

## 度洛西汀联合帕利哌酮治疗躯体形式障碍患者的疗效及安全性分析

胡庭刚, 谢叶青, 钟秦

攀枝花市第三人民医院 药剂科, 四川 攀枝花 617002

**【摘要】目的** 探讨度洛西汀联合帕利哌酮治疗躯体形式障碍患者的疗效及安全性。**方法** 选取2019年7月至2021年10月攀枝花市第三人民医院接受治疗的躯体形式障碍患者,采用随机数字表法将其分为奥氮平组和帕利哌酮组。两组患者均由专业的咨询师进行森田疗法相关的心理治疗,奥氮平组在心理治疗的基础上给予度洛西汀联合奥氮平治疗,帕利哌酮组给予度洛西汀联合帕利哌酮治疗。比较两组患者的疗效,治疗前及治疗后2周、4周和8周测试的汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和90项症状自评量表(SCL-90)评分,并比较两组患者的不良反应发生情况。**结果** 共纳入106例患者,奥氮平组和帕利哌酮组各53例。治疗后,帕利哌酮组患者的治疗总有效率为83.02%,显著高于奥氮平组患者的62.26%,差异有统计学意义( $\chi^2=5.744, P=0.017$ )。治疗前,两组患者的HAMD评分、HAMA评分和SCL-90评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后2周、4周和8周时,两组患者的HAMD评分、HAMA评分和SCL-90评分均显著低于本组治疗前,且帕利哌酮组患者治疗后各时点的HAMD评分、HAMA评分和SCL-90评分均低于奥氮平组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗期间,帕利哌酮组患者的不良反应总发生率为30.19%,显著低于奥氮平组患者的50.94%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.735, P=0.030$ )。**结论** 度洛西汀联合帕利哌酮治疗躯体形式障碍相比与度洛西汀联合奥氮平疗效更好,抑郁症状控制更加迅速,且安全性高,值得在临床推广使用。

**【关键词】** 躯体形式障碍;度洛西汀;奥氮平;帕利哌酮;疗效

**【中图分类号】** R971;R749.4

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2023)04-0069-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.04.014

## Efficacy and safety of duloxetine combined with paliperidone in the treatment of somatoform disorders

HU Ting-gang, XIE Ye-qing, ZHONG Qin

Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Panzhihua, Sichuan Panzhihua 617002, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy and safety of duloxetine combined with paliperidone in the treatment of somatoform disorders. **Methods** The patients with somatoform disorders who were treated in the Third People's Hospital of Panzhihua City from July 2019 to October 2021 were selected and divided into olanzapine group and paliperidone group by random number table method. The patients in both groups were treated with Morita therapy-related psychotherapy by professional consultants. The olanzapine group was treated with duloxetine combined with olanzapine on the basis of psychotherapy, and the paliperidone group was treated with duloxetine combined with paliperidone. The curative effects of the two groups were compared, as well as the scores of Hamilton depression scale (HAMD), Hamilton anxiety scale (HAMA) and symptom check list 90 (SCL-90) were tested before and after 2, 4 and 8 weeks of treatment, and the occurrence of adverse reactions in the two groups were compared. **Results** A total of 106 patients were included, including 53 patients in olanzapine group and 53 patients in paliperidone group. After treatment, the total effective rate in the paliperidone group was significantly higher than that in the olanzapine group (83.02% vs 62.26%,  $\chi^2=5.744, P=0.017$ ). Before treatment, there were no significant differences in the HAMD score, HAMA score and SCL-90 score between the two groups ( $P<0.05$ ). At 2, 4 and 8 weeks, the HAMD score, HAMA score and SCL-90 score in the two group were significant lower than those before treatment, and HAMD

score, HAMA score and SCL-90 score of paliperidone group were lower than olanzapine group at all time point after treatment ( $P<0.05$ ). During treatment, the total incidence of adverse reactions in the paliperidone group was significantly lower than that in the olanzapine group (30.19% vs 50.94%,  $\chi^2=4.735$ ,  $P=0.030$ ). **Conclusion** Compared with duloxetine combined with olanzapine, duloxetine combined with paliperidone in the treatment of somatoform disorder has better efficacy, more rapid control of depressive symptoms, and high safety, which is worthy of clinical promotion.

**【Key words】** somatic form disorder; duloxetine; olanzapine; paliperidone; curative effect

躯体形式障碍是一类以持续恐惧或相信各种躯体症状障碍占主导地位为特征的神经症<sup>[1]</sup>。患者有多种临床症状,包括呼吸系统、循环系统、消化系统和泌尿系统等<sup>[2-3]</sup>,同时还存在焦虑和抑郁情况。以往对于躯体形式障碍患者的治疗注重临床症状的改善,很容易忽视心理因素的存在<sup>[4-5]</sup>。目前临床常用的躯体形式障碍方法为药物治疗,抗抑郁药为其治疗主流,但大部分患者对其治疗结果并不满意<sup>[6-8]</sup>。经典抗抑郁药度洛西汀能明显增加脑组织中血清5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)水平,从而改善患者的情感症状和躯体症状,但治疗效果不尽人意。本研究就度洛西汀联合奥氮平或帕利哌酮治疗躯体形式障碍患者的疗效及安全性进行对比分析,以寻求更好的治疗方案,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选取2019年7月至2021年10月攀枝花市第三人民医院接受治疗的躯体形式障碍患者为研究对象。纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 岁;②均符合《CCMP-3中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》<sup>[9]</sup>中的躯体形式障碍诊断标准;③血常规、尿常规、心电图和肝肾功能检测均正常。排除标准:①合并其他主要器官功能不全者;②存在药物禁忌证者;③恶性肿瘤患者;④脉络膜脱离、糖尿病性视网膜病变患者;⑤合并精神疾病患者;⑥妊娠或哺乳期女性。本研究经医院医学伦理委员会批准(审批号:201906AD001),患者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 抽样与分组方法** 采用nQuery Advisor+nTerim样本量估算软件计算,公式 $n=z^2\sigma^2/d^2$ 。其中, $n$ 为样本容量, $z$ 为置信区间, $d$ 为抽样误差范围, $\sigma$ 为

标准差(0.5)。根据样本量与自变量3个不同的检测指标和维度,即基础资料、临床疗效、抑郁、焦虑、症状自评、不良反应的10~15倍,本研究选择最高倍数15倍,同时考虑20%~30%的样本流失率,同时严格按照病例纳入和排除标准筛选确定样本数量,并采用随机数字表法将其分为奥氮平组和帕利哌酮组。

**1.2.2 治疗方法** 两组患者均由专业的咨询师进行森田疗法相关的心理治疗,帮助其树立战胜疾病的信心。奥氮平组患者在心理治疗的基础上应用度洛西汀联合奥氮平治疗,予度洛西汀60 mg/d,早餐后口服,治疗2周后根据患者病情加量至120 mg/d;同时给予奥氮平2.5 mg/d,晚餐后口服,连续治疗8周。帕利哌酮组患者在心理治疗的基础上应用度洛西汀联合帕利哌酮治疗,予帕利哌酮缓释片(生产厂家:ALZA Corporation;批准文号:国药准字H20110514)3 mg/d,口服治疗;同时给予盐酸度洛西汀肠溶胶囊(生产厂家:Eli Lilly and Company;批准文号:国药准字H20110320)60 mg/d,口服,连续治疗8周。

**1.2.3 观察指标** 比较两组患者的临床疗效,治疗前及治疗后2周、4周和8周时应用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)和90项症状自评量表(symptom check list 90, SCL-90)对患者进行评分,并记录治疗期间患者的不良反应发生情况。

**1.2.4 判定标准** ①HAMD共17个条目,分为无、轻度、中度、重度和极重度5级,评分依次为0~4分,总分68分,得分越高代表患者抑郁症状越严重。该量表已经医院重测检定,Cronbach's  $\alpha$ 为0.69,具有较高的信效度。②HAMA共14个条目,分为无、轻度、中度、重度和极重度5级,评分依次为0~4分,总分56分,得分越高代表患者焦虑症状越严重。该量表已经医院重测检定,Cronbach's  $\alpha$ 为0.72,具有较

高的信效度。③SCL-90分为9个条目,选取其中与本研究相关的3个条目,即躯体化因子、抑郁因子和焦虑因子,采用5级评分法,1分为从无,2分为轻度,3分为中度,4分为相当重,5分为严重,得分越高代表患者症状越严重。该量表已经医院重测检定,Cronbach's  $\alpha$ 为0.68,具有较高的信效度。④以治疗8周后HAMA减分率评定两组患者的临床疗效,减分率=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分 $\times 100\%$ 。痊愈:HAMA减分率 $>75\%$ ;显著进步:HAMA减分率为 $50\% \sim 74\%$ ;进步:HAMA减分率为 $25\% \sim 49\%$ ;无效:HAMA减分率 $<25\%$ 。总有效率=(痊愈+显著进步+进步)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

**1.2.5 统计分析** 应用SPSS 25.0统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验,多组间差异采用单因素方差分析,组内多时点比较采用重复测量方差分析;计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料的比较

共纳入106例患者,奥氮平组和帕利哌酮组各53例。两组患者性别、年龄、病程、婚姻状况和文化程度比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

### 2.2 两组患者临床疗效的比较

治疗后,帕利哌酮组患者的治疗总有效率显著高

于奥氮平组,差异有统计学意义( $\chi^2=5.744, P=0.017$ ),见表2。

### 2.3 两组患者汉密尔顿抑郁量表评分的比较

治疗前,两组患者的HAMD评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后2周、4周和8周时,两组患者的HAMD评分均显著低于本组治疗前,且帕利哌酮组患者治疗后各时点的HAMD评分均低于奥氮平组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

### 2.4 两组患者汉密尔顿焦虑量表评分的比较

治疗前,两组患者的HAMA评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后2周、4周和8周时,两组患者的HAMA评分均显著低于本组治疗前,且帕利哌酮组患者治疗后各时点HAMA评分均低于奥氮平组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表4。

### 2.5 两组患者90项症状自评量表评分的比较

治疗前,两组患者的SCL-90躯体化、抑郁和焦虑因子评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后2周、4周和8周时,两组患者的SCL-90躯体化、抑郁和焦虑因子评分均显著低于本组治疗前,且帕利哌酮组患者治疗后各时点SCL-90躯体化、抑郁和焦虑因子评分均低于奥氮平组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表5。

### 2.6 两组患者不良反应发生情况的比较

治疗期间,两组患者均发生恶心、心动过速、头晕、出汗和睡眠障碍相关不良反应,帕利哌酮组患者不良反应总发生率显著低于奥氮平组,差异有统计学意义( $\chi^2=4.735, P=0.030$ ),见表6。

## 3 讨论

躯体形式障碍是一种精神障碍疾病的总称。患者往往需要反复接受治疗,且治疗期间会出现各种临床症状,如头痛、心悸、腹痛、呃逆、胃灼热、恶心、呕吐、瘙痒和刺痛感,并伴有焦虑和抑郁症状<sup>[6,10-12]</sup>,其严重程度与单纯抑郁的患者相似,且远高于胃肠道疾病患者<sup>[13-14]</sup>。躯体形式障碍患者的抑郁、焦虑和身体症状相互关联,形成恶性循环,使临床管理复杂化<sup>[15-16]</sup>。目前,临床对于躯体形式障碍的药物治疗多以5-HT再摄取抑制剂为主,但疗效不甚满意。近年来发现,抗抑郁药合并抗精神病药能提高躯体形式障

表1 两组患者一般资料的比较

项目	奥氮平组 (n=53)	帕利哌酮组 (n=53)	$\chi^2/t$ 值	P值
性别(n)			0.038	0.845
男	24	23		
女	29	30		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	40.67 $\pm$ 15.65	40.37 $\pm$ 15.44	0.096	0.924
病程(年, $\bar{x} \pm s$ )	5.65 $\pm$ 1.19	5.83 $\pm$ 1.53	0.738	0.462
婚姻状况(n)			0.041	0.840
已婚	33	34		
未婚或离异	20	19		
文化程度(n)			0.043	0.836
大学及以上	35	36		
高中及以下	18	17		

表 2 两组患者临床疗效的比较[n(%)]

组别	例数	痊愈	显著进步	进步	无效	总有效
奥氮平组	53	5(9.43)	12(22.64)	16(30.19)	20(37.74)	33(62.26)
帕利哌酮组	53	7(13.21)	18(33.96)	19(35.85)	9(16.98)	44(83.02)*

注:与奥氮平组比较,\* $P<0.05$

表 3 两组患者不同治疗时点汉密尔顿抑郁量表评分的比较(分, $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 8 周	F 值	P 值
奥氮平组	53	27.62±8.11	20.52±6.22*	14.45±1.06*	8.35±1.21*	132.859	<0.001
帕利哌酮组	53	27.81±8.28	16.61±5.28*	6.85±3.27*	3.65±1.27*	229.218	<0.001
t 值		0.119	3.489	16.096	19.506		
P 值		0.905	0.001	<0.001	<0.001		

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$

表 4 两组患者不同治疗时点汉密尔顿焦虑量表评分的比较(分, $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周	治疗后 8 周	F 值	P 值
奥氮平组	53	19.62±6.11	18.52±5.22*	14.45±2.06*	8.33±1.71*	76.428	<0.001
帕利哌酮组	53	19.81±6.28	15.61±4.28*	8.85±3.27*	4.65±0.27*	141.182	<0.001
t 值		0.158	3.138	10.549	15.475		
P 值		0.875	0.002	<0.001	<0.001		

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$

表 5 两组患者不同治疗时点 90 项症状自评量表评分的比较(分, $\bar{x}\pm s$ )

组别	躯体化因子	抑郁因子	焦虑因子
奥氮平组( $n=53$ )			
治疗前	3.01±0.78	3.21±0.88	3.25±0.64
治疗后 2 周	2.72±0.61*	3.02±0.72*	2.96±0.52*
治疗后 4 周	2.55±0.44*	2.45±0.62*	2.33±0.75*
治疗后 8 周	1.86±0.42*	1.89±0.42*	1.78±0.52*
F 值	34.521	37.905	46.100
P 值	<0.001	<0.001	<0.001
帕利哌酮组( $n=53$ )			
治疗前	3.05±0.77	3.25±0.87	3.25±0.67
治疗后 2 周	2.45±0.66*	2.45±0.71*	2.75±0.51*
治疗后 4 周	1.85±0.44*	1.55±0.62*	1.73±0.55*
治疗后 8 周	1.16±0.32*	1.29±0.52*	1.38±0.42*
F 值	93.597	71.802	124.734
P 值	<0.001	<0.001	<0.001
$t_1/P_1$ 值	0.266/0.791	0.235/0.814	0.000/1.000
$t_2/P_2$ 值	2.187/0.031	4.104/<0.001	2.099/0.038
$t_3/P_3$ 值	8.190/<0.001	7.473/<0.001	4.697/<0.001
$t_4/P_4$ 值	9.651/<0.001	6.535/<0.001	4.357/<0.001

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;  $t_1/P_1$  表示治疗前组间比较,  $t_2/P_2$  表示治疗后 2 周组间比较;  $t_3/P_3$  表示治疗后 4 周组间比较,  $t_4/P_4$  表示治疗后 8 周组间比较



表6 两组患者不良反应发生情况的比较[n(%)]

组别	例数	恶心	心动过速	头晕	出汗	睡眠障碍	合计
奥氮平组	53	9(16.98)	5(9.43)	6(11.32)	4(7.55)	3(5.66)	27(50.94)
帕利哌酮组	53	6(11.32)	3(5.66)	3(5.66)	3(5.66)	1(1.89)	16(30.19)*

注:与奥氮平组比较,\* $P<0.05$ 

碍患者的临床治疗效果<sup>[8]</sup>。

本研究对纳入的躯体形式障碍患者分别给予度洛西汀联合奥氮平及帕利哌酮治疗,结果显示,治疗后帕哌立酮组患者的HAMD评分、HAMA评分和SCL-90评分均显著低于奥氮平组,提示度洛西汀联合帕哌立酮治疗起效更快,总有效率更高,尤其对躯体症状改善更明显,与国外报道基本一致<sup>[17]</sup>。这可能是由于帕利哌酮是利培酮的主要代谢物,能阻断D<sub>2</sub>受体,改善患者的强迫症和疼痛感,还能阻断5-HT能和去NE能神经元的突触前膜,使突触前膜去极化,从顶裂突触小泡中释放5-HT和NE进入突触间隙,进而增强5-HT和NE的神经传递,发挥抗抑郁作用。度洛西汀是一种5-HT和NE双重再摄取抑制剂,可以抑制5-HT和NE的再摄取,增强患者中枢神经系统5-HT能与NE能的功能,提高5-HT和NE在调控情感及对疼痛敏感程度方面的作用,提高机体对疼痛的耐受力,改善躯体形式障碍患者的病情,与帕利哌酮联合应用效果更好。但对于帕利哌酮起效相对较快,是否与该药物能够较快缓解抑郁相关的躯体症状有关,尚待进一步研究。本研究结果还显示,度洛西汀联合帕利哌酮治疗后的不良反应发生率显著低于度洛西汀联合奥氮平,说明度洛西汀联合帕利哌酮引起的不良反应较少,临床使用更安全。究其原因,帕利哌酮对组胺H<sub>1</sub>的亲合力较低,而对胆碱能受体和毒蕈碱受体没有亲合力,组胺H<sub>1</sub>受体还可减少患者服用帕利哌酮的过度镇静作用,通过增强5-HT和NE神经传递发挥抗抑郁作用,与新型抗抑郁药度洛西汀联合应用具有更强的阻断作用,且临床效果更好。由于本研究为单中心,且研究的样本数量有限,因此有待进一步行大样本、多中心随机对照试验对本研究结果进行验证。

综上所述,度洛西汀联合帕利哌酮治疗躯体形式障碍相比于度洛西汀联合奥氮平疗效更好,抑郁症状控制更加迅速,且安全性高,值得在临床推广使用。

## 【参考文献】

- [1] 张成珍,时时,宋高峰. 氟西汀联合奥氮平治疗精神分裂阴性症状患者的效果[J]. 中国医药导报, 2021, 18(5): 113-116.
- [2] Ma M, Shi Z, Wu H, et al. Clinical implications of panic attack in Chinese patients with somatoform disorders[J]. J Psychosom Res, 2021, 146(6): 110509.
- [3] 李晞,时丽,姚尚武,等. 帕利哌酮缓释片联合奥氮平对精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子和神经生长因子水平及对代谢综合征影响[J]. 东南国防医药, 2021, 23(4): 368-371.
- [4] 符少剑,姚乾坤,卓东炳,等. 度洛西汀肠溶胶囊联合艾司西酞普兰片治疗老年躯体形式障碍的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(22): 2840-2843.
- [5] Gili M, Bauzá N, Vives M, et al. Validation of the spanish version of the screening for somatoform symptoms-2 scale for use in primary care[J]. Aten Primaria, 2020, 47(5): 273-278.
- [6] 李旭娟,刘家文,王涛,等. 小剂量帕利哌酮联合度洛西汀治疗躯体形式障碍的效果观察[J]. 浙江医学, 2019, 41(7): 669-672.
- [7] 付冰冰,周佳,张玲,等. 早发与晚发抑郁障碍住院患者用药情况的回顾性分析[J]. 神经疾病与精神卫生, 2021, 21(4): 259-264.
- [8] 夏江明,李国荣,濮正平. 帕利哌酮缓释片与奥氮平对精神分裂症患者代谢及内分泌的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2019, 29(5): 327-329.
- [9] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 28.
- [10] 李亚玲,李国荣,濮正平,等. 帕利哌酮缓释片与奥氮平对于精神分裂症患者肝功能的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2019, 29(5): 343-345.
- [11] Matsumoto J, Toda W, Aoki S, et al. S3-1 chronic pain and psychiatric disorders: brain imaging research of somatoform disorders[J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(10): 246.
- [12] Catrone C. An integrated treatment of psychosomatic symptoms and disorders of the self: the role of alexithymia[J]. Psychoanalytic Social Work, 2021, 28(1): 25-42.
- [13] 万礼霞,朱相华,胡存昆,等. 躯体形式障碍患者社会支持与功能失调性认知,人格障碍倾向的相关性研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2020, 29(5): 448-452.
- [14] 杨仁义,龚翠兰,车雄宇,等. 基于生物信息学整合分析醒脾舒肝汤调节自噬治疗中医郁病的分子机制[J]. 中医学报, 2021, 36(2): 382-393.
- [15] 马希权, Fritzsche Kurt, 张岚,等. 综合医院门诊躯体形式障碍患者功能损害及相关影响因素[J]. 中华精神科杂志, 2019, 52(4): 241-246.
- [16] 茅卫兵,曲万仁,邱建成. 正念干预躯体形式障碍患者临床效果的Meta分析[J]. 精神医学杂志, 2019, 32(1): 18-21.
- [17] Witthöft M, Bräscher AK, Jungmann SM, et al. Somatic symptom perception and interoception[J]. Zeitschrift für Psychologie, 2020, 228(2): 100-109.

收稿日期:2022-05-20

本文编辑:张真真