

难治性抑郁症的分级方法

安旭光 杨程皓*

(天津市安定医院,天津 300222)

*通信作者:杨程皓, E-mail: yts83420@163.com)

【摘要】 分级概念在精神病学领域的重要性逐渐被重视,其中难治性抑郁症(TRD) 的分级方法尤其引人关注。医疗工作者可根据疾病的分级对患者进行分级管理;帮助确定 TRD 各阶段的风险因素;在疾病早期根据临床特征预测 TRD 的风险;同时,增加临床研究样本的同质性,使研究结果更有效力,有助于更好地开展综合管理。本文对目前常用 TRD 分级方法的内容及其可能存在的不足进行综述,为临床和科研工作提供参考。本综述纳入的各种分级方法都不尽完善,存在较多需整合和改进的问题,但荷兰难治性抑郁症定量测查表(DM-TRD) 更全面地纳入了疾病相关影响因素。

【关键词】 难治性抑郁症;分级管理;麻省总医院分级模型;莫兹利分级法;荷兰难治性抑郁症定量测查表

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.06.021

Staging methods of treatment resistant depression

An Xuguang, Yang Chenghao*

(Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China)

*Corresponding author: Yang Chenghao, E-mail: yts83420@163.com)

【Abstract】 The concept of staging had been increasingly used in regard to psychiatry, especially for treatment resistant depression (TRD). Staging in TRD had many benefits for doctor, such as, managing patients hierarchically; helping to ensure the risk factors in different phases of disease; predicting risk of TRD according to clinical features in early phase; and increasing homogeneity of sample making results of study more credible, which would facilitate the integrated management for patients. This article focused on common staging methods of TRD and showed the basic content and deficiency, providing reference for clinical work and scientific research. As we shown, all of the staging methods had different deficiencies, and many problems needed to be solved. While, Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression (DM-TRD) included more factors related to TRD.

【Key words】 Treatment resistant depression; Staging management; Massachusetts General Hospital Staging Model; Maudsley Staging Method; Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression

近年来,分级概念在精神病学领域的重要性逐渐得到共识。分级概念最早由 Albert 提出并应用于肿瘤学中,指根据病理组织的分化程度(病理分级)或肿瘤的大小、是否转移(临床分级)等因素划分肿瘤的等级,医疗工作者可根据疾病的分级对患者进行综合管理,指导治疗及预判预后^[1]。后来这一概念在心脏病学、肾病学、风湿病学等学科中推广开来。20 世纪 90 年代, Fava 等^[2]将这一概念引入到精神障碍中,涉及精神分裂症、双相情感障碍、复发性抑郁和焦虑障碍等,并在日后逐渐被丰富和完善。其中,针对抑郁症,尤其是难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD) 的分级方法是最引人关注的。这可能与 TRD 的强异质性以及高发病率、高致残率有关^[3]。抑郁症的序贯治疗研究(STAR*D) 指出,经过 4 个疗程的规范化抗抑郁治疗后患者的累积缓解率只有 67%^[4];治疗应答不理想,进入慢性病程的抑郁症患者缓解率将进一步降低^[5]。因此, TRD 患者住院治疗时间更长、经济负担更重、预后更差^[6]。

在病因学研究裹足不前之时,当前条件下如何更好地管理 TRD 显得尤为重要。疾病分级管理的重要性可通过以下几个方面体现:①分级管理可帮助确定 TRD 各阶段的风险因素;②在疾病早期阶段根据危险因素预测 TRD 的风险,可更好地指导治疗;③增加临床研究样本的同质性,使研究结果更有效力。目前存在几种 TRD 的分级方法,但均未被官方指南所认可。本文将对常用的 TRD 分级方法进行综述,列举各分级方法的内容以及可能存在的不足,为临床和科研工作提供参考。

1 分级方法

1.1 抗抑郁剂治疗史表单(Antidepressant Treatment History Form, ATHF)

ATHF 出现于 1990 年,用于在进行电休克治疗(Electroconvulsive therapy, ECT) 前评估患者抗抑郁治疗后的精力恢复情况^[7]。该表单根据抗抑郁药物的剂量和治疗时间分为 5 个等级:从 0 级(无抗抑

郁药物使用)到 5 级(高剂量抗抑郁药物联用锂盐/甲状腺激素 T₃ 增效治疗),每一级均要求抗抑郁治疗至少持续 4 周,包括使用抗精神病药物治疗伴精神病性症状的重性抑郁障碍。1999 年 ATHF 修订版纳入当时新上市的抗抑郁药物,并将 T₃ 增效治疗剔除^[8]。ATHF 每一类型的治疗都有相对应的指数,便于评分操作;并对是否伴精神病性症状加以区别评分。但 ATHF 没有对联合治疗做明确说明,且没有纳入心理治疗和预后信息等条目。此外,ATHF 评分中满足疗程的每一种抗抑郁剂治疗均会得分,使曾接受过多种抗抑郁药治疗的患者获得极高分值,但抗抑郁药物治疗失败的次数和治疗抵抗强度并不是完全线性相关。因此这一点易引起治疗抵抗程度评级的方法性误差。

1.2 TR 分级模型(Thase and Rush Staging Model, TRSM)

该模型由 Thase 等^[9]于 1997 年提出,分为 5 个等级。该分级基于患者既往抗抑郁药物治疗失败的次数和类型,根据临床使用频率的高低对抗抑郁药物进行分组,利于评分和分级。如当时最常用的三环类抗抑郁药(Tricyclic antidepressants, TCA)和 5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)为一组,使用频率稍低的单胺氧化酶抑制剂(Monoamine oxidase inhibition, MAOI)和 ECT 为一组。TRSM 第 1 级为至少一种抗抑郁药物治疗失败,且该药为使用频率最高的组别;2 级为至少两种不同机制的抗抑郁药物治疗失败;3 级指在 2 级抵抗标准的基础上,TCA 治疗失败;4 级指在 3 级抵抗标准的基础上伴 MAOI 治疗失败;5 级为 4 级抵抗标准的基础上存在一个疗程 ECT 失败。虽然该模型易于临床操作使用,但存在一定的局限性,不仅没有充分考虑每个治疗的强度,比如剂量和疗程;并且忽视了 TRD 治疗策略中非常重要的增效治疗以及联合治疗。

1.3 欧洲分级模型(European Staging Model, ESM)

1999 年,欧洲科研组织开发出 ESM^[10]。该模型不建议对抗抑郁药物的效力进行分级,而是兼顾抗抑郁药物治疗失败的次数和用药时间,并以后者为重。ESM 特别注明“治疗无应答”和“治疗抵抗”的标准:前者为汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)或蒙哥马利抑郁评定量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS)评分减分率 < 50%;后者为对两种或两种以上抗抑

郁药物足量治疗无应答。根据足量治疗时间的长短分为 5 级:TRD1 为 12~16 周,TRD2 为 18~24 周,TRD3 为 24~32 周,TRD4 为 30~40 周,TRD5 为 36 周~1 年。根据分级标准不难发现,各级的治疗时间存在疏漏或重叠,使其可操作性受限。该模型还提及了“慢性难治性抑郁症”(Chronic treatment-resistant depression, CRD)的概念,强调在一次抑郁发作中经过充分治疗不少于 12 个月而未完全缓解^[10]。然而,满足 CRD 概念的难治性抑郁症可同时满足 ESM 第 5 级(TRD5)的分级标准,因此造成分级混乱。同时,该模型并未澄清如何处理增效治疗和联合治疗的情况,以及对使用 ECT 的患者该如何分级。

1.4 麻省总医院分级模型(Massachusetts General Hospital Staging Model, MGH-S)

MGH-S 模型由 Fava 于 2003 年发表,其最大限度地纳入了当时认知范围内所有与 TRD 有关的影响因素^[11],充分考虑了治疗失败的次数和强度,以及增效治疗和联合治疗等所有优化治疗的干预措施,尤其关注 ECT 的成败。同时,没有对抗抑郁药物划分等级,避免了人为主观对药物分级产生的偏差干扰评分^[12];并且对在同类型还是不同类型抗抑郁药间换药不做考量。与一般模型直接分级不同,MGH-S 模型可得到一个具体的分值,更精准地定位患者治疗抵抗的强度,尤其对区分中等强度抵抗有优势。因此与前面述及的模型相比较,该模型的测评结果更加全面可靠。然而该模型同样有其局限性,MGH-S 中抗抑郁药的剂量和疗程所占分值比重等同于增效治疗与合并治疗,然而一般来说后两种方法往往抗抑郁效力更强^[13-14];该模型的评分系统中 ECT 史所占比重较大(达 3 分),但并未对治疗的具体情况加以说明,如治疗次数等,使得该项评分较为主观武断^[15]。

1.5 莫兹利分级法(Maudsley Staging Method, MSM)

MSM 同样是一个多维度模型,由 Fekadu 等于 2009 年设计推出^[15]。该模型不仅纳入治疗失败的次数(包括增效治疗和 ECT),还涉及抑郁症相关的其他因素,如症状的严重程度和抑郁发作的持续时间等^[15],这一点是 TRSM、ESM 和 MGH-S 所不具备的。与 MGH-S 相似,该模型对换药是否发生在同类型药物之间不做考量。该模型采用计分(3~15 分)分级(3 级)的形式:轻度(3~6 分),中度(7~10 分),重度(11~15 分)。研究显示,MSM 能

够很好地测评抗抑郁治疗的长期和短期效果。若患者的入院初始评分很高,则预示其在出院时病情不会得到缓解;此外,MSM 入院时高分往往预示患者出院后 7 年内都会较低评分者存在更长时间的抑郁症状。MSM 评分参数包括:抑郁发作持续时间,急性病程(<12 个月)为 1 分,亚急性病程(13~24 个月)为 2 分,慢性病程(>24 个月)为 3 分;症状的严重性,依次为阈下症状(1 分)、轻度(2 分)、中度(3 分)、重度不伴精神病性症状(4 分)和重度伴精神病性症状(5 分);既往治疗失败的次数,分为 5 个水平,2 种抗抑郁剂治疗无缓解为 1 级,超过 10 种抗抑郁剂治疗无缓解为 5 级;每一种增效治疗或 ECT 均可得 1 分。MSM 模型易于操作使用,但存在以下局限性:①没有对联合治疗措施进行细致说明,影响评分的准确性;②病程被人多地分割成三部分,但并没有证据支持这样的划分与治疗抵抗程度相关;③没有考虑功能损伤以及心理社会应激等因素,而这些因素与抑郁症的治疗反应、预后等方面关系密切^[15]。

1.6 荷兰难治性抑郁症定量调查表(Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression, DM-TRD)

荷兰研究人员在 MSM 的基础上编制出扩展版本 DM-TRD。针对 MSM 存在的不足,DM-TRD 增加了功能损伤、心理社会应激、精神病性的共病及心理治疗条目,并摒弃了 MSM 分割病程的做法。总评分范围为 2~27 分,具体包括:病程和症状严重程度、功能损伤、共病焦虑症状、共病人格障碍、心理社会应激、抗抑郁药物治疗失败情况、增效治疗、ECT、心理治疗、强化治疗。其中强化治疗包括未使用(0 分)、日间治疗(1 分)、住院治疗(2 分);并对日间治疗和住院治疗的时间做出规定,分别为“不少于 12 周,每周不少于 3 天”和“不少于 4 周”。可见,与 MSM 相比,DM-TRD 在很多内容上作了改进,使评分内容更加全面,分值分配更合理,也易于操作。近期该团队的一项临床研究表明,DM-TRD 具有良好的评估者间信度和内部评估信度;指出入院时 DM-TRD 评分高的患者与低评分患者相比,不仅治疗难度更大,住院期间症状缓解不理想,且在出院后为期 16 周的随访中临床症状缓解同样困难。研究者提出,该分级模型可增加躯体共病、童年期不良遭遇等条目,以进一步优化^[16]。目前该量表临床应用尚不充分,需进一步改进和完善。

2 小结与展望

本文列举概述了各 TRD 分级方法的内容和特点,可根据病例特点选择适合的分级模型。相比其他分级模型,DM-TRD 在 MSM 的基础上进行优化升级,更全面均衡地考虑了 TRD 的相关影响因素,并且临床研究支持其具有良好的评价信度以及预测效用,可能是目前最值得推荐的分级工具,因为它列出了疾病的严重程度以及相关的因素等重要指标。如文中所述,各分级方法各具特点,但也都有不足之处,如分级概念模糊、遗漏影响分级的敏感因素、评分权重不合理等。除此之外,TRD 概念定义的偏差对分级方法的影响同样至关重要。TRD 概念的定义无法统一,那么在此基础上建立的分级方法必然存在分歧。几乎每种方法均使用不同的 TRD 定义。目前应用最广泛的 TRD 定义为:在患者对治疗完全配合的前提下,经过两种不同作用机制的抗抑郁剂足量足疗程治疗后临床症状未缓解。其中,足量为指导治疗剂量范围内患者能耐受的最大治疗剂量,足疗程是指维持足量治疗的时间至少为 6~8 周^[17]。另有一些学者主张增加其他内容,如对 ECT 无效,以及在单次病程中抑郁症状显著改善后再次加重^[18-19]。至今为止尚无任何一个 TRD 的概念经过系统的信度和预测效用检验^[20]。并且所有 TRD 的定义只涉及既往药物治疗经历,而忽略了心理治疗,如认知行为治疗或人际心理治疗。

对疾病进行准确分级,制定适合的管理策略,从整体上把握患者的病情特点,进而优化治疗,促进最优结局。这是 TRD 分级方法乃至所有分级工具希望能够达到的目标。理想的 TRD 分级工具应最大限度地纳入 TRD 影响因素,易于操作,实用性强,不仅可以很好地把握患者当前阶段疾病的特点,还要准确地预测疾病的进展情况和最终结局,同时给出很好的治疗建议;并且能够同时满足临床工作和科学研究的需求,以便科研和临床工作相互促进。目前的 TRD 分级模型仍存在较多不足,这是新领域发展所必经之路。随着对抑郁症的认识逐渐深入,在现有模型基础上逐步改进,更为理想的分级方法可期。

参考文献

- [1] Wright JR Jr, Albert C. Broders' paradigm shifts involving the prognostication and definition of cancer [J]. Arch Pathol Lab Med, 2012, 136(11): 1437-1446.
- [2] Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification [J]. Acta Psychiatr Scand, 1993, 87(4): 225-230.

- [3] Keitner GI, Ryan CE, Solomon DA. Realistic expectations and a disease management model for depressed patients with persistent symptoms[J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(9): 1412-1421.
- [4] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(11): 1905-1917.
- [5] Mueller TI, Leon AC. Recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 1996, 19(1): 85-102.
- [6] Ustün TB, Kessler RC. Global burden of depressive disorders: the issue of duration[J]. *Br J Psychiatry*, 2002, 181: 181-183.
- [7] Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1990, 10(2): 96-104.
- [8] Oquendo MA, Malone KM, Ellis SP, et al. Inadequacy of antidepressant treatment for patients with major depression who are at risk for suicidal behavior[J]. *Am J Psychiatry*, 1999, 156(2): 190-194.
- [9] Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders[J]. *J Clin Psychiatry*, 1997, 58 Suppl 13: 23-29.
- [10] Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1999, 9(1-2): 83-91.
- [11] Petersen T, Papakostas GI, Posternak MA, et al. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2005, 25(4): 336-341.
- [12] Little A. Iconography: treatment-resistant depression[J]. *Am Fam Physician*, 2009, 80(2): 167-172.
- [13] Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, et al. Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review[J]. *Br J Psychiatry*, 2006, 189(4): 309-316.
- [14] Ruhé HG, Booij J, v Weert HC, et al. Evidence why paroxetine dose escalation is not effective in major depressive disorder: a randomized controlled trial with assessment of serotonin transporter occupancy[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(4): 999-1010.
- [15] Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method[J]. *J Clin Psychiatry*, 2009, 70(2): 177-184.
- [16] Peeters FP, Ruhe HG, Wichers M, et al. The Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression (DM-TRD): an extension of the Maudsley Staging Method[J]. *J Affect Disord*, 2016, 205: 365-371.
- [17] Rush AJ, Thase ME, Dubé S. Research issues in the study of difficult-to-treat depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 53(8): 743-753.
- [18] Berman RM, Narasimhan M, Charney DS. Treatment-resistant depression: definitions and characteristics[J]. *Depress Anxiety*, 1997, 5(4): 154-164.
- [19] Luchini F, Cosentino L, Pensabene L, et al. Treatment-resistant depression: state of the art. Part I. Nosography and clinic[J]. *Riv Psichiatr*, 2014, 49(5): 207-216.
- [20] Schosser A, Serretti A, Souery D, et al. European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) - where have we gone so far: review of clinical and genetic findings[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 22(7): 453-468.

(收稿日期: 2016-11-06)

(本文编辑: 唐雪莉)