

难治性抑郁症的发病机制研究现状

张延霞 张桂青[△]

(石河子大学医学院护理系, 石河子大学医学院第一附属医院康复心理科 新疆 石河子 832002)

摘要 抑郁症是一种高患病率、高致残率及高自杀率的严重精神疾患。在过去 10 年中,抗抑郁药物研究取得了突飞猛进的进展。然而,在临床上仍约有 20% 的抑郁症患者最终成为难治性抑郁症病例。难治性抑郁症是一种情感障碍,目前尚无较好的治疗策略。现对有关难治性抑郁症的病因学现状进行文献回顾与总结,了解难治性抑郁症的发病机制,便于从临床治疗角度早期识别该类患者,尽可能及早地给予积极的抗抑郁治疗,以提高临床缓解率。

关键词 难治性抑郁症 发病机理

中图分类号 R395.1 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2011) 06-1194-03

On Pathogenesis of Treatment-Resistant Depression

ZHANG Yan-xia, ZHANG Gui-qing[△]

(Medical college nursing faculty of Shihezi University, Medical college NO.1 Hospital of Shihezi University, Shihezi 832002)

ABSTRACT: Depression is a highly prevalent and disabling condition associated with significant morbidity and mortality. Although the therapeutic armamentarium available for clinicians treating depression patients has expanded substantially over the last decade, up to 20 % of depression patients eventually present with treatment - resistant depression (TRD). However, the optimal strategy for treating TRD has yet to be identified. TRD is a kind of affective disorders. We have reviewed and summarized the literatures about current etiology of TRD to understand the etiology of TRD. So we could recognize this kind of patients earlier from the view of clinical treatment, give the proactive anti-depression treatments as soon as possible and improve clinical remission rate.

Key words: TRD; etiology

Chinese Library Classification(CLC): R395.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)06-1194-03

目前,大量临床资料显示,约 30% 的重度抑郁症患者对原来的一系列抗抑郁剂治疗无反应,40% 慢性抑郁症缺乏反应^[1],从而转化为难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)。TRD 的定义多种多样,但目前尚无统一的标准,较严谨的涵义为:首先应符合 ICD-10 或 CCMD-3 抑郁发作的诊断标准,并且用现有的 2 种或 2 种以上不同化学结构的抗抑郁药,经足够剂量、足够疗程治疗(一般为 6 周及 6 周以上),无效或收效甚微者,即为难治性抑郁症。难治性抑郁症是当今精神医学界的重要难题之一,其致病机制尚不明确,目前普遍认为,生化、遗传、内分泌、免疫、心理社会因素及解剖结构异常等可能共同导致抑郁障碍。

1 生化因素在难治性抑郁症中的作用

目前多数学者认为难治性抑郁的发病与单胺类神经递质传递功能下降有关^[2]。大多数学者认为中枢单胺类递质如 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)等特定神经递质的含量及其受体功能异常导致抑郁症发病,其中以 5-HT 的作用最为明显。5-HT 是一种重要的神经递质,目前学者们普遍认为中枢缺乏 5-HT 能引起抑郁,其功能活动降低与抑郁患者的抑郁心境、食欲减退、性功能障碍、内分泌功能紊乱等密切相关。李霞等^[3]研究发现难治性抑郁症患者血小板 5-HT 含量明

显低于非难治性抑郁症患者。认为可能是由于难治性抑郁症患者受抗抑郁药物治疗的影响或其他 5-HT 摄取机制的影响,血小板 5-HT 含量总的趋向减少。而阻滞症状突出的患者血小板 5-HT 含量结果虽然与其有一致性,但显示与患者的本次病程长短、HAMD 行为阻滞因子存在一定的正相关关系。Mück-Seler 等^[4]研究发现,以抗抑郁剂帕罗西汀治疗抑郁症患者,无论疗效好或差,治疗后患者的血小板 5-HT 含量均明显减少。如果治疗前的血小板 5-HT 含量较高,则治疗效果较差。以上的研究表明阻滞症状突出的患者可能其血小板中 5-HT 的摄取机制存在障碍,进而引发难治性抑郁。

NE 的作用与 5-HT 密切相关,目前已知 5-HT 具有调节情感、睡眠、警觉、记忆、食欲和性功能等的作用,NE 能低下可引起精神运动性阻滞,从而影响 5-HT 的摄取机制,5-HT 能和 NE 能的改变则可导致情感性精神障碍。

以往研究认为,DA 能的改变与精神分裂症有关。近年来,许多学者提出 DA 能改变是情感性精神障碍病因学中不容忽视的一个方面。多项证据表明 DA 可能参与了使情绪紊乱的作用机制,且抗抑郁剂安非他酮就是 DA 的选择性抑制剂,对 5-HT 和 NE 的作用较小,提示 DA 在抑郁症发病中的作用不应忽视。动物研究还提示抑郁症患者 DA 能低下导致海马-额叶皮质突触的可塑性受损,而出现认知功能损害^[5]。

2 遗传因素在难治性抑郁症中的作用

据有关临床研究表明,遗传因素与抑郁症的发生紧密相关。在抑郁症患者的调查中发现大约有 40%~70% 的患者具有遗传倾向(中华医学会,2007),因此抑郁症患者的亲属,特别是一级亲属发生抑郁症的危险性明显高于一般人群。女性发生

作者简介 张延霞(1982),女,硕士研究生,研究方向 心理学临床应用与研究,E-mail: zhangyanxia825753@163.com

△通讯作者 张桂青(1965-),女性,硕士生导师,教授,主任医师,研究方向 心理学临床应用与研究, E-mail: firstli@126.com

(收稿日期:2010-07-28 接受日期:2010-09-12)

抑郁症的遗传倾向高于男性。通过对不同种族在家系、双生子及寄养子的抑郁基因筛查研究发现,5-HT 系统中存在一些相关的基因差异,这些差异可能改变中枢 5-HT 能系统功能,从而引发抑郁症。

5-HT_{2A} 受体在精神疾病发病机制中是一种重要受体,人类多种精神活动与之密切相关。陆峰等^[6]根据 5-HT_{2A} 受体的基因型把难治性组分为纯合子组和杂合子组,发现两组存在一定差异,说明 5-HT_{2A} 受体与难治性抑郁易感性之间具有相关关系。但是近年来分子遗传学中有关 5-HT 受体基因与情感障碍的报道未见有明显的阳性发现^[7],其作用机制还有待进一步阐述。另外五羟色胺转运蛋白(5-HTT)基因,色氨酸羟化酶(TPH)基因,五羟色胺 1A(5-HT_{1A})受体基因,单胺氧化酶 A(MAO-A)基因,多巴胺羟化酶(DβH)基因,G 蛋白 β 3 亚基因 C825T 多态性等也是已知的抑郁症发病相关候选基因。但是由于各种基因多态性与抑郁症发病的阳性率较低,它们在难治性抑郁的发病过程中的具体作用还有待进一步研究。

相关基因多态性与抑郁症发病的阳性率较低的原因可能有以下几点:1.在抑郁症的诊断方面没有准确有效的生物学定量指标,从而导致在诊断和鉴别诊断时缺乏数值资料支持;2.抑郁症是一种多因素致病的复杂疾病,是生物因素和社会心理因素综合作用的结果,遗传因素只是其中一种致病原因,且其遗传模式不完全符合孟德尔遗传定律,可能受多个致病基因共同控制^[8];3.抑郁症具有遗传异质性^[9],患者地域、种族等方面的不同,可能引发其发病基因也有所不同。

3 神经内分泌因素在难治性抑郁症中的作用

Fraser 等^[10]通过监测血浆皮质醇含量及 24h 尿 17-羟皮质类固醇的水平发现,抑郁症患者血浆皮质醇分泌过多,且分泌昼夜节律也有改变,提示患者可能有下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)功能障碍。李喆,孙学礼等^[11]研究发现,在神经内分泌指标方面,难治性抑郁组同非难治性抑郁组比较,促肾上腺皮质激素(ACTH)水平差异有统计学意义,提示难治性抑郁症患者的 HPA 轴损害可能更加严重,主要是记忆和注意缺损。目前有研究发现抑郁症患者 HPA 轴存在功能亢进,主要表现为 ACTH 分泌增强以及促甲状腺释放激素(TRH)兴奋试验迟钝等^[12],表明难治性抑郁患者的 HPA 轴的损害更严重。

在情感性精神障碍的研究中,较常见的是下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴活性降低。Nemeroff 发现^[13],有 8%~17%的抑郁症患者 HPT 轴异常,表现为 TSH 水平的升高,这个比例在正常人群中仅为 5%。Kornstein 等^[14]研究发现,52%的难治性抑郁症患者患有亚临床型甲状腺功能减退。印海翔等^[15]发现在难治性抑郁症患者中 56.7%的患者出现甲状腺激素水平的异常,主要表现为 TSH 上升,T₃、T₄、FT₄ 下降,说明这些患者存在甲状腺功能减退和 HPT 轴的轻度异常。以上结果表明,甲状腺功能障碍与抑郁症之间存在一定的联系。由此可以推测抑郁症伴甲状腺功能低下可能导致抑郁症患者对抗抑郁药治疗无效或者效果不佳,从而形成难治性抑郁症。

4 免疫因素在难治性抑郁症中的作用

众多临床研究证实,重性功能性精神病与免疫系统的改变有关。Maier^[16]认为大脑和免疫系统组成了一个双向的联络网,免疫系统的改变可以刺激大脑作出相应反应,从而发生一系列

生理、行为、情感和认知的改变。国外多位学者^[17,18]的研究显示抑郁症组血清 IL-6 水平较正常人显著升高,说明抑郁症伴有单核巨噬细胞或淋巴细胞的激活,提示抑郁症伴有免疫激活的表现。国内谢光荣等^[19]研究结果显示血清 IL-6 及 TNF-α 水平的改变与抑郁症发病之间密切相关,具体表现为这两个因子水平均与 HAMD 总分及焦虑/躯体化、绝望感因子分存在明显正相关关系,其中 IL-6 与睡眠障碍,TNF-α 与阻滞因子分也呈显正相关。因此炎症细胞因子 IL-6,TNF-α 的血清浓度可以反映抑郁的严重程度以及部分症状群的严重程度。

5 心理社会因素在难治性抑郁症中的作用

大量临床观察发现,在难治性抑郁症发作前常存在应激性生活事件,其也是许多难治性抑郁症患者症状反复并持续存在的主要原因。Joca 等^[20]发现抑郁症患者经历的生活事件平均强度明显高于正常人,提示高强度的生活事件与抑郁症可能存在直接关系。Mark 等^[21]研究表明,实验室诱发的应激和生活中的急慢性生活事件应激均能改变机体内分泌系统功能,且内分泌功能的改变受到人格类型、个体应对方式、负性情绪等多种心理因素的影响。人格特征中具有较为明显的焦虑、强迫、冲动等特质的个体易发生抑郁障碍。大量研究发现,难治性抑郁症患者的 EPQ 内外向因子分数明显低于非难治性抑郁症患者和正常人群,而神经质因子分则明显偏高。因此具有不稳定人格特质的难治性抑郁症患者在受到负性生活事件刺激时,更易产生负性体验,从而出现焦虑、抑郁情绪。

6 解剖结构异常在难治性抑郁症中的作用

林铮等^[22]发现对首发抑郁症患者的磁共振研究中乙酰天门冬氨酸肌酸减少而无海马体积的缩小,但反复发作的抑郁症患者存在海马萎缩,海马的萎缩可产生记忆注意及情感行为障碍从而对治疗产生抵抗形成 TRD。Shah 等^[23]用基于体素的分析方法观察发现难治性抑郁症患者的右侧壳核、纹状体萎缩程度与病情的严重程度呈正相关关系。Maller 等^[24]发现,难治性抑郁症患者海马体积较非难治性抑郁症患者和正常人群有所减少,尾部尤其明显,这与随后多项结构性脑影像学研究成果一致。Kito 等^[25]通过比较高频经颅磁刺激前后难治性抑郁症患者大脑血流的变化,发现高频经颅磁刺激的抗抑郁作用可引起患者左侧前额叶背外侧、边缘、旁边缘区域包括扣带回膝下、基底节的血流变化。

Conway 等^[26]通过 PET 成像比较刺激难治性抑郁症患者迷走神经前后的变化,发现双侧眶额皮质、双侧扣带回、右侧额上回和额中回血流增加,而双侧颞叶和右侧顶叶区域血流减少。国内吴志国等^[27]通过 PET/CT 成像研究结果表明,难治性抑郁症患者的双侧额中回、左侧眶额皮质、左顶下小叶、左腹侧前扣带回、右侧额下回、右颞上回和颞中回以及双侧背侧前扣带回 FDG 代谢水平显著降低;而左侧中央前/后回、右侧额内侧回、右颞上回(颞极)、右岛叶以及双侧小脑(左侧小脑山顶和右侧小脑蚓部)的代谢水平则显著增高,这些脑区是迷走神经的传出通路,同时也是抑郁症相关的神经功能区域。但是以上研究的样本量较少,类似研究的文献数量有限,具体的作用机制还有待进一步研究。

7 小结

难治性抑郁症已成为近年来精神医学研究的热点之一,有关病因学的研究引起了国内外学者的广泛关注。但是难治性抑郁症的发病机制复杂,目前对其研究还是局限于假说与推测的水平上,仍有很多的未知领域有待进一步的研究与探讨。对难治性抑郁症发病机制的进一步认识,必将为该病未来临床治疗方面提供更有利的指导。

参考文献 (References)

- [1] 杜爱玲,薛玉香.难治性抑郁症危险因素的对比研究[J].中国民康医学,2006,18(6):445-446
Du Ai-ling, Xue Yu-xiang, et al. Study of the risk factors of refractory depression [J]. Medical Journal of Chinese People's Health, 2006,18 (6):445-446
- [2] 王玉玲,刘勇,孙群星.齐拉西酮合并阿米替林治疗难治性抑郁症的临床研究[J].中国实用医药,2009,4(16):61-63
Wang Yu-ling, Liu Yon, Sun Qun-xing. A clinical study on ziprasidone combined with amitriptyline in treatment-refractory depression [J]. China Prac Med, 2009,4(16) :61-63
- [3] 李霞,蔡军,陆峥,等.难治性抑郁症患者血小板五羟色胺水平分析[J].中国行为医学科学,2007,16(12) :1088-1089
Li Xia, Cai Jun, Lu Zheng. An analysis on the serotonin levels in the platelets of patients with treatment-resistant depression [J]. Clin J of Behavioral Med Sci, 2007,16(12):1088-1089
- [4] Muck-Seler D, Pivac N, Sagud M, et al. The effects of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2002, 26: 1235-1243
- [5] Jay TM, Rocher C, Hotte M. Plasticity at hippocampal prefrontal cortex synapses paired by loss of dopamine and stress: importance for psychiatric diseases [J]. Neurotox Res, 2004, 6 (3) : 233.
- [6] 陆峥,蔡军,江三多,等.5-羟色胺 2A、2C 受体基因多态性与难治性抑郁症的关联分析[J].临床精神医学杂志,2005,15(4):193-195
Lu Zheng, Cai Jun, Jiang San-duo, et al. Analysis of association between polymorphism of serotonin 2A, 2C receptor gene and treatment-resistant depression[J]. J Clin Psychol Med, 2005,15(4):193-195
- [7] Geijer T, Frisch A, Persson ML, et al. Search for association between suicide attempt and serotonergic polymorphisms [J]. Psychiatr Genet, 2000, 10:19-26
- [8] 刘晓华,徐一峰,江开达,等.首发抑郁症遗传效应及方式的初步研究[J].中华精神科杂志,2005,38(1):7-10
Liu Xiao-hua, Xu Yi-feng, Jiang Kai-da, et al. A preliminary study on the genetic effects and genetic mode of first-episode depression[J]. Chin J Psychiatry, February, 2005, 38 (1) :7-10
- [9] 施梅,刘薇,潘尚哈,等. TPH 基因 A218C 多态性与单相抑郁症及其症状表型的关联分析 [J].中国神经精神疾病杂志,2006,32(4):332-335
Shi Mei, Liu Wei, Pan Shang-ha, et al. Analysis on the relationship among TPH gene A218C polymorphism, unipolar depression and symptom phenotypes [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2006, 32 (4): 332-335
- [10] Fraser SA, Kroenke K, Callahan CM, et al. Low yield of thyroidstimulating hormone testing in elderly patients with depression [J]. Gen Hosp Psychiatry, 2004, 26(4):302-309
- [11] 李喆,孙学礼,黄颐,等.难治性抑郁症患者认知功能特点及其与神经内分泌的相关性研究[J].中国循证医学杂志,2007,7(8):575-579
Li Zhe, Sun Xue-li, Huang Yi, et al. Correlation between Neuroendocrine and Cognitive Function in Patients with Refractory Depression[J]. Chin J Evid-based Med, 2007, 7(8): 575-579
- [12] Fraser SA, Kroenke K, Callahan CM, et al. Low yield of thyroidstimulating hormone testing in elderly patients with depression [J]. Gen Hosp Psychiatry, 2004, 26(4):302-309
- [13] Nemeroff. Antithyroid in depression [J]. Am J Psychiatry, 1985,142: 840
- [14] Kornstein SG, Schnieder RK. Clinical feature of treatment depression [J]. J Clin Psychiatry, 2001, 62(16):15-25
- [15] 印海翔,钮伟芳.难治性抑郁症患者甲状腺激素水平的分析[J].神经疾病与精神卫生,2007,7(3):178-179
Yin Hai-xiang, Niu Wei-fang. Investigation on the serum Level of thyroid hormones in patients with treatment - resistant depression[J]. Nervous Diseases and Mental Health, 2007,7 (3) :178-179
- [16] Maier SF, Watkins LR. Cytokines for Psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition[J]. Psychological Rev, 1998, 105(1):83
- [17] Maes M, Bosmans E, De Jongh R, et al. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression[J]. Cytokine, 1997, 9(11): 853
- [18] Sluzewska A, Rybakowski JK, Laciak M, et al. Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine [J]. Ann N Y Acad Sci, 1995, 762(4):474
- [19] 谢光荣,陈凤华,朱荣华,等.抑郁症患者血清炎症细胞因子和急性期反应蛋白水平及其意义[J].中国神经精神疾病杂志,2000,5(26):272-275
Xie Guang-rong, Chen Feng-hua, Zhu Rong-hua, et al. Serum levels of inflammatory cytokines and acute phase proteins in major depressed patients[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2000,5(26):272-275
- [20] Joca SR, Padoran CM, Guimaraes FS, et al. Stress, depression and the Hippocampus[J]. Rev Bras Psychiatry, 2003,25(2):46-51
- [21] Mark RL, Robert A, Jan AM. Heart Rate, Neuroendocrine, and Immunological Reactivity in Response to an Acute Laboratory Stressor [J]. Psychosomatic Medicine, 2001,63:493
- [22] 林铮,李惠春,龚向阳,等.抑郁症患者额叶海马磁共振质子波谱成像的研究[J].中华精神科杂志,2005,38(4):193-197
Lin Zheng, Li Hui-Chun, Gong Xiang-yang, et al. A1H magnetic resonance spectroscopy imaging study on prefrontal and hippocampus in patients with depression[J]. Chin J Psychiatry, 2005,38(4): 193-197
- [23] Shah PJ, Glabus MF, Goodwin GM, et al. Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy [J]. Br J Psychiatry, 2002, 180: 434-440
- [24] Maller JJ, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Hippocampal volumetrics in depression: the importance of the posterior tail [J]. Hippocampus, 2007, 17(11): 1023-1027
- [25] Kito S, Fujita K, Koga Y. Changes in regional cerebral blood flow after repetitive transcranial magnetic stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Treatment-Resistant Depression [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2008, 20(1):74-80
- [26] Conway CR, Sheline YI, Chibnall JT, et al. Cerebral blood flow changes during vagus nerve stimulation for depression [J]. Psychiatry Res, 2006, 146(2): 179-184
- [27] 吴志国,方贻儒,谢斌,等.难治性抑郁症脑局部葡萄糖代谢的初步研究[J].中国神经精神疾病杂志,2009,35(5):261-264
Wu Zhi-guo, Fang Yi-ru, Xie Bin, et al. Regional cerebral glucose metabolic abnormalities in treatment-resistant depression: a preliminary study[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2009,35(5):261-264