

联合抗精神病药治疗重度抑郁发作的临床特征和影响因素

王威 史晓宁 赵茜 路亚洲 张玲

【摘要】 目的 对联合抗精神病药物(ATP)治疗的重度抑郁发作患者的临床特征和用药特点进行分析和探讨。方法 回顾性分析于2013年12月~2016年11月在北京安定医院住院的共472例抑郁症重度发作患者的临床资料,对联合或不联合ATP的重度抑郁发作患者人口学资料和病历特征进行比较。结果 联合ATP的患者比例为56.3%(266/472),其中使用非典型抗精神病药物的患者占99.2%(264/266),最常使用的药物是喹硫平、奥氮平和阿立哌唑。与未联合ATP组相比,联合ATP组患者年龄较轻(43岁比50岁; $Z=-2.908, P<0.01$),起病年龄较早[(38.9±13.4)岁比(35.4±13.0)岁; $t=-2.822, P<0.01$],更多无配偶(15.0%比26.7%; $\chi^2=9.290, P<0.01$),更多伴有精神病性症状(3.9%比29.7%; $\chi^2=51.461, P<0.01$),更多使用心境稳定剂(4.4%比11.3%; $\chi^2=7.311, P<0.01$),更多使用SSRI类药物(55.8%比68.8%; $\chi^2=8.393, P<0.01$),以及住院时间更长(26 d比28 d; $Z=-3.635, P<0.01$)。多元回归分析显示,伴精神病性症状($OR=10.682, 95\%CI=4.948\sim23.064, P<0.01$),使用心境稳定剂($OR=3.054, 95\%CI=1.356\sim6.881, P<0.01$),无配偶($OR=0.545, 95\%CI=0.305\sim0.972, P<0.05$)等因素是联合ATP治疗抑郁症的影响因素。结论 伴精神病性症状、接受心境稳定剂治疗、无配偶的抑郁症患者可能更多需要联合ATP进行治疗。联合治疗的患者住院时间更长,疾病负担更重。

【关键词】 抑郁症; 抗精神病药; 临床特征; 影响因素

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.12.003

Clinical characteristics and influencing factors of antipsychotics augmentation for the treatment of hospitalized patients with depressive disorder WANG Wei, SHI Xiao-ning, ZHAO Qian, et al. The National Clinical Research Center for Mental Disorders & Depression Treatment Center, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China

【Abstract】 **Objective** To analyze and explore the clinical characteristics and influencing factors of antipsychotics (ATP) augmentation for the treatment of severe major depression. **Methods** A retrospective analysis of clinical data was conducted among 472 patients with severe major depression who were admitted to Beijing Anding Hospital between December 2013 and November 2016. The data were concerned the demography and clinical characteristics to compare the differences between ATP augmentation group and non-ATP group. **Results** The proportion of ATP augmentation was 56.3% (266/472), of which 99.2% (264/266) patients received atypical antipsychotics augmentation treatment, and the most common used antipsychotic were quetiapine, olanzapine and aripiprazole. Compared to non-ATP group, the characteristics of ATP augmentation group were younger [(43 vs 50) years old; $Z=-2.908, P<0.01$], with earlier illness onset age [(38.9±13.4) vs (35.4±13.0) years old; $t=-2.822, P<0.01$], more single (15.0% vs 26.7%; $\chi^2=9.290, P<0.01$), with higher psychotic symptoms rates (3.9% vs 29.7%; $\chi^2=51.461, P<0.01$), and with more mood stabilizers use (4.4% vs 11.3%; $\chi^2=7.311, P<0.01$), more selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) use (55.8% vs 68.8%; $\chi^2=8.393, P<0.01$), as well as longer hospitalization days [(26 vs 28) d; $Z=-3.635, P<0.01$]. Logistic regression analysis demonstrated that psychotic symptoms ($OR=10.682, 95\%CI=4.948\sim23.064, P<0.01$), mood stabilizers use ($OR=3.054, 95\%CI=1.356\sim6.881, P<0.01$), and no spouse ($OR=0.545, 95\%CI=0.305\sim0.972, P<0.05$) were the influencing factors of ATP augmentation. **Conclusions** Clinical psychiatrists trend to choose antipsychotic augmentation for the treatment of hospitalized depressive patients with the characteristics of with psychotic symptoms, current mood stabilizer use and no spouse. Those patients with ATP augmentation need longer hospitalization days, with heavier burden of disease.

【Key words】 Depression; Antipsychotic; Clinical characteristics; Influencing factors

基金项目:北京市科学技术委员会首都临床特色应用研究项目(Z141107002514033);北京市医院管理局“登峰”人才培养计划项目(DFL20151801)

作者单位:100088 国家精神心理疾病临床医学研究中心 首都医科大学附属北京安定医院抑郁症治疗中心

通讯作者:张玲 Email: zlanding@163.com

在抑郁症的治疗中,抗精神病药物(Antipsychotic, ATP)尤其是非典型抗精神病药物(Atypical Antipsychotic, AAP),常作为抗抑郁药物的联合治疗药物,被推荐用于抑郁症的优化治疗,尤其是难治性抑郁^[1]。但在临床实践中,症状特点、患者年龄及躯体状况、药物不良反应、医生用药习惯等因素均会影响对ATP的选择。通过回顾文献,我们发现对ATP在真实世界单相抑郁症患者中的使用情况报道较少。本研究通过对精神专科医院住院治疗的抑郁症重度发作患者的临床资料进行回顾,对治疗方案中是否联合ATP的患者的人口学资料和临床特征进行比较,探讨临床医生使用ATP治疗重度抑郁发作的影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象 从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中回顾性选取符合条件的患者共472例。纳入标准:(1)年龄16~65岁的住院患者;(2)符合WHO国际精神和行为障碍诊断标准第10版(ICD-10)^[2]“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(The Clinical Global Impression-Improvement Scale, CGI-I)得分1分或2分。排除标准:(1)既往曾被诊断为双相障碍、精神分裂症或分裂情感性精神障碍患者;(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的患者。

1.2 方法 本研究采用回顾性分析,收集研究对象的相关资料。

1.2.1 一般资料 患者性别、年龄、受教育程度、婚姻、职业、既往史及慢性躯体病(高血压病、糖尿病、高脂血症、冠心病及脑血管病)。

1.2.2 疾病特征资料 抑郁症总病程(年)、起病年龄、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(表1);出院前1 d治疗方案中的ATP的平均剂量和用药时间,以及不同种类抗抑郁药物、心境稳定剂、无抽搐电休克治疗(MECT)的使用情况。由于住院患者接受统一的支持性集体心理治疗,该变量不纳入统计范围。

1.3 统计学方法 采用SPSS 21.0软件进行统计学分析,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均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;对非正态分布连续变量采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 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例(%)表示,进行 χ^2 检验。将是否联合

ATP作为因变量,将单因素分析有统计学差异的各个变量作为自变量,将有无联合ATP作为因变量,进行二分类Logistic回归分析,寻找相关影响因素。所有检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般人口学资料及疾病特征比较 见表1。一般人口学资料方面,两组患者在年龄和无配偶方面的差异有统计学意义($P < 0.01$)。疾病特征方面,两组间的患者在伴精神病性症状、使用心境稳定剂、使用SSRI类药物,起病年龄方面的差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表1 联合或不联合ATP的抑郁症患者人口学资料及临床特征比较

项目	未联合ATP组 (n=206)	联合ATP组 (n=266)	$\chi^2/Z/t$ 值
男性(例,%)	76(36.9)	112(42.1)	1.316
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	50(36.7, 56.0)	43(30.0, 53.0)	-2.908*
起病年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	38.9 ± 13.4	35.4 ± 13.0	2.822*
病程[年, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.5(0.8, 10.2)	3.0(0.7, 10.0)	-0.350
发作次数[次, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.0(1.0, 3.0)	2.0(1.0, 3.0)	-0.121
无配偶(例,%)	31(15.0)	71(26.7)	9.290*
高中及以上文化(例,%)	130(69.1)	159(64.4)	1.092
无业(例,%)	45(21.8)	61(22.9)	0.079
阳性家族史(例,%)	47(22.8)	51(19.2)	0.936
慢性病(例,%)	77(37.4)	89(33.5)	0.782
自杀尝试(例,%)	52(25.2)	68(25.6)	0.806
精神病性症状(例,%)	8(3.9)	79(29.7)	51.461*
18岁前起病(例,%)	15(7.3)	26(9.8)	0.910
首发抑郁(例,%)	73(35.4)	82(30.8)	1.119
难治性抑郁(例,%)	9(4.4)	18(6.8)	1.238
焦虑特征(例,%)	94(45.6)	108(40.8)	1.125
季节性特征(例,%)	36(17.5)	38(14.3)	0.894
MS使用(例,%)	9(4.4)	30(11.3)	7.311*
SSRI使用(例,%)	115(55.8)	183(68.8)	8.393*
SNRI使用(例,%)	53(25.7)	60(22.6)	0.641
BENZO使用(例,%)	168(81.6)	197(74.1)	3.718
MECT使用(例,%)	135(65.5)	193(72.8)	2.918

注:MS为心境稳定剂;SSRI为五羟色胺再摄取抑制剂;SNRI为五羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂;BENZO为苯二氮草类药物;
* $P < 0.01$

2.2 ATP使用情况 见表2。联合ATP的患者比例为56.3%(266/472),使用的是AAP的患者占比99.2%(264/266),具体比例及剂量如表2所示。

2.3 联合ATP治疗的影响因素 见表3。Logistic回归分析结果显示,精神病性症状、使用心境稳定剂以及无配偶因素是联合ATP治疗抑郁症的影响因素。

2.4 联合ATP治疗对住院天数的影响 未联合ATP组住院天数为26(20, 29)d,联合ATP组住院天数为28(21, 36)d,两组比较差异有统计学意义($Z = -3.635, P < 0.01$)。

表2 ATP使用情况($n=472$)

药名	例数(%)	剂量 [mg/d, $M(P_{25}, P_{75})$]
喹硫平	155 (32.8)	200 (100, 300)
奥氮平	52 (11.0)	7.5 (5.0, 10.0)
阿立哌唑	35 (7.4)	10.0 (10.0, 15.0)
氨磺必利	7 (1.5)	400 (200, 400)
利培酮	6 (1.3)	2.0 (1.0, 8.0)
舒必利	6 (1.3)	300 (200, 425)
帕利哌酮	3 (0.6)	9.0
奋乃静	2 (0.4)	10.0
总计	266 (56.3)	-

表3 联合或不联合ATP的临床特征Logistic回归分析结果

项目	B值	β 值	S.E.	Wals值	95%CI	P值
年龄	0.012	1.012	0.014	0.778	0.985~1.039	> 0.05
起病年龄	-0.011	0.989	0.013	0.725	0.964~1.014	> 0.05
无配偶	-0.607	0.545	0.295	4.224	0.305~0.972	< 0.05
精神病性症状	2.369	10.682	0.393	36.380	4.948~23.064	< 0.01
MS使用	1.116	3.054	0.414	7.258	1.356~6.881	< 0.01
SSRI使用	0.383	1.467	0.209	3.369	0.974~2.208	> 0.05

3 讨论

在中外众多治疗指南中,均推荐AAP用于抑郁症的联合治疗^[1,3-4]。研究结果发现,我院住院抑郁症患者联合ATP的比例为56.3%,几乎所有患者(99.2%)使用的是AAP,其中喹硫平、奥氮平和阿立哌唑的使用率占到90%以上。表明临床医生能遵循指南推荐,选用AAP作为联合药物。

研究结果显示,超过1/3的抑郁症重度发作患者伴有精神病性症状,这是影响临床医生选择抗精神病药物联合治疗的主要原因。精神病性症状既提示难治性抑郁的可能性^[5],也是单相抑郁转变为双相抑郁的危险因素^[6]。AAP不仅常用于难治性抑郁的治疗,也被认为具有心境稳定作用^[7],和心境稳定剂常用于治疗具备“软双相”特征的抑郁患者。早发抑郁通常也被认为是双相障碍的危险因素^[8-10],我们之前的研究也表明有更多早发的抑郁症患者接受心境稳定剂联合治疗^[11]。ATP联合治疗的抑郁症患者住院时间更长,也提示这些患者病情更为复杂,疾病负担更重。除了伴精神病性症状和早发病外,软双相特征还包括伴焦虑特征、季节发作特征,不过在本研究样本中未能验证使用ATP与这些因素的关系。

稳定的婚姻关系有利于提高患者的家庭支持程度,有配偶的患者亲密度高,矛盾性低^[12],认知功能更好^[13],这些因素都对抑郁症的预后产生积极作用。我们的研究发现,无配偶的抑郁症患者与接受ATP联合治疗相关,提示患者的婚姻状态可对病情程度产生影响,与上述研究结论相符。

研究中接受抗ATP联合治疗的患者年龄较轻,表明临床医生选择联合治疗方案时,患者个体特征

是重要考虑因素之一。年长的患者更可能伴有慢性躯体疾病,药物耐受性下降,对使用AAP潜在的代谢及心血管系统不良反应更为敏感,因此联合治疗需谨慎选用。

本研究结果表明,伴精神病性症状、接受心境稳定剂治疗和无配偶的抑郁症患者可能更多联合ATP进行治疗。联合治疗的患者住院时间更长,疾病负担更重。由于研究为回顾性,一些重要信息如抑郁症状严重程度、精神病性症状程度和混合特征的评估未进行一致性评价,不同的药物选用原因、短程的个体心理治疗对疗效的影响无法做进一步分析。研究对象为一家精神专科医院的抑郁症住院患者,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ATP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.北京:中华医学电子音像出版社,2015.
- [2] World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research[M]. 1993, Geneva: World Health Organization.
- [3] Association AP. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder[M]. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2010.
- [4] Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments[J]. Can J Psychiatry, 2016, 61(9): 540-560.
- [5] Balestri M, Calati R, Souery D, et al. Socio-demographic and clinical predictors of treatment resistant depression: A prospective European multicenter study[J]. J Affect Disord, 2016, 189: 224-232.
- [6] Kessing LV, Willer I, Andersen PK, et al. Rate and predictors of conversion from unipolar to bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis[J]. Bipolar Disord, 2017, 19(5): 324-335.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 赵茜,史晓宁,路亚洲,等.住院抑郁症患者联合心境稳定剂治疗的影响因素研究[J].四川精神卫生,2017,30(2): 113-116.
- [12] 徐艳芬,缪楹,刘连忠,等.抑郁症患者家庭环境调查研究[J].华中科技大学学报(医学版),2017,46(2): 224-226; 240.
- [13] 王彦芳,杜巧荣,李素萍,等.伴发睡眠障碍首发抑郁症认知功能损害及影响因素分析[J].中国神经精神疾病杂志,2015,41(2): 71-75.

(收稿日期:2017-11-04)