

抑郁障碍

的药物治疗

—抗抑郁药物使用和有效性评估

国际神经精神药理学会特别工作组

特别工作组主要成员 Norman Sartorius (主席)
Thomas C. Baghai
David Stewart Baldwin

中方工作组主要成员 肖泽萍 于欣 徐一峰



人民卫生出版社

抑郁障碍的药物治疗

——抗抑郁药物使用和有效性评估

CINP Technical Review of Antidepressant Medications
and other Treatments of Depressive Disorders

国际神经精神药理学会特别工作组

特别工作组成员

Norman Sartorius (主席), Thomas C. Baghai, David Stewart
Baldwin, Ursula Brand, W. Wolfgang Fleischhacker, Guy Goodwin,
Heinz Grunze, Martin Knapp, Brian E. Leonard, Jeffrey Lieberman,
Yoshihumi Nakane, Roger M. Pinder, Alan F. Schatzberg,
Jaromír Švestka

中方工作组成员

肖泽萍, 于欣, 徐一峰, 张明园, 周东丰, 江开达, 孙学礼, 杨小昕,
张立, 顾牛范, 蔡焯基, 严和骏, 何燕玲, 谢斌, 李大奎, 衣承东

人 民 卫 生 出 版 社

CINP Technical Review of Antidepressant Medications and other Treatments of Depressive Disorders.

This is the Chinese translation of the final draft of the Technical Review by a CINP Task Force. This Review has been submitted for publication in English in the *International Journal of Neuropsychopharmacology*. After its publication, the Chinese version of the text will be updated, if necessary, to match the Review published in English (and subsequently in other languages including Chinese).

图书在版编目 (CIP) 数据

抑郁障碍的药物治疗/萨托里拉斯 (瑞士), 肖泽萍等著. —北京: 人民卫生出版社, 2007.9

ISBN 978-7-117-09071-1

I. 抑… II. ①萨…②肖… III. 抑郁症-药物治疗
IV. R749.405

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 116646 号

抑郁障碍的药物治疗

著 者: Norman Sartorius 肖泽萍 等
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)
地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
邮 编: 100078
网 址: <http://www.pmph.com>
E-mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-67605754 010-65264830
印 刷: 三河市富华印刷包装有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 889×1194 1/16 印张: 12.25
字 数: 383 千字
版 次: 2007 年 9 月第 1 版 2007 年 9 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-09071-1/R·9072
定 价: 38.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

7

本书由以下人员撰写

Thomas C. Baghai, David S. Baldwin, Barbara Barrett, Pierre Baumann, Kareem Ghalib, Guy Goodwin, Heinz Grunze, Martin Knapp, Brian E. Leonard, John C. Markowitz, Frank Padberg, Roger Pinder 和 Norman Sartorius. Ursula Brand, Max Fink, Toshiaki Furukawa, Konstantinos N. Fountoulakis, Peter Jensen, Shigenobu Kanba, Anita Riecher-Rössler 对于某些章节亦有充分贡献.

由 Thomas C. Baghai, Heinz Grunze 和 Norman Sartorius 主编

每章初稿的作者在目录中列出

网站: www.cinp-antidepressant-task-force.de

通讯作者

Thomas C. Baghai, MD
Dept. of Psychiatry and Psychotherapy
Ludwig-Maximilians-University Munich
Nussbaumstr. 7, D-80336 Munich
Germany
Phone: +49-89-5160-5731
Fax: +49-89-5160-5738
E-mail: Baghai@med.uni-muenchen.de

复印件可送

Norman Sartorius, MD, PhD
Chairperson of CINP Task Force
14, chemin Colladon, 1209 Geneva, Switzerland
Phone: +41-22-788 23 31
Fax: +41-22-788 23 34
E-mail: sartorius@normansartorius.com

Heinz Grunze, MD
Dept. of Psychiatry and Psychotherapy
Ludwig-Maximilians-University Munich
Phone: +49-89-5160-5335
Fax: +49-89-5160-5330
E-mail: Heinz.Grunze@med.uni-muenchen.de

翻译组

组长 徐一峰
顾问 顾牛范 徐韬园

翻译组成员(按姓氏笔画排序)

王志阳 王振 沈一峰 邵阳 张红霞 李冠军 张选红 吴志国 吴艳茹 李霞
李樱 陈珏 陈俊 陈维珺 范青 武春艳 项志清 徐勇 程文红

目 录

1. 前言	1
2. 编者的话	2
3. 导论	3
4. 本技术综述的方法学	5
4.1 一致性过程	5
4.2 数据来源	5
4.3 获得信息的其他资源	6
4.4 局限性	6
5. 诊断和流行病学	9
5.1 抑郁障碍的诊断	9
5.2 与抑郁障碍治疗特别相关的特征	9
5.3 抑郁障碍流行病学	15
6. 保健的标准	17
6.1 诊断	17
6.2 获取精神卫生服务的途径	18
6.3 完善保健	19
7. 治疗目标:有效、缓解、临床痊愈	20
7.1 急性期治疗	21
7.2 巩固期治疗和维持期治疗	23
7.3 不良反应的处理	25
8. 抗抑郁药的作用机制及未来研发趋势	26
8.1 基于抑郁症单胺假说研发各种抗抑郁药	26
8.2 抗抑郁药作用机制的新认识	27
8.3 从药物遗传学角度了解抗抑郁药物如何作用	30
9. 药物治疗的选择	32
9.1 抑郁障碍急性期的药物治疗	32
9.2 抗抑郁剂、心境稳定剂及其他药物的持续治疗和维持治疗	62
10. 与年龄和性别相关的特殊情况	65
10.1 性别相关的差异	65
10.2 年龄相关的差异	66
11. 自杀和抗抑郁药:抑郁与自杀	77
11.1 抗抑郁药物与自杀危险	77
12. 抑郁症的其他治疗	81
12.1 心理治疗	81
12.2 电抽搐治疗	81
12.3 最新进展与其他非药物治疗	83
13. 焦虑障碍的抗抑郁药物治疗	87

14. 卫生经济学:疾病的成本	88
14.1 背景	88
14.2 广义的抑郁症成本	88
14.3 方法学:经济评估	89
14.4 选择治疗药物的经济学依据	91
14.5 有关抗抑郁药的成本效益性和保健管理的依据	93
14.6 选择治疗药物的经济学依据	94
14.7 药物治疗选择的经济学依据的意义	94
14.8 选择心理学治疗的经济学依据	95
15. 结论和提示	97
16. 致谢	98
17. 利益声明	99
18. 参考文献	101
19. 附录	166
19.1 附录 1:没有完全收录在本综述内的观点和建议	166
19.2 附录 2:关于经济学评估形式的附加说明	167
19.3 附录 3:电抽搐治疗的附加说明	169
19.4 附录 4:对经颅电磁刺激的补充说明	172
19.5 附录 5:对迷走神经刺激的补充说明	173
19.6 附录 6:对针刺疗法的补充说明	174
19.7 附录 7:时间疗法的补充说明:光照和觉醒疗法	174
19.8 附录 8:对心理治疗的补充说明	175
19.9 附录 9:抗抑郁药在治疗焦虑障碍中的应用	177
19.10 附录 10:地区会议和参讲国家名单	178
19.11 附录 11:关于组织全国综述会议的建议	178
19.12 附录 12:关于精神障碍患者家庭协会欧洲联合会	178
19.13 附录 13:抑郁障碍按 DSM-IV 和 ICD-10 的分类	179
19.14 附录 14:顾问名单	180
20. 缩略语	187

1. 前言

根据世界卫生组织(WHO)的资料,抑郁症是最摧残和消磨人类的疾病之一,未治疗和未充分治疗的抑郁症导致的慢性不健康状态的社会和经济花费是相当可观的,且经常被低估。

尽管过去的 40 年中有效的抗抑郁药物广泛应用,但这些问题依然存在。正是基于这样的背景,CINP 成立了一个特别工作组来考虑抗抑郁药物治疗的各个方面的问题——从疗效和副反应到治疗的经济成本,并准备一份包含相关证据的综述和专家评估的报告。这份由特别工作组编写的文件于 2006 年 7 月在芝加哥的会议上获得了 CINP 执行委员会和理事会的批准。

为了确保精神卫生工作者及时获得有关信息,

CINP 杂志——国际精神药理学杂志将以增刊的形式出版上述资料。此外,这些信息还可以在 CINP 的网站上查询。为了方便非英语人群获得该综述,我们还打算用中文、法文、俄文和西班牙文出版。

基于此,CINP 今后将对其他主要治疗领域(如:焦虑障碍、精神分裂症和双相障碍)也进行有关的综述和评估。我们希望通过这种方式加强 CINP 作为一个致力于在全球范围内促进对合理使用精神药物、最有效治疗精神疾病的国际性组织的作用。

Brian E. Leonard

国际神经精神药理学会(CINP)主席

2007 年 1 月

2. 编者的话

该综述是大家努力工作的成果。目录中列出了那些对本综述文字的初稿草案作出贡献的人员的名字,但当前章节的内容往往与最初版本有很大的差异。这是因为根据大量的意见以及顾问团和 CINP 特别工作组成员提供的额外证明资料对内容进行了修订(往往不止一次)。首页列出了顾问团成员的名字,并对他们的贡献表示了感谢。此外,我们还要特别感谢 Bauman, Blier, Burrows, Dunn, Furukawa, Halaris, Kutcher 和 Möller 教授提出的有价值的注解和建议,以及额外的资料。

章节 4.1 对本综述的各章节草案撰写所采用的方法以及所使用的数据的来源进行了描述。本工作不同于其他相似文献的地方在于完成对文献的综述之后所采取的措施。首先,特别工作组一批准综述正文就提交给了一个由来自世界各地的专家组成的顾问团进行评价和检查。同时,本综述被翻译成了中文、法文、俄文和西班牙文,随后这些版本的正文又分别被呈递给在加拉加斯、慕尼黑、巴黎、上海和圣彼得堡举行的地区会议上的专家。出席这些会议的专家来自举办国和使用同样语言或有相同学术传统的国家和地区。这些会议的参加者负责组织国内会议来复习当前提出的材料,并根据经验、特殊环境及国际数据库中可能还没有的数据对其真实性进行检验。国内会议将在 2007 年内举行,这些会议的成果将由 CINP 进行检查,并可能与一些可获得的新研究、草案和顾问团及 CINP 特别工作组遗漏的研究结果一起出版。

经过长时间的讨论和斟酌,特别工作组决定在讲述抑郁症诊断(5.1)和流行病学(5.3)章节以及讲述照顾抑郁者的原则(6)和可与抗抑郁药合用和单独使用的治疗方法(章节 9.1 和 12)的章节中补充对抗抑郁药描述。由于对是否纳入对其他治疗方法的描述有许多讨论和不同观点,特别工作组最终决定在正文中对这些方法进行简要的介绍,而在附录(19.3~19.8)中提供详细的资料。此方面的一个重要争论是特别工作组的主要任务是形成一个关于证据(和经验)的综述而不是制定考虑到当地环境因素要在国家或地区执行的治疗指南。

在对资料的综述中,我们特别注意了抗抑郁药物随机对照临床试验所获得的数据。这些试验的结果非常重要,它们的统计学显著意义通常足以对临床实践提出建议。然而,统计学的显著差异并不等同于临床显著差异;研究中获得证据也不能作为制定治疗方案的唯一证据。因此,本综述是经过与主要的精神卫生专家、家庭组织代表及非精神科的专业人士磋商后形成的。这些顾问广泛的提出建议、陈述经验并提供非英语出版物的资料。我们希望通过这样一个深入的磋商过程能够使本综述能够反映出来自研究和临床经验的证据。

T. C. Baghai, H. Grunze 和 N. Sartorius

代表 CINP 特别工作组

2007 年 1 月于慕尼黑,日内瓦

3. 导 论

(Norman Sartorius)

用来评估一种疾病是否具有公共卫生的重要性(因此具有卫生服务的优先权)的标准包括:疾病的流行情况,其后果的严重性,疾病保持稳定或因未采取措施而变得严重的可能性,以及是否存在有效的干预方法来解决或显著地减轻该疾病。抑郁障碍很早以前就符合前三条标准。抑郁障碍是最常见的精神障碍之一,且其流行情况与那些最严重的躯体疾病相类似。抑郁症如果未经治疗其结果会很严重,包括过早地死于各种躯体疾病和残疾,它们比常见的慢性疾病(如糖尿病和慢性结缔组织病)所导致的过早死亡和残疾更为严重。世界卫生组织(WHO)报告指出:抑郁障碍是因疾病和残疾所造成生命年丧失中最为显著的疾病之一。抑郁障碍同时也显著增加自杀和自杀企图的危险。抑郁障碍很有可能将在未来十年中更加流行,这是基于以下一些因素:许多国家的普通人群预期寿命延长(导致了抑郁障碍特殊高危人群的增长^①),许多常伴有抑郁障碍的慢性躯体疾病(如慢性胃肠道障碍、心血管障碍和中风)人群预期寿命延长,包括抑郁症在内的医源性精神障碍的数量增加,以及在发达和发展中国家里,应激水平不断增加,而社会支持却在削弱。WHO 预计到 2020 年,不仅仅是在欧洲和北美,而是在全球范围内,单相抑郁症本身将成为第二大致残性疾病(世界卫生组织,2001)。

第四个评估公共卫生重要性及随之发生的行为的标准是,可减轻或消除疾病并适合广泛应用的有有效干预手段的可用度。直到最近,大部分的精神障碍预防和治疗仍不满足该标准。尽管公共卫生部门在预防某些精神障碍(如在碘缺乏区域消除了呆小症,梅毒传染区域的进行性麻痹获得了控制)方面取得了成功,对精神障碍的治疗基本上不是太有效。电休克治疗(ECT)有助于某些特定类型的抑郁和精神分裂症的治疗,但 ECT 治疗无效果的患者人数远远超过了那些有效的人数。因此,这种干预方法不符合广泛应用的标准。心理治疗帮助了许多人,但直到现在在全世界大部分地方有资格的专家仍然

很少。而且,心理治疗技术近期才刚刚获得充分的界定,作为医科大学生学历教育和非精神科医生在岗培训的候选科目。

对抗抑郁药物的介绍改变了抑郁障碍的公共卫生重要性以及它们获得卫生服务的优先权。除了认识到抑郁障碍是常见的和严重的,在未来的几年中其数量可能会增长,它们使许多躯体障碍的治疗变得复杂,越来越多的证据表明抗抑郁药物对相当多的抑郁障碍病人有帮助,即使是初级保健和非精神卫生服务机构中的普通医务人员也能使用。现在人们比较能够讲出自己患了抑郁症,因为人们认为抑郁症就像其他疾病一样,是一种能够通过医学方法(药物)得到有效治疗的疾病。

对抑郁症耻感的减少及对于抗抑郁药物不断增长的信心,有助于病人寻求卫生工作者的帮助,鼓励非精神科医生去处理抑郁症,使用抗抑郁药,总之,就是认为抑郁症患者的问题是能够处理的健康问题。持这样观点的病人和医生的数量现在越来越多,不断出现的不同种类和数量的药物以及令人鼓舞的、对这些药物的有效性和副作用轻微的描述也起到了推动的作用。大众和媒体也支持这种观点。在许多国家,广告对消费者的宣传可能起了重要的作用(Berndt,2005)。挪威首相休息了数周以治疗他的抑郁症,然后以良好的状态恢复工作。著名的艺术家和其他明星描述了他们的抑郁症以及他们如何好转的方法。公众观念改变(从认为抑郁障碍是药物无法治愈的精神病转变成认为它是全科医生开药就可以治愈的躯体疾病,或者甚至认为只是暂时的缺乏精力或快乐,但很容易恢复)的积极意义不仅仅在于它改变了患者和医务工作者的观念,它还朝对抑郁进行不同解释迈出了一步。很快就有了很多

^① 尽管老年人有许多抑郁症状需要治疗,但并没有抑郁障碍的发病率与年龄相关的报告(Patten et al.,2001;Steffens et al.,2000)。一种解释为可能存在未发现的阈下抑郁存在,而它在老年人中有较高的发病率。

关于抑郁障碍只不过是心情的变化不需要医疗关注的报告。精神医学流行病学学家发表的研究表明抑郁障碍终身患病率近乎 80%，这个数字很容易被普通民众理解为抑郁障碍是正常生活的一部分。这种抑郁障碍的平庸化，部分是自发的，部分是由于各界和多种反精神病运动流派推动的结果。抑郁障碍被声称多数时候不是真正的疾病：它们更可能是每个人都会有一种状态，我们为之欢呼的、具有神奇疗效的药物并不比安慰剂好，更糟糕的是药物被认为改变了人们的人格，使人们依赖于药物。按照这些争论，只是医生和药物生产厂家之间的联盟维持着抑郁障碍和它的药物治疗这样的神话。

研究结果表明，对抑郁障碍的成功治疗不仅帮助了病人，也给社会及他们的家庭带来好处，但这些并未被广泛认识到，也未得到足够的宣传；更多被认识到的只是药费很高和药物生产厂家和代理商赚了大钱。在某种程度上，用于精神障碍治疗的药物是昂贵的这种观念源自于伴随于精神障碍的病耻感以及对精神障碍患者的贬低。甚至当用于精神科的药物花费非常低时（如氯丙嗪一个月的药物花费不超过 1 美元）政府也不会支付这些药物，普通民众则认为即使一个病人每月 1 美元也太多了，因为在大多数人眼里那根本不值得。

与此同时，研究和技术进步导致了能用于治疗抑郁的活性物质的数量的增多，对它们的作用机制的了解也不断增加。用来评估新物质效果的研究结果通常显示它们至少与以前药物一样有效，同时具有其他药物所没有的一些优点。药物的对照研究在不断增加，但这些研究通常由制药公司赞助，结果也不是非常清晰。在高度工业化国家之外的人群中的新药疗效研究仍然非常少^②。

有一些研究表明对于气候、营养状况以及总体疾病模式不同的国家中的病人在药物剂量和疗效方面确实存在不同。但对来自于不同人群的病人的药物疗效的权威研究仍然太少。第三世界缺少精神药物研究是研究由少数发达国家主导这个更大的问题中的一部分。一个最近的研究显示科学文献中仅 6% 的精神卫生出版物来自于高收入以外的国家；精神卫生方面可获得的科研文献仅美国和英国就占了 50%（Saxena 等，2006）。

考虑到这些因素，CINP（要知道其职责是推动神经精神药理发现的临床解释；Ban, 2006a）认为对抗抑郁药物的使用 and 有效性进行详细的技术综述是

有价值的就不会令人惊讶了（本报告中所涉及的所有抗抑郁药列表参见表 6）。抗抑郁药目前被用于治疗多种情况（见表 1）：因此以前将本综述限于抗抑郁药对抑郁症的使用。后来，很明显有必要增加抗抑郁药用于治疗焦虑和慢性疼痛的章节，因为这些情况通常与抑郁有关联且可能依赖同样的病理生理机制和通路。

综述以已发表的证据为基础，但也结合精神病学、药理学和公共卫生领域的主要专家的建议和评论。其他来源的一些咨询专家包括管理机构的专家，病人和家庭组织，制药工业的代表以及公共卫生当局。我们希望这一综述与广泛的讨论的结果相结合，同时也包括那些未获发表的经验（或是在很难查询到的地方发表的），能够为我们打造一个坚实的事实基础，以使 CINP 能够在此基础上达成共识，并使它的观点获得广泛了解。特别是这一共识的目的是至少能对以下问题给出明确的回答：

- 抗抑郁药对减轻抑郁症症状和预防抑郁疾病复发有效吗？
- 当前使用的抗抑郁药的副作用的严重程度超过了这些药物带来的好处吗？
- 用抗抑郁药治疗抑郁障碍对个人和社会在成本效益上是合算的吗？
- 哪些领域的有关抗抑郁药和它们的使用的科学研究享有优先权？
- 存不存在不需要抗抑郁药治疗的抑郁障碍^③？

这一综述给出了证据和经验总结，以帮助回答上述这些问题，促进达成共识，指导公共卫生行动和对卫生工作者、普通公众以及抑郁疾病患者的教育。

^② 现在一些由国际药厂赞助的研究中包括了来自印度及其他第三世界国家的病人；这些调查的结果通常没有被单独报告而是将这些数据混在从别的国家获得的数据中。

^③ 例如，NICE（National Institute for Clinical Excellence, UK）介绍中认为抗抑郁药在初级保健中用于中重度抑郁，但不适用于轻度抑郁。对这部分患者，NICE 推荐观察或心理学干预作为一线治疗方案，抗抑郁药仅用于难控制的患者。（National Institute for Health and Clinical Excellence, 2004）。

4. 本技术综述的方法学

(Barbara Barrett, Ursula Brand,
Heinz Grunze, Martin Knapp)

4.1 一致性过程

成立于 2005 年 5 月份的国际神经精神药理学学会特别工作组所面临的主要任务是回顾有关抗抑郁药的使用,有效性和安全性的依据以及集合临床医生使用药物的经验和照料者(比如家庭成员)所累积的经验。此项任务是通过已发表的文献资料的回顾并且经过世界不同国家的专家商讨后而产生的。

然后,通过与特别工作组部分成员的初始会晤后,T. C. Baghai 博士、H. Grunze 博士和 F. Padberg 博士的助手准备了一份有关抗抑郁药的药理和治疗依据的回顾性资料。初始的回顾性资料在抗抑郁药的经济学方面由 M. Knapp 教授和 B. Barrett 博士提供了补充。总的回顾性资料在 2006 年 1 月份递交给国际神经精神药理学学会特别工作组,并且被修订以便阐明会议期间所提出的评论。增加了与相关领域专家有关的几个章节,例如有关儿童精神药物治疗章节(初稿由 K. D. Ghalib 博士提供)和心理治疗章节(J. C. Markowitz 博士起草)。

本技术综述的目的是为了在抑郁症治疗中抗抑郁药的应用和实用性方面反映出真实的科学的依据。但是它也要处理抗抑郁药其他主要的指征(表 1)。

修订的草案分发给了列在后页上的顾问小组(附录 14:顾问名单)并且根据反馈的评论做进一步的修订。汉语、法语、俄语和西班牙语的翻译工作开始于 2006 年 4 月,将于该计划的下一阶段完成。

在该阶段,举办了一系列会议,与会者来自于已举行会议的国家中的 8~12 位专家以及其他国家的代表 8~10 人,他们已经参加过其他国家的会议,愿意审阅该文件并召开类似的全国性会议^④。区域性的会议在圣彼得堡,慕尼黑,上海,加拉加斯和巴黎(附录 10 罗列了参加每次会议的国家代表名单)。会议参加者所提供的以英语或其他语言形式发表的当地研究内容的评论、建议和参考用于对本技术综

表 1 除了抑郁障碍外抗抑郁药物的使用指征

疾病的主要分类	具体诊断
焦虑障碍(见章节 19.9)	• 广泛性焦虑障碍 • 惊恐障碍 • 社交恐怖症 • 创伤后应激障碍 • 强迫障碍
疼痛(见章节 5.2.1.3.5)	• 慢性疼痛 • 躯体形式障碍
精神病谱系的障碍	• 精神分裂症 • 分裂情感性精神障碍 • 分裂症后抑郁
其他指征	• 适应障碍 • 人格障碍 • 静坐不能 • 进食障碍 • 冲动控制障碍 • 失眠症

述做再次修订。

此后,国际神经精神药理学学会执行委员会和顾问委员会对这份技术综述进行审阅,推荐其发表并同意第 15 章中的一致性声明。

4.2 数据来源

形成这份技术综述的相关资料来自于各种不同的资源:截至 2006 年 10 月的 Medline 数据库,Cochrane 图书馆,Medline 索引的杂志中的综述性文章,荟萃分析^⑤,起草者知晓的或引起工作组成员注意

④ 与全国性会议的组织相关建议见附录 10。

⑤ 当使用荟萃分析作为原始资料,作者意识到了所采用方法的局限性(Anderson, 2000b)。只有正确进行,荟萃分析才能产生亚组差异(异源性)和发表物的偏倚(漏斗结构分析和其他)(Sterne 等, 2000; Thompson, 1994)。依据 Cochrane 方法进行的荟萃分析通常有最大的可取性和最佳科学等级性(见框 1)。

的教科书章节和医药公司提供的资料。几个国内与国际治疗指南包括有关重症抑郁障碍治疗的美国精神病学协会实践指南(美国精神病学协会,2000),加拿大心境和焦虑障碍治疗网络(CANMAT)和心境障碍教科书(Stein等,2006)。抑郁障碍治疗的临床指南(加拿大心境和焦虑障碍治疗网络(CANMAT),2001),德国精神病学、心理治疗及神经病学协会(DGPPN),精神病学和心理治疗的实践应用,世界生物精神病学协会联合会(WFSBP),单相抑郁障碍的生物学治疗指南的第一部分和第二部分(Bauer等,2002b;Bauer等,2002b),以及心境障碍教科书(Stein等,2006)。这份回顾性资料易有偏倚。失败的试验通常不刊登或及少刊登并且延迟很长时间。为了对抗抑郁药的实用性进行全面的评估,我们有必要将所有的研究都考虑进去。因为不可能对未发表的研究进行全部报道,工作组决定仅以经过同行评议的、发表的论文和教科书上的信息为基础进行工作。在回顾性资料的大部分章节中不考虑未发表的研究,除了有关儿童和青少年治疗的章节(10.2.1,包括在医药公司国际网站上所获得的一些未发表的资料)。

框1 Cochrane 方法的概况

(摘自 Cipriani 等,2005b)

资料搜索策略:

- 通过搜寻 Cochrane 联合抑郁,焦虑和神经症对照试验记录(CCDANCTR),对照试验 Cochrane 中心记录(CENTRAL),Medline (1966-2004) 和 Embase (1974-2004)数据库获得相关研究。

- 包括非英语的文章。

选择标准:

- 只包括随机对照试验。
- 对于交叉设计的试验,只考虑初始随机期的结果。

资料汇总和分析:

- 资料应独立的来源于使用一个标准形式的两位评审者。
- 治疗有效者的纳入应以意向治疗为基础,此类分析中包含了脱落资料。
- 当脱落资料被带入和包含在效用评估时,它们是依据原始研究进行分析;当脱落资料被排除

于原始研究的任何评估之外时,则考虑为治疗失败。

- 对来自于持续性结果的资料进行分析,包括完成最终评估和末次观察结转的患者。
- 耐受性资料的分析是通过计算不能完成研究以及体验过副反应的患者与随机患者总数的比例而获得的。
- 原始分析采用固定-效应方法,用 Peto 比数比(PetoOR)和标准化均数差(SMD)表示。

4.3 获得信息的其他资源

除了科学性的专家,工作小组中还有家庭成员和照料者的代表,他们来自于 EUFAMI-精神障碍患者家庭协会欧洲联合会^⑥(更多的有关精神障碍患者家庭协会欧洲联合会信息见章节 19.12,有关精神障碍患者家庭协会欧洲联合会的增补信息见附录 12)。

精神障碍患者家庭协会欧洲联合会的主旨在于通过分布于全世界的协会以确保整个欧洲连续性的改善——包括护理质量,精神障碍患者和他们家庭的福利。为了达到这个需要,精神障碍患者家庭协会欧洲联合会疏通政府提供给精神障碍者家庭和照料者合适的经济资助以作为他们财政支出的一个组成部分。精神障碍患者家庭协会欧洲联合会还致力于建立照料者家庭权利的章程以及在健康专业知识的教育培训和精神疾患规划服务方面提供服务。

4.4 局限性

前面的几个章节已经明确阐述,本技术综述是通过 Medline 数据库搜寻所获得的公开性的资料和其他引起作者注意的依据为基础的。基于这个原因,本技术综述有可能产生几个偏倚。

比如,现代医学需要以可靠的资料为依据来做决定,例如来自于随机对照试验的资料。即使这些资料无任何差错,但是将随机对照试验的结果转化为每天的临床实践有时候还是有问题的。

^⑥ 精神障碍患者家庭协会欧洲联合会是在 1992 年比利时注册的非赢利性组织,目前有来自于 1 个非欧洲国家和 26 个欧洲国家的 48 个以家庭照顾为主的机构组成。家庭组织活动包括倡导良好的服务,平等的居住权利,提高全国和当地人的认识水平,和反对歧视。

一个主要的原因是随机对照试验中患者人群与真实世界中的自然人群有显著性差异。为了避免这种偏倚,近年来美国国立精神卫生研究院设计并且独立资助了一项临床试验,称为缓解抑郁症的序列治疗选择方案(STAR * D)(Menza, 2006)。来自于这项试验初始阶段的结果在本技术综述中有所提及。由于当前技术和立法形势^⑦,当今的随机对照试验的患者趋向于慢性的、难治性的和紧密依附于医生、机构和协会的人群。这种状态有许多结果,包括对活性药物的疗效低和对安慰剂的疗效高。而且,在过去几个世纪的随机对照试验中我们可以观测到安慰剂的疗效持续增长和同时发生的活性药物有效率下降的现象。因为这个原因,现在若不包括安慰剂组来解释研究结果基本上是不可能的。

统计的意义和临床有效性是不等同的而且并不总是紧密相关。临床试验结果和初级保健之间的疗效差距会受患者依从性、家庭和社会支持和有关抗抑郁药的媒介负面报导的影响(Wade, 2006)。另一种导致解释混淆的原因是由于我们只采用精确的统计方法来求证治疗疗效和抗抑郁药的效能,而没有对我们已使用的精神科疾病分类学进行再评估以及在精神病理学方面进行扩充性的研究。而且,药物治疗的教育和研究主要受到医药工业的控制(Ban, 2006b)。因此非常重要的一项是时刻牢记医药企业所主持的Ⅲ期临床研究结果不能以其表面价值而被采用。有关结果受到研究支持者的既得利益的公开和潜在影响(资助偏倚)的现象近来受到了一定的关注(Healy, 2006; Heres 等, 2006; Lexchin 等, 2003; Lexchin 和 Light, 2006; Montgomery 等, 2004a; Perlis 等, 2005; Procyshyn 等, 2004)。

另一方面,由于发表不能代表赞助商的利益及有可能干扰其市场战略时,失败的试验通常不被发表或很少被优先发表以及被延迟发表。有些,但不是全部的公司承诺他们对网站上所有对照的,公司赞助的试验所提供的信息采取的是开放数据库的政策。然而,仅使用一些公司而不是其他公司所提供的信息也有可能对此处的结果和所要表达的观点产生不公正的偏倚。因此,工作组决定仅以经过同行评议的、发表的论文和教科书章节中的信息为依据进行报道。对于未发表的材料和摘要(壁报和演讲)而言,只有在重要的论坛中展示过或由公司明确提供作为补充信息(例如在公司可自由登录的网页上)时才会被考虑。总之,那些材料对本技术综述不可

能有重要的影响。工作组还希望当前由一小部分公司执行的开放性的数据库政策可以常规化以便将来的回顾可以充分地权衡治疗的正、反依据。

国际神经精神药理学会特别工作组还意识到本技术综述中的绝大多数证据来源于以北美和欧洲的白种人群为研究对象的临床研究。因此该结果不能代表其他人群,以及抑郁发作时所体现的生物性差异例如代谢性方面和跨文化差异都会有很大的变异性。药物使用在不同的文化区域会有所不同,由此产生不同的依从性和治疗结果。比如, Sugahara 报道在日本非精神科门诊患者中,抗抑郁药治疗 13 周以上者的依从性达 66.8%(Sugahara 等, 2005),而西欧和北美国家患者的依从性通常较差(Brown 等, 2005; Demyttenaere, 1998)。

大部分的随机对照试验中所包括的重症抑郁和抑郁障碍的患者都是依据《精神障碍诊断和统计手册第四版(DSM-IV)》,或者《疾病和相关健康问题国际统计分类第十版(ICD-10)》来诊断的。这两种操作性诊断系统对抑郁障碍患者的特殊亚型的定义不同,因而会影响治疗结果。另外,如上所述,抑郁障碍患者中安慰剂的高有效率会影响抗抑郁剂的疗效的评估。最后,大部分的随机对照试验涉及重症抑郁障碍,所以是否能从这些研究推论到其他(轻微)抑郁形式或共病抑郁依旧是不清楚的。

另外非常重要,也是经常要忘记的是方法学上的问题,虽然两项研究对某一特定药物都显示显著性的阳性结果,但事实并不意味着此两种药物的功效是等同的。由于研究中相关的统计效力的作用,样本量的差异会使统计学方法较难对试验结果作出比较。当包含大量的样本时,汉密尔顿(HAM-D)量表评分达到 2 分,药物和安慰剂的疗效在统计学上有显著性差异,但临床却无意义。另一方面,如果把握度计算太乐观并且仅有少量样本被包括在内的话,即使汉密尔顿(HAM-D)量表评分达到 6 分,药物和安慰剂的疗效在统计学上也缺乏显著性差异。就比较安慰剂对照治疗的优势而言,统计学的意义和效应值是影响临床有效性的非常重要的因素。很显然,这样会超出综述的范围而需对上述提到的每个

^⑦ 临床常规患者的多种特性,如精神科疾病的共病性,伴随的躯体疾病,伴随的精神科和其他药物的使用,自杀,怀孕和其他在随机对照试验中体现的排除标准以及亚群体患者选择的诱导。而且在有些国家,所提倡的随机对照试验治疗使没有保险的特殊社会亚群体患者成为了主要的人组人群。

试验方法都进行详述。因此,我们建议读者去参考原始文献。还有,由于给药量、场所和疾病严重程度等的不同,安慰剂有效率在不同的研究中会有很大的差异。因此,安慰剂的高有效会混淆相关发现并且还会产生安慰剂是有效抗抑郁药的错误认知。而且,在回顾性资料的范围内,我们很难对每个试验中所存在的潜在性的混杂因素提供更多详尽的信息。

从某种程度上来讲,本章节中所提出的局限性在某种程度上已经在合作过程中被纠正。对不同地区论坛中所提出的评论和建议要引起特别的重视。

工作组经过回顾之后,整合这些评论和建议以便完善报告,从而使其能更广泛性地被使用。我们会安排全国性会议,期间产生的补充性资料会发表在最新的版本上。

没有一份回顾性资料本身是不偏倚的和结论性的,但是它能引导读者去阅读原始文献。显而易见,无论回顾性资料是多么的全面,负责的治疗决策都不应该以此为依据,而是要对这些资料带有批判性地阅读。

5. 诊断和流行病学

(Thomas C. Baghai, Heinz Grunze, Norman Sartorius)

5.1 抑郁障碍的诊断

尽管过去的几十年里在生物精神病学领域已进行了深入的研究,但抑郁症的病因尚未完全清楚。除心理和社会因素外,生物学因素显然也起着主要作用,总体上导致了整个中枢神经系统内稳态受损。所谓的儿茶酚胺和五羟色胺不足假说((Burke 和 Preskon 等,1995),即提出突触间隙中单胺(去甲肾上腺素和五羟色胺)不足,在了解抑郁症的病理生理机制中起着重要的作用。

在操作性诊断系统中,如精神障碍诊断与统计手册第4版(DSM-IV)(美国精神病学协会,1994)或国际疾病分类第10版(ICD-10)(世界卫生组织,1992)将特定抗抑郁剂治疗有效的抑郁症候群进行分类。表2列出了抑郁症特征性的多种症状。

表2 抑郁障碍的症状学(美国精神病学协会,1994;
世界卫生组织,1992;世界卫生组织,2005b)

抑郁症状的分类	症状条目
情感症状	• 抑郁心境 • 兴趣缺乏 • 焦虑
精神运动障碍	• 迟滞 • 激越 • 精力和活力丧失
认知和记忆障碍	• 内疚感 • 无价值感 • 与情感协调或不协调的妄想 • 注意力缺陷 • 记忆缺陷
自主神经功能紊乱和体诉	• 睡眠障碍(失眠,早醒) • 日夜节律改变 • 食欲减退,体重下降 • 性功能障碍 • 便秘 • 疼痛综合征 • 肌张力增高 • 心动过速

要诊断重症抑郁障碍(MDD),必须符合 DSM-IV 5个主要的诊断标准,需具备 ICD-10 中至少2个主要症状和2个次要症状(见表3,依据 ICD-10 和 DSM-IV 抑郁症的分类,来自 Bauer 等,2002c)。

有时由于标准化的诊断步骤,老年人的抑郁症状不能符合 DSM-IV 或 ICD-10 全部的诊断标准,甚至当他们明显需要抗抑郁剂治疗时也是如此(见10.2.2)。此外,抑郁症临床相的差异对特异抗抑郁剂的选择和治疗结局都有影响。病人停止进食和体重降低的倾向可能也会改变抑郁症的临床表现。这些病人更易被转诊到全科医生或内科专家,而不是转诊到精神科医生接受治疗。

PRIME-MD 病人健康问卷(PHQ-9)(Nease, Jr. 和 Maloin, 2003)与更简单的筛查问卷(Arroll 等,2005)被认为是最适合准确识别初级卫生保健机构的抑郁患者的工具(Berg, 2002)。

5.2 与抑郁障碍治疗特别相关的特征

5.2.1 单相抑郁

抑郁症患者有相当比例的人表现为发作性病程。除了 ICD-10 中列出的反复抑郁短暂发作外,要做出临床诊断要求症状至少持续2周。而把较短持续时间列入到“阈下抑郁”。临床抑郁与阈下抑郁的差别是可识别的,但对临床工作帮助不大,因为阈下抑郁(在有些国家对它的治疗不在医保范围)引起功能障碍,常需治疗。特别是在儿童和青少年以及老年人中,抑郁症本身有一系列诊断难题,这些困难可能通过特殊的共病,如焦虑或人格障碍,而近一步加重。下述内容描述了抑郁症状的特殊亚型,它们可能会影响到抗抑郁剂的治疗。其他疗效类似的抑郁亚型不需加以区别。

5.2.1.1 疾病严重程度

抑郁发作可分为轻度,中度及重度(ICD-10)。亚症候群的抑郁发展为 ICD-10 和 DSM-IV 中的抑郁症的风险增加,有必要治疗。除了临床判断,如采用 ICD-10 的诊断标准或临床大体印象量表(CGI-

S,第1项,疾病严重程度)(美国国立卫生研究院,1976),抑郁评定量表如汉密尔顿抑郁量表(Hamilton,1986)或蒙哥马利抑郁评定量表(Montgomery等,1979)也可用来进行严重性的分组。

区分亚型具有临床重要性,因为文献中已有某种共识,即轻度的抑郁症状可以只采用心理治疗,而不需要额外的生物学治疗如药物治疗或电休克(ECT)。在某些治疗指南中,尽管事实上大多数中度抑郁病人确实需要抗抑郁剂治疗,对中度抑郁病人仍旧首选非生物学治疗。而且,对轻到中度的抑郁病人显然草药治疗如圣约翰草(Kasper,2001;Laakmann等,1998)可能有效,或不合用抗抑郁药而单用苯二氮草类药物(尽管不推荐这种治疗方式)(Laakmann等,1996)可能有效。也有研究表明ECT、三环类抗抑郁药或双重作用的药物如文拉法辛、度洛西汀(duloxetine)或米氮平对特别严重的抑郁症状疗效较好。

5.2.1.2 抑郁伴精神病性症状

抑郁症的精神病性特点如幻觉或妄想,例如疑病妄想,自罪感或虚无妄想主要是与情感协调的,但也可能与抑郁情感不协调。伴有精神病性症状,包括高自杀风险的抑郁发作提示病情特别严重。在制定治疗计划时必须考虑这一额外的危险因素。对伴有精神病性症状的患者,常推荐抗抑郁剂和抗精神病药物联合应用(Coryell,1996)。然而,有报道表明联合用药对某些特殊的亚型,如老年病人(Mulisint等,2000)无效。推荐TCA和选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)与抗精神病药合用,阿莫沙平的疗效可能显著,只是疗效略低(Anton, Jr 和 Burch Jr, 1990; Rothschild等,1993)。有报道单用SSRI治疗对急性期和维持治疗有效(Zanard等,1996; Zanurdi等,1997)。因为ECT对急性发作非常有效(Coryell,1998),并且远期效果良好(Birkenhager等,2004),特别是当与药物治疗相比较时(美国精神病学协会电抽搐治疗委员会等,2001),故推荐ECT为可能的一线治疗。最后,对这些病人,特别是抗抑郁剂治疗无效者,推荐早期加用锂盐治疗(Bauer等,2003; Price等,1993)。

5.2.1.3 可能对抗抑郁剂治疗有影响的其他临床表现

5.2.1.3.1 严重的精神运动性激越与迟滞

严重的精神运动性迟滞,木僵,运动不能或与之

相反,严重激越(有作者称为紧张症性的表现)也可见于抑郁症病人(Fink,1992; Starkstein等,1996; Taylor等,2003)。ECT对这类病人疗效非常好(Fink,1990; Rohland等,1993)。急性期给予苯二氮草类药物(劳拉西泮)也可使紧张性症状立即减轻。对激越病人常规的临床处理是给予镇静的抗抑郁药或非镇静的抗抑郁药合并镇静的苯二氮草类药物,而对主要表现为精神运动抑制症状的可用激活性的物质如SSRIs或去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NARIs)。

5.2.1.3.2 忧郁表现

根据DSM-IV,忧郁症(melancholia)的特征是缺乏感到高兴的能力和有多种躯体症状(表2)及精神运动性改变。忧郁症的治疗结果与严重抑郁的治疗结果类似。强化治疗方案,如加锂盐和睡眠剥夺通常有效。

5.2.1.3.3 非典型表现

对非典型抑郁的特征征象尚无明确一致的看法(Fountoulakis等,1999)。在使用法语的国家,“非典型”一词用于具有精神病性特征的抑郁症患者。根据DSM-IV,非典型抑郁的诊断要求符合下列表现中的2项:食欲或体重增加,嗜睡,灌铅样麻痹和长期感受人际交往中的被拒绝。临床用抑郁症状评估问卷(IDS-C30)也用于诊断非典型抑郁,包括较早的发病年龄,更多的与焦虑共病,比典型抑郁更严重的症状(Novick,2005)。经验性的资料支持如下假说,即单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)和SSRIs代表了优于其他药物治疗的一线治疗选择(Andrews和Nemeroff,1994; Henkel等,2006; Sogaard,1999)。由于MAOIs使用时需要特别谨慎,在某些国家不被推荐为一线治疗用药。

5.2.1.3.4 季节特征

以规律的年度发作为特征,在每年秋季或初冬和春天发病的抑郁症病人,以后常表现出双相障碍症状(5.2.2.1)。此外,抑郁症状常具有DSM-IV中列出的非典型特征(5.2.1.3.3)。

如果抑郁症状为中等严重程度,对抑郁的季节性表现的治疗与其他反复发作的抑郁的治疗类似。光照治疗(光疗)可作为早期的加强治疗(15.3.7)。因为疗效确切(Kasper等,1990; Rosenthal等,1985),在局限的治疗性试验中,对轻度抑郁的病人甚至可单用光照治疗,但必须考虑光照治疗期间自杀观念可能出现或加强(Praschak-Rieder等,1997)。

5.2.1.3.5 疼痛时的抑郁症候群

抑郁症与主要为慢性疼痛的疾病是常见的共病。大约 70% 的重症抑郁病人诉说有躯体不适 (Fava, 2002; Simon 等, 1999b)。躯体疾病引起剧烈疼痛, 伴发抑郁, 使抑郁难以治疗。躯体形式障碍, 纤维肌痛综合征和类似的以疼痛为特征的情形, 常伴有抑郁情绪。要有效治疗神经性疼痛, 需使用具有 5-羟色胺能与去甲肾上腺素能作用机制的药物, 如 TCA 中的阿米替林 (Saarto 等, 2005)。

已证实新的抗抑郁剂能有效治疗伴有或不伴抑郁的疼痛。不同药代动力学的抗抑郁药如 SSRIs, NARI 也被证明有效。去甲肾上腺素能和选择性 5-羟色胺能抗抑郁剂 (NaSSAs) (Mattia 等, 2002) 和选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRIs) (Barkin 和 Barkin, 2005; Gendreau 等, 2005) 也被证明有效。既有 5-羟色胺能又有去甲肾上腺素能特性的抗抑郁药可能对疼痛和痛苦的躯体症状特别有效, 这似乎是合理的。近期也讨论了这类抑郁病人的较高缓解率 (Fava, 2003b)。现在已认为抗抑郁剂是众多治疗疼痛药物的必要补充。

5.2.1.3.6 适应障碍中的抑郁症候群

因为适应障碍与抑郁症的症状可能一样, 也因为严重应激后出现抑郁发作, 对适应障碍的治疗与对抑郁症的治疗没有理由不同。在急性治疗期尤应如此。尽管关于适应障碍的疗效对照试验较少, 临床经验与回顾性研究 (Hameed 等, 2005) 均提示药物对抑郁与适应障碍的疗效无差异。适应障碍病人可能需要更早开始和强度更大的心理社会治疗。

5.2.2 其他形式的抑郁症

5.2.2.1 双相抑郁

双相 I 型障碍抑郁发作的诊断标准与已经描述的单相抑郁相同 (见第 1 章和 1.1)。另外, 诊断双相障碍必须基于以前至少有 1 次躁狂或混合发作, 包括一段时期的异常的、持续的情绪高涨、狂喜或激惹情绪, 至少持续 1 周 (如果有必要住院, 持续时间更短)。在这个时期患者表现出夸张或自我估计过高, 睡眠需要减少, 活动过度, 精神活动性激越, 思维奔逸, 注意力不集中, 意念飘忽, 随境转移及需要持续讲话, 导致社会功能明显受损。混合发作的病人上述症状与抑郁症状同时出现, 至少持续 1 周。双相 II 型障碍病人病史中必须至少有 1 次轻躁狂 (躁狂症状较不严重, 持续 2~4 天)。然而, 较短期的轻躁狂发作可能也证明根据双相抑郁而不是单相抑郁

的标准治疗病人是正确的 (Akiskal 等, 2000; Cassano 等, 1988)。最后, 有学者提出了双相 II 型障碍与单相严重 (重症) 抑郁间的连续性 (Akiskal 和 Benazzi, 2006)。

因为双相抑郁与单相抑郁的症状相似, 也因为第 1 次抑郁发作时还不知道以后怎样, 首次抑郁发作后高达 50% 的年轻抑郁症患者以后被诊断为双相障碍 (Angest, 2006; Goldberg, 2003), 然而这还是保守的估计 (Patten, 2006)。尽管与单相抑郁相比, 双相抑郁抗抑郁治疗疗效和有效性的科学依据说服力稍逊, 但能有效改善单相抑郁症状的药物同样可用于治疗双相抑郁。因为从抑郁转换为轻躁狂或躁狂的风险较低, 且疗效肯定, 治疗上可考虑主要采用 SSRI 或 MAOIs (Gijssman 等, 2004) 和安非他酮与心境稳定剂合用 (Grunze 等, 2002)。因为对“转相”没有统一的定义, 科技文献报道的转相率差异很大。不仅如此, 有报道 TCA 治疗中的转相率是 SSRI 治疗的 3 倍 (Peet, 1994)。已推荐^⑧所有的抗抑郁剂, 特别是 TCA 和双重作用机制的抗抑郁剂, 如 SNRIs, 与心境稳定剂联合应用, 以防止转相风险增加。

尽管上述文献回顾重点在于抗抑郁剂的使用, 也应提到有相当好的证据表明单用心境稳定剂锂和拉莫三嗪与非典型抗精神病药奥氮平和奎硫平, 对双相抑郁有效 (Yatham, 2005)。然而, 迄今为止尚无证据表明这些药物有任何优于抗抑郁剂的疗效 (Möller 等, 2006)。

5.2.2.2 心境恶劣与伴心境恶劣的抑郁症^⑨

心境恶劣和抑郁症的诊断标准差异主要在于症状严重程度和持续时间的不同。尽管功能障碍的严重程度相似, 心境恶劣的抑郁症状强度低于严重抑郁。已有心境恶劣的病人也可有重叠的重症抑郁期, 诊断为“双重抑郁”或“双重重症抑郁障碍”。当抑郁发作之后有心境恶劣, 很难对二者鉴别诊断, 因为心境恶劣的症状与只有部分缓解的 (减少的) 抑郁症状难以区分, 而后者在这种情况下应作出诊断。只有持续至少 6 个月以上的完全缓解, 随后的心境恶劣症状才可被诊断为心境恶劣。

^⑧ 在临床实践中此建议在美国比在欧洲国家得到较多实行。这一建议的科学基础仍有争议。

^⑨ 从科学的观点看, 目前定义抑郁症的特殊亚组的理由尚不充分。