维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)02-0219-03

丁螺环酮治疗广泛性焦虑症的临床药效学研究

况 利[1]，杨德兰[1]，凌 虹[2]

（1.重庆医科大学临床学院精神科 重庆 400016；2.重庆医科大学临床学院中心实验室 重庆 400016）

【摘 要】目的：探讨丁螺环酮治疗广泛性焦虑症药物疗效、副反应以及药量与效应、血药浓度与效应之间的关系。方法：符合CCMD-2-R广泛性焦虑症诊断标准的患者71例，随机分为丁螺环酮组36例，阿普唑仑组35例，治疗6周；丁螺环酮组进行口服剂量、血药浓度与临床HAMA、HAMD、SAS和TESS之间相关关系评定。结果：丁螺环酮的疗效与阿普唑仑相当，副反应小于阿普唑仑；疗效出现于治疗后2周，其中对精神性焦虑的作用优于躯体性焦虑；丁螺环酮口服剂量与效应、血药浓度与效应及副反应之间均无明显相关性，不良反应轻(尤其是无中枢镇静作用)。结论：丁螺环酮治疗广泛性焦虑症疗效好、副反应小，值得临床推广应用。

【关键词】广泛性焦虑症；丁螺环酮；临床药效学

【中国图书分类法分类号】R749.053；R969 【文献标识码】A 【收稿日期】2000-12-28

Study on clinical pharmacodynamics of buspirone in generalized anxiety disorders

KUANG Li, et al

(Department of Psychiatry, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To study the clinical pharmacodynamics, side effects, and the relationship among dosage, plasma concentration and clinical response in generalized anxiety disordes(GA) treated with buspirone. *Methods*: 71 GA met with the criteria of CCMD-2-R were randomly assigned to two groups, 36 GA with buspirone treatment, 35 GA with alprazolam treatment. Both groups were treated for 6 weeks. The relationship among oral dosage,plasma concentration and HAMA, HAMD, SAS, as well as TESS scores were analyzed in the buspirone group. *Results*: The therapeutic effect of buspirone was comparable to alprazolam, and its side effects were less than that of alprazolam; the effective oral dosage of buspirone is 20~30mg/d; the therapeutic efficiency of buspirone appeared in 2 week after treatment, and it was better in antipsychic anxiety than in antiphysical anxiety; there were no obvious relationship between buspirone oral dosages and its clinical efficacy, or plasma concentration and clicinal efficacy, but also plasma concentration and side effects; buspirone's side effects were less than that of alprazolam. *Conclusion*: The therapeutic effect of buspirone is sure in patients with GA, and its side effects are less than that of alprazolam; buspirone should be recommended in clinical practice.

【Key words】Generalized anxiety disorder; Buspirone; Clicinal pharmacodynamics

丁螺环酮又名布斯哌隆（Buspirone），在我国是一种新近用于临床的抗焦虑药。该药抗焦虑作用机制比较复杂，低剂量时激动突触前膜5-HT_{1A}受体，抑制5-HT合成和释放，抗焦虑；高剂量时激动突触后膜5-HT_{1A}受体，抗抑郁。通过丁螺环酮与传统抗焦虑药阿普唑仑在临床疗效和副反应的比较以及丁螺环酮对广泛性焦虑症的临床药效学研究，将使我们进一步明确丁螺环酮的临床运用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象来源于重庆医科大学临床学院精神科门诊和住院病人、共71例。收集时间：1997年9月至1998年12月。入组标准：①符合CCMD-2-R广泛性焦虑症诊断标准；②Hamilton焦虑量表>14分；焦虑自评量表（SAS）总粗分>40、标准总分>50；Hamilton抑郁量表（17项）评分＜17；③无严重躯体及神经系统方面的疾病；④血常规，肝、肾功能、心电图和体格检查无异常；⑤无严重烟酒嗜好。71例符合纳入标准的病人随机分为丁螺环酮和阿普唑仑两组，其中丁螺环酮组36例，阿普唑仑组35例。丁螺环酮组36例病人中、男性12例，女性24例。平均年龄40±11.48岁（范围18～69岁）；病程平均为3.51±3.27年（范围0.3－15年）。阿普唑仑组35例病人中，男性11例、女性24例。平均年龄38.96±10.89岁（范围18-68岁）；病程平均为3.46±2.98年（范围

作者介绍：况 利（1962- ），女，副主任医师，硕士。

主要研究方向：人格障碍，神经症。

维普资讯 http://www.cqvip.com

0.3～14年）。两组资料均衡，各项差异均无统计学意义。丁螺环酮组36例病人中，有6例脱落，2例系门诊女性患者因情绪由焦虑变抑郁，并有明显的自杀企图改用其他治疗方式；3例为门诊男性病人，服药一周，自动停用，并不愿随访；1例门诊女病人，仅服药1次，因突发急性惊恐发作而停用。阿普唑仑组35例中有5例脱落，4例病人（3女1男）因情绪抑郁伴自杀意念，改用其他治疗方式；1例男病人因药物反应脱落。两组脱落率基本相同，无统计学差异。

1.2 研究方法

1.2.1 给药方法 71例入组病例经2周药物清洗后，丁螺环酮36例给予重庆合成制药厂提供的统一批号的丁螺环酮片剂（5mg/片）。阿普唑仑组给予统一批号的阿普唑仑片剂（0.4mg/片）。一日2或3次给药，疗程6周。丁螺环酮一般由10～15mg/d开始，二周内加至有效治疗量20～30mg/d，最大不超过45mg/d，根据患者对药物的反应调节加药速度。阿普唑仑二周内达治疗量1.2~1.6mg/d，不超过2.4mg/d。研究期间禁用苯二氮卓类药物。

1.2.2 量表评定 治疗前进行HAMA、SAS、HAMD评定；治疗后第2、4、6周末进行HAMA、SAS、HAMD和TESS评定，同时查体和作相关实验室检查。治疗前后HAMA减分率≥50%为有效，否则无效。TESS评分结合查体及实验室检查结果进行药物副作用评定。

1.2.3 生物样品收集与测定 丁螺环酮组在服药第2、4、6周末行量表评定时采肘静脉血5ml，肝素抗凝，离心后取上层血浆置于-20℃低温冰箱中贮存，待成批测定。丁螺环酮及其活性代谢产物1-PP［（1-（2-嘧啶）哌嗪）］血药浓度测定采用气相色谱法中的气-质联用技术（GC/MS）。

1.2.4 统计分析 试验结束后，所有资料录入计算机，用SAS进行统计分析。

表1 丁螺环酮与阿普唑仑治疗广泛焦虑症有效率比较

［例（%）］

药物	有效率	无效率	合计	有效率
丁螺环酮	22.5（22）	7.5（8）	30	73.33
阿普唑仑	22.5（23）	7.5（7）	30	77.33
合 计	45	15	60	75

x^2=0.09 P>0.05

2 结 果

2.1 疗效

丁螺环酮组有效率为73.33%，阿普唑仑组为77.33%，两组疗效无显著差异，（表1）；丁螺环酮组在治疗第二周末HAMA评分与治疗前比较有显著性差异（t=5.43，P<0.01），HAMA、HAMD、SAS三种评分具有良好的一致性，（表2）；显示丁螺环酮对靶症状的改善有效，尤其对精神性焦虑的改善作用优于躯体焦虑（P<0.05），（表3）；丁螺环酮治疗的第二周、四周、六周末TESS评分比较，发现第二周TESS评分高于第四、六周，有显著性差异（P<0.05），第四周高于第六周，也有显著性差异（P<0.05）。结果提示，丁螺环酮所致的副作用大多发生在服药后两周内，继续治疗副作用明显减少。丁螺环酮与阿普唑仑副反应比较见表4。

2.2 丁螺环酮口服剂量与临床效应关系

丁螺环酮组30例完成研究的病例口服剂量平均为33.67±8.90mg/d。将其分为20～30mg/d和35～45mg/d两组病人，治疗6周末HAMA减分率分别为60.72±27.01，56.15±26.48（P>0.05），丁螺环酮治疗广泛性焦虑症有效剂量范围为20～30mg/d，口服剂量与HAMA、HAMD、SAS评分，与HAMA减分率之间无明显相关性(P>0.05)。

2.3 丁螺环酮血药浓度与临床效应关系

丁螺环酮血药浓度与HAMA评分无相关关系，r=0.585，P>0.05；与HAMA减分率之间也无相关关

表2 丁螺环酮临床疗效评定分析（$\bar{x}\pm s$）

	例数	评分		
		HAMA	HAMD	SAS
治疗前	36	31.43±8.92	15.77±1.50	73.07±7.41
治疗后2周	30	23.20±8.68*	12.77±4.49*	54.53±10.06*
		(26.19±20.78)△	(24.53±19.43)△	(22.26±19.82)△
治疗后4周	30	14.10±8.24**	10.93±6.59**	43.67±14.01**
		(54.89±23.72)	(51.07±23.10)	(53.77±22.93)
治疗后6周	30	12.63±9.47**	10.30±8.79**	37.63±18.05**
		(60.23±24.99)	(59.26±24.88)	(59.31±24.05)

△不同时点各量表减分率，和** 与治疗前相比采用配对t检验，P<0.05和0.01

维普资讯 http://www.cqvip.com

表3 丁螺环酮治疗前后靶症状因子分比较（$\bar{x}\pm s$）

量表因子	治疗前	治疗后		
		2周	4周	6周
精神性焦虑	15.77 ± 4.57	11.13 ± 4.26△	6.00 ± 4.20△	4.90 ± 4.51△
躯体性焦虑	15.21 ± 4.46	12.07 ± 4.50▲	8.10 ± 4.32▲	7.73 ± 50.04▲

△不同时点精神性焦虑减分值比较采用配对t检验，$P<0.01$，▲不同时点躯体性焦虑减分值比较采用配对t检验，$P<0.01$

表4 丁螺环酮与阿普唑仑副作用发生率比较

副作用	丁螺环酮（%）	阿普唑仑（%）
	n =36	n =35
嗜睡	2.8*	22.9
头昏	2.5	22.8
恶心呕吐	8.3	5.7
疲劳	5.6	17.1
眩晕	5.6	5.1
头痛	5.6	11.4
口干	2.8	5.7
心动过速	2.8	5.7
视物模糊	2.8	5.7
抑郁	5.6	5.7
失眠	19.4	5.7

*与阿普唑仑组相比，$P<0.05$

系，第6周末r =-0.182，$P>0.05$。

2.4 丁螺环酮血药浓度与副作用

各次TESS评分与血药浓度无相关关系（第2、4、6周丁螺环酮与TESS相关系数分别为r =0.173、r =0.090、r =0.058，P 均>0.1）；头昏、失眠、恶心、呕吐、头痛、口干等严重程度与血药浓度间也无相关性。

3 讨 论

本研究发现口服丁螺环酮的剂量与临床效应，丁螺环酮的血药浓度与临床效应之间无明显的相关性，估计原因与个体差异有关，因为丁螺环酮口服吸收快且完全、首过效应将使其生物利用度减少到4%[1]，血浆药物很快分布于靶组织中，使血药浓度的检测有一定的困难。所以血药浓度不能完全反应其临床效应。

丁螺环酮与阿普唑仑治疗广泛性焦虑症临床有效率分别为73.33%和77.33%，无显著性差异，疗效相当，与以前的报道一致[2,3]，其更能消除焦虑症状、疗效更持久，而且无撤药反应[4]。Feighner、Sramek等作者[5,6]认为丁螺环酮抗焦虑的治疗剂量为20～40mg/d。本研究通过20～30mg/d和大于30mg/d组间比较，发现前者有效率为73.68%，后者为72.72%，总有效率为73.33%。提示丁螺环酮治疗广泛性焦虑有效剂量可掌握在20～30mg/d。在治疗剂量内，对精神性焦虑的改善作用优于躯体性焦虑。用于疗效评定的三个量表HAMA、HAMD、SAS具有良好的一致、使结果更具可靠性。

丁螺环酮的副反应多发生于用药的1周内[3]。研究期间未发现丁螺环酮血药浓度与TESS评分及常见副反应严重程度间的相关性、继续用药副反应将持续下降，在治疗结束时少见各种副反应。丁螺环酮引起嗜睡的副反应明显低于阿普唑仑，有显著性差异，说明其对中枢神经系统的抑制较轻，对于驾驶及高空作业的危险度小于服用阿普唑仑组。以上研究表明，丁螺环酮治疗广泛性焦虑症疗效好，副反应小，安全性高，值得临床推广应用。

参 考 文 献

[1] Debra A, Glitz Robert Pohl . 5-HT1A parlial agonists drugs[J]. Leading Artide . 1991; 41(1):11-18.

[2] Enkelman R. Alprazolam versus brkpirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder[J]. Psychoghrmacol . 1991;105(3):28-32.

[3] 兰长安、杨德兰、张永芳、等. 丁螺环酮治疗焦虑症双盲对照研究[J]. 重庆医科大学学报, 1998;23(3):270-272.

[4] 郑洪波，邓河晃，张亚碚，等. 百忧解与丁螺环酮治疗焦虑症临床对照[J]. 中国神经精神疾病杂志, 1998;24:238-239.

[5] Feig对照lver JP, Cohn JB,Analysis of indiviau l aymptoms in generalized anxiety :a pooteet 、 multistudy 、 double-blined evaluation of buzpirone[J]. Neartpsy thakbckl , 1989;21(1):124-130.

[6] Sramek JJ, Frackientcz EJ, Gutler NR. Efficacy and pafety of two dosing regimens of budpirone in the treatment of outpatients with per istant anxiety[J]. Chinical Therapeutics, 1997;19(3):498-506.