

住院抑郁症患者联合心境稳定剂治疗的影响因素研究

赵 茜, 史晓宁, 路亚洲, 张 玲*

(首都医科大学附属北京安定医院抑郁症治疗中心, 北京 100088)

*通信作者: 张 玲, E-mail: zlanding@163.com)

【摘要】 目的 对联合心境稳定剂(MS)治疗的住院抑郁症患者的临床特征进行分析,探讨其影响因素,为临床治疗提供参考。方法 回顾性分析2013年12月-2016年11月于首都医科大学附属北京安定医院抑郁症治疗中心住院的共472例抑郁症重度发作患者的临床资料,对联合或不联合MS治疗的抑郁症患者人口学资料和疾病特征进行比较。结果 联合MS治疗的患者比例为8.3%(39/472)。与未联合MS治疗组相比,联合MS治疗组患者年龄较小($Z = -4.435, P < 0.01$),更多男性(64.1% vs. 37.6%, $\chi^2 = 10.451, P < 0.01$),更多无配偶(41.0% vs. 19.9%, $\chi^2 = 9.460, P < 0.01$),更多无业(38.5% vs. 21.0%, $\chi^2 = 6.253, P < 0.05$),更多18岁前起病(43.6% vs. 7.2%, $\chi^2 = 51.977, P < 0.01$),更多难治性抑郁(17.9% vs. 4.6%, $\chi^2 = 11.787, P < 0.01$),较少伴有焦虑特征(23.1% vs. 44.7%, $\chi^2 = 6.813, P < 0.01$),抗精神病药物使用率更高(76.9% vs. 54.5%, $\chi^2 = 7.311, P < 0.01$)。多元回归分析显示,患者年轻($OR = 0.9, 95\% CI: 0.91 \sim 0.98, P < 0.05$),男性($OR = 2.4, 95\% CI: 1.1 \sim 5.7, P < 0.05$),18岁前起病($OR = 0.2, 95\% CI: 0.05 \sim 0.4, P < 0.01$),难治性抑郁($OR = 4.9, 95\% CI: 1.5 \sim 15.9, P < 0.01$),更多使用抗精神病药物($OR = 2.4, 95\% CI: 1.1 \sim 5.7, P < 0.05$)均是联合MS治疗的影响因素。结论 青壮年、起病早、男性、难治性、接受抗精神病药物治疗的抑郁症患者可能更多联合心境稳定剂进行治疗。

【关键词】 抑郁症;心境稳定剂;临床特征;影响因素

中图分类号:R749.4

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2017.02.005

Clinical characteristics and influencing factors of mood stabilizer augmentation for the treatment of hospitalized patients with depressive disorder

Zhao Qian, Shi Xiaoning, Lu Yazhou, Zhang Ling*

(Depression Treatment Center, Beijing An Ding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China)

*Corresponding author: Zhang Ling, E-mail: zlanding@163.com)

【Abstract】 Objective To explore influencing factors of mood stabilizer (MS) augmentation for the treatment of hospitalized patients with depressive disorder by the analysis of the clinical characteristics, for providing evidences for clinical treatment. **Methods** A retrospective analysis was performed on clinical data of all 472 patients with depressive disorder who were admitted to Depression Treatment Center in Beijing An Ding Hospital between December 2013 and November 2016. The data were concerned the demography and clinical characteristics to compare the differences between MS augmentation group and non-MS group. **Results** The proportion of MS augmentation was 8.3% (39/472). Compared to non-MS group, the characteristics of MS augmentation group were younger ($Z = -4.435, P < 0.01$), more male (64.1% vs. 37.6%, $\chi^2 = 10.451, P < 0.01$), more single (41.0% vs. 19.9%, $\chi^2 = 9.460, P < 0.01$), inoccupation (38.5% vs. 21.0%, $\chi^2 = 6.253, P < 0.05$), age of onset under 18 years old (43.6% vs. 7.2%, $\chi^2 = 51.977, P < 0.01$), more treatment resistant depression (17.9% vs. 4.6%, $\chi^2 = 11.787, P < 0.01$), less anxiety features (23.1% vs. 44.7%, $\chi^2 = 6.813, P < 0.01$), more antipsychotics use (76.9% vs. 54.5%, $\chi^2 = 7.311, P < 0.01$). Logistic regression analyses demonstrate that younger age ($OR = 0.9, 95\% CI: 0.91 \sim 0.98, P < 0.05$), male gender ($OR = 2.4, 95\% CI: 1.1 \sim 5.7, P < 0.05$), age of onset under 18 years old ($OR = 0.2, 95\% CI: 0.05 \sim 0.4, P < 0.01$), treatment resistant depression ($OR = 4.9, 95\% CI: 1.5 \sim 15.9, P < 0.01$), antipsychotics use ($OR = 2.4, 95\% CI: 1.1 \sim 5.7, P < 0.05$) were influencing factors of MS augmentation. **Conclusion** Clinical psychiatrists tend to choose mood stabilizer augmentation for the treatment of hospitalized depressive patients with the characteristics of younger age, early onset of illness, male, treatment resistant depression and current antipsychotic use.

【Keywords】 Depression; Mood stabilizer; Clinical characteristics; Influencing factors

项目基金:国家“十二五”科技支撑计划(2015BAI13B03);北京市科学技术委员会首都临床特色应用研究(Z141107002514033)

万方数据

在单相抑郁的治疗中,心境稳定剂(Mood Stabilizer, MS)可作为抗抑郁药物的联合治疗药物,在难治性抑郁症、共病人格障碍、预防复发、降低自

杀风险等方面发挥重要作用^[1-2],并且可以预防患者转相躁狂或轻躁狂^[3-5]。但在临床实践中,疾病特征、躯体状况、药物安全性、医生经验等因素均会影响这种联合治疗方案的选择,导致使用现状各不相同。回顾既往文献,较少有研究报道目前 MS 在单相抑郁症患者中的使用情况。本研究通过对在精神专科医院住院治疗的抑郁症重度发作患者临床资料进行回顾,对治疗方案中是否联合 MS 的患者人口学资料和临床特征进行比较,以了解临床医生选用 MS 的影响因素。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性选取 2013 年 12 月 - 2016 年 11 月于首都医科大学附属北京安定医院抑郁症治疗中心住院的所有抑郁症患者。入组标准:①年龄 16 ~ 65 岁的住院患者;②符合世界卫生组织 (World Health Organization, WHO)《国际疾病分类 (第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD - 10)^[6]抑郁发作或复发性抑郁重度发作诊断标准;③出院疗效评估为非常明显好转或明显好转者,即临床总体印象量表 - 总体改善 (Clinical Global Impression - Improvement Scale, CGI - I) 评分为 1 分或 2 分。排除标准:①既往曾被诊断为双相障碍患者;②继发性抑郁;③妊娠或哺乳期妇女;④住院时间过短致资料不全或治疗不充分者。符合入组标准且不符合排除标准共 472 例。

1.2 方法

采用回顾性分析,收集患者的一般资料和疾病特征资料。一般资料包括患者性别、年龄、受教育程

度、婚姻、职业、既往史及慢性躯体病,如高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病及脑血管病。疾病特征资料包括患者抑郁症总病程、起病早晚 (以 18 岁为界)、发作次数、自杀史、伴精神病性症状、伴焦虑特征、伴季节性特征、难治性抑郁 (两种作用机制抗抑郁药物足量足疗程疗效不佳)、精神障碍家族史;出院前一天治疗方案中 MS (含碳酸锂、丙戊酸盐、拉莫三嗪、卡马西平) 的剂量、用药时间和血药浓度,以及 SSRI 类药物、SNRI 类药物、其他抗抑郁药物及抗精神病药物的使用情况。

1.3 统计方法

采用 SPSS 19.0 进行统计分析,对连续变量进行正态性检验和方差齐性检验,对正态分布连续变量采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示;对非正态分布连续变量采用中位数 (四分位数间距, IQR) 表示,并进行独立样本 Mann - Whitney 检验。分类变量以阳性例数的构成比 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。将是否联合 MS 作为因变量,单因素分析有统计学差异的各个变量作为自变量进行 Logistic 回归分析寻找影响因素。所有检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般人口学资料比较

在 472 例抑郁症患者中,未联合 MS 治疗组和联合 MS 治疗组分别有 433 例、39 例。未联合 MS 治疗组患者年龄中位数 47 岁,联合 MS 组年龄中位数 27 岁。两组年龄 ($Z = -4.435, P < 0.01$)、性别 ($\chi^2 = 10.451, P < 0.01$)、婚姻 ($\chi^2 = 9.460, P < 0.01$)、职业 ($\chi^2 = 6.253, P < 0.05$) 差异有统计学意义。见表 1。

表 1 联合或不联合 MS 治疗的抑郁症患者一般人口学资料比较 [$n(\%)$]

项 目	未联合 MS 治疗组 ($n = 433$)	联合 MS 治疗组 ($n = 39$)	χ^2	P
男性	163 (37.6%)	25 (64.1%)	10.451	<0.01
无配偶	86 (19.9%)	16 (41.0%)	9.460	<0.01
高中及以上受教育程度	262 (66.0%)	27 (71.1%)	0.398	>0.05
无业	91 (21.0%)	15 (38.5%)	6.253	<0.05
阳性家族史	91 (21.0%)	7 (17.9%)	0.205	>0.05
慢性病	156 (36.0%)	10 (25.6%)	1.693	>0.05

注:MS,心境稳定剂

2.2 两组疾病特征比较

联合 MS 治疗的患者比例为 8.3% (39/472)。其中联合碳酸锂 23 例,中位使用天数 26 天,平均血药

浓度 (0.59 ± 0.16) mmol/L;丙戊酸盐 12 例,中位使用天数 34 天,平均血药浓度 (72.9 ± 16.6) ug/dL;拉莫三嗪 4 例,中位使用天数 42 天,未提供浓度检测。

是否联合 MS 治疗的两组患者在 18 岁前起病

(43.6% vs. 7.2%, $\chi^2 = 51.977, P < 0.01$), 难治性抑郁(17.9% vs. 4.6%, $\chi^2 = 11.787, P < 0.01$), 伴焦虑特征(23.1% vs. 44.7%, $\chi^2 = 6.813, P < 0.01$), 使用抗精神病药物(76.9% vs. 54.5%, $\chi^2 = 7.311, P < 0.01$)方面差异有统计学意义。

两组在病程(中位数 7 年 vs. 3 年, $Z = -1.742, P > 0.05$), 发作次数(中位数 3 次 vs. 2 次, $Z = -1.534,$

$P > 0.05$), 自杀尝试(28.2% vs. 25.2%, $\chi^2 = 0.173, P > 0.05$), 伴精神病性症状(10.3% vs. 19.2%, $\chi^2 = 1.890, P > 0.05$), 伴季节特征(7.7% vs. 16.4%, $\chi^2 = 2.051, P > 0.05$), 使用 SSRI 类药物(61.5% vs. 63.3%, $\chi^2 = 0.047, P > 0.05$) 和使用 SNRI 类药物(30.8% vs. 23.3%, $\chi^2 = 0.1089, P > 0.05$) 方面差异无统计学意义。见表 2。

表 2 联合或不联合 MS 治疗的抑郁症患者临床特征比较[n(%)]

项 目	未联合 MS 治疗组(n=433)	联合 MS 治疗组(n=39)	χ^2	P
自杀尝试	109(25.2%)	11(28.2%)	0.173	>0.05
精神病性症状	83(19.2%)	4(10.3%)	1.890	>0.05
18 岁前起病	31(7.2%)	17(43.6%)	51.977	<0.01
首发抑郁	143(33.0%)	11(28.2%)	0.378	>0.05
难治性抑郁	20(4.6%)	7(17.9%)	11.787	<0.01
焦虑特征	193(44.7%)	9(23.1%)	6.813	<0.01
季节特征	71(16.4%)	3(7.7%)	2.051	>0.05
抗精神病药物使用	236(54.5%)	30(76.9%)	7.311	<0.01
SSRI 使用	274(63.3%)	24(61.5%)	0.047	>0.05
SNRI 使用	101(23.3%)	12(30.8%)	1.089	>0.05

注:MS,心境稳定剂;SSRI,五羟色胺再摄取抑制剂;SNRI,五羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂

2.3 联合 MS 治疗的影响因素

Logistic 回归分析和协方差分析结果显示,年轻($OR = 0.949, 95\% CI: 0.912 \sim 0.989, P < 0.05$), 男性($OR = 2.454, 95\% CI: 1.061 \sim 5.675, P < 0.05$), 18 岁

前起病($OR = 0.159, 95\% CI: 0.053 \sim 0.48, P < 0.01$), 难治性抑郁($OR = 4.864, 95\% CI: 1.491 \sim 15.871, P < 0.01$), 更多使用抗精神病药物($OR = 2.458, 95\% CI: 1.063 \sim 5.684, P < 0.05$) 是联合 MS 治疗抑郁症的影响因素。见表 3。

表 3 联合使用 MS 的影响因素 Logistic 回归分析

项 目	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
年龄	-0.052	0.021	6.326	<0.05	0.949	0.912 ~ 0.989
男性	0.898	0.428	4.407	<0.05	2.454	1.061 ~ 5.675
无配偶	0.829	0.622	1.775	>0.05	2.290	0.677 ~ 7.749
无业	-0.034	0.492	0.005	>0.05	0.967	0.369 ~ 2.536
18 岁前起病	-1.839	0.564	10.653	<0.01	0.159	0.053 ~ 0.480
难治性抑郁	1.582	0.603	6.873	<0.01	4.864	1.491 ~ 15.871
焦虑特征	-0.535	0.457	1.373	>0.05	0.586	0.239 ~ 1.433
抗精神病药物使用	0.900	0.428	4.426	<0.05	2.458	1.063 ~ 5.684

注:回归方程 $P < 0.01, R^2 = 0.288$

3 讨 论

抑郁症重度发作患者是受疾病危害最为严重的群体之一。住院不仅能为患者提供规范恰当的治疗,而且方便临床医生更为细致地采集病史,观察病情演变,降低误诊率。故本研究选择住院抑郁症患者作为研究对象。

本研究中的住院抑郁症患者联合 MS 治疗的比例为 8.3%, 远低于抗精神病药物 56.3% 的联合使

用率(所有调查对象均使用第二代抗精神病药物)。这个比例与河北省的调查结果 8.7% 接近^[7]。考虑一是由于研究对象均为住院患者,医生能做到全面的观察评估,降低了双相抑郁的误诊漏诊率;二是由于第二代抗精神病药物不仅被推荐用于抑郁症的联合治疗控制伴发的精神病性症状,提高疗效^[1],且被认为具有心境稳定作用,可预防患者转相^[8]。因此联合第二代抗精神病药物比联合 MS 更为多见。

有研究显示,碳酸锂^[4,9]、丙戊酸盐^[10-11]、拉莫三嗪^[12-13]等 MS 对难治性抑郁症均有效,在本研究中也证实了临床医生在诊疗过程中能遵循指南推荐^[1],将联合 MS 作为难治性抑郁症的常用治疗方案。

早发抑郁是公认的双相障碍的危险因素^[14-16]。本研究显示,18 岁前起病是接受 MS 联合治疗的重要影响因素。在青壮年抑郁症患者中 MS 使用率更高,原因是联合 MS 组年龄中位数仅为 27 岁,与双相障碍平均起病年龄相近^[17,18]。与女性抑郁症患者相比,男性患者更多具有混合特征和情感旺盛气质^[19],因此联合 MS 在男性患者中使用率更高。有研究表明,具备亚临床轻躁狂症状的单相抑郁患者的 1 年自然转归中,接近 20% 的患者转为双相障碍,精神病性症状的存在是预测因素之一^[20];对单相抑郁的研究也表明,双相抑郁的精神病性症状比例更高^[21]。本研究结果也显示,抗精神病药物使用率在联合 MS 组中更高。上述结果表明临床医生对于双相障碍的高危群体倾向于早期使用 MS 治疗,为患者降低转躁风险带来更多收益。

本研究结果表明,青壮年、起病早、男性、难治性、接受抗精神病药物治疗的抑郁症患者可能更多联合 MS 进行治疗。由于本研究为回顾性研究,一些重要信息如不典型抑郁和混合特征的评估无法进行;且联合使用的病例数较少,不同的 MS 选用原因无法做进一步分析;研究对象为一家精神专科医院的住院抑郁症患者,存在一定的局限性。未来可通过扩大样本来源的前瞻性队列研究,进一步探讨影响 MS 使用的原因和可能获益。

参考文献

- [1] 李凌江, 马辛. 中国抑郁障碍防治指南 [M]. 2 版. 2015, 北京: 中华医学电子音像出版社: 88-91.
- [2] 寻知元, 张国双, 江芮, 等. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗无效抑郁症患者换用文拉法辛与锂强化治疗的对照研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(1): 42-44.
- [3] Wada K, Sasaki T, Jitsuiki H, et al. One-year outcomes of unipolar depression patients with manic or hypomanic switch during acute antidepressant treatment [J]. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2013, 17(3): 219-222.
- [4] 贾丽红, 王文科, 刘建东, 等. 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 [J]. 四川精神卫生, 2015, 28(1): 4-6.
- [5] 姚丽华, 王晓萍, 王惠玲, 等. 联用碳酸锂治疗抑郁症降低其转躁率的系统评价 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2012, 12(4): 355-357.
- [6] World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research [M]. Geneva: World Health Organization, 1993: 97-104.
- [7] 栗克清, 王健, 徐娜, 等. 河北省不同精神障碍患者药物使用现状调查 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(10): 942-945.
- [8] Savas HA, Yumru M, Kaya MC, et al. Atypical antipsychotics as "mood stabilizers": a retrospective chart review [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(5): 1064-1067.
- [9] Edwards SJ, Hamilton V, Nherera L, et al. Lithium or an atypical antipsychotic drug in the management of treatment-resistant depression: a systematic review and economic evaluation [J]. *Health Technol Assess*, 2013, 17(54): 1-190.
- [10] Ghabrash MF, Comai S, Tabaka J, et al. Valproate augmentation in a subgroup of patients with treatment-resistant unipolar depression [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2016, 17(2): 165-170.
- [11] 林涛. 西酞普兰合并丙戊酸镁治疗难治性抑郁症的对照研究 [J]. 临床心身疾病杂志, 2015, 21(2): 269.
- [12] Kagawa S, Mihara K, Nakamura A, et al. Relationship between plasma concentrations of lamotrigine and its early therapeutic effect of lamotrigine augmentation therapy in treatment-resistant depressive disorder [J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(6): 730-733.
- [13] 杨程皓, 杨会增, 高昕, 等. 拉莫三嗪联合艾司西酞普兰治疗伴 MECT 抵抗抑郁症的对照研究 [J]. 四川精神卫生, 2016, 29(5): 406-409.
- [14] Xiang YT, Zhang L, Wang G, et al. Sociodemographic and clinical features of bipolar disorder patients misdiagnosed with major depressive disorder in China [J]. *Bipolar Disord*, 2013, 15(2): 199-205.
- [15] Salvatore P, Baldessarini RJ, Khalsa HM, et al. Predicting diagnostic change among patients diagnosed with first-episode DSM-IV-TR major depressive disorder with psychotic features [J]. *J Clin Psychiatry*, 2013, 74(7): 723-731.
- [16] Inoue T, Inagaki Y, Kimura T, et al. Prevalence and predictors of bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the Japanese epidemiological trial with latest measure of bipolar disorder (JET-LMBP) [J]. *J Affect Disord*, 2015, 174: 535-541.
- [17] Coryell W, Fiedorowicz J, Leon AC, et al. Age of onset and the prospectively observed course of illness in bipolar disorder [J]. *J Affect Disord*, 2013, 146(1): 34-38.
- [18] 罗炯, 路亚洲, 李晓虹, 等. 双相障碍住院患者临床特征及诊治相关因素的回顾性研究 [J]. 精神医学杂志, 2013, 26(3): 192-195.
- [19] Azorin JM, Belzeaux R, Fakra E, et al. Gender differences in a cohort of major depressive patients: further evidence for the male depression syndrome hypothesis [J]. *J Affect Disord*, 2014, 167(10): 85-92.
- [20] Fiedorowicz JG, Endicott J, Leon AC, et al. Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(1): 40-48.
- [21] 房萌, 王刚, 冯媛, 等. 基于 DSM-5 的单相抑郁住院患者的临床特征比较 [J]. 四川精神卫生, 2016, 29(1): 6-9.

(收稿日期:2017-04-01)

(本文编辑:陈霞)