

抗抑郁剂在双相抑郁治疗中的合理应用

刘东歌^{1▲} 苗庆山² 综述 王克勤³ 审校

(¹ 济宁医学院, 济宁 272067; ² 济宁市精神病防治院, 济宁 272075; ³ 济宁医学院精神卫生学院, 济宁 272067)

摘要 双相障碍是一种易共病、易误诊疾病,在抑郁期的治疗较为困难。目前抗抑郁剂被普遍用于双相抑郁的治疗,它们种类繁多,药理特性也不尽相同。临床治疗应在了解不同抗抑郁剂特点的基础上,结合患者实际情况实现个体化用药。该文对双相抑郁的治疗现状,尤其是抗抑郁剂的使用问题进行了分析讨论,以期为临床治疗提供参考。

关键词 双相抑郁;抗抑郁剂;药理机制;共病;焦虑;强迫

中图分类号:R749.4 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2018)08-279-05

Rational use of antidepressants in bipolar depression

LIU Dongge^{1▲}, MIAO Qingshan², WANG Kebin³

(¹ Jining Medical University, Jining 272067, China; ² Jining Psychiatric Hospital, Jining 272075, China;

³ School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Bipolar disorder is a serious psychiatric disease for its tendency towards co-morbidity, misdiagnose and poor curative effect for depression episodes. Antidepressants with various types and different pharmacological properties are widely used in the treatment of bipolar depression. Individualized medication should be used considering properties of different antidepressants and patients' own conditions. This article analyzed the current situation for the treatment of bipolar depression, especially the use of antidepressants, so as to provide reference for clinical treatment.

Keywords: Bipolar depression; Antidepressants; Pharmacology; Co-morbid; Anxiety; Obsession-compulsive disorder

双相障碍是一种以躁狂/轻躁狂发作与抑郁发作交替出现或混合出现的重型精神疾病,患病率为 4.3%^[1],分为 I 型、II 型、快速循环型及混合型。抑郁相占双相障碍病程的主要部分, I、II 型患者分别有 69.6% 和 81.2% 的时间处于抑郁状态^[2]。目前临床对于双相抑郁的治疗尚无统一标准,除锂盐、抗痫药、奥氮平等情感稳定剂外,抗抑郁剂也在广泛使用。然而临床研究已经发现,抗抑郁剂联合情感稳定剂的疗效并不优于单用情感稳定剂^[3],且抗抑郁剂可增加患者转躁的风险并导致患者病情失稳。因此合理使用抗抑郁剂、优化双相抑郁治疗方法是精神科临床工作中的一个重要问题。

1 双相抑郁的治疗难点

1.1 易共病

躯体疾病及精神疾病均是双相障碍的常见共病,各占 54.9% 和 23.2%^[4]。焦虑障碍的共病率高达 45%,具体分型为广泛性焦虑障碍(20%)、社交恐惧症(20%)、惊恐障碍(19%)、创伤后应激障碍(17%)^[5]。伴发强迫障碍或精神病性症状的患者分别占 17% 和 57%^[6-7]。这些共病降低患者的生活质量,并且增加了临床治疗难度。

1.2 易误诊

双相障碍患者在最终确诊前易被误诊为抑郁障碍、焦虑障碍或精神分裂症。据统计,约有 10% 诊断为抑郁症或焦虑障碍的患者实为双相 II 型患者^[8],这是由于双相障碍患者常以抑郁状态起病,

▲ 刘东歌,济宁医学院 2015 级研究生

双相 II 型患者常将轻躁狂状态视为正常,仅在抑郁发作时求治,而焦虑障碍与抑郁障碍的症状常有重叠,被误诊为精神分裂症的患者多以精神病性症状为首发表现,这是由双相障碍与精神分裂症基因高度相关性决定的^[9]。

1.3 药物治疗效果不佳

目前临床治疗双相抑郁常用的是情感稳定剂(包括部分二代抗精神病药)及抗抑郁剂。除喹硫平与鲁拉西酮之外,以碳酸锂为代表的经典情感稳定剂虽能在长期过程中维持病情稳定,但在双相抑郁急性发作期的疗效并不突出^[10]。而抗抑郁剂治疗双相抑郁的疗效及安全性始终存在争议。因此,双相抑郁的药物治疗是一个难题。

2 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)推荐治疗双相抑郁的药物

目前美国 FDA 推荐用于治疗双相抑郁急性期的药物只有奥氟合剂(olanzapine-fluoxetine combination, OFC)、喹硫平、鲁拉西酮。

2.1 奥氟合剂

奥氟合剂是第一个被 FDA 批准治疗双相 I 型患者急性抑郁发作的药物。患者服用它的缓解率(48.8%)明显高于单用奥氮平(32.8%)和安慰剂(24.5%),且转躁风险与安慰剂相比无明显差异^[11]。奥氮平的镇静作用和对代谢的影响是其主要副作用,因此,患有代谢异常疾病的患者如肥胖者应仔细评估后使用。

2.2 喹硫平

喹硫平是第二个得到 FDA 推荐治疗双相抑郁的药物,常用剂量有 300mg/d、600mg/d。患者服用喹硫平的有效率为 59%,缓解率为 52.9%,对双相 I 型与 II 型患者的抑郁发作均有效^[11],因此被 CINP(The International College of Neuro-Psychopharmacology)指南推荐作为双相抑郁急性期的首选治疗。在二代抗精神病药中,喹硫平对多巴胺 D₂ 受体的阻断作用最弱,因此更少见多巴胺功能低下所致的疲乏、兴趣缺失等阴性症状,这可能是喹硫平较其他高效价抗精神病药更适合治疗双相抑郁的原因。

2.3 鲁拉西酮

鲁拉西酮在 2013 年被 FDA 批准用于双相 I 型抑郁发作的患者,有效率(52%)接近喹硫平和奥氟合剂,既可单一使用,也可联合锂盐或丙戊酸

盐使用^[12]。它对 H₁ 和 M₁ 受体亲和力较低,很少引起代谢问题,不良反应主要表现为静坐不能、恶心,相对容易耐受^[12]。

3 抗抑郁剂的临床使用

抗抑郁剂治疗双相抑郁的疗效和安全性始终存在争议,但抗抑郁剂在临床的使用十分常见。为了解释这种矛盾现象,首先应该了解各种抗抑郁剂的药理特性。

3.1 常用抗抑郁剂

目前临床常用的有 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake Inhibitor, SSRI)、5-羟色胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)、去甲肾上腺素/多巴胺再摄取抑制剂(norepinephrine/dopamine reuptake inhibitor, NDRI)以及去甲肾上腺素能和特异性 5 羟色胺能抗抑郁剂(noradrenergic and specific serotonergic antidepressants, NaSSA),它们的药理特性不尽相同(见表 1)。

3.1.1 SSRI 类抗抑郁剂 帕罗西汀阻断 M₁ 受体产生镇静作用,对于伴有失眠、焦虑症状的患者疗效更好,另外阻断 M₁ 受体可产生与东莨菪碱类似的抗抑郁作用,从而快速改善抑郁情绪^[13]。帕罗西汀对 NET 的亲和力在 SSRI 中较高,大剂量时可能引起焦虑失眠并增加患者转躁的风险,因此双相抑郁患者服用帕罗西汀时应当合并情感稳定剂,并在症状缓解后及时减药。

氟西汀的 5HT_{2C} 受体拮抗作用增加前额叶皮质 NE、DA 的释放,减轻患者的疲乏、嗜睡等症状,联合奥氮平可以使这种激活作用加强,同时奥氮平的 M₁、H₁ 受体拮抗作用可以产生一定的镇静作用,抵消氟西汀的过度激活作用。这可能是奥氟合剂的疗效及安全性均较好的原因。

舍曲林与氟伏沙明均能阻断 σ_1 受体,增强抗焦虑作用。舍曲林额外阻断 DAT 产生 DA 的激活作用,在改善双相抑郁患者的嗜睡、疲乏症状的同时可能出现激越、活动增多等躁狂症状。氟伏沙明对三种单胺类转运体及 H₁ 受体、M₁ 受体的亲和力均低,因此它的抗抑郁作用弱,但副作用轻,转躁风险小。

西酞普兰与艾司西酞普兰作用单一,副作用少。理论上二者相对于其他 SSRI 类转躁风险较低。

3.1.2 SNRI 文拉法辛与 SSRI 类相比转躁率更高,这是由于它对 NET 的阻断作用相对较强,NE 升高并激动 α_1 、 α_2 受体分别导致焦虑和改善注意。抗抑郁剂的 NET/SERT 比值为文拉法辛 > 氟西汀 > 帕罗西汀 > 氟伏沙明 > 舍曲林 > 西酞普兰^[14], 比值越高意味着增加动机的能力越强,相应的可能有更高的转躁风险。

3.1.3 NDRI 安非他酮通过阻断 NET、DAT,改善双相抑郁患者的疲乏、无愉悦感等症状。它几乎不作用于 5-HT 受体,因此对性功能的影响(10%)远低于 SSRI 类(26% ~ 80%)和 SNRI 类(42% ~ 80%)^[15]。故育龄患者使用抗抑郁剂时选择安非他酮,可能增加服药依从性。

表 1 常用抗抑郁剂的药理特性

类别	共同机制	特有机制	单用转躁率 ^[16] (%)	抗抑郁剂与单胺类转运体亲和力(Ki) ^[14]		
				SERT	NET	DAT
SSRI	SERT(+)					
帕罗西汀		M ₁ (+) NET(+)	25.4	0.1	40	500
氟西汀		5HT _{2C} (+) NET(+)	42.1	0.8	244	3600
舍曲林		DAT(+) σ 1(+)	29	0.3	417	25
氟伏沙明		σ 1(+)	0	2.2	1300	9100
西酞普兰/艾司西酞普兰		—	23.3	1.4	5100	28000
SNRI	SERT(+)					
文拉法辛		NET(+)	30.6	9.1	1060	9100
NDRI	—					
安非他酮		NET(+) DAT(+)	35.7	9100	52600	526
NaSSA	—					
米氮平		α_2 (+), H ₁ (+), 5HT _{2A/2C/3} (+)	0	—	—	—

Ki:单胺类转运体的抑制常数(单位 nM);SERT;5-羟色胺转运体;NET;去甲肾上腺素转运体;DAT:多巴胺转运体;M₁:胆碱能受体;H₁:组胺能受体; α_2 :去甲肾上腺素能 α_2 受体

3.1.4 NaSSA 米氮平有多种药理机制,一方面它通过阻断突触前膜 α_2 受体,间接增加 5-HT 的释放,从而刺激 5-HT_{1A} 受体起到抗抑郁、抗焦虑作用。另一方面它阻断 5HT_{2C} 受体,促进 DA、NE 释放,协同改善动机、注意。米氮平在低剂量即可阻断 H₁ 受体产生镇静作用,改善失眠症状,且不增加转躁风险^[17]。因此小剂量米氮平更适用于伴有失眠症状的双相抑郁患者。

3.2 合理使用抗抑郁剂

除 FDA 已推荐的药物外,各指南对于抗抑郁剂治疗双相抑郁的使用意见不同。NICE(2014)不推荐 OFC 以外的抗抑郁剂,但 CANMAT/ISBD(2013)、BAP(2009)和 WHO 推荐情感稳定剂联合 SSRI 治疗双相 I 型患者,并认为双相 II 型患者在维持期可单一使用抗抑郁剂^[18]。面对这种分歧,应当结合患者具体情况,按照适应症选择抗抑郁剂。

3.2.1 需要使用抗抑郁剂 共病广泛性焦虑的双相抑郁患者需要使用抗抑郁剂。目前双相抑郁患者共病广泛性焦虑障碍的研究相对缺乏,但现有证据认为喹硫平、奥氮平等抗精神病药对各种焦虑缺乏疗效^[19],苯二氮卓类药物虽能快速缓解焦虑,但因其成瘾性特点不适合长期使用,因此,SSRI、SNRI 类抗抑郁剂成为仅剩的选择。目前帕罗西汀已被 CINP2017 指南推荐联合情感稳定剂治疗伴有焦虑症状的双相抑郁患者^[19]。

强迫障碍是双相障碍常见的共病,这种共病治疗的难点在于,双相障碍患者具有情感不稳的特点,而治疗强迫症状的高剂量抗抑郁剂可能诱发躁狂。现有研究尚未证明锂盐、拉莫三嗪、喹硫平对强迫症状有效,因此目前主要治疗方法仍是在使用情感稳定剂的基础上,采用奥氮平与 SSRI/氯丙咪嗪的联合治疗^[20]。

3.2.2 按需使用抗抑郁剂 除必须使用抗抑郁剂

的患者外,多数患者应结合其具体情况决定是否选择抗抑郁剂。轻、中度抑郁的患者若仅用情感稳定剂便可稳定病情,则无须使用抗抑郁剂。中度抑郁患者如果不伴有躁狂症状,可在情感稳定剂的基础上每日中午进行 1h 的光照^[21]。重度抑郁的患者尤其是双相 I 型抑郁患者可在情感稳定剂使用的基础上,合并转躁率较低的安非他酮、曲唑酮、米氮平或 SSRI 类^[17]。仅有难治型抑郁的患者方使用三环类等传统抗抑郁剂。

3.2.3 避免使用抗抑郁剂 抗抑郁剂除在短期内引起躁狂,还可以在长期病程中使患者病情失稳,导致发作次数增加或出现快速循环状态。因此伴有 2 个以上躁狂核心症状的双相抑郁患者一旦出现精神运动兴奋,应立即停用抗抑郁剂。有抗抑郁剂致躁狂轻躁狂或混合发作史的患者应避免使用抗抑郁剂。情感不稳多次发作、有快速循环史的患者,以及躁狂或轻躁狂发作后立即转抑郁状态的患者应避免使用抗抑郁剂^[22-23]。首发表现为抑郁发作的患者,如果有双相障碍家族史、早年发病、伴精神病性症状等高危因素,应高度怀疑为双相障碍患者并尽量避免使用抗抑郁剂,以减少对长期病程的影响。

4 小结

双相抑郁的治疗需要慎重对待,临床医生应注意与抑郁症、焦虑障碍、精神分裂症的鉴别并做出正确诊断。药物治疗应以情感稳定剂为基础,尽量避免或减少抗抑郁剂的使用。即使是重度抑郁患者及伴有严重强迫、慢性焦虑症状的患者,也应优先选择转躁风险小的抗抑郁剂。具有情感不稳定性的患者应避免使用抗抑郁剂,以减少对整个病程的影响。

参考文献:

- [1] Kim JH, Chang SM, Hong JP, et al. Lifetime prevalence, sociodemographic correlates, and diagnostic overlaps of bipolar spectrum disorder in the general population of South Korea[J]. J Affect Disord, 2016, 203 : 248-255. DOI:10.1016/j.jad.2016.06.017.
- [2] Forte A, Baldessarini RJ, Tondo L, et al. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders[J]. J Affect Disord, 2015, 178: 71-78. DOI:10.1016/j.jad.2015.02.011.
- [3] Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, et al. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD[J]. Am J Psychiatry, 2007, 164 (9): 1348-1355. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.05122032.
- [4] Amann BL, Radua J, Wunsch C, et al. Psychiatric and physical comorbidities and their impact on the course of bipolar disorder: A prospective, naturalistic 4-year follow-up study[J]. Bipolar Disord, 2017, 19 (3): 225-234. DOI:10.1111/bdi.12495.
- [5] Pavlova B, Perlis RH, Alda M, et al. Lifetime prevalence of anxiety disorders in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Psychiatry, 2015, 2 (8): 710-717. DOI:10.1016/S2215-0366 (15)00112-1.
- [6] Amerio A, Tonna M, Odone A, et al. Psychiatric comorbidities in comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder patients[J]. Asian J Psychiatr, 2016, 21: 23-24. DOI:10.1016/j.ajp.2016.02.009.
- [7] Dell'Oso B, Camuri G, Cremaschi L, et al. Lifetime presence of psychotic symptoms in bipolar disorder is associated with less favorable socio-demographic and certain clinical features[J]. Compr Psychiatry, 2017, 76: 169-176. DOI: 10.1016/j.comppsych.2017.04.005.
- [8] Mayor S. One in 10 patients on antidepressants may have unrecognised bipolar disorder[J]. BMJ, 2016, 352: i618. DOI:10.1136/bmj.i618.
- [9] Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B, et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain[J]. Science, 2018, 360 (6395): pii: eaap8757. DOI:10.1126/science.aap8757.
- [10] Ketter TA, Miller S, Dell'Oso B, et al. Treatment of bipolar disorder: Review of evidence regarding quetiapine and lithium[J]. J Affect Disord, 2016, 191: 256-273. DOI:10.1016/j.jad.2015.11.002.
- [11] Ayegül Yildiz. The bipolar book history, neurobiology, and treatment[M]. United States of America: Oxford University Press, 2015.
- [12] McIntyre RS, Cucchiaro J, Piskalov A, et al. Lurasidone in the treatment of bipolar depression with mixed (subsyndromal hypomanic) features: post hoc analysis of a randomized placebo-controlled trial[J]. J Clin Psychiatry, 2015, 76 (4): 398-405. DOI: 10.4088/JCP.14m09410.
- [13] Navarria A, Wohleb ES, Voleti B, et al. Rapid antidepressant actions of scopolamine: Role of medial prefrontal

- tal cortex and M1-subtype muscarinic acetylcholine receptors[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 82: 254-261. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.06.012.
- [14] Laurence L., Brunton. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of therapeutics[M]. 12 edn McGraw-Hill Professional, 2011.
- [15] La Torre A, Giupponi G, Duffy D, et al. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review--part I: antidepressants [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2013, 46 (5): 191-199. DOI:10.1055/s-0033-1345205.
- [16] Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, et al. Treatment-emergent mania/hypomania during antidepressant monotherapy in patients with rapid cycling bipolar disorder[J]. *Bipolar Disord*, 2008, 10(8): 907-915. DOI:10.1111/j.1399-5618.2008.00637.x.
- [17] Wichniak A, Jarkiewicz M, Okruszek, et al. Low Risk for Switch to Mania during Treatment with Sleep Promoting Antidepressants[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2015, 48 (3): 83-88. DOI:10.1055/s-0034-1396802.
- [18] Parker G, Graham RB., Tavella GK. Is there consensus across international evidence- based guidelines for the management of bipolar disorder [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2017, 135 (6): 515-526. DOI:10.1111/acps.12717.
- [19] Albert U, Carmassi C, Cosci F, et al. Role and clinical implications of atypical antipsychotics in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, trauma-related, and somatic symptom disorders: a systematized review[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2016, 31 (5): 249-258. DOI:10.1097/YIC.000000000000127.
- [20] Kazhungil F, Mohandas E. Management of obsessive-compulsive disorder comorbid with bipolar disorder[J]. *Indian J Psychiatry*, 2016, 58 (3): 259-269. DOI:10.4103/0019-5545.192001.
- [21] Sit DK, McGowan J, Wiltout C, et al. Adjunctive bright light therapy for bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175 (2): 131-139. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16101200.
- [22] Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, et al. The international society for bipolar disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders [J]. *Am J Psychiatry*, 2013, 170 (11): 1249-1262. DOI:10.1176/appi.ajp.2013.13020185.
- [23] Wu F, Laber EB, Lipkovich IA, et al. Who will benefit from antidepressants in the acute treatment of bipolar depression A reanalysis of the STEP-BD study by Sachs et al. 2007, using Q-learning[J]. *Int J Bipolar Disord*, 2015, 3: 7. DOI:10.1186/s40345-014-0018-5.

(收稿日期 2018-02-21)

(本文编辑:林琳)

(上接第 278 页)

- [24] Fredrik S, Michael C, Lennart H. Use of wireless telephones and self-reported health symptoms: A population-based study among Swedish adolescents aged 15-19 years[J]. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 2008, 7 (18): 1-10. DOI: 10.1186/1476-069X-7-18.
- [25] 王海清, 饶珈铭, 叶云凤等. 广州某高校大学生手机使用与睡眠质量的关联分析[J]. *实用预防医学*, 2016(4): 429-433. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2016.04.014.
- [26] 廖颖, 杨璐, 吴长娇, 等. 某高校大学生手机依赖对睡眠障碍的影响[J]. *中国学校卫生*, 2016(2): 303-305. DOI:10.16835/j.cnki.1000-9817.2016.02.045.
- [27] 李翠景, 黄海, 卢婧, 等. 大学生手机依赖与生活事件主观幸福感的关系[J]. *中国学校卫生*, 2016(10): 1568-1570. DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2016.10.040.
- [28] 张文文, 王祥鹏, 张文娟, 等. 大学生自尊、疏离感与手机依赖的关系[J]. *西南师范大学学报(自然科学版)*, 2015 (10): 113-118. DOI: 10.13718/j.cnki.xsxb.2015.10.020.
- [29] 王欢, 黄海, 吴和鸣. 大学生人格特征与手机依赖的关系: 社交焦虑的中介作用[J]. *中国临床心理学杂志*, 2014(3): 447-450.
- [30] 卜彦丽. 体育锻炼对大学生手机依赖症患者的影响[J]. *现代预防医学*, 2014(7): 1242-1244, 1248.
- [31] 李丽. 大学生智能手机成瘾的冲动性和其他相关因素及成瘾干预对策研究[D]. 长春: 吉林大学, 2016.

(收稿日期 2018-05-12)

(本文编辑:林琳)