

抗抑郁药物研究进展

姜芳, 全继平, 邹春兰

【摘要】 抑郁症是一种发病率较高的精神系统疾病, 病程较长, 且反复发作, 严重威胁患者心理健康, 降低患者生活质量。临床主要治疗药物包括三环类、羟色胺再摄取药物、去甲肾上腺素 (NA) 及 5-羟色胺 (5-HT) 重复摄取药物、NA 及其重复摄取药物、神经类固醇、激素类药物等, 本文就以上主要抗抑郁药物研究进展进行综述, 旨在为寻求治疗效果更好, 起效更快及不良反应更小的药物提供可靠性的研究依据。

【关键词】 抑郁症; 药物治疗; 综述

【DOI】 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2017.21.084

抑郁症是精神系统疾病中较常见的一种疾病, 临床发病率较高, 主要临床表现为抑郁、悲伤、沮丧、绝望等情绪性症状, 患者多伴有不同程度的睡眠障碍、社交恐惧等, 严重者有较高的自杀性倾向, 严重影响日常生活及职业发展等^[1-2]。调查显示, 抑郁症已成为发病率较高的疾病之一, 且患者数量逐年上升。该疾病病情复杂、易反复, 严重者可在入院治疗期间频繁出现自杀表现或多次入院治疗。抑郁症可单独发病, 也可合并其他病症。目前, 抑郁症发病机制尚不明确, 但多数学者认为, 抑郁症是心理、生理及社会因素共同作用的结果^[3]。心理及社会反应的应激状态是造成抑郁症治疗效果不理想的主要原因, 且抑郁症残留症状及发病频率是抑郁症患者病情发展及严重的危险因素, 因此抗抑郁药物不仅需要治疗抑郁症主要症状, 还需消除抑郁症残留症状, 控制发病频率^[4-6]。本文就抗抑郁药物研究进展进行综述, 现报道如下。

1 抗抑郁药物

传统治疗抑郁症多使用抗抑郁药物进行治疗。对于病情较轻的抑郁症患者建议给予心理治疗, 若病情继续发展至中度、重度, 可使用抗抑郁药物减轻其抑郁症状, 缓解其自杀或悲伤绝望情绪, 但仍需结合心理治疗。传统治疗药物有三环类药物, 如多塞平、去甲丙咪嗪及阿米替林等。近年来, 抗抑郁药物有了新发展, 出现了如靶类药物、羟色胺再摄取药物 (SSRI) 等药物。

1.1 SSRI 目前, SSRI 在抑郁症中应用范围较广、应用率较高, 可特异性抑制突触前膜, 并对突触间隙产生摄取作用, 合成 5-羟色胺 (5-HT), 提高 5-HT 浓度, 强化神经冲动传导, 从而对抑郁症状产生治疗效果。研究发现, 组胺受体、肾上腺素受体等其他受体与 5-HT 间无特异性反应, 提示 SSRI 安全性较高, 且起效较快, 同三环类药物比较, 治疗效果相当, 且具有用量少、生物利用率高、不良反应较少等优点, 代表药物有舍曲林、氟西汀、氟伏沙明、西酞普兰。其中舍曲林、氟西汀临床应用率较高。

1.1.1 舍曲林 目前, 不建议妊娠期抑郁症患者使用舍曲林治疗。研究发现, 男抑郁症患者及除妊娠期的女抑郁症患者

应用舍曲林进行治疗, 其治疗效果较好^[5]。舍曲林可促进去甲肾上腺素合成与释放, 且不会引起帕金森综合征, 或增多泌乳合成量, 可缓解患者认知及注意力障碍, 尤其是对于脑卒中后伴神经功能缺损等后遗症并出现抑郁症状的患者, 可有效缓解临床症状, 缩短住院时间^[7]。研究表明, 舍曲林可引起恶心、头痛、眩晕等不良反应, 但均较轻微。

1.1.2 氟西汀 氟西汀最初在美国应用于临床, 属于 SSRI 早期应用药物, 对 5-HT 在体内的重复摄取可引发高度特异性抑制作用, 不会影响除此之外的神经受体, 药物应用安全性较高, 对抑郁症的老年患者治疗效果良好, 且对强迫症及恐惧症同样具有良好的治疗效果。研究表明, 氟西汀可有效改善患者认知障碍, 缓解抑郁症状, 进而减轻因焦虑或抑郁症状引发的生理症状, 改善脑卒中患者出现的恐惧、抑郁等负面情绪^[8-10]。氟西汀在治疗期间可产生恶心、呕吐等胃肠道反应及眩晕、头痛等不良反应, 但程度较轻微。

1.2 去甲肾上腺素 (NA) 及 5-HT 重复摄取药物 (SNRIs)
SNRIs 可通过抑制 5-HT 及 NA 重复摄取作用, 提高二者在突触间隙内的浓度, 进而对抑郁症进行治疗, 但却无法抑制单胺酶, 其代表药物有度洛西汀、文拉法辛, 该类药物治疗特点是在特定应用剂量内, 可不断提升治疗效果, 但若超过最高限, 可逐渐降低抗抑郁作用, 且可出现较多不良反应, 如高血压、肢体震颤及出汗等。

1.2.1 度洛西汀 度洛西汀是一种在 NA 及 5-HT 重复摄取过程中具有强烈抑制性作用的药物, 可增加 NA 及 5-HT 在人体脊髓及大脑组织内的浓度, 具有起效快、不良反应少等优点, 对抑郁症状的治疗效果较强, 但具有加重抑郁症状, 提高自杀倾向、升高血压的风险, 因此, 心肌梗死伴发抑郁症状或冠心病不稳定型伴发抑郁症状的患者应尽可能避免使用度洛西汀。

1.2.2 文拉法辛 文拉法辛临床应用时间较短, 不论用药时间长短, 均可导致使用者出现不同程度的环磷酸腺苷 (cAMP) 合成量减少, 进而降低 β 受体释放量, 适用于抑郁症及焦虑症患者的治疗。该药物的作用特点是口服吸收效果良好, 起效较快, 且可出现不同程度的不良反应, 如出汗、全身疲乏、肢体震颤、恶心及焦虑症状等, 部分可见性功能障碍, 可能存在加重抑郁症状、使焦虑症状恶化的风险。临

床实践发现, 药物不良反应与使用剂量无关, 但抗抑郁症治疗能力弱于度洛西汀。

1.3 NA 及其重复摄取药物 (NDRIs) NDRIs 是近年来应用于临床的抗抑郁症药物, 主要通过抑制 NA 及其重复摄取功能, 提高 NA 及多巴胺 (DA) 的治疗效果, 从而有效治疗抑郁症, 对于抑郁症双相障碍型的治疗效果优势更明显。但需要注意的是, 该药物治疗抑郁症偶见躁狂症发生, 但睡眠障碍、头部疼痛、口干、恶心呕吐等不良反应发生风险高, 代表性药物有安非他酮。安非他酮治疗抑郁症的临床效果较好, 且安全性高, 其治疗效果与传统抗抑郁治疗药物, 如三环类药物效果相当, 具有广泛的抗抑郁作用, 但对性功能影响较小, 因此在抑郁症中的应用率较高, 但存在不良反应发生, 建议不在睡前用药^[10-11]。

2 抑郁症药物靶点

2.1 类固醇与神经系统靶点间的关系 研究发现, 异孕甾烷醇酮及脱氢异雄甾醇均为针对神经系统靶点的治疗药物。对于神经系统中的 γ -氨基丁酸 (GABA) 胆碱能神经元, 该药物与其在体内的作用相似, 由此逆转神经元凋亡过程及中毒进程, 且调整对异孕甾烷醇酮药物在体内的效应性作用, 可促进 GABA 在体内发挥作用及纠正代谢异常, 提示该药物可在一定程度上保护神经元。

2.2 炎性反应与吲哚胺 2-3 双加氧酶 (IDO) 间的关系 IDO 作用于人体, 可产生慢性炎性反应, 进而引发抑郁症。研究发现, IDO 在色氨酸降解过程中可产生对抑郁症的病情发展具有推动作用的物质, 可针对此过程对抗抑郁症药物展开研究。

2.3 激素类药物 研究发现, 目前应用的激素类药物, 如甲状腺激素、肾上腺皮质激素及性腺激素等, 具有不同程度的抑郁症治疗效果。研究发现, 约 50% 的抑郁症患者体内存在不同程度的下丘脑-垂体-肾上腺皮质 (HPA) 混乱, 提示能够促使 HPA 轴恢复正常的药物均对抑郁症产生治疗效果。且另 1 项与激素类药物相关的研究表明, 抑郁症的病情发展与相关激素在体内的浓度相关^[12]。2009 年, 有效成分是阿戈美拉汀的激动褪黑素类药物用于治疗成人抑郁症。研究证实, 阿戈美拉汀具有强化神经元再生的功能, 促使头部神经元增加可塑性, 从而发挥明显抑郁症治疗效果, 具有起效时间短, 治疗效果良好。

2.4 多不饱和脂肪酸 研究发现, 多食鱼肉有助于降低抑郁症发生风险, 情感障碍患者体内 Omega-3 脂肪酸 (PUFAs) 浓度较正常水平更低。该类药物联合其他抑郁症治疗药物有助于降低抑郁症临床表现, 可进一步研究。

3 讨论

抑郁症是精神科多发疾病, 其发病率逐年上升, 严重影响患者生理及心理健康, 提高患者自杀风险。该疾病为遗传、心理及社会因素等综合作用的结果^[13-14]。目前, 针对中、重

度抑郁症多予以药物治疗, 轻度抑郁症建议由医疗机构的心理门诊进行治疗。SSRI 及双重再摄取抑制剂 (SNRI) 是临床应用率较高的治疗药物类型, 三环类抑郁症治疗药物在临床应用时间最长。研究发现, 单胺氧化酶类药物对抑郁症具有治疗效果, 其中部分药物对人体具有特异性及可逆性。SNRIs、NDRIs 对抑郁症也具有治疗效果, 其代表药物包括氟西汀、舍曲林等, 均可对 5-HT 产生良好的特异性作用, 且不良反应发生率较低, 目前已成为抑郁症的首选治疗药物^[15]。近年来, 医学研究逐渐发现体内针对抑郁症进行治疗的新靶点, 比如作用于神经系统的类固醇药物、激素类药物、IDO 及 PUFAs 等, 针对新靶点可研发新型抑郁症治疗药物, 或对现有药物开拓新的治疗方向, 从而科学合理的治疗抑郁症。研究发现, 将细胞因子纳入治疗方案对抑郁症患者进行治疗, 比如丙肝、干扰素 α 等, 均可造成患者出现轻重不等的记忆力下降及厌食症状, 但若停药, 上述症状均可消失。

参考文献

- [1] 周锡芳, 石海虹, 薛蓓蕾, 等. 抑郁症综合干预的研究进展 [J]. 中国疗养医学, 2014, 23 (2): 113-114.
- [2] 侯家琪. 抑郁症中医辨证施食研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [3] 范志雄, 谢和辉. 抑郁症的药物治疗进展 [J]. 2012, 30 (3): 178-181.
- [4] 桑俊飞. 抑郁症治疗药物研究的最新进展 [J]. 中国医药指南, 2015, 13 (14): 42-43.
- [5] 朱春青, 骆利元, 刘兰英. 中医药治疗抗精神药物引起多汗症的研究进展 [J]. 世界中医药, 2017, 12 (1): 233-236.
- [6] 陈发展, 陆峥. 抑郁性失眠的药物治疗 [J]. 世界临床药物, 2011, 32 (4): 200-204.
- [7] 邓鸣, 李敬来, 张振清. 性别对抗抑郁药物药动学的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2012, 31 (5): 231-237.
- [8] 余旭奔, 杜贯涛, 刘广军, 等. 新型抗抑郁药物分子靶标研究进展 [J]. 药学进展, 2016, 40 (8): 577-582.
- [9] 郭岩. 盐酸阿米西汀抗抑郁作用的机制研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军师医学科学院, 2016.
- [10] 贾玉荣. 浅谈抗抑郁药物的成本效果分析的研究进展 [J]. 湖北经济学院学报 (人文社会科学版), 2016, 13 (9): 84-85.
- [11] 孟秀君, 曲蕾, 马燕, 等. 新型抗抑郁药物的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20 (18): 1766-1774.
- [12] 李玉凤. 三例难治性抑郁症病例报告 [D]. 杭州: 浙江大学, 2012.
- [13] 王定超, 陈文利, 李建红, 等. 老年抑郁症认知功能障碍诊治进展 [J]. 四川医学, 2012, 33 (10): 1842-1845.
- [14] 边振, 王丽, 都亚楠, 等. 冠心病伴抑郁症状的中西医研究进展 [J]. 社区医学杂志, 2016, 14 (21): 84-86.
- [15] 朱琳. 抗抑郁植物药的研究进展 [J]. 医药导报, 2010, 29 (10): 1287-1291.

(收稿日期: 2017-02-16 本文编辑: 董少丽)