

抑郁症的药物治疗进展

范志雄¹, 谢和辉² (1. 第二军医大学研究生管理大队临床十队, 上海 200433; 2. 第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433)

[摘要] 抑郁症是一种常见的精神疾病, 其发病率在不断上升, 而且难以治愈。目前抑郁症的治疗药物主要包括: 三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂和可逆性选择性单胺氧化酶抑制剂、选择性 5-HT 再摄取抑制剂、选择性 NE 再摄取抑制剂、5-HT 及 NA 再摄取抑制剂、NA 及 DA 再摄取抑制剂等。本文就抗抑郁药及特殊情况下抑郁症的药物治疗进展作一综述。

[关键词] 抑郁症; 抗抑郁药; 脑卒中; 心力衰竭; 妊娠期抑郁

[中图分类号] R964 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)03-0178-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.03.002

Progress on drug treatment of depression

FAN Zhi-xiong¹, XIE He-hui² (1. No. 10 team of Clinical, Graduate Administration Division, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Depression was a common mental disorder. Nowadays, anti-depressants included tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors and reversible selective monoamine oxidase inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors, selective norepinephrine reuptake inhibitors, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors. The progress on drug treatment of depression were reviewed in this paper.

[Key words] depression; anti-depressants; stroke; heart failure; depression during pregnancy

抑郁症 (depression) 是一种发病率高且易被忽略的精神疾病, 以悲伤、绝望和沮丧等情绪表现并伴有睡眠障碍、交往恐惧等为特征, 严重者常有自杀倾向。目前, 抑郁症在世界十大疾病中排名第四, 据 WHO 预测, 到 2020 年将成为仅次于心脏病的第二大疾病^[1]。并且抑郁症患者在抑郁症期间会出现频繁自杀和频繁入院治疗^[2]。同时在很多疾病情况下容易合并抑郁, 其治疗方法多样且各有利弊, 现就抗抑郁药及特殊情况下抑郁症的药物治疗进展做一综述。

1 抗抑郁药

在抗抑郁的治疗研究中, 药物治疗占有举足轻重的作用, 对于轻型抑郁症患者, 一般推荐使用心理治疗, 但对于中到重度的抑郁症则首选药物治疗, 并联合应用心理治疗。除了经典的三环类抗抑郁药 (如多虑平、丙米嗪、去甲丙米嗪、氯丙米嗪、阿米替林等) 外, 近年来以下几类抗抑郁药物的研究也取得一定的进展:

1.1 单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs) 和可逆性选择性单胺氧化酶抑制剂 (RIMA) 其作用机制是可逆性、选择性地抑制大脑单胺氧化酶, 使单胺降解减少, 使突触间隙单胺含量升高, 从而改善病人的情绪, 提高对事物的兴趣, 减轻焦虑、紧张等不良精神状态, 从而达到抗抑郁的效果^[3]。此类药物经历了 2 代, 第 1 代药物主要有异丙肼、苯乙肼等, 因其强烈的肝脏损害性和高血压危象等不良反应最终退出市场; 第 2 代新药主要有吗氯贝胺、托洛沙酮等, 该类药克服了不可逆性 MAOI 的缺点, 副作用小, 不需要低酪胺饮食, 抗焦虑及抗抑郁作用都较好, 几乎没有抗胆碱能副作用, 目前为止也没有对造血功能及心血管功能有毒性作用的报告, 但此药与许多药物有相互作用, 和其他药物合用需谨慎^[4]。

1.2 选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRIs)^[5] 其代表药主要有氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰、氟伏沙明, 被喻为抗抑郁药的“五朵金花”。SSRIs 的作用机制是选择性抑制中枢神经突触前膜对 5-HT 的再摄取, 增加突触间隙的 5-HT 浓度, 从而达到抗抑郁的效果, 其特点是对 5-HT 的选择性高, 对其它递质作用小, 口服吸收良好, 不良反

[作者简介] 范志雄 (1989-), 男, 本科. Tel: 13917544464, E-mail: 123856275@163.com.

[作者简介] 谢和辉. E-mail: xhhtom@263.net.

应少。

1.2.1 氟西汀 氟西汀为二环类化合物,1988年在美国上市,是第1个SSRI。特别适用于老年抑郁症和伴有躯体疾病的抑郁症患者,由于病人内脏器官功能减退,不宜应用三环类抗抑郁药和MAOIs,而使用氟西汀则疗效肯定,耐受性较好^[6]。但是由于氟西汀起效较慢,因此不适用于严重抑郁症患者,且不宜与MAOIs合用,以防止出现5-HT综合征。氟西汀的不良反应是可能导致一些患者的焦虑、激动和失眠,还可能使某些患者的性功能减退加重。

1.2.2 帕罗西汀 该药的特点是起效快、耐受性好^[7],能迅速改善焦虑和失眠,对伴焦虑不宁的抑郁症患者疗效较好,对惊恐障碍和社交焦虑症疗效显著。但帕罗西汀有一定的肝、肾毒性,对伴有严重肝、肾损害或严重心脏损害的患者应限定在最低治疗量。帕罗西汀不良反应为易出现视力模糊、便秘、口干、体重增加、疲乏无力和性功能障碍等。

1.2.3 舍曲林 该药特别适用于女性患者(孕妇除外)、老年抑郁症和产后抑郁症患者。而且舍曲林还可增加DA释放,故不易引起帕金森综合征和泌乳素增多的现象,并且它能改善患者的认知和注意力,对卒中后神经功能康复和生活质量提高有明显的作用,故还可用于卒中后抑郁症状。

1.2.4 西酞普兰 该药尤其适用于躯体疾病伴发抑郁症,且需合用多种药物者,如中风后抑郁症。其优点在于运用西酞普兰治疗抑郁不引起明显的血压变化和心律失常^[8],而且西酞普兰是SSRIs中对肝脏细胞色素P450酶的影响最小的,因此几乎没有药物配伍禁忌。但对于有自杀倾向的患者,西酞普兰比其他SSRI过量致死的可能性更大,故不宜应用。

1.2.5 氟伏沙明^[9] 其特点是阻断5-HT回收最弱,通常需较高剂量(100 mg/d)才能起效,该药是该类药物中引起性功能障碍最少的。氟伏沙明适用于社交焦虑症、惊恐障碍和睡眠障碍。此外,氟伏沙明可有效预防自杀倾向,是治疗有自杀倾向抑郁症的首选药物。另外该药激动DA神经元突触前膜上5-HT₂受体,抑制DA释放,改善妄想,故对妄想性抑郁也同样有效。

1.2.6 Lu-AA21004 目前,又诞生了一种新的药物——Lu-AA21004,它属于SSRIs中的一种,主要通过阻断5-HT₃受体而发挥作用,它已经通过了临床一、二期试验,正在进行三期试验,它将有可能成为抑郁症治疗的新生力量^[10]。

1.3 选择性NE再摄取抑制剂(NARIs)^[4] NARIs能阻断突触前膜对NE的再摄取,却不影响5-HT的再摄取,能有效增强中枢神经系统NE功能,适用于

内源性抑郁症、心因性抑郁症和更年期抑郁症。其优点在于能增加中枢警醒性,不损害认知功能,不损害驾驶和操作机器能力。其代表药物有瑞波西汀、马普替林、米安舍林等。其不良反应有焦虑、失眠、头痛、心动过速等和中度抗胆碱能效应。

1.3.1 瑞波西汀 瑞波西汀是第1个用于治疗抑郁症的NARIs,对重度抑郁和难治性抑郁具有良好疗效,长期服用能有效预防抑郁症的复发。但最近有报道称,瑞波西汀对抑郁症的治疗效果不如SSRIs,而且可能对病人具有一定的伤害性^[11]。

1.3.2 马普替林 马普替林是四环结构,适用于症状明显的抑郁症。其特点在于起效时间比三环类抗抑郁药快,但不良反应较SSRIs多。不容忽视的是该药容易诱发癫痫,因此对合并有癫痫的抑郁症患者应慎用。

1.3.3 米安舍林 米安舍林对NE的再摄取有较强的阻滞作用,同时拮抗突触前受体,从而增加NE释放,增强NE系统的功能。其优点在于该药无抗胆碱能副作用,也不产生明显的心血管系统反应,故特别适合伴有心脏病的抑郁症患者^[12]。

1.4 5-HT及NA再摄取抑制剂(SNRIs)^[13] SNRIs通过显著抑制5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取,提高两者在突触间隙的浓度,从而发生抗抑郁作用,而对单胺酶无抑制作用。其代表药物有文拉法辛、度洛西汀等。其特点是在一定范围内当剂量加大时,疗效可能会增加,故抗抑郁作用起效快,但在高剂量时能抑制NE回收,因而可能出现高血压、出汗、震颤等不良反应。此外,SNRIs还可能发生软弱无力、头晕、口干、恶心等不良反应。

1.4.1 文拉法辛 文拉法辛是一类新型苯乙胺衍生物,短期或长期用药均能减少环一磷酸腺苷(CAMP)的释放,从而引起β受体下调,可用于治疗抑郁症和广泛性焦虑障碍,对合并广泛性焦虑障碍的抑郁症患者更有效^[14]。其特点是口服吸收好,抗抑郁起效快。其常见不良反应有恶心、出汗、乏力、焦虑、震颤、口干和性功能障碍,且与剂量有关。

1.4.2 度洛西汀 度洛西汀对5-HT和NA再摄取具有很强的抑制作用,能使大脑和脊髓中的5-HT和NA浓度升高。度洛西汀起效迅速,不良反应较少,抑制5-HT和NE重吸收的能力均强于文拉法辛,故主要用于治疗抑郁症^[15]。但有导致临床症状恶化和自杀的危险性,并且有升高舒张压和收缩压的危险,所以对心肌梗死和不稳定型冠心病患者慎用。

1.5 NA及DA再摄取抑制剂(NDRIs)^[16] NDRIs是氨基酮类新型抗抑郁药,主要作用机制为抑制NE

及 DA 的再摄取,增加 NE 及 DA 能功能,用于治疗各种抑郁症,特别适合双相障碍的抑郁症患者,较少诱发躁狂发作,且较其它抗抑郁药更为有效,已成为该病的首选药。但也可能有口干、失眠、头痛、恶心呕吐、性功能障碍、癫痫发作等不良反应。其代表药为安非他酮,安非他酮治疗抑郁症安全有效,抗抑郁作用与三环类抗抑郁药、SSRIs 及 SNRIs 相当,可用于各类抑郁。由于它临床应用安全、对性功能的影响最小,因此,它和舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、文拉法辛一同被称为抗抑郁药的“新五朵金花”。但其也有一定的不良反应,不宜睡前服药^[17]。

2 抑郁症药物治疗的新靶点

现今的一些经典的抗抑郁药仍无法在大多数抑郁症患者中获得很好的疗效,而且还存在不少不良反应,故有必要寻找抑郁症药物治疗的新靶点,近年来经过不断的努力,发现了一些新的靶点:

2.1 神经类固醇 主要药物有异孕(甾)烷醇酮(allopregnanolone, ALLO)和脱氢异雄(甾)酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)等。研究表明抑郁症可能与海马神经再生障碍有关,而此类药物具有拟 GABA 能神经元作用,可逆转海马神经元细胞的中毒和凋亡,同时还发现,适当的改变 ALLO 神经的反应性,可以导致 GABA 的失调^[18],所以 ALLO 对神经元有保护作用。

2.2 孤啡肽 FQ(N/OFQ)及其受体 孤啡肽 FQ 可能会抑制 5-HT、DA、NA 等神经递质的释放及转运,而孤啡肽 FQ 受体可能是研制新型抗抑郁药的靶点^[19]。

2.3 吲哚胺 2,3-双加氧酶 最近有研究表明,吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)是某些慢性炎症引发抑郁症的分子开关,IDO 降解色氨酸时产生的代谢物在某种程度上促进了抑郁症^[20]。这个研究可为今后抗抑郁症新药的开发提供新的思路。

2.4 激素 目前,激素(如甲状腺激素、肾上腺皮质激素、性腺轴激素等)可能的抗抑郁作用也备受人们关注,临床研究表明抑郁症与这些激素水平的变化有着一定的相关性,因此,在激素的研究中有可能诞生一类新的抗抑郁药^[21]。

2.5 Omega-3 多不饱和脂肪酸 研究表明经常食用鱼肉的人群不易患抑郁症,情感障碍患者的 Omega-3 脂肪酸的含量也明显低于正常人,与抗抑郁药合用,Omega-3 脂肪酸能帮助减轻症状^[22]。所以 Omega-3 脂肪酸可能对抑郁症的治疗有一定的发展前景。

3 特殊情况下抑郁症的药物治疗

抑郁症不仅机制复杂,治疗繁琐,而且在一些其他疾病情况下还很容易合并抑郁症:

3.1 脑卒中后抑郁 脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑血管病的常见并发症,是由脑卒中导致的一种继发性抑郁症,发病率随脑卒中发病率的增高而增高^[23]。在其对应治疗方面,不可逆性 MAOIs 不良反应大、禁忌较多,临床已基本不用,可逆性 MAOIs 如吗氯贝胺,目前为二线治疗药物,其在治疗重度抑郁发作有不错的疗效;SSRIs 有很好的疗效,其通过增加突触间隙 5-HT 的浓度而发挥作用,具有疗效好、不良反应少、耐受性好的特点,适用于各种类型和不同程度的 PSD 患者。研究表明一旦确诊为 PSD,治疗首选抗抑郁药 SSRIs^[23,24],有研究显示帕罗西汀治疗 PSD 显效率达到 93.1%,而且依从性好^[25]。

3.2 心力衰竭合并抑郁 心力衰竭(心衰)是各种器质性心脏病的终末阶段,临床极为常见,约占所有住院患者的 5%。抑郁合并心衰也十分常见,其发病率远远高于普通人群,研究表明,抑郁增加了心力衰竭的发病风险,严重影响着心力衰竭患者的生活质量,而且还对心力衰竭患者的预后起到了不良的影响^[26]。故对于心力衰竭合并抑郁患者抑郁的治疗不容忽视。其中,5-羟色胺再摄取抑制剂的心脏毒性和副作用较低,故选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗心脏病患者的抑郁症是安全、有效的,但该药能增加出血倾向和导致少见的大出血,并且患者存在自杀风险,故使用时要注意用法用量。三环类抗抑郁药在临床中一般不予使用,因为其具有类似 Ia 类抗心律失常药的药理作用,可阻止钠通道,导致传导障碍,引起体位性低血压,导致外伤等并发症,同时还会增加心率。而其他的抗抑郁药都还没有进入临床研究,所以目前针对心力衰竭合并抑郁最有效的还是 5-羟色胺再摄取抑制剂。

3.3 妊娠期抑郁 流行病学研究表明妊娠妇女 20% 有抑郁症状,10% 可诊断为重型抑郁,妊娠期抑郁症可增加自发性流产、妊娠剧吐、产力异常、产后出血等的发生率,也可导致产后抑郁症,危害严重^[27]。妊娠期抑郁症发病与妊娠期孕妇体内雌激素水平剧烈波动有关,研究表明雌激素和抗抑郁药联合使用可提高一般抗抑郁药的治疗效果,因为雌激素对单胺能系统、神经可塑性以及下丘脑-垂体-肾上腺轴都有影响,特别是对 5-羟色胺(5-HT)系统的作用更为显著,所以在治疗妊娠期抑郁时应该运

用一般抗抑郁药合并雌激素的方法^[28]。

4 结论与展望

抑郁症是一种高发的疾病,发病率还在不断上升,严重者常有自杀倾向。目前,药物治疗仍是抑郁症治疗的主要手段。三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂和可逆性选择性单胺氧化酶抑制剂、选择性NE再摄取抑制剂、5-HT及NA再摄取抑制剂、NA及DA再摄取抑制剂等对抑郁症均有着一定的疗效。选择性5-HT再摄取抑制剂,特别是五朵金花(氟西汀,帕罗西汀,舍曲林,西酞普兰,氟伏沙明),对5-HT的选择性高,对其它递质作用小,口服吸收良好,不良反应少,是抗抑郁的良药。目前也发现了一些抑郁症药物治疗的新靶点,如神经类固醇、孤啡肽FQ(N/OFQ)及其受体、吡啶胺2,3-双加氧酶、激素、Omega-3多不饱和脂肪酸等,将来有望从中产生新的抗抑郁药。总之,随着人们对抑郁症的关注,对抑郁症认识的不断深入,相信新的更好的抗抑郁药和抑郁症治疗方法将会应运而生。

【参考文献】

[1] Kessler RC, Berglund P, Demler O. The epidemiology of major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication(NCS-R)[J]. JAMA, 2003, 89(2): 3095.

[2] Kriston L, von Wolff A, Hölzel L. Effectiveness of psychotherapeutic, pharmacological, and combined treatments for chronic depression: a systematic review[J]. BMC Psychiatry, 2010, 10: 95.

[3] Youdim MB, Weinstock M. Therapeutic applications of selective and non-selective inhibitors of monoamine oxidase A and B that do not cause significant tyramine potentiation[J]. Neurotoxicology, 2004, 25(1-2): 243.

[4] 郭鹏, 丁素菊. 抗抑郁药物临床应用进展[J]. 药学服务与研究, 2009, 9(6): 405.

[5] Tandt H, Audenaert K. SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) and suicidality in adults, adolescents and children[J]. Tijdschr Psychiatr, 2009, 51(6): 387.

[6] Baldwin D, Woods R. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2011, 11: 342.

[7] Mullins CD, Shaya FT. Comparison of first refill rates among users of sertraline, paroxetine, and citalopram[J]. Clin Ther, 2006, 28(2): 297.

[8] Pogosova GV, Zhidko NI. Clinical effectiveness and safety of citalopram in patients with depression after myocardial infarction[J]. Kardiologiia, 2003, 43(1): 24.

[9] Westenberg HG, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants[J]. Int J Clin Pract, 2006, 60(4): 482.

[10] Lundbeck H, Takeda P. Lu-AA21004, a multimodal serotonergic agent, for the potential treatment of depression and anxiety

[J]. Drugs, 2010, 13(12): 900.

[11] Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials[J]. BMJ, 2010, 341: C4737.

[12] Haine SE, Miljoen HP. Mianserin and ventricular tachycardia: case report and review of the literature[J]. Cardiology, 2006, 106(4): 195.

[13] 朱宇欢. 新型抗抑郁药的临床应用[J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(7): 669.

[14] Aurora RN, Zak RS. Best practice guide for the treatment of nightmare disorder in adults[J]. J Clin Sleep Med, 2010, 6(4): 389.

[15] Racagni G, Popoli M. The pharmacological properties of antidepressants[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2010, 25(3): 117.

[16] Nakayama K. Mechanism of action of new generation antidepressants under development in Japan: focusing on dopamine neurotransmission[J]. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi, 2009, 29(3): 99.

[17] 陈瑞玲, 赵志刚. 抗抑郁症类药物的临床应用研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2007, 23(1): 54.

[18] Girdler SS, Klatzkin R. Neurosteroids in the context of stress: Implications for depressive disorders[J]. Pharmacol Ther, 2007, 116: 125.

[19] Gavioli EC, Calo'G. Antidepressant and anxiolytic-like effects of nociceptin/orphanin FQ receptor ligands[J]. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2006, 372: 319.

[20] Catena-Dell'Osso M, Bellantuono C. Inflammatory and neurodegenerative pathways in depression: a new avenue for antidepressant development[J]. Curr Med Chem, 2011, 18(2): 245.

[21] Joffe RT. Hormone treatment of depression[J]. Dialogues Clin Neurosci, 2011, 13(1): 127.

[22] Freeman MP, Rapaport MH. Omega-3 fatty acids and depression: from cellular mechanisms to clinical care[J]. J Clin Psychiatry. 2011, 72(2): 258.

[23] Zavoreo I, Basic-Kes V. Post-stroke depression[J]. Acta Clin Croat, 2009, 48(3): 329.

[24] 中国脑血管病防治指南编写委员会. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007, 102.

[25] Sondor H, Zsolt K. Clinical effectiveness and safety of paroxetine in post-stroke depression[J]. Orv Hetil, 2006, 147(50): 2397.

[26] Jassrsma T, Johansson P. Quality of life and symptoms of depression in advanced heart failure patients and their partners[J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2010, 4(4): 233.

[27] Marc L, Toureche N. Mind-body interventions during pregnancy for preventing or treating women's anxiety[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 7: CD007559.

[28] Estrada-Camarena E, Lopez-Rubalcava C. Antidepressant effects of estrogens: a basic approximation[J]. Behav Pharmacol, 2010, 21(5-6): 451.

[收稿日期] 2011-10-08

[修回日期] 2011-12-02