

碳酸锂与丙戊酸镁联合选择性 5-羟色胺抑制剂对抑郁症的疗效及转躁的预防

贾丽红 王文科 刘建东 王志强

【摘要】目的 探讨碳酸锂与丙戊酸盐联合或辅助治疗抑郁症的效果及预防转躁的作用。**方法** 选取 2012 年 5 月-2014 年 4 月在山西省精神卫生中心门诊或住院的符合美国精神病学学会 (APA)《精神障碍诊断与统计手册 (第 4 版)》(DSM-IV) 抑郁症诊断标准的 120 例患者,按照随机数字表法分为 A、B 两组,均给予 SSRI 类抗抑郁药物,A 组接受一种 SSRI 联合碳酸锂治疗,B 组接受一种 SSRI 联合丙戊酸镁缓释剂治疗,疗程 8 周。采用汉密尔顿抑郁量表 (HRSD) 和杨氏躁狂评定量表 (YMRS) 评定抑郁症状和躁狂症状,采用副反应量表 (TESS) 评定治疗过程中出现的药物副反应。**结果** 治疗 1 周后,两组 HRSD 评分均下降 [A 组治疗前 (28.5±8.2) 分,1 周后 (23.9±7.7) 分;B 组治疗前 (27.9±7.9) 分,1 周后 (22.9±6.9) 分, P 均 < 0.05],治疗 8 周后两组 HRSD 评分均较治疗前低,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组有效率和痊愈率差异无统计学意义 (66.1% vs. 68.9%; 30.6% vs. 31.0% P 均 > 0.05),两组 TESS 评分差异无统计学意义 [(2.6±1.5) 分 vs. (2.5±1.4) 分 $P > 0.05$],两组转相率差异无统计学意义 (4.8% vs. 6.8% $P > 0.05$)。**结论** 碳酸锂与丙戊酸盐在联合或辅助治疗抑郁症的过程中可降低抗抑郁药物相关的转相、副反应相当。

【关键词】 心境稳定剂; SSRI; 预防转躁狂; 效果

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.01.002

Safety and effort of lithium carbonate and valproic acid magnesium with selective serotonin and switching

JIA Li-hong¹, WANG Wen-ke², LIU Jian-dong², WANG Zhi-qiang²

¹The Mental Health Center in Shanxi Province, Taiyuan 030045, China

²The Center of Psychosomatic Medicine, Beijing Chuiyangliu Hospital affiliated to Tsinghua University (Beijing Minimally Invasive Hospital), Beijing 100022, China.

【Abstract】Objective To explore the effects of lithium carbonate and valproic acid salt in treatment and preventing switching of depression. **Methods** 120 outpatient and inpatient patients were recruited from May 2012 to April 2014 as the research object, which were randomly divided into two groups, both groups of patients were given SSRI antidepressants, group A were treated by SSRI joint lithium carbonate, group B were treated by SSRI joint magnesium valproate. All patients were assessed by HRSD and YMRS. **Results** The first week after the treatment, HRSD of both groups were decreased [Group A: (28.5±8.2) vs. (23.9±7.7) $P < 0.05$, Group B (27.9±7.9) vs. (22.9±6.9) $P < 0.05$], after 8 weeks treatment HRSD of both groups were decreased significantly [Group A (28.5±8.2) vs. (10.1±6.2) $P < 0.01$, Group B (27.9±7.9) vs. (29.8±5.1) $P < 0.01$]. No statistical difference between the two groups was found. There is no statistical significance in effective rate and remission rate between two groups, (66.1% vs. 68.9% $\chi^2 = 0.11$, $P > 0.05$; 30.6% vs. 31.0% $P > 0.05$). TESS was no difference between two groups [(2.6±1.5) vs. (2.5±1.4) $P > 0.05$]. No difference in switching rate was found (4.8% vs. 6.8% $P > 0.05$). **Conclusion** Lithium carbonate and magnesium valproate may have its beneficial aspects in therapeutic and preventing switching without difference in side effects.

【Key words】 Mood stabilizers; SSRI; Preventing switching; Effects

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 是目前一种常用的抗抑郁药物。碳酸锂是常用的心境稳定剂。它不仅对躁狂有效果,而且对抑郁也有作用,

长期使用可以减少复发、降低自杀率,循证医学显示碳酸锂可以预防治疗抑郁过程中 50% 的躁狂发作^[1],同时增加抗抑郁的效果,降低转躁几率,使几乎一半的抑郁症病人受益^[2]。丙戊酸盐是另外一种心境稳定剂,临床使用也越来越广泛,其不仅有抗抑郁的作用,也有降低转躁的功能^[3]。本研究对这

作者单位: 030045 山西省精神卫生中心(贾丽红); 清华大学附属垂杨柳医院(王文科,刘建东,王志强)

通信作者: 王志强, E-mail: wzq1965@126.com

两种心境稳定剂在联合或辅助治疗抑郁症的过程中疗效和预防转躁效果进行比较。

1 对象与方法

1.1 对象 为山西省精神卫生中心 2012 年 5 月 - 2014 年 4 月门诊或住院病人。符合美国精神病学学会 (APA) 《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) 抑郁症诊断标准, 汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD) 评分 > 18 分。排除标准: ①严重的躯体疾病、脑器质性精神疾病、物质或酒精依赖; ②双相抑郁、伴有自杀、冲动、激越行为以及精神病行症状者; ③妊娠、哺乳期妇女; ④65 岁以上老年病人。符合入组排除标准共 120 例, 按照随机数字表分为 A (碳酸锂组)、B (丙戊酸镁组) 两组, 其中 A 组 62 例, 男性 28 例, 女性 34 例, 年龄 (37.0 ± 15.0) 岁, 病程 (5.1 ± 3.3) 年, 发作次数 (8.2 ± 7.4) 次; B 组 58 例, 男性 28 例, 女性 30 例, 年龄 (36.0 ± 12.0) 岁, 病程 (5.2 ± 4.4) 年, 发作次数 (8.2 ± 6.4) 次。本研究通过陕西省精神卫生中心医学伦理委员会批准, 所有参加者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 给药方法 A 组接受一种 SSRI 联合碳酸锂 (湖南千金湘江药业股份有限公司生产, H43020372 碳酸锂片), B 组接受一种 SSRI 联合丙戊酸镁缓释剂 (湖南湘中制药有限公司, 神泰, H20030537)。SSRI 由医生根据病情决定使用, 但是剂量均为每天早晨饭后 1 片。碳酸锂起始剂量 0.25g, 每天 2 次, 一周内加至 1g/d。丙戊酸镁缓释剂起始剂量 0.25g, 每天 2 次, 一周内加至 1g/d。SSRI 包括舍曲林 (大连辉瑞)、西酞普兰 (西安杨森)、帕罗西汀 (中美史克)、氟西汀 (美国礼来)。其中碳酸锂组中, 服用氟西汀 11 例, 帕罗西汀 13 例, 舍曲林 21 例, 西酞普兰 15 例; 丙戊酸镁缓释剂组氟西汀 10 例, 帕罗西汀 15 例, 舍曲林 17 例, 西酞普兰

18 例, 疗程 8 周, 有睡眠问题者, 可以临时联合苯二氮草类药物。此前服用其他药物者, 行一周冲洗。

1.2.2 量表评定 均于治疗前、治疗后 1 周、2 周、4 周和 8 周进行量表评定。采用 HRSD 评定病人的抑郁症状, 包括总分和焦虑、迟滞、认知、体重、睡眠 5 个因子分。采用 0 ~ 4 级评分, 具有良好信度和效度。分数越高, 提示抑郁症状越严重。

1.2.3 疗效和安全性评估 减分率 ≥ 50% 为有效, HRSD 评分 ≤ 7 分为痊愈。躁狂观察标准: 杨氏躁狂评定量表 (Young Manic Rating Scale, YMRS), 用于评定病人可能存在的躁狂症状。包括动作、言语、思维、喧闹程度、行为、情绪、自我评价、接触、睡眠、性兴趣和工作 11 项。采用 0 ~ 4 级评分, 具有良好信度和效度。分数越高, 提示躁狂症状越严重。用于追踪评估是否出现躁狂, 对 ≥ 6 分者进行评价, ≥ 11 分认定有躁狂或轻躁狂表现。采用副反应量表 (Treatment Emergent Symptom Scale, TESS) 评定治疗过程中出现的药物副反应, 包括中毒性意识障碍、兴奋或激越、情感忧郁、活动增加、活动减退、失眠、嗜睡、血象异常、肝功能异常、尿液异常、神经系统、肌强直、震颤、扭转性运动、静坐不能、口干、植物神经系统、鼻塞、视力模糊、便秘、唾液增多、出汗、恶心呕吐、腹泻、心血管系统、血压降低、头昏或错厥、心动过速、高血压、EKG 异常、皮肤症状、体重增加、体重减轻、食欲减退或厌食、头痛、迟发型运动障碍、其它项目, 按照等级登记评分。

1.3 统计方法 采用 SPSS15.0 进行统计分析, 治疗前后评分比较应用单因素方差分析, 组间差异比较应用 *t* 检验, 两组之间率的差异比较采用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 HRSD 评分比较 A 组治疗前后单因素方差分析, $F = 9.96$, $P < 0.05$; B 组治疗前后单因素方差分析, $F = 10.02$, $P < 0.05$ 。两组间各时点评分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 HRSD 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组 别 | HRSD 评分 | | | | |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | 治疗前 | 1 周末 | 2 周末 | 4 周末 | 8 周末 |
| 碳酸锂组 ($n = 62$) | 28.5 ± 8.2 | 23.9 ± 7.7 ^a | 20.2 ± 6.8 ^a | 17.8 ± 5.8 ^{ab} | 10.1 ± 6.2 ^{ab} |
| 丙戊酸镁组 ($n = 58$) | 27.9 ± 7.9 ^{ac} | 22.9 ± 6.9 ^{ac} | 19.8 ± 6.1 ^{bc} | 18.1 ± 6.0 ^{bc} | 9.8 ± 5.1 ^{bc} |

注: 与治疗前比较^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, 两组之间比较^c $P > 0.05$ 。

2.2 疗效评价 治疗 8 周后, A 组 HRSD 减分率 $\geq 50\%$ 者 41 例, 有效率 66.1%。B 组减分率 $\geq 50\%$ 者 40 例, 有效率 68.9%, 两组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.11, P > 0.05$)。A 组 HRSD 评分 < 7 分者 19 例, 痊愈率 30.6%; B 组 HRSD 评分 < 7 分者 1 例, 痊愈率 31.0%, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.12, P > 0.05$)。

2.3 脱落与转躁情况 两组共计脱落 11 例。其中因转躁脱落 7 例, 因副作用脱落 4 例。在脱落的 7 例转躁患者中, A 组 3 例 (4.8%), 分别于治疗 2 周末脱落 1 例、4 周末脱落 2 例; B 组脱落 4 例 (6.8%), 分别于治疗 3 周末脱落 1 例、4 周末脱落 2 例、6 周末脱落 1 例; 两组因转躁脱落率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。因副作用脱落两组各 2 例, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 副反应比较 两组 TESS 评分差异无统计学意义 [(2.6 \pm 1.5) 分 vs. (2.5 \pm 1.4) 分, $P > 0.05$]。

3 讨 论

在抑郁症的治疗过程中, 大约只有 30% 左右的病人可以痊愈^[4]。大多数病人需要联合治疗或强化治疗^[5]。心境稳定剂就是其中之一, 这样可以一定程度的提高疗效。不仅如此, 减少因抗抑郁药物导致的转躁^[6]。本研究提示, 两组在联合不同心境稳定剂的情况下, 结果显示 HRSD 评分都在逐步降低, 并且在最后一周与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明疗效较理想, 虽然两组之间的有效率和痊愈率差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。

心境稳定剂能减少抑郁症焦虑、激越的表现, 而且预防自杀效果明显, 不仅有利于抑郁症治疗的继续, 也有利于增加治疗效果^[7]; 心境稳定剂的联合降低了转向躁狂的风险^[8]。从一般研究结果来看, 抗抑郁治疗抑郁的转相风险在 16% 左右^[9], 本研究中两组都联合了心境稳定剂, 转躁率分别为 4.8% 和 6.8%, 虽然两组之间没有差异, 但是远远低于 16% 的转躁几率, 提示心境稳定剂的确降低了抗抑郁药物相关的转相。有研究分析, 联合碳酸锂可以降低 13% 的转躁几率^[10]。

本研究存在着一定的局限性, 主要体现在: ①所联合的抗抑郁药物是 SSRI, 其中包含多种抗抑郁药物, 无法分辨出每一种药物的疗效和转躁的可能性, 对结果有一定的影响; ②抗抑郁药物剂量偏低, 仅仅

1 片, 忽略了剂量的滴定, 这样对治疗效果和转躁的比较也有影响; ③由于碳酸锂和丙戊酸盐治疗作用机制的不同以及药物代谢的差异, 也决定了它们与所联合的 SSRI 之间的药物相互作用不同, 况且本研究中 SSRI 非一种药物, 同样也影响了两组疗效、副作用以及转躁率的比较结果; ④转躁现象在抗抑郁治疗的整个过程都可以发生, 但本研究仅仅观察 8 周, 观察时间较短。

但是心境稳定剂的联合也没有明显增加抗抑郁药物的副作用, 从评定结果看, 两组 TESS 都偏低, 因此, 本研究对如何选择心境稳定剂、提高抗抑郁药物治疗效果、预防转躁等方面有一定的临床指导意义, 特别是开展设计良好包括双盲对照、单一抗抑郁药物的长程观察研究, 可能会更有意义。

参 考 文 献

- [1] 金卫东, 金雪光. 碳酸锂降低康抑郁药物的转躁作用——国内资料的 Meta 分析 [J]. 上海精神医学, 2007, 19(5): 313-314.
- [2] 姚丽华, 刘忠纯. 联用碳酸锂治疗抑郁症降低转躁率的系统评价 [C]. 中华医学会第十次全国精神医学学术会议论文汇编, 2012.
- [3] 金卫东, 郭田生, 苗国栋, 等. 丙戊酸镁缓释片治疗双相障碍的专家共识 [J]. 临床精神医学杂志, 2012, 22(5): 289-292.
- [4] Gaynes BN, Dusetzina SB, Ellis AR, et al. Treating depression after initial treatment failure: directly comparing switch and augmenting strategies in STAR* D [J]. J Clin Psychopharmacol, 2012, 32(1): 114-119.
- [5] Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR* D report [J]. Am J Psychiatry, 2006, 163(9): 1519-1530.
- [6] Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression [J]. Psychiatry Serv, 2001, 52(1): 51-55.
- [7] Rombold F, Lauterbach E, Felber W, et al. Adjunctive lithium treatment in the prevention of suicidal behavior in patients with depression and comorbid personality disorders. [J]. Int J Psychiatry Clin Pract, 2014, 18(4): 300-303.
- [8] 金卫东, 马永春, 邢葆平, 等. 我国部分精神科医生关于抗抑郁药物治疗与转躁认识的初步调查 [J]. 山东精神医学, 2004, 17(3): 129-130.
- [9] 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.
- [10] 彭冬英, 左小云, 孔令军, 等. 氟西汀联用碳酸锂治疗抑郁症 [J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26(4): 289-291.

(收稿日期: 2015-01-20)