

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research丁螺环酮联合文拉法辛治疗老年广泛性
焦虑障碍伴抑郁患者的临床研究Clinical trial of buspirone combined with venlafaxine in the treatment of
patients with generalized anxiety disorder with depression孙莉^{1a}, 陈长浩^{1b}, 余璐^{1c},
王岩^{1c}, 杨梦^{1b}(1. 安徽省宿州市第二人民医院, a. 精神科;
b. 睡眠障碍科; c. 老年精神科, 安徽 宿州
234000)SUN Li^{1a}, CHEN Chang-hao^{1b},
YU Lu^{1c}, WANG Yan^{1c},
YANG Meng^{1b}(1. a. Psychiatric Department; b. Sleep
Disorders Department; c. Department of
Geriatric Psychiatry, Suzhou Second
People's Hospital, Suzhou 234000, Anhui
Province, China)基金项目: 安徽省卫生健康委科研基金资助项目
(AHWJ2021a044); 宿州市卫生健
康科研基金资助项目
(SZWJ2023a006)作者简介: 孙莉(1975-), 女, 副主任医师, 主
要从事临床精神病学方面的临床工
作和研究通信作者: 陈长浩, 副主任医师
MP: 13855776989

E-mail: shunli0625@163.com

摘要:目的 探讨不同剂量盐酸丁螺环酮片联合盐酸文拉法辛缓释片治疗老年广泛性焦虑障碍(GAD)伴抑郁患者的临床疗效和安全性。**方法** 以GAD伴抑郁老年患者作为研究对象。对照组予以盐酸文拉法辛缓释片($75\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 每日1次)和盐酸丁螺环酮片(起始剂量每次5 mg, 并根据患者耐受性每2~3日递增5~10 mg, 2周后增至每次10 mg, 每日2次)口服治疗, 试验组在对照组盐酸文拉法辛缓释片治疗基础上, 予以不同剂量的盐酸丁螺环酮片(起始剂量每次5 mg, 并根据患者耐受性每2~3日递增5~10 mg, 2周后增至每次20 mg, 每日2次)口服治疗, 2组均连续治疗8周。比较2组患者的汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、焦虑与抑郁评分、睡眠情况、情绪调节神经递质水平、神经功能水平、内分泌代谢水平和临床疗效, 并对安全性进行评价。**结果** 共筛选100例, 入组95例, 其中对照组49例, 试验组46例。对照组因失访原因脱落3例, 最终有46例纳入统计分析; 试验组无脱落患者, 最终有46例纳入统计分析。治疗8周后, 试验组和对照组的HAMA评分分别为(17.93 ± 2.85)和(19.51 ± 2.96)分, 汉密尔顿抑郁量表评分分别为(18.85 ± 3.11)和(20.37 ± 3.08)分, 贝克绝望量表评分分别为(4.64 ± 1.44)和(5.37 ± 1.53)分, 中文版神经症束缚自评量表评分分别为(25.63 ± 4.17)和(27.73 ± 4.31)分, 褪黑素分别为(38.83 ± 5.78)和(36.24 ± 5.27) $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$, 皮质醇分别为(109.36 ± 11.92)和(115.41 ± 12.17) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 匹兹堡睡眠质量指数评分分别为(8.28 ± 2.35)和(9.48 ± 2.46)分, P物质分别为(112.17 ± 10.66)和(117.61 ± 11.37) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$, γ -氨基丁酸分别为(5.65 ± 0.65)和(5.31 ± 0.67) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 谷氨酸分别为(25.02 ± 3.22)和(26.75 ± 3.28) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 脑源性神经营养因子分别为(14.33 ± 1.56)和(13.54 ± 1.46) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 胶质细胞源性神经营养因子分别为(556.41 ± 62.12)和(525.57 ± 64.72) $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$, 胶质纤维酸性蛋白分别为(2.51 ± 0.28)和(2.67 ± 0.35) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 游离甲状腺素分别为(13.33 ± 1.96)和(12.41 ± 1.85) $\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 25-羟基维生素D₃分别为(33.46 ± 4.39)和(31.57 ± 3.14) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 催乳素分别为(22.56 ± 3.94)和(24.59 ± 3.78) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 试验组的上述指标在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。2组患者出现头晕、头痛、恶心呕吐、便秘及口干药物不良反应, 试验组与对照组的总有效率分别为82.61%和73.91%, 总药物不良反应发生率分别为15.22%和13.04%, 在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 在老年GAD伴抑郁患者治疗中应用20 mg丁螺环酮片联合文拉法辛片能改善睡眠状况及临床症状, 调节神经功能和内分泌代谢, 具有一定安全性。

关键词: 丁螺环酮片; 文拉法辛片; 广泛性焦虑障碍; 抑郁; 疗效

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.21.002

中图分类号: R971 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)21-3007-07

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy and safety of

different doses of buspirone hydrochloride tablets combined with venlafaxine hydrochloride sustained-release tablets in the treatment of elderly patients with generalized anxiety disorder (GAD) accompanied by depression. **Methods** Elderly patients with GAD accompanied by depression were taken as the research subjects. The control group was given oral treatment with venlafaxine hydrochloride sustained-release tablets ($75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, once daily) and buspirone hydrochloride tablets (the initial dose was 5 mg each time, and it was increased by 5 to 10 mg every 2 to 3 days according to the patient's tolerance, and then increased to 10 mg each time, twice daily after 2 weeks). The treatment group was treated with venlafaxine hydrochloride sustained-release tablets on the basis of the control group. Different doses of buspirone hydrochloride tablets were given orally for treatment (the initial dose was 5 mg each time, and it was increased by 5 to 10 mg every 2 to 3 days according to the patient's tolerance, and then increased to 20 mg each time, twice a day after 2 weeks). Both groups were treated continuously for 8 weeks. The clinical efficacy, Hamilton anxiety scale (HAMA) scores, anxiety and depression scores, sleep conditions, levels of neurotransmitters for mood regulation, neurological function levels and endocrine metabolic levels of the two groups of patients were compared, and the safety was evaluated. **Results** A total of 100 cases were screened, and 95 cases were enrolled, including 49 cases in the control group and 46 cases in the treatment group. In the control group, 3 cases dropped out due to loss to follow-up, and eventually 46 cases were included in the statistical analysis. There were no patients with dropout in the treatment group. Eventually, 46 cases were included in the statistical analysis. After 8 weeks of treatment, the HAMA scores of the treatment group and the control group were (17.93 ± 2.85) and (19.51 ± 2.96) points, respectively; the Hamilton depression scale scores were (18.85 ± 3.11) and (20.37 ± 3.08) points, respectively; the scores of the Beck despair scale were (4.64 ± 1.44) and (5.37 ± 1.53) points, respectively; the scores of the Chinese version of the self-rating scale for constrained neurosis were (25.63 ± 4.17) and (27.73 ± 4.31) points, respectively; the scores of melatonin were (38.83 ± 5.78) and $(36.24 \pm 5.27) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the cortisol levels were (109.36 ± 11.92) and $(115.41 \pm 12.17) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; and the Pittsburgh sleep quality index scores were (8.28 ± 2.35) and (9.48 ± 2.46) points, respectively; the values of substance P were (112.17 ± 10.66) and $(117.61 \pm 11.37) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; and those of γ -aminobutyric acid were (5.65 ± 0.65) and $(5.31 \pm 0.67) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the glutamic acid were (25.02 ± 3.22) and $(26.75 \pm 3.28) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the brain-derived neurotrophic factor were (14.33 ± 1.56) and $(13.54 \pm 1.46) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the glial cell-derived neurotrophic factor were (556.41 ± 62.12) and $(525.57 \pm 64.72) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; and the glial fibrillary acidic protein were (2.51 ± 0.28) and $(2.67 \pm 0.35) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the free thyroxine were (13.33 ± 1.96) and $(12.41 \pm 1.85) \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; and the 25-hydroxyvitamin D₃ was (33.46 ± 4.39) and $(31.57 \pm 3.14) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the prolactin levels were (22.56 ± 3.94) and $(24.59 \pm 3.78) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. The differences in the above indicators of the treatment group were statistically significant with control group (all $P < 0.05$). Two groups of patients experienced adverse drug reactions such as dizziness, headache, nausea and vomiting, constipation and dry mouth. The total effective rates of the treatment group and the control group were 82.61% and 73.91% , respectively, and the total incidences of adverse drug reactions were 15.22% and 13.04% , respectively. There were no statistically significant differences between the two group (all $P > 0.05$). **Conclusion** The application of 20 mg buspirone tablets combined with venlafaxine tablets in the treatment of elderly patients with GAD and depression can improve sleep conditions and clinical symptoms, regulate neurological function and endocrine metabolism, and has certain safety.

Key words: buspirone tablet; venlafaxine tablet; generalized anxiety disorder; depression; curative effect

广泛性焦虑障碍 (generalized anxiety disorder, GAD) 是一种以自主神经功能紊乱、焦虑等为特征的常见精神障碍, 患者易激怒、坐立不安、对噪声敏感及注意力下降等, 该病多发于老年群体, 加上此人群自

身合并疾病较多, 治疗难度相对较大^[1]。GAD 持续存在的焦虑会产生抑郁症状, 2 者可形成恶性循环, 从而影响患者社会功能和身心健康^[2]。文拉法辛作为 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂中具代表性

的药物,可显著提高突触药物浓度,充分发挥抗抑郁作用^[3]。丁螺环酮可结合脑内5-羟色胺1A受体(5-hydroxytryptamine 1a receptor, 5-HT1A)发挥抗焦虑、抑郁作用,因无药物依赖性及停药反应在临床上应用广泛^[4]。但不同种类、剂量、配伍的抗焦虑药物在疗效以及预后、安全性方面存在较大差异,在具体应用剂量上仍需进一步研究。因此,本研究旨在探讨老年GAD伴抑郁患者应用不同剂量丁螺环酮联合文拉法辛的临床效果。

材料、对象与方法

1 研究设计

本研究按前瞻性、开放、单中心、临床研究方法设计。

2 病例选择

2021年4月至2024年3月以本院收治的GAD伴抑郁老年患者入选为研究对象。本研究经宿州市第二人民医院伦理委员会审批(伦理批号: SZEYLL20210203)。所有患者及家属均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合“International statistical classification of diseases and related health problems. v. 10”^[5]中关于GAD和抑郁症的诊断标准。①年龄>60岁;②患者及家属签署知情同意书。

排除标准 ①近期有药物滥用情况者;②有严重自杀倾向者;③存在药物过敏现象者;④近期参与其他药物试验者;⑤精神分裂症发作期者;⑥有严重自杀倾向者;⑦存在沟通障碍者。

3 药品、试剂与仪器

盐酸文拉法辛缓释片,规格:每片75 mg,批号:210317,批准文号:国药准字H20070269,成都康弘药业集团股份有限公司生产;盐酸丁螺环酮片,规格:每片5 mg,批号:DL20080,批准文号:国药准字H19991024,江苏恩华药业股份有限公司生产;血清胶质纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP)、P物质(cortisol, SP)、谷氨酸(glutamic acid, Glu)、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、25-羟维生素D₃[25-Hydroxyvitamin D₃, 25(OH)D₃]、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、褪黑素(melatonin, MT)、皮质醇(cortisol, Cor)和胶质细胞源性神经营养因子(glia cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒,均由上海酶联

生物公司生产。

4 分组与治疗方法

患者用随机数表法分为对照组与试验组。2组患者均接受盐酸文拉法辛缓释片(75 mg·d⁻¹ qd)为基础治疗,并联合使用盐酸丁螺环酮片。2组丁螺环酮的起始剂量均为每次5 mg,并根据患者耐受性每2~3日递增5~10 mg;在治疗2周后,对照组剂量增至10 mg、每日2次,试验组增至20 mg、每日2次。2组疗程均为8周。

5 观察指标与疗效判定

焦虑与抑郁评分^[6] 分别于治疗前、治疗4周及8周时,用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评估患者抑郁程度,总分0~51分,分数与抑郁严重程度呈正相关。用贝克绝望量表(Beck hopelessness scale, BHS)评估患者绝望程度,通过20个条目进行评价,满分为20分,克朗巴哈系数(Cronbach's alpha coefficient, Cronbach's α)为0.85,重测信度为0.62,分数越高则说明绝望程度越大。用中文版神经症被束缚自评量表(self-rating scale of stagnation in neurosis, SSTN)评估患者的精神被自我束缚程度,该量表用1~4级评分(“不是这样”至“是这样”),总分越高,表明患者的被束缚症状越严重。

睡眠情况^[7] 分别于治疗前、治疗4周及8周时,用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评价患者睡眠情况,总分21分,分数与睡眠质量负相关;用ELISA法检测患者外周血MT和Cor水平。

情绪调节神经递质、神经功能及内分泌代谢水平

分别于治疗前、治疗4周及8周时,采集患者空腹静脉血3 mL,以3 000 r·min⁻¹离心10 min,静置取上清液,并于-80℃条件下保存待检,用ELISA法检测患者血清的SP、Glu、GABA、BDNF、GDNF、GFAP和25(OH)D₃水平。用化学发光法测定患者血清的游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)水平,用放射免疫法测定患者血清的催乳素(prolactin, PRL)水平。

临床疗效判定 以汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)减分率进行疗效评估^[8],分为显效(减分率 $\geq 75\%$)、有效(减分率74%~50%)及无效(减分率<50%)。总有效率=(显效人数+有效人数)/总人数。

安全性评价 于治疗期间记录患者的药物不良反应发生情况,包括头晕、头痛、恶性呕吐、便秘及口干等。

6 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较用独立 t 检验,同组治疗前后比较用配对 t 检验。不同时间点重复测量的连续变量用重复测量方差分析,该方法将分析时间主效应、分组主效应以及时间与分组的交互效应。若球形检验不满足,将用 *Greenhouse - Geisser* 法校正。当交互效应显著时,将进一步进行简单效应分析,并对不同时间点的组间比较用 *Bonferroni* 法进行多重比较校正。计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 或 *Fisher* 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选 100 例,入组 95 例,其中对照组 49 例,试验组 46 例。对照组因失访原因脱落 3 例,最终有 46 例纳入统计分析;对照组无脱落患者,最终有 46 例纳入统计分析。2 组患者的性别、年龄、体质量等指标比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者焦虑和抑郁评分的比较

HAMA 评分的时间主效应显著($P < 0.001$),组间主效应显著($P < 0.01$),交互主效应在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。HAMD 评分的时间主效应显著($P < 0.001$),组间主效应显著($P < 0.01$),交互主效应在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。BHS 评分的时间主效应显著($P < 0.001$),组间主效应显著($P < 0.01$),交互主效应在统计学上差异无统

计学意义($P > 0.05$)。SSTN 评分的时间主效应显著($P < 0.001$),组间主效应显著($P < 0.01$),交互主效应显著($P < 0.05$)。治疗后,2 组患者的 HAMA、HAMD、BHS 和 SSTN 评分均显著下降(均 $P < 0.05$),试验组治疗 4 和 8 周后的各评分均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 2。

3 2 组患者睡眠情况的比较

MT 的时间主效应显著($P < 0.001$),组间主效应显著($P < 0.05$),交互主效应显著($P < 0.05$)。Cor 的时间主效应显著($P < 0.001$),组间主效应在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$),交互主效应显著($P < 0.05$)。PSQI 的时间主效应显著($P < 0.001$),组间主效应显著($P < 0.001$),交互主效应显著($P < 0.001$)。治疗后,2 组患者的 MT 水平显著上升,Cor 水平和 PSQI 评分均显著下降(均 $P < 0.05$),治疗 4 和 8 周后,试验组的 MT 水平均显著高于对照组,Cor 水平和 PSQI 评分均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 3。

4 2 组患者情绪调节神经递质水平的比较

SP 的时间主效应显著($P < 0.001$),组间主效应显著($P < 0.05$),交互主效应在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。GABA 的时间主效应显著($P < 0.001$),组间主效应显著($P < 0.05$),交互主效应在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。Glu 的时间主效应显著($P < 0.001$),组间主效应显著($P < 0.05$),交互主效应显著($P < 0.05$)。治疗后,2 组患者的 SP 和 Glu 水平均显著下降,GABA 水平显

表 1 2 组患者一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information in two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 46$)	Treatment($n = 46$)
Sex (male/female)	22/24	20/26
Age (year)	66.33 $\pm$ 4.19	67.76 $\pm$ 4.89
Weight (kg)	60.67 $\pm$ 10.86	61.83 $\pm$ 10.67
BMI (kg $\cdot$ m ⁻²)	22.51 $\pm$ 2.54	23.02 $\pm$ 2.86
HR(beat $\cdot$ min ⁻¹)	71.46 $\pm$ 7.82	72.76 $\pm$ 7.39
SBP(mmHg)	125.13 $\pm$ 10.68	128.46 $\pm$ 11.99
DBP(mmHg)	80.46 $\pm$ 8.82	83.09 $\pm$ 8.13
Hypertension(n , %)	7(15.22)	4(8.70)
Diabetes(n , %)	4(8.70)	3(6.52)
Hyperlipidemia(n , %)	5(10.87)	4(8.70)

BMI: Body mass index; HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; Control group: Venlafaxine hydrochloride sustained-release tablets combined with buspirone hydrochloride tablets 10 mg; Treatment group: Venlafaxine hydrochloride sustained-release tablets combined with buspirone hydrochloride tablets 20 mg.

表 2 2 组患者焦虑和抑郁评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of anxiety and depression scores between two groups(score, $\bar{x} \pm s$)

Item	Time	Control($n = 46$)	Treatment($n = 46$)
HAMA	Before treatment	29.66 $\pm$ 3.49	30.37 $\pm$ 3.54
	After 4 w of treatment	23.73 $\pm$ 3.12 *	22.32 $\pm$ 3.23 *
	After 8 w of treatment	19.51 $\pm$ 2.96 *	17.93 $\pm$ 2.85 **
HAMD	Before treatment	27.52 $\pm$ 3.32	27.15 $\pm$ 3.46
	After 4 w of treatment	23.46 $\pm$ 3.21 *	21.74 $\pm$ 3.25 *
	After 8 w of treatment	20.37 $\pm$ 3.08 *	18.85 $\pm$ 3.11 **
BHS	Before treatment	10.47 $\pm$ 2.31	11.03 $\pm$ 2.35
	After 4 w of treatment	7.72 $\pm$ 2.22 *	6.61 $\pm$ 2.15 *
	After 8 w of treatment	5.37 $\pm$ 1.53 *	4.64 $\pm$ 1.44 **
SSTN	Before treatment	47.46 $\pm$ 4.83	46.81 $\pm$ 4.77
	After 4 w of treatment	38.46 $\pm$ 4.45 *	36.26 $\pm$ 4.33 *
	After 8 w of treatment	27.73 $\pm$ 4.31 *	25.63 $\pm$ 4.17 **

HAMA: Hamilton anxiety scale; HAMD: Hamilton depression scale; BHS: Beck hopelessness scale; SSTN: Self-rating scale of stagnation in neurosis; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, ** $P < 0.05$.

著上升(均 $P < 0.05$),治疗4和8周后,试验组的SP和Glu水平均显著低于对照组,GABA水平显著高于对照组(均 $P < 0.05$),见表4。

5 2组患者神经功能水平的比较

BDNF的时间主效应显著($P < 0.001$),组间主效应显著($P < 0.05$),交互主效应显著($P < 0.05$)。GDNF的时间主效应显著($P < 0.001$),组间主效应显著($P < 0.001$),交互主效应在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。GFAP的时间主效应显著($P < 0.001$),组间主效应显著($P < 0.001$),交互主效应在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患者的BDNF和GDNF水平均显著上升,GFAP水平显著下降(均 $P < 0.05$);治疗4和8周后,试验组的BDNF和GDNF水平均显著高于对照组,GFAP水平低于

对照组(均 $P < 0.05$),见表5。

6 2组患者内分泌代谢水平的比较

FT₄的时间主效应显著($P < 0.001$),组间主效应显著($P = 0.001$),交互主效应在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。25(OH)D₃的时间主效应显著($P < 0.05$),组间主效应显著($P < 0.05$),交互主效应在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。PRL的时间主效应显著($P < 0.001$),组间主效应显著($P < 0.05$),交互主效应在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患者的FT₄和25(OH)D₃水平均显著上升,PRL水平显著下降(均 $P < 0.05$),试验组治疗4和8周后的FT₄和25(OH)D₃水平高于对照组,PRL水平低于对照组(均 $P < 0.05$),见表6。

表5 2组患者神经功能水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of neurological function levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Time	Control($n = 46$)	Treatment($n = 46$)
BDNF($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Before treatment	8.13 $\pm$ 0.88	7.84 $\pm$ 0.83
	After 4 w of treatment	10.41 $\pm$ 1.02 *	11.03 $\pm$ 1.16 *
	After 8 w of treatment	13.54 $\pm$ 1.46 *	14.33 $\pm$ 1.56 * [#]
GDNF($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Before treatment	387.55 $\pm$ 44.76	394.66 $\pm$ 47.25
	After 4 w of treatment	483.46 $\pm$ 57.63 *	511.34 $\pm$ 60.85 *
	After 8 w of treatment	525.57 $\pm$ 64.72 *	556.41 $\pm$ 62.12 * [#]
GFAP($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Before treatment	3.46 $\pm$ 0.41	3.48 $\pm$ 0.45
	After 4 w of treatment	3.12 $\pm$ 0.38 *	2.92 $\pm$ 0.36 *
	After 8 w of treatment	2.67 $\pm$ 0.35 *	2.51 $\pm$ 0.28 * [#]

BDNF: Brain derived neurotrophic factor; GDNF: Glial cell line – derived neurotrophic factor; GFAP: Glial fibrillary acidic protein; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$.

表3 2组患者睡眠情况的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of sleep conditions between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Time	Control($n = 46$)	Treatment($n = 46$)
MT($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Before treatment	26.62 $\pm$ 4.25	25.82 $\pm$ 4.32
	After 4 w of treatment	30.41 $\pm$ 4.53 *	32.68 $\pm$ 4.44 *
	After 8 w of treatment	36.24 $\pm$ 5.27 *	38.83 $\pm$ 5.78 * [#]
Cor($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Before treatment	153.85 $\pm$ 15.56	158.52 $\pm$ 16.64
	After 4 w of treatment	128.43 $\pm$ 13.71 *	122.35 $\pm$ 12.77 *
	After 8 w of treatment	115.41 $\pm$ 12.17 *	109.36 $\pm$ 11.92 * [#]
PSQI(score)	Before treatment	14.82 $\pm$ 3.46	15.29 $\pm$ 3.63
	After 4 w of treatment	12.53 $\pm$ 2.85 *	11.07 $\pm$ 2.74 *
	After 8 w of treatment	9.48 $\pm$ 2.46 *	8.28 $\pm$ 2.35 * [#]

MT: Melatonin; Cor: Cortisol; PSQI: Pittsburgh sleep quality index; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$.

表4 2组患者情绪调节神经递质水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of neurotransmitter levels for emotion regulation between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Time	Control($n = 46$)	Treatment($n = 46$)
SP($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	Before treatment	158.37 $\pm$ 15.26	157.55 $\pm$ 15.78
	After 4 w of treatment	133.46 $\pm$ 13.73 *	127.29 $\pm$ 12.76 *
	After 8 w of treatment	117.61 $\pm$ 11.37 *	112.17 $\pm$ 10.66 * [#]
GABA($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	Before treatment	4.43 $\pm$ 0.51	4.38 $\pm$ 0.49
	After 4 w of treatment	4.81 $\pm$ 0.59 *	5.11 $\pm$ 0.61 *
	After 8 w of treatment	5.31 $\pm$ 0.67 *	5.65 $\pm$ 0.65 * [#]
Glu($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	Before treatment	35.75 $\pm$ 3.77	36.25 $\pm$ 3.86
	After 4 w of treatment	31.48 $\pm$ 3.46 *	29.73 $\pm$ 3.37 *
	After 8 w of treatment	26.75 $\pm$ 3.28 *	25.02 $\pm$ 3.22 * [#]

SP: Substance P; GABA: γ – aminobutyric acid; Glu: Glutamic acid; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$.

表6 2组患者内分泌代谢水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of endocrine and metabolic levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Time	Control($n = 46$)	Treatment($n = 46$)
FT ₄ ($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	Before treatment	8.24 $\pm$ 1.51	8.52 $\pm$ 1.46
	After 4 w of treatment	10.69 $\pm$ 1.74 *	11.65 $\pm$ 1.82 *
	After 8 w of treatment	12.41 $\pm$ 1.85 *	13.33 $\pm$ 1.96 * [#]
25(OH)D ₃ ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Before treatment	18.75 $\pm$ 3.63	19.19 $\pm$ 3.54
	After 4 w of treatment	25.34 $\pm$ 3.87 *	27.42 $\pm$ 3.91 *
	After 8 w of treatment	31.57 $\pm$ 3.14 *	33.46 $\pm$ 4.39 * [#]
PRL($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Before treatment	34.25 $\pm$ 4.75	35.72 $\pm$ 4.88
	After 4 w of treatment	28.33 $\pm$ 4.32 *	26.25 $\pm$ 4.55 *
	After 8 w of treatment	24.59 $\pm$ 3.78 *	22.56 $\pm$ 3.94 * [#]

FT₄: Free thyroxine; 25(OH)D₃: 25 – Hydroxyvitamin D₃; PRL: Prolactin; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$.

7 2组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组与对照组的总有效率在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$),见表7。

8 安全性评价

治疗期间,对照组出现头晕2例,头痛1例,恶心呕吐1例,口干2例,试验组出现头晕1例,头痛2例,恶心呕吐2例,便秘1例,口干1例。对照组与试验组的总药物不良反应发生率分别为13.04%和15.22%,在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。

表7 2组患者临床疗效的比较($n, \%$)

Table 7 Comparison of clinical effect between the two groups ($n, \%$)

Item	Control($n=46$)	Treatment($n=46$)
Obvious	13(28.26)	18(39.13)
Effective	21(45.65)	20(43.48)
Ineffective	12(26.09)	8(17.39)
Total effective rate	34(73.91)	38(82.61)

讨 论

老年GAD患者由于受到年龄、机体衰退、合并多种疾病等因素的影响,可导致病情更严重,目前认为GAD的治疗目标是缓解焦虑及改善预后^[9]。对焦虑、抑郁相关机制的研究认为,大脑突触间隙中5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)、Glu等兴奋性神经递质和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、GABA等抑制性神经递质浓度异常是主要原因,也是药物作用于神经传导系统的靶点^[10]。

文拉法辛属于苯乙胺类抗抑郁药物,可通过阻碍神经元突触前膜对5-HT和NE的双重再摄取而改善抑郁症状,对胆碱能、组胺能和肾上腺素能神经受体无亲和力,在伴有疼痛和躯体症状的抑郁患者中效果良好^[11]。但单一用药存在长期依赖性,实际疗效和安全性未达理想。丁螺环酮是一种平衡5-HT功能的新型抗焦虑药物,可诱发突触前膜5-HT_{1A}受体脱敏,改善焦虑发作时5-HT高活性情况,在患者因5-HT功能不足而出现抑郁情绪时,可对5-HT_{1A}产生纯激动作用,发挥抗抑郁效果^[12]。已有研究显示,丁螺环酮针对DA、NE调节效果具有剂量依赖性,能作为对神经递质亲和力相对较差文拉法辛药理作用的补充^[13]。杨明华等^[14]报道伴焦虑症状抑郁症患者应用文拉法辛联合丁螺环酮治疗可降低其绝望程度和自杀倾向,并通过改善血浆BDNF水平促使患者中

枢神经功能修复。有研究表明,Cor水平与应激、压力、睡眠高反应性相关,其高水平在失眠、抑郁症、广泛性焦虑等疾病中常见,MT分泌有明显的昼夜节律,清晨血浆MT水平与抑郁症患者睡眠节律紊乱严重程度负相关^[15]。在本研究中,治疗4和8周后,试验组的HAMA、HAMD、BHS及SSTN评分均显著低于对照组,Glu、GABA等神经递质水平及MT、Cor等睡眠指标均有改善,与上述结果类似,证实联合药物方案在改善焦虑、抑郁症状方面具有协同增效作用,对于神经递质受体敏感性下降的老年GAD伴抑郁患者能达到较为理想的靶点调节效果,并能保障其睡眠质量,有助于预后转归。

GAD伴抑郁发病机制复杂,可能与神经营养因子、神经递质及维生素D等多种分子有关,其中BDNF、GDNF及GFAP参与神经递质能神经元生长分化以增强突触可塑性^[16];血清FT₄水平与抑郁程度正相关;神经退行性疾病认知功能障碍往往与低水平的25(OH)D₃有关^[17]。PRL是一种由垂体前叶嗜酸性细胞(促乳细胞)分泌的多肽激素,有研究发现,PRL分泌受下丘脑多巴胺的抑制,并具有调节神经递质的作用,与失眠患者的认知功能存在正相关关系^[18]。本研究显示,20 mg丁螺环酮联合文拉法辛治疗后的神经功能标志物及FT₄、25(OH)D₃等水平均有改善,提示大剂量联合治疗老年GAD伴抑郁与调节机体内分泌代谢、神经功能相关,对老年患者的认知、记忆及精神运动影响较小。虽然应用20 mg和10 mg丁螺环酮的临床疗效在统计学上差异无统计学意义,但未增加药物不良反应发生率,提示20 mg丁螺环酮联合文拉法辛联合用药方案的安全性较好,丁螺环酮撤药反应及药物滥用发生可能性较小,因而不易出现药物中毒及对呼吸系统抑制等药物不良反应,在临床实际用药中可根据老年GAD伴抑郁患者个体化差异进行丁螺环酮的剂量调整,在后续中可进一步扩大样本探究。

本研究提示:20 mg丁螺环酮与文拉法辛联合方案能改善老年GAD伴抑郁患者的焦虑、抑郁情绪、调节内分泌代谢及提升神经功能,具有一定安全性。

参考文献:

- [1] 唐自玲. 常规药物联合放松训练治疗广泛性焦虑障碍伴抑郁患者的临床疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22(7): 101—104.
- [2] 胡文悦, 韩振蕴, 张斐姝, 等. 混合性焦虑抑郁障碍患者证候体质研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(16): 2332—2335.
- [3] 王明, 潘惠, 杨忠, 等. 伏硫西汀与文拉法辛治疗抑郁障碍的临

- 床效果及对认知功能的影响比较[J]. 临床合理用药, 2023, 16(34): 5—7, 11.
- [4] 鲁萍, 王蕊, 吴慧慧, 等. 盐酸丁螺环酮片在中国健康受试者中的生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(5): 723—727.
- [5] WHO. International statistical classification of diseases and related health problems. v. 10[M]. 5th ed. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [6] 刘英英, 刘亚倩, 刘晓庆. 不同剂量米氮平联合艾司西酞普兰治疗伴焦虑症状抑郁患者的临床效果及安全性[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(22): 49—52.
- [7] 蔡传云, 胡欣, 朱华军, 等. 乌灵胶囊联合小剂量喹硫平用于失眠伴焦虑抑郁高龄老年患者的疗效分析[J]. 中国药房, 2024, 35(12): 1517—1521.
- [8] 周俊, 丁虎. 文拉法辛对首发广泛性焦虑障碍合并代谢综合征患者治疗作用及代谢的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(16): 2334—2338.
- [9] 李欣, 李彬. 广泛性焦虑障碍非药物治疗的研究进展[J]. 循证护理, 2023, 9(22): 4056—4061.
- [10] 何生存, 李晓菁, 罗兵, 等. 广泛性焦虑症中西医研究进展[J]. 亚太传统医药, 2024, 20(2): 251—255.
- [11] 杜颖, 李旭丹, 张士巧, 等. 阿戈美拉汀分别联合文拉法辛、安慰剂对老年抑郁症患者 BDNF、5-HT、FGF-22、ACTH 水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(6): 1147—1151.
- [12] 娄丹丹, 白天山, 解凯, 等. 不同剂量米氮平联合丁螺环酮片对抑郁患者的疗效及对患者神经功能、血浆 GABA 和 Glu 水平的影响[J]. 青岛医药卫生, 2023, 55(6): 436—439.
- [13] 郗翠英. 盐酸文拉法辛缓释片联合丁螺环酮治疗广泛性焦虑症的临床治疗效果观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(2): 16, 169.
- [14] 杨明华, 郭青山, 何欣芙, 等. 文拉法辛缓释片与丁螺环酮在伴焦虑症状抑郁患者心理康复中的应用观察[J]. 中国健康心理学杂志, 2018, 26(12): 1770—1773.
- [15] 陈赛, 李莎莎, 龙兴宁, 等. 阿戈美拉汀联合光照疗法治疗抑郁症患者的效果及对 5-羟色胺、褪黑素及皮质醇的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2025, 52(4): 1114—1117, 1143.
- [16] 周俊, 丁虎. 脑源性神经营养因子 Val66Met 多态性与抗抑郁药治疗广泛性焦虑障碍疗效的关联[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(18): 2597—2601.
- [17] 闵妍, 吴迪, 陈怡环, 等. 广泛性焦虑障碍血清 25-羟维生素 D、维生素 B12 与认知功能和临床疗效的关系[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(22): 4276—4279, 4384.
- [18] 李莹, 刘子嘉, 汤梦珍, 等. 中医药调节失眠伴焦虑神经递质分泌的研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2023, 42(4): 515—520.

(收稿日期 2025-05-15)

· 科学文摘 ·

一项替西帕肽治疗儿童和青少年 2 型糖尿病的疗效和安全性的随机、双盲、安慰剂对照的 3 期试验

引自: HANNON T S, CHAO L C, BARRIENTOS - PÉREZ M, *et al.* Efficacy and safety of tirzepatide in children and adolescents with type 2 diabetes (SURPASS - PEDS): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet (London, England)*, 2025, 406(10511): 1484—1496.

本研究旨在评估替西帕肽(一种葡萄糖依赖性促胰岛素多肽和 GLP-1 受体激动剂)与安慰剂在青年发病的 2 型糖尿病中的安全性和有效性。本研究是一项为期 30 周的 3 期、双盲、安慰剂对照、多中心(39 个地点)、跨国(8 个国家)临床试验,随后进行了 22 周的开放标签延长试验,所有参与者均接受了替西帕肽治疗。将 10 岁≤年龄<18 岁、二甲双胍和/或基础胰岛素控制不足的青年发病型 2 型糖尿病患者随机分为接受单剂量皮下注射替西帕肽 5 mg、10 mg 或安慰剂(1:1:1)。随机分组按年龄组(≤14 岁或>14 岁)和抗高血糖药物使用(二甲双胍、基础胰岛素或二者联用)进行分层。主要终点是糖化血红蛋白(HbA1c)从基线到第 30 周的变化。2022 年 4 月 12 日至 2023 年 12 月 27 日,共筛选 146 例参与者,其中替西帕肽 5 mg 组 32 例、替西帕汀 10 mg 组 33 例、安慰剂组 34 例。治疗 30 周后,替西帕肽在降低 HbA1c 方面显著优于安慰剂,合并替西帕汀组的平均降低率为 2.23%,而安慰剂组的平均提高率为 0.05%(估计治疗差异为 -2.28%;95% 置信区间为 -2.87 ~ -1.69; $P<0.0001$)。替西帕肽治疗的血糖疗效可以持续 52 周。在 30 周时,与安慰剂组的 BMI 降低了 0.4% 相比,替西帕肽 5 mg 组和 10 mg 组的 BMI 分别降低了 7.4% 和 11.2%,均显著高于安慰剂组。替西帕肽治疗最常见的不良事件是胃肠道不良事件,严重程度均为轻度至中度,并随着时间的推移而减少。替西帕肽 5 mg 组中有 2 例(6%)患者因不良事件而停止服用研究药物。替西帕肽的安全性与成人报告的一致。研究期间没有死亡报告。