

论著·临床

## 应用 QIDS 评估抗抑郁剂早期起效对预后预测的效果

李 旻<sup>1</sup>, 王 刚<sup>2</sup>, 李晓虹<sup>1</sup>

(1. 首都医科大学附属北京安定医院四病区, 北京 100088

2. 首都医科大学附属北京安定医院抑郁症治疗中心, 国家精神心理疾病临床医学研究中心,

北京脑重大疾病研究院抑郁症研究所, 北京 100088

通信作者: 李晓虹, E-mail: lxshy2002@163.com)

**【摘要】目的** 探讨抗抑郁剂早期起效对预后的预测作用。**方法** 133 例抑郁发作患者被随机分入四种抗抑郁剂治疗组(西酞普兰、艾司西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀组),分别在基线期、治疗 2 周末及 8 周末使用 16 项抑郁症状快速自评量表(QIDS-SR16)对患者症状进行评估,计算 2 周末灵敏度、特异度、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)。结果 治疗 2 周末,各治疗组均有较高比例患者满足早期起效标准(西酞普兰组 50%;艾司西酞普兰组 52%;帕罗西汀组 51.16%;舍曲林组 53.85%),各组间差异无统计学意义( $P=0.781$ );各药物组阳性预测值(PPV)均较高,阴性预测值(NPV)偏低(西酞普兰组 0.77, 0.38;艾司西酞普兰组 1.00, 0.25;帕罗西汀组 0.91, 0.24;舍曲林组 0.90, 0.28)。结论 进一步证实 SSRI 类抗抑郁药在 2 周内起效;早期起效对预后估计比较灵敏,但早期未起效对预后判断欠佳。

**【关键词】** 早期起效;有效;预测;QIDS

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.01.005

## Study of early onset of action in depression to predict outcome

LI Yang<sup>1</sup>, WANG Gang<sup>2</sup>, LI Xiao-hong<sup>1\*</sup>

(1. The Fourth Ward, Beijing Anding Hospital of Capital Medical University, Beijing 100088

2. Depression Center, Beijing Anding Hospital of Capital Medical University; National Clinical Research Center for Mental Disorders; Depression Center, Beijing Institute for Severe Brain Diseases, Beijing 100088

\* Corresponding author: LI Xiao-hong, E-mail: lxshy2002@163.com)

**【Abstract】 Objective** To explore prediction of early onset of action for depressive patients. **Methods** 133 patients with depressive episode enrolled to be randomized in four antidepressants treatment groups (Citalopram, Escitalopram, Sertraline, Paroxetine). The depressive symptoms were measured by the Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR16) in baseline, the end of the 2<sup>nd</sup> and 8<sup>th</sup> week. The outcome measures include Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Value (PPV), Negative Predictive Value (NPV) at the end of two weeks of treatment. **Results** After two weeks of treatment, patients have high rate to meet the standard of onset of action in each group (Citalopram 50%; Escitalopram 52%; Paroxetine 51.16%; Sertraline 53.85%). There were no significance among different groups ( $P=0.781$ ). The high score of PPV in each group, but lower scores of NPV were seen in different groups (Citalopram 0.77, 0.38; Escitalopram 1.00, 0.25; Paroxetine 0.91, 0.24; Sertraline 0.90, 0.28). **Conclusion** The findings supported the early onset of action of the new type of the antidepressants further. Adapting the quick inventory depressive scale to confirm the early onset of action can predict the response of patients.

**【Key words】** Early onset of action; Response; Prediction; QIDS

抑郁症是一种普遍、严重的疾病,目前治疗观点认为抗抑郁剂通常有几周的延迟起效<sup>[1]</sup>,在确定一次抑郁发作,给予一定治疗并判断疗效达到有效、完全缓解或无效往往需要等待 4~8 周<sup>[2]</sup>。如何在治疗初期就能判断患者在接受某项治疗后最终能够达到有效、完全缓解(临床治愈)或者根本无效,这对

治疗效果进行早期预测的指标很有必要。

既往有关于基线特征的指标对疗效的预测,包括基线期疾病的严重程度,是否合并有焦虑症状等。患者基线特征对疗效和预后的预测,没有将治疗因素考虑在内,忽略了药物治疗的差异,对临床治疗决策指导意义有限。近年来,研究人员开始关注症状变化对预后的预测。Madhukar 等<sup>[3]</sup>首先发表了关于早期症状群的改善对疗效的预测,此外,Stassen 等<sup>[4]</sup>发现治疗早期的症状改善与否能够对治疗是否有效进行预测,但这些研究只利用一种抗抑郁剂

项目基金: 国家科技支撑计划临床医学研究协同网络建设示范应用研究(二)(2015BAI13B00);首都临床特色应用研究与成果推广(Z151100004015042);北京市科技计划(D12100005012003);北京市科技成果转化和产业化项目(Z12110000611)

对结果进行预测,没有包括不同抗抑郁剂之间可能存在的差异,此外,对预测指标的评估采用汉密尔顿抑郁量表 17 项版(Hamilton Depression Scale - 17 item, HAMD - 17),内容相对复杂,多用于科研试验,由专业人员进行评估,临床工作中使用费时较长,应用受限。近年来,美国匹斯堡大学的 Rush 等开发了一项新的临床评估工具,由 16 项简单条目构成的抑郁症状快速评定量表(Quick Inventory of Depressive Symptomatology, QIDS - 16),QIDS 由 Rush 在 1986 年根据 DSM - IV 对抑郁发作诊断标准的每个症状群制订,用来评估抑郁症状的严重程度。最初由 30 个条目构成,称为 Inventory of Depressive Symptomatology (IDS)<sup>[5]</sup>,此后进行简化,形成目前更为简短的 16 项自评版本,即 16 项抑郁症状快速评估量表自评版本(QIDS - SR16)。已有研究证实 QIDS - SR16 与一些经典、常用量表之间有高度相关性,吻合度好,该量表已译成中文,通过中国人群的信效度的检验<sup>[6-7]</sup>。本项研究采用 QIDS - SR16 对患者临床症状进行评估。

此外,基于既往研究仅对某一种抗抑郁剂早期疗效进行观察,本研究纳入四种临床上普遍应用的一线抗抑郁剂,通过不同药物疗效观察,获得早期症状改善数据,对患者预后进行预测,并比较不同抗抑郁剂之间的差异。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

为首都医科大学附属北京安定医院、北京市一家三级甲等综合医院、一家一级综合社区医院的门诊或住院患者。纳入标准:①年龄 18 ~ 60 岁,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) 单次抑郁发作诊断标准;②总病程 ≤ 1 年;③签署知情同意书;④HAMD - 17 总评分 ≥ 14 分。排除标准:①既往曾诊断为双相情感障碍、精神分裂症、分裂情感性精神障碍及其他疾病伴发的精神障碍者;②本次抑郁发作已经西酞普兰、艾司西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀充分治疗但无效者;③既往曾有酒精、药物依赖及急性中毒史者;④合并应用抗精神病药及心境稳定剂者;⑤妊娠期女性患者。本研究经首都医科大学附属北京安定医院伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

本研究为一项多中心、随机、开放、前瞻性急性

治疗期的研究。将所有符合入组条件的受试者约按照 1:1:1:1 的比例随机接受 4 种 SSRI 类药物(西酞普兰、艾司西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀)治疗,采用电脑生成随机数字表,北京安定医院作为研究中心,专人保管随机数字表和分配,整个研究持续 8 周,分别在基线期、治疗 2 周末、8 周末由专人对受试者进行症状评估。给药方案:西酞普兰起始剂量 20 mg/d,8 周内剂量范围在 20 ~ 50 mg/d;艾司西酞普兰起始剂量 10 mg/d,8 周内剂量范围 10 ~ 20 mg/d;舍曲林起始剂量 100 mg/d,8 周内剂量范围在 100 ~ 200 mg/d;帕罗西汀起始剂量 10 mg/d,8 周内剂量范围在 20 ~ 60 mg/d。

### 1.3 主要评估工具

采用 QIDS - SR16 评定症状。QIDS - SR16 总评分在 2 周末较基线的减分率 ≥ 20% 为早期起效;8 周末 QIDS - SR16 较基线减分率 ≥ 50% 为有效;8 周末 QIDS - SR16 评分 ≤ 6 分为完全缓解(临床治愈)。减分率定义为:治疗 2 周末或 8 周末 QIDS - SR16 总评分较基线期评分下降的数值/基线期评分。

### 1.4 统计方法

分析意向性治疗人群(Intention to Treat, ITT)。对于失访患者采用末次观察结转法(Last Observation Carried Forward, LOCF)。计算灵敏性、特异性、阳性预测值(Positive Predictive Value, PPV)、阴性预测值(Negative Predictive Value, NPV)。灵敏度:当患者抑郁症状在 8 周末最终达到有效时,早期起效对治疗有效的预测能力;特异度:当患者抑郁症状在 8 周末最终未达到有效,早期没有起效对治疗无效的预测能力;PPV:若患者出现早期起效,那么在终点(8 周末)达到治疗有效的几率有多大;NPV:若没有出现早期起效,在终点不能达到治疗有效的几率有多大。采用 SPSS17.0 进行数据录入和统计分析。采用 Kolmogorov - Smirnov 检验分析计量资料的正态性,组间比较采用 ANOVA 分析,不符合正态分布和方差不齐数据采用 Wilcoxon 秩和检验。有效率和完全缓解率比较采用  $\chi^2$  检验,比较计数资料的组间差异。采用双侧假设检验,假设检验水准为  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 基线特征

由于本研究为多中心、随机、开放性研究,共 185 例患者进入随机治疗,但部分患者未能完成 2

周的治疗和临床评估即脱落,因此未纳入结果统计。西酞普兰组脱落 19 例(42%),艾司西酞普兰组脱落 20 例(44%),帕罗西汀组脱落 7 例(14%),舍曲林组脱落 6 例(13%)。有 133 例患者进入意向分

析(西酞普兰组 26 例,艾司西酞普兰组 25 例,帕罗西汀组 43 例,舍曲林组 39 例)。各治疗组性别、年龄、是否合并安眠药物、病程及基线期 QIDS-SR16 总评分见表 1。

表 1 各组基线期人口学特征和疾病特征

组别	性别 <sup>a</sup> (男/女)	年龄 (M±SD)	合并安眠药 n(%)	病程 <sup>b</sup>	基线期 QIDS-SR16 总评分(M±SD)
西酞普兰组(n=26)	12/14	36.00±11.00	12(46%)	2.0(1.0~6.0)	15.58±4.73
艾司西酞普兰组(n=25)	9/16	39.00±15.00	7(28%)	3.0(2.0~6.5)	16.00±4.24
帕罗西汀组(n=43)	19/24	41.00±12.00	22(51%)	3.0(2.0~6.0)	15.91±4.73
舍曲林组(n=39)	15/24	39.00±13.00	15(38%)	2.0(1.0~7.0)	15.33±4.50
$F/\chi^2/t$	0.267	0.801	0.201	0.611	0.466
<i>P</i>	0.849	0.495	0.896	0.462	0.706

注:<sup>a</sup>采用 $\chi^2$ 检验;<sup>b</sup>数据不符合正态分布,采用 Wilcoxon 秩和检验

### 2.2.1 早期起效

在治疗 2 周末,西酞普兰组有 50% 的患者患者满足早期起效的标准,艾司西酞普兰组有 52%,帕罗西汀组有 51.16%,舍曲林组有 53.85%,各组间差异无统计学意义( $P=0.781$ )。

### 2.2.2 终点疗效

治疗 8 周末,各组有效率与完全缓解(临床治愈)率差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。见表 2。

表 2 治疗 8 周末达到有效及完全缓解的患者比例

组别	有效 n(%)	完全缓解 n(%)
西酞普兰组(n=26)	20(76.92%)	18(69.23%)
艾司西酞普兰组(n=25)	22(88.00%)	18(72.00%)
帕罗西汀组(n=43)	36(83.72%)	31(72.09%)
舍曲林组(n=39)	32(82.05%)	31(79.49%)
$\chi^2$	0.297	1.430
<i>P</i>	0.827	0.237

### 2.3 早期起效对预后的预测

四种药物总体灵敏度为 0.56,特异度为 0.70。其中,艾司西酞普兰和舍曲林的灵敏度略高于总体;艾司西酞普兰的特异度明显高于总体。总体 PPV 达到 0.90,西酞普兰、艾司西酞普兰、帕罗西汀、舍曲林分别为 0.77、1.00、0.91、0.90。总体 NPV 为 0.25,四种药物中,舍曲林的 NPV 分值略高于总体。见表 3。

表 4 显示了四种药物早期起效对完全缓解的预测情况,四种药物总体灵敏度 0.60,特异度 0.71。其中,艾司西酞普兰的灵敏度和特异度明显高于总体。总体 PPV 达到 0.86,与总体 PPV 相比,艾司西酞普兰和舍曲林的 PPV 高于总体。总体 NPV 为

0.39,四种药物中,艾司西酞普兰的 NPV 分值明显高于总体。

表 3 药物早期起效对治疗有效的预测值

药物	灵敏度	特异度	PPV	NPV
所有药物	0.56	0.70	0.90	0.25
西酞普兰	0.50	0.50	0.77	0.23
艾司西酞普兰	0.59	1.00	1.00	0.25
帕罗西汀	0.56	0.71	0.91	0.24
舍曲林	0.59	0.71	0.90	0.28

表 4 四种药物早期起效对完全缓解的预测值

药物	灵敏度	特异度	PPV	NPV
所有药物	0.60	0.71	0.86	0.39
西酞普兰	0.56	0.63	0.77	0.38
艾司西酞普兰	0.72	1.00	1.00	0.58
帕罗西汀	0.55	0.58	0.77	0.33
舍曲林	0.61	0.75	0.90	0.33

## 3 讨论

对抗抑郁剂治疗效果的预测一直受到研究人员的关注<sup>[8-10]</sup>,本研究目的是探讨抗抑郁剂早期起效对抑郁症疗效的预测作用。

本研究发现西酞普兰、艾司西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀四种抗抑郁剂均可在 2 周内达到早期起效,大约一半的患者在服药两周后症状的改善超过 20%。这与以往一些研究观察到的结果一致<sup>[11-14]</sup>。目前,越来越多的观点认为抗抑郁剂治疗可以做到早期起效。

此外,本研究结果显示,患者早期症状的改善与抗抑郁剂的疗效有一定关系<sup>[15]</sup>。与既往研究相比,本研究的 PPV 分值较高,与 Szegedi 等<sup>[11]</sup>研究中米氮平和帕罗西汀在第 2 周的 PPV0.74/0.71 相比,

本项研究中西酞普兰、艾司西酞普兰、帕罗西汀、舍曲林预测有效的 PPV 分别为 0.77、1.0、0.91、0.90。两项研究 PPV 均相对较高,提示如果患者出现早期起效,那么患者最终达到有效的几率就大大增加。

此次研究得到的 NPV 结果相对较低,本研究药物总体的 NPV 为 0.21,与 Nierenberg 等<sup>[13]</sup>的研究类似,均未得到相对较高的 NPV,而 Szegedi 等<sup>[11]</sup>研究发现米氮平和帕罗西汀在第二周的 NPV 为 0.94/0.89,与本研究结果差异较大。因此对 Armin Szegedi 由计算出灵敏度较高得到结论:早期起效是对预后预测的敏感指标,应做进一步的验证。

虽然本研究与既往研究在某些预测值上差异较大,如 NPV、灵敏度偏低,但不能就此否定早期起效可以作为预后的预测指标。考虑可能原因:一是两项研究的无效率相差较大,本研究的无效率为 17%,有效率高可能是研究本身纳入了首发抑郁症患者,患者既往未经治疗,对药物治疗较敏感;而 Szegedi 等<sup>[11]</sup>研究无效率较高,为 37%~49%,可能是由于研究纳入中重度非首发抑郁症患者,可能既往接受过抗抑郁剂治疗。二是本次研究采用 QIDS 评估症状的方法,QIDS 与 HAMD 相比,对于结果的预测可能存在一定差异,而且对于是否能沿用 HAMD 评估下的早期起效的定义仍有待进一步研究。三是如扩大本研究样本量可能会有不同的发现。

分别分析几种抗抑郁剂的灵敏度、特异度、PPV 与 NPV 后发现,其中艾司西酞普兰与其它药物相比,以上几个指标均较高,特异度与 PPV 甚至达到了 1.00,这是以往研究没有进行过的分析。由此可以进行这样的假设:在 SSRI 类药物中,服用艾司西酞普兰的患者,如果通过早期起效对预后进行预测,预测的可靠度会比其他 SSRI 类药物更高。

本项研究存在一些局限性,如入组样本脱落率较高,部分药物治疗组样本例数较少,这些都可能影响研究结果的偏倚,影响结果的说服力,因此,今后期望在此研究基础上,扩大样本量,纳入更多的新型药品,进一步 QIDS 评估探讨早期起效对预后的预测作用。

## 参考文献

[1] Schullerg HC, Katon W, Simon GE, et al. Treating major depression in primary care practice: an update of the Agency for Health Care Policy and Research Practice Guidelines[J]. Arch Gen Psychiatry, 1998, 55(12): 1121-1127.

- [2] Quitkin FM, Petkova E, McGrath PJ, et al. When should a trial of fluoxetine for major depression be declared failed? [J]. Am J Psychiatry, 2003, 160(4): 734-740.
- [3] Madhukar HT, David WM, Bruce DG, et al. Symptom cluster as predictors of late response to antidepressant treatment [J]. J Clin Psychiatry, 2005, 66(8): 1064-1070.
- [4] Stassen HH, Delini Stula A, Angst J. Time course of improvement under antidepressant treatment: a survival-analytical approach [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 1993, 3(2): 127-135.
- [5] Rush AJ, Giles DE, Schlesser MA, et al. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): Preliminary findings [J]. Psychiatry Res, 1986, 18(1): 65-87.
- [6] Liu J, Xiang YT, Lei H, et al. Guidance on the conversion of the Chinese versions of the Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self-Report (C-QIDS-SR) and the Montgomery-Asberg Scale (C-MADRS) in Chinese patients with major depression [J]. J Affect Disord, 2014, 152-154: 530-533.
- [7] Liu J, Xiang YT, Wang GP, et al. Psychometric properties of the Chinese versions of the Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Clinician Rating (C-QIDS-C) and Self-Report (C-QIDS-SR) [J]. J Affect Disord, 2013, 147(1-3): 421-424.
- [8] Lin CH, Lane HY, Chen CC, et al. Early prediction of fluoxetine response for Han Chinese inpatients with major depressive disorder [J]. J Clin Psychopharmacol, 2011, 31(2): 187-193.
- [9] Lin CH, Chen CC, Wang FC, et al. Percentage reduction of depression severity versus absolute severity after initial weeks of treatment to predict final response or remission [J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2013, 67(4): 265-272.
- [10] Tadić A, Helmreich I, Mergl R, et al. Early improvement is a predictor of treatment outcome in patients with mild major, minor or subsyndromal depression [J]. J Affect Disord, 2010, 120(1-3): 86-93.
- [11] Szegedi A, Müller MJ, Angheliescu I, et al. Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression [J]. J Clin Psychiatry, 2003, 64(4): 413-420.
- [12] Katz MM, Tekell JL, Bowden CL, et al. Onset and early behavioral effects of pharmacologically different antidepressants and placebo in depression [J]. Neuropsychopharmacology, 2004, 29(3): 566-579.
- [13] Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE, et al. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment [J]. Am J Psychiatry, 2000, 157(9): 1423-1428.
- [14] Stassen HH, Angst J, Hell D, et al. Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients [J]. J Clin Psychiatry, 2007, 68(8): 1195-1205.
- [15] Sung SC, Wisniewski SR, Balasubramani GK. Does early-onset chronic or recurrent major depression impact outcomes with antidepressant medications? A CO-MED trial report [J]. Psychol Med, 2013, 43(5): 945-960.

(收稿日期: 2016-01-07)

(本文编辑: 陈霞)