

# 抗抑郁药物的联合用药研究进展

苑杰<sup>1</sup> 高静<sup>2</sup> 肖健<sup>2</sup> 李金浩<sup>2</sup> 王宁<sup>2</sup> 王静<sup>3</sup>

1.华北理工大学精神卫生研究所,河北唐山 063000;2.华北理工大学研究生学院,河北唐山 063000;  
3.唐山职业技术学院临床医学系,河北唐山 063000

**[摘要]** 抑郁症是一种常见的情感障碍疾病,抗抑郁药物的应用能显著改善抑郁症状,是目前临床上治疗抑郁症的最主要方式。由于在抗抑郁药物基础上合理加用其他药物能显著提高抑郁症的治愈率,因此联合用药是目前临床医生常用的治疗方法。本文系统地阐述了抗抑郁药物联合用药的现状,为合理选用联合用药方案提供了新的依据。

**[关键词]** 抗抑郁药物;联合用药;研究进展;综述

**[中图分类号]** R749.13

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1673-7210(2017)09(c)-0040-04

## Research progress of combination drugs of antidepressants

YUAN Jie<sup>1</sup> GAO Jing<sup>2</sup> XIAO Jian<sup>2</sup> LI Jinhao<sup>2</sup> WANG Ning<sup>2</sup> WANG Jing<sup>3</sup>

1.Research Institution of Mental Health, North China University of Science and Technology, Hebei Province, Tangshan 063000, China; 2.Graduate School, North China University of Science and Technology, Hebei Province, Tangshan 063000, China; 3.Department of Clinical Medicine, Tangshan Vocational and Technical College, Hebei Province, Tangshan 063000, China

**[Abstract]** Depression is a common affective disorder disease, the application of antidepressants can improve the symptoms of depression significantly, which is the main way to treat depression in clinical practice currently. A reasonable addition of other drugs on the basis of antidepressants can significantly improve the cure rate of depression, so the combination of drugs is commonly used in the treatment of clinicians. This article systematically expounds the status of antidepressant drugs in combination, for the rational use of combined drug regimen provides new basis.

**[Key words]** Antidepressants; Combination drugs; Research progress; Review

抑郁症是目前临床上比较常见的情感障碍疾病,主要表现为情绪低落、兴趣缺乏、乐趣丧失三个核心症状,并可伴有焦虑、自罪自责等心理症状群及睡眠、食欲紊乱等躯体症状群<sup>[1]</sup>。预计到2020年,抑郁症将成为全球疾病负担的第二大疾病<sup>[2]</sup>。在抑郁症越来越希望获得临床痊愈的情况下,更多患者需要接受两种或两种以上药物的联合治疗<sup>[3]</sup>,因此抗抑郁药物的联合用药以提高痊愈率是临床医生普遍采用的治疗方式<sup>[4]</sup>。当前临床上最常用的联合给药大致为抗抑郁药

物与抗抑郁药物联用、与抗精神病药联用、与非甾体类抗炎药联用等方式,本文主要以临床中应用最为广泛的二联用药为例,对临床中抗抑郁药物的联合应用进行综述。

### 1 抗抑郁药物之间的联用

#### 1.1 选择性血清素再吸收抑制剂(SSRIs)联合米氮平

米氮平相对于一般抗抑郁药来说相对独特,因为它对单胺摄取转运蛋白没有直接作用。一般认为,它的抗抑郁作用是通过抑制肾上腺素 $\alpha$ -2自身受体和 $\alpha$ -2异质受体的拮抗,同时调节去甲肾上腺素(NE)能和(5-HT)能神经传递,并且阻断突触后5-HT<sub>2</sub>和5-HT<sub>3</sub>受体来实现。由此推断米氮平和SSRIs的组合可能由于补充对症效应而减轻与5-HT再摄取抑制相关的特殊副作用产生一些协同或叠加效应<sup>[5]</sup>。

Carpenter等<sup>[6]</sup>对一定疗程内服用抗抑郁药但并没有缓解的患者进行了双盲试验,所有患者都继续单用无效的抗抑郁药(主要是SSRIs),随机接受活性米氮平或安慰剂,与安慰剂组相比,米氮平组抑郁症状减轻的更加显著。2009年,Blier等<sup>[7]</sup>将61例单相抑郁患者随机分组,接受米氮平、帕罗西汀或者两种药物联

**[基金项目]** 国家卫生计生委重点实验室开放课题(20150006);河北省医学科学研究重点课题计划立项项目(20150050、20160218);河北省中医药管理局中医药类科研计划课题(2016079)。

**[作者简介]** 苑杰(1968.1-),男,博士,主任医师,硕士研究生导师,华北理工大学研究生学院院长,华北理工大学精神卫生研究所所长;研究方向:抑郁症及相关疾病的基础与临床研究。

**[通讯作者]** 王静(1967.12-),女,唐山职业技术学院临床医学系教研室副主任,唐山市协和医院内科主任;研究方向:抑郁症及相关疾病的基础与临床研究。

合治疗,6周后联合用药组的缓解率最高,认为这两种抗抑郁药的联用不仅良好耐受,且产生比单一疗法更大的疗效。国内有学者也发现与仅给予帕罗西汀相比,帕罗西汀加米氮平的治疗效果更具优势<sup>[8]</sup>。

### 1.2 SSRIs 联合三环类抗抑郁药(TCAs)

SSRIs 联合 TCAs 组合的早期临床经验十分令人放心,与 TCAs 联用 MAOIs 相比,这两者的组合更安全和更容易<sup>[9]</sup>,虽然会产生药物的相互作用,但是很容易通过药物监测和使用较低剂量的 TCAs 来抑制 CYP450 同工酶使问题得以解决。此外,一些 SSRIs,包括舍曲林和西酞普兰,对 CYP450 同工酶如 CYP 2D6 的代谢活性几乎没有影响,因而可以与 TCAs 联合使用,具有很小的相互作用风险。

叶秀红等<sup>[10]</sup>经过 6 周观察,发现氟西汀联用氯米帕明相对于单用氟西汀,疗效更佳。谭明刚<sup>[11]</sup>也进行了相关方面的研究,通过单用氟西汀与氟西汀联用阿米替林两组比较发现,氟西汀联用小剂量阿米替林的治疗方式较单一疗法在改善抑郁症状方面有更大的优势。

### 1.3 SSRIs 联合安非他酮

安非他酮是一种 NE/DA 再摄取抑制剂(NDRI),20 世纪 90 年代末安非他酮开始取代 TCAs 与 SSRIs 联用,是因为它具有更好的安全性以及更低的性功能副作用<sup>[9]</sup>。徐丹<sup>[12]</sup>将 48 例老年抑郁患者平均分为单用西酞普兰组和西酞普兰联合安非他酮组进行治疗,结果显示联合组的抑郁症状改善更明显。但是,Bobo 等<sup>[13]</sup>得出的结果却与徐丹<sup>[12]</sup>不一致,他们认为西酞普兰联合安非他酮或者西酞普兰单一治疗,其缓解率没有显著差异。Stewart 等<sup>[14]</sup>将严重抑郁症患者随机分配,分为给予安非他酮、予西酞普兰、西酞普兰联合安非他酮,结果未显示联合用药的缓解率优于任何一种单一疗法。

### 1.4 文拉法辛联合氯米帕明

2016 年 Pinel-Ríos 等<sup>[15]</sup>报道了 1 例 54 岁就诊男性有文拉法辛加氯米帕明用药史,加用氯米帕明后即出现精神运动不安、异常言语、紊乱行为、肌阵挛等症状,排除其他原因,认为是由两种药物相互作用引起的 5-HT 综合征。因为文拉法辛和氯米帕明都具有抑制 5-HT 和 NE 再摄取的作用,而且他们的代谢产物也具有同样作用,因此二者联用会过度刺激突触后 5-HT 的 5-HT<sub>1A</sub> 和 5-HT<sub>2A</sub> 受体,使 5-HT 水平增高,引起 5-HT 综合征。Koga 等<sup>[16]</sup>发现,常规应用氯米帕明和文拉法辛的重度抑郁患者,在文拉法辛减量后出现了妄想等精神病性症状,停用文拉法辛后这些症状更加严重,推测为戒断综合征,是由文拉法辛的减停

引起的。

### 1.5 文拉法辛联合米氮平

文拉法辛和米氮平组合在临床实践中越来越多地用于难治性抑郁症治疗,有研究人员推断这种抗抑郁药物联用具有协同作用,强于单一用药效果<sup>[17]</sup>。Blier 等<sup>[18]</sup>选取一定数量严重抑郁障碍的患者随机接受氟西汀单一给药、氟西汀联用米氮平、文拉法辛联用米氮平、安非他酮联用米氮平等方式治疗,发现文拉法辛联合米氮平的缓解率明显高于其他三组。而 Bobo 等<sup>[13]</sup>则认为文拉法辛和米氮平联合治疗相对于单一给药并不具有显著的缓解率。较之前观点更为相反的是,Decoutere 等<sup>[19]</sup>发现在治疗重度抑郁时,文拉法辛和米氮平联用能引起 5-HT 综合征。

### 1.6 文拉法辛联合安非他酮

文拉法辛可以阻断 5-HT、NE 的再摄取,安非他酮能够抑制 NE、DA 的再摄取,两种药物联用理论上可以增强 DA、5-HT 系统的功能,而且能双重激活 NE 系统,这样的协同作用可能对非典型抑郁的治疗具有独特的优势<sup>[20]</sup>。Hudson 等<sup>[21]</sup>分别单用文拉法辛、单用安非他酮以及两者同时给药,与健康动物相比,文拉法辛联合安非他酮的组合导致 NE 升高最多,说明二者联用的抗抑郁功效在三组中最强。2015 年,韩继阳等<sup>[22]</sup>对 95 例非典型抑郁患者进行研究,发现与单用文拉法辛相比,文拉法辛联合安非他酮的疗效更优。

## 2 抗抑郁药物联合抗精神病药

喹硫平已经在双相抑郁症的治疗中被评估,并且又被批准作为单相抑郁症的附加疗法。在此基础上,Quante 等<sup>[23]</sup>将入选患者随机分为接受西酞普兰加安慰剂组和西酞普兰加喹硫平组,结果显示,西酞普兰加喹硫平组在缓解率上有更大的优势,两者联合可能导致 5-HT/NE 再摄取抑制增强。喹硫平是 5HT-2a 受体的拮抗药,这可能与它的抗抑郁作用有关,另外它的主要活性代谢物具有高亲和力,并且是去甲肾上腺素转运蛋白(NET)的有效抑制。但是 Karki 等<sup>[24]</sup>报道了 2 例利培酮和 SSRIs 相关的 5-HT 综合征,第 1 例患者用药史显示其每天服用利培酮和帕罗西汀,患者入院第 5 天死亡,当时正在用利培酮进行治疗;第 2 例患者则正在接受帕罗西汀和利培酮的抗抑郁治疗。通过对上述 2 例患者的客观因果关系评估显示,联用药物的不良事件在第 1 例患者中是可能的,在第 2 例患者中是确定的。帕罗西汀是 5-HT 再摄取最有效的抑制剂,最有可能引起 5-HT 综合征。因为利培酮和帕罗西汀被相同的酶体系代谢,对于相同的酶系统的竞争可能会损伤帕罗西汀代谢,因此增加了帕罗西汀浓度,帕罗西汀代谢减损使更多的 5-HT 可用于受体位点,

因此会引起 5-HT 综合征。

### 3 抗抑郁药物联合非甾体类抗炎药

大量研究表明,抑郁症与免疫炎症有关,而阿司匹林可能是有效的用于治疗耐药性抑郁症的增强剂,并且其可能部分通过抑制 COX-2 的表达来介导大脑中的 PGE<sub>2</sub>。在此基础,Wang 等<sup>[25]</sup>发现单用氟西汀时部分抑郁大鼠对氟西汀有抗性后,加入阿司匹林使得大鼠的抑郁行为显著改善,说明在治疗抑郁症时,阿司匹林可以和抗抑郁药联用,可作为有效的辅助剂。Muller 等<sup>[26]</sup>入组 40 例抑郁患者,平均分为单一接受瑞波西汀组和瑞波西汀加塞来昔布组,第 5 周后发现联合用药组抑郁症改善更为明显,且没有患者发生因为塞来昔布的给药而产生的不良反应。但是,Ghanizadeh 等<sup>[27]</sup>的研究却与上述观点截然相反,他们选取 10 例重症性抑郁障碍患者同时给予阿司匹林和西酞普兰,早期即有 8 例患者出现焦虑和耳痛,更为严重的是有 2 例患者出现自杀行为,表明这两种组合或许是不安全的,存在严重的副作用。分析们认为可能由于阿司匹林对抑郁症中的促炎和抗炎细胞因子平衡产生负面影响,由此拮抗西酞普兰的抗抑郁作用。

### 4 抗抑郁药物联合他汀类药物

有研究认为,他汀类药物可以辅助抗抑郁药物,例如 SSRIs 增加其抗抑郁的疗效,可能机制为他汀类药物对吲哚胺 2,3-双加氧酶、N-甲基-D-天冬氨酸受体阻断以及对多巴胺功能的影响,他们的相互作用介导其抗抑郁作用<sup>[28]</sup>。也有学者认为,他汀类药物的抗抑郁作用可能通过其抗炎和抗氧化性质,因为它可以通过 N-甲基-D-天冬氨酸调节炎症系统<sup>[29]</sup>。

丹麦奥胡斯大学的研究者 Köhler 等<sup>[30]</sup>对 1997~2012 年丹麦所有服用 SSRIs 的患者进行随访,与单用 SSRIs 组相比,SSRIs 加他汀组可分别使精神病院就诊及因抑郁症到精神病院就诊的风险降低 25% 和 36%,且不增加总死亡率及自杀风险。Salagre 等<sup>[31]</sup>通过文献检索获得了相关数据,发现与抗抑郁药加安慰剂组对比,抗抑郁药联合他汀类药物大大改善了抑郁症状。另外其他研究人员也发现,他汀类药物可以作为抗抑郁药物安全有效地辅助治疗<sup>[32-34]</sup>。

Andrade<sup>[35]</sup>认为,一些 SSRIs 对 CYP 酶有抑制作用,从而会影响他汀类药物的代谢,引起他汀类副作用,特别是肌病(横纹肌溶解)或者肝肾等脏器的损伤。但是他也发现某些药不影响他汀类的代谢,比如西酞普兰、帕罗西汀,同时,有些他汀类药物的代谢并不受 SSRIs 药物的影响,比如匹伐他汀、普伐他汀,即使有风险,也可以通过降低他汀类药物的剂量避免。但是,Herbet 等<sup>[36]</sup>发现与只接受瑞舒伐他汀或只接受抗

抑郁药的大鼠相比,使用瑞舒伐他汀和抗抑郁药阿米替林及氟西汀联合治疗抑郁症的大鼠肝脏和肾脏受损严重,并推测可能是联合用药引起的,因此他们认为需要进一步的研究进行验证。

### 5 小结

大多数研究表明,排除那些具有相互作用并且带来不良后果的用药组合,抗抑郁药的联合应用改善患者抑郁症状相对于单一疗法可能带来更大的收益,不同的药物联用其抗抑郁作用可能会累加或者互补,因此,现有的证据可以解释有必要使用两种药物联用,使其功效最大化<sup>[9]</sup>。但是可能由于个别试验没有排除性别、职业等差异或者样本量较小,因此进行更规范、更大样本量的试验是十分有必要的。

#### [参考文献]

- [1] 沈渔邨.精神病学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2009:559-561.
- [2] Dennis CL,Dowswell T. Interventions(other than pharmacological,psychosocial or psychological)for treating antenatal depression [J]. Cochrane Database Syst Rev,2013,7(7):6795-6802.
- [3] Rush AJ,Trivedi MH,Stewart JW,et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED):acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study [J]. Am J Psychiatry,2011,168(7):689-701.
- [4] Trivedi MH,Rush AJ,Wisniewski,et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D:implications for clinical practice [J]. Am J Psychiatry,2006,163(1):28-40.
- [5] Thase ME. Antidepressant combinations:cutting edge psychopharmacology or passing fad?[J]. Curr Psychiatry Rep,2013,15(10):403.
- [6] Carpenter LL,Yasmin S,Price LH. A double-blind,placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine [J]. Biol Psychiatry,2002,51(2):183-188.
- [7] Blier P,Gobbi G,Turcotte JE. Mirtazapine and paroxetine in major depression:a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation [J]. Eur Neuropsychopharmacol,2009,9(7):457-465.
- [8] 徐兵,陈梅,李智,等.米氮平片联合帕罗西汀片治疗女性重度抑郁症的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(3):213-215.
- [9] Lam RW,Wan DD,Cohen NL,et al. Combining antidepressants for treatment-resistant depression:a review [J]. J Clin Psychiatry,2002,63(8):685-693.
- [10] 叶秀红,唐贤祥.氟西汀联合氯米帕明治疗抑郁症疗效观察[J].浙江医学,2004,26(7):547-548.
- [11] 谭明刚.氟西汀联合阿米替林治疗抑郁症的疗效研究[J].

- 中国全科医学,2002,5(4):272-273.
- [12] 徐丹.西酞普兰联合安非他酮对老年抑郁症患者的疗效观察[J].中国疗养医学,2016,25(5):460-462.
- [13] Bobo WV,Chen H,Trivedi MH,et al. Randomized comparison of selective serotonin reuptake inhibitor (escitalopram) monotherapy and antidepressant combination pharmacotherapy for major depressive disorder with melancholic features:a CO-MED report [J]. *J Affect Disord*,2011,33(3):467-476.
- [14] Stewart JW,McGrath PJ,Blondeau C,et al. Combination antidepressant therapy for major depressive disorder: speed and probability of remission [J]. *J Psychiatr Res*,2014,52(3):7-14.
- [15] Pinel-Ríos FJ,Peñuelas-Calvo I,Cerezo-Ramírez N,et al. Serotonin syndrome induced by a combination of venlafaxine and clomipramine. A case report [J]. *Actas Esp Psiquiatr*,2016,44(5):193-202.
- [16] Koga M,Kodaka F,Miyata H,et al. Symptoms of delusion;the effects of discontinuation of low-dose venlafaxine [J]. *Acta Psychiatr Scand*,2009,120(4):329-331.
- [17] Malhi GS,Ng F,Berk M,et al. Dual-dual action? Combining venlafaxine and mirtazapine in the treatment of depression [J]. *J Psychiatry*,2008,42(4):346-349.
- [18] Blier P,Ward HE,Tremblay P,et al. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder;a double-blind randomized study [J]. *Am J Psychiatry*,2010,167(3):281-288.
- [19] Decoutere L,De Winter S,Vander Weyden L,et al. A venlafaxine and mirtazapine-induced serotonin syndrome confirmed by de- and re-challenge [J]. *Int J Clin Pharm*,2012,34(5):686-688.
- [20] Thase ME. Introduction:new directions in the treatment of atypical depression [J]. *J Clin Psychiatry*,2006,67(12):e18.
- [21] Hudson AL,Lalies MD,Silverstone P. Venlafaxine enhances the effect of bupropion on extracellular dopamine in rat frontal cortex [J]. *Can J Physiol Pharmacol*,2012,90(6):803-809.
- [22] 韩继阳,战玉华,夏静,等.文拉法辛联合安非他酮与单用文拉法辛治疗非典型抑郁的对照研究[J].中国新药与临床杂志,2015,34(5):382-385.
- [23] Quante A,Regen F,Schindler F,et al. Quetiapine as combination treatment with citalopram in unipolar depression with prominent somatic symptoms:a randomised, double-blind,placebo-controlled pilot study [J]. *Psychiatr Danub*,2013,25(3):214-320.
- [24] Karki SD,Masood GR. Combination risperidone and SSRI-induced serotonin syndrome [J]. *Ann Pharmacother*,2003,37(3):388-391.
- [25] Wang Y,Yang F,Liu YF,et al. Acetylsalicylic acid as an augmentation agent in fluoxetine treatment resistant depressive rats [J]. *Neurosci Lett*,2011,499(2):74-79.
- [26] Muller N,Schwarz MJ,Dehning S,et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression:results of a double-blind,randomized, placebo controlled,add-on pilot study to reboxetine [J]. *Mol Psychiatry*,2006,11(7):680-684.
- [27] Ghanizadeh A,Hedayati A. Augmentation of citalopram with aspirin for treating major depressive disorder;a double blind randomized placebo controlled clinical trial [J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*,2014,13(2):108-111.
- [28] Kilic FS,Ozatic Y,Kaygisiz B,et al. Acute antidepressant and anxiolytic effects of simvastatin and its mechanisms in rats [J]. *Neurosciences (Riyadh)*,2012,17(1):39-43.
- [29] McFarland AJ,Anoopkumar-Dukie S,Arora DS,et al. Molecular mechanisms underlying the effects of statins in the central nervous system [J]. *Int J Mol Sci*,2014,15(11):20607-20637.
- [30] Köhler O,Gasse C,Petersen L,et al. The Effect of Concomitant Treatment With SSRIs and Statins:A Population-Based Study [J]. *Am J Psychiatry*,2016,173(8):807-815.
- [31] Salagre E,Fernandes BS,Dodd S,et al. Statins for the treatment of depression:A meta-analysis of randomized, double-blind,placebo-controlled trials [J]. *J Affect Disord*,2016,200:235-242.
- [32] Gougol A,Zareh-Mohammadi N,Raheb S,et al. Simvastatin as an adjuvant therapy to fluoxetine in patients with moderate to severe major depression:A double-blind placebo-controlled trial [J]. *J Psychopharmacol*,2015,9(5):575-581.
- [33] Ghanizadeh A,Hedayati A. Augmentation of fluoxetine with lovastatin for treating major depressive disorder;a randomized double-blind placebo controlled-clinical trial [J]. *Depress Anxiety*,2013,30(11):1084-1088.
- [34] Renshaw PF,Parsegian A,Yang CK,et al. Lovastatin potentiates the antidepressant efficacy of fluoxetine in rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*,2009,92(1):88-92.
- [35] Andrade C. Selective serotonin reuptake inhibitor drug interactions in patients receiving statins [J]. *J Clin Psychiatry*,2014,75(2):5-9.
- [36] Herbet M,Gawrońska-Grzywacz M,Izdebska M,et al. Impact of combined treatment with rosuvastatin and antidepressants on liver and kidney function in rats [J]. *Exp Ther Med*,2016,11(4):1459-1464.

(收稿日期:2017-06-20 本文编辑:程 铭)