

帕罗西汀单用及与阿普唑仑联用治疗糖尿病合并焦虑抑郁的对照研究

金 彪^{1*},程 韬²,陈 静¹(1.衢州市第三医院,浙江 衢州 324000;2.金华市第二医院,浙江 金华 321017)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)18-2495-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.18.17

摘要 目的:比较帕罗西汀单用及与阿普唑仑联用治疗糖尿病合并焦虑抑郁的疗效及安全性。方法:选取糖尿病合并焦虑抑郁患者86例,随机均分为观察组和对照组。观察组患者服用帕罗西汀20 mg, qd, 并服用阿普唑仑0.4 mg, tid; 对照组患者单独服用帕罗西汀。两组患者疗程均为8周。比较两组患者治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、皮质醇、促肾上腺皮质激素(ACTH)水平及汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分,并观察不良反应情况。结果:治疗后,观察组患者FPG、2 h PG、HbA_{1c}、皮质醇、ACTH水平及HAMA、HAMD评分均显著低于对照组及本组治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:帕罗西汀联用阿普唑仑治疗糖尿病合并焦虑抑郁相比单用帕罗西汀可更好地改善患者的血糖、内分泌水平及不良情绪,且安全性相当。

关键词 帕罗西汀;阿普唑仑;糖尿病;焦虑;抑郁;疗效;安全性

Comparative Study of Only Paroxetine and Paroxetine Combined with Alprazolam in the Treatment of Diabetes Complicated with Anxiety and Depression

JIN Pang¹, CHENG Tao², CHEN Jing¹ (1. The Third Hospital of Quzhou City, Zhejiang Quzhou 324000, China; 2. The Second Hospital of Jinhua City, Zhejiang Jinhua 321017, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the efficacy and safety of only paroxetine vs. paroxetine combined with alprazolam in the treatment of diabetes complicated with anxiety and depression. METHODS: Totally 86 patients with diabetes complicated with anxiety and depression were randomly divided into observation group and control group. The patients in observation group were given paroxetine 20 mg, qd, and alprazolam 0.4 mg, tid; patients in control group were given paroxetine alone. The treatment course lasted for 8 weeks in 2 groups. The clinical data was compared, including fasting plasma glucose (FPG), 2 h postprandial glucose (2 h PG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), cortisol, adrenocorticotropic hormone (ACTH) levels and scores of Hamilton anxiety scale (HAMA) and Hamilton depression scale (HAMD). The adverse reactions were observed. RESULTS: After treatment, FPG, 2 h PG, HbA_{1c}, cortisol, ACTH levels and scores of HAMA and HAMD in observation group were significantly lower than control group, with significant difference ($P < 0.05$). There were significant differences in the incidence of adverse reactions between 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Compared with paroxetine alone, paroxetine combined with alprazolam can improve more in blood glucose, endocrine levels and adverse mood symptoms in the treatment of diabetes complicated with anxiety and depression, with similar safety.

KEYWORDS Paroxetine; Alprazolam; Diabetes; Anxiety; Depression; Efficacy; Safety

- [3] Zhang H, Fu T, McGettigan S, *et al.* IL-8 and cathepsin B as melanoma serum biomarkers [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(3):1 505.
- [4] 丁洪涛,吴玉芳.生长抑素与泮托拉唑钠治疗重症急性胰腺炎的疗效及对血清炎性因子的影响[J].*重庆医学*, 2012,41(6):552.
- [5] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组.中国急性胰腺炎诊治指南:草案 [J].*胃肠病学*, 2004,9(2):110.
- [6] Apodaca-Torrez FR, Lobo EJ, Monteiro LM, *et al.* Severe acute pancreatitis: results of treatment[J]. *Rev Col Bms Cir*, 2012,39(5):385.
- [7] Coelho AM, Kunitake TA, Machado MC, *et al.* Is there a therapeutic window for Pentoxifylline after the onset of acute pancreatitis?[J]. *Acta Cir Bras*, 2012,27(7):487.
- [8] 林子琦,郭佳,黄宗文,等.生长抑素联合中药在治疗重症急性胰腺炎中的系统评价[C]//中国中西医结合学会2010年循证医学进展研讨会论文集,2010:110-119.
- [9] 王志勇.泮托拉唑与生长抑素治疗重症胰腺炎的疗效观察[J].*临床合理用药杂志*, 2012,5(36):51.
- [10] 孙群,朱金水,达炜,等.生长抑素联合清营汤治疗重症急性胰腺炎临床疗效[J].*同济大学学报:医学版*, 2007,28(2):65.

* 主治医师。研究方向:焦虑抑郁患者治疗。电话:0570-3014442

(收稿日期:2014-10-25 修回日期:2015-04-16)
(编辑:陈 宏)

心理因素在糖尿病的发生、发展、治疗过程中起着重要作用。糖尿病与抑郁症存在生物学相关性^[1]。焦虑抑郁情绪体验源于下丘脑,糖尿病和抑郁症患者下丘脑-垂体-肾上腺轴活性增强,血清皮质醇水平增高,而上述神经内分泌功能紊乱可引发胰岛素抵抗。此外,焦虑抑郁等不良情绪对糖尿病的治疗也极为不利,可导致血糖控制不良,增加并发症及功能性残疾的风险^[2-3]。本研究对比了帕罗西汀单用及与阿普唑仑联合治疗糖尿病合并焦虑抑郁的疗效及安全性,旨在为糖尿病的早期心理治疗及综合治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2013年1月—2014年6月在衢州市第三医院接受治疗的糖尿病患者86例,其中男性50例、女性36例,年龄33~74岁,病程1~16年。纳入标准:(1)符合《中国糖尿病防治指南》2型糖尿病诊断标准;(2)汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分 ≥ 14 分,汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分 ≥ 17 分;(3)无精神疾病既往史及家族史;(4)自愿参加本研究,签署知情同意书。排除标准:(1)患有糖尿病急性并发症;(2)出现严重感染、下肢坏疽等;(3)伴有严重的心、肺、肾功能不全。入选患者按随机数字表法均分为观察组和对照组,两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准。

表1 两组患者基本资料

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	性别,例		年龄,岁	病程,年	合并高血压,例
		男性	女性			
观察组	43	26	17	46.75±11.84	5.22±2.74	14
对照组	43	24	19	44.43±13.12	6.32±3.14	12

1.2 治疗方法

各组患者均给予糖尿病常规治疗。在此基础上,观察组患者服用帕罗西汀(浙江华海药业股份有限公司,规格:20 mg/片)20 mg, qd,晨服,并服用阿普唑仑(江苏恩华药业股份有限公司,规格:0.4 mg/片)0.4 mg, tid;对照组患者单独服用帕罗西汀,用法用量同观察组。两组患者疗程均为8周。

1.3 观察指标及安全性评价

1.3.1 糖代谢指标 分别于治疗前后采集空腹肘静脉血5 ml,采用己糖激酶法测定空腹血糖(FPG)和餐后2 h血糖(2 h PG);采用高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA_{1c})。

1.3.2 内分泌功能指标 分别在治疗前后采用放射免疫法测定患者血皮质醇和促肾上腺皮质激素(ACTH)水平。

1.3.3 焦虑抑郁指标 分别于治疗前后进行HAMA和HAMD评分,由两名受过专业培训的心理医师进行评估。

1.3.4 安全性评价 记录并统计两组患者治疗期间所发生的不良反应情况。

1.4 统计学方法

使用SPSS 19.0软件进行数据统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用*t*检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后糖代谢指标比较

治疗前,两组患者FPG、2 h PG、HbA_{1c}比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述指标均较治疗前显著降低,且观察组改善较对照组更显著,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后FPG、2 h PG、HbA_{1c}水平比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 2 Comparison of FPG, 2 h PG and HbA_{1c} levels before and after treatment between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG, mmol/L		2 h PG, mmol/L		HbA _{1c} , %	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	12.34±3.23	7.67±2.13**	17.46±3.13	8.21±1.94**	9.52±1.68	6.04±1.23**
对照组	43	12.46±2.89	9.43±2.02*	17.22±2.67	10.56±1.78*	9.77±1.77	7.35±1.14*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后内分泌功能指标比较

治疗前,两组患者血皮质醇和ACTH水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述指标均较治疗前显著降低,且观察组改善较对照组更显著,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后皮质醇、ACTH水平比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 3 Comparison of cortisol and ACTH levels before and after treatment between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	皮质醇, nmol/L		ACTH, ng/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	24.23±4.23	17.34±3.72**	53.13±5.21	34.23±2.67**
对照组	43	23.86±3.91	20.67±3.12*	54.02±4.23	41.62±3.66*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后焦虑抑郁指标比较

治疗前,两组患者HAMA、HAMD评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述指标均较治疗前显著降低,且观察组改善较对照组更显著,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后HAMA、HAMD评分比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 4 Comparison of HAMA and HAMD scores before and after treatment between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HAMA		HAMD	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	25.74±5.52	7.82±3.61**	28.62±4.47	8.62±3.22**
对照组	43	26.32±4.13	12.95±4.64*	29.05±5.21	12.68±3.74*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.4 两组患者不良反应比较

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

表5 两组患者不良反应比较(例)

Tab 5 Comparison of ADR between 2 groups (case)

组别	n	恶心	厌食	便秘	头晕	合计(比例,%)
观察组	43	4	2	2	3	11(25.58)
对照组	43	5	2	3	4	14(32.56)

3 讨论

糖尿病是常见的心身疾病,2型糖尿病患者可能合并存在各种心理障碍^[4]。糖尿病与焦虑抑郁互相影响,形成恶性循环;且糖尿病患者常常合并心脑血管病变,这些并发症会导致患者失眠,加重焦虑抑郁症状^[5]。而焦虑抑郁等负性情绪是慢性心理应激因素,会加重胰岛素抵抗,导致血糖控制不良。同时,不良情绪对糖尿病疗效也有较大的影响^[6]。情绪不良会降低糖尿病患者的用药依从性,间接影响糖尿病的控制。越来越多研究者认为,对于合并焦虑抑郁的糖尿病患者,在进行降糖治疗的同时,应对其焦虑抑郁症状进行干预。国外研究显示,抗焦虑抑郁药物可有效减少糖尿病伴焦虑抑郁患者的相关症状,并可能有助于降低HbA_{1c}水平^[7]。另有文献报道,抗焦虑抑郁治疗对糖尿病合并焦虑抑郁患者具有缓解不良情绪的作用,同时可明显改善其血糖水平^[8]。

帕罗西汀是5-羟色胺再摄取抑制剂,能抑制突触前膜对5-羟色胺的再摄取,从而改善情绪。帕罗西汀对去甲肾上腺素及多巴胺的影响较小,且不增加心血管事件的危险性,不良反应少。阿普唑仑是苯二氮草类药物,通过兴奋苯二氮草受体而激活γ-氨基丁酸A型受体(GABA_A受体),促进氯离子流入神经元,增加细胞去极化的阈值,能起到抗焦虑的作用。研究显示,帕罗西汀起效比阿普唑仑慢^[9],而二者联用抗焦虑抑郁效果更加明显,能起到协同作用^[10]。而且,二者联合可采用低剂量用药,从而利于减少不良反应。

本研究结果显示,帕罗西汀联合阿普唑仑在改善焦虑抑郁症状的同时,可显著降低糖尿病患者的血糖和HbA_{1c}水平。帕罗西汀与阿普唑仑本身并无降糖作用,这提示血糖降低与情绪改善有关。本研究结果还显示,帕罗西汀联合阿普唑仑治疗后,患者ACTH、皮质醇水平显著降低。已有研究表明,下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱可能是糖尿病与焦虑抑郁等情绪障碍的共同生理基础。焦虑抑郁情绪可促使皮质醇分泌亢进,进而通过增加糖原分解、抑制胰岛B细胞分泌、减少外周血糖利用等途径,引起血糖升高^[11]。另外,焦虑抑郁情绪可阻碍糖尿病患者积极寻求治疗及社会支持,以及采用有效的自我管理的行为。这些因素都可加重糖尿病的病情^[12]。因此,对糖尿病患者进行情绪干预,可在改善患者的负性情绪的同时,降低皮质醇水平,进而减少血糖波动,改善胰岛素抵抗,即可以通过影响下丘脑-垂体-肾上腺轴功能达到控制血糖的目的。

综上所述,帕罗西汀联合阿普唑仑治疗糖尿病合并焦虑抑郁相比单用帕罗西汀可更好地改善患者的血糖、内分泌水平及不良情绪,且安全性相当。由于本研究纳入观察的样本量不大,所得结论尚待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] Lloyd CE. Diabetes and mental health: the problem of comorbidity[J]. *Diabet Med*, 2010, 27(8):853.
- [2] 刘宇,秦月兰,何国平,等.2型糖尿病合并抑郁患者中西医结合社区干预效果[J]. *中国公共卫生*, 2011, 27(8): 1 066.
- [3] 林田,刘雪莲,蓝宇涛,等.老年2型糖尿病患者抑郁水平及相关因素[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(9):2 115.
- [4] Garipey G, Badawi G, Page V, et al. Response to Kawada: self-rated health and depression of patients with diabetes: how to handle with wide range of ageing and diabetic status?[J]. *Diabet Med*, 2013, 30(6):755.
- [5] Sharma AN, Elased KM, Lucot JB. Rosiglitazone treatment reversed depression- but not psychosis-like behavior of db/db diabetic mice[J]. *J Psychopharmacol*, 2012, 26(5):724.
- [6] Berge LI, Riise T, Fasmer OB, et al. Risk of depression in diabetes is highest for young persons using oral anti-diabetic agents[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(4):509.
- [7] Jain R, Jain S, Raison CL, et al. Painful diabetic neuropathy is more than pain alone: examining the role of anxiety and depression as mediators and complicators[J]. *Curr Diab Rep*, 2011, 11(4):275.
- [8] Can OD, Ozturk Y, Ozkay UD. Effects of insulin and St. Johns Wort treatments on anxiety, locomotory activity, depression, and active learning parameters of streptozotocin-diabetic rats[J]. *Planta Med*, 2011, 77(18):1 970.
- [9] Markowitz SM, Gonzalez JS, Wilkinson JL, et al. A review of treating depression in diabetes: emerging findings[J]. *Psychosomatics*, 2011, 52(1):1.
- [10] 任向东,王科,于建成.帕罗西汀治疗2型糖尿病并发焦虑抑郁症的临床观察[J]. *临床和实验医学杂志*, 2011, 10(22):1 742.
- [11] 李玲,倪冬梅.抗焦虑和抗抑郁治疗对2型糖尿病患者血糖水平的影响[J]. *基础医学与临床*, 2011, 31(8):919.
- [12] 付晓倩,董再全,李西荣,等.帕罗西汀对糖尿病前期伴焦虑抑郁患者血糖及内分泌的影响[J]. *华西医学*, 2014, 29(4):669.

(收稿日期:2014-10-11 修回日期:2015-04-29)

(编辑:周 箐)