

接受试验日期：2014年9月1日  
修订后接受日期：2014年9月18日  
在线发布日期：2014年11月5日

## 曲唑酮缓释片治疗抑郁症的疗效和安全性：一项多中心、随机、双盲、灵活剂量试验

张林 1 解魏卫 1/2 张宏耕 3 王刚 4 陈大春 5 曹毅 6 崔利军 7  
张克让 8 师建国 9 谭庆荣 10 郑洪波 11 许秀锋 12 程灶火 13 赵靖平 1 李乐华 1  
1) 中南大学湘雅二院  
2) 宁波市康宁医院  
3) 湖南省第二人民医院  
4) 首都医科大学附属北京安定医院  
5) 北京回龙观医院  
6) 天津市安定医院  
7) 河北省精神卫生中心  
8) 山西医科大学第一医院  
9) 西安市精神卫生中心  
10) 西京医院  
11) 广州市精神病医院  
12) 昆明医学院第一附属医院  
13) 无锡市精神卫生中心

**关键词：**重度抑郁症、曲唑酮、5-HT<sub>2</sub>拮抗剂/再摄取抑制剂、安慰剂对照  
试验、汉密尔顿抑郁量表

### 摘要：

目的：探讨曲唑酮缓释片（Trittico）治疗抑郁症（MDD）的疗效、安全性和临床获益。方法：本研究将 363 例中国 MDD 患者随机进行 1:1 分组，分别给予曲唑酮缓释片（150-450 mg）或安慰剂治疗 6 周。主要疗效测量是 17 项汉密尔顿抑郁量表（HAMD-17）总分从基线到研究结束的变化。次要疗效测量是研究结束时的有效率和缓解率、临床总体印象-疾病改善（CGI-I）评分，以及研究期间 HAMD-14 总评分和睡眠质量的变化（由匹兹堡睡眠质量指数 PSQI 量

表评估)。结果：曲唑酮缓释片组平均最大剂量为 273.11 mg/d，安慰剂组平均最大剂量 290.92 mg/d。研究结束时，两组的 HAMD-17 评分变化有显著差异（曲唑酮与安慰剂组：-11.07 vs.-8.29， $p<0.001$ ）。曲唑酮缓释片在治疗 1 周时表现出优势，其效果持续到研究结束（第 6 周）。曲唑酮缓释片组的有效率和缓解率明显高于安慰剂组（有效率：59.6% vs.37.2%， $P<0.001$ ；缓解率：35.5% vs.22.2%， $P=0.005$ ）。曲唑酮的主要不良反应为轻中度，最常见的不良反应（ $\geq 5\%$ ）为头晕、口干、嗜睡和恶心。结论：曲唑酮缓释片治疗 MDD 比安慰剂更有效，且耐受性良好。

### 简介：

重度抑郁障碍（MDD），也称为重度抑郁症或单向抑郁障碍，是一种常见的精神疾病，其特征是情绪低落、兴趣或快感丧失、精力减退、负罪感或自我价值降低、失眠或食欲不振、注意力不集中。2010 年全球疾病负担（GBD）研究确定抑郁障碍是导致疾病负担的重要原因，也是导致自杀和缺血性心脏病的原因之一[1]。尽管电休克疗法、心理疗法和其他一些疗法可用于治疗 MDD，但因为药物治疗可以在缓解抑郁情绪及伴发焦虑和躯体症状方面有显著功效，抗抑郁药仍是 MDD 治疗的主要的选择。曲唑酮是一种三唑哌啶衍生物，可以有效治疗抑郁症，尤其是伴有焦虑和睡眠障碍的抑郁症。曲唑酮是 5-HT<sub>2A</sub> 和 5-HT<sub>2C</sub> 受体拮抗剂和 5-HT 再摄取抑制剂，是一种具有中高度 $\alpha$ -肾上腺素受体拮抗活性和具有中度抗组胺活性的药物[2, 3]。与其他抗精神病药物不同，曲唑酮不能用于青光眼和排尿障碍[4]。由于没有抗胆碱活性，曲唑酮并没有像三环类抗抑郁药一样对心脏功能有影响 [3]。曲唑酮 Trittico 是盐酸曲唑酮的缓释制剂。它与传统配

方同样有效。[5, 6] 曲唑酮 Trittico 分为 75 毫克和 150 毫克片剂, 给药具有灵活性。与传统曲唑酮相比, 曲唑酮缓释制剂进一步提高了治疗剂量的依从性, 降低了峰值血药浓度和给药频率。曲唑酮缓释片与某些选择性 5-HT 再摄取抑制剂同样有效, 且对睡眠的不良影响较小。在一项双盲研究[7]中, 患者在 6 周的治疗期间随机接受曲唑酮缓释片 150-450 mg/天 (n=55) 或帕罗西汀 20-40 mg/天 (n=53)。曲唑酮缓释片与帕罗西汀在减轻抑郁症状方面同样有效, 两组均有 85% 以上的有效率和 65% 以上的缓解率。尽管帕罗西汀治疗的患者起效更快, 但研究结束时曲唑酮组患者的睡眠障碍得到显著改善。在另一项曲唑酮缓释片 150-450 毫克/天 (n=62) 与舍曲林 20-40 毫克/天 (n=60) 的研究中, 曲唑酮和舍曲林在治疗抑郁和促进症状缓解方面同样有效, 起效时间相似。然而, 在研究终点接受曲唑酮的患者的睡眠障碍得到显著改善[8]。在我国, 曲唑酮缓释片是一种治疗 MDD 的新型抗抑郁药物, 在临床上尚未得到广泛应用。曲唑酮缓释片对中国 MDD 患者的疗效和安全性也不清楚。因此, 我们设计这项研究是为了比较曲唑酮缓释片和安慰剂在中国 MDD 患者中的有效性和安全性。

### **方法:**

研究设计: 这项持续 6 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究评价了曲唑酮缓释片与安慰剂治疗 MDD 的疗效和安全性。根据《中华人民共和国药品注册管理条例》要求每组至少有 100 名患者, 为了达到标准每个治疗组需要 151 名患者的样本量来完成研究; 假设两组双尾 t 检验的共同标准差为 8.0, 显著性设为  $p=0.05$ 。假设中断率为 20%, 则需要每个治疗组中入组登记 189 名患者。

受试者：符合以下标准的住院患者和门诊患者被招募：(1) 年龄 18-65 岁；(2) 精神障碍诊断和统计手册第 4 版第 I 卷中定义的 MDD 诊断，文本修订版 (DSM-IV-TR) (3) HAMD-17 总分  $\geq 18$  分。如果患者符合 DSMIV-TR 轴 I 标准，除焦虑障碍外的其他精神障碍，抑郁为共病则排除在外。研究者认为，排除标准还包括严重药物过敏或过敏史、其他严重疾病或严重疾病后遗症、入选前 5 周内服用氟西汀和/或不能遵守方案的。如果病人有严重自杀倾向也被排除在外。在开始研究前 30 天内，已参加任何其他临床试验或已接受口服抗精神病药物、单胺氧化酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、任何导致 QT 或 PR 延长的伴随药物或电休克治疗的患者也被排除在外。怀孕或哺乳的妇女也被排除在外。该研究于 2011 年 12 月至 2013 年 12 月在中国 13 家精神病医院进行。研究方案由各中心的伦理委员会批准，并按照良好临床实践指南和赫尔辛基宣言执行。所有的药物都是免费的。所有患者及其护理者在入组前提供书面知情同意书。我们的实验符合中国现行法律。

随机化治疗条件：通过计算机生成的表格，参与者被随机（无限制或分层）分为四个治疗组，以确保两个治疗组的人数大致相等。在患者完成所有评估后确定分配（随机化）。为确保隐藏随机分组，研究药剂师在单独的机构独立于研究者进行随机分组，药物以编码包提供（75 mg 曲唑酮缓释片和 75 mg 安慰剂，或 150 mg 曲唑酮缓释片和 150 mg 安慰剂）。曲唑酮缓释片和安慰剂在外观、味道和气味上是相同的。

#### 试验过程

该研究包括筛选阶段、冲洗阶段和双盲治疗阶段。在筛选（第 1 次访视，第 7 天）、基线（第 2 次访视，第 0 天）和治疗第 7、14、21 和 42 天（分别为第 3、

4、5 和 6 次访视) 对患者进行评估。患者经过 1-7 天的安慰剂洗脱期, 随机分配接受曲唑酮缓释片或安慰剂治疗 6 周。在 1 周内将曲唑酮滴定至推荐剂量 (每天两次 150 毫克)。患者在第 0-3 天晚上首次服用 75 毫克曲唑酮缓释片或安慰剂, 在第 4-7 天晚上首次服用两片 75 毫克曲唑酮缓释片或安慰剂。在剂量滴定 1 周后, 患者继续每天服用两次 150 毫克曲唑酮缓释片或安慰剂。治疗 3 周后被认为无反应的患者 (临床总体印象-整体改善评分 > 3) 采用大剂量曲唑酮缓释片或安慰剂 (450 mg/天) 进行治疗。

#### 依从性评估

大多数患者在每次就诊时都由其护理者陪同, 治疗由护理者监督。研究者通过计算每次随访的剩余药物来评估依从性。如果患者服用 80% 的药物, 依从性被认为是良好的。

#### 疗效和安全性评估

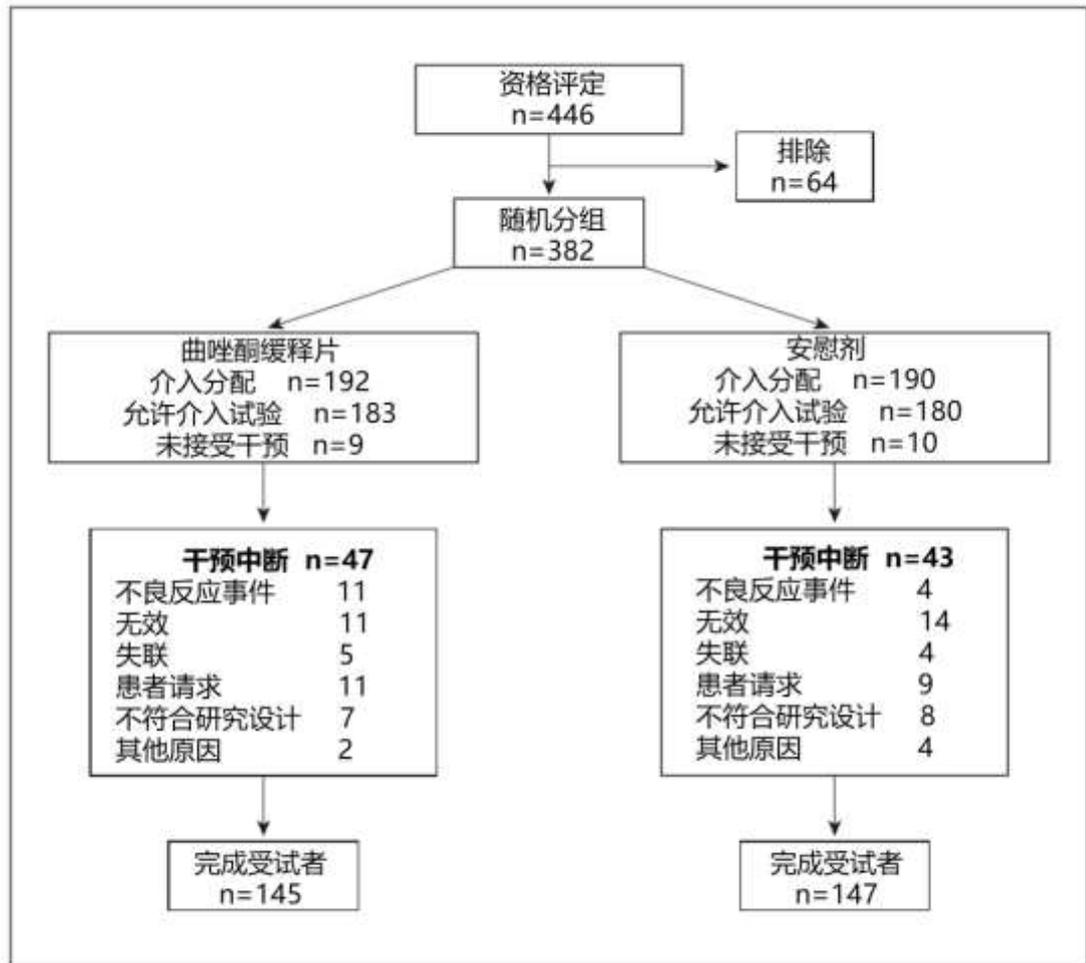
主要疗效测量是从基线到研究期末 HAMD-17 总分的变化。次要疗效测量包括有效率和缓解率、临床总体印象的分布——疾病严重程度 (CGI-S) 和临床总体印象——研究结束时疾病改善 (CGI-I) 有效率, 以及 HAMD-14 总分和睡眠质量的变化 (匹兹堡睡眠评估)。有效定义为 HAMD-17 总分的变化  $\geq 50\%$ , 缓解定义为 HAMD17 总分  $\leq 7$ 。研究者将 CGI-I 有效定义为在最后一次研究访问时被研究者评估为“轻微改善”、“显著改善”或“非常改善”的患者。

所有研究者都接受了使用研究量表的培训, 并通过了一致性测试。在第一次访问时, 收集了有关社会人口统计学、医学和精神病史的信息。在基线和第 6 周

获得实验室检查结果（血尿常规检查、肝肾功能和空腹血糖）。在基线和第 2 周和第 6 周进行心电图检查。每次就诊时，进行身体和神经检查，记录血压和体重。研究者还记录了患者或护理者每次就诊时服用的药物数量和不良反应事件。如果患者出于任何原因退出研究，则记录日期和原因，最后一次就诊被视为终点。

## 统计分析

使用 SAS 版本 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, N.C., USA) 进行统计分析。连续变量用平均值 (标准差, 标准差) 描述, 分类变量用频率和百分比报告。在意向治疗 (ITT) 和按方案 (PP) 人群中进行疗效分析。ITT 人群定义为所有接受 1 剂以上药物治疗且有 1 次以上有效基线后疗效评估数据的患者。PP 人群被定义为完成研究的所有随机患者, 没有严重违反方案, 研究结束时有 HAMD-17 评分。最后一个观察结转 (LOCF) 方法替换缺失值, 以考虑中断率的潜在差异。采用参数 (协方差分析, ANCOVA) 或非参数 (Cochranmantel-Haenszel) 检验, 比较两组患者的连续基线数据。适当时, 采用 $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验, 以确保各组间基线定性数据的可比性。采用 ANCOVA, 以治疗和治疗中心为因子, 以基线 HAMD-17 总分为协变量, 考虑治疗和治疗中心之间的相互作用, 分析从基线到研究结束的变化 (HAMD-17 总分、HAMD-14 总分和 PQSI 总分)。如果这种相互作用在 0.10 时没有统计学意义, 则将其从模型中移除。组间应答率和缓解率比较, 用 $\chi$ 检验或 Fisher 精确检验进行 GCI-S、GCI-I 和耐受性比较。



## 结果

### 患者特点

在筛选的 446 名患者中，共 382 名患者随机接受曲唑酮缓释片 (n=192) 或安慰剂 (n=190)。其中 90 名患者 (曲唑酮缓释片, n=47; 安慰剂, n=43) 停止研究，最终 292 名患者 (曲唑酮缓释片, n=145; 安慰剂, n=147) 完成试验。两组在停药率方面无显著差异 (P=0.671)。ITT 人群包括安全人群中的 363 名患者。PP 人群包括 332 名患者 (延长用药时间, n=185; 安慰剂, n=181)。两组在基线社会人口统计学和临床特征方面无显著差异。曲唑酮缓释片的平均最大剂量为 273.11 mg/天，安慰剂组为 290.92 mg/天，两组间有显著性差异 (P<0.001)。曲唑酮缓释片组 (n=23) 需要增加剂量的患者数少于安慰剂组

(n=47), 两组间有显著性差异 (p=0.001)。

表1 基线社会人口统计学细节和临床特征

特征	曲唑酮缓释片 (n=183)	安慰剂 (n=180)	$\chi^2/F$	P值
平均年龄±标准差 岁	39.5±12.7	38.3±12.2	0.775	0.891
性别, n (%)				
女性	113 (61.7)	110 (61.1)	0.0187	0.891
男性	70 (38.3)	70 (38.9)		
平均体重±标准差 kg	60.2±11.9	60.0±9.8	0.027	0.869
平均呼吸±标准差 次/分钟	18.8±1.2	18.8±1.2	0.343	0.559
平均心率±标准差 跳/分钟	75.6±7.8	74.7±8.6	1.314	0.252
平均收缩压±标准差 mm Hg	113.6±12.5	113.3±11.3	0.023	0.878
平均舒张压±标准差 mm Hg	73.8±7.8	73.5±7.9	0.035	0.851
平均HAMD-17评分±标准差	21.6±2.8	21.9±3.4	1.045	0.307
平均HAMD-14评分±标准差	16.5±5.5	17.0±5.6	0.626	0.429
平均PSQI评分±标准差	12.6±3.7	12.9±4.3	0.707	0.401

## 疗效

曲唑酮缓释片组和安慰剂组的患者的 HAMD-17 总评分的变化: 基线时的平均 HAMD-17 总评分分别为 21.6 (标准差 2.8) 和 21.9 (标准差 3.4)。上一次研究访视 (locf) 时, 主动治疗组的相应平均分为 10.8 (sd 6.4), 安慰剂组的相应平均分为 13.8 (sd 6.9)。因此, 从基线到最后一次研究访问的 HAMD-17 总分的变化在长期释放曲唑酮组平均下降了 11.07 (标准差 6.5), 而在安慰剂组平均下降了 8.29 (标准差 6.5)。这一差异对长期释放曲唑酮组有统计学意义 (p<0.001), 在校正基线值后仍有统计学意义 (p<0.05)。曲唑酮缓释片组的 HAMD-17 总分相应变化百分比为 51%, 安慰剂组为 38%。与安慰剂组相比, 曲唑酮缓释片组在治疗后 1 周、2 周、3 周和 6 周时的 HAMD-17 平均总分有显著改善。有显著差异 (p<0.05) (图 2 a)。

## HAMD-14 总分的变化

从基线到最后一次研究访问的 HAMD-14 总分变化在曲唑酮缓释片组中平

均下降了 8.89 (标准差 5.2), 而在安慰剂组中平均下降了 6.66 (标准差 5.3)

(图 2 b)。这一差异有统计学意义 ( $p=0.005$ ), 校正基线值后仍具有统计学意义 ( $p<0.05$ )。曲唑酮缓释片组的 HAMD-14 总分变化百分比为 54%, 安慰剂组为 39%。

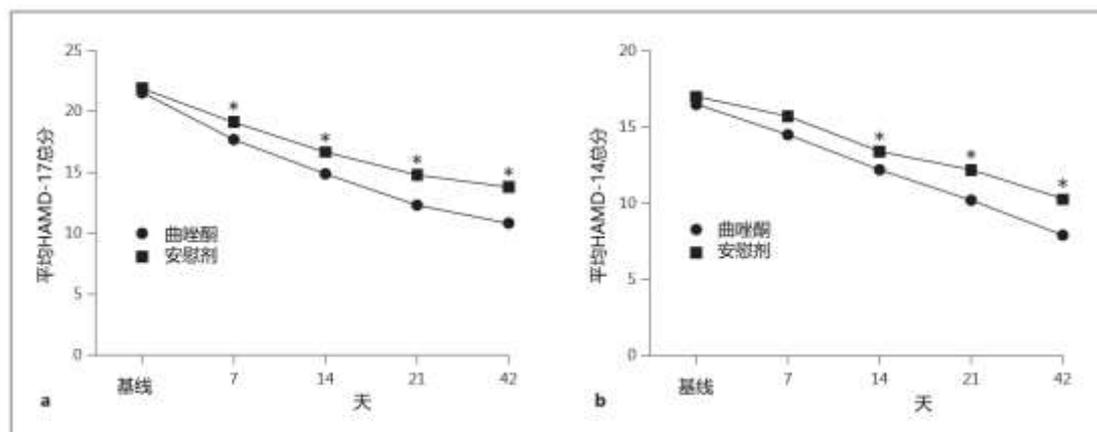


图2 ITT/LOCF人群的平均HAMD-17 (a) 和HAMD-14 (b) 总分。  
\*两组之间的统计显著性差异 ( $P<0.05$ )。

### 有效率和缓解率

曲唑酮缓释片与安慰剂组的有效率分别为 59.6% (109/183) 和 37.2% (67/180), 两组间有显著差异 ( $P<0.001$ )。曲唑酮缓释片组的缓解率显著高于安慰剂组[35.5% (65/183) vs.22.2% (40/180),  $p=0.005$ ]。在曲唑酮缓释片组和安慰剂组中, 剂量增加(450 mg/天)的患者的有效率分别为 30.4%和 27.7%, 两组间无显著差异 ( $p=0.811$ )。剂量增加 (450 毫克/天) 患者的缓解率在曲唑酮缓释片组和安慰剂组中分别为 26.1%和 12.8%, 组间无显著差异( $p=0.168$ )。

### 疾病严重程度 (CGI-S)

对 CGI-S 的评估表明, 两组在最后一次访视时有显著差异 ( $p=0.004$ ) (图 3a)。基线时, 大多数患者 (曲唑酮 148/183, 80.9%; 安慰剂 143/180, 79.4%) 被认为是中度或明显的疾病障碍, 曲唑酮组只有 1 名患者被认为是边缘患者。研

究结束时，两组中 80%以上的患者被认为是正常、边缘或轻度疾病（曲唑酮 144/157, 91.7%；安慰剂 129/149, 86.6%），更多的患者被认为是正常的（曲唑酮 34/157, 21.7%；安慰剂 19/149, 12.8%）。

### 疾病改善 (CGI-I) 有效率

在上一次研究访问中，接受曲唑酮缓释片 (locf) 的患者中 CGI-I 应答者的百分比与安慰剂组相比有统计学差异 ( $p < 0.001$ )；157 名接受曲唑酮缓释片 (94.3%) 的患者中有 148 名 (最低、大部分或非常多) 与 149 名患者中的 127 名 (8 名) 相比“改善” (最低、大部分或非常多)。5.2%) 接受安慰剂 (图.3b)。

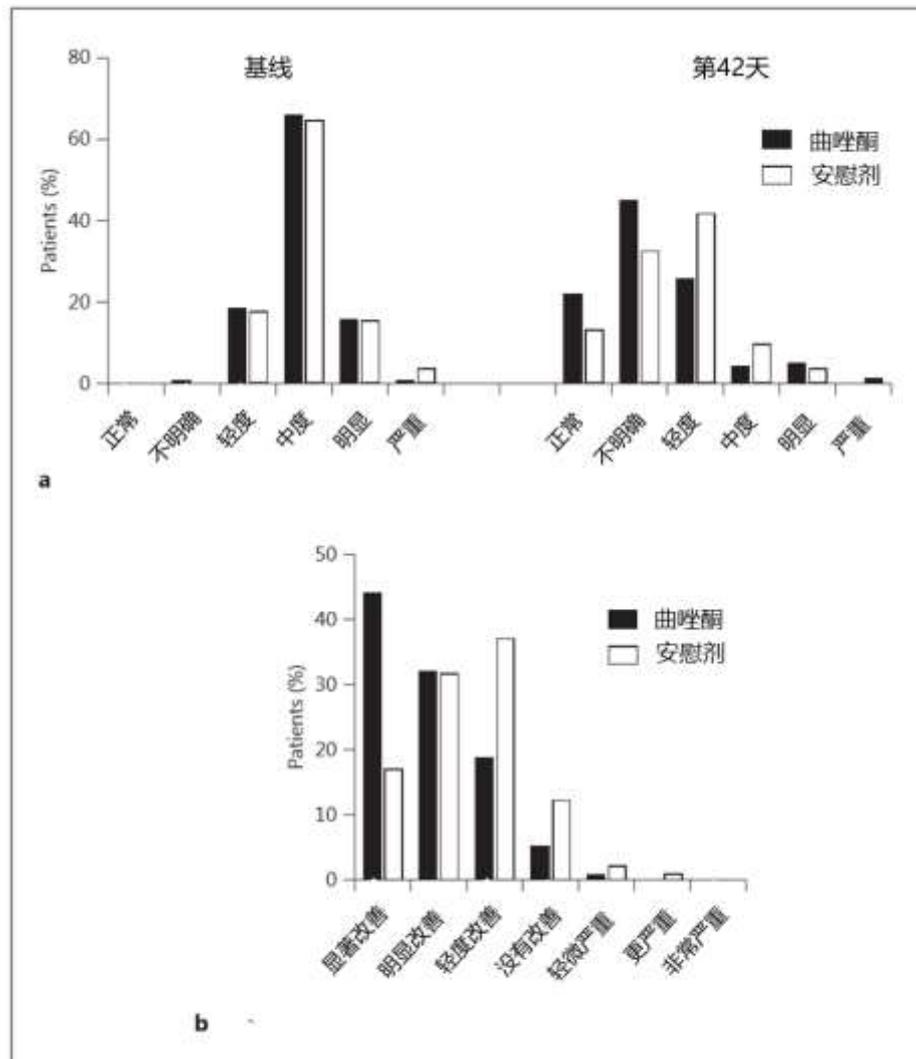


图3 a ITT/LOCF人群基线和第42天的CGI-S  
b ITT/LOCF人群第42天的CGI-I

## 睡眠质量

曲唑酮缓释片组从基线到最后一次研究访问的 PQSI 总分平均下降 6.4 (sd 4.1), 而安慰剂组为 4.5 (sd 4.3), 这一差异有统计学意义 ( $p < 0.001$ )。

表2 持续六周治疗过程中的不良反应事件

不良反应	曲唑酮缓释片 (n=185)	安慰剂 (n=181)	$\chi^2$	P值
头晕	37 (20)	13 (7.2)	12.744	0.000
口干	20 (10.8)	13 (7.2)	1.468	0.226
嗜睡	20 (10.8)	2 (1.1)	15.255	0.000
恶心	11 (5.9)	5 (2.8)	2.218	0.136
头痛	10 (5.4)	4 (2.2)	2.539	0.111

n (%) 表示数值 (百分比)。不良事件 > 5% 被列举显示; 一些患者经历了 > 1 种不良事件。

## 安全性和耐受性

在研究过程中, 366 名患者中有 156 名患者报告了 241 例不良事件。曲唑酮缓释片组与安慰剂组有显著性差异[100 (54.1%) vs. 56 (30.9%),  $P < 0.001$ ]。表 2 中出现的不良事件  $\geq 5\%$ : 治疗组和安慰剂组的最常见不良事件 (头晕和嗜睡除外) 相同 (表 2)。总的来说, 大多数情况下, 曲唑酮缓释片的患者的不良事件为轻度到中度。在研究过程中, 曲唑酮缓释片组只有 1 名患者出现严重的不良事件。一名接受曲唑酮缓释片治疗的患者在治疗 14 天后出现抑郁症状, 治疗 2 周后 HAMD-17 总分增加了 4 分 (基线得分为 27 分)。考虑到抑郁症状的增加可能与曲唑酮缓释片有关, 曲唑酮缓释片的剂量逐渐减少并在 20 天停止。然后, 用度洛西汀治疗患者。在这段时间内, 服用 80 毫克度洛西汀 24 天和 6 次电击疗法后, 他的症状有所改善。在研究期间, 两个治疗组的生命体征 (血压、呼吸

频率、脉搏) 或体重没有显著变化。临床上不认为试验期间出现心电图异常。

## 讨论

我们的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究比较了曲唑酮缓释片和安慰剂对中国 MDD 患者的疗效和安全性。主要终点分析结果表明, 曲唑酮缓释片比安慰剂有统计学优势。所有次要终点也显示曲唑酮缓释片的统计学优势优于安慰剂。此外, 所有 ITT 人群中显著改善的终点也在 PP 人群中得到证明。曲唑酮缓释片耐受性良好: 大多数病例的不良事件为轻度到中度。治疗 6 周后, 曲唑酮缓释片组的平均 HAMD-17 总分明显低于安慰剂组。这些结果与其他曲唑酮制剂治疗 MDD 疗效的证据一致[6-9]。在我们的研究中, 曲唑酮组在基线时的 HAMD-17 总分与两个类似的欧洲多中心、双盲、随机试验报告的总分一致。[7, 8]但从基线到研究结束, HAMD-17 总分的变化以及有效率和缓解率 (分别为-11.07、59.6 和 35.5%) 低于其他两项研究 (分别为-14.6、87.3%和 69.1%; 分别为-12.9、74.2%和 59.7%)。这可能是因为我们研究中的曲唑酮缓释片的平均日剂量 (273.11 mg) 低于其他两项研究的平均日剂量 (305 和 297 mg)。与另一种曲唑酮缓释制剂 (一天一次的制剂, TZCOAD, Oleptro TM) [9]相比, 两种制剂在第一周都有反应, 但我们的研究比 Sheehan 等人 (59.6 vs.54.0%) [9] 有更多的 HAMD-17 评分改善。

曲唑酮缓释片在第一周有反应, 并显示出 HAMD-17 评分的早期改善。曲唑酮缓释片组治疗 3 周后需要增加剂量的患者比例低于安慰剂组 (12.6 vs.26.1%)。同时, 曲唑酮缓释片组中在治疗 3 周后需要增加剂量的患者(26.1%), 在研究结束时表现出症状缓解。因此, 对于在 3 周治疗后仍未出院的患者, 应考

考虑增加至 450 毫克的剂量。研究表明, 与安慰剂相比, 曲唑酮明显改善睡眠质量, 这一结果与之前的研究一致[9]。此外, 对于那些有睡眠障碍的抑郁患者来说, 与使用舍曲林和帕罗西汀相比, 这些患者的睡眠障碍的得到显著改善 [7, 8]。众所周知, 小剂量 (25-100 毫克) 的曲唑酮具有催眠药的治疗活性。[11]。Wichniak 等人[12]比较曲唑酮治疗有/无催眠药使用史的原发性失眠患者的疗效。他们发现, 曲唑酮可以改善睡眠质量和日间功能, 这种改善与之前使用过的催眠药无关。此外, Kaynak 等人观察到曲唑酮在治疗抑郁伴失眠患者的有效性。Zavacka 等人[14]观察到曲唑酮改善了非抑郁患者原发性失眠和认知。与认知行为疗法相比, 曲唑酮显著延长了慢波睡眠时间。因此, 曲唑酮可能是治疗伴随睡眠障碍的重度抑郁症患者的治疗选择。曲唑酮缓释剂耐受性良好: 大多数不良事件的强度为轻度到中度, 且很少中断治疗, 这与其他研究相一致。

[7—9]。本实验中曲唑酮缓释片组有 11 例 (6.0%) 患者, 安慰剂组有 4 例 (2.2%) 患者因不良事件 (如嗜睡和头晕) 而停药。在其他研究中, 接受曲唑酮缓释片治疗的患者因不良事件 (如头晕、镇静、嗜睡[9], 焦虑、失眠和震颤[8]) 而中断治疗。

总之, 由于抑郁症治疗具有安慰剂效应, 本实验采用双盲、安慰剂对照随机 (1:1) 设计。结果表明, 安慰剂组在研究结束时的疗效指标较基线有所改善, 差异有统计学意义, 但曲唑酮缓释片组的疗效改善幅度更大, 进一步证明曲唑酮缓释片优于安慰剂治疗。曲唑酮缓释片在治疗第 1 周即改善, 这种改善一直持续到研究结束 (第 6 周)。此外, 逐渐增加给药方案显示出良好的安全性, 大多数不良反应为轻度到中度 ( $\geq 5\%$ ), 包括头晕、口干、嗜睡和恶心。

鸣谢

本研究得到国家自然科学基金(批准号 201002003)、国家自然科学基金(批准号 81270019) 和国家重大科技新药创新与发展重大科技项目(2012ZX09303014-1001) 的支持。

声明

作者没有需要披露的利益冲突。