

盐酸曲唑酮临床应用的相关研究

陆 艺 李万顺 赵 玲

【摘要】 本文从临床应用的角度出发,对近年来有关曲唑酮的文献作一综述,通过本文的回顾,可见曲唑酮作为一种 5-羟色胺阻滞和再摄取抑制剂,适用于伴有焦虑、激越、睡眠以及性功能障碍的抑郁患者。其作用与三环类抗抑郁剂、选择性 5-羟色胺抑制剂等药物疗效相当,并且具有抗焦虑、较快改善睡眠、安全性能高的优势。

【关键词】 曲唑酮 抑郁症 焦虑障碍 睡眠障碍

【中图分类号】 R971⁺4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1009-7201(2010)-04-0312-04

盐酸曲唑酮 (trazodone hydrochloride) 化学名为 2-[3-[4-(3-氯丙基)-1-哌嗪基]丙基]-1,2,4-三唑 [4,3- α] 吡啶-3(2H)-铜盐酸盐,由意大利 Angelini 公司开发,1982 年上市。与苯胺类药物不同,对中枢神经系统无兴奋作用,可拮抗 5-羟色胺 2A(5-HT_{2A}) 受体,从而兴奋其他 5-HT 受体,特别是 5-HT_{1A} 受体对 5-HT 的反应,同时也选择性地抑制 5-HT 和去甲肾上腺素 (NE) 的再摄取作用,并有相对强的组胺 H₁、肾上腺素 α_2 受体拮抗作用,从而消除抑郁,改善睡眠,同时具有抗焦虑、镇静催眠、改善性功能等多重作用^[1~3]。

1 治疗抑郁症的相关研究

曲唑酮 (150~450mg \cdot d⁻¹) 阻断 5-HT 再摄取^[4],增加突触间隙 5-HT 浓度,但这种性能太弱,不能完全解释抗抑郁效应^[2]。曲唑酮还是一种突触厚膜 5-HT_{1A} 受体完全激动剂,其代谢产物 m-氯苯哌嗪是高效 5-HT_{1A} 受体部分激动剂,其活性比坦度螺酮和丁螺环酮还高^[3]。加上 m-氯苯哌嗪拮抗 5-HT₂ 受体^[4],以上三个效应均有抗抑郁作用。

有研究显示^[5],抗抑郁剂阻断 5-HT 再摄取的强度依次为帕罗西汀>氯丙咪嗪>舍曲林>氟西汀>西酞普兰>阿米替林>丙咪嗪>曲唑酮>去甲替林>去甲丙咪嗪>多塞平>马普替林。

1.1 与三环类抗抑郁剂比较

临床研究表明^[2,6],在轻、中度抑郁治疗效果中,曲唑酮与丙咪嗪、阿米替林^[7]、马普替林^[8] 效果相当,约在 2 周末开始起效,四周未充分起效,汉密顿抑郁量表 (HAMD) 评分减分率均有统计学意义。

1.2 与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂比较

1.2.1 帕罗西汀

在一项多中心、双盲、随机对照研究中, Kasper

等^[9]对 108 例重症抑郁症患者进行了研究,先予安慰剂治疗 3 天,然后随机服用曲唑酮缓释剂 150~450mg \cdot d⁻¹ (n=55) 或帕罗西汀 20~40mg \cdot d⁻¹ (n=53) 6 周,结果发现,两药改善和缓解抑郁等效,有效率均>85%,缓解率均>65%,曲唑酮组改善睡眠障碍较明显 (P<0.05)。

在国内一项临床研究中结果显示,韩嫣等^[10]对 61 例抑郁症患者进行了对照研究,随机服用曲唑酮 50~200mg \cdot d⁻¹ (n=30) 或帕罗西汀 20~40mg \cdot d⁻¹ (n=31) 治疗 6 周后,发现曲唑酮组有效率为 93.3%,显效率为 73.3%,帕罗西汀组有效率为 90.3%,显效率 74.2%,两组间疗效比较差异无显著性差异,两组间的 HAMD、HAMA、CGI-SI、TESS 评分比较无显著差异。

1.2.2 舍曲林

在一项多中心、双盲、随机对照实验中, Munizza 等^[11]予 122 例重症抑郁症患者先单盲服安慰剂治疗 1 周,然后服用曲唑酮缓释剂 150~450mg \cdot d⁻¹ (n=62) 或舍曲林 50~100mg \cdot d⁻¹ (n=60)。

双盲治疗 6 周,显示两药改善和缓解抑郁等效,且至 6 周末,曲唑酮组的睡眠障碍比舍曲林组显著减轻。

1.2.3 氟西汀

在一项 65 例抑郁症患者治疗对照研究表明^[12],服用曲唑酮 50~200mg \cdot d⁻¹ (n=33) 或氟西汀 20~40mg \cdot d⁻¹ 双盲治疗 6 周,结果显示,曲唑酮组起效快,在治疗一周末即有良好的疗效,对伴有失眠及焦虑的患者疗效较好,两组总体疗效相当。

在我国一项临床对照研究中显示,郑少雄等^[13]对 60 例抑郁症患者进行的随机对照研究中,分别予患者服用曲唑酮 50~150mg \cdot d⁻¹ (n=30) 或氟西汀 20mg \cdot d⁻¹ (n=30) 治疗 4 周后,结果显示经曲唑酮和氟西汀后患者抑郁的严重程度明显减轻。每组治疗后

作者单位: 250014 济南, 山东省精神卫生中心

[第一作者简介] 陆艺 (1977~), 女, 山东济南人, 医师, 在读硕士, 研究方向: 精神病与精神卫生学

HAMD平均分与治疗前比较, 差异十分显著, 但两组之间无显著差异。

1.2.4 西酞普兰

在一项西酞普兰与曲唑酮改善老年期抑郁症认知损害的 P300对照研究中^[14], 患者服用西酞普兰 20~40 mg·d⁻¹ (n=30) 或曲唑酮 75~150 mg·d⁻¹ (n=30) 8周, 结果显示两组间 N₁、P₂、N₂潜伏期及 N₁、P₂、N₂、P₃波幅差异无显著性意义, 曲唑酮组 P₃潜伏期及反应时间明显长于西酞普兰组, 差异有显著性。两组 HAMD评分差异有显著性意义, 西酞普兰组高于曲唑酮组, 显效率及总有效率也明显高于曲唑酮组。但二者对于患者 P300各指标均有改善, 说明二者具有改善老年期抑郁症患者的认知功能的作用。

1.3 与 5-HT 和 NE 摄取抑制剂比较

Forkowsk 等^[15]予 115 例抑郁发作、反复发作性抑郁、双相障碍抑郁发作的患者服用曲唑酮或文拉法辛 6 周, 结果 61% 的曲唑酮治疗患者和 59% 的文拉法辛治疗患者 HAMD 和大体印象量表显著改善。提示两药疗效类似, 且曲唑酮组起效比文拉法辛组快, 可能是曲唑酮迅速改善抑郁症伴发的焦虑和失眠所致。

有研究表明^[16], 曲唑酮与文拉法辛在抑郁症的急性期治疗中其缓解率没有明显差异, 在维持期治疗中, 复发率也没有明显差异^[17]。在一项临床随机对照研究中, 结果显示, 分别予患者使用文拉法辛 75~225 mg·d⁻¹ (n=32) 或曲唑酮 150~400 mg·d⁻¹ (n=28) 治疗 2 周后, 显效率分别为, 文拉法辛组为 87.5%, 曲唑酮组为 85.71%, 两组间无明显差异; 治疗 4 周后两组的 HAMD CGI TESS 评分比较, 均无显著性差异。

2 治疗神经症的相关研究

2.1 广泛性焦虑障碍

曲唑酮阻断 5-HT 再摄取, 增加突触间隙 5-HT 浓度, 完全激动 5-HT_{1A} 受体, 阻断 α₁ 受体和组胺 H₁ 受体, 其代谢物 m-氯苯哌嗪高效部分激动 5-HT_{1A} 受体^[2], 拮抗 5-HT₂ 受体, 以上五个效应均抗焦虑, 故适用于广泛性焦虑障碍。临床研究结果表明^[18, 19], 曲唑酮与坦度螺酮、丁螺环酮、阿普唑仑总体疗效相当。

2.2 强迫症

曲唑酮能抑制 5-HT 再摄取, 故有报道曲唑酮单用或联用 SSRIs 能治疗强迫症。一项 60 强迫症双盲、随机对照研究显示^[20], 服用曲唑酮 50~100 mg·d⁻¹ (n=30) 或氯丙咪嗪 50~200 mg·d⁻¹ (n=30) 8 周, 曲唑酮组第 1 至 2 周即明显起效, 但总体疗效两者相当。

2.3 惊恐障碍

惊恐障碍患者的 5-HT 和 GABA 能低下, 提高 5-HT 能 (如 SSRIs) 和 GABA 能 (如 BZD) 有效。曲唑酮提高 5-HT 能, 可以考虑使用^[21]。

3 治疗创伤后应激障碍 (PTSD) 的相关研究

Wame 等^[4]予 PTSD 患者每晚服用曲唑酮 50~200 mg 8 周后, 92% 的患者入睡改善, 78% 的患者睡眠持续改善, 其睡眠改善与梦魇率降低有强相关性。加拿大精神病学协会 (2006) 将曲唑酮治疗 PTSD 作为三线辅助药物^[20]。

4 睡眠障碍

4.1 机制

曲唑酮 (50~100 mg·d⁻¹) 阻断 α₁ 和 H₁ 受体, 通过拟 5-HT 能而增加 γ-氨基丁酸 (GABA) 能, 对正常人增加 3.4 相慢波睡眠^[22]。减少 1、2 相慢波睡眠, 对快眼动 (Rapid Eye Move, REM) 睡眠影响相对较小; 对重症抑郁症患者, 曲唑酮 100 mg·d⁻¹ 增加慢波睡眠, 对 REM 睡眠几乎无影响^[4], 停药后无反跳性 REM 睡眠增加。

4.2 原发性失眠

Walsh 等^[23]给 306 例原发性失眠患者分别服曲唑酮 50 mg·d⁻¹、唑吡坦 10 mg·d⁻¹ 和安慰剂 2 周, 治疗第一周, 曲唑酮和唑吡坦较安慰剂缩短睡眠潜伏期, 延长睡眠持续时间, 减少睡后醒来时间, 改善睡眠质量, 但曲唑酮的睡眠潜伏期较唑吡坦长。治疗第 2 周时唑吡坦比安慰剂的睡眠潜伏期短 (P<0.05), 但曲唑酮与安慰剂差异无显著性。说明曲唑酮改善睡眠效应易发生耐受性。

有研究表明^[24], 在睡眠分数的改善上, 曲唑酮优于氟西汀和文拉法辛^[25, 26]。

4.3 继发性失眠

继发性失眠是指抑郁症、焦虑症、恶劣心境、躯体疾病、酒依赖及药物等引起的失眠。在一项曲唑酮与阿普唑仑治疗失眠症的对照研究中^[20], 服用曲唑酮 50~100 mg·d⁻¹ (n=21) 或阿普唑仑 0.4~0.8 mg·d⁻¹ (n=21) 治疗 4 周, 结果显示无显著性差异。在一项米氮平与曲唑酮辅助治疗镇静催眠药常规治疗无效病例的对照研究中, 患者服用米氮平 10~30 mg·d⁻¹ (n=30) 或曲唑酮 25~200 mg·d⁻¹ (n=30) 治疗 8 周, 结果显示两者无显著性差异性。Rush-CR 等^[27]曾使用曲唑酮与三唑仑、唑吡坦作对照研究, 治疗曾有酒精和药物滥用者的睡眠障碍, 认为曲唑酮有较好的疗效和安全性, 药物依赖的风险更小。

5 其他

5.1 精神活性物质戒断治疗

5.1.1 阿片类物质的戒断治疗

在一项曲唑酮与舒必利治疗海洛因依赖者的稽延性戒断症状的研究中^[28], 予患者服用曲唑酮 150~200 mg·d⁻¹ (n=14) 或舒必利 300~400 mg·d⁻¹ (n=18) 8周后, 并与服用安慰剂组比较, 服用曲唑酮或舒必利组与安慰剂组比较第 4、6周的稽延性戒断症状评分显著减少, 具有统计学意义, 并且曲唑酮对于夜间易醒和晨间早醒两项症状在第 2周与安慰剂组比较有统计学差异 (P<0.05)。说明曲唑酮可以明显改善海洛因戒断后的睡眠障碍。

阿片依赖患者在脱毒治疗过程中会出现疼痛、失眠、焦虑、易激惹等戒断症状^[29], 其中顽固性失眠最为常见。在一项曲唑酮治疗阿片类依赖者的临床研究中, 予 30例阿片类依赖者使用曲唑酮 150~200mg·d⁻¹ 治疗, 直至出院, 结果显示, 服用曲唑酮使戒毒患者的睡眠质量有明显改善, 戒毒药物及精神药物的使用量减少, 其中氯硝西泮、丁丙诺啡的日用量明显下降, 既往常用的氯氮平、奋乃静已不再使用。患者早醒次数明显减少, 曲唑酮能减轻脱毒患者的戒断反应, 明显改善患者的睡眠及医护人员与患者的接触状态, 减轻焦虑情绪。

5.1.2 酒依赖的戒断治疗

曲唑酮治疗酒依赖患者较咪唑啉酮亦有显著优势。宋海东等^[30]对 47例酒依赖患者进行的随机对照研究中, 分别予患者服用曲唑酮 50~150 mg·d⁻¹ (n=21) 或咪唑啉酮 0.3~0.6 mg·d⁻¹ (n=26), 治疗 2周后开始戒酒, 结果显示曲唑酮和咪唑啉酮对于缓解饮酒者的焦虑和抑郁均有效, 每组治疗后 HAMA、HAM-D 饮酒心理依赖评分与治疗前比较, 差异十分显著, 但两组之间无显著差异。但是曲唑酮组的胃肠道症状和厌恶情绪的持久度显著低于咪唑啉酮组。

5.1.3 镇静催眠药的戒断治疗

在一项曲唑酮治疗苯二氮䓬类 (BDZ) 依赖患者的疗效研究中^[31], 予 15例 BDZ类药物依赖患者使用曲唑酮 50~150mg·d⁻¹, 同时 BDZ类药物用量减半, 在 3个月内逐渐减少 BDZ类药物剂量, 并根据 Ashton 评分评估脱瘾症状。所有患者在 3个月后仍接受治疗, 3个月曲唑酮治疗的平均剂量显著减少, 且没有一个患者在治疗期间重新服用 BDZ类药物。该研究显示了曲唑酮作为一种抗焦虑药的替代品治疗 BDZ类药物滥用的有效性, 并且具有良好的耐受性。曲唑酮可作为对存在 BDZ类药物依赖的慢性焦虑或抑郁患者的替代治疗。

5.2 勃起功能障碍

曲唑酮阻断 α_2 受体, 引起阴茎海绵体血管扩张, 阴茎勃起, 硬度增加, 持续时间延长, 故能治疗焦虑和

抑郁引起的阳痿和器质性阳痿, 有效率 59%, 当用到 200 mg·d⁻¹ 时, 有半数患者不合作^[4]。

5.3 功能性消化不良 (FD)

FD患者使用曲唑酮能过缓解抑郁症状并且能改善胃的容受性扩张功能, 从而缓解患者的腹胀、腹痛和早饱等症状。可能与曲唑酮能够穿透血脑屏障, 影响脑-肠轴的功能来影响胃的容受性扩张功能, 并且曲唑酮作为一种 5-HT₁受体拮抗剂, 可以增加胃底部内在的抑制性神经元突触间隙的 5-HT 浓度, 从而影响胃底功能^[32]。

6 不良反应

曲唑酮的不良反应比三环类抗抑郁剂少^[1], 程度也轻。最常见的不良反应^[33]是倦睡, 其他反应有视力模糊、出汗、肌肉疼痛、体重变化、头晕、头痛、记忆障碍、失眠, 胃肠道反应包括食欲减退、恶心、呕吐、腹泻、便秘、口干等; 罕见的严重副作用, 包括心律不齐、高血压、低血压、溶血性贫血、高铁血红蛋白血症、白细胞增多、癫痫发作、震颤、阴茎异常勃起^[34]等, 但不多见。

7 小结

目前关于曲唑酮的研究, 多是采取临床对照研究的方式, 探讨曲唑酮在抑郁症、神经症、睡眠障碍等治疗的临床效果, 通过本文的回顾, 可以发现, 曲唑酮与三环类抗抑郁剂、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、5-HT₁和 NE 摄取抑制剂等比较, 其抗抑郁作用疗效相当, 副作用发生率较三环类少, 严重副作用发生率低, 安全性有相对优势, 尤其适用于伴有焦虑、激越、睡眠以及性功能障碍的抑郁患者, 可见曲唑酮是一种性能独特、治疗作用广泛而又相对安全的药物, 它不仅是有有效的抗抑郁药, 同时也是良好的抗焦虑、镇静催眠药, 而且近年来发现在其他方面, 如适应障碍、痴呆、物质戒断、性功能障碍等方面也具有相当广阔的临床应用价值, 随着临床使用的扩展, 其应用范围值得期待。

参考文献

- 1 James SP, Mendelson WB. The use of trazodone as a hypnotic: a critical view [J]. J Clin Psychiatry 2004, 65(6): 752-755
- 2 Odağakı Y, Toyoshima R, Yamauchi T. Trazodone and its active metabolite—m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT_{1A} receptors assessed by [³⁵S]-GTP gamma S binding [J]. J Psychopharm 2005, 19(3): 235-241
- 3 Gorman JM. Treating generalized anxiety disorder [J]. J Clin Psychiatry 2003, 64(suppl 2): 24-49
- 4 Pranzanelli MR, Tate ED, Dukart WS et al. Sleeping disturbance and rage attacks in opsonus—myoclonus syndrome response to trazodone [J]. J Pediatr 2005, 147(3): 372-378
- 5 Gunnick JE, Nemeroff CB. Problems with currently available

antidepressants J. J Clin Psychiatry 2000, 61 (Suppl 10): 5—15

6 唐胜南. 曲唑酮治疗抑郁症临床疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(5): 58—59

7 张明. 曲唑酮与阿米替林治疗抑郁症的疗效对照 [J]. 中国临床康复, 2002, 6(15): 2302

8 黄海军, 刘春梅, 刘荣华. 曲唑酮与马普替林治疗抑郁障碍的疗效观察 [J]. 四川精神卫生, 2008, 21(2): 109—110

9 Kasper S, Olivieri L, Loreto G, et al. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder [J]. J Clin Psychiatry 2000, 61(Suppl 10): 5—15

10 韩嫣, 马振武, 万予新. 曲唑酮与帕罗西汀治疗抑郁症的对照研究 [J]. 健康心理学杂志, 2004, 12(3): 174—175

11 Munizza C, Olivieri L, Di Loreto G, et al. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder [J]. Curr Med Res Opin 2006, 22(9): 1703—1713

12 万予新, 李梅香, 韩嫣, 等. 曲唑酮与氟西汀治疗抑郁症对照研究 [J]. 临床心身疾病杂志, 2006, 12(6): 420—421

13 郑少雄, 杨权. 曲唑酮与氟西汀治疗抑郁症疗效和副作用的对照研究 [J]. 中国行为医学科学, 2003, 12(2): 157—158

14 唐步春, 吕振雷, 汪燕. 西酞普兰与曲唑酮改善老年期抑郁症认知损害的 P300对照研究 [J]. 中国健康心理学杂志, 2007, 15(1): 21—23

15 Florkowski A, Gruszczynski W, Galecki P, et al. Trazodone and venlafaxine in treatment of depressive disorders [J]. Pol Merkuriusz Lek 2005, 18(107): 556—559

16 陶冶. 文拉法辛与盐酸曲唑酮治疗抑郁症临床对照研究 [J]. 中国民康医学, 2009, 21(14): 1654—1666

17 Cunningham LA, Borison RL, Caran JS, et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression [J]. Journal of Clinical Psychopharmacology, 1994, 14: 99—106

18 陈宏, 李秀英, 刘红丽, 等. 曲唑酮、坦度螺酮和阿普唑仑治疗广泛性焦虑症的疗效比较 [J]. 中国行为医学科学, 2006, 15(12): 1086

19 翟金国, 叶萌, 陈敏, 等. 曲唑酮与丁螺环酮治疗广泛性焦虑障碍的对照研究 [J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(11): 832—835

20 Swinson RP. Posttraumatic stress disorder [J]. Can J Psychiatry 2006, 51(Suppl 2): 57—63

21 Swinson RP. Panic disorder with or without agoraphobia [J]. Can J Psychiatry 2006, 51(Suppl 2): 23—29

22 Mendelsen WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia [J]. J Clin Psychiatry 2005, 66(4): 469—476

23 周伟东, 黄国光. 曲唑酮治疗失眠症的临床对照研究 [J]. 中国民康医学, 2007, 19(9): 736—737

24 Van Mofaert M, Bartholme F, Cosyns P, et al. A controlled comparison of sertraline and fluoxetine in acute and continuation treatment of major depression [J]. Hum Psychopharmacol 1995, 10: 393—405

25 Beasley CM Jr, Domseif BE, Pulz JA, et al. Fluoxetine versus trazodone: efficacy and activating-sedating effects [J]. J Clin Psychiatry 1991, 52: 294—9

26 Cunningham LA, Borison RL, Caran JS, et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression [J]. J Clin Psychopharmacol 1994, 14: 99—106

27 Tush CR, Baker RW, Wright K. Acute behavioral effects and abuse potential of trazodone, zolpidem and trazolam in humans [J]. Psychopharmacology—Berl 1999, 144(3): 220—230

28 李静, 康林, 宋萍, 等. 盐酸曲唑酮与舒必利缓解海洛因依赖者的稽延性戒断症状 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2006, 15(5): 367—372

29 郭庆玲, 韦丰, 杨征. 曲唑酮治疗阿片类依赖者临床疗效观察及护理 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2000, 5(28): 26—28

30 宋海东, 曹日芳, 陈树林, 等. 曲唑酮与咪唑酮治疗酒精滥用的对照研究 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2006, 12(4): 197—199

31 张杰文, 索爱琴, 卢芬, 等. 曲唑酮治疗苯二氮卓类依赖患者疗效观察 [J]. 医药论坛杂志, 2006, 27(17): 17—18

32 刘华, 陈玉龙, 郭传勇. 抗抑郁剂曲唑酮治疗 40 例女性功能性消化不良病人 [J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26(2): 97—100

33 Geetha Jayaram M D, M B A, et al. Safety of trazodone as a sleep agent for inpatient [J]. The Academy of Psychosomatic Medicine 2005 (46): 367—369

34 Coş. Micromedex. Micromedex Healthcare Series [M]. vol 12. Greenwood Village, Coş. Micromedex 2003: 769—775

(收稿日期: 2010—04—07)