

· 综 述 ·

抗抑郁药物治疗儿童青少年抑郁症的临床试验进展

洪家坤, 孙志国*, 梁鸿伟

(中国人民解放军第一九一医院, 广西 贵港 537105)

* 通信作者: 孙志国, E-mail: pingguo7882@126.com)

【摘要】 本文目的是归纳并总结新型抗抑郁药物治疗儿童青少年抑郁症的效果和安全性, 为儿童青少年抑郁症的药物干预提供参考。抑郁症是儿童青少年常见的精神疾病之一, 严重影响患者的健康成长, 可造成自杀等严重不良后果。使用抗抑郁药物是治疗儿童青少年抑郁症的重要手段, 然而可用于儿童青少年的抗抑郁药物种类较少, 临床应用受到一定限制。本文就近十年抗抑郁药物治疗儿童青少年抑郁症的临床试验进展进行综述。

【关键词】 儿童青少年; 抑郁症; 药物治疗; 抗抑郁药; 临床试验

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2019.03.017

Research progress on clinical trials of antidepressants in the treatment for children and adolescents with depression

Hong Jiakun, Sun Zhiguo*, Liang Hongwei

(191 Hospital of PLA, Guigang 537105, China)

* Corresponding author: Sun Zhiguo, E-mail: pingguo7882@126.com)

【Abstract】 This paper reviewed the latest research progress in the clinical trials of pharmacological therapy for children and adolescents with depression, and summarized the efficacy and safety of new type antidepressants, so as to provide suggestions for clinical pharmacological intervention of depression in children and adolescents. Depression is one of the most common mental disorders in children and adolescents, which seriously affect the growth of patients, and may cause serious adverse consequence such as suicide. Antidepressant therapy is an important treatment for child and adolescent depression, but different types of antidepressants that can be applied to children and adolescent with depression is rare. So this article reviewed the progress of clinical trials of antidepressant drugs in the treatment of depression in children and adolescents in recent 10 years.

【Keywords】 Children and adolescents; Depression; Pharmacotherapy; Antidepressants; Clinical trials

抑郁症是儿童青少年常见的精神疾病, 病程长、复发率高, 终生患病率可达 11% ~ 20%, 严重影响患者学业、人际关系和社会功能^[1]。重度抑郁是儿童青少年自杀的重要危险因素, 也是导致青少年死亡的主要原因^[2]。药物干预是治疗儿童青少年抑郁症的主要方法之一, 但由于儿童青少年正处于生长发育的特殊阶段, 对抗抑郁药物的反应与成人有所差异, 许多适用于成人的抗抑郁药物对儿童青少年患者的有效性及安全性欠佳, 并不适用于儿童青少年抑郁症的治疗, 具体机制目前尚不清楚^[3]。截止 2008 年, 在各类抗抑郁药物中, 仅选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 类药物氟西汀被多项临床研究证实对儿童青少年抑郁症的效果和安全性较好^[4-5], 被推荐作为治疗儿童青少年抑郁症的一线药物^[3,6-7]。另有部分临床研究显示, 舍曲林和西酞普兰对儿童青少年抑郁症具有一定的疗效、安全性尚可, 可作为二线治疗药物^[8-9]。而其他抗抑郁药物, 如三环类药物、SSRIs 类药物帕罗西汀以及选择

性 5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRIs) 类药物, 由于对儿童青少年抑郁症的疗效不佳或存在明显的不良反应而未被推荐使用^[6,10]。本文通过对近十年抗抑郁药物治疗儿童青少年抑郁症的相关临床试验进展作一综述, 并归纳总结新型抗抑郁药物治疗儿童青少年抑郁症的效果和安全性, 旨在为儿童青少年抑郁症患者的临床药物干预提供参考。

1 新药临床试验

通过 PubMed 检索 2009 年 - 2018 年的药物临床试验研究, 结果显示, 艾司西酞普兰 (Escitalopram)、度洛西汀 (Duloxetine)、去甲文拉法辛 (Desvenlafaxine)、维拉唑酮 (Vilazodone)、司来吉兰透皮贴剂 (Selegiline Transdermal Patch) 以及沃替西汀 (Vortioxetine) 共 6 种药物新近投入到儿童青少年抑郁症的药物临床试验中。除沃替西汀外, 其他 5 个药物已对比安慰剂进行了临床随机对照试验

(Randomized Controlled Trial, RCT); 对艾司西酞普兰、度洛西汀进行了急性期及延伸期的疗效试验; 对

维拉唑酮、去甲文拉法辛、司来吉兰透皮贴剂进行了急性期疗效试验^[11]。见表 1。

表 1 2009 年 - 2018 年抗抑郁药物治疗儿童青少年抑郁症的临床随机对照试验

作者及年份	药物种类及剂量		年龄 (岁)	治疗阶段 /疗程	有效率(%)				自杀倾向或行为发生率(%)		
	药物组	对照组			药物组	安慰剂组	阳性对照组	P	药物组	安慰剂组	阳性对照组
Wehrs 等 ^[12] 2018 年	去甲文拉法辛 25, 35, 50mg	氟西汀 20mg, 安慰剂	7~17	急性期 /8 周	68.7	62.6	78.2	0.343	7.8	10.9	7.1
Durgam 等 ^[13] 2018 年	维拉唑酮 15, 30mg	安慰剂	12~17	急性期 /8 周	15mg: 56.1 30mg: 63.2	55.9	-	>0.05	1.1	1.8	-
DelBello 等 ^[14] 2014 年	司来吉兰 透皮贴剂	安慰剂	12~17	急性期 /12 周	58.6	59.3	-	>0.05	2.6	2.6	-
Emslie 等 ^[15] 2014 年	度洛西汀 30, 60mg	氟西汀 20mg, 安慰剂	7~17	急性期 /10 周	69	60	61	>0.05	60mg: 6.7 30mg: 5.2	9.4	8.0
Atkinson 等 ^[16] 2014 年	度洛西汀 60~120mg	氟西汀 20~40mg, 安慰剂	7~17	急性期 /10 周	67	62	63	>0.05	7.1	6.8	8.0
Emslie 等 ^[17] 2009 年	艾司西酞普兰 10~20mg	安慰剂	12~17	急性期 /8 周	64.3	52.9	-	0.003	9.2	9.4	-
Emslie 等 ^[15] 2014 年	度洛西汀 30, 60mg	氟西汀 20mg, 安慰剂	7~17	延伸期 /26 周	81	-	74	>0.05	60mg: 7.0 30mg: 10.3	9.4	8.0
Atkinson 等 ^[16] 2014 年	度洛西汀 60~120mg	氟西汀 20~40mg, 安慰剂	7~17	延伸期 /26 周	41	41	33	>0.05	11.1	6.8	8.0
Findling 等 ^[18] 2013 年	艾司西酞普兰 10~20mg	安慰剂	12~17	延伸期 /24 周	63.6	47.1	-	0.003	14.5	10.9	-

1.1 新药物的疗效

所有 RCT 均显示出新药物和安慰剂较高的反应率, 且新药物的反应率与安慰剂相似。其中仅艾司西酞普兰对青少年抑郁症的疗效优于安慰剂, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 且其在急性期和延伸期试验中的结果一致^[17-18]。

艾司西酞普兰属于 SSRIs 类药物, 是西酞普兰的活性 S-异构体, 对 5-HT 再摄取的选择性和抑制性均优于西酞普兰, 药理作用更强、不良反应更少。在 2006 年一项针对 7~17 岁急性期儿童青少年抑郁症患者的研究中, 艾司西酞普兰可在 1 周内有效改善患者的抑郁症状, 但其疗效与安慰剂相当; 年龄组分析结果显示, 在青少年亚组中 (12~17 岁), 艾司西酞普兰的疗效优于安慰剂^[19]。2009 年 Emslie 等^[17] 研究进一步确认了艾司西酞普兰治疗急性期青少年抑郁症的有效性和安全性, 艾司西酞

普兰的有效率高于安慰剂 (64.3% vs. 52.9%, $P = 0.003$), 同年艾司西酞普兰被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于青少年抑郁症的治疗, 但不得用于儿童患者 (7~11 岁)。完成该项试验的受试者进一步参加了一项 16~26 周的延伸期试验^[18], 并在试验期间保持与急性期试验相同的随机化导入标准和药物剂量, 在研究终点, 艾司西酞普兰治疗青少年抑郁症的缓解率高于安慰剂 (63.6% vs. 47.1%, $P = 0.003$), 提示艾司西酞普兰用于青少年抑郁症延伸期治疗亦具有良好的效果。这些研究奠定了艾司西酞普兰作为青少年抑郁症二线治疗药物的地位。

在取得阴性试验结果的药物中, 度洛西汀和去甲文拉法辛属于 SNRIs 类药物, 分别于 2004 年和 2008 年被美国 FDA 批准用于治疗成人抑郁症。然而近年针对儿童青少年抑郁症患者的临床试验显示, 固定或灵活剂量的度洛西汀在急性期和延伸期

试验中的疗效均不显著优于安慰剂^[15-16]；去甲文拉法辛在急性期临床试验中的治疗效果也不优于安慰剂^[12]。在上述研究中，被研究药物对儿童青少年抑郁症的疗效均无法得到确认，因为无论是被研究药物还是阳性对照药物氟西汀，实验结果均未显示出其疗效与安慰剂比较差异有统计学意义，这些试验被认为是“失败试验”，无法得出有意义的结论^[20]。因此，度洛西汀和去甲文拉法辛治疗儿童青少年抑郁症的效果仍有待进一步的研究评价。

维拉唑酮是一种新型的 SSRI 和 5-HT_{1A} 受体部分激动剂，于 2011 年被美国 FDA 批准用于成人抑郁症的治疗。在 Durgam 等^[13] 2018 年发表的针对青少年抑郁症急性期的临床试验中，维拉唑酮的疗效与安慰剂比较差异无统计学意义。司来吉兰是一种单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs)，其新型贴片制剂可减少口服 MAOIs 带来的酪胺反应等安全问题。该制剂于 2006 年被美国 FDA 批准用于治疗成人抑郁症。而 2014 年的一项临床试验表明，司来吉兰贴片治疗青少年抑郁症的效果与安慰剂比较差异无统计学意义^[14]。在以上两种药物的临床试验中，由于缺乏有效的阳性对照，其研究结论仍需进一步的临床试验证实。此外，这两种药物对儿童抑郁症治疗尚无临床研究数据。

1.2 新药物的安全性

上述新型抗抑郁药物在治疗儿童青少年抑郁症的临床试验中均表现出良好的安全性和普遍的耐受性。试验中均系统使用哥伦比亚自杀严重程度量表 (Columbia Suicide Severity Rating Scale, CSSR-S) 评定自杀倾向风险，结果显示，抗抑郁药物治疗相关的突发性自杀倾向并未增加。其中，司来吉兰贴片组的自杀事件发生率与安慰剂组相同，均为 2.6%^[14]；去甲文拉法辛组和维拉唑酮组的自杀倾向风险低于安慰剂组，但差异均无统计学意义^[12-13,21-22]；艾司西酞普兰组自杀倾向在急性期试验中与安慰剂接近 (9.2% vs. 9.4%)^[17]，在延伸期试验中呈现无统计学意义的轻度升高 (14.5% vs. 10.9%)^[18]；度洛西汀的临床试验结果显示，其药物相关自杀倾向发生率与安慰剂及阳性对照药物氟西汀相比，差异均无统计学意义，且自杀倾向的发生与度洛西汀的剂量有关，在急性期治疗中，度洛西汀 60 mg 组的自杀倾向发生率比 30 mg 组高 1.5%，在慢性治疗中情况

则相反^[15-16]。

上述研究也评估了与自杀倾向无关的药物不良反应，最常见的为头痛、恶心、失眠、呕吐、流感样症状、腹泻和尿路感染，其中大部分为正常或中度。目前尚无确切证据显示这些不良反应与服用的新药物有关，尽管这些不良反应似乎在新药组更常见^[11]。

此外，沃替西汀是一种多效抗抑郁药物，可作为 5-HT₃、5-HT₇、5-HT_{1D} 受体拮抗剂，也可作为 5-HT_{1B} 受体部分激动剂、5-HT_{1A} 受体激动剂和 5-HT 转运体抑制剂，于 2013 年被美国 FDA 批准用于治疗成人抑郁症。于 2017 年起对该药在儿童青少年受试者中进行了为期 14 天的药代动力学试验以及 6 个月的延伸试验。研究表明，沃替西汀在儿童青少年中具有良好的安全性和普遍耐受性，可进一步开展对比安慰剂的临床 RCT^[23-24]。

2 对疗效的影响

对影响药物疗效的因素进行识别有助于个体化治疗的实施。2014 年一项关于氟西汀疗效的临床试验显示，氟西汀的血药浓度并不影响其治疗效果^[25]；同年另一项试验则显示，氟西汀的体内活性代谢物 S-诺氟西汀 (S-Norfluoxetine) 的血药浓度与患儿的 CYP2D6 基因型相关，其疗效则与 ABCB1 基因型相关^[26]。2016 年的一项临床试验表明，接受西酞普兰治疗的患儿发生冲动、激越行为与 5-HTR1Dβ 基因的 CC 基因型相关^[27]。

治疗方式也可影响抗抑郁药物对儿童青少年抑郁症的疗效。2014 年的一项研究表明，在急性期 (药物治疗 8 周) 使用氟西汀有效控制抑郁症状后，延伸期 (药物治疗 24 周) 使用药物联合认知行为疗法 (Cognitive Behavioral Therapy, CBT)，这一联合治疗虽不能加速疾病的缓解进程，但复发率低于单纯药物维持治疗 (9.0% vs. 26.5%, $P = 0.043$)^[28]。而 2015 年一项长时程随访研究显示，在延伸期治疗结束一年后，氟西汀组的复发率为 62%，而氟西汀联合 CBT 组的复发率仅为 36% ($P = 0.015$)，说明联合治疗比单纯药物治疗能更持久地降低疾病复发风险^[29]。

3 对研究的评价

近年来关于抗抑郁药物治疗儿童青少年抑郁症的临床研究多存在一些问题。最重要的一个问题是

药物临床试验中的受试者并不能很好地代表患者人群,如合并其他疾病(焦虑、药物使用障碍或人格障碍)、极重度抑郁和有高自杀危险的儿童青少年患者常被排除在试验之外,然而此类患者在实际的患者人群中可能具有更好的代表性,目前研究则无法预测这些患者群体对抗抑郁药物的反应^[30]。由于存在这些局限性,一些临床试验被认为是“阴性试验”或“失败试验”,前者中的研究药物没有显示出应有的疗效,而后者方法问题使研究者无法得出任何关于疗效的结论^[31]。

4 小 结

作为治疗儿童青少年抑郁症的一种有效手段,抗抑郁药物的使用越来越受到临床医生的重视。在急性期阶段,现有指南推荐氟西汀作为治疗儿童青少年抑郁症的一线药物,舍曲林和西酞普兰为二线药物;根据近年新药的研究成果,可增加艾司西酞普兰作为青少年抑郁症的二线治疗药物,但不得用于儿童患者。在延伸期维持治疗中,抗抑郁药物与 CBT 的联合治疗较单纯药物治疗能更有效地预防疾病复发。此外,由于临床证据不足,其他新药包括度洛西汀、去甲文拉法辛、沃替西汀、维拉唑酮以及司来吉兰贴剂,仍需进一步的临床研究确定其疗效和安全性后再考虑是否作为治疗儿童青少年抑郁症的推荐用药。同时,研究者在临床试验中应充分考虑受试样本的代表性等因素,尽量避免出现阴性和失败试验而导致试验的结果难以被评估。

参考文献

- [1] Avenevoli S, Swendsen J, He JP, et al. Major depression in the national comorbidity survey – adolescent supplement: prevalence, correlates, and treatment[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2015, 54(1): 37–44.
- [2] Maughan B, Collishaw S, Stringaris A. Depression in childhood and adolescence [J]. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2013, 22(1): 35–40.
- [3] Wagner KD. Pharmacotherapy for major depression in children and adolescents [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, 29(5): 819–826.
- [4] Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo – controlled, randomized clinical trial [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002, 41(10): 1205–1215.
- [5] Emslie GJ, Kennard BD, Mayes TL, et al. Fluoxetine versus placebo in preventing relapse of major depression in children and adolescents [J]. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(4): 459–467.
- [6] Hopkins K, Crosland P, Elliott N, et al. Diagnosis and management of depression in children and young people: summary of updated NICE guidance [J]. *BMJ*, 2015, 50(3): 184–186.
- [7] Lawton A, Moghraby OS. Depression in children and young people: identification and management in primary, community and secondary care (NICE guideline CG28) [J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2016, 101(4): 206–209.
- [8] Donnelly CL, Wagner KD, Rynn M, et al. Sertraline in children and adolescents with major depressive disorder [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2006, 45(10): 1162–1170.
- [9] Wagner KD, Robb AS, Findling RL, et al. A randomized, placebo – controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents [J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(6): 1079–1083.
- [10] Hazell P, Mirzaie M. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 (6): CD002317.
- [11] Ignaszewski MJ, Waslick B. Update on randomized placebo – controlled trials in the past decade for treatment of major depressive disorder in child and adolescent patients: a systematic review [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2018.
- [12] Weihs KL, Murphy W, Abbas R, et al. Desvenlafaxine versus placebo in a fluoxetine – referenced study of children and adolescents with major depressive disorder [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2018, 28(1): 36–46.
- [13] Durgam S, Chen C, Migliore R, et al. A phase 3, double-blind, randomized, placebo – controlled study of vilazodone in adolescents with major depressive disorder [J]. *Paediatr Drugs*, 2018, 20(4): 353–363.
- [14] DelBello MP, Hochadel TJ, Portland KB, et al. A double – blind, placebo – controlled study of selegiline transdermal system in depressed adolescents [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2014, 24(6): 311–317.
- [15] Emslie GJ, Prakash A, Zhang Q, et al. A double – blind efficacy and safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2014, 24(4): 170–179.
- [16] Atkinson SD, Prakash A, Zhang Q, et al. A double – blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and adolescents with major depressive disorder [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2014, 24(4): 180–189.
- [17] Emslie GJ, Ventura D, Korotzer A, et al. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo – controlled multisite trial [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009, 48(7): 721–729.
- [18] Findling RL, Robb A, Bose A. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized, double – blind, placebo – controlled extension trial [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2013, 23(7): 468–480.

- [19] Wagner KD, Jonas J, Findling RL, et al. A double – blind, randomized, placebo – controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2006, 45(3): 280 – 288.
- [20] Strawn JR, Croarkin PE. Desvenlafaxine versus placebo in a fluoxetine – referenced study of children and adolescents with major depressive disorder: design, definitions, and ongoing challenges for child and adolescent psychopharmacology research [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2018, 28(5): 363.
- [21] Findling RL, Groark J, Chiles D, et al. Safety and tolerability of desvenlafaxine in children and adolescents with major depressive disorder[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2014, 24(4): 201 – 209.
- [22] Findling RL, Groark J, Tourian KA, et al. Pharmacokinetics and tolerability of single – ascending doses of desvenlafaxine administered to children and adolescents with major depressive disorder [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2016, 26(10): 909 – 921.
- [23] Findling RL, Robb AS, Delbello M, et al. Pharmacokinetics and safety of vortioxetine in pediatric patients [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2017, 27(6): 526 – 534.
- [24] Findling RL, Robb AS, Delbello MP, et al. A 6 – month open – label extension study of vortioxetine in pediatric patients with depressive or anxiety disorders[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2018, 28(1): 47 – 54.
- [25] Blazquez A, Mas S, Plana MT, et al. Plasma fluoxetine concentrations and clinical improvement in an adolescent sample diagnosed with major depressive disorder, obsessive – compulsive disorder, or generalized anxiety disorder[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34(3): 318 – 326.
- [26] Gasso P, Rodriguez N, Mas S, et al. Effect of CYP2D6, CYP2C9 and ABCB1 genotypes on fluoxetine plasma concentrations and clinical improvement in children and adolescent patients [J]. *Pharmacogenomics J*, 2014, 14(5): 457 – 462.
- [27] Amitai M, Kronenberg S, Carmel M, et al. Pharmacogenetics of citalopram – related side effects in children with depression and/or anxiety disorders [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016, 123(11): 1347 – 1354.
- [28] Kennard BD, Emslie GJ, Mayes TL, et al. Sequential treatment with fluoxetine and relapse – prevention CBT to improve outcomes in pediatric depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2014, 171(10): 1083 – 1090.
- [29] Emslie GJ, Kennard BD, Mayes TL, et al. Continued effectiveness of relapse prevention cognitive – behavioral therapy following fluoxetine treatment in youth with major depressive disorder [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2015, 54(12): 991 – 998.
- [30] Hussain H, Dubicka B, Wilkinson P. Recent developments in the treatment of major depressive disorder in children and adolescents [J]. *Evid Based Ment Health*, 2018, 21(3): 101 – 106.
- [31] Walkup JT. Antidepressant efficacy for depression in children and adolescents: industry – and NIMH – funded studies [J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(5): 430 – 437.
- (收稿日期:2018 – 11 – 20)
(本文编辑:吴俊林)