

综述

基于潜类别分析模型的抑郁症分型的研究进展

王成蕾¹, 吴志国¹, 方贻儒^{1,2,3}

1. 上海交通大学 医学院附属精神卫生中心心境障碍科, 上海 200030; 2. 中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所, 中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心, 上海 200031; 3. 上海市重性精神病重点实验室, 上海 200030

[摘要] 抑郁症具有高度临床异质性, 根据症状学特征对抑郁症进行同质性分型可能有助于更具针对性地选择治疗决策, 进行疗效评估和预后判断。潜类别分析可通过对潜变量的模型化分析对异质性人群进行同质性分类, 有助于提高疾病临床分型的准确性, 在抑郁症分型研究中逐渐获得广泛应用。文章对抑郁症临床描述性分型的现状及潜类别分析在疾病分型中的应用进行综述。

[关键词] 抑郁症; 分型; 潜在类别分析

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.06.016 **[中图分类号]** R749.4 **[文献标志码]** A

Progress in researches on latent class analysis based subtyping of depression

WANG Cheng-lei¹, WU Zhi-guo¹, FANG Yi-ru^{1,2,3}

1. Division of Mood Disorder, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 2. Shanghai Institute for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, CAS Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology, Shanghai 200031, China; 3. Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders, Shanghai 200030, China

[Abstract] Depression is a highly heterogeneous syndrome. Homogeneous subtypes according to symptomatology of illness may contribute to development of individualized treatment, assessment on outcomes and prognosis. Latent class analysis is a flexible statistical approach to determine classes with similar symptom profiles in a heterogeneous group, which has been widely used in data-driven subtyping of depression to increase accuracy of subtyping. This article reviewed existing symptom-based subtypes of depression and findings of researches on latent class analysis based illness subtyping.

[Key words] depression; subtyping; latent class analysis

抑郁症临床表现复杂多样, 具有高度异质性, 这不仅增加疾病诊断的难度, 也为个体化治疗的选择带来了挑战。因此, 临床上逐步发展出诸多基于症状学的“亚型”分类, 如忧郁型抑郁、非典型抑郁、焦虑型抑郁等^[1]。临床分型不仅用于区分具有不同症状特征的患者人群, 也可用于探索更有针对性的治疗决策^[2]。但常见的抑郁症亚型的定义仍存争议, 尤其现有分型多来源于基于症状学特征的学术共识, 而非基于充分的数据分析, 因此分型的循证基础较弱, 合理性存疑^[3]。

潜类别分析 (latent class analysis, LCA) 以统计数据为依据, 自多元分类的数据中确定同质性分组, 从而将具有相似症状特征的患者分入同一亚组, 得出包含数个分组 (class) 的模型, 可为抑郁症的分型提供更为科学的依据^[4-7],

近年来在精神障碍症状学分类研究中的应用愈发受到重视。本文对抑郁症临床描述性分型的现状及 LCA 在抑郁症分型中的应用进行综述。

1 抑郁症分型现状及问题

抑郁症的临床描述性分型多种多样, 目前最常见、也最受关注的是忧郁型抑郁、非典型抑郁和焦虑型抑郁^[8]。美国《精神障碍诊断与统计手册 (第 5 版)》(Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5) 则设置标注 (specifiers) 用以划分同质性亚群, 如“伴忧郁特征”“伴非典型特征”等。DSM 体系所定义的“亚型 (subtype)”是相互排斥的, 联合起来即能完全描述某个诊

[基金项目] 国家重点研发计划 (2016YFC1307100); 国家自然科学基金面上项目 (91232719); 上海申康医院发展中心项目 (SHDC12015131, SHDC12015302); 上海交通大学“医工交叉”研究基金 (YG2015MS47) (National Key Research and Development Program of China, 2016YFC1307100; National Natural Science Foundation of China, 91232719; Foundation of Shanghai Hospital Development Center, SHDC12015131, SHDC12015302; Medical Engineering Cross Research Foundation of Shanghai Jiao Tong University, YG2015MS47)。

[作者简介] 王成蕾 (1991—), 女, 博士生; 电子信箱: lathywcl@sina.com。

[通信作者] 方贻儒, 电子信箱: yirufang@aliyun.com。



断的现象学,而标注并非互相排斥的,即使联合起来也不能完全描述某个诊断的现象学;因而,对于同一例患者可以给予1个以上标注,但多个标注也不能完整代表该疾病的现象学特征^[9]。目前,抑郁症亚型的定义尚缺乏统一标准,因此,以DSM-IV、DSM-5中相关标注的诊断标准作为亚型的定义在研究中获得广泛应用,但仍存争议^[8]。

忧郁型抑郁被部分研究者认为是一种更典型的抑郁症发作类型。DSM-5中定义伴忧郁特征的抑郁症共有8条症状,其中4条都与抑郁症A组诊断标准重叠,使得忧郁型与非忧郁型患者缺乏特征性差异,这是导致忧郁型抑郁难以与其他亚型明确区分的重要原因之一^[9-12]。

非典型抑郁的定义一直存在争议,将“心境反应性良好”作为诊断的必要症状未必恰当^[3]。Parker等^[13]对DSM-5伴非典型特征抑郁症的诊断标准的再评价研究发现,其5条诊断症状的内部一致性信度差,其中“正性心境反应”与其他4条症状并无特异性相关,而对5条症状进行模型重建后的结果显示“人际关系的被拒敏感”更具有特征性。另有部分研究发现,睡眠增多、食欲增强等亢进的躯体症状(reversed vegetative symptoms)可能是非典型抑郁更具特征性的症状^[14]。

焦虑是抑郁症的常见症状,“焦虑型抑郁”的概念愈发受到重视^[15-16]。由于各类诊断系统中并无焦虑性抑郁的分型,临床常采用17项汉密尔顿抑郁量表(the Hamilton rating scale for depression, HAMD)评分 ≥ 7 分作为其判断标准^[16-17];但抑郁症的这一描述性亚型在其临床表现和治疗结局上的特异性仍存疑^[18-19]。

当前抑郁症临床分型的另一个问题在于不同亚型之间的“重叠”(overlap)现象。由此所带来的问题是,当一例患者同时具有几个亚型特征,其针对特定治疗的反应和疾病预后究竟会如何? Arnow等^[20]的研究发现,1008名受试者中仅39%表现“绝对”单一亚型(忧郁型抑郁、非典型抑郁或焦虑型抑郁),36%满足1种以上亚型的判断标准,25%不满足任何亚型判断标准。混合效应回归分析结果显示,不同组别的参与者对抗抑郁剂(艾司西酞普兰、舍曲林或文拉法辛)的治疗反应并无差异,提示抑郁症的临床描述性分型或对抗抑郁药物治疗选择可能并无指导价值。与上述研究发现类似,Uher等^[21]在一项比较不同亚型抑郁症患者(忧郁型、非典型、焦虑型、焦虑-躯体型)使用艾司西酞普兰和去甲替林疗效的研究中发现,使用艾司西酞普兰的忧郁型患者在症状缓解的程度上稍差于其他亚型,但差异并不显著,而其他亚型的药物治疗结局均无显著差异。Musil等^[22]在一项对833例抑郁患者进行的为期4年的自然随访研究中也发现,16%的受试者

符合1种以上亚型判断标准,而不同亚型尽管在部分临床特征上存在差异,但其预后并无差异。

抑郁症分型的初衷是为了区分具有不同症状特征的患者群体,并探索更有针对性的治疗方法。然而上述研究发现当前抑郁症描述性临床亚型不仅存在普遍的重叠现象,而且特定亚型对治疗选择的指引价值可能并不明晰,提示临床亟须发展新的抑郁症分型方法。

2 LCA在抑郁症分型中的应用

LCA是探讨潜在变量的模型化分析技术,假设了多个外显变量概率分布之间的关联可由少数互斥的潜在类别变量来解释,其目的在于找出可使外显变量达成局部独立性的最少潜在类别数^[23]。在运用LCA进行抑郁症分型的研究中,根据纳入的症状条目最终得到一个包含数个症状分组的模型,以及反映单个症状出现在单一组别中的条件概率^[24]。研究者通常会根据各组的症状特征进行命名,如采用DSM体系中的抑郁症特征描述进行命名,或选取决定组间差异的症状进行命名^[25]。

2.1 分析不同症状在各亚型中出现的频度

研究者们通过对比不同症状在同一组别中的条件概率,识别出LCA模型中各组别的特征。程度命名组(如轻度、重度)和以DSM体系中的抑郁症特征命名组(如忧郁型、非典型、焦虑型等)都是运用LCA进行抑郁症分型研究所得模型中常见的组别。Lamers等^[26]在一项纳入了818例患者的研究中分析了16条症状包括重性抑郁症A组症状及伴忧郁特征、伴非典型特征症状,得到一个3-class模型(重度忧郁组、重度非典型组和中度组),其中重度忧郁组在所有症状上的条件概率普遍较高,在忧郁特征相关症状(食欲减退、体质量下降、精神运动性改变、对心境反应性差、昼夜节律变化、早醒)和灌铅样麻痹症状上的条件概率也显著高于其他各组。重度非典型组在所有症状上的条件概率普遍较高,同时还具有非典型症状特征的得分模式,在食欲亢进、体质量增加和灌铅样麻痹的条件概率上显著升高。一项纳入了1388例患者的研究^[25]中分析了13项症状(包含DSM-IV重性抑郁症A组9条症状及焦虑、惊恐发作、易激惹)得到了一个4-class模型(重度焦虑组、中度焦虑组、中度非焦虑组和轻度组),其中第一组在所有症状上的条件概率都普遍较高,而第二组与第三组得分模式相近,仅在焦虑(88.7% vs 2.4%)、惊恐发作(50.9% vs 0)2条症状上有显著差别。



由于目前的临床描述性分型多聚焦于 DSM 或 ICD 诊断标准框架内的症状,而在某种程度上忽略了诊断框架外的重要症状(如焦虑和躯体症状,无助感、无望感等认知症状等),可能导致重要临床信息的缺漏;而 LCA 模型可以对各类症状在各亚型中出现的频度进行分析,有助于全面探索特定亚型的特征性症状,可以弥补当前临床分型信息量不完整的缺陷。

2.2 对现有抑郁症亚型的检验

在 LCA 模型中,通过对比同一症状在不同组别中的条件概率有助于识别该症状是否为某个亚型的特征性症状,可以用于检验该亚型常用判断标准的效能,为解决亚型定义之争提供基于数据分析的循证支持^[4]。有研究通过与既往 LCA 抑郁症分型研究结果的比较,对部分抑郁症亚型的意义做了新的检验。Li 等^[27]对 6 008 例中国汉族女性抑郁症患者进行了研究,首先采用 DSM-IV 重性抑郁症 A 组诊断标准 9 项症状进行分析,其次在 9 项症状基础上对“体质量或食欲改变”“睡眠改变”及“精神运动性改变”3 项症状细分所得的 14 项症状再次进行分析,最后在后者基础上再次细分“无价值感/自罪”“注意力问题”及“自杀意念”,并增加 DSM-IV 中伴忧郁特征、伴焦虑困扰特征的部分症状及贝克认知三联征(Beck's cognitive trio)共 27 条症状进行分析,最终三者所得的最适模型中均未发现存在某个分组在忧郁型特征症状上的条件概率相较同一模型中的其他分组显著增高现象。研究者们分析这与忧郁特征相关症状在所有分组中发生率都较高有关,以其中“不同性质的忧郁心境”这一症状为例,该症状在同一模型的所有分组中的条件概率均高于 0.85。以上结果提示当前临床惯用的“忧郁型抑郁”这一亚型的核心症状在其他抑郁症亚型中发生率也较高,不具有特征性,因此难以将“忧郁型抑郁”与其他亚型进行区分。

2.3 探索抑郁症的新亚型

由于现有抑郁症临床描述性分型未能全面区分其异质性特征,因此临床上或需补充新的临床分型。基于数据分析的 LCA 分析模型可用于探索当前临床分型框架外的抑郁症症状学新亚型。Prisciandaro 等^[28]在一项纳入 2 803 例患者的研究中采用抑郁症 A 组 9 项症状进行分析,得到一个 3-class 模型并分别命名为重度组、中度组、认知-情感组。其中认知-情感组在所有躯体症状上的条件概率均较低,但在 3 项认知-情感症状(无价值感/自罪、自杀意念、情绪低落)上均高于中度组。Li 等^[27]对中国汉族女性的研究发现,在 14 项症状模型组中发现了无自杀

组(8.7%)相较于其他组在食欲减退、体质量下降上条件概率较高,而在无价值感/自罪和自杀意念上较低;在增加了更多抑郁症认知症状的 27 项症状组模型中,研究者进一步发现了低自杀/高自罪组(17.0%)和无自杀/低自罪组(10.9%)这 2 个分组,2 组的共同特征在于死亡想法或自杀意念的条件概率均较低,而差别主要在于低自杀/高自罪组在自罪、无价值感、无望感上的条件概率明显高于无自杀/低自罪组。Ulbricht 等^[29]纳入了 2 772 名来自抑郁症序贯治疗(sequenced treatment alternatives to relieve depression, STAR-D)研究的被试者,采用 16 项 QIDS 症状进行分组得到一个 4-class 模型,分别命名为轻度组、中度组、重度食欲亢进组、重度失眠组。其中,重度食欲亢进组和重度失眠组在大部分症状上具有相似的得分模式,但前者在食欲亢进、体质量增加上的条件概率是各组中最高的,与贪食症的共病率也最高,而后者则以入睡困难、中段睡眠障碍和早醒为主要症状。另外,该研究结果提示了 2 年随访时,重度食欲亢进组与重度失眠组的缓解率更低。

在 LCA 模型中所发现的特征性症状为新的疾病分型提供了线索,在此框架下的特征性亚型或许与特定治疗应答、疾病转归和预后存在相关性。因此,不同于现有亚型特征的分型的临床意义值得进一步探讨。

3 结语与展望

一系列研究发现, LCA 作为一种实用的潜在特征分类技术,弥补了传统结构方程缺乏类别变量处理方法的问題,打破了多元统计中必要但难以满足的假定条件,如线性关系、正态分布、同质样本等;同时,相较于传统的聚类分析还具有客观、不受变量类型限制、无需标准化、可考虑协变量等优点,因而在疾病分型中具有较高的临床应用价值^[30]。

早期抑郁症分型来源于临床医师对患者的症状表现与治疗应答间的关系(如非典型抑郁),可能主要基于临床共识,而缺乏足够的循证医学证据。在运用 LCA 进行抑郁症分型的研究中,大部分都发现了在症状表现上存在性质差异的分型(如典型抑郁与非典型抑郁),为验证经验性分型的临床意义提供了科学依据,且进一步探讨了亚型之间在症状学、人口统计学、共病等方面的差异。部分研究也发现了几项特征性症状在药物疗效与疾病预后的差异上起到了重要作用,如 Ulbricht 等^[29]的基于 STAR-D 研究所得的 LCA 模型结果提示了食欲改变、睡眠障碍对治疗效应及预后的影响。并且,在 Ulbricht 等^[31]的另一项同样

基于 STAR-D 研究的潜在转换分析模型中发现, 女性患者基线数据的潜变量模型受食欲改变影响较大, 而在随访数据的潜变量模型中失眠和精神运动性改变对分型贡献度更大; 类似的模型特征转变在男性患者中也存在, 提示了伴有显著的失眠和精神运动性改变的患者可能在治疗应答上效果不佳且预后更差。

但目前的研究中, 对 LCA 的应用也存在一定的局限性。第一, 由于不同研究的样本来源、研究设计、诊断工具、纳入的症状条目存在差异, 所得的抑郁症亚型之间难以直接比较^[25], 因此, 该领域的研究仍需更多的系统性评价。第二, 既往研究所分析的症状通常来源于 DSM 或 ICD 诊断系统, 或是常用的症状学评定量表, 不仅在症状条目和涵盖范围上存在明显的局限性, 且部分常用症状对分型的贡献度也较小, 使得所得模型组间程度差异更为显

著, 而非性质差异^[27]。这种有限的症状选择可能会导致部分分型的特征性症状被忽视, 未来研究中需要纳入多维度抑郁症状, 尤其对疾病临床相和预后影响较大的症状 (如焦虑-躯体化症状)。第三, 过度拆分症状存在人为增加分组的风险。潜在类别模型的目的在于以最少的潜在类别数目解释外显变量之间的关联性, 来达到局部独立性。然而, 既往研究多对诊断标准 (如 DSM) 进行拆分, 如将体质量增加、体质量减轻视作 2 个症状条目, 导致分型的系统误差增高^[7]。

综上所述, LCA 可以通过纳入多维度症状探索和验证抑郁症的同质性分型, 对现有的抑郁症分型研究起到补充作用, 有助于疾病临床分型方法的拓展。对于此种基于数据分析的疾病亚型的临床意义进行进一步研究, 可为个体化干预策略的制定提供新的研究方向和思路。

参 考 文 献

- [1] Wu Z, Fang Y. Comorbidity of depressive and anxiety disorders: challenges in diagnosis and assessment[J]. Shanghai Arch Psychiatry, 2014, 26(4): 227-231.
- [2] Cuijpers P, Weitz E, Lamers F, et al. Melancholic and atypical depression as predictor and moderator of outcome in cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for adult depression[J]. Depress Anxiety, 2016, 34(3): 246-256.
- [3] Harald B, Gordon P. Meta-review of depressive subtyping models[J]. J Affect Disord, 2012, 139(2): 126.
- [4] Kongsted A, Nielsen AM. Latent class analysis in health research[J]. J Physiother, 2017, 63(1): 55-58.
- [5] Wraith D, Wolfe R. Classifying patients by their characteristics and clinical presentations: the use of latent class analysis[J]. Respiriology, 2014, 19(8): 1138.
- [6] Lanza ST, Rhoades BL. Latent class analysis: an alternative perspective on subgroup analysis in prevention and treatment[J]. Prev Sci, 2013, 14(2): 157-168.
- [7] Loo HV, Wanders R, Wardenaar KJ, et al. Problems with latent class analysis to detect data-driven subtypes of depression[J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(3): 495-496.
- [8] Loo HMV, Jonge PD, Romeijn JW, et al. Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review[J]. BMC Medicine, 2012, 10(1): 156.
- [9] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)[M]. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013: 160-161, 184-186.
- [10] Parker G, Fink M, Shorter E, et al. Issues for DSM-5: whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder[J]. Am J Psychiatry, 2010, 167(7): 745.
- [11] Taylor MA, Fink M. Restoring melancholia in the classification of mood disorders[J]. J Affect Disord, 2008, 105(3): 1-14.
- [12] Parker G, Bassett D, Outhred T, et al. Defining melancholia: a core mood disorder[J]. Bipolar Disord, 2017, 19: 235-237.
- [13] Parker G, Roy K, Mitchell P, et al. Atypical depression: a reappraisal[J]. Am J Psychiatry, 2002, 159(9): 1470-1479.
- [14] Rodgers S, Vandeleur CL, Ajdacic-Gross V, et al. Tracing the associations between sex, the atypical and the combined atypical-melancholic depression subtypes: a path analysis[J]. J Affect Disord, 2016, 190(1): 807.
- [15] Fava M, Rush AJ, Alpert JE, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report[J]. Am J Psychiatry, 2008, 165(3): 342.
- [16] Wu Z, Fang Y. Comorbidity of depressive and anxiety disorders: challenges in diagnosis and assessment[J]. Shanghai Arch Psychiatry, 2014, 26(4): 227-231.
- [17] Wu Z, Chen J, Yuan C, et al. Difference in remission in a Chinese population with anxious versus nonanxious treatment-resistant depression: a report of OPERATION study[J]. J Affect Disord, 2013, 150(3): 834-839.
- [18] Nelson JC. Anxiety does not predict response to duloxetine in major depression: results of a pooled analysis of individual patient data from 11 placebo-controlled trials[J]. Depress Anxiety, 2016, 27(1): 12-18.
- [19] Delaparte L, Yeh FC, Adams P, et al. A comparison of structural connectivity in anxious depression versus non-anxious depression[J]. J Psychiatr Res, 2017, 89: 38.
- [20] Arnow BA, Blasey C, Williams LM, et al. Depression subtypes in predicting antidepressant response: a report from the iSPOT-D trial[J]. Am J Psychiatry, 2015, 172(8): 743.
- [21] Uher R, Dernovsek MZ, Mors O, et al. Melancholic, atypical and anxious depression subtypes and outcome of treatment with escitalopram and nortriptyline[J]. J Affect Disord, 2011, 132(1-2): 112.
- [22] Musil R, Seemüller F, Meyer S, et al. Subtypes of depression and their overlap in a naturalistic inpatient sample of major depressive disorder[J]. Int J Methods Psychiatr Res, 2017(2/3): e1569.
- [23] 王孟成. 潜类别分析模型概述 [M]// 王孟成. 潜变量建模与 Mplus 应用 (基础篇). 重庆: 重庆大学出版社, 2014: 3-8.
- [24] 邱皓政. 潜在类别分析原理 [M]// 邱皓政. 潜在类别模型的原理与技术. 北京: 北京大学出版社, 2008: 32-34.
- [25] Ten HM, Lamers F, Wardenaar K, et al. The identification of symptom-based subtypes of depression: a nationally representative cohort study[J]. J Affect Disord, 2016, 190(1): 395-406.
- [26] Lamers F, De JP, Nolen WA, et al. Identifying depressive subtypes in a large cohort study: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA)[J]. J Clin Psychiatr, 2010, 71(12): 1582.
- [27] Li Y, Aggen S, Shi S, et al. Subtypes of major depression: latent class analysis in depressed Han Chinese women[J]. Psychol Med, 2014, 44(15): 3275.
- [28] Prisciandaro JJ, Roberts JE. A comparison of the predictive abilities of dimensional and categorical models of unipolar depression in the National Comorbidity Survey[J]. Psychol Med, 2009, 39(7): 1087-1096.
- [29] Ulbricht CM, Rothschild AJ, Lapane KL. The association between latent depression subtypes and remission after treatment with citalopram: a latent class analysis with distal outcome[J]. J Affect Disord, 2015, 188(12): 270.
- [30] 李丽霞, 赵丽, 周舒冬, 等. 群体异质性研究的潜变量分析方法 [J]. 中国卫生统计, 2015, 32(4): 711-715.
- [31] Ulbricht CM, Dumenci L, Rothschild AJ, et al. Changes in depression subtypes for women during treatment with citalopram: a latent transition analysis[J]. Arch Womens Ment Health, 2016, 19(5): 769-778.

[收稿日期] 2017-11-28

[本文编辑] 吴 洋

