

小剂量帕利哌酮联合度洛西汀治疗躯体形式障碍的效果观察

李旭娟 刘家文 王涛 蔡巍 李德强

【摘要】 目的 观察小剂量帕利哌酮联合度洛西汀治疗躯体形式障碍的疗效。方法 40 例躯体形式障碍患者按抽签法随机分为两组,分别予小剂量帕利哌酮缓释片 + 盐酸度洛西汀肠溶胶囊治疗 20 例(观察组),仅盐酸度洛西汀肠溶胶囊治疗 20 例(对照组),疗程均为 8 周。治疗前后使用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、症状自评量表(SCL-90)评定临床疗效,副反应量表(TESS)评定药物不良反应。结果 经 8 周治疗,两组患者 HAMD、HAMA 及 SCL-90 的躯体化、抑郁因子、焦虑因子评分均明显下降(均 $P < 0.05$),其中观察组在治疗 2、4、8 周末的 HAMD、HAMA 及 SCL-90 的躯体化、抑郁因子、焦虑因子评分均低于对照组(均 $P < 0.05$);观察组临床治愈率及有效率均明显高于对照组(均 $P < 0.05$)。两组治疗 8 周末 TESS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者常见的不良反应有恶心、胃部不适、心动过速等,多发生在疗程的前 2 周;两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者实验室检查均未见明显异常。结论 小剂量帕利哌酮联合度洛西汀治疗躯体化障碍具有增效作用,对躯体疼痛患者的疗效更佳,且不增加药物不良反应。

【关键词】 帕利哌酮 度洛西汀 躯体形式障碍

Low-dose paliperidone combined with duloxetine in treatment of somatoform disorders LI Xujuan, LIU Jiawen, WANG Tao, et al. Department of Mental Health, Shu Lan Hospital, Hangzhou 310000, China

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of low-dose paliperidone combined with duloxetine in treatment of somatoform disorders. Methods Forty patients with somatoform disorders were randomly assigned to receive low-dose paliperidone plus duloxetine enteric-coated capsules ($n=20$, study group) or duloxetine enteric-coated capsules alone ($n=20$, control group) for 8 weeks. The symptom checklist 90(SCL-90), the Hamilton depression scale(HAMD) and the Hamilton anxiety scale (HAMA) were evaluated before and after treatment, and the safety was assessed with treatment emergent side-effect scale (TESS). Results The somatization, depression factor and anxiety factor scores of HAMD, HAMA and SCL-90 were significantly decreased after 8 weeks of treatment in both groups($P < 0.05$). The scores of HAMD, HAMA and SCL-90 depression, anxiety and somatization factors in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$) at 2, 4 and 8 weeks after treatment. The clinical cure rate and effective rate of the study group were significantly higher than those of control group(both $P < 0.05$). There was no significant difference in TESS scores between the two groups ($P > 0.05$). Common adverse reactions in the two groups were nausea, stomach discomfort and tachycardia, and most of adverse reactions occurred at the first 2 weeks of treatment. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). There was no obvious abnormality in the laboratory examination in both groups. Conclusion Low-dose paliperidone has a synergistic effect with duloxetine in the treatment of somatoform disorders, it is more effective for somatic pain without increasing side effects.

【Key words】 Paliperidone Duloxetine Somatoform disorders

躯体形式障碍是一类以持久担心或相信各种躯体

症状的优势观念为特征的神经症性障碍。患者往往认识不到疾病本身的性质,再加上人们对精神疾病的误解,他们常常不愿去精神专科就诊,而是在综合医院其他内科就诊。他们不诉说自己的心理症状而只诉说躯体症状,因此得不到正确、及时的诊断与治疗^[1]。82%的躯体形式障碍患者对医生的诊断和治疗不满意^[2]。有研究表明,躯体形式障碍患者脑组织中 5-羟色胺(5-HT)及去

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.7.2019-121

基金项目:浙江省卫生厅一般研究项目(201343192)

作者单位:310000 树兰(杭州)医院精神卫生科(李旭娟、刘家文、王涛、蔡巍);浙江大学医学院附属第一医院综合内科(李德强)

通信作者:李德强, E-mail: 49593654@qq.com

甲肾上腺素(NE)水平明显降低^[3]。新型的抗抑郁药盐酸度洛西汀肠溶胶囊能明显增加脑组织中 5-HT 及 NE 水平,从而改善患者情感症状及躯体症状,但治疗效果不尽人意,20%~25%的患者可能复发或慢性化^[4]。有研究表明,非典型抗精神病药联合抗抑郁药,具有一定的增效作用^[5-6]。本研究使用小剂量抗精神病药帕利哌酮联合度洛西汀治疗躯体形式障碍,并与单用度洛西汀治疗的效果进行比较,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取浙江大学医学院附属第一医院 2013 年 3 至 12 月收治的 40 例躯体形式障碍患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《国际精神障碍分类与诊断标准(第 10 版)》躯体形式障碍的诊断标准;(2)年龄 18~65 岁;(3)治疗前 2 周内未使用过抗抑郁药或抗精神病药;(4)所有受试者或监护人知情同意。排除相关躯体疾病、精神分裂症、强迫症、脑器质性疾病及躯体疾病所致的精神障碍患者。采用抽签法随机分成两组,分别予小剂量帕利哌酮缓释片+盐酸度洛西汀肠溶胶囊治疗(观察组)20 例,仅盐酸度洛西汀肠溶胶囊治疗(对照组)20 例。观察组男 7 例,女 13 例;年龄(46.75±11.41)岁;病程(5.70±6.81)年;汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分(30.75±7.2)分,汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分(27.3±4.78)分,症状自评量表(SCL-90)的躯体化、抑郁因子、焦虑因子评分分别为(2.84±0.48)、(2.54±0.59)、(2.47±0.61)分。对照组男 8 例,女 12 例;年龄(44.55±13.05)岁;病程(5.70±4.76)年;HAMD 评分(26.45±7.87)分,HAMA 评分(24.9±4.7)分;SCL-90 的躯体化、抑郁因子、焦虑因子评分分别为(2.96±0.49)、(2.91±0.53)、(2.92±0.59)分。两组患者上述资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 给药方法 (1)观察组予帕利哌酮缓释片(规格 3mg×7 片/盒,批准文号 J20110514,西安杨森制药有限公司)3mg/d 联合盐酸度洛西汀肠溶胶囊(规格 60mg×14 粒/盒,批准文号 H20110320,美国礼来制药有限公司)60mg/d 口服,其中盐酸度洛西汀肠溶胶囊剂量根据

病情需要,2 周后可加至 120mg/d。(2)对照组仅予盐酸度洛西汀肠溶胶囊剂量 60mg/d 口服,根据病情需要,2 周后可加至 120mg/d。(3)两组疗程均为 8 周,研究期间禁止使用其他抗抑郁药及抗精神病药,失眠患者予阿普唑仑片。

1.2.2 疗效评价 在治疗前及治疗 2、4、8 周末,由心理测量师使用 HAMD、HAMA、SCL-90 等量表进行评定,量表评定一致性测定 $Kappa$ 值 > 0.86 。采用 8 周末量表评分相对基线的减分率评估疗效:减分率 $\geq 75\%$ 为临床痊愈,50%~ $< 75\%$ 为显著进步,25%~ $< 50\%$ 为进步, $< 25\%$ 为无效;其中临床痊愈、显著进步、进步均为有效。减分率=(治疗 8 周末总分-治疗前总分)/治疗前总分×100.0%。

1.2.3 安全性评价 使用副反应量表(TESS)和实验室各项检查综合评价药物不良反应。在治疗后 8 周末使用 TESS 评价不良反应;在治疗前及治疗 2、4、8 周末,分别予血常规、肝肾脂糖电解质、生殖激素全套及心电图检查各 1 次。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 16.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;组内各时点比较采用重复测量设计资料的方差分析;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗过程中各时点 HAMD、HAMA 及 SCL-90 评分比较 经 8 周治疗,两组患者 HAMD、HAMA 及 SCL-90 的躯体化、抑郁因子、焦虑因子评分均明显下降(均 $P < 0.05$),其中观察组在治疗 2、4、8 周末的 HAMD、HAMA 及 SCL-90 的躯体化、抑郁因子、焦虑因子评分均低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1~2。

2.2 两组患者有效率比较 经 8 周治疗,从 HAMA、HAMD 及 SCL-90 的躯体化、抑郁因子、焦虑因子的改善情况来看,观察组临床痊愈率分别 80.0%(16/20)、95.0%(19/20)、70.0%(14/20)、75.0%(15/20)、85.0%(17/20);总有效率均为 100.0%;对照组临床痊愈率分别为

表 1 两组患者治疗过程中各时点 HAMD、HAMA 评分比较(分)

组别	n	治疗前		2 周末		4 周末		8 周末	
		HAMA	HAMD	HAMA	HAMD	HAMA	HAMD	HAMA	HAMD
观察组	20	27.3 ± 4.8	30.8 ± 7.2	15.5 ± 4.2	16.1 ± 5.6	8.0 ± 3.9	6.5 ± 4.2	4.0 ± 3.6	3.3 ± 3.4
对照组	20	24.9 ± 4.7	26.5 ± 7.9	19.6 ± 3.8	20.3 ± 5.0	13.2 ± 4.8	11.8 ± 3.7	8.0 ± 5.2	6.2 ± 4.4
P 值		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组患者治疗过程中各时点 SCL-90 的躯体化、抑郁因子、焦虑因子评分比较(分)

组别	n	治疗前			2 周末			4 周末			8 周末		
		躯体化	抑郁因子	焦虑因子									
观察组	20	2.84 ± 0.48	2.54 ± 0.59	2.47 ± 0.61	1.79 ± 0.65	1.56 ± 0.57	1.54 ± 0.67	1.17 ± 0.51	0.85 ± 0.57	0.99 ± 0.57	0.61 ± 0.53	0.42 ± 0.50	0.52 ± 0.52
对照组	20	2.96 ± 0.49	2.91 ± 0.53	2.92 ± 0.59	2.91 ± 0.49	2.78 ± 0.53	2.70 ± 0.58	2.43 ± 0.57	2.15 ± 0.72	2.28 ± 0.69	1.80 ± 0.77	1.54 ± 0.75	1.68 ± 0.73
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

40.0% (8/20)、45.0% (9/20)、5.0% (1/20)、5.0% (1/20)、10.0% (2/20), 总有效率分别为 90.0% (18/20)、100.0% (20/20)、70% (14/20)、70.0% (14/20)、80.0% (16/20)。观察组临床治愈率及有效率均明显高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3 两组患者不良反应比较 观察组、对照组治疗 8 周末 TESS 评分分别为(3.54±1.58)、(3.43±1.25)分, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组常见的不良反应有恶心 6 例、心动过速 1 例、头晕 1 例、出汗 1 例、睡眠障碍 1 例; 对照组常见的不良反应有恶心 7 例、心动过速 2 例、出汗 1 例、睡眠障碍 1 例; 观察组、对照组患者不良反应发生率分别为 50.0% (10/20)、55.0% (11/20), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。以上不良反应多发生在疗程的前 2 周, 占 81.0% (17/21); 均无因不良反应退出研究者。两组患者实验室检查均未见明显异常。

3 讨论

躯体形式障碍是一类精神障碍的总称。此类患者的焦虑、抑郁、述情障碍严重程度与抑郁症患者相当, 远高于消化系统疾病患者^[7]。此类患者反复求医, 反复向医生陈述各种躯体症状, 如头痛、心慌、腹痛、打嗝、反酸、恶心、呕吐、瘙痒、烧灼感、麻木感、虫爬感等, 并伴有明显的焦虑与抑郁情绪。患者无视反复检查的阴性结果, 不断要求医学检查; 即使患者有时存在某种躯体疾病, 但其所患躯体疾病并不能解释其症状的性质和程度。在综合医院就医人群中, 20%~30% 的躯体症状是医学不能解释的^[8]。患者的抑郁、焦虑症状与躯体症状互为因果, 形成恶性循环, 临床治疗较为困难^[9]。有资料表明, 年龄、支持系统、经济状况、疾病的亚型、严重程度、发病时间、共病其他精神疾病、治疗方法、治疗效果、不良反应、医患关系等都会影响躯体形式障碍患者对治疗的依从性, 而单纯的心理治疗或物理治疗起效较慢, 因此抗抑郁药应尽早使用。

目前关于躯体形式障碍的发病机制尚不清楚。从药物作用机制方面来看, 选择性 5-HT 和 NE 再摄取抑制剂(SNRI)的疗效优于选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRI)。度洛西汀作为 SNRI 类抗抑郁药的代表, 其对

脑组织及血浆中 5-HT 和 NE 有高度亲和力, 其抑制常数分别为 3.0、1.8nM, 能显著增加脑组织中 5-HT 和 NE 水平, 从而调控情感和躯体症状, 尤其是疼痛方面的躯体症状^[10]。与文拉法辛、艾司西酞普兰相比, 度洛西汀对伴有疼痛的抑郁、焦虑患者更为有效, 可作为一线治疗药物^[11-13]; 即使没有合并心理障碍, 也同样有效^[14]。躯体形式障碍患者往往具有持续存在的、较强烈的躯体先占观念和疑病观念, 甚至达到一种偏执状态^[15]。度洛西汀是神经元 5-HT 和 NE 再摄取的强抑制剂, 对多巴胺再摄取的抑制作用相对较弱^[17]。这类症状的治疗需要抗精神病药, 因此本研究联合使用了小剂量帕利哌酮。

本研究使用小剂量帕利哌酮联合度洛西汀治疗躯体形式障碍 8 周, 结果显示患者 HAMD、HAMA 及 SCL-90 的躯体化、抑郁因子、焦虑因子评分均明显下降, 各时点均低于对照组, 尤其是躯体化。在治疗 2 周末, 观察组 HAMD、HAMA 及 SCL-90 的躯体化、抑郁因子、焦虑因子评分均明显低于对照组, 提示小剂量帕利哌酮联合度洛西汀治疗起效快, 治愈率高, 尤其在躯体症状改善方面; 这与国外报道基本吻合^[17]。帕利哌酮是利醋酮的主要代谢产物, 其通过阻断 D2 受体, 改善患者的先占观念及痛苦体验; 帕利哌酮还通过阻断 5HT 和 NE 能神经元突触前膜的 α 受体, 使突触前膜去极化, 突触囊泡内的 5-HT、NE 释放入触间隙, 增强 5-HT、NE 的神经传递, 从而表现出抗抑郁活性; 帕利哌酮对 5-HT 受体也有较强的阻断作用, 具有抗抑郁、改善昼夜节律及睡眠结构的作用^[18]。

本研究结果显示, 小剂量使用帕利哌酮并不增加不良反应发生率。观察组与对照组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义。两组患者主要的不良反应有恶心、口干、头晕、乏力等, 多发生在疗程的前 2 周, 早期可予维生素 B₆ 缓解; 随着治疗时间的延长, 多数患者能耐受, 无需特殊处理。盐酸度洛西汀肠溶胶囊主要经肝脏代谢, 涉及两种 P450 酶(CYP2D6、CYP1A2)。帕利哌酮在体内主要经肾脏代谢, 体外研究结果显示 CYP2D6、CYP3A4 参与帕利哌酮的代谢很少。因此, 帕利哌酮与度洛西汀之间相互作用较少, 几乎不会产生临床意义上的不良反应。其次, 帕利哌酮缓释片使用新的渗透泵型

控释系统,血药浓度更为平稳,具有良好的安全性,与盐酸度洛西汀肠溶胶囊联合使用并不会增加不良反应发生率。

综上所述,小剂量帕利哌酮联合度洛西汀治疗躯体化障碍具有增效作用,对躯体疼痛患者的疗效更佳,且不增加药物不良反应,值得在临床推广。但是,本研究临床病例较少,随访时间较短,其维持治疗的疗效有待进一步探索。

4 参考文献

- [1] Rogers MP, Weinschenker NG, Warshai MG, et al. Prevalence of somatoform disorders in a large sample of patients with anxiety disorders[J]. *Psychosomatics*, 1996, 37(1):17-22. DOI:10.1016/S0033-3182(96)71593-1.
- [2] 徐俊冕. 躯体化与躯体形式障碍[J]. *中国行为医学科学*, 2004, 13:359-360. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2004.03.066.
- [3] 任婉文,张颖,龙森,等. 盐酸度洛西汀肠溶胶囊治疗持续性躯体形式疼痛障碍的临床研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20 (11): 1287-1292.
- [4] van Fenema EM, vander Wee NJ, Giltay EJ, et al. Vitality predicts level of guideline-concordant care in routine treatment of mood, anxiety and somatoform disorders[J]. *J Eval Clin Pract*, 2012, 18: 441-448. DOI:10.1111/j.1365-2753.2010.01593.x.
- [5] 刘振东. 艾司西酞普兰联合奥氮平治疗难治性抑郁症的临床疗效[J]. *医学综述*, 2016,22(18):3706-3708. DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2016.18.045.
- [6] 彭晶,匡琳,罗俊明,等. 小剂量帕利哌酮对难治性抑郁症的增效影响[J]. *四川精神卫生*, 2014(5):460-461. DOI:10.3969/j.issn.1007-3256.
- [7] 崔飞环,熊娜娜,魏镜,等. 综合医院门诊躯体症状障碍患者心理特征及生活质量评估[J]. *中华医学杂志*, 2017,97(41):3239-3243. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.41.009.
- [8] Fava A. The concept of psychosomatic disorder[J]. *Psychother Psychosom*, 1992,58:1. DOI:10.1159/000288605.
- [9] 石元,洪童萍,董丽平,等. 躯体形式障碍患者治疗依从性的影响因素分析[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2014, 23(10):920-922.
- [10] 孔永彪. 盐酸度洛西汀肠溶胶囊临床应用现状[J]. *临床心身疾病杂志*, 2014(5): 98-99,109.
- [11] Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63(4):308-315. DOI:10.3362/0262-8104.2007.035.
- [12] 罗登攀. 盐酸度洛西汀肠溶胶囊与舍曲林治疗躯体形式疼痛障碍 80 例临床对照研究[J]. *饮食保健*, 2016, 3(13):87-88.
- [13] Wang J, Liu X, Mullins CD. Treatment adherence and persistence with duloxetine, venlafaxine XR, and escitalopram among patients with major depressive disorder and chronic pain-related diseases[J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(7):1303-1313. DOI:10.1185/03007995.2011.576663.
- [14] Schmerz. Drug therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline[J]. 2012, 26(3):297-310. DOI:10.1007/s00482-012-1172-2.
- [15] 张朝晖,张亚林. 躯体形式障碍临床研究进展[J]. *临床心身疾病杂志*, 2006,12:4 DOI:10.3969/j.issn.1672-187X.2006.06.041.
- [16] Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Effects of duloxetine on painful physical symptoms associated with depression[J]. *Psychomatics*, 2004, 54(4):17-28. DOI:10.1176/appi.psy.45.1.17
- [17] Hirschfeld RM, Mallinckrodt C, Lee TC. Time course of depression-symptom improvement during treatment with duloxetine [J]. *Depress Anxiety*, 2005, 21(4):170-177. DOI:10.1002/da.20071.
- [18] 舒良,蔡焯基,吉中孚,等. 帕利哌酮缓释片临床用药指导意见[J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(16):1515.

(收稿日期:2019-01-09)

(本文编辑:陈丹)

(上接第 668 页)

mbolization followed by vacuum aspiration: an efficient and safe treatment for managing complicated cesarean scar pregnancy[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(5):1313-1318. DOI:10.1007/s00404-011-2132-2.

- [13] Piotr C, Anna S, Pawel M, et al. Comparison of the influence of three fibroid treatment options: supracervical hysterectomy, ulipristal acetate and uterine artery embolization on ovarian reserve—an observational study[J]. *Journal of Ovarian Research*, 2018, 11:45. DOI:10.1186/s13048-018-0420-1.

- [14] McLucas B, Voorhees WD, Snyder SA. Anti-Müllerian hormone levels before and after uterine artery embolization[J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2017, 6:1-5. DOI:10.1080/13645706.2017.1365728.
- [15] Kim CW, Shim HS, Jang H, et al. The effects of uterine artery embolization on ovarian reserve[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 206:172-176. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.09.001.

(收稿日期:2018-11-20)

(本文编辑:陈丹)