

抑郁症治疗方法概述

李清金 黄宣银 柯来顺 综述 本刊审校

【中图分类号】 R749 【文献标识码】 B doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.04.035

国外研究显示抑郁症的终生患病率是 5.2% ~ 16.2%^[1],国内研究显示抑郁症终生患病率为 6.05%^[2];其中罹患重度抑郁症的概率为 4.3% ~ 5.32%^[3]。抑郁症 1 年复发率为 32.6%,5 年复发率为 46.4%,10 年复发率则高达 75%^[4-5]。1993 年世界卫生组织、世界银行和美国公共卫生学院的全球疾病负担(Global Burden of Disease,GBD)的研究显示,1990 年抑郁症已经占全球疾病负担第五位,占 GBD 的 3.46%;而在 2001 年抑郁症占 GBD 的 11.9%,占伤残调整生命年(Disability-adjusted Life Years,DALY)的 16.4%。目前针对抑郁症的治疗主要包括抗抑郁症药物治疗、心理治疗以及物理治疗,后者主要包括无抽搐电休克治疗(Modified Electroconvulsive Therapy,MECT)、经颅磁刺激治疗(Transcranial Magnetic Stimulate,TMS)。由此可见,抑郁症的治疗方法较多,然而抑郁症仍存在高患病率、高复发率、预后较差、经济负担大的问题^[1-3]。本文就抑郁症的不同治疗措施的作用机制展开综述,旨在为抑郁症临床选择治疗方案提供参考意见。

1 药物治疗

1.1 单胺氧化酶抑制剂、可逆性选择性单胺氧化酶抑制剂 单胺氧化酶抑制剂(Monoamine Oxidase Inhibitors,MAOIs)的主要作用机制是通过抑制单胺氧化酶(MAO)的酶活性,从而减少单胺类神经递质(Monoamine Neurotransmitters,MN)在中枢神经系统(Central Nervous System,CNS)内的氧化分解,提高神经递质在神经突触间的浓度,从而发挥抗抑郁治疗作用。其代表药物有异丙肼、沙夫肼、苯乙肼等,其中异丙肼是第一个用于治疗抑郁症的药物。但是,这类药物副作用多且容易导致肝脏损害、高血压危象等不良反应,20 世纪 70 年代中后期则基本被临床弃用。80 年代则出现了以吗氯贝胺为代表的可逆性选择性单胺氧化酶抑制剂(RIMAs),虽然

该类药物克服了 MAOIs 的一些如肝脏毒性、奶酪效应等不可逆性缺陷,且没有明显的抗胆碱作用,但该类药物需要经过肝脏 CYP 酶代谢,这与氯丙咪嗪、丁螺环酮、卡马西平等药物有相互作用,与其联用时要慎用。其不良反应主要有头痛、失眠、体位性低血压等。

1.2 三环类抗抑郁药 三环类抗抑郁药(Tricyclic Antidepressants,TCAs)主要作用机制是通过抑制 5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine,5-HT)和去甲肾上腺素(Noradrenaline,NE)再摄取来实现的。代表药物有丙咪嗪、氯丙咪嗪、氯米帕明、多虑平和阿米替林等。该类药物抗抑郁效果明显优于 MAOIs,但由于其不良反应多,如口干、便秘、尿潴留、视力模糊及眼内压升高等抗胆碱副作用,还有如心律失常、体位性低血压、传导阻滞等心血管的不良反应,且该类药起效慢、需要每日多次给药,导致患者的依从性差,容易放弃继续治疗,20 世纪 90 年代被新型抗抑郁药所取代。

1.3 四环类抗抑郁药 该类药作用机制与 TCAs 类似,大多是通过抑制 NE 再摄取,选择性阻滞 NE 的再摄取,提高中枢系统 NE 的活性,从而改善患者的情绪。代表药物有马普替林、瑞波西汀和米安色林等,具有起效快、耐受性好、抗胆碱能作用小、心脏毒性小的特点。常见不良反应有口干、便秘、尿潴留、体位性低血压等。

1.4 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 5-羟色胺再摄取抑制剂类(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors,SSRIs)药物主要作用机制是对 5-HT 高选择性再摄取抑制,对其他神经递质影响小,与传统药物相比,疗效肯定,耐受性好,安全性较高,对患者的生活、工作影响少,是目前被广泛用作抗抑郁治疗的一线用药。代表药物以“五朵金花”为主,分别是氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰、舍曲林、氟伏沙明。但这类药与 MAOIs 合用时,易导致中毒性 5-HT 能亢进症状,主要表现为精神错乱、反射亢进、高热、腹泻、意识障碍,甚至死亡。因此在给服用 MAOIs 的患者更换用药策略时,如拟用 SSRIs,须在停用 MAOIs 2~5 周后方可服用。另外,SSRIs 相比 TCAs 心脏毒性更

作者单位:363000 厦门大学附属东南医院(李清金,柯来顺);绵阳市第三人民医院(黄宣银)

通信作者:李清金,E-mail:2002lqj@163.com

少,也没有抗胆碱能效应和镇静,可有失眠、头痛、头晕、锥体外系反应等不良反应。

1.5 选择性 5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂 其作用机制是对 5-HT 和 NE 两种中枢神经递质及受体产生作用,增强神经中枢 5-HT 和 NE 的功能,发挥抗抑郁作用。代表药物有米氮平、文拉法辛和度洛西汀等。有研究显示文拉法辛抗抑郁治疗起效快^[5],且有较好的抗抑郁作用,适用于抑郁症伴焦虑的患者长期维持治疗。度洛西汀治疗机制与文拉法辛相近,疗效可,显效快,对 SSRI 类治疗无效者更换此药仍有较好疗效^[6],而且能改善躯体化症状,不良反应轻,患者服药依从性较高。

1.6 肾上腺素能和特异性 5-羟色胺能抗抑郁药 该类药以米氮平为代表,其治疗机制是增强 NE 和 5-HT 能的神经元功能并特异性阻断 5-HT₂、5-HT₃ 受体,拮抗 CNS 肾上腺素能神经突触前 α 受体,提高 NE 和 5-HT 的水平。有研究表明,该药有较强镇静功效,有助于改善抑郁患者的睡眠障碍^[7]。

1.7 其它非典型抗抑郁药物 非典型抗抑郁药物种类繁多,有多巴胺(Dopi Amine, DA)的选择性抑制剂代表药物安非他酮,也有既是阻断突触前神经元对 5-HT 的重摄取,又是突触后 5-HT₂ 受体的拮抗剂代表药物奈发唑酮,还有可同时抑制突触前膜对 NE、5-HT、DA 的重吸收代表药物路优泰,这些药物均可不同程度地运用于临床抗抑郁治疗。但由于非典型抗抑郁药物的副作用较多,在临床上比较少用,比如奈发唑酮由于其较强的肝损害不良反应而逐渐退出市场。

总之,传统抗抑郁药中 MAOIs 和 TCAs 的心脏毒性大、过量易致死,且起效慢,一般需 2 周以上,临床上逐渐摒弃这类药物。新药如 SSRI 虽然具有疗效肯定、耐受性好、安全性较高特点,但仍有起效慢,一般用药后 4~6 周才产生明显效应,青少年用药自杀风险增加,体重增加、性功能障碍和撤药反应等问题。

2 心理治疗

心理治疗常用于有明显社会因素作用的抑郁发作患者及轻度抑郁症患者或者恢复期患者。常用的心理治疗方法有心理支持治疗、认知疗法、行为疗法、人际心理治疗、婚姻及家庭治疗等。其中支持性心理治疗,是通过倾听、解释、指导、鼓励和安慰等帮助患者正确认识和对待自身疾病,积极主动配合治疗。心理治疗可以帮助患者识别和改变认知的歪曲,矫正患者不良的行为,提升其人际交往能力和心理适应能力,提高患者家庭和婚姻生活的满意度,从

而减轻或者缓解患者的抑郁状态。

抑郁症的心理治疗虽然在临床上取得了一定的疗效^[8],但存在治疗方案不统一,疗程不确定,且心理治疗的实施者大多为非临床心理医生或者精神科医生^[8-9],这些问题导致实施心理治疗缺乏统一的规范标准,疗效评估存在差异,同时也限制了抑郁症的心理治疗理论的发展。

3 经颅磁刺激

经颅磁刺激(TMS)由 Barker^[10]等于 1985 年首先提出,作为一种无痛、无创性的皮质刺激方法具备操作简单、安全可靠的特点,很快被临床所引用。重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)是在 TMS 的基础上发展起来的新型神经电生理技术。rTMS 与 TMS 均是应用脉冲磁场作用于脑组织,诱发出一定的感应电流,使神经细胞去极化,产生诱发电位。然而 rTMS 还可以在神经元不应期时进行刺激,主要是通过高频率、高强度 rTMS 来兴奋水平走向的连接神经元,产生兴奋性突触后电位总和,而无抑制性突触后电位产生,使皮质之间的兴奋抑制联系失去平衡。rTMS 的不同频率刺激可能对皮质代谢及脑血流有不同影响,特别是高频率(15~25Hz)可能导致局部代谢水平增强,这些效应均显示 rTMS 对抑郁症具有潜在治疗作用。

目前已有不少关于 rTMS 治疗抑郁症的研究,但结论并不一致,抗抑郁机制尚不明确。如 Bares 等^[11]研究显示:rTMS 治疗组和文拉法辛缓释剂治疗组有效率分别为 33% 和 39%,治愈率分别为 19% 和 23%,认为低频右侧 rTMS 对难治性抑郁症的疗效与文拉法辛缓释剂相当。Fitzgerald 等^[12]研究却显示:低频右侧 rTMS 刺激与高频左侧 rTMS 刺激疗效相同,均优于假刺激。后来 Fitzgerald 等^[13]还发现对低频右侧治疗无效的难治性抑郁患者施以高频左侧 rTMS 治疗,部分患者有效,并认为不同治疗方式存在个体差异。张咏梅等^[14]发现重复经颅磁刺激能有效治疗抑郁症。还有报道称,rTMS 能延长抑郁症患者快速眼动(Rapid Eye Movement, REM)睡眠和非 REM 周期,提示 rTMS 可能通过影响抑郁症患者的睡眠节律及生物周期来达到抗抑郁的作用。

4 电休克治疗

电休克治疗(Electroconvulsive Therapy, ECT)是通过短暂适量的电流刺激大脑,引起病人意识丧失,皮层广泛性脑电发放和全身性抽搐,以达到控制精神症状的一种治疗方法。但由于 ECT 的副作用

多,如激烈抽搐所致肌肉疼痛,明显的恐惧感、痛苦体验等,目前临床上已对传统的 ECT 进行改良,即在电痉挛治疗前加用静脉麻醉药和肌肉松弛剂,使患者抽搐明显减轻且无恐惧感,故称无抽搐电休克治疗(MECT)。国外研究指出,MECT 是治疗重度抑郁症的有效手段,可使大部分中重度抑郁症患者 HAMD 评分减分率超过 50%^[15]。国内研究显示,MECT 联用 SSRIs 对抑郁症的治疗有效率高于单用 SSRIs,且显效速度比单用药物治疗快^[16]。但国内的研究大多是联用抗抑郁药物治疗,未能排除 SSRIs 在 MECT 治疗过程中的叠加疗效,未单独评估 MECT 的疗效。MECT 最常见的副反应就是记忆损害,但有大量研究证明 MECT 所致的记忆损害是暂时、可逆的,一般在治疗后 1~2 周内可恢复^[17]。正是因为 MECT 适应症较广,治疗安全性较高,并发症较少,已广泛运用于临床。

然而,对于 MECT 作用机制目前尚不明确,国内外研究仍处在不断探索中^[18]。李大奇等^[19]在抑郁模型大鼠上行电休克治疗的研究提示,MECT 可能减少大鼠海马神经元上某些细胞因子的表达。Madsen 等^[20]也认为,MECT 对于海马齿状回的细胞增殖、脑源性神经营养因子(Brain-derived Neurotrophic Factor, BDNF)的 mRNA 及其高亲和性受体酪氨酸激酶的增长有一定作用,即能正常化应激后海马的神经再生,从而起到抗抑郁的功能^[21]。Sartorius 等^[22]研究指出电休克治疗可以使抑郁模型的大鼠脑区的谷氨酸与 γ -氨基丁酸比值(Glu/GABA)降低,提示电休克可使 GABA 含量升高,从而缓解抑郁状态。

5 小 结

目前对抑郁症的治疗虽然取得了一定临床疗效,但还存在治愈率偏低、复发率较高等问题。这可能与抑郁症的发病机制仍未完全阐明有关,需要进一步探索抑郁症的发病机制和新的治疗手段。

参 考 文 献

[1] Bland RC. Epidemiology of Affective disorder: a review[J]. Can J Psychiatry, 1997, 42(4): 367-377.
 [2] 柳宏宇,李喜波,霍绪平,等.保定市抑郁症的流行病学调查[J].临床精神医学杂志,2009,19(1):50-51.
 [3] 韦波,陈强,潘润德,等.广西壮族自治区居民重性抑郁症流行病学调查[J].中国公共卫生,2011,27(4):399-401.
 [4] 张传芝.单次发作抑郁症复发率探讨[J].临床精神医学杂志,2003,13(5):275-276.
 [5] Silvestone PH, Entsuah R, Hackett D. Two items on the Hamilton Depression rating scale are effective predictors of remission: comparison of selective serotonin reuptake inhibitors with the combined

serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor, venlafaxine[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2002, 17(6): 273-280.
 [6] Fava M. New approaches to the treatment of refractory depression[J]. J Clin Psychiatr, 2000, 61(15): 26-33.
 [7] Benkert O, Muller M, Szegedi A. An overview of the clinical efficacy of mirtazapine[J]. Hum Psychopharmacol, 2002, 17(5): 23-26.
 [8] 牛慧明,谢玉凤,裴根祥,舍曲林联合心理治疗抑郁和焦虑障碍共病临床研究[J].临床心身疾病杂志,2006,12(4):250-252.
 [9] 邱建忠,李晓铭,李春,等.心理治疗对慢性前列腺炎患者焦虑及抑郁情绪的影响[J].中国实用医刊,2011,38(21):56-58.
 [10] Barker AT, Jalilou R, Freeston IL. Noninvasive magnetic stimulation of the human motor cortex[J]. Lancet, 1985, 325(8437): 1106-1107.
 [11] Bares M, Kopecek M, Novak T, et al. Low frequency (1 Hz) right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: A double-blind, single-centre, randomized study[J]. J Affect Disorders, 2009, 118(1-3): 94-100.
 [12] Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NAU, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double blind, placebo-controlled trial[J]. Arch Gen Psychiatry, 2003, 60(10): 1002-1008.
 [13] Fitzgerald PB, McQueen S, Herring S, et al. A study of the effectiveness of high-frequency left prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression in patients who have not responded to right-sided stimulation[J]. Psychiatry Res, 2009, 169(1): 12-15.
 [14] 张咏梅,胡斌,王朝辉.高频及低频重复经颅磁刺激治疗抑郁症的对照研究[J].临床荟萃,2011,26(5):401-403.
 [15] Huain SS, Kevan IM, Linnell R, et al. Electroconvulsive therapy in depressive illness that has not responded to drug treatment[J]. J Affect Disorders, 2004, 83(2): 121-124.
 [16] 陈建梅,楼丹丹,甘窈,等. MECT 合并 SSRIs 类药物与单用 SSRIs 类药物治疗中重度抑郁症的对照研究[J].重庆医科大学学报,2010,35(4):600-602.
 [17] Deranard DP, Sackeim HA, Verma AK, et al. Absence of cognitive impairment after more than 100 life time ECT treatments[J]. Am J Psychiatr, 1991, 148(7): 929-932.
 [18] Bengmark S. Gut microenvironment and immune function[J]. Current Opinion Clinical Nutrition & Metabolic Care, 1999, 2(1): 83-85.
 [19] 李大奇,况利.不同电休克方法对抑郁模型大鼠海马白介素-6 受体表达的影响[J].中国行为医学科学,2007,16(9):792-793.
 [20] Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, et al. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy[J]. Biol Psychiatr, 2000, 47(12): 1043-1049.
 [21] Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments[J]. J Neurosci Res, 1995, 45(11): 7539-7547.
 [22] Sartorius A, Mahlstedt MM, Vollmayr B, et al. Elevated spectroscopic glutamate/gamma-amino butyric acid in rats bred for learned helplessness[J]. Neuroreport, 2007, 18(14): 1469-1473.

(收稿日期:2014-01-20)