

· 临床研究 ·

## 抗抑郁剂治疗双相抑郁症引发转相的研究

陆 地, 龚丽华

(中国人民解放军第三二四医院歌台子分院精神科, 重庆 400041)

**摘要:**目的 比较不同抗抑郁剂治疗双相抑郁症引发转相的差异。方法 选择 150 例接受双作用抗抑郁剂(DAA)、5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)或 DAA 联合 SSRI 抗抑郁治疗而出现躁狂、轻躁狂及快速循环情况的双相抑郁症患者进行研究, 比较不同抗抑郁剂引发转相的差异。结果 150 例双相抑郁症中, 总体转相率为 27.3%, 转相与未转相患者的心境稳定剂的联合率比较差异有统计学意义( $\chi^2=11.72, P<0.01$ )。DAA 联合 SSRI 的转相率高于单用 SSRI 与 DAA, 差异有统计学意义( $\chi^2=16.06, P<0.01; \chi^2=3.49, P<0.05$ ); DAA 的转相率高于 SSRI, 差异有统计学意义( $\chi^2=4.65, P<0.01$ )。结论 抗抑郁剂联合治疗的转相率高, 而联合应用心境稳定剂有助于预防转相。

**关键词:**双相情感障碍; 抑郁症; 抗抑郁药; 色胺类; 转相

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.17.009

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)17-1687-02

## Study of switching caused by antidepressant treatment for bipolar depressive disorder

Lu Di, Gong Lihua

(Department of Psychiatry, Xietaizi Branch of The 324th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Chongqing 400041, China)

**Abstract:** Objective To compare the difference of switching caused by antidepressant treatment for bipolar depressive disorder. **Methods** 150 patients with bipolar depressive disorder were selected and investigated. They were administrated with antidepressant treatment of dual action antidepressants(DAA), selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI) or DAA combined with SSRI, and accompanied by mania, hypomania and rapid cycling status. The differences of switching caused by different antidepressants were compared. **Results** The overall switching rate was 27.3% among 150 patients with bipolar depressive disorder. Compared with the combination rates of mood stabilizing agents of switching and non-switching patients, the difference was statistically significant( $\chi^2=11.72, P<0.01$ ). The switching rates of DAA combined with SSRI treatment were higher than those of SSRI or DAA treatment, with statistically significant difference( $\chi^2=16.06, P<0.01; \chi^2=3.49, P<0.05$ ), and the switching rates of DAA were higher than those of SSRI with statistically significant difference( $\chi^2=4.65, P<0.01$ ). **Conclusion** Antidepressant combination treatment possesses high switching rate, and mood stabilizing agents contribute to preventing the switching.

**Key words:** bipolar disorder; depressive disorder; antidepressive agents; tryptamines; switching

抗抑郁剂在治疗抑郁症过程中可能引发躁狂发作, 临床上这种情况对双相抑郁症患者来说尤为常见<sup>[1-2]</sup>, 但患者服用不同药物引起转相(switching)的概率不同<sup>[3]</sup>。在未联合心境稳定剂的情况下, 传统三环类抗抑郁剂(tricyclic antidepressant, TCA)、四环类抗抑郁剂与 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)比较, 前二者的转相危险性更高<sup>[4]</sup>, 抗抑郁剂文拉法辛也比 SSRI 引发躁狂发作的危险性大<sup>[5-6]</sup>, 文拉法辛与传统 TCA 和四环类抗抑郁剂在作用机制上有很多相同或相似之处<sup>[7]</sup>, 本研究将它们统称为双重作用抗抑郁剂(dual action antidepressants, DAA)。作者曾对抑郁症治疗过程中出现的转相率进行临床流行病学研究, 发现双相抑郁症的转相率为 34.0%, 明显高于其他类型的抑郁症<sup>[1]</sup>。转相率高除与患者抑郁症的类型有关外, 还与其使用抗抑郁剂种类有关。为此, 本研究比较不同抗抑郁剂引发转相的情况, 以积累临床资料指导治疗。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院 2003 年 1 月 1 日至 2009 年 12 月 30 日出院或在院、病历资料齐全、接受抗抑郁剂治疗的双相抑郁症患者, 符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(chinese classification and diagnostic criteria of mental disorders-3, CCMD-3)双相障碍、目前为无精神病性症状的抑郁症(以下简称双相抑郁症)诊断标准, 接受抗抑郁剂治疗不少于 8 周。共入选 150 例, 其中男 70 例, 女 80 例; 年龄 9~62 岁, 平均

(31.5±11.2)岁; 病程 0.1~30.0 年; 已婚 66 例, 未婚 84 例; 有家族史(即家族中一、二级亲属中有双相心境障碍、抑郁症、躁狂症及自杀者, 不包括精神分裂症者)49 例, 无家族史 101 例。采用单一 DAA 治疗 48 例(包括 TCA 39 例和文拉法辛 9 例), 单一 SSRI 治疗 63 例, DAA 与 SSRI 联合治疗 39 例; 150 例患者中联合应用心境稳定剂 59 例(其中联合应用碳酸锂 42 例、丙戊酸钠 17 例)。

**1.2 研究方法** 登记患者性别、年龄、发病年龄、病程、出现转相前的抑郁时间、个性特征、家族史、发作特点, 以及使用抗抑郁剂的名称、剂量, 是否联合使用抗抑郁药物, 是否联合心境稳定剂等内容, 并进行比较。

**1.3 转相表现** 由抗抑郁剂导致双相抑郁症患者出现转相表现的症状包括躁狂发作、轻躁狂或快速循环, 并且患者因为这些症状的出现而需调整治疗方案。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS11.5 统计软件进行  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

在 150 例双相障碍中, 由抗抑郁剂引发转相者共 41 例, 总体转相率为 27.3%。41 例转相患者中, 联合应用心境稳定剂 7 例(其中联合碳酸锂 4 例、丙戊酸钠 3 例), 联合率为 17.1%(7/41); 109 例未转相者中, 联合应用心境稳定剂 52 例(其中联合碳酸锂 38 例、丙戊酸钠 14 例), 联合率为 47.7%(52/109)。转相与未转相患者的心境稳定剂的联合率比较差异有

统计学意义( $\chi^2=11.72, P<0.01$ )。

在 48 例应用单一 DAA 的患者中,转相 14 例,转相率为 29.2%;63 例使用单一 SSRI 的患者中,转相 8 例,转相率为 12.7%;DAA 与 SSRI 联合应用 39 例中,转相 19 例,转相率为 48.7%。DAA 与 SSRI 比较, $\chi^2=4.65, P<0.01$ ;DAA 联合 SSRI 与 SSRI 比较, $\chi^2=16.06, P<0.01$ ;DAA 联合 SSRI 与 DAA 比较, $\chi^2=3.49, P<0.05$ 。

### 3 讨论

双相抑郁患者在接受抗抑郁剂治疗的过程中,容易出现转相,其转相率为 23.0%~39.6%<sup>[3]</sup>,即这部分双相抑郁患者在使用抗抑郁药治疗过程中引发躁狂发作。本研究也发现,即使部分患者联合使用了心境稳定剂(碳酸锂或丙戊酸钠),也有约 1/3 的双相抑郁患者在抗抑郁治疗的过程中出现转相现象。

不同抗抑郁药物之间的转相效应有所差异。研究表明传统 TCA、单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors, MAOI)导致躁狂出现的危险性比较高<sup>[3,8]</sup>。本研究使用 TCA 导致躁狂的转相率为 29.2%,而本研究仅涉及住院治疗期间的转相率,其实际转相率可能会更高。

SSRI 是近年来应用较多的抗抑郁剂。Peet<sup>[9]</sup> 研究发现 SSRI 的转相率为 3.7%,而 TCA 的转相率为 11.2%,前者与安慰剂的转相率(4.2%)相仿,TCA 的转相率是氢溴酸西酞普兰(SSRI 类)转相率的 12 倍<sup>[5]</sup>,从总体上来看,TCA 的转相率为 SSRI 的 3 倍以上<sup>[5,9]</sup>。提示 TCA 是容易导致躁狂发作的抗抑郁剂<sup>[10]</sup>,而 SSRI 在转相率方面是相对安全的<sup>[6]</sup>。本研究结果显示 SSRI 的转相率为 12.7%,显著低于 DAA 的 29.2%。

文拉法辛和米氮平是涉及 5-HT 和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的新型抗抑郁药物,有研究显示米氮平引起躁狂发作有剂量依赖性特点,但是由于病例较少,还难以说明问题<sup>[6]</sup>。本研究将文拉法辛和 TCA 都作为 DAA,主要是基于其相似的作用机制<sup>[7]</sup>,提示 DAA 对双相抑郁症的转躁效应比较明显。

有研究发现抗抑郁剂引起躁狂发作的概率是安慰剂的 2 倍,而 2 种以上抗抑郁剂联合使用会使这种概率大为增加<sup>[3,11]</sup>。本研究结果显示联合应用 DAA 和 SSRI,会增加双相抑郁症的转相概率,且高达 48.7%,超过单一使用 DAA 和 SSRI。另外,SSRI 类药物可增加药物之间的相互作用,引起 TCA 血浓度升高 2~3 倍,这不仅增加药物的不良反应,更可能引起后果严重的 5-HT 综合征。以上研究结果均说明联合抗抑郁剂治疗会增加双相抑郁症的转相概率,建议双相抑郁症患者尽量避免联合用药。

有研究还发现在双相抑郁症治疗中,未联合应用心境稳定剂是造成抗抑郁剂转相的主要因素之一<sup>[3-4]</sup>,本研究结果显示转相与未转相者比较,前者联合应用心境稳定剂的概率明显高

于后者。因此,在国内外的双相抑郁症治疗指南中,都强调联合应用心境稳定剂,并推荐作为一线治疗方案<sup>[12]</sup>,其主要目的就是在改善抑郁症状的同时,预防躁狂症状的出现。

### 参考文献:

- [1] Kessler RC,郭万军,曾卓谦,等.世界精神卫生调查行动及其对中国精神障碍流行病学研究的提示[J].中国神经精神疾病杂志,2010,36(7):385-388.
- [2] 金卫东,陈炯,邢葆平,等.抗抑郁药物引发转相的临床流行病学调查(1):转相率及其在不同类型抑郁症中的差异[J].药物流行病学杂志,2005,14(4):217-219.
- [3] 金卫东,倪建良,王鹤秋.抗抑郁药引起躁狂:理论与实践问题[J].国外医学精神病学分册,2004,31(2):103-106.
- [4] Boerlin HL, Gitlin MJ, Zoellner LA, et al. Bipolar depression and antidepressant-induced mania: a naturalistic study[J]. J Clin Psychiatry, 1998, 59(7): 374-379.
- [5] Barak Y, Kimhi R, Weizman R. Is selectivity for serotonin uptake associated with a reduced emergence of manic episodes in depressed patients[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2000, 15(1): 53-56.
- [6] Vieta E, Martinez-Arán A, Goikolea JM, et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers[J]. J Clin Psychiatry, 2002, 63(6): 508-512.
- [7] 金卫东,沈莹,陈虹.抗抑郁治疗的疗效评价及各类抗抑郁药的疗效比较[J].山东精神医学,2003,16(4):248-250.
- [8] Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, et al. Antidepressant-associated manic states in acute treatment of patients with bipolar-I depression[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1998, 248(6): 296-300.
- [9] Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants[J]. Br J Psychiatry, 1994, 164(4): 549-550.
- [10] Mundo E, Cattaneo E, Russo M, et al. Clinical variables related to antidepressant-induced mania in bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2006, 92(2/3): 227-230.
- [11] Post RM, Ketter TA, Pazzaglia PJ, et al. Rational polypharmacy in the bipolar affective disorders[J]. Epilepsy Res Suppl, 1996, 11: 153-180.
- [12] 金卫东.双相障碍的药物治疗方案与流程[J].国外医学精神病学分册,2005,32(2):69-72.

(收稿日期:2011-03-30 修回日期:2011-05-17)

(上接第 1686 页)

CS, et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on clozapine response in Brazilian schizophrenics[J]. J Psychiatr Res, 2010, 44(16): 1158-1162.

- [15] Mann JJ, Bortinger J, Oquendo MA, et al. Family history of suicidal behavior and mood disorders in probands with mood disorders[J]. Am J Psychiatry, 2005, 162(9): 1672-1679.
- [16] Snarr JD, Heyman RE, Slep AM. Recent suicidal ideation

and suicide attempts in a large-scale survey of the U. S. Air Force: prevalences and demographic risk factors[J]. Suicide Life Threat Behav, 2010, 40(6): 544-552.

- [17] 高树贵,刘少文,蔡贵庆,等.5-羟色胺转运体基因第 2 内含子 VNTR 与情感性精神障碍的连锁不平衡分析[J].浙江医学,2004,26(7):483-486.

(收稿日期:2011-03-30 修回日期:2011-05-03)