

三碘甲状腺原氨酸对双相抑郁增效治疗的研究进展

杜秀生¹, 武少鹏¹, 孙达亮^{2*}

(1. 天津市滨海新区塘沽安定医院, 天津 300454;

2. 天津市安定医院, 天津 300222

* 通信作者: 孙达亮, E-mail: daliangsun@yeah.net

【摘要】 甲状腺激素异常与心境障碍发病密切相关。尽管目前双相抑郁诊断识别率有所提高, 但其治疗现状并不乐观。加拿大心境及焦虑治疗指导组(CANMAT)建议将三碘甲状腺原氨酸(T_3)作为双相 II 型抑郁急性期管理的三线联合治疗药物。本文就 T_3 对双相抑郁增效治疗有效性的相关文献做一综述, 以期对双相抑郁治疗的临床实践提供参考。

【关键词】 甲状腺激素; 双相障碍; 双相抑郁; 疗效

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2019.01.021

Review of triiodothyronine in the treatment of bipolar depression

Du Xiusheng¹, Wu Shaopeng¹, Sun Daliang^{2*}

(1. Tianjin Binhai New Area Tanggu Anding Hospital, Tianjin 300454, China;

2. Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China

* Corresponding author: Sun Daliang, E-mail: daliangsun@yeah.net

【Abstract】 Abnormal level of the thyroid hormones was closely related to the pathogenesis of mood disorder. The recognition rate of bipolar disorder had been improved, while the efficacy of treatment was not good. As Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments(CANMAT) suggested T_3 as the third line approach for bipolar II depression during the acute phrase. This article reviewed the literature on the effectiveness of T_3 in the treatment of bipolar depression, in order to provide references for the clinical practice of the treatment on bipolar depression.

【Keywords】 Thyroid hormones; Bipolar disorder; Bipolar depression; Efficacy

Prange 等^[1]研究表明, 加用甲状腺素能够增强抗抑郁药疗效。抑郁症序贯增效治疗研究(STAR * D)结果显示, 对经过两种不同抗抑郁药治疗无效的患者加用三碘甲状腺原氨酸(T_3)可获得缓解^[2], 而双相抑郁患者治疗前若伴有甲状腺功能低下, 则需要更长的治疗时间才能获得缓解^[3]。动物研究显示, T_3 联合抗抑郁药对抑郁发作增效治疗的可能机制为拮抗 5-羟色胺(5-HT)能神经元的 5-HT_{1A} 自身受体, 从而增加前额叶 5-HT 释放, 进而改善抑郁情绪^[4]。近年来, 加拿大心境及焦虑治疗指导组(Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT)建议将 T_3 作为双相 II 型抑郁急性期管理的三线联合治疗药物^[5], 且两项专家共识也将 T_3 作为双相抑郁的增效治疗策略之一^[6-7]。相较于 T_3 在抑郁症治疗方面的证据, 关于 T_3 对双相抑郁增效治疗方面有效性的文献较少。本文就 T_3 对双相抑郁增效治疗方面的有效性的相关文献做一综述, 并阐明其作用机制, 以期对双相抑郁治疗的临床实践提供参考。

1 甲状腺素与双相障碍

甲状腺作为人体最大的内分泌腺体, 分泌的主

要活性物质甲状腺素包括四碘甲状腺原氨酸(T_4)和 T_3 两种。甲状腺素在中枢 5-HT 和儿茶酚胺功能发挥中起着重要作用, 甲状腺功能减退或亢进与双相障碍的心境不稳定密切相关^[8]。如甲状腺功能亢进状态常引起躁狂症状^[9], 而甲状腺功能减退常出现类似抑郁发作样表现, 如精神运动性迟滞、食欲减退和疲劳感等症状^[10]。后续研究进一步显示了甲状腺激素异常与双相障碍不同亚型以及治疗过程中出现的问题存在关联, 如快速循环发作^[11]、混合状态^[12]、起效缓慢^[3]等。Krishna 等^[13]研究显示, 双相障碍患者 T_3 水平较健康对照组高 2.55 倍, 而两组 T_4 和 TSH 水平比较差异无统计学意义。栗幼嵩等^[14]研究显示, 以抑郁或躁狂为首发临床表现的双相障碍患者甲状腺素水平存在差异, 提示双相障碍的诊疗应关注甲状腺功能, 并采取相应的个体化治疗方案。

2 双相障碍治疗面临的现状

躁狂发作的治疗已引起学界足够的重视, 抑郁发作因其反复性和复杂性, 也成为当前双相障碍研究的焦点, 有学者甚至为此提出了难治性双相抑郁的诊断观点^[15]。双相障碍患者抑郁发作持续时间比(轻)躁狂发作或混合发作时间长。双相 I 型障

得 31.9% 的发作期为抑郁发作, (轻) 躁狂发作期仅占 9.3% 的时间^[16]; 而双相 II 型障碍抑郁发作的时间高达 51.9%, 轻躁狂发作时间仅为 1.4%^[17]。反复持续的抑郁发作导致消极观念和行为增加^[18], 因此, 如何有效治疗双相抑郁发作成为当前临床实践的重大挑战。然而, 现有研究显示, 指南推荐的一线药物治疗双相抑郁的结局仍不乐观, 如在接受喹硫平治疗的患者中, 40% 的患者治疗效果不佳^[19]。其他药物如锂盐、拉莫三嗪、奥氮平以及奥氟合剂等一系列治疗药物的效果也并未明显优于喹硫平^[19-22]。许多临床研究采用不同的治疗策略以尝试解决双相抑郁治疗的难治性问题, 但尚无一致的结果。

3 T₃ 增效治疗双相抑郁的相关研究

以双相障碍、双相抑郁、T₃、甲状腺素、联合治疗、增效治疗、难治性抑郁等关键词作为检索词, 联合和交叉在 PubMed 数据库进行检索, 时间跨度为 1970 年 - 2017 年, 将检索出的文献进行相关性筛选。筛选文献的条件: ① T₃ 作为联合治疗方案; ② 患者需部分或全部诊断为双相 I 型或 II 型抑郁; ③ 英文撰写。最终筛选出 5 篇论著, 其中 2 篇为开放性研究, 1 篇为对比性研究, 1 篇为双盲研究, 1 篇为回顾性病例分析。

3.1 开放性研究

Earle^[23] 纳入了 25 例经三环类抗抑郁药 (TCAs) 初始治疗疗效不佳的抑郁发作患者, 其中双相抑郁患者 6 例。所有受试者接受 T₃ 25 μg/d 增效治疗后, 总体有效率为 56%, 但有 2 例因难以耐受不良反应而中断治疗。Ogura 等^[24] 研究纳入了 44 例抑郁发作的门诊和住院患者, 其中双相抑郁患者 7 例, 联合 T₃ 的治疗剂量为 30 μg/d, 平均治疗时间为 4.9 周。最终双相抑郁患者中有 5 例 (71%) 获得显效和有效, 且联合用药过程中出现的不良反应比例与单用 TCAs 相当。

两项研究均显示 T₃ 联合 TCAs 治疗难治性抑郁具有增效作用, 尽管 Earle 的研究并未单独将双相抑郁亚组进行分析, 但 Ogura 的研究中有 71% 的双相抑郁患者在 T₃ 增效治疗中获益。Prange 等^[1] 研究显示, T₃ 可增加丙咪嗪的疗效, 可能机制为 T₃ 增加了突触间隙 NE 的数量, 从而增强去甲肾上腺素 (NE) 神经元的传导, 进而改善抑郁症状。在耐受性方面, 两项研究均显示 T₃ 增效治疗会导致部分患者出现不良反应, 甚至中断治疗, 提示在临床治疗中应监测患者不良反应, 以提高治疗依从性。但上述两项研究样本量均较小, 故研究结果可能存在一定局限性。

3.2 对比性研究

Banki^[25] 以 49 例女性患者为研究对象。研究组 33 例, 包括 11 例双相抑郁和 22 例单相抑郁; 对照组 16 例, 包括 6 例双相抑郁和 10 例单相抑郁。研究组接受阿米替林联合 T₃ 治疗, 对照组接受高剂量阿米替林治疗。一周后, 研究组双相抑郁患者汉密尔顿抑郁量表 17 项版 (Hamilton Depression Scale - 17 item, HAMD - 17) 评分较治疗前降低 15 分, 而对照组仅降低 6 分。提示 T₃ 增效 TCAs 治疗对双相抑郁有效, 且起效较快。

3.3 双盲研究

Goodwin 等^[26] 以 12 例双相抑郁患者为研究对象, 包括单相抑郁、双相 I 型和双相 II 型抑郁患者各 4 例, 采用自身前后对照研究。所有受试者入组前均接受了至少 4 周的足量 TCAs 治疗但应答不佳, 加用 T₃ 后 1 ~ 3 天, HAMD - 17 评分均降低, 治愈率为 66%, 且 T₃ 不影响 TCAs 治疗的血药浓度, 不良反应轻微, 且整个研究过程中未出现躁动现象。结果表明, T₃ 对接受 TCAs 单药治疗效果不佳的双相抑郁患者有增效治疗作用, 但该研究未将双相抑郁患者亚组接受 T₃ 增效治疗的疗效进行独立分析, 导致研究结论的外推可能受限。但因其为自身前后对照研究, 结果仍具有一定说服力, 同时提示 T₃ 耐受性好, 且无躁动风险, 体现 T₃ 对双相抑郁增效治疗的积极意义。

3.4 回顾性病例分析

上述几项研究时间较早, 且研究对象为包括双相抑郁在内的抑郁发作患者, 仅有 2 项研究将 T₃ 对双相抑郁的疗效进行了单独分析, 但因样本量很小, 说服力仍存局限, 以下研究可能有助于弥补上述缺陷。Kelly 等^[27] 以 159 例难治性抑郁发作患者为研究对象进行了一项回顾性病例分析。患者包括 125 例双相 II 型和 34 例未特定双相抑郁, T₃ 剂量为 90.4 μg/d, 治疗 20.3 个月, 因 T₃ 不良反应停药的患者比例为 10%。最终 84% 的患者治疗有效, 约 33% 的患者获得临床治愈。该研究提示, 对于难治性双相抑郁患者, 如果需要加用 T₃ 增效治疗, 可能需要高于常规的剂量才能产生效果。该研究认为外周和中枢的甲状腺素浓度在双相抑郁患者中并没有相关性, 因已有研究显示脑脊液中的甲状腺素运载蛋白水平降低影响了外周甲状腺素通过血脑屏障, 而高剂量 T₃ 有助于促进甲状腺素通过血脑屏障, 进而改善抑郁症状。

4 总结与展望

目前双相抑郁的治疗仍存在较多不确定性因素,尚缺乏有效的药物或心理干预方案。上述研究多数支持 T₃ 联合 TCAs 治疗双相抑郁具有确切疗效,但当前对双相抑郁治疗是否使用抗抑郁药仍存在分歧,相较于选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRIs), CAMMAT 指南不建议采用 TCAs 治疗双相抑郁。然而,在其他治疗方案无效或效果不佳的情况下, T₃ 增效治疗双相抑郁或许可以成为临床治疗的候选方案。在疗效方面,未来需要纳入更大样本量的随机对照试验评估 T₃ 增效治疗对双相抑郁的效果;在安全性和耐受性方面,应仔细评估 T₃ 对内分泌系统的影响,尤其是长期、高剂量服用 T₃ 的风险和收益情况。

参考文献

[1] Prange AJ Jr, Wilson IC, Rabon AM, et al. Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone[J]. *Am J Psychiatry*, 1969, 126(4): 457-469.

[2] Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR * D report[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(9): 1519-1530, 1665.

[3] Cole DP, Thase ME, Mallinger AG, et al. Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pretreatment thyroid function[J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(1): 116-121.

[4] Gur E, Lerer B, Newman ME. Chronic clomipramine and triiodothyronine increase serotonin levels in rat frontal cortex in vivo; relationship to serotonin autoreceptor activity[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 288(1): 81-87.

[5] Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013[J]. *Bipolar Disord*, 2013, 15(1): 1-44.

[6] Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, et al. The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2000 [J]. *Postgrad Med*, 2000(S): 1-104.

[7] Altshuler LL, Frye MA, Gitlin MJ. Acceleration and augmentation strategies for treating bipolar depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 53(8): 691-700.

[8] Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder [J]. *J Thyroid Res*, 2011, 2011: 306367.

[9] Regan WM. Thyrotoxicosis manifested as mania[J]. *South Med J*, 1988, 81(11): 1460-1461.

[10] Bauer M, Goetz T, Glenn T, et al. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders[J]. *J Neuroendocrinol*, 2008, 20(10): 1101-1114.

[11] Oomen HA, Schipperijn AJ, Drexhage HA. The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar dis-

order in patients with abnormal thyroid function tests [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996, 45(2): 215-223.

[12] Chang KD, Keck PE Jr, Stanton SP, et al. Differences in thyroid function between bipolar manic and mixed states[J]. *Biol Psychiatry*, 1998, 43(10): 730-733.

[13] Krishna VN, Thunga R, Unnikrishnan B, et al. Association between bipolar affective disorder and thyroid dysfunction[J]. *Asian J Psychiatr*, 2013, 6(1): 42-45.

[14] 粟幼嵩, 陈俊, 洪武, 等. 以抑郁或躁狂首次发病的双相障碍患者临床特征及甲状腺功能水平回顾性分析[J]. *中华精神科杂志*, 2016, 49(1): 42-46.

[15] Pacchiarotti I, Mazzarini L, Colom F, et al. Treatment-resistant bipolar depression: towards a new definition[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2009, 120(6): 429-440.

[16] Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, 59(6): 530-537.

[17] Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2003, 6(2): 127-137.

[18] Colom F, Vieta E, Daban C, et al. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder[J]. *J Affect Disord*, 2006, 93(1-3): 13-17.

[19] De Fruyt J, Deschepper E, Audenaert K, et al. Second generation antipsychotics in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Psychopharmacol*, 2012, 26(5): 603-617.

[20] Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials [J]. *Br J Psychiatry*, 2009, 194(1): 4-9.

[21] Yatham LN, Calabrese JR, Kusumakar V. Bipolar depression: criteria for treatment selection, definition of refractoriness, and treatment options[J]. *Bipolar Disord*, 2003, 5(2): 85-97.

[22] Sidor MM, Macqueen GM. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72(2): 156-167.

[23] Earle BV. Thyroid hormone and tricyclic antidepressants in resistant depressions[J]. *Am J Psychiatry*, 1970, 126(11): 1667-1669.

[24] Ogura C, Okuma T, Uchida Y, et al. Combined thyroid (triiodothyronine) - tricyclic antidepressant treatment in depressive states [J]. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*, 1974, 28(3): 179-186.

[25] Banki CM. Cerebrospinal fluid amine metabolites after combined amitriptyline - triiodothyronine treatment of depressed women [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1977, 11(4): 311-315.

[26] Goodwin FK, Prange AJ Jr, Post RM, et al. Potentiation of antidepressant effects by L-triiodothyronine in tricyclic nonresponders [J]. *Am J Psychiatry*, 1982, 139(1): 34-38.

[27] Kelly T, Lieberman DZ. The use of triiodothyronine as an augmentation agent in treatment-resistant bipolar II and bipolar disorder NOS [J]. *J Affect Disord*, 2009, 116(3): 222-226.

(收稿日期:2018-06-13)

(本文编辑:陈霞)