

抑郁症患者临床症状改善情况的潜变量增长曲线模型研究

李丽霞 张岩波 郜艳晖 张敏 周舒冬

【导读】 运用潜变量增长曲线模型探讨抑郁症患者治疗后临床症状的改善情况。对汉密顿抑郁量表的体重减轻等因子构建非线性条件增长曲线模型,探讨其轨迹的发展变化情况及其可能影响因素。结果表明焦虑、认知障碍、迟缓、睡眠障碍症状及抑郁总分在治疗后的第一次随访时均有显著的改善,随后症状改善较为平缓;5个维度因子及抑郁总分的截距和斜率因子的方差均有统计学意义,提示患者在治疗初期各维度因子均存在个体差异,治疗后下降的速度也存在个体差异;性别对5个因子及抑郁总分的截距和斜率因子均无影响($P>0.05$);年龄对体重减轻、睡眠障碍、抑郁总分的截距因子有正方向影响(0.015、0.048、0.068, $P<0.05$),婚姻对焦虑因子的截距有正方向影响(0.563, $P<0.05$),对斜率因子有负方向影响(-0.244, $P<0.05$),家族史对迟缓的截距因子有正方向影响(0.471, $P<0.05$);教育程度对焦虑和抑郁总分的截距因子有负方向影响(-0.424、-0.914, $P<0.05$)。增长曲线模型不仅可以分析纵向资料的总体发展趋势,而且能对个体间发展趋势存在的差异及其原因做出解释,是研究者分析纵向资料的有效工具。

【关键词】 潜变量增长曲线模型;汉密顿抑郁量表;纵向数据

Latent growth curve modeling for improvement of clinical symptoms on depression Li Li-xia¹, ZHANG Yan-bo², GAO Yan-hui¹, ZHANG Min¹, ZHOU Shu-dong¹. 1 Department of Medical Statistics, School of Public Health, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2 Department of Medical Statistics, School of Public Health, Shanxi Medical University
Corresponding author: ZHANG Yan-bo, Email: yanbozh@126.com
This work was supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (No. 30972553).

【Introduction】 To explore the improvement of clinical symptoms after treatment on patients with depression under the latent growth curve modeling. 514 patients were studied with Hamilton Depression Rating Scale for depression and nonlinear conditional. Latent growth curve modeling was constructed to assess the features of outcome growth trajectory and possible related influencing factors. Results indicated that the outcome measure showing nonlinear growth trajectory and rapid drop during the first follow-up period and then declining or leveling off for the rest of the observation period on symptoms of anxiety, cognitive disturbance, retardation, sleeping disorder and HAMD scores. The variances of both latent intercept and the slope growth factor were statistically significant, indicating they varied across individuals. Gender did not show significant effect on both the intercept and the slope growth factor for the six outcomes, while age had a significant positive effect on initial weight loss, sleep disorder and HAMD scores at the baseline (0.015, 0.048 and 0.068, $P<0.05$) survey. Marriage showed significant positive effect on intercept factor of anxiety symptoms (0.563, $P<0.05$) but negative effect on slope growth factor (-0.244, $P<0.05$) while family history had significant positive effect on intercept factor regarding retardation (0.471, $P<0.05$). The level of received education had a significant negative effect on intercept factor of anxiety symptoms and HAMD scores (-0.424 and -0.914, $P<0.05$). Latent growth curve models allowed the researchers to study the overall growth trajectory as well as the captured individual differences on these trajectories over time, that also provided a powerful tool for the analysis on longitudinal data.

【Key words】 Latent growth curve modeling; Hamilton Depression Rating Scale; Longitudinal data

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.08.018

基金项目:国家自然科学基金(30972553)

作者单位:510006 广州,广东药学院公共卫生学院卫生统计学教研室(李丽霞、郜艳晖、张敏、周舒冬);山西医科大学公共卫生学院卫生统计学教研室(张岩波)

通信作者:张岩波, Email: yanbozh@126.com

抑郁症发病率目前呈逐年上升趋势^[1]。为了解该疾病患者治疗后个体临床症状随时间发展变化的趋势及影响因素,本研究以 514 例抑郁症患者疗效追踪测量为例,构建潜变量增长曲线模型(latent variable growth curve modelling, LGM),并对增长曲线的特征进行研究,为不同治疗阶段采取不同治疗方案提供依据。

基本原理

LGM 在社会学、心理学中已被广泛应用。传统的重复测量方差分析要求变量满足多元正态分布,协方差矩阵为球形的前提假设,只能分析总体的平均增长趋势,对不同时间点均值进行比较,不能对个体增长趋势的差异及原因进行分析。纵向研究资料经常会遇到缺失值的问题,方差分析一般采用删除的方法处理缺失数据,数据信息损失较大。LGM 不仅可以评价观测个体在不同时点的变化情况,分析个体特征的发展趋势、均值轨迹的变化形态,而且可以探讨研究变量的初始状态及增长轨迹变化率是否存在个体差异^[2],采用全信息最大似然法(full information maximum likelihood)处理缺失值,该方法充分利用了所有观测的信息,是处理含有缺失数据的有效方法。

根据实际数据,可以构建线性或非线性的 LGM,以下 3 式为非条件二次增长曲线模型

$$y_{ij} = \lambda_{0i}\eta_{0j} + \lambda_{1i}\eta_{1j} + \lambda_{2i}\eta_{2j} + \varepsilon_{ij} \quad (1)$$

$$\eta_{0j} = \mu_0 + \zeta_{0j} \quad (2)$$

$$\eta_{1j} = \mu_1 + \zeta_{1j} \quad (3)$$

式中, y_{ij} 为第 j 个观察单位的第 i 次测量值,可理解成证实性因子分析中潜在因子的 i 个可观测的指示变量, η_{0j} 、 η_{1j} 描述观测变量的初始状态和观测变量随时间变化的变化率,即线性增长轨迹的截距和斜率潜在因子, η_{0j} 指当 $t_i=0$ 时第 j 个个体的初始状态,为了模型的可识别和参数的可解释性,一般限定截距因子的因子载荷为 1,即 $\lambda_{0i}=1$,如果重复的观测时间点是等间距,斜率因子的因子载荷为 $\lambda_{1i}=i$, i 表示测量的时间点,例如,5 次等距测量的重复测量数据,其斜率因子的载荷分别为 $[0, 1, 2, 3, 4]$, η_{2j} 是描述模型中非线性增长轨迹的潜在因子, $\lambda_{2i}=i^2$, ε_{ij} 为第 j 个个体在第 i 个时间点的残差,表示随机测量误差, ζ_{0j} 、 ζ_{1j} 分别为观测个体间的初始水平、变化率的变异值。当然根据具体的研究数据,也可定义 3 次以上的非线性模型,但解释比较困难。

当观测变量随时间的变化趋势为非线性形式

时,LGM 可以通过指定斜率因子的载荷来定义随时间变化的非线性增长趋势,除了可以用多项式来定义曲线的类型(例如二次增长曲线模型),还可以构建“不定义曲线类型的两因子 LGM”。该模型中有 2 个潜在因子,即截距因子和斜率因子,截距因子的载荷限定为 1,不同之处在于斜率因子前 2 个时间点因子载荷通常分别固定为 0, 1(为了模型识别的需要),但其他因子载荷需自由估计,不予设定。该方法不需要提前指定曲线类型,用于探索性分析,当多项式定义曲线类型模型拟合不好时,是一个可供选择的方法。

在简单的潜变量增长曲线模型中可以纳入定量或定性的非时变协变量(time-invariant covariate)或时变协变量(time-varying covariate)来解释潜在因子 η_{0j} 、 η_{1j} 的变异,称为“条件潜变量轨迹模型”(conditional latent trajectory modeling)^[3, 4],即在式(2)、(3)中加入协变量 ξ_{1j} 、 ξ_{2j} ,即得

$$\eta_{0j} = \mu_0 + \gamma_{01}\xi_{1j} + \gamma_{02}\xi_{2j} + \zeta_{0j} \quad (4)$$

$$\eta_{1j} = \mu_1 + \gamma_{11}\xi_{1j} + \gamma_{12}\xi_{2j} + \zeta_{1j} \quad (5)$$

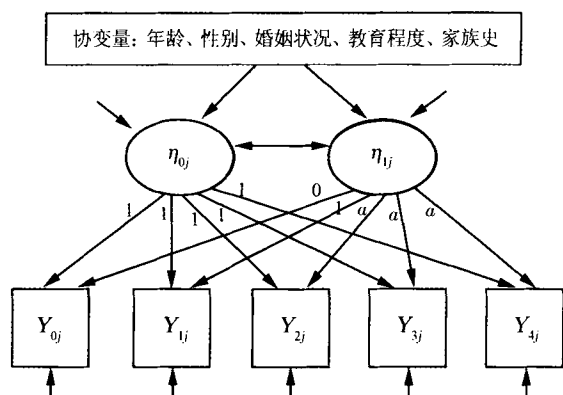
实例分析

1. 研究对象:为山西医科大学附属医院收集的符合 DSM-IV 关于抑郁发作诊断标准的患者。纳入标准为年龄 18~65 岁、汉密顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)总分(17 项) ≥ 7 分且能够配合所有研究步骤的患者。符合入选条件共 514 例,进入研究前均签署知情同意书,每隔 3 周采用 HAMD 测量患者的抑郁状态,共随访 7 次,前 5 次时间点的观测数据缺失率分别为 0.2%、0.6%、11.7%、24.5%、32.3%,由于第 6、7 次数据缺失比较严重(超过 75%),本研究仅对前 5 次的数据进行分析。

2. 研究方法:结合临床实际编制抑郁症调查表,内容包括性别、年龄、婚姻状况、家族史等一般情况。采用 HAMD(17 项版本)测定抑郁症患者症状的改善情况。5 个维度因子包括焦虑和躯体化因子(anxiety symptoms)(由第 10~13、15、17 项组成)、体重减轻因子(weight loss)(第 16 项)、认识障碍因子(cognitive disturbance)(由第 2、3、9 项组成)、迟缓因子(retardation)(由第 1、7、8、14 项组成)、睡眠障碍因子(sleep disturbance)(由第 4~6 项组成)。大部分项目采用 0~4 分的 5 级评分法,少数项目评定则为 0~2 分的 3 级评分法^[1]。治疗后每隔 3 个星期对患者进行追踪调查。评定员采用交谈和观察方式,独立评分,各维度症状评分的信度系数为 0.78~0.98,

一致性比较好。

本研究对上述 5 个维度因子及抑郁总分分别拟合了线性、二次、不定义曲线类型的两因子非线性增长曲线模型,综合考虑了模型与实际数据整体拟合的 χ^2 统计量及相应的自由度,反映模型拟合优劣的 CFI (comparative fit index)、TLI (Turcker Lewis fit index)、RMSEA (root mean square error of approximation)、SRMR (standardized root mean square residual) 等指标,对体重减轻、焦虑、认知障碍、迟缓因子构建不定义曲线类型的两因子非线性增长曲线模型(图 1);对睡眠障碍因子、抑郁总分构建二次增长曲线模型。使用 EpiData 3.0 软件建立数据库, Mplus 5.0 软件构建 LGM, 采用稳健最大似然 (MLR) 对参数进行估计。



注: *为因子载荷待估计, 1 表示截距和斜率因子的载荷

图 1 含协变量的条件增长曲线模型

3. 结果: 514 例抑郁症患者平均年龄 32 岁, 其一般社会人口学特征见表 1。5 次测量的 5 个维度因子得分及抑郁总分的均值和标准差见表 2, 可见各因子的分值均有随时间逐渐下降的趋势。

表 1 514 例抑郁症患者社会人口学特征

特征	人数/构成比(%)	特征	人数/构成比(%)
性别		家族史	
男	246/47.86	无	406/78.99
女	268/52.14	有	108/21.01
教育程度		婚姻	
初中及以下	139/27.04	未婚	225/43.77
高中和中专	258/50.20	已婚	289/56.23
大学及以上	117/22.76		

分别对 5 个因子及抑郁总分构建潜变量增长曲线模型, 模型拟合指标 CFI、TLI、RMSEA、SRMR 等说明所定义的非线性模型与数据拟合很好, 主要的参数估计值结果见表 3。对体重减轻、焦虑、认知障碍、迟缓因子构建不定义曲线类型的两因子非线性增长曲线模型, 其中体重减轻因子的斜率因子第 3、4、5 次测量的因子载荷分别为 1.136、1.240、

1.264, 焦虑因子分别为 1.645、2.133、2.585, 认知障碍因子分别为 1.362、1.541、1.836, 迟缓因子分别为 1.618、2.169、2.659, 均小于线性增长轨迹的载荷 (2, 3, 4), 说明这 4 个因子在观察时间内呈非线性的变化趋势。

表 2 5 个因子 5 次测量值的均值和标准差

因子	第一次	第二次	第三次	第四次	第五次
体重减轻	0.49(0.685)	0.17(0.392)	0.13(0.360)	0.09(0.296)	0.09(0.301)
焦虑、躯体化	5.88(2.237)	4.33(2.288)	3.39(2.293)	2.63(1.989)	1.93(1.626)
认知障碍	3.58(1.691)	2.19(1.605)	1.71(1.460)	1.45(1.347)	1.03(1.207)
迟缓	6.85(1.746)	5.19(1.955)	4.22(1.976)	3.31(1.874)	2.48(1.588)
睡眠障碍	2.86(1.913)	1.84(1.725)	1.47(1.580)	1.16(1.386)	0.82(1.128)
抑郁总分	19.64(4.958)	13.71(5.525)	10.91(5.657)	8.65(5.018)	6.35(4.110)

从表 3 可知, 焦虑、认知障碍、迟缓、睡眠障碍因子、抑郁总分其斜率因子的总体均值的估计值分别为 -1.144、-1.445、-1.410、-1.127、-5.626, P 值均 < 0.05, 表明在治疗后的第三周患者的焦虑、认知障碍、迟缓、睡眠障碍、抑郁总分均有显著的降低, 随后降低减慢、平缓。5 个因子及总分的截距和斜率因子的方差均有统计学意义, 说明治疗初期患者在各维度因子均存在个体差异, 治疗后下降的速度也存在个体差异。除睡眠障碍因子, 其他因子的截距和斜率的协方差均有统计学意义, 说明初期的症状严重程度与下降的速度相关。

从表 4 可知, 性别对 5 个因子及抑郁总分的截距和斜率因子均无影响 ($P > 0.05$); 年龄对体重减轻、睡眠障碍、抑郁总分的截距因子有正方向影响 (0.015、0.048、0.068, $P < 0.05$), 对体重减轻、睡眠障碍的斜率因子有负方向影响 (-0.013、-0.024, $P < 0.05$), 说明年龄越大, 这 3 个方面的初始症状越严重, 而与低年龄患者相比, 体重、睡眠障碍症状的减轻速度越快; 婚姻对焦虑因子的截距有正方向影响 (0.563, $P < 0.05$), 说明已婚与未婚相比, 其焦虑初始症状更严重, 经过治疗后, 焦虑症状的减轻速度也快 (-0.244, $P < 0.05$), 家族史对迟缓的截距因子有正方向影响 (0.471, $P < 0.05$), 有家族史的患者比无家族史患者迟缓症状严重, 但对治疗的减轻速度并无影响; 教育程度对焦虑和抑郁总分的截距因子有负方向影响 (-0.424, -0.914, $P < 0.05$), 提示教育程度高的患者其焦虑、抑郁症状轻。

讨 论

本研究通过构建 LGM 探讨抑郁症患者在经过个体化治疗后症状改善的情况, 分析结果显示焦虑、认知障碍、迟缓、睡眠障碍等症状在治疗后的第一次

表3 5个因子及抑郁总分的LGM参数估计

参数	体重减轻因子	焦虑因子	认知障碍因子	迟缓因子	睡眠障碍因子	抑郁总分
均值						
I(截距)	0.435(0.215)*	5.774(0.626)*	3.831(0.487)*	5.963(0.497)*	2.232(0.550)*	18.986(1.492)*
S(斜率)	-0.342(0.188)	-1.144(0.308)*	-1.445(0.291)*	-1.410(0.265)*	-1.127(0.447)*	-5.626(1.310)*
q(二次项)					0.235(0.102)*	0.713(0.308)*
方差						
I(截距)	0.368(0.096)*	2.839(0.349)*	2.087(0.220)*	1.969(0.207)*	1.522(0.290)*	17.548(2.500)*
S(斜率)	0.256(0.086)*	0.362(0.097)*	0.458(0.105)*	0.316(0.057)*	0.403(0.234)	10.175 (2.237)*
q(二次项)					0.025(0.012)*	0.511(0.105)*
协方差						
I with S	-0.299(0.091)*	-0.634(0.164)*	-0.745(0.139)*	-0.481(0.083)*	-0.278(0.241)	-4.576(2.061)*
Q with I					0.015(0.047)	0.394(0.401)
Q with S					-0.093(0.050)	-2.113(0.472)*
CFI	0.993	0.965	0.958	0.864	0.972	0.929
TLI	0.988	0.944	0.933	0.783	0.939	0.854
RMSEA	0.009	0.040	0.045	0.081	0.041	0.076
SRMR	0.026	0.037	0.033	0.046	0.022	0.035

注:表中数据表示各维度因子的截距、斜率均值、方差、协方差的估计值及标准误(括号内数据),估计值与标准误之比可以得到检验统计量t; * P<0.05

表4 协变量对5个因子及抑郁总分增长趋势参数的影响

参数	体重减轻因子	焦虑因子	认知障碍因子	迟缓因子	睡眠障碍因子	抑郁总分
截距						
性别	-0.018(0.063)	-0.083(0.189)	0.080(0.601)	-0.178(0.148)	0.256(0.158)	-0.086(0.421)
年龄	0.015(0.004)*	0.003(0.011)	0.001(0.922)	0.014(0.010)	0.048(0.010)*	0.068(0.027)*
婚姻	-0.010(0.090)	0.563(0.275)*	-0.042(0.862)	0.310(0.236)	0.010(0.238)	0.938(0.647)
家族史	0.098(0.075)	0.075(0.217)	0.013(0.948)	0.471(0.165)*	0.061(0.189)	0.802(0.476)
教育程度	-0.013(0.046)	-0.424(0.143)*	-0.183(0.128)	-0.181(0.117)	0.031(0.121)	-0.914(0.325)*
斜率						
性别	0.056(0.056)	0.027(0.084)	-0.138(0.129)	0.003(0.074)	0.018(0.136)	0.343(0.418)
年龄	-0.013(0.004)*	0.000(0.005)	0.002(0.713)	-0.003(0.004)	-0.024(0.009)*	0.007(0.027)
婚姻	0.026(0.080)	-0.244(0.118)*	0.012(0.931)	0.007(0.110)	0.119(0.197)	-0.569(0.613)
家族史	-0.067(0.067)	-0.035(0.098)	0.110(0.335)	-0.080(0.094)	0.237(0.161)	-0.041(0.491)
教育程度	-0.011(0.040)	0.014(0.062)	0.041(0.571)	-0.010(0.058)	-0.118(0.104)	0.268(0.330)
二次项						
性别	-	-	-	-	-0.018(0.031)	-0.108(0.096)
年龄	-	-	-	-	0.004(0.002)*	-0.005(0.006)
婚姻	-	-	-	-	-0.039(0.043)	0.113(0.141)
家族史	-	-	-	-	-0.072(0.036)*	-0.016(0.110)
教育程度	-	-	-	-	0.020(0.024)	-0.071(0.077)

注:表中数据表示协变量对截距、斜率、二次项潜变量的回归系数及标准误(括号内数据); * P<0.05

随访时均有显著的改善,随后症状改善较为平缓。5个因子及抑郁总分的治疗初始时得分及斜率因子的方差均有统计学意义,说明治疗初期患者在各维度因子均存在个体差异,治疗后下降的速度也存在个体差异。

纵向观测数据与不同时间点的观测值存在相关,分析时应考虑受试者间及受试者内的变异,且因时间跨度较长,纵向数据经常缺失,为此常用重复测量的方差分析、多水平模型、广义估计方程等^[5]。本研究采用LGM分析重复观测结局变量为连续性变量的抑郁症患者HAMD各维度因子得分。在拟合二次增长曲线模型时,观测时间点为等距,把因子载荷定为[0,1,2,3,4],如果观测时间点不等距,例如分别在第1、2、3、4、6周测定,则因子载荷可以设定为[0,1,2,3,5],此时中心点的位置在第一次观测时

点,如果斜率因子的载荷设定为[-4,-3,-2,-1,0],则截距因子 η_0 表示最后一次观测的平均水平,所以中心点位置的选择应根据其研究目的而设定不同影响潜在因子的含义。当拟合线性、多项式增长曲线模型效果不好时,也可以尝试构建分段增长模型(piecewise linear LGM)。

LGM是处理纵向研究资料的一个有力工具。当研究的个体来自于不可观测的异质性亚组时,即研究总体中有不可观测的子总体,一般用分类的潜变量(categorical latent variable)描述,不同的子总体发展趋势可能不同,此时潜变量增长混合模型(latent growth mixture model, LGMM)是分析数据可供选择的方法^[2,6],也是今后研究和探讨的热点方向。

参考文献

[1] Chen CH, Chen ZQ, Hu SY, et al. A survey on the factor scores of Hamilton Depression Scale among cases with various patterns of depression. Journal of Hunan College of Traditional Chinese Medicine, 2003, 23 (4) : 32-34. (in Chinese)
陈昌华,陈泽奇,胡随瑜,等. 抑郁症中医证型汉密顿抑郁量表因子分析. 湖南中医学院学报, 2003, 23(4): 32-34.

[2] Wang JC, Wang XQ. Structural equation modeling: Applications Using Mplus. Beijing: High Education Press, 2012: 141-183.

[3] Wu XG. Latent growth curve modeling. Shanghai: Zhi Ge Press, 2012: 56-60. (in Chinese)
吴晓刚. 潜变量增长曲线模型. 上海: 格致出版社, 2012: 56-60.

[4] Li LX, Gao YH, Zhou SD, et al. The latent growth curve model and its application. Chin J Health Stat, 2012, 29(5): 713-716. (in Chinese)
李丽霞, 郭艳晖, 周舒冬, 等. 潜变量增长曲线模型及其应用. 中国卫生统计, 2012, 29(5): 713-716.

[5] Liu HY, Meng QM. A review on longitudinal data analysis method and it's development. Adv Psychol Sci, 2003, 11 (5) : 586-592. (in Chinese)
刘红云, 孟庆茂. 纵向数据分析方法. 心理科学进展, 2003, 11 (5): 586-592.

[6] Liu HY. How to abstract developmental variations; latent growth mixed model. Adv Psychol Sci, 2007, 15 (3) : 539-544. (in Chinese)
刘红云. 如何描述发展趋势的差异: 潜变量混合增长模型. 心理科学进展, 2007, 15(3): 539-544.

(收稿日期: 2013-02-28)

(本文编辑: 张林东)