

抑郁症的研究进展

★ 肖爱娇 (上海中医药大学 上海 201203;江西中医学院 南昌 330006)

★ 指导:庄剑青 (上海中医药大学 上海 201203)

关键词:抑郁症;性激素;神经递质;P300;CNV

中图分类号:R 749.4 文献标识码:B

抑郁症是一种以持续情绪低落为主要症状的精神情志障碍性疾病。根据 WHO 的研究报告和中国卫生部的有关资料:有 20% 的人有抑郁症状,有 7% 的人患有重性抑郁症;抑郁症已占中国疾病负担的第二位。它严重困扰着人们正常工作、学习和生活,重症病人的高自杀率倾向还直接影响社会安定。因此抑郁症近年来已成为人们研究的焦点,本文就抑郁症的以下几方面进行综述:

1 抑郁症的病因学

抑郁症是脑的疾病,但迄今为止的研究并未发现患者脑内存在有意义的形态结构异常,推测患者存在大脑高级神经功能的紊乱,其机制可能与以下因素有关:

1.1 性激素

1.1.1 雌激素 世界范围内女性抑郁症的发生率是男性的 1.5~3.0 倍。出现这种差异的原因尚不清楚,大多数心理学家认为,女性承受的环境、家庭和社会压力大于男性,但他们忽略了性激素的作用。有研究发现,妇女在生育时期抑郁症的发生率增加,在性激素水平变化的时期抑郁症状加重,因此认为性激素在情感性疾病发生中起重要作用。早在 20 世纪,Manfred Bleuler 就提出内分泌系统与精神疾病有重要的关系。许多研究也发现抑郁症与雌激素水平下降有明显的相关性^[1,2],给抑郁症患者血浆雌激素水平下降者补充雌激素治疗取得了一定的疗效^[2,3]。国内徐小玉^[4]、谢淑雯等^[5]及程湘等^[6]探讨雌激素治疗更年期妇女抑郁症的疗效时注意到雌激素具有明显改善抑郁症状的功效。结果表明:雌激素水平低下是导致抑郁症发生的可能因素;雌激素可缓解抑郁症状,并可提高抗抑郁药的疗效。这些现象都提示:抑郁症的发病与性激素水平改变有关,性激素替代治疗已显示能够改善这种疾病。

1.1.2 雄激素 在男性,抑郁症的发生则与睾酮水平下降有关^[7,8,9];美国纽约州立精神病学研究所的 Stuart N. Seidman 及其同事在 2002 年 3 月份《美国精神病学杂志》上发表文章称,老年男性低落性情感障碍患者的睾酮水平较低。给抑郁症患者血浆雄激素水平下降者补充睾酮治疗取得了一定的疗效^[10,11,12]。以上现象提示:男性抑郁症的发病也与性激素水平改变有关。

1.2 神经递质

研究证明,5-HT 耗竭剂能使抑郁症状加剧,且 5-HT 降低程度与症状严重程度呈正比。NE 参与学习、记忆、睡眠、

焦虑以及奖赏系统的功能,在抑郁症病人中,以上功能均有不同程度的紊乱。陈瑶等^[13]和张学礼等^[14]采用孤养加长期未预知的应激刺激致大鼠抑郁症模型,前者实验结果显示,经过 21 天的应激刺激后,抑郁症模型大鼠皮质、海马和下丘脑 3 个脑区 NE、5-HT 和 DA 及其代谢产物总量趋势是减少的,皮质和海马 5-HT 的含量,下丘脑 NE 的含量以及皮质、海马和下丘脑 DA 的含量均显著降低;下丘脑 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)和 3-甲基-4-羟-苯乙醇(MHPG)的含量也显著降低。张学礼等^[14]同样也观察到皮层 NE、DA 含量下降。董莉等^[15]采用雌性 SD 大鼠卵巢切除与长期慢性不可预见应激法相结合,建立的更年期抑郁症动物模型也出现下丘脑 5-HT 含量显著降低。但是也有不一致的结果,如袁勇贵等^[16]研究结果发现抑郁症患者的血浆 NE 浓度显著高于正常对照组,血浆 5-HT 浓度显著低于正常对照组($P < 0.05$)。

有学者指出,外周的单胺递质代谢产物可反映脑中单胺类神经递质的状态,因此血浆中单胺递质的变化可作为抑郁症及疗效评定的一个重要参考指标。Hui Yao 等^[17]和 Xiao Hong^[18,19]等探讨抑郁症患者抗抑郁剂治疗前后血浆中单胺类神经递质代谢产物的改变。抑郁症组单胺代谢产物 5-HIAA、MHPG 和高香草酸的浓度进行测定,治疗前血浆 5-HIAA、MHPG、高香草酸浓度显著低于正常对照组($P < 0.05$),治疗后 5-HIAA、MHPG 明显高于治疗前($P < 0.05$),高香草酸水平无明显变化。由此提示外周的单胺递质代谢产物可反映脑中单胺类神经递质的状态,血浆中单胺递质的变化可作为抑郁症及疗效评定的一个重要参考指标。

此外动物实验研究发现,提高大脑单胺类神经递质水平是减轻抑郁症的重要途径之一,有些治疗抑郁症的药物也是通过影响单胺类神经递质而起作用的。杨进等^[20]与陈瑶等^[13]探讨菖蒲 1 号、积雪草总苷和阿米替林抗抑郁症可能的作用机制,采用 HPLC-ECD 法检测大鼠皮质、海马和下丘脑单胺类神经递质含量的影响,观察到它们均能增加脑内 5-HT、NE 或 DA 及其代谢产物的含量。提示抗抑郁药的抗抑郁活性与增加单胺神经递质的水平有关。董莉等^[15]研究补肾解郁清心方(主药:熟地黄、淫羊藿、白芍药、钩藤、龙骨、牡蛎)对更年期抑郁症大鼠单胺类神经递质的影响时,观察到模型鼠经中药 21 天治疗后下丘脑 5-HT 含量的紊乱有显著纠正。

综上所述,虽然抑郁症的病理生理机制尚不清楚,但很

可能与中枢神经突触所释放的神经递质 5-HT 或 NE 的减少有关。

2 抑郁症的中医治疗

在治疗方面,西药抗抑郁(如常用的阿米替林、氟西汀等)主要是通过抑制脑内单胺类递质的重吸收,使脑内 NE、5-HT 等递质的含量增加。但是,长期使用这些药物有降低单胺类递质合成,抑制性功能的副作用。此外国际上目前多主张雌激素替代疗法、雌孕激素序贯疗法及抗抑郁药的选择应用。以上药物虽短期症状缓解明显,但潜在的致癌性使临床应用受到限制。中医学采用整体观,辨证施治,对于抑郁症的治疗有自身特色且疗效显著。

按抑郁症的症候群特点,可归属于中医学“郁证”的范畴。郁证的发生大多是由情志所伤,肝失疏泄,肝气郁结,气机不和所致,因此在治疗上主张用疏肝解郁的方法。陈利平等^[21]观察中药舒郁散(由柴胡、郁金、薄荷、白芍、白术、炒枣仁、茯苓、栀子、制半夏等组成)、黄爱珍等^[22]观察疏肝解郁方(以逍遥散为基础拟定疏肝解郁方)及王忠仁^[23]采用柴胡舒肝散(以柴胡、白芍、枳壳、香附、郁金、川芎、橘红、半夏、云苓、合欢花、夜交藤、酸枣仁组成)治疗抑郁症的疗效及安全性,并与西药进行对比研究。结果观察到中药组与西药组治疗前后的自身积分变化,两组间的比较差异有显著性意义;两组间有效率的比较差异无显著性意义,但两组间不良反应发生率的比较差异有显著性意义。表明中药治疗抑郁症不仅有效,而且比西药更安全,显示了中医药治疗抑郁症的优势和潜力。

尽管,中医学一般认为精神情志疾病多以肝郁气滞为主,但是,用疏肝解郁来涵盖抑郁症还有失偏颇。《素问·阴阳应象大论》中云:“年过四十,而阴气自半也,起居衰矣。”肾为先天之本,肾虚则阴阳失衡。肾气衰,阴阳失衡是本病的基础,根据五行生克表现肝肾同源,肾水不足,水不涵木,则肝气郁结;水火不济,致心火上炎,耗伤心血,而心神神明,肝主疏泄与情志密切相关。而且临床抑郁症有很大一部分表现为“虚劳证”,就是通常所说的肾亏。治疗当以补肾为主,调整机体内环境的阴阳平衡,以达到整体调整治疗的目的。因此,抑郁症的病因病机除了“肝郁气滞”外,“肾精亏损,肝肾不足”也是不容忽视的重要因素,故主张采用补益肝肾的治疗方法。何军琴等^[24]通过临床观察补肾调肝清心方与激素替代疗法(HRT)对更年期抑郁症患者 HAMD 抑郁量表评分、单胺类神经递质及内分泌功能的影响,董莉等^[25]研究补肾解郁清心方观察 HAMD 总分及体重、认知、阻滞、睡眠、绝望各因子在中药组与西药组治疗前后的差异,丁朝荣等^[26]研究运用疏肝解郁、益肾宁心法和帕罗西汀治疗女性抑郁症的疗效及其对女性性激素水平的影响。研究结果显示中药组与西药组虽然在 HAMD 总分、NE 以及 E2、FSH、LH 等方面在治疗前后相比都有差异($P < 0.05$),但在某些方面如焦虑、认知、睡眠、绝望各因子中药组明显优于西药组($P < 0.05$)。结果提示补肾中药具有调节性腺功能的作用,通过调整内源性激素水平和机体的整体状况使抑郁症状得以改善,同时具有弥补西药不足之处的优点。

动物实验研究也证实补益肝肾的治疗方法治疗抑郁症有效。董莉等^[15]研究补肾解郁清心方(主药:熟地黄、淫羊藿、白芍药、钩藤、龙齿、牡蛎)治疗大鼠更年期抑郁症观察到该方治疗 21 天后,与模型组大鼠相比,其血清 FSH、LH,下丘脑 5-HT 含量的紊乱也有显著纠正,但对 E₂ 未见明显作用。提示补肾解郁清心方能够有效地改善大鼠更年期抑郁症的表现。

3 抑郁症的诊断及抗抑郁药疗效的评定指标

到目前为止,抑郁症尚缺乏客观的诊断和评价疗效的指标,主要是通过病人主诉及 HAMD 量表进行诊断和评价疗效。近年来事件相关电位(ERP)^[27,28]特别是关联性负变(CNV)和 P300 应用于临床。

CNV 是在特定的刺激条件下产生的诱发脑电活动,是反映人脑复杂心理活动的负向电位,它与人脑对事件的准备、期待、注意、动机等心理活动密切相关,与被试者注意保持能力密切相关。国外在 20 世纪 60 年代末已广泛应用于临床医学,我国将 CNV 用于临床研究还处于初级阶段。近几年的研究已经把 CNV 作为抑郁症的参考指标。许多研究^[27,28,29,30]观察到与正常对照组相比,抑郁症患者 CNV 波幅降低。

P300 电位是联合皮层活动的结果,与复杂、多层次的心理活动有关,是感知、记忆、理解、判断及智能等心理过程电位反映。有研究发现与正常对照组相比,抑郁组 P300 潜伏期延长^[27,28,31]及 P300 的幅度降低^[27,28,32,33]。经抗抑郁剂治疗,疗效满意组 P300 潜伏期及波幅恢复正常^[31,34],而对治疗无反应的患者 P300 潜伏期及波幅相对治疗前无明显改变^[34]。这些结论支持抑郁症患者出现了认知功能缺欠,该指标可用来评定抑郁症患者的脑功能。

综上所述,CNV 与 P300 可为抑郁症患者的诊断提供电生理依据及作为抑郁症治疗效果的评定指标。

4 问题与展望

抑郁症是一种常见病症,二十世纪末国际抑郁症会议(伦敦)发出警告:“在今后 20 年内抑郁症将对各国卫生保健造成巨大负担,且将超过癌症,成为仅次于心脏病的世界第二大疾病”。尽管近年来对抑郁症的发生机制及治疗方面都取得了一定的研究成果,但总的来说还是不够的,其发病机制还不是十分清楚;在治疗方面,目前临床上主要重视西医治疗,而中医则是一块有待开发的新领域,它从整体出发,通过调整内分泌和机体的整体状况,可使抑郁症状得到改善。可以说,西医治标,中医治本,它们从不同环节治疗抑郁症,同时中药具有弥补西药不足之处的优点。故应当促进中医、中西医结合在治疗抑郁症中的作用。

在抑郁症的诊断及疗效评定方面,还缺乏客观的指标。目前主要是通过 HAMD 量表测定治疗前后的减分率作为依据。我们主张将内分泌激素、神经递质水平以及 ERP(主要是 CNV 和 P300)等作为抑郁症临床疗效的评估体系。尤其是近年来有研究把认知电位作为一客观指标应用临床,虽然它在抑郁临床辅助应用中和家系研究中易感素质的筛选方面,以及生物学标记探讨中,不失为一项可采用的客观的

生物学标志。但抑郁症患者认知电位异常的意义非常复杂,有受非认知因素如被试的心身状况、注意力、参与水平等的影响,也可能与疾病本质相关;认知电位对疾病诊断的特异性不高。CNV 和 P300 均为混合成分,我们若能从中提取认知电位不同的亚成分,及多导睡眠图中的睡眠指标并结合生化等指标,将有助于提高认知电位异常的特异性及应用价值,并能较正确理解其意义。揭示今后的研究方向可从脑电生理方面探讨抑郁症的认知理论,为今后研究抑郁症患者认知特征、客观诊断及治疗效果提供线索,为抑郁症的神经机制和病理心理学研究提供依据。

参考文献

- [1] Young E, Korszun A. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis [J]. Psychiatr Clin North Am, 1998, 21 (2): 309~323
- [2] Ahokas A, Kaukoranta J, Wahlbeck K, et al. Estrogen deficiency in severe postpartum depression: successful treatment with sublingual physiologic 17beta-estradiol: a preliminary study [J]. J Clin Psychiatry, 2001, 62(5): 332~336
- [3] Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, et al. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study [J]. J Clin Psychiatry, 2005, 66(6): 774~780
- [4] 徐小玉. 血清雌激素水平对抑郁症影响的临床研究 [J]. 医学理论与实践, 2003, 16(10): 1134~1135
- [5] 谢淑雯, 陈显光, 巫顺秀. 雌激素联合抗抑郁药对更年期妇女抑郁症疗效观察 [J]. 中华实用中西医杂志, 2005, 18(14): 394~395
- [6] 程湘, 陈正琼, 谢荣凯, 等. 盐酸氟西汀联合雌激素治疗绝经期抑郁症的临床观察 [J]. 重庆医学, 2005, 34(5): 721~723
- [7] Margolese HC. The male menopause and mood: testosterone decline and depression in the aging male--is there a link [J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2000, 13(2): 93~101
- [8] Grinspoon S, Corcoran C, Stanley T, et al. Effects of hypogonadism and testosterone administration on depression indices in HIV-infected men [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(1): 60~65
- [9] Seidman SN, Walsh BT. Testosterone and depression in aging men [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 1999, 7(1): 18~33
- [10] Schutter DJ, Peper JS, Koppeschaar HP, et al. Administration of testosterone increases functional connectivity in a cortico-cortical depression circuit [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2005, 17(3): 372~377
- [11] Perry PJ, Yates WR, Williams RD, et al. Testosterone therapy in late-life major depression in males [J]. J Clin Psychiatry, 2002, 63(12): 1096~1101
- [12] Pope HG Jr, Cohane GH, Kanayama G, et al. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial [J]. Am J Psychiatry, 2003, 160(1): 105~111
- [13] 陈瑶, 韩婷, 芮耀诚, 等. 积雪草总苷对实验性抑郁症大鼠血清皮质酮和单胺类神经递质的影响 [J]. 中药材, 2005, 28(6): 492~496
- [14] 张学礼, 金国琴, 邱宏, 等. 加味甘麦大枣汤对抑郁症模型大鼠行为学及单胺类神经递质的影响 [J]. 中药药理与临床, 2003, 19(3): 5~6
- [15] 董莉, 吕峰, 洪岩, 等. 补肾解郁清心方对更年期抑郁症模型大鼠 HPO 轴及单胺类神经递质的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2003, 17(2): 38~41
- [16] 袁勇贵, 张心保, 吴爱勤, 等. 抑郁症患者单胺类神经递质与血脂的相关性 [J]. 临床精神医学杂志, 2003, 13(2): 67~68
- [17] Hui Yao, Ling-Gang Tao, Xiao-Bin Zhang, et al. Variety of cell-mediated immunity and the metabolic products of monoamine neural transmitter in depression patients before and after therapy [J]. 中国临床康复, 2004, 8(15): 2978~2979
- [18] Xiao Hong, Yao Hui, Hou Gang, et al. Plasma metabolite change of monoamine neurotransmitters in patients with depression after treatment [J]. 中国临床康复, 2005, 9(16): 246~247
- [19] 肖红, 姚辉, 侯刚, 等. 抑郁症与血浆单胺类神经递质代谢产物的相关性 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2002, 2(4): 209~210
- [20] 杨进, 谢忠礼. 葛根 1 号对大鼠抑郁症模型脑内单胺类神经递质的影响 [J]. 南京中医药大学学报(自然科学版), 2001, 17(5): 294~298
- [21] 陈利平, 张雷, Herbert Werner, 等. 抑郁症的中医治疗 [J]. 军医进修学院学报, 2003, 24(2): 135~137
- [22] 黄爱珍, 甘露春. 疏肝解郁方治疗女青年抑郁症临床观察 [J]. 上海中医药大学学报, 2005, 19(2): 10
- [23] 王忠仁. 柴胡舒肝散治疗中风后抑郁症 30 例 [J]. 北京中医, 2003, 22(4): 30~31
- [24] 何军琴, 汤希伟, 岑幻仙, 等. 补肾调肝清心方治疗更年期抑郁症的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(10): 889~892
- [25] 董莉, 陆建英, 孟炜. 补肾解郁清心方对更年期抑郁症患者汉密尔顿积分及激素水平的影响 [J]. 甘肃中医, 2003, 16(7): 42~44
- [26] 丁朝荣, 连方. 疏肝益肾法治疗女性抑郁症的临床研究 [J]. 山东中医杂志, 2005, 24(6): 334~335
- [27] 张明岛, 陈兴时. 脑诱发电位学 [M]. 上海: 上海科技教育出版社, 1995. 168
- [28] 潘映福. 临床诱发电位学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 202
- [29] 吕静, 王家同, 赵仑, 等. 抑郁症患者关联性负变(CNV)实验研究 [J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(10): 941~943
- [30] 肖泽萍, 陈兴时, 张明岛, 等. 抑郁症与焦虑症患者三种认知电位的随访比较 [J]. 上海第二医科大学学报, 2003, 23(6): 518~520
- [31] Karaaslan F, Gonul AS, Oguz A, et al. P300 changes in major depressive disorders with and without psychotic features [J]. J Affect Disord, 2003, 73(3): 283~287
- [32] Houston RJ, Bauer LO, Hesselbrock VM. Depression and familial risk for substance dependence: a P300 study of young women [J]. Psychiatry Res, 2003, 124(1): 49~62
- [33] Roschke J, Wagner P. A confirmatory study on the mechanisms behind reduced P300 waves in depression [J]. Neuropsychopharmacology, 2003, 28 Suppl 1: 9~12
- [34] Vandoolaeghe E, Hunsel F van, Nuyten D, et al. Auditory event related potentials in major depression: prolonged P300 latency and increased P200 amplitude [J]. J Affect Disord, 1998, 48(2~3): 105~113

(收稿日期: 2006-08-15)