

老年抑郁症的治疗进展

夏 仲 综述 本刊审校

中图分类号: R749

文献标识码: B

doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.03.036

抑郁症在老年人群中较为常见,主要表现为持久而显著的情绪低落,是一种比较普遍的心境障碍。广义的老年抑郁症是指存在于老年期(≥ 60 岁)的抑郁症(包括存在于老年期的原发性、复发性以及继发性抑郁症),狭义的老年抑郁症特指首发于60岁以后的不能由躯体症状或其他器质性疾病解释引起的原发性抑郁。老年抑郁症除具备一般抑郁症的典型症状外,疑病性、激越性、隐匿性即躯体症状化、抑郁症性假性痴呆即可逆性认知功能障碍等为其独特之处。而伴有认知损害的老年抑郁症患者预后较差,及早进行抗抑郁的治疗有助于改善认知功能的损害,二者互相影响各自的转归。

老年抑郁症的发病机制可能与遗传因素、神经生物学因素有关,受共患躯体疾病影响,并且和本人心理社会因素有关^[1-3]。目前我国以及国际精神疾病诊断与分类标准尚未明确老年抑郁症的独立诊断标准,只是将老年抑郁症归为抑郁症的一个特殊类型。然而,老年抑郁症在临床表现与一般抑郁症存在差异。通过检索文献发现,目前临床上对老年抑郁症的治疗方案众多,结果也众说纷纭。本文通过检索中国知网和美国国立图书馆近5年的有关老年抑郁症治疗的文献,根据不同的治疗方法,按时间进展进行筛选,旨在针对老年人躯体疾病多、与焦虑共病多、认知损害明显等特点,找到一个相对安全、合理、有效的治疗方案。

1 心理治疗

对于老年抑郁症患者中症状较轻者或者对药物治疗耐受较差者往往采用心理治疗,常用的心理治疗方式有认知心理治疗、行为心理治疗、人际心理治疗等。

有文献表明,认知心理治疗的疗效较好,适用于存在曲解认知的中轻度老年抑郁症,对重度抑郁症适合将临床抗抑郁药物和心理治疗联合使用。认知疗法的目的在于减轻老年患者的抑郁情绪,纠正患者的不良认知,和临床抗抑郁药物联合使用,能有效的降低抑郁症复发的危险。蒋燕等^[4]在药物

治疗的基础上采用认知治疗技术,对老年抑郁症患者进行心理康复治疗,8周末,治疗组在抽象概括能力、执行能力、认知转移能力、记忆、注意能力及速度方面均显著优于对照组。

目前有学者主张将行为治疗与认知治疗相结合,即认知行为治疗,该疗法包括认知重建、暴露疗法、社交技能训练等,认知行为治疗着重发展个体的行为应对技巧和学习能力,在接触患者的过程中挖掘、了解他们的错误行为和认知,指导他们采取积极的行为方式,从而达到适应环境的目的^[5]。国外有学者认为,认知行为治疗是目前对药物抵抗患者唯一有前景的治疗方式^[6]。

有研究显示,喜欢人际交往的老年人患抑郁症的风险较低^[7],人际心理治疗的实施方法包括电话咨询及集体治疗等形式,该方法旨在解决患者存在的一些人际关系问题,从而缓解患者的抑郁症状,提高社会适应能力。

2 药物治疗

由于老年人特殊的心理、生物以及社会因素,老年抑郁症的临床表现和治疗方法较年轻病人有一定的差异。在临床工作中,对年轻患者有效的抗抑郁剂对老年人同样有效,老年人抗抑郁剂的选择应根据其不良反应情况和其他因素共同决定。

2.1 三环类抗抑郁药(TCA) 以丙咪嗪为代表,另外还有阿米替林、多虑平和氯丙咪嗪。该类药物抗抑郁疗效肯定,在对老年抑郁症患者进行针对治疗时,应注意药物的心脏毒性、抗胆碱能不良反应及直立性低血压等副作用。血浆药物浓度的检测可以减少药物中毒,老年人达到有效浓度所需的剂量较年轻人更低;老年人的抗胆碱能不良反应较年轻人更加严重,具体表现为口干、视物模糊和便秘等;直立性低血压是TCA常见的不良反应,老年病人可因此引起跌倒、骨折等严重后果,因此对老年抑郁症患者使用TCA治疗要慎之又慎。

2.2 四环类抗抑郁剂 以马普替林、米安色林为代表的四环类抗抑郁剂也可用于老年抑郁症的治疗。该类药物与三环类抗抑郁药相比,其抗胆碱能不良反应及心血管不良反应较轻,相对来说更适用于老

作者单位: 210002 安徽省芜湖市第四人民医院

年人及心血管病患者,但仍需注意该药有致粒细胞减少的不良反应^[8]。

2.3 单胺氧化酶抑制剂(MAOIs) 不可逆、非选择性 MAOIs 为的旧一代 MAOIs,具有治疗抑郁症效果,由于有肝损害、酪胺反应,临床应用较少。以吗氯贝胺为代表的新一代 MAOIs,具有起效快,作用持续时间短、可逆性地抑制 MAO 活性特点,但由于该药与 ATP 酶的活性有浓度相关性,限制了临床的使用。

2.4 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI) SSRI 目前已经成为老年抑郁症的首选药物,该药物疗效显著,副作用少,可长期服用,没有抗胆碱能不良反应,不引起低血压,对心血管影响小,但由于此类药物多由 CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4 等催化代谢,易与相关的抑制剂或诱导剂竞争药物代谢酶而导致严重的不良反应。因此老年人要特别注意药物之间的相互作用。TCA 和旧一代的 MAOIs 等传统药物具有许多如口干、尿潴留、记忆减退甚至心动过速等副作用,而 SSRI 与这些传统药物相比,则具有以下优点:①副作用小、耐受性强;②长期使用此类药物副作用不会明显增加;③给药方便,大多一天一次。

SSRI 和 TCA 相比更容易改善认知功能。SSRI 包括帕罗西汀、氟西汀、曲唑酮、西酞普兰和艾司西酞普兰等。帕罗西汀适用于老年抑郁症患者,比其他常用的抗抑郁药(如阿米替林、氟西汀等)起效快,诱发癫痫的倾向性要小于三环类抗抑郁药。国外曾报道一些较罕见的不良反应,一例 67 岁的女性患者每天服用帕罗西汀 20mg,16 天后出现明显的幻觉和噩梦,这可能与老年人的脑功能衰退有关,从而改变抑郁症的临床表现,影响临床医生的判断^[9]。

艾司西酞普兰是 SSRI 类新生产的药物,为西酞普兰德左旋异构体,不仅对 5-HT 转运蛋白具有高亲和力,对 5-HT 再摄取抑制选择性最强,而且对具有延长和稳定药物结合作用的异构位点具有亲和力。采用放射性核素标记的配体结合技术发现,本品对 5-HT 的再摄取抑制能力是西酞普兰的 2 倍,对 5-HT 的再摄取的选择性比西酞普兰和其他 SSRI 更高^[10-11]。鉴于其良好的依从性和较轻微的不良不良反应,目前临床上已经将艾司西酞普兰作为治疗老年抑郁症的首选药物进行推广使用^[12]。

2.5 其他抗抑郁药 米氮平、文拉法辛、艾法唑酮、坦度螺酮等目前已经逐步用于老年抑郁症患者,在应用中均显示出有突出的抗抑郁疗效,且具有较好的耐受性。米氮平为 NE 和特异性 5-HT 抗抑郁剂,具有 NE 和 5-HT 双重作用,能激动 5-HT₁ 受体,阻断 5-HT₂、5-HT₃ 受体。因此,米氮平具有改善睡眠和抗焦虑的作用^[13]。有研究显示,将认知行为治疗和米氮平相结合的疗效要优于单纯使用米

氮平治疗,提示可以将心理治疗和药物治疗进行结合使用^[14]。

文拉法辛为 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)的代表药物,通过抑制 5-HT 和 NE 重吸收而发挥抗抑郁作用,SNRI 的另一种代表药物为度洛西汀,有研究显示,文拉法辛和度洛西汀的不良不良反应均较少,且度洛西汀治疗老年抑郁症的疗效相比文拉法辛要更显著^[15]。

坦度螺酮为第 3 代抗焦虑药 5-HT 受体激动剂,其作用机制在于使 5-HT_{1A} 受体产生显著的向下调节,并且,动物实验也证明了该药物可以抑制中缝核被破坏的大鼠的攻击行为,临床的实际应用中也发现坦度螺酮在改善抑郁症状方面具有明显效果,副作用表现为轻微的胃肠道症状。

2.6 非经典抗精神病药物 以利培酮为代表的非经典抗精神病药物由于明确的抗精神病作用和较少的 EPS 在临床上应用愈加广泛。主要有:利培酮、齐拉西酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、氨磺必利等。近年来,在抑郁症的治疗上此类药物的主要用于增效作用,也有单独使用取得较好疗效者^[16]。国内有报道奥氮平联合帕罗西汀治疗老年抑郁症,12 周的 HAMD 减分率显著高于单用帕罗西汀,且未明显增加不良反应^[17]。而对于难治性抑郁症,很多学者也主张使用小剂量抗精神病药物。有研究显示,舍曲林合并小剂量喹硫平能较好、较快地缓解难治性老年抑郁症患者抑郁、焦虑症状,且副作用小、安全性高^[18]。而氨磺必利作为选择性 D₂/D₃ 受体拮抗剂,主要用于治疗精神分裂症,但氨磺必利也是一种有效的 5-HT_{7A} 受体拮抗剂,这也是其具有抗抑郁效应的重要位点。国内尚无单独使用该药治疗抑郁症的报道,但研究证实小剂量氨磺必利联合草酸艾司西酞普兰治疗老年抑郁症,疗效显著,起效快,安全性高,依从性好^[19]。

2.7 其他治疗方法 有研究显示,抑郁风险的显著降低和人体维生素 D 的水平较高有关,维生素 D 的水平可成为有抑郁史的患者的重要标靶,缺乏维生素 D 的老年人更可能患有抑郁症^[29]。

3 电休克治疗和重复经颅磁刺激(rTMS)

传统的电休克治疗(ECT)为有抽搐 ECT,对 60 岁以上的老年病人做有抽搐 ECT 治疗时应当慎重。要在权衡利弊后方可实施,在治疗之前,应首先了解患者的一般情况,并且进行针对性营养支持治疗,对老年期抑郁症自杀倾向明显、呆滞拒食者以及抗抑郁药物治疗失败、无严重心脑血管疾病者,可以给予有抽搐 ECT 治疗。目前这种传统的有抽搐 ECT 已经基本上被无抽搐电休克(MECT)替代。MECT 治

疗可以作为治疗老年抑郁症的首选方法,是一种有效安全的抗抑郁治疗。无抽搐 ECT 的疗效是短暂的,复发可能会出现在缓解后的几个星期内,需要药物治疗加以辅助,目前主要采用 SSRI 类抗抑郁药作为无抽搐 ECT 预防复发的预防性治疗首选药物。

重复经颅磁刺激(rTMS)是一种新型的治疗方式,可以用于减少癫痫复发、治疗抑郁症和提高帕金森患者的反应能力,实验研究显示 rTMS 治疗抑郁症的机制可能和脑内单胺类递质水平的改变有密切关系。当老年患者不能耐受抗抑郁药物,并且担心电休克治疗所带来的副作用时,可以选择 rTMS。有研究显示, rTMS 是一种安全、耐受性良好的治疗, rTMS 治疗目前尚未有明显的并发症的报道,仅有少数研究发现 rTMS 治疗后容易出现紧张性头痛。目前关于此方面的内容尚少,今后仍需在 rTMS 对脑血流量、脑代谢的影响及安全性等方面进一步探讨^[21]。

4 小 结

老年抑郁症的临床表现的特异性,已经愈来愈受到重视,其治疗方法和用药也渐趋合理。高复发性是老年抑郁症的重要特点,因此强调持续治疗是极其重要的。对大部分老年抑郁症患者,在抑郁发作后至少应持续 2 年的抗抑郁治疗。而对有过多次复发经历的患者,治疗的时间应相应延长。治疗结束后,仍需逐渐减量以至最终停药,因为“停药反应”会在某些药物突然中断时出现,而逐渐减量可避免这类情况。

老年抑郁症的治疗不仅摒弃了经典的三环类抗抑郁药,也已经从既往单一的抗抑郁剂的使用过渡到多种药物的选择,如抗焦虑药、非典型的抗精神病药、维生素 D 的使用等。而合并非药物治疗手段,如 MECT、rTMS 等也是老年抑郁症治疗的不错选择。特别是辅以心理治疗在提高疗效,改善患者生活质量方面有着肯定的作用。

当然,不同个体不同的遗传差异会导致药物的效应出现差异。有研究显示,脑源性神经营养因子和 CREB1 的遗传变异会显著影响帕罗西汀治疗的患者,但只会微弱的影响米氮平治疗中的结果^[22]。因此针对老年抑郁症的治疗,建议在多元化的基础上,应当注意药物个体化的运用。

参 考 文 献

- [1] Bai F, Shu N, Yuan YG, et al. Topologically convergent and divergent structural connectivity patterns between patients with remitted geriatric depression and amnesic mild cognitive impairment [J]. *J Neurosci* 2012, 32(12): 4307–4318.
- [2] Wang Z, Yuan YG, Bai F, et al. Abnormal default-mode network in angiotensin converting enzyme D allele carriers with remitted geriatric depression [J]. *Behav Brain Res* 2012, 230(2): 325–332.

- [3] Lim YH, Kim H, Kim JH, et al. Air pollution and symptoms of depression in elderly adults [J]. *Environ Health Perspect* 2012, 120(7): 1023–1028.
- [4] 蒋燕, 王宏刚. 心理康复治疗对老年抑郁症患者认知功能的疗效研究[J]. *四川精神卫生* 2013, 26(1): 35–37.
- [5] 孔凡贞, 吴冠会, 黄丽君, 等. 认知行为治疗对老年抑郁症疗效的研究[J]. *社区医学杂志* 2011, 9(14): 13–14.
- [6] Morimoto SS, Wexler BE, Alexopoulos GS. Neuroplasticity based computerized cognitive remediation for geriatric depression [J]. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012, 27(12): 1239–1247.
- [7] Sandra JL, Michael MA, Kathleen B, et al. Emotional intelligence(EI) as a predictor of depression status in older adults [J]. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2012, 55(3): 570–573.
- [8] 曾波涛, 王克, 姜桂兰, 等. 度洛西汀和马普替林治疗老年抑郁症效果及对认知功能的影响[J]. *齐鲁医学杂志* 2013, 28(1): 56–58.
- [9] Kobayashi T, Yamauchi M. A case of serial nightmares and oneiroid state under paroxetine for senile depression [J]. *Psychogeriatrics* 2012, 12(1): 54–57.
- [10] 韩天明, 肖玉瑛, 洪亮. 艾司西酞普兰与氟西汀治疗老年抑郁症的临床研究[J]. *现代预防医学* 2012, 39(24): 6529–6531.
- [11] Chen YM, Huang XM, Thompson R, et al. Clinical features and efficacy of escitalopram treatment for geriatric depression [J]. *J Int Med Res* 2011, 39(5): 1946–1953.
- [12] 徐德毅, 胡亚荣, 易军. 草酸艾司西酞普兰和氟西汀治疗老年抑郁症的疗效和不良反应分析[J]. *中国民康医学* 2012, 24(21): 2579–2580.
- [13] Rothschild – Fuentes B, Roche A, Jimenez – Genchi A, et al. Effects of Mirtazapine on the Sleep Wake Rhythm of Geriatric Patients with Major Depression: An Exploratory Study with actigraphy [J]. *Pharmacopsychiatry* 2013, 46(2): 59–62.
- [14] 朱仁祥, 任丽娟, 高蕾. 米氮平联合认知行为疗法治疗老年抑郁症的效果观察[J]. *宁夏医科大学学报* 2012, 34(12): 1310–1312.
- [15] 吴伟, 王素荣. 度洛西汀与文拉法辛治疗老年抑郁症对照观察[J]. *中国民康医学* 2012, 24(12): 1426–1427.
- [16] 夏仲, 汪正华, 张军, 等. 喹硫平治疗老年抑郁症的对照研究[J]. *四川精神卫生* 2011, 24(2): 95–97.
- [17] 王东明, 刘琳琳, 景艳玲, 等. 奥氮平对老年抑郁症的增效作用[J]. *临床精神医学杂志* 2010, 18(5): 342–343.
- [18] 黄文忠, 蒋敏, 耿德勤. 舍曲林合并小剂量喹硫平治疗难治性老年抑郁症的疗效观察[J]. *医学理论与实践* 2012, 25(24): 2995–2996, 2998.
- [19] 王晓芹. 草酸艾司西酞普兰联合小剂量氯必利治疗老年抑郁症的对照研究[J]. *中国医药指南* 2013, 11(1): 25–27.
- [20] Lapid MI, Cha SS, Takahashi PY. Vitamin D and depression in geriatric primary care patients [J]. *Clin Interv Aging* 2013, 8(8): 509–514.
- [21] Hizli Sayar G, Ozten E, Tan O, et al. Transcranial magnetic stimulation for treating depression in elderly patients [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013, 9: 501–504.
- [22] Murphy GM, Sarginson JE, Ryan HS, et al. BDNF and CREB1 genetic variants interact to affect antidepressant treatment outcomes in geriatric depression [J]. *Pharmacogenet Genomics* 2013, 23(6): 301–313.

(收稿日期: 2013-07-18)