



抑郁症治疗进展

作者

上海第二医科大学附属瑞金医院神经内科 ···· 王 瑛 陈生弟

摘要

本文对抑郁症的治疗进展作了系统综述。选择性 5-羟色胺(HT)再摄取抑制剂(SSRI)疗效确定且不良反应少,是目前应用最广泛的抗抑郁药,作用于多种神经递质系统的药物如 5-HT/去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂(SNRI)、NE 和特异性 5-HT 能抗抑郁药(NaSSA)等也有确切的疗效。对于难治性抑郁症,一般需加用锂盐、非典型抗精神病药物等。各种抗抑郁药的疗效仍不够理想,大多数起效时间较慢,症状缓解不彻底。药物与心理联合治疗将明显提高疗效。

关键词

抑郁症; 抗抑郁药; 治疗

作者简介

王 瑛: 上海第二医科大学附属瑞金医院神经内科副主任医师, 主要从事老年痴呆、帕金森病和睡眠障碍的基础与临床研究及神经心理学。

【中图分类号】R749.4

【文献标识码】A

【文章编号】1672-9188(2005)03-164-04

抑郁症是一种常见的精神障碍,主要表现为情绪低落、兴趣减退、愉快感缺乏等,严重者可能消极自杀,在 20 世纪后期,本病已成为严重危害人类健康的疾病之一。

1994 年美国国家共病调查(NCS)结果表明,抑郁症终生患病率为 17.1%,男性为 12.7%,女性为 21.3%。美国于 2003 年进行的再次共病调查结果显示,抑郁症的终生患病率为 16%^[1]。另一方面,抑郁症也是高致残性疾病,每例患者平均年社会功能丧失约为 35.2 天。

研究显示,只有不到 10% 的抑郁症患者去过精神科就诊,20% 的抑郁症患者未使用过处方的抗抑郁药,而接受抗抑郁药治疗的抑郁症患者中,有半数在服药 5~6 个月之后就停药了。

抑郁症的治疗主要有:药物治疗、电休克治疗(ECT)、跨颅磁刺激治疗(TMS)、迷走神经刺激治疗(VNS)、睡眠剥夺治疗、光照治疗、精神外科

手术治疗以及心理治疗等。心理治疗主要有认知治疗、行为治疗、动力性心理治疗(dynamic psychotherapy)、人际关系治疗(interpersonal therapy)、还有家庭治疗(family therapy)、集体治疗(group therapy)和支持性心理治疗以及一些疗法的整合等。

药物治疗

根据抑郁症发病机制的假说,抗抑郁药主要作用于5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)等神经递质。主要有单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、三环类抗抑郁药(TCA)、四环类抗抑郁药、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)、5-HT/NE再摄取抑制剂(SNRI)、NE和特异性5-HT能抗抑郁药(NaSSA)等。

50年前,人们就开始应用MAOI来治疗抑郁症,由于其较为严重的不良反应,后被TCA所取代。但是,TCA对多种神经递质均有明显的作用,存在抗胆碱和对心血管系统的不良反应,过量服用甚至可作为自杀的工具。20世纪50年代后期到80年代后期,MAOI和TCA作为抑郁症药物治疗的主流持续了30年,直到SSRI出现为止。

SSRI的出现是抑郁症药物治疗的里程碑,原因在于其选择性地作用于5-HT系统,与TCA疗效相当,但不良反应明显减少,服用方便,治疗依从性好。氟西汀、帕罗西汀、

舍曲林、氟伏沙明和西酞普兰是大家熟悉的“五朵金花”,目前在临床上应用广泛。最近MacGillivray等对11项研究中2951例抑郁症患者接受SSRI和TCA对照治疗的疗效作了系统回顾和荟萃分析,确认SSRI的疗效与TCA相当,不良反应少,适用于抑郁症患者的治疗^[2]。

西酞普兰的左旋对映体escitapram,被称为第2代SSRI,具有明显的抗抑郁作用。Burke等用escitapram和西酞普兰对照治疗门诊抑郁症患者,发现两者疗效相当,但escitapram起效快,治疗1周后,患者MADRS和HAMD评分明显下降^[3]。目前此药尚未在国内上市。

继SSRI之后,又出现了5-HT/NE再摄取抑制剂(SNRI),代表药物为文拉法辛缓释剂(venlafaxine-XR,怡诺思)。Lecrubier等针对轻至中度门诊抑郁症患者,采用文拉法辛和丙米嗪进行随机双盲对照研究,结果发现,文拉法辛的疗效优于丙米嗪。Einarson等通过对多项随机对照研究的荟萃分析,发现文拉法辛缓释剂对抑郁症的疗效优于TCA和SSRI^[4],且起效更快,约为1周。

米氮平(mirtazapine,瑞美隆)属于NaSSA,在对NE和5-HT的调节方面不同于其他抗抑郁药,它不阻断神经递质的再摄取,而阻断突触前NE能神经元末梢的肾上腺素自身受体和对突触前5-HT能神经元末梢有抑制作用的 α 受体,可同时增加NE和5-HT的释放,但不阻断神经递质的再摄取。针对门诊抑郁症患者

的疗效对照研究显示,米氮平与氟米帕明以及米氮平与多塞平,疗效均相同。米氮平较少引起焦虑、激越、性功能障碍和恶心等不良反应。一项用于抑郁症治疗与SSRI的疗效比较研究显示,接受米氮平治疗者治疗1周就可见抗抑郁疗效,其起效时间比氟西汀、帕罗西汀和西酞普兰快^[5]。

最近,Pampallona等根据循证医学的原则对1123篇抗抑郁药治疗和心理治疗的研究论文进行了层层筛选,最后对其中16项符合以随机对照、药物治疗联合心理治疗和单独药物对照、可以排除其他干预因素为设计原则的研究进行了系统回顾,结论是:药物治疗联合心理治疗比单独使用药物治疗有更好的疗效,心理治疗增加了药物治疗的依从性^[6]。

心理治疗

美国国立精神卫生研究院(NIMH)于2002年进行的一项规模最大的抑郁症心理治疗研究,采用随机对照的方法,比较了丙米嗪、安慰剂、认知行为治疗、人际关系治疗的效果,结果表明,认知行为治疗、人际关系治疗和丙米嗪治疗,均有效且疗效相当。

认知行为治疗是抑郁症治疗中应用和研究最多的心理疗法,人际关系治疗是近年来较受关注的抑郁症心理疗法。这2种疗法已分别被证实能够有效缓解抑郁症急性期的症状,综合这2种疗法(认知行为分析系统,

CBASP)可治疗慢性抑郁症状,合并药物治疗可使有效率从48%提高到73%。Frank等的研究指出,人际关系治疗和认知行为治疗联合小剂量抗抑郁药都能降低抑郁症的复燃和复发率。而Hollon等的研究表明,在急性期药物治疗合并认知行为治疗,停药后认知行为治疗疗效仍能持续。Hensley等对97项设立对照并进行长期随访的抑郁症认知治疗研究进行系统回顾,结论是认知治疗的长期疗效明显超过TCA^[7]。

动力性心理治疗注重个体人格的形成,而不是现今时兴的以症状分类学为基础的某种精神疾病。但如今对于疗效的判断需要证明“是什么治疗对于哪一种疾病产生了疗效”,这就使得动力性心理治疗在疗效研究方面处于不利的地位。经典的精神分析治疗,由于时间长(往往要进行几年)等因素,论证其疗效非常困难,疗效的研究逐渐转向短程动力性心理治疗以及融合了认知行为治疗的认知分析治疗(cognitive analytic therapy)和融合了人际关系治疗的心理动力性人际关系治疗(psychodynamic interpersonal therapy)。这些短程的、结构严密的治疗容易掌握和研究,但比起药物治疗和认知行为治疗等,研究报道较少。Gallagher、Thompson、Barkham、Sharpiro等的研究分别证明,短程动力性心理治疗和动力性人际关系治疗对抑郁症的疗效与认知行为治疗相当^[8]。

抑郁症心理治疗的前景将会很

乐观,治疗方法会进一步发展。同时也需要循证医学研究更多地渗透到心理治疗领域。但这也可能会带来一个两难的处境,即一方面需要心理治疗向更便宜、更大众化、需要更少接受专业培训的治疗师的方向转变,另一方面治疗质量如何得到保证,会存在一条研究和应用之间的鸿沟。

ECT

从20世纪30年代起,ECT就被用来治疗精神疾病。有人认为ECT是无效且伤害大脑的治疗方法,有人认为其是精神科临床上最安全有效的治疗方法^[9]。为此,英国的精神病学家选择有对照组的ECT治疗研究进行了系统回顾和荟萃分析,得出以下结论,ECT治疗抑郁症是有效的(对照为模拟ECT,6项研究,256例患者),短期疗效优于药物治疗(18项研究,1144例患者),双侧ECT治疗的疗效优于单侧ECT的疗效(22项研究,1408例患者),治疗次数多的患者疗效优于治疗次数少者^[10]。

其他治疗

近年来,跨颅磁刺激治疗(TMS)用于抑郁症已经积累了不少资料。虽然TMS治疗抑郁症的机制尚未得到阐明,但动物试验发现,TMS的行为效应和神经内分泌效应与抗抑郁药相似^[11]。George等的一项平行对照研究结果表明,接受

TMS治疗的30例抑郁症患者的症状较空白对照组有明显改善。Berman等的研究表明,平均接受过4种抗抑郁药治疗均无效的患者,接受TMS治疗症状获得轻度改善,且具有统计学差异^[12]。Janicak等的研究则显示,TMS和ECT总体上的疗效相似^[13]。而Martin和McNamara对TMS治疗抑郁症的系统回顾却得出不同的结论^[14]。

难治性抑郁症

目前对难治性抑郁症的界定标准尚不统一,较多的学者认为,经过至少2种作用机制不同的抗抑郁药足够疗程和剂量的治疗仍无足够的疗效,可定为难治性抑郁症。还有学者认为,联用其他抗抑郁药后仍疗效欠佳者,才可定为难治性抑郁症。由于在抗抑郁药物治疗中,有30%~50%的抑郁症患者未获得满意的疗效,难治性抑郁症的治疗策略一直受到临床的关注。

从20世纪60年代末起,人们就开始将锂盐作为治疗抑郁症的增效剂,大量研究表明,合并锂盐可使半数以上的难治性抑郁症患者获得理想的疗效。Rouillon等综合了22份个案报道,22项开放性研究,5项开放对照研究及9项安慰剂对照研究,共969例患者的研究资料,进一步肯定了锂盐具有抗抑郁增效剂的作用。

以往研究结果显示,抑郁症患者存在甲状腺机能不足的证据,因此有不少关于甲状腺素治疗抑郁症,

特别是难治性抑郁症的疗效研究 Joffe等综合了11项研究(7项开放性研究、4项对照研究)结果发现,经TCA治疗无效的抑郁症患者,采用甲状腺素治疗,有效率达55%~60%^[15]。

由于非典型抗精神病药物对5-HT和多巴胺等多种受体有作用,因此人们尝试将其作为抗抑郁治疗的增效剂来治疗难治性抑郁症。首先是氯氮平,国内外研究都发现,其与抗抑郁药联用可提高临床疗效^[16],但由于较易出现粒细胞缺乏的严重不良反应而限制了其在临床的应用。Lane等的研究发现,单用利培酮可使原先抗抑郁药治疗无效的伴有精神病性症状的抑郁症患者获得较为理想的疗效^[17]。动物试验提示,氟西汀联用奥氮平比单独使用其中任一种药物更能提高细胞外DA、NE浓度。一项随机双盲对照临床研究发现,难治性抑郁症联用氟西汀和奥氮平比单用其中一种药物的疗效好^[18]。

除了药物治疗以外,人们还一直在探索新的非药物的生物性治疗方法。近年来由于迷走神经刺激治疗(VNS)应用于难治性癫痫取得了疗效,受此启发,有人提出对于难治性抑郁症可试用VNS。一项VNS治疗难治性抑郁症的开放性研究结果显示,治疗10周有效率为30.5%,最常见的不良反应为声音嘶哑,随后9个月的随访研究发现,疗效进一步提高^[19],神经心理学评估显示,VNS并不影响认知功能。但有关这种治疗方法的研究还较少,需要进一步积累符合循证医学原则的研究资料。

小结

目前,各种抗抑郁药物的疗效仍不够理想,大多数起效较慢,症状缓解不彻底。疗效评定主要依据症状缓解程度,未考虑到社会功能或生活质量。一些医生易于掌握、患者易于接受、疗程短而适合研究的心理治疗方法较容易在临床中推广,联合药物和心理治疗将明显提高疗效。

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). *JAMA*, 2003, 289(23): 3095-3105
2. MacGillivray S, Arroll B. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003, 326(7397): 1014
3. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63(4): 331-336
4. Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, et al. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther*, 1999, 21(2): 296-308
5. Thompson C. Mirtazapine versus selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60(Suppl 17): S18-S22
6. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, et al. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: A systematic review. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(7): 714-719
7. Hensley PL, Nadiga D, Uhlenhuth EH. Long-term effectiveness of cognitive in major depressive disorder. *Depress Anxiety*, 2004, 20(1): 1-7
8. Shapiro DA, Rees A, Barkham M, et al. Effects

of treatment duration and severity of depression on the maintenance of gains after cognitive behavioral and psychodynamic interpersonal psychotherapy. *J Consult Clin Psychol*, 1995, 63(3): 378-387

9. Fink M. ECT has proved effective in treating depression. *Nature*, 2000, 403(6772): 826
10. The UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2003, 361(9360): 799-808
11. Keck ME, Welt T, Post A, et al. Neuroendocrine and behavioural effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a psychopathological animal model are suggestive of antidepressant like effects. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 24(4): 337-349
12. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry*, 2000, 47(4): 332-337
13. Janicak PG, Dowd SM, Martis B, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression. *Biol Psychiatry*, 2002, 51(8): 659-667
14. Martin JL, Barbano MJ, Schlaepfer TE, et al. Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, 2: CD003493
15. Joffe RT. The use of thyroid supplements to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59(Suppl 5): S26-S29
16. Meizter HY. Suicide and schizophrenia: clozapine and the InterSePT study. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60(Suppl. 12): S47-S50
17. Lane HY, Chang WH. Risperidone monotherapy for psychotic depression unresponsive to other treatments. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59(11): 624
18. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(1): 131-134
19. Marangell LB, Rush AJ, George MS, et al. Vagus nerve stimulation for major depressive episodes: one year outcome. *Biol Psychiatry*, 2002, 51(4): 280-287

[收稿日期: 2005-01-27]