

痴呆症伴发的抑郁症状的治疗研究进展*

郭云红^{1**} 濮正平¹ 林勇¹ 吴彦^{2***}

(1. 浙江省嘉兴市康慈医院老年科 浙江 314500 ;

2. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心心境障碍科 上海 200030)

摘要 抑郁症状是痴呆症患者的常见精神行为症状之一,且可能作为前驱症状先于认知功能障碍而出现。痴呆症伴发抑郁症状的发病机制可能与乙酰胆碱、5-羟色胺等神经递质有关。胆碱酯酶抑制剂、新型抗抑郁药物、心境稳定剂等药物治疗并辅以改良的电休克和社会心理治疗可改善痴呆症伴发的抑郁症状。

关键词 痴呆症 抑郁症状 治疗

中图分类号: R749.16; R749.05

文献标识码: A

文章编号: 1006-1533(2017)07-0010-04

Research progress in the treatment of depression symptom associated with dementia*

GUO Yunhong^{1**}, PU Zhengping¹, LIN Yong¹, WU Yan^{2***}

(1. Department of Geriatrics, Kangci Hospital of Jiading City, Zhejiang 314500, China; 2. Division of Mood Disorders,

Shanghai Mental Health Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China)

ABSTRACT Depression symptom is one of the most common behavioral and psychological symptoms in patients with dementia, which may appear as a premonitory symptom before cognitive impairment. Pathogenesis of depression symptom associated with dementia is mainly correlated with acetyl choline and serotonin. The depression symptom can be improved by medicinal treatment such as cholinesterase inhibitors, novel antidepressants and mood stabilizer and meanwhile by supplementing with the improved electrical shock and psychotherapy.

KEY WORDS dementia; depression symptom; treatment

痴呆症是一种获得性的持续性智能障碍,严重影响患者的社会、生活、职业功能。除认知功能症状外,痴呆症患者还会伴发某些精神病性症状、抑郁、焦虑、行为异常等,统称为痴呆症的精神行为症状(behavioral and psychological symptom of dementia, BPSD)^[1]。研究发现,61%的老年痴呆症患者有精神症状,其中以淡漠、抑郁和激越最常见^[2]。抑郁是痴呆症患者的常见BPSD之一,也是痴呆症的前驱表现之一,而有效的抗抑郁治疗能改善患者的认知功能和生活质量。根据我国痴呆临床实践指南工作组发表的最新版痴呆症诊疗指南^[3]的推

荐,对伴有抑郁症状的痴呆症患者,即使其抑郁程度不符合抑郁症的诊断标准,也应考虑尽早使用新型抗抑郁药物治疗。下面介绍近年来有关痴呆症伴发的抑郁症状的治疗研究进展。

1 痴呆症伴发抑郁症状的发病机制

尽管认知功能障碍和社会功能减退是痴呆症的核心症状,但抑郁也是痴呆症的常见表现之一,会提高患者的死亡率、加重照料者的负担^[4]。痴呆症患者抑郁症状的发生可能与其脑器质性病变、认知功能损害和社会心理因素有关^[5]。痴呆症患者大脑皮质和海马中的胆碱乙酰基转移酶和乙酰胆碱水平降低。乙酰胆碱水平的降低不仅与痴呆症患者的记忆障碍等认知功能症状密切相关,而且也是出现抑郁等BPSD的重要神经生理学基础。中缝核神经元受损可使皮质和脑脊液中的5-羟色胺水平降低或相对升高,而5-羟色胺水平的改变与痴呆症患者的抑郁、攻击行为等症状有关^[6]。晚期重度痴呆症患者在生活自理能力完全丧失后往往没有抑郁等BPSD。我们

* 基金项目:浙江省卫生与计划生育委员会医药卫生类一般项目(编号:2014KYB273)

** 作者简介:郭云红,主治医师。研究方向:老年精神病学的临床及基础研究。E-mail: 185995682@qq.com

*** 通讯作者:吴彦,主任医师。研究方向:精神病学。E-mail: drwuyan@163.com

应将抑郁等 BPSD 上升到公共卫生层面, 切实制定干预措施来减少痴呆症相关症状的发生, 减轻患者的经济负担, 提高患者的生活质量, 减轻照料者的困苦^[7]。

2 痴呆症伴发的抑郁症状的治疗

2.1 药物治疗

2.1.1 促智药物

促智药物主要包括以下几类:

1) 胆碱酯酶抑制剂, 可提高突触间隙的乙酰胆碱水平, 是现今治疗轻中度痴呆症的一线用药, 其中临床上使用较多的是乙酰胆碱酯酶抑制剂, 常见者主要有: ① 盐酸多奈哌齐 (安理申), 为选择性脑内乙酰胆碱酯酶抑制剂, 对外周乙酰胆碱酯酶的作用少; ② 重酒石酸卡巴拉汀 (艾斯能), 为乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶的双重抑制剂^[8]; ③ 氢溴酸加兰他敏, 有抑制胆碱酯酶和调节突触前膜烟碱受体变构的作用^[9]; ④ 石杉碱甲, 为选择性胆碱酯酶抑制剂。4 种胆碱酯酶抑制剂的作用机制有所差异, 临床上可用来相互间转换治疗。但用药过程中应注意消化道和心脏方面的不良反应, 宜从小剂量开始治疗, 对轻中度痴呆症患者的疗效较好。

2) 谷氨酸受体拮抗剂盐酸美金刚 (易倍申), 治疗中重度痴呆症患者的疗效较好^[10]。痴呆症患者脑内的兴奋性氨基酸水平降低。*N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartate, NMDA) 受体开放是完成记忆-长时程效应的重要环节之一。痴呆症患者脑内的 NMDA 受体处于持续的轻度激活状态, 导致记忆-长时程效应缺失、认知功能受损, 同时会引发钙超载、细胞凋亡等兴奋性氨基酸相关的毒性反应。盐酸美金刚是一种非选择性、非竞争性、电压依赖性的 NMDA 受体拮抗剂, 是美国 FDA 批准的第一个用于治疗中重度痴呆症的药物。盐酸美金刚与胆碱酯酶抑制剂的作用机制不同, 临床上可联合用药以提高治疗疗效。

3) 他汀类药物。

4) 脑细胞代谢激活剂, 为一类氨基丁酸衍生物, 包括吡拉西坦 (脑复康)、奥拉西坦等。

5) 抗氧化剂。

6) 雌激素。

7) 神经干细胞和基因疗法。

8) 传统中医药疗法^[11]。

尽管药物类别众多, 但有充足的循证医学证据的是胆碱酯酶抑制剂和 NMDA 受体拮抗剂。Maidment 等^[12]

进行的对 5 项研究的荟萃分析结果显示, 接受盐酸美金刚治疗的 868 例患者的神经精神问卷评分较安慰剂组患者 (882 例) 低 1.99 分 ($P = 0.041$)。多项研究支持胆碱酯酶抑制剂用作痴呆症患者认知和精神行为症状的一线治疗药物^[8-9]。这些促智药物是治疗痴呆症的基础和一线用药, 可改善或延缓痴呆症患者的认知功能减退速度, 改善患者的痴呆症症状, 而痴呆症患者伴发的抑郁等 BPSD 也会随着痴呆症症状的改善而得以缓解, 因此促智药物应用作为改善痴呆症患者抑郁症状的基础药物。

2.1.2 抗抑郁药物

抑郁、焦虑等情绪症状在轻中度痴呆症患者中较常见, 有效的抗抑郁治疗除能改善患者的抑郁情绪外, 还能部分改善患者的认知功能和生活质量^[13]。对痴呆症患者抑郁症状的治疗原则与非痴呆症患者类似。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 包括氢溴酸西酞普兰、草酸艾司西酞普兰、盐酸帕罗西汀、盐酸氟西汀、盐酸舍曲林等, 它们的不良反应较三环和四环类抗抑郁药物少得多, 精神错乱和抗胆碱能等不良反应减少, 对改善情绪不稳定及强迫行为也有效, 且用药方便, 每天只需服药 1 次, 较适合老年患者治疗。SSRI 治疗宜从小剂量开始用药, 逐渐加量, 不良反应主要有恶心、呕吐、腹泻、激越、失眠、静坐不能、震颤等。

使用 SSRI 治疗时应考虑药物对患者肝脏细胞色素 P450 酶的影响^[14], 因老年患者常共患有多种疾病, 需同时使用多种药物。相对而言, 盐酸舍曲林、氢溴酸西酞普兰和草酸艾司西酞普兰对肝脏细胞色素 P450 酶的影响较小^[15], 安全性相对较好, 但氢溴酸西酞普兰的用药剂量不宜过大, 否则可能引发尖端扭转型室性心动过速而致发生心源性猝死^[16]。三环类抗抑郁药物通常有明显的抗胆碱能和心血管系统不良反应, 包括视物模糊、口干、癫痫发作、谵妄、尿潴留、麻痹性肠梗阻、加重或诱发老年患者的闭角性青光眼、直立性低血压、心脏传导阻滞等^[17], 一定程度上会加重患者的认知功能损害程度, 痴呆症患者应慎用。盐酸文拉法辛的作用机制与三环类抗抑郁药物有相似之处, 但抗胆碱能和心血管系统的不良反应少, 可耐受性较好, 起效也较 SSRI 快些^[18], 但用于老年患者的临床研究数还较少。盐酸米那普仑是特异性的 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 临床上用于治疗重度抑郁症, 疗效较三环类抗抑郁药物和 SSRI 好, 且没有三环类抗抑郁药物样的不良反应^[19], 最小有

效剂量为2次/d、50 mg/次。盐酸米那普仑治疗抑郁症的所有主要症状(焦虑、记忆障碍、睡眠障碍、动作迟缓等)均有效,且无镇静作用和自杀危险^[20],可耐受性较三环类抗抑郁药物好而与SSRI相似。盐酸米那普仑的不良反应发生率较低可能与其药理作用的选择性、特别是对突触后受体无作用有关,而对毒蕈碱受体无亲和力则使之抗胆碱能作用如口干、便秘等不良反应较三环类抗抑郁药物大为减少,对肾上腺 α_1 受体和组胺 H_1 受体无拮抗作用则使其疲乏的发生率也较三环类抗抑郁药物减少。不过,正因为缺乏肾上腺 α_1 受体拮抗作用,使得去甲肾上腺素水平提高,因此盐酸米那普仑治疗患者会出现排尿困难,有排尿困难症状的患者应禁用^[21]。

2.1.3 心境稳定剂

抗癫痫药物如卡马西平、丙戊酸盐、拉莫三嗪、托吡酯、奥卡西平等具有稳定情绪的作用,在精神科又被称为心境稳定剂,能调节谷氨酸介导的兴奋性、 γ -氨基丁酸介导的抑制性突触传递,治疗患者的攻击性、激越症状的疗效较好。费玉娥等^[22]的研究显示,奥卡西平联合小剂量富马酸喹硫平治疗BPSD的总有效率为84.8%,奥卡西平对尽快控制痴呆症患者的攻击行为症状有明显的疗效。丙戊酸盐治疗BPSD有效的证据来自开放性研究和病例报告,但临床对照试验未证实其疗效^[23-24]。心境稳定剂具有稳定情绪的作用,因此适用于治疗伴发抑郁或兴奋、躁动的痴呆症患者。

2.2 改良的电休克治疗(modified electroconvulsive therapy, MECT)

近年来,越来越多的临床医生选用MECT治疗老年抑郁症患者并取得了较好的疗效,其作用机制是:在使用经静脉用麻醉药和肌肉松弛剂的基础上,通过给予一定量的脉冲电流刺激大脑、引发癫痫发作,导致大脑内神经递质大量释放,同时影响神经元突触后膜受体的敏感性,进而调节业已紊乱了的神经递质效应、改善精神症状。已知抑郁发作与神经内分泌功能调节、特别是垂体-甲状腺轴和下丘脑-垂体-性腺轴功能异常的关系密切,而甲状腺功能和性激素水平的变化又会影响多巴胺、5-羟色胺等神经递质的调节,进而可能导致精神症状。甲状腺激素水平升高可强化多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素的神经传递作用,甲状腺功能减退则会表现出乏力、记忆力下降、社交能力下降、呆滞、被动、懒散、反应迟钝等症状,这些症状与抑郁症的表

现相似^[25-26]。有研究显示,抑郁发作患者存在甲状腺功能改变,甲状腺功能减退可能会引发抑郁发作^[27]。血清促甲状腺激素水平的下降和血清游离甲状腺激素水平的升高可能与抑郁发作及发病相关^[28]。MECT过程中的癫痫发作可影响下丘脑、垂体、大脑激素的释放,造成性激素水平变化,包括癫痫发作后的即刻激素水平和抽搐后神经递质调整后引起的远期变化^[29]。MECT导致记忆暂时缺失而又很快恢复的事实说明逆行性和顺行性遗忘可能与记忆的物质基础、尤其是海马回和其他中位线附近的脑叶结构的功能紊乱有关,已知抽搐发作是由于蛋白质合成过程受到暂时抑制产生的,暂时抑制蛋白质合成的药物可在较短时间内干扰记忆。MECT时仅是维持和巩固记忆的机制出现了异常,而不是大脑结构发生了实质性改变。MECT对抑郁症患者的记忆功能和抽象思维能力可能没有损害。MECT不会加重抑郁症患者所伴发的认知功能障碍,甚至有可能通过改善抑郁症状而改善此类障碍。不过,国外相关研究数较少,国内的循证医学证据亦不足,MECT的远期疗效现尚无法评估,且目前对老年精神障碍患者进行MECT也仅局限于原发性功能性精神疾病患者,对痴呆症伴发抑郁患者是否适用MECT还无定论。一项研究显示,MECT的不良反应主要为跌倒,MECT后的谵妄或痴呆症也可能是其不良反应^[30]。一项对81例接受MECT的老年抑郁症患者的随访研究显示,高龄患者发生MECT后痴呆症的风险更高,可能与他们有脑血管疾病相关^[31]。痴呆症患者已存在不可逆的认知功能障碍,其脑功能脆弱,易发生谵妄、跌倒等不良事件,因此MECT有可能会加重痴呆症患者本已受损的认知功能,加重脑功能障碍,加速痴呆症的进程。总之,目前对痴呆症伴发抑郁患者进行MECT应十分谨慎。

2.3 社会心理治疗

对轻度痴呆症患者应加强心理支持与行为指导治疗^[16],延缓疾病进展,提高生活质量,改善不良情绪及睡眠,注重生活技能培训,给予充足的水分和营养,进行视、听觉适应性训练,尽量让其处于熟悉的环境中^[10];对重度痴呆症患者应加强护理,保证适当的营养,避免跌倒、骨折等不良事件发生。社会心理治疗的目的是尽可能维持患者的认知和社会功能,同时保证患者的安全和舒适。为此,必须告知患者家属或照料者有关疾病的知识,包括临床表现、治疗方法及疗效、病情发展及预后转归等,同时应告知基本的护理原则。此外,医生还可向患者家属或照料者讲解一些处理行为问题的心理学方法和技巧。

参考文献

- [1] 陈建平, 饶冬萍, 黄若燕, 等. 非典型抗精神病药治疗痴呆的精神行为症状的疗效 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(10): 1690-1692.
- [2] 张蕊. 喹硫平治疗老年期痴呆患者精神行为症状的临床观察 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 32(16): 2404-2405.
- [3] 田金洲. 中国痴呆诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [4] Corbett A, Smith J, Creese B, *et al.* Treatment of behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2012, 14(2): 113-125.
- [5] 曾令烽, 梁伟雄, 曹焱, 等. 不同程度认知障碍与老年患者抑郁症相关性研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1906-1913.
- [6] 邵文, 杜怡峰. 老年期抑郁症与阿尔茨海默病的关联性 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2015, 24(4): 298-300.
- [7] 韩颖, 田立启, 张云, 等. 老年痴呆患者直接经济负担影响因素分析 [J]. 中国公共卫生管理, 2016, 32(3): 321-323.
- [8] Rozzini L, Chilovi BV, Bertolotti E, *et al.* Cognitive and psychopathologic response to rivastigmine in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease: a case control study [J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2007, 22(1): 42-47.
- [9] 王晓静, 魏树林, 初丽敏, 等. 加兰他敏联合维生素 E 治疗老年痴呆的临床观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(5): 54-55.
- [10] 李瑞. 多奈哌齐联合美金刚治疗中重度老年阿尔茨海默病的临床疗效 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(15): 115-116.
- [11] 谭兵. 天智颗粒治疗老年性痴呆伴抑郁临床研究 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(11): 129-130.
- [12] Maidment ID, Fox CG, Boustani M, *et al.* Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis [J]. *Ann Pharmacother*, 2008, 42(1): 32-38.
- [13] 郝梦薇, 任庆国. 抗抑郁药对老年性痴呆治疗作用的研究进展 [J]. 卒中与神经疾病, 2013, 20(4): 253-255.
- [14] 王燕娟, 任庆国, 张志珺. SSRI 类抗抑郁剂在阿尔茨海默病中的应用研究进展 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2014, 33(4): 504-508.
- [15] 乔继文, 李霞, 康义, 等. 西酞普兰治疗抑郁障碍的疗效及安全性观察 [J]. 武警后勤学院学报 (医学版), 2010, 19(5): 399-400.
- [16] 王开立, 李慈珍, 杨智昉, 等. 西酞普兰对豚鼠心脏电活动的影响 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2009, 29(8): 926-930.
- [17] 徐勇. 抗抑郁药临床应用趋势研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(E01): 178-179.
- [18] 雷明生. 影响新型抗抑郁药物临床治疗效果的因素探究 [J]. 当代医学, 2016, 22(2): 31-32.
- [19] 李华芳, 武春艳, 许秀峰, 等. 米那普仑与氟西汀治疗中国抑郁症的疗效和安全性比较 (英文) [J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(12): 895-901.
- [20] 王博, 编译. 米那普仑 (milnacipran) [J]. 中国药物化学杂志, 2009, 19(5): 396.
- [21] 王华阳, 李华芳. 新型抗抑郁药: 米那普仑 [J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(5): 384-388.
- [22] 费玉娥, 王莲娥, 查显友. 奥卡西平辅助治疗痴呆患者攻击行为的疗效研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(10): 728-730.
- [23] 郝宝利, 杨明会. 喹硫平联合丙戊酸镁缓释片治疗老年痴呆伴精神行为症状对照研究 [J]. 临床心身疾病杂志, 2016, 22(2): 24-26.
- [24] 周敏, 梁顺波, 梁韵. 奥氮平与丙戊酸钠联合治疗痴呆患者精神行为症状的疗效观察 [J]. 中国基层医药, 2013, 20(19): 2987-2988.
- [25] Hage MP, Azar ST. The link between thyroid function and depression [J/OL]. *J Thyroid Res*, 2012, 2012: 590648 [2017-01-13]. <http://downloads.hindawi.com/journals/jtr/2012/590648.pdf>.
- [26] 梁松健, 齐献忠. 中老年甲减症误诊为神经精神疾病的分析及治疗 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(9): 26-28.
- [27] 张维健, 张帆. 首发抑郁症患者甲状腺激素和血脂水平的临床研究 [J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(4): 712-713.
- [28] 刘福坤, 李立华, 范长河. 首发抑郁症患者抗抑郁治疗前后甲状腺功能的变化 [J]. 广东医学, 2013, 34(3): 371-374.
- [29] 张妮妮. 难治性抑郁症 42 例治疗前后甲状腺激素水平变化临床观察 [J]. 陕西医学杂志, 2013, 42(3): 341-342.
- [30] Salzman C, Wong E, Wright BC. Drug and ECT treatment of depression in the elderly, 1996-2001: a literature review [J]. *Biol Psychiatry*, 2002, 52(3): 265-284.
- [31] Brodaty H, Hickie I, Mason C, *et al.* A prospective follow-up study of ECT outcome in older depressed patients [J]. *J Affect Disord*, 2000, 60(2): 101-111.

(收稿日期: 2017-03-03)

欢迎订阅 《上海医药》

联系电话: (021) 63591150