

急性期治疗后达到临床缓解的抑郁症患者 残留症状对社会功能的影响

陈旭 朱雪泉 丰雷 冯媛

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室

通信作者: 冯媛, Email: 106548898@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.06.002

【摘要】 目的 评价经过8~12周急性期治疗达到临床缓解的抑郁症患者残留症状对社会功能恢复的影响。方法 本研究为多中心、两期研究,第一周期为横断面调查,研究时间为2014年9月—2015年4月,第二周期为队列研究,时间为2015年9月—2017年8月。本研究选择两周期受试者的基线,即本次抑郁发作治疗8~12周急性期末的受试者评估数据。对患者进行16项抑郁症状快速评估量表(QIDS-SR16)、患者健康问卷-躯体症状群量表(PHQ-15)和席汉残疾量表(SDS)评估。以QIDS-SR16中9个维度 ≥ 1 分作为单个残留症状标准。SDS总分 > 6 分和条目分 > 2 分为功能受损标准。结果 纳入925名受试者,根据功能是否有所损伤分为两组,其中在急性期治疗后仍存在功能损伤受试者为24.22%(224/925)。存在躯体症状、本次发作为复发、仍存在睡眠问题、兴趣缺失、疲倦及焦虑等因素影响受试者的功能缓解。结论 急性期治疗后达到临床缓解的患者存在残留症状是其功能受损的影响因素。

【关键词】 抑郁症; 残留症状; 社会功能

基金项目: 国家重点研发计划项目(2016YFC1307200);北京市医院管理局重点医学发展计划(ZYLX201607);北京市医院管理局“登峰”人才培养计划(DFL20151801)

Effects of residual symptoms on social functional in patients with depression after clinical acute phase remission Chen Xu, Zhu Xuequan, Feng Lei, Feng Yuan

Beijing An Ding Hospital, Capital Medical University, The National Clinical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing 100088, China

Corresponding author: Feng Yuan, Email: 106548898@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of residual symptoms on the recovery of social function in patients with depression after clinical treatment of acute remission after 8 to 12 weeks. **Methods** This study was a multicenter, two-phase study. The first cycle was cross-sectional survey (from September 2014 to April 2015) and the second cycle was cohort study (from September 2015 to August 2017). The assessment data of the subjects at the end of acute period in this 8 to 12 week treatment of depressive episode was chosen as the baseline for all the subjects. Patients were assessed for Brief 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report (QIDS-SR16), Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15) and Sheehan Disability Scale (SDS). Any 9 dimensions of QIDS-SR16 in excess of 1 was taken as a single residual symptom standard, and the total score of SDS over 6, item score over 2 was taken as functional impairment standard. **Results** A total of 925 subjects were enrolled and divided into two groups based on their functional impairment. There were still about 24.22% (224/925) of those with functional injury. Physical symptoms, recurrence patients, sleep problems, lacking of interest, fatigue and anxiety and other factors affect the subject's functional remission. **Conclusions** Residual symptoms in patients who achieve clinical remission after acute phase are the influencing factors of their functional impairment.

【Key words】 Depression; Residual symptoms; Social function

Fund programs: National Key Research & Development Program of China (2016YFC1307200); Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical Medicine Development of Special Funding Support (ZYLX201607); Beijing Municipal Administration of Hospitals' Ascent Plan (DFL20151801)

抑郁症治疗目的包括使患者的抑郁症状达到临床缓解且社会功能恢复到病前状态^[1-2],但目前的治疗现状是治疗不彻底、症状部分残留,从而导致功能受损。残留症状即抑郁发作结束后仍存在的阈下抑郁症状,常存在于经过治疗而没有达到临床痊愈的抑郁症患者中,这些患者已达不到抑郁症诊断标准,但仍存在某些抑郁症状^[3-5]。美国国立精神卫生研究所资助的抑郁症序贯治疗(sequenced treatment alternatives to relieve depression, STAR*D) 研究中使用患者自我报告结局16项抑郁症状快速评估(Brief 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report, QIDS-SR16)量表作为评估工具,以QIDS-SR16总分 ≤ 5 分作为划分是否完全缓解,并使用单条目得分 ≥ 1 分作为是否有残留症状的依据,2 876例完成研究的患者中,其中只有92例患者无任何残留症状,943例完全缓解的患者中超过90%的患者至少残留一种症状^[6]。

抑郁症的残留症状既可存在于部分改善未达完全缓解的患者中,也可见于经治疗达完全缓解的患者中。最常见的两大类症状,一类是抑郁核心症状,包括睡眠障碍、兴趣缺乏、内疚感、精力不足、食欲改变、精神运动性活动抑制、自杀意念和抑郁心境;另一类是伴随的非典型症状,如焦虑、疼痛、易激惹和认知损害^[7]。从另一个角度,残留症状的存在有可能是抑郁症本身的症状持续,也有可能与服用抗抑郁药物或其他药物的不良反应有关,如失眠、疲劳、白天思睡^[8]。

抑郁的残留症状与持续的功能受损有关^[9]。近年来研究均发现残留症状与患者社会功能、生活满意度有关,且功能受损更为显著,抑郁症患者功能受损与沮丧情绪、注意力不集中、疲乏感和兴趣缺失等残留症状相关,并且加重患者的经济负担,我国一项全国多中心横断面研究也证实了这一结果^[10-13]。本研究将进一步评价经过8~12周急性期治疗达到临床缓解的抑郁症患者残留症状对社会功能恢复的影响。

对象与方法

本研究为多中心、两期研究,研究时间为2014年9月—2017年8月,其中第一周期横断面研究时间为2014年9月—2015年4月,全国8个城市共11家医院开展;第二期研究为队列研究,时间为2015年9月—2017年8月,在延续第一周期的基础上,增加5家医院。所有受试者自愿参与研究,并签署知情同意书。入组受试者随访6个月。本文选择两周期受试者的基线,即本次抑郁发作治疗8~12周急性期末的受试者评估数据。本研究经首都医科大学附属北京安定医院伦理委员会批准,批号:2014科研第(8)号。

1.研究对象:两期研究人群为急性期治疗主观改善的抑郁症患者(视觉模拟量表自评症状改善 $\geq 50\%$)。入组标准:(1)符合国际疾病分类(International Classification of Diseases, ICD)-10抑郁发作(F32)或复发性抑郁障碍(F33)诊断的门诊患者;(2)年龄 ≥ 18 周岁;(3)本次抑郁发作,抗抑郁药是主要治疗药物,治疗8~12周,期间中断治疗天数 ≤ 14 d;(4)患者自愿参与并签署知情同意书。排除标准:(1)既往有明确的躁狂或轻度躁狂发作;(2)诊断双相情感障碍、精神分裂症、分裂情感性精神障碍及其他疾病伴发的精神障碍者。

2.定义与分组:(1)临床缓解(clinical remission,也称临床治愈)。参考STAR*D研究,以急性期治疗结束QIDS-SR16总分 ≤ 5 分的受试者定义为临床缓解,纳入本文的分析数据集^[6]。(2)残留症状。本研究参考STAR*D研究中使用的标准对残留症状进行定义,即使用患者自我报告结局QIDS-SR16量表作为评估工具,急性期治疗(8~12周)完成后以QIDS-SR16单条目得分 ≥ 1 分作为是否有残留症状的依据^[6]。(3)功能受损。席汉残疾量表(Sheehan Disability Scale, SDS)总分 > 6 分和分条目分 > 2 分,反之,则功能正常定义为总分 ≤ 6 分及各条目分 ≤ 2 分^[14]。根据急性期末受试者SDS评分将受试者分为两组,包含功能恢复与功能损伤。

3.方法:(1)QIDS-SR16。用于评估患者的残留症状及其严重程度,量表总分越高,抑郁症状越严重^[15],以QIDS-SR16中9个维度 ≥ 1 分作为单个残留症状标准;(2)患者健康问卷-躯体症状群量表(Patient Health Questionnaire-15, PHQ-15)。采用0~2分三级评分,总分越高,躯体化障碍及躯体症状越严重;(3)SDS。包含3个子条目,分别测量疾病对家庭、工作/学校和社交功能造成的影响,采用0~10分评分,子条目及总分得分越高表明功能损害越显著。

4.统计学方法:使用SAS 9.4软件进行数据的清洗及描述分析;计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)进行描述;计数资料使用频数(百分比)描述。计量资料的组间比较根据其分布选择参数或非参数检验;计数资料使用 χ^2 或Fisher确切概率检验。多因素关联性分析使用Logistic回归模型;使用逐步回归方法进行纳入变量的筛选, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义,双侧检验,特殊说明的除外。

结 果

1.一般资料:见表1。根据本研究目的,选取两周期基线,即治疗8~12周QIDS-SR16 ≤ 5 分且具有有效功能评估数据的受试者作为研究对象,共纳入925例受试者。

受试者年龄平均为(44.76 ± 13.99)岁,男女比例约为1:1.7,平均受教育年限(12.04 ± 3.78)年。根据功能是否有所损伤分为两组,其中在急性期治疗后无功能损伤的受试者701例,仍存在功能损伤受试者约为24.22%(224/925)。两组受试者在本次发作年龄、首次发作年龄、性别比例、受教育年限、是否单一抗抑郁药物治疗、精神疾病家族史等方面组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),两组在本次抗抑郁药物治疗时间上差异有统计学意义($P=0.0315$),差值的95%CI为0.14~3.5 d。复发性抑郁患者中存在功能损伤的比例高于首发患者($P=0.0255$),存在躯体症状且越严重的患者中,功能损伤的比例越高($P < 0.05$)。

2. 残留症状与社会功能关联分析:见表2。单因素分析中,睡眠、沮丧、兴趣缺失、疲倦及焦虑等因素均在是否存在功能损伤的组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

将单因素模型中差异存在统计学意义的因素,包括复发抑郁、合并躯体疾病、本次抑郁发作治疗时间、躯体化障碍严重程度、睡眠、沮丧、兴趣缺失疲倦及焦虑等因素作为自变量,功能受损(以SDS作为评

价工具;功能受损=1,功能恢复=0)作为因变量纳入Logistic回归模型,结果显示,在控制其他因素的情况下,存在躯体症状、复发患者、仍存在睡眠问题、兴趣缺失、疲倦及焦虑等因素影响受试者的功能缓解。

讨 论

在临床经验中我们经常发现抑郁症患者严重程度评估已达临床痊愈,但其社会功能仍不能恢复,既往研究提示这可能与患者存在残留症状有关,但大多数临床医师认为残留症状是因为患者未达到临床痊愈,从而忽略了达到临床缓解的患者也存在残留症状这一现状^[7],本研究发现即使已达到临床缓解的患者中仍有部分患者存在睡眠、沮丧、兴趣缺失、疲倦及焦虑等症状残留,最常见的残留症状为睡眠问题(66.59%)。

本研究发现抑郁症患者经过急性期治疗临床症状缓解后仍有24.22%(224/925)的患者存在功能损伤,与无残留症状的患者相比,存在残留症状的患者存在功能损伤的比例更高,这与既往研究结果基本一致,有残留症状的患者其阈下抑郁症状的持续时间更长,症状复燃、复发的风险增加,自杀企图增

表1 两组抑郁症患者一般人口学、病史及量表评估信息比较

项目	总样本(n=925)	功能恢复(n=701)	功能损伤(n=224)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	44.76 ± 13.99	45.09 ± 14.20	43.73 ± 13.28	1.27	0.203
性别(例, %)					
男	339(36.65)	250(73.75)	89(26.25)	1.21	0.271
女	586(63.35)	451(76.96)	135(23.04)		
受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$)	12.04 ± 3.78	11.92 ± 3.84	12.42 ± 3.56	-1.72	0.086
首发抑郁(例, %)	630(68.11)	491(77.94)	139(22.06)	4.99	0.025
复发性抑郁(例, %)	295(31.89)	210(71.18)	85(28.81)		
首次发作年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	42.68 ± 14.04	43.17 ± 13.99	41.14 ± 14.11	1.88	0.060
有躯体疾病(例, %)	193(20.86)	134(69.43)	59(30.57)	5.36	0.020
本次抗抑郁治疗时间(周, $\bar{x} \pm s$)	10.19 ± 1.59	10.25 ± 1.58	9.99 ± 1.61	2.15	0.031
单抗抑郁药治疗(例, %)	691(74.70)	189(79.06)	49(20.94)	1.83	0.176
抑郁症家族史(例, %)	95(10.58)	68(71.58)	27(28.42)	1.30	0.255
躯体症状严重程度(例, %) ^a					
无	643(74.68)	525(81.65)	118(18.35)		
轻度	184(21.37)	122(66.30)	62(33.70)	48.02	< 0.001
中度及以上	34(3.95)	13(38.24)	21(61.76)		
残留症状(例, %)					
睡眠	616(66.59)	448(72.73)	168(27.27)	9.39	0.002
食欲/体重	200(21.62)	143(71.50)	57(28.50)	2.55	0.110
沮丧	281(30.38)	198(70.46)	83(29.54)	6.23	0.013
注意力/做决定	289(31.24)	214(74.05)	75(25.95)	0.69	0.406
对自己的看法	142(15.35)	99(69.72)	43(30.28)	3.36	0.067
自杀	27(2.92)	21(77.78)	6(22.22)	0.06	0.806
兴趣缺失	201(21.73)	127(63.18)	74(36.82)	22.21	< 0.001
疲倦	314(33.95)	196(62.42)	118(37.58)	46.26	< 0.001
焦虑	219(23.68)	143(65.30)	76(34.70)	17.19	< 0.001

注:^a躯体症状严重程度:无为PHQ-15总分0~4分;轻度为PHQ-15总分5~9分;中度及以上为PHQ-15总分≥10分

表2 残留症状对功能损伤影响的 Logistic 回归分析

参数	β 值	S.E.	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
躯体严重程度(中度比轻度)	0.646	0.149	18.669	<0.001	1.908	1.423 ~ 2.557
既往发作(复发比首发)	0.430	0.180	5.715	0.017	1.537	1.081 ~ 2.187
睡眠问题(≥ 1 比0)	0.403	0.199	4.087	0.043	1.497	1.012 ~ 2.212
兴趣缺失(≥ 1 比0)	0.630	0.196	10.283	0.001	1.878	1.278 ~ 2.761
疲倦(≥ 1 比0)	0.817	0.176	21.447	<0.001	2.264	1.602 ~ 3.200
焦虑(≥ 1 比0)	0.489	0.190	6.610	0.010	1.631	1.123 ~ 2.368

加,病程慢性化^[16-17]。残留症状也可能是复燃、复发的前驱症状^[6,18]。

本研究进一步分析显示,在急性期治疗后达到临床缓解的患者中,存在睡眠问题、兴趣缺失、疲倦及焦虑等残留症状是患者存在功能损伤的危险因素,与既往针对残留症状的研究结果基本相似^[10]。即使患者已达到临床痊愈,其残留症状与功能损害仍存在明确的相关性,提示临床医师在抑郁症治疗过程中应着重关注患者存在的上述残留症状,必要时通过药物调整改善这些残留症状,从而降低功能损伤的程度及发生率,尽最大可能使患者的社会功能恢复到病前状态。

目前本研究仅通过横断面研究探讨了达到临床缓解患者残留症状与功能损伤的关系,下一步将通过前瞻性随访研究,深入了解其残留症状对患者功能损害的影响,以及随着治疗时间的延长,残留症状与功能损害的转归情况。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 课题实施为陈旭、丰雷、冯媛,课题数据分析为朱雪泉,论文撰写为陈旭,论文修订为冯媛

参 考 文 献

[1] Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond [J]. JAMA, 2003, 289(23): 3152-3160. DOI: 10.1001/jama.289.23.3152.

[2] Zajecka J, Kornstein SG, Blier P. Residual symptoms in major depressive disorder: prevalence, effects, and management [J]. J Clin Psychiatry, 2013, 74(4): 407-414. DOI: 10.4088/JCP.12059ah1.

[3] Trivedi MH, Hollander E, Nutt D, et al. Clinical evidence and potential neurobiological underpinnings of unresolved symptoms of depression [J]. J Clin Psychiatry, 2008, 69(2): 246-258.

[4] Boulenger JP. Residual symptoms of depression: clinical and theoretical implications [J]. Eur Psychiatry, 2004, 19(4): 209-213. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2004.04.001.

[5] 蔡焯基. 重视抑郁症残留症状诊治促进患者全面康复 [J]. 中华精神科杂志, 2010, 43(4): 193-195. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2010.04.001.

Cai ZJ. Identification of residual symptoms in depression and its implications for remission [J]. Chin J Psychiatry, 2010, 43(4): 193-195.

[6] Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH, et al. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report [J]. Psychological Medicine, 2010, 40(1): 41. DOI: 10.1017/S0033291709006011.

[7] Kurian BT, Greer TL, Trivedi MH. Strategies to enhance the therapeutic efficacy of antidepressants: targeting residual symptoms [J]. Expert Rev Neurother, 2009, 9(7): 975-984. DOI: 10.1586/ern.09.53.

[8] 李凌江. 抑郁症的残留症状与药物治疗 [J]. 中华精神科杂志, 2013, 46(6): 375-376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2013.06.018.

[9] Romera I, Perez V, Menchón JM, et al. Social and occupational functioning impairment in patients in partial versus complete remission of a major depressive disorder episode. A six-month prospective epidemiological study [J]. Eur Psychiatry, 2010, 25(1): 58-65. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2009.02.007.

[10] Romera I, Pérez V, Quail D, et al. Individual residual symptoms and functional impairment in patients with depression [J]. Psychiatry Res, 2014, 220(1/2): 258-262. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.07.042.

[11] Nil R, Lütolf S, Seifritz E. Residual symptoms and functionality in depressed outpatients: A one-year observational study in Switzerland with escitalopram [J]. J Affect Disord, 2016, 197: 245-250. DOI: 10.1016/j.jad.2016.02.062.

[12] Culpepper L, Muskin PR, Stahl SM. Major Depressive Disorder: Understanding the Significance of Residual Symptoms and Balancing Efficacy with Tolerability [J]. Am J Med, 2015, 128(9 Suppl): S1-S15. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.07.001.

[13] 肖乐, 丰雷, 朱雪泉, 等. 中国抑郁症患者急性期治疗后残留症状的现状调查 [J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(3): 175-181. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2017.03.005.

Xiao L, Feng L, Zhu XQ, et al. A national survey of residual symptoms in Chinese depressive patients after acute phase treatment [J]. Chin J Psychiatry, 2017, 50(3): 175-181.

[14] Sheehan DV, Michele M, Wang J, et al. Assessment of functional outcomes by Sheehan Disability Scale in patients with major depressive disorder treated with duloxetine versus selective serotonin reuptake inhibitors [J]. Hum Psychopharmacol, 2016, 31(1): 53-63. DOI: 10.1002/hup.2500.

[15] Liu J, Xiang YT, Lei H, et al. Guidance on the conversion of the Chinese versions of the Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report (C-QIDS-SR) and the Montgomery-Asberg Scale (C-MADRS) in Chinese patients with major depression [J]. Journal of Affective Disorders, 2014, 152-154(1): 530-533. DOI: 10.1016/j.jad.2013.09.023.

[16] Israel JA. The Impact of Residual Symptoms in Major Depression [J]. Pharmaceuticals, 2010, 3(8): 2426-2440. DOI: 10.3390/ph3082426.

[17] Kennedy N, Foy K, Sherazi R, et al. Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review [J]. Bipolar Disord, 2007, 9(1/2): 25-37. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2007.00326.x.

[18] Paykel ES. Residual symptoms and relapse in depression [J]. Medicographia, 2009, 31: 157-163.

(收稿日期: 2018-04-22)

(本文编辑: 戚红丹)