

抑郁症临床研究进展*

和昱辰 综述, 张 波[△] 审校

(第三军医大学西南医院全军检验医学专科中心, 重庆 400038)

关键词: 抑郁症; 流行病学; 临床诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.07.037

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)07-0832-03

抑郁症是一种常见的心理疾病, 在国内、外普遍存在, 并且其发病率近年来呈上升趋势。本文主要对抑郁症的流行病学特点、发病机制研究现状, 临床诊断方法及其存在的问题与发展趋势进行了综述。

1 抑郁症的定义

抑郁症通常指的是情绪障碍, 是一种以心境低落为主要特征的综合征。其临床表现主要为情绪、兴趣、认知、思维、意志活动的低下以及生理功能的紊乱, 严重时甚至发生木僵, 或出现幻觉、妄想等精神病性症状。部分患者出现自杀, 或伴发明显的焦虑和(或)激惹, 甚至发生攻击行为。

2 抑郁症的流行病学

抑郁症是一种危害人类身心健康的常见病, 约 13%~20% 的人一生中曾有过抑郁的体验, 其终生患病率为 6.1%~9.5%^[1]。年轻患者在首次诊断后的第 1 年内尤其容易发生自杀, 25.9%~63% 的抑郁症患者曾有过自杀行为, 其中 11%~19% 自杀身亡; 年龄超过 55 岁的抑郁症患者, 自杀率再增加 4 倍。在中国, 1982 年和 1993 年进行的两次精神疾病流行病学多地区调查显示: 躁郁性精神病终身患病率分别为 0.17/1 000 和 0.83/1 000。中国抑郁症发病率约为 3%~5%, 目前已经有超过 2600 万人患病。2004 年一项在 14 个国家开展的有关抑郁症的 15 项调查结果显示, 各国抑郁症的年患病率在 0.8%~9.6%, 其中美国最高, 尼日利亚最低; 中国北京、上海分别为 2.5% 和 1.7%。《2002 年世界卫生组织报告》中提到, 按如今发病率的增长速度, 到 2020 年抑郁症可能成为仅次于心脏病的第二大疾病^[2]。更值得关注的是, 儿童、青少年患抑郁症的人数在不断增加, 学龄前期患病率约 0.3%, 学龄期约 2%, 青少年期患病率明显增高到 5%~10%。在 10 岁以前男女患病比例相似, 以后随年龄的增加女性患病率逐渐增加, 男女比约为 1:2^[3], 其中产后抑郁症是女性精神障碍中最为常见的类型。在中国的调查研究中, 产后抑郁症的发生率为 10%~38%^[4]。同时, 其子女患精神疾病的风险是正常母亲的子女的 4 倍^[5]。

3 发病机制研究现状

3.1 中枢神经递质在抑郁症发生中的作用

3.1.1 5-羟色胺(5-HT) 5-HT 又名血清素, 是一种重要的中枢神经递质, 与其他中枢神经递质一起参与中枢神经系统的神经传递, 参与行为活动、情绪、食欲调节等。5-HT 在合成、释放、转运、再摄取等任一环节异常都会导致疾病的发生。脑内 5-HT 的减少直接与精神及情绪变化有关, 研究证实 5-HT 神经传递机能的减退不仅导致情绪障碍包括抑郁与焦虑的形

成^[6], 而且它还可以通过影响其他神经递质的活动诱发抑郁症。临床上, 已使用 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)作为治疗药物来控制 and 缓解抑郁症, Shelton 等^[7]认为 SSRIs 通过 5-HT 能神经元脱抑制而分别作用于中脑的不同部位, 从而发挥抗抑郁、抗强迫、抗惊恐等作用。

3.1.2 多巴胺(DA) DA 即邻苯二酚乙胺, 属于儿茶酚胺类物质, 是一种重要的单胺类神经递质, 具有调节躯体活动、精神活动、内分泌和心血管活动的作用。研究表明^[8]体内 DA 的产生不足也与抑郁症发病密切相关, 多巴胺能神经元突触前膜跨膜转运蛋白多巴胺转运体(DAT)可以回收突触末梢的 DA, 维持突触间隙 DA 生理浓度。抑郁症患者纹状体上 DAT 的密度显著高于健康人, 过高的 DAT 可以增加突触末梢 DA 的回收从而降低突触间隙 DA 的水平, 从而引起抑郁症的发生。故适当提高多巴胺水平, 可在一定程度上缓解抑郁症状。临床上也证实, 用 DA 激动剂能强化抗抑郁药的作用, 而 DA 拮抗剂则能削弱药物的疗效。

3.1.3 去甲肾上腺素(NE) NE 也属于儿茶酚胺类物质, 既是神经递质, 也是一种激素。许多研究显示, 抑郁症患者的下丘脑 NE 浓度降低, 这提示了抑郁症与中枢 NE 能低下的相关性。同时, 抑郁症可能还与突触前膜肾上腺素 α-受体超敏有关, 而该受体激动剂能抑制腺苷酸环化酶系统, 抑制 NE 的合成和释放。也有动物实验证实, 突触前膜 α-受体拮抗剂能加强 NE/DA 再摄取抑制剂氨茶普汀(amineptine)的作用, 增加大鼠脑细胞外 NE 浓度, 因此 α-受体拮抗剂可以作为郁症治疗的新策略。其他神经递质也不同程度的参与了抑郁症的病因与病理过程, 如乙酰胆碱(ACh)、神经肽(NP)、甘丙肽(GAL)及部分内分泌激素及其受体的功能紊乱都可能与抑郁症的发生有关。

3.2 抑郁症患者的下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的功能改变 在 HPA 轴中, 下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放激素(CRH); CRH 作用于垂体, 促使垂体分泌促肾上腺皮质激素(ACTH); ACTH 又作用于肾上腺, 刺激皮质醇的合成。而皮质醇又可以负反馈调节 HPA 轴。

目前发现抑郁症患者 HPA 轴功能改变主要表现为: (1) 脑脊液中 CRH 水平升高。高水平的 CRH 可以削弱 HPA 轴的负反馈调节环路, 进一步增加 HPA 轴的活性, 结果使海马区神经元受损, 导致患者产生认知功能障碍, 情绪低下, 失眠等症状, 从而促发抑郁症。(2) ACTH 分泌增强。通过抗抑郁物治疗后, 可使促肾上腺皮质激素含量趋于正常, 使抑郁状态得到改善。(3) 皮质醇水平增高, 昼夜分泌节律改变。皮质醇

* 基金项目: 第三军医大学回国人员启动基金(SWH2011LC022); 重庆市攻关课题(CSTC2012gg-yyjs10046); 西南医院临床创新基金(SWH2012LC12)。作者简介: 和昱辰, 女, 在读研究生, 主要从事抑郁症的代谢组学研究。△ 通讯作者, E-mail: zbcq@yahoo.com.cn。

增高不仅可以使血液中的色氨酸和酪氨酸降解,导致脑神经中枢的 5-HT 和 NE 的合成减少,同时过多的皮质醇还可以破坏 5-HT 和 NE 能神经元,造成该类神经递质减少。

调节环路中任一环节障碍,都将破坏 HPA 轴系激素分泌水平的稳态,导致皮质醇增多,都将可能诱发抑郁症的产生。与此呼应的临床研究显示,抑郁症患者海马元的破坏与 HPA 轴互为因果,较高水平的糖皮质激素也可选择性的破坏海马,导致 HPA 轴功能更加亢进,从而加剧抑郁症的发病。但在临床治疗过程中,发现以神经化学理论设计的抗抑郁药物的有效率只有 60%~80%,故抑郁症的发病还有其他物质相关^[9]。

3.3 遗传学因素 临床观察某些患者具有明显家族史,调查发现这些人抑郁症患病概率比一般人群高 10~30 倍,血缘关系愈近,患病概率愈高。有研究报道,将 1 029 例女性孪生子分为轻型、重型和不典型抑郁症,发现单卵双生子之间的抑郁类型高度一致。

研究发现抑郁症的发生与多个基因有关,其中,对 5-HT 转运体的研究最多。5-HT 转运体基因启动子区的多态性包括一个 44 号碱基对的插入(L 等基因)或缺失(S 等位基因)。现已表明^[10],S 等位基因可以减少 5-HT 的再摄取,同时研究发现^[11],与 L 等位基因纯合子相比,S 等位基因携带者额叶边缘脑区存在白质微结构的异常,其抑郁症状缓解率也低。

国际上也对抑郁症进行了大量遗传连锁与关联分析研究,发现其主要的关联基因有:亚甲基四氢叶酸还原酶基因 MTHFR(1p36)、反应结合蛋白 1 基因 CREB1(2q34)、多巴胺受体 D4 基因 DRD4(11p15)色氨酸羟化酶 1 基因 TPH1(11p15)、毒蕈碱型乙酰胆碱受体 M2 基因 CHRM2(7q35)、FK-506 结合蛋白 5 基因 FKBP5(6p21)等。相信,随着科技的发展,在分子遗传学上对抑郁症的研究机制会更加深入。

3.4 其他研究进展 临床研究发现^[12] 抑郁症患者的免疫功能也发生了变化,IL-1、TNF-1 等细胞因子水平较健康人明显升高,中枢一些促炎因子 IL-1B、IL-6、 α -干扰素(IFN- α)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等表达上升,而抗炎因子 IL4、IL-8 和 IL-10 在应用抗抑郁药物后表达上升^[13]。同时研究也表明,重症抑郁是以 HPA 轴活动亢进和伴有 IL-1、IL-2 产物增加的免疫系统激活为特征的。而 IL-1 β 、IL-2 能够增强 HPA 轴在免疫反应中的活性,TNF- α 、IL-6 等可活化中枢单胺类递质系统。

所以,抑郁症发病不是由某种单一因素引起的,在抑郁症患者血清中不仅检测到单胺类神经递质水平低下,而且细胞因子、免疫水平也发生异常。故抑郁症应是单胺类神经递质及其受体、HPA 轴功能失调、免疫因素和细胞反应等多因素综合作用的结果^[14]。

4 临床诊断方法

4.1 抑郁症的诊断标准 WHO 正式公布的《国际疾病与健康问题分类·第 10 版》(ICD-10)诊断标准、美国精神病协会《精神障碍诊断统计手册·第 4 版》(DSM-IV)诊断标准和《中国精神障碍分类与诊断标准·第 3 版》(CCMD-3)诊断标准。常用的诊断标准 ICD-10 指出,抑郁发作不包括发生于双相情感障碍中的抑郁状态,只包括首次发作抑郁症或复发性抑郁症。而 DSM-IV 对抑郁症的诊断主要描述为情绪低落,兴趣索然,愉悦消失持续至少两周,饮食、睡眠、体质量和思维的改变,精力减退,自责自罪,反复出现的自杀念头,常伴随社会功能的减退。

4.2 产后抑郁诊断方法 筛选诊断方法主要有 Zung 抑郁自评量表(SDS)和爱丁堡产后抑郁量表(EPDS)。爱丁堡产后抑

郁量表可用于孕期筛查可能患有抑郁症的妇女,也可用于产后抑郁症的粗略诊断。此外,贝克抑郁问卷(BID)也是一种常见抑郁筛查工具^[15]。

4.3 诊断和评估儿童、青少年抑郁症 学龄期儿童情感障碍和精神分裂症评估进度表(K-SADS-PI)、雷诺兹青少年抑郁量表——2(RADS)、贝克抑郁问卷——2(BDI-2)等^[16]。

5 现存的问题

目前,抑郁症的诊断还是以临床表现作为主要诊断依据,缺乏影像、实验诊断等客观指标。因此,抑郁症的诊断需要到正规医院进行专业判断,由于诊断概念和操作上的差异,造成抑郁症在不同医院或不同医生的诊断及其严重程度出现较大差异,导致抑郁症的误诊大多集中在疾病现象学的错误判断和评估上,不利于疾病的准确判断和正规治疗。

5.1 关于诊断标准问题 目前抑郁症诊断主要根据量表标准评估,若过分强调情绪低落、思维迟缓、行为抑制这所谓的“三低”诊断标准,则对于那些抑郁心境表现不充分,或是“三缺一、三缺二”的非典型病例,往往轻率排除。故典型的抑郁症,诊断难度不大,但包括抑郁症在内的情感障碍性患者,其临床症状的变异现象普遍存在,非典型病例并不鲜见,给诊断增添了难度,误诊屡见发生,甚至导致自杀身亡等本可避免的严重后果。

5.2 医生对抑郁症的识别能力 研究发现^[17] 非精神科专科医生对抑郁症的识别率与专科医生差异并不甚大,但误诊率却明显高于专科医生,非专科医生对抑郁症的识别和处理缺乏足够的专业经验,会因为其对抑郁症的治疗原则掌握不足,用药欠合理,且未进行足量足疗程治疗。进而使抑郁症状持续存在,延缓疾病的康复,导致健康功能、生存质量受损,最终造成患者疾病负担加重,社会功能和职业功能削弱。其次,我国尚无具体的对临床医师进行精神科知识培训的指导政策及实践指南,缺乏对非专科医生的规范化管理。

5.3 评分过程受患者的主观意识干扰较大 因为客观指标的缺乏,导致民众对抑郁症的认识不正确,最新研究显示^[18],约有 25% 的患者在系统调查问卷的过程中依从性差,不接受研究筛选的调查,从造成误诊增加。

6 诊断方法的发展趋势

与很多内外科疾病不同的是,由于抑郁症目前病因未明,因此临床至今还没有一种或者一系列的检查或者检验指标可以进行诊断,一些症状评估的量表可有助于医生对抑郁症状严重程度有量化的参考,但并不能作为诊断的客观依据。随着抑郁症发病机制研究的不断深入,发现一些影像、理化检测指标例如脑组织结构异常,神经生化代谢异常和细微结构,以及血液、尿代谢产物的改变与抑郁症的发生密切相关,有可能作为抑郁症的客观诊断标准。

6.1 影像学诊断 大量研究表明:抑郁症患者存在边缘系统-皮层-纹状体-苍白球-丘脑通路的结构及功能异常,特别是额叶、前扣带皮层、海马及基底核的改变^[19]。同时,抑郁症的患者存在脑结构的异常,主要表现在广泛的额叶微结构异常^[20],提示脑白质纤维整合性受损可以存在于额叶、颞叶和顶叶的一些区域。脑白质病变在抑郁症发病的早期即已发生,白质的损伤破坏了心境调节相关的神经环路,从而产生抑郁发生的神经环路学说。研究证实^[21]:抑郁症患者前额叶扣带回皮质、豆状核和尾状核头部的 Cho/Cr 比值增高,以及额叶白质、胼胝体膝部和体部的 ADC 值增高和 FA 值降低,可能构成其发病的神经生物学基础。有学者用 BOLD-fMRI 技术研究发现,12 例未服药的单相抑郁症患者前扣带回皮质与边缘区的低频血氧

水平依赖波动关联性降低,经 6 周舍曲林治疗后,其低频血氧水平依赖波动关联性显著增高,抑郁症状缓解。故随着影像学技术的发展,特别是功能性磁共振成像(fMRI),磁共振弥散张量成像(DTI)和血氧水平依赖功能磁共振成像(BOLD-fMRI)在临床的广泛运用,有可能打破对抑郁症的认识仅仅停留在对其临床症状描述、心理精神分析和评估上的局面,为精神疾病的病因、发病机制、疗效观察提供了新的有力研究手段^[22-23]。

6.2 基因芯片诊断技术 目前,国内有应用基因芯片筛选抑郁症相关基因的初步研究,其采用人 8 000 条 cDNA 表达谱基因芯片技术,研究抑郁症患者及健康对照组外周血淋巴细胞基因表达差异,以寻找和筛查抑郁症相关基因,探讨抑郁症在发病过程中各种基因的表达变化,为抑郁症的早期诊治提供理论依据。

6.3 基因甲基化诊断方法 最新发现,脑源性神经因子基因的甲基化程度能够作为抑郁症的指标。日本研究人员在新一期美国《科学公共图书馆综合卷》的电子版上发表论文说,他们收集 20 名抑郁症患者和 18 名健康人的血液,分析了合成脑源性神经营养因子的基因甲基化程度,在很可能出现甲基化的 35 处,抑郁症患者和健康人之间有 29 处存在明显差异,并建立了抑郁症患者特有的模式。这项新发现将有助于开发出一一种像测血糖或血压值那样科学、客观的诊断抑郁症的方法。

6.4 代谢组学诊断前景 国内实验研究结果显示,有人应用代谢组学方法,基于超高效液相色谱(UPLC)与质谱(MS)和气象色谱(GC)与氢火焰离子化检测器(FID)分别测定了抑郁症模型组和正常组大鼠的尿液和血浆代谢指纹谱,经主成分图谱分析,得到了抑郁症相关的潜在代谢物标记。抑郁症大鼠尿液中的潜在生物标记物为色氨酸苯丙氨酸,马尿酸,犬尿烯酸等,血浆中潜在的生物标记物为乳酸,色氨酸和多不饱和脂肪酸等。这些潜在的生物标记物提示抑郁症的病理机制和氨基酸、脂肪酸代谢以及肠道菌群紊乱有关。另外,也有应用超高效液相色谱联合离子阱-飞行时间质谱分析方法(UFLC/MS-IT-TOF)进行抑郁和过劳大鼠血浆和尿液的代谢组学研究,结果显示,抑郁症大鼠血浆中精胺,亮氨酸,丙酰肉碱和丁酰肉碱明显减少,而马尿酸,甲基马尿酸,胆酸(CA),鹅去氧胆酸(CDCA)和 LPC C16:0 显著增加,抑郁组大鼠尿液中犬尿酸和氮气-琥珀-L-鸟氨酸浓度下调。目前关于人抑郁症患者的代谢组学研究甚少,筛选抑郁症相关的特异性生物标志物,实现对抑郁症的客观、科学、量化诊断,有望成为抑郁症的诊断新前景。

总之,正确认识抑郁症,避免抑郁症的误诊,提高抑郁的诊断水平,从根本上说,有赖于抑郁症病因学的多学科综合性研究结果。目前,抑郁症的研究不仅应提高对抑郁症不典型临床症状的认识,更应该对抑郁症诊断的客观标志物进行探索,对提高抑郁症诊断的准确性,减少误诊具有非常重要的意义。

参考文献

- [1] 杨功焕, 中国人群死亡及其危险因素流行水平、趋势和发布[M]. 北京:协和医科大学出版社, 2005:183.
- [2] Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression[J]. *Neuron*, 2005, 45(5): 651-660.
- [3] Sharp SC, Hellings JA. Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression in children and adolescents: practitioner review[J]. *Clin Drug Investig*, 2006, 26(5): 247-255.
- [4] 冯文, 卢晶梅, 刘旭红, 家庭护理干预对产后抑郁症发病影响的研究[J]. *中国实用护理杂志*, 2007, 23(7): 48-50.
- [5] Adewuya AO, Ola BO, Aloba OO, et al. Impact of postnatal depression on infants' growth in Nigeria[J]. *J Affect Disord*, 2008, 108(1/2): 191-193.
- [6] Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives[J]. *Lancet*, 2012, 379(9820): 1045-1055.
- [7] Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(1): 131-134.
- [8] Alexopoulos GS, Murphy CF, Gunning Dixon FM, et al. Serotonin transporter polymorphisms, microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2009, 119(1): 132-141.
- [9] Alexopoulos GS. Depression in the elderly[J]. *Lancet*, 2005, 365(1): 1961-1970.
- [10] Ulrich-Lai YM, Figueiredo HF, Ostrander MM, et al. Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 291(5): E965-973.
- [11] Han Y, Khodr CE, Sapru MK, et al. A micro RNA embedded AVV alpha-synuclein gene silencing vector for dopaminergic neurons[J]. *Brain Res*, 2011, 1386(1): 15-24.
- [12] Cateua-DelOsso M, Belantuono C, Consoli G, et al. Inflammatory and neurodegenerative pathways in depression: a new avenue for antidepressant development[J]. *Cur Med Chem*, 2011, 18(2): 245-255.
- [13] 徐永君, 盛慧. 抑郁症发病机制研究进展[J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(3): 323-326.
- [14] 王奕娟, 王朝晖. 产后抑郁症病因分析与筛选诊断研究进展[J]. *当代医学*, 2009, 15(4): 15-16.
- [15] 吴歆综述, 刘芳. 儿童、青少年抑郁症的诊断和治疗进展[J]. *中国儿童保健杂志*, 2008, 16(2): 194-196.
- [16] 陆峥, 朱俊娟, 蔡军. 上海市综合性医院精神科门诊医师对抑郁症识别及治疗的对照研究[J]. *全科医师杂志*, 2008, 4(7): 231-234.
- [17] Mitchell AJ. Clinical utility of screening for clinical depression and bipolar disorder[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2012, 25(1): 24-31.
- [18] Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, et al. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies[J]. *J Affect Disord*, 2009, 117(1/2): 1-17.
- [19] Murphy CF, Gunning-Dixon FM, Hoptman MJ, et al. White matter integrity predicts stroop performance in patients with geriatric depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(8): 1007-1010.
- [20] 林明方, 李建军, 王桂华. 青年抑郁症患者脑的 3D HMRS 和 DTI 应用研究[J]. *中华临床医师杂志*, 2009, 3(6): 39-43.
- [21] Mac Master EP, Mirza Y, Szesko PR, et al. Amygdala and hippocampal volumes in familial early onset major depressive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(4): 385-390.
- [22] 李月峰, 姜平, 李国海, 等. 抑郁症脑影像学诊断可行性的评价[J]. *国际精神病学杂志*, 2009, 36(3): 151-154.
- [23] 胡三红, 付燕, 张晋磊, 等. 应用基因芯片筛选抑郁症相关基因的初步研究[J]. *医学信息: 上旬刊*, 2011, 24(7): 1927-1929.