

· 抑郁症专题 ·

早发与晚发抑郁障碍住院患者用药情况的回顾性分析

付冰冰 周佳 张玲 王刚

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(付冰冰、周佳、张玲、王刚); 100069 北京, 首都医科大学
人脑保护高精尖创新中心(周佳、张玲、王刚)

通信作者: 王刚, Email: gangwangdoc@ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.04.007

【摘要】目的 调查抑郁障碍住院患者的精神科药物使用情况, 为临床治疗提供参考。**方法** 利用京津冀大数据平台, 对 2015—2019 年在北京安定医院住院、符合条件的抑郁障碍患者的相关数据进行回顾性分析, 比较早发与晚发抑郁障碍患者的精神科药物使用情况。**结果** 共纳入抑郁障碍患者 6 043 例, 其中早发患者 1 820 例(30.12%), 晚发患者 4 223 例(69.88%)。早发患者使用的抗抑郁药类别主要为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs; 61.54%, 1 120 例)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs; 21.26%, 387 例)和去甲肾上腺素和特异性 5-羟色胺能抗抑郁药(NaSSA; 7.25%, 132 例), 其中舍曲林(25.05%, 456 例)、草酸艾司西酞普兰(21.98%, 400 例)、文拉法辛(13.68%, 249 例); 抗精神病药物使用率为 68.08%(1 239 例), 其中喹硫平(29.67%, 540 例)、阿立哌唑(15.93%, 290 例)、奥氮平(10.11%, 184 例); 心境稳定剂使用率为 33.85%(616 例), 其中碳酸锂(18.08%, 329 例)、丙戊酸盐(15.44%, 281 例)、拉莫三嗪(0.33%, 6 例)。晚发患者使用的抗抑郁药物类别是 SSRIs(61.59%, 2601 例)、SNRIs(27.97%, 1 181 例)和 NaSSA(19.37%, 818 例), 其中艾司西酞普兰(27.73%, 1 171 例)、舍曲林(9.91%, 841 例)、米氮平(19.37%, 818 例); 抗精神病药物使用率 59.10%(2 496 例), 其中喹硫平(30.59%, 1 292 例)、奥氮平(12.48%, 527 例)、阿立哌唑(5.23%, 221 例); 心境稳定剂使用率 8.69%(367 例), 其中碳酸锂(3.84%, 162 例)、丙戊酸盐(4.62%, 195 例)、拉莫三嗪(0.21%, 9 例)。早发患者未用抗抑郁药物比例高于晚发患者[12.03%(219/1 820)比 3.43%(145/4 223); $\chi^2=166.153, P<0.001$], 联合抗抑郁药物比例低于晚发患者[11.65%(212/1 820)比 20.03%(846/4 223); $\chi^2=61.913, P<0.001$]。两组间舍曲林、艾司西酞普兰、氟伏沙明、氟西汀、帕罗西汀、米氮平、度洛西汀、碳酸锂、丙戊酸盐、阿立哌唑、氨磺必利、氯氮平、奥氮平的使用率差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。早发抑郁障碍更多使用 SSRIs 类药物, 更多合并抗精神病药物和心境稳定剂。**结论** 真实世界中早发抑郁障碍患者治疗药物与晚发患者有较大区别, 在临床治疗中应引起重视。

【关键词】 抑郁障碍; 药物; 早发; 晚发**基金项目:** 北京市医院管理中心临床医学发展专项“扬帆”计划临床技术创新项目(XMLX202128)**Retrospective analysis of medication in hospitalized patients with early-onset and late-onset depressive disorder** Fu Bingbing, Zhou Jia, Zhang Ling, Wang Gang

The National Clinical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China (Fu BB, Zhou J, Zhang L, Wang G); The Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069, China (Zhou J, Zhang L, Wang G)

Corresponding author: Wang Gang, Email: gangwangdoc@ccmu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the use of psychiatric drugs in hospitalized patients with depressive disorder, and to provide references for clinical treatment. **Methods** Using the Beijing-Tianjin-Hebei big data platform, the data of eligible patients with depressive disorder admitted to Beijing Anding Hospital from 2015 to 2019 were retrospectively analyzed, and the use of psychotropic drugs in patients with early-onset or late-onset depressive disorder was compared. **Results** A total of 6 043 inpatients were enrolled, including 1 820 (30.12%) patients with early-onset depressive disorder and 4 223 (69.88%) patients

with late-onset depressive disorder. The main classification of antidepressants used in early-onset patients were SSRIs (61.54%, $n=1\ 120$), SNRIs (21.26%, $n=387$) and NaSSA (7.25%, $n=132$) respectively, including sertraline (25.07%, $n=456$), escitalopram (21.98%, $n=400$) and venlafaxine (13.68%, $n=249$). The use rate of antipsychotics was 68.08% ($n=1\ 239$), including quetiapine (29.67%, $n=540$), aripiprazole (15.93%, $n=290$) and olanzapine (10.11%, $n=184$); the use rate of mood stabilizers was 33.85% ($n=616$), including lithium carbonate (18.08%, $n=329$), valproate (15.44%, $n=281$) and lamotrigine (0.33%, $n=6$). The main classification of antidepressants used in late-onset patients were SSRIs (61.59%, $n=2\ 601$), SNRIs (27.97%, $n=1\ 181$) and NaSSA (19.37%, $n=818$), including escitalopram (27.73%, $n=1\ 171$), sertraline (9.91%, $n=841$) and mirtazapine (19.37%, $n=818$); the use rate of antipsychotics was 59.10% ($n=2\ 496$), including quetiapine (30.59%, $n=1\ 292$), olanzapine (12.48%, $n=527$ cases) and aripiprazole (5.23%, $n=221$); the use rate of mood stabilizers was 8.69% ($n=367$), including lithium carbonate (3.84%, $n=162$), valproate (4.62%, $n=195$), lamotrigine (0.21%, $n=9$). The proportion of early-onset patients without antidepressants was higher than that of late-onset patients [12.03% (219/1 820) vs. 3.43% (145/4 223); $\chi^2=166.153$, $P < 0.001$], and the proportion of combination with antidepressants was lower than that in late-onset patients [11.65% (212/1 820) vs. 20.03% (846/4 223); $\chi^2=61.913$, $P < 0.001$]. There were statistically significant differences in the use rates of sertraline, escitalopram, fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, mirtazapine, duloxetine, lithium carbonate, valproate, aripiprazole, amisulpride, clozapine and olanzapine between the two groups (all $P < 0.05$). Patients with early-onset depressive disorder were more likely to use SSRIs, and were more likely combined with antipsychotics and mood stabilizers. **Conclusions** In the real world, there are great differences between the drugs used for patients with early-onset depressive disorder and those with late-onset depressive disorder, which should be paid more attention to in clinical treatment.

【Key words】 Depressive disorder; Medication; Early-onset; Late-onset

Fund program: Clinical Technology Innovation Project of Beijing Hospitals Authority Clinical Medicine Development Special Funding Plan (XMLX202128)

抑郁障碍是一种严重的、反复发作的精神疾病,最终可能导致巨大的社会和经济挑战^[1]。抑郁障碍也被认为是一种异质性疾病,不同年龄发病的患者在症状严重程度、病程、复发状态等特征上差异显著^[2-3]。既往研究表明,早发抑郁患者常出现非典型症状和混合特征,而晚发患者较少出现这些特征,但更多出现躯体症状或躯体共病^[4]。抗抑郁药物是抑郁障碍治疗的最主要方式,随着对抑郁障碍发病机制研究的深入,80年代末以5-羟色胺再摄取抑制剂为代表的新型抗抑郁药物上市,到近年来作用于多个单胺递质系统或褪黑素受体的抗抑郁药物成为指南中的一线推荐,临床医师针对不同特征的抑郁患者有了更多的药物选择^[5-7]。本研究利用京津冀大平台数据库,回顾了首都医科大学附属北京安定医院2015—2019年所有确诊的抑郁障碍住院患者在出院当日药物使用种类及剂量,分析早发或晚发抑郁患者用药差异,以为临床医师提供用药参考。

一、对象与方法

1. 研究对象:选取2015年1月1日至2019年12月31日在北京安定医院住院治疗,有出院带药,年龄18~65岁的患者,纳入标准:所有患者符合国际疾病分类第十版(ICD-10)精神疾病诊断中抑郁障碍(F32)、复发性抑郁障碍(F33)诊断标准^[8]。排除标准:(1)患有精神分裂症、双相情感障碍、分裂情感

性精神障碍、精神发育迟滞等精神障碍;(2)精神活性物质滥用或依赖;(3)神经系统病变或脑器质性损伤;(4)住院时间 < 7 d;(5)妊娠或哺乳期妇女。按照住院诊疗常规,每例患者均有2名主治医师及以上级别的医师进行确诊,并由一名副主任医师及以上医师参与治疗方案确定。本研究方案经首都医科大学附属北京安定医院伦理委员会审核(伦理号:LL-KY-fj-10.1.1-1.2)。

2. 资料收集:利用京津冀大数据平台收集相关资料。该平台是依托于京津冀精神卫生防治协作联盟,由北京安定医院、河北精神卫生中心、天津安定医院牵头,携手北京首佑医学科技服务有限公司共同建设。平台利用自然语言处理(natural language processing, NLP)、数据抽取转换加载技术(extract transform load, ETL)、云计算等新技术,建立与国际接轨的观察性医疗结果合作组织(observational medical outcome partnership, OMOP)通用数据模型,定义并研发了第一个精神医学科研人工智能模型组,从病历中自动提取关键医疗信息,转化为可分析的结构化数据,将三地精神专科诊疗数据,转化成标准化医疗大数据^[9]。本研究通过此平台回顾北京安定患者住院数据,采集人口学(性别、年龄、婚姻、有无职业、家族史)、临床特征[首发、复发、自杀行为、精神病症状、无抽搐电痉挛治疗(modified

electric convulsive therapy, MECT)]等和用药数据。患者隐私信息在大数据平台中均已脱敏。

将发病年龄≤25岁定义为早发抑郁障碍, >25岁定义为晚发抑郁障碍^[3]。根据ICD-10, 首发定义为抑郁发作(ICD-10编码F32), 复发为复发性抑郁障碍(ICD-10编码F33); 伴有精神病性症状定义为符合重度抑郁发作标准, 并且存在妄想、幻觉或抑郁性木僵; 自杀行为定义为符合ICD-10编码中X60-X84的相关行为^[8]。将所有患者分为早发组与晚发组, 对所有患者的人口学资料及临床资料、出院当日所有药物品种(抗抑郁药物、抗精神病药物、心境稳定剂等)进行统计分析。

3. 统计学方法: 采用SAS 9.4软件进行统计学分析。采用Kolmogorov-Smirnov 检验方法对计量资料进行正态性分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 非正态分布的计量资料以中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示, 组间比较采用Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 人口学及临床特征资料: 共收集6 043例抑郁障碍患者的数据。两组患者性别、年龄、已婚、有职业、发病情况(首发/复发)、自杀行为方面差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 晚发组患者中, 女性、已婚比例更高, 有职业比例、复发比例、有自杀行为比例低。见表1。

2. 抗抑郁药物处方情况: 6 043例患者共涉及使用20种抗抑郁药物。早发组抑郁障碍患者抗抑郁药

物种类如下: 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)1 120例(61.54%), 选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)387例(21.26%), 去甲肾上腺素和特异性5-羟色胺能抗抑郁药(norepinephrine and specific serotonin antidepressant, NaSSA)132例(7.25%), 去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂(noradrenergic and dopamine reuptake inhibitor, NDRI)57例(3.13%), 5-羟色胺平衡抗抑郁药(serotonin antagonist and reuptake inhibitor, SARI)45例(2.47%), 褪黑素受体激动剂15例(0.82%), 多模态抗抑郁剂11例(0.60%), 三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)18例(0.99%), 四环类5例(0.27%), 其他类16例(0.88%)。按处方比例, 早发患者最常用的抗抑郁药物分别是舍曲林、艾司西酞普兰、文拉法辛、米氮平和度洛西汀。

晚发组抑郁障碍患者抗抑郁药物种类如下: SSRIs 2 601例(61.59%), SNRIs 1 181例(27.97%), NaSSA 818例(19.37%), NDRI 34例(0.81%), SARI 144例(3.41%), 褪黑素受体激动剂34例(0.81%), 多模态抗抑郁剂9例(0.21%), TCAs 26例(0.62%), 四环类38例(0.90%), 其他58例(1.37%)。按处方比例, 晚发患者最常用的抗抑郁药物分别是艾司西酞普兰、舍曲林、米氮平、度洛西汀和文拉法辛。

早发抑郁障碍患者较晚发抑郁障碍患者更多地处方舍曲林、氟伏沙明和氟西汀, 晚发抑郁障碍患者较早发抑郁患者更多地处方了帕罗西汀、米氮平、度洛西汀和艾司西酞普兰, 两组差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。阿戈美拉汀、伏硫西汀因上市较晚,

表1 早发和晚发抑郁障碍患者人口学特征比较

| 项目 | 早发组(n=1 820) | 晚发组(n=4 223) | $\chi^2/t/Z$ 值 | <i>P</i> 值 |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|----------------|------------|
| 女性[例(%)] | 1 076(59.12) | 2 893(68.51) | 49.426 | < 0.001 |
| 年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$] | 25.00(21.00, 31.00) | 51.00(41.00, 58.00) | -49.670 | < 0.001 |
| 已婚[例(%)] | 515(28.30) | 3 671(86.93) | 2 177.292 | < 0.001 |
| 有职业[例(%)] | 1 657(91.04) | 3 544(83.92) | 39.262 | < 0.001 |
| 发病情况[例(%)] | | | | |
| 首发 | 678(37.25) | 1 713(40.56) | | |
| 复发 | 1 141(62.75) | 2 511(59.44) | 5.723 | 0.017 |
| 病程(年, $\bar{x} \pm s$) | 5.00(2.00, 13.00) | 3.00(0.67, 10.00) | 11.716 | 0.056 |
| 有自杀行为[例(%)] | 275(15.12) | 527(12.48) | 7.647 | 0.006 |
| 有精神病症状[例(%)] | 503(27.64) | 1 202(28.46) | 0.406 | 0.524 |
| 家族史阳性[例(%)] | 531(29.18) | 1 283(30.38) | 0.643 | 0.422 |
| 有MECT治疗[例(%)] | 893(49.07) | 2 261(53.54) | 3.503 | 0.061 |

注: MECT 无抽搐电痉挛治疗

病例数偏少。传统抗抑郁药三环类和四环类药物使用比例已非常低。早发患者未用抗抑郁药物比例高于晚发患者(12.03%比3.43%),联合抗抑郁药物比例低于晚发患者(11.65%比20.03%),差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。联合抗抑郁药物方案的次要用药中,米氮平最为常见,共731例(69.1%),其次为曲唑酮,共167例(15.8%)。其中早发组联合使用米氮平的比例低于晚发组(49.5%比74.0%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

3. 抗精神病药物处方情况: 6 043 例抑郁障碍患者中,接受抗精神病药物治疗者共3 735 例(61.81%),涉及抗精神病药物共11种,几乎均为非典型抗精神病药物。早发抑郁患者使用抗精神病药物1 239 例(68.08%),按处方比例,早发患者最常用的抗精神病药物是喹硫平(29.67%)、奥氮平(10.11%)、阿立哌唑(15.93%)、氨磺必利(5.99%)和利培酮(3.19%)。晚发抑郁障碍使用抗精神病药物2 496 例(59.10%),按处方比例,晚发患者最常用的抗精神病药物是喹硫平(30.59%)、奥氮平(12.48%)、阿立哌唑(5.23%)、氨磺必利(4.57%)和利培酮(3.53%)。早发

患者较晚发患者更多处方阿立哌唑、氨磺必利、氯氮平;晚发患者较早发患者更多处方奥氮平,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表3。

4. 心境稳定剂处方情况: 6 043 例抑郁障碍患者中,接受心境稳定剂治疗的共983 例(16.27%),涉及4种心境稳定剂。早发抑郁患者使用心境稳定剂616 例(33.85%),分别为碳酸锂、丙戊酸盐和拉莫三嗪。晚发抑郁障碍使用心境稳定剂367 例(8.69%),分别为碳酸锂、丙戊酸盐、拉莫三嗪和托吡酯。早发患者较晚发患者更多处方了碳酸锂、丙戊酸盐,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

讨论 本研究结果显示,晚发抑郁障碍的女性比例更高,这与承担更多的社会角色以及生育、围绝经期的影响相关^[10]。早发患者中处于非婚状态的比例较高,除部分患者未达结婚年龄的客观原因外,也提示青壮年起病的抑郁症对患者的生活功能的不利影响,与既往研究一致^[3]。早发患者复发比例和出现自杀行为的比例均较晚发患者高,验证了此前的相关研究结果^[11-12],提示早发患者疾病预后较差。

表2 早发和晚发抑郁障碍患者抗抑郁药物处方情况 [例(%)]

| 组别 | 例数 | 艾司西酞普兰 | 舍曲林 | 帕罗西汀 | 氟西汀 | 西酞普兰 | 氟伏沙明 | 文拉法辛 | 度洛西汀 |
|------------|-------|--------------|------------|-----------|---------------------|--------------------|---------------------|------------|------------|
| 早发组 | 1 820 | 400(21.98) | 456(25.05) | 109(5.99) | 93(5.11) | 25(1.37) | 37(2.03) | 249(13.68) | 123(6.76) |
| 晚发组 | 4 223 | 1 171(27.73) | 841(19.91) | 360(8.52) | 122(2.89) | 76(1.80) | 31(0.73) | 555(13.14) | 605(14.33) |
| χ^2 值 | | 21.718 | 20.073 | 11.372 | - | - | - | 0.333 | 68.751 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 ^a | 0.274 ^a | <0.001 ^a | 0.564 | <0.001 |

| 组别 | 例数 | 米那普仑 | 曲唑酮 | 米氮平 | 安非他酮 | 阿戈美拉汀 | 伏硫西汀 | 阿米替林 |
|------------|-------|--------------------|--------------------|------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 早发组 | 1 820 | 16(0.88) | 45(2.47) | 132(7.26) | 57(3.13) | 15(0.82) | 11(0.60) | 10(0.55) |
| 晚发组 | 4 223 | 21(0.50) | 144(3.41) | 818(19.37) | 34(0.81) | 34(0.81) | 9(0.21) | 6(0.14) |
| χ^2 值 | | - | - | 140.950 | - | - | - | - |
| P值 | | 0.104 ^a | 0.064 ^a | <0.001 | <0.001 ^a | 0.523 ^a | 0.017 ^a | 0.007 ^a |

| 组别 | 例数 | 氯米帕明 | 多塞平 | 马普替林 | 米安色林 | 氟哌啶吨美利曲辛 | 未用抗抑郁药 | 联用抗抑郁药 | 联用米氮平 |
|------------|-------|---------------------|---------|--------------------|---------|--------------------|------------|------------|------------|
| 早发组 | 1 820 | 18(0.99) | 0(0) | 5(0.27) | 0(0) | 16(0.88) | 219(12.03) | 212(11.65) | 105(49.50) |
| 晚发组 | 4 223 | 11(0.26) | 9(0.21) | 36(0.85) | 2(0.05) | 58(1.37) | 145(3.43) | 846(20.03) | 626(74.00) |
| χ^2 值 | | - | - | - | - | - | 166.153 | 61.913 | 47.521 |
| P值 | | <0.001 ^a | - | 0.010 ^a | - | 0.126 ^a | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注: ^aFisher确切概率法; - 无数据

表3 早发和晚发抑郁障碍患者抗精神病药物处方情况 [例(%)]

| 组别 | 例数 | 喹硫平 | 奥氮平 | 阿立哌唑 | 氨磺必利 | 利培酮 | 帕利哌酮 | 舒必利 | 氟哌啶醇 | 齐拉西酮 | 奋乃静 | 氯氮平 |
|------------|-------|--------------|------------|------------|-----------|-----------|--------------------|--------------------|---------|--------------------|---------|---------------------|
| 早发组 | 1 820 | 540(29.67) | 184(10.11) | 290(15.93) | 109(5.99) | 58(3.19) | 32(1.76) | 12(0.66) | 1(0.05) | 2(0.11) | 0(0) | 11(0.60) |
| 晚发组 | 4 223 | 1 292(30.59) | 527(12.48) | 221(5.23) | 193(4.57) | 149(3.53) | 75(1.78) | 31(0.73) | 0(0.00) | 1(0.02) | 3(0.07) | 3(0.07) |
| χ^2 值 | | 0.488 | 6.826 | 188.430 | 5.424 | 0.441 | - | - | - | - | - | - |
| P值 | | 0.485 | 0.009 | <0.001 | 0.020 | 0.506 | 0.554 ^a | 0.679 ^a | - | 0.217 ^a | - | <0.001 ^a |

注: ^aFisher确切概率法; - 无数据

表4 早发和晚发抑郁障碍患者心境稳定剂
药物处方情况[例(%)]

| 组别 | 例数 | 碳酸锂 | 丙戊酸盐 | 拉莫三嗪 | 托吡酯 |
|------------|-------|------------|------------|--------------------|---------|
| 早发组 | 1 820 | 329(18.08) | 281(15.44) | 6(0.33) | 0(0) |
| 晚发组 | 4 223 | 162(3.84) | 195(4.62) | 9(0.21) | 1(0.01) |
| χ^2 值 | | 345.940 | 205.570 | 0.698 | - |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | 0.281 ^a | - |

注：^a Fisher确切概率法；- 无数据

与指南推荐一致^[13-14]，无论是早发还是晚发患者，最常用的一线抗抑郁药物治疗均为SSRIs、SNRIs和NaSSA类。早发患者接受舍曲林、氟西汀、氟伏沙明治疗的比例高于晚发患者，与早发患者在儿童或青少年阶段起病，共病情况复杂，如存在强迫症状、进食障碍问题、低动力特征等可能有关，如舍曲林和氟西汀在英国国家卫生与临床技术优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)颁布的指南中作为儿童及青少年用药推荐^[15]。晚发抑郁障碍患者更多处方帕罗西汀、米氮平、度洛西汀、艾司西酞普兰，可能原因是晚发患者更多存在焦虑和躯体症状，此外考虑到单一5-羟色胺再摄取抑制剂的局限性，如抗抑郁作用延迟、对认知疗效欠佳、加重焦虑激越等^[16]，晚发抑郁障碍患者使用的药物倾向于多受体机制，在治疗抑郁情绪的同时减少了上述局限性。本研究晚发患者女性比例超过68%，且平均年龄在围绝经期内，在上述年龄段的女性抑郁障碍药物治疗中，加拿大抑郁障碍治疗指南推荐的药物是去甲文拉法辛(文拉法辛活性代谢产物)、西酞普兰、艾司西酞普兰、米氮平、度洛西汀^[14]，本研究的调查结果与指南基本一致。本研究中早发患者未用抗抑郁药物比例高于晚发患者，考虑部分早发患者存在非典型症状和混合特征，在临床实践中医师避免使用抗抑郁药物，以期预防和减少转相可能性^[4]。而晚发患者在联合抗抑郁药比例高于早发患者，且较多使用了米氮平，考虑与晚发患者的睡眠和焦虑问题更为多见^[11]有关。

本研究中伴有精神病性症状的患者比例为28.21%，而使用非典型抗精神病药物的比例为61.81%，考虑用药原因一方面基于控制精神病性症状的需要，另一方面非典型抗精神病药可阻断5-羟色胺2A受体，引起多巴胺脱抑制性释放，起到缓解抑郁、焦虑以及对抗攻击性和自杀行为的效应，这也是联合治疗、增效治疗的理论基础^[17]。研究中早发患者较晚发患者更多接受阿立哌唑治疗，而较少

接受奥氮平治疗，可能是由于前者在体重增加、糖脂代谢紊乱以及较少的镇静作用方面具有相对优势^[18]。有研究表明，SSRIs联合奥氮平可以提高抑郁症患者的睡眠效率和睡眠质量^[19]，而睡眠障碍在晚发抑郁中是较为突出的症状^[11]。

在单相抑郁障碍的治疗中，心境稳定剂可作为抗抑郁药物的联合治疗药物，其在难治性抑郁症、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^[13, 20-21]，并且可以预防患者出现躁狂或轻躁狂^[22-23]。在本研究中，有16.27%的抑郁患者联合使用心境稳定剂，早发患者接受心境稳定剂治疗比例更高(33.86%比8.69%)。早发抑郁是双相情感障碍的危险因素^[24]，因此临床医师在抗抑郁药物治疗的基础上联合使用心境稳定剂，以期增加疗效的同时预防和减少转相可能^[4]。抑郁症的序贯治疗(sequenced treatment alternatives to relieve depression, STARD)研究显示，经过前两阶段的治疗无反应的患者在进入处于第三阶段时，有高达16%的患者可受益于锂的附加治疗^[25]。2017年世界生物精神病学会联合会(World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP)推荐锂盐作为抗抑郁治疗的辅助治疗，级别为A级推荐^[26]。Cipriani等^[27]通过系统回顾发现锂盐可降低心境障碍患者自杀风险，通过减少心境障碍的复发来发挥其抗自杀作用。本研究中碳酸锂使用比例最高，也验证了上述结论。

通过本研究发现，早发抑郁患者与晚发抑郁患者在人口学特征及药物治疗方案上存在明显差异，相对于晚发患者，早发患者非婚状态、复发比例、自杀行为较高，抗抑郁药物以SSRIs类药物居多，阿立哌唑处方比例更高，接受心境稳定剂比例更高，应引起临床医师的重视。考虑到京津冀三地医保政策、药品配置、社会经济发展水平等方面的差异，本研究只采用了单中心的数据进行回顾性研究。因不良反应或疗效不佳导致换药的情况在大数据平台中尚不能提供，且研究对象均为住院患者，故研究结果存在一定的偏倚，不能外推至所有抑郁患者。未来可利用大数据进一步扩大样本量，增加研究中心，进行纵向观察，深入探讨真实世界中早发抑郁与晚发抑郁的适宜药物治疗。

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 论文设计为付冰冰、张玲、王刚，研究实施、资料收集、文献调研与整理、论文撰写为付冰冰，数据分析为周佳，论文修订为张玲

参 考 文 献

- [1] Millan M. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application[J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 110(2): 135-370. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005.11.006.
- [2] Schaakxs R, Comijs H, Lamers F, et al. Age-related variability in the presentation of symptoms of major depressive disorder[J]. *Psychol Med*, 2017, 47(3): 543-552. DOI: 10.1017/s0033291716002579.
- [3] Hu C, Geng Y, Feng Y, et al. Demographic and clinical differences between early- and late-onset major depressions in thirteen psychiatric institutions in China[J]. *J Affect Disord*, 2015, 170: 266-269. DOI: 10.1016/j.jad.2014.09.008.
- [4] 史晓宁, 赵茜, 路亚洲, 等. 早发或晚发抑郁症住院患者临床特征研究[J]. *精神医学杂志*, 2018, 31(1): 13-15. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2018.01.004.
- Shi XN, Zhao Q, Lu YZ, et al. Clinical characteristics of early-onset and late-onset inpatients with depression[J]. *Journal of Psychiatry*, 2018, 31(1): 13-15.
- [5] Malhi G, Bell E, Singh A, et al. The 2020 royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary[J]. *Bipolar Disord*, 2020, 22(8): 788-804. DOI: 10.1111/bdi.13035.
- [6] Bauer M, Severus E, Möller HJ, et al. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines[J]. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2017, 21(3): 166-176. DOI: 10.1080/13651501.2017.1306082.
- [7] Kennedy S, Lam R, McIntyre R, 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. DOI: 10.1177/0706743716659417.
- [8] WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders [M]. Diagnostic Criteria, 1993: 121.
- [9] 刘北南. 京津冀精神卫生大数据平台正式上线! 精神医学数据互联互通的里程碑[EB/OL]. (2019-06-21). https://www.sohu.com/a/321980679_100206320 2019.
- [10] 赵晓川, 金圭星, 王学义. 女性抑郁症相关危险因素的研究进展[J]. *中国健康心理学杂志*, 2012, 20(8): 1279-1281.
- Zhao XC, Jin GX, Wang XY. The relevant risk factors of female depression[J]. *China Journal of Health Psychology*, 2012, 20(8): 1279-1281.
- [11] 秦静. 不同年龄抑郁患者的发病诱因和临床特征及其治疗方案[J]. *中国民康医学*, 2016, 28(14): 10-11. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2016.14.005.
- [12] 赵荣江, 牛雅娟, 杜霞, 等. 不同起病年龄成年抑郁症患者残留症状特征[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2020, 46(5): 269-274. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2020.05.003.
- Zhao RJ, Niu YJ, Du X, et al. A survey of residual symptoms in adult depressive patients at different onset ages after acute phase treatment[J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2020, 46(5): 269-274.
- [13] 李凌江, 马辛. 中国抑郁障碍防治指南(第二版)解读: 概述[J]. *中华精神科杂志*, 2017, 50(3): 21. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2017.03.002.
- [14] MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 6. special populations: youth, women, and the elderly[J]. *Can J Psychiatry*, 2016, 61(9): 588-603. DOI: 10.1177/0706743716659276.
- [15] 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. DOI: 10.1136/archdischild-2015-308680.
- [16] 杨洁, 王刚. 新型 5-羟色胺再摄取抑制剂的抗抑郁治疗: 多受体效应与临床作用[J]. *中华精神科杂志*, 2018, 51(2): 145-148. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2018.02.013.
- [17] Roberts RJ, Lohano KK, El-Mallakh RS. Antipsychotics as antidepressants[J]. *Asia Pac Psychiatry*, 2016, 8(3): 179-188. DOI: 10.1111/appy.12186.
- [18] Thase ME. Adverse effects of second-generation antipsychotics as adjuncts to antidepressants: are the risks worth the benefits? [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2016, 39(3): 477-486. DOI: 10.1016/j.psc.2016.04.008.
- [19] Sharpley A, Attenburrow M, Hafizi S, et al. Olanzapine increases slow wave sleep and sleep continuity in SSRI-resistant depressed patients [J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(4): 450-454. DOI: 10.4088/jep.v66n0407.
- [20] Rombold F, Lauterbach E, Felber W, et al. Adjunctive lithium treatment in the prevention of suicidal behavior in patients with depression and comorbid personality disorders [J]. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2014, 18(4): 300-303. DOI: 10.3109/13651501.2014.940052.
- [21] 寻知元, 张国双, 江芮. 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.
- Xun ZY, Zhang GS, Jiang R, et al. A controlled study on venlafaxine and lithium augmentation treatment in major depressive disorder with non-responder to selective serotonin reuptake inhibitors [J]. *J Clin Psychiatry*, 2013, 23(1): 42-44.
- [22] 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. DOI: 10.3109/13651501.2013.793359.
- [23] 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. DOI: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.01.002.
- Jia LH, Wang WK, Liu JD, et al. Safety and effort of lithium carbonate and valproic acid magnesium with selective serotonin and switching [J]. *Sichuan Mental Health*, 2015, 28(1): 4-6.
- [24] Xiang Y, 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. DOI: 10.1111/bdi.12052.
- [25] Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR D report [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(9): 1519-1530. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.9.1519.
- [26] Bauer M, Severus E, Möller H, et al. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines [J]. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2017, 21(3): 166-176. DOI: 10.1080/13651501.2017.1306082.
- [27] Cipriani A, Hawton K, Stockton S, et al. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2013, 346: f3646. DOI: 10.1136/bmj.f3646.

(收稿日期: 2021-01-11)

(本文编辑: 赵金鑫)