

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.09.008

小剂量喹硫平治疗失眠症 50 例疗效观察

侯云跃¹, 乐发国^{2△}

(1. 重庆市精神卫生中心, 重庆 400020; 2. 陆军军医大学第三附属医院·野战外科研究所睡眠心理中心, 重庆 400040)

摘要:目的 探讨小剂量喹硫平治疗失眠症的临床疗效。方法 选择医院 2016 年 7 月至 2017 年 8 月收治的失眠症患者 100 例, 随机分为两组, 各 50 例。对照组予地西洋治疗, 观察组给予地西洋联合小剂量喹硫平治疗, 治疗 8 周后。结果 观察组总有效率为 94.00%, 显著高于对照组的 78.00% ($P < 0.05$); 两组患者治疗后匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)各观测指标评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 观察组除入睡时间无明显差异外, 其他各指标均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组睡眠潜伏期显著低于对照组 ($P < 0.05$), 睡眠总时间与睡眠效率显著优于对照组 ($P < 0.05$); 观察组发生不良反应共 38 例, 显著低于对照组的 52 例 ($P < 0.05$)。结论 小剂量喹硫平可有效改善失眠症患者的临床疗效, 安全性较高, 可用于辅助治疗。

关键词:小剂量; 喹硫平; 失眠症; 临床疗效

中图分类号: R969.4; R971+.3

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)09-0026-03

Clinical Observation on Low-Dose Quetiapine in Treating 50 Patients with Insomnia

Hou Yunyue¹, Le Faguo²

(1. Chongqing Mental Health Center, Chongqing, China 400020; 2. Sleep and Psychology Center, Research Institute of Field Surgery, The Third Affiliated Hospital of the Army Medical University, Chongqing, China 400040)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of low-dose quetiapine in the treatment of patients with insomnia. **Methods** Totally 100 patients with insomnia admitted to our hospital from July 2016 to August 2017 were selected and randomly divided into two groups, 50 cases in each group. The control group was given diazepam, while the observation group was given diazepam combined with low-dose quetiapine. The two groups were treated for 8 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 94.00%, which was significantly higher than 78.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of PSQI in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). Excepted for the time of falling asleep, the other indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The sleep latency in the observation group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$), and the total sleep time and sleep efficiency were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The cases of adverse reactions in the observation group were 38 cases, which were significantly less than 52 cases in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Low-dose quetiapine can significantly improve the clinical efficacy of insomnia patients, and it has high safety, which can be used as an adjuvant therapy for insomnia patients.

Key words: low-dose; quetiapine; insomnia; clinical effect

失眠症是一种睡眠障碍性疾病, 患者入睡困难, 或睡眠维持存在障碍, 或醒后难以再次入睡, 同时伴有不同程度的日间功能障碍^[1]。现代医学认为, 睡眠与觉醒是 γ -氨基丁酸(GABA)调节的传输抑制模式与谷氨酸调节的传输激活模式之间的一种平衡状态^[2], 当这种平衡节律受到破坏时, 就会出现睡眠问题。国际睡眠障碍分类(ICSD-2)将失眠分为适应性失眠、特发性失眠、医源性失眠、生理性失眠、心因性失眠、异相失眠、精神障碍引发的失眠、药物或其他物质引发的失眠、睡眠卫生不良及未分类失眠等类型^[3]。第10版《国际疾病分类》(ICD-10)提出了相应的诊断标准, 包括主诉、临床症状、症状持续时间、症状对日间功能的影响等标准^[4]。

2017年版《中国失眠症诊断和治疗指南》将失眠症的诊断标准分为主诉、睡前状况、睡眠-觉醒规律、夜间症状、日间活动和功能、其他病史、体格检查、实验室检查、精神检查及家族史等评估内容^[5]。失眠症的临床治疗药物以第2代苯二氮䓬类药物为主, 在经济性与治疗效果方面都有确切的临床证据, 地西洋是代表药物。喹硫平是一种抗精神病药物, 是近年来临床使用的一种新的失眠治疗药物。本研究中探讨了地西洋联合小剂量喹硫平治疗失眠患者的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 均符合国际睡眠障碍(ICSD-3)^[6]的失眠

第一作者: 侯云跃, 男, 大学本科, 主治医师, 主要从事重性精神病临床工作, (电话)023-67517364(电子信箱)25341793@qq.com。

△通信作者: 乐发国, 男, 博士研究生, 副主任医师, 主要研究方向为失眠障碍的发病机制, (电子信箱)mnyfg@163.com。

症诊断标准;病程超过2个月,睡眠潜伏期超过30 min,或夜间觉醒次数超过3次,或每夜总睡眠时间低于6.5 h;睡眠障碍对日间功能有严重影响;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者对本研究知情,并签署知情同意书。

排除标准:其他精神疾病;酒精或其他药物依赖症;心、肝、肺、肾等严重脏器功能障碍;妊娠期或哺乳期妇女;有阿普唑仑、氯硝西洋、唑吡坦、艾司唑仑、劳拉西泮、咪达唑仑、三唑仑等其他抗失眠症苯二氮草类药物服用史,且疗效不佳,服药剂量大,换药经历多;对治疗所用药物过敏;严重躯体疾病;药源性失眠;就诊前有喹硫平服用史。

病例选择与分组:选择医院2016年7月至2017年8月收治的失眠症患者100例,按随机数字表法分为两组,各50例。观察组中,男29例,女21例;年龄37~82岁,平均 (44.83 ± 11.72) 岁;病程4~96个月,平均 (54.81 ± 9.26) 个月;主诉多梦8例,白天无精力9例,睡眠不深16例,早醒17例。对照组中,男27例,女23例;年龄35~80岁,平均 (42.65 ± 12.33) 岁;病程4~95个月,平均 (53.26 ± 9.47) 个月;主诉多梦9例,白天无精力9例,睡眠不深14例,早醒18例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组患者给予地西洋片(华中药业股份有限公司,国药准字H42021528,规格为每片2.5 mg)治疗,初次剂量为2.5 mg/d,视症状严重情况逐渐增加剂量至5~10 mg/d。观察组患者在此基础上加用富马酸喹硫平片(商品名启维,湖南洞庭药业股份有限公司,国药准字H20010117,规格为每片0.1 g),初次剂量为25 mg/d,持续服药7 d,症状无改善者逐渐增加剂量至50~100 mg/d,持续治疗14 d仍无改善者继续增加剂量至200 mg/d。两组均治疗8周,治疗期间不再服用其他镇静催眠药物。

1.3 观察指标与疗效判定标准

匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评估^[7]:均于正式治疗

前2 d,使用睡眠监测记录仪连续监测2个夜间的睡眠情况,取监测最高值作为睡眠指标治疗前基线值,治疗8周末监测1个夜间睡眠情况,包括睡眠潜伏期、入睡时间、睡眠效率、睡眠时间、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍及总分。得分越高,表示睡眠质量越差。

疗效判定标准^[8]:以PSQI总评分的减分率作为疗效判定标准,减分率=(基线总分-治疗后总分)/基线总分。痊愈为减分率 $\geq 80\%$;显效为 $50\% \leq \text{减分率} \leq 79\%$;有效为 $30\% \leq \text{减分率} \leq 49\%$;无效为减分率 $< 30\%$ 。以前三者合计为总有效。

不良反应:采用药物副反应量表(TESS)评估。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件包分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表1至表4。

3 讨论

失眠症发病机制较复杂,因此类型众多,且性别、年龄、遗传、性格等自身易感因素、生活质量、人际关系、社

表1 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=50$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	13(26.00)	29(58.00)	5(10.00)	3(6.00)	47(94.00)*
对照组	3(6.00)	26(52.00)	10(20.00)	11(22.00)	39(78.00)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 10.631$,* $P < 0.05$ 。

表2 两组患者睡眠潜伏期、睡眠总时间和睡眠效率比较($\bar{X} \pm s$, $n=50$)

组别	时间	睡眠潜伏期(min)	睡眠总时间(h)	睡眠效率(%)
观察组	治疗前	75.62 ± 17.54	3.15 ± 1.48	57.63 ± 14.73
	治疗后	$19.84 \pm 6.47^*$	$7.58 \pm 0.69^*$	$91.74 \pm 13.58^*$
对照组	治疗前	74.75 ± 17.82	3.36 ± 1.23	55.69 ± 15.25
	治疗后	$29.92 \pm 7.53^*$	$6.08 \pm 1.31^*$	$67.83 \pm 12.61^*$
t 值		7.179	7.164	9.123
P 值		0.000	0.000	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表3同。

表3 两组患者PSQI各观测指标评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=50$)

组别	时间	睡眠质量	入睡时间	睡眠效率	睡眠时间	睡眠障碍	催眠药物	日间功能障碍	总分
观察组	治疗前	2.52 ± 0.51	2.66 ± 0.41	2.74 ± 0.51	2.73 ± 0.42	2.51 ± 0.39	1.91 ± 0.87	2.47 ± 0.58	18.05 ± 1.94
	治疗后	$0.71 \pm 0.26^*$	$0.97 \pm 0.46^*$	$0.91 \pm 0.25^*$	$0.95 \pm 0.27^*$	$0.68 \pm 0.32^*$	$0.61 \pm 0.24^*$	$0.75 \pm 0.38^*$	$4.86 \pm 1.63^*$
对照组	治疗前	2.64 ± 0.52	2.53 ± 0.52	2.71 ± 0.48	2.69 ± 0.48	2.52 ± 0.41	2.04 ± 0.62	2.48 ± 0.53	18.16 ± 1.68
	治疗后	$1.03 \pm 0.25^*$	$1.12 \pm 0.47^*$	$1.15 \pm 0.44^*$	$1.21 \pm 0.42^*$	$0.85 \pm 0.18^*$	$1.86 \pm 0.82^*$	$1.76 \pm 0.62^*$	$8.17 \pm 1.55^*$
t 值		6.273	1.613	3.353	3.682	3.274	15.209	9.821	10.406
P 值		0.000	0.110	0.001	0.000	0.002	0.000	0.000	0.000

表4 两组患者不良反应发生情况比较(例, $n=50$)

组别	恶心	头晕	乏力	失眠	嗜睡	食欲增强	BMI 增加	体位性低血压	便秘	小计
观察组	11	5	3	3	4	3	2	1	6	38*
对照组	9	7	4	11	7	6	0	0	8	52

注: BMI 为体质量指数; 与对照组比较, $\chi^2=21.778$, $*P<0.05$ 。

会经济条件及睡眠环境等外部条件都可能成为发病原因。失眠患者多数为敏感体质类型, 易受到外界刺激的干扰。

苯二氮䓬类药物是目前临床使用最广泛的失眠症治疗药物, 能降低该神经元的警觉性, 发挥催眠效果^[9], 进而减少入睡时间、觉醒时间及次数, 并增加总睡眠时间。但该类药物容易产生依赖性与耐受性, 患者停药后会出现反跳性失眠和多梦等多种不良反应^[10], 这也是本研究中对照组出现失眠例数较多的原因。

喹硫平主要用于治疗精神分裂症。有研究表明, 5-羟色胺(5-HT)与睡眠有密切关系, 脑中中缝核、孤束核、杏仁核与海马等多部位中的5-HT神经元和神经纤维都会对睡眠发挥调节作用^[11], 前2个部位也是诱导睡眠的重要部位。同时, 5-HT还与情感障碍有密切关系。喹硫平对于D₂, 5-HT, H₁受体和 α_1 受体均有阻断作用, 其中D₂, 5-HT, H₁受体均与睡眠-觉醒机制有密切关系。喹硫平对5-HT_{2A}受体的拮抗作用, 能增加慢波睡眠, 还对觉醒有良好的修复作用, 减少入睡潜伏期、觉醒次数、觉醒时间, 增加总睡眠时间, 提高睡眠效率。喹硫平对 α_1 有很高的亲和力, 通过激动该受体刺激患者清醒, 且能激动抗肾上腺素能活性, 影响患者睡眠与觉醒, 还可降低患者噩梦次数, 避免其觉醒的痛苦。在部分国家, 喹硫平在年轻女性失眠症患者群体中的处方用量正在逐渐增加, 已成为一种安全性更高的抗失眠药物^[12]。本研究结果表明, 与对照组相比, 观察组临床总有效率、PSQI各观测指标改善情况均有明显差异($P<0.05$), 且不良反应也显著更少($P<0.05$)。同时, 喹硫平也可能因对去甲肾上腺素转运体的抑制作用而引发低血压^[13], 还会造成患者体质量增加, 小剂量喹硫平的安全性仍处于论证中, 还需要大量、多中心和双盲的临床试验证实。目前, 喹硫平多数情况下仍用于疾病控制不佳或顽固性、慢性失眠症的辅助治疗^[14]。

综上所述, 小剂量喹硫平治疗失眠症患者临床疗效显著, 安全性也较高, 可

用于辅助治疗。

参考文献:

- [1] 沙中玮, 徐建. 失眠症的中西医治疗进展[J]. 东南国防医药, 2016, 18(2): 182-184.
- [2] Winsky-Sommerer R. Role of GABAA receptors in the physiology and pharmacology of sleep[J]. European Journal of Neuroscience, 2009, 29(9): 1779-1794.
- [3] American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual[M]. 3rd edition. Diagnostic Coding Manual, 2014: 2313.
- [4] Listed N. Implementation of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10) [M] // International statistical classification of diseases and related health problems, World Health Organization, 1994: 65.
- [5] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(24): 1856-1884.
- [6] American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders (3rd ed.) [M]. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014: 114-115.
- [7] 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册: 增订版[M]. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 375-378.
- [8] 张应忠, 侯言彬. 小剂量喹硫平对比唑吡坦治疗老年失眠症的临床观察[J]. 中国药房, 2014, 25(8): 717-719.
- [9] 陈莹, 陈仁云. 小剂量喹硫平治疗失眠症的临床观察[J]. 神经损伤与功能重建, 2013, 8(5): 388-389.
- [10] 韦少俊, 黄信荣. 联合小剂量喹硫平治疗失眠症临床观察[J]. 中外健康文摘, 2010, 7(24): 50-51.
- [11] Portas CM, Bjorvatn B, Fagerland S, et al. On-line detection of extracellular levels of serotonin in dorsal raphe nucleus and frontal cortex over the sleep/wake cycle in the freely moving rat[J]. Neuroscience, 1998, 83(3): 807-814.
- [12] Karsten J, Hagenau LA, Kamphuis J, et al. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial[J]. Journal of Psychopharmacology, 2017, 31(3): 327-337.
- [13] Kamphuis J, Taxis K, Schuiling-Veninga CC, et al. Off-Label Prescriptions of Low-Dose Quetiapine and Mirtazapine for Insomnia in The Netherlands[J]. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2015, 35(4): 468-470.
- [14] 袁松, 王旭东. 喹硫平辅助方案对症状控制不佳广泛性焦虑症患者的临床分析[J]. 现代实用医学, 2015, 27(3): 314-315.

(收稿日期: 2017-11-28; 修回日期: 2018-01-02)

本栏目由

国药控股云南有限公司

协办