

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.06.019

❖ 临床研究 ❖

# 曲唑酮联合舍曲林治疗难治性抑郁症的疗效及其对血清 5-HT 和 BDNF 水平的影响

于红晔, 沙莎, 刘君

(首都医科大学附属北京安定医院精神科, 北京 100088)

**【摘要】目的:** 探讨曲唑酮联合舍曲林治疗难治性抑郁症 (TRD) 的疗效及其对血清 5-羟色胺 (5-HT) 和脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平的影响。**方法:** 选取 90 例 TRD 患者为研究对象, 按治疗方法不同分为观察组和对照组, 每组各 45 例。观察组患者予以曲唑酮 + 舍曲林治疗; 对照组患者予以舍曲林治疗, 两组患者疗程均为 8 周。比较两组患者临床疗效、抑郁情况汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分、匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 评分、血清 5-HT、BDNF、白细胞介素 6 (IL-6)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平及不良反应发生情况。**结果:** 观察组患者治疗的临床总有效率高于对照组 (95.56% vs. 80.00%,  $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 HAMD、PSQI 评分均降低, 且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 血清 5-HT、BDNF 水平均升高, 且观察组高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 血清 IL-6、hs-CRP 水平均降低, 且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组患者不良反应总发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:** 在舍曲林治疗 TRD 的基础上联用曲唑酮可提高临床疗效, 改善抑郁症状及睡眠质量, 升高血清 5-HT、BDNF 水平并降低血清炎症因子 IL-6、hs-CRP 水平。

**【关键词】** 难治性抑郁症; 曲唑酮; 舍曲林; 神经递质; 脑源性神经营养因子

**【中图分类号】** R749.4 **【文献标志码】** A

## Efficacy of trazodone combined with sertraline in the treatment of refractory depression and its effect on serum 5-HT and BDNF levels

YU Hong-ye, SHA Sha, LIU Jun

(Department of Psychiatry, Beijing An Ding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the efficacy of trazodone combined with sertraline in the treatment of refractory depression (TRD) and its effect on serum 5-hydroxytryptamine (5-HT) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. **Methods:** 90 patients with TRD were divided into observation group and control group according to different treatment methods, 45 cases in each group. The observation group was given trazodone + sertraline, and the control group was given sertraline, both groups were treated for 8 weeks. The clinical efficacy, Hamilton Depression Scale (HAMD), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), serum levels of 5-HT, BDNF, interleukin-6 (IL-6), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total clinical effective rate of the observation group was higher than that of the control group (95.56% vs. 80.00%,  $P < 0.05$ ). After treatment, HAMD and PSQI score of both groups decreased, and the observation group was lower than the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum 5-HT and BDNF increased, and the observation group was higher than the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum IL-6 and hs-CRP decreased, and the observation group was lower than the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the total incidence of adverse reaction between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** On the basis of sertraline in the treatment of TRD, trazodone can improve the clinical efficacy, improve depressive symptoms and sleep quality, increase serum 5-HT and BDNF levels and reduce serum inflammatory factor levels.

**【Key words】** Treatment-resistant depression; Trazodone; Sertraline; Neurotransmitters; Brain-derived neurotrophic factor

抑郁症是以长期精力缺乏、情绪低下等为特征的精神障碍, 具有患病率、致残率、自杀率、复发率高的特点。近年来, 随着抑郁相关知识的普及, 大众的认知提高, 抑郁症患者的就诊率、治疗率亦有提升<sup>[1]</sup>。目前, 临床常予以抗抑郁药物进行治疗, 疗

效确切<sup>[2]</sup>。实践中发现, 仍存在部分患者 (20% ~ 30%) 经系统治疗后表现为抵抗或无效, 临床称之为难治性抑郁症 (treatment-resistant depression, TRD)<sup>[3]</sup>。TRD 较普通抑郁症患者的疾病负担更重, 治疗成本更高。因此, 优化 TRD 疗效意义重大。

基金项目: 北京市高层次公共卫生健康人才建设项目培养计划 (学科骨干-02-37)

作者简介: 于红晔 (1985 -), 女, 主治医师。E-mail: yuhongyeshsmu@163.com

5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) 为抑郁症治疗一线药物,也是 TRD 治疗的首选药,其可通过阻断 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 与运蛋白相结合,间接提升突触间 5-HT 水平,达到抗抑郁效果<sup>[4]</sup>。但 TRD 具有异质性、特殊性,单药治疗疗效不佳,故联合用药渐成为主流疗法。曲唑酮属于三唑吡啶类药,通常认为,其抗抑郁作用在于选择性抑制 5-HT 再吸收,并对去甲肾上腺素 (noradrenaline, NA) 的再吸收亦有一定抑制性<sup>[5]</sup>。既往研究<sup>[6-7]</sup>提示,舍曲林等 SSRI 调节情绪的效果明显,而曲唑酮对睡眠障碍的改善更佳。但目前 TRD 治疗中使用曲唑酮联合舍曲林治疗的研究尚缺乏。本研究旨在探讨曲唑酮联合舍曲林治疗 TRD 的疗效及对 5-HT 和 BDNF 水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月北京安定医院收治的 90 例 TRD 患者为研究对象,按治疗方法不同分为观察组和对照组,每组各 45 例。本研究经院伦理委员会审核批准,患者及其家属知情同意,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

纳入标准:(1)符合 ICD-10 中抑郁症相关诊断标准;(2)确认为 TRD,即:经两种以上不同类型抗抑郁药治疗后(足量、足疗程),汉密尔顿抑郁量表 (hamilton depression scale, HAMD) 减分率  $< 20\%$ ;(3)年龄 18 ~ 60 岁;(4)近 1 个月内未使用舍曲林、曲唑酮治疗;(5)知情同意参与研究。排除标准:(1)对舍曲林、曲唑酮存在应用禁忌;(2)备孕、妊娠或哺乳期女性;(3)存在高自伤风险或自杀倾向者;(4)躁郁症;(5)近 1 年内有药物或酒精滥用/依赖史;(6)近 3 个月内接受过经颅磁刺激、电抽搐或其他物理治疗;(7)合并其他精神疾病、严重心脑血管疾病、免疫缺陷、恶性肿瘤等。

表 1 两组患者一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	男/女(例)	年龄(岁)	病程(年)	首发/复发(例)
观察组( $n=45$ )	20/25	41.38 ± 9.64	14.20 ± 3.57	31/14
对照组( $n=45$ )	21/24	40.95 ± 10.26	13.86 ± 3.62	33/12
$t/\chi^2$ 值	0.045	0.205	0.449	0.216
$P$ 值	0.832	0.838	0.655	0.642

### 1.2 方法

观察组患者予以盐酸曲唑酮片 (25 mg, 沈阳福宁药业有限公司) + 盐酸舍曲林片 (50 mg, 辉瑞制

药有限公司) 口服治疗:盐酸曲唑酮初始剂量 50 mg/d (早晚分服),每 3 ~ 4 d 观测治疗反应,根据疗效和患者耐受性增减剂量,每次增减 50 mg,以 300 mg/d 为最大剂量;盐酸舍曲林片初始剂量 50 mg/d,1 次/d,每 3 ~ 4 d 观测治疗反应,视疗效和患者耐受性增减剂量,50 mg/次,以 150 mg/d 为最大剂量。对照组患者予以盐酸舍曲林片口服治疗,用法用量同观察组。两组患者疗程均为 8 周。

### 1.3 观察指标

(1)临床疗效:痊愈为 HAMD 减分率  $\geq 90\%$ ;显效为  $60\% \leq$  HAMD 减分率  $< 90\%$ ;有效为  $30\% \leq$  HAMD 减分率  $< 60\%$ ;无效为 HAMD 减分率  $< 30\%$ 。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) 例数 / 总例数  $\times 100\%$ 。(2)抑郁情况:于治疗前后采用汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分评估,共 24 条目,总分 50 分,分数越高提示抑郁程度越重。(3)睡眠质量:治疗前后采用匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 评分评估,共 7 条目,总分 21 分,评分越高提示睡眠质量越差。(4)血清 5-HT 及脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平:于治疗前后采集患者空腹静脉血,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,采用酶联免疫吸附法检测血清 5-HT 及 BDNF 水平,试剂盒分别为上海化邦、abcam 产品。(5)血清炎症因子水平:于治疗前后采集患者空腹外周静脉血,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素 6 (IL-6)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平,试剂盒分别为上海臻科、上海化邦产品。(6)不良反应发生情况:头晕、恶心、嗜睡、乏力、心电图改变等。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较行独立样本  $t$  检验,组内比较行配对样本  $t$  检验;计数资料以 [ $n(\%)$ ] 表示,组间比较行独立样本  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率高于对照组。差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 两组患者抑郁情况及睡眠质量比较

治疗前,两组患者 HAMD、PSQI 评分差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 HAMD、PSQI 评分均降低 ( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 两组患者血清 5-HT 及 BDNF 水平

治疗前,两组患者血清 5-HT、BDNF 水平差异

无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者血清 5-HT、BDNF 水平均升高( $P < 0.05$ ),且观察组高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 2 两组患者临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

组别	痊愈	显效	有效	无效	合计
观察组( $n=45$ )	15(33.33)	18(40.00)	10(22.22)	2(4.44)	43(95.56)
对照组( $n=45$ )	10(22.22)	15(33.33)	11(24.44)	9(20.00)	36(80.00)
$\chi^2$ 值					5.075
$P$ 值					0.024

表 3 两组患者抑郁情况及睡眠质量比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	HAMD 评分		PSQI 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=45$ )	32.07 ± 3.58	9.34 ± 2.05 *	16.54 ± 3.48	9.20 ± 1.94 *
对照组( $n=45$ )	31.85 ± 3.62	13.77 ± 3.26 *	16.47 ± 3.32	14.31 ± 2.59 *
$t$ 值	0.290	7.717	0.098	10.593
$P$ 值	0.773	0.001	0.922	0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前相比。

表 4 两组患者血清 5-HT 及 BDNF 水平( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

组别	5-HT		BDNF	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=45$ )	95.72 ± 18.63	178.04 ± 22.51 *	20.59 ± 3.74	33.05 ± 2.48 *
对照组( $n=45$ )	96.02 ± 17.54	151.39 ± 24.06 *	20.83 ± 3.92	29.64 ± 2.33 *
$t$ 值	0.079	5.426	0.297	6.722
$P$ 值	0.938	0.001	0.767	0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前相比。

## 2.4 两组患者血清炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清 IL-6、hs-CRP 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者血清 IL-6、hs-CRP 水平均降低( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患者血清炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-6 (pg/mL)		hs-CRP (mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=45$ )	31.24 ± 7.58	25.78 ± 5.48 *	5.77 ± 1.76	3.15 ± 0.95 *
对照组( $n=45$ )	31.93 ± 8.17	28.76 ± 6.53 *	5.70 ± 1.68	3.84 ± 1.22 *
$t$ 值	0.415	2.345	0.193	2.993
$P$ 值	0.679	0.021	0.847	0.004

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前相比。

## 2.5 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 6。

表 6 两组患者不良反应发生情况比较 [ $n(\%)$ ]

组别	头晕	恶心	嗜睡	乏力	心电图改变	合计
观察组( $n=45$ )	3(6.67)	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	7(15.56)
对照组( $n=45$ )	2(4.44)	2(4.44)	1(2.22)	1(2.22)	0(0.00)	6(13.33)
$\chi^2$ 值						0.090
$P$ 值						0.764

## 3 讨论

TRD 常有病程长、执行功能及社会功能受损严重、免疫系统紊乱等表现,致残率、自杀率亦较普通抑郁患者更高<sup>[8]</sup>。依从性差是导致抑郁患者治疗失败的原因之一,疾病复发亦与之密切相关<sup>[9]</sup>。临床实践发现,患者的依从性受治疗相关不良反应的影响,治疗方案的不良反应越小、起效越快、有效性越好则依从性越高。因此,优化 TRD 疗法具有重要临床意义。

舍曲林为临床抗抑郁治疗一线药物,可通过阻断 5-HT 的再摄取间接提升 5-HT 水平,实现抗抑郁的目的。但 TRD 患者常伴随妄想、幻觉等精神病样表现,是单独用药较难发挥疗效的原因<sup>[10]</sup>。曲唑酮为非典型抗抑郁药,对 5-HT 再摄取有选择性拮抗作用,对 NA 再摄取亦有微弱抑制作用。睡眠障碍是抑郁症常见躯体症状之一,改善患者睡眠质量有助于改善病情<sup>[11]</sup>。本研究中,观察组临床总有效率高于对照组( $P < 0.05$ ),且观察组治疗后 HAMD、PSQI 评分均更低( $P < 0.05$ ),表明曲唑酮联合舍曲林治疗 TRD 较舍曲林单用疗效更好,可更好改善患者抑郁症状及睡眠质量,可能是因为舍曲林等 SSRI 药物增加的 5-HT 在刺激 5-HT<sub>1A</sub> 受体发挥抗抑郁作用的同时,也会刺激 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub> 受体,加重患者失眠、焦虑等症状,而曲唑酮在影响 5-HT 再摄取的同时具有镇静及轻微肌松之效,且在低剂量时即对 5-HT<sub>2A</sub> 受体有高亲和力,发挥拮抗作用,并具有起效快、疗效稳定等优势,因此可在调整患者情绪的同时改善其睡眠障碍<sup>[12-13]</sup>。

5-HT 是一种可产生愉悦情绪的重要神经递质,对个体情绪、记忆力、精力乃至人生观塑造均有调节作用。研究<sup>[14]</sup>显示,5-HT 水平过低的个体更易出现抑郁、自杀等行为。BDNF 则是重要的神经可塑性生化指标,可参与神经元增殖、发育及功能调节。BDNF 水平异常可引起神经元结构改变,诱发抑郁症,提升其水平有助于改善抑郁相关症状。本研究中,观察组治疗后血清 5-HT、BDNF 水平均较对照组更高( $P < 0.05$ ),表明曲唑酮联合舍曲林可提高 TRD 患者的 5-HT、BDNF 水平,可能是因为曲唑酮、

舍曲林属于不同类型的抗抑郁药,联用可发挥协同作用,达到双重抗抑郁效果。

近年研究<sup>[15]</sup>发现,炎症因素不仅是抑郁症发病的直接因素,还可诱发神经营养障碍、氧化应激、谷氨酸系统功能紊乱、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)功能异常等,而上述因素均与 TRD 的发生密切相关。IL-6、hs-CRP 均为临床常测炎症因子。IL-6 可通过激活 HPA 轴来增加色氨酸 2,3-二加氧酶的活性,促进色氨酸降解,进而引起 5-HT 生成下降,其水平与抑郁程度为正相关关系<sup>[16]</sup>。hs-CRP 常用于感染性疾病的检测,但有研究<sup>[17]</sup>发现,hs-CRP 水平升高可能是氧化应激、童年期虐待等外部创伤诱发抑郁的代偿性反应,属于适应性调节,其水平可在一定程度上作为抑郁程度的反映。本研究中,观察组治疗后血清 IL-6、hs-CRP 水平均较对照组更低( $P < 0.05$ ),表明曲唑酮联合舍曲林能更有效降低 TRD 患者的炎症水平,但具体机制尚不明晰。

综上,曲唑酮联合舍曲林治疗 TRD 较舍曲林单药应用的临床疗效更高,可改善患者抑郁症状及睡眠质量,升高 5-HT、BDNF 并降低 IL-6、hs-CRP 水平,值得临床推广。

#### 参考文献

[1] Lundberg J, Cars T, Lööv S Å, et al. Association of treatment-resistant depression with patient outcomes and health care resource utilization in a population-wide study[J]. *JAMA Psychiatry*, 2023, 80(2):167-175.

[2] Braillon A, Fried EI, Cristea IA, et al. Treatments for major depression[J]. *Lancet (London, England)*, 2023, 401(10394):2110.

[3] Baig-Ward KM, Jha MK, Trivedi MH. The individual and societal burden of treatment-resistant depression: an overview[J]. *The Psychiatric Clinics of North America*, 2023, 46(2):211-226.

[4] Sharp T, Collins H. Mechanisms of SSRI therapy and discontinuation[J]. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 2023: 7854-7862.

[5] Fagiolini A, González-Pinto A, Miskowiak KW, et al. Role of traz-

odone in treatment of major depressive disorder: an update[J]. *Annals of General Psychiatry*, 2023, 22(1):32.

[6] Kennedy SH, Ceniti AK. Unpacking major depressive disorder: from classification to treatment selection[J]. *Canadian Journal of Psychiatry Revue Canadienne De Psychiatrie*, 2018, 63(5):308-313.

[7] Albanese A, Vukelic B, Ose D, et al. Is trazodone effective and safe for treating insomnia? [J]. *American Family Physician*, 2023, 107(2):196-197.

[8] Johnston KM, Powell LC, Anderson IM, et al. The burden of treatment-resistant depression: a systematic review of the economic and quality of life literature[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2019, 242:195-210.

[9] Ho SC, Chong HY, Chaiyakunapruk N, et al. Clinical and economic impact of non-adherence to antidepressants in major depressive disorder: a systematic review [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2016, 193:1-10.

[10] Li QS, Tian C, Hinds D, et al. Genome-wide association studies of antidepressant class response and treatment-resistant depression [J]. *Translational Psychiatry*, 2020, 10(1):360.

[11] Ionescu CG, Talasman AA, Badarau IA. Somatization and sleep quality on patients with comorbid anxiety/depression[J]. *Maedica*, 2021, 16(2):246-254.

[12] 海峡两岸医药卫生交流协会睡眠医学专业委员会. 曲唑酮临床应用中国专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(7):468-478.

[13] Wichniak A, Wierzbicka AE, Jarema M. Treatment of insomnia-effect of trazodone and hypnotics on sleep[J]. *Psychiatria Polska*, 2021, 55(4):743-755.

[14] Daut RA, Fonken LK. Circadian regulation of depression: a role for serotonin[J]. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2019, 54:100746.

[15] 陈刚, 郑直, 袁勇贵. 难治性抑郁症的炎症机制研究进展 [J]. *临床精神医学杂志*, 2023, 33(3):242-245.

[16] Kelly KM, Smith JA, Mezuk B. Depression and interleukin-6 signaling: a Mendelian Randomization study [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2021, 95:106-114.

[17] 王丹, 杨晓华, 郑云峭, 等. 抑郁症患者血清 hs-CRP 水平变化及其对抗抑郁药疗效的预测作用 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2018, 56(6):51-57.

(收稿日期:2024-02-01

修回日期:2024-03-11)