

## 双相障碍专题

抗抑郁药物治疗抑郁发作 3 个月引发转躁的  
前瞻性观察

文璐 李冰凌 马永春 陈炯 金卫东

**【摘要】目的** 前瞻性探讨抗抑郁药物在治疗抑郁发作过程中出现转相的几率。方法 对符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(DSM-IV)和《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(CCMD-3)中抑郁发作或双相抑郁诊断标准的 190 例接受抗抑郁药物治疗的抑郁发作患者,在医生针对性选择抗抑郁药物治疗情况下进行为期 3 个月的前瞻性观察,评价转相发生率。结果 ①3 个月的治疗中,190 例患者转相 18 例,转相率为 9.47%。②男性患者转相率为 6.56%,女性患者转相率为 10.85%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.89, P > 0.05$ )。③单相抑郁与双相抑郁患者转相率分别为 5.88% 和 40.00%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 24.29, P < 0.01$ )。④应用心境稳定剂与未使用心境稳定剂者转相率分别为 13.8% 和 8.44%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.47, P > 0.05$ )。⑤服用 2 种或 2 种以上抗抑郁药物者与仅服用一种抗抑郁药物者转相率分别为 12.96% 和 8.08%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.07, P > 0.05$ )。⑥有心境障碍家族史者与无心境障碍家族史者转相率分别为 18.4% 和 7.23%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.43, P < 0.05$ )。⑦转相时间大约在用药后一个月左右。⑧各种抗抑郁药物转相几率差异不明显。结论 抑郁发作患者在抗抑郁药物治疗下会出现一定比例的转相。

**【关键词】** 抗抑郁药物; 转相; 心境稳定剂; 家族史

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.01.001

### Prospective observation of switching rate of antidepressants in management of depressive episode in 3 months

WEN Lu, LI Bing-ling, MA Yong-chun, CHEN Jiong, JIN Wei-dong

Zhejiang Province Tongde Hospital, Zhejiang Province Mental Health Center 310012, China

\* Corresponding author: JIN Wei-dong E-mail: wdjin@163.com

**【Abstract】Objective** To observe prospectively of switching rate of antidepressants in management of depressive episode. **Methods** 190 patients with depressive episode treated by antidepressants were observed for 3 months and switching rate were assessed under psychiatrist selection without limitation. **Results** ①18 of 190 patients was found to switch in 3 month therapy. The switching rate was 9.47%. ②There is no significant difference in switching rate between the male and the female (6.56%, 10.85%  $\chi^2 = 0.89, P > 0.05$ ). ③There is no significant difference in switching rate between unipolar depression and bipolar depression (5.88%, 40%  $\chi^2 = 24.29, P < 0.01$ ). ④There is no significant difference in switching rate between patients token mood stabilizer and patients not token



### 双相障碍专题策划人物——金卫东

金卫东,浙江中医药大学教授,硕士生导师。德国 ULM 大学客座教授。浙江中医药大学附属同德医院精神科、浙江省精神卫生中心精神科主任,浙江省中西医结合抑郁症重点专科负责人。中华医学会精神病学分会双相协作组成员,中国心理测量专业委员会委员、中国中西医结合精神病学分会委员、中国中西医结合心身医学专业委员会委员。《国际精神病学杂志》、《临床精神医学杂志》、《精神医学杂

志》、《双相障碍进展》、《四川精神卫生》、《神经疾病与精神卫生》编委。主持研究“中国软双相建议性诊断标准的研究与建立”、“抗抑郁药物引发转相的临床流行病学调查”、“软双相的中医证型研究”、“抑郁症中西医结合的规范化优化治疗方案的研究”、“双心境稳定剂在心境障碍中的安全性与疗效评估研究”等。主编出版专著《双相心境障碍》、《循证精神病学》、《精神免疫学》、《精神医学新论》等,参加编写教材与专著 10 余部。

mood stabilizer (13.8% vs 8.44%  $\chi^2 = 1.47, P > 0.05$ )。⑤There is no significant difference in switching rate between patients taken more two antidepressants and patients taken single antidepressant (12.96% vs 8.08%  $\chi^2 = 1.07, P > 0.05$ )。⑥There is no significant difference in switching rate between patients with family history of mood disorder and patients without family history of mood disorder (18.4% vs 7.23%  $\chi^2 = 4.43, P < 0.05$ )。⑦The switching often carry out at one month after treatment with antidepressants。⑧The significant difference in switching rate among various antidepressants were not found. **Conclusion** Some depressive patients may switch during treatment with antidepressant.

**【Key words】** Antidepressants; Switching; Mood Stabilizer; Family History

抗抑郁治疗结果存在多变性,其中之一就是所谓的转躁,这种情况与家族史或者精力旺盛性人格特征或心境恶劣或环性气质有关<sup>[1]</sup>。但是抗抑郁药物引发转相的几率到底有多少?一直有争议,这主要与对转相的定义<sup>[2]</sup>、用药时间<sup>[3-4]</sup>、用药类型<sup>[3-4]</sup>、疾病类型<sup>[5]</sup>以及调查或研究方法有很大的关系<sup>[2]</sup>。目前大多数研究是回顾性调查<sup>[2-3,5]</sup>,这种方法可以对过去治疗状态下的转相情况进行调查,但有一些因素则无法控制,如治疗时间问题、联合用药问题。因此应用前瞻性研究可能会有效地控制某些变量,以便更能准确地观察在相同的时间内某些药物引发转相的发生率及其差异。

## 1 对象与方法

1.1 对象 为 190 例符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth edition, DSM-IV)和《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disease, third edition, CCMD-3)中抑郁发作或双相抑郁诊断标准。其中男性 61 例,女性 129 例,年龄 16~62 岁,平均年龄(25.60±19.90)岁。抑郁症 170 例,双相抑郁 20 例;有阳性心境障碍家族史者 38 例,无家族史者 152 例。

1.2 转相标准 ①出现躁狂或轻躁狂;或者②原来的循环加快;或者③杨氏躁狂评定量表(Young Manic Rating Scale, YMRS)评分≥11 分或者其中的易激惹和破坏攻击行为因子评分≥3 分;④治疗医师认为应该停用抗抑郁药物而使用抗精神病药物或心境稳定剂。

1.3 治疗方法 每一位被诊断为抑郁发作或双相抑郁并纳入研究的患者,接受该医生最自然的治疗方法。所谓最自然就是基于该医生对于该患者的诊

断和自身的经验而形成的治疗方案。但是必须是使用了抗抑郁药物的患者,而联合典型或非典型抗精神病药物者不能作为观察对象。观察时间为 3 个月。3 个月内没有中断并连续治疗,而且治疗方案中没有更换抗抑郁药物。

1.4 评价方法 在治疗前、治疗后 1 周、1 月、2 月、3 月采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA)和 YMRS 进行评定。当某位患者在 3 个月内某个时候被认定为转相后,此后的评定即中断而作为“阳性”患者看待。

1.5 统计方法 使用 SPSS18.0 统计软件进行统计分析,采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

2.1 转相率 在 3 个月治疗中,190 例患者转相 18 例,转相率为 9.47%。

2.2 转相时间 最短 3 天出现转相,最长 81 天,平均(28.40±24.50)天。其中男性患者为(30.80±19.50)天,女性患者为(26.90±13.10)天,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。但是原来被诊断为单相抑郁者,与被诊断为双相抑郁者相比,转相时间要长[(45.90±8.10)天 vs. (20.40±10.60)天,  $P < 0.05$ ];而有家族史与无家族史者相比则短[(23.50±12.80)天 vs. (33.70±20.10)天,  $P < 0.05$ ]。

2.3 转相相关因素比较 在转相的危险因素中,是否为双相抑郁及是否有心境障碍家族史差异有统计学意义( $P < 0.05$  或 0.01)。见表 1。

2.4 不同药物之间的比较 以单一使用抗抑郁药物作为评价对象。在单一使用抗抑郁药物的 136 例中,其中选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI) 80 例,5-羟色胺再摄取与去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI) 26 例,三环类抗抑郁药物(TCA) 25 例,其他 5 例。共转相 11 例,其中 SSRI 中 5 例(6.25%), SNRI 3 例(11.50%), TCA 2 例(8.00%),其他 1 例(20.00%)。差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.21, P > 0.05$ )。由于 TCA 也具有双重作用机制,将其与 SNRI 作为一类药物看待时,与 SSRI 比较差异也无统计学意义( $\chi^2 = 0.55, P > 0.05$ )。

项目基金: 国家中医药管理局中医心理学重点学科项目(国中医药人教发 2012-32); 浙江省中西医结合中医临床心理学项目(2012-XK-A02); 浙江省卫生厅医药科研基金资助项目(2006A017); 浙江省中西医结合抑郁症重点专科项目(2007)。

作者单位: 310012 杭州 浙江省立同德医院 浙江省精神卫生中心  
通信作者: 金卫东, E-mail: wdjin@163.com

表 1 转相相关因素比较

因素	例数	转相例数	转相率	$\chi^2$	<i>P</i>
性别					
男性	61	4	6.56%	0.89	>0.05
女性	129	14	10.85%		
单相与双相				24.29	<0.01
单相抑郁	170	10	5.88%		
双相抑郁	20	8	40.00%		
心境障碍家族史				4.43	<0.05
阳性	38	7	18.40%		
阴性	152	11	7.23%		
抗抑郁药物种类				1.07	>0.05
一种	136	11	8.08%		
两种或以上	54	7	12.96%		
心境稳定剂				1.47	>0.05
联合	36	5	13.80%		
未联合	154	13	8.44%		

### 3 讨 论

关于抗抑郁药物引发转相研究的大部分资料都是回顾性的,因此在一定程度上可能存在着偏倚。故前瞻性的观察有一定的意义,它可以在规定治疗条件下或自然治疗条件下发现在一定时间内的抗抑郁药物引发的转相机率。本研究就是在不做治疗规定、以医生根据病情进行治疗的自然情况下,观察抗抑郁药物转相机率以及相关危险因素。结果提示,大约 1/10 的患者有这种转相的可能,转相时间大约在接受抗抑郁治疗 1 个月左右。

在转相的危险因素比较中,转相的性别差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而是否为双相以及有无心境障碍家族史却有统计学差异( $P < 0.05$ ),这两个因素不仅影响着转相与否,而且还对转相时间有影响,说明这两个因素的重要性。相关研究也提示双相抑郁比单相抑郁容易转相。然而本研究诊断的单相抑郁仅仅是过去没有躁狂的抑郁发作,实际上可能包含了部分双相或其实际上就是软双相<sup>[5]</sup>,事实上也是如此,170 例被认为是所谓单相抑郁患者中在抗抑郁治疗过程中就出现了转相,这样的患者按照目前诊断标准还不能诊断为双相心境障碍,但是追踪发现都是双相患者<sup>[6]</sup>。因此对于这样的患者诊断为双相只能依赖将来诊断标准的修订<sup>[8]</sup>。

一般认为,联合使用抗抑郁药物会增加转相风险<sup>[3]</sup>,添加心境稳定剂可以减少 50% 的转相几率<sup>[8]</sup>,本研究并没有发现这方面的影响,无论是否联合心境稳定剂、是否联合使用抗抑郁药物等。这与过去的相关研究有所不同。这除了本观察的病例有限以外,与观察时间也有一定关系。同时也可能与疾病类型、药物种类与数量、是否联合心境稳定剂之间存在着相互作用。

从抗抑郁药物种类来说,TCA 以及 SNRI 比 SSRI

更具有促动作用,对于双相抑郁尤为如此<sup>[9-10]</sup>。TCA 的转躁率是 SSRI 西酞普兰转躁率的 12 倍<sup>[10]</sup>,SNRI 的转躁率是 SSRI 帕罗西汀转躁率的 3 倍<sup>[9]</sup>,本研究没有类似的发现,这可能与病例少以及观察时间短有关。但是更需要关注的是抑郁类型。

### 参 考 文 献

- [1] Ferrier IN, Macmillan IC, Yong AH. The search for the wandering thymostat: a review of some developments in bipolar disorder research [J]. Br J Psychiatry Suppl 2001 (41): s103-s106.
- [2] 金卫东. 抗抑郁药引发转相 [J]. 临床精神医学杂志, 2007, 17 (3): 209-210.
- [3] 金卫东, 倪建良, 王鹤秋. 抗抑郁药引起躁狂: 理论与实践问题 [J]. 国外医学(精神病学分册), 2004, 31(2): 104-106.
- [4] Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea JM, et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers [J]. J Clin Psychiatry 2002, 63(6): 508-512.
- [5] 金卫东, 陈炯, 邢葆平等. 抗抑郁药物引发转相的临床流行病学调查(1): 转相率及其在不同类型抑郁症中的差异 [J]. 药物流行病学杂志, 2005, 14(4): 217-219.
- [6] Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder [J]. Can J Psychiatry 2002, 47(2): 125-134.
- [7] Chun BJ, Dunner DL. A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V [J]. Bipolar Disord 2004, 6(1): 32-42.
- [8] Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, et al. Mood stabilizers reduce the risk of developing antidepressant-induced manic state in acute treatment of bipolar I depressed patients [J]. J Affect Disord, 2001, 63(1-3): 79-83.
- [9] Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants [J]. Br J Psychiatry, 1994, 164(4): 549-550.
- [10] Barak Y, Kimhi R, Weizman R. Is selectivity for serotonin uptake associated with a reduced emergence of manic episodes in depressed patients? [J]. Int Clin Psychopharmacol 2000, 15(1): 53-56.

(收稿日期: 2015-01-20)