

阿立哌唑联合舍曲林治疗青少年抑郁症的疗效及预测模型构建



叶海燕, 陈 靓, 闵国庆, 叶小芳

丽水市第二人民医院精神科二病区 (浙江丽水 323000)

【摘要】目的 分析阿立哌唑 (APZ) 联合舍曲林 (SRT) 治疗青少年抑郁症 (AD) 疗效的影响因素, 并构建预测模型。**方法** 回顾性分析丽水市第二人民医院接受 APZ 联合 SRT 治疗的 AD 患者临床资料。根据治疗结果分为临床有效组和临床无效组。采用 t 检验和卡方检验比较 AD 患者临床资料变量的差异性; 采用最小绝对收缩和选择算子 (LASSO) 回归筛选影响 AD 疗效的关键因素; 采用二元逻辑回归探讨关键因素与 AD 疗效的潜在关系; 使用 “rms” 包构建 AD 疗效预测模型, 并绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线、校准曲线评估 AD 疗效预测模型的性能。**结果** 共纳入 278 例 AD 患者, 其中有效组 236 例, 无效组 42 例。APZ 联合 SRT 治疗 AD 的临床有效率为 84.89% (95%CI: 80.68%, 89.10%)。病程 [OR=19.081, 95%CI (4.551, 80.003), $P<0.001$]、居住环境 (农村) [OR=0.08, 95%CI (0.011, 0.605), $P=0.014$]、负性生活事件 (有) [OR=8.427, 95%CI (1.221, 58.141), $P=0.031$]、汉密尔顿抑郁量表评分 [OR=1.291, 95%CI (1.112, 1.754), $P=0.011$] 和白细胞介素-1 β 水平 [OR=7.854, 95%CI (2.71, 22.758), $P<0.001$] 是 APZ 联合 SRT 治疗 AD 患者疗效的预测因素。ROC 分析显示, 预测模型的曲线下面积为 0.988 (0.975, 1.000)。校准曲线显示 “预测概率” 和 “实际概率” 基本一致。**结论** 本研究成功构建 APZ 联合 SRT 治疗 AD 的疗效预测模型, 可能为 AD 患者的临床诊疗提供帮助。

【关键词】 阿立哌唑; 舍曲林; 青少年抑郁症; 疗效预测模型

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Efficacy and prediction model construction of aripiprazole combined with Sertraline in the treatment of adolescent depression

YE Haiyan, CHEN Liang, MIN Guoqing, YE Xiaofang

Psychiatric Department 2, Lishui Second People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: YE Xiaofang, Email: 691756593@qq.com

【Abstract】Objective To analyze the influencing factors on the efficacy of aripiprazole (APZ) combined with sertraline (SRT) in the treatment of adolescent depression (AD), and construct a prediction model. **Methods** The clinical data of AD patients from Lishui Second People's Hospital treated with the combination of APZ and SRT were retrospectively analyzed. According to the treatment outcomes, the patients were divided into the clinical effectiveness group and the clinical ineffectiveness group. T-test and chi-square test were used to compare the differences of clinical data variables in AD patients; least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression was employed to screen the key factors influencing AD treatment efficacy; binary logistic regression was adopted to explore

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202504090

基金项目: 丽水市科技计划项目 (2023GYX21)

通信作者: 叶小芳, 副主任医师, Email: 691756593@qq.com

<https://yxqy.whuznhmedj.com>

the potential relationships between key factors and AD treatment efficacy; the “rms” package was used to construct the AD treatment efficacy prediction model, and receiver operating characteristic (ROC) curve and calibration curve were plotted to evaluate the performance of the AD treatment efficacy prediction model. **Results** A total of 278 AD patients were enrolled, including 236 in the effective group and 42 in the ineffective group. The clinical effective rate of APZ combined with SRT in the treatment of AD was 84.89% (95%CI: 80.68%, 89.10%). Disease course [OR=19.081, 95%CI (4.551, 80.003), $P<0.001$], living environment (rural area) [OR=0.08, 95%CI (0.011, 0.605), $P=0.014$], negative life events (presence) [OR=8.427, 95%CI (1.221, 58.141), $P=0.031$], Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA) score [OR=1.291, 95%CI (1.112, 1.754), $P=0.011$], and interleukin-1 β (IL-1 β) level [OR=7.854, 95%CI (2.71, 22.758), $P<0.001$] were predictive factors for the efficacy of APZ combined with SRT in treating AD patients. ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) of the AD treatment efficacy prediction model for predicting the ineffectiveness of APZ combined with SRT treatment was 0.988 (0.975, 1.000). The calibration curve demonstrated that the “predicted probability” and the “actual probability” of the ineffectiveness of APZ combined with SRT treatment were basically consistent. **Conclusion** This study successfully constructed a prediction model for the efficacy of APZ combined with SRT in the treatment of AD, which may help with the clinical diagnosis and treatment of AD patients.

【Keywords】 Aripiprazole; Sertraline; Adolescent depression; Treatment efficacy prediction model

青少年抑郁症 (adolescent depression, AD) 是一种严重危害心理健康的精神障碍。近年来发病率呈显著上升趋势, 对青少年的认知、情感和社会功能发展造成深远影响^[1-2]。据统计, 全球约 10% 的青少年经历过不同程度的抑郁症状, 抑郁症已成为导致青少年自杀的重要危险因素^[3]。

目前, 药物治疗仍是 AD 的主要干预手段。舍曲林 (sertraline, SRT) 等选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂是 AD 患者诊疗的一线选择。然而, 单一使用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂疗效有限。为提高治疗效果, 临床常采用联合用药策略。阿立哌唑 (aripiprazole, APZ) 作为一种新型非典型抗精神病药物, 通过调节多巴胺系统和 5-羟色胺系统, 可有效增强抗抑郁疗效, 改善患者的情感症状和认知功能^[4]。多项研究表明, APZ 联合 SRT 治疗 AD 可显著提高临床缓解率^[5-6]。然而, 不同患者对该联合治疗方案的反应存在显著差异, 部分患者治疗效果未达预期^[7]。因此, 深入探究影响 APZ 联合 SRT 治疗 AD 疗效的关键因素, 并构建有效的疗效预测模型, 对实现个体化精准治疗、提高临床治疗效果具有重要意义。

目前, 关于 AD 疗效预测的研究多集中于单一药物治疗或有限的影响因素分析, 缺乏对 APZ 联合 SRT 治疗方案系统、全面的疗效预测研究。既往研究显示年龄、性别、抑郁严重程度、共病情况等基线特征可能与抑郁症患者治疗效果密

切相关^[8]。此外, 遗传因素、生活事件压力、家庭环境等也被认为是影响 AD 治疗效果的重要因素^[9]。然而, 这些因素在 APZ 联合 SRT 治疗中的具体作用及相互关系尚不明确, 亟需进一步深入研究。近年来, 机器学习和统计建模技术在精神疾病疗效预测领域取得了显著进展, 为构建精准的疗效预测模型提供了新的方法和思路。最小绝对收缩和选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 回归作为一种有效的变量选择方法, 能够在高维数据中筛选出关键预测变量, 减少模型的复杂性和过拟合风险^[10]。结合二元逻辑回归和机器学习算法构建的预测模型, 可系统分析各因素与治疗效果的潜在关系, 提高预测的准确性和可靠性^[11]。

本研究旨在通过分析接受 APZ 联合 SRT 治疗的 AD 患者的临床资料, 探讨影响治疗效果的关键因素, 并构建 AD 患者疗效预测模型。

1 资料与方法

1.1 病例选择

回顾性收集丽水市第二人民医院 2021 年 11 月至 2022 年 11 月的 AD 患者临床资料。本研究 AD 患者纳入标准: ①符合国际疾病分类 (International Classification of Diseases 10, ICD-10) 中关于抑郁症诊断标准; ② 12~18 岁, 性别不限; ③氟西汀治疗 6~8 周后症状无明显

改善,或出现明显不良反应(包括严重胃肠道反应、中枢神经系统激越症状、严重睡眠障碍等);④合并焦虑障碍,汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA)评分 >14 分;⑤接受 APZ 和 SRT 联合治疗。排除标准:①近 1 个月使用其他抗抑郁药物或抗精神药物;②存在心、肝、肾功能严重障碍;③合并精神分裂症、双相情感障碍、躁狂症等;④精神疾病家族史;⑤未完成规定治疗周期,无法评估治疗效果。该研究经丽水市第二人民医院伦理委员会审核通过(伦理审批号:20230112-01)。

1.2 干预

AD 患者均接受 8 周的 APZ 和 SRT 联合治疗:

①盐酸舍曲林片(浙江华海药业股份有限公司,规格:50 mg/片,批号:0000110978):起始剂量 50 mg, po, qd, 连续 7 d, 根据 AD 患者实际情况逐渐增加至 100~150 mg/d, 治疗周期共 8 周。②阿立哌唑片(浙江华海药业股份有限公司,规格:5 mg/片,批号:0000112098):起始剂量 5 mg, po, qd, 根据 AD 患者耐受情况,调整剂量,最大每日不超过 15 mg, 治疗周期共 8 周。

1.3 疗效判定及分组

本研究通过治疗前后的汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)评分^[12]变化评估疗效。临床有效定义为 HAMD 减分率 $\geq 50\%$,而临床无效定义为 HAMD 减分率 $< 50\%$ ^[12]。此外, HAMD 减分率定义为治疗前后 HAMD 评分差值与治疗前 HAMD 评分比值。

根据治疗结果将 AD 患者分为临床有效(clinical effectiveness, CE)组和临床无效(clinical ineffectiveness, CI)组,用于后续研究分析。

1.4 资料收集

本研究所有临床资料通过丽水市第二人民医院电子病例系统或电话随访获取。临床资料包括年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、受教育年限、单亲家庭(否或是)、居住环境(城市或农村)、自杀意念(无或有)、负性生活事件(无或有)、睡眠情况(≥ 6 h 或 < 6 h)、运动情况(≥ 30 min/d 或 < 30 min/d)、精神量表[蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分^[13]、HAMA 评分和 HAMD 评分]、炎症指标[白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β

(interleukin-1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]、治疗信息(APZ 和 SRT 的用药剂量、治疗时间等)。精神量表和炎症指标均为首次诊断或开始服药前的检测数据。

1.5 统计学分析

1.5.1 组间基线特征比较

采用 t 检验(针对年龄、BMI、受教育年限、精神量表评分、炎症指标等连续变量)和卡方检验(针对性别、单亲家庭、居住环境等分类变量),比较不同疗效组(有效/无效)的基线资料差异,明确组间分布特征,数据分别以 $\bar{x} \pm s$ 和 $n(\%)$ 表示。

1.5.2 关键影响因素筛选

运用 LASSO 回归对单因素分析中潜在相关的变量进行压缩与筛选,剔除冗余信息,识别对 AD 疗效影响最具代表性的关键因素。

1.5.3 因素与疗效的关联建模

以 LASSO 筛选出的关键因素为自变量,AD 疗效(二分类:有效/无效)为因变量,采用二元 Logistic 回归构建关联模型,量化关键因素对疗效的独立影响效应(如 OR 值、95%CI)。

1.5.4 疗效预测模型构建与验证

基于二元 Logistic 回归结果,使用 R 语言“rms”包构建 AD 疗效预测模型;通过绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线[评估模型区分有效/无效患者的能力,以曲线下面积(area under the curve, AUC)值衡量]和校准曲线(检验模型预测概率与实际概率的一致性),系统验证模型的预测性能。绘制决策曲线,通过计算不同阈值概率下模型的净获益,评估在实际临床场景中,依据模型预测结果采取干预措施时的收益-风险平衡,明确模型对临床决策的辅助价值。

2 结果

2.1 基线特征及疗效

共纳入 278 例 AD 患者,其中临床有效 236 例,纳入 CE 组,临床无效 42 例,纳入 CI 组。因此, APZ 联合 SRT 治疗 AD 的临床有效率为 84.89%。CE 组和 CI 组在 APZ 和 SRT 日均用药剂量比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示两组用药情况基本一致,可以用于后续疗效预测因素探究。具体见表 1。

2.2 临床资料比较

CE 组和 CI 组在病程、居住环境、自杀意念、负性生活事件、睡眠情况、HAMA 评分、IL-1 β 方面差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，而年龄、性别、

BMI、受教育年限、单亲家庭、运动情况、MoCA 评分、HAMD 评分、IL-6 和 TNF- α 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体见表 2。

表1 CE组和CI组用药情况比较 ($\bar{x} \pm s$, mg/d)

Table 1. Comparison of drug use between CE group and CI group ($\bar{x} \pm s$, mg/d)

药物名称	CE组 ($n=236$)	CI组 ($n=42$)	t	P
盐酸舍曲林片	127.70 $\pm$ 7.90	127.88 $\pm$ 7.49	-0.138	0.890
阿立哌唑片	8.28 $\pm$ 1.59	8.10 $\pm$ 1.56	0.694	0.488

表2 CE组和CI组临床资料单因素分析

Table 2. Univariate analysis of clinical data in CE group and CI group

特征	CE组 ($n=236$)	CI组 ($n=42$)	t/χ^2	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	15.31 $\pm$ 0.73	15.38 $\pm$ 0.73	-0.620	0.538
性别 [n (%)]			0.045	0.832
女	94 (39.83)	16 (38.10)		
男	142 (60.17)	26 (61.90)		
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.00 $\pm$ 0.89	23.06 $\pm$ 0.98	-0.383	0.703
病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	7.93 $\pm$ 0.57	9.38 $\pm$ 0.89	-10.157	<0.001
受教育年限 ($\bar{x} \pm s$, 年)	7.62 $\pm$ 0.89	7.81 $\pm$ 0.83	-1.354	0.181
单亲家庭 [n (%)]			0.136	0.713
否	94 (39.83)	18 (42.86)		
是	142 (60.17)	24 (57.14)		
居住环境 [n (%)]			17.465	<0.001
城市	47 (19.92)	21 (50.00)		
农村	189 (80.08)	21 (50.00)		
自杀意念 [n (%)]			9.490	0.002
无	78 (33.05)	4 (9.52)		
有	158 (66.95)	38 (90.48)		
负性生活事件 [n (%)]			26.275	<0.001
无	135 (57.20)	6 (14.29)		
有	101 (42.80)	36 (85.71)		
睡眠情况 [n (%), h]			20.967	<0.001
<6	146 (61.86)	10 (23.81)		
≥ 6	90 (38.14)	32 (76.19)		
运动情况 [n (%), min]			0.031	0.861
<30	81 (34.32)	15 (35.71)		
≥ 30	155 (65.68)	27 (64.29)		
精神量表 ($\bar{x} \pm s$, 分)				
MoCA评分	20.70 $\pm$ 0.70	20.71 $\pm$ 0.64	-0.101	0.920
HAMA评分	23.81 $\pm$ 1.23	25.18 $\pm$ 1.06	6.777	<0.001
HAMD评分	23.14 $\pm$ 1.52	23.38 $\pm$ 1.56	-0.910	0.367
炎症指标 ($\bar{x} \pm s$)				
IL-6 (ng/L)	19.06 $\pm$ 2.21	18.44 $\pm$ 2.11	1.746	0.086
IL-1 β (ng/L)	14.71 $\pm$ 1.26	17.28 $\pm$ 1.40	-11.147	<0.001
TNF- α (pg/mL)	169.94 $\pm$ 10.52	169.49 $\pm$ 10.44	0.257	0.798

2.3 LASSO回归

为防止后续模型构建过拟合及增加模型可解释性，本研究采用 LASSO 回归对组间差异的临床资料（病程、居住环境、自杀意念、负性生活事

件、睡眠情况、HAMA 评分、IL-1 β) 进行分析。LASSO 回归显示病程、居住环境、负性生活事件、HAMA 评分和 IL-1 β 均是影响 AD 疗效的关键变量。具体见图 1。

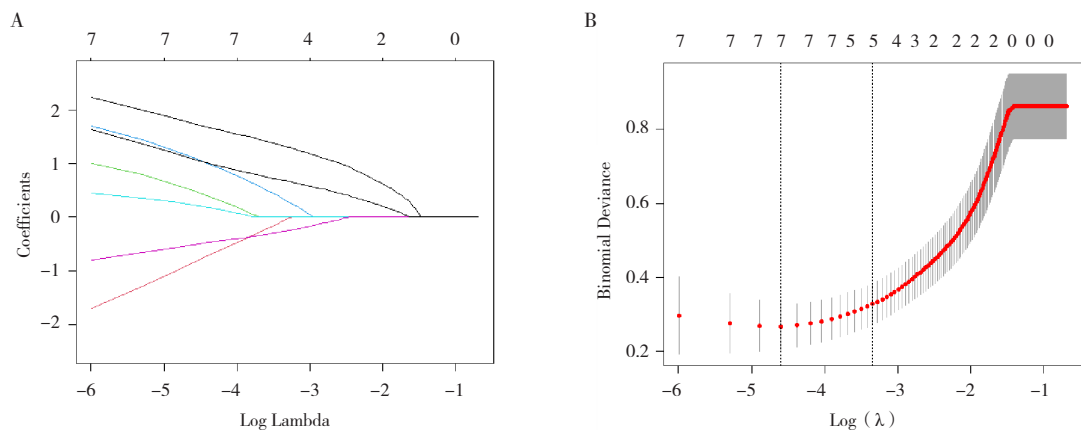


图1 LASSO回归 (A) 和10倍交叉验证 (B)

Figure 1. LASSO regression (A) and 10-fold cross-validation (B)

2.4 多因素Logistic回归

为了进一步探究关键因素（病程、居住环境、负性生活事件、HAMA 评分和 IL-1 β ）与 AD 患者疗效的关系,以 CE 组和 CI 组为二分类因变量,关键因素为自变量进行多因素 Logistic 回归。多因素 Logistic 回归显示病程 [OR=19.081, 95%CI (4.551, 80.003), $P<0.001$]、居住环境（农村） [OR=0.08, 95%CI (0.011, 0.605), $P=0.014$]、负性生活事件（有） [OR=8.427, 95%CI (1.221, 58.141), $P=0.031$]、HAMA 评分 [OR=1.291, 95%CI (1.112, 1.754), $P=0.011$] 和 IL-1 β 水平 [OR=7.854, 95%CI (2.71, 22.758), $P<0.001$] 是 APZ 联合 SRT 治疗 AD 患者疗效的预测因素。具体见表 3。

2.5 AD疗效预测模型构建与评估

基于多因素 Logistic 回归结果,使用 R 软件和“rms”包构建 AD 疗效预测模型。AD 疗效预测模型包含病程、居住环境、负性生活事件、

HAMA 评分和 IL-1 β 5 个变量。具体见图 2A。

ROC 分析显示,AD 疗效预测模型对 APZ 联合 SRT 治疗无效的预测性能良好,其 AUC 为 0.988 (0.975, 1.000),提示 AD 疗效预测模型在区分治疗无效与有效的患者方面具备极强的能力,能够精准识别出可能治疗无效的患者群体。具体见图 2B。

校准曲线显示 APZ 联合 SRT 治疗无效的“预测概率”和“实际概率”基本一致,提示 AD 疗效预测模型在预测治疗无效概率方面具有较高的准确性和可靠性,可有效反映真实的治疗结果情况。具体见图 2C。

决策曲线分析进一步验证了模型的临床实用性。通过模拟不同阈值下的决策效益,展示了基于该模型进行决策相较于传统策略在预测 APZ 联合 SRT 治疗无效方面具有更高的净获益,为临床医生基于模型结果制定个性化治疗决策提供了有力支持。具体见图 2D。

表3 多因素Logistic回归分析
Table 3. Multivariate Logistic regression analysis

关键因素	β	OR (95%CI)	P
病程（连续变量）	2.949	19.081 (4.551, 80.003)	<0.001
居住环境			
城市	—	Ref.	—
农村	-2.527	0.08 (0.011, 0.605)	0.014
负性生活事件			
无	—	Ref.	—
有	2.131	8.427 (1.221, 58.141)	0.031
HAMA评分（连续变量）	1.235	1.291 (1.112, 1.754)	0.011
IL-1 β （连续变量）	2.061	7.854 (2.71, 22.758)	<0.001

注：Ref.表示参考对照。

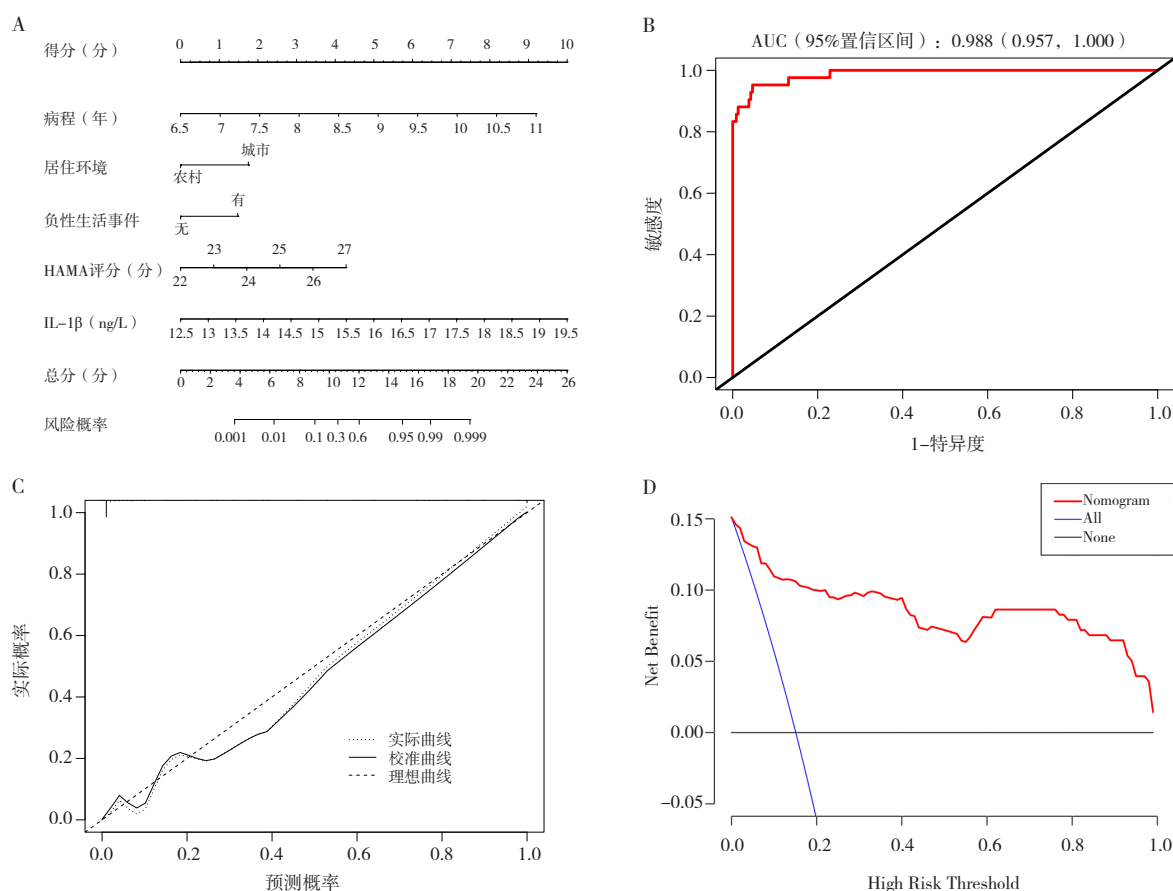


图2 AD疗效预测模型构建与评估

Figure 2. Construction and evaluation of AD efficacy prediction model

注：A. 预测模型；B. ROC分析；C. 校准曲线；D. 决策曲线。

3 讨论

本研究成功构建了APZ联合SRT治疗AD患者的疗效预测模型，发现病程、居住环境、负性生活事件、HAMA评分和IL-1 β 水平是影响治疗效果的独立影响因素。本研究结果显示，APZ联合SRT治疗AD患者的有效率为84.89%，略低于既往研究^[5-6]。究其原因可能与多种因素相关，如样本量、地域特点、药物剂量与疗程、治疗依从性等，仍需前瞻性大样本量研究进一步探究。因此，疗效的影响因素对临床医生决定诊疗至关重要。

王丹等^[14]研究显示，病程是丙戊酸镁联合SRT治疗AD患者无效的独立危险因素，即病程越长，疗效越差，与本研究结果类似。长期处于抑郁状态会导致大脑神经可塑性改变，神经细胞之间的突触连接减少^[15]。故随着病程的延长，神经损伤逐渐累积，使得药物治疗恢复神经功能的难度增加。魏海燕等^[16]研究显示，居住环境为城

市是AD患者复发的危险因素。本研究结果首次表明，居住环境为城市同样也是AD患者疗效不佳的独立危险因素。从社会支持角度来看，农村社区往往具有更紧密的人际关系网络，家庭成员和邻里之间的互动频繁，在患者患病期间能够提供更多的情感支持和实际帮助，有助于患者保持积极的心态，更好地配合治疗。而城市生活节奏快、竞争压力大，青少年可能面临更多来自学业、社交等方面的压力，这些压力源可能加重抑郁症状，干扰治疗效果。此外，农村地区的生活环境相对简单，青少年接触不良生活方式（如过度使用电子设备、熬夜等）的机会相对较少，更有利于维持规律的生活作息，这对抑郁症的治疗和康复具有积极影响。此外，负性生活事件是APZ联合SRT治疗AD患者疗效不佳的独立危险因素。魏海燕等^[16]研究表明，负性生活事件也是AD患者复发的影响因素。负性生活事件是指家庭变故、校园欺凌、亲人离世等，往往会给青少年带来巨大的心理压力，从而加重抑郁症状^[17]。既往研

究显示负性生活事件可通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,导致皮质醇等应激激素大量分泌^[18-19]。因此,负性生活事件导致长期高水平的皮质醇可能损害神经细胞,影响神经递质的正常代谢,干扰 APZ 和 SRT 的治疗作用。此外,负性生活事件可能改变患者的认知和行为模式,使其对自身和未来产生更消极的看法,降低治疗动机和依从性,从而影响治疗效果。抑郁症和焦虑症常常共病,焦虑可加重抑郁症状,而抑郁可加重焦虑症状^[20]。一项来自荷兰的研究显示,67% 的抑郁症患者同时患有当前的焦虑症,而 63% 的焦虑症患者有当前的抑郁症^[20]。本研究结果显示 HAMA 评分越高,APZ 和 SRT 联合治疗的无效的可能性越高。焦虑引发的过度警觉和紧张状态,可能使患者对药物治疗的耐受性降低,出现更多的药物不良反应,影响治疗的连续性和依从性^[21]。同时,焦虑情绪还会干扰患者的认知功能,影响其对治疗方案的理解和执行,不利于治疗效果的发挥。近年来,越来越多的研究表明炎症反应在抑郁症的发病机制中发挥重要作用。本研究结果显示,IL-1 β 水平是 APZ 和 SRT 联合治疗 AD 患者无效的独立危险因素,与王丹等^[14]研究结果大致相符。IL-1 β 作为一种重要的促炎细胞因子,可上调吡啶胺 2,3- 双加氧酶活性,导致色氨酸代谢异常,减少 5- 羟色胺的合成^[21]。5- 羟色胺是 SRT 治疗的重要靶点,当基线水平 IL-1 β 过高,5- 羟色胺表达受到抑制,从而影响 SRT 的治疗效果。此外,IL-1 β 还能影响神经可塑性,促进神经细胞凋亡,加重大脑神经损伤^[22],使得 APZ 和 SRT 难以发挥有效的治疗作用。

本研究构建的 AD 疗效预测模型整合了病程、居住环境、负性生活事件、HAMA 评分和 IL-1 β 水平等多维度的因素,在指标覆盖上体现了较好的全面性。通过 LASSO 回归进行变量筛选,有效避免了变量冗余,提高了模型的简洁性和可解释性。从模型性能来看,ROC 曲线分析显示模型对 APZ 联合 SRT 治疗无效的 AUC 为 0.988 (0.975, 1.000),表明模型具有较高的预测准确性;校准曲线显示“预测概率”和“实际概率”基本一致,说明模型的预测结果可靠,能够为临床医生评估治疗效果提供较为准确的参考。该预测模型为临床医生提供了一个量化评估 APZ 联合 SRT 治疗 AD 疗效的工具。

通过对患者病程、居住环境、负性生活事件经历、HAMA 评分和 IL-1 β 水平等因素的综合评估,医生可以更准确地预测治疗效果,为患者制定个体化的治疗方案。例如,对预测治疗无效风险高的患者,医生可提前调整方案,加强心理治疗或联合用药以提高成功率。识别关键影响因素有助于治疗前全面评估,及时发现高风险患者并干预:对经历负性生活事件或严重焦虑者,治疗初始加强心理支持;对城市居住、病程长者,密切关注治疗反应并调整策略以防病情恶化。模型还可以帮助医生解释治疗预期,提升患者配合度,同时为疗效评估提供客观依据,增强医患沟通与信任。尽管本研究初步构建的疗效预测模型整合了病程、居住环境等多维度因素,为 AD 临床决策提供了潜在方向。然而,模型在临床实践中的具体应用(如风险阈值设定、干预措施匹配)仍需探索。

然而,本研究仍存在一定的局限性。首先,本研究仅纳入了 278 例接受 APZ 联合 SRT 治疗的 AD 患者,样本量相对有限,且未评估患者对药物治疗的依从性,可能存在选择偏倚及混杂因素干扰,影响模型普适性。研究未考虑基因多态性等因素对治疗效果的影响,而基因因素在药物代谢和治疗反应中具有重要作用。此外,模型中部分指标(如 IL-1 β 水平)的检测需要专业的实验室设备和技术,在基层医疗机构推广应用可能存在一定困难。未来研究应扩大样本量,纳入不同地区、不同种族的 AD 患者,并开展多中心研究,减少样本选择偏倚,进一步验证模型的有效性。此外,除了本研究已发现的因素外,未来研究应进一步探索基因多态性、肠道菌群、生活方式等因素对 APZ 联合 SRT 治疗 AD 疗效的影响,完善预测模型,提高其预测准确性。

综上所述,本研究构建的 APZ 联合 SRT 治疗 AD 的疗效预测模型具有重要的理论和临床意义。尽管存在一定的局限性,但为 AD 的临床诊疗提供了新的思路和方法。未来需要进一步深入研究,不断完善该模型,使其在 AD 的个体化治疗和管理中发挥更大的作用。

参考文献

- 1 张莉. 儿童青少年抑郁症特征和研究现状 [J]. 中国临床

- 康复, 2006, 10(42): 159–162. [Zhang L. Present study on the characteristics of depression in children and adolescents[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2006, 10(42): 159–162.] DOI: [10.3321/j.issn:1673-8225.2006.42.067](https://doi.org/10.3321/j.issn:1673-8225.2006.42.067).
- 2 Yang E, Chen F, Yang Y, et al. Global trends in depressive disorder prevalence and DALYs among young populations: a comprehensive analysis from 1990 to 2021[J]. BMC Psychiatry, 2024, 24(1): 943. DOI: [10.1186/s12888-024-06419-2](https://doi.org/10.1186/s12888-024-06419-2).
- 3 Thapar A, Collishaw S, Pine DS, et al. Depression in adolescence[J]. Lancet, 2012, 379(9820): 1056–1067. DOI: [10.1016/s0140-6736\(11\)60871-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60871-4).
- 4 段桂花, 陈福新. 阿立哌唑的临床应用研究进展 [J]. 中国药物评价, 2013, 30(1): 24–26. [Duan GH, Chen FX. Research progress of clinical application for aripiprazole[J]. Chinese Journal of Drug Evaluation, 2013, 30(1): 24–26.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-3593.2013.01.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-3593.2013.01.008).
- 5 卢绍龙, 吴迎春, 张红岩, 等. 阿立哌唑与舍曲林联合治疗青少年抑郁症的效果研究 [J]. 当代医学, 2021, 27(33): 139–141. [Lu SL, Wu YC, Zhang HY, et al. The effect of aripiprazole and sertraline in the treatment of adolescent depression[J]. Contemporary Medicine, 2021, 27(33): 139–141.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-4393.2021.33.058](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-4393.2021.33.058).
- 6 李斌. 舍曲林联合小剂量阿立哌唑治疗青少年抑郁障碍临床疗效观察 [J]. 海峡药学, 2021, 33(11): 172–174. [Li B. Clinical efficacy observation of sertraline combined with low dose aripiprazole in the treatment of adolescent depression[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2021, 33(11): 172–174.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3765.2021.11.055](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3765.2021.11.055).
- 7 Kamijima YT, Yoshihiro. Randomized, double-blind comparison of aripiprazole/sertraline combination and placebo/sertraline combination in patients with major depressive disorder[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2018, 72(8): 591–601. DOI: [10.1111/pcn.12663](https://doi.org/10.1111/pcn.12663).
- 8 Kaplan SH, Billimek J, Sorkin DH, et al. Who can respond to treatment? Identifying patient characteristics related to heterogeneity of treatment effects[J]. Med Care, 2010, 48(6 Suppl): S9–16. DOI: [10.1097/MLR.0b013e3181d99161](https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e3181d99161).
- 9 黄书梅. 青少年抑郁症与社会心理因素和家庭环境因素的相关性 [J]. 河南医学研究, 2024, 33(20): 3667–3671. [Huang SM. Correlation between adolescent depression and social psychological factors and family environmental factors[J]. Henan Medical Research, 2024, 33(20): 3667–3671.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-437X.2024.20.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-437X.2024.20.005).
- 10 Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso: a retrospective[J]. J R Stat Soc Series B Stat Methodol, 2011, 73(3): 267–288. DOI: [10.1111/j.1467-9868.2011.00771.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-9868.2011.00771.x).
- 11 莫航洋, 陈亚萍, 韩慧, 等. 临床预测模型研究方法与步骤 [J]. 中国循证医学杂志, 2024, 24(2): 228–236. [Mo HF, Chen YP, Han H, et al. Research methods and steps of clinical prediction models[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2024, 24(2): 228–236.] DOI: [10.7507/1672-2531.202308135](https://doi.org/10.7507/1672-2531.202308135).
- 12 王丹, 周佳, 张玲, 等. 帕罗西汀联合米氮平治疗抑郁症急性期的疗效及其影响因素 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2021, 21(9): 618–623. [Wang D, Zhou J, Zhang L, et al. Efficacy and its relevant influence factors of paroxetine combined with mirtazapine in treatment of acute depression[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2021, 21(9): 618–623.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-6574.2021.09.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6574.2021.09.003).
- 13 沈兴乾, 刘颖钊, 潘慧, 等. 特发性耳鸣伴轻度听力损失患者蒙特利尔认知量表评估 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2024, 38(12): 1134–1139. [Shen XQ, Liu YZ, Pan H, et al. Evaluation of the montreal cognitive assessment in idiopathic tinnitus patients with mild hearing loss[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2024, 38(12): 1134–1139.] DOI: [10.13201/j.issn.2096-7993.2024.12.008](https://doi.org/10.13201/j.issn.2096-7993.2024.12.008).
- 14 王丹, 许颖, 申丽娟. 丙戊酸镁联合舍曲林对青少年抑郁症的疗效及其影响因素研究 [J]. 精神医学杂志, 2023, 36(3): 273–277. [Wang D, Xu Y, Shen LJ. The efficacy and influencing factors of magnesium valproate combined with sertraline in treating adolescent depression[J]. Journal of Psychiatry, 2023, 36(3): 273–277.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-9346.2023.03.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-9346.2023.03.011).
- 15 Liu W, Ge T, Leng Y, et al. The role of neural plasticity in depression: from hippocampus to prefrontal cortex[J]. Neural Plast, 2017, 2017: 6871089. DOI: [10.1155/2017/6871089](https://doi.org/10.1155/2017/6871089).
- 16 魏海燕, 王士安, 王君, 等. 耳迷走神经埋针治疗轻中度青少年抑郁症的疗效及复发风险因素分析 [J]. 山西医药杂志, 2024, 53(3): 205–208. [Wei HY, Wang SA, Wang J, et al. Efficacy and recurrence risk factors analysis of auriculotemporal nerve needle insertion for treating mild to moderate adolescent depression[J]. Shanxi Medical Journal, 2024, 53(3): 205–208.] DOI: [10.3969/j.issn.0253-9926.2024.03.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.0253-9926.2024.03.010).
- 17 Low NC, Dugas E, O'Loughlin E, et al. Common stressful life events and difficulties are associated with mental health symptoms and substance use in young adolescents[J]. BMC Psychiatry, 2012, 12: 116. DOI: [10.1186/1471-244X-12-116](https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-116).
- 18 Herman JP, Mcklveen JM, Ghosal S, et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response[J]. Compr Physiol, 2016, 6(2): 603–621. DOI: [10.1002/cphy.c150015](https://doi.org/10.1002/cphy.c150015).
- 19 Karin O, Raz M, Tendler A, et al. A new model for the HPA axis explains dysregulation of stress hormones on the timescale of weeks[J]. Mol Syst Biol, 2020, 16(7): e9510. DOI: [10.15252/msb.20209510](https://doi.org/10.15252/msb.20209510).
- 20 Groen RN, Oisín R, Wigman JTW, et al. Comorbidity between depression and anxiety: assessing the role of bridge mental states in dynamic psychological networks[J]. BMC Med, 2020, 18(1): 308. DOI: [10.1186/s12916-020-01738-z](https://doi.org/10.1186/s12916-020-01738-z).
- 21 Gosmann NP, Costa MDA, Jaeger MDB, et al. Selective

- serotonin reuptake inhibitors, and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors for anxiety, obsessive-compulsive, and stress disorders: a 3-level network meta-analysis[J]. PLoS Med, 2021, 18(6): e1003664. DOI: [10.1371/journal.pmed.1003664](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003664).
- 22 Boato F, Rosenberger K, Nelissen S, et al. Absence of IL-1 β

positively affects neurological outcome, lesion development and axonal plasticity after spinal cord injury[J]. J Neuroinflammation, 2013, 10: 6. DOI: [10.1186/1742-2094-10-6](https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-6).

收稿日期: 2025 年 04 月 27 日 修回日期: 2025 年 06 月 27 日
本文编辑: 马琳璐 李 阳