

常用抗抑郁药物的临床应用与展望

徐家玥, 秦舟, 徐珽*

(四川大学华西医院 药剂科, 四川 成都 610041)

【摘要】 抑郁症已成为世界第四大疾病, 对于抑郁症的治疗不容忽视。近年来通过对影响人体情绪的递质、受体的不断深入研究, 为抗抑郁药物的研发提供了方向。通过查阅相关文献, 对抗抑郁药物按照不同作用机制进行整理, 并对不同类型的抗抑郁药物的作用机制及其针对不同抑郁症症状的疗效进行阐述。

【关键词】 抑郁症; 抗抑郁药物; 作用机制; 疗效特点

【中图分类号】 R971.4

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)05-0009-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.05.003

Clinical application and prospect of commonly used antidepressants

XU Jia-yue, QIN Zhou, XU Ting*

(Department of Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Depression has become the fourth largest disease in the world, and the treatment of depression can not be ignored. In recent years, in-depth studies on the monoamine transmitters and receptors that affect human emotions have provided a direction for the development of antidepressants. By reviewed the relevant literature, drugs are classified according to mechanism. The difference on the mechanism of antidepressant and their curative effects for different symptoms of depression are summarized.

【Key words】 depression; antidepressant; mechanism; therapeutic effect

抑郁症是一类以情绪障碍为主要症状, 可能伴发出现焦虑、幻觉、妄想等症状的精神疾病。主要的临床症状包括悲观、无愉快感等低落心境; 思维反应迟钝、语言减少、难以集中注意力等认知功能损害; 兴趣下降、生活懒散等对日常社交的回避; 严重抑郁症患者常会伴有自杀的消极观念或行为。抑郁症患者提出的不适往往体现在躯体上的症状, 而使得非专科医生忽略其本质的情绪症状。

另外, 许多慢性疾病与抑郁症的发病具有相关性, 其中包括心脏病、关节炎、哮喘、慢性肺病、高血压和偏头痛等^[1]。同时, 抑郁症也会降低慢性疾病患者的生活质量^[2], 增加患者的残疾程度^[3], 以及降低患者对基础疾病治疗的坚持^[4]。

本文从作用机制出发, 对现有抗抑郁药物的临床应用特点进行归纳总结, 并对新型抗抑郁药物的

研究进展进行综述。

1 抑郁症的发病机制

抑郁症的发病机制至今仍未阐明, 也存在较多争议。经典的单胺假说指出, 去甲肾上腺素 (NE) 和 5-羟色胺 (5-HT) 这两种神经递质与人的情感调节密切相关, 当单胺活性正常时, 个体无抑郁表现, 但如果 NE 或 5-HT 水平下降, 抑郁症状即表现出来。比如 NE 减少与精力下降、注意力难以集中等问题相关, 尤其是前额叶皮质处的 NE 减少, 可能导致警觉性、注意力集中、决策及信息处理方面的问题。5-HT 功能存在异常的患者可能表现出悲哀、伤感、罪恶感或自杀倾向。

近年来, 随着研究的不断深入, 我们发现除了以上神经递质单胺假说外, 神经内分泌如下丘脑 -

【收稿日期】2018-05-07

【作者简介】徐家玥, 大学本科, 药师; 研究方向: 临床药学; E-mail: 303557034@qq.com

【通信作者】* 徐珽, 博士, 主任药师; 研究方向: 医院药学; E-mail: tingx2009@163.com

垂体-肾上腺轴过度活跃、炎症和促炎症机制、神经营养因子等均对人体情绪、认知的调节具有一定的作用。比如我们发现甲状腺功能减退的患者,除甲状腺功能指标异常外,在临床症状的表现上也有抑郁症患者的相似症状。而检查抑郁症患者的内分泌指标,往往也会发现有异常结果。另外,Pariente^[5]发现难治性抑郁症患者存在炎症水平(血浆IL-6)升高,而且高IL-6水平的患者对抗抑郁药的应答率也偏低,其研究结果表明促炎性细胞因子增加了色氨酸的代谢产物,其代谢产物具有神经毒性,使得人体神经形成和神经元的存活率下降^[5]。

根据对抑郁症机制的研究,针对调控人体情绪的不同单胺递质、受体的药物的研发是新型抗抑郁药物的发展趋势。

2 传统抗抑郁药

2.1 三环类抗抑郁药

三环类抗抑郁药(TCAs)发现于20世纪50年代,是一类以7个元素的杂环两边各连接一个苯环为核心结构的药物。TCAs的作用机制为非选择性的抑制NE再摄取,并不同程度的抑制5-HT再摄取,使突触间隙中NE和5-HT有效浓度增加。此外,此类药物对组胺、胆碱能等其他一系列受体均有一定效应,从而发挥抗抑郁作用。目前,被FDA批准上市的TCAs包括丙咪嗪、地昔帕明、氯米帕明、阿米替林、多塞平等。由于结构类似,马普替林有时也被划归于TCAs中。TCAs中的氯米帕明因为同时具有较强的5-HT能及NE能效应,使得该药也可为强迫障碍的患者带来获益^[6-7]。

TCAs常见的不良反应有口干、恶心、便秘、排尿困难、肝功能异常、多汗、睡眠紊乱、疲劳等,这些不良反应可能多为一过性。TCAs的严重不良反应为心脏毒性,可导致直立性低血压、心动过速、传导阻滞等。TCAs可抑制钠、钙、钾离子通道,导致QT间期延长,继而导致严重的心律失常甚至死亡。其中马普替林导致QT间期延长最显著。

TCAs曾被视为抑郁症一线治疗选择,但由于其不良反应及潜在的过量死亡风险,目前一般仅应用于难治性抑郁症患者^[8-9]。因其具有的心脏毒性,对于50岁以上的患者,用药前应行心电图检查,如果患者出现头晕,还应针对直立性低血压展开监测。对于高龄、共病心血管及代谢疾病、先天性长

QT综合征家族史、女性、联用代谢抑制剂及可延长QT间期的药物、低钾血症的患者,应高度谨慎TCA的选用。

2.2 单胺氧化酶抑制剂

1952年,医生发现使用异烟酰异丙胍治疗结核病的患者,其心境、食欲及幸福感显示出显著的提升,进而发现异烟酰异丙胍可以抑制胞质内的单胺氧化酶,从而引起单胺类神经递质降解减少,提高突触前膜5-HT、NE及多巴胺(DA)水平,最终改善抑郁症状,而发现了单胺氧化酶抑制剂类抗抑郁药物。因为该类药物可升高5-HT、NE及DA水平这一多重作用机制,当TCAs难以奏效时,单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)是那些对TCAs的NE能效应无应答的患者的又一治疗选择,尤其适用于非典型抑郁症患者^[10]。

非选择性MAOIs(同时抑制MAO-A及MAO-B)包括苯乙肼、异卡波肼及反苯环丙胺。该类药物常见的不良反应包括体位性低血压、心动过速、头晕头痛、口干等。非选择性的MAOIs由于对胃肠黏膜中的MAO亦有较强的抑制作用,可能造成肠道内的酪胺无法被降解,进而导致NE在短时间内大量蓄积,最终导致高血压危象等严重的不良反应。因此,使用MAOIs的患者须遵循低酪胺饮食,避免使用成熟干酪、大豆制品、酒类、酸牛奶等。然而,使用司来吉兰透皮贴剂无需规避上述饮食禁忌。同时,因为该类药物会抑制5-HT的代谢,所以与具有较强5-HT能效应的药物联合使用可能导致5-HT综合征,主要症状包括腹痛、腹泻、出汗、无精打采、震颤、精神状态改变及心血管休克。

新型的MAOIs吗氯贝胺为选择性单胺氧化酶抑制剂,选择性抑制存在于中枢的NE和5-HT的代谢酶MAO-A,对其他部位的MAO抑制作用轻微。其选择性使得该类药物在安全性方面有所改进,不产生高血压危象及明显的肝毒性等严重不良反应^[11-13]。被批准用于治疗帕金森病的司来吉兰也被划归为选择性MAOIs,该药选择性抑制MAO-B。研究显示,对于帕金森合并抑郁症的患者,使用大剂量的司来吉兰可以有效改善抑郁症状^[14]。

3 新型抗抑郁药

3.1 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)是目

前临床应用最为广泛的一类抗抑郁药。在大部分诊疗流程中,均作为抗抑郁症的一线治疗药物。此类药物的作用机制是选择性抑制突触前膜对 5-HT 的再摄取,使突触间隙的 5-HT 含量升高,从而增强 5-HT 的作用达到抗抑郁效果。因为该类药物对 5-HT 再摄取的高选择性,对其他递质及受体的作用微乎其微,所以 SSRIs 的耐受性及安全性均较好。

SSRIs 包括氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰、艾司西酞普兰及氟伏沙明。除了已经得到充分验证的抗抑郁疗效外,此类药物也已成为多种焦虑障碍的一线治疗药物,这一点对于抑郁症共病或继发焦虑障碍的患者尤为受用。

即使同为选择性 5-HT 再摄取抑制剂,SSRIs 间也存在着对于抑郁症不同症状特点的疗效优势。

氟西汀主要对 5-HT₂ 受体起兴奋作用,该受体与睡眠的关系密切,受体激动剂可以引起睡眠的减少^[15],所以对于抑郁症的精神运动性抑制,以及无力、疲乏感等症状有显著的改善作用。另外,5-HT₂ 是中枢重要的抑制食欲调控因子,所以氟西汀对于伴有神经性贪食症的抑郁症患者有更好的疗效。

帕罗西汀是同时被批准用于治疗社交焦虑障碍和广泛性焦虑症的 SSRIs 类药物^[16],对抑郁症伴有焦虑症状、惊恐障碍的患者有更好的疗效。

舍曲林在高剂量下也可抑制 DA 再摄取,DA 对于驱力、犒赏及动机关系具有重要影响,因此舍曲林通过增加 DA 的作用可以改善抑郁症患者动机及兴趣下降方面的症状。在临床应用中,舍曲林在治疗忧郁型抑郁症方面疗效优于氟西汀和帕罗西汀^[17],在精神病性抑郁症方面,疗效优于帕罗西汀^[18]。

西酞普兰及艾司西酞普兰对 5-HT 受体具有高度的选择性,尤其是艾司西酞普兰,在去除了西酞普兰中无效的 R 型异构体后,只留有其 S 型异构体,在合并焦虑的抑郁症人群中能够快速起效。与其他 SSRIs 进行比较,艾司西酞普兰显示出更高的有效性和治愈率。

SSRIs 相关的不良反应有:①消化系统的不良反应包括便秘、腹泻、口干、恶心、厌食等。此类不良反应多发生在患者开始用药治疗的前 1 个月内,其中氟伏沙明是 SSRIs 中引起恶心、便秘几率最大的药物。继续治疗,以上不良反应会明显减少。②神经系统的不良反应包括锥体外系反应、非特异性抽搐、震颤、头痛、焦虑等。同样,此类不良反

应也多发生在开始用药治疗的初期,其中帕罗西汀和氟伏沙明引起神经方面副作用的几率更高。对于锥体外系反应(EPS)最常见的症状为静坐不能,其次为肌张力障碍、震颤麻痹、迟发性运动障碍等,该类物质中使用氟西汀发生 EPS 的几率最高。③性功能障碍的不良反应包括勃起困难、性欲减退或消失等。SSRIs 几乎没有心脏方面的毒副作用,引起的心血管系统副作用多为心跳轻微减慢,且一般发生在已存在心脏基础疾病的患者中^[19]。尽管如此,SSRIs 的安全性仍优于 TCAs,相比于传统抗抑郁药使用更为容易及安全。

3.2 去甲肾上腺素和 5-羟色胺再摄取抑制剂

获 FDA 批准治疗抑郁症的去甲肾上腺素和 5-羟色胺再摄取抑制剂(SNRIs)包括文拉法辛、度洛西汀及米那普仑等。与 TCAs 类似,SNRIs 属于双通道药物,可以同时抑制 5-HT 及 NE 在突触前膜的重吸收,但选择性更高,对胆碱能以及组胺受体无亲和力,进而在保留治疗效应的同时减少了心血管系统的不良反应,安全性更高,SNRIs 的其他不良反应与 SSRIs 类似。

尽管 SNRIs 研发的发生点在于在 SSRIs 的基础上增加一种单胺通道以增强抗抑郁疗效,但至于这一目标是否真正实现,目前仍存在争议。其中一部分原因在于,我们难以确定新增加的 NE 能效应何时开始起效。证据提示,SNRIs 平均而言略优于 SSRIs,但证据效力在不同 SNRIs 中并不等同。如前所述,不同的抑郁症状可能由于不同单胺递质对不同大脑脑区的影响所致,所以,不同特点的抑郁症状对抗抑郁药物的应答各有优劣。例如,SNRIs 可能更适用于存在显著疼痛症状的患者。对于难治性抑郁症患者,虽然度洛西汀和文拉法辛的 NE 再摄取抑制效应可能弱于某些 TCAs,不如 TCAs 疗效显著,然而,针对此类抑郁症患者,文拉法辛的疗效仍优于 SSRIs。

3.3 去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂

安非他酮是惟一种获 FDA 批准治疗抑郁症的 NDRI。该类药物的作用机制主要是抑制 NE 及 DA 的再摄取,对 5-HT 几乎没有效应,所以此类药物没有厌食及性功能障碍的不良反应,当在抑郁症治疗过程中为了避免某些特定不良反应,或对于那些使用 SSRIs 出现显著性功能障碍的患者,安非他酮可以作为一种选择。该类物质单独应用治疗抑

郁症时的疗效与其他抗抑郁药相似,但因其独特的药理作用,多作为联合用药时为SSRIs等一线药物提供增效作用的药物。

安非他酮的不良反应较少,安全性较好,常见的不良反应包括头痛、头晕、恶心、口干、失眠及瘙痒等。需要注意的是,使用安非他酮速释制剂时,患者发生惊厥的几率高于一般人群,但使用安非他酮缓释制剂时的惊厥风险降低至接近正常人群的上限,并且癫痫的发生与药物剂量有明显的相关性。

3.4 其他机制抗抑郁药

3.4.1 5-羟色胺受体拮抗和5-羟色胺再摄取抑制剂(SARIs) 曲唑酮为较弱的5-HT再摄取抑制剂,可同时阻断5-HT_{2A}及5-HT_{2C}受体,因此具有较强的镇静作用。目前,低剂量(25~100 mg)曲唑酮常被超说明书适应证应用于治疗失眠方面,且该药半衰期较短,具有很少引起患者次日过度镇静遗留效应的优点,与苯二氮草类镇静助眠药物相比,该药无成瘾性,可以相对较长时间用药^[20]。在较高剂量(150~400 mg·d⁻¹)下,该药则发挥抗抑郁作用^[21],该药亦多作为一线抗抑郁药物的增效剂联合使用,对于伴有失眠症状的抑郁症患者,该药的镇静作用可以为患者带来更大获益。

3.4.2 去甲肾上腺素能及特异性5-羟色胺能抗抑郁剂(NASSAs) 米氮平并非再摄取抑制剂,其5-HT及NE能效应来自继发机制,一方面通过阻断 α_2 肾上腺素能受体增加5-HT和NE的释放,另一方面突触间隙增加的NE可以通过激活5-HT能神经元胞体上的 α_2 受体而增强5-HT能神经元的放电率,所以该药能够快速发挥改善抑郁症患者情绪及躯体症状的疗效^[22],抗抑郁药物的起效时间缩短,有助于减少患者的功能损害,并降低自杀的危险性,提高抑郁症急性期的治愈率。同时,作为一种强效抗组胺药,米氮平是新型抗抑郁药中镇静效果最强的,对于伴有睡眠障碍的抑郁症患者,该药可以有效地缩短患者入睡时间,延长总睡眠时间;对于伴有食欲降低、体重下降症状的患者,米氮平的组胺受体阻断作用亦具有改善患者食欲的作用。

米氮平常见的不良反应有过度镇静、嗜睡、体重增加、浮肿等,罕见的不良反应有粒细胞缺乏,在治疗期间注意监测血常规。

4 小结

抑郁症患者的特异性症状可能与相关的单胺能通路功能异常有关,而可以有针对性地选择不同作用机制的药物。

在传统抗抑郁药中,单胺氧化酶抑制剂的多巴胺能效应最强,因为此类药物可减少突触DA的降解。新型抗抑郁药中,安非他酮的多巴胺能效应最强,但该药的多巴胺效应相对比较温和。SNRIs类药物文拉法辛在很高的剂量下具有轻度的DA能效应,而SSRIs类药物舍曲林在高剂量下也可抑制DA再摄取。若希望强调DA能效应,则需要联用神经兴奋剂或第二代抗精神病药,例如低剂量的阿立哌唑。多种药物可以升高NE水平。传统抗抑郁药中,TCA主要作用于NE能;对于大部分TCA而言,其对NE再摄取抑制的选择性高于5-HT。新型抗抑郁药中,安非他酮及SNRIs具有NE能效应。除安非他酮外,绝大多数抗抑郁药物可增强5-HT能活性,其中最常使用的一类药物为SSRIs。

目前,针对抑郁症靶目标的研究逐步深入,抗抑郁药物的研究也取得了一定的进展,比如研究发现5-HT作为一个重要的情绪调节因子具有很多亚型,不同亚型与自杀、抑郁情绪、精神疾病的关系并不相同,这为研究开发新型抗抑郁药物提供了新的思路,阿戈美拉汀是一种褪黑激素类抗抑郁药,其对5-HT_{2C}受体具有抑制作用,使额叶皮质的DA和NE活动增加,达到治疗重度抑郁的疗效^[23]。又如除单胺假说外,越来越多的研究表明,谷氨酸作为一种中枢神经系统兴奋性递质,可能在难治性抑郁症的治疗过程中起一定作用,所以对于难治性抑郁症在其他药物及ETC治疗均无效时,氯胺酮作为谷氨酸NMDA受体拮抗剂可能有效^[24],虽然氯胺酮的临床应用前景并不乐观,但其作用机制为抗抑郁症的新药研究提供了又一新的思路。

难治性抑郁症是抑郁症患者群体中数量庞大的一个群体,且该群体患者治愈率较低、复发率较高、生活质量下降、可能对现有抗抑郁药物的应答不佳,新型抗抑郁药物的研发有望对难治性抑郁患者的情绪改善以及疾病控制带来获益。抗抑郁药物的发展仍旧需要基于对疾病发病机制及相关递质、受体、通路的进一步研究,新靶点的发现将是更新一代抗抑郁药物的发展方向。

【参考文献】

- [1] Patten S B, Williams J V, Lavorato D H, et al. Major depression as a risk factor for chronic disease incidence: longitudinal analyses in a general population cohort[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2008(30):407-413.
- [2] Burgel P R, Escamilla R, Perez T, et al. Impact of comorbidities on COPD-specific health-related quality of life[J]. Respir Med, 2013(107): 233-241.
- [3] Deschenes S S, Burns R J, Schmitz N. Associations between depression, chronic physical health conditions, and disability in a community sample: a focus on the persistence of depression[J]. J Affect Disord, 2015(179):6-13.
- [4] Krass I, Schieback P, Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review[J]. Diabetes Med, 2015(32):725-737.
- [5] Pariante C M. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2017, 27(6):554-559.
- [6] 于丽明,金卫东.舍曲林与氯米帕明治疗强迫症的临床对照研究[J].中国民康医学, 2006, 18(3):169-171.
- [7] 中华医学会精神医学分会,中国强迫症防治指南2016(精编版)[J].中华精神科杂志, 2016, 49(6):353-366.
- [8] B C, Clinical Practice Guidelines and Protocols in British Columbia. Major Depressive Disorders in Adults: Diagnosis and Management [EB/OL]. (2013-12-15)[2018-06-06]. www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/diagnosis-treatment/drc-20356013.
- [9] BAP, British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology Guidelines[J]. Journal of Psychopharmacology, 2015, 29(5):459-525.
- [10] Henkel V, Mergl R, Allgaier A K. Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach [J]. Psychiatry Res, 2006, 141(1):89-101.
- [11] 唐济生,翟静,刘连启,等.吗氯贝胺治疗抑郁症双盲对照研究[J].中国神经精神疾病杂志, 2001, 27(1):69.
- [12] 王树阳,牛俊红,孙太起,等.吗氯贝胺与氯咪嗪治疗抑郁症的对照研究[J].神经疾病与精神卫生, 2002, 2(3):31-32.
- [13] 孙凯,孙凡,朱亮.单胺氧化酶抑制剂在临床方面的应用[J].现代生物医学进展, 2014, 14(6):1180-1182.
- [14] 蒋雨平,蒋雯巍.司来吉兰的临床研究进展及安全性[J].中国临床神经科学, 2012, 20(4):424-433.
- [15] 靳照宇,库宝善,姚海燕,等.5-HT_{1A}和5-HT₂受体功能与觉醒、睡眠成分关系的研究[J].中国药理学通报, 2000, 16(2):208-211.
- [16] Wagstaff A J, Cheer S M, Matheson A J, et al. Paroxetine: an update of its use in psychiatric disorders in adults [J]. Drugs, 2002, 62(4):655-703.
- [17] 喻东山.舍曲林在精神疾病中的应用[J].医学研究生学报, 2009, 22(4):434-437.
- [18] Schatzberg A F. New approaches to managing psychotic depression [J]. J Clin Psychiatry, 2003, 64(Suppl.):S19-S23.
- [19] 孙钰,郭歆,李焕德.5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)副作用的深入比较[J].中南药学, 2007, 5(2):151-156.
- [20] 曹非,张磊,夏元鹏,等.曲唑酮治疗失眠、抑郁剂焦虑并存患者临床观察[J].中国明康医学, 2012, 24(14):1681-1711.
- [21] 徐俊冕.曲唑酮临床应用研究的进展[J].国外医学精神病学分册, 2002, 29(2):65-67.
- [22] 司天梅,方贻儒,李涛,等.米氮平治疗抑郁障碍的临床使用[J].中国心理卫生杂志, 2014, 28(8):634-640.
- [23] 薄蕾,薛玲.5-HT_{2C}受体与抑郁症相关性研究进展[J].医学研究杂志, 2012, 41(6):5-7.
- [24] 马云,毛佩贤,任艳萍,等.氯胺酮治疗难治性抑郁症的进展及机制[J].中华精神科杂志, 2014, 47(3):183-184.

勘 误

《临床药物治疗杂志》2018年第1期第6页《儿童流行性感冒的诊治与预防策略》中表2做如下修改:

原“9~11个月”行“治疗剂量”列下的:“3.5 mg/次”改为“每次 3.5 mg•kg⁻¹”;原“9~11个月”行“维持剂量”列下的:“3.5 mg/次”改为“每次 3.5 mg•kg⁻¹”;原“0~8个月”行“治疗剂量”列下的:“3 mg/次”改为“每次 3mg•kg⁻¹”。