

# 拉莫三嗪联合抗抑郁药物治疗双相抑郁的研究： 国内文献 Meta 分析

王志强 文璐 任欣 金卫东

**【摘要】目的** 评价拉莫三嗪联合抗抑郁药物与单一使用抗抑郁药物治疗双相抑郁症的疗效与安全性。方法 应用循证医学方法对符合标准的 5 项研究进行分析,评价拉莫三嗪联合抗抑郁药物与单一使用抗抑郁药物治疗双相抑郁的有效率、症状学变化以及转相率的差异。结果 拉莫三嗪联合抗抑郁药物与单一使用抗抑郁药物相比,症状改善更为明显( $WMD = -1.81$ ,  $95\% CI: -2.64 \sim -1.71$ ,  $Z = 5.52$ ,  $P < 0.01$ ),有效率较高( $59/109$  vs.  $35/106$ ,  $OR = 2.43$ ,  $95\% CI: 1.38 \sim 4.27$ ,  $Z = 3.08$ ,  $P < 0.01$ ),而且也显著降低了联合组的转相率( $7/86$  vs.  $21/85$ ,  $OR = 0.26$ ,  $95\% CI = 0.10 \sim 0.66$ ,  $Z = 2.86$ ,  $P < 0.01$ )。结论 拉莫三嗪联合抗抑郁药物不仅可以增加治疗效应,而且也降低了转相风险。

**【关键词】** 拉莫三嗪; 抗抑郁药物; 双相抑郁; Meta 分析

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.01.004

## Meta - analysis of clinical effects and switching rate of lamotrigine and antidepressants in treatment of bipolar depression

WANG Zhi - qiang<sup>1</sup>, WEN Lu<sup>2</sup>, REN Xin<sup>2</sup>, JIN Wei - dong<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Center of Psychosomatic Medicine Beijing Chuiyangliu Hospital affiliated to Tsinghua University  
(Beijing Minimally Invasive Hospital) Beijing 100022 China

<sup>2</sup>Zhejiang Province Tongde Hospital, Zhejiang Province Mental Health Institute Hangzhou 310012, China

**【Abstract】Objective** To assess the difference in therapy efficacy and safety between lamotrigine adding antidepressants and single antidepressant in treatment of bipolar depression. **Methods** studies meeting our criteria were analyzed by based - evidence medicine, comparing the difference in symptoms changes, efficacy rate, and switching rate. **Results** The decreasing of symptoms scale in combined group was more significant than that of single antidepressant ( $WMD = -1.81$ ,  $95\% CI: -2.64 \sim -1.71$ ,  $Z = 5.52$ ,  $P < 0.01$ ) and effective rate in combined group was more higher than that of single antidepressants ( $59/109$  vs  $35/106$ ,  $OR = 2.43$ ,  $95\% CI: 1.38 \sim 4.27$ ,  $Z = 3.08$ ,  $P < 0.01$ ). And switching rate in combined group was more lower than that of single antidepressants ( $7/86$  vs.  $21/85$ ,  $OR = 0.26$ ,  $95\% CI = 0.10 \sim 0.66$ ,  $Z = 2.86$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Lamotrigine adding antidepressant may promote treating efficacy, and decrease switching.

**【Key words】** Lamotrigine; Antidepressant; Bipolar depression; Meta - analysis

心境稳定剂是双相障碍治疗的基本药物,其中拉莫三嗪被认为是特别针对抑郁症状的心境稳定剂(depressive mood stabilizer)<sup>[1]</sup>,因此在双相抑郁的治疗指南中,它是用于治疗双相抑郁的首选一线药物<sup>[2]</sup>。但是国内大多数的临床研究中发现,由于拉莫三嗪的起始剂量偏低,加量不能快,优势起效的速度受到一定的影响。因此大家创造性地使用拉莫三嗪联合抗抑郁药物使用,一方面解决起效相对缓慢的问题,另一方面又可以阻止转躁问题。实际情况

如何?我们对国内相关文献做了循证医学的 Meta 分析。

### 1 资料与方法

1.1 文献收录标准 ①公开发表的拉莫三嗪联合抗抑郁药物与单一治疗使用抗抑郁药物治疗双相抑郁的对照研究;②治疗时间 4 周以上;③研究药物使用方法、时间描述准确;④论文中有治疗效果的描述;⑤症状学变化有相关量表评定。

1.2 纳入标准 ①拉莫三嗪联合抗抑郁药物与单一治疗使用抗抑郁药物治疗双相抑郁的对照研究系随机对照试验研究(RCT);②研究对象的双相障碍

作者单位: 100022 清华大学附属垂杨柳医院(王志强);浙江省立同德医院 浙江省精神卫生中心(文璐,任欣,金卫东)

通信作者: 金卫东, E-mail: wdjin@163.com

为双相障碍中的双相抑郁,不包括快速循环,也不包括混合发作,并且符合通用的诊断标准;③是否采用盲法不限;④发表文献限于中国大陆。

1.3 排除标准 ①双相抑郁或相关表现起源于其他躯体或中枢神经系统疾病;②动物实验研究;③中枢神经系统以及其他器质性疾病;④不符合本设计要求的对照研究;⑤综述;⑥系统评价或 Meta 分析;⑦自身对照的开放性研究;⑧回顾性研究;⑨指标不全的类似研究。

1.4 文献检索方法 ①策略:中文检索在中国生物医学文献数据库以及《中国医院数字图书馆》、万方数据库上进行检索,同时联合手工对国内的专业杂志,包括中华精神科杂志、中国神经精神疾病杂志、上海精神医学、临床精神医学杂志、中国心理卫生杂志、中国临床心理学杂志、神经疾病与精神卫生、临床心身疾病杂志、中国行为医学科学杂志、四川精神卫生和山东精神医学以及相关医药学杂志和可以检索到的国内精神科专业学术会议论文。②关键词:文献检索关键词是拉莫三嗪、抗抑郁药物、双相障碍、双相抑郁。再进行人工筛选。

1.5 有效率标准 量表症状学改善率大于 50% 为

有效率。

1.6 研究资料的质量控制 ①研究的设计是随机对照研究,有随机的描述;②文献的时间控制至 2013 年 1 月 1 日;③研究组和对照组的病例均 30 例以上(1:2 的随机分法除外;有 3 组比较除外);④使用的诊断标准是 CCMD-3 或 DSM-IV 系统;⑤使用的评定量表是 HAMD 或蒙哥马利-艾森伯格抑郁量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS)。

1.7 统计方法 对入选文献的研究效应量作异质性检验(Q 检验),明确各研究效应量是否为同质后采用固定效应模型 Peto 法/或者随机效应模型进行 meta 分析,分析两类药物的临床症状学变化、有效率、综合检验、OR 值以及 OR95% 可信区间,应用 Revman5.0 进行循证分析。

## 2 结 果

2.1 纳入资料情况 拉莫三嗪联合抗抑郁药物与单一使用抗抑郁药物治疗双相抑郁有 5 篇文献纳入研究<sup>[3-7]</sup>。见表 1。

表 1 纳入资料情况

作者	研究方法	评价量表	有效例数	转躁例数	随机	
陈月江	研究组(n=30)	舍曲林+拉莫三嗪	HAMD	11	0	无
	对照组(n=30)	舍曲林	HAMD	7	2	
储文革	研究组(n=30)	氟西汀+拉莫三嗪	HAMD	19	3	是
	对照组(n=30)	氟西汀	HAMD	12	11	
裴双义	研究组(n=30)	帕罗西汀+拉莫三嗪	HAMD	14		是
	对照组(n=30)	帕罗西汀	HAMD	10		
施万平	研究组(n=30)	帕罗西汀+拉莫三嗪	HAMD	15	4	是
	对照组(n=30)	帕罗西汀	HAMD	6	8	
张陆云	研究组(n=34)	氟西汀+拉莫三嗪	HAMD			是
	对照组(n=34)	氟西汀	HAMD			

## 2.2 分析结果

2.2.1 症状学变化 8 周末拉莫三嗪联合抗抑郁药物与单一使用抗抑郁药物治疗双相抑郁的症状学比较:结果显示,异质性检验, $Q = 2.73, df = 4, P >$

$0.05$ , 选用固定效应模型,结果显示两组的症状学比较,联合治疗组低于单一治疗组, $Z = 5.52, P < 0.01$ 。见图 1。

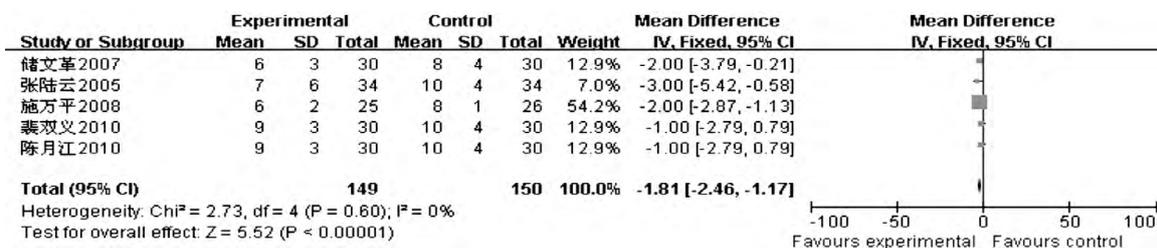


图 1 拉莫三嗪联合抗抑郁药物与单一使用抗抑郁药物的症状学比较

2.2.2 有效率 8 周末拉莫三嗪联合抗抑郁药物与单一使用抗抑郁药物治疗双相抑郁的有效率比较: 结果显示, 异质性检验,  $Q = 2.11, df = 3, P >$

$0.05$ , 选用固定效应模型, 结果显示两组的有效率比较, 联合治疗组高于单一治疗组 ( $Z = 3.08, P < 0.01$ )。见图 2。

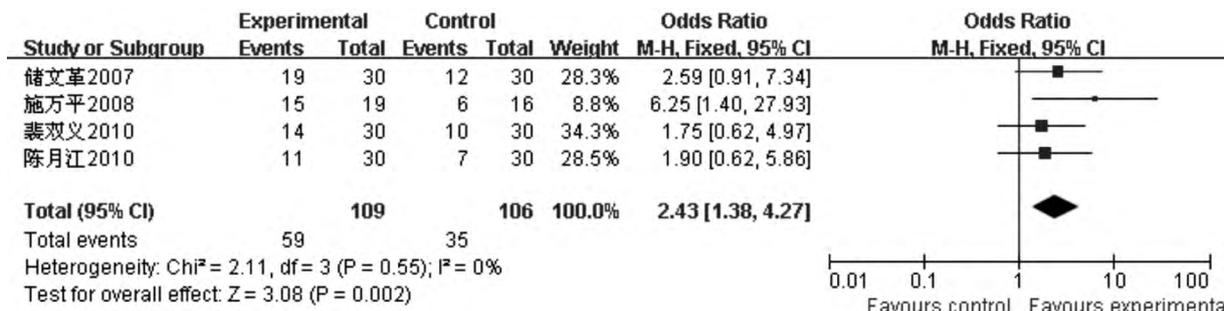


图 2 丙戊酸镁与碳酸锂治疗躁狂的症状学比较

丙戊酸镁组与碳酸锂治疗躁狂的副作用变化比较: 结果显示, 异质性检验,  $Q = 9.01, df = 9, P > 0.05$ , 选用固定效应模型, 治疗后, 丙戊酸镁组副作用显著高于碳酸锂组 (118/431 vs. 162/375,  $OR = 0.55, 95\% CI: 0.40 \sim 0.76, Z = 3.66, P < 0.001$ )。

2.2.3 转相率 拉莫三嗪联合抗抑郁药物与单一使用抗抑郁药物治疗双相抑郁的转相率比较: 结果显示, 异质性检验,  $Q = 0.55, df = 2, P > 0.05$ , 选用固定效应模型, 结果显示两组转相率比较, 联合治疗组低于单一治疗组 ( $Z = 2.86, P < 0.01$ )。见图 3。

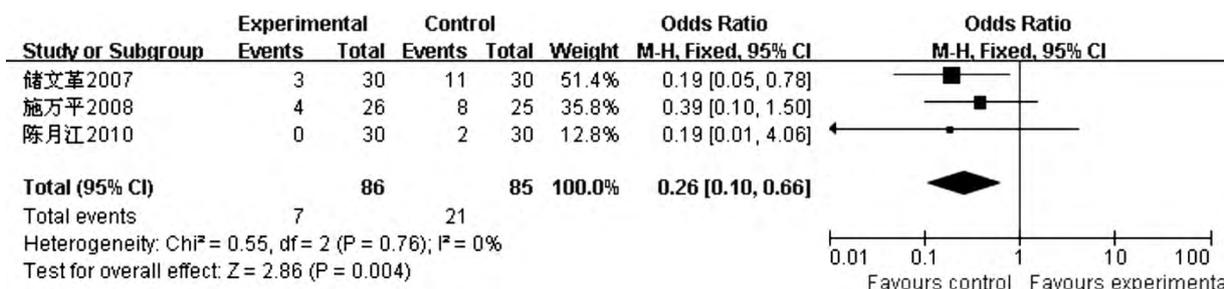


图 3 拉莫三嗪联合抗抑郁药物与单一使用抗抑郁药物转相率比较

### 3 讨论

双相抑郁的治疗虽然存在着很多争议, 但是将心境稳定剂作为基础治疗却基本达成共识<sup>[1]</sup>, 而且大多数双相抑郁的治疗指南中, 也特别强调心境稳定剂的使用, 而且有时强调单独使用<sup>[2]</sup>。其中拉莫三嗪就是这种单一使用的心境稳定剂, 因为它对双相抑郁视乎效果更为理想。但是由于药物的特点, 单一使用拉莫三嗪有时效果慢, 因此联合抗抑郁药物也成为治疗双相抑郁的一种方法。本研究对拉莫三嗪联合抗抑郁药物与单一使用抗抑郁药物相比, 前者的症状改善更明显 ( $Z = 5.52, P < 0.01$ ), 有效率也更高 ( $Z = 3.08, P < 0.01$ )。提示这种联合的治疗方法比单一使用抗抑郁药物可能有益。

但是, 双相抑郁的治疗过程中, 还需要注意的是抗抑郁药物引发躁狂或转相, 这也是治疗双相抑郁所应该遵循的原则。因此, 一般情况下, 不首先单一使用抗抑郁药物。因为在抗抑郁药物的治疗过程

中, 双相抑郁大约接近 40% 可能会转相<sup>[8]</sup>, 因此要求联合心境稳定剂, 或者不单一使用抗抑郁药物而使用心境稳定剂。通常情况下, 心境稳定剂的使用可以降低 50% 的转相率<sup>[9]</sup>。本研究发现, 抗抑郁药物可能提高了转相的几率。从结果来看, 单一使用抗抑郁药物的转相率大约是联合治疗组的 3 倍, 与单一抗抑郁药物相比联合拉莫三嗪治疗双相抑郁, 其转相率大幅度降低 ( $OR = 0.26, 95\% CI = 0.10 \sim 0.66, Z = 2.86, P < 0.01$ ), 联合心境稳定剂较单一使用抗抑郁药物治疗效果好, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

拉莫三嗪是一种苯三嗪的衍生物, 通过抑制神经元突触前膜的钠离子和钙离子通道, 对神经细胞的稳定作用而治疗双相抑郁, 国外研究发现, 它不仅是一种心境稳定剂, 而且还具有较明显的抗抑郁作用, 特别对双相抑郁、快速循环、混合发作等有良好效应<sup>[10]</sup>。而且对双相 I 型、II 型抑郁有预防复发效果, 因此也被称为特别针对抑郁的心境稳定剂

# 抗抑郁药物与转躁

高之涵 综述 金卫东 审校

【关键词】 抗抑郁药物; 转相; 双相障碍

中图分类号: R749.4

文献标识码: B

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.01.005

心境障碍转为轻躁狂、躁狂或混合发作状态与抗抑郁药物的关系一直是一个特别有争议的话题。为了明确“抗抑郁药物相关的心境障碍”的术语,国际双相障碍协会(ISBD)一直推荐使用“治疗性急性心境转换”来取代“抗抑郁药物导致的转相”。ISBD关于“治疗性急性心境转换”的定义提供了操作性诊断标准,在将转相抗抑郁药物的使用之前,需要充分考虑到时间、病程、严重性等因素<sup>[1]</sup>,但是无论如何,这种病理现象的存在与抗抑郁药物不无关系,无论是引起(induced)还是相关(associated)。

一般情况下由此引起的所谓单相抑郁发作患者转躁率大约在 8.18% 左右,平均年发生率为 3.42%<sup>[2]</sup>。我们也进行类似的研究,首次抑郁发作和反复抑郁在抗抑郁药物的作用下发作躁狂或轻躁狂 5.8%<sup>[3]</sup>。但是转躁发生几率可能涉及到很多因素。

## 1 抗抑郁药物使用后出现躁狂或轻躁狂的时间与表现类型

躁狂发作之前,多长时间内服用过抗抑郁药物对现在的躁狂发作有影响。美国的一项研究认为,躁狂发作前 2 个月内服用过任何种类的抗抑郁药

物,这种躁狂就称为药物性躁狂,意思是目前的躁狂与 2 个月内服用的抗抑郁药物有关<sup>[4]</sup>。但是,在临床调查中,大多数的抗抑郁药物可能在 2 个月内几乎已经被完全代谢和排泄,所以我们以 1 个月作为标准,即躁狂发作前 1 个月内服用过任何种类的抗抑郁药物,这种躁狂就称为药物性躁狂,即目前的躁狂与 1 个月内服用的抗抑郁药物有关<sup>[3]</sup>。

抗抑郁药物使用后出现转躁的表现形式有以下几个方面<sup>[5]</sup>: ①躁狂或轻躁狂; ②混合发作; ③原有的快速循环加速; ④“抗抑郁药物诱发的慢性激惹状态”(Antidepressant-induced Chronic Irritable Dysphoria, ACID)。这是 Akiskal 于上世纪八十年代末提出的一个概念<sup>[6]</sup>,主要表现为易激惹和睡眠紊乱,具体包括: ①持久的病理性心境恶劣; ②严重的激越; ③难治性焦虑; ④难以控制的冲动; ⑤难治性失眠; ⑥强迫性自杀观念或冲动; ⑦表演行为。ACID 患者常有明显的社会以及职业功能失调,如离婚、分居或残疾,停用抗抑郁药物常常会使 ACID 的症状改善,停药 6~8 月社会以及职业功能会恢复<sup>[7]</sup>。

(depressive mood stabilizer),因此也可以单一使用治疗双相抑郁<sup>[11]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] Hahn CG, Gyulai L, Baldassano CF, et al. The current understanding of lamotrigine as a mood stabilizer[J]. J Clin Psychiatry, 2004, 65(6): 791-804.
- [2] Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007[J]. Bipolar Disorders, 2006, 8(6): 721-739.
- [3] 陈月江. 拉莫三嗪联合舍曲林治疗双相抑郁的临床观察[J]. 中国药房, 2010, 21(8): 726-727.
- [4] 储文革, 刘翔宇, 余翔, 等. 拉莫三嗪治疗双相 II 型障碍的临床对照研究[J]. 四川精神卫生, 2007, 20(4): 221-223.
- [5] 裴双义. 拉莫三嗪联合帕罗西汀治疗心境障碍(抑郁相)临床

观察[J]. 中国健康心理学杂志, 2010, 18(5): 527-528.

- [6] 施万平, 张华彪, 朱凤翔, 等. 拉莫三嗪治疗双相心境障碍对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2008, 18(1): 32-34.
- [7] 张陆云, 张丽莎, 刘玉元, 等. 拉莫三嗪联合氟西汀与氟西汀单独治疗抑郁的临床观察[J]. 中国民康医学杂志, 2005, 17(6): 271-272.
- [8] 金卫东. 抗抑郁药物与双相抑郁[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007, 33(2): 123-125.
- [9] Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, et al. Mood stabilizers reduce the risk of developing antidepressant-induced mania form state in acute treatment of bipolar I depressed patients[J]. J Affect Disord, 2001, 63(1-3): 79-83.
- [10] Ketter TA, Manji HK, Post RM. Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders[J]. J Clin Psychopharmacol, 2003, 23(5): 484-495.

(收稿日期: 2015-01-20)