

抑郁症的药物治疗新进展

张咪雪, 刘 莎

(山西医科大学第一医院精神卫生科, 太原 030001)

【摘要】抑郁症 (major depression disorder, MDD) 是一种常见的精神障碍, 严重困扰患者并影响其生活质量, 并对社会造成沉重的负担。药物治疗作为抑郁症的主要治疗手段, 在抑郁症治疗中发挥着重要作用, 随着对抑郁症研究的深入, 抗抑郁药物的类型与治疗理念也在不断发展。现基于国内外相关文献及研究资料, 对抑郁症药物治疗的进展进行论述。

【关键词】抑郁症; 药物治疗; 抗抑郁药物

【中图分类号】R74

【文献标志码】A

【收稿日期】2024-01-30

Recent advances in pharmacotherapy for depression

Zhang Mixue, Liu Sha

(Department of Psychiatry, The First Hospital of Shanxi Medical University)

【Abstract】Major depression disorder (MDD) is a common mental disorder that significantly impacts the quality of life of patients and imposes a heavy burden on society. Pharmacotherapy is the main treatment method for MDD and plays a crucial role in the management of MDD. With the in-depth studies on MDD, the types of antidepressive agents and treatment concepts have been developed continuously. This article reviews the advances in pharmacotherapy for MDD based on related articles and research data in China and globally.

【Key words】major depression disorder; pharmacotherapy; antidepressive agent

抑郁症 (major depression disorder, MDD) 指各种原因引起的以显著而持久的心境低落为主要临床症状的一类心境障碍。临床上主要表现为情绪低落, 兴趣减退, 快感缺失为核心症状, 可伴随多种其他症状, 部分患者会出现明显的焦虑、运动性激越、木僵、幻觉及妄想等精神病性症状, 甚至自伤自杀等不良后果^[1]。作为最常见的精神障碍之一, 抑郁症的全球患病率为 4.4%^[2], 已经成为中国导致伤残调整生命年的第二大原因^[3]。2021 年《中国精神卫生调查》结果显示我国成人抑郁障碍终生患病率为 6.8%, 其中重度抑郁障碍为 3.4%, 女性高于男性^[4]。抑郁症患病率高、易复发且疾病负担重。据报道仅有 3.6% 的抑郁症患者接受了专业的抗抑郁治疗^[5]。目前药物治疗仍然是抑郁症的主要治疗方法^[6], 因

此本文就抑郁症的药物治疗进展尤其是新型抗抑郁药物以及新近治疗理念进行简要的梳理概括, 以供临床参考。

1 抗抑郁药物治疗原则^[7]

1.1 单一、足量、足疗程用药

通常抗抑郁药建议从小剂量开始、单一使用, 并强调足量足疗程治疗。根据患者的病情变化和耐受情况, 在 1~2 周内逐渐滴定至有效剂量; 若治疗有效, 可维持相同剂量治疗 4 周, 再根据疗效和耐受性情况确定是否进行剂量调整。一般药物治疗 2~4 周开始起效, 如果使用足量药物治疗 4~6 周无效, 换用同类其他药物或作用机制不同的药物可能有效。对于难治性抑郁可以附加锂盐、非典型抗精神病药或三碘甲状腺原氨酸等作为增效治疗。对复发风险低的患者, 维持期治疗结束后逐渐停药, 但在停药后的 2 个月内复发危险最高, 此期间应坚持随访, 仔细观察停药反应或复发迹象。

1.2 个体化合理用药

2018 年发表于《柳叶刀》的 1 项涉及 21 种抗抑郁药的 meta 分析证实, 所有抗抑郁药物都比安慰剂更有效, 但药物之间的疗效存在差异^[8]。不同个体对药物的治疗反应也存在很大差异, 制订治疗方案时应考虑患者的性别、年龄、躯体

作者简介: 张咪雪, Email: 1103464373@qq.com,

研究方向: 精神病与精神卫生学。

通信作者: 刘 莎, Email: liusha1984114@163.com。

基金项目: 国家重点研发计划资助项目 (编号: 2023YFC2506201);

国家自然科学基金面上资助项目 (编号: 82271546); 山西省

科技创新人才团队资助项目 (编号: 202304051001049);

山西省基础研究面上资助项目 (编号: 202203021211018)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240516.1133.048>

(2024-05-18)

情况、是否存在自杀意念及既往用药等多方面因素,决定选择的药物和剂量。此外,用药期间对诊断、症状及其特点、患者的主观感受、依从性、社会功能及生活条件等进行充分评估,并定期应用实验室检查及精神科量化评估监测药物的疗效及不良反应。

2 抗抑郁药物分类及研发进展

2.1 国内已上市抗抑郁药物

国内已上市的抗抑郁药物品种众多,根据指南推荐与目前临床的药物使用情况,将抗抑郁药物分为以下 3 类,具体见表 1。

2.1.1 常用新型抗抑郁药物分类

2.1.1.1 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) SSRIs 可选择性地阻断突触前神经元钠/钾三磷酸腺苷依赖性 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 转运体,抑制 5-HT 再摄取,增加间隙中的 5-HT 浓度,进而发挥治疗效应^[9]。SSRIs 为抑郁症一线药物,代表性药物包括氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、西酞普兰和艾司西酞普兰。众多 RCT 研究支持 SSRIs 治疗抑郁症的疗效优于安慰剂,长期服用可预防抑郁症复发,且单独使用时各药治疗效果无明显差异^[10]。

2.1.1.2 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) SNRIs 具有针对 5-HT 和去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 的双重药理机制,为一线抗抑郁药物,代表药物为文拉法辛、度洛西汀和米那普仑。临床证据表明其效果与 SSRIs 相当,甚至部分临床治愈率优于 SSRIs,但需要注意耐受性及不良反应。

2.1.1.3 去甲肾上腺素能和特异性 5-羟色胺抗抑郁剂 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, NaSSA) 米氮平作为 NaSSA 代表性药物,与 SSRIs 和三环类抗抑郁药疗效相当且优于安慰剂,为一线推荐药物。

2.1.1.4 去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂 (norepinephrine dopamine reuptake inhibitor, NDRI) NDRI 是一种中度 NE 和相对弱的多巴胺 (dopamine, DA) 再摄取抑制剂,主要代表药物为安非他酮。Meta 分析显示安非他酮治疗抑郁症的疗效优于安慰剂,与 SSRIs 相当,因其对性功能的影响小,适用于伴有性功能障碍的抑郁症患者^[11]。

2.1.1.5 其他新型抗抑郁剂 褪黑激素受体 MT1 和 MT2 激动剂和 5-羟色胺受体 5-HT_{2C} 拮抗剂 (melatonergic receptor agonist MT1 and MT2 and serotonin 5HT_{2C} receptor antagonist) 以阿戈美拉汀为代表,其可能通过调节生物节律而起到抗抑郁作用,在疗效及预防复发方面优于安慰剂,整体疗效与 SSRIs 及 SNRIs 相当^[12]。多模式抗抑郁药物以伏硫西汀为

代表,通过抑制 5-HT 转运体介导的 5-HT 再摄取,同时调节多种 5-HT 受体活性而发挥抗抑郁作用,其疗效与 SSRIs 及 SNRIs 相当^[13]。Meta 分析报告其常见不良反应为恶心、头痛、头晕和瘙痒^[14]。曲唑酮作为一种 5-HT 受体调节剂,主要作用于突触后的 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体,并轻度抑制突触前 5-HT 再摄取。曲唑酮的抗抑郁效果优于安慰剂,逊于 SSRIs,作为二线推荐抗抑郁剂^[15]。该药具有明显的镇静作用,可改善睡眠结构。

2.1.2 传统抗抑郁药物和其他治疗抑郁症的药物 三环类抗抑郁剂 (tricyclic antidepressant, TCAs) 以丙咪嗪、阿米替林、多塞平等药物为代表,在伴有焦虑症状的重度抑郁症中疗效明确,但临床应用中存在安全性及耐受性问题,故推荐为二线用药。同样,单胺氧化酶抑制剂 (monoamine oxidase inhibitors, MAOIs) 因不良反应多、程度重、耐受性差等在临床中已逐渐被淘汰,不予推荐。氟哌噻吨美利曲辛片常用于对症治疗某些抑郁、焦虑状态。但需要注意该药存在撤药反应大、易引起迟发性运动障碍等不良反应的风险。除此之外,中草药如圣约翰草提取物、舒肝解郁胶囊及巴戟天寡糖胶囊,因耐受性良好、不良反应少见,常用于治疗轻中度抑郁症。

2.1.3 新兴型抗抑郁药物

2.1.3.1 托鲁地文拉法辛 盐酸托鲁地文拉法辛缓释片作为我国首个自主研发的抗抑郁药 I 类创新药,是唯一已获批上市的三通道单胺能再摄取抑制剂 (triple monoaminergic reuptake inhibitor, TRI),能够同时作用于大脑中的 5-HT、DA 以及 NE 3 种神经递质。TRI 的主要优势在于:①在治疗效果方面,3 种神经递质的相互调节效应最大化地实现了不同的抗抑郁效果,并可能降低达到治疗效果所需潜伏期^[16];②在药代动力学特点方面,该药通过肾脏排泄,对细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 酶系无抑制或诱导作用,药物相互作用风险低,可提高患者的用药依从性。在早期动物实验研究中,发现其对 3 种单胺能神经递质转运体具有高亲和力,能增加血清催乳素和睾酮浓度,对快感缺失与性功能障碍具有良好的治疗效果^[17]。该药的 II 期与 III 期临床试验结果表明,在治疗更广泛的抑郁症靶症状方面,托鲁地文拉法辛可能比单通道或双通道抗抑郁药更有价值;且与其他常见抗抑郁药物相比,具有相似甚至更高的安全性和耐受性^[18-19]。

2.1.3.2 艾司氯胺酮 盐酸艾司氯胺酮喷雾剂作用靶点为 N-甲基 D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体,通过与口服抗抑郁药联合,可缓解伴有急性自杀意念或行为的成人抑郁症患者的抑郁症状^[20-21]。该药采用鼻腔喷雾给药方式,不仅可以使药物快速发挥作用,也可以有效减少肝肾损伤。全球临床 III 期研究表明,与安慰剂鼻喷雾剂联合标准治疗 (口服抗抑郁药) 相比,其在首次用药后 24 h 即观

察到具有临床意义和显著统计学意义的抑郁症状改善,且对抑郁症状的改善获益在首次给药后 4 h 即可观察到^[22]。1 项发表在 *NEJM* 上的 III 期临床研究报道,在联用 SSRIs 与 SNRIs 的基础上,艾司氯胺酮鼻腔喷雾剂相对于喹硫平在治疗预后差的难治性抑郁症方面具有明显优势^[23]。然而,它也存在诸多争议,作为氯胺酮的衍生物,其潜在的成瘾性受到质疑;此外,它具有较明显的过度镇静和解离症状等不良反应^[24]。因此,对于不伴自杀意念的抑郁症患者,不建议将艾司氯胺酮作为标准治疗的辅助药物。若患者接受其治疗,用药后须密切监测 2 h,并且应避免驾驶或操作重型机械。

表 1 国内已上市抗抑郁药物使用说明^[1,7,16-18,20-26]

药名	类型	剂量	优势	常见不良反应	注意事项
舍曲林	SSRIs	50~200 mg/d	剂量范围宽,疗效和耐受性相对平衡;胎盘传播相对较低;母乳中浓度相对较低	食欲减退、恶心、腹泻、便秘、口干、出汗、头痛、头晕、震颤、失眠或镇静、激越、性功能障碍、罕见皮肤出血、低钠血症	1. 早饭后服用 2. 避免与 MAOIs 合用 3. 与华法林合用时注意出血风险 4. 缓慢减量
氟西汀	SSRIs	20~60 mg/d	半衰期长,戒断风险小;可用于儿童抑郁障碍	同舍曲林,治疗早期可能引起激越、焦虑	1. 同舍曲林 2. 半衰期较长,应延长剂量增加的时间和停药清除期 3. 抑制 CYP450 2D6 酶
帕罗西汀	SSRIs	20~50 mg/d	对伴有焦虑的抑郁症及惊恐障碍较合适	同舍曲林,抗胆碱能引起的便秘、口干、镇静常见;撤药反应更为常见和严重	1. 同舍曲林 2. 以 50% 的剂量增量 3. 缓慢减量
氟伏沙明	SSRIs	100~300 mg/d	对改善睡眠和强迫症状更有优势;较其他 SSRIs 更少出现性功能异常	同舍曲林	1. 同舍曲林 2. 单次给药时通常夜间顿服,分次给药时晚上剂量相对可大一些
西酞普兰	SSRIs	20~60 mg/d	药物间相互作用较少,在老年人中耐受性较好	同舍曲林,可发生撤药症状	1. 同舍曲林 2. 不建议用于先天性长 QT 综合征和急性心脏病
艾司西酞普兰	SSRIs	10~20 mg/d	同西酞普兰,疗效和耐受性相对更为平衡	同舍曲林,标准剂量范围内对 QTc 间期的影响比西酞普兰更温和	1. 同舍曲林 2. 剂量范围较狭窄
文拉法辛	SNRIs	75~225 mg/d	剂量范围宽,疗效和耐受性相对平衡;高剂量时改善焦虑症状	头痛、紧张、失眠、镇静、恶心、腹泻、食欲下降、出汗、性功能异常,大剂量时血压升高,戒断反应较其他抗抑郁药常见	1. 同舍曲林 2. 监测血压变化 3. 具有剂量依赖性
度洛西汀	SNRIs	60~120 mg/d	对伴有躯体化症状的抑郁症有效;改善慢性疼痛	同文拉法辛,血压轻度增高,尿潴留	1. 同文拉法辛 2. 慢性酒精中毒和肝功能不全者慎用
米那普仑	SNRIs	100~200 mg/d	对慢性疼痛症状有效;药物间相互作用较少	同文拉法辛,出汗、面部潮红、排尿困难、尿潴留发生率较高,心率加快、心悸	1. 不经过 CYP450 酶代谢 2. 对 NE 重摄取的阻断比对 5-TH 重摄取的阻断作用更强
米氮平	NsSSA	15~45 mg/d	起效快;胃肠道反应小;可改善食欲和睡眠;对性功能影响小	食欲增加、体质量增加、口干、便秘、镇静、头晕、意识模糊、白细胞减少	1. 肾功能不全患者慎用 2. 避免同时使用苯二氮草类药物和酒精 3. 监测血糖,控制饮食
安非他酮	NDRI	150~450 mg/d	无体质量增加的问题;对性功能影响小;较其他抗抑郁药诱导轻躁狂的风险小	口干、便秘、恶心、体质量下降、肌痛、失眠、眩晕、激越、焦虑、震颤、出汗、皮疹	1. 高剂量时有增加惊厥的风险 2. 对伴有焦虑症状的患者效果一般 3. 禁止与 MAOIs 合用
阿戈美拉汀	MT 受体激动剂	25~50 mg/d	耐受性好;对睡眠有改善	恶心、头晕、头痛、失眠、困倦、偏头痛、肝脏毒性	1. 肝功能异常慎用 2. 定期检测肝功能

续表					
药名	类型	剂量	优势	常见不良反应	注意事项
伏硫西汀	多模式抗抑郁药	10~20 mg/d	对认知功能有改善;半衰期长,戒断风险小	恶心、头痛、头晕和瘙痒	剂量范围较狭窄
曲唑酮	5-HT 调节剂	50~400 mg/d	治疗失眠;对焦虑症状有效;适用于性功能障碍	恶心、呕吐、水肿、视物模糊、便秘、口干、头晕、头痛、镇静、共济失调、震颤、体位性低血压、晕厥、罕见阴茎异常勃起	1.小剂量开始,缓慢加药 2.半衰期短,可作为其他抗抑郁药的增效剂 3.禁止与MAOIs合用
阿米替林	TCAs	50~250 mg/d	可用于难治性抑郁症	心律失常、体位性低血压、视物模糊、口干、便秘、出汗、排尿困难、性功能障碍、谵妄	1.定期查心电图,监测血压 2.评估其他可能导致不良反应的躯体因素
多塞平	TCAs	50~250 mg/d	同阿米替林	同阿米替林	同阿米替林
丙咪嗪	TCAs	50~250 mg/d	同阿米替林	同阿米替林,但镇静作用较少	同阿米替林
氟哌噻吨美利曲辛片	复方制剂	1~3 片/d	可改善焦虑症状	口干、便秘、肌阵挛、镇静、视力模糊、撤药反应、运动障碍	缓慢减量
圣约翰草提取物	中成药	1 片/次、2~3 次/d	耐受性好	少见	用于轻中度抑郁症
舒肝解郁胶囊	中成药	2 粒/次、2 次/d	耐受性好	少见	用于轻中度抑郁症
巴戟天寡糖胶囊	中成药	1~2 粒/次、2 次/d	耐受性好	少见	用于轻中度抑郁症
托鲁地文拉法辛	TRI	80~160 mg/d	耐受性好;不影响性功能、体重和脂代谢	恶心、头晕、口干、困倦、头痛	1.禁止与MAOIs合用 2.可空腹或餐后口服
艾司氯胺酮	NMDA 受体拮抗剂	84 mg, 2 次/周,持续给药 4 周	起效快;可减轻伴有自杀意念抑郁症状	头晕、解离症状、恶心、味觉障碍、嗜睡、头痛、成瘾风险	1.使用前应评估患者滥用和成瘾风险 2.给药期间和给药后密切监测病情变化 3.避免驾驶或操作重型机械

注:QTc, corrected QT interval,QT 间期的校正值

2.2 其他新兴型抗抑郁药物

2.2.1 Auvelity 作为一种复方制剂,Auvelity 使用了一种以往口服抗抑郁药未使用过的 NMDA 受体拮抗剂右美沙芬,以及安非他酮 2 种成分。前者是一种非竞争性 NMDA 受体拮抗剂,同时也是作用于大脑的 sigma-1 受体激动剂;后者用于防止右美沙芬的降解,提高它在血液中的水平和半衰期。Auvelity 临床试验中均显示出明显优于安慰剂的效果^[27-28],可用于治疗 MDD、阿尔茨海默病的躁动以及帮助戒烟,最重要的是,Auvelity 是目前唯一一种能在 1 周内快速起效的口服抗抑郁药^[29]。GEMINI III 期临床试验报道,与安慰剂相比 Auvelity 可快速起效,使用 1 周后就对抑郁症状有明显改善,并伴有良好的安全性和耐受性^[30]。目前,Auvelity 暂未在国内获批,但 NMDA 受体拮抗剂的出现让人类抗抑郁药物得以延伸至全新的领域,这是一种好的现象。

2.2.2 Zuranolone Zuranolone 是一种神经活性类固醇(neuroactive steroids, NAS),是新一代 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid A, GABAA)受体的正向变构调节剂,同时靶向突触和突触外 GABA-A 受体,作为甾体类化合物可以直接增强 GABA-A 受体电流,并且可以促进 GABAA 受体表达增加,从

而增强 GABA 在脑内的作用及下游单胺能神经递质传递,最终可以在短时间内改善抑郁及产后抑郁症状的功能^[31-32]。临床试验显示,产后抑郁症患者在服药第 3 天就可出现明显症状改善,而且改善程度至少可以持续到停药后 4 周^[33],目前 FDA 已批准其上市用于治疗产后抑郁症。然而,zuranolone 对于成人抑郁症的适应证还处于研究阶段,III 期临床试验的中期结果及几项 meta 分析均表明 zuranolone 可改善抑郁症状^[34-35],但可引起中枢神经系统抑制作用,如嗜睡和意识模糊^[36]。该药的上市为产后抑郁症的治疗提供了一种更快速有效的选择,可能对改善母婴关系和产妇的情绪健康发挥作用。

3 抗抑郁治疗注意事项

3.1 常见不良反应^[37]

药物的不良反应会影响治疗的耐受性和依从性,需要在临床使用中注意观察并及时处理。SSRIs 最常见的不良反应是恶心、呕吐等胃肠道反应;SNRIs 除了 SSRIs 类似的不良反应外,还存在血压升高、心率加快、口干、多汗和便秘等;米

氮平镇静和体质量增加的作用较突出。相比之下,安非他酮与适度的体质量减轻有关,但存在头疼、震颤和惊厥风险,应避免使用过高剂量以防止诱发癫痫发作。阿戈美拉汀具有潜在肝损害风险,开始治疗和增加剂量时需监测肝功能。

3.2 特殊不良反应^[7]

5-羟色胺综合征是神经系统5-羟色胺功能亢进引起的一组症状和体征,有可能危及生命。通常表现为自主神经功能改变、精神状态改变和神经肌肉异常的临床三联征。5-羟色胺综合征发生率高,但识别率低,早期识别与治疗极为关键。抗抑郁药的撤药综合征通常在服用一段时间的药物停药或减药时发生,几乎所有种类的抗抑郁药都有可能出现,其与使用药物时间较长、药物半衰期较短有关。通常表现为流感样症状、精神症状及神经系统症状等,可能被误诊为病情复发。

3.3 特殊人群

3.3.1 儿童青少年抑郁症 儿童青少年抑郁症应在心理治疗无效的基础上合并药物治疗,目前SSRIs类药物对儿童青少年抑郁症是首选药物。舍曲林在国内外均有治疗儿童青少年的适应证(6岁以上儿童),疗效和安全性较为确切;氟西汀和艾司西酞普兰也因其疗效和安全性得到证实,在国外作为儿童青少年抑郁症的一线用药^[38-40]。此外,环境因素,如压力、社交和生活环境等,都可能在调节SSRIs的影响中发挥作用^[41]。

3.3.2 老年抑郁症 老年抑郁症药物治疗首选SSRIs类,疗效肯定、不良反应少,具有良好的耐受性,如舍曲林、艾司西酞普兰等,其在心血管方面的安全性较高。SNRIs可作为SSRIs的替代治疗,但应注意监测血压变化。米氮平适用于失眠及食欲差的老年患者。TCAs类有明显的抗胆碱能作用及心脏毒性,应慎用^[42]。难治性抑郁和单纯抗抑郁药疗效不佳的患者可考虑其他药物增效治疗,如非典型抗精神病药喹硫平、阿立哌唑等^[43]。应注意,老年患者起始剂量一般比成年人偏低,而且需定期监测精神状态和躯体情况。

3.3.3 孕产期抑郁症 孕产期抑郁症根据发生时间的不同可分为妊娠期抑郁症与产后抑郁症。处理妊娠期抑郁时,首先要权衡药物对患者及胎儿的获益与风险,其次应根据抑郁严重程度对治疗方案进行调整。妊娠早期应尽量避免使用药物,对心理治疗无效的重度或有自杀风险的抑郁症患者可以考虑抗抑郁药物治疗。研究显示,所有SSRIs都可穿过胎盘,其中舍曲林似乎是最安全的,而帕罗西汀可能与胎儿心脏畸形相关^[44]。产后抑郁症的治疗原则仍遵循抑郁症治疗的一般原则,但需考虑产后的代谢改变、乳汁对胎儿的影响等。SSRIs作为首选,除氟西汀外,均在乳汁的浓度较低。

3.3.4 共病慢性疾病的抑郁症 慢性病患者因长期的疾病侵害,容易产生焦虑、抑郁等负面情绪,进而影响躯体疾病进程。对于共病慢性病的抑郁症治疗,应在全面评估患者疾病

状况与抑郁症状的基础上,选择安全性高、药物相互作用少的药物。

3.3.4.1 糖尿病 目前的指南普遍推荐SSRIs类药物来改善糖尿病患者的抑郁症状。也有专家建议使用安非他酮作为抑郁症共病糖尿病的治疗用药,因为其安全性高、对体质量影响较小,且极少引起内分泌紊乱^[45]。

3.3.4.2 冠心病 SSRIs在冠心病共病抑郁症治疗中具有较好的疗效和安全性,但要注意抗血小板效应以及与心血管药合用时经细胞色素酶系介导的相互作用^[46]。已知抑郁和冠心病共同的生理病理基础可能是炎症反应^[47],而舍曲林可减少动脉粥样硬化的炎性成分,提高抑郁症共病冠心病的临床疗效,且在老年患者中的配伍禁忌较少,故更适于冠心病患者。

3.3.4.3 脑卒中 脑卒中后抑郁是脑血管疾病常见并发症,其发生率为6%~79%。目前,对现有药物在卒中后抑郁治疗中的最佳选择仍存在争议,但考虑到疗效与安全性,SSRIs仍被推荐为首选药物^[48],其中艾司西酞普兰及舍曲林被优先推荐^[49]。此外,SSRIs会增加卒中患者的脑出血风险,因此合并有出血性卒中的患者需慎用。

3.3.4.4 肿瘤 研究显示,癌症患者中抑郁症的患病率高达25%,并且抑郁症会导致患者的生活质量恶化、抗癌治疗依从性降低以及自杀风险增加^[50]。针对癌症伴随抑郁症的治疗目前并没有证据质量高的推荐,因此抗抑郁药物的选择需根据个体情况进行考虑,目前SSRIs因为安全性较高被推荐使用。考虑到艾司氯胺酮既可以用作抗抑郁药物,又可以用作麻醉剂,其静脉注射制剂可能是这一人群的潜在治疗方法^[51]。

4 结 语

目前全球抑郁症发病率呈上升趋势,对于抑郁症的治疗需求必将快速增加。然而在抑郁症病理机制探索有限的情况下,新型抗抑郁药物的研发还面临诸多挑战。在全球脑科学研究的推动下,针对抑郁症的多维度、多组学研究,以及多学科交叉整合为探究抗抑郁药物的新靶点,研制安全、有效的新型抗抑郁药提供了更多可能,也将进一步推动抑郁症的病因学探索。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 抑郁症基层诊疗指南(实践版·2021)[J]. 中华全科医师杂志, 2021,20(12):1261-1268.
Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of major depressive disorder: practice version (2021) [J]. Chin J

Gen Pract, 2021, 20(12):1261–1268.

[2] WHO. Depression and other common mental disorders global health estimates[R]. World Health Organization, 2017.

[3] Yang GH, Wang Y, Zeng YX, et al. Rapid health transition in China, 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2013, 381(9882):1987–2015.

[4] Huang YQ, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. Lancet Psychiatry, 2019, 6(3):211–224.

[5] Lu J, Xu XF, Huang YQ, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. Lancet Psychiatry, 2021, 8(11):981–990.

[6] 司天梅, 王 振, 李凌江. 抗抑郁药品临床综合评价专家共识[J]. 中国药房, 2023, 34(13):1547–1554.

Si TM, Wang Z, Li LJ. Expert consensus on comprehensive clinical evaluation of antidepressant drugs[J]. China Pharm, 2023, 34(13):1547–1554.

[7] 李凌江, 马 辛. 中国抑郁障碍防治指南[M]. 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015:56–67.

Li LJ, Ma X. Guidelines for prevention and treatment of depressive disorder in China[M]. 2nd ed. Beijing: Chinese Medical Multimedia Press, 2015:56–67.

[8] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis[J]. Focus, 2018, 16(4):420–429.

[9] Jannini TB, Lorenzo GD, Bianciardi E, et al. Off-label uses of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)[J]. Curr Neuropharmacol, 2022, 20(4):693–712.

[10] Thom RP, Alexander JL, Baron D, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: how long is long enough?[J]. J Psychiatr Pract, 2021, 27(5):361–371.

[11] Maneeton N, Maneeton B, Eurviriyakul K, et al. Efficacy, tolerability, and acceptability of bupropion for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized-controlled trials comparison with venlafaxine[J]. Drug Des Devel Ther, 2013, 7:1053–1062.

[12] Konstantakopoulos G, Dimitrakopoulos S, Michalopoulou PG. The preclinical discovery and development of agomelatine for the treatment of depression[J]. Expert Opin Drug Discov, 2020, 15(10):1121–1132.

[13] Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, et al. Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis[J]. Mol Psychiatry, 2023, 28(1):402–409.

[14] Li ZJ, Liu SH, Wu QX, et al. Effectiveness and safety of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in the real world: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2023, 26(6):373–384.

[15] Holper L, Hengartner MP. Comparative efficacy of placebos in

short-term antidepressant trials for major depression: a secondary meta-analysis of placebo-controlled trials[J]. BMC Psychiatry, 2020, 20(1):437.

[16] Vasiliu O. Efficacy, tolerability, and safety of toludessvenlafaxine for the treatment of major depressive disorder—a narrative review[J]. Pharmaceuticals, 2023, 16(3):411.

[17] Zhu HB, Wang WY, Sha CJ, et al. Pharmacological characterization of toludessvenlafaxine as a triple reuptake inhibitor[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:741794.

[18] Mi WF, Di XL, Wang YM, et al. A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial to verify the efficacy and safety of ansofaxine (LY03005) for major depressive disorder[J]. Transl Psychiatry, 2023, 13(1):163.

[19] Mi WF, Yang FD, Li HF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of ansofaxine (LY03005) extended-release tablet for major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2 clinical trial[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2022, 25(3):252–260.

[20] Xiong JQ, Lipsitz O, Chen-Li D, et al. The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depression and bipolar disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. J Psychiatr Res, 2021, 134:57–68.

[21] Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial[J]. JAMA Psychiatry, 2018, 75(2):139–148.

[22] Fu DJ, Ionescu DF, Li X, et al. Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients who have active suicidal ideation with intent: double-blind, randomized study (ASPIRE I)[J]. J Clin Psychiatry, 2020, 81(3):19m13191.

[23] Reif A, Bitter I, Buyze J, et al. Esketamine nasal spray versus quetiapine for treatment-resistant depression[J]. N Engl J Med, 2023, 389(14):1298–1309.

[24] Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, et al. Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: results of a phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II)[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2021, 24(1):22–31.

[25] McCarron RM, Shapiro B, Rawles J, et al. Depression[J]. Ann Intern Med, 2021: AITC202105180.

[26] Taylor D, Paton C, Kapur S. Maudsley 精神科处方指南[M]. 12 版. 司天梅, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2015:184–196.

Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry[M]. 12th ed. Si TM, translation. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015:184–196.

[27] Chaki S, Watanabe M. Antidepressants in the post-ketamine Era: Pharmacological approaches targeting the glutamatergic system[J]. Neuropsychopharmacology, 2023, 223:109348.

- [28] Tabuteau H, Jones A, Anderson A, et al. Effect of AXS-05 (dextromethorphan-bupropion) in major depressive disorder: a randomized double-blind controlled trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2022, 179(7): 490-499.
- [29] Keam SJ. Dextromethorphan/bupropion: first approval[J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(11): 1229-1238.
- [30] Iosifescu DV, Jones A, O'Gorman C, et al. Efficacy and safety of AXS-05 (dextromethorphan-bupropion) in patients with major depressive disorder: a phase 3 randomized clinical trial (GEMINI)[J]. *J Clin Psychiatry*, 2022, 83(4): 21m14345.
- [31] Heo YA. Zuranolone: first approval[J]. *Drugs*, 2023, 83(16): 1559-1567.
- [32] Clayton AH, Lasser R, Parikh SV, et al. Zuranolone for the treatment of adults with major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2023, 180(9): 676-684.
- [33] Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Maximos B, et al. Zuranolone for the treatment of postpartum depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2023, 180(9): 668-675.
- [34] Cutler AJ, Mattingly GW, Kornstein SG, et al. Long-term safety and efficacy of initial and repeat treatment courses with zuranolone in adult patients with major depressive disorder: interim results from the open-label, phase 3 SHORELINE study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2023, 85(1): 23m14845.
- [35] Li ZJ, Wu QX, Peng P, et al. Efficacy and safety of zuranolone for the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *Psychiatry Res*, 2024, 331: 115640.
- [36] Lin YW, Tu YK, Hung KC, et al. Efficacy and safety of zuranolone in major depressive disorder: a meta-analysis of factor effect and dose-response analyses[J]. *E Clinical Medicine*, 2023, 66: 102308.
- [37] 胡昌清, 朱雪泉, 丰雷, 等. 中国抑郁障碍防治指南(第二版)解读: 药物治疗原则[J]. *中华精神科杂志*, 2017, 50(3): 172-174.
- [38] Hu CQ, Zhu XQ, Feng L, et al. Interpretation of the guideline for prevention and treatment of depression in China(Second Edition): drug therapy principles[J]. *Chinese Journal of Psychiatry*, 2017, 50(3): 172-174.
- [39] Cipriani A, Zhou XY, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10047): 881-890.
- [40] Hetrick SE, McKenzie JE, Bailey AP, et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5(5): CD013674.
- [41] Hopkins K, Crosland P, Elliott N, et al. Diagnosis and management of depression in children and young people: summary of updated NICE guidance[J]. *Br J Sports Med*, 2016, 50(3): 184-186.
- [42] Murphy SE, Capitão LP, Giles SLC, et al. The knowns and unknowns of SSRI treatment in young people with depression and anxiety: efficacy, predictors, and mechanisms of action[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(9): 824-835.
- [43] 中华医学会精神医学分会老年精神医学组. 老年期抑郁障碍诊疗专家共识[J]. *中华精神科杂志*, 2017, 50(5): 329-334.
- [44] Geriatric Psychiatry Group of Chinese Society of Psychiatry. Expert consensus on diagnosis and treatment of senile depression[J]. *Chin J Psychiatry*, 2017, 50(5): 329-334.
- [45] Lenze EJ, Mulsant BH, Roose SP, et al. Antidepressant augmentation versus switch in treatment-resistant geriatric depression[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(12): 1067-1079.
- [46] Eleftheriou G, Zandonella Callegger R, Butera R, et al. Consensus panel recommendations for the pharmacological management of pregnant women with depressive disorders[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(16): 6565.
- [47] 潘攀, 傅潇雅, 胡少华, 等. 常见慢性躯体疾病共病抑郁障碍的规范化阶梯治疗选择指导建议[J]. *临床精神医学杂志*, 2022, 32(6): 497-501.
- [48] Pan P, Fu XY, Hu SH, et al. Guidelines and recommendations of step-wise treatment options for common chronic somatic diseases co-morbidity with major depressive disorder[J]. *J Clin Psychiatry*, 2022, 32(6): 497-501.
- [49] Ziegelstein RC, Meuchel J, Kim TJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use by patients with acute coronary syndromes[J]. *Am J Med*, 2007, 120(6): 525-530.
- [50] Sforzini L, Pariante CM, Palacios JE, et al. Inflammation associated with coronary heart disease predicts onset of depression in a three-year prospective follow-up: a preliminary study[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 81: 659-664.
- [51] Castilla-Guerra L, Fernandez Moreno MDC, Esparrago-Llorca G, et al. Pharmacological management of post-stroke depression[J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(2): 157-166.
- [52] 王少石, 周新雨, 朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2016, 11(8): 685-693.
- [53] Wang SS, Zhou XY, Zhu CY. China expert consensus on clinical practice of post-stroke depression[J]. *Chin J Stroke*, 2016, 11(8): 685-693.
- [54] Vita G, Compri B, Matcham F, et al. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 3(3): CD011006.
- [55] Azari L, Hemati H, Tavasolian R, et al. The efficacy and safety of ketamine for depression in patients with cancer: a systematic review[J]. *Int J Clin Health Psychol*, 2024, 24(1): 100428.

(责任编辑: 曾玲)