

· 专家论坛 ·

# 老年期抑郁障碍的临床诊治

刘铁桥

(中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410011)

**【摘要】** 随着老龄化进程的加快和社会生活方式的转变,老年期抑郁障碍(LLD)的患病率逐年增高。作为最常见的老年期精神障碍,LLD严重影响患者的生活质量,并给家庭和社会带来沉重负担,甚至可能威胁老年患者的生命安全。LLD的发病机制尚不明确,可能是生物、社会和心理多方面因素共同作用所致。由于老年群体的机体功能衰退、共病躯体疾病较多,故对LLD患者的诊治与处理年轻的成年抑郁障碍患者会有所不同。本文对LLD相关的流行病学特征、临床评估和诊断、共病情况以及治疗与干预等方面进行梳理,并着重介绍LLD的药物治疗,以期对LLD的优化诊治和改善预后提供参考。

**【关键词】** 老年期抑郁障碍;共病;药物治疗;认知功能

中图分类号:R749.4

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20240327001

## Clinical diagnosis and treatment for late-life depression

Liu Tiegiao

(The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China)

**【Abstract】** With the acceleration of the aging process and change in social lifestyle, the prevalence rate of late-life depression (LLD) in the elderly is increasing year by year. As the most common mental disorder in the elderly, LLD seriously affects the quality of life of patients, and thus brings a heavy burden to the family and society. It may even become life-threatening for the elderly patients. The pathogenesis of LLD is still unclear, which may be caused by a combination effects of biological, social and psychological factor. Given the declined body functions and more comorbid physical diseases in the elderly population, the diagnosis and treatment of LLD patients would be different from that of younger adult patients with depression. This paper reviews the epidemiological characteristics, clinical evaluation, diagnosis, comorbidity, treatment and intervention of LLD, and focuses on the selection of therapeutic drugs and adverse reactions, in order to provide references for better diagnosis and treatment of LLD and improve the prognosis of patients.

**【Keywords】** Late-life depression; Comorbidity; Drug therapy; Cognitive function

### 1 流行病学

在普通老年人群中,8%~16%存在有临床意义的抑郁症状,5%的人群患有抑郁障碍。在老年期(年龄≥60岁)首次出现的抑郁障碍,即为老年期抑郁障碍(late-life depression, LLD)<sup>[1]</sup>。随着躯体疾病发病率的增加,LLD的检出率也随之而增加。在就诊于初级保健机构的患者中,LLD检出率为5%~10%;在住院的老年患者中,LLD检出率高达37%。LLD严重影响患者的生活质量,并给家庭和社会带来沉重负担。因此,关注LLD并改善患者抑郁症状、提高患者生活质量,是精神科医生乃至全社会共同关注的话题。

与早年起病的老年抑郁障碍患者相比,LLD患者具有以下特点:①多存在认知功能受损,如执行功能、注意力和记忆力减退;②具有更多的与年龄相关的神经影像学改变,包括脑白质变性等;③更易发展为痴呆。基于以上异常的表现,有学者提出

如下假说:血管性疾病对LLD的发生具有重要作用。此外,抑郁症状可能加重LLD患者的认知功能受损,并增加痴呆的发生风险。认知功能受损可能加速脑的老化,进一步成为LLD的易感因素和维持因素。

### 2 临床评估和诊断

对LLD患者的病史采集应包括以下五个方面:

- ①精神病史,包括既往精神疾病诊治情况、既往和目前有无自杀意念和自杀企图、记忆功能以及物质滥用情况;
- ②躯体疾病史,包括慢性疼痛在内的躯体疾病情况;
- ③药物依从性问题,包括目前服药情况以及多药使用情况;
- ④社会史,包括目前有无应激源、社会支持情况、交通和出行是否方便、能否驾车以及能否接触到农药或精神药品等“自杀工具”;
- ⑤家族史,包括痴呆家族史和自杀家族史<sup>[2]</sup>。

患者健康问卷抑郁量表(Patients' Health Ques-

tionnaire Depression Scale, PHQ)能反映诊断标准的内容,对患者抑郁症状的评定较可靠。对于存在自杀意念的LLD患者,更应仔细评估。在对患者进行评估的过程中,应全面采集病史,识别需紧急干预的指征,如症状严重恶化、高自杀风险以及日常功能严重受损。对老年患者,需注重采集实验室检查结果,包括血常规、血脂、血糖、甲状腺功能、血清维生素B12、叶酸水平等。

认知功能评定是对LLD患者进行评估的重要内容。简易精神状态评价量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)是一个使用相对方便的筛查工具,可以对患者视觉空间或记忆方面的功能进行评定。如果患者存在明显的指征,还可选择其他更完善的心理测验,明确患者是否存在轻度认知功能障碍、是否存在早期痴呆。在评定过程中,抑郁情绪可能影响认知功能,进而干扰评定结果(例如抑郁性假性痴呆,即患者没有痴呆,但受抑郁情绪的影响而出现类似痴呆的表现),故建议在患者抑郁症状改善后再进行认知功能评定。

目前,尚无针对LLD的诊断标准,对LLD的诊断多依据对成年患者的诊断标准,即《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5)<sup>[3]</sup>。但需要注意的是,由于LLD患者存在特征性表现,DSM-5中关于抑郁障碍的诊断标准,可能不完全适用于LLD的诊断。在LLD患者中,情绪低落相对少见,而激越、焦虑、躯体症状较常见,心理社会应激因素较常见,如家人去世、自己退休、老年丧子等,这些往往成为LLD的触发因素。

### 3 共病情况

老年患者多共病躯体疾病、同时服用多种药物,往往使临床处理变得复杂。抑郁与躯体疾病存在双向影响:长期罹患慢性疾病、存在慢性疼痛或躯体功能受损,可能引起焦虑抑郁等负性情绪;负性情绪又可作用于躯体疾病,使躯体疾病加重甚至恶化。此外,应关注LLD患者多药使用的情况,一方面,精神科药物与其他药物可能存在相互作用;另一方面,对LLD患者而言,随着年龄的增加,代谢功能减退,可能导致不良反应增加。

LLD患者的自杀风险较高。LLD患者多为激越型抑郁,并伴有自责自罪,易产生绝望感,故其自杀意念和自杀风险较高。在临床实践中,对LLD患者进行自杀风险的筛查十分重要:不仅对伴焦虑抑郁

症状的患者进行筛查,对共病物质滥用或酒精依赖的LLD患者更应仔细评估自杀风险。

## 4 治疗与干预

### 4.1 改变生活方式

关于LLD的治疗,第一条建议是:改变生活方式,例如,鼓励患者增加躯体活动和社会交往,改善营养状况。适度的有氧运动有助于改善患者的躯体健康状况和情绪状况。既往荟萃分析显示,中等以上强度的锻炼,更有助于改善抑郁症状。但需注意的是,LLD患者往往难以主动进行生活方式的改变,常需要在药物治疗和心理治疗的帮助下才能实现。

### 4.2 药物治疗

#### 4.2.1 药物选择及总体原则

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)是治疗LLD的一线药物,其中舍曲林使用的相关证据最多,西酞普兰和艾司西酞普兰也较常用。目前,5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)中的度洛西汀和文拉法辛、去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂(norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors, NDRI)中的安非他酮以及去甲肾上腺素和特异性5-羟色胺能再摄取抑制剂(norepinephrine and specific serotonin antidepressant, NaSSA)中的米氮平也作为一线药物。三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)和第二代抗精神病药物(second generation antipsychotics, SGAs)仅用于其他药物治疗效果不理想的情况。

SSRIs常见的不良反应较轻微,包括恶心和头疼。SGAs被批准用于难治性抑郁的增效治疗后,奥氮平和阿立哌唑用于非精神病性抑郁的治疗明显增加。有研究提示,联用阿立哌唑能增加缓解率,但静坐不能是其最常见的不良反应。SGAs可能增加痴呆患者的卒中风险,对其他老年患者是否也存在此风险,目前尚不明确。在选用SGAs作为老年难治性抑郁的增效治疗时,应使用低剂量,并关注药物不良反应。TCAs抗胆碱能效应最强的是阿米替林、米帕明和多塞平,而去甲替林和地昔帕明抗胆碱能效应最低。

考虑到 LLD 患者常存在共病躯体疾病的情况,其他药物与抗抑郁药物联用可能会增加毒性反应。因此,在临床实践中,一方面,应关注抑郁的靶症状(注意力、无价值感、精神运动症状、睡眠问题、自杀、体重减轻),这是治疗的主要目标;另一方面,应避免或减少药物导致的肝脏毒性、血液毒性、心脏毒性,还应关注药物的不良反应,考虑药物相互作用、患者服药后是否会出现过度镇静、是否存在共济失调进而导致跌倒、是否存在代谢方面的问题以及患者的体重变化等情况<sup>[4]</sup>。

随着复发次数增加,患者的抑郁症状往往越发严重,治疗无应答的风险也逐渐升高。有研究表明,缓解后最初 6 个月的复发风险高达 50%<sup>[5]</sup>。Meta 分析显示,TCAs 及 SSRIs 维持治疗对预防复发有效。关于维持治疗的时间,建议使用达到缓解剂量维持治疗至少 12 个月。不过,针对 LLD 患者抗抑郁药物维持治疗的时长,目前尚无明确规定,可参考成年抑郁症治疗相关指南。对首发患者而言,维持治疗至少持续至一年;复发患者可能需要更长的维持治疗期。在药物治疗方面,若经过 6~8 周适当的药物治疗仍无效或仅部分有效,建议换药或采用增效治疗。锂盐是增效治疗的首选。对 50 岁以上的患者,增效治疗的血锂浓度应控制在 0.5~0.6 mmol/L,且在缓解后应维持治疗至少一年。在锂盐治疗期间,应注意监测不良反应。阿立哌唑及其他抗精神病药物也可作为增效治疗的药物。文拉法辛联合阿立哌唑 2~15 mg/d(中位剂量为 7 mg/d)可显著增效,对老年难治性抑郁的缓解率为 44%。考虑到药物相互作用,阿立哌唑应尽量避免与度洛西汀或帕罗西汀联用。接受西酞普兰联合利培酮 0.5~1 mg/d 治疗后,68% 的老年难治性抑郁患者在 4~6 周后缓解,常见的不良反应包括头晕和口干。

在临床实践中,对 LLD 的药物治疗,应遵循以下原则:①尽量单一用药;②SSRIs、SNRIs、NaSSA、NDRIs 等均可作为一线治疗药物;③药物总体疗效相当,选择药物应考虑相互作用、患者的治疗依从性及共病情况;④与年轻的抑郁障碍患者相比,LLD 患者在药物治疗过程中更易出现不良反应,起始剂量应为成年患者推荐剂量的 1/2 或更少;⑤老年患者的应答时间较长,起效时间往往为 4~12 周甚至更长,治疗应确保足量、足疗程;⑥LLD 患者的复发率更高,需要更长时间的维持治疗,往往不少于 12 个月;⑦对于多次复发的 LLD 患者,建议住院治疗。

#### 4.2.2 关注药物不良反应

关于抗抑郁药物毒性,德国的一项研究显示,精神科医生更关注药物的心脏毒性。此外,血液毒性也应考虑,但一般的抗抑郁药物出现血液毒性的情况不多见,仅米氮平偶尔出现<sup>[6]</sup>。

新型抗抑郁药对心血管的安全性较好。除瑞波西汀、麦普替林、氯米帕明、米安色林外,其余新型抗抑郁药物在心血管方面的不良反应均较小。单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)、SGAs 以及 SNRIs 相关的心血管不良反应发生率较高,而 SSRIs 相关的心血管不良反应发生率较低<sup>[6]</sup>。

新型抗抑郁药可能存在肝损伤风险。在接受抗抑郁药治疗的患者中,0.5%~3% 的患者可能出现无症状的血清转氨酶水平轻度升高<sup>[7]</sup>。在临床实践中,精神科医生往往比较关注阿戈美拉汀、奈法唑酮、度洛西汀等药物增加剂量后出现的肝脏毒性,引起药物性的转氨酶升高。目前,关于抗抑郁药物所致肝损伤的风险因素尚不明确。一般来说,已有的肝脏疾病并非抗抑郁药引发肝损伤的风险因素,但度洛西汀导致的药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)在慢性肝病患者或有肝病风险者中更多见。

抗抑郁药物的镇静嗜睡作用也是精神科临床广泛关注的问题。对于具有镇静嗜睡作用的抗抑郁药,建议在晚上服用。特别强调的是:抗抑郁药物的镇静嗜睡作用是老年患者跌倒的风险因素,且年龄越高,跌倒风险越大<sup>[8]</sup>。

关于抗抑郁药物对代谢指标的影响,目前临床关注较少。部分抗抑郁药物,如 TCAs 可能影响患者的代谢指标。米氮平和帕罗西汀可能导致患者体重增加<sup>[9]</sup>。总体上,SSRIs 在影响代谢指标方面表现较好。尽管部分报道显示,抗抑郁药可能引起催乳素水平升高,导致闭经等,但此类不良反应不常见。

抗抑郁药被认为存在增加患者出现自杀意念和自杀行为的风险。美国的一项大型队列观察研究显示,接受 TCAs 或 SSRIs 治疗的患者自杀率或自残率相似;米氮平、文拉法辛和曲唑酮与自杀率、自杀未遂率或自残率升高有关,但由于自杀事件的数量很少,故可能导致估计偏误;在开始和停止服用抗抑郁药的前 28 天内,自杀风险的增加强调了在这一时间段更应对患者进行密切监测<sup>[10]</sup>。但可以肯定的是,良好的治疗依从性最终对降低自杀风险和自杀死亡的比例至关重要。

#### 4.2.3 关注药物相互作用

在 LLD 患者中,服用心血管药物、止痛药、镇静催眠药、降脂药等的情况较多。合并高血压、糖尿病、心脏病等躯体疾病的老年患者,往往易出现焦虑抑郁情绪。因此,在对此部分患者的药物治疗中,应全面考虑药物之间的相互作用,并选择合适的治疗药物<sup>[11-12]</sup>。

#### 4.2.4 抗抑郁药治疗相关的脑功能改善

抗抑郁药物的起效机制与药物改善患者的脑结构和脑功能密切相关。Marano 等<sup>[13]</sup>研究表明,在 LLD 患者中,西酞普兰对患者情绪和认知功能改善的效果,与部分脑区代谢正常化有关。扣带回、额上回和额中回、颞中回以及楔前叶灰质体积增加与情绪改善相关;额叶灰质体积增加也与语言记忆及语言流畅性等认知功能改善相关<sup>[14]</sup>。LLD 患者执行功能受损与治疗应答率、复燃及复发显著相关,因此,有必要对 LLD 患者开展认知训练,改善其认知功能可能有助于增强疗效、减少复发。

#### 4.3 心理治疗

心理治疗可通过改变患者的思维模式和行为模式对 LLD 的治疗发挥作用,并增强患者的治疗信心,是对药物治疗的良好补充。对治疗方法的选择,应基于患者的偏好和可及性,选择合适的心理治疗方案。

认知行为治疗(cognitive behavioral therapy, CBT)和问题解决疗法(problem-solving therapy, PST)对 LLD 治疗有效的证据最强<sup>[15]</sup>。CBT 针对适应不良认知行为模式,有助于改善患者负性的、不合理的思维,并促进患者对愉悦社交活动的参与。CBT 与药物联用的效果相对更好。PST 是一种以问题为导向的心理治疗方法,通过强化个体对解决问题的态度和能,帮助患者应对日常生活事件、改善负性情绪。LLD 患者往往在日常生活能力方面存在困难,PST 着眼于患者对既往生活事件的评价和再认知,有助于改善患者的抑郁症状,提高治疗依从性。此外,人际心理治疗(interpersonal psychotherapy, IPT)也适用于 LLD 患者,通过关注老年患者角色转换、处理悲伤和人际关系以减轻抑郁症状。但 IPT 对伴有躯体疾病或存在认知功能受损的老年患者可能不具优势。

#### 4.4 物理治疗

电抽搐治疗(electroconvulsive therapy, ECT)对严重的抑郁症有效,对 LLD 也有效。存在自杀风险、药物治疗效果欠佳、躯体健康状况不良、伴紧张症特征以及存在抑郁相关的功能缺陷而难以独立生活的抑郁障碍患者往往能从 ECT 中获益。ECT 对抑郁症的缓解率为 70%~90%,略高于药物治疗。但 ECT 可能存在使用不方便、疗效不持久的缺点。有研究表明,ECT 治疗缓解后 6 个月,抑郁症复发率为 40%~50%。改良电抽搐治疗(modified electroconvulsive therapy, MECT)的安全性相对更高,发作后的意识障碍以及顺行或逆行性遗忘是其常见的不良反应,使用单侧电极或短脉冲治疗模式可能有助于减少此类不良反应。

有研究显示,高龄是 ECT 治疗应答良好的预测因素;不同应答轨迹的患者症状缓解率存在差异,快速应答亚型的缓解率最高,为 80%;ECT 对单相抑郁的治疗起效快于药物治疗;单侧和双侧 ECT 效果相当;患者客观症状(社会关系、食欲、睡眠)的改善先于主观症状(情绪状况、精力);脑影像学指标可预测转归;患者基线期认知功能状况对治疗后临床结局的预测价值不大;治疗前存在认知功能受损的患者,接受 ECT 治疗后遗忘发生率反而更低;ECT 对治疗后神经心理测验结果的影响不大;ECT 维持治疗的效果较好、患者耐受性较好<sup>[16]</sup>。

临床实践认为,经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)对抑郁症的治疗效果不及 ECT。可能是因为 TMS 往往未达到足疗程。一般要求 TMS 每周 5 次,持续 4~6 周。对 LLD 患者而言,尽管已有研究表明,年龄不是 TMS 治疗效果的预测因素,但 LLD 患者对 TMS 的治疗反应仍不如年轻的抑郁症患者。

### 5 小 结

关于 LLD 治疗的相关领域,存在以下局限性或不确定性:①现行的某些治疗方法对 LLD 的疗效和安全性有待更多的随机对照试验进行验证。②对 LLD 治疗药物的效果和安全性评估欠充分,往往是参考年轻的成年患者的数据,故这些药物在 LLD 患者中应用可能存在一定风险。③关于 LLD 药物治疗和心理治疗长期效果的证据较有限。④如何处理 LLD 患者的认知功能缺陷,目前尚不清楚,美金刚和哌甲酯对改善患者认知功能无效,多奈哌齐

联合抗抑郁药物维持治疗两年后,仅对轻度认知功能受损有效。

结合 APA 临床指南,对 LLD 患者诊治建议如下:临床干预方案的制定,必须依据临床资料、精神科评估、诊断和治疗的可及性;应考虑患者的个人和社会文化偏好以及价值观,以利于强化治疗联盟,提高患者治疗依从性,进而改善预后<sup>[17]</sup>。

## 参考文献

- [1] Taylor WD. Clinical practice. Depression in the elderly [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(13): 1228-1236.
- [2] 中华医学会精神医学分会老年精神医学组. 老年期抑郁障碍诊疗专家共识[J]. *中华精神科杂志*, 2017, 50(5): 329-334. Geriatric Psychiatry Section of Psychiatry Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of late-life depression [J]. *Chinese Journal of Psychiatry*, 2017, 50(5): 329-334.
- [3] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 5 版. 张道龙, 刘春宇, 张小梅, 等译. 北京: 北京大学出版社, 2015: 149. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [M]. 5<sup>th</sup> edition. Zhang DL, Liu CY, Zhang XM, et al, translated. Beijing: Peking University Press, 2015: 149.
- [4] Riepe MW. Clinical preference for factors in treatment of geriatric depression[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 11: 25-31.
- [5] Pruckner N, Holthoff-Detto V. Antidepressant pharmacotherapy in old-age depression—a review and clinical approach[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(6): 661-667.
- [6] Spindelegger CJ, Papageorgiou K, Grohmann R, et al. Cardiovascular adverse reactions during antidepressant treatment: a drug surveillance report of German-speaking countries between 1993 and 2010 [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 18(4): pyu080.
- [7] Voican CS, Corruble E, Naveau S, et al. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians[J]. *Am J Psychiatry*, 2014, 171(4): 404-415.
- [8] Hayley AC, Williams LJ, Kennedy GA, et al. Excessive daytime sleepiness and falls among older men and women: cross-sectional examination of a population-based sample [J]. *BMC Geriatr*, 2015, 15: 74.
- [9] McIntyre RS, Park KY, Law CW, et al. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications [J]. *CNS Drugs*, 2010, 24(9): 741-753.
- [10] Coupland C, Hill T, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database [J]. *BMJ*, 2015, 350: h517.
- [11] Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al. Drug interactions with newer antidepressants: role of human cytochromes P450 [J]. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59(Suppl 15): 19-27.
- [12] Cozza KL, Armstrong SC. The concise guide to the cytochrome P450 system: drug interaction principles for medical practice [M]. Washington, DC: American Psychiatric Pub, 2001.
- [13] Marano CM, Workman CI, Kramer E, et al. Longitudinal studies of cerebral glucose metabolism in late-life depression and normal aging [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2013, 28(4): 417-423.
- [14] Marano CM, Workman CI, Lyman CH, et al. Structural imaging in late-life depression: association with mood and cognitive responses to antidepressant treatment [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2015, 23(1): 4-12.
- [15] 陈红, 王立钢, 陈娇, 等. 问题解决疗法对首发老年抑郁症患者临床疗效、认知及社会功能的影响 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2024, 33(1): 45-50. Chen H, Wang LG, Chen J, et al. Effect of problem-solving therapy on clinical efficacy, cognitive and social function in senile patients with first episode depression [J]. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science*, 2024, 33(1): 45-50.
- [16] Geduldig ET. Electroconvulsive therapy in the elderly: new findings in geriatric depression [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2016, 18(4): 40.
- [17] Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, et al. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder third edition [J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(10): 1-112.

(收稿日期:2024-03-27)

(本文编辑:陈霞)