到明显的改善, 较治疗前均降低( 均  $P < 0.05$ )。2 组之间 Kupperman 评分相比较无明显差异(  $P > 0.05$ )。这表明在改善患者的围绝经期症状方面, 曲唑酮和氯硝西洋均有效果, 但疗效无明显差异。

**睡眠质量** 治疗前 2 组患者组间在睡眠潜伏时间、觉醒次数和总睡眠时间、PSQI 评分方面差异无统计学意义(  $P > 0.05$ )。治疗 4 周后 2 组 PSQI 评分均降低(  $P < 0.05$ )。但曲唑酮组较氯硝西洋组下降更加显著(  $P < 0.05$ )。治疗后, 曲唑酮组患者睡眠质量改善更显著, 睡眠潜伏时间减少, 更快地进入睡眠, 觉醒次数减少, 总睡眠时间延长, 2 组差异有统计学意义(  $P < 0.05$ )。这表明曲唑酮和氯硝西洋都可以改善患者的睡眠质量, 但曲唑酮起效较快, 疗效优于氯硝西洋, 见表 1。

表 1 2 组患者治疗前、后睡眠质量比较

(  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例	总睡眠时间( min)		睡眠潜伏时间( min)		夜间觉醒次数( 次)		PSQI 评分( 分)	
		治疗前	治疗 4 周	治疗前	治疗 4 周	治疗前	治疗 4 周	治疗前	治疗 4 周
曲唑酮组	58	233.0 $\pm$ 20.0	460.0 $\pm$ 21.0 <sup>#△</sup>	135.0 $\pm$ 10.0	49.0 $\pm$ 7.0 <sup>#△</sup>	7.0 $\pm$ 0.5	2.0 $\pm$ 0.8 <sup>#△</sup>	14.3 $\pm$ 1.5	4.1 $\pm$ 1.4 <sup>#△</sup>
氯硝西洋组	54	228.0 $\pm$ 19.0	320.0 $\pm$ 25.0 <sup>#</sup>	138.0 $\pm$ 15.0	94.0 $\pm$ 11.0 <sup>#</sup>	7.0 $\pm$ 0.4	4.0 $\pm$ 0.6 <sup>#</sup>	14.4 $\pm$ 1.4	9.5 $\pm$ 1.6 <sup>#</sup>

注: 分别与本组治疗前比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 曲唑酮组与氯硝西洋组治疗 4 周比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$

焦虑抑郁症状 曲唑酮组患者的 HAMA、HAMD 分值较治疗前有显著下降,焦虑、抑郁症状得到明显改善( $P < 0.05$ )。氯硝西泮组 HAMA、HAMD 分值与治疗前比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。说明曲唑酮使曲唑酮组焦虑抑郁症状得到较满意的改善,而氯硝西泮不能改善氯硝西泮组患者焦虑抑郁症状,见表 2。

表 2 2 组患者治疗前、后 HAMA 和 HAMD 评分比较

组别	例	HAMD		HAMA	
		治疗前	治疗第 4 周	治疗前	治疗第 4 周
曲唑酮组	58	27.5 ± 1.4	11.5 ± 1.1 <sup>#△</sup>	23.1 ± 1.3	6.2 ± 2.3 <sup>#△</sup>
氯硝西泮组	54	28.1 ± 1.0	25.2 ± 1.3	22.9 ± 1.1	21.3 ± 1.5

注:与本组治疗前比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与氯硝西泮组治疗 4 周比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

安全性 曲唑酮组患者中仅有 6 例出现程度较轻的皮疹、头晕、乏力和口干等不良反应,随着治疗时间的延续而逐渐缓解,患者第 4 周末 TESS 分值较治疗 1 周有显著下降( $P < 0.05$ )。氯硝西泮组患者中有 21 例出现了头晕、便秘、性功能减退、白天嗜睡等,持续到治疗第 4 周末明显改善。治疗 4 周后,TESS 分值比较 2 组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 2 组患者治疗前、后 TESS 分值比较 (分  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例	治疗 1 周	治疗 4 周
曲唑酮组	58	4.1 ± 0.8	1.1 ± 0.2 <sup>#△</sup>
氯硝西泮组	54	5.1 ± 0.6	3.9 ± 0.8

注:与本组治疗前比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与氯硝西泮组治疗第 4 周比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

## 讨 论

围绝经期是女性发生情绪障碍、睡眠障碍的高发阶段,是多种社会心理因素和生物学因素综合作用的结果<sup>[11]</sup>。围绝经期的女性,由于卵巢功能减退,血清雌激素水平降低,导致下丘脑-垂体-卵巢轴平衡失调,影响神经中枢及其支配下各脏器的功能,最终出现一系列自主神经功能失调的症状。在对社会环境因素与围绝经期抑郁症的研究中发现,睡眠质量差的人群进入围绝经期罹患情绪障碍的可能性大于睡眠质量好的人群<sup>[12]</sup>。

目前,对围绝经患者睡眠障碍的临床治疗仍然以苯二氮卓类如氯硝西泮、阿普唑仑等镇静催眠药物治疗为主,但在使用中存在许多潜在的问题,如白天宿醉、共济失调现象,长期使用可出现注意力、记忆力障碍,易出现药物的耐受性和成瘾性,限制了其

临床的应用<sup>[5]</sup>。曲唑酮作为一种选择性 5-HT 再摄取抑制剂,能选择性阻断中枢神经系统突触前膜对 5-HT 的再摄取,提高突触间隙 5-HT 含量,而且可以阻断 5-HT<sub>2</sub> 受体<sup>[13]</sup>。同时曲唑酮还具有阻断组织胺受体,在抗抑郁焦虑的同时,还可以对患者产生镇静作用,能缩短睡眠潜伏期、改善睡眠连续性,减少夜间觉醒,增加 REM 睡眠潜伏期和深(慢波)睡眠<sup>[14]</sup>。Kaynak 等<sup>[15]</sup>报道由于抗抑郁药所引起的继发性失眠的患者中应用曲唑酮 50 mg/d,他们的主观睡眠参数 PSQI 好转。

本研究中曲唑酮能增加总睡眠时间、减少睡眠潜伏期和觉醒次数,与氯硝西泮治疗组相比能明显改善睡眠质量和改善睡眠结构。除此之外,曲唑酮较氯硝西泮能够较快改善患者的焦虑、抑郁及睡眠状况,而且该药安全性好。文献报道曲唑酮不但不会成瘾<sup>[16]</sup>,还可治疗苯二氮卓类药物依赖和戒断症状,无呼吸抑制,减少次晨头晕眼花,被视为一种有效的不成瘾的安眠药。我们的研究表明,曲唑酮作为新型的具有镇静催眠作用的抗抑郁药,用于治疗睡眠障碍安全有效,服药依从性好。

## 参 考 文 献

- 纪红. 围绝经期综合征患者更年期症状评分及其影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(1): 159-160.
- 崔亚美, 阮祥燕, 田玄玄, 等. 北京妇产医院就诊妇女更年期症状发生率的调查研究[J]. 首都医科大学学报, 2014, 36(4): 392-396.
- Freedman RR. Menopause and sleep. Menopause [J]. 2014, 21(5): 534-535.
- Starter L. Comorbidity of insomnia and depression [J]. Sleep Med Rev, 2010, 14(1): 35-46.
- Sunderajan P, Gaynes BN, Wisniewski SR, et al. Insomnia in patients with depression: a STAR\*D report [J]. CNS Spectr, 2010, 15(6): 394-404.
- Cheng WM, Lin TP, Lin AT. A nationwide population study of trazodone use in urology patients [J]. J Chin Med Assoc, 2013, 76(8): 432-437.
- 乐杰. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008. 320-321.
- 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1993. 198-203.
- 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神疾病分类与诊断标准[M]. 第 3 版. 济南: 山东科学出版社, 2001. 118-119.
- 刘贤臣, 唐茂芹, 胡蕾, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J]. 中华精神科杂志, 1996, 29(2): 103-107.
- 吴小立, 韩自力, 钟智勇, 等. 围绝经期女性情绪障碍影响因素的综合探讨[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(3): 599-602.
- 吴庆文, 陈长香, 李建民, 等. 女性更年期综合征影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2010, 26(5): 517-518.
- Bertisch SM, Herzig SJ, Winkelman JW, et al. National use of prescription medications for insomnia: NHANES 1999-2010. Sleep, 2014, 37(2): 343-349.
- Eckert DJ, Malhotra A, Wellman A, et al. Trazodone increases the respiratory arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea and a low arousal threshold [J]. Sleep, 2014, 37(4): 811-819.
- Kaynak H, Kaynak D, Gözükirmizi E, et al. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants [J]. Sleep Med, 2004, 5(1): 15-20.
- 张红菊, 姜晓峰, 马明明, 等. 曲唑酮治疗苯二氮卓类药物依赖和戒断反应的临床对照研究. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13(5): 411-415.

(2015-12-30 收稿 2016-01-14 修回)