

# 抑郁障碍诊疗关键

主 编

朱紫青 季建林 肖世富

主 审

张明园

编写者名单(按姓氏笔画排列)

刘义兰 朱紫青 肖世富 季建林 苑成梅

江苏科学技术出版社

# 序

几位年轻的老友——他们都比我年轻得多,同时又和我同事了十来年,写了这本书,让我审读书稿,还要我写篇序言。读完全书,便提笔写这篇短文,其实只能算是读后感。

抑郁障碍或称抑郁症,在40多年前我刚开始做精神科医生时叫做忧郁症。大概在20世纪80年代,我国一些著名的精神科专家提出,depression应该译为抑郁症,当时我也是赞同的。后来,国际疾病分类和美国的精神疾病分类,又将其称为depressive disorder(抑郁障碍),自此抑郁障碍便理所当然地登堂入室了。这样的命名是否恰当,自然是仁者见仁,智者见智。抑郁症和抑郁障碍沿用了约20年,现在倒已经是约定俗成。

毫无疑问,抑郁障碍是一类非常常见的精神障碍。本书中提到许多有关流行病学及疾病负担的资料。我想换一个角度来说明这个问题。2001年的国际用药统计,在全球处方量最多的10种药品中,治疗抑郁障碍的抗抑郁药居然占了3种。

十分遗憾,在我国,对抑郁障碍的认识不足,诊断不足,治疗也不足。在20世纪90年代初,世界卫生组织联合5大洲14个国家15个中心,完成了关于综合性医疗机构就诊者中精神障碍的研究。本书的作者之一也参与了这项研究。该研究有许多重要发现,其中和本书主题相关的有:

1. 综合医院的就诊者中,精神障碍的患病率相当高,平均达24.2%;中国上海为9.2%。

2. 在所有精神障碍中,抑郁障碍患病率最高,平均为10.4%;中国上海亦是如此。

3. 综合医院临床医生对精神障碍的识别率不高,15个中心的中位数为51.2%,中国上海最低,仅为15.9%。

4. 对已经识别的精神障碍处理也有问题。中国上海的11例抑郁障碍,无1例接受抗抑郁药治疗。

近年没有类似的研究,不知道上述情况有了多大的改变。估计有所进步,但变化不见得太大。从2001年国际药物统计看,我国抗抑郁药仅占药品总支出的不足1%,这便可以从一个侧面反映,对抑郁障碍的诊断和治疗,仍有较大的问题。

我国政府已经开始重视这一问题。2002年颁布的《中国精神卫生工作规划(2002~2010年)》,已经将抑郁障碍列为重点疾病,并且将目标定为:提高知晓率和提高治疗率。本书的出版,对《中国精神卫生工作规划(2002~2010)》的推广和实施,提供了指导性的参考材料。

看得出来,本书的作者们写书是很用心的。他们都有较丰富的临床经验,又阅读了许多国内外文献,其中有不少是相当新的资料,融会贯通以后,又化成了自己的文字,使本书具有相当的可读性,至少本人的阅读体会是这样的。

总之,我认为这是一本值得一读的书,读了以后会有所收获。

张明园

# 目 录

第一章 概述.....	1
第一节 抑郁障碍的概念.....	1
一、疾病概念的历史掠影 .....	1
二、现代流行病学的研究 .....	2
三、抑郁障碍对个体及社会的影响 .....	5
四、病程和预后 .....	6
第二节 抑郁障碍的疾病负担.....	8
一、抑郁障碍的后果 .....	9
二、抑郁障碍导致的经济损失 .....	10
三、全球疾病负担的研究 .....	13
四、中国精神疾病负担研究 .....	14
五、药物经济学研究 .....	15
六、抑郁障碍的治疗成本 .....	17
七、以文拉法辛为例看抗抑郁药的成本—效益 .....	18
第三节 有关抑郁障碍病因学的若干问题 .....	21
一、生物学因素 .....	22
二、遗传因素 .....	26
三、心理社会因素 .....	27
第二章 抑郁障碍的诊断问题 .....	29
第一节 抑郁障碍的临床特点 .....	29
一、抑郁障碍的主要特征 .....	29
二、抑郁障碍的临床描述 .....	29
三、关于确定抑郁障碍核心症状的讨论.....	39
第二节 分类及诊断标准 .....	40
一、抑郁障碍的分类 .....	40
二、诊断标准 .....	50
第三节 病史采集及临床检查 .....	57
一、病史采集中需注意的因素 .....	57
二、临床检查 .....	58
三、临床检查和诊断抑郁障碍的实用提纲 .....	60

第四节	抑郁障碍的鉴别诊断 .....	61
一、	抑郁障碍风险因素的探讨 .....	61
二、	在医学范围内需考虑的鉴别问题 .....	62
三、	与过度悲伤(居丧)反应的区分 .....	64
第五节	实验室检测 .....	66
一、	地塞米松抑制试验(DST) .....	67
二、	促甲状腺素释放激素抑制试验(TRHST) .....	67
三、	生长激素检查 .....	67
四、	催乳素检查 .....	68
五、	其他用于诊断研究的检测 .....	68
第六节	临床评定及症状量表 .....	69
一、	抑郁障碍临床评定 .....	69
二、	常用评定量表 .....	70
第三章	抑郁障碍的治疗 .....	80
第一节	治疗概述 .....	80
一、	抑郁障碍的治疗目标 .....	80
二、	抑郁障碍的治疗原则 .....	81
三、	抑郁障碍的分期治疗策略 .....	81
四、	3种主要治疗方法的利弊分析 .....	82
第二节	抑郁障碍的药物治疗 .....	83
一、	抗抑郁药的种类 .....	84
二、	抗抑郁药作用机制的探讨 .....	85
三、	理想抗抑郁药的标准 .....	87
四、	抗抑郁药的分类介绍 .....	88
五、	抗抑郁药各种特性的比较 .....	94
六、	抗抑郁药的临床应用 .....	95
七、	抗抑郁药治疗效果指标的若干概念 .....	99
第三节	抑郁障碍的心理治疗 .....	100
一、	心理治疗的概念与目的 .....	100
二、	心理治疗的种类 .....	101
三、	心理治疗方法的临床选用 .....	112
四、	维持治疗中的心理治疗 .....	115
五、	心理治疗的疗效及评价 .....	116
六、	心理治疗与药物治疗的合用 .....	122
第四节	抑郁障碍的电抽搐治疗 .....	124
一、	电抽搐治疗的适应证 .....	124
二、	电抽搐治疗的禁忌证 .....	124
三、	电抽搐治疗的实施方法 .....	125

四、电抽搐治疗的疗程 .....	125
五、抽搐发作的分期和影响因素 .....	126
六、电抽搐治疗的并发症及其处理 .....	126
七、电抽搐治疗的不良反应 .....	127
八、改良电抽搐治疗 .....	127
九、电抽搐治疗的疗效评价 .....	128
附 其他治疗 .....	128
第五节 抑郁障碍的长期治疗 .....	130
一、长期治疗的重要性 .....	131
二、抑郁障碍为什么需要长期治疗 .....	132
三、抑郁障碍长期治疗的策略 .....	133
四、SSRIs与 SNRIs等新型抗抑郁药对抑郁障碍长期治疗的作用 .....	135
五、小结 .....	136
附 慢性抑郁的治疗规则系统 .....	136
第六节 难治性抑郁障碍的治疗 .....	142
一、难治性抑郁障碍的定义 .....	142
二、TRD的分级 .....	143
三、TRD患病率和病因学 .....	143
四、TRD的诊断 .....	144
五、TRD的处理 .....	144
第七节 促进抑郁障碍病人社会康复的策略 .....	151
一、获得大环境的支持 .....	151
二、抓好康复队伍的培训 .....	151
三、开展健康教育和健康促进 .....	152
四、发展心理社会干预 .....	153
五、开展社区心理咨询及心理治疗服务 .....	154
六、心理应激应对模式的指导 .....	155
七、康复效果的评估 .....	155
附 A 对抑郁障碍病人及家庭的教育(供全科医生及初级卫生保健人员用) .....	156
附 B 预防抑郁障碍复发的策略(供抑郁障碍病人自我保健用) .....	158
附 C 抗抑郁药治疗与性功能障碍 .....	160
第四章 抑郁障碍诊疗的特殊问题 .....	175
第一节 妇女与抑郁障碍 .....	175
一、孕期(妊娠期)抑郁障碍 .....	175
二、产后(分娩/围产期)抑郁 .....	179
三、与女性抑郁障碍有关的其他状态 .....	185
四、女性慢性抑郁障碍 .....	187
附 儿童青少年期的抑郁障碍 .....	193
第二节 老年期抑郁障碍 .....	194

一、概述 .....	194
二、病因和发病机制 .....	195
三、临床表现.....	197
四、诊断和鉴别诊断 .....	200
五、治疗 .....	201
六、几种引起老年继发性抑郁障碍的常见疾病 .....	203
第三节 各科躯体疾病并发抑郁障碍.....	206
一、概述 .....	206
二、抑郁障碍的识别、诊断和治疗 .....	209
三、神经科中的抑郁障碍 .....	212
四、心血管疾病中的抑郁障碍 .....	216
五、内分泌科中的抑郁障碍 .....	218
六、肿瘤科中的抑郁障碍 .....	221
七、其他特定躯体疾病中的抑郁障碍 .....	223
第四节 综合医院的抑郁障碍.....	227
一、临床流行病学资料 .....	228
二、临床医生对抑郁障碍的识别 .....	229
三、抑郁障碍与内科疾病 .....	231
四、抑郁障碍伴发躯体症状的问题 .....	233
五、抑郁与躯体症状之间的关系 .....	235
六、抑郁障碍的临床鉴别技巧 .....	235
七、抑郁障碍与焦虑障碍的区分 .....	236
八、综合医院抑郁障碍病人的健康教育 .....	237
第五节 精神分裂症后抑郁.....	238
一、概念 .....	238
二、发生率 .....	239
三、鉴别诊断.....	239
四、非典型抗精神病药 .....	240
五、治疗策略.....	242
六、结语 .....	243
附 精神活性物质滥用、非精神活性物质使用与抑郁障碍 .....	243
第六节 双相情感障碍的抑郁发作.....	244
一、自杀风险及共病 .....	244
二、临床表现及病程 .....	244
三、实验室参考指标 .....	245
四、治疗的特殊性 .....	245
五、病程及预后的判断 .....	251
第七节 抑郁障碍与自杀.....	252
一、关于完全自杀与自杀企图的概念 .....	252
二、自杀的流行病学 .....	252

三、自杀的相关影响因素 .....	253
四、抑郁障碍亚型与自杀 .....	254
五、自杀的检查与评估 .....	256
六、治疗抑郁障碍与自杀预防 .....	258
附 自杀的评估及干预(供社区精神卫生服务人员使用) .....	261
第八节 用循证医学的观点来评价抗抑郁药的疗效.....	264
一、循证医学的概念 .....	264
二、循证医学兴起的背景 .....	265
三、学习循证医学的必要性 .....	265
四、抗抑郁药的疗效评价 .....	268
附录 各类抗抑郁药的品种介绍.....	269
参考文献.....	301



# 第一章 概 述

抑郁障碍是人群中最为常见的精神障碍之一。在个体的生命历程中,没有人可断言对抑郁障碍完全拥有天然免疫力——它毫无偏袒地发生于全球各国、社会各阶层和各种文化环境的各类人群中。目前全世界约有 3.4亿人受其影响。此时此刻,全世界至少有 1/50 低于 12 岁的儿童、1/20 的青少年、1/10 男性和 1/4 女性成人曾经或正在发生抑郁障碍。然而,苦难并不仅限于此,人群中约有一半抑郁障碍病例尚未被识别和治疗,有 10% ~ 15% 抑郁障碍病人已自行结束了生命。因抑郁障碍的各种消耗,全世界每年的产值要损失 2% ~ 5%。据不完全统计,美国 2002 年花费在抑郁障碍的开支高达 530 亿美元。世界卫生组织 (WHO) 预测,到 2020 年抑郁障碍将会成为发展中国家最严重的疾病负担,届时重度抑郁会成为死亡和残疾的第二大原因。毫无疑问,对抑郁障碍诊治的探讨,已经成为全人类重点关注的问题之一。

## 第一节 抑郁障碍的概念

医学上,英文 depression(抑郁)一词至少有 3 种不同的含义:① 是一种心境,一种感觉,一种情绪,一种情感状态;② 是抑郁障碍的一个症状;③ 是抑郁障碍的本身。本书主要指的是抑郁障碍的本身。

本书讨论的抑郁障碍是一个含义较广的概念,除了传统分类中属情感障碍范畴的单相抑郁发作(内源性抑郁障碍)、双相障碍的抑郁发作外,还包括:心境恶劣(旧称神经症性抑郁)、心因性抑郁障碍、脑或躯体疾病伴发抑郁、精神活性物质或非成瘾物质所致精神障碍伴发抑郁、精神病后抑郁等。显然,抑郁障碍可由各种原因引起(详见第三节)。主要临床特征是显著而持久的情绪低落,表现为精力减退、持续疲乏、活动减少及兴趣感丧失。抑郁障碍病人可以从闷闷不乐、郁郁寡欢,到沉沦沮丧、痛不欲生,甚至发生迟滞和木僵;部分病例有明显的焦虑和运动性激越;部分病例可出现各种躯体症状;至少有 10% 的抑郁障碍病人可出现躁狂发作;严重者可出现幻觉、妄想等精神病性症状。虽然抑郁发作通过及时干预基本可得到有效控制,但大多数病例复发倾向十分普遍。反复发作,可使不少抑郁障碍病人转为慢性,部分病例会有残留症状并影响社会生活,甚者导致残疾。

### 一、疾病概念的历史掠影

自远古时代起,现称为抑郁障碍的描述在许多文献中就有记载。希波克拉底(Hippocrates,公元前 400)使用“忧郁(melancholia)”一词来描述此类病症,认为“忧郁”由黑胆

汁引起。这一名词一直被沿用多年,如 Galen(公元前 129 ~前 199)、Aratus(公元前 120 ~前 180)、Aulus Cornelius Celsus(公元 1 世纪 30 年代)和 Tralles 的 Alexander(公元 6 世纪)等人的著述中均可见到。第一个针对这个专题的阿拉伯文图书,是公元 10 世纪突尼斯的 Onan 所著。至 12 世纪,犹太医生 Moses Maimonides 认为,“忧郁症”(melancholia)是一独立疾病(Kaplan 和 Sadock, 1995)。另外,《旧约全书》中曾描述过一种抑郁综合征,讲述的是古罗马史诗中 Ajax 自杀的故事。

19 世纪中叶,对抑郁障碍的临床观察与科学研究文献示,法国精神病学家 Jades Bail Langer(1854)描述了一些呈深度抑郁并陷入木僵状态且最终能缓解的病例,即经典教科书中的“抑郁性木僵”。几乎同时另一位法国临床医生 Jules Falter 描述了一组抑郁和躁狂的临床表现,称为循环型障碍(follies circularize)。而 Kahlbam(1882)首先提出躁狂和抑郁是同一疾病不同阶段的 2 种表现,提出环性精神障碍(cyclothymiacs)一词。Kraepelin(1896)则采用躁狂抑郁性精神病(manic depressive insanity)的概念来概括这类障碍,将之视为一个疾病单元,并根据结局是否出现痴呆而与早发性痴呆(dementia praecox)相鉴别。Kraepelin(1899)又描述过妇女绝经后或男性成年晚期起病的更年期忧郁症(involutional melancholia)。此后,该概念逐渐延伸,被认作是晚发性抑郁障碍的一种形式。Bleuler(1951)又采用情感性精神病这一术语,涵盖了抑郁相的病例,并一直沿用至今。

## 二、现代流行病学的研究

近 20 年来,抑郁障碍的流行病学研究国内外已有不少报道,由于诊断概念及分类上的认识未能完全统一,特别是早期的研究未将单相抑郁和双相抑郁分开,使不同调查的抑郁障碍患病率和发病率数据相差甚远,地区之间所报道的数据大相径庭,可比性也较差,而且所涉对象多数为传统意义上的“内源性抑郁障碍”,也有部分为心境恶劣的资料。但仍可从下述文献报道中获得有关信息以供参考。

### (一) 国外资料

1. 患病率与发病率 1980 ~ 1984 年美国国立精神卫生学院(NIMH)开展的流行病学管理区域(epidemiologic catchments area, ECA)调查,采用诊断交谈表(diagnostic interview schedule)对 20 291 位 18 岁以上的成年人进行了筛查,并用美国精神障碍诊断统计手册第三版(DSM-III)标准予以诊断。结果发现,人群中抑郁障碍月患病率为:重症抑郁 1.8%;心境恶劣 3.3%。报道示,终生患病率:重症抑郁 4.9%,女性为 10%,男性为 5%;心境恶劣为 3.3%(Regier, 1988)。

1994 年,与 NIMH 在 ECA 类似的美国国家共病调查(NCS)筛查了 8 098 位 15 ~ 54 岁的社区居民,采用美国精神障碍诊断统计手册第四版(DSM-IV)作为诊断标准,结果示,患病率较 10 年前数倍上升,全美人口心境障碍的年患病率为 11.3%。据报道,终生患病率:重症抑郁 17.1%(原为 4.9%),女性为 21.3%、男性为 12.7%;心境恶劣为 6.0%(3.3%),女性为 8%、男性为 4.8%(Kessler, 1998)。

表 1-1 是采用 DSM-III 和 DSM-IV 分别作为诊断标准的数据。

表 1-1 1984~1994年抑郁障碍终生患病率(美国调查)

抑 郁 障 碍	终 生 患 病 率
重症抑郁* (MDD)	4.9% ~ 17.1%
	女性 10% ~ 21.3%
	男性 5% ~ 12.7%
心境恶劣	3.3% ~ 6.0%
	女性 ~ 8.0%
	男性 ~ 4.8%
复发性抑郁,伴完全缓解,叠加在心境恶劣之上	约占 MDD的 3%
复发性抑郁,不伴完全缓解,叠加在心境恶劣之上(双重抑郁障碍)	约占 MDD的 25%

\* 重症抑郁(major depressive disorder, MDD)一词,又译为“重性抑郁障碍”。近年,许多学者认为,该词应译为抑郁障碍或典型抑郁障碍,认为该词并无“严重”之涵义。但重症抑郁一词沿用已久,约定俗成,本书仍予采用。

此前,1993年世界卫生组织(WHO)的一项全球性合作研究,涉及多个国家和地区共15个研究中心,对综合医院就诊者的调查发现,重症抑郁和恶劣心境二者合计的患病率达12.5%。

与美国国家共病调查(NCS)几乎同期,在12个国家的14个地区进行的一项重要国际研究发现,患病率的中位数超过10%(Lewinsohn和Sartorius, 1995)。1996年,另一项跨地区国际研究,在美国、加拿大、黎巴嫩、韩国、中国台湾等10个国家和地区开展对38000例人群的调查,结果发现各国抑郁障碍的终生患病率相差十分悬殊,如中国台湾仅为1.5%,而黎巴嫩高达19.0%,年发病率在中国台湾为0.8%,美国新泽西州则为5.8%(Myra, 1996)。

1999年,欧洲6国(比利时、法国、德国、荷兰、西班牙和英国)的抑郁障碍社区研究(depression research in european society, DEPRES)是迄今为止第一项大型社区抑郁障碍的跨国调查。DEPRES采用精神障碍国际疾病分类系统第10版(ICD-10)的概念,在对重症抑郁、轻型抑郁和抑郁症状进行相关研究的结果示,在近80000社区人群总样本中共检出13359名成人存在抑郁障碍(时点患病率17%),其中41%为重症抑郁,11%为轻型抑郁,而仅有抑郁症状者高达49%。不难看出,DEPRES的数据与美国NCS(1994)比较接近。据此,有理由推断,抑郁障碍的时点患病率在12%~17%之间,终生患病率为20%左右。至少在20世纪90年代的美国(DSM-IV)和欧洲诸国(ICD-10)的情况如此。

近期的一份综合资料(2002)示,重症抑郁终生患病率约15%,初级卫生保健人群中的终生患病率约10%,其中女性可高达25%。

## 2. 社会人口学资料特征

(1) 性别 全世界几乎所有流行病学调查结果均显示,抑郁障碍患病率女性较男性高2倍多。

(2) 年龄 重症抑郁平均发病年龄约40岁,其中约50%病人在20至50岁间有过一次发作。极少数重症抑郁病人可在童年或老年期发病。近期(2002)有流行病学资料示,20岁以下的重症抑郁发病率在增加,推测可能与西方社会该年龄组人群中酒和物质滥用人数的增加有关。

(3) 种族 抑郁障碍的患病率在种族间无差异。但世界不同种族或文化背景的专业工作者中,部分地区(如亚洲)的精神科医生,对精神疾病的诊断存在过多诊断精神分裂症而

过低诊断抑郁障碍的倾向。

(4) 婚姻状况 一般而言,人际关系疏远、离婚或分居者中的重症抑郁发生,较婚姻状态良好者相对更多。这种差异提示婚姻不协调可能是诱发抑郁障碍的因素之一。

(5) 社会、经济和文化因素 多数资料显示,社会、经济和文化状况与重症抑郁之间不存在相关性。但有调查结果显示,抑郁障碍在农村比城市更普遍;也有相反的资料。

### 3. 流行病学的其他发现

(1) 与躯体疾病共病 在各种躯体疾病病人中,抑郁障碍的患病率更高。如有研究示:抑郁障碍在所有住院病人中达 22% ~ 33%;癌症病人中达 33% ~ 42%;脑卒中后的前 2 周内达 47%;心肌梗死后的数日内达 45%,在心肌梗死后 3 ~ 4 月达 33% (Bukberg 等, 1984; Katon 和 Sullivan, 1990; Robinson 等, 1983; Schleifer 等, 1989)。

(2) 症状表现 不同国家的抑郁障碍有很多类似之处。躯体症状、精神运动迟滞及快感缺乏是全世界抑郁障碍病人最常见症状。

(3) 就诊途径和习惯 从全世界范围看,抑郁障碍病人更有可能到初级卫生保健医生而不是精神科医生处诊治。在美国,精神科医生数量尽管相对较多,但仍有 50% 重症抑郁病人就诊于社区中的初级保健医生,而就诊于精神专科医生的仅有 20% (Perez-Stable 等, 1990)。在英国,绝大多数抑郁障碍病人由全科医生治疗,仅 10% 病人就诊于精神专科医生 (Gobbbery 和 Huxley, 1992)。在其他有些国家,由精神科医生诊治的抑郁障碍不到 5% (Madianos 和 Stefanis, 1992)。38 年前, Watts 用“冰山现象”形容社区病人的就诊状况:所有现病人中仅小部分寻求医学帮助,去全科医生处诊治,而其中只有极小部分(冰山的可视部分)去精神科医生处诊治 (Watts, 1966)。

(4) 其他共病现象 也有证据表明,抑郁障碍病人有其他“共病”精神障碍的症状。多达 30% 的抑郁障碍病人有焦虑或惊恐发作 (Clayton 等, 1991)。在有些国家 10% ~ 50% 的抑郁障碍病人有饮酒问题 (Kaplan 和 Sadock, 1991)。

(5) 月患病率的采用 近年在有些国家的研究中,常常使用月患病率指标,但由于标准和调查工具的不同,报告的患病率高低不等(表 1-2)。

表 1-2 流行病学研究:心境障碍的月患病率(%)<sup>\*</sup>

	美 国	英 国	澳大利 亚	希 腊	英 国
	(ECA)	(伦敦)	(堪培拉)	(雅典)	(爱丁堡)
心境障碍	5.2	7	4.8	7.4	5.9

<sup>\*</sup> 摘自 Klerman TB, Sartorius N. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993; 8: 15 ~ 20.

(6) 待澄清的问题 另一有趣的发现,是抑郁障碍的群体效应(cohort effect)。Klerman 等报道,二战后美国出生的人群中重症抑郁终生患病风险明显增加,并且,近来发现发病年龄更早 (Klerman 等, 1985)。类似发现在德国、加拿大、新西兰已有报告 (Simon 和 Vankorff, 1992)。患病率增加和发病年龄减小的这种群体效应,是否真正意味是某种人为现象所致,对此仍存有争议,有待澄清。然而,抑郁障碍将成为未来几十年公共卫生最主要的问题之一,却是不争的事实 (Madianos 和 Stefanis, 1992)。

### (二) 国内资料

20 世纪 80 年代以前,我国精神科专业对心境障碍的诊断认识概念偏严,以致抑郁障碍

的检出率一直较低。随着 ICD-9 及 DSM-III 的问世和介绍,国内对心境障碍的诊断标准做了相应修订,与此同时对抑郁障碍的诊断概念也有了新的认识(详见第二章)。但国内有关社区人群抑郁障碍专病调查的流行病学资料目前暂缺。

上海地区专业人员参与的 WHO(1993)多中心全球合作研究结果显示,上海地区几所综合医院内科门诊就诊者中的抑郁障碍发生率为 4.0%,心境恶劣为 0.6%。上海另一项调查发现,内科住院病人伴发抑郁障碍占 17.4%,心肌梗死病人有 33%~88%伴发抑郁障碍。还有报道显示,冠心病伴心肌梗死病人中有 45%伴有抑郁障碍,无心肌梗死者为 25%;还发现其中有抑郁症状者比无抑郁症状者死亡率高 4 倍;癌症病人中 25%~47%符合抑郁发作诊断标准;肾功能不全接受血液透析病人的抑郁障碍发生率为 18%~79%;其他疾病如糖尿病、甲状腺功能减退、红斑狼疮、慢性感染性疾病、慢性疼痛综合征等均可伴有抑郁障碍。另外,很多药物如利血平、避孕药、抗癌药、左旋多巴等均可引起抑郁障碍。

中国台湾地区的抑郁障碍患病率也较低,如前述包括台湾在内的 10 地区调查显示,台湾人群中抑郁障碍终生患病率为 1.5%(Myra, 1996),远低于其他亚洲地区(中国台湾地区仅是韩国的 1/2)。在对中国台湾老年人群 23 项指标、时点调查的流行病学资料(1998)综合结果显示,抑郁障碍的患病率为 3.86%;农村的抑郁障碍发病危险率为 5.07%,虽高于城市(2.61%),但远低于西方国家的患病率(Chen, 1999)。

### 三、抑郁障碍对个体及社会的影响

抑郁障碍可显著影响个体的身心健康、社会交往、职业能力及躯体活动。与无抑郁障碍者相比,抑郁障碍病人对自身总体健康状况的评价较低,躯体功能受限程度严重。抑郁障碍病人报告亲密关系、社会交往的满意度差(Botwell 和 Weissman, 1977)。评估抑郁障碍病人社会功能的两项为期 16 年的随访研究示,分别有 11%和 25%的病人存在躯体及社会功能减退。抑郁障碍相关的心理社会功能损害包括:不能上班(缺勤)、工作能力下降、婚姻不和谐以及亲子关系问题等。他们的许多功能受限,日常生活明显受累,他们难以承担家庭和工作责任(Weissman 和 Paykel, 1974)。

抑郁障碍也能增加病人对其他疾病的易感性。另外,抑郁障碍病人可有如疼痛等躯体症状的夸大倾向,并使其参加治疗的能力降低。可因并发其他躯体疾病而延长住院,致预后恶化(Verbosky 等, 1993)。慢性功能性疼痛和抑郁障碍密切相关。慢性功能性疼痛可成为抑郁障碍的重要症状或就诊的主诉,而抑郁症状使各种原因所产生的疼痛症状明显加重。部分慢性功能性疼痛的病人在经正规的抗抑郁治疗后症状得到明显改善或痊愈。有的病人在具有疼痛症状的同时,存在典型的抑郁障碍症状,而有的病人的抑郁障碍症状不典型。功能性疼痛常成为临床各专业诊断、鉴别诊断的难点和误诊的重要原因。与精神疾病诊治有关的歧视,加剧了病人及其家属的痛苦,并减少了精神疾病病人寻求医学帮助的可能性。

最重要的是,抑郁障碍病人的自杀、自伤,甚至杀害亲人的危险性增高,2/3 抑郁障碍病人曾有自杀想法与行为,15%~25%抑郁障碍病人最终自杀成功。抑郁障碍病人若未经治疗或治疗不当,最严重的后果是自杀。已知的因抑郁障碍的自杀数只能反映自残致死的一小部分(Robins 等, 1959; Roy, 1986)。处于青春期和老年期两个年龄组的个体容易出现自杀,在青春期出现自杀企图的情况较多,而老年期自杀率较高。自杀在青年及老年人中发生率较高,可能与酒精和药物滥用率的增加有关。有研究证实,自杀死亡者中 90%~93%病人死前至少符合一种或多种精神障碍的诊断,其中主要是抑郁障碍,占全部自杀病人的

50%~70%。中国的自杀率目前为 22.2/10万,而其中和抑郁障碍有关的自杀占 70%左右。美国资料显示,抑郁障碍人群中的年自杀率为 83.3/10万,它是一般人群自杀率(11.2/10万)的 8倍,自杀率在过去 30年中上升 3倍,成为继交通事故后的第二位死因(自杀的专题讨论见本书第四章第七节)。

## 四、病程和预后

单次抑郁障碍发作的结局通常较好,假如治疗恰当,绝大多数病人可完全缓解。抑郁障碍的病程和结局取决于一系列的因素,从遗传因素、存在或缺乏人格障碍,到病人能得到家庭、朋友和所处的社会环境中的其他人的恰当帮助。

抑郁障碍的随访研究显示,其慢性化和复发的风险高(Keller等,1986)。综合文献提示,约 50%的重症抑郁病人仅一次发作,20%有复发的病程,30%成为慢性抑郁(Augst等,1990;Merikangas等,1994)。绝大多数的复发发生在缓解后的 2年内,绝大多数研究提示过去发作的次数越多,复发的风险越高。残留症状、持续睡眠紊乱及存在神经内分泌的异常也可能提示疾病的复发。酒精中毒和药物滥用也增加了复发的危险性。

在《忧郁症的解析》一书中,Burton(1621)曾引用 Montana的描述来说明抑郁障碍的病程和预后:“这种疾病将如影随形地伴随着病人,直至进入坟墓。医生的治疗可使抑郁障碍暂时减轻或缓解但却很难根治,并且不少病例会以更严重、更迅速的方式再次发作。”其中,作者花了很大篇幅讨论最灾难的预后:自杀。他认为“自杀确实是抑郁障碍最严重、最悲伤的后果,是人类最常见的灾难……也是医生的厄运”(Burton,1621)。20世纪 30年代以前的随访研究发现,抑郁障碍死亡率较高(Porte,1945)。

随着现代有效治疗的出现,认为抑郁障碍预后大为改善的观点已被广泛接受,但结论仅来自那些少于 2年的短期门诊病例观察。20世纪 80年代末,几项对住院病人的长期随访研究(Kilbs等,1988;Lee和 Murray,1988)又发现,抑郁障碍的结局并非如此乐观,有人认为与药物治疗问世前的状况几乎没有区别。几项前瞻性研究(Keller等,1986)均显示,本病累积复发率甚高,且相当病例症状缓解并不完全。这些结果对抑郁障碍结局持乐观看法者提出了挑战,至少使人们认识到,重症抑郁仍是一种严重的慢性疾病。

### (一) 长期随访研究

毫无疑问,临床横断面观察要结合纵向随访研究才能确切了解抑郁障碍的病程和转归。Kendell从 1965/1966年到 1983/1984年,采用标准化工具在 Maudsley医院对 89名住院抑郁障碍病人连续随访 18年,结果发现,实访者中 1/5病人处于健康状态,1/3病人非正常死亡或出现慢性功能残疾。但由于历时过长约有半数病人脱失,故很难判断这些脱失者的预后(Lee和 Murray,1988)。澳大利亚悉尼也有一项对住院抑郁障碍病人的 18年随访研究(Kilbs等,1988),结果发现,抑郁障碍的预后,除较 Maudsley医院随访研究结果稍差外,余基本类同。

### (二) 病程的持续时间

Kraepelin(1921)发现抑郁发作可持续几天到几个月不等,持续数年或十几年的现象也有。Maudsley小组的 89名病人中,10名病人抑郁症状持续 15年仍无改善,但其中 1例在第 16年时病情戏剧性地出现好转。一篇综合几项观察的文献报道,抑郁发作持续时间的中位数为 6个月。

### (三) 缓解和缓解率

在抑郁发作的不同类型中,双相抑郁和原发抑郁病人缓解较快,继发性抑郁缓解较慢,但若成功地治疗原发疾病,继发性抑郁也可较快缓解。预示缓解较慢的因素有:存在幻觉、妄想或与情感不协调的精神病性症状,具有神经症性人格特征或病中和病后艾森克人格问卷(EPQ)神经症性项得分较高,具有明显疑病倾向者等。重症抑郁发作后的前数月缓解率渐次升高,6个月时一半病人病情缓解,2年时3/4病人的病情缓解,其余1/4还存在慢性抑郁症状。这些慢性抑郁症状的缓解很慢,其中少数病人持续5年后才能缓解,慢性抑郁发作5年总缓解率为90%,其余10%持续时间更长,最终也几乎不能完全缓解。疾病严重程度可影响抑郁障碍的缓解率,但门诊病人与住院病人的缓解率无明显差异(Angst,1988)。

观察抑郁症状的缓解先后,有些认知症状,如存在对躯体症状较悲观、自我评价过低等缓解稍快一些。但认知的歪曲,还有恐怖性回避、强迫症状、难于集中注意力等,持续时间较长。许多症状逐渐缓解或在缓解过程中有波动,症状的反复波动会使病人感到沮丧,令其烦恼,担心自己再也不可能完全康复。社会功能损害持续时间长,表现为丧失自信、社会性退缩、工作和人际交往困难等。在所有症状都缓解以后,这些社会功能的损害仍可持续下去。有人认为,在已缓解的病人中,约1/4仍有上述各种问题存在。

### (四) 复发和复发率

许多已经缓解的抑郁障碍会复发。复发(recurrence)指在完全缓解更长一段时间之后,再次出现的发作。复发率最好用生存分析(survival analysis)来描述。累积复发率存在两个高峰。第一个高峰出现在缓解后的数月内,是上次发作的再现,估计的复发率因研究样本的大小和随访时间的长短不同而差异颇大。许多社区研究发现终身复发危险率约50%,而Angst(1988)认为这个数据太低。如果随访时间足够长、频度较高地给予随访评估,便会发现最终所有的中、重度抑郁发作都会复发。复发的危险因素包括既往有过复发、起病年龄较早、重症抑郁和忧郁亚型。在Maudsley医院的住院病人中,随访18年,95%病人至少出现一次复发,60%的病人需要再入院。复发的忧郁亚型病人,随访18年,85%再入院,随访2年,50%再入院。Kiloh等(1988)在悉尼的研究也发现:有过复发的忧郁亚型病人,2年内50%再入院。近期研究显示其复发率高达80%。

### (五) 死亡和自杀危险

住院抑郁障碍病人的死亡率是正常人的2倍(Tsuang和Woolson,1977),原因主要是自杀,还有并发血管性疾病(如动脉硬化)和其他躯体疾病的共病率增加(Angst,1988)。有研究发现,抑郁发作与其后的自体免疫疾病、肿瘤的发病有关。有15%住院抑郁障碍病人最终死于自杀(Guze和Robins,1970)。也有人认为,绝大多数自杀发生在出院以后,出院后两年自杀率达到高峰,病情较轻的门诊抑郁障碍病人,常因合并酒精依赖或人格障碍等因素,会使自杀危险性升高(Martin等,1985)。

### (六) 亚型间转化和预后判断

10%抑郁障碍病人会出现躁狂发作。连续3次抑郁发作之后,再转向双相的可能性较少。研究用诊断标准对单相抑郁的要求是至少有3次抑郁发作;目前放宽到仅2次抑郁发作即可诊断。这样可包含部分发作频率低的单相抑郁。发病年龄早、有双相障碍家族史是预测抑郁转化为双相障碍的2个因素,其他的预测因素包括迟滞、睡眠增多,抗抑郁剂引起轻躁狂状态、忧郁、妄想、幻觉以及产后起病等(Jablensky,1987)。

### (七) 预后评估的个别化原则

了解某一病人过去病史能更好地预测该病人今后的病情发展,在评估预后时除权衡所有预后预测因素外,必须考虑到每个病人的特殊性,各种有利和不利因素,如家庭社会支持如何,生活环境中是否长期存在紧张生活事件。若持续存在不利因素,如出现负性生活事件会阻碍疾病的缓解。失业、缺乏可信赖的人际关系等不利因素也会增加复发的危险。另外,治疗因素也非常重要。若治疗不及时、不适当或不充分,极易导致慢性化。预后很大程度上还取决于病人接受生物和社会心理治疗的依从性,急性期治疗和维持治疗是否恰当等因素。随访研究发现,一些长期处于功能残疾的慢性抑郁障碍病人很少寻求或接受专科帮助,家庭也拒绝各种社区的随访及治疗。

### (八) 预后不良的原因

有人推测,可能是缓解不全、残余症状,或失业、离婚、社会性隔离等继发性功能损害所致,酗酒也可能是预后不良的原因之一。少数病人可能发展为慢性精神分裂症或慢性偏执状态,极少数病人可演变成为没有分裂症状的慢性功能缺损状态。在 Maudsley 研究中,随访 18 年以后,1/4 病人的预后不良可分为两类:一类是离婚者或独身者,他们反复多次住院;另一类是婚姻仍维持者,他们住院次数较少,也很少接受精神卫生机构的服务。尽管忧郁亚型的短期预后较好,但研究发现忧郁亚型可能是长期预后不良的指标之一。DSM-IV 对慢性化定义为至少超过 2 年的发作,其累积发作率达 1/3 以上(Keller 等,1986)。除上述因素外,慢性化的因素还包括:阳性家族史、既往发作的严重程度、过多的负性生活事件、女性的甲状腺疾病也可能与慢性化有关(Scott, 1988)。慢性抑郁参见本书第三章。

(朱紫青)

## 第二节 抑郁障碍的疾病负担

抑郁障碍已成为近年来临床上最常见的一个问题,虽然发病率相当高,但仍常常被临床医生忽视,或被作为躯体疾病来诊治。抑郁障碍与其他主要的公共卫生问题(如冠心病、癌症、艾滋病)相比较,不难发现它患病率高、治愈率也高,但临床识别率却非常低(表 1-3)。

表 1-3 抑郁障碍与其他疾病的费用比较(美国)

	抑郁障碍	冠心病	癌症	艾滋病
年损失(亿美元)	440	430	1 040	660
终生患病率(%)	15	7	6	0.2
临床识别率	低	高	高	高
治愈率	高	不确定	不确定	不确定

抑郁障碍的疾病负担涉及心理学、生物学及社会经济学等不同领域,本节重点讨论社会经济学意义的疾病负担问题。讨论范围依次为:① 抑郁障碍的后果;② 抑郁障碍导致的经济损失;③ 全球疾病负担的研究;④ 中国精神疾病负担研究;⑤ 药物经济学研究;⑥ 抑郁



障碍的治疗成本；⑦以文拉法辛为例看抗抑郁药的成本—效益。

## 一、抑郁障碍的后果

虽然情绪低落、抑郁心境是一种心理表现,但长期存在会对病人的生理、社会功能等产生不利影响。如研究发现抑郁心境会降低人体免疫功能(如 IgA 和 IgM 下降),生理活动减退,社会、工作和生活能力的下降,延缓慢性疾病的康复,病人反复求医、诊治以及医疗费用支出增加等。另外,近年来的一项英国随访研究发现,长期伴有抑郁心境的躯体疾病病人死亡率高于不伴抑郁心境的病人。

### (一) 频繁就医

一些回顾性研究提示,抑郁障碍病人在确诊之前的几个月中,就诊和入院次数显著增多,例如,美国 ECA 研究发现,有情感障碍的病人基层医疗保健就诊次数是没有精神障碍者的 3 倍。

鉴于以往回顾性研究的局限性,Katon 等用 Beck 抑郁自评问卷(BDI)和 Zung 抑郁自评量表(SDS)前瞻性地筛查了 147 例基层病人。其中,40% 的中度至重度抑郁障碍病人接受了“情感障碍和精神分裂症检查提纲”的检查。初查发现的中度至重度抑郁障碍病人在筛选之后的一年中,门诊和电话求诊的次数以及获得的医疗关注均显著多于未发现抑郁障碍的对照组。

最近的研究发现,频繁就医者(即基层门诊就诊次数排名前 10% 的病人)中情感障碍病人占的比例相当高。这些病人常有一种或多种慢性内科疾病。在 1 000 例病人中,他们在 18 位基层医生的门诊就诊次数排名前 10%。50% 以上频繁就医者的 90 项症状清单(SCL-90)中焦虑、抑郁心境或躯体化项目均分高于正常水平,约 50% 病人的躯体状况被医生评定为一般或较差。因此,理解和认识内科—精神科疾病的共病率(comorbidity)是至关重要的,这可能是病人频繁就医的主要原因之一。

### (二) 社会功能损害

抑郁障碍对健康、社交和工作表现以及躯体活动都有显著影响。Wells 等研究发现,近期患有精神障碍的病人比起无精神障碍者来,其对自身总体健康状况的评价较低,躯体功能发挥更受限制,即使排除了慢性内科疾病和人口学因素也是如此。抑郁障碍和焦虑障碍与疾病生理功能的康复之间均有独立的相关性。近期患精神障碍与急性活动功能受限的相关性和慢性内科疾病与急性活动功能受限的相关性两者在程度上是类似的。另外,当抑郁障碍合并内科疾病时,其功能失调对病人的自我健康状况评价不良、功能发挥受限以及社交、工作功能下降等方面均有附加效应。Craig 和 Van Natta 报道,抑郁自评与残疾误工天数之间存在显著的正相关关系。McQuaid 等人研究发现,有抑郁障碍的内科病人工作能力下降影响高于不伴抑郁障碍的病人(58.1% 28.7%)。

2 项 16 年随访对抑郁障碍病人进行社会功能的评估研究结果分别显示,有 25% 和 11% 的病人存在躯体及社会功能的减退。Mintz 等人研究发现,对治疗有部分反应的病人中约有 50% 的人工作能力受到影响,以及 65% 的人影响到人际及家庭关系。Coryell 等人随访 82 例躁狂抑郁障碍病人 2 年,从工作状态、社会功能、家庭影响及 GAS 评分四个方面评定,结果发现完全不能工作者占 35%,社会功能完全退缩者占 7%,与家庭无接触者占 9%,而 GAS 症状评分完全无改善者只占 2%。归纳起来,目前认为心理社会功能的损害包括:不能上班、工作能力下降、婚姻不和以及父母—儿童之间的问题等。当然,这些后果可能是情

感障碍的一个结果,同时也是疾病复发的应激原。

### (三) 死亡率上升

研究发现,合并重症抑郁的慢性内科疾病不仅增加病人的就医次数和患病率,而且使死亡率上升。一项研究用定式精神检查调查了3007例50岁以上的成人,15个月随访发现,重症抑郁病人的死亡率是对照组的4.3倍。既往身体健康者以及患有慢性内科疾病者发生抑郁障碍后,死亡率上升的风险均增加。死因有心血管疾病(63%)、癌症(22%)和其他(15%,主要是肺部疾病)。Cole等人采用Meta分析系统复习了1986~1996年间的抑郁障碍随访研究报道,发现平均在抑郁障碍诊断后24个月后约20.8%的病人因各种疾病死亡(包括自杀),32.7%的病人仍旧持续存在抑郁症状,只有33%的病人抑郁症状是缓解的。

Mayou等在457例非服药过量的入院病人中发现,14.6%患有情感障碍疾病。出院4个月后,因情感障碍入院的病人中虽然只有1/3仍有精神异常,但这些病人中仅16%症状很轻或没有,而对照组无症状者高达73%。这种持续的精神障碍是与慢性躯体疾病相关的。入院一年后,那些因情感障碍入院的病人仍需要内科、精神科和社会服务机构的帮助,但死亡率却增长了一倍。这些病人对内科、精神科和社会服务需求的增长,一方面是因为常规内科治疗对情感障碍效果较差,另一方面抑郁障碍持续存在会延缓躯体疾病的康复。如Murphy等在一项老年病人的前瞻性研究中发现,即使躯体疾病已被控制,伴有抑郁障碍的病人(特别是男性)其4年内死亡率仍显著增高。因此,老年抑郁障碍病人较高的死亡率并非仅仅是由于生理的原因。Koenig等从某一人群中抽取41例患重症抑郁的内科老年住院病人与无抑郁的对照组做配对比较,年龄、症状对出院病人的死亡率无显著影响,但抑郁障碍病人住院时间显著延长,随访期滞院天数也显著增多。

抑郁障碍能增加几种特定慢性疾病的患病率和死亡率。Wail等回顾了285例家庭透析的病人,发现与寿命缩短显著相关的惟一变量是抑郁心境和年龄。Carney等调查了52例做冠状动脉插管的病人,发现9例符合重症抑郁标准;12个月随访发现,抑郁障碍是重大的心脏事件(如心肌梗死、猝死、冠状动脉搭桥术和成形术)的最佳预测指标,这些事件与冠心病病程、吸烟与否、左心室射血分数无关。

### (四) 自杀

目前研究证实,自杀死亡者中90%~93%病人死前至少符合一种或多种精神障碍的诊断,其中情感障碍(主要是抑郁障碍)占全部自杀病人中的50%~70%,15%的抑郁障碍病人最终自杀死亡。美国的资料显示,抑郁障碍人群中的年自杀率为83.3/10万,它是一般人群自杀率(11.2/10万)的8倍。虽然中国的资料目前尚无这方面的研究,但中国的年自杀率已达22.2/10万(1993年),属高自杀率国家(国际上一般将年自杀率低于10/10万列为低自杀率国家,高于20/10万列为高自杀率国家),并且农村自杀率高于城市3~4倍,尤其是农村年轻女性的自杀率一直高居不下,达(40~55)/10万,应该引起重视。相当一部分自杀病人未能及时明确诊断和予以必要的治疗处理。详细内容请参见抑郁障碍与自杀章节。

## 二、抑郁障碍导致的经济损失

抑郁障碍是使人类遭受痛苦的最常见疾病之一,它表现为一种慢性的精神和躯体障碍(Hirschfeld et al., 1997)。抑郁障碍病人的健康危险可以发展为自杀(APA, 1994)。尽管

现有事实是,医生用有效疗法治疗抑郁障碍已有数十年,但近期一项来自美国抑郁障碍和躁郁症学会的研究有广泛证据提示,对抑郁障碍的治疗存在“严重的治疗不足”(Hirschfield et al., 1997)。即当前治疗抑郁障碍的相关成本,可能因抑郁障碍的误诊、漏诊或没有选择最适当药物的治疗方式而显得居高不下。

有资料显示,在20世纪50年代,美国抑郁障碍病人的疾病损失只占精神疾病中的极少部分,常可忽略不记,当时的主要疾病损失为药物依赖和精神分裂症。但到了20世纪80年代,系统资料分析显示,美国因抑郁障碍的经济损失为160亿美元/年,其中约20亿美元为医疗费和药费(直接损失)和40亿美元为抑郁障碍死亡导致的损失,另有100亿为生产力丧失导致的伤残损失(间接损失)。

而20世纪90年代的美国国家统计资料分析发现,抑郁障碍(1990)在美国造成的经济损失已高达约440亿美元/年,其中28%为直接损失、17%为死亡损失、55%为抑郁障碍伤残导致的间接损失。其中直接损失每年约为120亿美元(包括住院、门诊和药费),间接损失每年约为320亿美元(包括死亡导致的损失80亿美元,误工和生产力下降的损失240亿美元)。然而,这一数据尚未包括因为抑郁障碍给病人家庭造成的额外负担、轻度抑郁所致的损失、延长住院时间的费用以及检查费用支出等。有学者估计,72%的抑郁障碍病人是在正值年富力强、工作年龄阶段患病的,平均每例抑郁障碍病人导致的年经济损失为4900美元。因此,及时识别和有效治疗抑郁障碍可以减少其导致的巨大经济损失。

抑郁障碍病人的治疗相关成本常被低估。大多数人错误地认为,在治疗抑郁病人总的成本中,药物成本是主要的;而事实上,一例抑郁障碍,其药物成本仅占疾病负担的10%(Priest, 1996),主要的成本为住院治疗(Saravay et al., 1996)。在英国,这些成本连同会诊,大约占了治疗抑郁障碍成本的66%(Kind和Sorenson, 1993)。另外,还有医生随访成本、生产力丧失造成的成本(Rupp, 1995)、个人经济损失(Judd et al., 1996)以及自杀(Howarth et al., 1992)和长期患病(Hirschfield et al., 1997)所致较难估算的成本。

成本的升高,部分是由于医生忽视病人心理症状而只关注躯体症状的病因,做不必要的医疗检查(von Korff et al., 1992)。很多病人的抑郁症状具有复发性(Frank et al., 1990),故建议对那些高危病人最少要治疗5年时间(Kupfer et al., 1992)。

采用深入的访谈,可了解与抑郁障碍有关的个人经济负担。Judd等(1996)调查了近2400例病人,发现有60%的病人感到有经济压力,25%有较大的经济损失,大约1/4的人报告由于身体健康原因而工作受限。

通常随着时间病程的延长,抑郁障碍的发作频度增加。随着老年人在人群中所占比率的快速增长,抑郁障碍的成本已有相应的提高;再者,无论是女性还是男性,抑郁障碍的发病都有低龄化的趋势(Kleman和Weissman, 1989)。这样,抑郁障碍及其治疗的经济成本的增加无疑将是惊人的。

来自英国的一项研究,对医疗中心和初级保健中心的门诊病人进行了成本调查分析,结果显示,两个机构中的病人每年治疗成本大致为25000000美元左右(Shah, 1995)。分析的成本包括:医疗成本(医生、护理、会诊、社会工作者);就诊时间(大约为4小时);病人和精神科医生来回于诊所的交通费,包括使用个人交通工具、救护车或出租车;以及行政管理的服务(如秘书、管理部门、办公室人员)。社区保健,作为医院内保健的替代,已被认为是

减少抑郁障碍治疗成本的一项措施,至少可在上述这些条目中减少一些成本支出(Knapp et al., 1995)。

为了抑制精神卫生保健成本的持续增长,英国已经考虑采取一些措施,如预付保健成本(prepaid care)。正如Wellk(1995)所报告的那样,所有控制成本的措施都能减少卫生保健成本,对大多数病人的医疗结果没有影响,但采用这种成本限制政策,对病情较严重的抑郁障碍病人的情况来说将会雪上加霜。

近年成本-效用分析研究提示,积极、适当有效地治疗抑郁障碍可减少间接经济损失,即虽然增加了一些直接治疗的成本,但每年可减少约40亿美元的间接损失。一项近期由美国哈佛大学做的分析研究发现,连续30天有抑郁症状的抑郁障碍病人平均误工日较一般人群多1.5~3.2天,平均每例病人折合工资收入损失为182~395美元。这次研究的样本主要是来自“全美中年发病普查”和“全美共病率普查”资料(表1-4)。

表 1-4 抑郁障碍病人与非抑郁障碍病人短期误工与工资损失比较

	误工人数比例	误工天数	工资损失(美元/每例)
全美中年发病普查			
抑郁障碍	36.8±6.8%	10.9±2.2	395
一般人群	17.0±0.7%	3.8±0.2	
全美共病率普查			
抑郁障碍	48.2±3.6%	7.0±0.9	258
一般人群	21.3±1.2%	5.0±0.2	

对“全美共病率普查”资料进一步分析发现,不同严重程度的抑郁障碍对病人日常功能活动影响亦不完全一样,轻度抑郁障碍对日常活动影响的比例为18.1%,中度为29.1%,而严重抑郁障碍病人的日常活动影响比例达52.3%。国内上海近期的一项研究发现,62例病人中有55例(88.7%)因患抑郁障碍而使工作受到不同程度影响,其中较病前下降75%以上者有17例(27.4%),下降50%~74%者有21例(33.9%),下降25%~49%者有12例(19.4%),下降25%以下者有5例(8.0%)。55例病人工作能力平均较病前下降51.5%,只有7例(11.3%)自我评定感到工作未受抑郁障碍病情影响。因此,随着抑郁程度的加重,病人的误工天数、生产力等损失亦显著增加。与其他内科疾病(如高血压病、糖尿病、类风湿关节炎等)相比,抑郁障碍病人的生命质量(伤残水平)及误工天数亦较明显。这一结果已在WHO的一项合作研究项目中得到证实。

最近的一项对美国15153名就业者在1995年度医疗资源使用情况的研究发现,抑郁障碍病人每年每人的医疗费用平均为4373美元,其中精神卫生方面的费用抑郁障碍病人为1341美元,非精神卫生方面的医疗费用为3032美元。与高血压病、心脏病、糖尿病和慢性腰背痛病人的医疗费用相当,而其他疾病和普通人群的费用仅为949美元。抑郁障碍病人平均每年每人病假为9.9天,高于其他疾病的病假天数(表1-5),其中40岁以下抑郁障碍病人较40岁以上者病假天数平均多3.5天。抑郁障碍病人每年每人合计医疗费用支出和病假损失平均为5415美元,明显高于高血压病人,但与其他3种内科疾病的病人费用相当。

表 1-5 15 153例就业者 1995年度患病医疗费用及病假天数比较

	精神卫生医疗费用 (平均 美元/例)	非精神卫生医疗费用 (平均 美元/例)	病假 (平均 天/例)
抑郁障碍( N = 412)	1 341	3 032	9.86
糖尿病( N = 203)	29	4 341	7.17
心脏病( N = 715)	38	4 080	7.47
高血压( N = 689)	107	3 558	5.39
慢性背痛( N = 349)	38	3 337	7.21
其他所有人群( N = 12 785)	24	925	3.32

另外,抑郁障碍是一个共病率较高的疾病,除了常合并惊恐障碍(22%)、社交焦虑障碍和强迫症等精神障碍外,往往还可能合并许多慢性躯体疾病,如癌症、心血管疾病、类风湿关节炎和高血压病等。而一旦与其他躯体疾病合并存在,病人的医疗费用支出亦明显增加,有研究显示,其费用是单一疾病病人的1.7倍(表1-6)。

表 1-6 抑郁障碍与 4种躯体疾病的共病医疗费用比较

	医疗费用(平均 美元/人/年)
单纯抑郁障碍( N = 312)	3 417
单纯糖尿病、心脏病、高血压病或慢性背痛( N = 1 956)	3 853
合并存在( N = 100)	7 407
其他所有人群( N = 12 785)	949

### 三、全球疾病负担的研究

传统的疾病负担研究多采用死亡率和发病率来衡量疾病的重要性,它忽视和低估了非致死性疾病和慢性疾病的影响,同时未考虑到疾病严重程度和持续时间对劳动、生活能力丧失的影响。因此,WHO、世界银行和美国哈佛大学公共卫生学院在1993年开展了一项全球疾病负担(the global burden of disease, GBD)的合作研究,将伤残调整生命年(disability-adjusted life year, DALY)减少作为疾病负担的衡量指标。所谓DALY减少是指生命年的丧失或有能力的生命年减少。通过计算DALY可以估计疾病的相对重要性、疾病对社会的整体负担,以及评估干预措施的成本-效益和考虑合理分配健康资源;另外,可根据有关数据和人口模型来估计某地区的疾病负担,这一重要评估指标已得到许多国家卫生决策部门的认可(当然也包括中国政府)。

根据1990年WHO所公布的资料,全球疾病负担排序抑郁障碍列第五位,但在15~44岁年龄组全球疾病负担最大的前10位疾病中,有5项为神经精神疾病(抑郁障碍、自杀与自伤、双相情感障碍、精神分裂症和酒/药物依赖);而到2020年,抑郁障碍将成为继冠心病后的第二大疾病负担源。表1-7比较了中国与发达和发展中国家DALY损失最高的前5类疾病,从中不难发现某些疾病在中国所导致的疾病负担已接近或超过发达国家(如单相抑郁和脑血管疾病)。

表 1-7 全球疾病负担(DALYs%)前 5 位疾病比较(1998)

中 国	其他发展中国家(中/低收入)	发达国家(高收入)
慢性阻塞性肺病 (8.1)	急性呼吸道感染 (6.4)	冠心病 (8.8)
单相抑郁 (6.9)	围产期疾病 (6.2)	单相抑郁 (6.5)
脑血管疾病 (5.7)	腹泻 (5.7)	脑血管疾病 (4.8)
自杀/自伤 (4.2)	艾滋病 (5.5)	酒依赖 (4.4)
急性呼吸道感染 (3.5)	儿科传染病 (4.4)	交通事故 (4.2)

为什么精神疾病和抑郁障碍会导致巨大的疾病负担?有学者认为不外乎 4 种可能性:

① 疾病负担估计错误;② 缺乏有效的治疗手段;③ 病人未接受治疗;④ 未接受有效治疗。近来澳大利亚一项全国精神卫生普查统计资料显示,精神障碍所致疾病负担列第三位,仅次于心脏病和癌症,而且焦虑障碍和抑郁障碍几乎占精神障碍疾病负担的一半。其中 40% 的抑郁障碍病人在过去的一年里未接受治疗,只有 45% 的病人接受治疗,即使是接受治疗的病人,在治疗过程中仍有相当高的复发率,提示未及时治疗 and 未有效治疗抑郁障碍病人是导致疾病负担增加的主要原因之一。

因此,近年来日益增长的精神卫生需求已经引起包括中国政府在内的世界性关注,WHO 总干事布伦特兰女士在 1999 年 11 月 WHO/北京中国精神卫生高层研讨会上引用有关 GBD 研究资料,指出:中国当前的精神疾病中,最重要的是抑郁障碍/自杀、精神分裂症、癫痫、精神发育迟滞和老年痴呆。WHO 亦倡议“各国携起手来普及和促进精神卫生”,开展“全世界的防治抑郁障碍、自杀、精神分裂症和癫痫的运动”。

#### 四、中国精神疾病负担研究

在中国疾病总负担中,预测 2020 年精神障碍与自杀所占总疾病负担将列第一位(20.2%),而恶性肿瘤(18.7%)、心脑血管疾病(16.3%)和呼吸系统疾病(16.3)分列第 3~5 位。1990 年,中国的神经精神疾病占疾病总负担的 14.2%,加上自杀与自伤达 18.1%,其中女性神经精神疾病负担为 15.9%,加上自杀与自伤达 20.0%,高于男性的 12.6% 和 15.4%。最主要的病种是抑郁障碍、自杀与自伤、双相情感障碍、精神分裂症与强迫症,其次为酒依赖、老年痴呆、惊恐障碍与癫痫。根据 WHO 的全球疾病负担预测,到 2020 年,中国神经精神疾病负担将从 14.2% 增至 15.5%,加上自杀与自伤,将从 18.1% 升至 20.2%,占全部疾病负担的 1/5。其中抑郁障碍、自杀与自伤,以及老年痴呆的疾病负担明显增加,而抑郁障碍仍是精神疾病负担中的最主要问题(1990 年为精神疾病负担的 44%,预测 2020 年为 47%)。表 1-8 比较了 1990 年与 2020 年精神疾病负担的变化,从中不难发现在主要精神疾病中增加了痴呆,其余与 1990 年基本相同。

表 1-8 中国精神疾病负担的变化(1990~2020)

	DALYs%(1990)	DALYs%(2020)
所有神经精神疾病	14.2	15.5
抑郁障碍	6.2	7.3
自杀与自伤	3.9	4.7

续 表

	DALYs%( 1990)	DALYs%( 2020)
双相情感障碍	1.8	1.3
精神分裂症	1.3	1.2
强迫症	1.1	1.2
酒依赖	0.7	0.7
老年痴呆	0.7	1.9
惊恐障碍	0.5	0.6
癫痫	0.4	0.6
其他	1.3	1.1

根据国内有关学者的研究报道,中国现有精神疾病的患病人数高达 6 600 余万人,临床医生对许多病人的诊断识别率仍非常低,尤其是抑郁障碍、强迫症、双相情感障碍、酒依赖与惊恐障碍的患病人数均显著高于国内的流行病学调查资料与估计人数。而且大多数病人未得到合适、有效的积极治疗,即使是传统的精神疾病中最为重视和治疗比例最高的精神分裂症,亦仅 30% 的病人得到治疗,而抑郁障碍、双相情感障碍、惊恐障碍的治疗比例仅为 10%,强迫症、酒依赖、老年痴呆、自杀与自伤的治疗与干预率则更低(表 1-9)。因此,有学者提出,21 世纪的中国精神卫生事业发展方向将从重精神病的诊疗向抑郁障碍等转移、以专科(精神科)诊疗向基层医疗转移、从单科诊疗向多科(内、外、妇、儿各科)服务转移,精神医学的发展重点主要为医院精神医学、社区精神医学和会诊—联络精神医学。

表 1-9 中国精神疾病的需求与治疗现状(1990)

	估计病例数(百万)	治疗比例(%)
合计	66.3	—
抑郁障碍	16.2	10
双相情感障碍	4.5	10
精神分裂症	4.4	10
强迫症	13.3	1
酒依赖	5.6	?
惊恐障碍	6.6	10
癫痫	5.1	50
自杀与自伤	2.2	?
其他	8.3	?

## 五、药物经济学研究

随着 5-HT(5-羟色胺)再摄取抑制剂(SSRIs)逐步成为治疗抑郁障碍的首选药物,其药费高于传统的三环、四环类抗抑郁药的问题令人关注。而控制医疗成本费用的上升,已成为世界许多国家政府的重要卫生改革政策之一,因此近年来在许多国家开展了

有关成本—效益的药物经济学研究。即不单纯依据药品单价来衡量药物的使用价值,而是要对药物的副反应、复发率、病人依从性、健康状况、并发症,以及再利用医疗资源等成本因素来综合衡量药物的实际推广价值,即用尽可能小的成本获取最大的效益。图 1-1 显示了抑郁障碍治疗的经济学/临床决定简化模式,许多有关卫生决策部门在进行这方面的药物经济学研究(成本—效益)时都必须综合考虑到这些相关因素,然后来解释某一药物的实际应用价值。

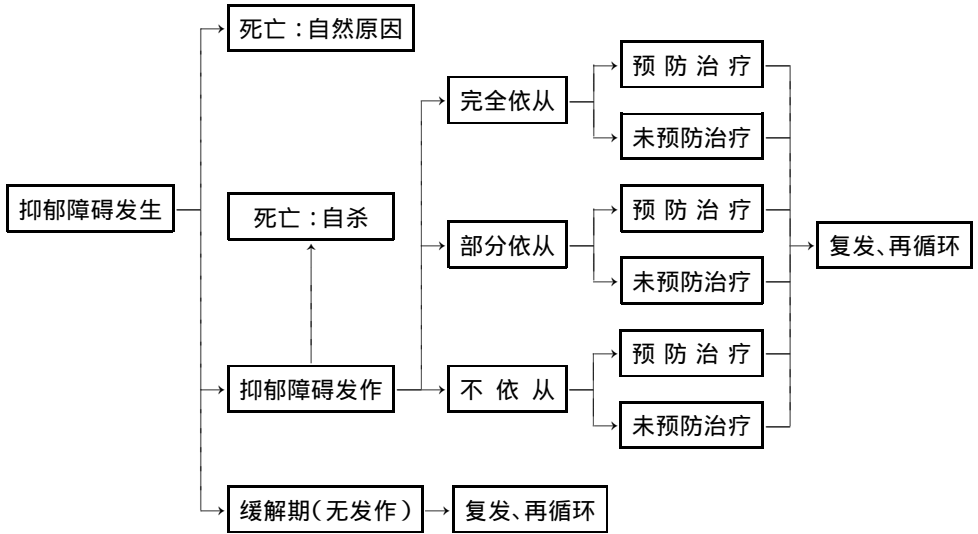


图 1-1 抑郁障碍治疗的经济/临床决定简化模式

有关治疗成本—效益的研究目前已有许多报道,如 Simon 等提出,抑郁障碍与焦虑症的年平均医疗成本为 1 098 ~ 2 390 美元, Wells 等认为抑郁障碍第一年医疗成本在 1 070 ~ 1 980 美元之间。近年美国的一项比较研究发现,米帕明治疗抑郁障碍 5 年的成本为 3 192 美元,质量调整生命年(quality adjustment of life year, QALY)为 3.557,10 年治疗的成本为 6 153 美元,QLAY 为 6.361,而氟西汀 5 年成本为 3 285 美元,QALY 为 3.598,成本—效益率为 2 268 美元/QALY,与抗高血压药的成本效益率(16 000 ~ 33 000/QALY)比较明显要低。由此提示,作为 SSRIs 新型抗抑郁药的代表药氟西汀的成本—效益率,既优于抗高血压药,也优于三环类抗抑郁药。

一项在美国华盛顿州的研究中,医疗服务系统对 70 万框架人口内符合 DSM-IV 诊断标准的 744 例抑郁障碍,分别使用氟西汀、帕罗西汀和舍曲林治疗一年,1989 ~ 1994 年随访发现:帕罗西汀治疗组较氟西汀治疗组中每年平均多支出的费用,包括:看内科医生(31.93 美元,  $P \leq 0.05$ )、看精神科医生(19.33 美元)、住院费(85.33,  $P \leq 0.05$ )、精神科住院(82.01 美元,  $P \leq 0.05$ )、抗抑郁药(63.72 美元,  $P \leq 0.05$ )等费用。总的医疗费用每人多支出 284.68 美元(  $P \leq 0.05$ );舍曲林治疗组较氟西汀治疗的病人多支出:看内科医生(21.74 美元,  $P \leq 0.05$ )、看精神科医生(56.79 美元,  $P \leq 0.05$ )、住院费(70.59 美元,  $P \leq 0.05$ )、精神科住院费(95.75 美元,  $P \leq 0.05$ )、抗抑郁药费用(69.85 美元,  $P \leq 0.05$ ),总的医疗费用每人多支出 315.96 美元(  $P \leq 0.05$ )。表 1-10 简列三组病人在一年治疗期间的有关医疗费用支出。



表 1-10 氟西汀、帕罗西汀和舍曲林治疗抑郁障碍病人一年内的医疗费用比较

	氟西汀	帕罗西汀	舍曲林
病人数	348	128	268
因为抑郁障碍而			
看内科医生(美元/人)	14.36 ± 38.26	46.87 ± 65.13	38.80 ± 56.30
看精神科医生(美元/人)	81.03 ± 227.02	123.04 ± 188.85	133.95 ± 232.36
住院费(美元/人)	4.02 ± 28.11	89.06 ± 209.69	74.62 ± 192.24
精神科住院费(美元/人)	26.58 ± 193.12	117.18 ± 365.78	117.53 ± 238.38
药费(美元/人)	315.51 ± 117.07	395.31 ± 3 200.43	389.17 ± 170.19
总年医疗费用(美元/人)	442.29 ± 1374.84	744.06 ± 789.33	756.23 ± 424.23

在另一项美国得克萨斯州的研究发现,对 2 342 例抑郁障碍治疗观察一年(1995 ~ 1996)帕罗西汀组(N = 492)病人平均用药 157 天(时间最短)且更换其他药物的人数比例为 21.3%(最高),舍曲林为平均 167 天,换药比例 16.1%,而氟西汀组服药持续 193 天(时间最长)、换药比例 12.4%(最低,  $P < 0.001$ )。结果还发现,在抗抑郁治疗期间病人再入院率以氟西汀组最低(0.7%),而帕罗西汀和舍曲林组分别为 1.4%和 2.5%。平均日用量开始时分别为 21.4 mg(氟西汀)、21.6 mg(帕罗西汀)和 63.7 mg(舍曲林),一年后分别为 26.2 mg、24.9 mg 和 85.2 mg。由此提示,同一大类药物不同品种间治疗成本—效益的差异。

## 六、抑郁障碍的治疗成本

尽管 Franco 等(1995)指出,抑郁障碍的药物治是抑郁障碍总的经济负担的一个重要组成部分,但几乎没有药物经济学分析对不同的抗抑郁药物治疗方案进行直接比较。抑郁障碍的高发病率和患病率使得有必要对目前已有的抗抑郁药物进行深入的成本—效果(cost-effective)比较分析。

有一项研究(Bent 和 Feigner, 1995)采用模拟模型对抗抑郁药物治疗相关的一年医疗成本进行了比较,使用的药物分别为帕罗西汀(SSRIs 的一种)和米帕明(TCAs 的一种)。结果发现,虽然在药物成本上,帕罗西汀超过普通米帕明 15 倍,但 2 种治疗的每一病人的医疗成本大致相同(帕罗西汀为 2 348 美元,米帕明为 2 448 美元)。Lapierre 等(1995)的研究,以及另一篇帕罗西汀的药物经济学评估(Wilde and Whittington, 1995)都支持这一发现。这些研究指出,帕罗西汀较高的药物成本可被米帕明治疗相关的住院成本抵消。研究者认为,从成本—效果看,当作为抑郁障碍治疗一线药物使用时,帕罗西汀应该可替代米帕明。值得注意的是,“成本—效果”一词是指高价值的保健,而少数昂贵的保健并非必要(尽管当一种治疗相对于另一种治疗有明显的经济优势时,也可能是会出现这种情况)。如果有增量的成本—效果产出(incremental cost-effectiveness),如额外成本有额外收益,则决策者必须要估计对力争收益增加预算的可能影响,以判定是否能承受。

另一项药物经济学研究(O'Brien et al., 1995)采用自愿支付方法对吗氯吡胺和 TCAs 治疗进行了比较。结果发现,对抑郁障碍的治疗,两者疗效相似,虽然在副反应特征方面有不同。TCAs 治疗的副作用中,最麻烦的是视力迷糊和震颤。病人愿意每月多支付 22 加元,将视力迷糊的发生率从 10% 减少到 5%。另外,从每月 36 加元(最小值)到 118 加元(最大

值)以减少七大药物副反应的危险性(视力模糊、震颤、口干、头晕、便秘、出汗和嗜睡)。

有研究分析比较了奈法唑酮与米帕明、氟西汀在治疗女性抑郁障碍病人中的成本—效果(Anton and Revicki, 1995; Revicki et al., 1995) 结果发现,奈法唑酮相关的治疗成本比米帕明治疗少 1 447加元,比氟西汀治疗少 14加元。这些数据提示,从成本—效果看,奈法唑酮可替代米帕明或氟西汀治疗抑郁障碍。

除了上面提到的研究,还有一些研究可简要提一下。在一项 12个月的随访研究中,Jonsson和 Bebbington(1994)发现帕罗西汀成本—效果优于米帕明。这一结论得到了另一些研究的支持,如 Lapierre等(1995)一项 12个月的研究和 Wide和 Whittington(1995)进行的为期 6个月的研究。SSRIs相对于 TCAs和其他一些已进行过比较的抗抑郁剂的成本优势已在一些研究中得到确定:如, Sclar等(1994)发现氟西汀优于阿米替林、去甲替林和去甲米嗪;以及最近的 Obendhan等(1997)发现氟西汀优于三环类和杂环类抗抑郁剂。需要指出的是目前还没有研究考虑到抑郁障碍所致自杀的相关成本。

## 七、以文拉法辛为例看抗抑郁药的成本—效益

文拉法辛是一种 5-HT和去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂(SNRI)。Einarson和他的同事在加拿大多伦多进行了两项药物经济学分析,将文拉法辛和其他各种抗抑郁剂治疗进行比较,包括 TCAs(阿米替林、米帕明和去甲米嗪),杂环类抗抑郁剂(HCAs,马普替林和三唑酮)和 SSRIs(氟西汀、氟伏沙明和帕罗西汀)。两项研究分别于 1995年(Einarson, et al., 1995)和 1997年(Einarson et al., 1997a, b, c; Addis et al. 1997)进行了报道。每一项经济分析都包括预先对医学文献进行 Meta分析,以判定不同药物治疗重症抑郁的疗效。

### (一) 1995年的分析

#### 1. Meta分析的有效率

(1) 纳入标准 第一项药物经济学分析中(Einarson et al., 1995)标准制定是基于那些被认为符合或不符合纳入 Meta分析条件的研究。这些标准包括:随机、双盲、前瞻性、对照试验,包括一个安慰剂,清洗期为  $7 \pm 3$ 天。病人的年龄为 18岁或以上(但排除那些注明老年病人的研究)。根据 DSM-III-R 诊断标准诊断为内源性、单相重症抑郁障碍(排除慢性、非典型、双相或难治性抑郁)。不同时存在干扰诊断和治疗的心理、内分泌或器质性异常。另外,病人的 HAM-D量表评定总分  $\geq 18$ ,给药时间最少为 4周,剂量在正常的治疗剂量范围内。另外,对疗效要有明确的定义。

(2) 结果 根据这些严格的标准,总共有 34项研究被纳入,收集住院病人、门诊病人或两者的 TCAs, HCAs, SSRIs和 SNRIs治疗结果的资料。综合不同研究显示的治疗有效率,得出四类药物总的治疗有效率,包括根据由 Cochran(1954)、Dersimonian和 Laird(1986)和 Velanovich(1991)阐明并由 Einarson(1997)进一步发展的原则,以样本大小以及识别研究间差异,对每一项研究发现的有效率进行加权。结果提示,SNRIs(如文拉法辛)在对住院病人的分析中治疗有效率最高,而在门诊病人中是 SSRIs的治疗有效率最高。

2. 决策分析模型 模型的建立是为了显示普通住院或门诊病人可能的治疗途径。这些模型制定了一些假设,包括住院病人在病房要住 14天,以及在首选药物治疗失败时使用二线药物。在住院病人模型中,假定 HCAs, SSRIs和 SNRIs治疗失败时 TCAs可作为二线治疗;而 TCAs作为一线药物使用失败可采用 SSRIs治疗。在门诊病人的治疗决策模型中,SSRIs是被假定为 HCAs, TCAs, SNRIs治疗失败后的二线治疗;而首选

SSRIs治疗失败的后续治疗为 TCAs, 每一模型所需的总的治疗期限大约为 300天。

### 3. 成本分析

(1) 参数 成本由四个部分组成。第一部分(获得成本, acquisition costs)是指采用基于临床治疗指南和专家意见的有效治疗方案, 每一治疗方案药物治疗的单位数乘以每一单位 1993年的成本费用。第二部分成本(医疗成本, medical costs)包括所有的住院和护理成本, 心理治疗和全科医生和专科医生的诊治的成本, 所有这些乘以每一种药物治疗所需的频度。第三部分成本(实验室试验成本, laboratory costs)指任何所需的服用药物的血清水平的分析、ECGs 各种扫描和血细胞计数的成本再乘以每一种药物适合的频度。最后一部分成本(副反应的处理, adverse event management)是基于不用种类药物副反应谱的调查和对任何可能需要的常规医疗干预。对每一种副反应事件的每一种干预的成本乘以事件发生的频度和可能发生该副反应的病人的百分数。

四部分成本的总和提供了一种方法来测量每一种治疗结果的总成本。如决策树的每一分支, 通过将每一分支的成本价值乘以每一分支的可能性, 然后求总和, 则可得到总的预期治疗成本, 即经治疗结果的可能性加权的各项主要治疗成本的总和。

(2) 结果 四类抗抑郁药物治疗方案相对于使用文拉法辛治疗成本(已被赋值为一单位数值)的成本估计。每一治疗方式的成本比值是基于考虑了来自 Meta分析治疗预期成本的疗效数据, 并再次以已被赋为一单位数值的 SNRIs的预期治疗成本的相对成本来表示。结果发现, 以文拉法辛为代表的 SNRIs在住院病人的治疗中, 预期成本最低, 而在门诊病人中则为仅次于 HCAs, 仍属低预期成本。

### 4. 成本—效果分析

(1) 症状缓解天数的估计 症状缓解日是指在该日, 病人没有接受任何医疗措施, 如药物治疗、内科医生会诊、护理人员的帮助或住在医院。从经济学角度看, 通过药物治疗获得的症状缓解天数为成本—效果分析提供了一种适当的结果评价方法。当每一种药物治疗的总成本被该治疗预期可引起的症状缓解天数分割, 则作为结果的评估, 如每一个症状缓解日的成本, 可用于判定不同治疗的相对成本效果。

(2) 结果 Einarsen等(1995)以最低成本治疗为标准值, 来表示相对成本效果。不过, 为了便于比较成本数据, 以文拉法辛的成本效果为 1来比较, 结果通过成本分析, 在住院病人中, SNRIs(如文拉法辛)的成本效果优于其他类药物, 在门诊病人治疗中仅次于杂环类抗抑郁剂(HCAs)而位于第二。

5. 排列次序稳定性(敏感性)分析 排列次序稳定性分析是用于评定住院病人和门诊病人决策分析模型对四个成本参数发生任何改变的敏感性。这种分析主要是通过减少或增加每一成本要素直到每一药物与最临近的药物发生排列次序变化来完成。通过这种分析, 可能得到一个成本参数发生 1%变化即可影响治疗总预期成本的“弹性”值。得到了弹性值后会发现所有的弹性值都明显地小于 1, 这一点说明应用决策分析模型得到的结论具有很高的稳定性。

6. 分析的意义和不足 排列次序稳定性分析的结果提示, 文拉法辛作为 SNRIs抗抑郁剂的代表药物, 与 TCAs, HCAs, SSRIs比较, 不仅具有非常好的临床疗效特点, 而且反映出在病人住院情况下有药物经济学优势, 在门诊病人治疗中反映也较好。研究者指出, 他们所报告的研究结果是基于所能得到的普通价格。后来的分析则采用商品价格。基于决策分析模型, 结果发现, 无论是在住院病人还是门诊病人中, 文拉法辛在成本—效果方面均优于所有

其他种类的抗抑郁药物。

当然,这种分析的不足之处主要是采用可能的或预期的结果和成本,这些数据是基于对已发表研究的调查和数量有限的卫生服务组织经验(不一定具有代表性)。因此,得出的结论的普遍性可能只是猜想。

## (二) 1997年的分析

### 1. Meta分析的有效率

(1) 纳入标准 Einarson及其同事进行的第二项药物经济学分析中采用的 Meta分析疗效数据再次包含了那些符合特定纳入标准的研究结果。这些标准与 1995年使用的标准相似,但并不完全相同。这些标准为:试验应是在同等评论杂志上报道的随机、双盲、前瞻性对照研究(不接受会议报告或摘要);病人年龄应是 18岁或 18岁以上,并依据公认的诊断标准(DSM或 ICD-9)正处于重症抑郁发作期;在纳入研究时任何版本的 HAM-D评分皆 $\geq 15$ 或 MADRS量分 $\geq 18$ ;病人没有用其他抗抑郁药物治疗,以及没有任何可能影响诊断和治疗的精神或器质性障碍。试验方案对于先前使用药物的病人应有一个 7~14天的清洗期,或者是纳入未使用过药物的病人。

治疗疗效以 HAMD或 MADR评分减少 50%以上的病人比例数来定义。住院病人和门诊病人的疗效分别计算。在每项研究中,因药物治疗无效或药物副反应而脱落的病人比例数可视为治疗耐受性的一个指标。

(2) 结果 Addis等(1997)初步报告了 Meta分析的结果,在文献研究后除确定的 234篇报告以外,接近 80%的研究是因为上面所示的一个或多个纳入标准而被排除,而已纳入分析的研究中有 1/5因为使用其他各种抗抑郁药物而被划分。

将每一项个案研究确定的有效率,即在总的病人中,治疗有效的比率,通过 1995年分析时采用的加权后进行汇总比较门诊和住院病人不同抗抑郁药物组间总的疗效差异,以及所有病人(包括住院病人和门诊病人)因治疗副作用或无效而脱落的比例。结果发现,以文拉法辛为代表的 SNRIs,无论是住院病人还是门诊病人,总有效率均最高,而任何原因引起的脱落率最低。

2. 成本 每一类药物的成本取决于以下各种条目:即全科医生诊视和随访、精神科医生诊视和随访、住院治疗(每天)、全科医生医疗服务、ECT(每次)、心血管医生会诊、实验室检查和药物使用(每月)。

### 3. 成本—疗效分析

(1) 参数 决策树模型假定为 6个月治疗时间,对于治疗有效的决策树模型的每一个分支,症状缓解的天数取决于最初治疗 4周后记录的天数。然后将这一分支得到的数值乘以这一分支的可能性就可计算出每一种治疗的症状缓解预期天数。与临床疗效和脱落率相结合,即可合计产生该类药物的总体价值。成本和症状缓解日分析得到的其他成本参数有:治疗一个病人的预期成本,症状缓解日每天的预期成本,每一治疗有效病例的预期成本,每一治疗有效病例的增量成本,以及症状缓解日每天的增量成本。

(2) 结果 每一例分析中,SNRI(文拉法辛)的数值都一致。所有的比较分析都证实文拉法辛优于 TCAs和 SSRIs。这一点从增量分析的结果里可看得很清楚。对于门诊病人,与 TCA治疗相比,文拉法辛治疗每个病人可节省 1 429加元,症状缓解日多 16.4天;与 SSRIs相比,每个病人可节省 270加元而症状缓解日多 5.6天,每 1 000病人中多 24例治疗有效。对于住院病人,相对于 TCA治疗,文拉法辛治疗每个病人可节省 917加元,症状缓解日多 9.1

天,以及每 1 000病人中多 60例临床治疗有效;与 SSRIs相比较,每个病人省 1 265加元,多 3.2天症状缓解日以及每 1 000病人中多 19例治疗有效。

4. 敏感性分析 敏感性分析是将文拉法辛治疗有效率的 95%可信区间估计下限和 TCAs和 SSRIs治疗有效率的 95%可信区间估计上限纳入模型进行数据分析,从而显现出文拉法辛最差的治疗情况。灵敏度分析的结果强有力地支持了对门诊病人初步分析时得到的结果,而对于住院病人的治疗,结果并不清楚,可能是由于研究用于判定有效率的病例数较少。因此研究者认为,在成本—效果方面,文拉法辛优于 TCAs,且即使在最差情况下,也与 SSRIs大致相同。

### (三) 小结

抑郁障碍是一个常见慢性、高复发率和可治疗的疾病,但由于临床医生的识别率较低、病人对抑郁心境的表达缺乏,以及社会对抑郁障碍危害的认识不足,使得其所致的疾病损失和疾病负担居高不下。近年来的药物经济学研究提示,SSRIs为代表的新型抗抑郁药,由于其疗效肯定、副作用小、病人复发率低等特点,使得抑郁障碍的总医疗费用明显低于其他抗抑郁药的费用支出。

(季建林)

## 第三节 有关抑郁障碍病因学的若干问题

尽管抑郁障碍的确切病因至今远未彻底阐明,但国内外研究者在生物或社会心理等致病因素方面已做了大量深入地探索。该领域所获得的线索和若干问题,近年来正成为精神疾病病因学研究的热点,不仅在诊断学上形成了一些对抑郁障碍的新认识和新观点,进而在分类归属上提出了不同的方案和更新;而且在治疗学上无疑促进了精神药物(新一代抗抑郁药)和心理治疗等各种干预方法的发展,为精神科临床治疗手段的选择提供了较大的空间。反之,通过基础研究的成果结合临床诊疗实践的验证,也必将推动最终揭示抑郁障碍病因的进程。

目前,在主流上研究者已基本达成共识,抑郁障碍的发生,是生化、遗传、精神动力及社会环境之间相互作用的结果。对于抑郁障碍病因的理解,一方面需要考虑这些因素对抑郁障碍发生的综合作用;另一方面应正视不同患病个体构成致病的各因素侧重比例可能各不相同。有人认为,不论以哪种因素为主所致的抑郁临床表现,其最后通道都会通过人类大脑特定部位生物化学物质的一系列改变而形成。换言之,人类产生抑郁情绪是有其相应物质基础的。

抑郁障碍的致病因素习惯上可分为生物因素、遗传因素和社会心理因素。此三大因素的划分只是为了叙说方便而已,彼此很难截然分开,例如,社会心理因素和遗传因素可影响生物因素(如影响某种神经递质的含量),生物学和社会心理因素亦可影响遗传的表达(起到“扳机”作用),而生物学和遗传学因素又能影响个体对社会心理因素的反应(易感素质与应激的理论)。

## 一、生物学因素

### (一) 神经病理解剖

Sapolsky RM(2002)综述了过去10年里有关抑郁障碍与中枢神经系统萎缩关系的一系列的研究报道。

这些研究严谨而有良好对照,设有大脑总体积的对照,并排除了某些变量的影响如抗抑郁药物、电抽搐治疗或酒精使用等,最终证实了海马萎缩的存在。其中,Czeh等的研究示,萎缩集中在对学习和记忆至关重要的大脑海马结构。海马体积减小20%可解释抑郁障碍伴随的认知缺陷。不仅如此,还发现抑郁障碍病程越长,萎缩越严重。但海马萎缩的发现随之带来了一些需解答的问题:

第一,萎缩是持久的吗?目前看起来似乎是这样的,因为在抑郁缓解后,萎缩甚至会持续存在达数十年。而且,萎缩并不随缓解期的延长而减轻。

第二,海马萎缩是抑郁障碍的结果还是在抑郁障碍之前就已存在,甚至可能使病人更容易产生抑郁障碍?后一种看法缺乏依据,目前多数意见认为这种形态学上的改变是抑郁障碍生物学改变的后果。

第三,这种持久萎缩的细胞基础是什么?有关这一问题存在一些可能的答案,都立足于抑郁障碍的各种产生方式,归根结底,抑郁障碍是一种与应激有关的疾病。持续的应激对海马形态有三方面不良作用:①可减少海马神经元树突的形成,尽管神经细胞体积缩小会继发海马总体积萎缩,但随着应激的减弱回缩的树突很容易恢复生长;②应激的另一不良影响是对成人海马神经元合成的抑制;③应激会使海马原先存在的神经元丧失。应激所致的神经合成抑制和(或)神经毒性可能与海马萎缩有关。大量尸检研究报告了对抑郁障碍病人大脑额叶皮层细胞计数的结果,表明有细胞丧失。

第四,什么是体积缩小的中介作用?目前的推测是糖皮质激素(又称皮质醇)的作用。应激反应可使肾上腺分泌类固醇激素,多年研究发现它们对大脑有多种不良影响,尤其对含大量糖皮质激素受体的海马。这些作用包括树突的回缩、神经元合成的抑制和神经毒性。另外,Cushing综合征(继发于肿瘤的皮质醇分泌过多)中也有海马体积的缩小。大约半数的重性抑郁障碍病人都有皮质醇分泌过多。最后,在这些证实有海马萎缩的研究中,皮质醇水平最高的病人抑郁最严重。

第五,有否相应的治疗对策?Czeh等的研究回答了此问题。许多研究使用了啮齿类动物,发现一些抑郁障碍的标准治疗方法如抗抑郁药物或电抽搐疗法可以作用于海马,对重症抑郁的一些变化产生对抗作用。例如,一类抗抑郁药物可预防应激诱导的树突回缩。另外,抗抑郁药物和电抽搐疗法可增加成人海马的神经元合成。Czeh等的研究提示新一代抗抑郁药物噻奈普汀(达体朗)不仅在抑郁动物模型上对海马产生抗萎缩作用,而且显示了接受药物治疗的人类情况,提示噻奈普汀可预防很多应激诱导的变化,包括光谱系的改变、细胞增殖的抑制和海马体积的显著增加。

在与海马相关的抑郁障碍发生机制中作者提出了几种可能:①应激、创伤、无助、生物易感性→皮质醇浓度升高→抑郁障碍的情感症状→神经合成抑制,海马体积丧失→抑郁障碍的认知症状;②应激、创伤、无助、生物易感性→皮质素浓度升高→抑郁障碍的认知症状→神经元合成抑制,海马体积丧失→抑郁障碍的情感症状;③海马神经元合成受损→抑郁障碍的情感和认知症状→海马体积丧失。

总之,研究提示海马萎缩仅在患重症抑郁多年后才很明显。抗抑郁药物治疗可预防神经生物学的改变。资料也揭示了长期抑郁障碍病人海马体积缩小是由海马细胞增殖的抑制引起的,抗抑郁药物通过对后者的干预使海马体积正常。临床使用的多数抗抑郁药物通过增加突触间隙单胺类神经递质的浓度起作用。最后,Sapolsky RM认为,显而易见,抑郁障碍其实是一种生物学上的疾病,而不是某种态度或精神上的不足。

抑郁障碍神经解剖学变化的还涉及边缘系统基底神经节和下丘脑的病理变化。基底节和边缘系统的神经病理障碍(特别是非优势半球的刺激性损伤时)很可能伴发抑郁症状。基底节和边缘系统紧密相连,而且边缘系统在情绪的产生过程中起重要作用。抑郁障碍病人睡眠、食欲、性行为的改变,以及内分泌、免疫学和时相生物学检测的生物学变化,均提示病人下丘脑功能紊乱。

## (二) 神经生化

大多数生化病因假设理论认为,抑郁障碍与生物胺异质性代谢异常有关。有大量的研究报道,抑郁障碍病人有多种生物胺代谢异常。不少研究报道抑郁障碍病人存在生物胺水平或生物胺神经通路、功能乃至结构的异常。

1. 抑郁障碍的单胺学说 迄今为止,研究最多、了解较深的领域之一,即是5-HT和NE(去甲肾上腺素)。它们被认为是与抑郁障碍的发生关系最密切的2种神经递质。

(1) 5-HT Van Praag HM等(1970)发现抑郁障碍病人脑脊液5-HIAA含量低下,因此,Coppen A等(1972)提出5-HT功能异常与情绪低落以及自杀行为等存在关联。近年随着对SSRIs作用机制的研究又发现了多种5-HT受体亚型,使得5-HT递质系统与抑郁障碍发病的关系越来越受到关注。主要证据有:用利血平使5-HT耗竭可以促发抑郁障碍;具有自杀倾向的抑郁障碍病人脑脊液中5-HT代谢物5-HIAA含量下降;通过米帕明对血小板的粘附测定法发现,抑郁障碍病人中血小板5-HT的摄取功能也下降。SSRIs主要作用于5-HT的再摄取,也有些新型抗抑郁药物主要与不同亚型的5-HT受体结合,如奈法唑酮(Nefazodone)是5-HT<sub>2</sub>受体拮抗剂,而伊沙匹隆(Ipsapirone)是5-HT<sub>1A</sub>受体激动剂。长期采用这类药物治疗均会导致突触后膜5-HT<sub>2</sub>受体数目下降和5-HT再摄取功能下降。

(2) NE Schild Kraut J(1965)首先提出抑郁障碍发病的儿茶酚胺学说。他认为“某些抑郁障碍的发生与儿茶酚胺,尤其是NE在重要脑区的绝对或相对缺乏有关”。Bunney WE & Davis JM(1965)几乎同时提出了类似的学说。基础研究显示, $\beta$ 肾上腺素能受体功能下调(down-regulation)和临床抗抑郁剂效应的相互关系。有资料显示,突触前 $\beta_2$ 受体也与抑郁障碍的发生有关。突触前 $\beta_2$ 受体的作用是对NE的释放形成负反馈调节,因而阻断突触前 $\beta_2$ 受体的药物实际上同时作用于NE和5-HT2种神经递质系统。另有资料亦显示,抑郁障碍病人突触前 $\beta_2$ 肾上腺素能受体的激活,导致去甲肾上腺素释放减少。突触前 $\beta_2$ 肾上腺素能受体亦存在于5-HT能神经元中,并调节5-HT的释放量。当然,对NE系统具有强选择性的药物如去甲米帕明治疗抑郁障碍有效,强烈提示NE系统在抑郁障碍发生,至少在抑郁症状的表现中起着不可忽视的作用。

(3) 多巴胺 虽然NE和5-HT是与抑郁障碍病理生理学关系最密切的2种神经递质系统,但也有不少研究认为,多巴胺(DA)在抑郁障碍发病中同样发挥重要作用。有研究发现,抑郁障碍病人的脑脊液中多巴胺代谢产物高香草酸(HVA)含量下降,提示DA功能减退。降低DA水平的药物如利血平或疾病如帕金森病均与抑郁症状有关。而增高DA浓度

的药物如左旋多巴、溴隐亭、酪氨酸、苯丙胺和丁胺苯丙酮等可缓解抑郁症状。因此,最近关于 DA和抑郁障碍的关系,有2种较新的理论:一种认为抑郁障碍病人存在中脑边缘通路功能紊乱;另一种认为抑郁障碍病人可能存在多巴胺  $D_1$  受体功能减退。

除了 5-HT、去甲肾上腺素和多巴胺外,情绪调节的理论也涉及其他物质。包括神经递质(如乙酰胆碱、 $\gamma$  氨基丁酸、褪黑素、甘氨酸、组氨酸)、激素(如甲状腺素和肾上腺素)和神经肽(如内啡肽、脑啡肽、加压素、胆囊收缩素、 $\rho$ 物质)等。

2. 氨基酸和肽类物质 有资料显示,中枢谷氨酸系统作为主要的兴奋性氨基酸,与  $\gamma$  氨基丁酸(GABA)功能具有相互制约作用。谷氨酸的受体可分为两大类,一类与离子通道相耦联,可能与癫痫的发病有一定关系;另一类与 G 蛋白耦联,是谓代谢型谷氨酸受体(mGluR)。代谢型谷氨酸受体分为5个亚型。最新研究发现,mGluR<sub>2</sub>与抑郁障碍的发病可能具有一定关联。而 mGluR<sub>2</sub>受体拮抗剂可能成为新一代有希望的抗抑郁药物。抑郁障碍病人脑脊液和血浆中 GABA 含量下降。而三环抗抑郁药、MAOI、SSRI以及 ECT均可提高 GABA的  $\beta$  受体数目。

有研究示,神经活性肽类物质如血管紧张素(Vasopressin)和内源性阿片样物质在抑郁障碍发病中可能也有一定作用。然而,目前仍不能肯定氨基酸类神经递质特别是  $\gamma$  氨基丁酸(GABA)和神经活性肽(加压素和内源性阿片)在抑郁障碍的病理生理学中所起的作用。

3. 第二信使系统 有研究示,第二信使系统如腺苷酸环化酶和钙调素与抑郁障碍可能有因果关系。Risperidone是磷酸二酯酶的选择性抑制剂,在临床试验中显示有抗抑郁作用。据此认为 cAMP第二信使系统功能的高低与情感障碍的发病有关。抑郁障碍病人存在 cAMP功能的低下。当磷酸二酯酶被抑制后,cAMP灭活过程受阻,使其功能增强,进而起到抗抑郁作用。

与 G 蛋白耦联的第二信使除 cAMP外还有磷酸肌醇(IP)系统。受体与兴奋性配基结合后激活兴奋性 G 蛋白(G<sub>i</sub>)。G<sub>i</sub>激活磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 C(PLC)。后者作用于细胞膜磷脂双层内侧的磷脂酰肌醇二磷酸(PIP<sub>2</sub>),生成甘油二酯(DAG)和三磷酸肌醇(IP<sub>3</sub>)。IP<sub>3</sub>释放内质网中贮存的 Ca<sup>2+</sup>。而 Ca<sup>2+</sup>与 DAG共同作用,激活蛋白激酶 C(PKC)。PKC可激活许多胞浆蛋白酶,进而引发各种生物学过程,包括基因转录过程。IP<sub>3</sub>在功能完成后需要由肌醇-磷酸酶水解,重新释放出自由肌醇,再与 DAG合成为 IP,完成整个循环。据此推测,抑郁障碍的发病可能与 IP第二信使功能异常有关。

### (三) 神经内分泌

有关抑郁障碍病人神经内分泌失调的报道很多,临床观察也发现某些抑郁障碍病人常有神经内分泌反应的异常。但主要影响抑郁障碍的神经内分泌改变的是生长激素轴、甲状腺素轴和肾上腺素轴。

已如所知,下丘脑是神经内分泌的调节中枢,其自身也接受许多生物胺神经递质神经元的输入,接受来自不同神经递质系统的调节,如单胺类神经递质。故可认为,抑郁障碍病人所出现的神经内分泌功能调节异常可能主要反映了单胺类神经递质系统功能异常的结果。有人认为,某种特定的神经内分泌功能改变有可能是抑郁障碍的病因,但这种改变可能是更深层的基础脑功能异常的一种表现。

1. 下丘脑—垂体—生长激素(GH)轴 生长激素的分泌存在昼夜节律,于慢眼动睡眠期达到高峰。一些研究发现,抑郁障碍病人与正常人之间,生长激素释放的调节有显著差异。抑郁障碍病人这种峰值变平坦,即自身诱导睡眠刺激的生长激素释放迟缓。因此,当睡



眠异常是抑郁障碍的普遍症状时,与睡眠有关的某种神经内分泌标志便可作为研究的手段。例如,有研究发现,可乐定(Clonidine)所导致的生长激素诱导分泌增加的反应在抑郁障碍病人中变得迟钝。

2. 下丘脑—垂体—甲状腺(HPT)轴 甲状腺功能与情绪的关系在临床上被认识较早。甲状腺功能的亢进会伴发一系列的情绪症状,如焦虑、抑郁心境、激动、疲劳、情绪不稳等。而甲状腺功能低下的临床表现在不少方面可与抑郁障碍相混淆,如运动性迟滞、疲劳、性功能减退、抑郁情绪以及自杀倾向等。甲状腺功能低下所伴发的睡眠过多和体重增加有可能出现不典型抑郁障碍。有人认为,抑郁障碍病人可能由某种未知的自身免疫功能障碍影响其甲状腺功能,使其表现功能低下。有研究发现,约10%的抑郁障碍病人血清中存在抗甲状腺抗体。当然HPT轴的功能变化并非抑郁障碍特有,躁狂、酒依赖等病人中也可见到,故其临床意义有待探讨。

3. 下丘脑—垂体—肾上腺(HPA)轴 抑郁障碍病人HPA轴功能可发现异常,包括:  
① 昼夜分泌节律改变,即夜间分泌的谷底消失,出现高可的松血症;  
② 约50%抑郁障碍病人出现地塞米松抑制;  
③ 肾上腺腺体体积增大;  
④ ACTH刺激的糖皮质激素分泌增强;  
⑤ 脑脊液CRH水平升高;  
⑥ ACTH分泌对外源性CRH反应迟钝。另外,下丘脑以外的CRH系统功能调节方式不尽相同。有人认为,抑郁障碍病人脑脊液中CRH水平高主要反映下丘脑以外的CRH系功能状态。例如尸检发现,抑郁障碍自杀病人额叶皮层CRH受体减少,提示存在下丘脑以外CRH突触前释放增高和突触后受体功能下调的可能。有研究者给动物脑室内或特定脑区注射CRH,可致动物焦虑、抑郁样行为,并可用CRH受体拮抗剂来抵消这种行为。由此提示,脑内CRH的增高可能是抑郁、焦虑发生的基础。不同研究较趋一致的结论有,抑郁障碍病人糖皮质激素受体功能及对效应器官的抑制作用均低于正常人(据此发展了用于辅助诊断的地塞米松抑制试验(DST),相关内容见诊断章)。Holsboer & Barden(1996)动物模型研究发现,多种抗抑郁药物或ECT均可使糖皮质激素负反馈调节功能增强,同时重要脑区中II型受体结合率及mRNA含量增多。对治疗具临床意义的观察是,用药2~3周后这种变化也出现,与抗抑郁药出现疗效的时间正好相符。抗抑郁药物增加II型受体数目或功能的体外试验也有类似发现。

抑郁障碍病人还可伴有其他激素分泌节律改变,包括:褪黑激素夜间分泌的减低,色氨酸所控制的催乳素释放的减低,促卵泡激素(FSH)和黄体激素(LH)基础水平的下降以及男性睾丸酮水平的下降等。

#### (四) 神经免疫学

人体中枢神经系统的生理功能与免疫系统密切相关,内分泌系统在其间起桥梁作用,对此已久为人知。有报道,持续发生的兴奋性或抑制性应激事件都会影响免疫系统的功能,如居丧者中存在免疫异常,年长、男性病人的免疫功能改变较为突出。免疫功能改变主要为细胞免疫反应下降、HPA轴的调节紊乱、下丘脑对免疫系统的调节异常,而免疫功能改变也可能成为抑郁障碍的原因。

最初证据来自各种细胞因子水平升高时的行为症状,包括抑郁情绪,还有疲乏、倦怠、衰弱、厌食、贪睡、社交孤立、快感缺失、痛觉过敏及注意力不集中等。有人称此免疫功能改变为“趋炎细胞因子”,包括:白细胞介素(IL)2和3,肿瘤坏死因子、干扰素 $\alpha(\beta)$ 等。在重症抑郁障碍病人中也发现有白细胞介素6和快反应蛋白(如触珠蛋白、C反应蛋白、 $\alpha_1$ 酸性糖蛋白)的水平升高。由此可导致L-色氨酸含量及脑中5-HT水平下降。另外,白细胞介素

1可通过直接抑制受体功能而阻断糖皮质激素对靶组织的作用,损害其负反馈调节功能而致 HPA轴功能亢进。

抑郁障碍与免疫功能的关系,受内分泌、神经系统活动因素的影响甚多。有人提出,在病因分析时需注意两点:①凡能影响内分泌功能的精神障碍或生活事件,均可能对免疫功能造成影响;②免疫功能的改变,对神经、内分泌系统存在反向调节。简言之,抑郁障碍与免疫功能改变可能互为因果。

### (五) 神经生理

**睡眠与脑电生理异常** 抑郁障碍病人常见早醒,也可有入睡困难、眠浅或嗜睡等症状。睡眠脑电变化的主要发现有:睡眠延迟、快动眼睡眠潜伏期缩短、首次 REM时程延长、 $\delta$ 波睡眠等。电生理研究发现  $P_{300}$ 和  $N_{400}$ 潜伏期超长。抑郁障碍病人睡眠节律异常以及全睡眠剥夺对抑郁障碍有短期疗效,提示睡眠节律改变在抑郁障碍发病中具有重要意义。动物实验研究显示,许多常规抗抑郁治疗对调节机体内部生物钟有效。有一种“促燃(kiörlding)”学说认为,重复阈值下刺激某一神经元最终会导致动作电位,重复阈值下刺激大脑某一区域会导致癫痫发作。抑郁障碍病人可能存在大脑颞叶皮层的促燃机制,而致神经活动不稳定。

**脑影像学** 现有的脑影像学研究显示:部分具有精神病性症状的抑郁障碍病人,尤其是男性,CT结果示脑室扩大较明显,磁共振成像(MRI)对照研究也发现,重症抑郁病人尾状核体积和额叶体积减小,海马  $T_1$ 松弛时间异常;采用单光子发射成像(SPECT)或正电子发射成像(PET)的脑血流观察示,部分抑郁障碍病人大脑额叶皮层血流量减少,而基底神经节、丘脑中部和杏仁核部位的血流量却增加。这些研究尚待可重复的结论。

## 二、遗传因素

毫无疑问,遗传是抑郁障碍产生的因素之一,但其遗传传递方式则迄今并不十分清楚。有人认为,抑郁障碍不如双相情感障碍的遗传倾向明显。然而,现有的遗传研究资料,为进一步探讨提供了很好的线索。

### (一) 基因连锁研究

有研究者采用限制性酶切片段长度多态性技术(RELRs),对特定基因或基因标记与抑郁障碍的关系进行了探索性研究。初步结果涉及第5对染色体的  $D_1$ 受体基因、第11对染色体的酪氨酸羟化酶基因与儿茶酚胺合成限速酶基因。但这些研究结果尚待重复证实。

性染色体的研究仅涉及双相情感障碍,已发现 X染色体上含有色盲基因和葡萄糖磷酸羟化酶缺乏。最保守的推测仍然只是一种可能,即对某些病人 X连接仅是一个发生因素。

### (二) 家系调查

抑郁障碍的家系调查发现,先证者一级亲属中抑郁障碍发病率较正常人一级亲属高2~3倍。这种差距随被调查者与先证者血缘关系的疏远而缩小。例如,舅父(二级亲属)可能比同胞兄弟(一级亲属)受累较少。有资料示,父母双亲中若一方患重症抑郁,其子女患抑郁障碍的几率是25%。

### (三) 双生子调查

双生子调查的主要发现是单卵双生子重症抑郁同病率约50%,而异卵双生子重症抑郁同病率为10%~25%。

#### (四) 寄养子调查

有人认为,进行家系或双生子调查尚不足以完全确证遗传因素的作用,因不能排除家庭环境的影响,进而发展了寄养子研究调查。对象为父母患抑郁障碍的子女,出生后寄养到别的正常家庭。约 2/3 寄养研究发现,重症抑郁具有较明显的遗传倾向。寄养研究还显示,被寄养与非寄养孩子的抑郁障碍患病率近似,而收养家庭双亲抑郁障碍患病率与一般人群相近。

### 三、心理社会因素

在此,主要讨论与应激有关的环境因素以及各种心理学理论。

有人认为,环境因素对抑郁障碍的发生作用较为重要。一般认为,遗传因素导致易感素质,而环境因素则促发抑郁障碍。当然,易感素质也与早年生活经历等环境因素影响有关,不尽然为先天遗传。

#### (一) 环境因素

▮生活事件与环境应激事件 有资料证实,严重的生活事件,尤其是特别亲密者的死亡或亲密关系的丧失,可发生在抑郁发作之先。然而,抑郁障碍病人中有恶性生活事件的比例并不是很高,不超过 20%。临床观察发现,抑郁障碍初发者发作前出现应激事件的几率较高。一种解释是“首发改变论”,即应激生活事件会产生脑生理活动的持久改变,会改变一些神经递质系统和信使系统的功能状态,继而出现神经元丧失、突触减少等结构形态改变。这样就使病人处于易发状态,再次发作可不需明显应激事件促发。应激事件到底是直接病因还是促发因素,尚无定论。采用所谓“易感素质和环境因素过渡状态理论”可能是比较有说服力的解释之一。

▮病前人格因素 易感素质部分反映了人格特征,有不少文献作了探讨。然而,目前尚缺乏特定的人格特征或人格类型,可特征性地作为抑郁障碍发生的预测指标。有人认为,人群中所有个体,无论属何种人格类型,均可在适当的环境下罹患抑郁障碍;但也有观点认为,某些人格类型,如具强迫人格或歇斯底里人格特征者,其抑郁障碍的易感性,可能比反社会人格、偏执人格或其他倾向外部投射(表面防御机制)的人格特征者更大。

#### (二) 心理学理论

有关抑郁障碍发生的心理学理论很多,现简略介绍精神动力学理论、学习理论和认知行为理论的观点。

▮精神分析理论 20世纪早期,精神分析学派对精神疾病的解释占主导地位。Karl Abraham(1911)写了第一篇关于抑郁障碍的精神分析理论文章。证明抑郁障碍是一种无意识冲动,是性压抑和攻击性内驱力的结果。Abraham以后的著作受西蒙·弗洛伊德影响很大。他认为,抑郁障碍和躁狂在一定范围内可被理解为由于“丧失感”所促发,并且由于个体回归到了性欲发展的口欲期和肛欲期而更加明显。在成人,这种回归是因为易感受性(口腔欲望过度严重状态)以及与童年期严重绝望感相结合所致。按照弗洛伊德关于正常悲伤及病态抑郁的内向投射概念,Abraham在他的文章写到:“他们(病人)的矛盾情感所导致的严重冲突,只有当他们把原本指向客体的敌意转而指向自己时,这种冲突才能得以解决。”并强调童年经历对成年期障碍的影响,将抑郁障碍看做对亲密者所表达的攻击,以及未能摆脱的童年压抑体验。另有一些精神分析家认为,抑郁障碍是存在于自我与超我之间的矛盾或自我内部的冲突。

与 Abraham 相同,弗洛伊德也强调躯体因素作为个体抑郁障碍发作前兆和临床表现的一部分的重要性。比如,个体白天情绪的变化,是不能用心理学理论来解释的。后来的精神分析学派(如 M Klein 等)尝试扩展弗洛伊德的思想,进一步融合并发展了自尊心理学、客体联系理论和自我心理学。

**习得性无助理论** 学习理论采用“习得性无助(learned helpness)”解释抑郁障碍的发生。动物试验中发现,将动物放入一个无法脱逃的处境中,反复给动物以电击并使其不能逃脱。开始时动物会拼命试图摆脱。一段时间后,它会完全放弃逃跑的尝试,了解到无法摆脱这种处境,习得了这种训练,处于无助状态。而抑郁障碍病人中可以发现类似的无助体验。若临床医生给抑郁障碍病人灌输一种抑制感,使病人获得一种对自我当前状态的控制和支配感,抑郁障碍状态可能得到改善。

**认知理论和行为模式理论** 认知理论认为,抑郁障碍病人存在认知上的一些误区和认知性曲解,普遍地对生活经历产生扭曲的体验、消极否定性的自我评价、悲观和无助,引起行为和情绪上的症状。临床判断上,可通过诸如录音和有意识地改变病人思维等行为作业,来验证这种消极的认知。认知治疗的目的是辨认这些消极的认知误区,采用行为作业方法来矫正病人的思维。

20世纪中叶出现了 3种行为模式理论:

其一,Beck 倡导的抑郁障碍认知—行为模式认为,当病人对生活事件产生认知水平的错误理解时就会导致抑郁障碍。这一理论的核心概念是抑郁“认知三联症”:① 负性自我评价;② 对既往事件的负性解释;③ 对未来的负面看法。其中最基本的是抑郁障碍病人以一种负性方向来歪曲自己的体验,并以此来理解世界。典型的认知扭曲包括“武断地做出结论(假设一个负性事件是由自身所致)”;“选择性抽象(注意的焦点限于负性内容而不正视正性内容)”;“夸大化和缩小化(过分强调负面而忽略正面)”,以及“不正确的标记(给某个事件贴上错误标记,然后针对标记产生反应,而不针对事件本身)”。

其二,Levinson 认为,抑郁障碍可能因“正性强化不足或不适当”所致。日常生活中常有 2种发生方式:① 缺乏正性强化的环境(如独自工作和大规模的失业);② 个体不能从强化中获益(如由于社会技能差导致的孤僻)。不适当的正性强化可能导致一种烦躁不安焦虑情绪的恶性循环。行为的退缩在一般情况下即可得到这种强化,使自我评价降低,无望感和分离感增加。

其三,Seligman 在研究抑郁障碍的动物模型时发展了无助感习得理论。实验动物在给予一种随机的难以躲避的刺激后会对任何刺激均表现出情绪低落。将这一现象推广到人类,Seligman 的理论认为抑郁障碍可能是由某种处境所致,在这种处境下个体丧失了对负性生活事件的控制,这种负性生活事件可以是现实存在或想像中的。因此对抑郁障碍病人可采用行为奖赏和正性强化方法治疗。

(朱紫青)

## 第二章 抑郁障碍的诊断问题

本章依次讨论抑郁障碍的临床特点、分类、诊断标准、病史采集、临床检查、鉴别诊断、实验室检测和临床评定,最后列出临床常用的几种症状评定量表。

### 第一节 抑郁障碍的临床特点

抑郁是一种心境状态,抑郁心境是人们常见的一种体验。正常人的抑郁心境体验多种多样,例如,对应激、挫折的正常适应反应、丧失亲人所表现的悲伤、短暂的悲观感和失望感等,都是普通人群日常生活中十分常见的体验。因此,对需要医学干预的抑郁障碍的临床特征,有必要给予明确。

#### 一、抑郁障碍的主要特征

世界精神病学协会的抑郁障碍防治国际委员会(WPA/PTD),在1997年出版的《抑郁障碍教育计划》核心手册中列出了各类抑郁障碍的共同临床表现:

##### (一) 心境和情感

悲伤,对愉快或不愉快的事件反应迟钝,动机降低,兴趣和(或)快乐丧失,情感缺乏,空虚感,情感平淡,焦虑,紧张,易激惹,沮丧感,愤怒。

##### (二) 思维——认知

注意力下降,犹豫不决或踌躇,丧失自信或自尊,无价值感,无理由地自责或不恰当的罪恶感,无助,悲观,无望,想死和自杀观念。

##### (三) 精神运动活动

迟滞:身体活动缓慢,木僵,面部表情贫乏或缺乏表情,人际交流差或缺乏交流,激越:不安,烦躁,无目的、失控行为过多。

##### (四) 躯体表现

基础生理功能的改变:失眠和(或)睡眠过多,食欲和体重的降低或增高,性欲下降,精力的改变:疲劳,衰弱,精力下降,缺乏活力;身体感觉的改变:疼痛,压力感,寒冷感,肢体沉重,其他任何含糊、不能区别的感觉;内脏症状:胃肠道主诉,心血管主诉,其他的身体功能的含糊主诉。

#### 二、抑郁障碍的临床描述

抑郁障碍的临床表现有不少划分方法,但无一被广泛接受。有人认为,其症状大致可简单归为三类:①正常体验的夸张:例如悲伤或内疚感,当这些体验强烈、频度高,或者与环

境刺激或心理状况明显不相称时被视为症状；② 正常能力的损害：例如丧失快乐感，丧失兴趣感；③ 由其他症状演变而来：例如严重的自责自罪演变为罪恶妄想。另外，注意和记忆障碍，其他如情感、精力、思维等方面的异常，以及躯体症状等，被称为抑郁障碍的相关症状。

据此，以下按描述精神状态的顺序来划分症状，外貌和行为异常列在最后。

### （一）痛苦的情感体验

**抑郁情绪** 是抑郁障碍的背景症状。多数人将抑郁情绪定义为悲伤、痛苦或沮丧。这种情绪非常痛苦和压抑，无明显原因所致。常将抑郁情绪的特殊性质描述为好像一团乌云即将降临。病人感觉心情沉重，自己已被痛苦压垮，毫无原因地流泪。极度不愉快常使思维带有抑郁色彩，病人将此体验为沮丧、无望、绝望、不满足、孤独、无欲等。一位病人写到：“抑郁导致的灰色恐怖的细雨如同躯体痛苦一般……我觉得这种恐怖像有毒的雾瘴，在我头脑里旋转……”（Styron, 1991）有些病人会巧妙地掩饰他们的情绪变化，也仅有极少病人主动诉述自己的抑郁情绪。严重的抑郁障碍常大悲无泪，处于麻木状态。社会文化习惯会使抑郁情绪以另外的形式出现。临床医生习惯用“情绪低落”来描述，所谓情绪低落，指在一段时间内（一般 $\geq 2$ 周）情绪持续消沉、不愉快，属于负性情绪的增强。病人感觉心情很坏，悲观郁闷，忧心忡忡，愁眉苦脸，唉声叹气，说话声音低沉缓慢，动作迟缓，行为减少，不愿与人交往；自我评价过低，缺乏信心，对任何事物都失去兴趣，觉得度日如年，有生不如死之感。严重者心情极度不愉快，自责自罪，拒食，对生活失去信心，甚者出现自杀行为。

**焦虑** 焦虑是抑郁障碍最常见的伴发症状之一，尽管病人很少说出这个词。一位抑郁障碍病人说道：“惊恐和烦恼占据了我，伴随着内脏的恶心想……一群飞翔的小鸟使我停下，恐惧地注目……我已感到了疯狂的翅膀掠过……”（Styron, 1991）它被体验为一种不安的预兆，好像可怕的事情将要发生。病人常常伴随一些自主神经系统症状，包括口干、心悸、发抖、出汗、面部潮红，以及胃部不适感、窒息感、难以呼吸、眩晕、眼花等。这些症状非常明显，以至被误认为躯体疾病的表现，这样又会加重焦虑。焦虑可能进一步发展为惊恐发作和恐怖性回避。很多病人早上很早醒来，出现焦虑性沉思和躯体症状，感到自己难以面对即将开始的一天。这是诊断抑郁障碍的一项有用指标。焦虑可以带上认知的色彩，特别是悲观、自尊心低下、死亡的先占观念等认知问题。病人感到危险、丧失、耻辱即将来临，或即将引发争吵，朋友或亲戚即将死亡，世界就在自己的肩上，即将陷落。病人有一种对崩溃、疯狂、死亡或永恒诅咒的恐惧。

**激越** 指伴有运动不安的严重焦虑。病人感到焦虑、不安，自述不能安静下来。他们可能不停地绞手指，或慌乱地找一件物品，或不断地变换位置，严重时完全不能坐下来，不停地踱步，或不断地扯自己的衣服。他们好像受到惊吓的样子，惊奇地睁大眼睛，半张着嘴。激越常伴随烦恼。病人不能逃避一连串充满焦虑的痛苦思想。激越病人主观感觉慌乱，总想到某个地方去，但又不知该到何方。一位男性将此感觉描述为可怕的、被纠缠的烦恼。另一位女性病人感到自己进入了一种恐怖的神经兴奋状态：“我知道必须做一些事情，但我不知道该做什么。”激越必须与静坐不能（以运动不安为表现的抗精神病药物锥体外系副作用）、强烈的兴奋状态、刻板运动等相鉴别。静坐不能缺乏主观焦虑或焦虑不明显，强烈的兴奋状态常具有攻击性和突发性，刻板运动指精确地重复运动，通过重复运动可以缓解或减轻焦虑。

**易激惹** 伴随着悲伤和恐怖，抑郁障碍病人可有易激惹的情况，即当面临挫折时产

生烦恼和愤怒的阈值降低,表现为自我压抑的释放,或争辩、吼叫、争吵、情绪失控、扔砸东西,或采取暴力行为等过激行为。

**情绪波动** 抑郁障碍病人的情绪波动很常见,情绪变化得非常突然、剧烈。50%病人的情绪变化有节律性,其中大多数病人上午情绪最差,但有的病人在下午三、四点钟或晚上情绪最低。

**环境反应性与反常情绪** 在医院里很难评估病人对环境的反应性,但反应性好的病人通常在入院后症状立即改善,随后亲戚的探视、回家度假、目睹其他病人病情的好转以及愿意接受治疗等,均可使病人的症状发生显著的改善。反应性好并不意味抑郁的程度轻。病人可在某段时间内表现得很愉快,误导周围的人放松警惕,然后出乎意料地上吊自杀。

## (二) 正常能力的受损

**快感丧失** 失去享受快乐的能力。这是抑郁障碍第二个常见背景症状。在心理学上痛苦悲伤代表了快乐的反面意义,快感丧失则是对快乐的否定——失去快乐感。“他们完全不能从任何事物中感受到快乐。他们不能理解、相信或想到任何能使他们感到舒畅的事物。”(Richard Baxter, 1963)快感丧失只是情感症状的一部分,正如 Jaspers (1963)描述的“一种丧失情感的感觉与可怕的空虚——一种主观感觉到的空虚”相联系,快感丧失更与知觉迟钝、人格解体以及现实解体、情感体验不足和精力丧失联系紧密。快感丧失的人即使是在有高兴的事情发生时仍然不能体验到快乐,他们不会为好天气、受到赞扬、游戏中获胜或意外的横财而高兴,也享受不到与朋友在一起,从事自己所爱好活动时的快乐。Kraepelin这样描述这一症状:“(他)……对亲戚或过去喜欢的事无动于衷,所有的舒适和每一线光明都被拒绝。每一件事(包括朋友、音乐、旅游以及自己的工作)都对他不利,使他烦恼。生活对他好像是没有目标和意义了,(自然界)所有的欢乐都不能在他的心底产生一丝涟漪传送到大脑。”Lewis (1934)评价一些来自农村的病人经历“特殊痛苦”时写到:“他们不能享受田园、天空、树木和鲜花。”

**兴趣丧失** 兴趣丧失指兴趣爱好的范围减少、强度减弱,表现在工作和生活、消遣娱乐、探求知识、对衣食及外表的追求等方面。“兴趣广泛者逐渐放弃了爱好,园丁不顾种子已播撒到了地里。高尔夫球手让他的球杆烂掉。”(Max Hamilton, 1982)在两个主要的诊断系统(ICD-10和DSM-IV)中,兴趣丧失和快感丧失同属一项诊断标准。兴趣丧失也与情感和行为有关,有3种情况:①不能享受乐趣(快感缺乏);②失去预期的快乐和关注(失落感);③活动减少。快感缺乏与失落感的区别在于各自的神经生理机制障碍有所不同。此外,失落感还包含了无助无用感。活动减少可能继发于快感缺乏和失落感,但也可能是思考能力下降、注意保持障碍、恐怖性回避、疲乏、缺乏精力及运动迟滞的结果。尽管活动减少不是一个独立的症状,但由于兴趣丧失只能通过直观且易评估的行为改变来确定,因此在临床上仍然使用活动减少这一术语。

**精力丧失** 病人感到没有精力,似乎生命之泉行将枯竭。他什么也不想干,根本没有动力,即使勉强做点什么也感到力不从心和十分困难,实际上什么也做不好做不成。病人有时也想到必须振作精神,可怎么也振作不起来。病人痛苦地感到他似乎已从“根”上坏了:诉述记忆坏得什么也记不起来,完全丧失了思考能力,“连想都不会想”,脑子里空空洞洞的。无精打采,不想做事,自感疲惫不堪。用抑郁障碍病人自己的语言来讲:“好比一部生了锈的机器,运转非常缓慢。”“如同戴上一副墨镜来看天气,即使阳光明媚,却仍是灰暗阴沉。”

Kraepelin关于抑郁障碍病人“精力完全丧失”的描述具有无可比拟的精彩性：“他艰难地捱过一天又一天，缺乏精力和能量。他不能振奋起来，再也不能工作，不得不强迫自己干每一件事情，哪怕是最小的事情也要花巨大努力，即使是每天最常规的事务，起床、梳洗、穿衣也要通过艰难的努力才能去做，最终还是不能完成。工作、访友、重要的信件、商务等就像耸立在病人面前的一座座高山，因为没有足够的能量来对抗抑制状态，这些事情常常被搁浅。最终他放弃所有的活动，摊开两手，在痛苦中发呆。有时产生一种实实在在想躺在床上的渴求。”Kraepelin并没有将“精力丧失”看做是疲乏的体现，而看做是一种由于极端的害怕和悲观产生的“精神抑制”表现，病人无能力克服抑制状态去从事各种活动。Janet(1934)持同样观点：“精力不足本质上是害怕行动、逃避行动，它是阻止行动的一种方式。病人经常试图用对抗的方式去替代应采取的行动，结果是放弃行动。”

目前很多人认为这些概念更接近于强迫性缓慢。精力丧失现在被看做是不能由意志所克服的、过分的疲乏、倦怠和筋疲力尽。其他人，例如Wing等(PSE的制定者，1974)将精力丧失看做是精神性迟滞的轻度表现。精力丧失也可能与疑病观念有明显的联系。尽管上述观察提示精力丧失不是单一的现象，但“几乎每天疲乏或精力丧失”仍然作为DSM-IV重症抑郁障碍操作性定义的一个条目。同样地，“精力减退或疲乏感增加”被ICD-10作为抑郁综合征的一个主要特点。了解精力丧失的一个有用的提问是：“即使是您并没有拼命工作，您也会在白天或晚上感到疲乏或筋疲力尽吗？”要注意鉴别这些现象是抑郁障碍病人的主观感觉的精力缺乏，还是由于躯体疾病导致的客观的精力丧失，尽管鉴别起来非常困难。病人还抱怨自己懒散，精力耗竭或疲乏。他们的肢体像灌了铅，失去了活力，有某种不适当感，或形容自己被耗竭了，太虚弱了，不能动弹，行动缓慢几乎达到瘫痪的程度。Styron(1991)曾写到：这好像精神能量完全被压制了一样。病人的亲友指出，他们忽略自己的孩子、饮食、家务、个人清洁卫生。病人也常因工作效率低而被迫停止工作。筋疲力尽，加上入睡困难使得病人极端痛苦，难以忍受。

**行为迟滞** 约50%抑郁障碍病人感到行为缓慢，称为迟滞。可表现在很多方面，如走路非常慢，整个精神检查过程中呆坐不动。病人的语言缓慢、犹豫，显得有气无力，每一句话都很简短，很少超过10个字，回答问题时很少超过一句话。应答也很迟缓，需要较长时间才能做出回答，每个词句之间也有很长的停顿。

精力缺乏、思考困难和行动迟滞被称为精神活动抑制，许多教科书遵循这一原则将思维和行为的普遍迟缓称为精神运动性迟滞。这一做法因过分强调客观症状，忽视了主观的迟缓体验这一核心现象而受到质疑。Lewis认为通常所观察到的语言和运动迟缓并非思维迟缓所致，而是因为注意分散，先占观念和思考困难所致。他所见到的病人中，没有人诉述自己的思维速度变慢或内容变少，许多看起来讲话很慢的病人描述自己的思维是杂乱的，不少抱怨自己运动迟缓的病人在客观检测中并非如此。这些发现提示应当尽量少用迟滞来描述运动缓慢的主观感受，但对此尚未达成共识，由此也曾影响到DSM-IV和ICD-10的撰写。

**思考能力下降/注意受损** 抑郁障碍病人的思考困难表现在难于做出决定，思维反刍，注意保持困难等。“他们是多变的……在各种场合听信不同的劝说……动摇不定，优柔寡断，不能冷静思考……就像一个被跳蚤咬了的人一样，他们的思绪不宁而混乱多变。”(Robert Burton, 1621)在启动和组织思维、回忆等方面也很困难，偶尔可见思维速度变慢。Lewis描述为多数病人持续性地思维云集，思维奔逸，思维难以停止。同样，Kraepelin写到：病人感到头脑中充满许多思绪，新思绪不断涌现导致思维混乱，这使得病人思路模糊、混杂、



缺乏中心。许多病人看起来思考困难和思维缓慢,实际上是因为思维缺乏组织,而非思维本身的迟缓所致。另外,有的病人将他们的注意力不集中描述为好像思维被夺走了,严重者在阅读时只能读几行,看电视只能坚持几分钟,也不能进行有效的交谈。抑郁障碍病人还会感到他们难以参与到别人的交谈之中,不能集中自己的思维,头脑沉重,思路茫然而混杂。记忆丧失也是常见表现,病人不能运用过去的知识,常忘记了东西放在哪里。这些思维方面的困难与不断加重的丧失感相互作用,以至于使病人每一时刻都充满了沮丧之感(Styron, 1991)。难以做出决定,有时可表现为病人在思考最简单事情时也显得犹豫不决,甚至完全没有反应。

### (三) 躯体症状

**食欲/体重下降** 病人一般都对饮食缺乏兴趣,觉得食物没有味道,偶尔出现食欲增强,或发作性的饥饿感和暴食。食欲可以很快地变化,食欲下降的程度也各有差异,轻的不想进食,严重者则完全拒绝进食,在照料者的竭力劝说和诱导下才能进食。拒食行为可能继发于食物有毒的妄想,拒绝饮水则可迅速威胁生命。据 Kraepelin 描述,体重的明显波动可能与体液平衡有关,体重下降最常见的原因是食欲减退,而非节食或躯体疾病所致。确定体重下降的标准是一月内体重下降程度大于 5%,或持续数月每月体重下降 2 磅(1 磅 = 453.59 克)。典型重症抑郁的体重下降特点是在急剧下降之后保持稳定不变,不像神经性厌食或其他恶性疾病那样,体重持续缓慢下降。有时体重下降没有明显的进食量减少。约 10% 的抑郁发作出现明显的体重增加,同时伴有睡眠增多的症状。便秘也是常见主诉,可能因肠道运动功能减退、进食减少或抗抑郁剂的不良反应所致,也可能是病人歪曲的疑病性认知的表现。

**睡眠障碍** Hippocrates 曾描述到,抑郁障碍病人睡眠极少或通宵不眠,甚至有的病人 2 年多来从未有过睡眠。Kraepelin 也报道,病人经常躺在床上数小时不能入睡,或被痛苦的念头、混乱而焦虑的噩梦缠绕,清晨醒后头脑不清晰、困倦疲乏,有的次日醒来后很晚才起床,有的可能整日卧床不起,持续几天,甚至几个星期。睡眠障碍有 3 种类型。上床后超过 1 小时才能入睡称为睡眠初期障碍或入睡困难,严重者需要 2 个小时以上才能入睡。中段睡眠障碍也很常见,表现为睡眠过程中经常醒来,醒后再入睡困难,或即将到应当起床时间前才能入睡。第三种类型表现为早醒,比平时至少提前 1 个小时醒来,提前 2 小时以上醒来称为严重早醒,这是 DSM-IV 中的症状标准。早醒后病人的情绪常处于一天中的最低点,这时发生自杀的可能性最大。有时可出现睡眠时间延长(睡眠增多)或睡眠节律紊乱,即白天睡眠多。有的病人主诉的与观察到的睡眠障碍不一致(主观性失眠),提示病人的病情较重、过分夸大,或具有疑病、虚无等思维内容障碍。

**性欲缺乏** 尽管性欲缺乏很常见,但病人却很少主动谈及。因此,需要适当的交谈技巧,比如在询问病人的食欲和睡眠情况时提及性欲方面的问题有助于了解这一症状。抑郁障碍病人常有性欲下降,表现为性交频率的减少、男性阳痿、女性性快乐缺乏、重症抑郁可并发闭经。极少数病人性欲增强。

### (四) 思维内容障碍

除了悲伤和焦虑情绪、兴趣减退、精力缺乏、思维联想障碍和躯体不适等症状以外,病人常有思维内容的异常,包括病态的先占观念和判断障碍等。严重的思维内容异常可产生超价观念和妄想,甚至使思维内容具戏剧性、古怪特点。

**认知异常** 认知异常的内容可涉及过去、现在和未来,也可关系到自身或外界。病

人思及过去时有明显的自责和自罪,想到现在则感到无助无价值,同时有明显的疑病观念。在病人看来外部世界毫无用处,缺乏意义,甚至对自己有害。对未来充满忧虑、悲观、无望、虚无渺茫。病人一般都有轻生想法,随之产生自杀观念。当突然感到无望和绝望时,更容易出现自杀观念。但有时自杀观念是自发的,难以预测。

**① 自罪观念和自罪感** “他们想像自己罪孽深重,不断地自我起诉,感到被上帝所遗弃”(Richard Baxter, 1716)。自罪感是抑郁障碍最引人注目的特征之一,75%病人有各种程度的自罪感,分为三类。① 病理性自罪感:病人因为一些别人看来不严重的事责怪自己,他们明明知道这样的想法太过分,但自己不能克制这种想法的出现。例如,病人认为自己怠慢了孩子、没有付账单、没有尽职尽责而责怪自己。也会认为自己伤害了朋友、做了不明智的决定而深感后悔。他宛如一个因偷了糖果而深感悔恨的孩子。病人也会责怪自己对父母忘恩负义,或因为患病而指责自己。自罪感还常伴有无价值感。② 罪恶观念:病人感到别人在指责自己,严重时觉得已受到他人起诉。他有自知力,知道这只是自己的看法而已,严重时罪恶观念可演变为被害妄想。③ 罪恶妄想:随着病情的加重,罪恶观念逐渐脱离实际,对疾病的自知力逐步丧失,病人夸大自己曾经在处理某些问题上的欠缺,把这看做是严重的罪行(妄想性记忆)。有时罪恶妄想显然是在过分歪曲事实,如有位病人宣称:“我是首恶,世界上没有比我更坏的人了。”病人认为自己犯了乱伦和通奸罪、杀害了家人、造成了火车相撞或空难事故、自己是恶魔,他不断地到警察局自首。罪恶妄想的内容也可能是病人认为自己影响到他人。例如,一位病人坚信自己使其他人患了病,另一位病人则认为只要自己一进食,就会有人被处死。应当仔细地鉴别病人的表现是妄想性回忆,还是对过去痛苦事件的回忆所引起的自罪感。例如,对自己过去的乱伦行为深感有罪可能是罪恶妄想,也可能是对此事件的真诚悔过。

**② 无价值感和自我贬低** 抑郁障碍病人过分低估自己的能力和价值,可以宽容他人,但严于律己做得明显过分,不相信自己有优点。重症抑郁病人认为自己一无是处,一钱不值。贫穷妄想较少见,如认为自己已经破产等内容。病人常述说别人不需要自己,不爱自己,自己不值得有朋友,对自己非常不满,缺乏自信,认为自己在各方面均是失败者,会失业,会颓废。若让病人列出自己的优点与缺点,他会列出一系列难以弥补的严重错误,有的病人甚至完全沉溺于自厌自憎的情感之中。很难将这种抑郁性的自我反对与病人病前一贯的自我评价态度区分开来。例如,病人工作上的失败,可能因注意损害、优柔寡断和精力缺乏等抑郁症状所致,也可能是病前即缺乏自信和过分自卑的结果。同时若有情绪的明显波动,并达到一定强度,明显偏离正常,则目前的自我贬低属抑郁障碍的表现。

**③ 疑病** 抑郁障碍病人有许多理由感到自己患了躯体疾病。“有的病人担心自己会患上自己曾听过、见过或知道的任何一种可怕的疾病。”(Robert Burton, 1621)他们以前患躯体疾病时可能有过情绪低、食欲差和疲乏,从而联想到自己现在患有躯体疾病;也会将抑郁情绪或肌肉紧张感受,视为头痛、胸痛,病人还会将焦虑发作时的自主神经症状视为自己患有躯体疾病的表现,当惊恐发作时则担心自己会死亡。虽然这些体验使病人想到自己患了躯体疾病,但尚未达到疑病的程度。然而,如果有了预期焦虑和担忧、情绪悲观,则常会出现疑病症状。随着对外部环境的兴趣下降,病人对自身躯体的感受性升高,出现先占观念,强烈痛苦地担心自己患了重病。他们越来越坚信自己的身体不健康、已腐烂或已患病,即使已有证据否定患病的可能性,仍不能动摇病人的疑病妄想,有时疑病妄想可能发展到极其荒谬的程度。也有的病人把自己患了躯体疾病视为自己罪有应得。Kraepelin描述到,病人认为自

己患上不治之症,痛苦地等待着死亡的降临。有的宣称自己有肺病或肺癌,或认为肚子里有绦虫、不能吞咽等。Lewis发现病人特别注意自己肠道的情况:“一切都乱了套……食物是挤进去的。”一名病人突然感到前额一片空白,于是他坚信自己已经中风了。还可见更荒谬的妄想,如认为自己的器官萎缩了、烧着了、烂掉了、大脑融化了、颅内充满了污物、关节已经崩解、昆虫正在体内孵化等等。病人还描述自己有剧烈疼痛、面部出现难看的皮疹、睾丸已经被挤碎、食物从肠子里掉到了阴囊中等现象。有虚无性疑病妄想的病人认为体内是空的,里面没有胃和肠,没有尿液产生,没有生殖器官等。

**⑤ 绝望—厌世感** “日月如梭,但我的生活毫无希望……于是我的灵魂被扼杀了,生不如死。”病人感到前途暗淡、不舒畅,生活没有目标,活下去没有意义(厌世)。几乎没有康复的希望,更多的痛苦和烦闷将接踵而至,自杀的想法萦绕于脑海,甚至变成自杀企图。认为一切希望破灭以后,自然地要选择自杀,这样才能使自己从难以忍受的痛苦中解脱,补偿自己的罪过。自杀行为发生前可有一些先兆,如出现即将与去世亲人重逢的想法,写遗书,安排后事,行为谨慎,提防别人发现自己的动机等。严重者担心自杀会影响到孩子和父母,从而自杀前先杀死这些亲人。自杀常发生在病人感到极度失望时,但也可能出现在抑郁障碍症状较轻的时候,这类自杀没有任何先兆,自杀行为往往继发于一种难以控制的自杀冲动,病人自己也说不清自杀的原因。虽然已经发现了许多自杀危险因素,但不一定都适用于临床。其中,无望、自杀企图、既往自杀史是临床上主要的三个自杀危险因素,Kraepelin认为精神运动性抑制可减少自杀的发生,但当迟滞减轻而仍有无望感的时候,自杀的危险增高。许多临床医生有这样的经验,即在看起来病人病情好转的情况下却发生了自杀。病人在做出自杀决定时常表现得相当平静,自杀计划也往往被愉快的表象所掩盖。自杀的讨论参见本书第四章。

不过,抑郁障碍病人对前途悲观失望也并非一定会产生自杀观念和行为。若病人感到治疗有困难,对治疗丧失信心,则接受治疗的依从性会下降,悲观厌世、认为人间孤寂、残酷的想法与其他抑郁症状互相影响。病人可能表现出一些思维内容障碍,如对世风日下深感无可奈何,坚信全球将面临灾难等。此外,有的病人还认为自己会对他人造成潜在的危险。Du Laurens(1597)报道,一个病人认为如果自己解小便,排出的尿液将会淹没整个城市。医生告诉他,这个城市正在遭受火灾,需要他的这种帮助,从而消除了他的这一症状。如今,病人更多地认为核灾难和金融危机即将迫近,有的病人相信通过拯救他人的方式也不可能治愈自己的疾病。灾难妄想常具有虚无的性质,如认为所有的一切都将摧毁,凡事将一无所成,甚至如圣经所描述,未来也会消失。

**⑥ 妄想** 如上所述,有时严重的认知障碍会导致妄想,主要有5种类型的妄想:① 罪恶妄想;② 贫穷妄想;③ 疑病妄想;④ 灾难妄想;⑤ 虚无妄想。一般而言,抑郁障碍的这些妄想与情绪协调,有时也可出现被害妄想、嫉妒妄想和躯体变形妄想等其他与情绪不协调的妄想内容。罪恶妄想、贫穷妄想、疑病妄想和灾难妄想如前已举实例。Cotard(1882)曾特别描述过疑病妄想和虚无妄想同时发生的综合征,其主要特征是具有否定内容的妄想,比如病人不仅相信自己的肠道丧失功能,而且宣称自己的肠子已不存在。这种虚无妄想的内容可指向自身的一部分,或整个自我、全世界,甚至未来。被害妄想通常表现如:病人认为被监视、被陷害、被某类组织追捕,病友是侦探或是秘密组织成员、食物被下毒等。病人因为有罪恶感,从而可能认为这种迫害是理所当然的,但有的病人对这些迫害表示愤怒,或公开宣称自己清白无辜。

### (五) 少见的非特征性症状

**亵人格解体** 人格解体虽不是抑郁常见症状,但一旦出现则往往较为严重。病人感到自己不真实,觉得自己在演戏,或是一个机器人,对这些异常体验病人一般具有自知力。虽然这些不真实感使病人极不舒适,但他们却很难用语言描述出来,只能用一些比喻来表达:“我有一种自己不真实、濒临死亡的可怕的感觉,身体好像是木头做的,我完全变成了另外一个人,机械性地去做任何事情。”Jaspers分析人格解体是由于丧失了对个体知觉性、主动性、时间上的延续性,以及个体与外界的区别感。它与快感缺乏、自我意识增强、疑病和消极观念也密切相关。

要注意人格解体与下列症状的鉴别:①感到不熟悉自身的某些部分;②变形恐怖症(感到事物的外表发生变化);③变形妄想;④认为一切均不存在等内容的虚无妄想。应该详细询问病人对于人格解体和现实解体的自身体验,有时会发现一些早已存在而被掩饰的妄想。人格解体绝非抑郁障碍具诊断意义的症状,正常人处于应激状态时会出现人格解体,伴随强烈的焦虑或感觉剥夺。许多其他精神疾病,如器质性疾病(特别是颞叶癫痫)、精神分裂症、广泛性焦虑和恐怖性焦虑障碍,也会产生人格解体。在极少数病人中,人格解体可作为现实解体的前驱症状出现。ICD-10将此种情况称为人格—现实解体综合征,DSM-IV中仍称为人格解体,作为分离型障碍的一个亚型。

**亵现实解体** 这是另外一种较少见但具明显特征的症状。轻度的现实解体症状表现为感到周围环境缺乏色彩,并感到周围的人和生物好像都在故意对病人隐瞒他们的感情,较严重的现实解体症状表现为感到周围任何事物均是人造的和不真实的,宛如演戏的舞台布景。有病人这样描述:“人们好像都变了,像机器一样,事物看起来都很神秘莫测,就仿佛我在梦中,或是在看电影。”Lewis分析这种现象与多种变化有关,包括:①环境感知的变化,如感到周围环境是非真实的、神秘的,如同演戏一般,缺乏生机;②意识状态的改变,如变得迷惑、混浊、神秘和错乱;③对生动表象的回忆能力丧失;④时间体验的改变。要注意将人格解体与虚无妄想鉴别。人格解体是一种体验而不是信念,病人对此体验具有自知力。

**3. 强迫现象** 20%~35%抑郁障碍病人可有强迫症状。通常是抑郁发作前的前驱症状,某些病人在抑郁发作过程中出现强迫症状,抑郁症状恢复后强迫症状仍未得到缓解。临床常见的强迫症状可分为以下几组:①强迫检查和强迫重复;②强迫整理;③强迫思维,内容多为造成自身或他人的伤害或发生意外;④强迫清洗;⑤强迫观念,强迫性穷思竭虑或强迫性不完美感。所有这些症状的核心是病人体验到这些想法和冲动是出自自身的,并在意识中是反对的,但病人仍必须接受并屈从于这些想法和冲动。他们认识到这些想法都是毫无意义、不必要的,并试图停止这种想法,但又无能为力。最终病人对这种想法和行为的有意识抵抗会逐渐消退。对某事或某物检查1~2遍是很正常的。许多情绪抑郁的人会忘记是否已经锁好门而返回检查,这种情况不叫强迫,除非他们明知已经锁了门,仍要反复检查才能放心。强迫性整理和洗涤也许是正常行为的夸大。判断其为病态的标准是这种行为占用了个体过多的时间并干扰了个体正常行为的进行。每天洗澡两次好像是一种强迫症状,但如果是一种症状,那么病人本人必须认为反复洗澡是不必要的并试图控制这一行为。强迫性整理和洗涤等仪式性行为通常是为了缓解某种强迫性恐惧,如害怕某种物品不按一定的方式摆放会弄伤别人,担心不反复洗涤会染上严重的疾病。严重时病人会因反复洗手以至于手部皮肤破损溃烂。抑郁障碍病人的强迫性思维常带有攻击性或猥亵倾向。病人因害怕弄伤自己或他人而不敢接触刀具,他们会有一种很强烈的冲动想在宗教仪式中大声喊

叫淫秽的词语,反复产生毫无意义的想要杀死某人或某人亲属的想法。这种强迫思维通常是为了避免有害行为的发生,但当自杀或伤害他人的强迫思维转变为妄想时,均是非常危险的。很多临床医生认为强迫症状可能与精神病的发展相联系。他们认为抑郁障碍病人的强迫症状具有二重性,一方面强迫症状提示病人的精神病倾向,另一方面又可防止精神活动的分裂(Stengel,1945)。

**幻觉** 由于悲伤和哀痛而常常会看见死去的亲友或听到死去亲友的说话声,这种现象是正常的。幻觉在抑郁障碍病人中较为少见,一旦出现,则多为听幻觉,多是第二人称、持续性的,与抑郁情绪相关的诸如犯罪、死亡、个人缺陷、疾病、被否定或受惩罚等内容的幻觉。通常是独立的症状,在病人的诸多症状中并不突出,内容不很清晰。Kraepelin报道他的病人曾听到地狱的劈啪声或钉绞刑架的敲打声,当病人听到某人讲话时,则声音多为病人的亲友,比如听到父母说“你给我们带来不幸”,或“你是一个肮脏懒惰的人”,或“你真该死”等。经详细询问后,可发现并非真正的幻觉而是错觉、误听,或并非来源于外界而是来自脑内的假性幻觉。Kraepelin生动地描述了病人如何将耳部血管内的血流声转变成诅咒谴责病人的语句。真正的幻觉常出现于夜间,病人感觉声音来源于体内,如听到声音从胃部发出。命令性听幻觉的内容多为命令病人自伤、伤害他人或去做某事。应详细询问病人,确认病人是否存在被动服从表现,即病人感到在某种外力控制下不得不服从这些指令。伴有被动服从的命令性幻听提示病情有加重的趋势。

抑郁障碍病人可有视觉歪曲症状,如病人看到一张恐怖的面容或看到窗户上出现阴影,或是看见食物中有虫子在蠕动等。对抑郁障碍病人而言,真正的视幻觉很少见。病人所产生的视幻觉,内容多与自杀有关。当病人看到一个清晰的套索影像,则认为这是暗示自己应该上吊自杀。其他形式的视幻觉更少见,偶有嗅幻觉,如闻到房中或自己的身体发出强烈的腐烂物质的恶臭。抑郁障碍病人也可同时出现涉及多个感觉器官的幻觉。

**不协调性的精神病性表现** 某些病人表现为典型的抑郁障碍,但存在自体幻视、被动体验、思维插入、怪异或荒谬的妄想、被责妄想、被影响妄想、被害妄想等症状,Kraepelin和Lewis在对经典的抑郁障碍描述中均提到上述症状,特别是在Kraepelin所描述的偏执和幻想性抑郁中经常出现。这些症状与第三人称听幻觉一起构成了精神分裂症的一级症状。由于它们也在典型的抑郁障碍中出现,这就给鉴别诊断带来了困难。一个变通的办法是将这类病例称为“不协调性精神病性抑郁障碍”。已有更多的证据表明,将这类疾病划入抑郁障碍之列可能更为合适,而不应将其看作精神分裂症的一个亚型(Kendler,1991)。

**癡症样表现** Kraepelin认为癡症样表现在抑郁障碍中是“经常发生”的。Aubrey Lewis亦用了大量篇幅来描述“神经症性表现”。这种表现被描述成是一种心身疾病、转换症状和癡症行为的混合体。尽管大多数临床医生对这种症状很熟悉,但很多临床医生认为许多教科书中对于这类症状的介绍仍很不够。Kraepelin对这类症状的描述包括耳闻噪声、背部痉挛及对气候变化的过于敏感等。此外,还有诸如微弱的癫痫小发作、眩晕、舞蹈样阵挛抽搐、精神病性震颤等表现。Lewis描述了许多转换型症状,如在精神压力下和不适的环境中感头痛、恶心。他对癡症行为的描述包括:夸大、表演性的言辞,过分依赖的态度,绝食威胁,博取同情的姿态,寻求无止尽的怜悯以及装腔作势等。此外还有过分亲密的行为,小说般的信件,从过分依赖到强烈厌恶的剧烈情感转换等表现。他描写一些病人“总是寻求关注,打电话,要求与医生见面,自我怜悯,并从其他病人那里学习症状”,而另一些病人“尽管无明显的可致情感突变的原因,仍是忽而大哭,忽而大笑”。一位病人习惯偷另一病人的

枕头,某病人则不停地转动眼球,许多病人担心自己的眼睛、耳朵会出毛病,并出现各种各样的转瞬即逝的疼痛症状。这些表现可被看做是病前癡症人格的体现,或是童年期害怕被遗弃、强烈依恋和占有欲所致行为模式的重现。若病人的抑郁障碍治愈后,其癡症样人格特征彻底消失的话,则病前癡症人格的可能性很小。

**癡抑郁性木僵** Kraepelin认为木僵是一种综合征而不是一个单独的症状。病人常不语不动地躺在床上,胆怯退缩,有时完全处于木僵,有时则表现毫无目的违拗,病人坐在餐桌前却不进食,但通常可用汤匙喂食,放到他们手里的东西他们会很快握住,但却不知道该怎么处理手中的东西。由于不会自我料理,这类病人常显得很肮脏。在木僵过程中,可出现一段时期的兴奋。Kraepelin描述当病人意识恢复后,对这段时间的记忆“非常模糊或完全消失”。

抑郁性木僵通常被看做是严重迟滞或精神抑制的极端形式。对周围环境没有任何反应是一种非常严重的症状,现在已很少见。大多数病人处于亚木僵状态,不饮不食,能说简单的话,长时间的注视空处,当病人恢复时,常能很清楚地回忆当时的感受,并非常痛苦。Kraepelin描述的木僵病人恢复后通常只能部分回忆病中的情况,提示某些病人当时有意识混浊,这或许是因为机体缺乏营养或缺水所致。

**其他非典型症状** 抑郁障碍的临床表现有较大的个体差异,有时会出现一些非典型的抑郁症状,其中有:①心境的改变随着环境中好事情的发生而好转或减轻;②出现下列2种或2种以上表现:食欲增加或体重明显增加,睡眠增加(比不抑郁时至少增加2个多小时);感到四肢沉重或铅样感觉,有时会持续数小时之久;病人对人际交往中的被拒绝特别敏感,以致造成社交功能受损。非典型症状常见于抑郁障碍发病年龄较早者,并且女性更多见。

#### (六) 表情、行为和言谈

在临床中很容易辨认出抑郁障碍病人的面部表情,一般可以直接确认而不需借助其他的有关因素加以判断。抑郁障碍病人的表情是精神症状的一部分,在临床中应加以系统的描述。以下将描述一些常见的表情,但也可有一些罕见的表情,例如病人看起来笑容满面,显得很滑稽。

大多数抑郁障碍病人表情悲伤、郁闷不乐、沮丧,令人可怜或带有负罪感。这种情况可用“抑郁面容(long face)”来形容。他们的动作姿态通常很僵硬,显得无精打采,抱着头,眼望着地板呆坐,面无表情,或显得恐惧、害怕,皱着眉头,嘴角向下撇着,忧心忡忡,他们会黯然落泪,掩面而泣,甚至偶有嚎啕大哭。日常举止显得依赖、敌对,有时甚至很冷漠。

对生活态度的消极在抑郁障碍病人中很常见,这使他们看起来衣冠不整,不修边幅,头发零乱,肮脏,满身臭味。他们的衣着往往一成不变,污迹斑斑,或白天也穿着睡衣。常有消瘦或脱水征,身上常因自伤带着明显的伤痕,全身青一块紫一块。如前所述,病人可表现得激越或迟钝。动作、姿势和语言均很贫乏,谈话简短乏味,甚至无法进行交谈。他们说出的语句常常不完整,语气显得犹豫不决,或仅以单音节词语回答,有时甚至缄默不语。

#### (七) 社会行为的改变

抑郁障碍可引发多种社交行为变化,这通常是最显著的临床特点之一。①职业行为受累:在西方社会这类病人常因工作效率低而面临失业或被解雇的危险,由此而引发病人的经济危机,使他们无力付账、生活拮据;②社会交往受累:由于疾病的原因一些病例往往脾气乖张、情感丧失和社会功能退缩,导致他们与亲友关系疏远、与朋友的友谊破裂;③婚姻

职能受累：在抑郁障碍病人中，夫妻关系不和是很常见的问题，当一个患慢性抑郁障碍病人抱怨婚姻不幸时，可能很难分清它与抑郁情绪之间的因果关系；④ 酒精或药物滥用：有些抑郁病人会采用饮酒或服药的方式来缓解抑郁症状，特别是在情绪低落、焦虑或失眠时，当出现依赖症状时，通常会掩盖他们患有的抑郁症状。此时，若未能及时发现病人的酒精或药物滥用，也会使治疗效果不佳；⑤ 反社会行为：抑郁障碍病人有时也可以出现偷窃、暴力、乱伦或性虐待等反常行为；⑥ 疑病倾向和求医行为：抑郁障碍病人的疑病倾向会促使他们反复就医，特别是当病人的躯体症状与某种躯体疾病的表现近似时，那些情感表达有困难的病人较常表现疑病症状；⑦ 极端的悲观消极行为：抑郁障碍病人的自杀、自伤，甚至杀害亲人的危险性增高。突发的故意自伤行为常常是抑郁障碍病人寻求关注的最普遍方式。当然，失业、夫妻失和、反社会行为、故意自伤等均可由很多其他原因造成，但有时与抑郁障碍有关。所以，当出现这些情况时，要考虑到病人患有抑郁障碍的可能。

### 三、关于确定抑郁障碍核心症状的讨论

早年，有过很多辨认核心症状特点的尝试。最显然的候选特点是抑郁情绪，它出现在很多有关论述之中，由早年的《抑郁障碍的解释》到最近的教科书都有，但 Burton明白抑郁情绪并非必须的。他写到：有些病人是悲伤而不害怕的，有些是害怕而不悲伤的，有些则两者都没有。Kraepelin早年似乎完全不以抑郁情绪为必然，他相信根本的病理机制是功能上的抑压：简单的心理压制。Jasper(1963)提出 2 个独立的核心特点：即一种无动机的深遽的悲伤和一种心理情绪的迟缓化状态。Janet强调无能感的重要，Blauer与 Janet的看法相似。

近来，此障碍又多了 2 个特点被支持为核心特点：一是自我评价低；二是动力缺乏。尤其自我评价低被认定为抑郁障碍的潜在标签。作为核心特点，DSM-IV 与 ICD-10 标准都包括了抑郁情绪与快感缺乏。DSM-IV 要求至少有其中一个特点来断定抑郁障碍综合征。ICD-10 将易疲乏作为第三个核心标准，并要求至少有其中两个特点。由此，两个现行标准都可以将没有害怕或悲伤的病人诊断为抑郁障碍。

1999 年，欧洲 6 国的抑郁障碍社区研究 (DEPRES) 中，调查了抑郁障碍症状出现的频度和持续时间，再一次证明情绪低落、持续性疲乏、动力缺乏、精力减退等是抑郁障碍的核心症群 (表 2-1)。

表 2-1 抑郁障碍的持续时间和症状

抑郁障碍持续的平均时间	45 个月	前次抑郁障碍期间症状的类型	
5 年前发生抑郁障碍者	43%	抑郁心境/沮丧/心境低落	76%
曾有 >6 个月的间歇期者	41%	疲乏/没有精力/倦怠	73%
目前抑郁障碍者	58%	睡眠中断/少于正常	63%
发生于前次基础上的抑郁		情绪化/时常哭泣/想哭	59%
应激/积累的应激	36%	焦虑/紧张不安/害怕	57%
自身的躯体疾病/问题	33%	记忆力差/集中注意困难	51%
与朋友或家庭间的问题/关系问题	31%	易激惹	50%
家庭中的疾病/死亡	26%	食欲改变	40%
经济问题	22%	感觉/感到无价值或不适当	40%

续 表

抑郁障碍持续的平均时间	45个月	前次抑郁障碍期间症状的类型	
前次抑郁障碍期间合并躯体状况		淡漠/缺乏动机	39%
总计	65%	持续担忧	36%
背痛	21%	对爱好/朋友/熟人兴趣减退	37%
血压高/低	18%	持续侵入/已侵入的不情愿的想法	37%
心脏问题	11%	感觉/感到生活没有意义	34%
偏头痛	11%	心悸/感觉心跳加速	34%
关节炎	10%	反复担忧	33%
		前次抑郁障碍期间症状的平均数	10%

## 第二节 分类及诊断标准

由于疾病的异源性使得抑郁障碍临床表现差异很大,而抑郁障碍的前述多种表现又促使我们寻找分类的方法。众所周知,疾病的诊断常常与疾病的分类密切相关。因此,本节首先讨论分类相关问题,随后列出主要类型的诊断标准。

### 一、抑郁障碍的分类

多年来在精神病学领域中有关抑郁障碍的分类一直有着激烈的争论,并且时至今日仍远未彻底解决。多数人认为,抑郁障碍的分类可按疾病的严重程度或人格与环境的修饰作用来划分。复习文献可以发现,有几个主要的问题贯穿始终。

#### (一) 历史上有关抑郁障碍分类的若干争论焦点

首先,是否可能根据病因、临床特征和对治疗的反应将抑郁障碍分为两个主要类型呢?以前传统的二分法,把抑郁障碍分为内源性抑郁与反应性抑郁,或基于症状的强度和性质将其分为精神病性抑郁和神经症性抑郁。

内源性抑郁与反应性抑郁 早年, Timothy Bright (1586)就注意到了“抑郁障碍的多源性”。他指出,“即使在迫近的灾祸面前”,有一类抑郁障碍病人“也没有什么情绪波动,抑郁气质似乎伤害了病人的头脑”,因此这类病人需要躯体治疗。另一类抑郁障碍病人“身体很好,但心境很忧虑,需要心理治疗”。400多年来, Bright的这种内源、外源划分法以不同的形式表现出来。例如,内源性与反应性抑郁,国际疾病分类系统(如 ICD-9)的精神病性与神经症性抑郁等均体现了他的影响。现在看来这种非常简单的划分法很容易导致混乱。Bright的内源性抑郁有三个主要特点:①没有任何外在诱因,缺乏环境促发因素,缺乏反应性;②有一项生物学临床症状,包括突出的体重下降、精力下降、睡眠紊乱、精神运动性迟滞或有时激越;③躯体治疗有效。当一个病例仅满足上述三条中一条,而不符合其余两条时就会出现诊断上无法解决的问题。

相反地,反应性抑郁的诊断,要求有促发事件或生活应激,并且自主神经紊乱少的病例



方可成立,同时抑郁症状随环境改变而波动,日常的功能仍保存。但 Paykel等(1984)发现许多抑郁障碍病人的临床表现,与是否存在外因关系不大,认为分为内源性抑郁和反应性抑郁对临床症状识别和治疗的指导意义不大。

这种分类模式的问题是,多数抑郁障碍病人极少完全符合这2种类别中的任一种。绝大多数位于内源性和反应性两极间连续谱的某处,没有任何明显的界线,而且混合状态常见。过去,治疗的决定常基于这种鉴别,即抗抑郁剂适合内源性抑郁,心理治疗适合反应性抑郁,但现代治疗的选择就不再考虑这种相关性。

**■精神病性抑郁和神经症性抑郁** 若使用“精神病性”和“神经症性”的术语来解释 Bright的划分法,会产生更多的问题。Kendell(1968)指出,Kraepelin碰到的收容所里的躁狂抑郁障碍病人,与早期精神分析家碰到的咨询室里的神经症性抑郁的病人之间,似乎差异并不明显。他认为,不同经历的医生采用不同的病因模式的结果,会导致将同一种疾病人为地划分为2种类型。

另外,“精神病性”和“神经症性”本身的含义也是多样的。Kraepelin时代和 ICD-10以前的国际疾病分类系统诊断“躁狂抑郁性精神病”或“精神病性抑郁”时并不需要幻觉和妄想存在。然而,对于许多精神病学家而言,“精神病性”这一术语就意味着存在幻觉和妄想。使用“神经症性”这一术语时产生了更多问题,它可以表示轻度抑郁障碍、有神经症临床特点的抑郁障碍、反应性抑郁障碍、慢性复发性抑郁障碍、对心理干预有效的抑郁障碍,或在神经质人格背景上的抑郁发作等多种情况。由此可见,“神经症性”抑郁这一诊断术语缺乏信度和效度。

有人认为,摆脱这种混乱状态的方法是接受 Lewis(1938)的观点,即抑郁障碍的不同表现是由于病情的严重程度、病因和病程各异(从急性发作到慢性迁延)所致。然而,其他精神病学家仍坚持把抑郁障碍划分为2种类型,如20世纪60年代的纽卡斯尔量表将抑郁障碍分为内源性与反应性(非内源性或神经症性)。结合既往病史和症状表现,可以看出纽卡斯尔量表的得分呈两极分布,也可据此预测病人对电抽搐治疗的反应(Carney等,1965)。因此,纽卡斯尔小组强烈支持内源性与反应性抑郁障碍的诊断分类,宣布确实存在两类抑郁障碍。然而Kendell(1968)继承了Lewis的衣钵,连续观察了Maudsley医院的入院抑郁障碍病人后,认为存在从“神经症性”到“精神病性”抑郁的连续谱,而且他的这种理论也能预测躯体治疗的效果。看来,关于单一论(同一疾病的不同表现)还是两分法(完全是2种疾病)的激烈争论,可能只有在双方都拿出确凿证据时才能平息。

这场争论的好处在于对疾病亚型的定义越来越精确。一些使用判别分析和因子分析的研究,如Kendell和纽卡斯尔小组的研究,均得出非常相似的结果,即:抑郁障碍的临床表现相同,用躯体治疗效果最佳。研究结果表明诱因与临床表现和疗效关系不大。提示应当使用定义性的特征来描述临床表现。

20世纪70年代末,美国的研究用诊断标准(RDC)的出现,标志着分类学方面的进一步发展(Spitzer等,1978)。神经症性抑郁被归入未分类型,抑郁障碍按照其严重程度分为重型和轻型。“精神病性”重型抑郁被限定为有妄想和幻觉的抑郁障碍。内源性抑郁(RDC)和心境恶劣(DSM)分别被列为单独的一个类型,其操作性诊断标准包括普遍的快感缺乏、反应减慢、早醒和体重下降等。DSM-III-R(APA,1987)进一步将抑郁障碍按严重程度分为三个等级:轻度、中度和重度,DSM-IV也延续了这一分类方法。

ICD-10与之相似,也按病情的严重程度将抑郁障碍分为三个等级(轻、中、重度)。此外,“精神性”抑郁障碍被定义为有幻觉、妄想或抑郁性木僵。“精神性”抑郁障碍只是重度抑郁发作中的一种类型。而所谓“神经症性抑郁”病例多数被列入持续性心境障碍中的“心境恶劣”项下。ICD-10的撰写者指出,虽然尚不能肯定 Timothy Bright的分类法的现状与前景,但因其具有广泛的历史影响而会暂时继续保留。

单相抑郁和双相情感障碍的抑郁发作 在情感性精神障碍分类的历史中,另一个贯穿始终的主题是躁狂症与抑郁障碍的关系。法国精神病学家 Baillarger和 Falret于 1854年首先报告了躁狂症和抑郁障碍交替发作的病例。这类抑郁发作和单纯的抑郁发作是否为同一性质的疾病? Kraepelin认为躁狂发作和抑郁发作是“一个疾病不同阶段的不同表现”,属于同一种疾病,即躁狂—抑郁性精神障碍。即使病人从来也没有过躁狂发作也应当使用这一诊断名词。许多学者认为这一假说具有重要意义,相当于把情感性精神障碍从早老性痴呆中区分出来一样重要。但这一假说也受到不少学者的质疑,其中最著名的是 Adolf Meyer。ICD-9(WHO,1978)的分类与 Kraepelin一脉相承。依据 ICD-9,单次重症抑郁发作也被视为躁狂—抑郁性精神障碍中的抑郁型。但这常会使人产生误解,以为这一诊断预示着将来会有躁狂发作。

Leonhard(1979)重新发现了单相与双相情感性疾病的区别。近年的多数研究也强调,过去只有单次抑郁发作者与既有躁狂发作又有抑郁发作者是有区别的。有两项研究(Angst,1966;Perris,1966)支持这种观点。几乎所有的研究均发现双相障碍比单相抑郁的起病年龄早,发作频繁,发作持续时间长。单相抑郁的发病率女性是男性的2倍,而双相障碍的发病率无明显性别差异。遗传学家系调查发现,双相先证者的一级亲属中双相和单相障碍的发病率(Angst,21%;Perris,20%)比单相先证者的一级亲属中相应发病率(Angst,11.7%;Perris,4.6%)要高得多。双相先证者的一级亲属患双相障碍的危险性增高,而单相者则不然。Bertelsen等(1977)的双生子研究发现,不论单卵双生子还是双卵双生子,双相障碍同病率高于单相抑郁(4.9~2.3)。

尽管存在这些区别,但单相与双相抑郁障碍的临床特征和病理心理学仍无特别明显的差异。有些研究表明,双相障碍并不增加情感障碍的遗传负荷。Kraepelin的洞察力是深远的,单相、双相的划分被认为是情感障碍中最适当的分类方法。因此,ICD-10和DSM均沿袭Kraepelin的分类,仍划分为单相和双相情感障碍。

有作者对双相障碍的进一步划分提出了建议。Perris认为,不应当将药物治疗引起的短暂躁狂发作归入双相障碍。然而,美国诊断标准则将这类躁狂发作、不需要住院治疗的抑郁发作和短暂轻躁狂发作均一起归入双相II型(Dunner等,1976)。这种划分也沿用于DSM-IV。

## (二) 现行 2 个主要的分类系统

国际疾病分类系统第 10 版(ICD-10,1992)中精神和行为障碍的分类,是世界卫生组织所有 170 多个成员国家共同使用的现行分类系统。美国精神障碍诊断统计手册第四版(DSM-IV)由美国精神病协会于 1994 年制定和出版,它与 ICD-10 基本兼容。在这 2 个分类系统中,绝大多数的分类存在,并且几乎以同样方式描述,因此,全球各国可使用几乎完全相同的任一分类系统进行专业交流与沟通。在 ICD-10 中的所有分类也可以在 DSM-IV 中发现,但是后者有一些附加的分类是前者所不具备的(表 2-2)。

表 2-2 抑郁障碍各种类型在 ICD-10 与 DSM-IV 分类中的对照比较

国际分类(WHO, 1992)	美国分类(APA, 1994)
F31 双相情感障碍	296.xx 双相 I 型障碍 296..89 双相 II 型障碍
F31.3 ~, 目前为轻度或中度抑郁	296.5x 最近为抑郁发作
.30 不伴躯体症状	~, x1——轻度
.31 伴躯体症状	~, x2——中度
F31.4 ~, 目前为不伴精神病性症状的重度抑郁发作	~, x3——重度不伴精神病性症状
F31.5 ~, 目前为伴精神病性症状的重度抑郁发作	~, x4——重度伴精神病性症状
F31.6 ~, 目前为混合状态	296.6x 最近为混合发作
F31.7 ~, 目前为缓解状态	~, x5——部分缓解
	~, x6——完全缓解
F32 抑郁发作	296.xx 抑郁障碍 296.2x 重性抑郁单次发作
F32.0 轻度抑郁发作	~, x1——轻度
.01 伴躯体症状	293.83 ~, 伴躯体疾病
F32.1 中度抑郁发作	~, x2——中度
.01 伴躯体症状	293.83 ~, 伴躯体疾病
F32.2 重度抑郁发作, 不伴精神病性症状	~, x3——重度不伴精神病性症状
F32.3 重度抑郁发作, 伴精神病性症状	~, x4——重度伴精神病性症状
F32.8 其他抑郁发作	296.90 其他抑郁障碍
F32.9 抑郁发作 未特定	311 未特定抑郁障碍
F33 复发性抑郁障碍	296.3x 重性抑郁反复发作
轻、中、重度(伴或不伴精神病性症状)	(x1 ~ x4 同上)
F34.0 持续性心境障碍 环性心境	301.13 环性心境障碍
F34.1 持续性心境障碍 心境恶劣	300.4 心境恶劣障碍
F38.10 复发性短暂抑郁障碍	附录 B 复发性短暂抑郁障碍(研究用)
F32.0 抑郁发作中的躯体性综合征	忧郁症(附加)
抑郁障碍慢性化	慢性抑郁(附加)
F32.8 非典型性抑郁(单发“隐匿性”抑郁)	不典型抑郁(附加)
——	木僵表现的紧张型抑郁(附加)
——	产后抑郁(附加)
——	季节性抑郁(附加)
F06.32 器质性抑郁障碍 (F03.x3 痴呆 ~)	293.83 躯体疾病/物质所致抑郁(附加)
F1x.54 物质(酒精)所致抑郁	291.8 酒精所致抑郁
F20.4 精神分裂症后抑郁	311 精神病后抑郁
F92.0(儿少)抑郁品行障碍	313.9 儿童或少年期抑郁

ICD-10 分类有几个版本,包括临床描述版本(WHO-1992)、专供研究用版本(WHO-1993)和在初级卫生保健中使用的版本(WHO-1996)。ICD-10 在 ICD-9 的基础上基本上沿袭了 DSM-III-R 的分类法。不再出现躁狂—抑郁性精神障碍和抑郁性神经症等名称,对 2 个概念也不再作区分。从上表不难看出,晚两年颁布的 DSM-IV 分类框架与 ICD-10 几乎完全相同,各主要亚型也相似。两者主要的区别在于使用的术语和内部结构略有不同。例如,ICD-10 中将忧郁症(DSM-IV)改称为躯体性综合征,且包含的症状内容也不尽相同(表 2-6)。另外,DSM-IV 中还附加了产后抑郁、季节性抑郁、木僵表现的紧张

型抑郁。

总体而言,ICD-10和DSM-IV将抑郁障碍作为一个系列综合征,即抑郁是一个连续谱,其严重程度有别,病程可长短不一,可伴有或不伴有精神病性症状和(或)躯体症状。现将2个核心类别“抑郁发作”和“心境恶劣”的特征分别简列如下:

**抑郁发作** ICD-10诊断抑郁发作的典型症状需要3项(情绪低落、兴趣下降和精力缺乏)中的2项,而DSM-IV仅需基本症状2项(情绪低落,兴趣下降)中的1项(表2-3)。即总体上DSM-IV较ICD-10更宽松(表2-2)。但其中“轻度”抑郁发作的标准,ICD-10反较DSM-IV宽松(只需要4项症状而非5项症状)。

表 2-3 抑郁发作的国际分类与美国分类的比较

ICD-10	DSM-IV
一般标准	诊断要点
抑郁发作持续至少2周	A 在连续2周内出现与过去不同的明显改变
在病人既往生活中,不存在足以符合轻躁狂或躁狂标准的轻躁狂或躁狂症状	B 不符合躁狂抑郁混合发作的标准
除外精神活性物质使用或任何器质性精神障碍所致	C 产生痛苦烦恼或社交、职业等重要功能缺损
典型症状	D 并非物质使用或躯体情况(如甲亢)所致
个人的抑郁心境达到明显不正常的程度,而且在每日的大部分时间和几乎每日都存在抑郁心境,基本不受环境影响,并且持续存在至少2周	E 不能归因于居丧反应
对通常快乐的活动丧失兴趣或快乐感	基本症状
精力下降或易疲劳	在(1)或(2)中至少有一项:
附加症状	(1) 几乎每日中的大部分时间都心境抑郁
自信心丧失和自卑	(2) 几乎每日中的大部分时间,对几乎所有的活动都兴趣明显地减低
无理由的自责或过分不恰当的罪恶感	附加症状(3)~(9)中几乎每日出现的症状至少有4项:
反复想到死亡或自杀,或出现任何自杀行为	(3) 食欲减退或增加,一月体重改变 > 5%
有思维或注意力下降的主诉或证据,如犹豫不决或踌躇	(4) 失眠或嗜睡
精神运动性激越或迟滞(为主观感受或客观证据)	(5) 精神运动性激越或迟滞
任何类型的睡眠障碍	(6) 疲倦乏力或缺乏精力
与体重改变相应的食欲改变(减少或增加)	(7) 无价值感或过分的自责
	(8) 思考或集中思想的能力减退,或犹豫不决
	(9) 反复想到自杀,自杀意念或企图

ICD-10分类中将抑郁发作分为轻度、中度和重度。区分依据在于症状出现的数量、类型,主观体验及社会功能受累的严重度:

(1) 轻度抑郁发作 必须符合一般标准,满足2个典型症状,2个附加症状(共计至少4个症状)。轻度抑郁发作的病人通常为症状困扰,日常的工作和社交功能虽仍有困难,但基本能继续进行。

(2) 中度抑郁发作 必须符合一般标准,满足2个典型症状,4个附加症状(共计至少6个症状),其中有些症状较为显著。病人虽可维持职业功能,但社交或家务活动有相当困难。

(3) 重度抑郁发作 必须符合一般标准,满足所有3个典型症状,5个附加症状(共计至少8个症状),其中某些症状应达到严重的程度。病人通常处在相当痛苦之中,明显的激

越或迟滞可能妨碍他们描述症状的能力。病人几乎不可能继续进行社交、工作或家务活动。在极严重病例,自杀的危险显而易见。

**心境恶劣** 心境恶劣(dysthymia,有人译为“恶劣心境”)作为分类诊断单元,最早出现于 DSM-III,以替代“抑郁性神经症”旧名,原指一组症状较“重症抑郁”轻,但病程可达数年之久的抑郁障碍。文献中曾有人建议采用“心境障碍亚症状群”(Max Hamilton,1989),或将具“抑郁素质”者称之为心境恶劣。DSM-IV的“心境恶劣障碍”,除原含义外,强调了“多在青春期或成年早期起病,常导致病人明显的痛苦和功能损害”。与 ICD-10的异同见表 2-4

表 2-4 心境恶劣的国际分类与美国分类的比较

ICD-10(研究用,1993) 心境恶劣	DSM-IV 心境恶劣障碍
<p>至少 2年内抑郁心境持续存在或反复出现,其间的正常心境很少持续几周,同时没有轻躁狂发作期</p>	<p>至少 2年内,多数日子、一天多数时间里,主观体验或客观观察,存在抑郁心境(少儿则可为激惹,至少一年)</p>
<p>在此 2年期内的每次抑郁发作,没有或极少在严重度或持续时间上足以符合复发性轻度抑郁障碍标准</p>	<p>抑郁期间,至少有下列表现中的 2项: (1) 食欲差或食量过多 (2) 失眠或睡眠过多 (3) 精力不足或疲劳乏力 (4) 自我估计过低 (5) 注意集中差或难以作出决断 (6) 感到绝望</p>
<p>在抑郁期内至少有下列表现中的 3项: 精力或活动减少 失眠 自信心丧失或感到信心不足 集中注意困难 经常流泪 对性活动没有兴趣或对其他愉快事件的乐趣丧失 绝望和无助 感到不能承担一般日常生活的责任 对前途悲观或沉湎于过去 社交退缩 言语比平时减少</p>	<p>该障碍 2年病期中,A和 B症状消失从未 &gt;2月</p> <p>该障碍 2年病期中,从无重症抑郁发作或慢性抑郁部分缓解 (若重症抑郁发作在先,可予“双重抑郁”诊断)</p> <p>从无(轻)躁狂发作、混合发作,也并非环行心境障碍</p> <p>该障碍并非发生于精神分裂症、妄想性等慢性精神病性障碍</p> <p>该障碍的症状并非物质使用或一般躯体情况所致</p> <p>病人感到明显痛苦烦恼,或造成社交、职业等功能缺损</p>

ICD-10文本说明中指出,心境恶劣一般没有幻觉和妄想,有时被认为是抑郁性人格。尽管心境恶劣可影响社交或工作,但其所导致的影响程度尚不足以诊断重症抑郁。

### (三) 抑郁障碍的其他类型

**持续性障碍** Kraepelin曾描述了 4种他称为“持续性临床状态”的现象:抑郁型、躁狂型、激越型和循环型。他认为在 1/3躁狂抑郁障碍病人中存在这些情况,即使在发作间歇期也会表现出来,且从未有过躁狂或抑郁发作的人群中也存在这些状态。现代分类系统中仍保留了这一分类单元。ICD-10中将心境恶劣和环性心境均归入其中,而 DSM-IV则将心境恶劣障碍与环性心境障碍各自单列(表 2-2)。

**④环性心境障碍** 通常发病年龄早,慢性病程。终身患病率 ④4% ~ ④5%,无性别差异,常有单相和双相障碍的家族聚集性,有的可能发展为双相障碍。环性心境障碍的情绪波动通常与生活事件无关,如果没有对既往情况的仔细询问或定期随访,环性心境障碍的诊断难于确定。病人还常伴有精神活性物质滥用。

**④忧郁症 (Melancholia)** DSM-IV 中的忧郁症相当于 ICD-10 临床描述中的躯体性综合征,其关键特征是:在通常引起愉快的活动中失去兴趣或欢乐,对通常是快乐的环境和事情缺乏情绪反应,早醒,抑郁心境早晨较重,精神运动迟滞或激越,食欲明显丧失,体重减轻。DSM-IV 多一条“罪恶感”;ICD-10 强调“性欲明显丧失”(表 2-5)。有人认为,该类型在老年病人中更常见。

表 2-5 忧郁症 (DSM-IV) 与躯体性综合征 (ICD-10) 的特征比较

DSM-IV	ICD-10
在本次发作最严重时符合(1)或(2)中至少 1 项; 加上(3)~(8)中至少 3 项	符合下列(1)~(8)中至少 4 项症状:
(1) 几乎对所有活动丧失兴趣	(1) 明显的兴趣下降
(2) 对通常能引起快乐的事缺乏反应	(2) 缺乏正常的情绪反应
(3) 早醒(比平时早至少 2 小时)	(3) 比平时早醒 2 小时以上
(4) 抑郁昼重夜轻	(4) 抑郁昼重夜轻
(5) 观察到的明显精神运动性迟滞或激越	(5) 明显可观察到的精神运动性迟滞或激越
(6) 严重厌食或体重下降	(6) 食欲明显减退
(7) 明显的抑郁情绪	(7) 体重下降(上月体重的 5% 以上)
(8) 过分或不恰当的罪恶感	(8) 性欲明显丧失

**④激越性和迟滞性抑郁障碍** 上面提到明显激越和明显迟滞是传统抑郁障碍的 2 种类型。往往会使人产生极端的想法:“不是激越型就是迟滞型”,从而忽视这 2 种情况并存的可能。RDC 分类中的激越型和迟滞型,没有达到效度标准,其后的分类系统放弃了这种划分方法。但临床描述中对激越和迟滞非常显著的病人仍在用这类术语。近来有人认为,迟滞是电抽搐治疗有效的预测指标,有迟滞症状的抑郁障碍可能会演化为双相障碍,因此这类临床特点再次引起关注。

**④反复发性与单次发作抑郁障碍** 大多数有过一次抑郁发作的病人都会有多次的发作(Angst,1988)。一般认为,病人既往有过发作预示复发风险会更高,但也有复发危险性很低的特殊群体。一些研究提示可能存在两个独立的亚型:单次发作型和反复发发型抑郁障碍。DSM-IV 和 ICD-10 均有相应划分。如果首次发作时就能区分开这 2 种类型,可能会有较大的临床预测价值,然而目前还很难做到。

**④心境恶劣合并重症抑郁(双重抑郁)** “双重抑郁”这一术语曾被用于描述在心境恶劣基础上的重症抑郁发作(Keller和 Shapiro,1983)。同一个体发生“双重抑郁”,往往家族中有其他类型抑郁障碍的高发性。有报道示,女性发病率高于男性。

**④反复发作的短暂抑郁障碍(RBD)** 不是所有的抑郁发作都持续 2 周以上,有的仅出现几天。因此,尽管有的短暂抑郁发作可以达到轻度、中度甚至重度抑郁综合征的标准,但由于其病程标准不够,所以不能诊断为抑郁发作。如果短暂抑郁发作反复出现,病情对病人的影响会很明显。有人认为这种短暂抑郁发作很常见,对其了解也越来越深(Angst等,

1990)。因此,ICD-10提出了关于RBD的诊断标准:在过去一年内几乎每月出现一次短暂抑郁发作(并非月经周期影响),每次烦躁心境或丧失兴趣的时间少于2周;反复发作,至少有以下症状中的4种:食欲差、睡眠问题、激越、丧失兴趣、疲劳、无价值感、注意力集中困难以及自杀倾向。与心境恶劣不同,RBD病人在大多数时间里情绪并不低落。在DSM-IV的正式分类条目中,虽未正式列出,但在附录B内仍保留作为进一步研究用。有人发现,以往诊断为神经症性和轻性抑郁障碍的病人可能很多都是心境恶劣和短暂抑郁障碍。“神经症性”和“轻微”这些早期的术语因其无临床和科研应用价值,现渐被弃用。

**快速循环的双相抑郁** 双相抑郁的快速循环型与频繁的心境发作有关(每年4次或以上)。心境发作包括抑郁发作、躁狂或轻躁狂发作以及混合(躁狂—抑郁)发作。心境发作可能依次进行,无症状的间歇期可有可无。快速循环可能自发地发生(通常超过双相障碍的长期病程),或可由抗抑郁剂加速其发作。伴发的甲状腺素轴的疾病也可能导致快速循环。治疗建议:快速循环的双相障碍对锂盐反应差,因此,有人建议选用其他心境稳定剂,如抗癫痫剂酰胺咪嗪(卡马西平)、丙戊酸盐等。

#### (四) 抑郁障碍的特殊类型

除抑郁障碍的前述类型外,某些特殊类型常见于专业文献之中,值得另外描述,因为它们对疾病预后和治疗也有意义(部分可参见第四章的详细介绍)。这些亚型包括:

**产后抑郁** 产后的心境抑郁有3种类型:①产后忧郁(Postpartum blues)是一种常见的现象。在产后早期有1/3的母亲发生。这是短暂现象,通常不需治疗。②在产后一年里,多达10%的母亲发生轻至中度产后抑郁。治疗与其他典型的轻或中度抑郁相同。③产后精神病通常表现为混合的不典型的临床相,抑郁和躁狂表现常见,这与以后的双相障碍及慢性抑郁高度相关。详见本书第四章。

**季节性/季节性情感障碍(SAD)** 季节性抑郁障碍的关键特点是反复发作性,而抑郁发作的起病和一年的特定时期有时间上的关连(即规律地在秋季或冬季发病,在春季消退)。季节发作的数量超过非季节性发作,在季节发作间歇期抑郁症状消失。治疗建议:光照治疗可适用。

两千年来,一直在探讨季节是否会引引起躁狂症和抑郁障碍的发作,特别是冬季与抑郁障碍的关系问题。大量的流行病学研究发现,多数心境障碍病例的季节性波动非常小,难以解释其发病率的变化(Angst,1988)。然而,许多临床医生发现,有些双相障碍和反复抑郁障碍发作病人存在显著的季节变化,他们可能属于一个特定的心境障碍亚型。20世纪80年代发现,光照治疗对冬季抑郁障碍有效,这为存在季节性情感障碍的观点提供了证据。因此,在DSM-III-R中出现了季节型的诊断要点,DSM-IV对此做了进一步修订(表2-6)。

表 2-6 DSM-IV关于季节性抑郁发作的诊断要点

- ①发作与一年的特定时间之间存在固定的联系,且发作与季节相关的社会心理因素没有联系。
- ②在一年的特定时间出现完全缓解(或由抑郁转为躁狂或轻躁狂)。
- ③在过去2年内,上述(1)、(2)两项出现至少2次,且没有非季节性发作。
- ④如上所述的季节性重症抑郁发作比非季节性发作的次数更多。

季节性分为夏季和冬季抑郁障碍2种类型,但对冬季抑郁障碍研究最多,甚至称它为季节性情感障碍(Wehr和Rosenthal,1989)。SAD的病人常感到精力和活动下降、焦虑、烦躁、易激惹、难于集中注意力、社会性退缩和性欲下降,许多病人还有睡眠增多、食欲增加、贪

食以及对碳水化合物渴求等特殊症状。病情的严重程度一般轻度到中度,但许多病人(一项研究发现 11%)需要住院治疗。在北纬 38°9° 的华盛顿特区,每年 11 月,日照少于 10 小时,这时冬季抑郁障碍发作的病例增多。一般不需要特殊治疗,抑郁发作常在春季自然好转。也有的病人在夏季出现轻度躁狂、精力过剩、活动增加、性欲旺盛、睡眠需求减少等现象。季节性情感障碍的多数只达到单相障碍的标准,有的达到双相 II 型,极少诊断为双相 I 型。一半以上病人的一级亲属有情感障碍病史。为期一周的强光治疗对约 50% 病人有效,其有效率与光照强度和照射时间有关。

**☞ 焦虑抑郁混合综合征** 有些病人兼具焦虑和抑郁症状,但对二者的任何一组症状单独考虑都没达到能判定为一个诊断的充分严重性。该障碍应与以下情况区分,即:伴焦虑症状的抑郁障碍和伴抑郁症状的焦虑障碍。在混合性焦虑抑郁综合征中,会有一些自主神经症状(震颤、心悸、口干、恶心等),但仅仅间断出现。

**☞ 原发性和继发性抑郁障碍** 美国常用这一分类,而英国使用较少。引用这两个术语的目的是为了在科研工作中更好地排除抑郁障碍的异源性。原发性抑郁障碍,指并非其他精神障碍或躯体疾病发病之后发生的抑郁障碍。继发性抑郁,指抑郁障碍继发于其他精神疾病或躯体疾病(如精神病后抑郁、胰腺癌所致的抑郁等),或由于使用依赖物质或某些药物而致。坚持这种划分的观点之一是,适于指导治疗,即继发性抑郁可能需要在治疗原有疾病的同时处理抑郁症状。目前有人认为,在 ICD 和 DSM 系统中,综合征、发作和障碍的区分已经很明确,所以不必要再划分为原发性或继发性抑郁障碍。

**☞ 隐匿性抑郁** 所谓隐匿性抑郁(masked depression)是指不少抑郁障碍病人就医时只诉述各种身体症状而不谈及心情。而且隐匿性抑郁不是一个诊断,因为一旦发现抑郁心境而可以确诊,抑郁障碍就不再是隐匿性的了。隐匿性抑郁包括各种抑郁障碍的表现,它以心理学症状为背景,以躯体症状为表象。广义的概念也包括那些与常见抑郁障碍描述不一致的心理病理学和行为的表现。从某种意义上说,所谓假性痴呆也是隐匿性抑郁的一种形式。隐匿性抑郁的基本症状如下:① 疼痛:这种情况下的疼痛具有更多的情感特征而不是感觉。它通常是分散而普遍的。它不符合感觉神经的分布,尽管会被误认为神经系统疾病。抑郁中的疼痛可以孤立出现也可以与其他症状共同出现,可以表达为全身的疼痛感,持久的或游走的。有时感觉异常被形容为影响肢体或头部的寒冷感。② 心理感觉障碍:头昏和眩晕以及视觉紊乱。眩晕感的强度和性质可以变化,是一种空间知觉的焦虑表达。这些症状会与惊恐障碍相一致。人格解体和现实解体现象的过渡是可变的。③ 其他神经系统症状:静坐不能,表现为无法保持安静,或一种不能停歇的强迫性冲动。不安腿综合征(腿抖、不安腿、胫骨焦虑、Ekblom 综合征、Wittnaad 和 Ekblom 病),由胫骨嵴周围感觉异常或感觉丧失组成,伴随小肌肉的收缩。它曾被描述为抑郁的表现。④ 严格意义上的心身症状大致有 3 组:第一组包括没有器质性障碍客观证据的主观症状;第二组是由功能性障碍组成;第三组心身障碍包括对器官造成破坏性影响。

**☞ 退行性(involutional)抑郁障碍** 以前国内翻译为更年期抑郁障碍。Kraepelin 使用这一术语来描述那些中年晚期(或妇女绝经后)起病、具有激越和疑病特征、并有强迫性人格特质的一组抑郁病例。我国精神科自 20 世纪 50 年代起,采用“更年期抑郁障碍”这一传统诊断概念,延续了几十年,尽管国内现行分类已无此疾病单元,但迄今仍影响着部分专科医生。由于这一术语从未达到效度标准,故在国际上也已逐渐被弃用。有趣的是,Kraepelin 本人在他的晚期著作中,最终也放弃了这一术语。



有紧张症表现的抑郁发作 专业历史文献中又称“抑郁性木僵”,DSM-IV中的诊断要点为:在符合抑郁发作的同时,至少有以下5项症状的2项:①不能动作,表现为僵住(含蜡样屈曲)或木僵;②无目的且不受外界影响的动作明显增多;③极度违拗(明显地对所有指令都无目的地反抗,或维持某种僵硬姿势抗拒移动改变)或缄默;④特殊的自主动作,表现为作态(自愿处于不合适或怪异的姿态)、刻板动作、明显的装相或伴鬼脸;⑤模仿言语或模仿动作。

不典型抑郁障碍 不典型抑郁障碍常见于年轻病人,并且有许多可逆性食欲和睡眠增加的自主神经症状,而这些症状在绝大部分的抑郁障碍病例中相当少见。最近,有人对存在抑郁主诉的院外病人进行了研究,观察到其与典型抑郁表现有很多方面十分不同。因此称其为不典型抑郁障碍。病人的情绪暂时性地对良性事件产生反应,但倾向于情绪快速地跌落。也具有睡眠和食欲的紊乱,但更倾向于过度睡眠和过度饮食而不是失眠和食欲丧失。可有“灌铅样麻痹”(上肢或下肢沉重感,如同灌了铅一般)。在人际关系中,他们常依赖于他人的表扬,并对一般拒绝会感到深受伤害,可导致显著的社交或职业功能受累,尤其见于恋爱失败。治疗建议:单胺氧化酶抑制剂比三环类抗抑郁剂可能更有效(Quitkin等,1979)。

9. 亚临床抑郁 近年来,对那些没有完全满足上述抑郁障碍诊断标准,或症状数量、严重度、持续时间不能达到的抑郁者,已予以特别关注。已经发现,这些所谓的亚临床的抑郁者,将来出现抑郁发作的潜在可能性颇大。随着对抑郁人群早期预防、早期干预工作的重视,也由于现代安全有效的新型抗抑郁药物的出现,对亚临床抑郁者的预防性治疗应在考虑之列。

### (五) 其他分类方法

1. 根据家族史的分类 解决抑郁障碍分类问题的最好方法之一,可能是依据基因的差异来分类。已有迹象表明这种分类方法的可能性。Winokur和他的同事(1971)依据起病年龄将抑郁障碍病人分为两组。第一组40岁以前起病,多数为女性,其男性血缘亲属中酒精依赖和反社会性疾病(sociopathy)的患病率较高,女性血缘亲属的抑郁障碍患病率较高。另一组40岁以后起病,多数为男性,有抑郁障碍的家族史。据此,Winokur提出把抑郁障碍划分为三类:

第一类是仅有抑郁障碍家族史(单纯的抑郁障碍);

第二类是一级亲属中有酒精依赖和反社会性人格障碍疾病史(抑郁谱性疾病);

第三类与“遗传无关”(散发性抑郁性疾病)。

一些神经内分泌与治疗效果相互关系的研究支持这种划分方法,但重复性研究的结果不一,因此这种划分方法尚未得到广泛认可。现代分子遗传学的进展或许给这种划分方法带来了可能,但迄今为止尚未找到实用的可操作方法。

2. 根据生化假说的分类 曾经有研究者试图采用生物学标志将抑郁障碍区分为NE型和5-HT型。认为可以采用主要作用于5-HT系统(如SSRIs等)或NE系统(如麦普替林、去甲替林、去甲米帕明等)的药物分别进行治疗以提高疗效。但最近的研究发现,中枢NE与5-HT系统之间存在着密切的交互作用,主要作用于一种神经递质系统的药物可以由于这种交互作用继发地影响到另一个乃至多个递质系统的功能。如作用于NE系统 $\beta_2$ 受体的药物,对5-HT系统也有调节作用。因此,采用这种生物学特性对抑郁障碍进行分型目前尚为时过早。

3. 生物学上的一元化假说 19世纪末, Kraepelin依据长期的随访, 将躁狂—抑郁障碍从早老性痴呆中划分出来, 并且认为这是 2种具有不同病理心理学基础的独立疾病。这一看法改变了 Griesinger(1861)等的旧观点, 得到广泛的接受。Griesinger(1861)的观点认为, 所有的精神疾病虽然表现不同, 但都是源于同一障碍。时至今日, 仍然有人认为所有精神疾病发病的生物学基础几乎类同。20世纪末, Crowe等人(1991)的遗传学研究证据再次提示, 应当重新关注这一观点, 尽管多数人对此不以为然。

## 二、诊断标准

为了便于读者查阅, 兹将现行的国际标准( ICD-10)、中国标准( CCMD-3)和美国标准( DSM-IV)中, 有关抑郁障碍主要类型的诊断标准分别列举如下:

### (一) 国际标准

WHO(1992)国际疾病分类第10版( ICD-10)“精神与行为障碍”篇中, 常见抑郁障碍分类的诊断标准如下( [ ]内为 CCMD-3对应编码):

▮F32抑郁发作[ 32] 3种不同形式的抑郁发作(轻度、中度、重度)。各种形式的典型发作中, 通常有心境低落、兴趣和愉快感丧失, 导致劳累增加和活动减少的精力降低。也很常见的症状还有稍做事情即觉明显的倦怠。其他常见症状是: ①集中注意和注意的能力降低; ②自我评价和自信降低; ③自罪观念和无价值感(即使在轻度发作中也有); ④认为前途暗淡悲观; ⑤自伤或自杀的观念或行为; ⑥睡眠障碍; ⑦食欲下降。

▮F32.0轻度抑郁发作[ 32.1] 具有典型的抑郁症状, 所有症状都不应达到重度。整个发作持续至少2周。轻度抑郁发作的病人通常为症状困扰, 继续进行日常的工作和社交活动有一定困难, 但病人的社会功能大概不会不起作用。

▮F32.1中度抑郁发作 整个发作至少持续2周。通常, 中度抑郁病人继续进行工作, 社交或家务活动有相当困难。

▮F32.2重度抑郁发作, 不伴有精神病性症状[ 32.2] 重度抑郁发作的病人常表现出明显的痛苦或激越。如激越或迟滞这类主要症状为突出特征时, 上述表现可不明显。自尊丧失、无用感、自罪感可以很突出。在极严重的病例, 自杀是显而易见的危险。重度抑郁发作中几乎总是存在躯体症状。抑郁发作一般持续两周, 但在症状极为严重或起病非常急骤时, 依据不足2周的病程作出这一诊断也是合理的。

▮F32.3重度抑郁发作, 伴精神病性症状[ 32.3] 符合重度抑郁发作的标准, 并且存在妄想、幻觉或抑郁性木僵。妄想一般涉及自罪、贫穷或灾难迫在眉睫的观念, 病人自认对灾难降临负有责任。听幻觉常为诋毁或指责性的声音, 嗅幻觉多为污物腐肉的气味。严重的精神运动迟滞可发展为木僵。若有必要, 妄想或幻觉可进一步标明为与心境协调或与心境不协调。

▮F33复发性抑郁障碍[ 32.4] 反复出现抑郁发作中所标明的抑郁发作史, 不存在符合躁狂标准的心境高涨和活动过度的独立发作。抑郁发作的起病年龄、严重程度、持续时间、发作频率等均无固定规律。发作间期一般缓解完全。

▮F34持续性心境障碍[ 33] 表现为持续性并常有起伏的心境障碍, 每次发作极少严重(即或有的话)到足以描述为轻躁狂, 甚至不足以达到轻度抑郁。它们一次持续数年, 有时甚至占据个体一生中的大部分时间, 因而造成相当程度的主观痛苦和功能残缺。但在某些情况下, 反复和单次发作的躁狂以及轻度或重度的抑郁障碍可叠加在持续的心境障碍之

上。

Ⓔ F34.0 环性心境障碍[ 33.1] 略,前已述及。

Ⓔ F34.1 心境恶劣[ 33.2] 基本特征为相当长时间存在的低落心境,无论从严重程度还是一次发作的持续时间,目前均不符合轻度或中度复发性抑郁障碍的标准,但过去(尤其是开始发病时)可以曾符合轻度抑郁发作的标准。通常始于成年早期,持续数年,有时终生。若在晚年发病,通常为一次独立抑郁发作的后果,与居丧或其他明显的应激有关。

1Ⓔ F38 其他心境障碍[ 39]

1Ⓔ F39 未特定的心境障碍[ 39]

## (二) 中国标准

下列为中华医学会精神科分会 2001 年颁布的中国精神障碍分类与诊断标准第三版( CCMD- 3)中常见抑郁障碍分类的诊断标准([ ] 内为 ICD- 10 对应编码):

Ⓔ 32 抑郁发作[ F32] 抑郁发作以心境低落为主,与其处境不相称,可以从闷闷不乐到悲痛欲绝,甚至发生木僵。严重者可出现幻觉、妄想等精神病性症状。某些病例的焦虑与运动性激越很显著。

症状标准:以心境低落为主,并至少有下列 4 项:① 兴趣丧失、无愉快感;② 精力减退或疲乏感;③ 精神运动性迟滞或激越;④ 自我评价过低、自责,或有内疚感;⑤ 联想困难或自觉思考能力下降;⑥ 反复出现想死的念头或有自杀、自伤行为;⑦ 睡眠障碍,如失眠、早醒,或睡眠过多;⑧ 食欲降低或体重明显减轻;⑨ 性欲减退。

严重标准:社会功能受损,或给本人造成痛苦或不良后果。

病程标准:① 符合症状标准和严重标准至少已持续 2 周;② 可存在某些分裂性症状,但不符合分裂症的诊断。若同时符合分裂症的症状标准,在分裂症状缓解后,满足抑郁发作标准至少 2 周。

排除标准:排除器质性精神障碍,或精神活性物质和非成瘾物质所致抑郁。

说明:本抑郁发作标准仅适用于单次发作的诊断。

Ⓔ 32.1 轻性抑郁障碍(轻抑郁)[ F32.0] 除了社会功能无损害或仅轻度损害外,发作符合 32 抑郁发作的全部标准。

Ⓔ 32.2 无精神病性症状的抑郁障碍[ F32.1] 除了在 32 抑郁发作的症状标准中,增加“无幻觉、妄想,或紧张综合征等精神病性症状”之外,其余均符合该标准。

Ⓔ 32.3 有精神病性症状的抑郁障碍[ F32.2] 除了在 32 抑郁发作的症状标准中,增加“有幻觉、妄想,或紧张综合征等精神病性症状”之外,其余均符合该标准。

Ⓔ 32.4 复发性抑郁障碍[ F33]

诊断标准:① 目前发作符合某一型抑郁标准,并在间隔至少 2 个月前,有过另一次发作符合某一型抑郁标准;② 以前从未有躁狂符合任何一型躁狂、双相情感障碍,或环性情感障碍标准;③ 排除器质性精神障碍,或精神活性物质和非成瘾物质所致的抑郁发作。

Ⓔ 32.41 复发性抑郁障碍,目前为轻抑郁[ F33.0] 符合 32.4 复发性抑郁的诊断标准,目前发作符合 32.1 轻抑郁标准。

Ⓔ 32.42 复发性抑郁,目前为无精神病性症状的抑郁[ 33.2] 符合 32.4 复发性抑郁的诊断标准,目前发作符合 32.2 无精神病性症状的抑郁标准。

Ⓔ 32.43 复发性抑郁,目前为有精神病性症状的抑郁[ 33.3] 符合 32.4 复发性抑郁的诊断标准,目前发作符合 32.3 有精神病性症状的抑郁标准。

132.9 其他或待分类的抑郁障碍[ F32.8; F32.9; F33.8; F33.9]

1133 持续性心境障碍[ F34]

1133.1 环性心境障碍[ F34.0]

1233.2 恶劣心境[ F34.1]

症状标准：持续存在心境低落，但不符合任何一型抑郁障碍症状标准，同时无躁狂症状。

严重标准：社会功能受损较轻，自知力完整或较完整。

病程标准：符合症状标准和严重标准至少已 2 年，在这 2 年中，很少有持续 2 个月的心境正常间歇期。

排除标准：① 心境变化并非躯体疾病（如甲状腺功能亢进症）或精神活性物质导致的直接后果，也非分裂症及其他精神病性障碍的附加症状；② 排除各型抑郁（包括慢性抑郁或环性情感障碍），一旦符合相应的其他类型情感障碍标准，则应作出相应的其他类型诊断；③ 排除抑郁性人格障碍。

133.9 其他或待分类的持续性情感性精神障碍[ F33.8; F33.9]

139 其他或待分类的情感性精神障碍[ F39]

### （三）美国标准

美国精神病学协会（APA）制定的《精神障碍诊断统计手册》，从第三版（DSM-III）起将各种抑郁障碍归入一大类。其中包括了既往归于神经症的“心境恶劣”，并提出“重症抑郁”的概念，以代替既往常用的抑郁障碍一词。同时，在理论和实践中均扩大了重症抑郁的范畴。另外，DSM-III 之后还取消了“神经衰弱”这一在既往被广泛采用的术语，而将绝大多数神经衰弱病人归入抑郁障碍之中。

DSM-III-R 对抑郁障碍的症状、综合征、发作和障碍都有明确的定义。既有操作性的诊断标准，又有抑郁综合征的定义。抑郁综合征可见于任何疾病，如果过去有抑郁障碍，又出现抑郁综合征，则称为抑郁发作。

现行的 DSM-IV 仍保留了 DSM-III-R 的部分结构。此外，还包括了躯体疾病所致的抑郁障碍、精神活性物质所致的抑郁障碍和其他未特定的抑郁障碍。有关诊断标准列举如下：

1296.xx 重性抑郁发作

（1）在同一个 2 周时期内，出现与以往功能不同的明显改变，表现为下列 5 项以上，其中至少 1 项是心境抑郁或丧失兴趣或乐趣（注：不包括明显是由于一般躯体情况，或者与心境协调的妄想幻觉所改的症状）。

1) 几乎每天中大部分时间都心境抑郁，这或者是主观的体验（例如，感到悲伤或空虚）或者是他人的观察（例如，看来在流泪，注：儿童或青少年，可能是心境激惹）。

2) 几乎每天的大部分时间，对于所有（或几乎所有）活动的兴趣都显著减低。

3) 显著的体重减轻（未节食）或体重增加（一月内体重变化超过原体重的 5%），或几乎每天食欲减退或增加（注：儿童则为未达到应增体重）。

4) 几乎每天失眠或嗜睡。

5) 几年每天精神运动性激越或迟缓（由他人观察到的情况，不仅是主观体验到坐立不安或缓慢下来）。

6) 几乎每天疲倦乏力或缺乏精力。

7) 几乎每天感到生活没有价值,或过分地不合适地自责自罪(可以是妄想性的程度,不仅限于责备自己患了病)。

8) 几乎天天感到思考或集中思想的能力减退,或者犹豫不决(或为自我体验或为他人观察)。

9) 反复想到死亡(不只是怕死),想到没有特殊计划的自杀意念,或者想到某种自杀企图或一种特殊计划以期实行自杀。

(2) 这些症状并不附合混合发作的标准。

(3) 这些症状产生了临床上明显的痛苦烦恼,或在社交、职业、或其他重要方面的功能缺损。

(4) 这些症状并非由于某种物质(例如某种滥用药物;某种治疗药品)或由于一般躯体性情况例如甲状腺功能亢进所致直接生理性效应。

(5) 这些症状不可能归于离丧;后者即在失去最亲密者后出现这些症状并持续2个月以上,其特点为显著的功能缺损、病态地沉湎于生活无价值感、自杀意念、精神病性症状、或精神运动性迟缓。

296.2x重性抑郁障碍,单次发作

(1) 呈现一个单次的重性抑郁发作。

(2) 此重性抑郁发作不可能归于分裂情感性障碍,也不是叠加于精神分裂症、精神分裂样障碍、妄想性精神障碍,或他处未注明的精神病性障碍。

(3) 从来没有过躁狂发作、混合性发作,或轻躁狂发作。

注:这一条排除标准不适用于所有因物质或治疗所致躁狂样、混合样或轻躁狂样发作,也不适用于一般躯体情况所致直接生理性效应。

296.3x重性抑郁障碍,反复发作

(1) 呈现2次以上重性抑郁发作(注:作为2次单独的发作,其间期至少为连续2个月,在此期间的表现不符合重性抑郁发作的标准)。

(2) 此重性抑郁发作不可能归于分裂情感性障碍,也不是叠加于精神分裂症、精神分裂样障碍、妄想性精神障碍,或他处未注明的精神病性障碍。

(3) 从来没有过躁狂发作、混合性发作或轻躁狂发作。这一条排除标准不适用于所有因物质或治疗所致躁狂样、混合样或轻躁狂样发作,也不适用于一般躯体情况所致直接生理性效应。

300.4心境恶劣障碍

(1) 至少2年内,多数日子、一天的多数时间里出现抑郁心境,或是主观的体验,或是他人的观察。如是儿童或青少年,心境可为激惹,而病期至少一年。

(2) 在抑郁时,至少呈现下列2项以上:①食欲差或食量过多;②失眠或睡眠过多;③精力不足或疲劳乏力;④自我估计过低;⑤注意集中差或难以作出决断;⑥感到绝望。

(3) 在此障碍的2年病期中(儿童或青少年为一年),没有一次(1)及(2)症状消失长达2个月以上。

(4) 在此障碍的2年病期中(儿童或青少年为一年),从无重性抑郁发作,即不可能归于慢性重性抑郁障碍或重性抑郁障碍,部分缓解。

注意:在心境恶劣障碍之前可以先有一次重性抑郁发作,随之为充分缓解(无明显症状2个月之久)。此外,在2年(儿童或青少年为一年)心境恶劣障碍中,可以全加重性抑郁发

作,此时只要诊断标准符合,可以同时给予 2 种诊断。

(5) 从来没有过躁狂发作、混合性发作或轻躁狂发作,而且也从不符合环性心境障碍的标准。

(6) 此障碍并非发生于某种慢性精神病性障碍,例如精神分裂症或妄想性精神障碍。

(7) 这些症状并非由某种物质(例如滥用药物或治疗药品),或由一般躯体情况所致直接生理性效应。

(8) 这些症状产生了临床上明显的痛苦烦恼,或在社交、职业,或其他重要方面的功能缺损。

早发:21 岁以前发作。

晚发:21 岁之后(包括 21 岁)发作。

混合性发作:① 既符合躁狂发作标准,又符合重性抑郁发作标准(除病期外),在至少一周内几乎每天如此;② 此心境已严重到会严重到会产生职业或日常社交活动及人际关系的明显缺损,或严重到必须予以住院以防伤人或自伤,或者具有精神病性表现;③ 这些症状并非由于某种物质(例如某种滥用药物,某种治疗药品,或其他治疗方法),或由于一般躯体情况(例如,甲状腺功能亢进)所致直接生理性效应。

注意:清楚地由抗抑郁治疗或躯体治疗(例如,治疗药品、电抽搐治疗、日光疗法)所致引起的混合样发作,不应归于双相 I 型障碍。

鄹296.5x双相 I 型障碍,最近一次重性抑郁发作

(1) 当前(或最近一次)为重性抑郁发作。

(2) 以前至少曾有一次躁狂发作或混合性发作。

(3) 上述(1)及(2)的发作都不可能归于分裂情感性障碍,也不是叠加于精神分裂症、精神分裂样精神障碍、妄想性精神障碍,或其他处未注明的精神病性障碍。

鄹296.89双相 II 型障碍

(1) 呈现(或曾有)一次以上重性抑郁障碍。

(2) 呈现(或曾有)至少一次轻躁狂发作。

(3) 从未有过躁狂发作或混合性发作。

(4) (1)及(2)的心境症状都不可能归于分裂情感性障碍,也不是叠加于精神分裂症、精神分裂样精神障碍、妄想性精神障碍,或其他处未注明的精神病性障碍。

(5) 此障碍产生了临床上明显的痛苦烦恼,或在社交、职业,或其他重要方面的功能缺损。

鄹301.13环性心境障碍

(1) 至少 2 年,呈现多次轻躁狂症状及多次抑郁症状,但不符合重性抑郁发作(注:儿童或青少年,病期至少一年)。

(2) 在这上述 2 年中(儿童及青少年为一年)病人从无一次没有(1)症状长达 2 个月。

(3) 在这 2 年中,从无躁狂抑郁发作、躁狂发作、或混合性发作。

注意:在环性心境障碍的 2 年中(儿童青少年为一年),可以叠加躁狂或混合发作(此时可诊断为双相 I 型障碍及环性心境障碍),或重性抑郁障碍(此时可诊断为双相 II 型障碍及环性心境障碍)。

(4) (1)的症状不可能归于分裂情感性精神障碍,也不是叠加于精神分裂症、精神分裂样精神障碍、妄想性精神障碍,或未注明精神病性障碍。

(5) 这些症状并非由于某种物质(例如,滥用药物,治疗药品)或由于一般躯体情况所致直接生理性效应。

(6) 这些症状产生了临床上明显的痛苦烦恼,或在社交、职业,或其他重要方面的功能缺损。

#### 293.83 心境障碍,由于 ~

(1) 临床表现为明显突出而持续的心境障碍,其特点为下列二者或二者之一:① 抑郁心境,或对所有(或几乎所有)活动的兴趣或乐趣明显减退;② 心境高涨、夸大或激惹。  
(2) 从病史、体检或实验室检查有证据表明此障碍是一般躯体情况的直接生理性效应。

(3) 此障碍不可能归于其他精神障碍(例如,对于患有躯体情况这种应激的反应,称为伴抑郁心境的适应性障碍)。

(4) 这些症状产生了临床上明显的痛苦烦恼或在社交、职业,或其他重要方面的功能缺损。

物质所致心境障碍:

同“293.83心境障碍,由于~”的(1)。

以病史、体检或实验室检查有下列证据之一:① (1)项症状是正在物质中毒或戒断时,或一月内出现的;② 所用治疗药品是针对本障碍的病因。此障碍不可能归于非物质所致之心境障碍。否则应有下列情况:症状出现于应用该物质(或该治疗药品)之前,症状在急性戒断或严重中毒之后仍持续相当长时期(例如,约一月);或症状远远超过该物质所用的量及时间,与之不相称;或者有其他证据表明那是一种与物质无关的心境障碍(例如,复发性重性抑郁障碍的病史)。此障碍并非在妄想期内发生的。这些症状产生了临床上明显的痛苦烦恼,或在社交、职业,或其他重要方面的功能缺损。

注意:只有在心境症状远远多于通常伴发于中毒或戒断时,或症状已严重到值得特别重视时,才不称物质中毒或物质戒断,而作出此诊断。

为当前(或最近)重性抑郁发作注明严重程度、精神病性或缓解程度(注:此为第5位编码。可用于重性抑郁障碍的最近的重性抑郁发作,也可用于双相I或II型障碍的重性抑郁发作,如它是最近一次心境发作的形式)。

.x1——轻度:症状基本上不超过诊断所需的项数,其结果只是轻度影响了职业功能或者轻度影响了日常社交或人际关系。

.x2——中度:症状或功能缺损在“轻度”与“重度”之间。

.x3——重度而不伴有精神病性表现:症状数超过诊断所需项数,而且症状严重影响了职业功能或者影响了日常社交或人际关系。

.x4——重度且伴有精神病性表现:妄想或幻觉。若有可能,注明精神病性表现与心境是否协调。

与心境协调的精神病性表现:妄想或幻觉的内容与典型的抑郁主题(如个人的不足处、罪责、疾病、死亡、虚无或应得的惩罚)均相协调一致。

与心境不协调的精神病性表现:妄想或幻觉的内容与上述典型的抑郁主题不相协调一致,却包括一些与抑郁主题不直接有关的被害妄想、思想被插入、思想被广播,或被控制妄想等。

.x5——部分缓解:重性抑郁发作的症状还存在,但已不符合所有标准,或者已有一段时间毫无重性抑郁症状,但时间不满2个月。如重性抑郁发作诊断是叠加在心境恶劣障碍

之上的,那么此时可只下后一诊断。

.x6——充分缓解:在过去2个月内,不存在明显的心境症状。

.x0——未注明。

注明慢性:

慢性:可用于重性抑郁障碍的当前或最近一次重性抑郁发作,也可用于双相 I 型或 II 型障碍的重性抑郁发作,如果它是最近一次心境发作形式。充分符合重性抑郁发作标准,已持续至少 2 年。

注明紧张症表现:

有紧张症表现:可用于当前或最近一次重性抑郁障碍、双相 I 型障碍或双相 II 型障碍的重性抑郁发作、躁狂发作,或混合性发作。

临床表现至少有以下之 2 项:① 不能动作,表现为僵住(包括蜡样屈曲)或木僵;② 动作过多(明显无目的地,也不受外界刺激所影响);③ 极度违拗(明显地对所有指令都做无目的的反抗,或维持某种僵硬姿势抗拒移动改变)或缄默;④ 特殊的自主动作,表现为作态(自愿处于不合适或怪异的姿态)刻板动作,明显的装相,或明显的扮鬼脸;⑤ 模仿言语或模仿动作。

注明忧郁现象:

有忧郁现象:可用于重性抑郁障碍的当前或最近一次重性抑郁发作。也可用于双相 I 或 II 型障碍的重性抑郁发作,如果它是最近一次心境发作形式。

出现于当前发作最严重阶段时,下列二者之一:① 对所有或几乎所有活动都丧失乐趣;② 对通常令人感到乐趣的刺激缺乏反应(在发生好事时并不感到好些,即使是暂时的)。

下列一项以上:① 明显的抑郁心境(即所体验到的这种抑郁心境与所爱的人死亡时体验到的感受,在质上不同);② 早上有规则地抑郁较重;③ 早醒(至少比平时早 2 小时);④ 显著的精神运动性迟缓或激越;⑤ 显著的食欲减退或体重减轻;⑥ 过分的或不合适的自责自罪。

注明不典型表现:

不典型表现:可用于重性抑郁障碍的重性抑郁发作或双相 I 型或 II 型障碍,当前或最近一次重性抑郁发作之最近 2 周内此表现明显突出之时,或者心境恶劣障碍最近 2 年内此表现明显突出之时。

心境有反应性的表现:即对于现实的或潜在的积极事件会出现心境好转;下列表现的 2 项以上:① 显著的体重增加或食欲增加;② 睡眠过多;③ 灌铅样麻痹(即上肢或下肢有灌了铅一样的沉重感);④ 长期的人际关系的敏感拒绝性(不仅限于心境障碍发作时),导致显著的社交或职业功能缺损。在同一次发作中不符合伴忧郁表现或伴紧张症表现。

注明产后起病:产后起病可用于重性抑郁障碍、双相 I 型或 II 型障碍的当前或最近一次重性抑郁、躁狂,或混合性发作,也可用于短暂精神病性障碍;发作起病于产后 4 周之内。

注明纵向病程:可用于复发性重性抑郁障碍或双相 I 型、双相 II 型障碍。发作期间充分复原:最近二次心境发作之间,达到完全缓解;发作期间没有充分复原:最近二次心境发作之间未能达到完全缓解。

注明季节性类型的标准:季节性可用于双相 I 型障碍或 II 型障碍或复发性重性抑郁障碍的本次重性抑郁发作属于此种类型。① 在双相 I 型或 II 型障碍或复发性重性抑郁障碍的重性抑郁发作的起病,与一年的特殊时间之间,有规律性临时联系(例如,重性抑郁发作



规则地在秋冬季发病)。注意:不包括那些具有季节性的有关社会心理应激因素的情况(例如,每年冬季失业)。<sup>②</sup>在一年的某个时期,例如,春季抑郁消失能充分缓解或从抑郁转向躁狂或轻躁狂。<sup>③</sup>在过去2年中,有2次重性抑郁发作能表明<sup>①</sup>与<sup>②</sup>标准所示的季节之间,并无关系的发作。<sup>④</sup>季节性重性抑郁发作(如上述)比病人一生中曾发生的非季节性发作的次数要多得多。

注明快速循环:用于双相I型或II型障碍,至少在过去12个月中有4次心境发作,符合重性抑郁、躁狂、混合性,或轻躁狂发作的诊断标准。

注意:所谓发作是指二者之间至少有2个月的部分或充分缓解,或者从一相转变成另一相,例如,从重性抑郁发作转为躁狂发作。

## 第三节 病史采集及临床检查

### 一、病史采集中需注意的因素

#### (一) 发病年龄

应注意病人的发病年龄,一般说来,抑郁障碍的发病具有一定的年龄特点,研究发现,青春期、老年期是2个相对集中的发病年龄段,但发生在其他年龄段的病人也不少见。

#### (二) 心理社会因素

注意发病前有无心理社会因素,尤其是一些创伤性生活事件,如亲人亡故、婚姻变故、职业变动等。但需注意,一些人在发生所谓生活事件前就已有抑郁症状,处在发病的前驱期。此外,了解病人的人格特点对于理解病人的发病及症状特点也有帮助。

#### (三) 躯体疾病

在许多躯体疾病的人群中患抑郁障碍的风险大大增加。调查发现,内科住院的病人中有22%~33%诊断患有抑郁障碍;20%~45%的癌症病人在不同的病程和疗程中并发抑郁障碍;40%的帕金森病及33%的中风病人出现抑郁障碍。约1/3的心肌梗死病人产生短暂的抑郁反应。22%的晚期肾病病人,37%的脊柱损伤病人,14%~18%的糖尿病病人伴有抑郁障碍(Stevens,1995)。由此可见,抑郁障碍在患躯体疾病的人群中相当常见。了解病人有无躯体疾病的同时还要询问治疗躯体疾病的药物,因一些药物可致抑郁障碍,常见如抗高血压药、抗肿瘤药、类固醇类药物等。在个人史方面,要注意病人有无酗酒或滥用药物的情况。

据此,临床医生应注意评定病人发病前的心理社会因素及(或)躯体因素与临床症状之间的关系,并在制定治疗康复计划时综合考虑。

#### (四) 既往发作

了解病人既往有无类似发作。若有,应注意询问发作的临床特点、初发年龄、有无诱因、发作频度;采用何种治疗方法、药物的剂量、起效的时间、疗程、主要不良反应;间歇期的社会功能是否恢复到病前水平等。并询问有无轻躁狂或躁狂发作倾向,若有,则应考虑双相障碍的可能。最后,尤其不要忘记询问以往发作过程中有无自杀观念及自杀企图,可作为本次诊疗方案的重要参考。

### (五) 家族史

一些病人可能具有抑郁障碍的家族史,也有些病人家族中有人患有其他精神障碍或有自杀企图或自杀死亡者,对此应做详细了解和记录,并画出家系图。研究发现,如果家族中有双相障碍家族史,那么,病人出现躁狂发作的可能性就会增加,而对这样的病人,最好采用心境稳定剂等进行治疗。

## 二、临床检查

### (一) 体格检查

对疑为抑郁障碍的病人都应做全面的体格检查(包括神经系统检查),以澄清躯体疾病的可能,同时也有助于发现一些作为患病诱因的躯体疾病。

### (二) 实验室检查

对怀疑为抑郁障碍的病人,除了进行全面的躯体检查及神经系统检查外,还要注意辅助检查及实验室检查。尤其注意血糖、甲状腺功能、心电图等。特殊的检查多供研究用,见第四节。

### (三) 精神检查

1. 精神检查的方式和技巧 精神检查是诊断的重要步骤。检查前要预作准备,对如何检查及检查哪些内容,医生应做到心中有数。首先要花时间熟悉病史,以病史中提供的异常现象及可能的病因为线索,有重点地进行检查。要根据病人的年龄、性别、个性、职业、病情和检查当时的心理状况,采用最适于该患病个体的谈话方式,以获得尽可能多的相关信息。另一方面也不应受病史及某些资料的限制,避免先入为主,做到机动灵活。

检查中,医生应尽可能让病人自己主动诉说症状,不给予特别的暗示诱导。在表达对他的关心、同情和尊重的同时,应显示一定的职业与专业能力,以建立相互信任和融洽的医患关系,使病人能够坦诚地和医生进行交谈。对躯体主诉较多的病人,要善于发现其情绪症状。

要注意确定病人的主要症状,对一些含糊不清的回答,医生须耐心反复询问,直至能够准确地了解病人的回答内容。如果时间允许,应给予病人一定时间让其自由谈话,并兼用开放式(open-ended)询问和封闭式(close-ended)询问。开放式自由交谈的优点在于气氛较自然,病人可将其病态内容毫无保留地流露出来。封闭式询问法虽有针对好的优点,但会使病人感到在受“审问”。询问时,病人回答的内容是否真实须加分析,有的病人因暗示作用或为了满足医生的要求而随意作答,要尽量避免。对那些不肯暴露思想的病人,应有耐心,循循善诱。临床上可将以上2种方法结合,可取得较理想效果,既能使病人在自然的气氛中不受拘束的交谈,同时,又可在医生有目的的提问下使谈话不致离题太远,做到重点突出。

精神检查时,医生既要倾听,又要注意观察。观察的内容包括病人的表情、姿势、态度行为及一些细微的变化。通过观察不仅可评估情感反应的性质和强度,而且还可以发现某些症状(如幻觉),有助于判断整个精神状态。对于一些口头表达较差而书写能力较好的病人,可以让他书写,包括入院前的信件及日记等(事先征得其同意),从中可发现对诊断有参考价值的信息。

若干注意事项:①精神检查通常不当面做记录,但在门诊时由于时间紧,可边问边做记录,但医生仍应注意让病人感到自己对病人的谈话很有兴趣倾听,不能让病人觉得医生只

顾自己书写而对谈话漠不关心；② 儿童病人进行精神检查时，应注意儿童的特点，在陌生的环境中，患儿往往和医生不能很好的接触，或者不愿意深谈自己的体验，因而要掌握接触儿童的技巧；③ 对脑器质性病人的精神检查，要特别注意其意识、定向力、注意、记忆、言语、情感、智能及其有关功能如数字的运用等方面的检查；④ 对一些通常认为敏感、难以回答或让人难堪的问题（如关于自杀的问题，与性有关的问题等），医生不要回避询问，但在询问的时候要注意方式，并尽量放在谈话的后期进行；⑤ 在精神检查结束之前，应让病人有提问的机会并对一些主要问题作出解答，对病人的病情，医生应表示相当的自信与把握，对病人的担忧给予理性的劝慰。

2. 精神检查的主要内容 全面的精神检查，包括一般表现（意识、定向力、接触情况、日常生活表现等）、认知过程（包括感知觉、注意力、记忆力、思维障碍、智能、自知力等）、情感活动、意志及行为表现等。在精神检查时应注意下述内容：

（1）兴趣 绝大多数病人会出现兴趣减退（decreased interest）及愉快感缺乏（lack of pleasure），病人常常无法从日常生活及活动中获得乐趣，即使对以前非常感兴趣的活动也难以提起兴趣。因此，病人常常放弃原来喜欢的一些活动（如体育活动、业余收藏、社会交往等），往往连日常工作、生活享受和天伦之乐等都一概提不起兴趣，体会不到快乐。

（2）疲乏感、活力减退或丧失 多数抑郁障碍病人会有不同程度的疲乏感，且通过休息或睡眠并不能有效地恢复精力。对工作感到困难，常常不能完成任务。有时，疲乏感也可能与睡眠障碍有关。

病人会感到自己已经垮了、散了架，像“一摊烂泥——扶不起来”。初期病人常常有力不从心的感觉，随后，虽然想挣扎着做些事，但总坚持不下去。连自理生活都需别人催促，否则就根本不想动。有一些病人出现无助感（helplessness），感觉很痛苦，又难于表达。不少病人不愿就医，他们确信医生及他人对他们的病情爱莫能助，因而感到与所有其他人都不一样，似乎已经离开了人世间，掉进了深山的谷底，一切已无法挽回，谁也救不了自己。一些病人感到度日如年、极度孤独，与周围人（包括家人）有疏远感。

（3）情绪 情绪低落（抑郁心境，depressed mood）是抑郁障碍的重要表现。病人大多数时间显得情绪悲伤，严重者可以出现典型的抑郁面容，口角下垂，额头紧锁，双眉间呈“川”字型。病人感觉心情压抑、提不起精神，觉得自己简直如同乌云笼罩，常哭泣，无愉快感。在情绪低落的背景下，自我评价往往降低，感到自己能力低下，不如别人，什么事也干不好或干不了。与此同时，病人可以产生无用、失望或绝望感，感到个人的一切都很糟糕，前途暗淡，一切毫无希望。

（4）思维及言语 抑郁障碍病人往往思维活动减慢、言语活动减少，思考过程困难，一些简单的问题也需要较长时间才能完成。决断能力明显降低，变得优柔寡断、犹豫不决，甚至对一些日常小事也难以作出决定。抑郁障碍病人说话常非常缓慢。由于回答问题需时很长，且言语作答简单，故与之深入交谈十分困难。

（5）食欲、体重及睡眠 多数抑郁障碍病人表现为食欲减退，进食很少。由于进食量少且消化功能差，病人常常体重减轻。也有少数病人表现为食欲增加。大多数抑郁障碍病人有某种形式的睡眠障碍。可以表现为入睡困难，睡眠不深、易醒，典型表现为早醒。入睡困难的病人常常伴有烦躁、焦虑症状。同样，临床上也可见到少数病人出现睡眠过多。

（6）焦虑或激越症状 很多抑郁障碍病人有焦虑、紧张等症状。病人忧心忡忡、坐立不

安不断地走动、来回踱步、搓手、无目的地动作等。老年抑郁障碍病人这类症状往往更为突出。

(7) 性欲低下 性欲低下在抑郁障碍病人相当常见,对性生活无要求及快感缺乏。临床上此类症状常被忽视或遗漏,但此类症状的识别不仅有利于诊断,也有利于全面了解病人的病情。

(8) 自杀观念、自杀企图与自杀 部分病人由于有深深的内疚甚至罪恶感,情绪低落,自我评价低,可产生自卑、自责,感到生活没趣,人生无意义,活着就是受罪造孽,生不如死,并感到绝望,因此很容易产生自杀观念。他们脑子里反复盘旋与死亡有关的念头,甚至思考自杀的时间、地点、方式等。重症抑郁病人的自杀观念常常比较顽固,反复出现。在自杀观念的驱使下,会产生自杀企图,常采用的方式包括服药(毒)、上吊、跳楼等。对于曾经有过自杀观念、企图或自杀未遂的病人应高度警惕,医生应反复提醒、告诫家属及其照料者,将预防自杀作为首要任务。

(9) 其他症状 除上述症状外,抑郁障碍还可具有其他多种症状,包括各种躯体不适主诉,常见的主诉包括头痛、颈痛、腰背痛、肌肉痉挛、恶心、呕吐、咽喉肿胀、口干、便秘、胃部烧灼感、消化不良、肠胃胀气、视力模糊以及排尿疼痛等等。病人常常因为这些症状到综合医院反复就诊,接受多种检查和治疗,不仅延误诊断治疗,而且无端消耗了医疗资源。

由于文化背景、教育程度及个人习惯不同,不同的人对抑郁的描述可有所不同,以下一些描述情绪的词语或描述可能提示抑郁障碍,对此应引起重视(表 2-7, Preskom, 1999)。

表 2-7 常见与抑郁症状有关的词语与描述

病人常用词语	他人的观察与描述
心情不好	悲观
压抑	消极
高兴不起来	懒散
绝望	很沉闷
沮丧	爱哭泣
空虚	喜怒无常
很伤心	没有笑容
很无助	效率下降
对什么都没兴趣	愤世嫉俗

关于自杀观念的检查:对于已有抑郁症状的病人,不要忽略对自杀观念的检查。很多医生担心自己的问话会冒犯病人,甚至会给病人“提醒”。实际上这种担心不必要,只要问得比较策略,大多数病人会有感激之情,感到医生真正体会、理解其痛苦的感受。医生可以问:“您是否感到活得很累?您有没有觉得活着没意思(义)?”如果病人承认自己觉得生不如死,可以接着问病人有无采取过具体的行动?如果回答肯定,则需进一步询问病人有无具体计划,若有计划,那么计划内容是什么,有没有采取实际行动等。如果评估发现病人有明显的自杀观念或有强烈的自杀企图,则建议住院治疗。

### 三、临床检查和诊断抑郁障碍的实用提纲

综合 ICD-10和 DSM-IV后,会使临床医生的工作变得相对简单一些,能够描述性地、权威性地从临床角度对抑郁障碍进行诊断和分类。以下提纲提供一些基本的临床诊断思路,供参考。

首先,临床症状是否有抑郁症状?

如果是,是否足以构成抑郁综合征?

能否排除其他障碍和居丧反应,现在是否存在抑郁发作?

发作是轻度、中度,还是重度?

是否有精神病性症状?

如果有,是否与情绪相协调?发作是否有忧郁特征(躯体症状)?

有无其他特点(激越、迟滞、惊恐发作、强迫和癔症特点)?

发作是否有慢性化趋势,是否持续超过两年?

是否为单一的发作,或本次发作属反复发作或双相发作中的一次?是否有季节型、快速循环型或产后型的特点?

如果抑郁症状不符合抑郁综合征或抑郁发作,病人是否有心境恶劣、环性心境障碍或复发性短暂性抑郁障碍?是否为一次抑郁发作的部分缓解?

## 第四节 抑郁障碍的鉴别诊断

与传统认识相比,抑郁障碍的概念正发生着变化,如前所述,主要是概念的拓宽。近年来,由于共病现象的新观点,还有基础研究领域和病因学探索的新发现,作为疾病单元的鉴别诊断(作为综合征,抑郁障碍可见于各种疾病之中)也正面临着新的挑战。因此,抑郁障碍的鉴别诊断,拟从三个角度展开讨论,即:①各种风险因素的探讨;②医学范围内的鉴别;③与居丧反应的区分。

### 一、抑郁障碍风险因素的探讨

抑郁障碍的发生与多种因素有关。认识抑郁障碍发生的危险因素有助于早期识别和早期诊治。

#### (一) 遗传因素

调查发现,有40%~70%的病人有遗传倾向,即大约将近或超过一半以上的病人可有抑郁障碍家族史。因此抑郁障碍病人的亲属,特别是一级亲属发生抑郁障碍的危险性明显高于一般人群。

#### (二) 性别因素

成年女性患抑郁障碍的比例高于男性,其比例约为2:1。原因可能与性激素及应激的行为反应模式有关。女性往往较男性更常处于负性体验之中,并缺乏有效对策。分娩后由于内分泌的影响也易引起抑郁障碍。

### (三) 儿童期的经历

调查发现,儿童期以下一些经历与成年后患抑郁障碍关系密切:① 双亲丧亡,尤其是在学龄前期;② 缺乏双亲关爱(例如父母关系不融洽、分居两地,或长期寄养在它处等);③ 受虐待,特别是性虐待;④ 其他不良经历(如长期生活于相对封闭的环境、父母过分严厉、无正常社会交往等)。

### (四) 人格因素

具有较明显的焦虑、强迫、冲动等特质的个体易发生抑郁障碍。可表现为过分疑虑及谨慎,对细节、规则、条目或秩序过分关注,力求完美,道德感过强,谨小慎微,过分看重工作成效而不顾乐趣和人际交往,过分拘泥于社会习俗,刻板 and 固执,持续和泛化的紧张感与忧虑;过分担心会被别人指责或拒绝;生活上有许多限制,或回避那些与人密切交往的社交或职业活动等。

### (五) 心理社会环境

对发生抑郁障碍的不利环境可归纳为:① 婚姻状况不满意,离异或分居或丧偶的个体发生抑郁障碍的危险明显高于婚姻状况良好者,男性尤为突出;② 低经济收入;③ 重大、突发或持续 2~3 个月以上的生活事件,如亲人死亡或失恋等可作为导致抑郁障碍的直接因素。

需注意的是,危险因素在许多情况下是共同发挥作用的,例如影响婚姻状况的因素中除了不可抗拒的外界因素外,个体的人格特点也往往影响婚姻关系。在考察抑郁障碍的危险因素时,应具体分析特殊个体存在的问题。有证据表明,阳性家族史、生活事件、人格缺陷等因素的联合作用可使个体发生抑郁障碍的危险显著增高(表 2-8)。

表 2-8 重性抑郁障碍的风险因素

家族史	病史中有抑郁障碍(7%)或酒精中毒(8%)的家族成员,风险较高
社会阶层	无关
种族	黑人较少见
生活事件	近期负性生活事件可能是疾病发作的前兆
人格特征	缺乏自信、焦虑、内向,对刺激敏感、强迫、犹豫不决、依赖
童年经历	早期丧亲、混乱和敌意的负性环境
产后	常有抑郁发作
更年期	无关
缺乏亲密关系	常见的危险因素
婚姻状况	离异或分居或丧偶

## 二、在医学范围内需考虑的鉴别问题

### (一) 器质性疾病

重症抑郁若是器质性因素所致(表 2-9),如药物使用、感染性疾病或甲状腺功能减退,就不能单独诊断重症抑郁。伴有重症抑郁发作的病人需做必要的实验室检查,以寻找器质性因素。

### (二) 精神分裂症、分裂情感性障碍

该 2 种障碍往往与抑郁障碍共存。不过,它们在无抑郁症状时常有精神病性症状,而重症抑郁病人在抑郁症状消失后,一般不会有精神病性症状。

(三) 老年性痴呆

年龄大于 65岁就诊者出现的抑郁障碍需与老年性痴呆鉴别,并留意有无共病现象。

(四) 双相情感障碍

该障碍包括抑郁和躁狂发作。如果病人既往曾有过躁狂发作或轻躁狂发作,则不应诊断重症抑郁或单相抑郁。实际上,也引申到单相抑郁与双相抑郁等各亚类的鉴别(见分类节)。

(五) 药物因素

某些药物在治疗过程中可引起抑郁障碍,表 2-9 中包括某些抗精神病药物(如氯丙嗪)、抗癫痫药物(如丙戊酸钠、苯妥因钠等)、抗结核药物(如异烟肼)、某些降压药(如可乐定、利血平等)、抗帕金森病药物(如左旋多巴)、糖皮质激素(如可的松)等。这些药物在常规治疗量时就可造成部分病人出现抑郁障碍,或使原有的抑郁加重。

表 2-9 引起抑郁症状的器质性原因

药物	肿瘤
止痛药(如消心痛、鸦片制剂)	支气管肿瘤
镇静催眠药(巴比妥类、苯二氮杂 <sub>s</sub> 类、水合氯醛、酚噻嗪类等)	中枢神经系统肿瘤
抗高血压药(如心得安、利血平、 $\alpha$ 甲基多巴、可乐定)	播散性癌病
抗肿瘤药(如环丝氨酸、长春新碱、长春花碱)	淋巴瘤
抗癫痫药物(如丙戊酸钠、苯妥因钠等)	胰腺癌
抗帕金森病药物(如左旋多巴)	代谢与内分泌障碍
抗结核药物(如异烟肼)	Addison病
抗生素(如氨苄青霉素)	贫血
糖皮质激素(如可的松)	情感淡漠性甲状腺功能亢进
左旋多巴、西米替丁、口服避孕药、汞、铅、杀虫剂	Cushing病
物质滥用	糖尿病
酒精、可卡因、鸦片制剂等	肝脏疾病
神经系统疾病	甲状旁腺功能减退
慢性硬膜下血肿	垂体功能减退
痴呆	甲状腺功能减退
亨廷顿病	糙皮病
偏头痛	恶性贫血、低钾或低钠血症
多发性硬化	硫胺、维生素 B <sub>12</sub> 和叶酸缺乏症、卟啉症
正常压力脑积水	胶原血管病
帕金森病	巨细胞动脉炎
中风	类风湿性关节炎
颞叶癫痫	系统性红斑狼疮
威尔逊病	感染性疾病
心血管疾病	布鲁杆菌感染
慢性心功能衰竭	HIV感染
缺氧	感染性肝炎
二尖瓣脱垂	流行性感冒
其他	单核细胞增多症
慢性肾盂肾炎	亚急性细菌性心内膜炎

胰腺炎  
消化性溃疡  
产后抑郁障碍

梅毒、结核  
脑炎  
病毒性肺炎

### （六）物质滥用和依赖

精神活性物质的使用和戒断都可成为抑郁障碍的危险因素,包括鸦片类物质、中枢兴奋剂、致幻剂、酒精、镇静催眠药物等。由于酒精使用(饮酒、酗酒)相当普遍,应予特别关注。调查发现,长期饮酒者有50%或以上的个体有抑郁障碍。临床上发现嗜酒往往和抑郁障碍相伴随。

### （七）神经系统疾病

帕金森病、癫痫等均易伴发抑郁。调查表明,癫痫病人的抑郁障碍发生率明显高于一般人群,自杀的发生率为一般人群的5倍。最易出现抑郁的癫痫亚型,为强直阵挛发作和复杂部分发作。原因可能有三个方面:一是疾病造成的社会功能受损、生活质量下降及社会的偏见继发的心理问题;二是某些抗癫痫药、抗帕金森病药的影响;三是可能存在共同的神经生物学发生机制。

### （八）心血管疾病

冠心病和风湿性心脏病均可作为产生抑郁障碍的危险因素。部分病人可表现出情绪低落、注意力不集中、记忆力下降、睡眠障碍等,还有的病人可出现疑病观念等。同时,抑郁情绪的又会对冠心病的发生发展产生负性影响,包括增加急性心肌梗死病人的死亡率。

### （九）恶性肿瘤

恶性肿瘤病人中抑郁障碍发生率明显高于一般人群,其原因是多方面的。恶性肿瘤对病人的健康和生命所构成的威胁以及患病后对病人生活质量和社会功能的影响、抗肿瘤药物的不良反应、手术治疗所致的躯体残缺或生活的不便等均可以作为抑郁障碍的重要诱因。

### （十）代谢性疾病和内分泌疾病

甲状腺功能减退(甲减)病人可出现酷似抑郁障碍的症状。甲减病人的思维、情感和行为抑制尤为突出,反应性、警觉性下降,严重者可出现抑郁性木僵。糖尿病病人中的自杀或自杀未遂的发生率是一般人群的3倍。糖尿病病人易发生抑郁障碍主要原因为:①相关的饮食限制、自我护理的额外工作量给生活带来诸多不便;②病人过分担心可能出现的并发症;③已造成的躯体脏器损害;④某些病理生理改变(如血糖紊乱和神经内分泌的异常)易导致抑郁情绪的产生。

## 三、与过度悲伤(居丧)反应的区分

有些强烈急剧的社会心理因素,如正经历亲人死亡的个体会出现过度悲伤反应(又称居丧反应),出现抑郁发作的典型症状(如睡眠、进食障碍和极度沮丧等)。与抑郁障碍的关系,历来有着争议:

ICD-10不主张将过度悲伤归为抑郁障碍,建议将持续6个月以上仍有较强烈的过度悲伤作为适应障碍的一个亚型。而DSM-IV则建议,对丧失亲人2个月后症状仍持续存在者应该给予重症抑郁诊断。不过DSM-IV也推荐,下列症状可帮助区分重症抑郁与过度悲伤:①自责与丧失亲人后出现的反应无关;②消极并不是由于感到死了会更好或感到应与所爱的人一起死去;③强烈的无价值感;④明显的精神运动性迟滞;⑤显著而持久的功能



缺损,⑥有幻觉,但不是看到死去的人或听到死去的人在讲话。即便如此,对“居丧反应”中的过度悲伤现象仍有必要予以讨论。

历史文献中对居丧者的心态有过如此描述:“我心灵中的每一块角落,都有你的身影在流连,因为你的(去世)缘故,我的余生都会黑暗而悲伤。”(James Thomson,1932)

人类丧失亲人后都会有悲恸的情感反应,其中许多情感体验和抑郁障碍的临床表现相似。在《居丧与抑郁障碍》(1917)中,Sigmund Freud根据这些相似性提出了抑郁障碍的病因理论。这是解释居丧过程最早的学说之一,其他的学说还有精神分析、行为主义、行为学、社会人类学和发展心理学等。这些学说中的依恋理论(Bowlby,1982)被认为最有说服力,该理论在关于挚爱亲人死亡后极端痛苦过程的调节方面颇有影响。

尽管没有公认的定义,居丧、服丧和悲恸的概念仍不尽相同。居丧(bereavement):描述亲人去世后处于丧失感的状态;服丧(mourning):是对居丧的反应过程;而悲恸(grief):是个体在服丧过程中的内心痛苦体验。虽然,居丧者的服丧过程和仪式有明显的文化差异,这些差异来自宗教和社会风俗的不同,同时又会对已形成的宗教和社会风俗起强化作用。但是,哭泣和感到极度悲伤等许多悲恸表现在全世界却都是相同的。

#### (一) 单纯性居丧反应

许多作者试图描述居丧反应的各个阶段,基于不同的理论假说各种描述有不同的侧重。其中,非常具有影响力的是Lindemann(1944)的论述,他报告了101例居丧者悲恸的表现。Robertson和Bowlby(1952)关于2~3岁幼儿与母亲短暂分离的观察也被广为引用,许多论述认为居丧反应包括了从先占观念和抗争,到失望,最后得到解脱的全过程。

Brown和Studenir(1983)综合Lindemann,Bowlby,Parkes和Greenblatt的观点,将该过程分为三期:

**①震惊期** 表现为麻木、否认和不相信、人格解体和非真实感,因此精神和躯体的痛苦并不明显。居丧者这时显得茫然和呆滞,间断地感到强烈的精神痛苦、紧张和焦虑,也可觉得喉部发紧,气短窒息,叹息,腹部空虚感,或肌肉疲乏无力。

**②先占观念期** 经1~14天后,震惊期演化为对死者强烈的先占观念期,出现更多的典型居丧反应症状,如责怪他人(pining),思念,寻找死者复活的蛛丝马迹,迁怒于他人、自己或死者。居丧者会长时间沉溺于思念死者,常梦见死者。10%病人出现短暂性幻觉。1/3以上居丧者会回忆与死者过去的冲突,并为此追悔莫及。死者过去的气质特点和行为活动会影响到居丧者的认同机制。居丧反应第二期还会表现出社会性退缩和波动性的抑郁症状,如悲伤、快感缺乏、疲乏、失眠和食欲减退。这一阶段的特点是回忆和再体验既往事件、从感情中自拔、代偿,将死者从自己的现实生活中迁移到记忆之中。内向化心理过程包括摆脱死者的束缚和重新适应新环境。

**③解脱期** 这些反应持续数月到一年以后,逐渐演变为最后一期,即解脱期。表现为客观地接受居丧事实,回忆死者时不会过分痛苦,逐步建立新的生活模式,并有可能树立新的依恋对象。这一段时间也可能再出现第二期中的表现,但通常出现在一些特殊的纪念日。

#### (二) 居丧反应和抑郁障碍的关系

尽管临床上的抑郁障碍和居丧反应的表现有些重合,界限也不是很清晰,但他们不是同一综合征。Clayton和Darvish(1979)发现42%的丧偶者在第一个月内的抑郁症状符合Feighner关于抑郁发作的标准。一年后这个比例下降到15%。许多人认为,虽然很容易理解居丧者可达到诊断标准的抑郁发作,但实际上它与其他重大生活事件引起的抑郁发作是

同样的,其治疗也完全相同。有的则认为,按居丧反应来对待这类抑郁症状,更容易理解和处理。关于这个问题一直争论不休。Parke(1985)等提出有些指标可以鉴别正常的居丧反应与继发的抑郁障碍。当提及死者时极度的悲痛、愤怒地责怪他人(angry pining)、焦虑、短暂幻觉、躯体症状,与认同相关的行为都表明正常的居丧反应。若持续1个月后仍存在迟滞、泛化的自罪感和自杀观念,则提示继发性的抑郁障碍。DSM-IV标准建议,在居丧反应的最初2个月内,如果没有明显的功能损害,没有无价值感、自杀观念、精神病性症状和迟滞等严重症状,就不能诊断为抑郁发作。

### (三) 复合性居丧反应

发展为抑郁发作的居丧反应称为复合性居丧反应。这种居丧反应与正常的文化背景不相吻合,居丧者不出现悲恸,或悲恸延迟出现,或持续时间过长。也可能出现一些异常的行为,如对死者顽固的先占观念,表现出对死者过分认同,或对其看法过于完美、理想化。也可有极度的否认、回避和强迫性的自我依赖等现象。一些影响健康的行为,如过度吸烟和饮酒,达到病理程度。悲恸可以伴发躯体疾病或其他心理障碍,这些问题反过来又进一步强化悲伤的体验。有研究表明寡妇在居丧一年内的死亡率,尤其是心血管疾病的死亡率增高。

### (四) 复合性居丧反应的危险因素

Freud(1917)指出,发展为复合性居丧反应的病人有以下特征:过分严格地超我、基于自我满足的择偶标准、人际关系不良等。Bowlby(1982)发现失去那些又爱又恨的亲人后产生正常的居丧反应。他还强调幼年时对父母的焦虑性依恋所产生的作用,认为这种依恋可以预测成年后人际关系不安全,居丧反应难于排遣。因此,过分的依赖可能导致慢性的居丧反应,而强迫性自我依赖则导致否认居丧事实和迟发的居丧悲伤。Parke(1985)发现固执行为和过分责怪他人是延迟性居丧悲恸的早期征象。其他危险因素还有:突发的、没有预料到的、过早的亲人去世,亲人因流产、自杀、艾滋病(AIDS)或不光彩地死亡,亲人的死亡使居丧者受到指责。暴力或创伤性死亡会导致居丧者出现类似创伤后应激反应(PTSD)的表现。因疏忽致使多个亲人死亡所产生的悲痛很难缓解。如果丧失亲人的悲痛尚未消失,或有躯体或精神疾病,又丧失亲人,这时的居丧反应就容易变成复合性。社会经济地位较低、缺乏社会支持、需要照顾孩子也是复合性居丧反应的危险因素。

面临孩子死亡的父母会导致更强烈的悲伤,有更多的躯体化症状,更容易继发抑郁障碍,感到有罪和无能是常见的现象。这些情况可以引起婚姻冲突,对其他孩子的过度保护,对死去孩子的完美想像,以及期望已故孩子复活等不切实际的想法。

配偶的死亡可能导致一些实际的问题。包括对孩子的责任加重,发生经济困难和社会性隔离。老年丧偶特别容易引起社会性隔离,失去支持和照顾。共度一生的亲人的死亡会造成持久的悲痛情感。

老年父母的自然死亡对成年子女引起复合性居丧反应的可能性最小。居丧者经历一段时间的积极成功的代偿后,出现剧烈的,但却是健康的悲伤情感。

## 第五节 实验室检测

涉及抑郁障碍的实验室检测,除常规的全血细胞计数、尿常规、胸片、心电图、脑电图、脑影像学检查或快速血浆抗体测定等有利于鉴别诊断外,迄今为止,尚无针对抑郁障碍的特异性检查项目,但以下实验室检查具有一定意义,可酌情予以选用。包括:①地塞米松抑制实验(dexamethasone suppression test, DST);②促甲状腺激素释放素抑制试验(thyrotropin-releasing hormone suppression test, TRHST);③测定外周血生长激素(growth hormone, GH);④测定外周血催乳素(prolactin, PRL)水平;⑤怀疑甲状腺功能亢进或减低时,应测定 $T_3$ 、 $T_4$ 和 TSH水平;⑥抑郁障碍病人的快速眼动睡眠(REM)具有一定的特征性改变,如潜伏期短、快眼动活动度、强度和密度增加等,有助于鉴别原发性抑郁障碍和继发性抑郁障碍时参考。此外,若怀疑病人有药物过量时,应测定常用药物的血药浓度。

### 一、地塞米松抑制试验(DST)

地塞米松是人工合成的可的松类似物,但效价远高于可的松。给正常人口服地塞米松,可抑制下丘脑—垂体—肾上腺素(HPA)轴的促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌,测定血浆皮质醇的含量,如含量下降,表明功能正常,为DST阴性;部分抑郁障碍病人口服同一剂量地塞米松后,若血清皮质醇(可的松)含量不下降,则为DST阳性。DST阳性可能是中枢NE系统功能低下,丘脑下部出现脱抑制而释放出较大量的促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)之故。标准DST方法为:在第一日晚11点取血测定基础浓度,并给受试者口服地塞米松1mg,9小时后(次日晨8点)、17小时后(即次日4pm)和24小时后(次日晚11pm)各取血一次,测定其中皮质醇含量。如果皮质醇含量等于或高于 $5\mu\text{g}\%$ 即为DST阳性。

既往曾采用DST试验作为抑郁障碍的辅助诊断指标,尤其有助于重症抑郁的诊断,一般认为,有50%~70%的重症抑郁病人DST试验呈阳性。国内曾有人报道更年期抑郁障碍阳性率为67%,目前受到不同观点的挑战。此试验的临床实用价值仍有许多局限性:①敏感性不够,实际只有45%的抑郁障碍病人为阳性;②特异性也不够,有许多地塞米松抑制试验阳性者并没有明显抑郁障碍临床表现,而其他精神病人DST也可以阳性。有研究者提出,DST至少存在两个问题:一是结果变化幅度大,源于地塞米松如何产生代谢的变异性;二是由于地塞米松只作用于垂体的可的松受体,故不能用于评价其他部位可的松受体功能的改变。因此,最近的研究中采用可的松替代地塞米松进行此种抑制试验,研究已发现,抑郁障碍病人可的松快速负反馈调节通路的确存在缺陷,并显示至少某些抑郁障碍病人其海马部位的可的松受体功能异常。然而,可的松分泌过多会损害海马部位的神经元,长期刺激可的松持续不断释放会导致本已受损的海马进一步损害。

但此试验可用于观察是否复发,并在指导维持治疗用药方面也具有预测价值。有人认为,如果抑郁障碍病人在治疗后抑郁状态好转,同时DST转阴,其复发可能较小;反之,如果抑郁好转但DST持续阳性,其复发的几率较大,需长期维持用药。

## 二、促甲状腺素释放激素抑制试验( TRHST)

TRHST被认为是抑郁障碍的生物学指标。试验方法为先取血测定基础促甲状腺素(TSH),然后静脉注射 500mg促甲状腺素释放素(TRH),以后再在 15、30、60及 90分钟分别取血测定 TSH。正常人在注射 TRH后血清中的 TSH含量能提高 10~29 mIU/mL,而抑郁障碍病人对 TRH的反应则较迟钝(上升低于 7 mIU/mL),其异常率可达到 25%~70%,女性病人的异常率更高。有人认为,如果将 DST及 TRHST结合在一起检查比单项检查可能对抑郁障碍的诊断更有参考意义。

## 三、生长激素检查

生长激素(growth hormone, GH)血中的含量与抑郁障碍有一定关系。抑郁障碍病人生长激素对胰岛素反应迟钝。生长激素对脑组织发育的重要性并不如甲状腺素,但是它可和其他激素起协同作用。一般认为单胺类神经递质(多巴胺、5-HT、NE)都促进 GH分泌。与正常人比较,抑郁障碍病人在应用抗抑郁药后测定血中 GH含量,其升高程度比正常人低得多(Ryan,1997)。

## 四、催乳素检查

催乳素(prolactin, PRL)主要受中枢神经调节,外周调节较弱。其靶细胞分布较广,PRL可从垂体分泌后直接作用于靶细胞而发生生物效应,不需要通过靶腺。大脑对 PRL有明显的抑制作用,下丘脑损害可引起 PRL血浓度增高。另外多巴胺对 PRL有明显的抑制作用。在脑内多巴胺能系统的神经纤维主要分布在黑质—纹状体和中脑边缘系统,其中一些神经纤维延伸到垂体门脉系统的血管间隙,末梢分泌出的多巴胺进入血管,然后到达垂体从而发挥作用。实验证明门脉系统的多巴胺浓度降低,则血清 PRL浓度明显上升。5-HT对 PRL有明显的兴奋作用,注射 5-HT或服用 5-HT再摄取抑制剂(如氟西汀)都能促进 5-HT的功能。有学者发现抑郁障碍病人的血清 PRL含量明显比精神分裂症病人和正常人低(Meltzer, 1984)。有自杀史或反复发作而无充分缓解的抑郁障碍病人,使用右旋芬氟拉明后血中 PRL升高程度显著低于正常人。他们认为,以上所见提示抑郁障碍病人与脑中 5-HT功能低下有关。

## 五、其他用于诊断研究的检测

CT:抑郁障碍较为常见的 CT改变是脑室扩大和脑沟增宽,还有报道脑实质密度增高或减低的,但结果不尽一致。

MRI:用于情感性障碍的研究较少,Coffin等发现老年期抑郁障碍病人皮质下白质 MRI信号增高,Hussein等发现重症抑郁病人壳核容积显著缩小。

PET: Ebert等用 PET研究睡眠剥夺对情感性疾病病人边缘系统和额叶的影响,发现所有抑郁病人都显示左侧前额区前外侧代谢减低,对睡眠剥夺治疗有效的病人,边缘系统代谢改善。

EEG:国内有研究结果提示,抑郁障碍病人可能存在一定的定量脑电波变化,各亚型之间可能存在一些相互区别的脑电波特点,有可能为抑郁障碍及其亚型的诊断及鉴别诊断提供客观的、生物学的依据,但尚待更多的研究。

多导睡眠图：关于抑郁障碍多导睡眠图的研究较多。除一般精神疾病共有的睡眠变化，如总睡眠时间减少、睡眠效率减低、睡眠潜伏期延长、觉醒增多、早醒、第一期睡眠增多、 $\delta$ 睡眠减少外，抑郁障碍特有的是 REM 睡眠障碍，如 REM 潜伏期缩短，与正常人 REM 潜伏期平均 70~90 分钟相比，抑郁病人典型的 REM 潜伏期平均为 40~50 分钟。Kupfer 等提出 REM 潜伏期缩短可能是原发性抑郁障碍的一个生物学指标，并认为 REM 潜伏期长短与疾病严重程度成正比。还有人观察到第一个睡眠周期中的 REM 睡眠时程延长及 REM 密度与疾病严重程度呈正相关，认为 REM 密度增加也是原发性抑郁障碍的特征性表现。三环抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂对 REM 睡眠有明显的抑制作用，可使 REM 睡眠延长，一些学者认为可用 REM 睡眠指标来预测抗抑郁药的疗效。

## 第六节 临床评定及症状量表

### 一、抑郁障碍临床评定

抑郁障碍的评定，包括躯体状况的评定和精神状况的评定，理想的评定不仅仅应在治疗开始时进行，而且还应贯穿于整个治疗过程，这样就可及时选用恰当的治疗方法，准确判断预后。

#### （一）躯体状况评定

躯体状况评定的重要性在于排除器质性原因（如甲状腺功能减退等）和确定病人对药物是否合适。必要时还可请相关科室的医生会诊。

#### （二）精神状况评定

1. 评定的目的 精神状况评定的目的是：① 明确主要的诊断及其他并发的障碍或问题；② 评定自杀的危险性；③ 确立需要进行干预的症状（抑郁心境、活动减少等），从而制定治疗的目标和相应的治疗方案；④ 明确初始的抑郁水平，以便了解改善或恶化的程度；⑤ 精神科病史采集及精神检查是所有精神疾病的常规评估内容（见本章第四节）。

2. 评定方法 抑郁综合症的严重程度取决于其症状的多少、症状的强度、症状的发生频率、持续时间和影响的广泛程度，此外，病人主观的痛苦和社会功能的损害也是判断严重程度的重要因素。但这些影响严重程度的因素之间并非完全相关，甚至有的是负相关。有经验的医生和病人都能对病情的严重度进行整体的评价。在 DSM-IV 中也有对轻度、中度和重度抑郁发作进行评估的指导。评定抑郁严重程度的最科学的方法是评定工具。包括 2 种类型：他评量表，由会谈者根据检查来评定；自评量表，由病人自行评定。尽管自评量表很经济，可用于大规模调查，但也有一些缺点，如轻度抑郁病人常评分过高，而精神病性抑郁者常评分过低。优良的评定量表的重测信度和评定者之间的联检信度均较好，并有较好的表面效度、预测效度和可重复性。每一种评定量表都要建立常模，以便与其他评估工具比较。优秀的量表还要简短而清晰，应用方便，但过分简短也会影响量表的信度。相关的量表简介如下（未列出的详见后文“常用评定量表”）：

(1) 症状清单(SCL-90) 抑郁症状分3种,即躯体症状、认知症状和行为症状。每种症状所采取的治疗方法不同,所以了解病人主要的症状类型,可以使治疗更有针对性。治疗过程中,定期用症状清单进行评定是有帮助的。有证据显示,抑郁在好转过程中其症状并不同时好转,一般食欲及睡眠障碍首先好转,其次是行为症状,认知症状(如思维和感知)最后好转。认识到抑郁障碍病人这些症状的变化可更准确地预测其预后。

(2) 抑郁焦虑应激量表(DASS) DASS(depression anxiety stress scales)是由 Lovibond 等人编制,该量表真实、可信,包含42个项目,分抑郁、焦虑及应激3个因子。抑郁因子是以抑郁心境、自卑及绝望感为特征,焦虑因子是以警觉性提高、担心害怕为特征,应激因子是以持续的紧张、易激惹、易悲伤及易有挫败感为特征。抑郁因子分在0~9分为无抑郁,在10~12分为轻度抑郁,在13~19分为中度抑郁,在20~26分为严重抑郁,在27~42分为有非常严重的抑郁。但要作出抑郁障碍的诊断还需经过专业临床检查。

(3) 流调用抑郁量表(CES-D) 该量表由 Radloff 编制,有20个项目,是一个信度、效度较好的自评量表,用于评定近一周的抑郁情况。量表分在0~9分提示无抑郁,10~15分提示轻度抑郁,16~24分提示中度抑郁,24分以上提示严重抑郁。但最终诊断抑郁障碍还需由专业临床医生通过会谈作出。

(4) Beck抑郁问卷(BDI) Beck抑郁问卷(Beck等,1961)是最早被广泛使用的评定抑郁的量表,共有21项条目,其中有6项不是精神症状。每项为0~3分的4级评分。评定方法是向被试者读出条目,然后让被试者自己选择备选答案之一。该量表最初是由检查者评定的他评量表,但后来已被改编成自我报告形式的自评量表。

(5) Wakefield自评问卷和 Leeds量表 Wakefield问卷(Snaith等,1971)来自改良的 Zung量表,由12项自评条目组成,这些条目尽量避免评定偏倚。Wakefield问卷是筛查抑郁症状的较好工具,但难于辨别抑郁的严重程度。Wakefield问卷经过改进,增加了焦虑量表,形成了 Leeds量表(Snaith等,1976)。Leeds量表的抑郁分量表基本克服了 Wakefield问卷的缺点。

(6) 视觉对等量表(VAS) 视觉对等量表(visual analogue scale, Zealley 和 Aitken, 1969)是评定抑郁的整体严重程度或单一症状的严重程度的最简单方法,由检查者或被试者来评定。首先画一条10厘米长的直线,两极代表测量目标的两个极端情况。比如,对悲伤进行评价时,直线的一端表示“不悲伤”,另一端表示“极度悲伤”根据被试当前的悲伤程度在直线上相应位置标上一点,评定出悲伤的严重程度。尽管评定方法很简单,但这种方法与其他复杂的评定工具的相关性却很高。对于变化快又需要反复测量的症状,如抑郁情绪的昼夜节律改变,本量表使用起来非常方便,但这一量表也有缺点,变化快的症状较变化慢的症状所得评分要高一些。

## 二、常用评定量表

评定抑郁障碍的临床评定量表较多,但从其性质上看,正如前述,大多可分为自评量表与他评量表两类。其中属于前者的有 Zung抑郁自评量表(SDS),属于后者的有汉密尔顿抑郁量表(HAMD)和 Montgomery-Åsberg抑郁量表(MADS)。而从功能上看,抑郁障碍的评定量表又可分为症状评定量表和诊断量表。前者只能用于评估某些抑郁症状是否存在及其严重程度,多用于疗效评定、病情观察及精神药理学研究,不具有诊断功能。后者是伴随诊断标准编制的量表,可使诊断过程及资料收集标准化。属于诊断量表的工具主要有:①世界

卫生组织(WHO)编制的《复合性国际诊断交谈检查(CIDI)》(1990),其依据的诊断标准为ICD-10系统;②DSM-IV轴I障碍用临床定式检查(研究版,SCID-I,First et al, 1996,目前已有中文版),主要与DSM-IV配套使用;③纽卡斯尔抑郁诊断量表(NDI)。最后,从临床诊治实用角度,有必要介绍一下抗抑郁药副反应量表(SERS)。由于CIDI与SCID-I篇幅较大,可查阅有关量表专著。以下依次介绍:①Zung抑郁自评量表(SDS);②汉密尔顿抑郁量表(HAMD);③Montgomery-Åsberg抑郁量表(MADS);④纽卡斯尔抑郁诊断量表(NDI);⑤抗抑郁药副反应量表(SERS)。

### (一) Zung抑郁自评量表(SDS)

抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)是由Zung编制于1965年。它为美国教育卫生福利部推荐的用于精神药理学的量表之一,因使用简便,应用颇广。20项条目都按症状本身出现的程度分为4级。这个量表条目比较平衡,有半数条目表现消极症状,另一半条目反映积极症状,很容易评分。也可作为临床检查目录使用。有人认为,SDS既避免了Beck抑郁问卷过于偏向精神症状的倾向,也注意避免来自评定者的偏倚。SDS使用简便,对住院病人测评的效度比较肯定,但用于非住院病人或非精神科领域要十分慎重。且推荐的计分标准不能代替精神科诊断。

**项目**和**评定标准** SDS含有20个项目,每条文字及其所希望引出的症状如下(括号中为症状名称):①我觉得闷闷不乐,情绪低沉(抑郁);\*②我觉得一天中早晨最好(晨重晚轻);③我一阵阵哭出来或觉得想哭(易哭);④我晚上睡眠不好(睡眠障碍);\*⑤我吃得跟平常一样多(食欲减退);\*⑥我与异性密切接触时和以往一样感到愉快(性兴趣减退);⑦我发觉我的体重在下降(体重减轻);⑧我有便秘的苦恼(便秘);⑨我心跳比平常快(心悸);⑩我无缘无故地感到疲乏(易倦);\*⑪我的头脑跟平常一样清楚(思考困难);\*⑫我觉得经常做的事情并没有困难(能力减退);⑬我觉得不安而平静不下来(不安);\*⑭我对将来抱有希望(绝望);⑮我比平常容易生气激动(易激惹);\*⑯我觉得做出决定是容易的(决断困难);\*⑰我觉得自己是个有用的人,有人需要我(无用感);\*⑱我的生活过得很有意思(生活空虚感);⑲我认为如果我死了,别人会生活得好些(无价值感);\*⑳平常感兴趣的事我仍然照样感兴趣(兴趣丧失)。

SDS按症状频度评定,分4个等级:没有或很少时间,少部分时间,相当多时间,绝大部分或全部时间。若为正向评分题,依次评分为粗分1分、2分、3分、4分。反向评分题(前文中有\*号者)则评为4分、3分、2分、1分。

**注意事项** 评定时间范围,强调评定的时间范围为过去一周。评定结束时,应仔细检查一下自评结果,应提醒自评者不要漏评某一项,也不要再在相同一个项目里打两个钩(重复评定)。若用以评估疗效,应在开始治疗或研究前让自评者评定一次,然后至少应在治疗后或研究结束时再让他自评一次,以便通过SDS总分变化来分析该自评者的症状变化情况。在治疗或研究期间评定,其时间间隔可由研究者自行安排。

**统计指标和结果分析** SDS的主要统计指标是总分,但要经过一次转换。待自评结束后,把20个项目中的各项分数相加,即得到总粗分(X),然后通过公式转换: $Y = \text{int}(1.25 \times X)$ 。即用粗分乘以1.25后,取其整数部分,就得到标准总分(Y)。式中int——不大于所计算的值的整数。按中国常模结果,SDS总粗分的分界值为40分,标准分为50分,即标准分大于50者提示有抑郁。

## (二) 汉密尔顿抑郁量表(HAMD)

汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression scale,HAMD)由 Hamilton于 1960年编制,40多年来一直是临床上评定抑郁严重程度的最常用的最为广泛的抑郁他评量表,适合多数分类系统,但内容较长。根据面谈和其他途径所得到的信息来完成评分。评价病人最近两周的情况,因此不能反映病情的进展。像 HAMD这样的观察量表较自评量表有某些优点,最突出的是能够测量像迟滞这样的症状。另一个明显的优点是文盲和症状严重的病人也可以用此量表评定。

本量表有 17项,21项和 24项等 3种版本,现介绍的是 24项版本(表 2-10)。



表 2-10 汉密尔顿抑郁量表(HAMD)

1. 忧郁情绪	0分 1分 2分 3分 4分	2. 有罪恶感	0分 1分 2分 3分
3. 自杀	0分 1分 2分 3分 4分	4. 入睡困难	0分 1分 2分
5. 睡眠不深	0分 1分 2分	6. 早醒	0分 1分 2分
7. 工作和兴趣	0分 1分 2分 3分 4分	8. 阻滞	0分 1分 2分 3分 4分
9. 激越	0分 1分 2分 3分 4分	10. 精神性焦虑	0分 1分 2分 3分 4分
11. 躯体性焦虑	0分 1分 2分 3分 4分	12. 胃肠道症状	0分 1分 2分
13. 全身症状	0分 1分 2分	14. 性症状	0分 1分 2分
15. 疑病	0分 1分 2分 3分 4分	16. 体重减轻	0分 1分 2分
17. 自知力	0分 2分	18. 日夜 A 早变化 B 晚变化	0分 1分 2分
19. 人格或现实解体	0分 1分 2分 3分 4分	20. 偏执症状	0分 1分 2分 3分 4分
21. 强迫症状	0分 1分 2分	22. 能力减退感	0分 1分 2分 3分 4分
23. 绝望感	0分 1分 2分 3分 4分	24. 自卑感	0分 1分 2分 3分 4分

总分: \_\_\_\_\_

备注:

**项目和评分标准** HAMD大部分项目采用0~4分的5级评分法。各级的标准为:0分无;1分轻度;2分中度;3分重度;4分极重度。少数项目采用0~2分的3级评分法,其分级的标准为:0分无;1分轻~中度;2分重度。

(1) 抑郁情绪 1分:只在问到时才诉述;2分:在访谈中自发地表达;3分:不用言语也可以从表情、姿势、声音或欲哭中流露出这种情绪;4分:病人的自发言语和非语言表达(表情、动作)几乎完全表现为这种情绪。

(2) 有罪恶感 1分:责备自己,感到自己已连累他人;2分:认为自己犯了罪,或反复思考以往的过失和错误;3分:认为目前的疾病是对自己错误的惩罚,或有罪恶妄想;4分:罪恶妄想伴有指责或威胁性幻觉。

(3) 自杀 1分:觉得活着没有意义;2分:希望自己已经死去,或常想到与死亡有关的事;3分:消极观念(自杀念头)。

(4) 入睡困难(初段失眠) 1分:主诉有入睡困难,上床半小时后仍不能入睡(要注意平时病人入睡的时间);2分:主诉每晚均有入睡困难。

(5) 睡眠不深(中段失眠) 1分:睡眠浅,多噩梦;2分:半夜(晚12点钟以前)曾醒来(不包括上厕所)。

(6) 早醒(末段失眠) 1分:有早醒,比平时早醒1小时,但能重新入睡(应排除平时的习惯);2分:早醒后无法重新入睡。

(7) 工作和兴趣 1分:提问时才诉述;2分:自发地直接或间接表达对活动、工作或学习失去兴趣,如感到没精打采,犹豫不决,不能坚持或需强迫自己去工作或活动;3分:活动时间减少或成效下降,住院病人每天参加病房劳动或娱乐不满3小时;4分:因目前的疾病而停止工作,住院者不参加任何活动或者没有他人帮助便不能完成病室日常事务(注意不能凡住院就打4分)。

(8) 阻滞(指思维和言语缓慢,注意力难以集中,主动性减退) 1分:精神检查中发现轻度阻滞;2分:精神检查中发现明显阻滞;3分:精神检查进行困难;4分:完全不能回答问题(木僵)。

(9) 激越 1分:检查时有些心神不定;2分:明显心神不定或小动作多;3分:不能静坐,检查中曾起立;4分:搓手、咬手指、扯头发、咬嘴唇。

(10) 精神性焦虑 1分:问及时诉述;2分:自发地表达;3分:表情和言谈流露出明显忧虑;4分:明显惊恐。

(11) 躯体性焦虑(指焦虑的生理症状,包括:口干、腹胀、腹泻、打呃、腹绞痛、心悸、头痛、过度换气和叹气,以及尿频和出汗) 1分:轻度;2分:中度,有肯定的上述症状;3分:重度,上述症状严重,影响生活或需要处理;4分:严重影响生活和活动。

(12) 胃肠道症状 1分:食欲减退,但不需他人鼓励便自行进食;2分:进食需他人催促或请求和需要应用泻药或助消化药。

(13) 全身症状 1分:四肢、背部或颈部沉重感,背痛、头痛、肌肉疼痛,全身乏力或疲倦;2分:症状明显。

(14) 性症状(指性欲减退,月经紊乱等) 1分:轻度;2分:重度;3分:不能肯定,或该项对被评者不适合(不计入总分)。

(15) 疑病 1分:对身体过分关注;2分:反复考虑健康问题;3分:有疑病妄想;4分:伴幻觉的疑病妄想。

(16) 体重减轻

1) 按病史评定 1分:病人诉述可能有体重减轻;2分:肯定体重减轻。

2) 按体重记录评定 1分:一周内体重减轻超过0.5千克;2分:一周内体重减轻超过1千克。

(17) 自知力 0分:知道自己有病,表现为忧郁;1分:知道自己有病,但归咎伙食太差,环境问题,工作过忙,病毒感染或需要休息;2分:完全否认有病。

(18) 日夜变化(如果症状在早晨或傍晚加重,先指出是哪一种,然后按其变化程度评分)

晨	晚(早上变化评早上,晚上变化评晚上)
1分	1分 轻度变化
2分	2分 重度变化

(19) 人格解体或现实解体(指非真实感或虚无妄想) 1分:问及时才诉述;2分:自然诉述;3分:有虚无妄想;4分:伴幻觉的虚无妄想。

(20) 偏执症状 1分:有猜疑;2分:有牵连观念;3分:有关系妄想或被害妄想;4分:伴有幻觉的关系妄想或被害妄想。

(21) 强迫症状(指强迫思维和强迫行为) 1分:问及时才诉述;2分:自发诉述。

(22) 能力减退感:1分:仅于提问时方引出主观体验;2分:病人主动表示有能力减退感;3分:需鼓励、指导和安慰才能完成病室日常事务或个人卫生;4分:穿衣、梳洗、进食、铺床或个人卫生均需他人协助。

(23) 绝望感 1分:有时怀疑“情况是否会好转”,但解释后能接受;2分:持续感到“没有希望”,但解释后能接受;3分:对未来感到灰心,悲观和失望,解释后不能解除;4分:自动地反复诉述“我的病好不了啦”诸如此类的情况。

(24) 自卑感 1分:仅在询问时,诉述有自卑感(我不如他人);2分:自动地诉述有自卑感;3分:病人主动诉述“我一无是处”或“低人一等”,与评2分者,只是程度上的差别;4分:自卑感达到妄想的程度,例如,“我是废物”或类似情况。

### 评定注意事项

- (1) 适用于具有抑郁症状的成年病人。
  - (2) 应由经过培训的两名评定者对病人进行 HAMD 联合检查。
  - (3) 一般采用交谈与观察的方式,检查结束后,两名评定者分别独立评分。
  - (4) 评定的时间范围:入组时,评定当时或入组前一周的情况;治疗后 2~6 周,以同样方式,对入组病人再次评定,比较治疗前后症状和病情的变化。
  - (5) HAMD 中,第 8、9 及 11 项,依据对病人的观察进行评定;其余各项则根据病人自己的口头叙述评分;其中第一项需两者兼顾。另外,第 7 和 22 项,尚需向病人家属或病房工作人员收集资料,而第 16 项最好是根据体重记录,也可依据病人主诉及其家属或病房工作人员所提供的资料评定。
  - (6) 有的版本仅 21 项,即比 24 项量表少第 22~24 项,其中第 7 项有的按 0~2 分 3 级记分法,现采用 0~4 分 5 级记分法。还有的版本仅 17 项,即无第 18~24 项。
- 做一次评定需 15~20 分钟。这主要取决于病人的病情严重程度及其合作情况,如病人严重阻滞时,则所需时间将更长。

### 结果分析

- (1) 总分 能较好地反映病情严重程度的指标,即病情越轻,总分越低;病情愈重,总分愈高。在具体研究中,总分可作为一项入组标准,可评估病情的演变,也可用于研究结果的类比和重复。
- (2) 因子分 HAMD 可归纳为 7 类因子结构:① 焦虑/躯体化:由精神性焦虑、躯体性焦虑、胃肠道症状、疑病和自知力等 5 项组成;② 体重:即体重减轻一项;③ 认识障碍:由自罪感、自杀、激越、人格解体和现实解体、偏执症状和强迫症状等 6 项组成;④ 日夜变化:仅日夜变化一项;⑤ 阻滞:由忧郁情绪、工作和兴趣、阻滞和性症状等 4 项组成;⑥ 睡眠障碍:由入睡困难、睡眠不深和早醒等 3 项组成;⑦ 绝望感:由能力减退感、绝望感和自卑感等 3 项组成。这样更为简捷清晰地反映病人的实际特点。

通过因子分析,不仅可以具体反映病人的精神病理学特点,也可反映靶症状群的临床结果。

### 评价

- (1) 应用信度 评定者经严格训练后,可取得相当高的一致性。Hamilton 本人报告,对 70 例抑郁病人的评定结果,评定员间的信度为 0.90。全国 14 个协作单位,各协作组联合检查,两评定员间的一致性相当好,其总分评定的信度系数  $r$  为 0.88~0.99,  $P$  值均小于 0.01。
- (2) 效度 HAMD 总分能较好地反映疾病严重程度。国外报告,与 GAS 的相关,  $r$  为 0.84 以上。国内资料报道,对抑郁障碍的评定,在反映临床症状严重程度的经验真实性系数为 0.92。
- (3) 实用性 HAMD 评定方法简便,标准明确,便于掌握。可用于抑郁障碍、躁郁症、神经症等多种疾病的抑郁症状评定,尤其适用于抑郁障碍。然而,本量表对于抑郁障碍与焦虑症,却不能较好地进行鉴别,因为两者的总分都有类似的增高。

HAMD 具有很好的信度和效度,它能较敏感地反映抑郁症状的变化,并被认为是治疗学研究的最佳评定工具之一,其总分能较好地反映抑郁障碍的严重程度,病情越轻总分越低。使用不同项目量表的严重程度标准不同。如针对 17 项 HAMD 而言,其严重程度的划界是:24 分以上为严重抑郁,17 分为中度抑郁,7 分以下为无抑郁症状。此量表可用于抑郁障碍、恶劣心境等疾病的抑郁症状测量。有的学者认为此量表偏重于生物学症状,因为其中

一半以上的条目都与焦虑、失眠和其他躯体症状有关。尽管如此,此量表仍是最常用的工具,也常用这一量表与其他量表的相关系数来评价其他量表的效度。

### (三) Montgomery 抑郁量表(MADS)

Montgomery SA和 約翰berg M,于 1979年,从斯堪地那维亚普通精神病量表(CPRS)中发展出一抑郁分量表 MADS(Montgomery and約翰berg depression scale),目的是重组一个能敏感地反映抑郁症状变化,特别是反映抗抑郁效果的量表(表 2-11)。他们从当时的 CPRS版本的 65项症状中,筛出 17项在抑郁障碍中实际上最常见的症状项目,然后在—组治疗试验中选出 10项最敏感的症状组成 MADS。以后,许多精神药理学研究均接受了这一量表。应用者日益增多。并已译成法、德等版本。

表 2-11 Montgomery 抑郁量表(MADS)

圈出最适合病人情况的分数

观察到的抑郁	0分	1分	2分	3分	4分	5分	6分
抑郁诉述	0分	1分	2分	3分	4分	5分	6分
内心紧张	0分	1分	2分	3分	4分	5分	6分
睡眠减少	0分	1分	2分	3分	4分	5分	6分
食欲减退	0分	1分	2分	3分	4分	5分	6分
注意集中困难	0分	1分	2分	3分	4分	5分	6分
懒散	0分	1分	2分	2分	4分	5分	6分
感受不能	0分	1分	2分	3分	4分	5分	6分
悲观思想	0分	1分	2分	3分	4分	5分	6分
自杀观念	0分	1分	2分	3分	4分	5分	6分

总分: \_\_\_\_\_

备注:

**项目定义和评定标准** MADS共 10项,评分与 CPRS略有变动,取 0~6的 7级记分法。实际上它只是从 CPRS的 0~3分,加上居间的“半级”记分。其工作用评分标准,也只有 0分、2分、4分、6分 4种。即介于 0分与 2分间的记 1分,介于 2分与 4分间的评 3分,而 4分与 6分间记 5分。

(1) 观察到的抑郁 指反映在言语、表情和姿势方面的悲伤忧郁和沮丧失望。按观察到的抑郁程度和“高兴不起来”的程度评分:0分无;2分看起来是悲伤的,但能使之高兴一些;4分突出的悲伤忧郁,但其情绪仍可受外界环境影响;6分整天忧郁,极度严重。

(2) 抑郁诉述 指主观体验到的心境,包括心境抑郁、情绪低落、沮丧失望、感到无助或其他类似诉述。按其强度、时间、及受环境经历影响的程度评定:0分在日常情境中偶有抑郁;2分有抑郁或情绪低沉,但可使之愉快些;4分沉湎于抑郁沮丧失望心境中,但环境仍可对心境有些影响;6分持久不断的深度抑郁沮丧。

(3) 内心紧张 指讲不清楚的不舒服、紧张不安、内心混乱、精神紧张,直至苦恼和恐怖。按照对被试者需要的安慰保证的程度、频度、时间及范围评定:0分平静,偶有瞬间的紧张;2分偶有紧张不安及难以言明的不舒服感;4分持久的内心紧张,或间歇呈现的恐惧状态,要花费相当努力方能克制;6分持续的恐惧和苦恼,极度惊恐。

(4) 睡眠减少 指与往常相比,主观体验的睡眠深度或持续时间减少。评分:0分睡眠如常;2分轻度入睡困难,或睡眠较浅,或时睡时醒;4分睡眠减少或睡眠中断 2小时以上;6

分每天睡眠总时间不超过 2~3 小时。

(5) 食欲减退 指与以往健康时相比,食欲有所减退或丧失。评分:0分食欲正常或增进;2分轻度食欲减退;4分没有食欲,食而无味;6分不愿进食,需他人帮助。

(6) 注意集中困难 指难以集中思想,直至完全不能集中思想。评分:0分无;2分偶有思想集中困难;4分思想难以集中,以致干扰阅读或交谈;6分完全不能集中思想,无法阅读。

(7) 懒散 指日常活动的发动困难或缓慢,或可意译为始动困难。评分:0分活动发动并无困难,动作不慢;2分有始动困难;4分即使简单的日常活动也难以发动,需化很大努力;6分完全呈懒散状态,无人帮助什么也干不了。

(8) 感受不能 指主观上对周围环境或原先感兴趣的活动缺乏兴趣,对周围事物或人们情感反应的能力减退。评分:0分对周围的人和物的兴趣正常;2分对日常趣事的享受的减退;4分对周围不感兴趣,对朋友和熟人缺乏感情;6分呈情感麻木状态,不能体验愤怒、悲痛和愉快,对亲友全无感情。

(9) 悲观思想 指自责、自罪、自卑、悔恨和自我毁灭等想法。评分:0分无;2分时有时无的失败、自责和自卑感;4分持久的自责或肯定的但尚近情理的自罪,对前途悲观;6分自我毁灭、自我悔恨或感罪恶深重的妄想,荒谬绝伦、难以动摇的自我谴责。

(10) 自杀观念 指感到生命无价值,宁可死去,具自杀的意念或准备。评分:0分无;1分对生活厌倦,偶有瞬间即逝的自杀念头;2分感到不如死了的好,常有自杀念头,认为自杀是一种可能的自我解决的方法,但尚无切实的自杀计划;6分已拟适合时机的自杀计划,并积极准备。

评定注意事项 应由有经验的专科工作者任评定员。除第一项为观察项外,其余均根据被试者的自我报告评定。检查方法为开放式,与一般临床会谈相似,一次评定约需 15 分钟。

统计指标及结果分析 MADS 仅 2 项统计指标:总分和单项分。分别代表抑郁情况和具体症状的严重程度。作者未提供总分的分界值或不同严重程度的划分方法。

#### (四) 纽卡斯尔抑郁诊断量表(NDI)

纽卡斯尔抑郁诊断量表(Newcastle depression index, NDI)。由英国纽卡斯尔大学 M.W.P.Camey 等人于 1965 年提出。本量表有 35 项和 10 项 2 种版本,现介绍的是 10 项版本(表 2-12)。

表 2-12 纽卡斯尔抑郁诊断量表(NDI)

1. 恰当的人格	+1
2. 无相应的心因	+2
3. 抑郁独特的性质持续性悲哀	+1
4. 体重减轻	+2
5. 既往抑郁发作	+1
6. 精神运动迟滞	+2
7. 焦虑	-1
8. 虚无妄想	+2
9. 责备他人	-1
10. 罪恶感	+1

总分: \_\_\_\_\_

备注:

**项目**和**评定标准** NDI中,根据各项症状对诊断的价值,按+1,+2和-1计分。其中第2,4,6,8等四项目对诊断内因性抑郁障碍有重要意义,如为阳性评+2分;1,3,5,10四项,如为阳性评+1分,而7,9二项,对排除内因性抑郁障碍有意义,如为阳性,则评-1分。

- (1) 恰当的人格。
- (2) 无相应的心理因素。
- (3) 抑郁独特的性质(持续性悲哀)。
- (4) 体重减轻。
- (5) 既往抑郁发作。
- (6) 精神运动迟滞。
- (7) 焦虑。
- (8) 虚无妄想。
- (9) 责备他人。
- (10) 罪恶感。

#### 评定注意事项

- (1) 评定员应为经量表训练的,有较丰富临床经验的精神科医生。
- (2) 通过对病人的询问检查结果作为评定主要依据,并参考病史资料。做一次检查,需10~15分钟。
- (3) 评定者对主诉情绪低落持续一周以上的病人可采用本量表进行测试。主要用以区别内因性和非内因性抑郁障碍。
- (4) 本量表的资料来源于对病人的检查,病史资料及护士的观察记录。
- (5) NDI因其敏感性较低,难以用来筛选病例,但是其特异性高,适用于证实临床诊断以保证样本的同源性。

**结果分析** 国内有人对具有抑郁症状的病人进行了该量表的评分试用,20例躁郁症抑郁相的评分均分 $5.95 \pm 2.28$ ;20例反应性抑郁的评分均分 $2.40 \sim 1.79$ ,差异明显。内因性抑郁组内6分以上者占60%,5分以上者为80%;反应性抑郁组95%在5分以下。量表结果与临床诊断一致性比较高。内因性抑郁出现频率高而反应性抑郁少见的项目是:“无相应的心因”、“既往抑郁发作”、“抑郁的独特性质”。反之“责备他人”和“焦虑”则多见于反应性抑郁组而很少出现在内因性抑郁组。二组同样常见的項目是“恰当的人格”和“迟滞”。同样少见的为“虚无妄想”。提示二组出现频率差异较大的项目对于区别2种抑郁具有一定的意义。其他非内因性抑郁(如药源性抑郁、药瘾伴发的抑郁及神经症性抑郁等)病人的评分结果接近反应性抑郁的结果。

根据Camey的划界分,总分6分为界限分;6分及以上为内因性抑郁;5分为可疑内因性抑郁,5分及以下为抑郁性神经症。

#### 应用评价

(1) 原作者对103例抑郁病人进行了该量表的信度和效度测验。将量表结果与临床诊断、汉密尔顿抑郁量表及总评量表的结果进行了比较,说明具有很高的一致性。

(2) Newcastle抑郁诊断量表只包含有限的某些项目,不能反映全部临床特点,而且其结论来源于对每个项目的孤立评分的累计,不能代替临床综合分析。在临床研究中,像其他量表一样,作为一种标准化诊断工具供参考,但不能取代临床的分析判断。

## (五) 抗抑郁药副反应量表( SERS)

約sberg氏抗抑郁剂副反应量表( side effects rating scale, SERS)由 約sberg编制。本量表共 14项目(表 2- 13)。

表 2- 13 抗抑郁药副反应评定量表( SERS)

	无	轻	中	重
1. 躯体疲倦	0分	1分	2分	3分
2. 头痛	0分	1分	2分	3分
3. 睡眠障碍	0分	1分	2分	3分
4. 头晕	0分	1分	2分	3分
5. 直立性虚脱	0分	1分	2分	3分
6. 心悸	0分	1分	2分	3分
7. 震颤	0分	1分	2分	3分
8. 出汗	0分	1分	2分	3分
9. 口干	0分	1分	2分	3分
10. 便秘	0分	1分	2分	3分
11. 排尿障碍	0分	1分	2分	3分
12. 嗜睡	0分	1分	2分	3分
13. 性功能障碍	0分	1分	2分	3分
14. 其他症状	0分	1分	2分	3分

总分：\_\_\_\_\_

备注：

项目和评定标准 采用 0~3分的 4级评分法,各项的标准为:0分没有;1分轻度;2分中度;3分重度。

(1) 躯体疲倦 0分无;1分轻度疲劳,但不需额外休息;2分非常疲劳,有时要卧床和休息;3分整天卧床。

(2) 头痛 0分无;1分偶尔;2分持续性中度头痛或偶尔严重头痛。3分持续的严重头痛。

(3) 睡眠障碍 0分正常睡眠;1分轻度睡眠障碍;2分只睡 3小时;3分睡眠少于 3小时。

(4) 头晕 0分无;1分偶尔轻度头晕;2分持续性地轻度头晕;3分持续性头晕而不得不躺下。

(5) 心悸 0分无;1分稍有些心悸;2分有时心悸;3分经常心悸。

(6) 震颤 0分无;1分轻度震颤,活动不受到损伤;3分严重的震颤。

(7) 出汗 0分正常;1分轻度增加(手心湿);2分明显增加(衣服湿);3分出汗甚多(多次换衣服)。

(8) 口干 0分无;1分有些,但没有主观的不适感;2分明显,但不严重或不自觉痛苦;3分严重,说话困难。

(9) 便秘 0分无;1分有些便秘;2分确实有便秘问题;3分 4天或 4天以上没有排便运动。

(10) 排尿障碍 0分无;1分排尿有些困难;2分在排空膀胱时确有困难,需要治疗;3

分尿潴留。

(11) 嗜睡 0分无 ;1分轻度 ;2分中度 ,对日常生活有些妨碍 ;3分严重 ,影响每日的常规工作。

(12) 性功能障碍 0分无 ;1分轻度损伤 ;2分中度损伤 ;3分严重损伤。

评定注意事项 对于每一个症状需要 2个评定尺度 ,一为病人在回答问题时自发地报告评定。第二为评声者观察所见评定。评定者需要系统地询问每一个症状。

结果分析 统计指标为单项分和总分。

应用评价 本量表国外应用甚多。它集中于三环抗抑郁药的副反应 ,项目不多 ,评分简便。国内尚无具体应用的系统报告。

(朱紫青)



# 第三章 抑郁障碍的治疗

本章主要介绍抑郁障碍的药物治疗、心理治疗、电抽搐治疗及其他疗法。然后集中讨论在急性期治疗后对慢性抑郁的长期治疗、难治性抑郁的治疗,以及社区综合防治中的各种康复策略。最后,有三篇附录:一是供全科医生及初级卫生保健人员用的《对抑郁障碍病人及家庭的教育》;二是供抑郁障碍病人自我保健用的《预防抑郁复发的策略》;三是《抗抑郁药治疗与性功能障碍》,供有关人员查阅。

## 第一节 治疗概述

### 一、抑郁障碍的治疗目标

世界卫生组织(WHO)有关健康的最新概念是:不仅在躯体上没有疾病或衰弱,而是生理上、心理上、社会适应上都处于完全良好的状态。换言之,一个人的躯体功能、心理功能、社会功能都达到完好的水平方能称为健康,同样这也是抑郁障碍的最终治疗目标。具体而言,即:

①减少并最终消除抑郁障碍的各种症状和体征。充分动用现有医疗手段,提高临床治疗的显效率和治愈率,最大限度减少自杀率和病残率。

②恢复心理、社会和职业功能,提高抑郁障碍病人的生存质量。参照指标是达到病前状态或接近所处文化群体中多数健康人的状态,不论是客观标准还是主观满意程度。

③尽可能减少抑郁障碍的复发和再发。长期随访发现,症状完全缓解( $HAMD \leq 7$ )者的复发率为13%,部分缓解( $HAMD$ 减分 $>50\%$ )者的复发率为34%。因此,要有效预防复发,理应提供长期治疗的策略。

当今,医学科学发展的总趋势是,从单纯的生物学模式转变为生物—心理—社会学模式。这种发展至少体现在:①病因认识的转变:即由单纯生物因素转向生物—心理—社会因素,三者均可致病,又互有联系;②诊断概念的转变:对疾病表现的认识,从注重病理形态变化和实验室指标,转为关注躯体、心理及社会三方面的功能缺陷(障碍),将其与传统的生物学标准予以有机整合;③治疗手段的转变:由从单纯注重生物学干预,转为将病因治疗、对症治疗和功能治疗融为一体的生物—心理—社会综合干预。毫无疑问,新的医学模式必然成为抑郁障碍治疗的理论基础。正是通过此类转变,期望最终能达到有效控制疾病、消除症状和恢复功能的目的。

## 二、抑郁障碍的治疗原则

### (一) 早期干预原则

提倡早期发现、早期治疗。虽然多数抑郁障碍病人目前还无法根治,但尽可能早地识别和及时地治疗,无疑会更有效地减轻或缓解病症,也可减少伴发疾病的患病率及死亡率,降低发病的频率、严重性及心理社会性不良后果,并增强发作间歇期的心理社会功能。一般认为,正确的治疗取决于正确的诊断,但近年来已有人对此传统的观点提出了挑战。有报道显示,不少研究者或临床工作者,对仅有抑郁症状又达不到现行诊断标准的所谓“亚临床”的抑郁人群,投用单剂量抗抑郁药予以预防性的治疗,据称有所获益。当然,其利弊得失有待验证。至少在当前“以疾病为中心”转为“以病人为中心”的新服务理念上,该种早期干预具有其合理性。

### (二) 鼓励治疗对象主动参与原则

应与抑郁障碍病人及其亲属建立和维持一种治疗性的协作关系。努力取得病人及其家属的配合,增强执行治疗方案的依从性。要建立良好的医患关系,必须全面了解病人的需要、内在心理冲突、心理防御机制、应对方式及能力等。并应了解生物—心理—社会等各方面的影响因素。耐心解释疾病的性质、治疗方法及效果问题,花时间与之讨论该疾病能被有效控制的可能性,目的在于提高疾病能被有效控制的信心,使病人消除不必要的顾虑、恐惧及悲观情绪,促其摆脱被动陷入的病人角色,积极主动地参与或配合治疗。

### (三) 综合干预原则

选择和确定最佳的药物、ECT、心理治疗或其他治疗方法,并制定全面的综合性治疗计划。尤其应加强对心理—社会等环境因素对抑郁障碍影响的了解,适时识别和消除疾病的延续或促发因素,并根据病情不断调整综合性的治疗和护理方案,除选择恰当的药物品种、剂量和给药方法外,应将心理治疗和多种社会康复干预、贯穿、整合到治疗的全过程之中。

### (四) 个别化原则

在整个治疗过程中,要始终注意贯彻治疗的个别化原则。本着“以人为本”的宗旨,充分了解就治对象的家族史、既往史和个人生活史,既要考虑该个体横截面如目前临床状态的特殊性,也要考虑疾病纵向发展中非共性问题如应激性生活事件等情况。并以适合抑郁障碍病人个体能够接受的方式,提供有关抑郁障碍防治知识的健康教育。

### (五) 团队工作原则

并非所有的抑郁障碍病人都会到精神科就诊就治,倒是有多数抑郁障碍病人到综合医院或初级卫生保健的全科医生处就诊就治。因此,专科医生除直接治疗病人外,还常作为合作伙伴或指导者,以团队工作方式,通过联络精神医学范畴的会诊途径,与其他人员一道,共同根据病人的需要,提供包括精神科、全科医疗及社会康复的系列性服务,以最大限度地改善病人的社会功能和提高生活质量。

## 三、抑郁障碍的分期治疗策略

多数教科书和现行各种治疗指南均推荐,将抑郁障碍的自然病程和治疗阶段分为急性期、巩固期、维持期 3期(也有人分为前驱期、急性期、恢复期和康复期 4期),按此分期分别确定治疗目标和对策。对此人为的分期尽管有着不同的观点,但对临床工作仍不乏指导意义,可供参考。

### (一) 急性期

以尽力减轻和控制病人的急性症状为主要目标,尽量达到临床痊愈,同时注意重建和恢复病人的社会功能;心理治疗和社会干预的目标是减少应激性生活事件。近来(2003)有人提出,将核心症状群作为急性期治疗的靶目标。治疗重症抑郁时,一般药物治疗2~4周开始起效,治疗的有效率与时间呈线性关系,“症状改善的半减期”为10~20天。如果病人用药治疗6~8周无效,可改用其他作用机制不同的药物。药物治疗无效或有禁忌证时,电抽搐治疗(ECT)可作为后备方案,特别对于已有明显消极自杀观念和行为者,ECT可作为首选。

### (二) 巩固/恢复期

至少3~4个月,在此期间病人病情不稳,复发风险较大。此期的对策要点为:①减少对病人的刺激,改善症状,降低复发可能性和增强病人适应社区生活的能力,如一种抗抑郁药已使病情缓解,应续用同药同量3~6个月,再考虑减量;②开展支持性心理治疗和有目标定向的心理疗法;③适度给予一些旨在恢复社会功能的作业训练,但应注意,过度逼迫病人完成高水平的职业工作或实施复杂的社会功能,有增加复发的风险。

### (三) 维持/康复期

抑郁障碍为高复发性疾病,因此需要维持治疗以防止复发。此期的策略推荐为:①保证病人维持和改善功能水平及生活质量,使前驱期症状得到有效治疗,并观察和处理治疗的不良反应;②维持治疗结束后,病情稳定,可缓慢减药直至治疗终止,但应密切监测复发的先兆,一旦发现应及时干预,迅速恢复原治疗;③WHO推荐,仅单次抑郁发作,且症状轻、间歇期 $\geq 5$ 年者,一般可不维持治疗;④不符③中条件的初发病人建议维持至少6~8个月的治疗,有些自愿接受治疗的病人,若经过一年的维持治疗病情无波动者,可试验性停药,近一年内有过2次以上的严重复发者,维持治疗建议至少5年甚至终生;⑤Goodwin和Jamison建议,对于伴精神病性症状、病情严重、自杀风险大并有遗传家族史的青少年病人,也应考虑在维持治疗之列,维持的时间一般推荐至少2~3年,多次复发者主张长期维持治疗;⑥有关维持治疗中药物剂量的资料示,有人推荐以急性期治疗量作为维持量,能有效防止复发,由于新一代抗抑郁药不良反应少,耐受性好,服用简便,为维持治疗提供了方便;⑦若需终止维持治疗,药物剂量宜缓慢递减,递减期可数周或数月,以便观察有无复发迹象,亦可减少或避免撤药综合征;⑧整个维持期间,要继续开展有针对性的心理治疗和社会康复措施。

另外,尚需注意,维持用药阶段,抗抑郁药虽然在一定程度上能有效预防抑郁障碍的复发,但不能防止转向躁狂发作,甚至可有转躁作用。因此,对该类病人应采用心境稳定剂来预防复发。

## 四、3种主要治疗方法的利弊分析

1997年,世界精神病学协会及国际抑郁障碍防治委员会(WPA/PTD)提出治疗成功和获益的评判标准,包括:①症状缓解;②自杀危险得到控制;③各种并发症得以避免;④复发得到有效预防;⑤人际关系、婚姻状况及职业功能的改善;⑥整体卫生保健费用支出和长期治疗开支花费,低于疾病所致的各种直接/间接损失,即成本—效益比合理;⑦远期预后良好。

已如所知,药物治疗、心理治疗和电抽搐治疗(ECT),是当前世界上医疗领域内对抑郁障碍的3种主要治疗方法。每种治疗或联用方式,对特定的抑郁障碍病人都有潜在价值和

优势,同时也各有其局限和不足。有必要了解和比较它们的利弊,可使临床治疗的选择及组合,能扬长避短,心中有数。

### (一) 抗抑郁药

**长处** ① 以消除急性期症状为目标,也可用于预防复发;② 对轻、中、重度抑郁发作均有效果;③ 临床医生投药方便、直接,病人容易接受;④ 与心理治疗比较,治疗时程相对短;⑤ 与 ECT 比较,很少引起病人恐惧不安。

**弊端** ① 起效相对慢(1~2周),对自杀危险的控制不及 ECT;② 对解决各种心理问题和改善社会功能,不及有目标定向的心理治疗;③ 由于维持治疗过程较长以及药物的各种不良反应,会使一些病人不能完成治疗(估计 10%~40%);④ TCAs 等传统药物的数周药量若一次顿服,可使消极病人达到自杀企图。

### (二) 心理治疗

**长处** ① 适合一些不愿接受药物或 ECT 者;② 对解决问题方面疗效较好;③ 不会产生躯体副作用;④ 不同种类的心理治疗(如认知、行为、人际关系、婚姻及动力学)适于不同的治疗对象,可供选择;⑤ 可体现人文关怀,易于建立医患关系。

**弊端** ① 疗效不确切,对轻、中、重度抑郁发作的控制,迄今缺乏随机对照研究的验证;② 对合格治疗师的要求较高;③ 治疗花时较长,WPA/PTD 认为治疗费用较为昂贵;④ 有资料示,有 10%~40%的病人中途会退出治疗。

### (三) 电抽搐治疗

**长处** ① 能快速缓解症状;② 尤其适于有严重消极自杀的病人;③ 也适于拒食、迟滞型抑郁障碍病人;④ 对有躯体疾病不适于药物治疗的病人,改良 ECT 也可使用;⑤ 可试用于难治性病例。

**弊端** ① 不适于用作预防复发;② 常规 ECT 有适应范围窄,对某些躯体状况有相对或绝对的禁忌证;③ 会有致暂时记忆受累、胸椎骨折等副作用;④ 改良 ECT 会带来额外的麻醉风险。

(朱紫青)

## 第二节 抑郁障碍的药物治疗

当代已有科研成果证实,具有相当强度及频度的环境、行为和应激,通过有关中介作用可改变人类生物学的基因表达。基础研究也提示,抑郁障碍病人的反复发作可影响个体大脑的生化过程,增加其对环境应激的敏感性和再复发的风险。尤其对于有既往发作史、家族史,还有女性、产后、生活负担重、精神压力大、缺乏社会支持、慢性躯体疾病和物质依赖等高危因素的人群,一定程度上决定了疾病的易患性。有人提出,药物虽非病因治疗,却可通过控制症状和降低基因激活的生化改变而减少复发。强调了抑郁障碍治疗中药物干预具有不可替代的重要作用。

多项随机对照试验证实,抗抑郁药对所有各类形式的抑郁发作都有疗效,不仅明显优于安慰剂,而且比心理治疗的疗效具有统计学意义的优势(Ekin等,1989;Paykel

等,1988;Stewart等,1983)。WPA/PTD特别推荐:抗抑郁药应作为心境恶劣障碍、中至重度抑郁发作的首选治疗。1997年的一项荟萃分析提示,绝大多数抗抑郁药的疗效近似,不同品种与安慰剂的对照结果也相似;而且适合于老年治疗的药物疗效类似于年轻人。

## 一、抗抑郁药的种类

抗抑郁药发展迅速,品种多达数十种(表3-1)。药物主要用于前驱期的早期治疗、急性发病的治疗、先兆发作的预防以及改善发作间歇期的症状。根据作用机制的特点,抗抑郁药可分为以下8类:

表3-1 常用的几种抗抑郁药

	剂量范围 mg/d	主要不良反应	禁忌证
<b>SSRIs</b>			
氟西汀 Fluoxetine	20~60,早餐后顿服,剂量大,可分二次服	胃肠道反应、头痛、失眠、焦虑、性功能障碍	禁与MAOIs,氯米帕明联用
帕罗西汀 Paroxetine	20~60,同上	同上,抗胆碱能及镇静作用较强	同上
舍曲林 Sertraline	50~200,同上	同上	同上
氟伏沙明 Fluvoxamine	50~300,晚服或午晚服	同上,镇静作用较强	同上
西酞普兰 Citalopram	20~60,早餐后顿服,剂量大,可分二次服	同上	同上
<b>SNRIs</b>			
文拉法辛 Venlafaxine	75~300,速释制分二次服,缓释剂早餐后服,每周增加75mg	胃肠道反应、血压轻度升高、性功能障碍、体重增加少	禁与MAOIs联用
<b>NaSSAs</b>			
米氮平 Mirtazapine	15~45,分1~2次服	镇静、头晕、疲乏、体重增加、胆固醇升高	禁与MAOIs联用
<b>TCA</b> s			
阿米替林 Amitriptyline	50~250,分次服	镇静、体位低血压、口干、目眩、心悸等抗胆碱能反应	严重心肝肾疾病
米帕明 Imipramine	50~250,分次服	同上	同上
多塞平 Doxepine	50~250,分次服	同上	同上
氯米帕明 Clomipramine	50~250,分次服	同上,抽搐	癫痫
<b>四环类</b>			
马普替林 Maprotiline	50~225,分次服	同上,抽搐	同上,癫痫
米安舍林 Mianserin	30~90,晚顿服	头晕、镇静,罕见粒细胞减少	低血压慎用
阿莫沙平 Amoxapine	50~500,分次服	EPS,抽搐	同上,癫痫
<b>NDRIs</b>			
安非他酮 Bupropion	150~450,缓加量,分次服	厌食、失眠、头痛、震颤、焦虑、幻觉妄想,抽搐	禁与MAOIs,氟西汀、锂盐联用

续 表

	剂量范围 mg/d	主要不良反应	禁忌证
SARIs			
曲唑酮 Trazodone	50~300 分次服	镇静, 头晕, 阴茎异常勃起	低血压 心律失常
奈法唑酮 Nefazodone	50~300 分次服	头晕、口干、恶心、镇静、体位性低血压 体重增加	禁与地高辛、Terfenadine 联用
MAOIs			
吗氯贝胺 Moclobemide	150~600 分次服	头痛、便秘、失眠、体位性低血压、肌阵挛、体重增加	禁与 SSRIs, SNRI 等药联用
5-HT 再摄取增强剂			
噻奈普汀 Tianeptine	25~375 分次服	口干、便秘、失眠、头晕、恶心、紧张	孕乳期妇女, 禁与 MAOIs 药联用

①单一作用于 5-HT, 例如选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs), 有西酞普兰、氟伏沙明、帕罗西汀、氟西汀、舍曲林等; 非选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (serotonin reuptake inhibitor, SRI); 5-HT 再摄取增强剂, 有噻奈普汀 (达体朗)。

②单一作用于 NE, 例如选择性 NE 再摄取抑制剂 (selective noradrenergic reuptake inhibitor, SNRI), 有瑞波西汀 (瑞波西汀) 等; 非选择性 NE 再摄取抑制剂 (noradrenergic reuptake inhibitor, NRI)。

③双重作用于 5-HT, 例如 5-HT<sub>2A</sub> 受体拮抗剂/5-HT 再摄取抑制剂 (serotonin antagonist/reuptake inhibitors, SARIs), 有曲唑酮 (三唑酮)、奈法唑酮等。

④双重作用于 NE 及 DA, 例如 NE 及 DA 再摄取抑制剂 (norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor, NDRIs) 安非他酮等。

⑤选择性作用于 NE 及 5-HT, 例如 NE、5-HT 再摄取抑制剂 (serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor, SNRIs) 有文拉法辛 (万拉法新) 等。

⑥非选择性作用于 NE 及 5-HT, 例如 TCAs, 有阿米替林、氯米帕明、米帕明、多塞平等和四环类如麦普替林、米安舍林等。

⑦MAOIs, 可逆性 MAOI (RIMA) 的吗氯贝胺等。

⑧NE 能及特异性 5-HT 能抗抑郁药 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, NaSSA), 有米氮平 (瑞美隆) 等。

## 二、抗抑郁药作用机制的探讨

上述药物的分类, 多数是建立在有关作用机制假说及动物实验研究基础上的。随着基础研究的发展, 人们对抗抑郁药作用机制的认识也不断深化, 至少有如下要点:

### (一) 生物胺假说

由于抗抑郁药 TCAs、MAOIs、SSRIs 等的抗抑郁作用与其增强大脑中儿茶酚胺的浓度有着平行关系。据此推测, 抑郁障碍的发生可能与特定脑区儿茶酚胺绝对或相对缺乏有关。进而, 有人又补充了该假说, 即认为在 5-HT 功能低下的基础上, 如果同时有 NE 功能低下则出现抑郁, 如果伴 NE 功能亢进则表现为躁狂。有研究认为, 5-HT 缺乏的症状可出现抑

郁、焦虑、惊恐、恐惧、强迫、厌食、贪食等。NE功能缺乏则表现疲劳、注意缺损、精力难以集中、记忆功能降低、信息处理减慢、心境压抑、精神运动性迟滞。

### (二) 神经递质受体假说

在生物胺假说基础上,转而关注了受体的异常。即抑郁发作时出现神经递质的过度消耗,引起突触后神经递质受体的代偿性上调。尽管目前尚无直接依据,但尸检结果示,自杀病人额叶皮层 5-HT<sub>2</sub>受体数量增加。支持该假说的有外周组织及神经内分泌探针发现的间接证据。分子生物学技术的分析示,神经递质受体及酶的基因表达异常见于抑郁障碍病人家庭成员中。该假说能解释抗抑郁药的延迟反应,即受体的变化与抗抑郁药起效时间是一致的。抗抑郁药通过抑制 MAO 或抑制再摄取泵增加神经递质,引起神经递质受体的失敏,或通过神经递质的增加最终导致神经递质受体的下调。目前,习惯上用神经递质受体假说来解释抗抑郁药药理作用及其临床效应(表 3-2)。

表 3-2 抗抑郁药药理作用及其临床效应

药 理 作 用	临 床 效 应
阻断组胺受体 (H <sub>1</sub> 和 H <sub>2</sub> )	镇静、嗜睡,增强中枢抑制性药物的作用,体重增加
阻断毒蕈碱乙酰胆碱受体(M)	口干、视力模糊、窦性心动过速、便秘、尿潴留、记忆损害
阻断神经末梢 5-HT再摄取	抗抑郁,性功能障碍,恶心、呕吐、腹泻、厌食,加重或减轻焦虑(与剂量相关);乏力,失眠,雄体外系不良反应,与 L-Tyr MAOI 芬氟拉明有相互作用,有时与锂盐产生相互作用
阻断神经末梢 NE再摄取	抗抑郁,震颤,紧张不安,心动过速,出汗,阻断呱乙啶的抗高血压作用,增强拟交感神经胺的增压作用,勃起和射精功能障碍
阻断 5-HT <sub>2</sub> 受体	抗抑郁,射精障碍、低血压、缓解偏头痛、减轻焦虑、减轻坐立不安
阻断 α <sub>1</sub> 受体	体位性低血压,眩晕,可致跌倒造成骨折和硬膜下水肿,增强抗高血压药作用
阻断 α <sub>2</sub> 受体	阴茎勃起,阻断可乐定、α-甲基多巴、氧压胍、二氧苯乙酰胺抗高血压作用
阻断快速钠通道	复极化作用减慢,室内传导延缓,低浓度时减轻某些心律失常,高浓度时导致心律失常及癫痫发作

### (三) 神经元营养因子假说

迄今为止,尚无充分证据说明抑郁障碍肯定是由生物胺缺乏所致。同样,也缺乏受体上调、下调与抑郁障碍发生或好转的直接证据。相反,有研究显示单胺递质浓度及受体数量正常,但相关递质系统的反应却不正常。由此提出“伪单胺缺乏”说。即抑郁障碍病人体内单胺本身可能不缺乏,神经递质及受体水平也正常,而是传递至突触后神经元的信号缺乏。这些信号通过第二信使传导,形成细胞内控制基因调节的因子,可能是功能缺陷部位。常态下,大脑神经元营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)维持大脑神经元的生存,但应激时 BDNF 基因受到抑制,导致海马部位易感神经元萎缩和数量减少,继而引起抑郁或致反复发作。慢性化后会使疗效逐渐减弱。有脑影像学研究示,抑郁障碍病人海马及海马区域体积缩小,支持该假说。由此推测,抗抑郁药可能通过激活 BDNF 基因而发挥临床作用。

### (四) P物质/神经激肽假说

有研究偶然发现,神经激肽受体拮抗剂 P物质具有抗抑郁作用。P物质参与中枢神经

对疼痛的调节,但 P 物质本身并不直接缓解疼痛,倒是具有改善人类情绪的作用。神经激肽存在于富含单胺的脑区,参与调节单胺类神经递质的功能。有临床研究验证,神经激肽拮抗剂对抑郁、焦虑等情绪障碍具有治疗作用。

### 三、理想抗抑郁药的标准

什么是理想的抗抑郁药?一般认为,作为理想的抗抑郁药,应该符合 5 点要求,即 5 个英文单词的缩写(STEPS):

#### (一) 安全(safety)

对药物首要关注的应该是安全。包括:① 毒性:以前的抗抑郁药,特别是三环类,往往有较大毒性,甚至可能致死,新开发的抗抑郁药首先要求毒性尽可能小,即使超量也不会致死;② 治疗指数:治疗指数是指  $ED_{50}/LD_{50}$ ,即半数有效量与半致死量的比例,治疗指数越大,该药越安全;③ 长程治疗安全性:前述毒性是指急性毒性,长程治疗安全性是指长期用药后,无积蓄毒性;④ 相互作用:从药效动力学看,与其他药物相互作用要小;从药代动力学看,半衰期不能太久,以免与其他药物相互作用。

#### (二) 耐受性(tolerance)好

一种药物能否充分发挥作用,决定于它能否为病人所耐受。有两方面可以观察:① 急性期不良反应越小,病人就越能耐受,容易完成疗程;② 长期维持治疗所出现的不良反应不一定与短期用药时相同,也要求越少越好。

#### (三) 疗效(efficacy)肯定

理想药物应该有良好的疗效,至少应与原有的标准药物相当。在这方面应该衡量以下 5 点:① 显效率:显效是指治疗后症状好转 50% 以上,一般以量表评分来计算,例如:  $HAMD$  减分率  $>50\%$  的例数/总例数 = 显效率;② 对亚型的特殊疗效:了解该药是否对某一亚型疗效较好;③ 起效快慢:抗抑郁药似乎有一个共同点,抑制神经递质回收等药理作用,在用药后就会产生,但是临床疗效却总要有 1~3 周的潜伏期才能出现,希望新药能有所突破;④ 维持效果:理想抗抑郁药应该能较好地维持疗效,不会产生耐药;⑤ 预防复发的效果:要求新药能以长期服用最低有效剂量来预防复发。

#### (四) 价廉(payment)

价廉,并不简单指药物单价较低,也应顾及病愈后能否及早恢复工作等经济效益。① 药物价格与疗效的比值越小越好;② 短程与长程:由于要求长期服药以防复发,更需要考虑价廉。

#### (五) 方便(simplicity)

用药方法的简便,是一个重要条件,包括:① 剂型一般以口服药片或胶囊最为合适,但应有注射剂以备不时之需,例如消极、拒食,或拒药病例;② 用药方法最好每日口服一次,但是有些病人自认为病情严重,应该每日服药多次;③ 剂量调整如能一步到位,初始用量就是治疗量,就较为理想;④ 希望平时不必检测血浓度就可以进行常规治疗,但在必要时可以用此方法来确定剂量是否足够。

此外,理想药物应镇静作用弱,起始剂量即达到有效治疗剂量。并且在巩固治疗期也无需调整剂量,并能使病人遵循治疗的依从性好,能有效降低复发的危险,避免发生停药反应,还应适合不同年龄层次的病人。



## 四、抗抑郁药的分类介绍

各药物的详细介绍可参见本书后面的附录。

### (一) 5-HT再摄取抑制剂(SSRIs)

5-HT再摄取抑制剂是近年临床上广泛应用的抗抑郁药,具有疗效好,不良反应小,耐受性好,服用方便等特点。主要药理作用是选择性抑制5-HT再摄取,使突触间隙5-HT含量升高而达到治疗目的。对NE、H<sub>1</sub>、M<sub>1</sub>受体作用轻微,故相应不良反应也较少。

5-HT再摄取抑制类药物口服吸收好,不受进食影响,与血浆蛋白结合高,T<sub>1/2</sub>约20小时(氟西汀的去甲基代谢物长达7~15天),主要经肾脏,少数从粪便排出。5种SSRIs类药物的药代动力学参数见表3-3。

表 3-3 5种 5-HT再摄取抑制剂类药物的药代动力学参数

药代学动力学参数	氟西汀	帕罗西汀	舍曲林	氟伏沙明	西酞普兰
达峰时间(小时)	4~8	3~8	6~8	2~8	1~6
蛋白结合(%)	95	95	95	77	80
生物利用度(%)	50	50	50	50	50
母药 T <sub>1/2</sub> (小时)	24~72	20	25	15	35
主要代谢物 T <sub>1/2</sub> (小时)	去甲氟西汀 7~15天	—	去甲舍曲林 66	—	—
清洗期(d)	35	14	14	14	14
稳态时间(d)	28~35	5~7	5~7	5~7	5~7
活性代谢物	有	无	有	无	无
分布容积(L/kg)	3~40	17	20	75	12~16
血药浓度(ng/ml)	100~300	30~100	25~50	250	60
肾病者廓清率减少	±	+	+	+	+
老人 T <sub>1/2</sub> 改变	延长		同年轻人	同年轻人	
肝药酶抑制					
2D6	强	强	弱	无或甚弱	弱
1A2	无	无	无	强	无或甚弱
3A4	弱	无或甚弱	无或甚弱	中	无或甚弱
2C19	中	无或甚弱	无或甚弱	强	无或甚弱

5-HT再摄取抑制剂类药物的常用剂量及用法见表3-4。

表 3-4 5种 5-HT再摄取抑制剂类药物的推荐剂量及用法

药名	规格 mg	常用治疗量 mg/d	最高剂量 mg/d	用法	血药浓度 ng/ml
氟西汀	20	20~40	60	每日一次	100~300
帕罗西汀	20	20~40	60	每日一次	30~100
舍曲林	50	50~100	200	每日一次	25~50
氟伏沙明	50	100~200	300	每日一次或每日二次	250
西酞普兰	20	20~60	120	每日一次	60

【适应证】 ① 各种类型和不同严重程度的抑郁障碍;② 焦虑症;③ 强迫症;④ 躯体形

式障碍 ;⑤ 创伤后应激障碍。

Ⓒ禁忌证 ① 对 SSRIs类过敏者 ;② 严重心、肝、肾病慎用 ;③ 禁与 MAOIs 氯米帕明、色氨酸联用 ;④ 慎与锂盐、抗心律失常药、降糖药联用。

SSRIs镇静作用较轻,可白天服药,如出现倦睡乏力可改在晚上服,为减轻胃肠刺激,通常在早餐后服药。年老体弱者宜从半量或 1/4量开始,酌情缓慢加量。

Ⓒ不良反应 抗胆碱能不良反应和心血管不良反应比 TCAs轻。① 神经系统:头疼,头晕,焦虑,紧张,失眠,乏力,困倦,口干,多汗,震颤,痉挛发作,兴奋,转为狂躁发作。少见的严重神经系统不良反应为中枢 5-HT综合征,这是一种 5-HT受体活动过度的状态,主要发生在 SSRIs与单胺氧化酶抑制剂合用。由于 SSRIs抑制 5-HT再摄取,单胺氧化酶抑制剂抑制 5-HT降解,两者对 5-HT系统具有激动作用,两者合用可出现腹痛、腹泻、出汗、发热、心动过速、血压升高、意识改变(谵妄)、肌阵挛、动作增多、激惹、敌对和情绪改变。严重者可导致高热、休克,甚至死亡。因此,SSRIs禁与单胺氧化酶抑制剂及其他 5-HT激活药合用。② 胃肠道:较常见恶心,呕吐,厌食,腹泻,便秘 ;③ 过敏反应:如皮疹 ;④ 性功能障碍:阳痿,射精延缓,性感缺失 ;⑤ 其他:罕见的有低钠血症,白细胞计数减少。

Ⓒ药物相互作用 ① 置换作用:SSRIs蛋白结合率高,如与其他蛋白结合率高的药联用,可能出现置换作用,使血浆中游离型药浓度升高,药物作用增强,特别是治疗指数低的药如华法林、洋地黄,应特别注意 ;② 诱导或抑制 CYP(P450)酶:CYP(P450)酶诱导剂如苯妥英钠,将增加 SSRIs类药物的清除率,降低 SSRIs类药物的血药浓度,影响疗效;而抑制剂,会降低 SSRIs类药物的清除率,使 SSRIs类药物的血浓度升高,导致毒副反应(表 3-5)。

表 3-5 可能与 SSRIs类抗抑郁药相互作用的药物

CYP1A2	CPY2D6	CPY3A3/4	CYP2C19
氨茶碱	去甲米帕明	阿普唑仑	苯妥英*
米帕明	利培酮	三唑仑	地西洋
咖啡因	酚噻嗪类	红霉素	环己烯巴比妥
非那西汀	氟哌啶醇	硝苯吡啶	米帕明
华法林	可待因	皮质醇类	非那西汀
酚噻嗪类	普洛奈尔	环孢素(抗排异反	华法林
	奎尼丁	腐思咪唑(抗组胺	普洛奈尔
		药)	TCAs
		酮康唑(抗真菌药)	

\* 为诱导剂,余为抑制剂。

## (二) 5-HT/NE再摄取抑制剂(SNRIs)

为 5-HT及 NE再摄取抑制剂。代表药物主要有文拉法辛(Venlafaxine),为二环结构。有速释制剂(博乐欣)及缓释制剂(怡诺思, Eflexor XR) 2种。具有 5-HT和 NE双重摄取抑制作用,对  $M_1$ 、 $H_1$ 、 $\alpha_1$ 受体作用轻微,相应不良反应亦少。疗效与米帕明相当或更优,起效时间也较快,对难治性抑郁也有较好治疗作用。

Ⓒ药理特性 文拉法辛口服易吸收,主要代谢物为去甲基文拉法辛,蛋白结合率低仅 27%,因而不会引起与蛋白结合率高药物之间的置换作用。普通型制剂  $T_{1/2}$ 短,为 4~5小时,故应分次服药;但缓释剂每天服药一次,主要从尿排出。对肝药酶 P4502D6抑制作用小,提示药物相互作用可能性较少。

**适应证** 主要为重症抑郁、焦虑症及难治性抑郁障碍。

**禁忌证** 无特殊禁忌证,严重肝、肾疾病,高血压病,癫痫病人应慎用。禁与 MAOIs 和其他 5-HT 激活药联用,避免出现中枢 5-HT 综合征。

**推荐剂量** 最小有效剂量 75 mg/d,治疗剂量为 75 ~ 300 mg/d,一般为 150 ~ 200 mg/d,分 2 ~ 3 次服。缓释胶囊(怡诺思)每粒 75/150 mg,有效剂量 75 ~ 300 mg/d,日服一次。

**不良反应** 文拉法辛安全性好,不良反应少,常见不良反应有恶心、口干、出汗、乏力、焦虑、震颤、阳痿和射精障碍。不良反应的发生与剂量有关,大剂量时血压可能轻度升高。

### (三) NE/特异性 5-HT 受体拮抗剂(NaSSAs)

被称为 NE 能和特异性 5-HT 能抗抑郁药,是近年开发的具有 NE 和 5-HT 双重作用机制的新型抗抑郁药。米氮平(Mirtazapine,瑞美隆)是代表药,其主要作用机制为增强 NE、5-HT 能的传递及特异阻滞 5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub> 受体,拮抗中枢去甲肾上腺素能神经元突触  $\alpha_2$  自身受体及异质受体,此外对 H<sub>1</sub> 受体也有一定的亲和力,同时对外周去甲肾上腺素能神经元突触  $\alpha_2$  受体的中等程度的拮抗作用,与引起的体位性低血压有关。有镇静作用,而抗胆碱能作用小。

**药理特性** 口服吸收快,不受食物影响,达峰时间 2 小时, $T_{1/2}$  平均为 20 ~ 40 小时,蛋白结合率 85%,主要由尿排出。

**适应证** 各种抑郁障碍,尤其适用于重症抑郁和明显焦虑、激越及失眠的病人。起效较快,复发率低于阿米替林。

**禁忌证** 严重心、肝、肾病,白细胞计数偏低的病人慎用。不宜与乙醇、地西泮和其他抗抑郁药联用。禁与 MAOIs 和其他 5-HT 激活药联用,避免出现中枢 5-HT 综合征。

**推荐剂量** 开始 30 mg/d,必要时可增至 45 mg/d,日服一次,晚上服用。

**不良反应** 本药耐受性好,不良反应较少,无明显抗胆碱能作用和见之于 SSRIs 的胃肠道症状,对性功能几乎没有影响。常见不良反应为镇静、倦睡、头晕、疲乏、食欲和体重增加。

### (四) 三环类抗抑郁药(TCAs)

三环类抗抑郁药又可再分为叔胺类如米帕明(Imipramine)、阿米替林(Amitriptyline)、多塞平(Doxepine)和仲胺类,后者多为叔胺类去甲基代谢物如去甲米帕明(Desipramine,地昔帕明)、去甲替林(Nortriptyline)。

TCAs 类口服吸收快,血药浓度 2 ~ 8 小时达峰值,约 90% 与血浆蛋白结合,通过羟基化和去甲基代谢,大部分经尿排出, $T_{1/2}$  平均 30 ~ 48 小时,达稳态时间为 5 ~ 14 天。

三环类抗抑郁药的主要药理作用为突触前摄取抑制,使突触间隙 NE 和 5-HT 含量升高从而达到治疗目的。突触后  $\alpha_1$ 、H<sub>1</sub>、M<sub>1</sub> 受体阻断,导致低血压、镇静和口干、便秘等不良反应。

**适应证** ① 各种类型及不同严重程度的抑郁障碍;② 焦虑障碍,惊恐障碍。

**禁忌证** ① 严重心、肝、肾病;② 癫痫;③ 急性窄角型青光眼;④ 12 岁以下儿童、孕妇、前列腺增生病人慎用;⑤ TCAs 过敏者;⑥ 禁与 MAOIs 联用。

**推荐剂量** TCAs 治疗指数低,剂量受镇静、抗胆碱能和心血管不良反应限制。一般为 50 ~ 250 mg/d,剂量缓慢递增,分次服。减药宜慢,突然停药可能出现胆碱能活动过度,

引起失眠、焦虑、易激惹、胃肠道症状、抽动等症状。

**不良反应** ① 中枢神经系统：过度镇静，记忆力减退，转为躁狂发作；② 心血管系统：体位性低血压，心动过速，传导阻滞；③ 抗胆碱能：口干，视物模糊，便秘，排尿困难。

#### (五) 5-HT拮抗/摄取抑制剂(SARIs)

主要有曲唑酮和奈法唑酮 2种。药理作用复杂，对 5-HT系统既有激动作用又有拮抗作用。抗抑郁作用主要可能由于 5-HT<sub>2</sub>受体拮抗，从而兴奋其他受体特别是 5-HT<sub>1A</sub>受体对 5-HT的反应，被称为 5-HT受体拮抗和摄取抑制剂。

**曲唑酮(Trazodone)** 为四环结构的三唑吡啶衍生物，有相对强的 H<sub>1</sub>、α<sub>2</sub>受体拮抗作用，故有较强镇静作用，α<sub>2</sub>受体拮抗可能与阴茎异常勃起有关，α受体拮抗可引起体位性低血压。

(1) 药理特性 口服吸收好，约 1小时达峰，蛋白结合 89%~95%，T<sub>1/2</sub> 5~9小时，老人 11.6小时，4天内达稳态，主要经尿排泄。

(2) 适应证 各种轻、中度抑郁障碍，对重度抑郁障碍效果稍逊，因有镇静作用，适用于伴焦虑、失眠的轻、中度抑郁障碍。

(3) 禁忌证 低血压、室性心律失常。

(4) 剂量和用法 起始剂量为 50~100mg，每晚一次，每隔 3~4日增加 50mg，常用剂量 150~300mg/d，因 T<sub>1/2</sub>短，宜分次服。

(5) 不良反应 常见者为头疼、镇静、体位性低血压、口干、恶心、呕吐、无力，少数可能引起阴茎异常勃起。

(6) 药物相互作用 可加强中枢抑制剂，包括酒精的抑制作用，也不宜和降压药联用，和其他 5-HT能药联用可能引起 5-HT综合征，禁与 MAOIs联用。

**奈法唑酮(Nefazodone)** 药理作用类似曲唑酮，但镇静作用、体位性低血压较曲唑酮轻。其优点是不引起体重增加，性功能障碍也较少。

(1) 药理特性 口服吸收快，1~3小时达峰，达稳态 2~5天，T<sub>1/2</sub>约 18小时，蛋白结合率 99%。

(2) 适应证 同曲唑酮，尤其适用于伴有睡眠障碍的抑郁障碍病人。

(3) 剂量 300~500mg/d，分次服，缓慢加量。

(4) 不良反应 常见有头昏、乏力、口干、恶心、便秘、嗜睡。

(5) 药物相互作用 本药对 CYP3A4有抑制作用，与由该酶代谢的药联用应小心。可轻度增高地高辛血药浓度，地高辛治疗指数低，两药不宜联用。

#### (六) α<sub>2</sub>拮抗和 5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub>拮抗剂

主要为米安舍林(Mianserin, 脱尔烦)，是一种四环类抗抑郁药。

**药理特性** 吸收快，达峰时间 3小时，达稳时间 6天，主要由尿排出，T<sub>1/2</sub>平均为 32小时。抗抑郁疗效和 TCAs相近或稍逊，具有镇静、抗焦虑作用，没有抗胆碱能作用，没有心血管毒性作用。

**适应证** 各种抑郁障碍，特别适用于有焦虑、失眠的抑郁障碍病人。

**禁忌证** 低血压，白细胞计数低的病人。

**剂量** 30~90mg/d，可晚间一次顿服，从小剂量开始。

**不良反应** 本药抗胆碱能、心血管不良反应小，对肝、肾功能影响小，主要不良反应有头晕、乏力、嗜睡，罕见粒细胞减少。

### (七) NE/DA再摄取抑制剂 NDRIs

是一种中度 NE 和相对弱的 DA 再摄取抑制剂,不作用于 5-HT。主要有安非他酮( Bupropion,布普品、丁胺苯丙酮),为单环胺酮结构,化学结构与精神兴奋药苯丙胺类似。

**药理特性** 口服吸收快,2 小时达峰,蛋白结合率 85%,清除  $T_{1/2}$  第一时相约 1.5 小时。

**适应证** 各种抑郁障碍。据报道该药转躁风险小,适用于双相抑郁障碍病人。

**禁忌证** 癫痫、器质性脑病的病人,禁与 MAOIs、SSRIs 和锂盐联用。

**剂量** 150~450 mg/d,缓慢加量,因半衰期短,一般分为 3 次口服,每次剂量不应大于 150 mg

**不良反应** 常见为失眠、头疼、坐立不安、恶心和出汗。少数病人可能出现幻觉、妄想。少见而严重的不良反应为抽搐,发生率与剂量相关。本药的优点是无抗胆碱能不良反应,心血管不良反应小,无镇静作用,不增加体重,不引起性功能改变,转躁可能性小。但可能会引起精神病性症状或癫痫大发作。

### (八) 阿莫沙平

阿莫沙平( Amoxapine)是苯二氮杂类的衍生物,对 NE 摄取抑制作用强,5-HT 摄取抑制作用弱,代谢产物 7-羟代谢物对  $D_2$  受体有较强抑制作用,和氟哌啶醇近似。化学结构类似于抗精神病药克噻平,四环结构,性能和米帕明相似。

**药理特性** 口服吸收快,起效快,1~2 小时达峰,母药  $T_{1/2}$  为 8 小时,7-羟代谢物为 6.5 小时,主要从尿液排泄。优点是镇静作用及抗胆碱能作用轻。

**适应证** 抑郁障碍,尤其是精神病性抑郁。

**禁忌证** 心律失常、帕金森病禁用,老年人慎用。

**剂量** 治疗剂量范围为 100~400 mg/d,起始量 50 mg/d,3 天后视病情缓慢加量,可单次或分次服。

**不良反应** 治疗剂量范围不良反应轻,但有口干、体位性低血压,老年病人可能出现心律失常,大剂量对  $D_2$  受体有较强抑制,可出现静坐不能和运动障碍,少数病人有性功能障碍、溢乳,偶见粒细胞减少。过量时可能致命。

### (九) 单胺氧化酶抑制剂( MAOIs)

不可逆性的 MAOIs,即以胍类化合物及超苯环丙胺为代表的老一代 MAOIs,如苯乙肼、环苯丙胺,目前应用较少。新一代 MAOIs 有吗氯贝胺( Moclobemide,郎天),是可逆性选择性单胺氧化酶 A 的抑制剂。口服易吸收,达峰 1~2 小时, $T_{1/2}$  为 1~2 小时,母药  $T_{1/2}$  为 8 小时。适用于各类抑郁障碍,包括非典型抑郁、恶劣心境、老年抑郁,对社交焦虑障碍、焦虑症、惊恐障碍也有效。无抗胆碱能和心脏传导抑制作用。常用剂量 300~600 mg/d,分 2~3 次服。不良反应有头疼、头晕、恶心、口干、便秘、失眠,少数病人血压降低。MAOIs 不能和 SSRIs 同时应用,两药的使用间隔时间至少为 2 周。

### (十) 5-HT 再摄取增强剂

噻奈普汀( Tianeptine),商品名达体朗( Tatinal),结构上属于三环类抗抑郁药,但不同于传统的三环类抗抑郁药,具有独特的抗抑郁作用。主要通过恢复海马神经元可塑性,预防海马神经元萎缩,逆转海马体积缩小。可增加大脑皮质和海马部位神经元突触前 5-HT 的再摄取的作用,增加海马锥体细胞的自发性活动,增加囊泡中 5-HT 的贮存,且改变其活性,使突触间隙 5-HT 浓度减少,但不影响 5-HT 的合成及突触前膜的释放。对皮质下的 5-

- HT神经元(例如网状系统)也无影响。长期服用可减少抑郁的复发。

**药理学特性** 肝脏首过效应小,生物利用度高。 $T_{1/2}$ 为2.5小时。胃肠道吸收快速并完全。分布迅速,蛋白结合率约94%。药物分子在肝脏通过肝酶系统的 $\beta$ -氧化和N-脱甲基过程被广泛代谢。清除终末半衰期为2.5小时,只有极少量(8%)原型通过肾脏排泄,其代谢产物主要通过肾脏排泄。老年病人(>70岁)和肾功能不全病人,清除半衰期增加1小时。

**适应证** 对轻、中、重度抑郁均有抗抑郁疗效,对老年期抑郁障碍、酒依赖伴抑郁的病人有确切疗效。可预防抑郁的复发与再发。适于治疗抑郁障碍病人并发的焦虑症状。

**禁忌证** <15岁儿童、妊娠期和哺乳期妇女、司机或机器操纵者禁用。对药物过敏者慎用。MAOI在开始噻奈普汀治疗前,必须停用2周。服噻奈普汀改为MAOI治疗的病人,只需停药噻奈普汀24小时。

**剂量** 推荐剂量为12.5mg,每日3次(37.5mg/d),于三餐(早、中、晚)前口服。肾功能损害者及老年人应当适当减少剂量,建议服用25mg/d

**不良反应** 不良反应明显比传统的三环类抗抑郁药轻,如镇静、抗胆碱能及心血管系统的不良反应较少。较常见的有口干、便秘、失眠(多梦)、头晕、恶心、激惹(紧张)等。

**药物相互作用** 与非选择性MAOI类药物合用:存在心血管病发作、高血压、高热、抽搐、死亡的危险。

#### (十一) 其他药物

**黛力新(Deanxit, 黛安神)** 是氟哌噻吨+美利曲辛片。每一糖衣片含相当于0.5mg氟哌噻吨的二盐酸氟哌噻吨,以及相当于10mg美利曲辛的盐酸美利曲辛。氟哌噻吨是一种抗精神病药,小剂量具有抗焦虑和抗抑郁作用。美利曲辛是一种抗抑郁剂,低剂量应用时,具有兴奋性。此药具有抗抑郁、抗焦虑和兴奋特性。适用于轻、中度的焦虑症、抑郁障碍,尤其是心因性抑郁、躯体疾病伴发抑郁、更年期抑郁,心身疾病伴有焦虑、酒依赖及药瘾伴发的焦虑及抑郁。

常用剂量为每天2片,早晨及中午各一片;严重病例早晨的剂量可加至2片。老年病人早晨服1片即可。不良反应少见,可能会有短暂的不安和失眠,不适用于过度兴奋或活动过多的病人,因药物的兴奋作用可能加重这些症状。禁与单胺氧化酶抑制剂合用,宜在单胺氧化酶抑制剂停用的2周后,方可换用本药。长期使用下可能出现锥体外系反应,应引起重视。

**腺苷甲硫氨酸(S-Ademetylmethionine, SAMe)** 一种内源性甲基供体,可增加神经递质的合成,影响脑内儿茶酚胺(DA、NE)、吲哚胺(5-HT、褪黑激素)及咪唑(组胺)等神经递质的代谢。静脉注射具有快速的抗抑郁作用。每天400~800mg肌注或静脉滴注,15~20天为一疗程。口服2~3片/d(每片400mg),共4周。适用于各类抑郁障碍,特别是老年抑郁障碍及对其他抗抑郁药不能耐受的抑郁障碍病人。不良反应少,较常见有头痛、口干等。

**路优泰(Neurostan, SWE, LI 160)** 从草药(圣约翰草)中提取的一种天然药物。其主要药理成分为Hyperforin和Hypericum Perforatum,其药理机制复杂,对5HT、NE、DA再摄取均有明显的抑制作用,并具有相似的效价,这在已知的抗抑郁药物中很少见。疗效与马普替林、阿米替林相当,耐受性优于阿米替林。适用于轻、中度的抑郁障碍。同时能改善失眠及焦虑。由于为天然药物,即使大量服用也是安全的。在欧洲及美国,该药作为非处方用药,剂量为每次300mg,3次/日。有严重肝肾功能不全者慎用或减量,出现过敏反应者禁

用。不良反应有胃肠道反应、头晕、疲劳和镇静。相对严重的是皮肤的光过敏反应。

## 五、抗抑郁药各种特性的比较

抗抑郁药的疗效和不良反应均存在个体差异,这种差异在治疗前很难预测。一般而言,几种主要抗抑郁药疗效大体相当,又各具特点。表 3-6 列出了几种主要抗抑郁药的比较。

表 3-6 几种主要抗抑郁药的比较

类别	抗抑郁	抗焦虑	相对毒性	不良反应	优点	缺点
SSRIs						
氟西汀	++	+		+	停药反应少	均有性功能障碍、焦虑、失眠 $T_{1/2}$ 长,清洗期长,药物相互作用 (2D6, 3A4)
帕罗西汀	++	++		+	镇静作用较强	头疼,困倦,抗胆碱能不良反 应,药物相互作用(2D6)
舍曲林	++	++		+	相互作用少	消化道症状较明显
氟伏沙明	++	++		+	镇静作用强	恶心,药物相互作用(1A2)
西酞普兰	++	+		+	相互作用少	恶心,困倦
SNRIs						
文拉法辛	+++	++		+	疗效快,相 互作用小	焦虑、恶心、头疼、血压轻度升 高、性功能障碍
NaSSAs						
米氮平	++	++		+	胃肠反应 少,性功能障 碍少	镇静,倦睡,体重增加,粒细胞 缺乏罕见,如有感染应检查白细胞(WBC)
TCAs						
	++	++	++	+++	价格便宜	不良反应较多,过量危险
SARIs						
曲唑酮	+	++	+	+	改善睡眠, 抗焦虑	镇静、头晕、低血压、阴茎异常 勃起
奈法唑酮	++	+++	+	+	改善睡眠, 抗焦虑	镇静,药物相互作用(3A4)
NDRIs						
安非他酮	++	-	++	+	转躁少,性 功能障碍少	过度兴奋,抽搐,失眠,恶心, 头痛,震颤,精神病性症状
MAOIs						
吗氯贝胺	+	+	+	+	镇静小,无 性功能障碍	头疼,失眠,焦虑,药物相互 作用
其他						
噻奈普汀	++	++		+	抗焦虑,性 功能障碍少	口干、恶心

注: + 轻; ++ 中; +++ 重。

## 六、抗抑郁药的临床应用

### (一) 一般应用原则

诊断要明确 抑郁是精神科的常见症状,有可能是单相抑郁发作的表现,有可能是双相障碍的抑郁,也有可能是精神分裂症或躯体疾病所伴有的抑郁症状。不同诊断,治疗用药不完全相同。单相抑郁,可以单用抗抑郁药;双相障碍的抑郁,就应该在应用抗抑郁药的同时,及早并用情感稳定剂;至于其他疾病所伴抑郁,应该针对原发病本身,必要时可辅以抗抑郁药,若单用后者的效果会不甚理想。

剂量要充足 不论哪一种抗抑郁药,如果剂量没有达到治疗量,即使服用很长时期,也不会出现良好效果,甚至可能拖延成慢性的“心境恶劣”(dysthymia,旧称神经症性抑郁)。新型抗抑郁药的一个优点是剂量可以立即达到治疗量,不必逐步调整,这就避免了剂量不足的可能。

疗程要足够 由于抑郁障碍是一种容易复发的疾病,每次发作的自然病程为半年左右,所以近来国际上公认的抗抑郁药疗程,一般分为3期。按发病的次数,3期的维持治疗时程的长短又各有不同(表3-7)。

表 3-7 抗抑郁药分期疗程的推荐

发作次数	急性治疗期	继续治疗期	维持治疗期	剂量	备注
首次发病	6~8周	4~5个月	6个月~1年	足量	停药时宜逐步减半,直至停药,如有复发迹象立即再用药。
第二次发病	6~8周	4~5个月	1~3年	足量	
第三次以上	6~8周	4~5个月	终身	足量	

品种要选择 抗抑郁药物品种的选择,可参照下列要点:

(1) 因人而异 按照病人的年龄、躯体情况及药物的不良反应选择药品。临床上常可发现某个病人只对某一种药有特别效果,这种现象又不能用现有药理知识解释,可通过试用来确定。对药物效应的特异性还体现在家族的生物遗传类同性上,因此,有必要了解家族成员中患同类疾病者,既往对哪些抗抑郁药特别有效。若是复发病例,也可参考以前的治疗记录。

(2) 不良反应 各类抗抑郁药的不良反应范围较广,从很轻但令人烦恼的口干、便秘,到较严重的如体位性低血压,甚至到更严重的如心肌损害、传导阻滞等心血管疾病。有些不良反应可依据药理知识推导,而有些则是个体特异敏感性所致。所以,药物品种的选择,应该熟悉各种药物的不良反应谱,并根据具体治疗对象选用不良反应最少的品种。由于新型抗抑郁药较三环类(TCAs)等传统药不良反应少,在安全性上无疑更有优势。

(3) 作用机制 有的品种主要作用于5-HT(5-羟色胺)系统,例如SSRI及相反机制的噻奈普汀(达体朗);有的主要作用于去甲肾上腺素(NE)系统,例如瑞波西汀(Reboxetine)或马普替林(Maprotiline);有的同时对NE和5-HT都有不同的作用如NaSSA类的米氮平,SNRIs类的文拉法辛等。所以如果应用某一种SSRI未能奏效,就不一定再换另一种,不如换用达体朗、米氮平、文拉法辛、马普替林或瑞波西汀。

(4) 相互作用 所有抗抑郁药都有和其他药物发生交互作用的可能性,应避免与可能有危险交互作用的药物合用。如,单胺氧化酶抑制剂(MAOI)不宜与TCA或SSRI合用,有



引起高血压危象的可能,也不应与血管收缩剂、抗凝剂、盐酸哌替啶及富含酪酸的食物合用。又如,SSRI会抑制肝微粒酶 P450 2D6,使 TCA等药的代谢受到影响,血浓度会大大升高,甚至达到致死的程度。如要合用,TCA等药的剂量就应该适当减少。在合用其他药物如抗精神病药时,也须注意到这一相互作用问题。

(5) 依从问题 WPA/PTD(1997)强调抗抑郁药的选择,要特别关注病人的依从性,原因是:①抑郁障碍病人具有缺乏动机和无助感等疾病特征,易导致不依从;②药物的起效时间延长;③症状缓解后难以接受长期治疗;④社会对疾病的歧视;⑤难以耐受药物的不良反应;⑥剂量调整及服用方法过于复杂;⑦药源问题;⑧药物的经济耗费无法承受等。

总之,抗抑郁药的选用,要综合考虑下列因素:①既往用药史:如有效仍可用原药,除非有禁忌证。②药物遗传学:近亲中使用某种抗抑郁药有效,该病人也可能有效。③药物的药理学特征:如有的药镇静作用较强,对明显焦虑激越的病人可能较好。可能的药物间相互作用,有无药效学或药代学配伍禁忌。④病人躯体状况和耐受性。⑤抑郁亚型(如非典型抑郁可选用SSRIs或MAOIs,精神病性抑郁可选用阿莫沙平)。⑥药物的可获得性。⑦药物的价格和成本。⑧依从性问题。

## (二) 抗抑郁药的用药指征

抗抑郁药可有效地治疗各种精神疾病和其他疾病(表3-8)。在心境障碍方面,它们被广泛用于治疗重症抑郁,同时也对心境恶劣障碍和双相障碍有治疗作用(虽使用剂量较小)。抗抑郁药对年轻病人的疗效尚有争议,因为儿童和青春期病人的临床对照试验没有显示出抗抑郁剂有较稳定的疗效。虽然由于一些干扰因素诸如研究设计、治疗依从性,以及一些影响症状表现的外源性因素(如家庭不和)使对这些研究的解释受到限制,但抗抑郁药仍广泛应用于儿童和青春期抑郁障碍病人。相反,抗抑郁剂对老年抑郁障碍病人有很好的疗效。由于年龄的变化引起药代动力学的改变(如肝脏清除率和蛋白结合率下降),每日剂量应相应地有所减少。

表 3-8 抗抑郁药剂常见的临床应用

主要用药指征	次要用药指征
重症抑郁	强迫障碍 <sup>①</sup>
心境恶劣	广泛性焦虑障碍、社交恐怖
双相障碍	注意缺陷/活动过度障碍 <sup>②</sup>
忧郁型	神经性贪食、糖尿病性神经症
惊恐障碍(伴广场恐怖)	慢性疼痛综合征、睡眠障碍
惊恐障碍(不伴广场恐怖)	遗尿症 <sup>③</sup>

注:①主要为5-HT能抗抑郁剂;②特别是三环类抗抑郁剂,如米帕明和去甲米帕明;③米帕明,用于儿童。

抗抑郁药的初始剂量应偏低,经7~10天逐渐增加至基本治疗剂量。在有的病人,为了达到最佳疗效,用药剂量还可以继续增加。对有自杀倾向的病人,医生应特别予以注意的是病人的行为动机改善先于心境的改善,这样就为病人采取自杀行动提供了动力。

一旦显效,抗抑郁药应继续使用直到越过疾病复发的高危险时期(至少继续治疗6个月)。因为有60%以上的病人会出现复发,特别是那些未能得到药物治疗保护的病人,还因为疾病复发时病情会更严重,因此有人提出对某些病人进行长期甚至是无限期的治疗。这种长期或无限期治疗的时间一般是指维持治疗在6个月至数年之间。符合以下情况的病人

可考虑接受这种治疗方式：① 年龄超过 40 岁并且有 2 次以上的发作；② 首次发作在 50 岁以后；③ 有 3 次以上抑郁发作的历史；④ 治疗前有 2 年的时间心境恶劣或情绪低落。

如果病人临床症状已经完全缓解，并且没有受到重大生活事件的影响，那么在维持治疗 5 年后可以考虑缓慢减少抗抑郁药物的用量或停药。对于有些病人来说，宁愿终生用药也不愿去冒抑郁复发的风险。

### (三) 对不同临床表现的治疗建议(表 3-9)

伴有明显激越抑郁障碍病人的治疗 抑郁障碍病人可伴有明显激越，激越多见于女性抑郁障碍。在治疗中可考虑选用有镇静作用的抗抑郁剂，如 SSRIs 中的氟伏沙明、帕罗西汀，NaSSAs 中的米氮平，SARIs 中的曲唑酮，以及 TCAs 中的阿米替林、氯米帕明等，也可选用 SNRIs 中的文拉法辛。在治疗的早期，可考虑抗抑郁药合并苯二氮杂<sub>x</sub>类的劳拉西泮(1~4mg/d)或氯硝西泮(2~4mg/d)。当激越焦虑的症状缓解后可逐渐停用苯二氮杂<sub>x</sub>类药物，继续用抗抑郁剂治疗。抗抑郁药治疗的原则和一般抑郁障碍的治疗原则相同，保证足量足疗程。

表 3-9 临床表现对治疗方法的影响

临床表现	治疗建议
严重程度	如果对非躯体治疗无反应，哪怕是轻度抑郁，也应该考虑使用抗抑郁药物
反复发作的抑郁障碍 躁狂先兆症状或轻躁狂	建议长期接受治疗 有 5%~20%的病人在接受躯体治疗时可引发(轻)躁狂发作(绝大多数此类病人有双相障碍的历史)。这些治疗也可加速双相障碍的快速循环。建议单用锂盐或合并一种单胺氧化酶合剂(MAOI)或安非他酮(Bupropion)
伴有精神病性症状的抑郁障碍	有较高的自杀和复发风险，用一种抗精神病药物与抗抑郁药合并使用，或使用阿莫沙平
伴有紧张症状的抑郁障碍	如果静脉注射劳拉西泮或异戊巴比妥不能立刻缓解，可试用电抽搐(ECT)
伴有不典型症状的抑郁障碍	这些症状包括焦虑、极性倒转(如过度睡眠、食欲亢进、情感反应明显)症状，严重的疲乏感。这类病人中仅有 30%~35%对三环类抗抑郁药(TCA)有效，而使用单胺氧化酶抑制剂者有效者占 55%~75%
伴有酒精和(或)物质滥用的抑郁障碍	与没有这类合并症的病人相比，伴有依赖症状的重性抑郁障碍病人更需要住院治疗，更有可能自杀，对治疗的依从性也更差，在开始使用抗抑郁药之前，建议先进行戒毒、脱瘾治疗
伴有惊恐和(或)焦虑障碍的抑郁障碍	5%~30%的重性抑郁伴有惊恐障碍，这类病人对非单胺氧化酶抑制剂反应较好，特别是米帕明
假性痴呆	缺乏真性痴呆的皮质功能障碍表现(如失认、失语、失用)，应及早进行积极的治疗
精神病后抑郁障碍	25%的精神分裂症病人病程中可伴有抑郁症状，可在抗精神病药物治疗方案中加入抗抑郁药
妊娠期或产后抑郁障碍	应仔细评估利益—风险比率，特别是对于妊娠头三个月的病人考虑用药时；如果可能，应尽量避免哺乳期病人服用药物，要知道苯二氮杂 <sub>x</sub> 类(如氯氮平和唑裂)和锂盐(如心脏畸形)有导致胎儿畸形的可能。可考虑使用 ECT 治疗
心境恶劣合并重症抑郁	抗抑郁药物可同时缓解重症抑郁和心境恶劣，SSRI 和 MAOI 疗效可能最好
人格障碍合并抑郁障碍	通常伴有不典型症状：对 MAOI 或 SSRI 反应较好，而在社会功能恢复和残留抑郁症状方面，病人对治疗的反应尚不能让人十分满意

☐伴有强迫症状抑郁障碍病人的治疗 抑郁障碍病人可伴有强迫症状,强迫症的病人也可伴有抑郁症状,两者相互影响。有人认为伴有强迫症状的抑郁障碍病人预后较差。药物治疗常使用 TCAs 中的氯米帕明,以及 SSRIs 的氟伏沙明、舍曲林、帕罗西汀和氟西汀。通常使用的剂量较大,如氟伏沙明可用至 200 ~ 300 mg/d,舍曲林 150 ~ 250 mg/d,氯米帕明 150 ~ 300 mg/d。

☐伴有精神病性症状抑郁障碍病人的治疗 精神病性一词传统上强调病人检验现实的能力丧失,伴有幻觉、妄想、阳性思维形式障碍或木僵等精神病性症状。精神障碍程度严重,属于重性精神病范畴。有人认为这是一种独立的亚型,病人家族中患有精神病性抑郁的比率较高,且较非精神病性抑郁障碍更具遗传倾向。血清皮质醇水平高,DST 阳性率高;血清多巴胺 β 羟化酶活性低;尿中 MHPG 低;脑脊液中 HVA 高。

使用抗抑郁药物治疗的同时,可合并第二代抗精神病药或第一代抗精神病药物,如利培酮、奋乃静、舒必利等,剂量可根据精神病性症状的严重程度适当进行调整,当精神病性症状消失后,继续治疗 1 ~ 2 个月,若症状未再出现,可考虑减药,直至停药,减药速度不宜过快,避免出现撤药综合征。

☐伴有躯体疾病抑郁障碍病人的治疗 伴有躯体疾病的抑郁障碍,其抑郁症状可为脑部疾病的症状之一,如脑卒中,尤其是左额叶、额颞侧的卒中,抑郁症状也可能是躯体疾病的一种心因性反应;也可能是躯体疾病诱发的抑郁障碍。躯体疾病与抑郁症状同时存在,相互影响。抑郁障碍常常会加重躯体疾病,甚至使躯体疾病恶化,导致死亡,如冠心病、脑卒中、肾病综合征、糖尿病、高血压病等。躯体疾病也会引起抑郁症状的加重。故需有效地控制躯体疾病,并积极治疗抑郁。抑郁障碍的治疗可选用不良反应少、安全性高的 SSRIs 或 SNRIs 药物。如有肝肾功能障碍者,抗抑郁药的剂量不宜过大。若是躯体疾病伴发抑郁障碍,经治疗抑郁症状缓解,可考虑逐渐停用抗抑郁药。若是躯体疾病诱发的抑郁障碍,抑郁症状缓解后仍需继续治疗(余详见第四章)。

#### (四) 抗抑郁药物的过量中毒及处理

抑郁障碍病人常有消极悲观厌世观念,有意或误服过量抗抑郁药的中毒自杀时有发生,抗抑郁药中以 TCAs 过量中毒危害最大,一次吞服 25 g 即可致死,尤其老人和儿童。其他抗抑郁药危险相对较小。

☐临床表现 TCAs 过量中毒的临床表现主要为神经、心血管和外周抗胆碱能症状(阿托品中毒症状)、昏迷、痉挛发作、心律失常,还可有兴奋、谵妄、躁动、高热、肠麻痹、瞳孔扩大、肌阵挛和强直、反射亢进,可因低血压、呼吸抑制、心跳骤停而死亡。

☐处理措施 关键在于预防,TCAs 一次门诊处方量不宜超过 2 周,并嘱家人妥为保管。治疗中应提高警惕,及早发现和积极治疗。处理方法包括支持疗法和对症疗法。如发生中毒,可试用毒扁豆碱缓解抗胆碱能作用,每 0.5 ~ 1 小时重复给药 1 ~ 2 mg,及时洗胃、输液、利尿、保持呼吸道通畅、吸氧等支持疗法。积极处理心律失常,可用利多卡因、心得安和苯妥英钠等。控制癫痫发作,可用苯妥英钠 0.25 g 肌注或地西泮 10 ~ 20 mg 缓慢静注。由于三环类药物在胃内排空迟缓,故即使服入 6 小时以后,洗胃措施仍有必要。

#### (五) 抑郁障碍药物治疗流程

符合 ICD-10 中抑郁障碍诊断标准的病人其抗抑郁药治疗的流程如下(图 3-1),其他抑郁障碍的治疗原则可参见相关章节。

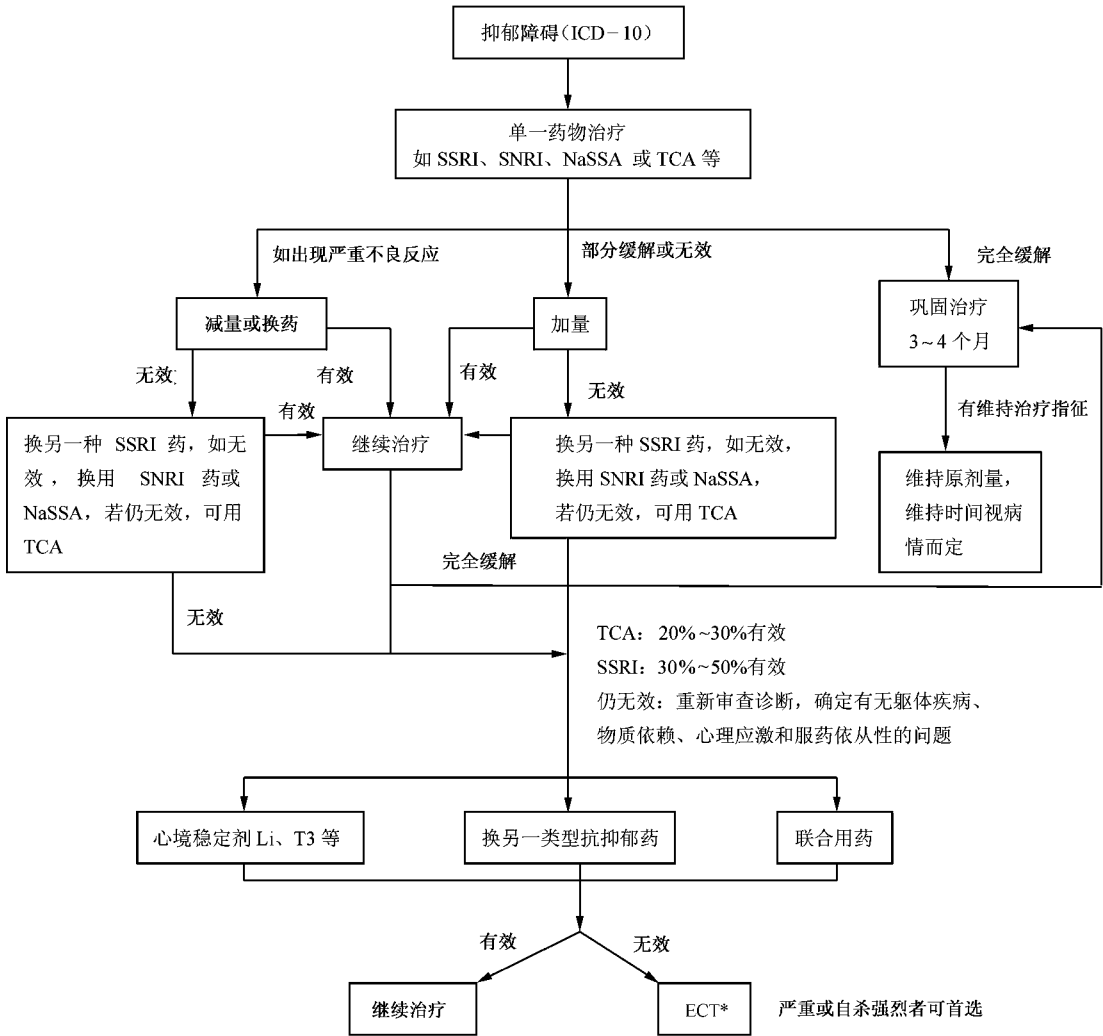


图 3-1 符合 ICD-10 抑郁障碍诊断标准病人的抗抑郁药治疗流程

\* 伴有严重消极自杀言行或木僵的病人可立即做 ECT, 难治性抑郁障碍的病人在抗抑郁药基础上合并 ECT。

## 七、抗抑郁药治疗效果指标的若干概念

新近(2002)一些《治疗指南》提出了一些与疗效有关的若干术语的定义,较趋一致的概念有(可用 5 个 R 来描述):

### (一) 有效(response)

指治疗后症状部分缓解, HAMD 评定减分率  $\geq 50\%$ , 也相当于 CGI 评定为显著改善以上。有资料示, 约有 90% 抑郁障碍病人经抗抑郁药单用或联用后达到有效。但有人认为, 采用“有效”概念评价抗抑郁药疗效有一定局限, 主要因为: ① 它只反映该病人抑郁症状比基线减少  $\geq 50\%$ ; ② 不同治疗有效者仍会有不同的残留症状。由于概念的不确定, 建议“有效”仅用于临床研究的评价, 且要参照量表因子分和项目分变动的分布。

### (二) 临床治愈(remission)

亦称“缓解”, 指所有症状基本缓解、消失, HAMD 总分  $\leq 7$ , CGI 评为正常。采用临床治愈概念, 要求临床医生的确定治疗目标更为严格, 即达到临床治愈而非仅仅有效。

### (三) 康复(recovery)

亦称痊愈,指症状完全缓解、消失,且各项社会功能良好或恢复至病前水平,持续6~12个月。此时,病人处于健康状态。文献报道,抗抑郁药成功治疗抑郁障碍后持续保持健康状态达18个月以上的比例为70%~80%。尽管目前抗抑郁药能有效治疗抑郁障碍,然而仍有约20%病人为“难治性病例”,约有50%病人未达到痊愈。

### (四) 复燃(relapse)

急性期治疗症状部分缓解(有效,HAMD减分率>50%),因过早减药或停药后症状的再现,即在未达到临床治愈或康复时病情加重。部分缓解至少提示:①疾病仍存在较轻的且不容忽视的状态;②可能与早期治疗不充分、不适当有关;③也可能与人格障碍或心境恶劣有关;④会引起各种继发损害;⑤会增加自杀危险等。

部分缓解可有二组特点:一是情感迟缓延续效应(aphathetic responses):严重抑郁症状虽有缓解,但继续存在快感缺乏、动力不足、性欲下降、兴趣缺乏、活动减少、联想缓慢及注意力难以集中等;二是焦虑症群激活效应(anxious responses):抑郁情绪得到控制后,潜在的烦躁、担忧、失眠、激越、疑病、躯体化、坐立不安等焦虑症状却凸现出来,或该二组特点兼而有之。在此状态下再次出现病况加重,称为复燃。

### (五) 复发(recurrence)

在达到临床治愈(症状完全消失)或已完全康复后病情恶化,出现一次新的抑郁发作。导致抑郁复发的主要危险因素有:①以往有多次发作;②重度抑郁发作;③长程抑郁发作;④抑郁发作具有双相或精神病性特点;⑤两次发作之间未达完全康复。

(朱紫青 肖世富 季建林)

## 第三节 抑郁障碍的心理治疗

抑郁障碍的心理治疗是近30年来在国外发展起来的,且日趋引起重视。过去,临床医生较多强调药物治疗和其他躯体干预的方法,对心理治疗的应用比较忽略。其原因可能为:①病因学模式过分强调遗传和生物学因素,忽略心理和社会因素;②长期以来一直认为抑郁障碍发作间歇期会完全缓解,预后良好,其实不然,综合许多长期随访研究发现,60%~85%的抑郁障碍病人会复发;③精神分析学家对抑郁障碍病人的心理治疗持怀疑态度,并且不主张与药物治疗合用。自20世纪70年代以来,国外发展和应用了许多心理治疗的方法,特别是认知行为治疗、人际心理治疗,并且提倡与药物治疗合用,其中很多已经临床对照研究证实能有效地治疗情感障碍,尤其是抑郁障碍。

### 一、心理治疗的概念与目的

所谓心理治疗,是指来访者或就诊者(client)与一个有资格的专家(therapist or specialist)建立一种人际关系的过程,共同计划改进情感、环境、态度和行为(Strupp, 1978)。换句话说,心理治疗一词是指特定的专业人员所使用的各种不同的技术,其共同特点是通过心理学的方法影响病人的行为、情绪、思维和态度,最常用的技术是在心理治疗医生和病人之间

建立起言语沟通。

目前认为,给予抑郁障碍病人心理治疗是必要的,因为心理治疗至少在减轻抑郁症状、预防复发和改善病人依从性这三方面是有作用的。一般认为,如果抑郁障碍病人的疾病严重程度为轻到中度,且病人自己也愿意将心理治疗作为一线治疗,则可以考虑把单一心理治疗作为一线治疗以减轻抑郁症状。表 3-10 简列了抑郁障碍急性期心理治疗的目的。

表 3-10 抑郁障碍急性期心理治疗的目的

主要目的	举例
消除症状	认知、行为和人际治疗
重建正常的心理社会和职业功能	个案处理,认知、行为、心理教育、职业和婚姻治疗
预防复发/再发	维持治疗(认知、行为、人际及其他治疗)
矫正心理病因,消除继发症状	婚姻、认知、人际、短程心理动力及其他治疗
增强服药依从性	临床个案处理,特殊认知治疗、行为治疗或其他心理教育技术和方法
矫正抑郁障碍继发后果(如婚姻不和谐、自我评价过低)	职业、婚姻、人际、认知治疗以及其他注重特殊问题的治疗

## 二、心理治疗的种类

心理治疗在治疗形式和种类、参加或从事治疗的医生人数和治疗流派,以及大众的接受程度等方面国内外近年来都有很大发展。根据美国学者 20 世纪 90 年代初统计的结果,目前大约有 450 余种各种各样的心理治疗名称,其中绝大多数是在二次世界大战后产生的。而用于抑郁障碍的心理治疗方法主要为:动力学心理治疗、人际心理治疗、行为治疗、认知治疗、婚姻和家庭治疗等。

使用心理治疗的人选一般为精神卫生工作者,其中包括精神科医生或护士、临床心理工作者、咨询心理工作者、精神科社会工作者、婚姻和家庭咨询工作者等。

### (一) 一般性或支持性心理治疗

鉴于心理治疗在国内开展的历史不长,特殊心理治疗方法对大多数精神科医生来说尚未完全熟悉和掌握,临床上更多地是应用一些基本的心理咨询或支持性心理治疗技术。可以这样说,不论是用药物还是电抽搐等疗法来治疗抑郁障碍,精神卫生工作者懂得和应用一些支持性心理治疗或咨询处理的技术是必要的,因为这是临床工作的基础。换句话说,这类心理治疗或处理的方法就是通常所说的“心理处理”或“临床处理”技能。常用的技术为:

**倾听** 临床医生与抑郁障碍病人接触,首先是听病人的问题,要安排充分的时间来倾听和了解病史。通过耐心的倾听,使得病人感到工作人员在关心和理解他(她)。当然,治疗医生在倾听过程中的非言语性集中注意的姿态和重复、回述、归纳病人所讲的内容会有助于提高倾听的效果。可以毫不夸张地说,倾听是所有治疗的核心。

**解释和指导** 倾听之后,接下来是就病人有关躯体和精神问题给予解释和心理卫生知识教育,矫正有关不正确的知识,并给予适当的指导。如给予病人有关抑郁症状产生的心理学假设(参见后述各类特殊心理治疗的理论基础)、生物学的研究发现及其药物的治疗机

制等。当然,在给予这些解释、指导和知识教育时,治疗医生须注意用通俗易懂的语言或形象化比喻来说明,而不是上专业课。

**减轻逆境和痛苦** 再接下来是通过病人的情绪表达或疏泄来减轻其心理痛苦或逆境。例如,治疗医生可以先告诉病人:许多人在遇到棘手问题或挫折时会感到悲观、伤心、失望,但同时又会感到愤怒和不公平等一种复杂的情感体验,难以用言语表达,甚至感到这种心理上的痛苦比忍受生理上的痛苦还要艰难,然后再鼓励其将有关问题或体验表达出来,而不是压抑。

**提高信心** 如果病人的抑郁症状反复发作,成为一种慢性疾病,病人很容易丧失信心和抱不抱希望。对于这种情况,提高病人的信心特别重要。即使治疗医生也不能保证病人最终会完全康复,但可以采用多种方法来使得增强对治疗的信心。如与病人共同回顾和讨论其仍保留的一些长处和优点,即使疾病很严重或药物反应很大,但他(她)仍能生活自理或保持一些功能,治疗医生应该及时给予肯定和支持,促使病人认识到这一点,并学会“知足者常乐”。

**鼓励自助(self-help)** 鼓励病人学会自助和自我处理问题的能力,这是支持性心理治疗和其他各种治疗方法,包括一系列心理治疗和药物治疗的最终目标。让病人认识到:心理治疗是在病人遇到问题或痛苦时所提供的一种帮助,起的作用是拐杖支撑作用,目的是帮助病人“吃一堑,长一智”,在今后的生活过程中,学会应用治疗过程中所学到的各种知识或技巧来“举一反三”调节自我的心理功能,而不是长期依赖于医生,靠拐杖走路。

在支持治疗中,医生针对病人当前的问题给予建议和指导,增强病人的心理承受力和帮助病人发展社会支持系统。支持治疗还包括对病人的工作计划进行调整,减少或处理病人当前的需求,解决病人当前的人际问题。每一次支持治疗需时 15~50分钟。

## (二) 精神动力学心理治疗

精神动力学心理治疗(psychodynamic psychotherapy)是在经典的弗洛伊德精神分析治疗方式上逐步改良和发展起来的一类心理治疗方法,包括疗程持续数年之久,采用躺椅形式的长程精神分析和疗程不超过半年,手册训练指导的短程动力学心理治疗两大类。自 20世纪 80年代以来,国外用于治疗抑郁障碍的精神动力学心理治疗主要为短程疗法。

一般来说,精神动力学心理治疗的目标是改变病人的人格特征,而不是简单地缓解症状。同时,改善人际的相互信任、亲密和交往程度、应对防御机制、体验多种情感的能力也是治疗目的之一。“江山易改,秉性难移”,这种以改变人格为主要目的的治疗往往要持续数年之久,治疗费用昂贵。近 30多年来,国外又在精神分析的原则下发展了一系列疗程段、侧重减轻症状、解决问题和提高生活质量的短程动力学心理治疗方法。

**短程精神动力学心理治疗** 这类疗法的共同特点是疗程短,一般每周一次,共 10~20次,少数病人可达 40次。在治疗过程中帮助病人认识其抑郁障碍的潜意识内容,从而能够自我控制症状和异常行为,同时更好地处理一些应激性境遇。目前有许多种这类方法(表 3-11),但用于治疗抑郁障碍的主要是两类:美国 Vanderbilt大学 Strupp等人提出的短程动力学心理治疗(short-term dynamic psychotherapy, STDP)和费城的 Luborsky等人提出的支持表达性治疗(supportive and expressive treatment, SET),强调应用治疗性医患关系的作用来解释病人的内心冲突。

表 3-11 常用短程精神分析疗法的特点

名称	疗程(次)	指 征	备 注
Malar 森简 易心理治疗	20 ~ 40	有特殊生活问题的病人	可以出现人格的变化
Davanlo 森短程动力学心理治疗	15 ~ 30	Oedipal 问题 ;神经症问题 :强迫和恐怖性神经症 ;长期存在的人格问题	“高度面对处理”在难治病人中可考虑应用 ;但对有明显依赖或有分离问题的病人不予考虑
Sifneos 森短程焦虑诱导心理治疗	12 ~ 15	Oedipal 三角”人际问题	避免病人退缩到性器官前期的人格问题 ;改变对 Oedipal 问题解释的归因
Strupp 森短程动力学心理治疗	< 25	与抑郁、焦虑和不满有关的回避、依赖、强迫和被动—攻击性人格障碍	注重人际方面的问题 ;在“此时此地”的基础上使用移情技术
Luborsky 森支持—表达治疗	15 ~ 25	从环境适应不良到边缘性精神病人的各种问题	灵活多变 ,从而使更多病人通过治疗得到改善

在开始阶段 ,病人和治疗医生共同选择出需要重点改变的问题 ,并让病人举出一些具体的例子来说明每个问题对他的影响 ,当时是怎样想的、如何做的 ,以及出现什么样的情感反应 ,鼓励病人自由畅谈 ,治疗医生较少主动参与 ,其目的是建立良好的治疗性医患关系。在以后的会谈中 ,鼓励病人讲出其情绪苦恼的问题 ,叙述与他人关系上属于自己这方面的问题 ,以及找出问题的核心所在或焦点冲突( the focal conflict)。在结束治疗阶段 ,病人应该感到对有关问题有了较好的认识 ,同时应该学会用新的思考或表现方式 ,而不是依赖于治疗医生。一般安排 2 ~ 3 个月的随访 ,逐步拉长会谈见面的间歇期直到结束治疗。

在短程精神动力学心理治疗中 ,常用的技术为积极的移情分析、明确和侧重某一动力学焦点问题、积极合作的医患关系 ,以及不提倡压抑。表 3- 12 归纳了一些常用的技术 ,其中移情关系是短程疗法的核心 ,它包括两方面 :现实性关系和移情性关系。现实性关系是指目前病人与医生之间发生的有关思维、情感和行为 ,移情性关系是用来明确和反复体验在早年生活中重要的人际关系方面所发生的问题。一般来说 ,移情的建立和解释是积极主动的 ,不提倡病人的被动和依赖 ,否则不利于结束治疗。另外 ,短程精神动力学心理治疗成功的一个重要因素是良性忽视( benign neglect) ,即在治疗过程中 ,可能有许多要注意的精神动力学问题 ,但治疗医生必须关注核心问题。尽管有许多值得注意的问题 ,但只能忽略 ,不作评论。

表 3- 12 精神动力学心理治疗的技术

建立治疗性医患关系
鼓励讲出情绪苦恼的问题
明确焦点问题及其与既往经历的联系(解释)
移情分析(包括正移情和负移情)
考虑用新的方式来思考或表现
良性忽视

长程精神动力学心理治疗 这是一类最费时和最有争议的心理治疗 ,其治疗目的是重新塑造人格或改变病人长期存在的思维或行为方式。基本的技术除上述短程心理治疗中



提及的之外,还包括一些特殊的技术用来了解和检查病人的潜意识内容,如自由联想、梦的回忆和解释、移情分析和深入,以及心理防御和应对机制分析等。用于抑郁障碍病人的长程心理治疗是由 Cohen等人 1954年提出,但没有对特殊技术作系统的解释和进行系统的研究。一般认为,长程动力学心理治疗或许可以用于治疗长期存在情绪问题的人,如长期自卑和习惯自责的人,但疗效难以肯定。

### (三) 行为治疗

行为治疗(behavior therapy)是最早应用实验和操作条件反射原理来认识和处理临床问题的一类方法。它强调解决问题、针对目标和积极面向将来,对病人的病理心理及有关功能障碍进行行为方面的确认、检查,以及对有关环境决定因素的分析,然后确定操作化目标和制定干预的措施,旨在改善病人适应功能的质量和总体水平。需要强调的是,行为治疗不是简单的技术组合,即像协定处方那样对靶问题进行生搬硬套的技术应用,而是对病人的每一个问题都需要作行为分析,这是行为治疗不同于其他心理治疗方法的最重要特征之一。

**壹一般原则** 在行为治疗中,主要是让病人学会如何改变或矫正不恰当的行为。治疗医生帮助病人确定哪些自助性技术是要学习的,以及要求病人在每次治疗会谈的间歇期完成一定量的“家庭作业”——在家中行为练习。目前有数十种行为治疗的方法用于精神科临床,其中有一些国内已经应用并有研究报道,如放松训练、系统脱敏和厌恶疗法等。尽管行为治疗有多种方法和技术,但均遵循下述一些基本原则:

(1) 循序渐进 逐步给予病人一系列的练习作业,使得病人在处理比较简单的问题中获得信心,最后处理较严重的问题。这一原则在抑郁障碍病人的治疗中尤为重要,如兴趣丧失、活动减退和生活被动的病人,安排逐级加量的行为作业,从做一件事到二件、三件事,逐步提高病人的自信和消除被动性,以及减轻其无用或无能力感。

(2) 行为分析 了解和监察症状和行为是行为治疗的一个重要部分,可以采用记日记或量表评定的方法来记录何时何地出现的症状及行为表现(B)、有何诱因和可能的促发因素(A),以及会出现何种后果及可能的强化因素(C)。这种对与诱因有关的行为或问题进行详细检查的方式又称为行为分析(即行为分析ABC)。

(3) 实践或练习 行为家庭作业在行为治疗中是重要的技术方法之一,因此有人主张将行为作业看成是一种实践来要求病人完成。如果达到目的,则意味成功;但如果没有达到目的,并不意味失败,而是有了一个机会来更多地了解和认识问题,同时考虑下一步的治疗方案。

**贰基本的行为干预技术** 抑郁障碍的行为治疗原则是应用强化理论,其基本的治疗技术也是围绕强化(正强化或负强化)这一原则。常用的行为干预技术包括:① 坚持记日记,每天记录情感和活动情况,包括日常生活起居、想法、做了何事、见到何人等;② 增加一般性活动水平,尤其是娱乐活动;③ 减少或处理不愉快的事件和活动;④ 建立新的自我强化方式;⑤ 放松或松弛练习;⑥ 提高社交技巧;⑦ 合理安排和计划时间;⑧ 认知技巧的训练。

**叁常用方法** 用于治疗抑郁障碍的行为疗法主要有三类:Remm自我控制疗法(self-control therapy)、Lewinsch社会学习疗法(social learning therapy)和Hersen&Bellack社交技巧训练(social skills training)。表3-13简列了这3种疗法的基本过程和有关行为治疗的技术。一般来说,对于抑郁障碍病人的行为治疗技术有许多可

供选择,但各自的治疗目的可能不完全相同,如放松训练可用来减轻病人对不愉快刺激的厌恶程度;自信心训练、角色扮演、示范和行为作业可强化病人的社交技巧和使得病人更加乐观地去思考问题。

表 3-13 抑郁障碍的常用行为疗法

治疗方法	基本步骤和手段	常用技术
自控疗法 (Rehm) ( self-control therapy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>①自我监察:能够达到支配和增加有积极意义的活动</li> <li>②自我表现评估:学会制定切合实际的目标,学会能比较正确地认识成功和失败的原因</li> <li>③自我表现强化:学会提高和维持有积极意义活动的水平</li> </ul>	监察情绪 安排做一些心情愉快的活动 制定切实可行的目标,并分解成具体的小目标;安排与所制定目标相一致的活动,并监察所完成的情况 指导病人需要的自我表现强化项目,从而提高和维持做有积极意义的活动
社会学习疗法 ( Lewinsohn) ( social learning therapy)	治疗的开始 2周主要是进行行为诊断,然后制定治疗计划,旨在提高病人的活动水平和社会技巧	家庭观察;监察记录每天的情绪和活动 增加做一些高兴的事;环境干预—改变环境,改变某些行为的后果,通过示范和练习做自信心训练;制定目标以增加社会活动;放松训练;合理安排作息时间;认知技术(包括中断和检查不合理想法,注意取得的进步,以及强化积极的自我赞赏性想法)
社交技巧训练 ( Hersen & Bellack) ( social skills training)	<ul style="list-style-type: none"> <li>①技巧训练:告诉病人哪些是好的自信,哪些是不好的自信,以及交谈的技巧</li> <li>②社交、感觉训练:让病人学习有关人际交往的过程及谈话的线索</li> <li>③练习:在自然的场合下应用所学到的社交技巧来实践</li> <li>④自我表现评估和强化:训练病人更积极地评估和强化自己的言行</li> </ul>	解释、说服和指导;示范、指导练习所学的技巧;角色扮演 安排家庭作业;监察和记录病人家庭作业的完成情况 病人对角色的评估;治疗医生对不恰当行为的更正;治疗医生示范积极的自我表现陈述

(1) 自控疗法 此法主要用来增强病人对某些过分行为(如抑郁障碍病人的消极言行)的自我控制能力和对被动行为进行自我强化。虽然自控疗法中也包含一些认知成分,但目前仍归属于行为治疗范畴。治疗主要分两个部分:①自我监察和评估——包括每天记录问题行为及其出现的有关场合、时间、人物及其自我感觉(注意:做这种记录的本身就会帮助病人学会自控,因为许多病人以前是回避面对自己问题的实质);②自我强化——其中包括当达到某一预定目标时的自我奖赏,如抑郁障碍病人完成预定量的家务可以自己买一双袜子或看场电影等。

(2) 社交技巧和自信心 是教授病人在社会环境中如何恰当地与人交往,用能够使对方接受的方式来表达出自己的观点,既达到目的,同时又不伤害和贬低他人。用于自信训练的行为技术有角色示范、脱敏、阳性强化(奖励合理化行为)。此类方法可用于抑

郁障碍病人的自卑和社交回避行为的处理,其目的是鼓励病人直接地用社会所认可的方式来表达思想和感情。首先是与病人共同分析行为,其中包括面部表情、眼神接触、姿势、语调,以及社交场合的交际语汇;然后帮助病人在某些适当的场合练习社交的技能和提高自信心,如遭受百货店营业员的白眼和冷言冷语;在此过程中,可应用角色扮演来帮助病人了解到他人的看法并非自己所想像的那样(如病人扮营业员,医生扮顾客)。治疗医生的示范或者对有效的社会反应给予支持,病人在应激性境遇下进行练习(角色扮演),告知病人什么样的表现有效,并给予强化,还要布置家庭作业,以巩固新习得的行为(表 3-14)。

表 3-14 治疗医生在社交技巧训练中的工作

- ▣主动帮助病人找出和制定人际交往中的具体目标
- ▣鼓励树立信心,明确治疗努力的方向,以及了解角色扮演前的求治动机
- ▣协助病人设计一些可能的场景,如“什么是情绪体验或者怎样才是沟通?”  
“谁是人际交往中的关键?”、“何时何地等”……
- ▣通过制定场景和安排病人及有关人员一些角色来进行角色扮演练习
- ▣鼓励病人行为演练——让病人和他人共同练习
- ▣向病人自我示范适应性交往行为
- ▣在角色扮演过程中鼓励和提示病人
- ▣通过指导、伴随、密切观察和支持病人使训练生动活泼
- ▣对病人出现的言语和非言语行为技巧不断给予反馈性鼓励和表扬
- 1▣找出病人存在的言语和非言语行为问题,并提出矫正的方案
- 1▣忽略或抑制不恰当和不好的行为
- 1▣逐步获得塑造行为改善
- 1▣采纳病人的好建议并在行为演练或角色扮演过程中应用和实践
- 1▣评估社交感知及问题解决方面所存在的问题并给予矫正
- 1▣布置行之有效的家庭行为作业

社交技巧训练着重改善抑郁障碍病人的人际交往缺乏,如学会表达自己的主张、拒绝不合理的要求,以及主动承担责任等。治疗可以安排为集体(6~8人)或个别治疗2种形式,每周一次,为期3个月,然后随访巩固治疗6~8次;个别强化治疗可以持续6个月。

▣认知治疗 认知治疗(cognitive therapy)是20世纪70年代所发展起来的一类心理治疗,它是根据认知过程影响情感和行为的理论假设,通过认知和行为技术来改变病人不良认知的一类心理治疗方法。由于在治疗过程中,除了有关认知技术的应用之外,往往还需同时使用一些行为技术,因此有些学者提出认知治疗亦可称为认知行为治疗。应用“认知治疗”这个标签,是因为治疗方法上直接改变病人的认知歪曲或思想上的习惯性错误(即不恰当的思考问题方式),其治疗形式是积极主动、定式化和限时、短程的,治疗的策略是言语交谈与行为矫正技术相结合,用来帮助病人识别、检验和改正曲解的概念,通过对“此时此地”(here and now)心理和境遇问题的比较,以及恰当的思考问题方式的应用,使得病人在症状和行为方面得到改善。

贝克(Beck,AT)提出:心理问题“不一定是由神秘的、不可抗拒的力量所产生的,相反,它可以从平常的事件中产生,例如错误的学习,依据片面的或不正确信息作出错误的推论,以及不能妥善地区分现实与理想之间的差别等等”。即每个人的情感

和行为在很大程度上是由其自身认知外部世界,处世的方式或方法决定的。也就是说,一个人的想法决定了他的内心体验和反应。而抑郁障碍病人总是对自己作出不合逻辑的推论,用自我贬低和自我责备的思想去解释所有的事件。抑郁障碍病人在认知过程中常见认知歪曲的5种形式:①任意的推断(arbitrary inferences),即在证据缺乏或不充分时便草率地作出结论;②选择性概括(selective abstraction),仅根据个别细节而不考虑其他情况便对整个事件作出结论;③过度引申(overgeneralization),是指在一事件的基础上作出关于能力、操作或价值的普遍性结论,即从一个具体事件出发引申作出一般规律性的结论;④夸大或缩小(magnification or minimization),对客观事件的意义作出歪曲的评价;⑤“全或无”的思维(all-or-none thinking),即要么全对,要么全错;把生活往往看成非黑即白的单色世界,没有中间色。图3-2显示了抑郁障碍病人的认知、行为与情感三者的关系。

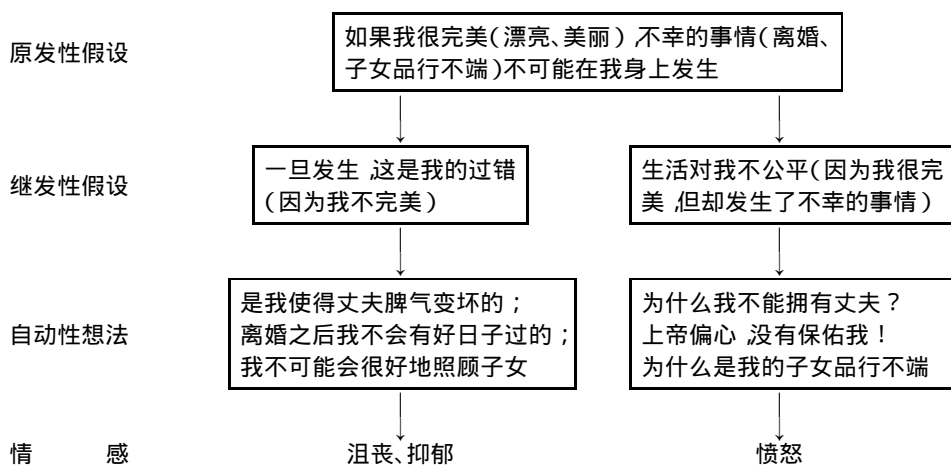


图 3-2 抑郁障碍病人的认知—情感发生框图

认知治疗的目标是帮助病人认知重建,其中包括矫正病人对解释个人生活经历以及对前途作出预测中的系统偏见。即认知治疗是一个学习过程,其间治疗医生扮演主动角色,帮助病人澄清和矫正认知歪曲和功能失调性假设。门诊抑郁障碍病人的疗程一般为15~20次治疗性会谈,每次40~60分钟,约12周。住院抑郁障碍病人的认知治疗方法与门诊病人有所不同,虽然也是15~20次治疗性会谈,但为每天一次,住院3~4周,出院后再随访3~4个月(每1~2周会谈一次)。

目前认知治疗过程中所应用的矫正技术已发展到数十种之多,表3-15简列了目前常用的一些技术。值得指出的是,治疗医生在治疗过程中的绝大部分言语性陈述是以提问形式出现的,即通过“苏格拉底”式逻辑提问来反映出基本的治疗方向和达到说服病人从封闭的信念系统转变为开放性信念系统。治疗医生与病人共同参与制定每次治疗会谈的工作计划,并在会谈期间给予病人反馈性建议。另外,在治疗过程中,治疗医生应该作出具体的努力(如让家属协助)来促使病人完成预先布置的家庭作业,并有计划地帮助病人重新认识和对待错误认知,以及进行真实性检验。因为认知治疗是短程、限时的一种心理治疗方法,因此需要病人有相当的心理准备和保持良好的治疗性医患关系。

表 3-15 认知治疗中常用的认知矫正技术

引出自动性思想

纠正自动性思想

- ▣直接提问
- ▣“循循善诱”或启发式提问
- ▣在病人出现强烈情绪反应时询问
- ▣心理想像
- ▣角色扮演
- ▣注意在身体出现紧张或惊恐感觉刚发生时的想法
- ▣了解对某些事件的看法
- ▣记录所出现的消极悲观认识
- ▣安排一些行为作业,并记录同时出现的想法或念头
- 1▣每天记录心境的变化以及自动性思想

- ▣验证支持和反对这些想法的证据
- ▣用另一种解释来替代现有想法
- ▣确定每一种解释的现实可能性
- ▣收集有关资料及依据
- ▣分散或转移对解释的注意力
- ▣使用重新确认的新术语
- ▣再归因
- ▣角色扮演
- ▣应用功能失调性态度表

确定基本的认知图式

纠正图式和信念

- ▣从特殊的事例中得出一般性规律(或原则)
- ▣注意“口头禅”
- ▣挑出病人在交谈中所讲的“我应该……”
- ▣注意病人陈述中的言外之意
- ▣应用功能失调性态度表(如 DAS)
- ▣应用“步步紧逼”(downwards arrow)技术

- ▣列出每一想法的长处和短处
- ▣检验支持和反对的证据
- ▣练习“步步紧逼”技术来拮抗争议
- ▣自我表现控制
- ▣反应预防,真实性检验

抑郁障碍病人的认知治疗重点是减轻或消除功能失调性活动( activity of dysfunction),同时帮助建立和支持适应性功能,鼓励病人监察内在的相关因素,即导致抑郁障碍的想法、行为和情感。具体来说,有下述 5种认知矫正技术:

(1) 识别自动性想法 自动性想法( automatic thoughts)是介于外部事件与个体对事件不良情绪反应之间的那些想法,大多数病人并不能意识到在不愉快情绪之前会存在着这些想法,因为这些想法已经构成他们思考方式的一部分。在治疗过程中,治疗医生可以用提问、想像和角色扮演等技术让病人学会识别自动想法,尤其是识别出那些在激怒、悲观和抑郁情绪之前出现的特殊想法。

(2) 识别认知错误和逻辑错误 抑郁障碍病人往往采用消极方式来看待和处理一切事物(如同戴了一副墨镜),他们的观点往往与现实大相径庭,并带有悲观色彩,特别容易犯概念或抽象性错误,如前述的 5种逻辑推理错误(任意推断、走极端的思维等)。因此,在治疗过程中要注意听取和记录病人的自动性想法和“口头禅”(如我应该、必须等),然后采用诘难式或逻辑式提问,帮助病人归纳和总结出一般规律,建立恰当或合理的认知思维方式。

(3) 真实性检验 识别认知错误以后治疗医生同病人一起设计严格的真实性检验,即检验或验证病人的想法正确与否,这是认知治疗的核心,非此不足以改变病人的认知。在治疗过程中,让病人将自己的自动想法当成一种假设在现实生活中去调查或验证(亦或通过角色扮演),结果病人可能发现,现实生活中他(她)的这些消极认知或想法在绝大多数情况下是与实际不相符合的。

(4) 去除注意或转移注意力 大多数抑郁障碍病人感到自己被他人注意,自己的言行会受到他人的“评头论足”,因此表现为被动、回避。治疗中可要求病人学会放松、呼吸训练控制及坚持不回避原则,同时尝试着用积极的语言暗示等来替代原先的消极认知和想法,逐

步克服“自己是人们注意的中心”这种想法。

(5) 监察苦闷或焦虑水平(焦虑处置训练) 相当一部分抑郁障碍病人临床上还伴有一定程度的焦虑症状,往往认为自己的焦虑、紧张和苦闷情绪会一直持续存在,甚至会不断加重。实际上,情绪焦虑、抑郁的发生有一定的波动性。如果让病人认识到焦虑有一个开始、高峰和消退过程的话(就如同登山),他们往往就能够较容易控制自己的情绪。因此,在治疗过程中鼓励病人自我监察记录焦虑、苦闷情绪,帮助其认识情绪波动的特点,增加自信心,这是认知治疗的一项常用技术。

对于严重的抑郁障碍病人,在治疗的开始阶段一般提倡应用行为干预的技术,因为病人没有相当的内省力去识别和应对处理有关自动性想法,并且缺乏自信和表现被动。因此应用行为治疗的有关技术帮助病人有计划地安排每天或每周的活动、督促完成一定量的家庭作业,尽最大程度地发挥治疗影响,提高病人的自信,这是很重要的。随着病人的症状减轻,认知方面的矫正技术逐步再采纳。这样病人就会更客观地认识到自己的消极认知,并学会如何识别、验证,以及逐步建立新的认知思维方式。

应用举例:

认知治疗的交谈主要是学会“苏格拉底式”逻辑提问,即根据病人的假设与认知偏见,通过一步一步、循序渐进和逻辑的提问,最终让病人认识到自己的假设是错误的、不合理或不恰当的,从而纠正和改变原有的想法。需要注意的是,认知治疗不是讲大道理和说教。

例 1 一位与父母争吵被打骂的女中学生,悲伤、哭泣,感到孤立无援,欲寻短见。

治疗医生的询问应该是:“你现在很伤心,感到父母对你不好,是吗?”“你很孤独,家里没人理解你,是吗?”“家里有父母和外婆共 4 人,他们 3 人都不理解你,你处于 3/1 的地位,是吗?”“仔细回想一下,当时争吵时父母打骂了你,是吗?”“外婆没有插话与帮腔,是这样吗?”“她没有表明立场,说明是中立的,是吗?”“如果是这样的话,那么你在家的地位或处境应该是 1.5/2.5,是不是?”“为什么不争取外婆站到你这边呢?这样不就是 2/2 了吗?你还感到孤立无援吗?”“再回忆一下,是父亲打你,而母亲只是骂你,是吗?”“为什么不争取一下,让你母亲保持中立呢?外婆与母亲是什么关系?可以利用外婆帮你忙吗?”“这样,你在家中的处境会怎样?3/1!你还感到孤独吗?”“再仔细想一想,你今年 16 岁,在过去的 10 余年记忆中,父母打骂你的次数多还是关心、爱护你的次数多?”……

例 2 一位离婚的中年妇女对前途悲观绝望、自责自罪,想自杀。

治疗医生的询问应该是:“你现在很悲伤、很后悔,悔不该当初结婚,是吗?”“当初结婚时想到现在会离婚吗?”“如果想到今天的结局是离婚,当初也不会结婚了,是不是?”“因为当初感情很好、情投意合,因此海誓山盟、共结连理,根本没有想到今天的痛苦,是这样吗?”“就是说,过去的感觉不能预测或代表现在,是不是?”“既然过去的快乐和幸福未能预测到今日的痛苦与悲伤,那么能否根据现在来预测将来呢?”“实际上,人生有波峰,也有波谷,并非绝对美好或一片黑暗,你现在是处于情感的低谷,但会永远这样吗?”“其实就像当初你处于情感的波峰那样,是动态变化的,同意吗?”……

例 3 一位刚步入工作岗位的大学生不善与人交往,一旦与人接触便会面红耳赤、口拙嘴笨、举止失措,常采取回避以求不失态。怎么办?

治疗医生的询问应该是:“这个世界是大家的世界,是由许多人组成的社会,而人生活在这个社会之中,每天都要与人打交道,是吗?”“回避是可以暂时消除自己与人交往的窘迫

和紧张,但躲得了初一,逃不了十五,总归要与人打交道,是吗?”“因此,回避不是好的办法;但不回避,紧张、焦虑和不自然的表现就很突出,是这样吗?”“实际上,焦虑、紧张情绪的产生就好比登山,开始登山还能适应,愈往上攀登,就愈感心跳加快、胸闷、气促,感到山高不可攀,如果此时往回走,不再攀登,心慌、气促等情况就会减轻,但过得了这山吗?”“如果不是往回走,而是停一停、休息一下,再慢慢攀登,或许就登上了山顶,翻过了这座山,是吗?”“实际上,焦虑、紧张情绪也像登山那样,是一个正弦曲线,有一个自限过程,只要坚持、不回避,20~40分钟后便会缓解。”“另外,与人交往也有一定的技巧,为什么有的人很容易与人交往、有谈不完的话题呢?观察过吗?”“以前在学校中习惯于从书本上学知识,是这样吗?”“有没有注意到社会生活中还有许多非书本的知识需要学习呢?”“如果需要,应该怎样学呢?”“实际上,与人交往应该是先做听众与观众,先观察、耳闻目睹,再模仿、参与,循序渐进。如每天与人打声招呼、点下头、笑一笑,可以做到吗?”“然后再要求自己与人每天交谈5分钟、10分钟、20分钟,行吗?”“这样坚持下去,你还会感到口笨嘴拙吗?”……

**interpersonal psychotherapy (IPT)**是由已故美国精神病学家 Klerman及其同事在一项长达15年之久的抑郁障碍合作研究项目中逐步发展和建立起来的一种短程(12~16周)心理治疗方法,主要用于治疗单相、非精神病性抑郁的门诊病人,其目的在于改善抑郁障碍病人的人际交往功能。一般来说,精神科医生、护士、心理学家和社会工作者在经过适当培训之后都可以使用这种方法。而人际心理治疗就是强调人际关系和社会因素在抑郁障碍中的作用,打断抑郁障碍与人际关系之间的恶性循环,从而达到治疗的目的。

具体来说,抑郁障碍病人存在下述4类与抑郁发作有关的人际问题:①不正常的悲伤反应,指与亲人死亡有关的情绪抑郁反应(超出正常的悲伤)。正常的悲伤反应一般是自限的,很少超过6~9个月,可有暂时性的社交活动能力下降,但不需要专门的帮助。而抑郁障碍的病人出现的悲伤反应时间超过6~9个月,甚至持续数年,需要给予处理。②人际角色的困扰,指病人至少与某一个人之间缺乏相互满意的关系。临床上,人际角色困扰是人际问题中最常见的一种与抑郁有关的问题,尤其是女性,如婚姻矛盾、父母与子女间的矛盾,以及同事或朋友间的矛盾等。③角色转换,指随着生活的变化,一个人的社会角色发生转变。如中学或大学毕业、离家上学、参军、参加工作、退休、职务变迁、生育子女等。大多数人能够适应这些角色的转变,但有些人往往在面临这些转折时会发生抑郁表现。④人际关系缺乏,指缺乏一定的社交技巧,不能建立和维持正常的人际关系。一般来说,伴有社交回避或隔离的抑郁障碍病人较其他抑郁障碍病人症状更为严重。

人际心理治疗的方法除用于急性期抑郁障碍病人的治疗方法之外,近年来又发展了两类专门用于抑郁障碍病人康复的维持性人际心理治疗(IPT-M)和用于青少年抑郁障碍的人际心理治疗(IPT-A),虽然方法和技术应用的侧重点有所不同,但基本的治疗过程和技术还是相同的。

在治疗的初期,主要是检查、了解有关病人的抑郁症状,评估和归类病人的人际关系问题,以及建立良好的治疗性协作关系。治疗的中期主要是解决和处理与病人抑郁发作有关的4类人际关系问题,即前述的不正常悲伤反应、人际角色困扰、角色转换和人际关系缺乏。对每一个抑郁障碍病人来说,人际心理治疗仅强调侧重一个关键问题,最多不超过两个人际关系问题,这主要是疗程的限制。如角色转换问题的治疗,一方面是帮助病人正视角色转换,以积极的态度对待新角色,理解这是人生阶段中的一个正常过渡,尽可能地鼓励病人将

新角色看做为人生中的一次机遇 ;另一方面是恢复自尊心和提高处理新角色关系的能力 ,帮助病人现实地看待角色转换中的得与失 ,鼓励其建立和发展适应新角色的社会支持系统 ,其中包括对新角色的社交技巧训练等。治疗的后期是帮助病人独立生活 ,学会自我应对挫折的能力 ,以及准备结束治疗。

人际心理治疗所应用的技术并非专门的特殊技术 ,它们往往也是其他心理治疗方法所常采用的那些技术 ,如询问的技巧、情感的鼓励和疏泄等。具体来说 ,可归纳为下述几种 :

(1) 询问的技巧 应用直接或间接提问的方式来收集有关病人症状及存在问题的资料。注意 :交谈中询问的语气应自然、温和 ;方式应循序渐进 ,先间接、一般性提问 ,然后对部分问题进行直接或针对性提问。

(2) 情感的鼓励和疏泄 帮助病人认识和接纳痛苦的情感 ,鼓励其表达出被压抑的情感 ,同时帮助病人学会应用和处理积极的情感和人际关系。

(3) 澄清的技术 在治疗性会谈中 ,治疗医生不断地复述和反馈病人的讲话 ,有利于澄清一些问题和帮助病人疏泄被压抑的情感 ,而且还可进一步增加病人对治疗医生的信任 ,以及引起病人的情感共鸣。

(4) 沟通和交往分析 帮助病人明确在与其他人交往中所存在的不恰当言语或非言语沟通方式 ,学会用新的和有效的沟通方式来与人交往或建立人际关系。如社交技巧训练技术的应用(参见行为治疗)。

(5) 改变行为的技术 人际心理治疗中行为干预技术的应用旨在帮助病人解决一般生活问题 ,让病人学会在遇到问题时应从哪些方面来考虑解决。可以应用角色扮演技术来检查和了解病人与他人的关系 ,或应用家庭行为作业来训练病人新的社交技巧或方式来与他人建立交往。

人际心理治疗不同于其他一些特殊的心理治疗方法 ,它除了具有疗程短的特点之外 ,主要是侧重病人目前的情感症状以及与抑郁有关的人际关系 ,强化和改善病人的社交和人际沟通。主要工作是侧重意识和前意识水平中的现实问题 ,即人际交往中的现实问题、冲突、挫折和焦虑等 ,其中包括系统分析病人目前状态下与家人、亲友之间的人际关系。必须注意 ,尽管有些人际问题可能与个性特征有关 ,但由于人际心理治疗的疗程比较短暂 ,不可能重新塑造改变病人的人格 ,因此治疗中需认识到这一点。

⑤婚姻和家庭治疗 婚姻治疗(marital therapy)亦称夫妻治疗(couple therapy) ,是以一对夫妻为治疗对象 ,侧重夫妻关系及婚姻问题处理的一类治疗方法。家庭治疗(family therapy)则是以家庭为基本单位 ,家庭成员(父母、子女)共同参与作为治疗对象的一类治疗方式。由于夫妻、家庭成员之间的关系也是人际关系 ,不过是一种特殊的交往关系 ,因此这两类方法都属于处理人际关系方面问题的心理治疗。近 10多年来已证实这两类方法能有效治疗抑郁障碍病人的症状和预防复发。

(1) 婚姻治疗 婚姻或夫妻治疗侧重夫妻间相互作用的方式上 ,其目的是帮助双方认识对方的长处 ,允许存在分歧 ,但在决策和主要问题上取得一致。婚姻治疗基于以下几个原因 :① 大约 20%的已婚夫妇有心理困苦 ;② 在这些有心理困苦的夫妇中 ,有一半以上至少有一方患有抑郁障碍 ;③ 婚姻冲突(破裂)是常见的诱发抑郁发作的应激性生活事件 ;④ 婚姻不和谐在抑郁障碍缓解后常持续存在 ;⑤ 在抑郁障碍复发与复燃前常有婚姻不和谐或婚姻破裂。



一般在开始阶段治疗医生便帮助夫妻双方(其中一人患有抑郁障碍)共同找出问题的症结所在,即夫妻关系分析,明确各自的观点和对方期望或角色要求,然后进行治疗和改变,从而达到建立一恰当和谐的夫妻相互作用方式。

婚姻治疗有许多方式,可以是简单的咨询指导,也可以是行为方式——强化某些行为、弱化某些行为,或者协议处理,即注重个人权利在夫妻双方中的作用(如商量谁的决定占主导或双方的协同让步),精神动力学的一些技术也可用于夫妻相互作用的潜意识内容,如丈夫习惯于批评妻子可能是因为他缺乏自信。总之,用于抑郁障碍的婚姻治疗目前还没有发展出专门的特殊技术,仅是根据治疗医生的流派或擅长,采用前述个别心理治疗中的一系列技术来处理夫妻问题。主要作为康复期的治疗手段,对预防抑郁障碍的复发有较好效果。

(2) 家庭治疗 家庭治疗主要是用系统论的观点来解释家庭系统中的力量相互作用会导致人的病理心理变化,其目的在于改善病人的心理适应功能、提高家庭和婚姻生活的满意度,治疗中主要是澄清和改变病人的期望值,以及改善家庭成员间相互作用的方式。过去用于抑郁障碍病人的家庭治疗就是让病人认识到这一作用过程,以及重组现存的家庭系统,从而达到减轻情感症状的目的。但使用这类方法的弊端是:一旦在系统水平上处理问题失败,往往会导致部分家庭成员的逆境或不良应激。近年来所发展起来的新家庭系统治疗方法一般不再强调基本的病理心理症状是不良婚姻或家庭的产物,而强调重要人际关系中的冲突对病人症状的长期存在或恶化有影响。因此,对有家庭问题或婚姻矛盾的抑郁障碍病人,家庭治疗可侧重训练解决问题的能力 and 应对处理应激的能力。

一般来说,家庭治疗作为抑郁障碍病人的主要治疗手段,只是在病人同时存在家庭或婚姻问题时才考虑。治疗的技术没有特殊性,部分病人只用一些简单的咨询指导便会改善,亦可使用有关行为、认知和动力学的一些干预技术,如应用精神动力学的分析、解释技术结合系统论的假设来侧重病人的过去经历可能会影响到他(她)目前的情感和行为表现等。当然,也有一些特殊的家庭治疗方法可用来预防或减少抑郁障碍的复发。

### 三、心理治疗方法的临床选用

目前有多种治疗方法可以用于抑郁障碍病人的处理,但作为一名从事临床工作的精神科医生而言,如何在众多的治疗方法中选择适合不同情感障碍表现病人的疗法或技术,从而最大限度地发挥治疗效果呢?换句话说,如何遵循希波克拉底原则——在治疗过程中做到不伤害病人,同时又能最大限度地给予有效治疗。这是一个至今尚未解决的难题,图 3-3 综合有关文献报道并结合临床实践经验,归纳了抑郁障碍病人心理治疗选用的临床医生思维框图。

在选择心理治疗作为病情不严重的抑郁障碍病人的单一治疗时,下述几项普遍原则可能有所帮助:① 心理治疗一般应是限时,注重当前问题,以消除症状为目的,不以人格改变作为首选目标;② 还未证实所有的心理治疗对抑郁障碍疗效相同,因此,若要作为单一治疗,则所选择的心理治疗应是进行过随机对照试验研究的;③ 治疗医生需接受过这方面的训练,并有使用这种心理治疗方法治疗抑郁障碍病人的经验;④ 如果病人治疗效果不完全,对症状反应的进一步评估有助于计划下一步治疗措施;⑤ 如果治疗 6 周抑郁症状无改善或治疗 12 周症状缓解不彻底,则需考虑重新评价和换用或加用药物治疗。

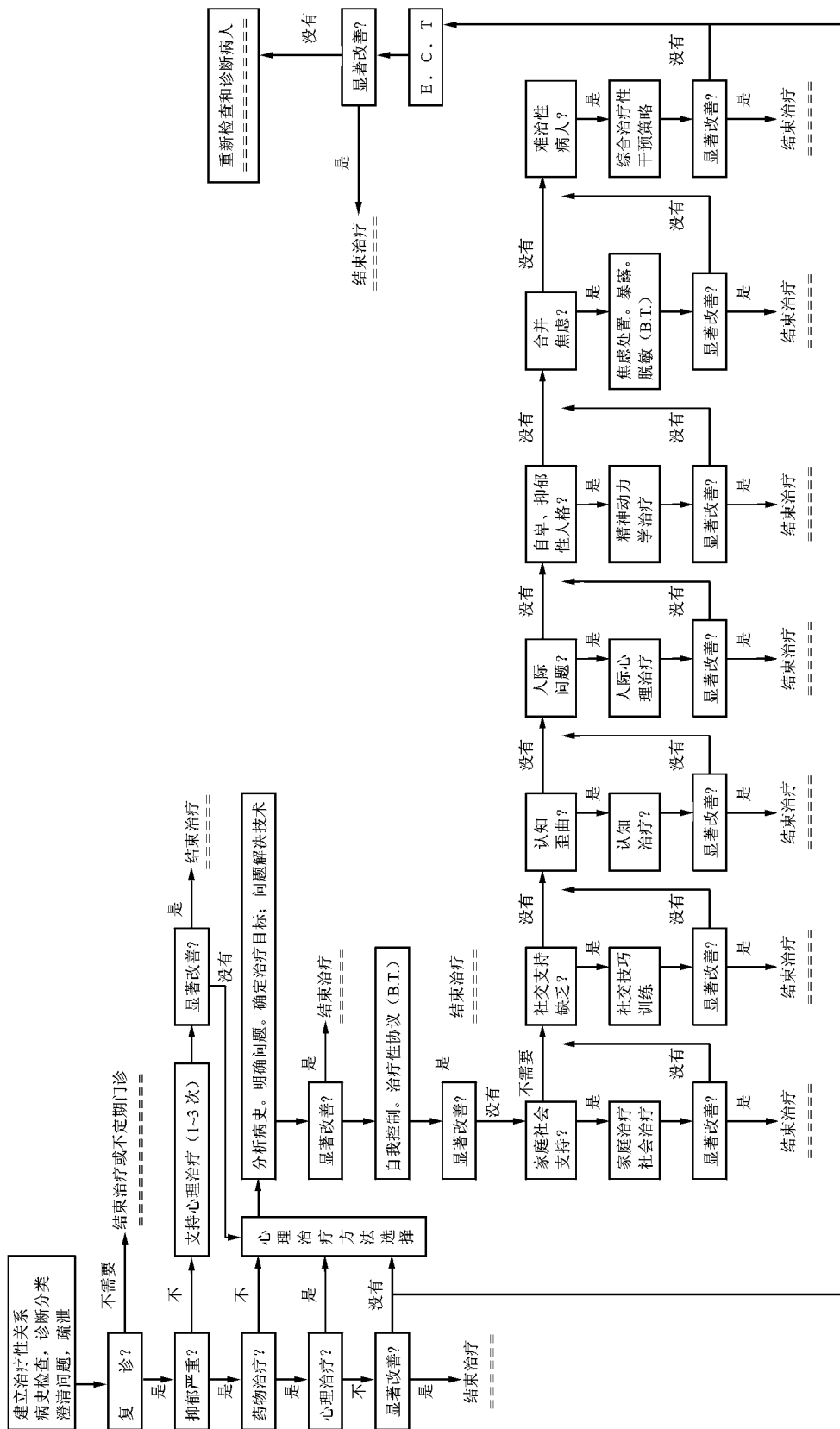


图 3-3 抑郁障碍病人治疗过程一览表

当然,治疗医生首先应根据病人的症状严重程度及有关临床资料,确定是否选用药物治疗还是心理治疗,或者是两者合用。表 3-16 列出了有关药物治疗和心理治疗的临床选用指征。作为抑郁障碍急性期的单一治疗,心理治疗的目的与药物治疗相同,都是为了消除抑郁症状和重建正常的社会和职业功能。对于轻到中度的、非慢性、非精神病性、非内源性的抑郁障碍病人可考虑在急性期单一使用心理治疗。当然,治疗必须由受过专业训练和胜任该项治疗的心理治疗师来进行。根据临床经验和逻辑推理,以下几种情况尤其适用:①病人选择心理治疗作为首选治疗;②有药物禁忌证;③有明显的心理社会问题或有人格障碍的证据。

表 3-16 抑郁障碍病人心理治疗和药物治疗的临床选用指征比较

有关临床特点	治 疗 的 选 择 <sup>①</sup>	
	药 物 治 疗	心 理 治 疗
鄞CCMD-3中有关重症抑郁的症状学标准		
抑郁心境	明显的自主神经体征;极度地或难以控制的抑郁心境	轻至中度的境遇性或性格上的抑郁心境
兴趣或快乐感丧失	快乐缺失;性欲丧失;性功能或性生活障碍	冷淡、兴趣减退;性欲或性快感减退
体重减轻或增加	显著的体重减轻	体重增加不显著
失眠或睡眠过多	早醒	睡眠过多,多梦或噩梦
精神运动性激越或迟滞	活动增多或运动迟滞	不安或感到活动减慢
疲乏或精力丧失	抑郁性木僵	动机或要求缺乏
感到无价值或自责	虚无或自罪妄想,自责性幻听	自卑,不恰当的自责、自我惩戒
思考或注意能力减退以及不能作决定	失去思考解决问题的能力,反复考虑再三,不能作出抉择	注意力不能集中,思考问题或作出决定的能力减退,消极地认识问题
反复想死或自杀行为	急性发作性和难预料的自杀行为或计划 <sup>②</sup>	长期感到失望或无助 <sup>③</sup>
鄞其他消极表现	伴惊恐(焦虑)发作或恐怖;被害妄想;假性痴呆;生理症状或躯体疾病妄想	社交回避或害怕被人拒绝而出丑,疑病
鄞家族史	有遗传史(双相或单相)	没有遗传史(抑郁性人格)
鄞诱因	其他精神障碍,如精神分裂症,酒精依赖,神经性厌食	心理社会应激原,如亲人丧失、地位或角色的改变
鄞人格问题	边缘状态,癡症性人格,强迫性人格	依赖性人格,适应不良性人格,受虐性人格

注:① 2种疗效并不相互排斥;② 可能需要住院治疗;③ 也可以用药物治疗。

如果确定以心理治疗为主,或药物治疗效较差改用心理治疗,则治疗医生必须根据自己的擅长和病人的具体情况,选用合适的心理治疗方法。表 3-17 列出了抑郁障碍心理治疗的一般指征和 3种常用心理治疗的选用指征,供临床工作参考。

表 3-17 抑郁障碍心理治疗的选择指征

一般指征	特殊指征		
	精神动力学治疗	认知行为治疗	人际心理治疗
感到失望和无助；冷淡、兴趣减退或快感丧失	长期的空虚感和低估自己的价值	明显地对自我、世界和前途的偏见	最近与家庭成员或他人发生争执或不和
对自我期望过高或理想化；睡眠过多，多梦或噩梦；感到焦虑不安或活动迟缓	童年期的丧失或长期与父母分离；既往关系（如与双亲、性伴侣）的冲突	固执己见的思维方式；现实的不适应（包括对他心理治疗效果不好者）	社交或交往方面的问题，近来发生角色转换或生活改变
动机或需要缺乏	有内省能力；改变自我表现压抑的能力	需要中到高度的提示和指导	不正常的悲伤反应；需要低到中度的提示或指导
自卑、不恰当地或过分地自责和惩罚自己	能评价梦与幻想	对行为训练和自我帮助有效果（高度民主的自控能力）	对环境改变有效果者（建立可能的支持性社会关系）
想到死；社交回避，害怕被人拒绝或出丑	几乎不需要提示和指导		
心身体诉、疑病	相对稳定的外环境		

必须注意，与药物治疗一样，若首选单一心理治疗，则建议临床医生监测病人的症状反应。如果心理治疗 6 周后没有任何治疗反应，或者是治疗 12 周没有近乎完全的症状缓解，则建议转换为药物治疗可能是比较合适的，因为药物治疗已证实有特效。因此，在治疗期间，需在第 6 周和第 12 周对有关抑郁症状进行复查评估，以判断治疗反应。可以使用相关的一些自评或他评症状量表。

#### 四、维持治疗中的心理治疗

维持治疗的目的是减少抑郁障碍的复燃与复发危险性。很多临床医生认为心理治疗对症状不稳定的病人有帮助，有助于预防复发，特别是那些有相关人格障碍或之前有慢性或复杂病程的病人。如果病人对急性期治疗有反应，可以在维持治疗阶段加用改善心理社会功能的心理治疗；另外，如果单一药物治疗对症状或心理社会康复仅有部分疗效，则一些病人可受益于持续或维持阶段有目的的心理治疗。不过，一般不主张将心理治疗作为单一的预防复发的维持治疗，除非病人由于一些原因需要避免药物治疗。维持治疗中的心理治疗目的与药物治疗一致，即让病人保持在无抑郁症状状态。

一般来说，基于两个原因不主张在维持阶段将心理治疗作为单一治疗来预防抑郁障碍的复发：① 对有过一次或两次复发的病人，通常不适用维持治疗（没有维持治疗的指征）；② 对有过三次或更多次发作的病人，药物的维持治疗是确定有效的。而单一维持性心理治疗（无药物治疗）对预防下次发作疗效不佳。只有在特定情况下，如怀孕期间、希望受孕时或做某些工作需要病人不能服药时，维持性心理治疗可以在一定时间内使用，以尝试保持一种不服药而无抑郁症状状态。

有一些证据提示,治疗有效的病人,继续认知治疗较不继续治疗要好。基于自然随访研究,治疗有效的病人急性期认知治疗后复发/再发率在40%~60%。相比之下,接受8个月维持阶段认知治疗的有效病人随访一年的复发率仅为23%。类似的研究也显示,在认知治疗有效的病人中给予8个月的2周一次或1月一次的维持阶段认知治疗,病人的复发率为19%。有关维持阶段人际心理治疗的研究,显示人际心理治疗(急性期/维持期)与未进行人际心理治疗的病人相比,一年后可有较好的社会、职业、婚姻适应,但在高度复发危险性的抑郁障碍门诊病人中,维持阶段单一人际心理治疗可延迟而最终不能预防疾病再发,除非合并药物治疗。

目前还没有有关维持阶段心理治疗病人就诊最佳频度的研究。一般认为,心理治疗作为药物辅助治疗在维持或长期治疗中以解决病人的相关心理社会问题,其最佳疗程还不清楚。在临床实践中,大多针对相关问题的解决而个别决定心理治疗的疗程,通常是每个月1~3次,共20次左右。如维持性人际心理治疗是在病人在急性期治疗超过8周后,一共进行16次治疗。一旦治疗终止,则临床医生应该依旧每2~3个月看一次病人,以评价其症状,强化联系,检查药物副作用直到药物治疗终止。

## 五、心理治疗的疗效及评价

应用药物和其他躯体干预方法治疗抑郁障碍的历史已有几十年了,并取得了较大进展。然而,有关心理社会干预治疗抑郁障碍的研究和应用历史只有30余年,且以前只限于报道对病人的社会适应有疗效。另一方面,以心理治疗的历史发展来看,20世纪60年代以前,几乎没有心理治疗用于治疗抑郁障碍,当时心理治疗主要用于神经症和人格障碍的治疗。但从20世纪70年代以来,抑郁障碍心理治疗的研究取得了很大发展,出现了一系列上述介绍的治疗方法,并推广应用到临床。其中部分心理治疗的方法(如认知治疗、人际心理治疗)对抑郁障碍病人的疗效与药物治疗的效果相似。

### (一) 心理治疗有效吗

心理治疗的疗效评估长期以来一直是学术争论分歧较大的问题之一。怀疑论者认为,心理治疗方法对心理障碍病人没有特别的帮助,即使是“治愈”或“有效”的病人,绝大多数是自然康复或通过一般性的帮助和支持也会好转的,并不是心理治疗的效果。如Endicott(1963)研究了一组不接受任何治疗的病人,6个月后随访,自然改善率为40%;5~6年后的自然改善率为65%,明显高于接受心理治疗的病人。Eysenck曾复习7万余例心理治疗病人的疗效,得出“不能证实弗洛伊德学派或其他学派的心理治疗对神经症病人的康复有效”约2/3比例的病人用或不用心理治疗皆能改善。Barron和Leary(1955)比较了精神神经症病人心理治疗与对照组的疗效,发现“对绝大多数的病人来说,给予相同的指导,无论是治疗组或对照组,所产生的改变似乎都差不多”。Gliedman等人根据他们的工作,坚持认为对精神科病人的处理,安慰剂同心理治疗一样有效。甚至有一些研究发现,短期心理治疗不会给精神科住院病人带来比常规治疗有效的结果,实际上反而会延长病人的住院时间。虽然上述怀疑论者的观点可能失之偏颇,但如何恰当、公正地评价心理治疗的疗效问题却是必须面对的事实。

通过查阅有关文献与专著发现,对心理治疗疗效的纷争主要表现在对治疗目标的分歧上,即心理治疗的疗效评估必须围绕治疗的目标,如果不考虑治疗的目标来评估其疗效是没有意义的。心理治疗的基本目标为症状减轻或缓解,其次为行为或态度的转变,最高目标则

是人格的重塑或改变。换句话说,选择不同的治疗目标来比较不同治疗方法的疗效是不妥当的。因此,评估心理治疗的疗效应该包括:

①初期效果 主要为症状的减轻,如焦虑、抑郁、恐惧、紧张、愤怒、疼痛等心理或生理症状的缓解。

②中期效果 主要为行为表现的改善,如对配偶态度的改变(比较温和、体贴),对工作或学习逐渐感兴趣,或对老师、长辈表现尊重等。

③远期效果 主要为性格表现上的改变,人格变得比较成熟,能够比较有效地应用合适的方法去处理和应对挫折和困难。如改变了待人的初始态度、对人生的基本看法,以及对自我的认识 and 了解。

综合国内外许多研究报道,目前比较一致的看法为:在症状改善方面,精神分析治疗病人的平均改善率为 44%(39%~67%),折中式心理治疗病人的平均改善率为 64%(41%~77%),而非正式治疗病人的平均改善率小于 30%(0~30%)。行为治疗对焦虑障碍的疗效为 80%~90%,认知治疗对抑郁障碍的疗效为 70%~80%,人际心理治疗对抑郁障碍的疗效为 60%~80%,婚姻/家庭治疗对有关婚姻、家庭问题干预的疗效为 60%~70%,短程心理治疗(主要为动力学心理治疗)的疗效为 60%~80%,危机干预或电话心理咨询的有效率或满意率为 57%~75%。

表 3-18 比较了心理治疗与咨询或一般性支持、帮助之间的疗效,从中不难发现,有经验的心理治疗者所取得的疗效明显高于一般性支持或咨询者的效果,疗效取得的难易程度亦与治疗的目标有关,症状改善最易取得,行为改变次之,而人格的改变则较难。

表 3-18 心理治疗效果的估计

疗效改变的方面	一般性帮助			心理咨询 (经过培训)*		心理治疗 (经过培训)	
	“自发改善”	“有效”帮助者	“无效”帮助者	“有效”咨询者	“无效”咨询者	“有效”治疗者	“无效”治疗者
症状减轻或缓解	60%	70%	30%	80%	30%	80%~90%	30%
行为改变	40%	50%	20%	60%~70%	20%	70%~80%	20%
人格重塑或改变	10%	15%	5%	20%	5%	40%*	5%

\* 如果治疗者接受过进一步的技术培训,这一比例可能仅为 20%。

## (二) 选用何种指标来确定疗效?

选择何种指标或标准来判断心理治疗的疗效对研究结果有很大影响,如一例有情绪障碍的病人可能有多方面的问题(如焦虑、抑郁、婚姻问题、人际关系冲突等),经过治疗,症状明显减轻,工作能力也有所提高,但婚姻问题和人际适应困难仍存在。这样就很难用单一的标准来简单地判别病人是“痊愈”、“显著进步”、“进步”或“没有变化”。因此,在心理治疗的疗效评估方面,如何选择恰当的判断指标、合适的检查工具,以及收集哪些方面的资料来源等,对疗效的判断或评价相当重要。如 Waskov 等人为美国 NIMH 研究者提供的有关心理治疗结果评价的核心材料包括:①病人的评估(如 SCL-90, MMPI);②治疗者的评估(靶症状);③独立评定者(第三者)的评估(病人精神状态检查);④其他(如 Katz 适应量表,个人适应情况等)。归纳起来,不妨从下述几方面来考虑:

疗疗效评估的有关病人方面的指标 ① 症状表现的改变(如紧张、焦虑、抑郁等); ② 人际关系、家庭关系、工作情况、教育水平、社会适应等方面的改变; ③ 生理(躯体)健康方面的改变(如生化、生理或免疫学指标的测定); ④ 饮食习惯、性活动、睡眠、休闲、娱乐活动,以及生活方式等方面的改变; ⑤ 酒、烟、镇静药、安定剂和其他药物的使用情况; ⑥ 经济状况和医疗保健费用支出等方面的改变。

#### 疗疗效评估的工具或技术

(1) 自我评估 由病人自己根据主观感觉或体验的变化进行评估,其中包括对治疗的满意度、症状量表(如 SCL-90、SDS、SAS)、人格测验(如 MMPI、EPQ、16-PF)、自尊、自信心的评估等。另外,在行为治疗和认知治疗中,还可以采用有关自我监查(self-monitoring)、认知态度问卷等进行治疗前后的比较。

(2) 他人评估 由病人本人或心理治疗者来评估治疗的结果往往主观性的成分较大,因此由其他人员(第三者)来对有关指标进行评价或许更能客观地反映心理治疗的疗效。如由病人的家人或亲戚提供有关改变的资料,经过培训的工作人员(护士、医学生)应用有关量表来对病人的症状、行为表现、社会适应、工作能力等进行评估。有关他人评定的量表包括社会适应量表、HAMA、HAMD、标准化会谈和行为评分等。

(3) 实验室检查 传统认为心理治疗的疗效变化主要反映在功能上、主观体验和行为表现方式上,不会有生理学等方面的改变。但随着行为治疗和认知治疗等新心理治疗技术的发展,发现病人的生理学指标也会有所改变,如血压、心率、皮肤电、肌电和睡眠脑电等。因此,应用心电图、脑电图等仪器,血液生化、免疫指标,以及大脑神经递质等检测技术来检查病人治疗前后的变化也是有价值的疗效评估指标。

#### (三) 影响治疗结果的因素有哪些

在心理治疗的实施过程和最终的结果分析阶段中,有许多因素会影响病人疗效的取得或结果,其中包括病人样本的选择、治疗医生的个性品质、应用的各种心理治疗技术,以及社会环境、文化因素、统计分析方法等。

疗治疗者的个性品质 心理治疗中最重要的影响因素之一是治疗者的个性品质和所掌握的治疗技巧,表 3-18 中已显示了有无治疗技术的治疗者在疗效的取得上有显著差别。Whitehorn 和 Betz 提出,心理治疗者的人格特点对疗效有较大影响。有效的治疗者往往是将病人看成一个“人”,而不是一个“问题”,强调患病不是病人的责任,应该避免病人在治疗过程中出现的自责、悲观态度,治疗中多采取自然的方式接近病人,建立互相间的信任关系。而没有疗效的治疗者往往表现过于悲观,计较病人的错误和缺点,治疗中俨然是一位“严师”,且持被动和消极的态度。

Truax 和 Carkhuff (1967) 提出具备下属三项人格特征的治疗者能取得较好的心理治疗效果: ① 积极地关心病人; ② 准确地神入; ③ 共鸣(congruence)。Truax 和 Mitchell (1972) 经过近 10 年的研究和资料收集,已证实其最初提出的三项特征普遍存在于不同疾病诊断和不同心理治疗方法的临床应用之中。

疗病人的个人因素 病人的文化程度、个性特征、对治疗的信任和期望水平、疾病的严重程度等对心理治疗的结果亦有很大影响,其中也包括如图 3-4 中所示的不利因素对心理治疗过程不同阶段的影响。在治疗过程中必须重视病人心理上的失败动机、内心冲突、情绪焦虑、心理防御机制应用能力的下降、继发性获益和对治疗者产生依赖等对治疗效果的负面影响。当然,在分析性心理治疗中,往往还必须考虑病人的移情和阻抗等问题的影响。

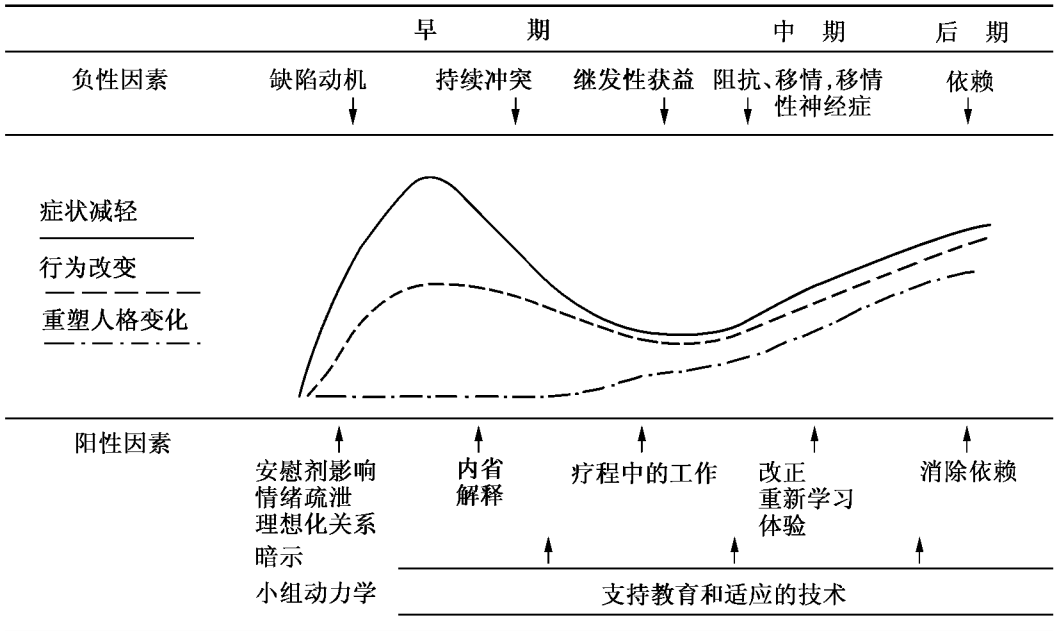


图 3-4 心理治疗过程中的影响因素示意图

**治疗的技术** 由于现今心理治疗的方法和技术远远超出 50 年以前的屈指可数的几种方式,而且处理的临床问题也相当广泛,因此“在何种情况下,由谁来用何种治疗方法或技术治疗此病人可能最有效”这一简单的问题摆在了心理治疗者面前。确定病人治疗的靶问题,选择恰当的治疗技术和制定阶段性治疗目标对心理治疗效果的取得和提高病人对治疗的满意度相当关键。如放松和暴露技术对焦虑、恐惧病人来说是重要的,而反映预防结合暴露技术则是强迫障碍病人行为治疗的关键技术。倘若对强迫障碍病人选择放松或系统脱敏技术,则疗效较差,仅据此便认为行为治疗对强迫障碍无效,那么肯定是片面的。因此,心理治疗技术的有效、灵活运用亦是取得疗效的重要因素。针对病人的各种特殊问题选择相应有效的治疗方法或技术,摒除传统的心理治疗流派的门户之见,不仅扩大了心理治疗的应用范围,而且也提高了治疗效果、节省了治疗的费用和缩短了疗程。如表 3-19 简列了临床常用于抑郁障碍治疗的认知行为技术。

表 3-19 常用的认知行为矫正技术

行为技术	认知技术
完成和愉快的评定(M和P技术)	认知自动性想法
行为活动记录	检验和改正自动性想法
安排逐级加量的工作	再归因技术
行为演练	增加客观性和透视能力
心境记录曲线	识别和检验“应该”等绝对化言行
	识别和检验认知假设
	症状的自我监察

**研究的方法学** 心理治疗结果的研究争论之所以长期存在,其中最主要的原因之一



是研究方法学的问题。有关心理治疗的问题是多种多样的,可以简单到只有一个问题:“在哪种情况下,由谁来做什么样的治疗对患有此特殊问题的人是最有效的。”问题也可以相当广泛,偶尔也可以局限到某种治疗方法引起变化的特别条件。在个体调查水平上,可以通过以下一些策略来评价治疗的效果:① 整套治疗的策略:强调治疗技术的整体性,在这其中可以包括各种技术和内容,评价疗效时也是以整套治疗是否取得疗效来考虑;② 删减治疗策略:指对整套治疗的内容进行分析,当一套方案显示有治疗改变,研究着于分析引起改变的基本成分;③ 建设性治疗策略:指通过增加可能提高结果的内容编制的一套治疗,其方法与删减治疗策略恰好相反;④ 参量治疗策略:指变换一项治疗的特殊方面来确定如何达到最大的治疗变化,改变范围或参量来发现治疗中的有效成分;⑤ 比较治疗策略:比较2种或多种治疗,这一策略所提出的问题是各种不同疗法治疗某一特殊临床问题中哪种治疗较好(或最好);⑥ 过程研究策略;⑦ 病人与治疗医生变量策略;⑧ 联合策略:可以看成是一个病人—治疗医生—技术的综合治疗策略,它要求根据病人、治疗医生和治疗的特点来选择有效的治疗技术。

(四) 心理治疗疗效的 Meta分析

20世纪80年代初期,Smith等人提出的Meta分析(meta-analysis),即应用统计学原理对心理治疗的既往大量研究资料进行比较客观的和有效的分析。Meta分析是应用实验研究的方法和原则对文献复习整理的过程。开始是根据预先定的入组标准对有关领域的研究进行系统的文献检索,然后根据一些普通的计量制对各自研究的结果进行定量(如根据均数标准差或统计学的可能水平确定疗效范围)。而对每一研究的突出特征(如病人的特点、治疗形式、研究方法的优缺点)进行系统记录,然后应用统计学技术计算研究疗效的多少或统计学差异。再用统计分析来确定研究特点与所得结果的数量关系。目前这一统计分析方法是心理治疗研究领域公认的最为客观的研究方法之一。

早期用于心理治疗结果研究的Meta分析是侧重总的心理治疗疗效、比较不同治疗方法的疗效,以及分析那些有较好的治疗效果临床报道所采纳的方法学。例如,Smith等(1980)发现,在475项比较心理治疗与非治疗组的对照研究中,治疗组的平均疗效为0.85标准差单位(standard deviation unit)提示在治疗结束后,接受治疗的病人好于80%的未治疗的病人。近年来的Meta分析研究除了对早期资料的再分析外,对新的研究结果亦做了分析,尤其是对不同疾病的疗效,表3-20简列了部分统计学的结果。当然,Meta分析研究的复杂性远远超出了表中简列的这些数据,它们仅是总的分析结果,但代表了国外近年来数百名心理治疗者对数千名病例的临床研究结果。

表 3-20 心理治疗效果的 Meta分析结果

研究作者	病例诊断	研究样本数	效果大小
Smith, Glass & Miller(1980)	混合	475	0.85
Andrews & Harvey(1981)	神经症	81	0.72
Landman & Daves(1982)	混合	42	0.90
Prioleau, Murdock & Brody(1983)	混合	32	0.42 <sup>①</sup>
Shapiro & Shapiro(1982)	混合	143	1.03
Nicholson & Boman(1983)	神经症	47 <sup>②</sup>	0.70
Blanchard等(1980)	头痛	35	40%~80%改善 <sup>③</sup>

续 表

研究作者	病例诊断	研究样本数	效果大小
Quality Assurance Project( 1982)	广场恐怖症	25	1.20 <sup>①</sup>
Dush,Hirt& Schroeder( 1983)	焦虑症/抑郁障碍	69	0.74
Miller & Berman( 1983)	抑郁障碍/焦虑症	38	0.83
Wampler( 1982)	婚姻沟通	20	0.43
Asay, Lambert& Christensen	混合精神卫生问题	9 <sup>⑤</sup>	0.82

注：① 心理治疗与安慰剂比较 ② 比较的样本数 ③ 心理治疗组改善的百分比为 40% ~ 80% 安慰剂对照组的改善为 20% ~ 40% ④ 治疗前后比较 不是与对照组比较 ⑤ 精神卫生中心的单位数目。

必须注意,Meta分析的疗效是以“标准差单位”来判断的,是一个统计学术语,与传统临床上以百分比来判断疗效的含义不一样,因此在使用这些数据时不能简单地照搬。例如,广场恐怖症病人用逐级暴露行为治疗的平均效果为 1.30标准差单位,抗抑郁、抗焦虑药物治疗的平均效果为 1.10标准差单位。鉴于此,Asay等人近年来在一项 2 405例病人的心理治疗结果 Meta分析研究中将 0.50标准差单位作为临床改善的分界点,发现 60%的病人有改善,26%无变化,8%症状恶化。经过这样的结果转换,Meta分析资料可用来估计临床的改善率。

可以这样说,下药物治疗有效的结论要比下心理治疗有效容易得多,因为前者的临床对照研究报道全世界每年有数百篇之多,而后者的临床对照研究每年不足百篇。另外,药物治疗的研究设计严谨,有较明确的评估指标和客观标准,同时,临床工作人员及社会往往乐意采纳和接受非主观性的研究结果,这就为心理治疗的研究和临床应用带来了困难。尽管如此,近 20 多年来仍已有许多研究结果证实有些心理治疗的方法可有效地治疗抑郁障碍病人。根据美国公共卫生署出版的《临床实践指南:初级保健中的抑郁障碍》(1993年)一书中的资料表明,抑郁急性发作期行为治疗的有效率为 55.3%、人际心理治疗为 52.3%、认知治疗为 46.6%、短程动力学心理治疗为 34.8%,认知治疗与药物治疗合用,则疗效可提高到 52.3%。值得一提的是,Elkin等人报道的一项美国国立精神卫生研究所做的多中心合作研究项目,比较了 250名抑郁障碍病人(其中 47%属重症抑郁)接受认知治疗、人际心理治疗、药物治疗(米帕明)和安慰剂—临床一般处理的疗效,结果发现 2种心理治疗组的病人和米帕明组在症状减轻、一般功能恢复上疗效相仿,开始阶段米帕明组起效较快,但治疗 12周后心理治疗组也取得了相同疗效;另外,人际心理治疗组病人失访数最少,安慰剂组病人中途退出治疗者是人际心理治疗组的 2倍。表 3- 21 简列了目前有关抑郁障碍急性期单一心理治疗的一些研究结果。

表 3- 21 门诊抑郁障碍病人急性期心理治疗的 Meta分析

治 疗	总有效率	与等待组比较	与安慰剂比较	与其他治疗比较	与单一药物比较
单一行为治疗	55.3%	17.1%	N/A*	9.1%	23.9%
单一短程精神动力心理治疗	34.8%	N/A	N/A	- 7.6%	8.4%
单一认知心理治疗	46.6%	30.1%	9.4%	- 4.4%	15.3%
单一人际心理治疗	52.3%	N/A	22.6%	13.3%	12.3%
单一婚姻心理治疗	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
合 计	50.0%	26.0%	15.7%	4.7%	14.0%

\* N/A 尚无研究资料。下同。

有关急性期联合治疗的 Meta分析研究近年来也有报道。共有 7项随机对照试验对正规心理治疗和药物的联合治疗与其他单一治疗进行比较分析(表 3- 22),其中 6项对象为门诊成年抑郁障碍病人,一项为住院病人。在这 7项试验中,6项为认知治疗合并药物治疗,2项为行为治疗合并药物治疗,一项为人际心理治疗合并药物治疗,婚姻治疗或短程精神动力心理治疗合并药物治疗的研究则没有。

表 3- 22 门诊抑郁障碍病人联合治疗的 Meta分析

联合治疗	联合治疗疗效	与等待组或安慰剂比较	与单一心理治疗比较	与其他单一治疗比较	与单一药物治疗比较
行为治疗合并药物治疗	34.6%	N/A	- 7.4%	- 2.2%	6.2%
短程精神动力治疗合并药物治疗	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
认知治疗合并药物治疗	53.7%	N/A	6.4%	35.4%	39.4%
人际心理治疗合并药物治疗	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

通过 Meta分析可以得出了一些有趣的可能性结论:病情较轻,病程非慢性,或处于可能发展为复发性抑郁的疾病早期的病人,联合治疗并非特别有效。即联合治疗的疗效与单一药物治疗大致相同;与单一心理治疗也基本相同。而对于病情严重、病程慢性的对单一治疗仅有部分反应的病人,联合治疗可能有特效。

特别要指出的是,使用何种心理治疗本质上由受过训练和技术熟练的临床医生来决定。为了帮助病人解决影响症状的心理社会问题,在药物治疗合并使用心理治疗时,心理治疗的选择应基于病人指出的特定问题(如婚姻或家庭治疗针对某些问题,而职业咨询针对对工作技能缺陷,认知或人际心理治疗针对自我评价过低/人际交往困难)。根据推理和保守估计,心理治疗在急性期与药物联合治疗时,其在治疗焦点和持续时间方面应有限制,而且应对其治疗效果进行监测。

目前认为抑郁障碍的心理治疗可以达到这样几个目的:①减轻和缓解症状;②恢复正常心理社会和工作功能;③预防复发;④改善对服药的依从性;⑤矫正因抑郁或躁狂症状发作所产生的继发后果(如婚姻不睦、自卑等)。具体来说,精神动力学的一系列短程心理治疗方法可用于治疗情感障碍的某些抑郁障碍亚型,认知行为的方法可以减轻病人的情感症状、改善行为应对能力、矫正不良的认知偏见,以及降低抑郁障碍的复发率;人际心理治疗可以处理抑郁障碍病人的人际问题、提高他们的社会适应能力,婚姻或家庭治疗可改善抑郁障碍康复病人的家庭夫妻关系,减少家庭环境对疾病复发的影响。

## 六、心理治疗与药物治疗的合用

尽管对于大多数病人,不建议常规首选正式心理治疗和药物的联合治疗,但从专家小组的一致意见和逻辑上,以及一些研究发现提示:①如果采用心理治疗和药物的联合治疗,一些病人的治疗反应会较完全,而有治疗反应的病人也会较多,尤其是在精神科;②联合治疗可解决更大范围的功能损害(症状和心理社会功能);③一旦治疗结束,与药物和一般临床处理相比,正规心理治疗可改善某些病人的预后。因此,药物治疗联合正规心理治疗,其目的在于矫正病人存在的心理社会问题,这些心理社会问题往往会加剧某些抑郁症状,如消极、自我评价下降或婚姻问题。比方说,门诊抑郁障碍病人,其心理社会问题(婚姻问题)可

在其抑郁症状减轻后的 1~3 个月内仍持续存在,因此可明确地适用婚姻治疗。

下列情况下,联合治疗较适于作为抑郁障碍病人急性期首选治疗:①慢性起病或发作间期恢复较差;②单一治疗(治疗是充分的)仅能达到部分疗效;③病史中有慢性心理社会问题,无论是在重性抑郁障碍的发作期还是在发作间期;④有治疗依从性问题。对于其他病人,如果采用了最佳药物治疗方案,病人症状缓解后仍有明显的心理或人际问题存在,则可在急性期药物治疗基础上加用心理治疗。

如果存在下列情况,建议在急性期心理治疗中加用药物治疗(或药物治疗替代):①单一心理治疗 6 周无效;②单一心理治疗满 12 周仅部分疗效;③单一心理治疗病人病情恶化;④病人要求心理治疗期间或之后进行药物治疗,且其病症适用药物治疗。

决定何时开始联合治疗是一个问题。在临床实践中,由于时间有限以及需对病人(特定情况下可为家庭)进行抑郁障碍治疗和预后方面的教育,对病人进行药物和正规心理治疗比较理想的程序为:①开始药物治疗;②给予支持和教育;③尽可能提高依从性;④调整剂量;⑤在开始正规心理治疗前缓解症状和解决心理社会问题。一旦药物治疗减轻了症状,对继续存在的心理社会或慢性人际问题的再评价,可鉴别出哪些病人加用心理治疗后能受益。这种方法可使医生有时间和病人发展一种良好的治疗联盟,并在一般临床处理过程中对那些持续存在的加剧抑郁障碍的问题进行简要的探究。许多临床医生建议对有人格障碍的抑郁障碍病人应该进行药物和正规心理治疗的联合治疗。因为抑郁障碍病人若对治疗只有部分疗效或依从性差,则其患有人格障碍的可能性较大,需会诊或转诊。

当然,联合治疗的缺点也有单一治疗的缺点。如病情较轻、病程较短的抑郁障碍病人,可能不需要药物治疗,或对药物不起反应,或不能耐受药物治疗。经药物合并一般临床处理后病情缓解,倘若再进行正规心理治疗会花费不必要的时间和金钱。不过,如果抑郁障碍复发,由于仅用单一治疗是否有效还不明确的话,提倡联合治疗,因为有证据显示,药物治疗和心理治疗的联合治疗比任一单一治疗更有效,尤其对那些疑难的慢性重症抑郁障碍病人有特定疗效。表 3-23 比较了联合治疗与单一治疗的指征。

表 3-23 抑郁障碍急性期治疗的选择策略

定义治疗阶段、目标和病人的选择			
药物治疗*	正规心理治疗	联合治疗	ECT
较严重	不严重	较严重	精神病性
慢性	非慢性	慢性	严重或极度严重
精神病性	非精神病性	既往单一治疗都只有部	既往疗效好
内源性	既往疗效好	分疗效	多种药物治疗或联合治
既往疗效好	有医生可以做	有医生可以做	疗失败
有家族史	有药物治疗禁忌证	有人格障碍	需要快速起效
病人愿意	病人选择	病人选择	有药物治疗禁忌证
心理治疗无效			

\* 药物治疗常和一般临床处理结合。

## 第四节 抑郁障碍的电抽搐治疗

电抽搐疗法( electric convulsive therapy, ECT)又称电休克治疗( electric shock therapy),用于抑郁障碍的治疗已有 60多年的历史。电抽搐治疗需由经过训练的医生和麻醉师进行,是在头的两颞部给予一个短的电刺激,旨在诱发一次人为的癫痫发作,达到治疗目的,改良 ECT操作前需进行麻醉和肌肉放松。

尽管许多人害怕 ECT,怀疑其治疗作用,但 ECT确实是非常有效而安全的治疗抑郁障碍的方法,ECT比抗抑郁药起效快,而抗抑郁药同时又是 ECT的一个有用的辅助治疗方法,ECT治疗后用抗抑郁药治疗可预防复发。半个多世纪中的大量临床研究和观察证实,电抽搐治疗是一种非常有效的对症治疗方法,它能使病情迅速得到缓解,有效率可高达 70% ~ 90%。目前在美国接受电抽搐治疗( ECT)的病人中有 80% ~ 90%是重症抑郁。

ECT对绝大多数严重的抑郁障碍病人显示出很好的效果,最近( 2001)有人提出,对于那些同时患有其他精神或躯体疾病的抑郁障碍(继发/并发抑郁)病人,或对经抗抑郁药充分治疗无改善的难治性抑郁( TRD)病例,ECT可以试用,但其疗效有待验证。尤其是近期有几项研究( 2000)试图用临床症状、病史、社会人口学等多项变量来预测病人对 ECT的效应时,却暂时没能获得成功。而且 ECT的治疗机制目前尚不清楚。因此,有关 ECT对抑郁障碍的治疗,仍有很多研究领域有待开拓。

### 一、电抽搐治疗的适应证

适应证:①重症抑郁,有强烈自伤、自杀企图及行为者,以及明显自责自罪者,ECT应是首选的治疗方法;②迟滞型抑郁,有拒食、违拗和紧张性木僵者;③激越型抑郁,或双相障碍,有极度躁动、冲动伤人者。

另外,对下列情况的抑郁障碍者也可试用 ECT治疗:①伴有精神病性症状;②伴有躯体症状;③以前对 ECT治疗有效;④有药物禁忌证者;⑤多种抗抑郁药物治疗无效,或对药物治疗不能耐受者;⑥药物治疗合并心理治疗无效者;⑦对孕妇,无抽搐 ECT比抗抑郁药更安全。

对选择 ECT的必要性及使用时机,有人提出了不同观点,认为只有当仔细权衡了利弊之后才能决定某个病人是否采用 ECT。建议在下列情况时可考虑将 ECT作为首选治疗措施:①因临床治疗目的(不管是精神科方面还是其他科),要求尽快达到治疗效果时;②与其他治疗措施相比,ECT的风险更小;③病史提供对 ECT反应很好;④病人特别要求做 ECT;⑤病人对别的治疗方法不能耐受或反应很差。

### 二、电抽搐治疗的禁忌证

使用 ECT没有绝对禁忌证。但有些情况是相对禁忌证(表 3- 24)。

表 3-24 ECT 的相对禁忌证

颅内压升高的疾病
颅内出血
嗜铬细胞瘤
最近有心肌梗死发作
颅内占位病灶(无水肿或其他占位效应的、小的、生长缓慢的肿瘤除外)
不稳定的血管动脉瘤或畸形

为安全谨慎计,做 ECT 前要按系统逐一询问和考虑下列情况:① 脑器质性疾病,如颅内占位性病变、脑血管疾病、中枢神经系统炎症和外伤,其中脑肿瘤或脑动脉瘤尤应注意,因为当抽搐发作时,颅内压会突然增加,易引起脑出血、脑组织损伤或脑疝;② 心血管疾病,如冠心病、心肌梗死、高血压病、心律失常、主动脉瘤及心功能不全者;③ 骨关节疾病,尤其是新近发生者;④ 出血或不稳定的动脉瘤畸形;⑤ 有视网膜脱落潜在危险的疾病,如青光眼;⑥ 急性的全身感染、发热;⑦ 严重的呼吸系统疾病,严重的肝、肾疾病;⑧ 利血平治疗者;⑨ 老年人、儿童及孕妇。

### 三、电抽搐治疗的实施方法

#### (一) 电抽搐治疗前的准备

① 完成详细的体格检查,包括神经系统检查,必要时进行实验室检查和辅助检查,如血常规、血生化、心电图、脑电图、胸部和脊柱摄片;② 获取治疗对象的知情同意;③ 治疗前 8 小时停用抗癫痫药和抗焦虑药,禁食禁水 4 小时以上,治疗期间应用的抗精神病药、抗抑郁药或锂盐,应取最低有效剂量;④ 准备好各种急救药品和器械;⑤ 每次治疗前常规查生命体征,测体温、脉搏、血压,若发现体温在 37.5 以上,或者脉搏高于 120 次/分或低于 50 次/分,或者血压超过 150/100 mmHg 或低于 90/50 mmHg 时,均属禁用之列;⑥ 可在疗前 15~30 分钟,予阿托品 0.5~1.0 mg 皮下注射,以防止迷走神经过度兴奋,可使呼吸道分泌物减少,若第一次治疗呼吸恢复不好,可在此后每次治疗前 15~30 分钟,予洛贝林 3.0~6.0 mg 皮下注射;⑦ 嘱病人排空大小便,取出活动假牙,解开衣带、领扣,并取下发卡或隐形眼镜等。

#### (二) 电抽搐治疗的具体操作方法

让病人仰卧治疗台上,四肢保持自然伸直姿势,在两肩胛间相当于胸椎中段处垫一沙枕或软垫,使脊柱适当前突。为防咬伤,应用缠有纱布的压舌板或橡胶制作的牙垫放置在上下臼齿间。用手紧托下颌,防止下颌脱位。另由 2~3 名助手保护病人的肩肘、髌膝关节及四肢。

**电极的安置** 将涂有导电胶或生理盐水的电极紧密置于病人头的顶部和非优势侧颞部或双侧颞部。一般认为:采用非优势侧者副作用较小,而双侧者治疗效果较好。

**电量的调节** 原则上以引起痉挛发作的最小量为宜。应根据不同电抽搐机的类型选择电量,如上海产电抽搐机一般用 80~120 mA,通电时间 2~3 秒。如未出现抽搐发作或发作不完全,可能为电极接触不好或通电时间不够,应尽快在正确操作下重复治疗一次,否则,应在增加电量 10 mA 或酌情增加通电时间情况下进行治疗。

### 四、电抽搐治疗的疗程

#### (一) 治疗次数

一个典型的 ECT 疗程包括 6~12 次治疗。一般需住院治疗,部分病人可在门诊或日间

医院进行。治疗次数也可缩减到 3 次或增加到 20 次。只有当病人在经过大约 6 次治疗后无反应或临床改善很小时才考虑改变 ECT 的方法。可以将电极放置方式由单侧电极改为双侧电极,增加刺激强度,或给予具有潜在的诱发抽搐作用的药物。如果再经 3~4 次治疗仍无反应或是病人的反应未能达到完全康复的水平,则应停止 ECT。一般每日一次过渡到隔日一次,或起始就隔日一次。

### (二) 多项监控下的电抽搐治疗(MMECT)

该治疗技术是通过在单次治疗中诱发多次抽搐(通常为 2~10 次)以试图减少一般 ECT 所用的时间。MMECT 似乎可以很快产生疗效,但所需抽搐发作的次数也增加。也有研究发现 MMECT 与复杂的抽搐反应发作次数更频繁有关,特别是心血管系统反应,并可加重认知功能方面的副作用。

### (三) 治疗频率

在美国,绝大多数 ECT 是每周三次(如星期一、星期三、星期五)。治疗频率的增加虽可使病人的治疗反应出现得更快,但也可加重病人认知功能方面的副作用。

### (四) 持续治疗

绝大多数精神病学家均认为在抑郁或躁狂发作康复以前,ECT 应持续至少 6~12 个月。当对一个疗程 ECT 结束后进行总结时,对于继续治疗有以下 3 种意见:① 适当给予精神药物(如抗抑郁药);② 继续 ECT;③ 心理治疗合并药物或 ECT。

### (五) 维持治疗

由于某些病人疾病的严重性和慢性过程,许多临床医生现在都采用预防性的持续药物治疗或 ECT,这种治疗将持续很长一段时间,特别是当停止治疗的尝试已经导致了疾病的复发时。尽管有的病人需要更频繁的 ECT 维持治疗,维持性 ECT 通常按月进行。不存在病人一生所能接受的最大 ECT 次数。累加性的遗忘作用很少见。

## 五、抽搐发作的分期和影响因素

抽搐发作类似癫痫大发作,可分为四期,即潜伏期、强直期、痉挛期和恢复期。抽搐发作与否,可能与病人年龄、性别、是否服药以及既往是否接受过电抽搐治疗有关。一般年轻男性、未服镇静催眠药和(或)抗癫痫药者,较易发作。

抽搐后处理:抽搐停止,若呼吸恢复不好,应及时行人工呼吸。呼吸恢复后,应将病人安置在安静的室内,使病人侧卧更好,至少休息 30 分钟。此期间,需专人护理,观察病人生命体征和意识恢复情况,对躁动者则要防止跌伤。待病人意识清醒后,酌情起床活动、进食。

## 六、电抽搐治疗的并发症及其处理

常见的并发症有头痛、恶心、呕吐、焦虑、可逆性的记忆减退、全身肌肉酸痛等,这些症状无需处理。由于肌肉的突然剧烈收缩,偶可出现关节脱位甚至骨折的并发症。脱位以下颌关节脱位为多,发生后应立即复位。骨折以 4~8 胸椎压缩性骨折多见,应立即处理。年龄大、治疗期间使用抗胆碱能药物的病人,较易出现程度较轻的意识障碍(可表现昼轻夜重,持续的定向障碍,可有视幻觉)和认知功能受损(如思维及反应迟钝、记忆和理解力下降)。此时,应停用电抽搐治疗。数次治疗后,个别病人可出现一过性急性脑器质性综合征反应,主要表现为记忆障碍、意识障碍,也可出现幻觉和妄想,通常在治疗终止后 7~10 天内消失。电抽搐治疗引起死亡极为罕见,多与潜在躯体疾病有关。

## 七、电抽搐治疗的不良反应

ECT最常见的不良反应是头痛、意识模糊及短期记忆丧失。无证据显示其有长期不良反应。

### (一) 死亡

ECT的总死亡率很低,近似于短期全身麻醉的死亡率,估计为 0.01% ~ 0.1%。

### (二) 认知改变

ECT与大脑损伤无关,然而 ECT可产生短期的认知改变,这是最显著也最令人痛苦的副作用。ECT治疗的病人可出现下列 3种类型的认知改变:

**醒发作后意识混浊** 因为 ECT可产生抽搐现象,所有接受治疗的病人在从 ECT中醒过来后均可出现一过性的意识混浊,持续数分钟到数小时。大多数病人对发作后短时间内的事情不能回忆,但不会出现明显的认知改变障碍。对 ECT来说,发作后病人有再确认、支持和认知回避的要求是典型反应,也是必需的。如果病人在发作后显得易激惹,则有必要给予病人短效苯二氮杂<sub>z</sub>类药物如咪达唑仑,让病人进入睡眠状态。

**醒发作间意识混浊** 有时发作后意识混浊不能彻底消失。严重时可进一步发展为发作间意识混浊状态或谵妄。这种现象较少见,可随 ECT次数的增加而累积出现,但在结束治疗后数天内可迅速消失。

**醒记忆受损** ECT的病人常可出现遗忘,其严重程度和持续时间各不相同。记忆障碍包括逆行性遗忘(如对 ECT前的事不能回忆)和顺行性遗忘(对 ECT后发生的事记忆困难)。如果有记忆障碍,在 ECT结束后数天到数周内,顺行性和逆行性遗忘均会很快消失。有一小部分病人诉说接受 ECT后,他们记忆一直未能恢复到正常水平,这种现象的原因尚不清楚,而且病人进行客观事物的记忆测验结果显示并不是像病人主观感受的那样差。

### (三) 心血管系统合并症

在抽搐发作和急性发作后期,交感和副交感神经系统连续受到刺激。交感神经兴奋可使心率加快,血压升高,心肌耗氧增高,使心血管系统的负荷增加。副交感神经兴奋可产生短暂的心率下降,这些心律和心输出量的改变是对心血管系统的挑战。有时可造成短暂性心律失常。某些敏感个体可出现短暂的局部缺血性变化。大多数心血管系统的变化是轻微的,并且对敏感的个体给予吸氧和适当的药物可有效消除出现合并症的风险。

**其他副作用:** ECT可出现普通的躯体合并症(如头痛、恶心、肌肉疼痛)。对于每次电抽搐治疗后均出现头痛的病人可预防性地给予止痛药,由于头痛和肌肉疼痛是由于松弛不充分所致,应增加肌松剂的用量。有大约 7%的患有双相情感障碍抑郁相的病人在经 ECT后会转为躁狂或混合状态。对这种情况既可继续进行 ECT,也可停止 ECT 给予抗躁狂药物。

## 八、改良电抽搐治疗

随着电抽搐治疗技术的改进,自 20世纪 50年代起,又发展了改良电抽搐治疗(modified electric convulsive therapy, MECT),目前已广泛应用于临床。MECT又名无抽搐电休克治疗,即结合应用氯化琥珀酰胆碱等肌肉松弛剂,通过对神经骨骼肌接头的选择性阻断使骨骼肌松弛,致治疗中病人不出现抽搐同样能发挥治疗作用。世界上许多国家均已采用 MECT,部分发达国家已把 MECT列为法定治疗项目,取代传统 ECT。



### (一) MECT的适应证和禁忌证

改良电抽搐治疗的适用范围较广,因可在治疗中减轻心脏负荷,又无骨关节等方面的禁忌证及并发症,明显降低了意外等不良反应及危险性,故较易被病人和家属接受。除包括前述传统ECT适应证的病人外,MECT的适应证在抑郁障碍病人中还可有:①患有明确躯体疾病又不适于应用抗抑郁药的病人;②有骨折史、骨质疏松者;③年老体弱病人;④部分心血管疾病者也可适用。目前,在传统ECT仍在使用的同时,为了减轻和避免病人治疗中出现的肌肉强直、抽搐、骨折、关节脱位等并发症,建议推广使用MECT。

改良电抽搐治疗的禁忌证较传统电抽搐治疗少。

### (二) MECT的治疗方法

改良电抽搐治疗的具体方法为:在麻醉师参与下施行,治疗前予阿托品0.5mg肌肉注射,按病人年龄、体重给予1%硫喷妥钠1.0~2.5mg/kg诱导病人入睡,待病人出现哈欠、角膜反射迟钝时,给予0.2%氯化琥珀酰胆碱(司可林)0.5~1.5mg/kg静脉注射,观察肌肉松弛程度。当腱反射消失或减弱,面部、全身出现肌纤维震颤,呼吸变浅,全身肌肉放松(一般为给药后2分钟)时,即可通电2~3秒。观察口角、眼周、手指、足趾的轻微抽动,持续30~40秒,为一次有效的治疗。

### (三) MECT的并发症及其处理

改良电抽搐治疗的并发症的发生率较传统电抽搐治疗低,而且程度较轻。但可出现麻醉意外、延迟性窒息、严重心律不齐,应立即给予心肺复苏。

## 九、电抽搐治疗的疗效评价

ECT可作为抑郁障碍初始治疗,也可在一系列药物治疗失败后进行ECT治疗。对难治病例一般有50%~70%有效率(Thase和Rush综述,1995)。那些严重抑郁障碍的病人,如精神病性抑郁障碍,在第一阶段抗抑郁剂治疗失败后,最好采用ECT,而不是再使用第二阶段的药物治疗。双侧ECT可能比单侧ECT更有效。根据一些症状改善情况,可以增加ECT的次数。但在一系列成功的ECT治疗后,TRD病人仍有较高的复发风险。有些个案报道认为,对电抽搐治疗无效的TRD病人,在经过电抽搐治疗后对抗抑郁剂的反应更好(Thase和Rush,1995)。Shapira等(1988)研究了12例病人,8例对电抽搐治疗无效,4例有部分疗效。在电抽搐治疗两月后,12例病人都对药物产生疗效(7例用氯米帕明,1例用马普替林,4例单用锂盐)。电抽搐治疗引起受体敏感性的变化可解释后来对药物的效应。

很少有关于ECT治疗无效的抑郁障碍研究。Sackheim等(1990)调查了ECT无效的抑郁障碍病人。发现在电抽搐治疗以前,那些对大剂量三环类抗抑郁剂(每天300~400mg)无效的病人对电抽搐治疗也无效,而那些对大剂量药物有部分反应的病人有时对ECT也有效。

(朱紫青)

## 附 其他治疗

### 一、颅磁治疗

跨颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)也被称为“无电极”电刺激,是一种新的物理治疗方法。1990年代初始应用于精神科临床研究,其治疗抑郁障碍的疗效和安全性有待进一步证实,各种技术指标也有待深入探索。目前研究结果显示,TMS可能将成为一种自ECT以来较有前途的新的物理治疗方法。

### （一）TMS工作原理和方法

其工作原理是：通过线圈的电流产生磁场，穿过皮肤、软组织和颅骨，在大脑神经组织中产生一股电流，引起神经元的去极化，从而产生生理效应。神经去极化也能被电抽搐治疗（ECT）所引起，但与 ECT 不同的是，磁场不会受到组织的折射或削弱，因此 TMS 的作用比 ECT 集中。

TMS 可以是单次的，也可以是多次的，后者被称为重复 TMS（rTMS）。如果刺激的频率超过每秒一次（1 Hz）则被称为快速重复 TMS（fast rTMS）。刺激部位依研究目的、治疗病种不同而异，多在顶叶和额叶。

### （二）TMS 治疗抑郁障碍的效果

鄧开放研究 自 Hoflich 等（1993）应用 TMS 治疗抑郁障碍以来，已有 20 多篇应用 TMS 治疗抑郁障碍的报道，共有 336 人次接受了该治疗。Hoflich 等报道的 TMS 治疗对 2 例难治性抑郁障碍没有显著效果。George 和 Wassermann（1995）对 6 例难治性抑郁障碍病人进行了 5 天的 TMS 治疗。结果是病人的 HAMD 总分平均下降 26%。Figiel 等（1998）采用同样方法治疗 56 例难治性抑郁障碍病人，显效率达到 42%。Conca 等（1996）比较了单用 5-HT 再摄取抑制剂（SSRI）与合用 rTMS 发现合用 rTMS 时起效较快。

鄧虚拟对照研究 Pascual-Leone 等（1996）采用虚拟（sham）对照，左侧背侧前额皮层（DLPFC）的 rTMS 治疗 5 天，发现对精神病性抑郁有显著疗效，17 人中有 11 人 HAMD 评分降低 50% 以上，优于药物或 ECT 治疗，而其他部位（右侧 DLPFC、顶叶）和虚拟的治疗均无显著疗效。George 等（1998）采用双盲对照交叉设计，用低强度（运动阈值的 80%）快速重复刺激左侧 DLPFC，对 12 例难治性抑郁障碍病人治疗 10 天，2 周时的 HDRS 评分下降 26%，显著优于虚拟对照组。

Klein 等（1999）的研究则发现右侧的低频 TMS 同样对抑郁障碍有效。他们将 71 例门诊抑郁障碍病人随机分成 rTMS 和虚拟治疗组，刺激频率为 1 Hz，强度为运动阈值的 110%，部位在右侧的 DLPFC，每天治疗一次，共 10 次。2 周末时，TMS 治疗组的显效率为 41%。这一结果对 TMS 治疗抑郁障碍的常规部位和频率提出了挑战。Nahas 和 George 等（1998）采用双盲平行对照设计，发现低频（5 Hz）的左侧 DLPFC rTMS 与高频（20 Hz）的效果相当，但是低频 rTMS 的危险性要小得多。

鄧与 ECT 比较研究 Grunhaus 等（1998）对 40 例住院抑郁障碍病人进行了与 ECT 的平行对照研究，16 例非精神病性抑郁障碍病人经过 4 周的左侧 DLPFC rTMS 治疗，疗效与 ECT 相当，但是 ECT 对精神病性抑郁的疗效更好。Pridmore 等对 22 例门诊抑郁障碍病人进行了 4 天的左侧 DLPFC 的 TMS 治疗，2 周末的 HDRS 评分降低 75%，与 ECT 治疗效果相当。

### （三）TMS 主要的不良反应

TMS 治疗时，把线圈放在病人的头皮上，不需要麻醉剂或镇痛剂，病人除了有时感到刺激部位有轻微的头颅痛和不适以外，通常没有不良反应，也不会遗留认知障碍。但是高强度、高频的 TMS 会引起紧张性头痛，服用阿司匹林可以缓解，高频磁刺激会产生噪音，有可能影响听觉阈值，戴上耳机即可避免。最严重的不良反应可能会诱发癫痫发作，但通常是自限性的，无永久后遗症。在使用低频 TMS 时，未见诱发癫痫的报道，因此低频治疗的潜力特别受到重视。

### 二、睡眠剥夺治疗

睡眠剥夺（sleep deprivation）疗法又称“觉醒治疗”（主要是避忌“剥夺”有非人道之嫌），用于抑郁障碍的治疗已有较长的历史。该疗法的作用机制不明，并非来自于基础研究，而是一种行之有效的经验疗法。一般说来，睡眠剥夺治疗的起效时间较快，有时可在 24 小时之内使抑郁症状戏剧性地减轻。具体方法是让病人当日白天经常活动，保持觉醒状态，晚上通宵不眠，次日白天仍保持觉醒，不午休，直至下午或晚上就寝为止，为一次治疗。每周剥夺一次或两次整夜睡眠，中间可间隔 2~3 天，症状改善后可逐渐延长间隔时间，一个疗程 8~10 次。适应证是中度抑郁，几乎无副作用。缺点是疗效的维持时间较短，且要取得病人特别的知情同意。在现今欧洲国家有些公立医院的住院服务中，“觉醒治疗”已变通地作为抑郁障碍病人集体行为治疗的一种常规性措施。

### 三、光照治疗

人的情绪、行为和生理功能受季节影响的现象,在我国古代医学文献中早有记载。至19世纪,西方医学才开始对之关注和探讨,并将与季节有关的心境障碍称为季节性情感障碍(SAD),多数表现为抑郁临床相。研究发现,季节变化时,人体接受日光照射的时间和强度也大不相同;而不同季节受日光照射影响的脑内褪黑色素,其分泌的生物节律又与情绪调节密切相关,尤其在冬季日照时间缩短似与抑郁障碍的发生有平行现象。故此,有人尝试让一些季节性情感障碍病人接受人工日光照射,旨在调节24小时节律变化的褪黑色素分泌,起到抗抑郁作用。有研究证据提示,光照治疗使实验组抑郁病人的HAMD减分率达到40%~75%。光照常剂量为每日2500勒克斯照射2小时,时间更短而强度相应更大的照射也有同样疗效,晨间治疗可能更好一些。应注意让病人的双眼均接受照射,仅由皮肤吸收光线的疗效较差。有人建议,对光照治疗有效的病人可持续治疗到春季,也可在秋季便开始预防性治疗。

#### 四、胰岛素治疗

胰岛素(Insuline)治疗用于精神科起始于20世纪30年代,除用于精神分裂症病人的“胰岛素昏迷治疗”外,对于难治性抑郁综合征主要采用“胰岛素低血糖治疗”。具体实施方法为:治疗前一日晚餐后禁食,次日晨6~7点时空腹肌内注射很小剂量的胰岛素(4~8u)。约一个半小时后,当达到低血糖症状时主要表现倦怠、出汗、流涎、烦躁等自主神经系统的轻度亢进,或意识仅呈现朦胧混浊状态。多数情况下自饮糖水或进半流质饮食(必要时可注射0.5~1.0mg升血糖素)终止治疗。通常每周6次,30~50次为一疗程。

(朱紫青)

## 第五节 抑郁障碍的长期治疗

有资料显示,即使首次抑郁发作的病人治疗有效,但也有半数以上的病人要面临复发的窘境。而且再次反复后的复发概率远远升高,有资料显示一次以上复发的病人的发作危险度比无既往史的病人要高出14~18倍,有过2次以上病情复发的病人,再次反复的概率为90%。18~44岁是发病的高峰期,65岁以后逐渐减少。

然而,目前对于抑郁障碍的诊断与治疗情况不容乐观。抑郁障碍的漏诊和误诊率很高,尤其在综合性医院非精神或心理专科的门诊病人中时有发生。这往往会导致延迟治疗时间,使疾病慢性化,还会使得抗抑郁药物的使用极不规范。临床医生往往更注重治疗的短期效益和经济效益,忽略了抑郁障碍的特点,以至于使抑郁障碍的复燃与复发率居高不下。另外,人们对于精神科知识的普遍缺乏,使得抑郁障碍的识别与求诊显得更为困难。只有大约1/3的重度抑郁障碍病人需求治疗,约1/2的病人认识到自己的疾病状态并且主动参与一些形式的治疗。另一方面,只有1/4的抑郁障碍病人得到足量足疗程的抗抑郁药物治疗。因此,在临床上约有70%的抑郁障碍病人没有得到恰当的治疗,而据目前的研究结果证明,约85%的抑郁障碍如果及时治疗的话,是能被治愈的。

抑郁障碍的长期治疗一直为医学界所相对忽视,所以抑郁障碍的预后很差,有研究预测它将会成为今后几年中残疾的首要原因。目前许多针对抑郁障碍的长期治疗策略并非是最优化的,药物的滥用也成为了一种相当严重的现状,这种做法既不安全、也得不偿失。临床上频繁换药的现象比比皆是,诊断不明确即给予抗抑郁治疗,这样做既浪费了社会的资源,同时造成许多病人的疾病迁延不愈,有些则胡乱使用抗抑郁药物,造成病人不必要的经济损

失。有时临床医生还往往会忽略对病人做出适当的解释,使得病人“在黑暗里摸索”,由于对副反应的不了解,往往产生紧张、焦虑的状况,这样也就更谈不上心理治疗了。

总而言之,由于临床医生对抑郁障碍的识别能力有限,难免会产生各式各样的错误。而病人由于种种原因对抗抑郁药物的本质还不了解,往往会停药。显然,目前还没有形成一项统一的有效的生物治疗的策略,但临床医生应该学习和熟练掌握抑郁障碍的长期治疗策略。

## 一、长期治疗的重要性

对于一种慢性疾病,它的治疗目标大约有3种:①急性期的症状缓解;②尽可能减少对生命质量的损害;③防治疾病的复发。抑郁障碍的治疗目标也不外如此。首先,临床医生要立足于减轻或消除抑郁障碍的症状或体征;其次,要尽可能恢复病人病前的角色和社会功能;最后,减少复燃或复发的危险性。可以这样说,我们希望使用恰当的药物治疗来改善抑郁障碍病人的整体情况(图3-5)。

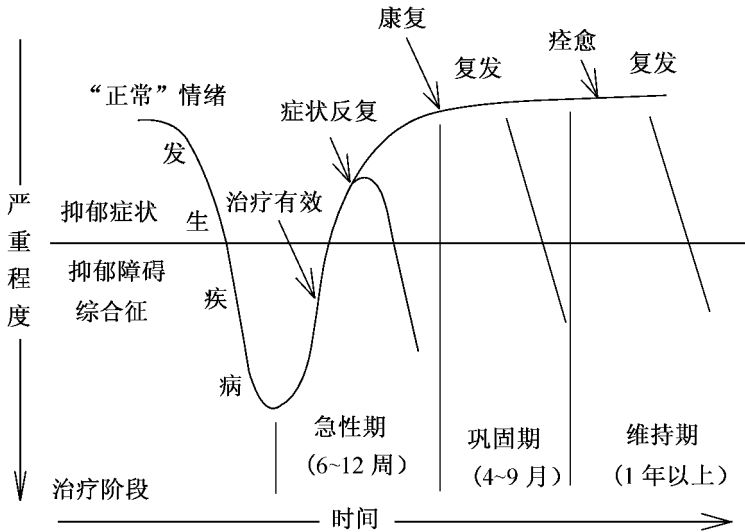


图 3-5 抑郁障碍的治疗和病情演变

临床上经常提到两个术语,它们和抑郁障碍的预后密不可分——复燃与复发。复燃是指在本次抑郁发作症状消失后的一段时间内,以前所存在的临床症状又重新出现,复发则是另一次新的发作,并非原来症状的重现。临床上很难在时间上对复燃与复发划分一个明确的界限。从理论上说,通过急性期治疗得到缓解的病人,在巩固治疗阶段如果发生症状的重新出现,称之为复燃;在维持治疗阶段如果有一次抑郁的发作则称之为复发。临床上为了便于选择,一般将在疾病好转后4~6个月内再次出现原来的症状称为复燃;疾病好转后至少6个月以上不再出现症状,且社会功能也获得恢复,若再有抑郁发作则称为复发(表3-25)。两者的区别对于临床评价药物的疗效有很重要的意义。

临床研究表明,症状好转后的1个月是易感期,如果此时中断巩固治疗,很有可能使症状重新出现。积极的抗抑郁药物治疗与安慰剂对照提示存在显著性差异,前者的复燃几率明显减少,研究也提示有效的抗抑郁药物相对于安慰剂来说,可以降低50%的复发率。所以,复发的抑郁障碍病人应接受抗抑郁剂的长期治疗,多次复发的病人可能需要终生服药。

各种抗抑郁药物如：米帕明、单胺氧化酶抑制剂、氟西汀、帕罗西汀以及舍曲林等都是有效的长期治疗药物。

表 3-25 影响复发的危险因素分析

研究因素	Z 值	P 值
分析所有影响因素		
治疗方法	0.14	0.88
性别	0.04	0.97
当前年龄	0.10	0.92
发病年龄	1.50	0.13
病期	2.32	0.02
发作次数	3.12	0.002
治疗方法与发作指数分层分析		
治疗方法	1.29	0.2
预防性治疗指数的复发	3.56	0.000 4

## 二、抑郁障碍为什么需要长期治疗

大致有以下几点理由：①单相和双相抑郁具有很高的复发率；②每次新的发作都会增加下次发作的危险性；③缓解期的时间会随着复发次数的增加而缩短；④每次发作后病人的生命质量和致残程度更加恶化；⑤抗抑郁药物的治疗效果会随着复发或病情加重而逐渐降低；⑥抗抑郁药物的躯体副反应逐步增多。

事实证明，25%中断巩固治疗的抑郁障碍病人在2个月内疾病会复燃，超过1/3的病人在症状消退后一年内复发；成人病人的复燃多发生于治疗后的前4个月，老年病人则多发生于12个月以后；一次重度抑郁发作后有50%的机会复燃，此后复发的危险性达到90%。这些数据都表明抑郁障碍的复发率非常高，大抵有以下几种相关的危险因素：

### （一）复发性抑郁障碍

多次复发的病人，其抑郁障碍的复发危险性成倍增高，且社会功能明显受损，疾病呈现慢性进程。

### （二）先前有过心境恶劣

先前心境恶劣的病人，有部分与抑郁障碍具有同病率，且病人的社会功能一直受其心境影响，现在主张心境恶劣的病人也需要长期治疗。

### （三）较长的急性期治疗时间

急性期治疗时间长，说明病人的症状学特征有自身的特点，这与抗抑郁药物起效慢是有区别的，病人的抑郁症状多不典型，情绪低落和抑郁障碍的“三低症状”较少见。

### （四）较严重的抑郁障碍

严重抑郁障碍病人的恢复情况较差，总是残留一些症状，且有研究提示此类病人更需要维持治疗，一般SSRIs有较好的疗效。

### （五）残留抑郁症状(图 3-6)

有残留症状的抑郁障碍6个月后的复发率明显高于无残留症状者。

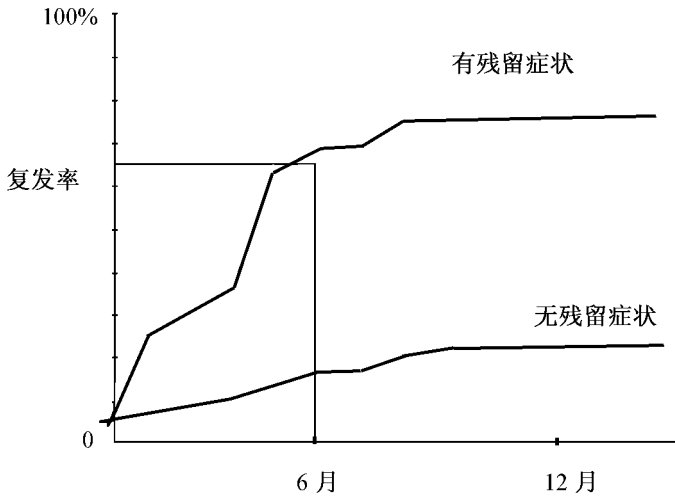


图 3-6 残留症状与复发率的关系

### (六) 人格和社会因素

这一方面的影响涉及面广,不同的人格与不同的社会因素组合会产生不同的效果,这需要临床医生在治疗中建立良好的医患关系,并帮助病人在生活中做出正确的应对策略。

所以,对于抑郁障碍病人来说,无论是首次发作还是再次发作都有长期治疗的必要,这对于预防复燃和复发都有很重要的意义。用抗抑郁药物维持治疗可以降低抑郁障碍的复燃和复发率,尽可能地减少复燃和复发对于每一个抑郁障碍病人都有莫大的裨益。

## 三、抑郁障碍长期治疗的策略

抗抑郁药物必须在起效后继续治疗,一般抑郁障碍病人的长期治疗策略分为三个阶段:

① 急性期:消除症状;② 巩固期:预防复燃;③ 维持期:预防复发。目前,临床上可供选择的抗抑郁药物品种很多,除了三环类、四环类以及单胺氧化酶抑制剂以外还有很多新型抗抑郁药。最为人们所熟悉的是 SSRIs(代表药物为氟西汀),但除此以外还有 NDRI、SARI、SNRI、NSRI、NaSSA 以及罗利普兰、达体朗等。所以急性期,药物的选择显得很重要,根据不同的临床特点选择不同的药物(表 3-26)。

表 3-26 新型抗抑郁药物的临床特点

名称	临床特点
选择性 5-HT 回收抑制剂(SSRIs)	疗效与三环类相似,副作用较三环类轻。
去甲肾上腺素—多巴胺回收抑制剂(NDRI)	剂量较大时,有诱发癫痫的可能。
5-HT 拮抗/回收抑制剂(SARI)	拮抗 5-HT <sub>2</sub> 受体,无抑制性欲的不良反应。阻断 H <sub>1</sub> 受体,嗜睡、震惊作用很强。
选择性去甲肾上腺素回收抑制剂(NSRI)	
5-HT—去甲肾上腺素回收抑制剂(SNRI)	双回收,用于治疗难治性抑郁障碍。
NE 和 5-HT <sub>2</sub> 选择性拮抗剂罗利普兰	拮抗 5-HT <sub>2</sub> 受体,无抑制性欲的不良反应 拮抗 5-HT <sub>3</sub> 受体,没有焦虑的不良反应 拮抗 H <sub>1</sub> 受体,出现镇静嗜睡和体重增加的不良反应

### (一) 预防复燃与复发

很多研究致力于探求抑郁障碍长期治疗的巩固时间,WHO推荐治疗为:症状缓解后,至少巩固治疗6个月,然后逐步停用;英国皇家精神科学院主张巩固治疗4~6个月;美国APA则主张巩固治疗6~9个月。Angst称,第一次发作后维持治疗3年;WHO则认为病人有一次以上严重发作,且过去5年内有几次严重发作,应继续使用急性期有效的抗抑郁药物,英国皇家精神科学院的观点与此相同。

一项多中心研究提示,首先,急性期治疗需要8~12周,目标是控制抑郁症状;其次,巩固治疗需要在抑郁症状消退后继续4~9个月,这是因为如果中断治疗在此后的几个月内会有40%~60%的复燃危险性,在此,推荐病人长期维持治疗,预防抑郁的复发。

维持治疗的对象包括以下几种情况:①至少3次的重度抑郁发作或至少2次发作伴有心境障碍的家族史;②快速循环型心境障碍病人;③老年起病的病人;④严重的发作;⑤本次发作前5年内至少有2次发作。

有一项研究认为,急性期治疗12周成功后,尚需至少26周的治疗期。目前推荐在巩固治疗后仍需要4~6个月的维持治疗,即使病人在巩固治疗后完全缓解也应该用此方法预防抑郁障碍的复发。

除了长期治疗的持续时间,还有一个问题一直困扰着精神科的专家。在维持治疗时究竟使用怎样的剂量才合适?很多临床研究对这一问题产生浓厚的兴趣,结果表明各种抗抑郁药物在此方面的结果各不相同。一般来说,三环类抗抑郁药物在维持治疗时可适当减低剂量至急性期治疗剂量的一半,但应注意逐渐减量,不过有文献报道,增加三环类抗抑郁药物的维持剂量可以更进一步降低抑郁障碍的复发率。至于新型的抗抑郁药物SSRIs来说,一般用有效治疗剂量维持,例如氟西汀20mg/d就可以达到很好的效果。据此,英国剑桥大学Paykel & Priest提出如果药物副作用不太大,持续治疗的剂量应接近临床的有效剂量,不应突然减量。

### (二) 抑郁障碍长期治疗所面临的挑战

药物依从性 面对治疗,令临床医生头痛的经常是病人的依从性。那么什么叫做药物依从性呢?我们认为这是处方剂量与病人实际服用剂量的一致性。在美国,28%的病人在第一个月即中断药物治疗,其中多数在治疗的前2周发生。44%的病人在3个月内中断药物治疗。对抗抑郁药物治疗的依从性很差,12周治疗后,依从率低于40%(表3-27)。

表 3-27 6个月抗抑郁药物治疗完成率的比较

药 物 名 称	6个月治疗完成率
氟西汀	45%
舍曲林	25%
帕罗西汀	22.3%

依从性的重要性包括:①病人的依从性对长期治疗至关重要;②所有的慢性疾病,如糖尿病和癫痫,在治疗中都有依从性方面的问题;③依从性差的危险因素包括教育程度低、交通不便、配药困难和遗忘;④依从性必须得到有规律地评估和强化。

既然服药依从性对于抑郁障碍治疗的效果相当重要,为什么依从性如此差呢?可能存在以下几种原因:①病人自我感觉良好;②不能耐受副反应;③非处方药物;④感觉药物治疗无效;⑤忘记服药。

有研究提示,89%的病人认为不治疗抑郁障碍也会消失,59%的病人认为抗抑郁药物会改变人格,56%的病人认为只需要在感觉不好时服药,98%的病人认为感觉较差时可以自行加药,84%的病人认为感觉较好时可以自行减药(表 3-28)。这些情况都是因为病人对于抑郁障碍知识的缺乏所致,因此,临床医生在药物治疗的同时要注重心理治疗或健康教育的必要性,介绍一定的心理卫生知识、解释药物的副反应以及纠正病人对抑郁障碍的曲解都显得尤为重要。

表 3-28 抑郁障碍病人放弃治疗的原因

原因	病人支持率
感觉良好	55%
副反应	23%
害怕产生药物依赖	10%
不适感	10%
缺乏效果	10%
“我自己会处理”	9.0%

**安慰剂效应的影响** 临床上面临另一个重要的问题是安慰剂效应。当我们用抗抑郁药物和安慰剂对照,治疗急性期的抑郁障碍病人,会发现 2/3 的抗抑郁药物组病人获得好转,1/3 的对照组病人也获得好转。可以认为药物组中有一半的好转者可能是由于安慰剂效应。我们可以用这样的方法来区分,起效快的病人可能源于安慰剂的作用,起效较慢者则源于药物的作用,这是因为抗抑郁药物的半衰期较长,起效时间在 1~2 周以后。也可以这样说,延迟发生且能够持续作用的效应多为药物作用,而起效快、不能持久的效应则为安慰剂的非特异性作用。巩固治疗对于使用药物并有疗效的病人有较好的效果,而对于安慰剂效应的病人则效果较差,这可以用来解释为什么巩固治疗中仍存在一定的复燃或复发率。一些复燃是由于在巩固治疗期间,安慰剂效应消失,而不是药物作用无效。所以在考虑复燃的原因时不能忽视起始的效应不一定是药物的直接作用。

**症状学问题** 临床上还发现,病人症状的差异对于治疗的效果也有影响。病情缓解较快的指征为悲观、自我评价过低,双相、原发性抑郁;病情缓解较慢的指征为继发性抑郁、幻觉、妄想与情绪不协调的精神症状,神经症性人格,疑病症状,恐怖性回避、强迫症状,阳性家族史、过多生活事件,女性甲状腺疾病,离婚、独身、婚姻不幸。

以上的各种情况,都是在抑郁障碍的长期治疗过程中发现的,但是其中的很多细节尚未阐明,对于依从性目前临床上还有很多工作可做,主要是鼓励普及精神科知识。而对于安慰剂效应和症状学等问题,还需要科研工作者进一步努力。

#### 四、SSRIs 与 SNRI 等新型抗抑郁药对抑郁障碍长期治疗的作用

理想的抗抑郁药应该较为安全、有良好的耐受性、疗效满意以及价廉。SSRIs 是最早应用于临床的新型抗抑郁药,它的治疗效果与传统的三环类药物相似,但副作用明显要小,且服药剂量固定,从而改善了病人的服药依从性,受到广大临床医生及病人的喜爱。

SSRIs 的药物半衰期相对较长,安全性较好这可能会延迟病人复燃的发作和提高服药的依从性。德国的研究统计结果提示,SSRIs 长期使用的医疗费用较三环类低达 30%。这



是因为这类药物依从性比三环类要好,减少了处理药物不良反应的支出;同时住院率下降,住院费用也低,这其中还不包括其他经济成本的损失。从长远利益来看,SSRIs和SNRI治疗抑郁障碍更有效,药物不良反应更少,病人依从性高,住院率低。

目前临床上更多的医生愿意选择SSRIs和SNRI等新型抗抑郁药治疗抑郁障碍,这是因为它们的不良反应较少,即使过量安全性也好。正因为如此,这些新型抗抑郁药已作为第一线抗抑郁药推荐,适用于青少年、老年人,以及伴有躯体疾病的病人。另外,它们的治疗指征较为广泛,不仅可以治疗典型的抑郁障碍,而且可以治疗除抑郁障碍以外的多种精神障碍(表3-29)。

表 3-29 SSRIs和SNRI临床治疗与抑郁障碍有关的使用指征

伴有焦虑和失眠症状的抑郁障碍  
老年期抑郁障碍  
不典型抑郁障碍  
激越型抑郁障碍  
伴精神病性症状的抑郁障碍  
三环类抗抑郁药难治的抑郁障碍  
合并内科疾病的抑郁障碍

## 五、小结

抑郁障碍是一种常见的疾病,其慢性特征及致残性都会对整个社会和病人造成重大的影响,尤其是改变了病人的生存质量。抑郁障碍的治疗因此也受到医学界的关注。目前临床上的抗抑郁药物有很多,但是对这些药物的应用方法却不很规范,这主要是因为临床医生未受到系统的精神科专业培训,对精神科基础知识缺乏所致。目前对抑郁障碍治疗的核心目标已转移到三个方面,不仅要消除症状、改善社会功能,还要防止复燃和复发。所以科学家们经过研究提出了抑郁障碍的长期治疗策略。我们主张将抑郁障碍的治疗分为三个阶段,即急性期治疗、巩固治疗和维持治疗。长期治疗的持续时间各个研究机构的结果有所不同,但大都相仿,一般来说,症状消失需要巩固治疗大约6个月的时间,此后首次发作的病人需要至少半年的维持治疗。治疗的剂量主张采用有效的治疗剂量。除此以外,长期治疗还面临着很多的困难,主要是服药依从性、安慰剂效应以及病情缓解的快慢。这些仍然需要我们长期的工作才能有所收获。

当然,抑郁障碍的长期治疗也不能离开非药物治疗,尤其对于依从性的改善,必要的解释与指导会大有裨益。心理治疗方法的应用有诸多好处:改善医患关系、增加病人对医生的信任度、提高病人的自知力、增加治疗的信心以及改善治疗的协作与共同参与关系等等。总之,抑郁障碍的长期治疗有着广阔的前景与潜力,还有许多方面是我们尚未涉足,了解不深的。例如,各种不同类型的抑郁障碍病人,其治疗手段有何差异与针对性,难治性抑郁障碍的缓解问题,抗抑郁药物不同的机制至今尚未完全阐明等等,这些都有待于我们去进一步研究与探讨。

(季建林)

## 附 慢性抑郁的治疗规则系统

在20世纪90年代,据报道慢性抑郁的患病率为3%~5%,在美国慢性抑郁占抑郁障碍的30%~

50%。因此,近年来慢性抑郁的治疗正日益受到关注。基于循证医学知识和国际专家的一致意见,Trivedi和Kleber(2001)复习了41篇近代文献,发现病程持续2年或2年以上的慢性抑郁包括了4种亚型,并提出了一种Texas药物治疗慢性抑郁的规则系统。该系统推荐在治疗慢性抑郁时应逐步分阶段进行。第一阶段进行单一、渐进的药物治疗,药物可用选择性5-HT再摄取抑制剂、奈法唑酮、安非他酮缓释剂、文拉法辛、米氮平或心理治疗。以后的治疗包括联合治疗、电抽搐治疗、非典型抗精神病药物和其他新治疗方法。对重度抑郁采取综合的治疗规则系统可使疗效更佳。

### 一、慢性抑郁的亚型

慢性抑郁包括4种亚型:①心境恶劣;②慢性重度抑郁障碍;③心境恶劣伴有重度抑郁障碍(双重抑郁);④发作间期恢复不完全的重度抑郁障碍。图3-7提供了这些临床表现如何发生的图样。

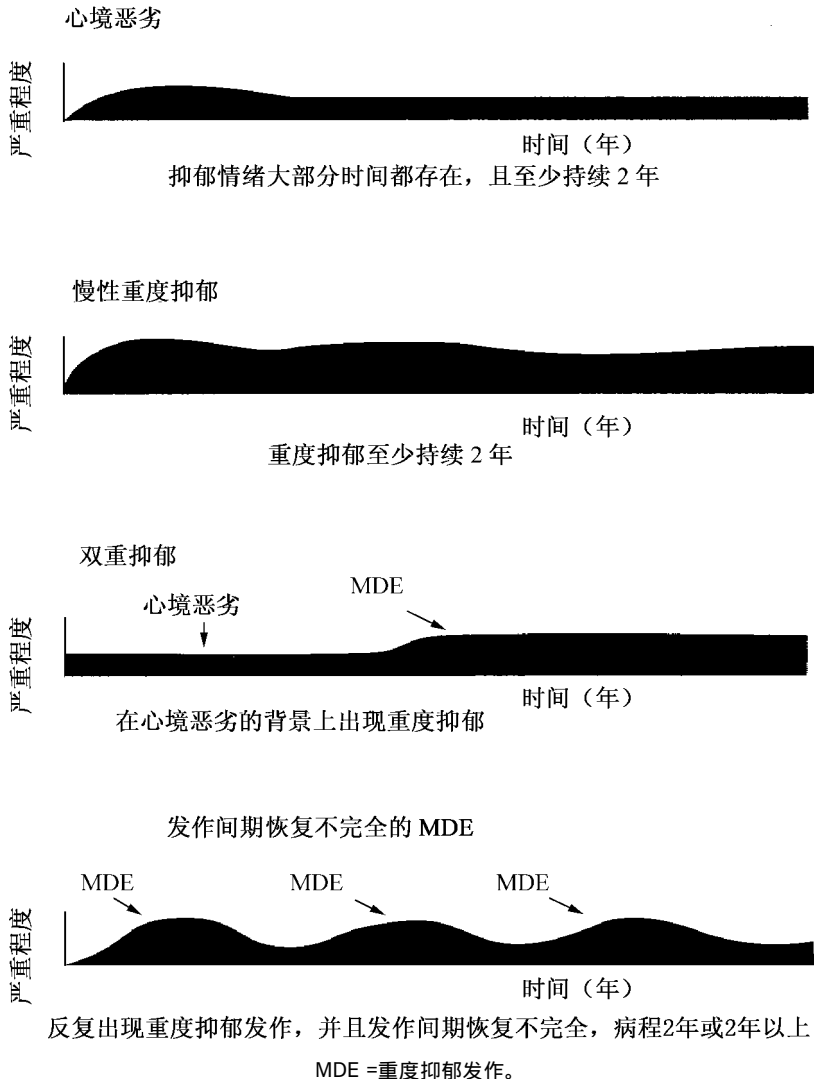


图 3-7 慢性抑郁的临床表现

### 二、慢性抑郁的若干基本概念

#### (一) 定义

心境恶劣的特征是在2年或更长的时间内病人大部分时间都处于较低水平的抑郁情绪。慢性重度抑郁是重度抑郁至少持续2年。双重抑郁是在心境恶劣的基础上出现重度抑郁发作。与另外3种慢性抑郁

亚型相比,双重抑郁预后最差。发作间期恢复不完全的 MDE,其特征是反复的重度抑郁发作,并且在发作间期没有完全恢复。据估计,25%的急性 MDE 病人既往存在心境恶劣。另外,20%的急性 MDE 病人 2年内不可能恢复,12%的病人 5年内不可能恢复。

## (二) 复发和反复发作的易感性

临床医生治疗抑郁障碍最关心的问题之一是急性发作后的高复发率和反复发作。长期预后差的最主要预测因素是抑郁症状的不完全恢复。即使积极治疗 6 个月后,高达 50% 的病人亦不能达到完全恢复。一项长达 12 个月的随访研究表明在初级保健机构中,抑郁障碍的复发率为 37.1%,复发的重要危险因素为在开始抗抑郁药治疗 7 个月后,持续存在阈下症状;有多次抑郁发作史,慢性心境症状持续 2 年。

一旦获得痊愈,抑郁障碍在头两年内复发的危险性为 40% 以上,15 年之后超过 80%。有过一次抑郁发作的病人再次复发的几率为 50%,有过两次抑郁发作者则上升为 70%,3 次抑郁发作者为 90%。

在一项为期 10 年的纵向研究中,近 2/3 的病人再次出现重度抑郁发作。复发的可能性随终生抑郁发作次数的增多而增高,每次连续发作约增高 16%。但亦有证据表明,随着恢复期的延长,复发率降低,这提示了充分治疗的重要性。

## (三) 残留阈下症状是反复发作的指征

重度抑郁发作(MDE)恢复后残留的阈下症状是快速或经常复发的一个重要临床指征。恢复后长期残留阈下症状者,其反复发作的频率较无症状者快 3 倍,复发的频率快 5 倍。任何抑郁发作(心境恶劣、轻性抑郁、MDE)的反复发作在残留阈下症状的恢复期病人中要快 12 倍。34% 的无症状者在随访期仍保持无症状,而残留阈下症状者只有 7.7%。对于有残留症状及多次慢性抑郁发作的病人,恢复正常的间歇期缩短了 7 倍。

总之,研究者发现 MDE 恢复后有残留阈下抑郁症状的病人病情更严重,病程迁延,MDE 更易反复发作及导致慢性化,好转期及无症状期更短。积极治疗抑郁症状对良好的长期预后是必需的。

## 三、慢性抑郁的治疗

抑郁障碍的有效治疗包括 3 个基本阶段。急性期在治疗的第 6 到 12 周,此时应积极治疗抑郁障碍。随着抑郁症状的缓解,病人进入继续治疗期,此期大约一直持续到治疗开始后的第 12 个月,这对于预防复发是很重要的。维持期大约开始于治疗后一年,可能持续终生,旨在防止抑郁的反复发作。所有治疗阶段的计划都应包括病人教育、长期计划、选择合适的治疗。治疗的最终目标是使病人症状全部康复,恢复心理社会功能。

抑郁是可以治疗的障碍,在抑郁病人中有 60% ~ 80% 的治疗是成功的,因此,接受治疗的病人康复的几率很大。在 MDD 治疗中,保健护理者不仅应该尽量使症状完全康复,而且应该改善病人生活质量,预防复发和反复发作。MDD 治疗一般包括抗抑郁药治疗或心理治疗,新的证据表明同时接受 2 种治疗者预后可能更佳。但是,任何治疗的效果在很大程度上依赖于临床医生作出正确诊断、给予有效剂量(当需用抗抑郁药时)、保持适当随访的能力。

### (一) 慢性抑郁的药物治疗效果

抗抑郁药在慢性抑郁的急性期、继续治疗期和维持期是有效的。为了选择适合病人的最佳药物,保健护理者必须考虑许多因素:病人对该药的既往反应、药物相互作用、短期和长期效果、病人对药物的倾向性、依从性、共病性(内科或精神科)以及治疗费用。例如,当病人合并慢性内科疾病如心肌梗死、糖尿病或中风时,临床医生应考虑到抗抑郁药对 2 种疾病的影响。临床医生治疗慢性抑郁面临的另一个挑战是寻找一种对急性期和长期治疗均有效的药,不推荐只能缓解急性期症状的药是因为这些药对于治疗慢性抑郁无实质作用。

最后,选择一种病人能耐受的药物也是成功治疗所必需的。因此,选择药物时,临床医生应考虑到副反应谱。维持治疗要求病人服用急性期有效治疗的同等剂量。另外,病人良好耐受药物与其高依从率相关。因此,病人对药物的耐受性也很关键。

近来的临床试验发现有几种药物可有效治疗慢性抑郁(表 3-30)。这些药物有着不同的作用机制,包括米帕明、舍曲林、去甲米帕明和奈法唑酮。Thase 等比较了舍曲林和米帕明治疗心境恶劣的效果:舍曲林治疗组 47% 完全缓解,米帕明治疗组 39% 缓解。服用舍曲林治疗的病人不仅缓解率高,且因副反应导致的脱落率也低。在另一项研究中,Kocsis 等发现与安慰剂相比,舍曲林与米帕明均有明显的治疗效果。

Cornell进行了一项关于慢性抑郁的长期研究:病人在急性期和继续治疗期服用米帕明,然后在2年的维持治疗中,随机分配到去甲米帕明组或安慰剂组。在第2年末,服用去甲米帕明的病人复发的情况较服用安慰剂的病人明显减少。

表 3-30 慢性抑郁治疗中抗抑郁药的剂量方案

类 型	药 物	起始靶剂量 mg (血药水平 ng/ml)	最大剂量 mg (血药水平 ng/ml)	推荐服用时间
选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRI)	西酞普兰	20	60	晨 服
	帕罗西汀	20~30	40~60	晨 服
	舍曲林	50~100	150~200	晨 服
	氟西汀	20	40~80	晨 服
三环类抗抑郁剂 (TCA)	阿米替林	150~200	300	每日分次服
	氯米帕明	100~150	250	每日分次服
	去甲米帕明	150(>125)	300	每日分次服
	米帕明	150(+去甲米帕明 >200)	300(200~400)	每日分次服
	去甲替林	75~100(50~150)	150(50~150)	每日分次服
新一代抗抑郁药	阿莫沙平	200~300	400	每日分次服
	安非他酮缓释	200~300	400	2/d < 200mg/次
	安非他酮	225~300	450	3/d < 150mg/次
	米氮平	30	60	每日分次服
	奈法唑酮	200~400	600	2/d
	文拉法辛 文拉法辛缓释	150~225 75~150	375 225	2/d 1/d
单胺氧化酶抑制剂 (MAOI)	苯乙肼	45~60	90~120	1/d~3/d
	超环苯丙胺	30~40	60~80	1/d~3/d

在一项大型多中心慢性重度抑郁和双重抑郁的研究中,病人在12周的急性治疗期被随机分配到米帕明组和舍曲林组。在继续治疗期,治疗有效者继续服用原分配的治疗药物,对治疗无效者换用药物。在78周的维持治疗期,服用米帕明的病人继续服用米帕明,而服用舍曲林者随机分配到舍曲林组或安慰剂组。在急性期和交叉期中,共有228名完全缓解,158名效果满意,77名无效。完全缓解的病人在继续治疗期67%完全缓解,18%疗效满意。158名治疗开始疗效满意的病人在继续治疗期47%完全缓解,33%维持满意疗效。本研究提示:延长积极治疗的时间可促进症状的完全缓解。

完成急性期治疗的病人中,舍曲林的总有效率为52%,米帕明为51%。两组均约有40%的病人在急性治疗结束时症状完全缓解。服用舍曲林后完全缓解的病人中有67%继续保持无症状,而米帕明组有71%维持症状缓解。部分有效的病人在继续治疗期,43%服用舍曲林后完全缓解,而41%服用米帕明者无症状。对于2种药物,少于20%的完全缓解者出现症状反复发作。另外,与安慰剂相比,舍曲林明显降低抑郁障碍的反复发作。

虽然维持治疗的目的是为了预防抑郁障碍反复发作,但维持服用足量的有效药物通常不能完全预防抑郁症状的反复发作。幸运的是,这很少导致抗抑郁药疗效的完全丧失,尚明了这种现象发生的原因。需要指出的是,症状的反复发作并不意味着疗效的丧失。

由于心理社会应激、物质滥用、药物相互作用或病人经历其他生活改变等因素,症状可能复发。对于维持治疗中疗效确已丧失的病人,临床医生可有如下选择用于预防完全复发:增加或减少病人目前药量,

换用同类或不同类的药物,增加药物,合用抗抑郁药或加用心理治疗。首选药物无效的病人中有60%的几率对再次选用的不同种类抗抑郁药有效。

### (二) 慢性抑郁的心理治疗效果

虽然对心理治疗和抗抑郁药作为治疗重度抑郁的手段进行了大量研究,但心理治疗对慢性抑郁的效果,直至最近才开始。目前已有临床对照试验研究证实,合用心理治疗和药物治疗是慢性抑郁病人的最佳选择。

一项关于680名抑郁病人的研究报道指出,抗抑郁药奈法唑酮与认知行为治疗分析系统(CBASP)合用比单一治疗效果更好。在治疗的头4周,奈法唑酮单一治疗比单用CBASP起效更快、更有效。但在急性期治疗的12周末,CBASP和奈法唑酮单一治疗照样有效,CBASP有效率为52%,奈法唑酮为55%,可与舍曲林、米帕明、去甲米帕明治疗慢性抑郁的效果相媲美。但是,同时接受药物治疗和心理治疗的病人的有效率为85%,因此,推测联合治疗效果较佳的原因可能是抗抑郁药的快速起效与心理治疗的延迟效果相结合的缘故。

### (三) 残留症状的治疗

有证据表明,精神药物治疗成功后合用认知行为治疗(CBT)可明显减少残留症状,因此降低复发率。CBT可全面降低伴有残留症状的抑郁病人的疾病严重程度,减少心理因素如自卑感、无望感及罪恶感,并改善病人的社会功能。Paykel等发现在17个月的维持治疗期,CBT明显降低复发率。虽然继续抗抑郁药治疗,47%的病人症状复发,但合用CBT后,复发率可降低到29%。

### (四) 对病人的教育

对病人的教育是治疗慢性抑郁的必要组成之一。长期抗抑郁药维持治疗对于防止病人抑郁症状复发是必要的。但不幸的是,康复的抑郁病人中,至少有一半既没有接受预防措施,也没有被告知预防性治疗的重要性。当症状开始缓解时,病人倾向于中断治疗,因此,在治疗一开始就应教育病人要准备接受长期治疗。另外,向病人介绍抗抑郁药治疗的副反应也可增加病人的依从性。抗抑郁药最常见的副反应包括睡眠障碍、体重增加和性功能障碍。如果病人了解了副反应的有关知识,那么当其出现时,一般不会中断治疗。

### (五) 药物治疗对心理社会功能的作用

一些研究表明,对重症抑郁病人,抗抑郁药除对减轻症状有效外,还能改善病人的心理社会功能和生活质量。一项研究发现,药物治疗不充分或无效者的社会功能损害会持续存在,而达到完全缓解者的社会功能改善程度几乎可恢复到正常水平。

对慢性化的心境恶劣病人,即使社会功能缺陷存在数年,长期药物治疗也可为其提供明显的裨益。若连续治疗6个月,心境恶劣与双重抑郁的心理社会功能改善程度基本相当。

## 四、慢性抑郁的治疗规则系统[ Texas药物规则系统(TMAP)的修订 ]

根据循证科学知识和国际上多数专家意见,为了简化和优化药物选择,图3-8展示了一种新近(2001)推出的慢性抑郁治疗规则系统。具体的治疗规则,分阶段、分步骤地提供了数个疗效相当的选择策略,每一步都有一定范围的关键选择决定点(CDPs)。

### (一) “6阶段治疗选择策略”的说明

阶段1 药物选择包括选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRIs)、奈法唑酮、安非他酮缓释剂、文拉法辛及米氮平。所有这些药物因为疗效好,副反应小而易于接受,顺应性好。

医生可根据病人既往史、目前症状及个人倾向选择任一种药物。另外,单独心理治疗也可作为一种选择。如果在CDPs病人仅对药物有部分疗效,那么应增加剂量,或者联用锂盐、甲碘胺、丁螺环酮或心理治疗。

阶段2 推荐将三环类抗抑郁药(TCAs)作为单一治疗的选择。之所以后选TCAs是因为其副反应多,过量时毒性大。在第二阶段经过足量抗抑郁药治疗后,若需要可加用药物治疗。阶段2增加的药物包括不典型抗精神病药以及上述药物,目的是加强病人在CDPs的疗效。

阶段3 使用联合治疗,包括2种抗抑郁药(TCA+SSRI,SSRI+安非他酮,SSRI+奈法唑酮,SSRI+米氮平或安非他酮+奈法唑酮),抗抑郁药和抗精神病药(如SSRI+奥氮平),或抗抑郁药和心理治疗。

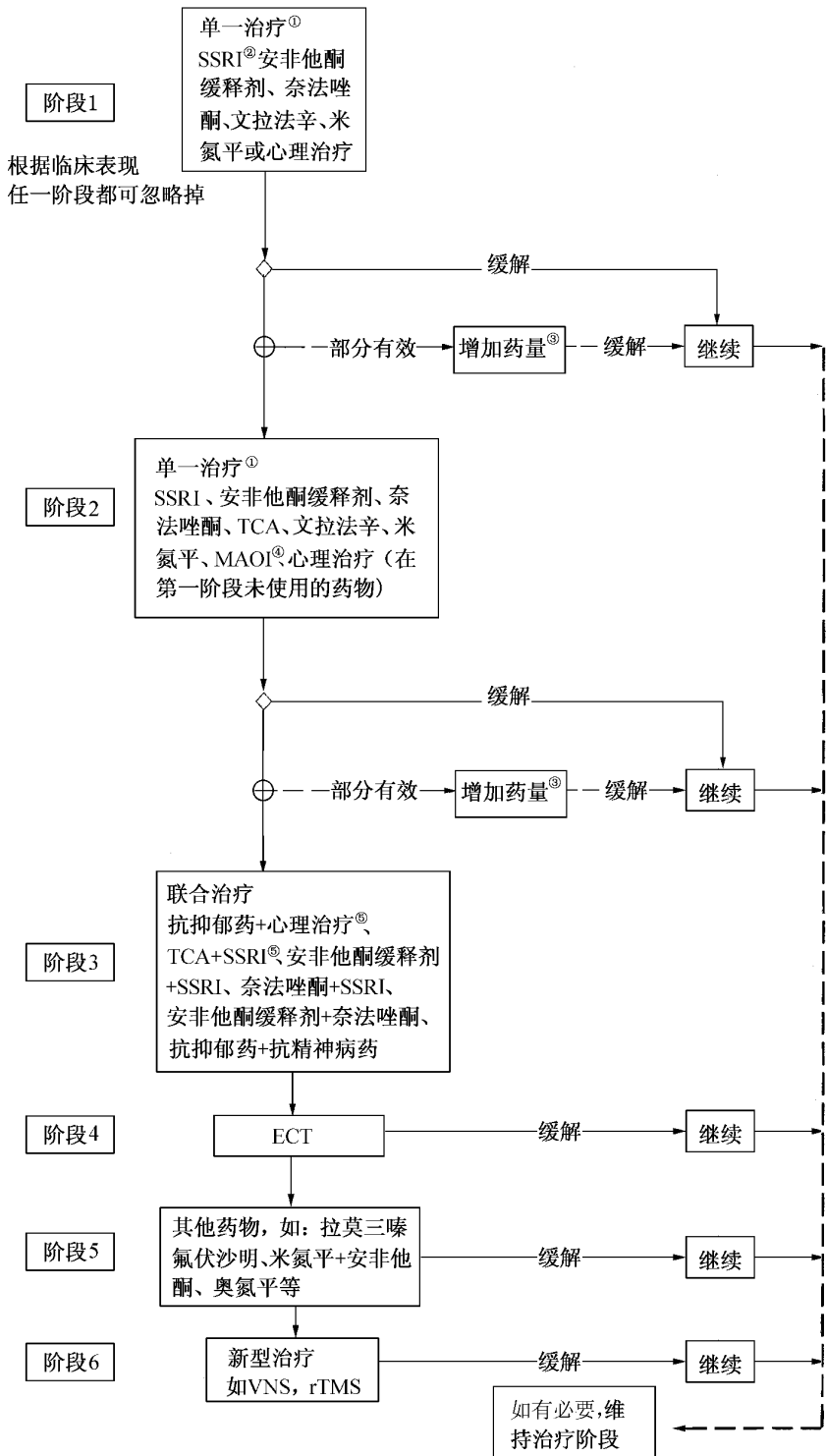


图 3-8 慢性重度抑郁的治疗规则系统(Texas药物规则系统的修订)

注：① 公开发表资料；② SSRI包括氟西汀、舍曲林、帕罗西汀和西酞普兰；③ 锂盐、甲状腺素、丁螺环酮；④ 如果未用过，考虑 TCA和文拉法辛；⑤ 大量研究过的联合用药。

ECT：电抽搐疗法；MAOI：单胺氧化酶抑制剂；rTMS：反复跨颅磁刺激；SSRI：选择性 5-HT 再摄取抑制剂；TCA：三环类抗抑郁药；VNS：迷走神经兴奋。

阶段 4 治疗规则的推荐是,如果病人想获得完全缓解,可使用 ECT 治疗。本阶段和其他阶段一样,可根据临床状况和病人选择而忽略。

阶段 5 建议使用既往未用过的联合用药。

阶段 6 最后,包括新型治疗法如迷走神经兴奋或反复的跨颅磁刺激(rTMS)。

设计慢性抑郁规则系统的目的是为了有足够的选择供不同病人之需,而且对临床医生也有帮助和指导意义。有实际应用价值的最大效应体现在:症状全部消失,功能全部恢复。

## (二)“关键决定点(CDPs)”的说明

建立 CDPs 是为了指导内科医生药物处理的策略和方法。规则中 CDPs 在 Q 4,6,8,10 和 12 周执行。0 周或 CDP<sub>1</sub> 是一种新型药物开始治疗的起点,在随后的 CDPs 要求医生根据病人的病情改善情况和副反应情况作出判断。每一 CDP 均给出策略性的选择如继续服用同等剂量、增加或减少剂量、增加一种药物或进入下一阶段。必须每周监测病人的疗效和耐受性,但是,有关剂量和药物变换的决定应在第 4,6,8,10 和 12 周作出。

在每一 CDP 医生应评价全部症状缓解的程度。对足量药物治疗反应慢的病人,有必要延长 CDPs 的间期以留有更多时间来改善。慢性抑郁可能需要 12~16 周的药物治疗时间才能获得缓解。改变策略或方法的最后决定,经常是根据为使个体得到最好的治疗而由医生根据临床判断和病人的倾向性来定。但是,根据这些指导系统,医生更容易适时改变治疗。表 3-31 显示对症状改善的临床评价是如何在某一 CDP 影响治疗决定的。

表 3-31 关键决定点示例:不伴精神病性症状重度抑郁障碍治疗规则的第一和第二阶段(第六周)

症状改善情况(对不良反应耐受良好)	指 导
< 25%	考虑加药或进入下一阶段。
25% ~ 49%	若第四周末增加剂量则加量,或第四周已增加剂量则再加药或维持现有治疗。
50% ~ 75%	增加剂量或考虑加药。
> 75%	若症状改善 > 75% 至少持续 4 周,则进入继续治疗阶段。否则维持目前剂量。
复 诊	若症状改善 > 50% 持续 1 个月,4 周内复诊。否则 2 周内复诊

## 五、结语

因慢性抑郁的高患病率和有害影响,一直受到关注。它不仅对生产力和生活质量有负面影响,而且在某些因素未被认清之前,慢性抑郁的治疗是持久的任务。成功治疗的关键包括足量药物和适当的疗程。研究显示,长期治疗可预防反复发作。使用药物规则系统可使对慢性抑郁的治疗更为有效。

(朱紫青)

# 第六节 难治性抑郁障碍的治疗

## 一、难治性抑郁障碍的定义

难治性抑郁障碍直译为“对治疗有阻抗的抑郁(treatment-resistant depression, TRD)”,对此目前尚无统一定义。区分难治性抑郁障碍与不能耐受治疗的抑郁障碍病例很重要,

后者是由于不良反应不能达到充分的药物治疗。在实验性研究中,难治性病例主要指服用一定剂量一定时程抗抑郁剂而没有效果者。例如 Montigny等(1981)提出的难治性抑郁障碍定义是:“服用米帕明 150 mg/d或相当剂量的其他药物,经过 3周治疗后无效。”大多数人认为这个定义的治疗时间太短,剂量也太低。TRD较严格的限定是:首先应符合 ICD-10或(和)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,经足剂量(治疗量,可参照血药浓度)、足疗程( $\geq 6$ 周)治疗,仍无效或收效甚微者。

## 二、TRD的分级

Thase和 Rust(1995)按照以前抗抑郁治疗的次数来描述难治性的等级(表 3-32)。治疗有效的标准一般是按病人的抑郁症状量表基线分减少 50%。

表 3-32 难治性抑郁障碍的分级

分 级	以 前 的 治 疗
0	未经单一充分的药物治疗
经过以下治疗失败:	
1	一种足够的药物治疗
2	2种不同类的药物治疗
3	第二级加上一种合并治疗
4	第二级加上 2种合并治疗
5	第四级加上 ECT

## 三、TRD患病率和病因学

TRD的概念决定了它的患病率。Nierenberg和 Amsterdam(1990)估计,在美国 TRD共有 750 000例。加拿大的精神病学家调查报道抑郁障碍病人中 12%为 TRD(Chanow 等,1991)。英国皇家医学会(1997)资料示,难治性抑郁障碍约占抑郁障碍病人的 10%~20%。

Scott(1991)在对病程两年以上的 55例抑郁障碍病人研究中,提出了慢性化的两个指征:出现症状到就医的时间较长;艾森克人格问卷有神经质倾向。这些结果重复了 Keller(1986)的早期发现,他注意到抑郁障碍的经久不愈,与继发性抑郁障碍(如继发于神经性厌食或精神分裂症等其他精神障碍)、以前发作时间长、家庭收入低及老年等因素有关。

澳大利亚的一项研究发现,TRD与治疗有效的抑郁障碍比较,前者的年龄更大、抑郁发作时间更长、抑郁程度更严重。从临床表现来看,18% TRD病人有重症抑郁发作(DSM-III-R标准),28%有心境恶劣,43%有精神病性抑郁(Wilhelm等,1994)。合并人格障碍也会增加难治性的可能(Black等,1988)。

在 TRD病人中,多数未查出已知或未知的躯体疾病。抑郁障碍可能是甲状腺疾病、癌症(尤其是胰腺癌)、Huntington病、Parkinson病和其他器质性障碍的表现。对三环类抗抑郁剂无效的抑郁障碍加用锂盐治疗的研究发现,34例病人中 4例(12%)有未诊断的躯体



疾病,在研究入组时未被发现,后来才表现出来(Stein和Bernadt,1993)。对TRD的MRI研究也表明,这些病人有皮质下白质的高信号区,提示可能有皮质的低灌注(Coffee等,1990;Wilhelm等,1994),研究者认为高信号区的数量和严重程度与躯体治疗反应差有关。

## 四、TRD的诊断

TRD是较为复杂且处理颇为棘手的难题之一。在诊断TRD时应注意以下几个问题:① 诊断是否准确?② 病人是否伴有精神病性症状?③ 病人是否得到适当治疗(剂量及疗程)?④ 不良反应是否影响达到有效治疗剂量?⑤ 病人依从性是否好?⑥ 药物使用方式是否合适?⑦ 治疗结果是如何评价的?⑧ 是否存在影响疗效的躯体疾病及精神病性障碍?⑨ 是否存在其他干扰治疗的因素?

只有全面考虑以上问题后,才能对难治性抑郁障碍作出正确的诊断。

## 五、TRD的处理

第一步是重新考虑诊断。首要的是确认病人在某个时期达到抑郁发作的诊断标准,因为经治疗后部分有效可能意味着一些抑郁障碍的基本症状,如睡眠障碍已经缓解,病人是否患有未诊断出来的躯体疾病?应进行全血细胞计数、甲状腺功能和胸片等实验室检查。是否有潜在的心理因素?在病史采集时未发现的心理社会问题后来可能会暴露,例如,性虐待、难以忍受的婚姻关系或工作困境等。

应评价病人的药物依从性。可以向病人或知情者采集这类信息,如知情者能否控制病人的药物,不良反应是否存在,抗抑郁药的血药浓度等。若不依从程度十分严重,应考虑入院治疗,住院有利于评价药物依从性。还应进一步收集酒精滥用、人格障碍或可能的个别性问题等资料。

处理策略包括药物增量、换药、合并治疗,ECT或其他较少应用的治疗(如颅磁治疗、日照治疗)等。

### (一) 大剂量单一用药

对TRD病人的早期研究表明,只有60%接受过持续3~4周相当于150mg/d以上米帕明或阿米替林的三环类抗抑郁剂治疗。40%接受较低剂量药物治疗的病人,比较年轻、有更多的人格问题、少有心境恶劣(Wilhelm等,1994)。大多数情况下,不能将剂量加至较高水平是因为难以耐受不良反应。有人建议使用大剂量三环类抗抑郁剂,如Quiikir(1985)建议在诊断病人为TRD之前将米帕明用到300mg/d,或苯乙肼90mg/d。

长期大剂量使用三环类抗抑郁剂很可能有效。Greenhouse等(1987)发现服用米帕明150~300mg/d的病人第五周25%有效,到第17周75%有效。这项研究表明只要时间足够,增量是有效的。应密切监测血药浓度和ECG,QTc间期延长是中毒的重要指标。尽管提倡大剂量的人认为大剂量是安全的,但对加拿大精神科医生的调查发现医生不愿意用至如此大的剂量,三环类抗抑郁剂71%用量在100~200mg/d之间,只有7.7%剂量大于200mg/d,不到1%剂量至300mg/d以上(Chamowitz,1991)。

新型抗抑郁药多数不存在增量后的风险,而且不良反应较传统药明显要少,尤其适合门诊TRD病例。

### (二) 换另一种抗抑郁药

当一种抗抑郁药经足够治疗后无效,可考虑更换药物。换药是临床上最常用的方法,

但换药和合并治疗哪种方法更好,暂无此类比较研究的报道。因此有人建议,在对抗抑郁剂有部分效果的病人中试用合并治疗。如果完全没有效果,则换药更好。刚换药后应特别小心,停用第一种抗抑郁剂可能加重抑郁障碍,因为第一种药可能也有部分抗抑郁障碍效果。开始使用另一种药会给病人带来不同的不良反应。病人可能不能耐受。大多数病人不能承受药物的清洗期。而且换药时2种药物的相互作用会有中毒的危险。使用三环类抗抑郁剂替换时,替换过程需要几周,但换用单剂量SSRI时,则可以一开始便使用治疗剂量。

在SSRI问世之前,不同的三环类抗抑郁剂之间的相互替换很常见。对照研究表明这种方法只对10%~30%的病人有效(Chamey等,1986)。支持这种方法的理论是:一些三环类抗抑郁剂主要为去甲肾上腺素能效应,而有些为5-HT能效应,从米帕明或去甲米帕明等去甲肾上腺素能药物转至阿米替林或氟米帕明等5-HT能药物(或相反)会产生疗效。这种方法有时有效,但它的理论基础从未被证实过。正如Nyström和Halström(1987)指出的那样,关键是在第二个治疗阶段使用不同的抗抑郁剂。对少数不能耐受三环类抗抑郁剂的抗胆碱能不良反应的病人来说,如从阿米替林等叔胺类转至去甲米帕明或去甲替林等伯胺类药物可能有益,因为后者没有严重的抗胆碱能不良反应。若进行这种替换,每周用50mg去甲米帕明替换50mg阿米替林,但在转换完成以前,三环类抗抑郁剂的总剂量保持不变。

大多数专家赞成三环类抗抑郁剂和SSRIs应当依次单一使用。多数抑郁障碍病人对2种抗抑郁剂其中的一种会有反应。有关双盲交叉实验显示SSRI无效病人中60%~65%对三环类抗抑郁剂有效,当三环类抗抑郁剂换至SSRI时,有效率相似。Beasley等(1990)的一项双盲对照实验发现,对三环类抗抑郁剂无效的病人使用高于常规剂量的氟西汀(平均70mg/d)以后,51%~62%效果良好,脱落率为18%,与首选氟西汀治疗的脱落率差不多。不能耐受三环类抗抑郁剂的病人会从SSRI中获益,在Beasley等(1990)的研究中,能耐受三环类抗抑郁剂的病人80%也能耐受氟西汀。

Thase和Rust(1995)总结了有关三环类抗抑郁剂无效者的换药研究。10项研究是替换为老一类的MAOIs,40%~70%有效,替换为曲唑酮、氟伏沙明和帕罗西汀的有效率为40%~60%,其中研究最多的药物是氟伏沙明和氟西汀。应注意,对个别药物的研究非常少,其中多数研究的病例数也很少。仅有的对住院病人的少量研究(肯定抑郁障碍程度较重),发现换药的成功率较低。

三环类抗抑郁剂治疗无效的资料相对较多,而对SSRI无效的数据较少。Benstein(1995)认为对SSRI无效者应换用三环类抗抑郁剂,而不是另一种SSRI,因为所有的SSRI都有相似的选择性作用。仅有一项对照实验是将SSRI换为三环类抗抑郁剂。Peselow等(1989)用帕罗西汀20~50mg/d治疗了40例病人,15例无效。在这15例中,11例(73%)对历时6周量为150~300mg/d的米帕明有效。从SSRI换为三环类抗抑郁剂时,后者具有中毒危险,尤其是替换氟西汀和帕罗西汀时,因此应逐渐地加用三环类抗抑郁剂。

### (三) 联合治疗

Lam RW和Dantwan等(2002)检索了近15年总共27项抗抑郁药联合治疗难治性抑郁病人的相关研究(N=1667),包括5项随机对照研究和22项开放性试验,分析发现平均总有效率为62.2%,基本支持联合治疗的疗效(表3-33)。

表 3-33 抗抑郁药各种联合治疗方案对难治性抑郁病人的总有效率(2002)\*

联合治疗	研究数	样本规模	总有效率
Li+TCA	3	38/57	67%
MAOI+TCA	5	75/135	56%
SSRI+TCA/HCA	8	85/139	61%
SSRI+SSRI	2	12/13	92%
RIMA+TCA	1	13/23	57%
RIMA+SSRI	2	14/30	47%
BUP+SSRI/SNRI	4	35/46	76%
NRI+SSRI	1	4/4	100%
NaSSA+SSRI	3	37/62	60%
SNRI+TCA	1	9/11	82%

Li=锂盐;TCA=三环类抗抑郁药;MAOI=单胺氧化酶抑制剂;SSRI=选择性5-HT再摄取抑制剂;HCA=杂环抗抑郁药;RIMA=可逆性A型单胺氧化酶抑制剂;NRI=去甲肾上腺素再摄取抑制剂;SNRI=5-HT/去甲肾上腺素再摄取抑制剂;BUP=安非他酮;NaSSA=去甲肾上腺素能和特异性5-HT能抗抑郁药。

\* 部分摘自 J Clin Psychiatry 2002;63: 685~693

**合并锂盐的治疗** 按照 Thase和 Rush的意见(1995),合并锂盐是治疗 TRD最好的门诊治疗方法。该方法最初是由 Montigny等(1981)提出。证明对三环类抗抑郁剂有阻抗的8名病人能很快缓解症状。有大量的开放性研究,但随机双盲对照研究很少。Stein和 Bernadt(1993)发现,34例三环类抗抑郁剂无效者中,加用锂盐750mg/d后44%有效,但250mg/d锂盐则与安慰剂的效果一样(分别为16%和22%)。Katona等(1995)首次用洛非咪嗪或氟西汀治疗了144例抑郁障碍病人,其中62例病人无效,然后无效者又进入治疗的第二阶段,比较合并锂盐和安慰剂的效果。排除低血锂浓度的病人,服锂盐的29例中15例(52%)有效,服安慰剂的32例中8例(25%)有效。

Price等(1986)研究了84例抑郁障碍病人合并锂盐的治疗。对锂盐的反应不一样,31%效果很好,25%部分有效,其余无效。Dinan和 Bary(1989)发现对三环类抗抑郁剂无效的抑郁障碍病人合并锂盐治疗,其疗效与ECT相当:15例锂盐治疗者中10例(67%)有效,接受ECT的15例中11例(73%)有效,并且锂盐合并治疗比ECT起效更快。

合并锂盐治疗的潜在机制尚不肯定,有两个相对立的观点:第一种观点认为锂盐能促进5-HT的传递,第二种观点则认为不存在合并治疗效果,而是因为锂盐本身就是一种抗抑郁剂,对锂盐合并三环类抗抑郁剂有效者可能对单用锂盐也有效(Woral等,1979)。Thase等(1989)观察到合并锂盐有效者的康复速率不同。一些病人在用药后第一、二周就有改善,说明这是急性协同作用,第二组病人在6~8周后症状才改善,这可能是直接抗抑郁障碍的缓慢效应。

合并锂盐治疗需要密切监测,在正常血锂浓度时也可出现锂中毒。震颤和呕吐很常见,因为锂盐和抗抑郁剂都可能引起这些症状。研究持续了8周,因为有少数病例起效较慢。对无效或严重不良反应的病人应当停用锂盐。有些老年病人不能耐受锂盐的常规剂量,但仍可能有效。这种情况下,使用比常规剂量小的锂盐进行合并治疗也是有益的(Kushnir,1986)。

**甲状腺素辅助疗法** Prange等(1969)予米帕明合用 $T_3$ ,发现米帕明起效期缩短。

Goodwin(1982)对照研究了对阿米替林或米帕明无效的12例病人,加入 $25 \sim 50 \mu\text{g/d T}_3$ 后,9例病人的抑郁症状评分在前3天就有显著改善。Joffe和 Singer(1990)发现三环类抗抑郁剂无效者,对 $T_3$ (9/17,53%)比对甲状腺素(4/21,19%)疗效更好。在稍后的一项研究中,Joffe等(1993)将50例三环类抗抑郁剂无效者随机分配到锂盐、 $T_3$ 或安慰剂组。结果锂盐组53%, $T_3$ 组50%,安慰剂组19%有效。Targum等(1984)发现,对促甲状腺激素反应明显的一组亚型病人中,合用 $T_3$ 的疗效更好,尽管这一发现未被其他人所证实。在辅助治疗时,更倾向于选择 $T_3$ ,而不选用甲状腺素的理由并不充分。Thase和 Rust(1995)综述了10项研究的资料,表明有25%~60%三环类抗抑郁剂无效者加用 $25 \sim 50 \mu\text{g/d T}_3$ 后有效,不良反应不多见,如果病人体重开始减轻, $T_3$ 应减量。

**合用左旋色胺酸** 左旋色胺酸是5-HT的前体,曾与MAOI,有时也与三环类抗抑郁剂(通常是氯米帕明)合并治疗。由于它有轻微的镇静效应,也可予巧克力粉末形式加入牛奶里,作为睡前饮料。

1990年4月,由于报道可引起嗜酸粒细胞—恶性综合征(EMS),故禁用口服色胺酸制剂。这种致死性的多系统障碍的特征是嗜酸粒细胞增多(嗜酸粒细胞 $> 2000/\text{mm}^3$ ),出现严重的肌痛、关节疼痛、水肿和皮疹,同时可累及肺部和中枢神经系统。EMS可能由左旋色胺酸制剂不纯所致。CSM(1994)建议左旋色胺酸的处方应只限于下述情况:①由医院的专家处方;②只用于持续2年以上的严重抑郁障碍病人;③经正规药物治疗失败;④与其他药物合并治疗;⑤不应与SSRI合用。服用色胺酸的病人应定期监测嗜酸粒细胞计数,观察是否有EMS的特征出现。

**三环类抗抑郁剂与MAOI的合用** 以前对TRD病人多予此合用法。如果2种药不是同时开始使用,应遵从先用三环类抗抑郁剂,再加入MAOI的原则,否则可能引起高血压。

在国外苯乙胍是与阿米替林或三甲米嗪等三环类抗抑郁剂最常合用的MAOI。Pare等(1982)有研究证据示,当病人合并治疗(MAOI和三环类抗抑郁剂)比单用MAOI时高血压的风险降低,并认为三环类抗抑郁剂的作用机制是阻止如酪胺等仲胺吸收进入突触前神经元,因此具有阻断酪胺的应激效应。但应避免MAOI与氯米帕明、米帕明和所有5种SSRI合用,因为可引起5-HT综合征,也有因这样用药致死的报道。迄今仍没有研究证明,三环类抗抑郁剂与MAOI合用比两者单用更有效。

在一项开放性研究和一项回顾性病例研究中,用MAOI加TCA联合治疗TRD病人。在这些研究中,106名病人中超过70%报道有临床改善,副作用与单一治疗相似。后一项研究报告:25名TRD病人中有12名(48%)对异卡波胍加阿米替林的急性治疗有效。这项研究是少数几个报道了长期治疗效果的研究之一:3年随访发现12名病人中只有6名继续对联合治疗有效。在16名MAOI治疗无效病人的自然病程研究中,只有5名(31%)用MAOI加TCA联合治疗有效。此外,在MAOI加氯米帕明治疗的9名病人中,有6名病人出现了严重的5-HT能副作用,须中断治疗。同一研究报告,11名氟西汀加氯米帕明治疗的病人中,有4名病人治疗有效,有效率为36%。在一项MAOI加TCA联合治疗的随机对照研究中,TRD病人随机接受4~10次的双侧电抽搐疗法(ECT),与苯乙胍和阿米替林联合治疗进行比较,发现ECT明显比苯乙胍和阿米替林联合治疗起效更快,HAMD、贝克抑郁调查表(BDI)、焦虑状态清单(SAL)分改善更多。在某些病人中考虑到耐受性问题,故阿米替林(平均剂量 $71 \text{mg/d}$ )和苯乙胍(平均剂量 $34 \text{mg/d}$ )应小剂量服用;尽管在药物组中达到78%的MAOI治疗者症状得到控制(64%~97%),但没有任何病人的血浆TCA达到了治疗浓度。

三环类抗抑郁剂与 SSRIs 的联用 Taylor(1995)综述过 SSRI 与三环类抗抑郁剂联用的效果。联用时三环类抗抑郁剂血浆水平会增高并有中毒危险。例如,帕罗西汀和舍曲林分别可升高去甲米帕明浓度 400% 和 250%(Taylor,1995)。若联用此两类药,应监测三环类抗抑郁剂的血浆水平。

有二项报道提示两类药物具有治疗协同作用,因此产生疗效需 2 种药联用。Weilburg 等(1989)将氟西汀用于 30 例门诊抑郁障碍病人,这些病人对多种其他抗抑郁剂(主要是三环类抗抑郁剂)无反应,联用结果有 26 例(86%)有效。而且联用看来是非常重要的,因为停用三环类抗抑郁剂,仅保留氟西汀时,有 8 例病人复发。Seth 等(1992)报道对去甲替林、ECT 无效的 8 例病人联用氟西汀和去甲替林时,症状有所改善,这项研究未报道联用的不良反应,但 Caven 和 Pavek(1993)认为这种联用方式可增加病人的焦虑和易激惹。

早期的  $\beta$  肾上腺素能受体研究预测了一种可能性,即氟西汀通过加速  $\beta$  肾上腺素能受体的向下调节,增强 5-HT 能活性,从而提高了地昔帕明的有效性。在一系列回顾性病例研究和开放性研究中首次报道了这种联合治疗。在这些开放性研究中,总共有 112 名病人,其中 73 名(65%)病人治疗有效。在一项报道中,联合治疗有效的病人在停用其中一种抗抑郁药时复发,但当重新开始服用该药时再次有效。一般而言,联合治疗的耐受性也较好。

选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)能够抑制代谢 TCAs 的细胞色素 P450 同工酶,因此某些研究者指出:联合治疗后出现较高的有效率是因为 SSRIs 诱导 TCA 血浆浓度升高引起的。开放性研究发现:加用氟西汀后,血浆地昔帕明的浓度显著升高,在某些病例中即使地昔帕明的平均剂量没有超过 38~68 mg/d,但其血浆浓度还是超过了人们预期值的 2.5 倍。另外,与部分有效和无效者相比,治疗有效者的血浆 TCA 浓度较高,且发现在联合治疗有效的病人中,抑郁分值和 TCA 血浆浓度有显著相关。

在惟一涉及联合治疗的随机对照研究中,用 20 mg/d 的氟西汀治疗 8 周后,41 名 HAMD 分降低  $\geq 50\%$  和 HAMD 评分  $> 10$  分的病人被随机指派分别接受 4 周 40~60 mg/d 的氟西汀、20 mg/d 的氟西汀加 25~50 mg/d 的地昔帕明、20 mg/d 的氟西汀加 300~600 mg/d 的锂盐进行治疗。与地昔帕明联合治疗组(25%)和加用锂盐组(25%)相比,高剂量氟西汀组的有效率更高(50%)。说明疗效差是因为地昔帕明的剂量不够,未达到治疗水平。然而,开放性研究发现地昔帕明的治疗血浆浓度和出现良好有效率剂量为 38~68 mg/d。在早期报道中,即使地昔帕明在联合治疗和单一治疗时的血浆浓度差异不明显,但也可监测到临床改善。事实上,加用氟西汀 2 周后,较高的地昔帕明血浆浓度确实与 HAMD 和 CGI 评定有较弱的关系。

在个别研究中,曾用氯米帕明和去甲替林与 SSRIs 联合治疗以增强 TRD 病人的有效率,有所获益。副作用一般较温和,但一名氯米帕明治疗者出现了严重的副作用——5-HT 综合征。氟西汀治疗 4 周无效的 25 名病人接受 TCAs 和氟西汀的联合治疗,联合治疗的有效率为 35%。在这些病人中,71% 对先前同一 TCA 单独治疗无效的病人,当接受氟西汀联合治疗时有效。

在氟西汀引起失眠或氟西汀治疗部分有效的小样本(N=8)病人中,用杂环抗抑郁药(HCA)曲唑酮与氟西汀进行联合治疗。8 名病人中只有 3 名出现持续的改善,其余病人无效或难以耐受联合治疗。疗效较差可能是因为使用的曲唑酮剂量较小,只有 3 名病人的剂量超过 100 mg/d。

SSRI+SSRI 对一种大剂量 SSRI 治疗部分有效或不能耐受的病人可能会从加用另一种 SSRI 中获益。换用另一种 SSRI 可能会丧失某些潜在利益,但加用第二种 SSRI 可能有

助于提高治疗的疗效,而不会增加不良反应负担。有两项试验报道了两个 SSRIs 的联合治疗。第一个研究先用 40 mg/d 西酞普兰治疗 3 周无效的病人,加用 50 ~ 100 mg/d 的氟伏沙明。到第三周时,用联合治疗的 7 名病人中有 6 名(85.7%)有效。某些病人出现轻微的副作用,如恶心和震颤,但联合治疗的耐受性一般较良好。在第二个报道中,6 名 SSRi 治疗无效的病人在加用第二种 SSRi 后 2 周内出现疗效。

④ RIMA(吗氯贝胺) + SSRi/TCA 不可逆 MAOIs 与饮食中的酪胺和 SSRi 之间可发生致命的相互作用。尽管吗氯贝胺——可逆性单胺氧化酶 A 抑制剂(RIMA)与 5-HT 能药物联合治疗时,也有发生 5-HT 综合症的潜在可能,但不需要像 MAOIs 一样进行饮食限制。然而,安慰剂对照研究显示当小心联合使用吗氯贝胺和 SSRIs 时,没有发生严重的不良反应。一系列病例报告:11 名对 SSRIs 治疗产生抵抗的病人在加用 150 ~ 800 mg/d 的吗氯贝胺后,8 名病人有效。联合治疗的耐受性较好,没有副作用和严重的不良反应。然而,另一项使用相同剂量的研究(N = 19)发现 RIMA 与 SSRi 联合治疗导致副作用的发生率增高,其中一名病人的症状为 5-HT 综合症。这些副作用限制了总有效率(仅为 32%)。

在开放性研究中,吗氯贝胺也曾与三甲米帕明、阿米替林和马普替林联合治疗 TRD。用联合治疗的 23 名病人中有 13 名(57%)有效,但 65% 的病人同时也接受了中效或高效抗精神病药、苯二氮杂<sub>z</sub>类药物进行治疗。

⑤ 安非他酮 + SSRi/文拉法辛 尽管安非他酮的作用机制还不十分清楚,但已知它可调节去甲肾上腺素活性,微弱地抑制多巴胺的再摄取。这种新型作用机制是它与 SSRIs 联合治疗的基本原理。2 个系列病例研究(N = 31)检测了联合治疗的疗效,发现:联合治疗的疗效优于单一治疗,平均有效率为 74%。然而,31 名病人中,只有 5 名对先前单用安非他酮或 SSRi 治疗无效,其余病人均至少对 2 种药物中的一种部分有效。两项研究所面临的副作用相同,但存在某些明显的、具有每种药物类型特定的不同效应。无论是单用安非他酮或与 SSRIs 联合治疗,安非他酮主要改善活力水平、认知和驱动力。相反,SSRIs 主要改善焦虑和强迫冲动症状。

另外两项研究涉及安非他酮加 SSRi 或安非他酮加文拉法辛(5-HT—去甲肾上腺素再摄取抑制剂,SNRI)的联合治疗。在第一项研究中,15 名单用 SSRi 文拉法辛或安非他酮治疗疗效不佳的病人、10 名有效但不能耐受 SSRi 副作用的病人接受了联合治疗。前一组中 80% 的病人有效(定义为:CGI 改善  $\geq 2$ ),而后一组中只有 20% 病人的副作用得到改善。在第二项研究中,18 名用 SSRi 或文拉法辛至少治疗 6 周出现部分有效和性功能障碍的病人,加缓释安非他酮进行联合治疗。18 名部分有效或无效者中有 15 名(83%)获得临床显著性的疗效,其中 6 名病人(33%)取得充分的临床痊愈(定义为 17 项 HAMD 分  $\leq 7$ )。血浆监测数据表明:加用安非他酮后,文拉法辛的血浆浓度升高了 30%,而 SSRi 未变,说明安非他酮可以影响文拉法辛的药代动力学,而不影响 SSRIs。

⑥ 瑞波西汀 + SSRi 一项小样本初步研究测试了瑞波西汀(去甲肾上腺素再摄取抑制,NRI)和西酞普兰(SSRI)联合治疗的疗效。所有 4 名对各种治疗(包括 ECT)无效的病人用联合治疗有效,且耐受性良好。尽管该联合治疗策略与 SNRI(文拉法辛)的作用机制相似,但副作用有区别。

⑦ NaSSA + SSRi/TCA 米安舍林和米氮平是一种去甲肾上腺素能和特异性 5-HT 能抗抑郁药(NaSSAs),可拮抗突触前  $\alpha_2$  肾上腺素能受体活性,从而通过自受体拮抗作用增强去甲肾上腺素能神经传递、通过异受体拮抗作用增强 5-HT 能神经传递。米氮平还可阻

断突触后 5-HT<sub>2</sub> 和 5-HT<sub>3</sub> 受体。假设这种  $\alpha_2$  肾上腺素能受体拮抗作用可补足 5-HT 和去甲肾上腺素再摄取抑制剂的作用,从而取得更高的临床有效率。在米氮平联合治疗的开放性研究中,20名用大剂量的标准抗抑郁药至少治疗 4周部分有效的病人加用米氮平进行治疗。4周后,55%的病人有效,15%的病人因为不良反应而脱落。

两项随机对照研究测试了米安舍林与氟西汀联合治疗的疗效,均显示:与单用氟西汀相比,氟西汀加用米安舍林显著提高了临床有效率,加速了临床反应。在一个小样本研究中,经以前抗抑郁药充分治疗无效的 31名病人,被随机分配接受 20 mg/d 的氟西汀,或 20 mg/d 的氟西汀加 7.5 mg/d 的哌唑洛尔,或 20 mg/d 的氟西汀加 30 mg/d 的米安舍林治疗。结果显示:氟西汀加米安舍林治疗有效为 60%,而单用氟西汀只有 9%。第二个随机对照研究使用较高剂量的米安舍林(60 mg/d),设计了三组平行双盲试验。用 20 mg/d 的氟西汀至少治疗 6周无效的 104名抑郁障碍病人被随机分配:换用米安舍林组(N=34)、氟西汀加米安舍林组(N=32)、继续用氟西汀组(N=38),分别再治疗 6周。这一设计的目的在于确定联合治疗的优势可能不仅仅是由第二种药物单独产生的。与单用氟西汀组相比,米安舍林加氟西汀组显著降低 HAMD 分值。米安舍林加氟西汀组的有效率(63%)在数值上也高于单用米安舍林组(49%)和单用氟西汀组(37%),但没有达到统计学的显著差异。联合治疗的耐受性与单一治疗相似。另外,联合治疗增加的有效率不可能由米安舍林和氟西汀间的药代动力学相互作用引起,因为在两药联用期间,它们的血浆浓度都未升高。

米安舍林和 TCAs 联合治疗可能对某些 TRD 病人有益。在随机对照研究中,经不同 TCA( $\leq 150$  mg/d)治疗无效的 37名病人,被随机指派服用 TCA 加安慰剂组或 TCA 加 60 mg/d 的米安舍林组进行治疗。研究结束时,与单用 TCA 组相比,米安舍林加 TCA 组的 MADRS 分明显更低( $P=0.01$ ),但两组的不良反应无显著差异。

1 文拉法辛 + TCA 初步病例研究报道了 SNRI(文拉法辛)与 TCAs 联合治疗单用 TCAs 只有部分痊愈的抑郁障碍病人。在加入 75~300 mg/d 的文拉法辛前,大多数病人的血浆 TCAs 浓度连续 2个月超过 250 ng/ml。11名病人中有 9名(82%)有肯定的疗效,其中 7名(64%)充分达到临床痊愈。且耐受性良好,但在 11名病人中有 5名只使用了小剂量(75~150 mg/d)的文拉法辛。

#### (四) 电抽搐治疗(ECT)

当 TRD 经一系列药物治疗失败后,ECT 可能会起作用;一般有效率为 50%~70%(Thase 和 Rush 综述,1995)。那些严重抑郁病人,如精神病性抑郁,在第一阶段抗抑郁剂治疗失败后,最好采用 ECT,而不是再使用第二阶段的药物治疗。

有人认为,双侧 ECT 可能比单侧 ECT 更有效。根据一些症状改善情况,可以增加 ECT 的次数。但在 ECT 治疗获得成功后,TRD 病人仍有较高的复发风险。有些个案报道认为,对电抽搐治疗无效的 TRD 病人,在经过电抽搐治疗后对抗抑郁剂的反应更好(Thase 和 Rush,1995)。Shapira 等(1988)研究了 12例病人,8例对电抽搐治疗无效,4例有部分疗效。在电抽搐治疗 2个月,12例病人都对药物产生疗效(7例用氯米帕明,1例用马普替林,4例单用锂盐)。电抽搐治疗引起受体敏感性的变化可解释随后对药物的效应。

(朱紫青)

## 第七节 促进抑郁障碍病人社会康复的策略

1992年,美国康复医学科学院(AAPM & R)提出的康复医学任务是:最大限度地提高病人的生活质量,并最低限度地减少残损(impairment)、残疾(disability)及残障(handicap)。对抑郁障碍的治疗要求达到:减轻或消除症状及体征,恢复社会功能(工作、学习、生活能力),使复发的危险下降到最低程度。康复专家认为:康复是一个综合性的概念。康复不仅仅是慢性期的任务,也并不是单一的达到某一“点”上的效果,而是在疾病的全过程,在一个水平面上,甚至是立体多角度地使病人全面适应社会生活。据此,有人提出了抑郁障碍康复的三项基本原则,即功能训练、全面康复、重返社会。

**功能训练:**现实目标是恢复人体的功能活动,故需进行多种方式的功能训练。可训练的功能活动包括心理活动、躯体活动、语言交流、日常生活、职业活动和社会生活等方面的能力。

**全面康复:**指在心理上、生理上及社会生活上实现全方位的、整体的康复,又称为整体康复或综合康复。全面康复也同样是指在康复的四大领域(医疗康复、教育康复、职业康复、社会康复)中获得改善和成功。显然,康复不仅仅是针对某个局部的功能障碍,而更重要的是面向个体整个人生的心身健康。

**重返社会:**康复最重要的一项目标是通过功能改善及环境条件改变而促使病人重返社会。这样才能促使康复对象力争成为独立自主和实现自身价值的人,有平等参与社会生活的机会。

不言而喻,康复一词涵盖了包括药物治疗在内的所有的综合干预手段,并要由始至终地贯穿于抑郁障碍的整个治疗过程。抑郁障碍是一个高发生率、高复发率、易导致自杀身亡的疾病。目前《中国精神卫生工作规划(2002~2010)》中将其列为需重点干预的3种精神疾病之一。因此,对罹患人群在生物学干预的同时,采取综合性康复措施十分必要,其基本康复策略涉及以下若干内容:

### 一、获得大环境的支持

对抑郁障碍的人群防治,以及相关的研究和服务,需要得到包括卫生部门在内的各级地方行政部门的支持和领导。应设法将抑郁障碍专病康复工作纳入地区整体卫生工作的发展计划中去。

### 二、抓好康复队伍的培训

#### (一) 培训目标

建立一支由各类可动用人力资源组成的、能广泛和有效开展抑郁障碍人群防治的基础服务队伍。

#### (二) 培训对象

主要是全科医生、初级卫生保健人员、精神卫生社会工作者、教育工作者、非政府团体及热心社会公益群众组织中的志愿者、抑郁障碍病人的亲属和其他照料者。



### （三）培训内容

以适于全科医生的精神卫生培训教材为主,依不同培训对象的可接受水平,可编写繁简程度不一的抑郁障碍防治内容的适用教材。

### （四）培训方法

可采用讲座或培训班的形式,并采取启蒙性与提高性相结合的方法,举办定期或不定期的各级各类培训教学。应针对理论讲课的重点内容,组织安排适当的见习或实习,以提高学员的感性认识,加深对抑郁障碍人群防治知识的理解。

### （五）培训师资

依据各地区具体情况组织和动员师资力量。启蒙性培训可采取二级或三级培训的方法,可逐级培训合格的师资。提高性培训所需的相应师资可聘请资深的专家和学者,讲授与抑郁障碍人群防治相关的内容。为了及时掌握抑郁障碍诊治的最新进展,教师自身也要通过参加各类学术活动,不断更新知识。

## 三、开展健康教育和健康促进

流行病学资料提示,抑郁障碍是一个高发生率的常见精神障碍;但社会调查表明,我国社会人群对抑郁障碍的基本防治知识却所知甚少,由之使得人群中抑郁障碍病人的未治率居高不下。因此,面向社会大众,广泛宣传和普及抑郁障碍的人群防治知识十分重要。

### （一）目标

提高社会人群对抑郁障碍及其防治知识的知晓率,提高社区人群对抑郁障碍的识别率;提高抑郁障碍人群的就治率和治愈率,达到控制抑郁障碍的目标。

### （二）方法及形式

为保证宣传教育活动的开展,要开发和动员当地各种媒体的广泛参与,以造成较大的宣传效应。健康教育的具体方法和形式包括:

①口头宣传 涉及报告会、专题讲座、座谈会、家庭访谈及滚动式系列知识教育课程。

②文字宣传 可通过标语、横幅、传单、折页、壁报栏、黑板报等形式进行宣传;也可发动专业人员在报刊杂志上撰写科普文章,并编写自我保健的小册子,还包括在医学专业期刊及专著上的专题宣传。

③形象宣传 动用视觉效果的形象化宣传,如美术宣传画、心理卫生保健挂图、抑郁障碍家庭防治知识的连环画等。

④综合宣传 通过前述形式的结合,如定期设点展览、流动性服务宣传、现场示教、街头咨询讲解、防治抑郁障碍的专题文艺汇演、基层防治经验的交流及深入街道乡镇的就近宣传等。

⑤电化教育 包括抑郁障碍防治知识的录音播放、电台广播、幻灯演示、电视台谈话节目及专题科普教育的电影制作,还可在互联网上设立抑郁障碍防治的专页等等。

⑥上层动员 旨在引起各级政府及相关部门的重视。

### （三）健康教育的内容及策略

抑郁障碍防治知识的宣传教育对象一般包括所有社会人群,属于普及性宣传。同时还要开展针对性的宣传。

## 四、发展心理社会干预

### (一) 家庭干预和家庭教育

目标：向家庭成员传授康复知识并训练应对技巧，使家庭能更好地帮助病人。其效能主要有：① 改善家庭氛围；② 减少环境中过分的不良应激；③ 减轻照料者的心理负担；④ 提供针对病人症状和疾病行为的应对策略和训练技巧；⑤ 提高维持治疗的依从性；⑥ 预防抑郁障碍的复发。

方法：一般可采取多个家庭参加的集体治疗方式或单个家庭的个别化治疗方式。集体干预以 10~30 个家庭中主要承担照料的亲属参加为宜，便于不同家庭间相互交流沟通，以利于减轻无助感和孤立感，可获得较大的干预效应。若某个家庭会顾忌一些隐私或存在某种特殊情况时，则个别家庭治疗较为适合。重症抑郁教育最本质的问题是让病人知道抑郁障碍是一种常见疾病，是可以治好的，把重症抑郁看成是一种可被生活事件影响的生物性疾病可能对病人是最有益的。

内容：见附 A。

### (二) 危机干预(心理热线)

目标：减轻和消除病人的消极自杀观念和和行为，并在人群遭遇重大意外事件或突然打击，无法维持心理平衡，产生巨大精神痛苦，甚者导致消极自杀等极端行为时，提供及时有效的心理支持和帮助，处理迫在眉睫的问题，达到恢复心理平衡、安全度过危机的目的。

危机干预的重点对象是灾后人群，其适应范围还包括：

① 丧失因素 即求助者和当事人面临居丧、破产、失窃、下岗、失业、患病、致残、失恋、离异、受辱、被殴打或遭强暴，地位和尊严的丧失以及事业和追求的受挫等危急突发事件等。

② 适应问题 多指重大变迁后面面对陌生环境时一时难以适应，包括新生入学或转学、战士复员或退伍、干部退休或离休、初为人媳或入赘、子女另居或“离巢”、客居异地或他乡，以及移民中的“文化休克”现象等，均可产生应激性抑郁症状。

③ 矛盾冲突 即面临各种急需做出抉择的内心矛盾或旷日持久的心理冲突等状况，例如弃学从商的无奈、商海沉浮的苦恼、股市涨跌的揪心、荣辱得失的计较，迫于现实趋俗的懊恼与良心道德的自我谴责等，均可导致心理危机。

④ 人际关系紧张 在家庭中夫妻、婆媳、亲子以及兄妹等成员之间和社会上邻里、同事、上下级等交往之间，严重的或持久的人际纠纷使某些人群极易陷入心理危机。诸如此类的心理冲击都可能导致抑郁障碍的发生、延续或复发。

危机干预可有多种方法和策略，兹以电话危机干预为例。电话危机干预又称“心理热线”，始于国外较发达国家和地区，是近十余年中我国部分城市社区精神卫生服务中新发展的一种公益救助形式。由于通过“心理热线”施行危机干预，有着简便、及时、经济且保密性强等优点，随着电信事业的发展 and 电话的普及，应是一种较有发展前途的服务方式。但是与直接面询的危机干预比较，也有某些难度和局限性。因为互不见面，声音是获得信息及施行干预的惟一途径。热线服务者的任务是：迅速从声音、语调、语气及简洁应答中判断来电者的心理状态。基本干预策略是先稳住对方的情绪，导其倾诉，晓之以理，然后，对特殊个案和紧急情况给予相应的援助，例如，发现可能是具消极轻生倾向的抑郁障碍病人，只要来电者不拒绝，尽可能约其面询。面询危机干预的基本方法为倾听、复述、评价及施行针对性的心理治疗，基本策略包括：① 调整认知偏差；② 改善应对技巧；③ 指导松弛训练；④ 丰富生活

内容 ⑤ 扩大人际交往,建立支持系统。综上所述,对抑郁障碍的危机干预,在我国社区服务中仍然是有待发展的领域,已有的经验、方法和效果尚须作出科学的评估及验证,尤其是“热线电话”后续配套的现场紧急救援服务环节更是亟待建立。

### (三) 社会技能训练

目标:处理抑郁障碍病人角色功能的特殊缺损,使病人在社会人际交往、自我照料及适应社会生活等方面,通过学习和训练,获得工具性技能和交往性技能。

方法:既能针对抑郁障碍病人个体,也能在集体中施行。工具性技能训练主要针对抑郁障碍病人的特殊行为开展系统教育,其中也包括教会病人怎样服用抗抑郁药物,识别哪些是药物不良反应、哪些是复发的早期征兆,如何适应内科及精神科的疾病照料,怎样向社会有关机构表达其需求,怎样做才能通过求职面谈,以及为什么保持职业状态对康复非常重要等相关内容。交往性技能训练则通过治疗师的示范,让病人循序渐进地反复训练,或扮演现实中所承担的某类角色,通常是预演在假设环境中的某种特殊技巧,并给予及时肯定和纠正。训练活动后通过布置家庭作业使病人在课外能继续熟练地用于实践。

内容:主要包括两部分。工具性技能有:用药的管理、个人整洁与卫生、合适地处理个体财务、症状的自我控制、添购物品、制备日用食品、使用交通工具;社交性技能有:适应不同场合的人际交谈、非言语社交技巧、职业的寻找和保持、友谊的建立和保持、约会或礼貌地拒绝、与人共享的休闲娱乐活动等。

### (四) 职业康复

目标:帮助从业年龄的抑郁障碍病人寻找就业成功或保持及适应职业状态,使之达到尽可能高的职业功能水平。

方法:① 庇护性工场:对尚未进入职业竞争的病人可提供短期的工作时间,职业压力少,工作任务简单,并有条件较好的工作环境。可将其视为一种职业康复的初始阶段。主要对象为抑郁障碍已达到重残者。② 过渡性职业:主要适于重症病人住院治疗病情基本缓解,出院后一时难以进入社会竞争性就业者。该形式是基于自助及自食其力的宗旨。可由地区福利部门和社区服务相关部门组织建立,也可由病人住院治疗所在的医疗单位临时提供。名称如“日间康复站”、“工疗站”和“农疗站”等。成员在社区康复机构内部工作中挑选职业,如承担文书、勤杂、烹饪等任务。③ 职业俱乐部:其作用在于帮助重症病人寻找一份工作。对如何填写应聘申请、寻求职业及如何通过应聘面谈提供培训。可采取针对性的职业训练、角色扮演及录像反馈。帮助参与者工作安置,得到面试并在面试后得到随访。并根据个人的兴趣、精力及既往工作经历,帮助寻找全日工作或部分时间的工作。④ 职业支持:对于重症抑郁病人的长期职业过程,常需给予职业支持。支持程序包括提供职前培训及职业场合的社交技能指导,直到提供交通及在岗状况的支持。同时,接受精神科持续性治疗服务。

## 五、开展社区心理咨询及心理治疗服务

### (一) 效能

① 减轻和缓解心理社会应激源的抑郁症状;② 改善正在接受抗抑郁药治疗病人对服药的依从;③ 矫正抑郁障碍继发的各种不良心理社会性后果,如婚姻不睦、自卑绝望、退缩回避等;④ 最大限度地使病人达到心理社会功能和职业功能的康复;⑤ 协同抗抑郁药维持治疗,预防抑郁障碍的复发。

## (二) 种类

支持性心理治疗、动力学心理治疗、认知治疗、行为治疗、人际心理治疗、婚姻和家庭治疗等。一般而言,支持性心理治疗可适用于所有就诊对象,各类抑郁障碍病人均可采用或联用,精神动力学的短程心理治疗可用于治疗抑郁的某些亚类,适应对象应有所选择,认知行为治疗方法可矫正病人的认知偏见、减轻情感症状、改善行为应对能力,并可减少抑郁障碍的复发;人际心理治疗主要处理抑郁障碍病人的人际问题、提高他们的社会适应能力;婚姻或家庭治疗可改善康复期抑郁障碍病人的夫妻关系和家庭关系,减少不良家庭环境对疾病复发的影响(详见本章第三节)。

## 六、心理应激应对模式的指导

大半个世纪以来,对应激的研究已引起精神卫生和医学心理学领域的广泛兴趣。应激的现代概念认为,生活中存在着大量的应激原,在人与环境之间,当个体面临及觉察到威胁和挑战应激原时,会出现“战斗或逃逸(fight or flight)”2种截然不同的态度和应对方式,前者为积极应激(eustress),后者为消极应激(distress)。抑郁障碍病人多倾向于后者,并提示他们的“认知评价和察觉”的心理中介机制存在问题,由之产生非常态的负性情绪和消极行为应对模式,即消极应激应对模式对抑郁障碍的发生、延续和复发起着甚为关键的成因作用。因此,如何从心理学上给予矫正、帮助和指导,是抑郁人群防治康复中一类较高层次的干预手段。实践表明:这类指导对预防抑郁障碍的复发,效果尤为明显。

策略和步骤包括:①指导抑郁障碍病人认识当前存在的主要问题,即那些对正常健康人并不构成问题的“应激原(如某种追求的受挫或失败)”,或者即使算是应激(如面临某种危机)但本不应该采取如此消极的“应对方式(如企图自杀)”;②使之认识到其抑郁状态(消极情绪和行为)源于认知上的负性评价(如感到“生不逢时”、“万事不如人”);③指明这些负性认知评价通过努力是完全可以纠正的;④提供正确的认知和积极的行为应对模式;⑤练习和强化自我解决问题的能力;⑥学习和习惯寻求帮助的途径;⑦建立社会支持系统;⑧对指导策略有效性的评价。

## 七、康复效果的评估

现将“人员培训”、“健康教育”和“心理社会干预”的效果评估列举如下:

### (一) 人员培训效果的评估

为了提高培训质量和水平、改进培训方法,有必要对每一期(批)培训对象培训前和培训后作至少二次问卷评估。培训前的基线评估作为一种摸底调查,可发现培训对象在抑郁障碍防治基本知识和概念上的欠缺及误区有哪些?能使教员在培训中有的放矢给予重点讲解。培训后的效果评估可采用2种方式,即①一俟培训告一段落,用问卷测试对每位学员的知识掌握程度予以考评;②以学员对每位受聘教员在培训内容和方法上的反馈问卷,可在每一课时后予以评估。此外,地区精神卫生服务的技术指导系统应对当地每一时期的该类培训予以不定期的考察,评估培训计划的落实情况,对该专题培训的过程和效果予以质量监控和督导。

### (二) 精神卫生健康教育效果的评估

主要评估指标有:①知晓率;②就诊率;③服药率;④复发率;⑤自杀死亡率等。了解社会人群对抑郁障碍防治知识的知晓程度(知晓率)是宣传效果的宏观评估指标,可通过

对该地区人群随机抽样调查来确定。其次,通过专题宣传,该地区某一时期社区医疗设施中因抑郁障碍而就诊的比例(就诊率)较宣传前是否明显提高,也能较好地反映宣传的实际效果。进而,在已知的抑郁障碍病人中,通过宣传,是否达到正确服药比例提高、该障碍的复发次数降低、劳动生产能力恢复、消极自杀倾向减少,应是从医学专业角度评估宣传的具体效果,还可通过服药率、复发率、治愈率、复工率和自杀死亡率等指标来体现。最后,宣传应落实到实处,在评估宣传计划的落实中,除了要求宣传的规模和覆盖率外,应广泛征求社会反响,必要时可以较有说服力的若干典型个案的介绍,扩大宣传的生动性效应,此即定量评估与定性评估相结合,似能更全面地体现宣传的客观效果。

### (三) 心理社会干预效果的评估

该类评估工作正面临着挑战,应该说对全世界都是一个有待开拓的领域。推荐从下述思路发展对抑郁障碍开展心理社会干预的效果评估。

心理社会干预总体效果的评估,可以根据不同的目的要求,采用不同的方法。从宏观角度观察,有覆盖面的评估,即衡量某一地区整体抑郁障碍人群接受各种康复干预措施的广度及深度如何;有社会效应的评估,即某一干预措施为社会带来的积极影响及效果如何;还有社会经济学上的评估,如某一心理社会干预服务的实用性、可行性及成本—效益比值,这些都属于宏观的评估。从精神卫生专业及疾病控制的角度,有些传统的或常用的指标,诸如症状好转/恶化率、病情稳定/缓解率、自杀死亡率、复发率、住院率、再入院率、残疾率、就业率、社会参与率等,可用来评估干预前后的变化效果。从干预对象——抑郁障碍病人个体和群体的观察,来评估防治康复效果,可采用目前最为常用的评估工具——量表,来进行“抑郁症状”和“社会功能”的评估。

对各项心理社会干预效果的评估,即:① 家庭干预和家庭教育的效果评估,相对比较成熟。首先强调干预要经过系统化操作,教育的程序必须规范;为了使效果具有可比性,应设立与人口学资料及抑郁障碍临床资料基本匹配的、仅接受常规社区服务的对照组。效果主要体现在病人及亲属两个方面:一是对抑郁障碍病人的作用;二是对病人家庭的作用,分别都有一套含量化工具的评估指标。② 危机干预(心理热线)的效果评估,具有一定难度,主要采用信件随访的反馈指标结合个案的定性评估。③ 社会技能训练的效果评估,主要针对工具性技能及交往性技能,后者如观察干预前后人际交往的频度和技巧有否改变,结合前述的共性评估。④ 职业康复的效果评估,指标和内容有就业成功率、职业满意度及职业场合人员间的相容性和协调性等。

(朱紫青)

## 附 A 对抑郁障碍病人及家庭的教育(供全科医生及初级卫生保健人员用)

在所有有效的治疗方法中,对病人、病人家属或照料者进行恰当的教育非常有益。如果病人不理解他的问题及其治疗方案,那就很难有效治疗。教育能提供给病人一些基础知识,使病人能更好地控制其疾病。而有效的控制反过来又会减轻无助感,增加幸福感,改善健康。

### 一、教育的目的

教育的主要目的在于使病人能理解抑郁障碍的性质及有关的治疗。

把教育整合入限定时间的治疗中,教育过程中包含有详细的干预,当有时间限时,应至少安排两个10分钟的时间进行基础教育。第一个10分钟安排在刚作出诊断或诊断后10周内,向病人解释该病及治疗。第二个10分钟应在治疗后2个月或病人对治疗依从不好时,向病人重申治疗的目标及病情的复发。

## 二、基础教育

教育内容的要点:① 抑郁障碍是一种疾病,而不是人的一种缺点或性格的缺陷;② 抑郁障碍大多能康复;③ 抑郁障碍经过治疗能够好转,有许多治疗方法,有适合每位病人的治疗方法;④ 治疗的目的是为了达到完全的恢复并维持健康;⑤ 抑郁障碍复发率很高。发作一次的病人,复发率为 50%;而发作 2 次的病人复发率为 75%;而发作 3 次以上者,复发率高达 90%;⑥ 学会识别抑郁障碍复发的先兆,及早接受治疗可使发作的严重性大大减轻;⑦ 为提高依从性可提供下列信息清单:每天有规律地饮食起居,未经医生同意不要擅自停药,如果出现什么问题,请打电话给医生,副作用会慢慢减轻,如果你感到副作用不合理,请告知医生,需 2~3 周你才会有好转;当你感到好转时不要停药,否则抑郁障碍会复发。

另外,在健康教育过程中,提供下列内容也将有益:抑郁性质和预后的介绍;治疗抑郁障碍的方案(如心理治疗、药物治疗或 ECT)及各种有关治疗的知识(如副作用、价格以及使用时间)的介绍;介绍如何识别先兆症状并及早进行治疗。

在教育过程中要鼓励病人提问,督促病人积极参与治疗抑郁障碍,这样,病人将学会有效地控制抑郁障碍,从而减轻对自身及其家属的影响。通过让病人家属参与到教育中来,可使病人家属能更好地理解病人的抑郁障碍,从而给予病人更多的理解、帮助和支持。

## 三、教育的准则

针对病人和家属,可首先安排 4~5 分钟知识简介性的教育,然后在治疗 2 个月后再进行一次。相关安排和内容如下:

### (一) 教育的准备

在进行教育前,对病人的文化水平、信念、态度以及对抑郁障碍治疗的期望进行全面评定。评定方式可通过分别与家庭各成员的会谈(an individual family member interview)来进行。

认真详细了解病人对疾病及治疗的看法会使教育更有针对性。病人对疾病的体验一般会有自己的看法,在让其接受新观点前,了解他固有的信念很必要,因新观点可能会与已有的信念相冲突,使之难以接受。另外,分别与家庭成员会谈有助于医生与其每个家庭成员建立良好的医患关系。

还要全面了解病人病情的严重程度和曾经接受过哪些药物治疗(疗效?副作用?)和心理社会治疗(疗效?)。了解其家庭成员的有否心理健康问题,有无家族史,其他家庭成员是否也有抑郁障碍等。

### (二) 教育的时间

一般安排在抑郁障碍恢复的早期阶段,这时病人注意力已有改善。另外,应把教育看成一个动态过程,根据需要随时调整。研究示短期教育只产生短期效果。

### (三) 教育的难易程度

教育内容力求简单,适于病人的文化水平、理解力及对疾病的已有知识。尽量用通俗易懂的语言,避免专业术语或复杂的细节解释,避免争论,若一时不能回答某问题,可直接说不知道,或允之下次再予答复。

### (四) 讲义

事先要认真备课并温习所有的资料。

要力图准确地表达,使病人可理解。

要谨慎地推荐适合病人理解能力的杂志和书籍,最好自己先看过。

### (五) 注意事项

教育时花 5 分钟时间陈述每一要点。

鼓励病人描述其自己的体验、顾虑,鼓励病人提问,尽可能让家庭成员参与。

每次教育结束时,鼓励病人总结要点。如:“我们已讨论了抑郁的主要症状,您能向我解释您对这些症状的看法吗?如果您喜欢,您可以参考讲义”。

整个教育过程中,要注意必要的重复要点。

### (六) 间隔期的任务

鼓励病人阅读讲义,有疑问或顾虑可做标记。

鼓励病人从他处寻找信息,并与之讨论。

教育期间,可让家庭成员另行安排时间组织家庭讨论。

### (七) 每次教育时,要先温故后知新

每次开始时,回顾上次讨论的问题,通过提问了解病人理解的程度。

复习病人尚未理解的重要问题。

## 四、内容

对重症抑郁的教育,关键是让病人知道抑郁障碍是一种常见病,是可治好的。若把重症抑郁看成是一种可被生活事件影响的生物性疾病,可能对病人最有益。

### (一) 家庭教育

当某家庭成员患病时,家庭其他成员的反应可有不同。临床医生应培养他们对病人的支持性行为,使所有家庭成员都能理解病人,提醒他们抑郁障碍不是缺陷或懒惰,这是一类症状。这些抑郁症状会严重影响病人思维、感情及日常生活功能。

另外,让家属学会如何应对病人持续的无助与绝望,如何面对他们提供帮助时被病人拒绝。家属往往会经历下述几个阶段:① 忽视或轻视抑郁症状;② 为抑郁障碍找理由或使抑郁障碍合理化(“他现在只是有点疲倦”);③ 否认(“我们家不会有人发生抑郁障碍”);④ 自责(“我可能做错了什么”);⑤ 愤怒(“为什么你会如此!”)。

家属参与教育很重要,可以让他们谈谈想法和感受,也可使他们更能理解病人的情感、行为为何有如此大的改变。

### (二) 介绍药物治疗的通俗知识

让病人清楚地知道药物治疗的利弊可提高依从性。实际上,病人需了解与药物有关的各种问题。药物治疗教育的要点:① 治疗抑郁障碍的药物种类;② 药物治疗的好处;③ 持续服药的时间;④ 药物的副作用及其他缺点;⑤ 减轻副作用的方法;⑥ 提供进一步改善依从的方法。

要了解他们对药物治疗的一些顾虑(如药物会成瘾或服药就意味着自己不行了)。

### (三) 躯体主诉的处理

若有躯体症状,有必要与病人讨论这些症状与情绪的关系。例如,抑郁障碍病人更易感到疼痛,平常不被注意的疼痛忽然变得非常明显(这主要是痛阈下降)。抑郁障碍病人比心理健康者更易发生躯体疾病,所以要注意排除并发的躯体疾病。

(朱紫青)

## 附 B 预防抑郁障碍复发的策略(供抑郁障碍病人自我保健用)

### 一、减少残余症状的康复策略

一旦发现患有抑郁症状,应注意可能的伴随问题,这些问题可能会影响病人的日常生活功能和幸福。下列方法对此可能会有帮助。

#### (一) 解决绝望感,减少自杀

许多研究显示,结构性解决问题的方法可有效地治疗抑郁障碍和自杀。提高解决问题的能力可减轻抑郁、无望、孤独,提高自控力,而这些都与自杀有关。该方法包括下列内容:① 明确问题所在或目标;② 鼓励病人多方面进行思考,寻找多种解决问题的方法;③ 根据目前的需要和能力确定解决的办法;④ 仔细考虑成功地实施解决办法中可能会碰到的一些实际困难。

#### (二) 改善睡眠

抑郁障碍常伴有睡眠障碍,一般是失眠,可能是早醒(常与躯体化有关),也可能是难以入睡,一些不典型的抑郁障碍表现为睡眠过度。有些改善睡眠障碍的方法对早醒者帮助不大(早醒常与生化异常有关),所以更需要其他治疗方法(如抗抑郁药治疗)。

### （三）增加活动

抑郁障碍的另一主要特征是精神运动性抑制。抑郁障碍使病人的精神活动、躯体活动都减少,病人对做任何事情都感到困难,容易疲劳。活动可使人感觉比较好,使病人能从其问题和消极的想法中分散注意力,进而使他们感到他们能控制其生活。活动可减轻疲劳感,抑郁期间,不活动会增加疲倦感,从而使病人更加容易沉溺于其抑郁中。活动会促使病人做更多的事情,做得越多,越想做。活动使思维更清晰。鼓励病人每天提前做好活动计划,做计划会使病人感到他们能支配他们的生活,这样会防止一整天因做一些不必要的小决定而浪费时间,也使病人觉得第二天不是那么难以支配。

### （四）鼓励锻炼

锻炼可减轻抑郁障碍。一些研究发现,对有些抑郁障碍病人,锻炼比抗抑郁药和心理治疗更有效。锻炼可引起生化改变,从而纠正抑郁障碍有关的生化失衡。一些慢跑者报道,他们在持久的锻炼后感到精神愉快。锻炼可转移抑郁想法,因为锻炼时的呼吸变化、注意力集中、需要躲避障碍物、感到疲乏以及肌肉酸痛等都会使病人从抑郁的想法中分心。锻炼可提高自信心。锻炼会使病人掌握一些新的技巧,可改善健康及体形。鼓励病人做有益于健康的自律性活动,从而使病人感到他们更能控制自己的生活。

### （五）鼓励多吃

抑郁障碍的一个主要症状是体重下降,虽然有些人在不开心时吃得比平时多,但严重的抑郁障碍病人大多吃得非常少。进食减少的常见原因是:没有胃口、对吃东西不感兴趣、没有愉悦感或没有精力起来做饭。如果体重持续下降,病人自己或照顾病人的人可采用解决问题的方法来处理:写下需要达到的目标(例如让病人一天三餐每顿都吃一点儿),寻找实现这一目标的各种可能方法,考察其可行性,然后从中选择最好的一种,写下实现该目标的详细步骤,然后付诸行动。

### （六）指导放松训练,消除焦虑

抑郁障碍病人常伴有显著的焦虑,焦虑是抑郁障碍非典型表现中的一个常见症状,一些抗抑郁药可减轻抑郁障碍伴发的焦虑,但并不是所有的病人都能从抗抑郁药治疗中获益。教会病人减轻焦虑的其他非药物治疗方法对病人是很有益的。渐进性的肌肉放松训练就是其中的一种,如果能恰当地有规律地使用,对改善焦虑非常有效。其他放松方法,如打太极拳或沉思也有效。

### （七）疏泄苦恼,学会清晰地表达

抑郁障碍病人多增加愉快的活动是非常有益的。愉快的活动常常包含与他人的交往。抑郁障碍病人常常在社交场合感到不自在,对他人的批评或拒绝特别敏感,他们难以真实地表达他们的感情,而压抑愤怒使其更难处理应激或冲突,清晰而肯定地表达自己对发展亲密的人际关系感到非常重要。通过在交往中学习如何有效地表达自己的需要和感情,将会使人感到更能控制自己的生活,这种控制感对抑郁障碍的好转尤其重要,也可预防抑郁障碍的复发。

### （八）自信心训练

抑郁障碍病人通常都缺乏自信,这是因为他们觉得自己没有价值,这种无价值的感觉使病人难以自信地与他人沟通。抑郁障碍病人常常有无助感,好像他们对所发生的事完全没有控制力。无助可使抑郁障碍加重,自信心训练可帮助病人提高控制力,减轻无助感。所以,自我肯定对预防抑郁障碍复发也是很重要的。那些长期缺乏自信的抑郁障碍病人从这种训练中会有更多获益。

## 二、预防抑郁障碍复发的策略

### （一）提倡随访

对复发危险性较高的病人在治疗结束后的2年里,需要认真而规律地随访(如一月一次),鼓励病人长期地遵医嘱接受治疗,不管是药物治疗还是心理治疗。

### （二）建立干预联盟

尽可能让病人的伴侣或照料者也参与到预防复发中来。家属可鼓励病人应用一些习得的技巧,让他们帮助评价病人的心境。另外,他们也会影响抑郁障碍病人人际关系质量及社会支持,从而影响抑郁障碍恢复的速度,有助于预防复发。



### (三) 药物维持治疗

有 3 次以上重症抑郁发作的病人一般应长期服用抗抑郁药,下列情况也应长期用药:① 有 2 次重症抑郁发作,并有双相情感障碍或抑郁障碍的家族史;② 起病年龄小于 20 岁;③ 曾有突然、严重的或危及生命的抑郁发作;④ 停用抗抑郁药后一年内复发者。

### (四) 提高对应激的耐受力

基于生活事件、应激性家庭环境、身体疾病都可能使病人更容易复发,所以在中止治疗前,应学会应对这些问题的技巧。主要有:① 解决目前生活问题的技巧;② 如果人际问题明显的话,训练交流、自信的技巧;③ 对躯体疾病给予充分的治疗,定期在当地看病;④ 计划应对将来可能发生的生活事件。

### (五) 预测和应对可能导致复发的高危事件

首先让病人了解哪些事件对他是高危事件,这样一旦发生他们就能识别。其次帮助病人学习有效地应对高危事件,让病人写下将来面对高危事件时的应对计划,计划的目的是鼓励病人意识到如果真的发生了这种情况,他们能够应付(即使这些高危事件不可能发生)。

### (六) 复发先兆的识别和处理

每位病人复发的先兆可能并不完全一样,但常见的先兆有:情绪低落、睡眠习惯的改变(常常是早醒和睡眠过多)、注意力不集中、不愿参加日常的社交活动、精力下降、记忆力减退、容易生气、对平时感兴趣的事或活动失去兴趣。

可能对识别复发先兆有帮助者包括:病人本人、病人家属、照料者及其他家庭成员,定期随访病人的心理保健人员或家庭医生,定期与病人接触的其他人。

(朱紫青)

## 附 C 抗抑郁药治疗与性功能障碍

随着人们对自身健康的关心,性问题乃至药物导致性功能障碍已成为大众关注的话题。人类正常性生理反应通常分为性兴趣、性唤起、性高潮、性消退四个阶段。同时,主观、情感、认识、性伴侣之间关系、文化背景等方面的因素,以及生理与药物之间的相互影响,都会对不同个体性生理的某一阶段产生不同影响。各种激素、神经递质在性生理反应的各个阶段中发挥着重要作用,总的来说,多巴胺、去甲肾上腺素、睾丸激素、催产素可以增强性功能,催乳激素等可以抑制性功能。

性功能障碍(sexual disturbances, SD)在普通人群中很常见,根据 NHSLs 最近的调查报道,超过 30% 的心境高涨的病人存在性功能损害。性功能障碍在抑郁障碍病人中更为常见,且不仅表现为性欲缺乏。实际上,多种性功能障碍,包括勃起障碍、高潮障碍可见于男性和女性抑郁障碍病人。

此外,抗抑郁药物可加重这些性功能障碍,从而大大降低药物的依从性。必须强调的是,由于病人一般不愿告知医生其自身的性功能障碍,所以当谈及这个问题时,他们的症状往往很特异并且可被视为是抗抑郁药物的副作用。

抑郁障碍和某些抗抑郁药都可以引起性功能障碍,抗抑郁药是通过影响体内各种激素、神经递质水平引起性功能障碍的,其作用方式有 5 种:① 通过中枢神经系统;② 通过非中枢神经系统;③ 通过神经递质作用于外周器官;④ 通过激素起作用;⑤ 通过酶起作用,也可通过以上多种机制发生作用。此类性功能障碍可以看做是一种“物质介导”的性功能障碍。抗抑郁药种类不同,其作用机制、疗效以及对性功能的影响也不同。

选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)可致半数以上的抑郁障碍病人出现明显的性功能障碍,其抑制 5-HT 的再摄取比大部分三环类抗抑郁药物(TCAs)更有特异性,药效也更大。其导致性功能障碍的几率比去甲肾上腺素、特异性 5-HT 抗抑郁剂(NaSSA)高。最近关于 SSRIs 的几项研究表明,性功能障碍(性高潮延迟)是其主要副作用(Montejo et al., 2001)。有报道称,75% 的病人因副作用而停药(Numberg, 2001)。

单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)的作用机制是使神经递质无法作用于特异受体,其对性功能有多种影响,这种作用可以是可逆的,也可以是不可逆的。药物不同,副作用也不同。1960 年以来的病例报告显示,MAOIs 使性欲减退,且难以达到性高潮(Harvey and Balon, 1995)。但因其作用不确切及对性的抑制程度较

高,所以,其广泛应用受限(Montep等,2001)。三环类药物显然可导致性功能障碍,主要有性高潮延迟(Monteiro等,1987)等。这类药物可能通过阻断5-HT去甲肾上腺素再摄取泵和多巴胺发挥作用,另外对多种递质系统也有作用。

一项覆盖法国全境的流行病学调查(Laumann,1999;McGahuey,2000)探讨了性功能障碍在治疗和未经治疗的抑郁障碍病人中的发生率,同时比较了不同的抗抑郁药对抑郁障碍病人性功能障碍的影响。由5000位全科医生和1000位精神科医生进行的、覆盖5048例抑郁障碍病人,共有4557位病人被纳入研究,其中54%的病人经全科医生治疗,46%经精神科医生治疗。所有入组病人均为符合DSM-IV诊断标准的首发或复发的抑郁障碍病人,在此次发作前没有性功能障碍。有关病人的年龄、性别、性伴侣数、婚姻状况、子女数、居住地、工作状况等的的数据都被收集。MADRS评分用来评估病人的抑郁严重程度。性功能通过病人主动报告和医生的精神检查来评估。病人还要完成关于性功能的ASEX问卷。

结果显示:①60%病人为首次抑郁发作。52%的病人为中度抑郁,34%为重度抑郁,14%为轻度抑郁。35%的病人主动报告了自己的性功能障碍,69%的病人在医生询问时承认存在性功能障碍。在所有存在性功能障碍的病人中,性欲缺乏是最常见的表现(78%),其次是勃起障碍(37%)和高潮障碍(20%)。几种障碍可同时发生于同一位病人。②除了噻奈普汀外,所有抗抑郁药物治疗组病人的性功能障碍发生率均高于未治疗组病人。在主动报告存在性功能障碍的病人中,服用SSRI或三环类抗抑郁药病人的性功能障碍发生率为28%,服用SNRI的病人性功能障碍的发生率为24%,而服用噻奈普汀的病人只有14%发生了性功能障碍,这与未治疗组的发生率几乎相同。

研究者认为,性功能障碍在抑郁障碍病人中很常见,在服用抗抑郁药物(大多数类型)治疗的病人中更为常见。在可供选择的抗抑郁药物中,噻奈普汀与其他抗抑郁药相比,对保护病人的性功能有重要价值。目前对抑郁障碍本身引起性功能障碍的性质及程度的理解还不深刻,因此难以评价抗抑郁药物导致性功能障碍的发病率。在此,将详细讨论各类抗抑郁药相关的作用机制及对性功能的影响程度,回顾一些治疗方法,供临床医生参考,为那些正处于性生活质量障碍的病人提供更全面的治疗手段。

### 一、抗抑郁药导致性功能障碍(AISD)的评价及处理

完整的评价及正确的鉴别诊断,是對抗抑郁药导致的性功能障碍进行有效处理的前提。只有当病人的主诉非常详细明确时,才能得出正确的诊断,并给予合理的治疗。当证实抗抑郁药治疗为性功能症状的原因后,可以采取特殊的治疗方法对其进行处理,并获得满意的治疗效果。但若将性功能症状错误地归因于抗抑郁治疗,则会降低病人对于治疗的依从性,丧失进一步治疗而好转的机会,在某些病人甚至会导致医源性性功能障碍。以下通过介绍搜集性功能病史的方法、化验和诊断试验的价值以及药物和非药物治疗的方法,对这一病症的有关评价及处理进行回顾。

#### (一) 重视性功能病史的采集

许多临床医生及病人在坦率而深入地就性功能情况进行交谈时,都会感到尴尬。临床医生对性行为及态度了解有限,不恰当的、过于直接的有关性的语言及话题,以及在开放式访谈中涉及性生活问题而对病人的情绪有影响时,都会引起焦虑(Risen,1995)。在繁忙的临床工作中,为了有更多的时间,得到更为重要的情况,医生可能很少注意性功能问题。而且,医生和病人性别不同,也会使他们在讨论性话题时感到不自然。

然而,在没有被专门询问时,许多病人都不会主动诉述明显的性功能异常。对于性话题的害羞心理、抑郁导致的主动性缺乏、忽略性功能障碍与疾病的关系、错误地将性功能障碍归咎于夫妻关系问题或其他压力,都会影响病人对于性功能异常的诉述。男性可能会比女性更多地提出对于性功能的关注(Clayton,2001)。在涉及性功能障碍时,难以确定回顾性研究的可靠性。因此,进行抗抑郁治疗前,对病人最初的评价应该包括收集充分完整的性生活方面的信息,以便以后如果出现性功能异常,可以将其作为参考点进行比较。如果医生能向病人解释本次访谈为什么涉及性功能问题的道理,病人则会认为这些问题对诊断有帮助,而不仅仅是涉及个人隐私。可以通过这样的陈述引出有关性功能的问题(Crenshaw,1996):“我打算给你进行某种治疗,为了确保这种药物不会对你的性生活或夫妻关系产生负面影响,开处方前,请告诉我一些有关你这方面的情况。你是否曾经出现过或现在就有性生活方面的困难?”

与评价其他内容相似,可以采用自由交谈法采集性生活史,当需要更详细了解情况时,可以配合特别问

题的询问法。病史采集的主要目的在于判定病人哪些是正常的,特别是评价性兴趣、性唤起、性高潮和(或)性交疼痛,得到一份所有相关症状的报告,了解它们的发生和发展过程,明确与药物或非药物可能相关的因素,并了解性生活障碍对病人和(或)其伴侣所产生压力的程度。采用与病人单独进行访谈和与病人及其伴侣共同访谈两种方式,可以最大限度地获得相关信息。采集性生活史时可能用到的问题列于表 3-34。

表 3-34 抗抑郁药治疗病人性功能病史采集访谈内容推荐\*

#### 一般问题

- 1 总体来看,你对性生活的满意程度如何?
- 2 你是否有或曾经有过性生活方面的问题?
- 3 抑郁是否已经影响了你的性生活?
- 4 用药治疗后你的性生活是否发生了改变?
- 5 近期你对性生活主动吗?
- 6 你对配偶的性行为满意程度如何?

#### 针对性的问题

##### 性兴趣

- 1 你对你性兴趣的程度满意吗?
- 2 你是否注意到服药期间性兴趣的增加或下降?如果有,请描述一下
- 3 现在你能体会到性生活的乐趣吗?
- 4 当你没有欲望时,是否还进行性生活?
- 5 你与你的性伴侣在性兴趣方面一致吗?

##### 性唤起

##### 男性

- 1 你是否有时难以勃起或难以维持勃起状态?如果有,请描述一下
- 2 自从开始服药后你注意到勃起发生了什么变化吗?
- 3 自从开始服药后你注意到阴茎感觉的强度发生了什么变化吗?
- 4 目前,你是否出现晨起时阴茎坚硬勃起的情况?
- 5 在早晨、夜间、手淫或与配偶在一起时勃起硬度是否有所不同?如果有,请描述一下

##### 女性

- 1 你是否有时存在性唤起困难?如果有,请描述一下
- 2 服药后,你注意到获得性唤起的能力或阴道湿润发生了什么变化吗?
- 3 开始服药后,你注意到阴蒂感觉的强度发生了什么变化吗?
- 4 在手淫或与配偶在一起时感觉性唤起是否有所不同?若有,请描述

##### 性高潮

##### 男性

- 1 你是否射精困难或延迟?如果有,请描述一下
- 2 开始服药后,你注意到性高潮的质量或频率有什么改变吗?
- 3 你是否在没有准备之前即射精?
- 4 你对性高潮的满意程度如何?

##### 女性

- 1 你是否获得性高潮困难或延迟?如果有,请描述一下
- 2 开始服药后,你注意到性高潮的质量或频率有什么改变吗?
- 3 你对性高潮的满意程度如何?

##### 性交疼痛

- 1 你是否在性生活时出现过令人不快的疼痛?
- 2 服药后这种情况是否有所改变?
- 3 你认为什么可以减轻这种疼痛?

##### 其他信息

- 1 目前药物
- 2 目前用于改善的药物
- 3 目前药物导致的不适
- 4 相关的损伤或手术史

\* 部分摘自 Crenshaw, 1996.

有报告显示,与自发叙述相比,采用结构式调查表可明显提高病人报告性功能障碍的比例。比如,Montej 及其同事(2001)报告,接受抗抑郁药治疗的病人,性功能障碍的比率在自发叙述时为 20.2%,采用结构式调查表

时增加到 59.1%。Arizona 性生活量表 (ASEX) 是一个简单易用的 5 分量表, 可对性驱动、性唤起、阴道润滑或阴茎勃起、达到性高潮的能力及从性高潮获得的满足感进行定量评价 (McGahuey 等, 2000)。调查内容较为含蓄、明了, 可用以测定基线性功能及其变化, 10 分钟内即可完成测定 (Clayton, 2001) 见表 3-35。

表 3-35 Arizona 性生活量表

#### 男性量表

对下面每一项, 请标出过去一周中你总的感觉水平, 包括今天:

你的性欲如何?

- (1) 极强 (2) 很强 (3) 一般 (4) 有点弱 (5) 很弱 (6) 没有性欲

你产生性唤起的难易程度如何?

- (1) 非常容易 (2) 很容易 (3) 一般 (4) 有点困难 (5) 很困难 (6) 没有唤起

你能轻松产生并维持勃起吗?

- (1) 非常容易 (2) 很容易 (3) 一般 (4) 有点困难 (5) 很困难 (6) 没有勃起

你产生性高潮的难易程度如何?

- (1) 非常容易 (2) 很容易 (3) 一般 (4) 有点困难 (5) 很困难 (6) 从未达到过性高潮

你对性高潮满意吗?

- (1) 非常满意 (2) 很满意 (3) 一般 (4) 有点不满意 (5) 很不满意 (6) 不能达到性高潮

#### 女性量表

对下面每一项, 请标出过去一周中你总的感觉水平, 包括今天:

你的性欲如何?

- (1) 极强 (2) 很强 (3) 一般 (4) 有点弱 (5) 很弱 (6) 没有性欲

你产生性唤起的难易程度如何?

- (1) 非常容易 (2) 很容易 (3) 一般 (4) 有点困难 (5) 很困难 (6) 没有唤起

你在性生活中你的阴道出现湿润的难易程度如何?

- (1) 非常容易 (2) 很容易 (3) 一般 (4) 有点困难 (5) 很困难 (6) 没有湿润

你产生性高潮的难易程度如何?

- (1) 非常容易 (2) 很容易 (3) 一般 (4) 有点困难 (5) 很困难 (6) 从未达到过性高潮

你对性高潮满意吗?

- (1) 非常满意 (2) 很满意 (3) 一般 (4) 有点不满意 (5) 很不满意 (6) 不能达到性高潮

其他已经发表的测定工具包括: 综合 Rush 性功能调查 (the comprehensive rush sexual inventory) (Zajack 等, 1997), 性功能变化调查表 (the changes in sexual function questionnaire) (Clayton 等, 1997), 性功能简要调查表 (the brief sexual function questionnaire) (Raynolds 等, 1993), 性功能减退调查 (the derogatis sexual functioning inventory) (Derogatis 等, 1979), 性生活相互作用调查 (the sexual interaction inventory) (Lopiccolo 和 Steger, 1983), 性生活满意度指标量表 (the index sexual satisfaction scale) (Hudson 等, 1981); Golombok Rust 性生活满意度调查量表 (the golombok rust inventory of sexual satisfaction scale) (Rust 和 Golombok, 1985), 性功能调查表 (the sexual function questionnaire) (Monteiro 等, 1987) 和一个未命名的类似量表 (Otmer 和 Otmer, 1987)。

为了判定病人的性功能是否与预期有所不同, 临床医生必须考虑到与文化及年龄相关的因素。注意到文化的差异, 可以促使临床医生确定病人在讨论性生活问题时是否自然。某些病人面对异性访谈者时这种不自然可能更明显。比如已经发现, 穆斯林、印度教或锡克教文化背景的女性, 面对男性检查者或遇到使其感觉不礼貌的问题时, 都会感到不自然。与某些病例进行访谈时, 可以考虑让同一文化背景的同性别者陪同 (Dean, 1998)。一些男性病人在女性检查者面前谈及有关性生活问题时, 也可能感到不自然。

年龄对性功能的影响在男性和女性有所不同。男性在 40 岁以后, 出现性高潮的频率下降, 且再兴奋时不应期延长。50 岁到 60 岁的男性, 每周 1~2 次性高潮可以认为正常, 射精后不应期可以长达 24 小时 (Kaplan, 1974)。随着年龄的增加, 性兴奋的消退速度加快, 射精力量下降, 一些男性可能有明显的性驱动下降, 个体差异较大。一般认为女性性反应的高峰期发生于 40 岁左右。在这一时期, 女性的性兴趣增加

且容易达到性高潮。但在手术或绝经后,随着阴道润滑程度的下降,性兴趣也下降,性高潮时骨盆肌收缩能力及性欲感受强度也下降。

## (二) 性功能障碍的鉴别诊断

在明确性功能障碍的病因之前,应该对多种社会心理因素及生物学因素进行评价(表 3-36)。不管病人有无精神疾病,或器质性疾病可解释的症状,环境压力、非特异性焦虑及夫妻关系都可以影响性功能。抑郁障碍病人性功能障碍极为常见,典型表现为性兴趣及性唤起障碍重于性高潮障碍(Kennedy等,1999)。对于这些病人,治疗抑郁障碍可望改善性功能。其他以性功能障碍为主的精神疾病包括原发性性功能障碍、焦虑性障碍如社交恐怖症、创伤后应激障碍或强迫性障碍、物质滥用、疼痛性疾病、躯体化障碍、转换性障碍以及其他精神病性障碍。

许多非精神疾病可以影响性功能,其中某些可能首先表现为性功能障碍。如果未能充分考虑这些疾病,可能会发生危险的临床情况。比如,当勃起功能障碍为血管病的主要表现时,将其错误地归因于抑郁或抗抑郁药治疗,血管病可能得不到及时处理而可能发展成为心肌梗死或中风。除了心血管或周围血管疾病导致生殖器灌注异常外,性功能还受多种因素影响,内分泌疾病如性腺功能减退、糖尿病、甲状腺功能减退、柯兴氏综合征或高催乳素血症,神经病或其他神经源性障碍,局部或系统的感染,生殖器外伤。

大部分抗抑郁药物会引起或加重性功能障碍。临床最常用的选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)以及文拉法辛(venlafaxine)可以使半数以上的病人发生性功能障碍(Montejo-Sonzalez等,1997)。这些异常可分为性兴趣障碍、性唤起障碍、性高潮障碍及性交疼痛,这与使用 5-HT 激动剂来降低性兴趣及延迟性高潮的原理相似。抗胆碱能药物在一定程度上对性唤起有妨碍。

进行抗抑郁治疗的病人很可能会同时服用其他影响性功能的药物。影响性兴趣、性唤起或性高潮的药物有许多:其他精神药物(如经典的神经阻滞剂和苯二氮杂<sub>7</sub>类抗焦虑药物)、抗雄激素类药物、抗胆碱能药物、抗组织胺药、抗高血压药(包括 $\alpha_2$ 受体激动剂、 $\beta$ 受体拮抗剂及钙离子通道阻滞剂)、降糖药、抗肿瘤药(包括化疗及性激素类药物)、鸦片类药物及西咪替丁。烟草中的烟碱也会对性功能产生不良影响。

表 3-36 AISD 鉴别诊断中需要的体格检查及实验室检查

	女 性	男 性	原 理
体 格	血压	血压	R/O 高血压
检 查	周围脉搏	周围脉搏	评价周围血管疾病
	第二性征表现 (乳房增大,阴毛)	第二性征表现 (阴毛)	评价性成熟
	泌乳		异常或药物导致的激素效应
生殖器	阴蒂	阴茎	R/O 解剖异常
检 查	外阴	睾丸	R/O 性传播疾病、炎症体征、
	阴道	前列腺	评价性交困难的内部原因
	骨盆检查		
	肛门括约肌张力	肛门括约肌张力	R/O 神经功能缺损
	皮肤感觉	皮肤感觉	R/O 神经病变
实验室	血沉	血沉	筛查自身免疫性疾病
检 查	红细胞压积	红细胞压积	R/O 贫血可以是疲劳的原因
	快速血糖	快速血糖	R/O 糖尿病伴神经病变
	血脂	血脂	R/O 达到高脂血症的基线
	尿液分析	尿液分析	R/O 尿路感染
	促甲状腺激素	促甲状腺激素	R/O 甲状腺功能低下
	血清催乳素水平	血清催乳素水平	R/O 催乳素分泌性肿瘤
	血清睾酮水平	血清睾酮水平	R/O 雄激素缺乏/性功能减退
	前列腺特异性抗原	R/O 前列腺癌	

### (三) 体格检查、实验室检查及专科会诊

在初级卫生保健服务中对性功能进行评价时,评价的主要组成部分包括体格检查及实验室检查。治疗性功能障碍的心理医生应该经常对病人的主诉进行评价,并与主要的观察者、妇科医生及泌尿科医生进行合作,由他们对病人进行特殊的体格检查,以便进行鉴别诊断。相关的某些化验列于表 3-36。血压测定可以帮助明确是否患有高血压,而高血压可以影响病人的勃起功能。体格检查可以发现周围血管疾病、生殖器结构异常或感染性疾病等。对某些勃起功能障碍的病例,需要进一步的泌尿科检查以对某些因素进行评价,如夜间勃起的质量和频率,以明确纤维性海绵体炎(Peyronies disease)或既往外伤造成的阴茎损伤。有必要进行妇科检查,以对阴道黏膜、骨盆组织、性传播疾病后遗症、子宫内膜异位症以及外阴疼痛等情况进行评价。

检测血糖、甲状腺素、促黄体素、血清游离睾酮以及催乳素水平,可以提示与性功能有关的内分泌障碍。基线胆固醇水平既是血管病的重要危险因素,也是病人开始服用睾酮时随访的标记物。前列腺特异性抗原(PSA)可以提示影响性功能的前列腺癌。

分析不同类型性功能障碍的病因时,必须注意病因的多元性。比如,以一位始终接受“以性感觉和性行为为羞耻”教育的女性为例,即使在发生抑郁前,也对性生活隐私极为保守;发生抑郁后,抑郁本身会导致性兴趣下降;采用 5-HT 能抗抑郁药治疗时,也会降低病人的性兴趣水平、生殖器性感质量及达到性高潮时的愉悦程度,这些将使问题变得更为复杂。另外,当她的性伴侣错误地认为病人性功能的下降是由于排斥他或他对她的兴趣时,夫妻关系的压力以及焦虑也会加重其在性生活方面的障碍。

### 二、AISD 的治疗

如果其他原因的性功能障碍已经或即将完全排除,则可以开始对 AISD 进行治疗,以减轻抗抑郁药导致的副作用,从而可以继续对原发病进行抗抑郁治疗。为了达到这一目的,目前医生有多种治疗选择(表 3-37)。心理治疗干预极有价值;另外,还可以调整给药方法,如观察等待、改变给药剂量、引入部分或完整的药物假日,给予其他药物拮抗胆碱能效应,增加多巴胺能或去甲肾上腺素能效应或降低 5-HT 能效应;促进一氧化氮效应;以及应用作用机制尚不明的中草药;最后还可以采用对性功能影响较小的其他药物,替代副作用较大的抗抑郁药。这些干预方法通常针对性功能不同阶段,也就是说将其应用与性兴趣障碍、性唤起障碍、性高潮障碍或性交疼痛的治疗联系起来。然而,在临床实践中,这种区分通常并不很严格。病人存在某一个阶段的功能障碍时,往往伴有其他阶段的性功能障碍,在性反应周期中,对某一阶段进行干预治疗,也会直接或间接地影响其他阶段。因此,下面对治疗干预的阐述是通过其作用机制,而不是通过其可能起主要作用的性功能的不同阶段进行。

表 3-37 AISD 的干预处理

心理治疗	消除疑虑(参见下文);夫妻关系咨询,针对性的行为技巧
药物治疗	观察;药物假日;降低剂量;给予辅助药物
	增加中枢多巴胺或去甲肾上腺素传递:安非拉酮、金刚烷胺、兴奋剂、酚妥拉明、阿朴吗啡、育亨宾
	降低中枢 5-HT 神经传递:曲唑酮、米氮平、格雷西龙、赛庚啶、奈法唑酮、丁螺环酮
	促进血管平滑肌松弛:喜地纳芬、精氨酸、前列地尔
	增加乙酰胆碱神经传递:新斯的明、氨甲酰甲胆碱
	激素:睾酮、雌激素
	中草药:银杏叶、人参
	可更换、选用下列抗抑郁药
	噻奈普汀、米氮平、奈法唑酮、瑞波西汀、吗氯贝胺、安非拉酮
机械设备	阴茎真空装置及假体装置、阴蒂真空装置

### (一) 心理治疗干预

当对性功能障碍病人进行治疗计划时,医生可能会错误地过分注重抗抑郁药的影响,而忽略其他相关因素。即使性功能障碍主要是由抗抑郁药或其他生理因素引起的,充分注意社会心理因素也可以帮助病人最大限度地改善性功能。促进性生活健康的最重要的心理治疗是心理教育、消除疑虑、夫妻关系咨询以及针对特定类型性功能障碍的性行为技巧。

近期的一篇报告中强调了心理教育的重要性(Montejo等,2001)。在一项前瞻性研究中,27.2%的被调查病人认为,对抗抑郁药治疗引起的性功能障碍可以完全接受,其余大部分病人,由于性功能障碍而影响继续服药治疗。许多病人甚至担心停用抗抑郁药治疗后,性功能障碍是否持续存在,并急于想控制这种臆想的持久损害。向病人解释药物对性功能产生副作用的时间性及可逆性的特点,有助于恢复病人的自尊,并且即使已经出现性功能障碍,也能提高完成疗程的依从性。对于其他不愿忍受性功能障碍的病人,可以列出可供选择的的治疗方法,帮助其作出选择。应使所有病人消除疑虑,因为有许多治疗方法可供选择。

夫妻关系的评价及咨询对于改善抗抑郁药治疗方案的依从性极为关键。如果性关系问题在抗抑郁药治疗前即出现,可以对2种因素的作用进行评价。比如,在性功能已经出现轻微异常的夫妻中,在应用抗抑郁药时,药物副作用可能会促使夫妻关系发生危机。当然,抑郁障碍本身能使夫妻关系变得更为复杂。伴随抗抑郁药的使用,抑郁障碍病人性欲的消失,其性伴侣可能已经体验到一种被遗弃感。当性生活频率减少或当配偶间性欲水平不一致时,病人可能需要对方支持以减轻进行性生活所带来的压力。为了感受充分的爱意和愉悦,很有必要消除病人伴侣的疑虑。有时与病人的伴侣探讨抗抑郁药治疗的利弊会有所帮助。通过心理干预治疗易激惹及绝望感,比治疗暂时的性生活缺乏更重要。

当配偶之间能够相互协调、相互支持时,简单的行为干预可以取得明显的效果。有一种方法,她或他可以随时中止性生活过程,而使配偶中的被治疗者理解:如果亲密行为未产生愉悦,那么停止性活动,反而可能会降低焦虑,并产生更强的愉悦感。另一种相似的支持方式为,可以鼓励病人培养出现的任何性感觉,并通过培养可接受的性交姿势,增加这种感觉发生的频率,将其扩大。应鼓励病人注意在一天中产生的即使是极小的性唤起感觉,并将幻想故意打断,在此过程中,可能会产生愉悦的性想法。也可以通过阅读关于性爱的文学作品来促进性欲,或通过投入到可能会增加性兴趣的活动中,或通过增加亲昵动作及性交前爱抚来增加性欲。医生可以建议,在一天中任何时候,当病人感觉良好时即可进行性活动,而不必延迟到夜间,因为夜间体力和(或)精神的疲劳可能会妨碍进行成功的性生活。

### (二) 药物治疗干预

**■观察等待** 当抗抑郁治疗有效,而病人诉述药物治疗的副作用时,医生常会受病人的诱导而妥协,更换抗抑郁治疗药物。推迟更换新的药物治疗(采用不同的给药方法观察等待受影响的性功能自发缓解)对一小部分病人会有所帮助(Montejo和Gonzalez等,1997)。一项3个月的非对照前瞻性队列研究发现,观察等待、对性唤起的改善较性兴趣及性高潮的改善明显(Grines,1996)。近期的一项前瞻性研究显示,抗抑郁药引起的性生活症状自发缓解的机会很小,在6个月的随访中,只有9.7%的病人完全缓解,另外有11.2%的病人部分缓解(Montejo等,2001)。

**■药物假日或改变给药方案** 反复的暂时停用抗抑郁药,是一种间断的治疗方法,称为“药物假日”,并被主张作为一种治疗ASD的方法。Rothschild(1995)在SSRI导致的性功能障碍病人中,对采用48小时药物假日治疗后的效果进行的分析发现,由于帕罗西汀(paroxetine)和舍曲林(sertraline)的清除半衰期较短,采用假日疗法的效果优于氟西汀(floxetine)。尽管Rothschild曾经强调没有发现与药物假日相关的症状波动,但必须认识到,由于这种原因或任何其他原因撤药,都有可能出现症状波动或治疗开始后的症状急性复发。另外,这种抗抑郁药给药方法可能导致鼓励病人中断治疗而降低依从性,而且,也不适于那些希望通过自发缓解或常规方案来改善性生活的病人。

有时可以将密切观察与改变给药剂量2种方法相结合,谨慎地降低抗抑郁药的剂量,以便寻找最小有效剂量(表3-38)。尤其是5-HT能抗抑郁药更可能采用这种减量方法,因为这类药物的平坦型剂量—

反应曲线显示,有可能在降低药物剂量后,保持抗抑郁药疗效的同时,副作用减轻。有一病例报告介绍了服用氟伏沙明( Fluvoxamine)治疗的病人,采用这种方法,通过短暂的降低药物剂量,但不中断抗抑郁药,而使 AISD 缓解( Nemeth等,1996)。

表 3- 38 用观察等待和(或)调整给药方案策略治疗 AISD

干 预	如 何 应 用	潜在的副作用和局限性
观察等待	观察 AISD 症状持续 1~3 个月	性功能障碍困难持续存在
减小剂量	在治疗有效的基础上降低抗抑郁药剂量达到最佳的耐受水平	减量可能会降低最初的药物治疗效果
药物假日 或改变给 药剂量方案	中断药物治疗 36~72 小时	中断药物可能会增加精神症状的易感性或引起某类抗抑郁药的戒断综合征

辅助药物或拮抗药物的应用 常常会遇到这种情况:某种抗抑郁药治疗效果良好,尽管发生了 AISD,病人也不愿意放弃这种药物。此时,同时给予另一种具有缓解 AISD 效果的药物,有利于减轻症状并提高治疗的依从性(表 3- 39)。

表 3- 39 辅助给药治疗 AISD

辅 助 药 物	剂型、剂量、给药方法和注意事项
安非拉酮	<p>盐酸安非拉酮 75mg 100mg 片剂。PRN 75~100 mg 性生活前 1 小时。禁用于食欲障碍和癫痫,慎用于焦虑症、未控制的高血压,可增加多巴胺或去甲肾上腺素效应</p> <p>盐酸安非拉酮-SR 100mg 150mg 片剂。DD 75~225 mg/d 与 SSR I 同服。恶心、头痛、头晕、疲劳、腹泻、困倦、低血压</p>
金刚烷胺	<p>盐酸金刚烷胺 100mg 片剂。PRN 100mg, DD 100mg 每日 2 次。恶心、头晕、失眠、焦虑、激越、幻觉、厌食、口干、头痛</p> <p>50mg/5ml 糖浆。紧张不安、腹泻、疲劳</p>
哌醋甲酯	<p>利他林 5mg 10mg 20mg 片剂。PRN 5~20 mg, DD 5~40 mg 过度兴奋、可滥用或依赖性</p> <p>利他林 SR 20mg 片剂 缓释哌醋甲酯制剂</p>
右苯丙胺	<p>硫酸右苯丙胺 5mg 1 mg 片剂。PRN 5 mg, DD 5~30 mg/d 过度兴奋、可能出现滥用或依赖性</p> <p>5mg 10mg 15mg 缓释胶囊</p>
育亨宾	<p>yocan 5.4mg 片剂。PRN 5.4~10.8 mg DD 5.4 每日 1~3 次。不主张用于女性、老年人、心肾疾病病人、有胃十二指肠溃疡病人、精神病或应用抗抑郁药治疗的病人,可能产生过度肾上腺素能兴奋拮抗 5-HT 作用</p>
赛庚啶	<p>盐酸赛庚啶 4mg 片剂 糖浆。PRN 4~16 mg, DD 4~16 mg/d 避免用于孕妇、哺乳、青光眼、溃疡、有症状的前列腺肥大、哮喘、高血压,可能会抵消抑郁药的效果,镇静,口干,头痛</p>



续 表

辅 助 药 物		剂型、剂量、给药方法和注意事项
奈法唑酮	奈法唑酮	50mg 100mg 150mg片剂。DD 50 ~ 100 mg/d与 SSR I同服,疲劳、镇静、恶心、头晕、头痛、与 3A4酶解物相互作用
曲唑酮	盐酸曲唑酮	50mg 100mg 150mg
米氮平	瑞美隆	15mg 30mg 45mg片剂
格雷西龙	kytril	1mg片剂
丁螺环酮	盐酸丁螺环酮	5mg 10mg片剂。DD不超过 30mg/d即有明显效果。镇静、静坐不能、头晕、失眠、紧张、GI紊乱、恶心、头痛、促进一氧化氮神经传递
喜地纳芬	伟哥(Viagra)	500mg 100mg片剂。PRN 50 ~ 100 mg,性交前 1小时服。低血压、短暂的蓝视增加
乙酰胆碱	氨甲酰甲胆碱 氯贝胆碱	5mg 10mg 25mg 50mg片剂。可 PRN或 DD给药,对抗胆碱能药物导致的性功能障碍有效,可产生恶心、腹泻、病性发作,慎用于有前列腺肥大表现者
新斯的明	新斯的明	同上。作用机制未明
银杏叶 提取物	cinkgold	有多种剂型。DD 60mg GBE每日 2 ~ 3次。可能会延长出血时间;大剂量导致恶心、坐立不安、腹泻、呕吐

增加中枢多巴胺能神经传递的药物具有减轻 AISD的作用,特别是对 5-HT能抗抑郁药产生的副作用有效。阻滞突触处去甲肾上腺素和多巴胺再摄取的抗抑郁药安非拉酮,可以与 5-HT能抗抑郁药同时应用,既可以在必要时服用(PRN)(Ashton和 Rosen,1998),也可以每日给药(DD)(Labbate和 Pollack,1994;Labbate等,1997)。非对照的病例报告证实,对于 5-HT能抗抑郁药治疗导致的各个阶段的性功能障碍,安非拉酮均具有改善作用(Labbate和 Pollack,1994;Labbate等,1997)。在一项非对照的研究中,47例患有SSRI所致性功能障碍的病人,在性生活前 1~2小时服用 75~150mg安非拉酮,有 38%的病人性功能障碍减轻(Ashton和 Rosen,1998)。Clayton及其同事在一项双盲研究报告,对 37例 SSRI引起性功能障碍的抑郁障碍病人,给予辅助药物安非拉酮缓释剂(SR) 150mg或安慰剂,每日 2次,持续 4周,发现在增加服用安非拉酮 SR组的病人总的性功能及性交频率明显改善。

在同时应用安非拉酮时必须注意该药潜在的副作用。在美国,由于安非拉酮可导致癫痫发作,因此禁用于癫痫或食欲障碍的病人。头部外伤或正接受能降低病性发作阈值药物治疗的病人慎用。它在抑郁伴有焦虑病人的应用较为复杂。在极少见的情况下,5-HT能药物加用安非拉酮可引起惊恐发作、肌阵挛或谵妄(van Putten和 Shaffer,1990;Young,1996)。

金刚烷胺是一种间接多巴胺激动剂。有报告,必要时服用或每日给药,100mg每天 1~2次,都可以减轻 AISD(Basogh等,1992;Balon,1996)。主张应用金刚烷胺的研究者推测该药对性功能的各个阶段均具有改善作用。一项安慰剂对照研究显示,患有氟西汀引起的 AISD女性病人,服用金刚烷胺 50mg每日 2次,可以提高精神活力,但在缓解性功能障碍症状上与安慰剂无明显差异(Michelson等,2000)。但如果采用较大剂量则有可能得到该药有效的结论。金刚烷胺常见的副作用有恶心、头晕、失眠,较少见的副作用有抑郁、焦虑、幻觉、意识模糊、激越、口干、便秘,精神病人症状加重。尽管罕见,但有报告应用该药后可产生自杀观念或自杀企图(physicians desk reference,PDR)。因此应用时需考虑伴随的危险并在治疗过程中给予适当监护。

选择性多巴胺受体激动剂主要用来治疗帕金森病,由于其多巴胺能效应,也有可能成为拮抗 AISD发生的药物。近来有摘要报告,在一项开放式研究中,2例女性和 7例男性病人,应用罗平尼咯(ropinirole)成功地减轻了 SSRI导致的性功能障碍。罗平尼咯开始剂量为 0.25mg,睡前服,4周内渐加量至每日 2~

4mg 普拉克索(Pramipexole)也是一种多巴胺激动剂,可能也具有类似作用。

中枢兴奋药有时用来增强抗抑郁药 SSRIs 的效应,也曾经推荐用于减轻 ASD。哌醋甲酯或右旋苯丙胺可促进交感神经递质的释放。在非对照的试验中发现,采用必要时服用或每日给药的方法,2种药物对性功能障碍各个阶段的症状均有改善作用(Bardik等,1995;Gidlin,1995)。另一种兴奋药物匹莫林也显示具有类似的作用(Gidlin,1995),但由于其肝脏毒性较大未被推荐使用。中枢兴奋药物具有较好的可耐受性,但也可导致心悸、心动过速、血压增高、激越、失眠、精神症状或胃肠道功能紊乱。使用中枢兴奋剂有造成误用、滥用及依赖性的危险。

其他已知的、可以增加中枢神经系统中去甲肾上腺素能神经递质释放的药物,也可以用于治疗 ASD。育亨宾是一种抑制去甲肾上腺素  $\alpha_2$  受体的拮抗剂,可用于增加外周去甲肾上腺素水平。育亨宾也可以增加副交感神经活动(PDR,2001)。有报告它可以有效地治疗泌尿科病人非抗抑郁药引起的勃起功能障碍。Anecdotal 报告,对一组非对照的 ASD 病人采用育亨宾治疗,发现性反应周期各个阶段的障碍均有改善(Price和 Grunhaus,1990;Hollander和 McCarley,1991;Jacobsen,1992)。临床医生应该注意 physicians desk reference(2001)中的注意事项,禁忌将其用于妊娠妇女,一般不鼓励用于女性、老年人、精神病及接受抗抑郁药治疗的病人。这种严格限制的原因并不完全清楚。很显然,由于育亨宾的致焦虑作用,焦虑容易加重的病人应该避免使用。当给予病人这种药物时,由于治疗存在一定风险,在病历中应该适当详细地记录病人知情同意的内容。育亨宾潜在的副作用包括血压及心率增高、易激惹、焦虑、震颤、出汗、恶心、呕吐、头晕、头痛及皮肤潮红。

另外还有2种可影响多巴胺和去甲肾上腺素的药物,最近 FDA 对应用其治疗男性勃起功能障碍(与抗抑郁药的应用无关)进行了评价,由于潜在的副作用,2种药物均未被 FDA 认可用于治疗性功能障碍。阿朴吗啡是一种有力的中枢多巴胺  $D_1$  和  $D_2$  受体激动剂,曾推荐舌下或鼻内应用,治疗勃起功能障碍,但由于恶心的发生率很高而妨碍了它的应用(Lue,2000)。酚妥拉明是一种  $\alpha$  肾上腺素能受体拮抗剂,被认为可以作用于外周,通过松弛平滑肌而增强勃起。有人正在研究酚妥拉明是否对改善女性性唤起障碍有效(Goldstein和 Berman,1998)。目前还没有阿朴吗啡和酚妥拉明治疗 ASD 的报告,但推测二者可能均具有一定的治疗作用。

抗抑郁药导致突触后 5-HT 能受体的兴奋,是性功能障碍产生的原因,因此拮抗突触后 5-HT 能效应已经作为一种方法来减轻 ASD。赛庚啶是一种 5-HT 能受体拮抗剂,有报告对 MAOIs 和 TCAs(Sovner,1984;Riley和 Riley,1986;Steele和 Howell,1986)及 SSRIs(Amott和 Nutt,1994;Aizer 和 berg等,1995)导致的 ASD 有效。有关赛庚啶效果的报告仅有单个或多个非对照病例的介绍。赛庚啶是一种非选择性中枢 5-HT 能受体拮抗剂,应用时会同时降低抗抑郁药的治疗效果(Feder,1991;Goldblom和 Kennedy,1991;Katz和 Rosenthal,1994)。赛庚啶可能的副作用有镇静、口干及头痛,哺乳期、闭角型青光眼、消化道溃疡、有症状的前列腺肥大、膀胱颈梗阻、幽门十二指肠梗阻以及“老年人、过度疲劳的病人”禁用。支气管哮喘、眼内压增高、甲状腺功能亢进、心血管疾病或高血压慎用(PDR,2001)。

奈法唑酮(Nefazodone)除了具有 5-HT 再摄取阻滞作用外,对于突触后 5-HT<sub>2</sub> 受体也具有特异性拮抗效应,同时给予奈法唑酮,可以作为一种针对治疗 SSRIs 导致 ASD 功能障碍的方法。推测这些受体介导了 SSRI 导致的性功能障碍。与此相一致,在非对照的报告中发现,一例病人在间断合并服用奈法唑酮后,舍曲林(Sertraline)介导的性高潮缺失减轻(Reynolds,1997)。曲唑酮也具有突触后 5-HT<sub>2</sub> 拮抗作用,在一项非对照的报告中注意到,它可以缓解氟西汀导致的性功能障碍(O'Mannell,2000)。抗抑郁药米氮平(mirtazapine)可以通过拮抗突触前  $\alpha_2$  去甲肾上腺素能受体,阻滞 5-HT<sub>2</sub> 受体及 5-HT<sub>3</sub> 受体,增加突触处 5-HT 和去甲肾上腺素的水平。与奈法唑酮和曲唑酮相似,米氮平也可以与 5-HT 能抗抑郁药同用,以减轻抗抑郁药导致的性功能障碍。Farak(1999)报告 4 例病人在服用帕罗西汀(paroxetine)或氟西汀抗抑郁治疗后,合并出现了性高潮和(或)性欲缺失,经对每个病人在睡前给予米氮平 15mg 治疗观察,证实这种干预方法可以改善病人的性功能症状,但有一例病人由于食欲增强,体重增加而中断了治疗。

米氮平作为辅助药物的应用,提示 5HT<sub>3</sub>可能和 5HT<sub>2</sub>一样在 AISD 的病理生理中发挥作用。与这种推测一致,5HT<sub>3</sub>拮抗剂格雷西龙(Granisetron)可以改善多种 5-HT 能抗抑郁药导致的 AISD。Berk 及其同事(2000)报告,在性交前 1 小时给予病人 1 mg 格雷西龙,可以减轻 5-HT 能抗抑郁药引起的性功能障碍。Nelson 及其同事(1997)也报告,格雷西龙作为一种拮抗药物,可以减轻氟西汀导致的性功能障碍。然而,在另外一些小型研究中,均未能证实格雷西龙或奥丹西隆(Ondansetron)的此种保护作用,提示 5HT<sub>3</sub>的拮抗作用与其他的药物相比,干预治疗效果相对较小(Tanco 等,1993)。除了常常出现头痛外,这些药物的副作用轻微。

另一种可供选择的改变 5-HT 能神经传递的方法是应用丁螺环酮,它可以通过对 5HT<sub>1A</sub>受体的部分激动效应改善 AISD。其机制可能是降低 5-HT 能效应和 5-HT 能介导的高泌乳素血症,以及通过其主要代谢产物 1-噁啉哌嗪拮抗  $\alpha_2$  去甲肾上腺素能受体(Zajacka,2001)。一项安慰剂对照研究显示,对氟西汀导致的 AISD 女性病人,给予丁螺环酮 15 mg,每日 2 次,与安慰剂比较,效果无明显差异(Michelson 等,2000)。另一项研究显示,对于难治性病人,丁螺环酮并不能增强 SSRIs 的抗抑郁作用,但对该试验进行 post-hoc 分析时发现,与安慰剂相比,丁螺环酮可以明显改善 SSRI 导致的 AISD(Landen 等,1999)。治疗 AISD 时推荐的丁螺环酮剂量为 30 mg/d 或更高(Norden,1994)。丁螺环酮常见的副作用有镇静、头晕、失眠、胃肠道功能紊乱、恶心及头痛。

鉴于在性反应周期中生殖血流的重要性,促进周围血管平滑肌松弛的药物有可能改善 AISD。喜地纳芬(Sildenafil)是一种口服的磷酸二酯酶 5(PDE<sub>5</sub>)抑制剂(Boekell 等,1996),可以增加具有血管扩张作用的神经递质一氧化氮水平,对于多种器质性或心理性因素导致的男性勃起障碍具有治疗作用,目前已经用于治疗男性和女性由于抗抑郁药导致的性唤起障碍及性高潮障碍。Fava 及其同事(1998)报告了 14 例男性和女性抑郁障碍病人,在服用 SSRI 或米氮平后,出现了性功能障碍,必要时给予喜地纳芬每天 50~100 mg 治疗,大部分病人的性欲、性唤起、性高潮及性满足明显改善。Numberg 及其同事报告 9 例女性病人,在性生活前大约 1 小时服用喜地纳芬 50~100 mg,也取得了类似效果。更多的深入研究已明确,喜地纳芬对男性和女性均有效,可以改善抗抑郁药治疗导致的性欲、性唤起或性高潮障碍(Ashton,1999;Shen 等,1999;Numberg 等,1999b;Salerian 等,2000)。对于女性病人,有些医生将喜地纳芬制成乳膏剂作为局部用药(Bartik,2001)。因为该药很容易在阴蒂、外阴、阴道黏膜吸收,这种给药途径可以缩短发挥作用的时间,降低系统吸收带来的副作用。喜地纳芬可能是目前最有效的治疗 AISD 辅助用药(Numberg,2001),但它也有潜在的副作用。对于近期心肌梗死、中风或威胁生命的心律失常的病人,体位性低血压或高血压、心力衰竭或不稳定型心绞痛、色素脱失性视网膜炎病人,以及正在服用任何含氮药物如硝酸甘油、异山梨醇的病人,在给药时必须谨慎。该药常见的副作用有头痛、皮肤潮红、消化不良、鼻充血、尿路感染、视力异常、腹泻及头晕(PDR,2001)。

精氨酸是一氧化氮的前体,因此有研究者曾经建议将其作为治疗勃起功能障碍(ED)的药物(Zorgnotti 和 Lizza,1994),但在一项对照研究中这种作用并未得到证实(Klotz 等,1999),部分基于这种原因,其应用受到了限制。目前尚缺乏精氨酸治疗 AISD 的报告,在对其进行深入研究之前,不应推荐其用于治疗 AISD。

与喜地纳芬的作用机制不同,前列腺素类药物前列地尔(Alprostadil)也具有类似的生殖器血管扩张作用。在男性,前列地尔已经单独或与一种置于阴茎根部的束紧装置合并使用,治疗勃起功能障碍。目前尚无有关该药对女性性唤起障碍治疗的研究,但有一例报告,在阴蒂体组织内注射前列腺素 E<sub>1</sub>后,引起阴蒂血流增加及阴蒂勃起(Akus 等,1995)。尽管目前尚无使用前列腺素治疗 AISD 的报告,但推测它们有可能改善抗抑郁药导致的性唤起障碍。

血管扩张剂喜地纳芬、酚妥拉明、前列地尔,以及抗胆碱能药物治疗作用的研究,主要集中于男性 ED 病人;尽管早期的研究显示,这些药物对于女性性唤起障碍也具有良好的治疗效果,但其治疗价值还有待进一步深入研究(Berman 和 Berman,2001)。另外,对于女性性唤起障碍,可以采用局部血管扩张乳膏剂或非血管扩张润滑剂治疗。局部应用乳膏剂和润滑剂不但可以提高生殖器接触时的快感,还可以改善精神性交困难。血管扩张性乳膏剂如前列地尔(前列腺素 E<sub>1</sub>)、VIP 用于绝经前女

性)、喜地纳芬及雌激素(用于绝经后女性)可以作用于局部,增加生殖器的血流,促进阴道腺体的分泌使内部更加润滑(Levin,1992)。局部润滑剂不增加血流,但可以使性生活更加舒适,特别是对于有性唤起障碍和性交疼痛的女性更有帮助。润滑剂有2种形式:水剂如KY Jelly或Astroglide;油剂如橄榄油或石油化工产品。2种剂型均有效果,但油性润滑剂含有乳胶成分,导致使用避孕套、隔膜及子宫颈帽的安全性下降。

抗抑郁药对乙酰胆碱能神经递质的作用是造成ASD的机制之一。增强乙酰胆碱能神经递质的药物已经被推荐用于治疗抗胆碱能药物导致的勃起功能障碍(ED)及阴道润滑困难。当应用三环类抗抑郁药、帕罗西汀或米氮平而出现ED或阴道干燥时,采用胆碱能药物可能会有帮助,尽管这些药物本身也具有潜在的副作用。新斯的明是一种胆碱酯酶抑制剂,而氨甲酰甲胆碱是直接的胆碱能激动剂。胆碱能药物可以在必要时服用(PRN),也可以采用每日给药(DD)。氨甲酰甲胆碱可能更安全,但应用任何胆碱能药物时,都必须谨慎,特别是对于患有心血管病、前列腺肥大、消化道溃疡、帕金森病或哮喘的病人(PDR,2001)。支持这类药物对治疗ASD有效的资料有限,目前主要是用于对症治疗而并非针对三环类抗抑郁药所致的ED。

有许多中草药,作用机制尚不明确,也被提出用来增强性功能。普遍感兴趣的、用于治疗ASD的2种中草药为银杏叶提取物(GBE)和人参。有人认为GBE可以通过血管扩张作用增加生殖器的血流。非对照的病例报告证实它可以全面改善SSRI导致的性功能障碍及生殖器感觉缺失(Elison和DeLuca,1998)。Cohen和Bartik(1998)报告,在一项非对照的研究中,患有性兴趣、性激动、性高潮和消退障碍的33例女性和30例男性病人,经GBE治疗后,其抗抑郁药导致的性功能障碍得到了改善。GBE的常用剂量为60mg,每日2次或3次。出血时间延长是某些病人潜在的副作用(Ravin和Lewis,1996;Odawara等,1997)。

有关人参作用的信息更少。人参包括很多品种,而非特定某一种物质。韩国红参,也称中国参或亚洲参,已经被用来治疗与抗抑郁药无关的勃起障碍(Choi等,1995),据报告它也可以改善抗抑郁药导致的性功能障碍。将人参推荐用于治疗ASD之前,应该对其作用机制及潜在的副作用做进一步深入研究。

随着对女性性生理的关注增加,激素(包括睾酮)在激发和维持女性性欲时的重要作用得到了充分重视。Rako等的研究明确了绝经后女性的雄激素缺乏综合征,并论述了睾酮治疗雄激素缺乏综合征所致性欲下降的价值。对于睾酮水平低于正常的女性,可以局部应用丙酸睾酮或甲基睾酮乳膏剂(0.25mg/d),也可以口服甲基睾酮(每天0.25~1mg)增强性欲、性唤起及性高潮(Bartik等,1999)。近来研究显示,卵巢切除术女性接受睾酮经皮贴片(300 $\mu$ g/d)治疗,也可以提高性欲、性高潮及性快感(Shifren等,2000)。到目前为止,还没有将睾酮作为补充疗法用以治疗女性ASD的报告。睾酮对治疗女性雄激素缺乏综合征导致的性欲下降有重要作用,一般而言,治疗ASD应该选择更特异的、争议较少的药物。对于女性病人,雄激素潜在的副作用有面部毛发增加、体重增加、痤疮、阴蒂肥大及高胆固醇血症(Berman等,1999)。

睾酮治疗男性勃起功能障碍已有多数,但对性腺正常的男性作用并不明显。Greenblatt等(1983)发现,肌肉注射或局部(如胶状药物)给予睾酮,可以增强性腺功能低下男性的性欲及性功能,并可能对某些性腺正常的男性也有作用。但并没有推荐将其用于治疗ASD。由于有多种有效的药物可供选择,再加上睾酮的副作用(包括刺激前列腺增生或诱发前列腺癌及降低精子生成),睾酮最好只限定用于治疗男性性腺功能低下。

接受雌激素替代疗法,可以使阴蒂敏感性及性欲增加,而改善雌激素缺乏病人性功能。更重要的原因可能在于雌激素可减轻绝经期出现的阴道干燥及阴道壁萎缩造成的性交疼痛。该药可以口服,也可采用阴道栓剂或外用乳膏剂给药(Berman等,1999)。由于口服雌激素导致乳腺癌及子宫内膜癌的危险性增加,一般在服用雌激素时常同时加用黄体酮,另外仔细追问家族史对于判断不同个体的发病危险很重要。目前尚未见用于治疗ASD的报告。

已经研制了多种机械装置用来治疗各种原因引起的性功能障碍(Hoines,2000)。尽管还没有将这些

装置用于治疗 AISD 的报告,但可以考虑使用。对于男性病人,可以将真空装置与弹性环结合使用以增强勃起功能,也可以经手术移植假体装置增强阴茎勃起的硬度。在英国、美国及其他国家,用于女性性唤起障碍的阴道真空装置(eros clitoral therapy device或 CTD)最近已经获准使用(Josefson,2000)。这种装置通过轻柔的抽吸促进生殖器充血,在某些女性可以诱发性高潮,目前主要用于性唤起障碍的辅助治疗,是否可以改善 AISD 还需要进一步研究。

**更换抗抑郁药** 如果抗抑郁药的治疗效果明显,则在控制其性功能方面的副作用后,可以提高病人对药物治疗的依从性,此时,针对 AISD 的辅助治疗药物及拮抗药物最有价值。如果抗抑郁药治疗无效,或副作用远远大于治疗效果时,则应考虑改用其他抗抑郁药。如果病人既往使用抗抑郁药治疗时出现性功能障碍,或在用药前病人即表示出对性功能障碍十分关注时,选用导致性功能障碍可能性较小的抗抑郁药作为最初治疗是明智的。下面将分别介绍奈法唑酮、米氮平、吗氯贝胺(moclobemide)、瑞波西汀(reboxetine)、安非拉酮(bupropion)及噻奈普汀(tianeptine),见表 3-40。

表 3-40 AISD 副作用较少的抗抑郁药

药 物	商 品 名	可能有效的作用机制
奈法唑酮	Serzone	5-HT <sub>2A</sub> 拮抗作用
米氮平	瑞美隆	5-HT <sub>2A</sub> 拮抗作用,中枢 α <sub>2</sub> 拮抗作用
吗氯贝胺	朗天	NE 和 DA 增加抵消 5HT 的增加
瑞波西汀	Edronax	不增加 5-HT
安非拉酮	Wellbutrin	增加多巴胺
噻奈普汀	达体朗	不增加 5-HT,可能增加多巴胺

奈法唑酮是一种 5-HT 再摄取抑制剂,对 5-HT<sub>2</sub> 具有拮抗效应,作为治疗性功能障碍的辅助拮抗药物在前面已经提到过。单独使用时,可以引起轻微的性功能方面的副作用,比其他 5-HT 再摄取阻滞类抗抑郁药及米氮平的副作用轻(Montejo等,2000)。在一项 160 例门诊抑郁障碍病人参加的随机双盲研究中,发现与舍曲林相比,奈法唑酮对性生活无明显不良影响(Feiger等,1996)。在另一项随机双盲研究中,将以前服用舍曲林而出现性功能障碍的病人分为 2 组,分别给予奈法唑酮或舍曲林治疗。结果发现,再次接受舍曲林治疗的病人出现了典型的性功能障碍,而改用奈法唑酮的病人出现的性功能障碍则极为轻微(Ferguson等,2001),但 2 组间抗抑郁治疗效果相似。

米氮平具有 5-HT<sub>2</sub> 和 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗作用,已经在前面作为治疗辅助用药提过。在一项 1022 例门诊病人参加的前瞻性开放式研究中,Montejo 及其同事(2001)将米氮平与其他几种抗抑郁药进行了比较,结果发现,米氮平治疗组性功能障碍发病率为 24.4%,低于 SSRIs (57.7%~72.7%),高于奈法唑酮(8.0%)和吗氯贝胺(3.9%)。在一项开放性持续 12 周的门诊病人参加的研究中,尽管女性病人的失访率高达 50%(从而认识到该药其他的副作用如食欲及体重增加),但该研究仍显示出米氮平可以减轻抑郁所产生的性功能障碍(Boyarsky等,1999)。Koutouvidis 及其同事(1999)报告了一项持续 6 周的开放式研究,11 例由于 SSRI 导致的性功能障碍而不愿继续治疗的中度抑郁障碍病人,改用米氮平后,全部病人完成了治疗且没有病人发生性功能障碍(这与 Boyarsky 等的研究结果不同);有 2 例病人出现嗜睡,1 例出现体重增加。Gelenberg 等(2000)报告的一项类似的“更换药物”的研究中,19 例 SSRI 导致的性功能障碍的病人,在改用米氮平后随访 6 周,发现病人可以很好地耐受每日高达 45 mg 的剂量,且半数以上的病人性功能恢复正常,而且病人性功能的各个阶段均有改善。

吗氯贝胺是一种可逆性单胺氧化酶 A 抑制剂(RIMA),一项 14 周的对比研究中发现,吗氯贝胺与帕罗西汀、舍曲林及文拉法辛(Venlafaxine)相比,产生的性功能障碍轻微(Kennedy等,2000)。对于男性病人,这些抗抑郁药之间无显著性差异;但在女性,吗氯贝胺和 5-HT 能抗抑郁药之间存在显著性差异。在另一项持续 6 个月的研究中,将吗氯贝胺与氟西汀、氟伏沙明(Fluvoxamine)、帕罗西汀

及舍曲林比较,也发现了相似的差异(Philipp等,2000)。应用吗氯贝胺的病人性功能障碍的发生率不到 SSRIs 的一半。有报告应用 SSRIs 出现性功能障碍的病人改用吗氯贝胺后,取得了良好治疗效果(Montejo等,2001)。

瑞波西汀是一种去肾上腺素再摄取抑制剂,与 5-HT 再摄取抑制剂的副作用不同。据报告性功能障碍仅见于很小一部分病人,且剂量低于 8mg/d 时很少发生(Montgomery,1999;Tanum,2000)。目前尚无针对性功能障碍的研究,也没有与其他抗抑郁药进行比较的报告。

安非拉酮有即刻释放和缓慢释放 2 种形式,它导致性功能障碍的可能性很小(Gardner和 Johnston,1985;Seagraves等,1995;Kavoussi等,1997;Labbate等,2001),甚至可能还有促进性欲的作用,其程度可能超过抗抑郁的作用(Moeller等,2000)。Walker及其同事(1993)对服用氟西汀出现性功能障碍的病人,改用安非拉酮后,其性功能明显改善,但抗抑郁药的作用消失,且许多病人出现了其他副作用。在一项 248 例病人参加的持续 16 周的双盲研究中,将缓释型安非拉酮与舍曲林比较,发现二者抗抑郁效果相似,而安非拉酮性功能障碍的发生率不到舍曲林的 1/4(Seagraves等,2000)。尽管安非拉酮不能用于癫痫或食欲障碍的病人,对于惊恐性障碍、创伤后应激障碍、强迫性障碍也不是有效的单一治疗药物,然而对于许多其他病人,安非拉酮仍有很好的治疗作用。

噻奈普汀在已知的抗抑郁药中是一种具有独特药理学特点的抗抑郁药,其作用特点提示该药产生性功能障碍的可能性很小。噻奈普汀可以促进 5-HT 再摄取,这与其他抗抑郁药阻滞 5-HT 再摄取而导致性功能障碍不同。噻奈普汀不具有抗胆碱能效应,因此也不会妨碍性唤起。虽然噻奈普汀不是多巴胺再摄取抑制剂,但它可以增加小鼠额叶皮层及隔核的多巴胺水平(Invernizzi等,1992;Sacchetti等,1993),这一作用可以增强性功能。有报告称噻奈普汀对性欲有一定的促进作用(Ducrocq,1999),并且是推荐的用于治疗抑郁障碍病人并发性功能障碍的抗抑郁药之一,因此值得对该药进行深入研究(Pacheco-Hernandez,2000)。

### 三、ASD 中几种特殊情况的处理

#### (一) 阴茎异常勃起

阴茎异常勃起作为抗抑郁药的并发症,其发生率与其他形式的 ASD 相比非常低。但必须对其迅速作出诊断并给予紧急处理。服用曲唑酮的病人阴茎异常勃起的发生率估计为 0.01%~0.1%,占所有抗抑郁药导致阴茎异常勃起的大部分(Thompson等,1990),氟西汀或帕罗西汀也可以导致男性阴茎异常勃起,曲唑酮、安非拉酮或西酞普兰(citalopram)可以导致女性阴蒂异常勃起(Elison,1998)。有病例报告显示苯扎托品(Greenberg和 Lee,1987)或苯海拉明(Fishbain,1985)可以改善这种症状,通常需要立即进行评价判断,并给予阴茎(或阴蒂)腔内注射  $\alpha$  肾上腺能激动剂如苯福林(Muruve和 Hosking,1996)、亚甲蓝(一种鸟苷酸环化酶抑制剂)或行阴部内动脉栓塞(deHoll等,1998)。

#### (二) 抗抑郁药治疗早泄

目前还没有抗抑郁药治疗引起早泄的报告,在此对其进行介绍,是因为偶然发现抗抑郁药导致的性高潮延迟,对于治疗早泄有一定作用。即使作为 SSRIs 的辅助用药,必要时服用很小剂量的氯米帕明,对治疗早泄也非常有效(Assalian,1988),另外,氟西汀(Kara等,1996)、舍曲林(Mendels等,1995)及帕罗西汀(Ludovico等,1996;Waldbinger等,1997)也都可能有效地治疗早泄。

### 四、结语

性功能的重要性已被人们广泛认识,针对抗抑郁药所致性功能障碍(ASD)的治疗方法也很多,目前可以在不严重妨碍性兴趣、性表现及性满足感的情况下,对多数病人进行抗抑郁治疗。对于所有接受抗抑郁治疗的病人,临床医生都应该细心询问药物在性功能方面的副作用,当病人有这样的主诉时,应该对其进行完整的评价,并选择适当方法进行治疗。大部分 ASD 不只影响性功能的一个阶段,表 3-41 总结了针对性反应周期的不同阶段发挥主要作用的、可能会有帮助的干预治疗,这些治疗对病人都可能会有所帮助。关注采用抗抑郁药治疗病人的性功能情况,可以增加病人的满意程度,提高对于治疗方案的依从性,从而最终取得理想的治疗效果。

表 3-41 针对性功能不同阶段的 ASD 药物干预疗法

主 诉	基于不同作用机制的治疗策略	相应的 干 预 措 施
性兴趣下降	增加多巴胺能神经传递	加用：安非拉酮、兴奋剂、罗平尼咯、金刚烷胺、阿朴吗啡 改用：安非拉酮、噻奈普汀 <sup>①</sup>
	降低在 5HT <sub>2A</sub> 处的 5-HT 能神经传递	加用：奈法唑酮、米氮平、赛庚啶、丁螺环酮 <sup>②</sup> 、格雷西龙 改用：噻奈普汀、奈法唑酮、米氮平
	增加中枢 $\alpha_1$ 去甲肾上腺素能拮抗作用通过替代治疗纠正睾酮缺乏	加用：育亨宾 改用：米氮平、睾酮注射、经皮贴片、胶剂、乳膏剂 其他：银杏叶
性唤起障碍	增加生殖器血管扩张	口服药：喜地纳芬、银杏叶 <sup>③</sup> 注射药：酚妥拉明、VIP 前列地尔 局部用药(用于女性)：喜地纳芬、前列地尔、酚妥拉明、VIP 雌激素乳膏剂、水剂或油剂、非血管扩张性润滑剂
	增加多巴胺能神经传递	加用：安非拉酮、兴奋剂、罗平尼咯、金刚烷胺、阿朴吗啡 改用：安非拉酮、噻奈普汀 <sup>①</sup>
	抵消乙酰胆碱能药物作用	增加 ACH：新斯的明、氯贝胆碱 停抗胆碱药：TCA、米氮平、帕罗西汀 <sup>④</sup> 机械装置：阴茎真空泵、阴茎移植
性高潮障碍	增加多巴胺能神经传递	加用：安非拉酮、兴奋剂、阿朴吗啡、罗平尼咯、金刚烷胺 改用：安非拉酮、噻奈普汀 <sup>①</sup>
	降低 5-HT 能神经传递	加用：奈法唑酮、米氮平、赛庚啶、丁螺环酮、格雷西龙 改用：噻奈普汀、奈法唑酮、米氮平 其他：银杏叶
性交疼痛	增加生殖器润滑	口服药：喜地纳芬、银杏叶 <sup>③</sup> 女性局部用药：喜地纳芬、前列地尔、VIP 酚妥拉明、雌激素乳膏剂、水剂或油剂、非血管扩张性润滑剂 筛查疾病：妇科或泌尿科就诊

注：① 已经证实噻奈普汀可以增加中枢多巴胺水平，但对于治疗 ASD 是否有效尚未明确；② 丁螺环酮可能有一种以上作用机制；③ 一般认为银杏叶具有血管扩张作用，但并未确定；④ 根据药物抗胆碱能作用强弱依次排列。

(朱紫青)

## 第四章 抑郁障碍诊疗的特殊问题

前述章节主要介绍抑郁障碍诊疗的共性问题。由于有些命题具有其特殊性,例如:① 妇女、儿童、青少年及老年人群的抑郁障碍;② 临床各科及综合医院的抑郁障碍;③ 精神分裂症与双相障碍的抑郁发作;④ 与抑郁障碍密切相关的自杀问题;⑤ 有关循证医学的新观点等内容。这些均值得特别探讨,故归于本章。

### 第一节 妇女与抑郁障碍

美国国家共病调查资料显示:重症抑郁的发病率:女性为 21.3%、男性为 12.7%;恶劣心境发病率女性为 8%、男性为 4.8%。Young等(2002)综述了近 5年中全球 21项有关育龄期妇女的抑郁障碍表现和治疗安全性的研究。一致发现:女性重症抑郁和恶劣心境的发病率是男性的 2倍以上。由于性腺功能的改变和生殖性类固醇激素水平的波动,女性抑郁障碍的临床表现及对药物的敏感性,都会与男性抑郁障碍病人不尽相同,例如往往伴有焦虑、烦躁、激动等症状,也可出现多眠、体重增加、食欲和性欲亢进等非典型抑郁症状。因此,单独重点讨论女性抑郁障碍的诊疗问题十分必要。本节内容主要涉及与生殖相关的女性抑郁障碍,包括:① 孕期(妊娠期)抑郁障碍;② 产后(分娩/围产期)抑郁障碍;③ 其他状态(如经前期综合征、绝经期等与女性抑郁障碍相关的情况);④ 女性慢性抑郁障碍。

#### 一、孕期(妊娠期)抑郁障碍

以往一直认为,妊娠对患精神疾病有保护作用,怀孕期妇女情绪上也较稳定。然而,最近的调查(2001)表明 10%的孕妇有明显的抑郁症状,有 1/3患抑郁障碍的孕妇为首次发病。Young等(2002)的资料也显示,25~44岁的育龄女性抑郁障碍的终生患病率为 10%~25%,并且怀孕与不怀孕的女性患抑郁障碍的风险是均等的。另一方面,既往有情感障碍病史的妇女在怀孕后产生抑郁的风险增加。

关于孕期抑郁发作和复发的可能原因,一般认为,主要与激素水平变化相关,当然,也可能与孕妇既往精神保健状况不良有关。女性妊娠期卵巢分泌的黄体酮增加,雌激素浓度也明显升高。黄体功能继续存在是卵巢最明显的变化,妊娠的头三个月,随着激素水平的变化,女性会有情绪上的改变,抑郁障碍发生的可能性也随之增大。有人观察,非自愿怀孕与孕期发生抑郁障碍的增多相关(Kitamura等,1996),但另有人提出,在孕期与产后,抑郁障碍的严重程度在非自愿怀孕组和对照组之间差异不甚明显(Najman等,1991)。增加患抑郁障碍风险的因素有婚姻不和谐、心理社会支持不良、最近有负性生活事件、社会经济地位低、意外受孕等。WPA/PTD(1997)提出孕期抑郁障碍的危险因素如表 4-1。



表 4-1 孕期抑郁障碍的危险因素

怀孕的次数较多 ( O.Hara, 1986)
人工流产史
在怀孕时有流产的想法
精神病问题史
婚姻冲突
怀孕的中晚期丧亲 ( Kumar和 Robson, 1984)

尽管在妊娠的头 3个月, 抑郁障碍的危险性增加 ( Kumar和 Robson, 1984), 但是, 自杀的危险性却非常低, 相当于正常人群的 1/20 ( Appleby, 1991)。

### 孕期抑郁障碍的诊疗要点

1. 诊断 孕期出现的抑郁障碍常被忽视, 是因为没有抑郁障碍的孕期妇女也常出现一些自主神经系统症状如睡眠障碍、食欲差、性欲减退、精力减退。另外, 孕期出现的其他疾病如贫血、孕期糖尿病、甲状腺功能减退也可引起抑郁症状, 这就使得诊断更为复杂。有助于确定抑郁障碍的特征有愉快感缺乏、罪恶感、无望感、自杀意念等。孕期出现自杀意念的不少, 但有自杀行为的不多。

2. 医生面临的挑战 有抑郁史的妇女通常在怀孕前或怀孕早期就会咨询如何使用抗抑郁药物, 而其他一些妇女怀孕后出现抑郁复发或首发抑郁。在这些情况下, 医生做任何一种推荐都面临挑战。任何一种抗抑郁药都会很快通过胎盘, 在美国没有一种精神活性药物通过了美国食品药品监督管理局 ( FDA) 的批准可用于孕妇。尽管近 30年来积累了一些资料提示某些药物可用于孕妇, 比较安全。但所有的资料都是不完全的, 所以有人认为对于孕妇来说最佳选择是避免使用药物。

直到最近才注意到孕期抑郁障碍的治疗。但是, 对产前抑郁障碍的干预主要来自实践中的经验, 有对照性的治疗研究不多。最合适的治疗取决于病情的严重程度。医生需要和病人及其家属共同协商以选择最合适最安全的治疗。病人的精神疾病史、目前的症状、对于孕期使用精神活性药物的态度都需要仔细考虑。凡是在孕期维持使用药物或开始用药者需要评估下列风险: ① 药物对胎儿的影响; ② 孕妇的精神疾病若不治疗所带来的风险; ③ 中断维持用药物所带来的复发风险。对这些风险因素的讨论应记录在病人的医疗文件档案中。

### 3. 抑郁障碍不治疗所带来的风险

(1) 对胎儿的影响 人们较多注意精神药物给胎儿带来的影响, 而对孕期精神疾病本身的风险估计不够。目前的研究已发现抑郁障碍本身也会影响胎儿发育。具体评价抑郁孕妇对胎儿的影响比较困难, 但已有研究发现孕妇的抑郁症状和早产、出生体重低、头围小、Apgar分数低有关 ( WPA/ PDT, 1997), 该过程的具体机制不清, 有可能是增高的皮质醇和儿茶酚胺影响了子宫的血流, 导致子宫的功能亢进, 进而影响胎盘功能。HPA轴的异常也可能影响胎儿的发育。动物实验提示孕期所受刺激与胎儿脑死亡、脑结构发育异常有关。孕期所患抑郁还会影响孕妇的自我保健能力及对胎儿的照顾能力。有抑郁障碍的孕妇常常食欲下降、体重减轻, 而且更易吸烟、饮酒甚至使用非法药物, 这些都会影响到胎儿。

(2) 对自身的影响 许多一直使用抗抑郁药的妇女在孕后不是自己决定就是被建议停用抗抑郁药, 这使她们面临很大的风险。越来越多的研究表明复发率增高与停药有关。有

反复抑郁发作的妇女若停药准备怀孕,有 70%在怀孕期的前 3 个月会复发。严重抑郁障碍的孕妇还会有自伤自杀行为。

(3) 对家庭的影响 孕妇患抑郁障碍也会影响到其他家庭成员,抑郁障碍会使得人际交往困难,会损害家庭关系,并影响到婴儿今后的成长。另外,怀孕期间出现抑郁障碍的妇女在产后也更易出现抑郁障碍。

因此,在决定是否治疗前进行医患沟通十分重要。医生所面临的挑战是既要尽量减少药物对胎儿的不利影响,也要考虑到限制精神药物后的不良影响。任何一种选择都不是完全没有风险的,因而和病人本人及其家人协商非常必要。医生的责任是向他们提供最新的准确的药物知识,帮助病人选择最合适的治疗。

4. 孕期抑郁障碍的非药物治疗 直到现在,还很少有对孕期抑郁障碍采用非药物治疗的报道。人际心理治疗(IPT)是一种短期治疗方法,主要解决四方面的问题:悲伤、人际间不协调、人际间争吵、角色转换。对于想要孩子的夫妇来说,他们间的关系很重要,而孕妇从产前到产后也面临着角色转换。因此人际心理治疗对于有抑郁障碍的孕妇很适合。Spinnelli 已使用 IPT 治疗抑郁障碍孕妇,着重于角色转换和孕后、产后的人际间冲突。一项对 13 例病人的研究表明,IPT 可明显减轻抑郁症状,所有病人都出现病情缓解。随访的 10 例病人在产后没有出现抑郁障碍。

对于轻性的抑郁障碍病人,中止药物治疗是合适的,在怀孕之前准备停药时就应开始人际心理治疗、认知行为治疗,然后逐步减药。即使孕期完全停药,密切观察也是必要的。有精神疾病的妇女在孕期复发的风险很高,孕期发现有助于减轻并发症,使治疗变得容易。

如果妇女患重症抑郁,应考虑使用改良电抽搐治疗,这种治疗对胎儿和母亲有较大不良反应的证据很少。然而,有人认为电抽搐治疗(ECT)可以促发早产和产前出血。因此,除一般操作外,应在每次治疗中和治疗后一小段时间内进行体外胎儿心脏监测。一些有自杀意念或精神病性症状的抑郁孕妇需要住院,此时也可选择电抽搐治疗。有文献复习了孕妇做电抽搐治疗的安全性和有效性。回顾了过去 58 年里使用电抽搐治疗的 300 例孕妇,仅有 4 例出现早产。没有有关电抽搐治疗引起胎膜早破的报道。由于电抽搐治疗相对安全,如果孕妇希望避免使用精神活性药物或对标准抗抑郁药无效,可以试用。

5. 孕期抑郁的药物治疗 若因病情需要,孕期不得不使用包括抗抑郁剂在内精神活性药物时,对胎儿至少必须考虑三点:①可能的器官畸形和发育畸形;②产后出现毒性反应或撤药综合征;③出生后出现神经行为异常。为了给医生有关孕妇使用药物的一些指导,美国 FDA 根据临床及动物实验资料把药物分为 A、B、C、D、X 五类。A 类在孕妇中使用是完全安全的,X 类禁用于孕妇,因为肯定有害于胎儿,或风险大于收益。大多数精神活性药物属于 C 类,即缺乏相应证据或危险不能排除。没有哪一种精神活性药物属于 A 类。

值得注意的是,这个分类系统经常是模糊的,有时还会产生误导。例如三环类抗抑郁药被归为 D 类,即有明确证据存在风险,然而一些研究并不支持这一结论,或者提示在孕期使用是安全的。相反,安非他酮虽然缺乏相应资料却被归为 B 类。因此,医生在为孕妇提供咨询时必须考虑多方面的资料。由于伦理学方面的原因,不大可能进行大样本、随机对照研究,因而关于生殖安全性方面的资料大多来自回顾性研究或个案报道。

美国新生儿的先天畸形发生率估计在 3%~4%。重要的器官系统在孕期最早几周内就完成了。每一个器官系统都有一个关键的发育期,在此期间更易受到某种药物的毒性影响。例如心脏和大血管的形成在孕期的第 4~9 周,唇和腭的形成在第 10 周完成。将要发

育为脑和脊髓的神经管之形成和关闭在妊娠期的前 4 周内。

由于神经系统的分化发育持续整个妊娠期直到出生之后,所以中枢神经系统在整个孕期都对毒性药物敏感,只是在神经管封闭后产生的损害表现为功能行为异常,而不是结构异常。出生前后所用的一些精神活性药物的行为毒性,表现为持久的神经行为改变。例如,在孕期暴露于抗抑郁药物的胎儿在生后发育中可能更易产生认知和行为问题。动物实验已发现产前暴露于精神活性药物的动物在产后表现出行为和神经递质的异常。这种结果在人类能否出现还有待研究,但迄今的研究尚未发现有不良反应。

(1) 三环类抗抑郁药物(TCA) 早期的个案报道称,妊娠期的前 3 个月暴露于 TCA 与胎儿肢体畸形有关,但最近有 3 个前瞻性研究和 10 个回顾性研究,涉及了 400 例在妊娠期的前 3 月暴露于 TCA 的胎儿,均未发现和先天性解剖异常有关。

许多个案也描述了孕期暴露于 TCA 的胎儿易发生围产期综合征,出现一系列躯体和行为障碍。这些障碍是 TCA 的典型撤药症状,表现为敏感、易激惹、癫痫发作(尤其停用氯米帕明后易发生)。此外,由于 TCA 的抗胆碱能效应,表现为肠梗阻和尿潴留等暂时性的中毒反应。

孕妇的 TCA 治疗剂量也应考虑,若用最低有效剂量,抑郁复发可能性会增加。在孕期,血清分布容积的改变、肝脏代谢功能增强、肾脏清除率增加都会明显影响药物浓度。有几例个案研究发现,TCA 在孕期血药浓度减少最高达 65%。低于治疗水平的血药浓度与复发有关。

国外文献示,TCA 中的去甲替林和地昔帕明较常用于抑郁障碍孕妇,因为这两个药抗胆碱能作用小,不易引起体位性低血压。

(2) 5-HT 再摄取抑制剂(SSRI) 孕期胎儿暴露于氟西汀等 SSRI 类药物和新生儿毒性反应的关系还不清楚。个案报道和一项前瞻性研究在暴露于氟西汀的胎儿中发现有围产期并发症,包括新生儿期适应困难、呼吸困难、喂养困难、易激惹。孕期暴露于氟西汀或 TCA 的胎儿在幼年、童年的远期神经行为改变资料有限,但结果比较肯定。尽管近 20 年来有新生儿综合征与使用或停用抗抑郁药有关的个案报道,但总体上这些副作用的发生率很低。

在一项研究中,Nulman 及其同事对一组儿童随访到他们上学,这些儿童在胎儿时期分别暴露于 TCA(80 例)、氟西汀(55 例),并与非暴露组进行对比。结果表明,在智商、气质、行为、反应、情感及活动水平方面,暴露组和非暴露组都没有明显差异。当然,这仅是初步结论,远期的神经行为效应还有待观察。

SSRI 对生殖安全性方面的资料不多。4 项前瞻性研究评估了 1 100 例暴露于氟西汀的胎儿,结果未发现有重要的先天性异常。但 Chambers 及其同事指出,许多小的异常可能与氟西汀使用有关。在该类研究中,小的异常是指无外表畸形、无严重结构缺陷。另外,该研究提示妊娠晚期暴露于氟西汀与早产和新生儿适应困难有关。研究者坦言有一些方法学的局限,如暴露组与对照组的资料不齐全;非盲法评分;有抽样误差等。

除氟西汀外,西酞普兰、舍曲林、氟伏沙明、帕罗西汀的生殖安全性方面的资料正在逐步积累。一项前瞻性研究调查了 531 例妊娠前 3 个月暴露于 SSRI(主要是西酞普兰 375 例)未发现器官畸形增加。在一项 63 例暴露于帕罗西汀婴儿的回顾性调查中也未发现妊娠前 3 个月有发育异常。

另有一项前瞻性对照研究包括孕期暴露于氟伏沙明(26 例)、帕罗西汀(97 例)、舍曲林(147 例)胎儿,未发现暴露组和非暴露组在先天畸形和孕期并发症如流产、死婴、早产等方

面有差异。婴儿出生时体重和妊娠平均年龄也是相似的。该研究的一项缺陷是三组用抗抑郁药物的胎儿是一起分析的,而不是分别评价。要确定这些新型抗抑郁药的生殖安全性需要更大样本研究。据估计至少要收集 500~600 例的资料才足以发现某种畸形比普通人群的风险增加 2 倍。

由于新型抗抑郁药更易耐受,许多育龄妇女都使用。对于有反复发作的重度抑郁又计划怀孕的妇女,医生和病人及其家属必须讨论继续使用或中止药物。这个决定应在怀孕之前就做出。此时应考虑到复发的风险以及抑郁反复发作对治疗的抵抗性。

(3) 其他抗抑郁药 目前除 MAOI 有一些散在资料外,还没有米氮平、奈法唑酮、曲唑酮、安非他酮的前瞻性研究资料。一项样本很小的研究报告孕期暴露于百乐明和苯乙胍与先天性畸形有关。

最近有一项多中心、前瞻性对照研究,比较了妊娠妇女应用文拉法辛(150 例)、SSRI(150 例)、非致畸药(150 例)治疗的结果,文拉法辛组妇女在妊娠期的前 3 月都服药,有 34 例在整个妊娠期一直服药,剂量为 37.5~300 mg/d。结果显示,文拉法辛组与 SSRI 组、非致畸组分别比较,在出生率、自然流产率、治疗流产率、妊娠周数、出生体重方面都没有显著性差异。文拉法辛组有 2 例重症畸形:尿道下裂及畸形足(神经管畸形);SSRI 组有 3 例重症畸形:室间隔缺损、幽门狭窄、胼胝体缺损;非致畸药物组有 1 例重症畸形:先天性心肌缺损。因为样本太少,差异难以得出统计学意义。为查到常见畸形的风险性,有人建议每组至少需要 800 例样本。

已知所知,锂与胎儿畸形相关,尤其是心脏畸形,锂也可与胎儿肾脏和甲状腺功能障碍相关,但一些证据提示这种危险性是被过高估计了(Jacobsen 等,1992)。甚至有人建议在妊娠头 3 个月过后,因为代谢活性、体液容量和吸收率的改变,妊娠妇女仍可服用相对高剂量的锂。当然应予超声扫描监测胎儿同时监测孕妇的血锂浓度,并在预期分娩的至少 2 周前停用锂盐,以防发生中毒。有人建议,若分娩后肾脏清除率很快改变,电解质恢复正常,那么产后 48 小时可以再服用锂。

## 二、产后(分娩/围产期)抑郁

妇女分娩后出现抑郁十分常见。主要有 3 种状态:产后情绪低落、产后抑郁障碍或产后精神病。

### (一) 产后情绪低落

产后情绪低落发生于分娩后的第一周内(这时产妇多数还在医院产科病室内),50%~75% 的女性出现轻度抑郁症状,包括轻度的“高峰”或抑郁波动(Glover 等,1994),一般仅持续几小时到几天,而且比较轻微。尽管情绪低落与产前或产后血浆孕酮(Olvera 等,1991)和雌三醇浓度(Harris 等,1994)的下降相关,然而对这种心境变化尚无确切的生理学解释。除了安慰和解释外,产后情绪低落并不需要特别干预和处理,但是,如果持续超过 2 周,应考虑抑郁障碍的诊断。

### (二) 产后抑郁障碍

产后抑郁障碍是产后 3 个月或 6 个月内发生的抑郁,6 个月以后发生的抑郁不考虑产后抑郁,而应考虑可能是一次重症抑郁的发作。产后抑郁障碍影响了 10%~15% 的产妇(O.Hara 和 Swain,1996)。产后一月中抑郁障碍发病率 3 倍于非分娩的女性(Cox 等,1993)。尽管在分娩风俗和仪式上有很大文化差异(Kumar,1994),然而不同文化环境的发

病率类似。因此,产后抑郁障碍是最常见的并发症,这对孕妇和其家庭及孩子抚养,有潜在、长期、严重的不利影响。最近的研究发现患抑郁障碍母亲抚养的婴儿更容易出现行为问题,并表现出认知功能和情感发育障碍。然而,高于50%产后抑郁障碍病例并未被及时发现和干预(Briscoe,1986)。

除了分娩后血中激素的剧烈变化外,心理社会因素也与产后抑郁障碍的发生密切相关。早年父母关系问题、婚姻问题、不良的生活事件、家族或个人抑郁障碍病史、对妊娠的矛盾心理、缺少家庭支持等都是产后抑郁障碍最常见的诱发因素(Kumar,1994)。此外,甲状腺功能紊乱与产后抑郁障碍有关,因此对产后抑郁障碍病人需进行甲状腺功能的检查。

1. 发病因素 产后抑郁障碍可由多种因素引起,主要因素有:①生物学因素,可有各种生理性应激(例如,分娩后内分泌激素及生化的改变、产后失血、睡眠节律改变、疲劳、营养摄入不足、水电解质紊乱、酸碱失衡、产后激发原有躯体疾病,出现严重并发症等);②近亲家族中有抑郁障碍的遗传史;③医用药物的不当使用,如曾服用抗高血压药;④产妇自身曾有抑郁障碍的既往史;⑤此前就具有敏感、内向、焦虑等人格特征和易感素质;⑥存在心理社会应激(如丧亲、缺乏伴侣关怀或家庭的支持,家庭经济拮据,怀孕的矛盾意向,婴儿性别与期望不符等);⑦可有不擅于处理人际矛盾的倾向(如婆媳不睦、邻居关系紧张、职业场合的冲突等)。

Harris等(1992)对所有甲状腺抗体阳性及抑郁症状增多妇女进行为期8个月的产后随访,结果表明:甲状腺功能紊乱与早期发病的产后抑郁障碍之间有很强的关联。

文化可以是特殊的危险因素。例如,在印度文化中,生男孩的愿望如此强烈,产后出现抑郁障碍的几率,孕妇生女孩比生男孩后要常见(Guzder和Meenakshi,1991)。社会文化经济因素可能影响了产后抑郁障碍的诊断和病期;然而,不管文化背景如何,没有家庭支持的孤立的母亲是抑郁障碍发生的危险因素(Cox,1996)。

也有不同的观点,近来Young等(2002)认为,产后抑郁障碍的发生与文化及经济因素并不直接相干。然而,可达成共识的一点是,文化经济因素可影响症状及其表达。

## 2. 病史采集要点

### (1) 分娩前的情况(用\*标注的是特别重要的信息)

- 1) 严重的经前紧张综合征\*。
- 2) 既往与怀孕或分娩有关的应激(例如流产、终止妊娠、死亡、新生儿死亡、早产等)。
- 3) 与父亲、母亲或伴侣的关系不好\*。
- 4) 缺乏社会支持系统或社会支持系统不融洽\*。
- 5) 易感人格(易焦虑、比较敏感)\*。
- 6) 最近失去亲人。
- 7) 怀孕时有明显的抑郁\*。
- 8) 有精神病史或家族史。
- 9) 有应激性生活事件(例如自己或伴侣生病、搬家、换工作等)。
- 10) 意外怀孕、想流掉胎儿,或有产科并发症。
- 11) 产前或产后的焦虑或抑郁,或怀孕时焦虑逐步加重。

### (2) 分娩中的情况

- 1) 剖腹产等引起的各种并发症\*。
- 2) 产出的婴儿有缺陷或有病。

- 3) 对婴儿性别的不满意。
- 4) 分娩不像自己期望的那样进行(例如,需要接受不愿接受的治疗)\*。

### (3) 分娩后的母婴情况

- 1) 持续的产后情绪低落。
- 2) 不想抱小孩。
- 3) 对婴儿有陌生或消极的感情。
- 4) 对婴儿缺乏直接的眼神接触。
- 5) 不能入睡或睡眠过多。
- 6) 给婴儿哺育喂养上有困难。
- 7) 对生活环境感到不满意、愤怒。
- 8) 退缩行为。
- 9) 婴儿易哭闹。
- 10) 婴儿有急腹痛或胃肠反流。

注意:产妇上述表现很重要,注意母子的躯体健康时要同时注意母亲的心理健康。

3. 临床表现 产后抑郁障碍的症状、病程、病期和结局,与其他抑郁障碍的临床特征相似。典型的产后抑郁障碍的症状类似于重症抑郁,主要表现为:焦虑和抑郁心境、疲劳、睡眠障碍、食欲异常、记忆力下降、难以集中注意力、感到内疚、羞愧、愤怒、没有能力或没有希望、自杀的想法或自杀行动、性欲下降、强迫观念或行为、怕出门、对自己、小孩及伴侣过分关心等。

产后抑郁障碍不及产后情绪低落那么常见,前者患病率为10%,后者可高达75%。在未经治疗的双相障碍妇女中产后抑郁很常见。产后抑郁症状常常持续几周甚至一年以上。如果不治疗,抑郁可能会慢性化,而准确的识别和有效的干预可以降低其患病率,甚至可预防复发。

一项比较当地白种人母亲和来自印度和巴基斯坦的亚洲移民的研究显示,她们的躯体和心理症状没有不同。然而,当检查为什么找内科医生咨询的原因时,发现亚洲母亲仅仅因躯体症状咨询,而白种人母亲更可能以心境低落为主诉(Upadhaya等,1989)。

不管原因如何,产后抑郁障碍的母亲往往不能有效地照顾婴儿,对婴儿健康过分关心或因她无法应付而自责自罪。婴儿的行为困难或不能健壮成长可以是母亲抑郁障碍的第一个指征。有严重抑郁障碍的母亲可能有伤害自己或婴儿的危险。

产后抑郁障碍可破坏婚姻关系,导致配偶心理健康的损害(Ballard和Davies,1996)。越来越多的证据进一步显示,母亲的抑郁障碍对婴儿有不良影响,包括认知功能损害,出现情感联络困难和行为问题。出生儿4岁时即可看到认知功能发展的缺陷,尤其是那些处于较低社会经济背景中的抑郁障碍母亲所生的男孩(Murray和Cooper,1997)。

4. 诊疗要点 产后抑郁障碍的诊疗可分下列几步:①识别产后抑郁表现;②解释教育;③识别危险因素;④倾听病人的谈话;⑤提供帮助;⑥专业上的特别推荐(如婚姻咨询、个别咨询/心理治疗,特别是认知行为治疗和抗抑郁药治疗)。

(1) 识别产后抑郁的表现可通过采用Edinburgh产后抑郁量表(表4-2)进行评定以及询问产妇详细病史等来识别抑郁。该量表是一个广泛应用的自评量表,共10个项目,完成量表评定约需时5分钟。根据症状的严重度,每个项目设0、1、2、3四个等级;其中第3、5、6、7、8、9、10项采用反向评分(即3分、2分、1分、0分)。10个项目得分的总和即为总分。总分大于12或13分提示可能有抑郁障碍,9或10分也提示可能有抑郁障碍,对这些妇女应认真评定,注意有无重症抑郁发生,分数低不一定就意味着无抑郁障碍,需要进一步做临

床检查,尤其当临床医生有理由认为有抑郁障碍时。

表 4-2 爱丁堡(Edinburgh)产后抑郁量表

姓名: \_\_\_\_\_ 地址: \_\_\_\_\_ 婴儿的年龄: \_\_\_\_\_

指导语:您最近有了一个小女孩,我们想知道您的感觉。请您根据过去一周的实际情况,在最接近您感觉的答案上划圈。例如,“我感到幸福”后有供选择的4种回答:

- (1)  是的,是这样。  
 (2)  是的,大多数时候是这样。  
 (3)  不,很少。  
 (4)  不,完全不是这样。

如果您在过去一周的大多数时间感到幸福,您就在“是的,大多数时候是这样”句子前“”内划圈。请您照此方法完成其他问题。

在过去一周里

1. 我能笑,也能知道事情好笑之处

- (1)  与我平时一样  
 (2)  不大像我平时经常那样了  
 (3)  现在肯定不像平时经常那样了  
 (4)  与我平时完全不一样

2. 我盼望高兴的事

- (1)  与我平时一样  
 (2)  比过去少了  
 (3)  肯定比过去少了  
 (4)  几乎不盼望高兴的事

3. 当事情变坏时,我不必要地责备自己

- (1)  是的,我大多数时候是这样  
 (2)  是的,我有时是这样  
 (3)  不,不经常这样  
 (4)  不,从来不这样

4. 我没有理由地焦虑或担心

- (1)  不,我从来不这样  
 (2)  不,我几乎不这样  
 (3)  是的,我有时这样  
 (4)  是的,我经常这样

5. 我没有理由地感到恐惧

- (1)  是的,基本上是这样  
 (2)  是的,有时是这样  
 (3)  不,不经常这样  
 (4)  不,没有这样过

6. 我难以应对事情

- (1)  是的,大多数时间我完全不能应对  
 (2)  是的,有时我不能像平时那样好地应对  
 (3)  不,大多数时间我能很好地应对  
 (4)  不,我像平时一样好地应对

7. 我如此不幸,以至我难以入睡

(1) \_\_\_是的,大多数时间是这样

(2) \_\_\_是的,有时这样

(3) \_\_\_不 不很经常

(4) \_\_\_不 没有过

8. 我感到悲伤

(1) \_\_\_是的,大多数时间这样

(2) \_\_\_是的,经常这样

(3) \_\_\_不 不很经常这样

(4) \_\_\_不 不这样

9. 我如此不幸,以至我哭过

(1) \_\_\_是的,大多数时间这样

(2) \_\_\_是的,经常这样

(3) \_\_\_不 偶尔这样

(4) \_\_\_不 从来不这样

10. 我想过伤害自己

(1) \_\_\_是的,经常这样

(2) \_\_\_是的,有时这样

(3) \_\_\_不,几乎不这样

(4) \_\_\_不 从不这样

(2) 向病人解释并进行一些产后抑郁障碍的教育 产后抑郁障碍病人常常担心自己会发疯,或认为自己是个失败者,是一个不合格的无能的母亲,而当她们得知自己患了抑郁障碍后其抑郁常常就会有好转。所以明确告诉病人“您患了产后抑郁障碍”对病人是有益的。

向病人解释什么是产后抑郁障碍,让她们知道产后抑郁障碍不是一个少见的产后疾病,也不是人格缺陷所致,告诉她们“您并不孤单”或“您不是个坏的或有缺陷的母亲”。

(3) 识别危险因素 需了解下列几个方面:抑郁史;产科病史;人际关系;社会支持系统;人格;小孩是否有问题;有否生活应激。

(4) 倾听病人的谈话 允许病人开放性地谈论下列问题:与其丈夫的关系;作为产妇她可能遇到的失望和应激;对小孩的矛盾情绪(如挫败、抱怨),向病人说明这种感情并不罕见。

(5) 提供基本帮助 临床医生可采用下列方式帮助病人:安排婴儿的照料;鼓励产后妇女参加有人际接触的集体活动;发掘来自家庭、朋友等支持系统的资源;推荐参加有关妇女心身保健知识的讲座和学习。

(6) 专业上的特别推荐

5. 躯体治疗 许多严重的非产褥期抑郁障碍,可能需要使用抗抑郁剂;TCAs的应用不影响哺乳。随机对照试验提示 SSRIs治疗产后抑郁障碍的有效性(Appleby等,1997);但用于哺乳期妇女的安全证据暂无(Yoshida和Kumar,1996)。哺乳妇女不应服锂盐。抗抑郁药适应证有:①严重的抑郁障碍;②有明显的自主神经症状;③有精神运动性障碍;④并发恐怖障碍;⑤并非心因性的抑郁(单纯心理咨询效果不显);⑥对各种非药物治疗效果均不佳者。

初步研究提示,雌激素治疗也可有效地用于严重病例(Gregoire等,1996)。



ECT可用于重症抑郁和精神病性抑郁。

患严重抑郁障碍并有伤害婴儿及自身危险的妇女,需要家庭和健康机构额外地照料,一般需住院治疗。有些国家有母婴病房,确保母婴沟通和婴儿安全;虽尚未证实,但这些病房可能会改善母婴的预后。

大部分产后抑郁障碍是自限病程,但也应给予治疗。有纵向研究示,在孩子1岁生日时,约1/4的患病母亲仍有抑郁(Kumar和Robson,1984)。

## 6. 心理治疗

(1) 婚姻咨询 咨询师的服务要点为:①告诉丈夫产后抑郁障碍的一些知识,以及他的妻子此阶段(初为人母)的需求;②向丈夫明确提出妻子非常需要实际的感情支持;③妥善处理夫妻关系方面的某些具体问题。

(2) 个别咨询和支持性心理治疗 轻度至中度的抑郁症状可采用支持性心理治疗。治疗师的基本咨询技巧概括如下:①做一个好听众(看着她,做出注意倾听的身体姿势,讲话的声调、语速要合适,给她讲话的机会,不轻易打断);②鼓励她根据自己的判断做出决定,而不是教她怎么做;③给予非言语性鼓励,例如点头等;④表达您对她所讲内容的理解;⑤建立信任的关系;⑥理解性倾听(神入),而不是做裁判或决策者。

(3) 认知行为治疗(CBT)或人际治疗 适于治疗产后抑郁障碍。按照Appleby等(1997)的观点,在产后妇女治疗中,认知行为治疗同氟西汀一样有效。CBT旨在用合理的观念代替不合理的想法(例如“我是个坏母亲”或“全是我的错”)并安排活动计划;人际治疗中可开展目标定向的问题解决式的方法。该2种治疗均需由经过训练的治疗师和临床医生进行。心理治疗的适应证为:对其他治疗无效的难治性产后抑郁障碍;有心理应激问题;有抑郁史者。

心理动力学疗法可参见本书第三章心理治疗节。

产后抑郁障碍若持续超过2周,且症状越来越重,应换用或联用药物治疗。

7. 预防和早期干预 产后抑郁的预防目前仍是薄弱环节。降低产后抑郁障碍发生的主要预防对策有:

(1) 开展产前教育 内容包括产后抑郁障碍的知识以及向母亲角色转变过程中可能遇到的困难。一些临床医生担心,告诉病人有发生抑郁障碍的可能性会使产妇产生不必要的心理负担。但问卷调查摸底示,多数产妇更希望医生能预先告诉她们相关知识。产前教育可提高产妇识别产后抑郁障碍的能力,能主动寻求帮助,减少痛苦和预防继发的功能残缺。

(2) 提高应对和处理应激的技术 放松训练、认知重建以及自信训练是常用的技术,尤其应鼓励产妇采用过去曾经有效的应对方法。如果产妇目前的社会支持系统不充分的话,在分娩前就应指导逐步完善。另外,产后马上出院者,回到家中的头2周,建议尽可能安排照料人员,可减少各种不适应所致的后果。

(3) 产前治疗 与分娩及产后一样,产前妇女应接受情绪支持性的治疗(Hoblen, 1994)。给予如何准备和适应新生儿的实用性建议和产前指导,可减少产后6~8周产妇经历的情绪混乱(Gordon, 1960)。也有一项对照研究,将抑郁易感妇女随机分到产前额外支持组,与仅得到一般产前照料的对照组之间,并没发现在结局上有任何差异(Stamp等, 1995)。但目前多数研究证据提示,为预防产后抑郁障碍,有必要在产前、围产期和产后向妇女提供实用的信息支持及情感支持。

### (三) 产后精神病

在各种文化背景中,产后精神病发病率约 150年不变地为 1‰~2‰(Kumar,1994),常发生于分娩后 3周。大多数的产后精神病同时伴有抑郁。一项苏格兰的研究提示,在产后头三个月妇女需要住精神病院的可能性是怀孕前同等时间 16~20倍之多。对于初产妇,产后头一个月危险增加了 35倍(Kendeil等,1989)。有双相情感障碍或产后精神病史的产妇,危险性尤其高,在 1/3(Kendeil等,1989)和 1/2(Marks等,1992)之间。

产后精神病的发病原因中,生物因素比心理社会因素和分娩因素更重要。有情感性精神病患者家族史者危险性增加,提示了遗传的作用(Brockington等,1982)。产后激素水平的突然波动,可通过改变神经递质活动促发有遗传易感性的妇女发生精神病。在分娩的 2周内大多数病人表现出重性精神病性障碍,常伴意识模糊或混乱(Kendeil等,1989),可出现自杀和杀婴念头。

产后精神病病情严重,需要及时予以抗精神病药物治疗,有些妇女可在家接受治疗,但大多数需要住院(Oates和 Gath,1989)。所住的医院最好既能照顾母亲,又能照顾小孩。

经适当的治疗,产后精神病预后较好,常在几个月内就恢复正常。但曾发生产后精神病的妇女中,有 25%于再次怀孕后有再发倾向。当母婴同时入院时,两者间的一切接触都要得到医务人员监控,以确保婴儿安全。必要时,抗抑郁剂、心境稳定剂和 ECT 可用于产后抑郁障碍。抗精神病药可用于哺乳妇女;然而,一些药物可泌入乳汁,长期后果还不清楚。

有双相障碍病史的育龄妇女应被告知有产后抑郁障碍的危险,以便在事先做好妇女妊娠和产后照料计划。对高危人群,产后应密切监测或预防性给药。例如低剂量抗精神病药或锂盐(Stewart等,1991),尽管尚无随机对照试验加以评估。

## 三、与女性抑郁障碍有关的其他状态

### (一) 经前期综合征(PMS)和经前期烦躁不安(PMD)

情绪波动与月经周期有关,早已成为人类生活的常识。世界上,许多女性经历经前和经期间的身体和情绪症状的周期性变化(Chandra等,1995),虽然并非所有女性均受这些症状的困扰(Bancroft,1993),并且很少有人求治。

女性在月经期可出现易激惹或其他心理和行为的改变,尤其在经前期,常出现烦躁,易激惹,易与他人发生矛盾,对紧张的工作感到力不从心。此外,经前期女性还有头痛、失眠、注意力不集中、疲乏、无力、感觉异常等许多与抑郁障碍类似的主诉。医学上称此为经前期综合征(PMS),发生率在 25%~96%间,其中 50%~60%达到需暂时休息的严重程度,未婚少女少见。

在月经周期中,还有 3%~8%的女性受 PMD 影响(Steiner,1996)。PMD 是一种月经前后心境改变的更狭隘定义的诊断(ICD-10中无此定义)。抑郁障碍的既往史、对月经的文化态度、认知类型、神经质人格似乎增加了女性对 PMD 的易感性(Bancroft等,1994),而卵巢类固醇(Bancroft,1993)和血清素失调(Halbreich和 Tworek,1993)的周期性变化可能对 PMS 的发生起作用。评估应包括至少对两个连续周期的每天进行评定。完全符合 PMD 标准的妇女应与那些患有抑郁障碍而在经前加重的妇女相区别。它包括明显的易激惹、抑郁、焦虑、紧张、情感脆弱、乏力、贪食和躯体症状,如腹胀、乳房压痛和头痛。其中,易激惹是导致病人寻求治疗的一个重要症状(Young等,2002)。

PMS和 PMD治疗包括支持性心理治疗(如生活方式和应激的处理)、认知行为治疗、口服避孕药抑制排卵。严重者可选用 SSRI类抗抑郁剂治疗。对于那些不愿意使用精神药物的病人可以补充钙剂作为首选治疗(Young等,2002)。一项 1998年的对照研究示,248例 PMD病人服 1 200 mg/d 碳酸钙后病情明显改善。

### (二) 避孕药所致抑郁障碍的不同观点

双生子的研究提示口服避孕药期间出现的抑郁障碍有家族危险性(Kendler等,1988)。有些早期研究显示,抑郁障碍同含有高剂量孕激素的口服避孕药有关(Grant和 Pryse 1968)。其他研究提示,口服避孕药的人可出现 VitB<sub>6</sub> 缺乏(Rose等,1972),在这种情况下,抑郁症状可通过补充 VitB<sub>6</sub> 来改善(Adams等,1973)。

口服避孕药虽可加重某些病人病情,但也可能有所帮助(Steiner,1996)。对此有人进行了双盲对照研究,提示使用低剂量口服避孕药可减少伴发的抑郁症状。然而对抑郁症状同口服避孕药间的因果关系仍存疑问(Long和 Kathol,1993;Patten和 Love,1993)。

### (三) 绝经期与抑郁障碍

与传统认识有悖,妇女绝经期间抑郁障碍的患病率并不增加(Hunter,1996),尽管痛苦的程度有很大改变。在对绝经有积极态度的知识妇女中报告的症状很少(Flint,1975)。但若同时发生负性生活事件,则绝经期女性患抑郁障碍的可能性会增大。

其他年龄段中,与抑郁障碍相关的社会心理因素,包括紧张的生活事件、缺少社会支持、抑郁障碍史及社会经济地位低,这些也是绝经期间抑郁障碍的危险因素。对绝经的不良信念、经历较常人更长的绝经期者,与抑郁障碍风险的增加有关(Avis等,1994)。

绝经期抑郁障碍常伴有明显的易激惹症状,尽管有证据表明使用激素替代治疗(HRT)可改善健康妇女的状况(Pearce等,1995),但只有较少证据提示,HRT可改善绝经期妇女的抑郁障碍。而HRT似乎可减少经过手术绝经妇女出现抑郁症状的可能性(Shawin和 Geffand,1985)。一般选择药物治疗合用心理治疗,严重者按重症抑郁处理,可选用兼有抗焦虑作用的抗抑郁剂,如米氮平、氟伏沙明等。

### (四) 特殊生殖情况下的抑郁障碍

1. 堕胎 堕胎后抑郁障碍的发病率显著低于正常产后(Greer等,1976)。然而,犯罪性的堕胎之后,抑郁障碍(Pare和 Raven,1970)和自杀(Whitehock和 Edwards,1968)的危险性增高。由于强烈的宗教或文化影响而反对堕胎的妇女,在堕胎后体验到很大的心理应激(Zolse和 Blacker,1992)。

2. 流产 自发性流产伴有较严重的痛苦(Thapar,1992),流产后为了扩(刮)宫而住院的妇女中,几乎一半出现精神障碍,主要是抑郁障碍(Friedman和 Gath,1989)。表现失落、内疚、自责、后悔、苦恼等情绪症状,也可引发重症抑郁。而曾有抑郁障碍既往史者,流产作为一种应激性惹因,会使抑郁障碍再次发作,比预期发病率高出 2.59倍。尤其对主观上不愿意流产的心理矛盾者,更易发生。由此强调识别流产所致的痛苦和需要恰当、充分治疗的重要性(Prettyman和 Cordle,1992)。

3. 死产 死产增加了发生抑郁障碍的危险(Kendell等,1981;Ollara和 Zekoski,1988)。应允许父母悼念他们的孩子,并支持参与安葬、纪念的决定。

4. 子宫切除 在子宫切除(Gath等,1982a)及绝育术后(Cooper等,1982),精神病发病率降低。但在子宫切除前后妇女中发生精神障碍要高于一般人群(Gath等,1982a)。危险因素包括:术前精神状态、神经质、精神障碍既往(家族)史(Gath等,1982b)。

5. 绝育 接受绝育治疗的妇女比不接受绝育治疗的妇女更易发生抑郁障碍 (Domar等,1992)。在治疗周期之前及治疗不成功时,出现症状的可能性增加 (Hynes等,1992)。

#### (五) 对生育期女性抑郁障碍病人的用药建议

抗抑郁药对生育期女性抑郁障碍同样有效,但对于特定人群而言,应注意药物的选择。

对于生育期女性抑郁障碍病人,从优生优育计,在预备怀孕期、妊娠期和哺乳期均应慎用药物,以免药物对精子、卵子、胎儿和新生儿发育可能带来的不利影响。但也要权衡利弊,抑郁障碍病人病况严重者就不宜轻率撤药,可参照下述对策建议:

1. 要重视药物对胎儿的不利影响 现有抗抑郁药致畸作用的确切资料尚缺,故建议原则上不给孕妇服用抗抑郁药。甚至有人提出预备怀孕家庭男和(或)女病人均需停药半年之后再怀孕,以避免药物对精子和卵子发育带来不利影响,妊娠期头3月的孕妇肯定不应用药,可避免不利因素对胎儿早期发育的影响。若不得不用药,也应选择毒副作用尽可能最小的药物。

2. 确保孕产妇的安全 对女性抑郁障碍病人,若妊娠期孕妇抑郁症状明显恶化(可由停药或妊娠反应所致)将明显危害孕妇身心健康,甚则出现自杀,那么无论处于孕期的哪个阶段,都应及时恢复系统治疗。

3. 合理选择药物品种和用量 多数药物经肝脏降解后排出体外,而胎儿或婴儿肝脏的发育很不完全,故建议:一是不使用有肝脏毒性作用的抗抑郁药;二是尽量慎用或不用主要经肝脏代谢的药物。

4. 哺乳期服药者可放弃母乳喂养 尽管药物浓度在乳汁中略低于血药浓度,仍不可忽略药物对哺育儿的影响。故建议采用非母乳喂养,既能有效控制哺育期女性病人的病情,也避免了对婴儿发育的不利影响。

## 四、女性慢性抑郁障碍

过去20年,人们已越来越多地认识到抑郁障碍是一种慢性复发性障碍,伴随显著的功能损害,且共病率较高(Susan G. Komstein,2002),需要长期治疗。慢性抑郁障碍是女性公共卫生的重要组成部分,常常未被识别和充分治疗。此外,最新的研究提示慢性抑郁障碍对女性的影响比男性严重,例如:与男性相比,女性在生命早期就可能经历疾病发作,心理社会损害更严重。新近的研究证明抗抑郁药和心理疗法均可有效治疗慢性抑郁障碍,某些治疗对男女的疗效不同。为了防止出现严重的后遗症,应仔细筛查和充分治疗年轻女性病人。

### (一) 流行病学和亚型

大约1/3的抑郁障碍病人有持续2年或更长时间的慢性病程,特征为:疾病发作的时间延长和两次发作间的不完全临床痊愈。慢性抑郁障碍包括:慢性重症抑郁障碍(即:重症抑郁发作至少持续2年)、恶劣心境障碍、双重抑郁障碍(即重症抑郁障碍和恶劣心境重叠)、发作间期不完全痊愈的复发性重症抑郁障碍。在普通人群中,估计慢性抑郁障碍的终生发病率超过5%。

在美国国立精神卫生院的抑郁障碍协作研究中,重症抑郁障碍的前瞻性和自然病程研究显示:30%的被研究群组在第一年内没有从发作指标中痊愈,2年后20%没有痊愈,5年后为12%,10年后为7%。在那些临床痊愈的病人中,60%在5年内复发或再发。再发的

痊愈率与发作指标相似：一年后大约 25%的病人没有痊愈，5年后 8%没有痊愈。发展为慢性抑郁障碍的危险性与每次观察到的新发作相似。

基于 DSM-IV 的试验数据，超过 75%的恶劣心境病人在整个疾病病程中经历了重症抑郁发作。在双重抑郁障碍病人的抑郁障碍协作研究中，只有 39%的病人在最初的 2 年随访中取得了重症抑郁和恶劣心境的充分临床痊愈。本组中的大多数病人显示一旦重症抑郁发作结束后，会回归到恶劣心境状态。与单纯重度抑郁障碍病人相比，在随后的 2 年中，双重抑郁障碍病人发展为重度抑郁发作的可能性增高了。一次重症抑郁发作后，在无先行恶劣心境病人中残留抑郁症状的存在是复发和再发的危险因素。

Weissman 等报道的恶劣心境发病率女性为 5.4%、男性为 2.6%。对重症抑郁障碍的慢性和复发的危险性研究发现，性别差异没有一致性结果。个别研究者报道慢性或再发没有性别差异，然而，大量纵向研究说明女性更可能经历慢性或再发疾病病程。众所周知，Thase 等的研究排除了慢性抑郁障碍病人，Simpson 等的研究只限于所观察的前瞻性非临床样本（作为家族研究计划的一部分）的首次发作，排除了有早发障碍（包括恶劣心境）的亲属。

## （二）未被识别和治疗不足

慢性抑郁障碍未被识别和治疗不足的问题存在于所有类型的抑郁障碍中，只有 10% ~ 40% 的病人获得了适当的治疗，而慢性抑郁病人的治疗率最低。疾病时慢性病程（无标准基线对照）更不容易被病人自己、家庭成员和卫生保健专业人员所识别。在平均病程为 16 年的慢性重症抑郁或双重抑郁病人的最新研究（2002）中，43% 的病人从未接受抗抑郁药治疗，只有 20% 的病人先前接受了适当的抗抑郁药治疗，41% 的病人从未接受过任何形式的心理治疗。

在慢性抑郁病人中，女性比男性更可能多地寻求精神科服务。Keller 等的研究讨论了上述慢性重症抑郁或双重抑郁病人，与男性比较，发现更多的女性接受精神药物治疗和（或）心理疗法。

## （三）慢性抑郁障碍的影响

慢性抑郁障碍有严重的和广泛的功能损害，损害程度比许多慢性疾病（包括：高血压病、糖尿病和关节炎）更严重。有证据说明慢性抑郁障碍的功能损害程度也比急性重症抑郁障碍更严重。心理社会功能受损越重，康复的预后越差。慢性抑郁障碍病人比发作性抑郁障碍的自杀企图更多，住院治疗更频繁，发病年龄更小。

在慢性抑郁障碍中，心理社会功能损害的范围包括：婚姻、家庭和社会角色、职业功能和总体生活质量。慢性抑郁障碍导致的疾病成本包括：旷工和丧失劳动力，占了相当比例的成本在美国抑郁障碍每年的成本约为 440 亿美元。在慢性抑郁病人中也常见明显的躯体损害，导致卫生保健的损耗率增高。

在慢性抑郁障碍中，也可发现心理社会损害方面的明显性别差异。最近，对慢性重症抑郁或双重抑郁障碍病人的研究发现：与男性相比，女性的结婚率更低，发病年龄更小和有更多的情感障碍家族史。另外，报道女性的疾病程度更严重，社会适应性差，生活质量更差。也发现损害类型存在差异：报道女性更多的是婚姻适应困难，男性工作受到更多的损害。

Berndt 等研究示，慢性重症抑郁或双重抑郁障碍病人中，男女性间、早发（<22 岁）与迟发等观察变量，对获得教育、预期终生收入等指标的影响有明显差异。发现早发重症抑郁对

女性获得教育有负面影响,对男性无此作用。应用 1995年的美国人口调查局资料,作者发现:21岁的早发重症抑郁女性的预期收入比 21岁的迟发或无抑郁障碍女性少 12% ~ 18%。

值得强调的是,慢性抑郁障碍对女性的重要影响在于对女性最基本的社会角色(如照顾孩子)有遗传潜在作用。尽管没有研究调查慢性抑郁障碍本身的影响,但已经证实抑郁障碍对照顾孩子的不同方面、对后代精神病理发育的影响。因为原发抑郁障碍开始于十几岁、且可能会持续十几年,事实上该障碍可能存在于女性的整个生殖阶段,对后代的心理卫生将产生严重的不良影响。

#### (四) 共病的性别差异

慢性抑郁障碍会与各种障碍,特别是焦虑障碍、酒精中毒和人格障碍等共病。已有研究证实抑郁障碍若存在共病将使预后恶化。Markowitz等研究了恶劣心境病人的终生共病现象,发现:68%有重症抑郁、68%有焦虑障碍、24%有物质滥用、85%与人格障碍共病。Keller等在慢性重症或双重抑郁病人中的研究发现:24%慢性抑郁障碍病人一生中至少与一种焦虑障碍共病,最常见的有社交恐怖症、单纯恐怖症、惊恐障碍和广泛性焦虑障碍。超过1/3的病人有终生酒精或物质使用障碍史,超过50%至少有一种轴II障碍,最常诊断的有回避性、强迫性人格障碍和人格解体障碍。尽管该研究排除了诊断为焦虑障碍的病人、物质滥用或进食障碍病人、反社会性人格障碍病人、分裂样人格障碍病人、重度边缘性人格障碍病人,但还是发现终生共病率较高。

Keller等分析了共病精神障碍的性别差异,发现:仅双重抑郁样本中女性与男性比较,终生共病的惊恐障碍(11.1%对4.4%)、广泛性焦虑障碍(5.3%对0.7%)和贪食症(4.7%对0.7%)有明显差异。在慢性重症或双重抑郁的总样本中,共病精神障碍的性别差异如表4-3所示。男性更可能有酒精或物质滥用或依赖史。尽管排除标准可能会影响到结果,但没有观察到轴II障碍共病总发病率的差异。很明显,男性更可能被诊断为强迫性和被动好斗性人格障碍,而女性更可能被诊断为“人格解体障碍”。与普通内科疾病共病也可能存在性别差异,例如:在抑郁女性中,甲状腺疾病、偏头痛、肌纤维痛和慢性疲劳综合征的发病率较高,从而导致慢性病程。

表 4-3 慢性重症抑郁或双重抑郁男女性病人的精神障碍共病性(终生)

共病的障碍	男性百分数(n=235)	女性百分数(n=400)
惊恐障碍	5.1	8.3
广泛性焦虑障碍	4.3	5.8
社交恐怖症	14.0	10.8
单纯恐怖症	3.8	7.3
酒精滥用/依赖	39.1	23.3**
轴 I 大麻滥用/依赖	20.0	11.3**
兴奋剂滥用/依赖	9.4	5.5**
可卡因滥用/依赖	6.4	3.5
致幻剂滥用/依赖	5.1	1.5**
厌食症	0.4	1.3
贪食症	0.4	3.5

续 表

	共病的障碍	男性百分数( n=235)	女性百分数( n=400)
轴 II 人格障碍	回避性	22.6	26.6
	依赖性	8.9	12.0
	强迫性	24.3	14.3* *
	被动—好斗性	8.9	4.8*
	弄巧成拙性	11.5	18.5*
	偏执性	8.5	7.5
	分裂样	0.9	0.5
	表演性	2.1	3.5
	自恋性	6.4	2.8
	边缘性	6.4	10.3
	其他或待分类	2.6	1.8
	任何人格障碍	49.8	51.4

\*  $P < 0.05$  ; \*\*  $P < 0.01$ 

### (五) 治疗效果

与发作性抑郁相比,慢性抑郁障碍用抗抑郁药治疗的疗效更差,有效率在 40% 到 55% 之间,明显比发作性抑郁更低。在这组人群中,安慰剂的有效率也很低。慢性抑郁病人的症状更少能完全痊愈,如早期研究所示:双重抑郁病人常常会回复到恶劣心境的基础水平,这些症状增加了复发和再发的危险性。另外,慢性抑郁病人的起效时间更长,常常需要 8 到 12 周或更长时间。

在过去的几十年内,慢性抑郁障碍的抗抑郁药治疗已得到广泛的研究,许多随机对照研究显示了各种药物的急性期治疗效果,包括:米帕明、阿米替林、地昔帕明、氟西汀、舍曲林、奈法唑酮、苯乙肼、吗氯贝胺、利坦舍林、阿米舒必利和塞奈普汀。已经证实抑郁症状的改善可导致心理社会功能的改善,特别是那些症状得到充分临床痊愈的病例,因慢性化特征是抑郁障碍复发的危险因素,故慢性抑郁病人需长期治疗。只有两项已公开发表的慢性抑郁障碍研究报道了维持期治疗的结果,提示地昔帕明和舍曲林长期治疗慢性抑郁障碍的疗效。

尽管心理疗法曾一度是治疗慢性抑郁障碍的选择,但几乎没有心理疗法治疗这些障碍的正规研究。大多数研究均采用小样本,且仅研究了单纯的心理疗法。最近的两项调查研究结果说明了舍曲林与人际心理疗法或集体认知行为疗法联合治疗恶劣心境病人的疗效,但没有一个研究观察到联合治疗优于单用舍曲林的显著相加效应。最近公开发表的研究比较了心理疗法的认知—行为分析系统(CBASP)、奈法唑酮、两者联合治疗慢性重度抑郁障碍、双重抑郁障碍、发作间期不完全痊愈的复发性重度抑郁障碍病人,显示心理疗法和药物疗法联合治疗比单用任何一种治疗的疗效更佳。本研究也包括了维持期治疗的结果。

只有三项研究评估了抗抑郁药治疗慢性抑郁障碍病人疗效的性别差异。Komstein 等用舍曲林与米帕明治疗 235 名男性和 400 名女性慢性重症或双重抑郁障碍病人,进行了为期 12 周的研究,发现有效率和脱落率存在显著的性别——治疗相互作用。女性用舍曲林治疗的有效率明显高于米帕明(57% 对 46%,  $P = 0.02$ ),而男性用米帕明治疗的有效

率明显高于舍曲林(62%对45%, $P=0.04$ )。值得强调的是:在为期12周的研究中,舍曲林和米帕明的总有效率相当,说明用性别差异分析有效率的重要性。也发现了脱落率存在性别差异:女性用米帕明治疗比舍曲林治疗更容易脱落。另外,在该研究中也注意到绝经前期和绝经后期女性存在差异,说明雌激素在抗抑郁药的疗效中也有作用;绝经前期女性用舍曲林治疗的有效率高于米帕明(57%对43%, $P=0.01$ ),而绝经后期女性用2种药治疗的有效率没有差异(57%对56%)。总之,仅在绝经前期女性中才发现不同类型药物治疗的有效率存在差异。其他报道也发现抑郁女性(尤其是年轻女性)用三环类抗抑郁药治疗的疗效较差,用选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRIs)或单胺氧化酶抑制剂治疗的疗效较好。

Yankers等在410名单纯恶劣心境病人(即病程至少5年,且在研究前的6个月中无重症抑郁发作)中,进行了为期12周的舍曲林、米帕明和安慰剂再分析研究,发现慢性抑郁女性用SSRIs治疗的疗效较好。如上述研究,整体结果显示舍曲林和米帕明的疗效无差异,2种抗抑郁药均明显比安慰剂有效。然而,该研究也证实存在性别差异,女性用舍曲林治疗比男性更有效(64%对42%, $P=0.02$ )。

Komstein等调查了药物疗法和心理疗法联合治疗慢性抑郁障碍疗效的性别差异,资料来自Keller等比较奈法唑酮、CBASR两者联合治疗的研究结果。在男性和女性中,联合治疗均可显著性地产生改善,这3种治疗方法不存在性别差异。在复发性重症抑郁障碍病人的早期研究中, Frank等调查了联合治疗抑郁障碍有效率的性别差异,发现:男性比女性更可能取得快速和持续的临床效应,更可能对米帕明和人际心理疗法的联合治疗“有效”(49%对32%, $P=0.029$ )。Thase等对匹兹堡大学的资料进行荟萃分析显示:认知行为或人际心理疗法和三环类抗抑郁药的联合治疗对年轻女性的疗效与单用心理疗法相当,而联合治疗对男性和老年女性的疗效优于单用心理疗法。在这些报道中使用三环类抗抑郁药可解释发现的性别差异,而其他研究报道:女性用三环类抗抑郁药治疗的疗效比男性差。

#### (六) 月经周期对慢性抑郁障碍的影响

在月经周期的黄体阶段,抑郁障碍女性常常会经历抑郁症状的恶化。事实上,发现许多目前正求诊的经前期综合征的女性现都患经前期恶化的心境障碍。

在两项慢性抑郁障碍研究中,调查了抑郁障碍的经前恶化。Komstein等研究了229名经前期的慢性重症或双重抑郁障碍女性,有规律的月经周期,没有口服避孕药。60%的女性报道了与月经周期相关的情绪恶化,有52%报道了经前期恶化。最常报道的情绪改变包括:易激惹增高(80%女性)、心境更抑郁、情绪易变、焦虑增加。在97名女性中应用前瞻性每日症状图来记录恶化情况,调查者发现27%的女性事实上显示了与经前期恶化一致的模式,而61%报告有这些改变。这些资料与FMS文献发现一致。在这些文献中,许多报告有FMS的女性在绘制前瞻性症状图时,还没有证实其诊断。然而,即使使用保守的估计,这些结果还是说明:超过25%的慢性抑郁女性可能经历了疾病的经前期恶化。临床医生了解在月经周期中症状的这种波动性是最基本的,可准确评估抑郁障碍的严重程度、自杀危险性和治疗的有效性。

在相似的单纯恶劣心境女性研究中,Yankers等发现53%报道了经前期抑郁症状的恶化。当比较慢性重症或双重抑郁女性与恶劣心境女性时,注意到现患重症抑郁发作的女性在经期过程中情绪恶化的频率升高了。因此,当慢性抑郁女性处于重症抑郁发作时,经前期



恶化的持续时间可能更长,延伸到经期阶段。

在两项研究中,经前期抑郁障碍恶化女性用抗抑郁药(舍曲林或米帕明)治疗的疗效更高,可发现经前期症状学的明显改善。这些资料说明经前期慢性抑郁障碍的恶化需要进一步提高抗抑郁药治疗抑郁障碍的疗效。

### (七) 概念和方法学挑战

研究慢性抑郁障碍的最大挑战是容易混淆各亚型间的区别,特别是慢性重症抑郁、双重抑郁、发作间期不完全痊愈的复发抑郁障碍。DSM-III-R和DSM-IV标准的改变增加了这种混乱。例如,DSM-III-R中慢性重症抑郁发作的定义为:发作的病程至少为2年,在这2年的病程中无症状的时期不超过2个月。在DSM-IV中,标准被改变了,从而被分类为慢性重症抑郁发作,病人必须完全符合重症抑郁的综合征标准,持续时间最少为2年。用某特殊病例展示了该变化的后果,该类病人在过去2年内有过3次完全符合重症抑郁的综合征标准:发作间期存在亚综合征症状、没有无症状期。用DSM-III-R标准,该病人可能为部分临床痊愈的单一慢性重症抑郁发作。用DSM-IV标准,该病人可能为发作间期不完全痊愈的复发性重症抑郁障碍,在过去2年中总共有3次发作。因不同的发作次数,同样病程的疾病可被分成2种不同亚型的慢性抑郁障碍。该变化使得对不同亚型和不同研究间的比较变得更困难。

另一种确诊慢性抑郁障碍亚型的方法学挑战是:难于评估慢性病程的重症抑郁障碍病人中是否先行存在恶劣心境。双重抑郁障碍和发作间期不完全痊愈的复发性重症抑郁间的鉴别诊断,既不是按照病人是否完全符合重症抑郁发作标准,也不由在最初的2年内是否为恶劣心境来决定的。在慢性抑郁病人中,疾病的最初2年可追溯到病人儿童期或青春期,病人很难准确回忆。

恶劣心境研究常常难以解释,是因为其不仅仅包括了单纯恶劣心境还包括了双重抑郁障碍。另外,关于恶劣心境的最合适诊断标准,还未达成一致意见。DSM-IV认为恶劣心境的诊断标准应忽略自主神经系统症状(即睡眠和食欲),更多的认知和行为症状(如悲观、自我评价过低、自主性下降、易激惹和社会退缩)。

对不同慢性抑郁障碍亚型,某些研究者鼓励采用“多种”而非“快速”的方法。最近有人比较了DSM-III-R慢性重症抑郁病人和双重抑郁障碍病人,发现这2种障碍在人口统计学和临床特征、家族史、用抗抑郁药治疗的疗效之间没有显著性差异。然而,当研究长期病程特征(如复发和再发的危险性)时,差异可能存在。

### (八) 小结和若干体会

以整体抑郁发作研究为对照,对慢性抑郁病人的最新研究(2002)显示:与男性相比,女性的起病年龄更小、有情感障碍家族史更多、报道的症状更多、社会适应性差、生活质量更差,说明慢性抑郁障碍对女性的影响比男性更严重。不仅仅女性的抑郁障碍危险性更高,而且当她们变成慢性抑郁时,其危害性比男性更大。

基于以上发现,应仔细筛查年轻女性是否存在抑郁障碍(尤其是存在抑郁障碍的阳性家族史),是否被迅速治疗。需要早期发现和有效治疗抑郁障碍,从而防止疾病的慢性化及其随后对女性的婚姻状态、教育获得和终生收入产生的心理社会后果。在女性中,要改进对慢性抑郁障碍未识别和治疗不足的问题,需要对公众、基层医疗中的卫生保健提供者、产科和妇科医生进行教育,因为他们最可能与年轻女性保持联系。

综述这些研究表明:正确的识别和治疗也可在慢性抑郁病人中获得成功的治疗(即症

状和心理社会改善)。另外,为了保证治疗的足量和足疗程,适宜的治疗应包括:关注有效率的性别差异,月经周期、绝经期和激素治疗对抑郁症状和治疗效果的影响。

因不完全痊愈的慢性病人复发和再发的危险性较高,必须制定使治疗有效率最大化的策略,才能有助于病人从每次抑郁发作中得到充分痊愈。开发详细而精确的慢性抑郁障碍心理治疗模型,为药物治疗提供了一种替代疗法。此外,已经证实药物疗法和心理疗法的联合治疗可戏剧性地提高治疗结果,应提供给所有慢性抑郁障碍病人。

因为每种继发抑郁发作的慢性和复发危险性增加了,研究和执行长期有效治疗抑郁障碍的策略势在必行。抗抑郁药防止复发和再发的疗效已经得到一致认可。研制新型的药物,改善耐受性,增强病人长期治疗的依从性。也显示附加心理疗法可改善抑郁病人的长期预后。

### (九) 未来方向

在慢性抑郁女性中,仍存在巨大的认识差距。慢性抑郁障碍本身是一种比恶劣心境更明确的分类,但仍是一个相对新型的研究领域,有关性别差异的文献报道仍然很少。未来研究应包括:在发病率、临床表现、不同亚型慢性抑郁障碍的病程方面性别差异的流行病学研究,以及女性中慢性病程的危险因素。需要更好地理解有关慢性亚型与发作性抑郁的差别,如:心理社会损害、症状学、治疗的疗效。另外,需要进一步研究对不同药物治疗、心理疗法、联合治疗的疗效,对无效者和部分有效者的治疗策略等的性别差异。需要更多的研究来集中处理慢性抑郁障碍的长期治疗,包括:急性治疗期、继续(巩固)治疗期和维持治疗期的最佳疗程,药物治疗和心理疗法对防止复发和再发的预防作用。最后,需要更进一步研究月经周期和绝经期对慢性抑郁障碍的病程和治疗的影响。总之,需要更多的研究关注女性在这一重要公共卫生的各个方面。

(刘义兰)

## 附 儿童青少年期的抑郁障碍

尽管抑郁障碍在儿童青少年中发病率不高,但近年有增多趋势。少年中有社交焦虑障碍和抑郁症状的人,在青年阶段发展为抑郁障碍的危险增加。患抑郁障碍对儿童和青少年生理和心理发育不利。多数青少年抑郁病人在今后仍会复发,有些青少年的抑郁障碍可持续到成年。

### 一、儿童青少年抑郁障碍的识别

儿童和青少年抑郁障碍表现与成人基本相同。但儿童和青少年可能不会像成人一样描述自己的悲伤或抑郁情绪,有时通过厌烦、孤僻甚至愤怒形式来表达悲伤。儿童还不具备和成人一样的描述及理解情绪的语言能力,因而,他们往往通过行为来表达抑郁心情。不同的发育阶段常见的表达抑郁的行为或方式为:①学龄前期:违拗行为、攻击行为或退缩行为,与其他儿童交往困难、睡眠和饮食问题;②小学期:不愿上学、学习成绩差、躯体疾病如头痛和胃疼、与伙伴和成人关系不良、做白日梦、躯体攻击行为;③青少年期:进食障碍(尤见于女孩)、躯体攻击(尤见于男孩)、自杀念头、酒精或药物的使用、反社会行为如偷窃撒谎、一些类似于成人的抑郁症状(如悲伤、自我感觉差以及对以往喜欢的活动丧失兴趣等)。

### 二、儿童青少年抑郁障碍的处理

对青少年抑郁障碍的治疗,应以抗抑郁药物与心理治疗并重为原则,单纯靠药物或心理治疗都是不恰当的。当药物治疗缓解抑郁症状后,再配合心理治疗,会使病人认识本病,改变认知,完善人格,增强应对困难和挫折的能力与自信。认知行为疗法可减轻抑郁严重度,加速症状改善,降低自杀率和减少功能损害。支持疗法、家庭治疗也有一定疗效。

目前还没有一种抗抑郁药对儿童和青少年绝对安全,SSRIs不良反应可能较轻,显效率52%。可以单独使用SSRIs或SNRIs药物,TCA疗效肯定,但不良反应较大,对青少年病人也可试用。如果单独用药效果不明显,可使用增效药物,常用的有锂盐和丁螺环酮。由于少儿个体差异很大,用药必须注意因人而异,防止和(或)减少不良反应。

(朱紫青)

## 第二节 老年期抑郁障碍

### 一、概述

广义的老年期抑郁障碍指见于老年期(通常是大于或等于60岁)这一特定人群的抑郁病症,既包括老年期首次发作的抑郁障碍,也包括老年期前发病持续到老年期或老年期复发的抑郁障碍,还包括见之于老年期的各种继发性抑郁障碍,狭义的老年期抑郁障碍是特指老年期首次发病的原发性抑郁障碍,以抑郁心境为主要临床表现,一般病程较长,具有缓解和复发的倾向,部分病例预后不良,可发展为难治性抑郁。

在19世纪和20世纪初,许多精神病学者认为,首次发病于老年期的抑郁性疾病为老年期原发性退行性脑病的早期表现,确信老年期抑郁障碍的结局为痴呆。1921年,Kraepelin发现,随着年龄的增长,抑郁障碍的发病有增加的趋势,并对老年期抑郁障碍的“脑器质性”观点提出质疑。随着精神病理学的发展,20世纪40年代的研究提示,初发于老年期的抑郁障碍并无明显的大脑病理改变。Roth经多年随访研究证实,大多数老年期情感障碍并不会发展为痴呆。Kay和Post以及其他学者也相继报道,多数老年期首次发病的抑郁病人并不以退行性脑病为结局,也与脑血管病无关,因此改变了老年期抑郁是“脑器质性”疾病的观念。然而,近20年来,随着精神医学的发展,许多研究者通过流行病学、临床随访观察,结合生物学、心理学和社会学等多方面的研究,发现老年期抑郁与青年期发病的抑郁有许多不同之处,确实具有一些自身特点。特别是近10年来的研究又提示,老年抑郁是老年期痴呆,特别是阿尔茨海默病的发病危险因素。有不少研究表明,30%~50%的老年期首发抑郁病人可能在3~5年内发展为阿尔茨海默病。

抑郁障碍虽然是常见的老年期精神疾病,但有关老年期抑郁的流行病学研究还是比较少。因研究方法和诊断标准不同,各家报道的患病率不尽一致。Roth报道,英国60岁以上的老年住院精神病人中,50%以上诊断为情感性障碍,其中60岁以后首次发病者占55%。Blaze等报道,65岁以上的老年人中,重症抑郁的患病率为3.7%。Phillips和Rovner报道,65岁以上的老年人中重症抑郁的患病率分别为9.7%和10%。20世纪80年代美国国立精神卫生研究所对5个居民点的5499名65岁以上的老人用诊断交谈量表进行调查,按照DSM-III诊断标准,大于65岁的人群中,重症抑郁的年患病率约为1%。Shulman和Post的研究发现,在65岁以上的双相情感障碍中,大约2/3的病人是晚发的。综合来看,老年期首次发病的抑郁障碍占有老年期情感障碍的40%~50%,而双相障碍相对较少。国外的一些其他研究结果表4-4

表 4-4 根据定式检查的社区抑郁障碍流行病学研究

作者	诊断标准	样本 n	年龄	重性抑郁 (%)	轻度抑郁 (%)	未区分 (%)
Kat( 85)	AGECAT	274	70 +			14.2
Copeland( 87)	AGECAT	396	65 +	3.3	16.2	
Copeland( 87)	AGECAT	445	65 +	1.8	14.4	
Copeland( 87)	AGECAT	1 070	65 +	2.9	8.3	
Berke( 87)	CATEGO	139	65 +	9.4	4.3	
Kivela( 88)	DSM-III	1 529	60 +	3.7	23.2	
Bland( 88)	DSM-III	358	65 +	3.2	3.7	
Lindesay( 89)	SHORT- C	890	65 +	4.3	9.2	
Carpiniello( 89)	CATEGO	317	65 +			11.0
Magnusson( 89)	AGECAT	876	80 +			7.8
Livingston( 90)	SHORT- C	705	65 +			15.9
Madianos( 92)	DSM-III	251	65 +	2.2	7.5	
Heeren( 92)	DSM-III	1 259	85 +			7.1
Skoog( 93)	DSM-III- R	494	85 +	13.6	5.9	

国内陈学诗等的流行病学调查显示,60岁以上人群中躁狂抑郁障碍的患病率仅为0.34%,其中60岁以后发病的占老年人口的0.16%。孟琛等对市区及郊区有代表性的60岁以上老年人群用流行病学中心抑郁量表进行的调查显示:北京市老年抑郁障碍的患病率为12.89%,其中男性10.43%,女性16.89%。

与抑郁障碍紧密相关的另一个问题是自杀。国外的资料显示老年人的自杀危险性明显高于年轻人。美国65岁以上的老年人占全国人口总数的11%,但这一人群中的自杀人数却占全国自杀总人数的17%。进一步的研究发现,自杀和企图自杀的老年人中,有50%~70%是因为患有抑郁障碍。国内刘华清报道,我国64~75岁老年人自杀死亡率为4.8/10 000,居上报世界卫生组织的39个国家的第四位,其中农村老年女性自杀死亡率是城市老年女性的3倍多,农村老年男性自杀死亡率是城市老年男性的4倍。据世界卫生组织的统计,从1950年到1990年40年间,世界人口的平均寿命从46.6岁提高到64.7岁,因而老年抑郁障碍的绝对人数和相对比率都有很大的增加;1990年单相重型抑郁和自杀的疾病负担占全球疾病负担总数的5.1%,且随着年龄的增长,抑郁障碍的疾病负担明显增加。一方面是由于老年人躯体、心理、社会关系等各方面的特殊性,老年抑郁障碍的诊断问题较青壮年病人更为复杂;另一方面是由于老年人常伴有躯体疾病且生理情况较年轻时有所改变,治疗起来也较青壮年病人复杂得多。尽管老年期抑郁障碍的患病率比较高,而且给病人本人和社会带来了沉重的负担,然而人们对老年期抑郁障碍的认识却很有限,因此,需要进一步加强老年期抑郁障碍的研究。

## 二、病因和发病机制

迄今为止,情感障碍的病因尚不明确,牵涉到生物、社会、心理等多个方面,可能与遗传、生化、病前人格、社会环境及生活事件等多种因素相关。尽管如此,相对于青壮年起病的病人,老年期抑郁障碍在病因和发病机制方面还是具有一定的特殊性。

### (一) 遗传因素

国内外研究均提示,遗传因素在老年期抑郁障碍中的作用较弱。Kay首次报道老年期首次起病的抑郁障碍病人的遗传负荷明显低于早年起病者。沈渔邨等的调查发现,晚发病人有情感障碍家族史者占 14.7%,而早发单相抑郁病人为 45.5%,二者的差异具有显著意义。于欣等分析了 45 位首次发病年龄大于 60 岁的情感障碍病人,其中单相躁狂和双相情感障碍病人共 11 例,单相抑郁病人 34 例,有情感障碍家族史者 2 例,占 4.4%。

### (二) 社会心理因素

对于老年人来说,一方面对躯体疾病及精神挫折的耐受能力日趋下降;另一方面遭受各种心理应激的机会却越来越多,因此社会心理因素在老年抑郁障碍发病过程中的作用就显得更为突出。配偶亡故、子女分居、社会地位改变、经济困顿、疾病缠身等诸多因素都可能造成或加重老年人的孤独、寂寞、无用、无助感,成为心情沮丧、抑郁的诱因。老年人在生理老化的同时,心理功能也随之老化,心理防御和心理适应的能力减退,一旦遭遇生活事件便不易重建内环境的稳定,如果又缺乏社会支持,心理活动的平衡更难维持,从而促发包括抑郁障碍在内的各种精神疾病。即使是普通的生活事件也可能致病,这一点在老年人中具有重要意义。

Post报道 92 例老年期抑郁障碍病人中,78%在病前不久有不良生活事件;Paykei报道的老年期抑郁障碍病人中,1/3 病前不久有过生离死别之类的生活事件,1/4 在病前患躯体疾病,其余的也遭受了诸如退休、经济困难之类的生活事件。国内陈耀银的调查发现,老年期抑郁障碍病前的重大生活事件发生率与中青年相似,但严重程度较重。老年期抑郁障碍病人的生活事件类型以家庭冲突和躯体疾病最为常见,而中青年病人的事件类型主要是个人、工作和学习方面的问题。社会人口学资料提示:独身、文化程度低、兴趣爱好少、无独立经济收入以及社会交往少的老年人是老年期抑郁障碍的高危人群。

### (三) 病前人格特征

正常老化过程常伴有人格特征的改变,如内向、孤僻、被动、依赖、固执、情绪不稳、神经过敏、刚愎自用等。Post和 Abrans发现老年期抑郁障碍病人有明显的人格缺陷,与正常老年人相比有突出的回避和依赖人格特征。老年人躯体疾病的存在可使这些特征更突出。

### (四) 生化代谢异常

抑郁障碍的生化基础涉及多个神经递质系统,其中较为肯定的是去甲肾上腺素系统和 5-HT 系统,但具体的作用机制还不明确,针对老年期抑郁障碍的研究更少。

1. 去甲肾上腺素(NE)系统 有研究提示,情绪抑郁与脑内 NE 的绝对或相对缺乏有关,且 NE 系统的活性随着年龄的增长而降低。广泛分布于中枢神经系统的 NE 能神经纤维主要来自蓝斑核,而随着年龄的增长,蓝斑核的神经细胞数目减少,因而老年人脑组织内 NE 含量下降。另有报道,在蓝斑核神经细胞数量减少的同时,细胞合成 NE 所必需的酪氨酸羟化酶、多巴胺脱羧酶的活性降低,而降解 NE 的单胺氧化酶(MAO)的活性反而随着年龄的增长而升高,特别是女性,绝经期后雌激素减少使 MAO 脱抑制,进而造成脑组织内 NE 浓度降低。当然,也有与此不一致的报道。

2. 5-HT 系统 鉴于 5-HT 系统在抑郁障碍发病过程的重要作用,许多学者致力于探讨脑内 5-HT 含量随年龄增长的变化,但迄今为止尚未取得一致性的研究成果。有 PET 研究表明,随着年龄的增长,脑内苍白球、壳、前额叶的 5-HT<sub>2</sub> 受体结合率下降,提示 5-HT 神经细胞减少或 5-HT<sub>2</sub> 受体中 5-HT 过剩。Robinson 对 55 例因衰老死亡而精神正常的老

年人进行尸体解剖,发现后脑部 NE 和 5-HT 浓度随年龄增长而减少。但也有报道称随着年龄的增长,人脑脊液中 5-HT 代谢产物 5-羟吲哚醋酸(5-HIAA)的含量上升。

3. 多巴胺(DA)系统 大脑组织中 DA 含量降低与机体老化有关。既往的研究发现,随着正常老化过程的进展,一些特定的脑区,特别是黑质纹状体区域,DA 含量明显下降,可能是酪氨酸羟化酶和多巴胺脱羧酶不足所致。近期的研究提示 DA 功能减弱是老年人易患抑郁障碍的原因之一。

#### (五) 神经内分泌

年龄本身就可以造成神经内分泌水平的改变,到目前为止还不能确定哪些神经内分泌改变对老年期抑郁障碍具有特异性。

1. 促肾上腺皮质激素系统 在抑郁发作过程中促肾上腺皮质激素系统活性增强,地塞米松抑制试验即是在此基础上设计的。Rosenbaum 的研究显示,65 岁以上的老年抑郁障碍病人中有 18% 的人地塞米松抑制试验阳性,而年轻病人的比例是 9.1%。虽然还不能肯定老年抑郁病人存在有别于年轻病人的特异性的丘脑—垂体—肾上腺系统功能紊乱,但是促肾上腺皮质激素系统容易受睡眠—觉醒节律、饮食、疾病、医疗、应激等非特异性因素影响,因此可以肯定的是老年人更容易出现异常。

2. 生长激素系统 尽管抑郁障碍病人 24 小时的生长激素(GH)分泌量是上升的,但通常 GH 会随着年龄的增长而减少,而且对促性腺激素释放因子(GRF)的反应性也降低。免疫组织学研究表明,分泌 GH 的神经细胞的大小和数量均随年龄增长而减少。因此认为 GH 系统功能随年龄增长而降低。但 GH 的这种改变对老年期抑郁障碍的具体影响尚不明确。

#### (六) 大脑解剖结构和病理改变

老年期抑郁障碍是否具有特异性的大脑结构和病理改变尚有待进一步的研究。现有的研究结果提示老年期抑郁障碍病人脑退行性改变的发生率高于一般人群,但尚不能肯定与疾病的因果关系及其对疾病病程和预后的确切影响。Jacoby 的研究提示,老年期抑郁障碍病人有脑室扩大的倾向,且有脑室扩大者的发病时间较晚,2 年死亡率明显增加,提示器质性脑损害对老年期抑郁障碍可能具有一定的病因学意义。另有学者认为,晚发病的老年性抑郁障碍与早发病者相比较,脑室扩大和皮质萎缩更明显,故脑组织退行性变可能对晚发性老年抑郁障碍的病因学意义更大。

### 三、临床表现

#### (一) 临床类型

广义的老年期抑郁障碍包括 3 种临床类型:① 老年期前发病持续到老年期或老年期复发的抑郁障碍,从本质上说还是一般意义上的抑郁障碍,只是随着病人年龄的增大,临床症状可能变得不够典型;② 老年期继发于其他疾病包括各种躯体疾病和外来物质所致的抑郁障碍(继发性抑郁),老年期继发性抑郁,其抑郁症状往往只是原发疾病临床症状的一部分,一般不具有重症抑郁的特点,症状波动性较大,病程与原发疾病关系密切,往往随着原发疾病的变化而变化;③ 老年期首发的抑郁障碍,这是一组老年期发病,而病因不甚明确的抑郁性障碍。

从抑郁障碍的严重程度和持续时间考虑,老年期抑郁障碍也可分为重症抑郁(单次抑郁发作、反复抑郁发作和双相情感障碍的重症抑郁发作)、心境恶劣(神经症性抑郁)和环性心境障碍的抑郁相。神经症性抑郁和环性心境障碍的临床表现已在另外的章节详细讨论,

这里主要介绍老年期首次发作的重症抑郁的临床表现。

## (二) 精神症状

老年期抑郁障碍病人的临床表现与青壮年病人之间是否有质的差别,尚无统一意见。至少本病受老化过程中心理和生理变化的影响仍具有一些特点:

1. 抑郁发作的一般临床表现 抑郁发作临床上可表现为心境低落、思维迟缓、意志活动减退和躯体不适等症状(参见本书第二章第二节)。

2. 老年期抑郁障碍的症状特点 Monfort总结的老年期抑郁障碍的临床特点有:①有阳性家族史者较少,神经科病变及躯体疾病所占比重大,躯体主诉或不适多,疑病观念较多;②体重变化、早醒、性欲减退、精力缺乏等因年龄因素变得不突出;③部分老年抑郁障碍病人会以易激惹、攻击、敌意为主要表现;④失眠、食欲减退明显,情感脆弱,情绪波动性大;⑤往往不能很好地表达忧伤的情绪;⑥自杀观念的表露常不清楚,如病人可能会说“打一针让我死吧!”却否认自己有自杀的念头。概括说来,老年期抑郁障碍的临床表现往往不太典型,相对于老年期前发病的抑郁障碍,下列症状在其临床表现中显得较为突出。

(1) 疑病症状 A Jarcon报道 60岁以上的老年抑郁障碍病人中,男病人 65.7%具有疑病症状,女病人为 62%,大约 1/3的老年组病人以疑病为抑郁障碍的首发症状。因此有学者提出“疑病性抑郁”这一术语。疑病内容常涉及消化系统,便秘、胃肠不适是这类病人最常见也是较早出现的症状之一。病人常以某一种不太严重的躯体疾病开始,进而担心自己的病情会恶化,甚至得了不治之症,虽经解释说明但仍然无法释怀,尽管症状日益好转,而抑郁、焦虑却与日俱增。所以,若老年人对正常躯体功能过度关注,对轻度疾病过分反应,应考虑老年期抑郁障碍的可能。

(2) 焦虑、抑郁和激越 老年病人对忧伤情绪往往不能很好表达,多用“没意思,心里难受”来表示,常伴有明显的焦虑症状,有时躯体性焦虑可完全掩盖抑郁症状。激越即焦虑激动。Post早在 1995年即明确指出激越性抑郁最常见于老年人,之后的研究也证实激越性抑郁障碍随年龄增长而增加。焦虑激越往往是较严重抑郁的继发症状,也可能成为病人的主要症状。临床表现为焦虑恐惧,终日担心自己和家庭将遭遇不幸,将大祸临头,以至搓手顿足,坐立不安,惶惶不可终日。夜晚失眠,或反复追念以往不愉快的事,责备自己做错了事,导致家庭和其他人的不幸,对不起亲人。对环境中的一切事物均无兴趣。轻者喋喋不休诉说其体验及“悲惨境遇”,重者撕衣服、揪头发、满地翻滚、焦虑万分,甚至勒颈、触电、企图自杀。

(3) 症状隐匿(躯体化症状) 许多老年人否认抑郁症状的存在而表现为各种躯体症状,因而情绪症状很容易被家人忽视,直到发现老人有自杀企图或行为时才到精神科就诊。有人将这种抑郁症状为躯体症状所掩盖的抑郁障碍称为“隐匿性抑郁”。这些躯体症状可表现为:①疼痛综合征:如头痛、胸疼、背痛、腹痛及全身疼痛;②胸部症状:如胸闷、心悸等;③消化系统症状:如厌食、腹部不适、腹胀及便秘等;④自主神经系统症状:如面红、手抖、出汗、周身乏力等。其中,以找不到器质性背景的头痛及其他部位的疼痛最为常见,周身乏力和睡眠障碍也是常见症状。临床上遇到反复主诉躯体不适而查不出阳性体征的病人应考虑隐匿性抑郁的可能。

(4) 迟滞 即抑郁障碍的行为阻滞,通常是以随意运动缺乏和缓慢为特点,它影响躯体活动,且伴有面部表情减少、语言阻滞等。多数老年抑郁障碍病人表现为闷闷不乐、愁眉不展、兴趣索然、思想迟缓,对提问常不立即回答,反复询问,才以简短低弱的言语答复。思维

内容贫乏,病人大部分时间处于缄默状态,行为迟缓。重则双目凝视,情感淡漠,呈无语状,对外界动向无动于衷。抑郁障碍行为阻滞与心理过程缓慢相一致。

(5) 妄想 Meyers曾报道,晚发抑郁障碍病人的妄想症状较多,60岁以后发病的抑郁障碍病人比60岁以前发病的病人有更丰富的妄想症状,认为妄想性抑郁障碍多见于老年人。单相妄想性老年抑郁障碍的发病年龄晚于那些非妄想性老年抑郁障碍。在妄想症状中,疑病妄想和虚无妄想最为典型,其次为被害妄想、关系妄想、贫穷妄想及罪恶妄想。这类妄想一般以老年人的心理状态为前提,与他们的生活环境及他们对生活的态度有关。

(6) 抑郁性假性痴呆 人们已经普遍认识到,认知功能障碍也是老年抑郁障碍病人的常见症状,这种认知障碍经抗抑郁治疗可改善。约有80%的病人有记忆减退的主诉,存在比较明显的认知障碍,类似痴呆表现的占10%~15%,如计算力、记忆力、理解和判断能力下降,简易精神状态检查(MMSE)筛选可呈假阳性,其他智力检查也能发现轻至中度异常。国外学者称此种抑郁为抑郁性假性痴呆。其中一部分病人会出现不可逆性痴呆。Alexopoulos对57名符合DSM-III-R重症抑郁诊断的病人进行了为期3年的随访研究,发现抑郁发作时伴有假性痴呆表现者,随后出现真性痴呆的比例(43%)显著高于单纯抑郁者(12%)。

(7) 自杀倾向 老年期抑郁障碍病人的自杀危险性比其他年龄组病人大得多。自杀往往发生在伴有躯体疾病的情况下,且成功率高。Pankin等的调查显示,自杀未遂与自杀成功之比在40岁以下为20:1,60岁以上者则为4:1。导致自杀的危险因素主要有孤独、罪恶感、疑病症状、激越、持续的失眠等。人格特征和对抑郁障碍的认知程度是决定自杀危险性的重要因素,如无助、无望及消极的生活态度往往加重自杀的危险性。老年抑郁障碍有慢性化趋势,也有的病人不堪抑郁症状的折磨,自杀念头日趋强烈以致自杀以求解脱。

(8) 其他 Whitehead描述老年抑郁障碍可表现为急性精神错乱状态(意识障碍)。但需注意不要将严重的激越误诊为急性精神错乱。心境昼重夜轻的节律改变常作为内源性抑郁的诊断指标之一,但老年期抑郁障碍病人心境的昼夜节律改变往往不明显。

### (三) 辅助检查

略,见本书第二章第五节。

### (四) 发作形式、病程和预后

老年期抑郁障碍的发作也有单次发作和反复发作2种形式。起病多较缓慢,与年轻病人相比,老年期抑郁障碍病程较长,平均发作持续时间超过一年,也明显长于早年发病的老年期抑郁障碍病人,而且发作频繁,常常转变为慢性病程。Ayd称,31岁至50岁的病人抑郁障碍未经治疗的自然病程是9~18个月,而50岁以后增加至3~5年。

总的来说,老年期抑郁障碍的预后相对较差,易于复发,老年期首发的抑郁易变成慢性,即使得到有效的抗抑郁治疗,好转率仍较低,复发率和死亡率均较高。Post对92例老年期抑郁障碍病人经过3年的随访发现仅26%的病人完全治愈,37%治愈后有一次复发,25%反复发作,12%在整个随访期间一直未愈。Cole的研究表明,有25%的老年期抑郁障碍病人经治疗会完全康复并保持这种状态,60%的病人会复发,近20%的病人病情迁延。Munphy的研究提示,老年期抑郁障碍病人的康复率仅为25%~35%。Andre等认为,老年重症抑郁的特点是误诊和复发。住院的重症抑郁病人半数会恢复正常,在此后的一年内约1/3到1/2的病人会复发。

Post认为影响老年期抑郁障碍预后的有利因素包括:①70岁以下;②发作期在2年以



内 ③ 早年发作恢复者 ④ 阳性的情感性精神病家族史 ⑤ 外向性格特征 ⑥ 抑郁症状典型。影响预后的不利因素包括：① 合并心脑血管疾病及其他躯体伴发病 ② 持续或残留的睡眠障碍 ③ 伴有脑萎缩或脑实质改变 ④ 既往反复多次发作且疗效不佳 ⑤ 存在妄想症状 ⑥ 发病年龄晚 ⑦ 病前存在不良的人格基础 ⑧ 缺乏社会支持系统等。

老年期抑郁障碍的死亡率也较正常老年人高。Murphy对 124例老年期抑郁障碍病人随访一年发现 14例(11.3%)死亡,随访 4年发现 41例(33.1%)死亡,常见的死亡原因为心脑血管疾病、肺部感染、恶性肿瘤与自杀。

## 四、诊断和鉴别诊断

目前,国际和国内尚无老年期功能性情感障碍的疾病分类,对老年期首次起病的各种功能性情感障碍的诊断仍参照国际和国内现行的分类与诊断标准。WHO(1970)老年期功能性精神障碍的分类过于简单,国内、外学者也试图对老年期首发的单相抑郁进行分类,但这些意见未得到广泛的认可。

### (一) 诊断标准

CCMD-3有关抑郁发作、恶劣心境的诊断标准参见本书第二章。一般说来,在诊断老年期抑郁障碍时应注意以下几点：① 60岁以后缓慢起病,可有一定的诱发因素 ② 临床表现除具有持久的抑郁心境外,还具有精神运动性激越或迟滞的表现,并有繁多的躯体化症状和疑病妄想等症状 ③ 要特别注意鉴别脑器质性疾病及躯体疾病所致的继发性抑郁。

### (二) 鉴别诊断

1. 老年期痴呆 老年期抑郁障碍的临床表现常类似于痴呆,表现为记忆与智力水平下降,故称为假性痴呆。与老年期痴呆进行鉴别的实质是防止把假性痴呆误诊为痴呆,以免延误治疗时机。鉴别要点如下：

(1) 发病 抑郁障碍发病相对较快,家属可以描述出大致的发病时期。症状进展快,发病后多有治疗要求,从发病到诊治的时间间隔较短。大多数老年期痴呆发病缓慢,较长时期的早期症状不被病人及家属重视,和抑郁障碍相比,从发病到诊治的时间间隔较长。

(2) 情感变化 各种老年期痴呆病人可伴有抑郁症状,但其基本症状为认知损害,而抑郁障碍的主要临床相是抑郁,病人自觉记忆力差、变傻了、笨了、什么都不会干了等等,详细询问可查出有无用、无助及无望感等,对事物无兴趣,有轻生或自杀企图及行为。

(3) 认知功能检查 在进行相应的认知功能检查时,抑郁障碍病人强调不会做,不肯认真配合检查,检查的结果往往带有明显的不平衡特点,即容易的问题不会做,困难的问题反而回答正确。痴呆病人在进行检查时一般较合作、认真,检查结果与病人的痴呆严重程度一致性较高,同一难度程度的题目,正确或错误的频率较稳定。

(4) 神经系统症状及体征 抑郁障碍病人如不合并其他神经系统疾病,一般无神经系统局限性症状及体征,无夜间谵妄症状,除动作迟缓、话少、声音低之外,无其他躯体症状。痴呆病人,如血管性痴呆病人往往伴有局限性神经系统症状和体征,如偏瘫、假性球麻痹等,夜间谵妄也不少见。

(5) 辅助检查 各种辅助检查,如脑电图、脑地形图、CT及MRI等,可明显提示各种老年期痴呆的特异性改变,如脑电图慢波、脑萎缩、脑血管病灶等。而抑郁障碍的相应检查往往无阳性发现,抑郁量表、痴呆量表、记忆及智力检查有一定的临床鉴别价值。

2 继发性抑郁综合征 老年期容易患脑器质性疾病和躯体疾病,也经常服用有关药物,

这些情况都容易引起继发性抑郁综合征。如癌症(特别是胰腺癌)、病毒感染(如流行性感  
冒、肝炎)、内分泌疾病、贫血、维生素 B<sub>6</sub> 或叶酸缺乏、阿尔茨海默病、脑血管病、帕金森病、  
多发性硬化等均可引起继发性抑郁症状。容易引起继发性抑郁综合征的药物有甲基多巴、  
利血平、皮质类固醇等。继发性抑郁综合征的诊断主要依据病史、体格检查、神经系统检查  
以及实验室检查中与抑郁障碍病因有联系的特异性器质性因素。

继发于躯体疾病的抑郁综合征的鉴别主要有以下几点:①有躯体疾病的证据;②抑郁  
症状在躯体疾病后发生,并随躯体疾病的病情变化而波动;③临床表现有相应躯体或神经  
系统的症状和体征;④相应的实验室和功能检查有助于鉴别。但有些疾病,如癌症、阿尔茨  
海默病、帕金森病、Huntington氏病等,抑郁可作为首发症状出现于躯体症状之前,容易造成  
诊断上的混淆。故详细的体格检查和相应的实验室检查是必要的。

3. 焦虑症 抑郁障碍常常伴有焦虑症状,且老年期抑郁障碍病人常表现为抑郁、焦虑  
的混合状态,故有时候较难鉴别。按照等级诊断的原则,当抑郁症状和焦虑症状同时存在,  
且同时符合抑郁障碍和焦虑症的诊断标准时,应优先考虑抑郁障碍的诊断。若病人具有生物  
节律症状则更支持抑郁障碍的诊断。在临床实践中可以看到,具有焦虑性人格或慢性焦虑  
症状的人也可发生抑郁障碍。个别晚年首发的抑郁病人,在抑郁症状消除后,焦虑症状可持  
续较长时间。

## 五、治疗

对于老年期抑郁障碍,及时而积极的治疗是缓解症状、改善预后的先决条件。针对老年  
抑郁障碍的临床特点,药物治疗依然是首选。治疗的一般原则是:充分的急性期治疗、足够  
的维持治疗和积极的心理治疗。药物治疗与心理治疗的联合应用不仅更有效而且有助于预  
防复发。

### (一) 药物治疗

抗抑郁药是抑郁障碍急性期治疗和维持治疗的主要药物。如果治疗剂量和治疗时间足  
够,各种抗抑郁药的疗效差异不大,有效率多在 70% ~ 80% 之间,但是副作用差别很大。抗  
抑郁药的疗效反应因人而异,有些人起效快,有些人起效慢。老年人疗效的出现平均滞后  
1 ~ 2周,全部发挥疗效可能需要 4 ~ 8周。对有些症状如失眠、焦虑可在较短的时间内起  
效。首次发作症状解除后通常要用抗抑郁药维持治疗 6 ~ 12个月,对具有 2次或更多次发  
作的抑郁障碍病人治疗时间要更长。

老年病人的药物治疗是一个较为复杂的问题,许多药代学、药效学及老年人本身的躯体  
因素都将影响到药物的选择和使用。老年期抑郁障碍病人药物治疗时,往往首先考虑的是  
副反应问题,也即治疗的安全性问题,其次才是疗效问题。衰老可影响人体对具有中枢活性  
药物的反应,影响所有药物包括精神药品的吸收、代谢和排泄。老年人一般需要的药物剂量  
较小,副作用比较多见。这种敏感性增加有多种原因,但最主要的原因是与增龄有关的血脑  
屏障的改变使药物更容易进入中枢神经系统。选择适当的药物和调节剂量是减少这类问题  
的关键。老年人对药物的吸收、代谢和排泄相对缓慢,可导致单次剂量后药物的作用延迟,  
多次剂量后药物在体内的贮积增加。抗胆碱作用强的三环类抗抑郁药可损害认知功能,引  
起幻觉和谵妄。老年人心脏病的患病率高,因此,要谨慎使用可影响心功能的三环类抗抑郁  
药。抗抑郁药的选择依据主要是病人的症状和以前的用药历史。一般而言,对年轻病人有  
效的抗抑郁药对老年人同样有效。

1. 选择性 5-HT 再摄取抑制剂( SSRIs) SSRIs 是 20 世纪 90 年代初才用于抑郁障碍治疗的。目前已在临床上应用的有氟西汀、帕罗西汀、氟伏沙明、舍曲林和西酞普兰。与旧的抗抑郁药比较,这类药的副作用比较少,更易耐受,药物过量更安全,比较适合老年病人使用。其中,舍曲林和西酞普兰与其他药物的相互作用较少,似乎更安全些。这类药的副反应主要为 5-HT 亢进症状,如恶心、呕吐、腹泻、头痛、头晕、失眠等,不同的 SSRIs 品种,上述副作用的发生频率有不同。SSRIs 的抗胆碱能副反应比三环和四环类抗抑郁剂小得多,病人耐受性较好,每日用药一次,服用方便。SSRIs 不能与单胺氧化酶抑制剂合用。常用 SSRIs 的有效剂量分别为:氟西汀 20mg/d,帕罗西汀 20mg/d,舍曲林 50mg/d,氟伏沙明 25~75mg/d,西酞普兰 20mg/d。疗效欠佳者剂量可增加。

2. 三环类抗抑郁剂( TCAs) TCAs 有许多副作用,最常见的是镇静、嗜睡、抗胆碱作用、心血管副作用及对心脏传导的影响,以多塞平最重,其次为阿米替林、氯米帕明、米帕明,去甲替林和去甲米帕明相对较轻。老年病人服用三环类抗抑郁剂 50~100mg/d 即可达到有效浓度。但初始剂量应从 25mg/d 开始,第一周剂量不超过 50mg/d,以后如果病人能耐受则逐渐加至治疗剂量。有效剂量治疗 6~8 周无效再考虑换用其他药物。TCAs 的抗胆碱副反应如心动过速、口干、视物模糊、便秘、震颤等可以加重老年人的躯体病症状,进一步影响老年人的生活质量,也会使老年病人对治疗的依从性降低。中枢抗胆碱能作用可损害老年人的认知功能,还可引起谵妄。老年人对心血管系统副作用(如体位性低血压、心悸等)和镇静作用非常敏感,可加重原有的心脏病或导致跌倒和骨折。因此,TCAs 不太适合老年病人,临床使用越来越少。

3. 四环类抗抑郁剂 马普替林为四环类抗抑郁药,其抗抑郁作用和副作用与 TCAs 相似,但起效较快,有效治疗剂量为 50~150mg/d。米安舍林(Tolvan)为新一代四环类抗抑郁剂,无明显抗胆碱能作用,心血管系统副反应较小,与抗高血压药物也无相互作用,可用于老年人,治疗剂量为 30~60mg/d。

4. 单胺氧化酶抑制剂( MAOIs) 目前已极少使用。新型的单胺氧化酶抑制剂吗氯贝胺是一种可逆性、选择性单胺氧化酶 A 抑制剂,它克服了非选择性、非可逆性 MAOIs 的高血压危象、肝脏毒性及体位性低血压等缺点,抗抑郁作用与米帕明相当,有效治疗剂量为 300~600mg/d,主要不良反应有恶心、口干、便秘、视物模糊及震颤。理论上 MAOIs 还具有改善认知功能的作用,较适合于老年病人,但目前的临床试验和治疗经验都不多。

#### 5. 其他新型抗抑郁药物

(1) 文拉法辛 为苯乙胺衍生物。它主要通过抑制 5-HT 和 NE 再吸收而发挥抗抑郁作用。与三环类抗抑郁药比较,抗胆碱能及心血管的不良反小,耐受性好,且起效较快(7~14 天)。常用治疗剂量为 75~375mg/d,分次服用。常见的不良反应为恶心、盗汗、嗜睡、失眠及头昏等。个别病人可出现肝脏转氨酶及血清胆固醇升高,日剂量大于 200mg 时,可使血压轻度升高。不能与 MAOIs 合用。一般对其他治疗无效的病例往往可以奏效。

(2) 米氮平 是一种去甲肾上腺素能和特异性 5-HT 能抗抑郁药,拮抗中枢  $\alpha_2$  自身受体,增加 NE 和 5-HT 的释放。研究表明,其抗抑郁作用与阿米替林相当。常用治疗剂量 15~45mg/d,分 1~2 次服用。常见的不良反应有嗜睡、口干、食欲及体重增加,较少见的有心悸、低血压、皮疹,偶见有粒细胞减少及血小板减少。

(3) 曲唑酮 是一种 5-HT 受体拮抗剂。临床试用结果表明对抑郁障碍的疗效与三环类抗抑郁药差不多。主要不良反应为口干、便秘、静坐不能、嗜睡、直立性低血压、阴茎异常

勃起等。一般从小剂量开始,常用治疗剂量为 200~500 mg/d,分 2~3 次服用。起效时间为 2~4 周。

### (二) 睡眠剥夺治疗

睡眠剥夺(sleep deprivation)疗法用于抑郁障碍的治疗已有较长的历史。一般说来,睡眠剥夺治疗的起效时间较快,有时可在 24 小时之内使抑郁症状戏剧性地减轻。具体方法是让病人当日白天经常活动,保持觉醒状态,晚上通宵不眠,次日白天仍保持觉醒,不午休,直至下午或晚上就寝为止,为一次治疗。每周剥夺一次或两次整夜睡眠,中间可间隔 2~3 天,症状改善后可逐渐延长间隔时间,一个疗程 8~10 次。适应证是中度抑郁,几乎无副反应。缺点是疗效的维持时间较短。对有诸多药物治疗禁忌证的老年病人或可一试。

### (三) 电抽搐治疗

电抽搐治疗(electroconvulsive therapy, ECT)是通过技术手段人为地给大脑通过小量的短暂电流,诱发产生全身抽搐发作以达到治疗目的的一种方法。现代的改良电抽搐治疗(modified electroconvulsive therapy, MECT)由于使用肌肉松弛剂,已无全身抽搐发作。传统的 ECT 主要适用于青壮年重症抑郁病人如严重消极自杀病人,并不适合老年病人。MECT 的适应证比较宽,无严重脑器质性、心血管系统等躯体疾病的老年期重症抑郁病人可以选用。MECT 的起效快,2~3 次治疗常可见效,但疗效维持时间短,维持疗效常有赖于抗抑郁药。一般抑郁发作期每周治疗 3 次,也可根据病情增加治疗次数。MECT 常见不良反应为遗忘和意识障碍。

### (四) 心理治疗

心理治疗在老年期抑郁障碍治疗中的地位十分重要,抗抑郁剂合并心理治疗的疗效高于单用抗抑郁剂或心理治疗,心理治疗可改善预后,有助于预防复发。起病前有明显心理社会因素的病人,尤其应进行心理治疗。老年病人常选用支持性心理治疗、认知行为治疗和家庭治疗等心理治疗方法。对于轻度抑郁可单用心理治疗。

### (五) 维持治疗

老年期抑郁障碍病人,第一次发病后的 2 年内的复发率可高达 70%,随着发作次数的增多,缓解期也逐渐缩短。发病年龄越大,复发次数越多,再次复发的危险性也越高。大部分研究者主张,对 60 岁以上第一次起病的抑郁病人,在达到临床痊愈后至少应维持治疗一年,若出现复发,则维持治疗至少 2 年或更长。对于老年病人维持治疗的剂量,目前尚无一致意见,但可以肯定的是,过低的维持剂量往往不能起到有效预防复发的作用。

## 六、几种引起老年继发性抑郁障碍的常见疾病

### (一) 阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)

阿尔茨海默病是最常见的老年期痴呆之一,临床上以记忆障碍、失语、失用、失认、抽象思维障碍和精神行为症状为特征。AD 通常是隐袭起病,很难确切了解具体的起病时间。病程为持续进行性,无缓解,停止进展的平稳期即使有也极罕见。AD 为慢性病,病程长,为 3~7 年,少数病人可存活 10 年以上或更长的时间。在漫长的病程中,抑郁障碍或抑郁症状很常见,发生率多在 30%~50%。

在病程的早期,病人的认知功能损害较轻,具有完好的自知力。当病人意识到自己的记忆力日渐下降,工作和学习能力一天不如一天时,对病人的心理是一种不小的打击,可引起

一系列的心理反应,出现失眠、焦虑、抑郁等症状。从神经病理来说,尽管 AD 退行性变的神经元主要是胆碱能神经元,但其他神经元也有不同程度的受损。病人大脑中的去甲肾上腺素(NE)总量和再摄取量都有减少,合成去甲肾上腺素的酪氨酸羟化酶减少,蓝斑中的去甲肾上腺素神经元有脱失。AD 病人中缝核的神经元也有脱失,皮质和脑脊液中 5-HT 及其代谢产物浓度降低,脑组织内单胺氧化酶浓度普遍升高。蓝斑和中缝核的神经元受损是抑郁障碍产生的根本原因。

原发性老年抑郁障碍也有明显的认知功能改变,类似于痴呆(抑郁性假性痴呆),有时很难与早期 AD 病人继发的抑郁障碍鉴别。一般情况下,AD 病人起病缓慢,抑郁症状主要表现为自我否认、压抑和拒绝,而生物学节律症状不明显。认知损害症状较重,在进行心理测验时,病人会尽可能地编造以掩盖症状。AD 的一些生物学标志如 APP、PS<sub>1</sub>、PS<sub>2</sub>、ApoE、Tau 蛋白、A $\beta$ <sub>42</sub>以及扩瞳实验、脑影像学检查等将有利于鉴别诊断。

老年期抑郁发病较急,临床表现有一定的求治要求和自知力,有时会出现自我责备,在进行心理测验时,多不愿回答问题。抗抑郁治疗会在短期内缓解抑郁情绪并改善认知功能,痴呆与假性痴呆的鉴别见表 4-5。

表 4-5 痴呆与假性痴呆的鉴别

痴 呆	假性痴呆
不知不觉,无明显界限的发病	急性起病
症状长期存在	症状短暂存在
心境和行为波动起伏	心境持续抑郁
常回答“忘了”	常回答“不知道”
病人掩盖缺陷	病人夸大缺陷
认知损害程度相对稳定	认知损害程度波动

有抑郁症状的 AD 病人即使不符合抑郁诊断标准也应考虑治疗。有效的抗抑郁治疗能改善病人的认知功能和生活质量。

## (二) 帕金森病(Parkinson 病 disease, PD)

PD 是发生于中年以上的黑质纹状体通路变性疾病,临床上以震颤、肌强直、运动减少等为特征,可伴有多种精神症状包括痴呆,呈慢性进行性病程。本病多呈散发性发病,男多于女,部分病人具遗传倾向。在普通人群中,PD 的患病率为 0.5/1 000 ~ 1/1 000,患病率随年龄增加而增加,80 岁以上的老年人中,患病率约为 2%。PD 的平均发病年龄大致为 60 岁。美国患病人数将近 100 万,每年约有 5 万名新病例发生。国内调查的患病率为 34.8/10 万。

当帕金森本人描述某病人“开始是个乐观的人,现在沮丧和忧郁”时,就已注意到 PD 抑郁症状,并且目前两者间的联系已比较明确(表 4-6)。抑郁障碍是 PD 病人常见的共患病,PD 者中 40% 的抑郁症状出现于运动症状之前,甚至是部分病人的首发症状,20% ~ 60% PD 病人伴有抑郁障碍,抑郁症状的出现率高达 50% ~ 75%,其中约 50% PD 病人符合抑郁障碍的诊断,少数病人符合恶劣心境的诊断。

表 4-6 帕金森病(PD)中的抑郁障碍的危险因素

女性  
 抑郁障碍的病史  
 运动过慢  
 步态不稳(而不是震颤为主的综合征)  
 较大程度累及左脑  
 PD发作年龄较早

抑郁症状与躯体病所致残疾程度、病人年龄或病程多不成比例,但与神经心理学评估结果相关。PD病人的抑郁症状通常是PD临床表现的一部分。往往是压抑悲观情绪较重,而自责自罪观念较轻,焦虑自杀观念常见,而自杀成功者较少。伴有抑郁症状病人的认知损害往往较重;PD发病早,损害在左半球者抑郁症状多见,抑郁表现与步态有关,但与震颤无关。已有非典型抑郁的描述,特征是带有焦虑和惊恐发作。病人情绪低落、思维反应较迟缓,部分病人伴有焦虑和惊恐发作,严重病人可出现自杀观念或企图。

这类病人的DST多有异常;5-HIAA降低,但降低程度与抑郁程度无关;REM潜伏期缩短,蓝斑神经元脱失较多,额叶与皮质下神经核联络减少;豆状核、前额叶代谢降低(PET)。对于PD伴发的抑郁症状,用抗抑郁药或电抽搐治疗有效。

病人的抑郁程度与文化程度及临床功能障碍(如手部运动迟缓的程度)有关。并且,一些抗帕金森病药物(包括金刚烷胺、溴隐亭、卡比多巴、左旋多巴等)可加重抑郁症状。在拟交感药物如匹莫林(Pemoline)撤药时,病人也出现了抑郁症状和抑郁障碍。

处理会涉及到抗帕金森病药物、抗抑郁药物或ECT,后者也可减轻PD的运动症状。如果需要可使用抗精神病药物,无锥体外系不良反应的奥氮平、奎硫平等新一代药可供选用。TCAs或SSRIs可用于治疗抑郁症状。在左旋多巴或卡比多巴治疗期间,绝对禁用MAOIs。

PD中的抑郁障碍往往是将来出现痴呆的预示,同时患PD和抑郁障碍的病人智能明显下降,尤其是执行额叶任务特别困难。

### (三) 急性脑血管病

急性脑血管病(acute cerebrovascular diseases)主要是指脑血管意外(cerebrovascular accidents)或卒中(stroke)。急性脑血管病是常见的老年病和致死原因,美国卒中的发病率为300~400万/年,我国的年发病率约为182/10万。

在急性脑血管病发生的急性期,往往有明显的临床症状和神经系统局限性体征,并可伴发多种形式的精神障碍。卒中病人中抑郁症状的发生率远高于其他病人和普通人群,可表现为重性抑郁、心境恶劣、语言的情感表达障碍等多种症状。Babinski报道右半球损害时可出现欣快、淡漠和失认症状;Bleuler报道卒中后的抑郁症状可持续数月;Goldstein首次描述了仅见于脑损害的情感障碍,即所谓的灾难性反应(catastrophic reaction),80%的左半球损害的病人可表现出灾难性反应,脑损伤的另一种情感异常是冷淡,与右半球损害有关,80%的右半球损害的病人可表现出冷淡反应。

急性灾难性反应多见于左半球损害和有失语的病人,特别是Broca区受损的病人更容易出现。表现为坐立不安,情绪激动、波动性大,常突然流泪,情感易激惹,常无端发怒并拒绝治疗。淡漠反应多见于右半球损害伴左侧身体忽略症的病人。表现为对周围及自身的情况漠不关心,兴趣丧失,不适当地开玩笑,否认有病或躯体缺损。语言情感表达障碍多与右半球的语言中枢损害有关,病人不能借助语调、表情、姿势来表达语言的情感成分。可分为

两类：运动性语言情感表达障碍，多见于右半球后内侧额叶损害；感觉性语言情感表达障碍，多见于右半球后内侧顶叶、后上颞叶损害。语言情感表达障碍可影响精神检查的结果。

抑郁是急性脑血管病最常见的情感症状。急性卒中后幸存者中抑郁障碍的发生率为30%~50%，其中70%为重症抑郁，30%为心境恶劣。这种抑郁症状并非短暂性的，重症抑郁的自然病程大致为一年，心境恶劣的病程更长。抗抑郁治疗措施对急性脑血管病后抑郁同样有效。

（苑成梅 肖世富）

### 第三节 各科躯体疾病并发抑郁障碍

躯体疾病中的抑郁障碍和抑郁症状均十分常见。在医学临床各科疾病中，若并发抑郁障碍，总是增加了相关的心理社会损害，并常使疾病的康复和治疗变得复杂。在社区中，患有躯体疾病的人群自杀率比一般人群要高，尤其如晚期肾脏疾病、癌、癫痫、艾滋病（AIDS）等，自杀倾向更明显。因此，躯体疾病中的抑郁障碍（不论在何时诊断）必须给予治疗，拖延治疗会使躯体疾病和抑郁障碍共病病人的预后更趋恶化。

本节主要讨论神经科、心血管科、内分泌科、肿瘤科等医学领域常见躯体疾病并发的抑郁障碍。妇产科内容、与老年科重叠部分，分别参见前述两节，不再重复；与下节“综合医院中的抑郁障碍”的重叠部分尽量做到各有侧重。

#### 一、概述

很多国际研究表明，许多内科疾病伴有抑郁障碍。初级保健中抑郁障碍是最常见的，患病率的中位数超过10%（Åkstin和 Sartorius, 1995）。在内科病人中患病率高达22%~33%，不同疾病抑郁障碍患病率不同。当躯体疾病严重、疼痛或卧床不起时抑郁症状尤为明显。抑郁障碍可以使躯体疾病恶化，加重致残性，增加死亡率。故在积极诊治躯体疾病的同时，应努力识别并处理病人的抑郁障碍。

抑郁障碍伴发于躯体疾病的发病机制无外乎以下4种模式：①有共同的病因基础；②躯体疾病引起抑郁障碍；③抑郁障碍引起躯体疾病；④各自单独发生，二元化临床特征。

同许多其他疾病一样，生物（神经发育）因素、家族遗传因素和心理社会因素（负性生活事件，如失业或社会地位改变）对抑郁障碍的发生和进程均起着一定作用。研究显示，某些内科疾病伴有抑郁障碍：内科疾病使抑郁障碍易感，反之亦然。较多情况下，抑郁障碍病人同时也患有内科疾病，如神经科疾病、心血管或内分泌障碍，此时因果关系很难判定。

#### （一）躯体疾病作为抑郁障碍的原因

1. 生物机制 有如下假说解释躯体疾病引发抑郁障碍的生物学机制。

（1）调节情绪的神经化学通路受损 Alexander等（1986）假设平行的机能神经网络连结了基底神经节和前额叶皮质；当神经网络受到功能性或结构性的阻断时，会影响情绪、认知过程和运动功能（Parker和 Hadzi-Pavlovic, 1996）。这可发生在神经科疾病，如帕金森病、亨廷顿氏病、多发性硬化或脑卒中。脑瘤和其他损伤可直接切断这些通路。

(2) 神经递质的影响 例如在胰腺癌中,尿 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)增高,这是突触部位可利用的 5-HT 减少的标志物。有几种理论分别认为:① 胰腺肿瘤代谢色氨酸,且在外周竞争 5-HT 前体;② 癌细胞释放的一种蛋白质能诱发同 5-HT 受体结合的抗体;③ 抗特异型抗体是 5-HT 选择性的受体。

(3) 免疫功能受损 抑郁症状通常发生于感染后,也许因为白细胞介素的释放或其他免疫机能紊乱。

(4) 内分泌功能紊乱 抑郁症状继发于甲状腺功能低下或柯兴氏综合征之后。

## 2. 心理社会机制

(1) 疾病对病人的影响 躯体疾病常伴有疼痛、痛苦、健康及社会地位的丧失。病人不能从事日常活动(如角色功能),必须面对能力的降低。如果住院,必须面对一个新的且有潜在威胁的环境。也可能有严重的经济压力、失业威胁、重度残疾,甚至威胁生命。

Cassel(1979)用如下心理动力学术语来描述这些反应:丧失了“不可破坏”感——这种感觉可使病人行使正常功能,是个体离开虚弱感和失去防御的主要盾牌;丧失了同世界相联系的社会和存在的感觉;以“魔术般思维”为特征的逻辑紊乱(例如深信疾病并不真正存在或者即将消失);丧失了个人命运的控制感,结果导致无助感。

当躯体疾病有健康丧失、控制丧失、当今或未来前途的丧失感时,病人可能经历了类似于失去亲人后的悲伤状态,而且将经历否认、抗争、愤怒、讨价还价、最终接受的时期。然而,发生在躯体疾病中的忧伤,并不总是以感到明显抑郁为特征,后者也许仅发生在 1/3 的病人中。若悲伤没有复杂化,病人可能描述一种失落感而不是患抑郁障碍。他们也许憎恶患病、憎恶疾病,但并不憎恶自身。

关于躯体疾病和抑郁情感的相互关系,为什么仅一部分躯体疾病病人发展成抑郁障碍呢?除了遗传倾向外,如前所述,病人可能是对丧失的悲伤反应,以适应这种疾病,相反,当疾病及其结局较严重,或者在其躯体状况或外观上自我感觉脆弱者,可能对抑郁障碍的发生具特殊的高危险性,尤其当疾病牵涉到明显的残疾或容貌受损以致破坏了病人的自控能力时。由于身体感受是自我心理意识的前提,并可能形成人一生中的自我体验。个体对身体关心的程度是决定疾病产生情绪反应严重程度的关键。

(2) 社会支持 抑郁障碍社会支持的作用比原先认为的更加复杂。社会支持差也许是抑郁障碍的决定因素,并且由于躯体疾病增加了个体对支持的需要,缺少这些支持能导致抑郁障碍。足够的社会支持可部分缓解压力从而减少个体发展成抑郁障碍的可能性。

此外,个体对社会支持的需要差异很大,人格因素在很大程度上影响了这些需要(Brugh, 1995)。病人认为其亲人或医护人员能够给予其支持帮助是非常重要的,无论这些人实际为其提供支持、帮助的程度如何。

不论内科疾病发展成抑郁障碍的原因如何,重要的是,在大多数病例中,抑郁障碍是能被成功治疗的。没有任何理由使那些患内科疾病的个体再忍受由抑郁症状引发的额外痛苦。

## (二) 抑郁障碍作为躯体疾病的原因

抑郁障碍首先出现,并可能引起躯体疾病,可能的机制如下:

1. 免疫机制 减少自然杀伤细胞活性或其他生理改变,例如高皮质醇血症能引起免疫抑制而致免疫损伤。

2. 自我疏忽 这能导致新的躯体疾病或加重原有躯体疾病。



3. 抑郁障碍本身的治疗 在某些情况下,某种治疗可以引起内科问题,例如肝脏或心脏功能障碍。

4. 自杀企图 这种企图即使不成功,也可以产生严重躯体后果。

(三) 抑郁障碍和躯体疾病的相互作用

抑郁障碍和躯体疾病的共同存在可以相互作用。表现为彼此的影响增加。例如, Mayo等(1988)提出在内科病房中,抑郁障碍病人比非抑郁障碍病人在随访期间结局更坏;另一些研究证实,伴发抑郁障碍的癌症病人更可能死亡或早死(Spiegel等,1996),并有更差的术后病程。Rodin等(1991)提出,在胰岛素依赖型糖尿病人中激素系统的异常(可的松的高分泌,血浆儿茶酚胺升高),可以因其拮抗胰岛素的作用而对结局不利。

病人的人格特征可对抑郁障碍和躯体疾病的不良结局,具有易感性。可以是直接的,即病人拒绝治疗,或是间接的,康复能力的损害。

积极的一面,Parker和 Wright(1995)证实,积极治疗抑郁障碍能改善躯体疾病(如风湿性关节炎)的结局。

(四) 药物与抑郁症状

文献报道,处方药物和抑郁症状之间的因果关系含糊不定。尽管这些症状归因于许多药物(表 4-7),但这些诱发障碍的描述常使用如下可互换的术语,如昏睡、淡漠、疲劳、嗜睡、迟钝,尽管所有的术语均指相同的状态(Edwards,1989),但很难从这些研究得出结论。有密切的联系仅见于少量药物,如利血平、安非他明、苯巴比妥及类固醇的撤药时。大多数证据来自个案报道,而药物诱发的情绪效应即使发生,更可能是抑郁症状水平,而不是抑郁障碍。

表 4-7 可能与抑郁症状\*相关的药物

抗心律失常药	抗惊厥药	癌症化疗药物	激素药物(撤药)
洋地黄类	费巴美太	天冬酰胺酶	合成类固醇
普鲁卡因	苯巴比妥	干扰素	皮质类固醇 **
抗生素	维加巴汀	氨甲蝶呤	口服避孕药
二性霉素 B	抗高血压药	盐酸甲基苄肼	精神活性药物
环丝氨酸	β 阻滞剂(亲脂)	他莫西分	巴比妥类
氨苯矾	可乐定	长春新碱	苯二氮杂 <sub>x</sub> 类 **
乙硫异烟肼	甲基多巴	抗胆固醇药	安眠酮
H <sub>2</sub> 阻滞剂	利血平 **	消胆胺	精神兴奋剂 **
甲氟咪呱		思他汀	

\* 抑郁症状与抑郁障碍不同; \*\* 文献上的相关性。

也有一些证据表明,苯二氮杂<sub>x</sub>类药物和神经阻滞剂如利培酮,可以辅助抗抑郁剂治疗焦虑。但在同时服用时也可能产生药物的相互作用,或在撤药时可能产生抑郁症状。表 4-7概括了能伴发抑郁症状的药物种类和若干品种。

(五) 外科手术与抑郁

在外科及药物干预下,可出现抑郁障碍。这已在妇科手术中作了具体研究。例如长期认为子宫切除术可致精神科的问题(Richards,1973)。现代的前瞻性研究已经提出,事实上精神患病率在子宫切除术前较高,而术后降低(Oates和 Gath,1989)。术后精神障碍的最重要的预测指标是术前已有这种障碍(Martin等,1980)。甚至在术前无障碍情况下,精

神病的发病可继发手术并发症,如严重膀胱、肠道功能障碍(Taylor,1997)。

## 二、抑郁障碍的识别、诊断和治疗

临床会谈是躯体疾病病人伴可疑抑郁障碍的诊断基础。使病人放松后,可问几个开放性问题(例如,“今天感觉怎样?”)。会谈者采集完整的病史,然后作一些特异性的询问和规范的筛选是有用的。有助于内科病人抑郁障碍诊断的临床特点如表 4-8:

表 4-8 内科病人抑郁障碍诊断的临床特点

抑郁障碍/躁狂/轻躁狂的家族史
自杀/自杀企图的家庭史
既往的抑郁发作/过去对抗抑郁剂的反应
既往的躁狂或轻躁狂发作
既往的自杀企图
酒精中毒或酒精滥用史和/或物质滥用障碍
抑郁症状的季节性变化和(或)昼夜的变化均与内科疾病不平行
自责、自罪、精神病症状(妄想)、自杀观念

筛选工具可辅助临床会谈或在临床会谈之前使用(参见本书第二章)。但决不能单用筛查量表作为诊断的决定标准,根据相关的特定内科疾病的症状(而不是抑郁障碍),可能需要调整量表界限分值。

### (一) 诊断的混淆因素

开放性的医患关系,对抑郁障碍的迅速发现和治疗相当重要。在会谈和病史采集过程中,意识到下面的潜在混淆因素十分重要(表 4-9)。

表 4-9 医学会谈和病史采集过程中常见混淆因素

内科症状学:已如所知,存在严重的内科疾病能够使抑郁障碍变得模糊不清,由于许多症状(例如,疲乏、厌食)在这 2 种疾病中都常见
否认:可能因为害怕影响药物治疗,躯体疾病病人可能不愿意暴露其抑郁心境。相反,躯体疾病引发的否认机制可以导致对心理症状的否认或压抑,当陪伴者或家庭成员要求达到乐观气氛,并轻描淡写谈到症状时,否认尤其可能出现。在病人试着去讲述抑郁心境时,家庭成员及医务人员不应打断病人或否认和淡化病人的症状
躯体化:有些病人可能否认抑郁心境,而用躯体语言来叙说他们的障碍。在不愿充分表达精神痛苦的文化和社会群体中,这种倾向比较普遍
心照不宣的串通:讨论抑郁症状时可能会不舒服、有耻辱感,或觉得在浪费时间。甚至当抑郁症状已被识别时也可能将其淡化、忽视,而将精力仅集中于内科疾病

为了明确抑郁症状与治疗躯体疾病的药物无关,有必要搜集病人的用药史。这涉及决定个体是否以前出现过药物诱发的抑郁发作。目前病人是正在服用新药,或近来调整常规药物剂量。有必要询问对病人可能认为不重要的药物使用情况(如避孕药丸及滴眼液),以及可引起类抑郁症状副作用的药物,如镇静催眠药物。

为排除躯体疾病是抑郁障碍的原因,应进行全面医学评定,并予实验室检查,包括血药浓度的测定。

(二) 治疗的选择

一旦识别并确诊为抑郁障碍,通过恰当的治疗常可减少伴发内科疾病的症状。

在初级保健医生的服务中,抑郁障碍常能得到处理,但有些病人要求专家咨询或安排专家诊治。在治疗的早期阶段,要花额外的时间用来诊断以及要向病人和家属进行宣教,但用长远目光看能节省时间,并且让有关人员都能得到安慰及保证。

治疗的主要目标是减少症状、减少残疾和痛苦,并从良好的方向影响内科疾病的自然病程。若有可能,应首先运用成功可能性最大、副反应风险最小的治疗和干预措施。

1. 药物治疗 抗抑郁剂可能对任何抑郁障碍都有效,尽管区分抑郁障碍的类型很重要:因为在治疗上仍有一定程度区别。更重要的是,抗抑郁剂与用于治疗内科疾病药物间可能的相互作用(表 4-10)。

表 4-10 内科疾病治疗中常用药物与抗抑郁剂间的相互作用\*

相互作用的药物	机制	临床效果
<b>与杂环类药物</b>		
MAOIs	使突触间神经递质含量增加	升压效果
甲氟咪胍	抑制代谢	增加杂环浓度,增加副反应
抗精神病药	额外的抗胆碱和抗肾上腺素能作用共同抑制代谢	加重抗胆碱和体位性低血压反应
激动剂	抑制杂环代谢	升高杂环血浓度,增加副反应
苯妥英	降低血浓度	增加抽搐的危险
升压药	增加中枢肾上腺素的传递	升压
<b>与 SSRIs 干扰 P450 系统)</b>		
杂环类抗抑郁剂	抑制代谢	升高杂环血浓度增加毒性
MAOIs	协同增加 5-HT 功能	升高血压和升高体温
茶碱	抑制微粒体肝酶	增加副反应
抗精神病药物 (神经阻滞剂)	SSRIs 的抗多巴胺作用	增加副反应
β 阻滞剂	抑制肝微粒体酶	
	可能有 5-HT 作用	增加心脏传导缺陷的危险
<b>与 MAOIs 相互作用的药物</b>		
杂环抗抑郁剂	协同增强神经递质	高血压反应
富含酪胺的食物	增加突触酪胺	高血压反应
升压药、兴奋药	增加突触儿茶酚胺	
拟交感神经药	的可利用性	高血压反应
麻醉药	可能增加 5-HT 的传递	高血压、高体温反应

\* 摘自 Kapur 和 Kamhampati (1992) 和 Mamer (1991)。

如果认为某种药物或药物间相互作用引起了抑郁症状,可通过简单停药就能解决。当然,应权衡继续服药的益处和潜在危险(如药物毒性)来决定是否停药。选择治疗可能的有效性和并发症之间利害关系的,同时也要考虑初级保健医生与精神科医生之间如何加强相互联系。

若停药后抑郁障碍能缓解,但所选择的药物对于躯体疾病的治疗明显不如原来的药物,则要再一次重新使用原来的药物。若因无法选择有效药物而不能换药,那么,除治疗躯体疾

病的药外,加用一种抗抑郁剂是可行的。若抗抑郁剂必须停掉,剂量应在至少一个月内减完:因突然停药可致抑郁症状或抑郁障碍复发。SSRIs(Bloch等,1995;Koopowitz和 Berk, 1995),MAOIs(Halle和 Dilsaver,1993)、TCAs(Ceccherin和Nelli等,1993)停药,可伴发流感症状,还有精力下降、失眠、梦魇、厌食、头痛、意识混浊、晕眩、感觉异常及类轻躁狂等撤药反应。其他精神活性药物包括苯丙胺(Abramovitz和 Aaron,1984)和抗胆碱药(Keshavar等, 1985)停用后,也可产生心境障碍。

临床医生应努力熟悉对涉及诱导或抑制肝脏药物代谢酶的相互作用,如细胞色素酶 P450系统(Nemeroff等,1996)。在药物氧化代谢中,细胞色素 P450酶家族起着重要作用。SSRIs和其他药物在不同程度上抑制了 P450酶系统的成员,此外,有 5%~6%的高加索人缺少 CYP2D6同工酶。由于它们对肝脏代谢的影响,可能发生一些药物与药物间的相互作用(表 4-11)。

表 4-11 细胞色素 P450酶系统对各类药物(含 SSRIs)的已知代谢作用\*

CYP 1A2	----- CYP2D6-----	CYP3A4
阿米替林	抗心律失常药	抗心律失常药
咖啡因	Encainide	利多卡因
氯米帕明	Flecainide	普罗帕酮
米帕明	美西律	奎尼丁
扑热息痛	心律平	苯二氮杂 <sub>s</sub> 类药
(对乙酰氨基酚)	β 阻滞剂	三唑仑
非那西汀	心得舒	佳乐定
心得安	Bufuroral	溴西洋
茶碱	美多心安	咪哒唑仑
	心得安去甲	钙通道阻滞剂
	噻吗洛尔	硝苯地平
	其他	异搏定
	Amiflamine	地尔硫卓
	吲哚腊脞	非洛地平
	Perhexiline	其他
	降糖灵	乙炔雌二酚
	Tonoxethe	红霉素
	华法林	可的松(氢化可地松)
		卡马西平
选择性 5-HT再摄取抑制剂(SSRIs)		
氟伏沙明 *	氟西汀 **	氟西汀 **
	帕罗西汀 **	氟伏沙明 **
	? 舍曲林 **	? 西酞普兰 **
		? 帕罗西汀 **

\* 摘自 Askinazi,1996;Lane等,1995;Simpino等,——WPA/PTD,1997。

\*\* 临床相关的酶抑制并不一定出现在所有病例中。其发生与药物剂量、同服的药物、酶的活性以及病人的整体状况有关。?尚待最终证实。

2. 非药物治疗 当药物治疗对病人有特殊损害时,下面的治疗可考虑:

(1) 认知行为或人际间疗法 主要用于轻度、非双相的、非精神病性的、非忧郁性的抑

郁症状和非自杀性抑郁障碍的病人 ( Scott, 1996) ,可单用或结合生物学干预使用。

(2) 部分睡眠剥夺 对 40% ~ 60%的抑郁障碍病人有效 ,尤其对于那些有显著昼夜变化的抑郁或重要症状 (即早晨加重)者。这种疗法要求病人凌晨 1:30 ~ 2:30之间起床 ,保持清醒直到晚上 10点。每周两次 ,至少 4 ~ 6次 ,这种治疗可被病人很好地耐受 ,可单独使用或联合药物治疗 ( Goodwin和 Jamison, 1990; Kuhs和 Tolle, 1997)。

(3) 光照疗法 当呈现秋冬季节性 (季节性情感障碍)时 ,可用此法 ;也可联用抗抑郁药。可按光照疗法标准方案施用 ( Rosenthal等 , 1984; Terman等 , 1989; W etteberg, 1994)。

(4) 电抽搐治疗 当病人的一般状况及心血管状况对短暂麻醉剂和肌松剂无禁忌证时 ,改良 ECT可取得成功效果 ( Goodwin和 Jamison, 1990)。

### 三、神经科中的抑郁障碍

神经科疾病中抑郁症状很常见 ,尽管症状同疾病间的关系很复杂。Robertson ( 1997)详细检测了这个题目并记录了许多信息 (表 4- 12)。主要涉及癫痫、脑卒中 (脑中风)、帕金森病、脑外伤、多发性硬化等 10余种疾病。

表 4- 12 部分常见神经系统疾病中的抑郁障碍的发生率

#### 脑中风后抑郁障碍 ( PSD)

中风后一年内 抑郁障碍患病率的范围为 18% ~ 61% ( House, 1987)

在急性中风之后 ,有达 50%之多的病人出现中风后抑郁障碍 ,在门诊病人中 ,患病率约为 30% ( Starkstein和 Robinson, 1987)

在中风一年期间 ,56%的男性、30%的女性病人持续有抑郁心境 ( Burvill等 , 1995)

在中风的时候 ,大约有 10%的病人有抑郁障碍的证据

#### 创伤性脑损伤

在脑损伤后 ,有近 20%的病人有超过一年的抑郁症状 ( Prigatano和 Ummers, 1997)

情感性精神病相当常见 ( Lishman, 1987)

自杀占有创伤性脑损伤后死亡的 4% ( Lishman, 1987)

#### 多发性硬化 ( MS)

多发硬化的病人可能特别易发双相障碍

有些研究已报告 ,抑郁障碍的患病率为 18% ~ 27%

Joffe及其同事 ( 1987)报道 ,在 100例连续的多发硬化病人中 ,精神病性问题的患病率为 72% ,最常见的是抑郁障碍 ( 42% ) ;有 13%完全符合躁郁症的诊断标准 ,明显高于普通人群 1%的患病率

#### (一) 癫痫

自古就有抑郁障碍同癫痫关系的描述。历史上的人物如希波克拉底和 Aretaeus都讨论了两者的密切关系 ( Lewis, 1934)。现有信息要点为 :发达国家的人口中 ,患癫痫约 2% ;颞叶癫痫病人中 ,患中至重度抑郁约 20% ( Curie等 , 1971)。

癫痫发作前、发作中、发作后及发作间歇期 ,均可出现各类精神障碍 ,其中包括抑郁障碍。此时 ,伴抑郁障碍的癫痫病人生活质量会受到明显影响。患有医学上难治、复杂的局灶癫痫发作的病人中 ,62%有抑郁障碍病史。其中 38%符合重症抑郁的标准 ( Victoroff等 , 1990)。国内有人 ( 2002)发现 312例难治性癫痫病人中有 42% ( 132例)伴明显抑郁症状。

癫痫发作前可出现恶劣心境 ,或极度抑郁、烦躁不安、焦虑、易激惹等。癫痫发作中可出现恐惧、愤怒、无助感、极度焦虑抑郁等 ,朦胧状态病人尚可出现激情爆发及冲动行为。癫痫发作后可出现淡漠 ,或抑郁、无助感、无用感及绝望感 ,并有对再次发作的恐惧感。

癫痫发作间歇期的抑郁障碍最为常见 ,通常是中到重度抑郁 ,其临床特征包括 :高度焦

虑、神经质、敌意、悲伤、强迫、依赖、性兴趣改变、偏执、易激惹、缺乏幽默感、异常情感和幻觉 (Mendez等,1986;Robertson等,1987)。出现抑郁的个体经常有显著的抑郁障碍病史、故意的药物过量及自杀企图史。抑郁的严重程度与癫痫常呈显著相关。

1. 药物治疗 由于认为抑郁情绪继发于癫痫发作,处理应直接针对发作,通常使用抗癫痫药物(AEDs)。而且AEDs本身也能影响心境。卡马西平、丙戊酸钠和拉莫三嗪已显示可改善心境。除使用抗癫痫药治疗外,可合并使用抗抑郁药。新型的单胺氧化酶抑制剂吗氯贝胺对癫痫伴发的抑郁有效。也可使用较少镇静作用的SSRIs来治疗抑郁障碍。对癫痫发作前或后出现的抑郁障碍,应重在调整抗癫痫药的种类及剂量,以控制癫痫发作。如果单一治疗可行,并且将所有其他的疾病因素(如癫痫类型)都考虑进去,卡马西平似乎是最合适的AED(Robertson,1997)。对于癫痫发作间歇期出现的抑郁障碍,其处理原则与非癫痫病人基本相同。应注意的是,一些抗癫痫药如苯妥英钠及苯巴比妥,可诱发抑郁障碍;而一些抗抑郁药,例如阿莫沙平、安非他酮(bupropion)、氯米帕明、马普替林、米安舍林和曲唑酮,可降低抽搐阈值。但三环类抗抑郁剂多塞平能改善抑郁症状而影响抽搐发作不明显(Ojman等,1983)。

由于受抗抑郁剂的影响,若有可能,应定期监测AED浓度,开始按周、以后按月监测。例如,米帕明、去甲替林和维络沙嗪(viloxazine)已显示出可增加苯妥英钠的浓度,同时维络沙嗪能引起卡马西平的中毒。

当治疗癫痫合并抑郁障碍的病人时,应密切注意观察。由于在这些人群中,自杀和自杀企图并非少见,要考虑到当超量服用抗抑郁剂时,要选择毒性较低的品种。当然若癫痫发作频率增加,应停用抗抑郁药。

2. 非药物治疗 最初,癫痫发作间歇期的抑郁治疗应针对可能的原因。例如,如果一个病人对癫痫的诊断有抑郁反应,劝慰是最适合的。由于高发作频率而干扰了心理社会功能,可能貌似抑郁障碍的表现,减少发作频率的行为方式(如操作性条件反射或放松)也可尝试。

认知行为治疗和人际关系心理治疗也是重要的方法,尤其对于心理社会因素造成的抑郁障碍的病人(表4-13)。可单独使用支持性治疗或同正规心理治疗和抗抑郁药物治疗相结合,这比单用每种治疗效果更好(Robertson,1997)。

表 4-13 抑郁障碍和癫痫的病因学因素

遗传	社会心理因素
抑郁障碍家族史	歧视和社会偏见:①不能接受癫痫的诊断;
自杀的家族史	②不愿暴露有癫痫的事实;③较低的自尊心
性别	有下列问题:①学校功能;②情绪功能;③人际关系;④职业方面;⑤经济问题
男性更易患病	下列因素的增多:①紧张性生活事件;②家庭不和
癫痫参数	
一些研究中的抽搐频率下降	
复杂的局部的发作/颞叶癫痫	
左侧损伤	
癫痫的病期长	
抗癫痫药:苯巴比妥、Vigabatrin	
对发作控制不良	
对药物依从性差	

当抑郁障碍严重、有精神病性特征或自杀成为真正危险时,ECT是合适的选择。但在使

用 ECT 期间,有些具严重抑郁症状的病人有很高的癫痫发作阈值(Robertson,1988)。

## (二) 脑卒中

1921年,Kraepelin描述了他的病人中抑郁障碍和脑卒中的联系。自那时起,心境障碍成为脑卒中的一种特异并发症(Folstein等,1977)。抑郁障碍作为卒中后最常见精神问题的观点(Buwil等,1995)已得到普遍认可(Eastwood等,1989)。

中风后抑郁(PSD)是脑血管疾病常见并发症,其发生率从18%到79%不等,但多在40%~50%,以轻、中度抑郁为主,重度抑郁约占10%。刘琨等(2000)对无症状性脑梗死病人进行研究,发现约35.4%无症状性脑梗死病人伴有抑郁症状。临床上以绝望、睡眠障碍、运动阻滞、易激惹、焦虑及躯体化症状为主要表现,且抑郁障碍的发生及其严重程度与既往抑郁障碍病史、近期负性生活事件、家庭关系、性别、病灶部位及数量、合并的躯体疾病,以及医护人员的态度等因素密切相关(表4-14)。部分PSD病人抑郁可迁延不愈,发展为重症抑郁。脑中风所致脑损伤和神经系统功能缺陷常使诊断复杂化,例如,失语可造成病人沟通、理解困难。

表 4-14 中风后抑郁障碍(PSD)的预测因素

---

当时:左前脑损伤,尤其是涉及尾状核;言语困难;独居
三个月时:依赖于日常生活的活动(ADL)
一年后:社会隔绝
三年时:脑萎缩
过去严重的抑郁发作史
情绪障碍的家族史
其他危险:精神病/脑血管障碍过去史(Eastwood等,1989);损伤可能的大小

---

若疑有 PSD,可尝试不同治疗。去甲替林、曲唑酮、盐酸哌醋甲酯(Lazarus等,1994)、西酞普兰(Andersen等,1994)、氟西汀(Stamendovic等,1996)和 ECT(Robertson,1997)都显示对 PSD 有效。长期大剂量治疗可使病情控制(Robertson,1997)。然而,MAOI由于能产生酪胺诱发的高血压危象和进一步的脑卒中(Silver等,1990),可能特别危险;但可逆性 MAO 抑制剂(如吗氯贝胺)没有这种效应,可选用。此外,集体和家庭心理治疗也有一定帮助,在康复过程中可结合使用保证、劝告和教育指导等技术。

尽管脑卒中后社会性和躯体性残疾与 PSD 的病因有关(Robinson等,1984),但大多数研究者同意抑郁障碍的严重程度同躯体损伤的严重程度无关(Starkstein和Robinson,1989)。

## (三) 帕金森病

略,详见本章第二节。

## (四) 颅脑损伤

18%~66%脑外伤病人出现抑郁障碍。头部损伤的二组主要后遗症是:头痛、眩晕和精神障碍(Bannister,1992)。Lishmm(1987)注意到,在康复和社会适应中,精神病后果远超过躯体疾病后果。颅脑损伤急性期可出现头痛、眩晕、易激惹、情绪不稳、缺乏自信、注意力不集中以及自主神经症状等脑震荡综合征的表现。慢性或恢复期可出现轻度或重度抑郁表现,可有较多的躯体不适主诉:易激惹、烦躁不安、焦虑、失眠、性欲或食欲的减退等。

诊断创伤性脑损伤(TBI)病人患抑郁障碍时,应考虑一些因素:轻到中度损伤比重度损

伤病人能描述更多的抑郁症状,情感脆弱(而不是抑郁障碍的症状)也是 TBI的结果。脑损伤程度、病前人格及个体的年龄也应加以考虑(Prigatano和 Summers,1997)。

处理涉及到神经病学、精神病学以及神经心理康复。多数情况下,对这类病人可予抗抑郁剂治疗,尽管尚无双盲试验证实。已观察到,既往存在抑郁障碍在有 TBI后对抗抑郁剂的反应不同,但尚未做系统研究(Prigatano和 Summers,1997)。由于自杀的高危险性,超剂量要相对谨慎,可使用不良反应较少的抗抑郁剂,SSRIs是可选药物。针对病人的应激反应及赔偿心理需加强心理治疗,尤其是认知行为治疗。严重病人在治疗中需防自杀。

#### (五) 多发性硬化(MS)

以往,欣快一直都被认为是 MS的主要症状,但现在普遍认为,抑郁障碍才是 MS最常见的情绪紊乱。据称,欣快仅反映额叶的脱抑制。

尽管 MS病人可因许多原因而发展为抑郁障碍,例如,失落和无助感。但重要的是,MS本身可在早期表现为抑郁障碍,事实上在疾病发病和 MS确认之间,一些病人已转诊并接受精神科治疗(Robertson等,1997)。因此,先出现抑郁障碍并不能保护病人不出现躯体障碍。

MS病人的抑郁障碍的治疗还未予广泛研究。认知行为治疗和集体治疗已显示有效(Robertson等,1997)。由于病人服用 TCAs可治疗膀胱问题,通过增加当前的 TCAs剂量(而不是使用其他抗抑郁剂)来治疗抑郁症状是可取的。

#### (六) 其他神经科疾病

抑郁障碍也可发生在不常见的神经科疾病中,如表 4-15所列,表现有或主诉有抑郁心境、伴发抑郁症状和存在抑郁心理动机或有康复问题的神经科疾病病人,应接受抗抑郁药物治疗。有人建议如下:抗抑郁剂的选择主要根据药物不良反应,优先使用最少镇静作用、低血压和抗胆碱能效应的药物。如果可能,抗抑郁剂血浆浓度应予监测。若病人出现严重低血压、意识混浊和明显镇静反应时,应降低药物剂量。出现临床改善(病情减轻)后,继续用药至少 6个月(Silver等,1990)。

表 4-15 几种较少见的神经科疾病中的抑郁障碍

疾 病	作 者	评 论	治 疗
亨廷顿病 (HD)	DiMaio等 (1993a,b); O'Hea (1997)	38% HD病人中发生抑郁障碍,是最常见的共病精神障碍,43.1%病人发生前有应激生活事件,共病能导致误诊、误治,抑郁可出现在神经体征前,部分病人家属中也可发生	有症状者应接受抗抑郁治疗,对伴精神病性者推荐合用 Tetrabenazine+氯氮平,若需要,可予电抽搐治疗
抽动秽语综合征	Robertson等 (1993,1997)	自杀+自伤 抑郁障碍比对照组更加常见 焦虑比对照组更常见	常用 SSRIs治疗抑郁障碍,或大剂量治疗强迫症状
肝豆状核变性	Dening (1985)	焦虑比对照组更常见 精神症状常出现较晚	抗铜药物 二巯基丙醇、青霉胺
痉挛性斜颈	Jahanashahi和 Marsden (1992)	抑郁症状常见 20%在神经症状之前出现	局部注射肉毒杆菌毒素 可改善抑郁症状
重症肌无力	Rohr (1992)	可能后果是异常的姿势 家庭中年轻的亲属易发	三环类抗抑郁剂可加重症状 电抽搐治疗和换血疗法



## 四、心血管疾病中的抑郁障碍

抑郁障碍和心血管疾病的共病率很高。当心血管疾病和抑郁障碍同时发生的时候,临床医生往往倾向于仅诊断和治疗心脏疾病(Barsky,1992;Tyler等,1993)。多数共病者的抑郁障碍被漏诊,即使被识别亦较少得到恰当充分的治疗。躯体症状(如胸痛和心悸)可能是一些抑郁障碍的显著特征(Stein和 Sartorius,1995),对此可造成误诊。抑郁障碍病人患缺血性心脏病和(或)高血压病的几率明显增加;反之亦然,冠心病病人中抑郁障碍的患病比例从18%~60%不等(Cunningham,1994;Lane等,1994;Shapiro等,1997)。

### (一) 心血管疾病作为抑郁障碍的危险因素

心血管病病人的心理反应,及生物学上存在对抑郁障碍的易感性,都可导致抑郁的发作或复发。例如,Camey等(1988)发现,在患有新诊断的冠状动脉疾病的病人中,在冠状动脉造影期间,17%的病人患重症抑郁,进而,抑郁障碍病人在以后的12个月中发生心肌梗死及死亡的可能性2倍于非抑郁障碍病人。Shapiro等(1997)发现,在心肌梗死后的病人中,16%~22%出现重症抑郁。伴有抑郁的心脏病病人的死亡率是一般人群心脏病死亡率的3.5~5倍,这主要是由于心律失常引发的心脏猝死。

### (二) 抑郁障碍作为心血管疾病的发病率和死亡率的危险因素

许多研究提示,抑郁障碍病人的心血管发病率和死亡率增加:① Avery和 Winokur(1976)发现,抑郁障碍未恰当治疗者较适当治疗者,由于自杀和心肌梗死造成的死亡率前者更多见,在单相及双相抑郁病人的研究中,也报道类似危险的增加(Sharma和 Markar,1994;Tsuang等,1980);② Lyness等(1993)发现,109名重症抑郁病人在连续住院中,30%患高血压病,12%患冠状动脉硬化性心脏病,5%患充血性心力衰竭;③ 重症抑郁或双相抑郁病人的糖尿病患病率比一般人群和其他精神病人分别高9%、27%(Goodnick,1997);④ 另一些研究发现了吸烟和抑郁症状之间的联系(Glassman,1993),这可能有共同遗传学的易感因素(Kendler等,1993);⑤ 抑郁障碍病人有更高的心血管疾病发病率和死亡率。这可能由于他们的高血压、糖尿病及吸烟的比率高——这3种因素已被认为是冠状动脉疾病和(或)心肌梗死的危险因素。

### (三) 抑郁障碍和心血管疾病

抑郁障碍和心血管疾病间的病因学关系,还不清楚;危险因素中,两者有共同的遗传和生物性易感因素,可能起了一定作用。同样,一种疾病的心理社会应激可能影响另一种疾病的形成。心理社会应激也可引起自主神经系统活动的改变,这可影响心脏的电生理功能,导致心室纤颤的阈值降低(Roose等,1991)。这种发现对于心肌梗死后的病人特别重要(Shapiro等,1997)。

### (四) 诊断上的困难

伴有躯体症状的抑郁障碍病人,经常倾向于将他们的体验看成是心脏疾病,例如,胸痛或胸部不适、心悸、气短、窒息感。与此相反,尽管胸痛和心悸是首诊及心血管科医疗中最常见的症状之一,也是必须予以深入诊断检查的常见原因(Alexander等,1994;Beitman等,1987;Potts和 Bass,1995),但是因胸痛而行冠状动脉造影检查病人中,正常或接近正常的冠状动脉占10%~40%,15%有惊恐障碍,27%的人报告有过重性抑郁障碍(Potts和 Bass等,1995)。

### (五) 抑郁障碍和心脏外科

曾接受冠状动脉旁路搭桥术及心脏移植术的病人中,有 40% ~ 50% 在术前或术后出现焦虑和抑郁症状。若抑郁障碍未及时发现会使预后显著恶化 (Bass, 1984; Maj 等, 1993)。由于术前精神病诊断同术后依从性差有密切相关 (Maj, 1993), 故在心外科手术前后, 精神科医生常能发挥重要作用。不像急性精神病和不可逆器质性脑损伤, 抑郁和焦虑障碍不是心外科的绝对禁忌证, 术前使用药物和心理治疗对焦虑抑郁症状进行成功的治疗, 能帮助病人为手术做好准备。术后定期随访能增加成功康复的机会。在心脏移植中的心理问题与其他心外科手术不同在两个方面: ① 新移植的心脏给病人生活造成的特殊心理状态; ② 术后需要高度服从医疗小组, 尤其在免疫抑制时期。

### (六) 心血管药物和抑郁症状

下面常用于高血压病和其他心血管疾病治疗的药物, 可伴发抑郁症状或同几种常用抗抑郁药产生不良的相互作用。

#### 1. 抗高血压药

(1)  $\beta$  阻滞剂 亲水性  $\beta$  阻滞剂, 如阿替洛尔和普萘洛尔, 不像亲脂类药物如心得安那样能迅速通过血脑屏障; 因此不太可能引起抑郁症状 (Yudofsky, 1992)。尽管合并使用抑郁剂通常是安全的, 但由于共同竞争肾上腺素受体, TCAs 能减弱  $\beta$  阻滞剂的降压效应。

(2) 钙离子通道阻滞剂 关于钙离子通道阻滞剂和抑郁症状的关系目前的证据尚不肯定。某些研究提出, 抑郁症状可以是这些药物的副反应; 另一些研究显示, 这些药物可改善抑郁症状。一项荟萃分析发现, 使用钙离子通道阻滞剂与自杀危险的增加有关 (Linberg, 1998)。

(3) ACE 抑制剂 ACE 抑制剂也有诱发抑郁症状的个案报告, 据示, 抑郁情绪可伴发其他抗高血压药物出现, 如, 溴苄铵、丙吡胺、哌唑嗪、普鲁卡因酰胺, 然而, 尚没有针对这种相关的系统研究 (Levenson, 1993) 相同的情况也见于  $\alpha_2$  肾上腺素能受体的协同剂。

(4) 利尿剂 利尿药物可引起电解质紊乱, 可产生类似于抑郁障碍的表现, 尤其在老年人中。

2. 降胆固醇药物 已观察到, 在普伐他汀和消胆胺使用期间可出现抑郁症状 (Lechler 和 Berner 等, 1992)。这可因低血清胆固醇引起脑膜脂质黏性降低, 从而表面 5-HT 受体暴露降低所致 (Engelberg, 1992)。

3. 抗心律失常药物 把洋地黄引入到医疗实践中去的 William Withering, 最早描述了这种药物同抑郁障碍的关联。使用地高辛时, 尽管经常看到有谵妄、盲点、视幻觉, 但抑郁心境、乏力、激越、失眠和梦魇也经常描述。然而, 洋地黄能产生明显抑郁症状群的证据很少。使用其他抗心律失常药, 如利多卡因、普鲁卡因胺和奎尼丁, 产生抑郁反应很罕见, 但利多卡因和奎尼丁常引起焦虑和激越 (Levenson, 1993)。

### (七) 血清胆固醇和自杀行为

通过节食、药物或两者结合降低胆固醇, 可减少冠心病的发病率和死亡率。然而, 有人观察到, 自杀死亡或暴力增加主要发生在低胆固醇的男性中 (Law 等, 1994; Muldoon 等, 1990)。研究一致认为, 不管诊断为何种精神病, 自杀病人血清胆固醇低于非自杀病人 (Golier 等, 1995)。可能的解释是低血清胆固醇导致脑 5-HT 的减少。这是一种已知的、与攻击性和自杀行为有关的生物学危险因素 (Golier 等, 1995; Goodwin 和 Jamison, 1990)。不管机制是什么, 该发现有重要临床价值, 并应做针对性治疗。予 SSRIs 可减轻低胆固醇饮食或降脂药使用者的攻击和(或)自杀行为, 尽管无对照研究证实。

### (八) 心血管疾病中抑郁障碍的药物治疗

一过性的抑郁反应一般无须处理。如果症状持续但不严重,可以采用心理治疗;严重者则需进行药物治疗。多种药物可用于治疗心血管病人的抑郁障碍。

在药物选择上,SSRIs和可逆性MAOI(吗氯贝胺)几乎没有心血管不良反应,可安全使用(Bernstein,1995;Gatzag等,1995;Glassman和Preudhomme,1993;Lane等,1994)。在心血管疾病治疗中,加用SSRI不仅可显著改善抑郁情绪和焦虑症状(Roose等,1995),也可改善心功能;后者反映在左室射血分数的增加以及蹬车试验中运动能力的提高(Hamati等,1996)。SSRI治疗也可减少抑郁障碍病人出现血栓的可能(Shapiro等,1997)。

由于TCAs和MAOI的心血管反应,故使用受限。不良反应包括体位性低血压、心动过速、传导阻滞、心律失常。这些副作用在治疗剂量和超量时都可出现(Glassman和Preudhomme,1993;Hale,1993;Lane等,1994)。

非典型抗抑郁剂,如布普品和米安舍林及多塞平,不减慢心脏传导,因此,可用于伴发抑郁障碍的心脏病人。曲唑酮不影响心脏传导但可致体位性低血压(Glassman和Preudhomme,1993;Lane等,1994)。

对药物有阻抗的病例,即对二次或更多次恰当治疗缺乏充分临床效果者或对药物不能耐受者,经加用碳酸锂和甲状腺药物或叶酸也无效时,非药物治疗也许合适(Bernstein,1995;Goodwin和Jamison,1990)。

## 五、内分泌科中的抑郁障碍

柯兴和阿狄森首先发现了内分泌疾病中的抑郁症状,并描述了此类发现。肾上腺类固醇和甲状腺素等激素过多或缺乏,可直接或经神经肽类介质引起抑郁障碍(Fava等,1987)。

“慢性自杀”的危险来自内分泌疾病病人的情绪波动。例如糖尿病病人有意拒绝治疗,停止使用胰岛素(Fava等,1987)。而情绪波动等表现可掩盖抑郁障碍。在这类病人中,往往出现睡眠和食欲障碍,思维能力下降,办事犹豫不决。糖尿病病人的饮食限制,伴高催乳素血症的男性阳痿,及一些疾病如肢端肥大症的外形受损,可引发紧张、敌意、不安或部分病人的淡漠感。在许多病例中,也可引起不良的心理社会反应(Lipowski,1985)。这些反应中的任一种或全部都可引起抑郁障碍的发生。

有关内分泌病因作用的临床探讨发现:抑郁发作前通常有精神创伤。内分泌疾病如甲状腺功能亢进(甲亢)和柯兴氏综合征发生之前也可出现精神创伤。这2种内分泌疾病均与精神异常,特别是与情感和认知异常有关。当内分泌变化与精神异常伴随出现时,往往难以确定这种变化是精神异常的原因或诱因还是精神异常的继发效应。研究得最多的两个内分泌系统是HPA轴和HPT轴。半数的重症抑郁病人被发现有皮质醇分泌过多,一旦得到治疗后,皮质醇分泌即恢复至正常水平。研究已证实,甲状腺素对人类大脑发育具显著作用,而对于情感调节的作用尚不十分明确。临床观察最常见效应为:①甲状腺功能低下的成年病人,抑郁和认知损害是最常见的精神症状;②小剂量甲状腺素制剂三碘甲状腺氨酸( $T_3$ ),可协同抗抑郁药物治疗女性病人,并可对一些抗抑郁药物治疗无反应的病人产生疗效;③纵向研究发现,抑郁病人经各种躯体治疗,包括各种抗抑郁药物、锂盐、睡眠剥夺和ECT治疗后,血浆甲状腺素浓度均有降低;④使用促甲状腺素释放激素(TRH),可使患有神经精神疾病特别是抑郁障碍的个体感到心情愉快和放松;⑤尽管抑郁病人中少见明显的甲状腺疾病,但甲状腺功能障碍的亚临床形式却很常见,如促甲状腺激素(TSH)的日间分泌曲

线平滑或消失。其原因通常是由于病人夜间 TSH 分泌的变化幅度降低,对 TRH 的反应迟钝,甲状腺功能低下或抗甲状腺抗体阳性等。

### (一) 柯兴氏综合征

抑郁症状先于该综合征躯体症状出现,可伴有精神病性症状,86%的病人有明显的易激惹特征(Starkma等,1981)。可有自杀企图,也有自杀死亡者。为此,柯兴氏综合征易被误诊为难治性抑郁。用类固醇抑制剂(如甲唑丙酮)治疗抑郁症状比抗抑郁剂更有效(Jeffcoate等,1979)。大多数病人在柯兴氏综合征得到治疗后,抑郁症状缓解。

对柯兴氏综合征中抑郁障碍的发病的研究,促动了抑郁障碍的神经体液的基础研究。研究显示,内分泌和精神障碍有共同的病因机制,早在20世纪60年代,Sachar报道了抑郁障碍的下丘脑—垂体—肾上腺(HPA)活动增加,表现为基础可的松分泌增加、尿中出现高水平游离可的松以及激素分泌日间周期的紊乱。使用由Liddle在1955年介绍的地塞米松抑制实验(DST)作为柯兴氏综合征的诊断试验的进一步研究表明,抑郁障碍病人DST脱抑制的比率高,尤其是那些有生物和精神病特征的病人。这导致Carro把DST作为抑郁障碍诊断的一种特异性的检验来介绍。

从间歇性或短暂柯兴氏综合征所致的伴HPA过分异常的抑郁病人,到那些伴间脑柯兴氏综合征的病人,Reus(1984)为该病理连续性提供了心身解释的框架。

Fava(1994)构划出重性抑郁障碍和垂体依赖性柯兴氏综合征发病的两阶段模式。第一阶段占优势,且2种障碍都很常见,在此阶段,紧张性生活事件增加了促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)的分泌,生物胺神经递质的异常随之发生,导致垂体和细胞内肾上腺激素水平的改变。在第二阶段,通过重性抑郁障碍和柯兴氏综合征表明伴有HPA活化。这在抑郁障碍中可以逆转,而对柯兴氏综合征则不能逆转。

### (二) 糖尿病

糖尿病是最常见的内分泌疾病,一般人群中糖尿病患病率为1%~2%。糖尿病中抑郁障碍患病率为9%~27%,而在社区中为4%(Goodnick,1997)。同时患糖尿病和抑郁障碍者很少能依从糖尿病治疗(Robertson,1997)。

在非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)中,重性抑郁障碍通常先于糖尿病症状,抑郁障碍可能增加了NIDDM发病的危险性(Eaton,1996)。相反,在胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)中,抑郁障碍倾向于出现在糖尿病发病后(Lustnan等,1988),高糖血症的程度同抑郁障碍的严重程度相关(Robertson,1997)。

在治疗糖尿病人的抑郁症状时,文拉法辛可能增加对胰岛素的阻抗而使糖尿病恶化。另一方面,SSRIs能减少对胰岛素的抵抗性而使糖尿病控制得更好(Goodnick,1997)。采用ECT或改良ECT治疗应慎重。因为ECT或改良ECT可引起血清肾上腺素、皮质醇和生长激素的增加,这样更易引起血糖水平的升高,容易诱发高血糖昏迷。故做ECT或改良ECT前,要监测血糖。

### (三) 阿狄森病

像柯兴氏综合征一样,阿狄森病(Addison病)可伴有精神症状,主要有抑郁、谵妄,少数病人可有幻觉、妄想等精神症状。30%~50%的病人有抑郁障碍,主要表现为:兴趣缺乏、懒散和思维迟缓。抑郁症状可先于阿狄森病的症状出现。抑郁障碍的发病,与促肾上腺皮质激素释放激素(CRF)和促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌增加,以及由于糖皮质激素缺乏诱发的生物胺神经递质不平衡有关。在轻、中度病例中,类固醇替代治疗可迅速改善

症状,对于更严重的病例可用药物治疗或用改良 ECT 治疗。

#### (四) 甲状腺功能亢进

Kathol 和 Delahunf (1986) 报道,30% 的甲亢病人有重性抑郁障碍,40% 的病人有焦虑障碍和惊恐发作。

精神症状的发病可能与甲状腺素的神经调节及影响  $\beta$  肾上腺素能受体对儿茶酚胺的反应有关 (Whybrow 和 Prange, 1981)。过多的甲状腺素可导致紧张不安的状态,而 TRH 作为脑中的内源性的亲麦角胺物质,诱发了觉醒增加的行为效应。应激性生活事件也可能与甲状腺功能亢进的病因有关 (Winsa 等, 1991)。

随着抗甲状腺治疗及甲状腺功能的正常化,大多数抑郁症状得以缓解。严重病例可使用抗抑郁剂治疗或 ECT。心理治疗常无效 (Kleinschmidt 等, 1956)。

Lahey (1931) 的早期研究,描述了一种称作淡漠性甲亢的状态,它缺少甲状腺功能亢进的表现。而代之为病人表现淡漠、心血管症状和抑郁障碍。在这种状况下,随着对甲状腺功能亢进的治疗,抑郁症状改善,但对抗抑郁剂疗效差。

#### (五) 甲状腺功能低下

76% 的甲状腺功能低下病人可有抑郁症状,如自罪妄想、绝望感,常先于躯体症状出现,部分病人可伴有精神病性症状,如幻听、妄想,相当多的病人还伴有行为异常。抑郁障碍也可继发于甲状腺切除术后甲状腺功能低下、甲状腺炎和长期锂盐治疗(停用后可逆转)。相反,约 10% 的抑郁障碍病人有一定程度的甲状腺素低下,常为亚临床相,且只有通过 TRH 试验方可发现。无症状性的自身免疫性甲状腺炎可能是锂盐治疗的病人和产后妇女的亚临床性甲状腺功能低下的基础,这样,增加了发生抑郁障碍的危险性。

与甲状腺功能低下相关的抑郁症状可能对甲状腺素替代治疗无反应,常需要抗抑郁剂治疗。对难治性抑郁障碍,包括快速循环性双相障碍,甲状腺素和三碘甲状腺素可以辅助抗抑郁剂治疗。这些药物应从低剂量开始,缓慢加量,以避免产生心血管问题或器质性精神病。

#### (六) 甲状旁腺功能障碍

甲状旁腺功能障碍中 42% ~ 65% 的病人有精神症状,其中抑郁症状最为突出,主要表现为精神性运动迟滞,还可伴有人格改变和认知功能缺损。甲状旁腺功能减低引起的精神症状分为 3 种:① 精神病性症状,主要为幻觉、妄想;② 认知功能障碍;③ 未分类的精神症状,包括焦虑、人格改变和心境障碍。抑郁症状常与高钙血症或低镁血症相关,在钙或镁失衡纠正数周后,抑郁症状趋于缓解。一些病例可能需使用抗抑郁剂。

在甲状腺切除术后甲状旁腺功能低下病人中,1/3 伴发焦虑、易激惹和意识混乱。Fouman 等 (1967) 报道,甲状旁腺功能低下的病人中,40% 有中度抑郁症状,钙剂治疗后症状改善。

#### (七) 高泌乳素血症

高泌乳素血症,以性欲减少为特征,常伴焦虑和抑郁障碍。

同健康或泌乳素水平正常的闭经女性相比,有高泌乳素闭经女性的抑郁症状、敌意和焦虑的倾向报告更多 (Fava 等, 1987)。病人对儿童的忽视和虐待,预示可能有内分泌障碍和抑郁障碍存在 (Fava 等, 1987)。与对照组相比,高泌乳素男性也显示有更多的抑郁症状。这些结果提示:与高泌乳素血症相关的行为可能依赖于与性腺激素之间的相互作用。

一些研究显示,与泌乳素水平正常的非产后妇女相比,高泌乳素水平的产后妇女有更多的敌意症状。而且,Abou-Saleh 和同事 (1997) 发现,与非产后、非抑郁的妇女相比,产后抑郁

症状与低泌乳素水平和低的泌乳素/孕酮比率之间有相关性(详见产后抑郁障碍)。

高泌乳素血症中的抑郁障碍对抗抑郁药物治疗不佳。然而,当使用溴隐亭降低泌乳素水平时,抑郁症状的改善同泌乳素的降低相平行(Buckman和Kellner,1985),尽管作为多巴胺能药物,可加重妄想或精神病性症状。

#### (八) 治疗内分泌疾病的药物与抑郁症状

下面常用于某些内分泌疾病治疗的药物可能与抑郁症状有关。

1. 皮质类固醇 使用皮质类固醇可导致可的松代谢障碍,从而激发情绪、思维和行为的改变。危险因素包括女性(Rundell和Wise,1989)、系统性红斑狼疮、快速改变剂量和高剂量。抑郁症状可发生于治疗过程的早期和停药后(Lewis和Smith,1983)。高剂量皮质类固醇可诱导躁狂或妄想发作,需加强治疗。

处理包括:尽可能降低剂量改变的速度,避免大剂量治疗。隔日类固醇治疗比每日治疗可取(Cordess等,1981)。三环类抗抑郁剂可使类固醇诱发的精神病加重,应避免在类固醇治疗的病人中使用。

2. 合成类固醇 抑郁和躁狂综合征与合成类固醇的使用有关。这些药物可用于肌张力性营养不良、性腺功能低下及相关障碍,通常亦被举重及其他运动员滥用,据估计,美国有使用者100多万。大约22%服用这些药物的人有心境紊乱(Pope和Katz,1988),且呈高度的剂量依赖关系。停药可引起抑郁心境,SSRIs对此疗效较好(Malone和Dineff,1992)。

## 六、肿瘤科中的抑郁障碍

抑郁障碍与恶性肿瘤的相关性已被一些长期随访研究所证实(Perskey等,1987)。一方面,抑郁障碍病人的症状与某些肿瘤病人相似,其中包括食欲减退、体重下降、失眠、兴趣丧失、精力丧失等;另一方面,抑郁障碍与恶性肿瘤又高度相关,两者共病的比例较大,一般为1/3左右(Faval,1982;Kathol,1990)。恶性肿瘤病人出现的抑郁障碍可由疾病本身或化疗药物引起,或由癌症所致残疾的心理反应。除情绪低落、悲观沮丧外,一些病人还可有无用感、自罪感及自杀观念或自杀企图。不同器官癌症的抑郁障碍患病率不尽相同(表4-16),但发生抑郁障碍的危险因素却具有类似性(表4-17)。

表 4-16 不同器官癌症的抑郁障碍患病率\*

癌症部位	胰腺	口咽部	乳腺	结肠	卵巢、子宫	淋巴瘤	胃
患病率	50%	22% ~ 40%	13% ~ 32%	13% ~ 25%	23%	17%	11%

\* 摘自多项研究。

表 4-17 癌症中抑郁障碍的危险因素\*

年龄小	近来的丧失
女性	接受姑息治疗
疾病的活动性症状	进展性疾病
中、重度残废或不适	社会隔离
悲观倾向	存在未能控制的疼痛
社会经济压力	酒中毒或物质滥用
心境障碍史	自杀未遂

\* 摘自 Memelestein 和 Lesk(1992)。

### (一) 癌症所致疼痛

对疼痛的恐惧(及疼痛本身)是癌症病人最常见的恐惧,并可能是在癌症人群中激发抑郁症状的重要因素。在 Derogatis等(1983)的一项研究中,有精神病诊断的癌症病人,几乎有40%经历了剧痛。此外,在有明显疼痛的病人中,15%有重性抑郁障碍。在癌症病人中,急性疼痛常与治疗相关,而慢性疼痛与疾病状态相关。在这些人群中,精神病症状应首先考虑是疼痛未能控制的后果,疼痛控制后,应重新评估病人的精神状态,以确定是否存在抑郁障碍或其他精神病性障碍(Massie和Holland,1987)。

### (二) 诊断上的考虑

许多抑郁障碍的症状同癌症症状类似,包括丧失食欲、体重下降、失眠、兴趣丧失、精力丧失。但是,一些伴有抑郁症状的癌症病人,不完全符合重性抑郁障碍的标准,但经抗抑郁剂治疗后,生活质量常明显改善(Evans等,1988;Quitkin等,1990)。

最后,用于癌症化疗的药物,包括氨甲蝶呤、碱化物(如 decarbazine 长春新碱、天冬酰胺酶、盐酸甲基苄胍和干扰素),与抑郁症状相关(Adams等,1984;Middleboe等,1994)。亦有报道,肌内注射干扰素(200万~500万单位/d)可引起流感样症状,包括乏力、厌食和抑郁症状。甲氧氯普胺(灭吐灵)常用于治疗化疗所致胃肠道副反应,也可能引起抑郁障碍。

### (三) 临床症状

伴发抑郁障碍的癌症病人可表现专注于疾病为特征的抑郁症状。病人经历疾病的各阶段,类似于对癌症诊断的悲伤反应。癌症病状的恶化或复发可再次引发这种反应(Memestein和Lesko,1992)。伴有抑郁症状的适应障碍在癌症病人中常见(高达68%),包括抑郁情绪、焦虑及混合性情感障碍。亚抑郁障碍或混合性焦虑抑郁障碍也可发生。

已经确定,重性抑郁障碍可由疾病本身或化疗药物引起,或对癌症残疾相关的功能性反应。已发现,癌症中的正常悲伤与重性抑郁障碍的区别为是否存在无用感和自罪感。反复出现自杀观念在癌症病人中常见,也有助于区分重性抑郁障碍和正常反应。

在肿瘤疾病中,器质性心境障碍或抑郁障碍通常是类固醇作用的结果。类固醇可引起抑郁综合征,其临床表现及对抗抑郁剂的反应,都与功能性心境障碍难以区分。

### (四) 癌症病人自杀危险的预测因素

Brdtbart和Passik(1993)提出了两方面的预测指标。一是医疗因素,包括:疼痛控制不良、疾病晚期、谵妄、冲动控制不良、衰竭和疲乏、无助感;二是个体因素,包括:精神病史、物质滥用、抑郁症状和无望感、抑郁障碍史或自杀未遂、自杀的家庭史、近来丧亲及缺乏社会支持等。

### (五) 处理对策

关于抑郁障碍的一般处理建议及药物相互作用的内容参见本书的第三章。另外,下列因素也应考虑。

除一般处理原则外,当病人得知有生命威胁的疾病诊断时,经治医生应给予病人特殊的照料。在此诊断之前或同时应该对病人的心理状态进行评定。如果认为病人心理上较脆弱,应在常规随访的同时,立即提供适合的心理支持。

以清晰简短的表述解释疾病的原因,避免使用医学术语,以免增加病人的心理负担。不仅在急性期,在疾病的整个过程中也应给予支持,以激发病人对良好结局的希望。临床医生应保持积极的态度,把病人当作一个活生生的人而不是致命疾病的幸存者来治疗。

如果病人相信他们自己能促进疾病的康复,那么这些病人的依从性较好。一些技术如

放松、想像或健康饮食可能有益。也应鼓励病人把他们的诊断向亲密的朋友和亲戚公开。保密有时可造成心理适应不良。

内科医生应意识到,一种慢性、威胁生命的疾病的晚期阶段(例如癌症晚期),或因为疼痛难以控制,生理状况严重恶化,或伴有严重的抑郁发作,病人可能有自杀企图,并要求医生帮他完成自杀。这样的要求提出了一个重要的伦理学争论,轻率的答复是不适合的,因为病人的自杀选择与他们当时的心理状态有关,具有波动性,此种情况下应经常并直接给病人予支持,因为对抑郁障碍的有效治疗可激发病人更好地配合治疗以战胜疾病。

#### (六) 药物治疗

TCA对伴抑郁障碍癌症病人的疗效已得到肯定(Memelstein和Lesko,1992)。与普通患有抑郁障碍的人相比,癌症病人对低剂量TCA疗效较好(Roth和Holland,1994),且大多数癌症病人对TCA有较好的耐受性(Chaturvedi等,1995)。

SSRIs和SNAIs也有较好疗效,并且不良反应少。但氟西汀可抑制食欲并使体重一过性下降,会使之使用受限。低剂量中枢兴奋剂(如右旋苯丙胺、盐酸哌醋甲酯和匹莫林)治疗抑郁症状有效,但有对抗吗啡的止痛镇静作用(Chaturvedi和Chandran,1996;Massie和Shakin,1993)。

#### (七) 与癌症治疗相关的药物交互作用

大多数TCA和氟西汀可加强吗啡的镇痛作用。去甲米帕明抑制吗啡和美沙酮代谢,并可增加鸦片类物质血浆浓度;反之,美沙酮也可抑制去甲米帕明的代谢。

右旋丙氧吩能抑制多塞平和其他TCA的代谢,使血浆浓度增高。有抗胆碱能副作用的抗抑郁剂可加重便秘、口干和与麻醉剂有关的意识混浊。

抗抑郁剂和某些化疗药物间可发生严重的药物交互作用。氟西汀和甲基苄肼有相互作用,与MAO和氟西汀的相互作用类似。因此,若先使用氟西汀,拟换用甲基苄肼时,应在开始使用前停用5周,以使氟西汀在体内完全清除。

MAO和麻醉剂合并使用可产生严重的毒性反应。同时使用Cisplatin和碳酸锂可增加肾毒性的危险性。有报道tamoxifen可降低血浆TCA的浓度。

#### (八) 社会心理治疗

一些心理干预可增加癌症病人的存活率,也许是因为由此增强了免疫功能。Spiegel等(1989)证实,接受有效社会心理治疗的转移性乳腺癌病人,生存期比接受常规治疗者平均长18个月。由癌症病人、配偶和家庭成员组成的社会支持小组,对减轻症状和提高生活质量也有实效。

## 七、其他特定躯体疾病中的抑郁障碍

除前述躯体疾病在病程中可表现出抑郁障碍或抑郁症状,其他许多疾病也可导致抑郁障碍。以举一反三论,仅选择下列伴发抑郁障碍的疾病简作讨论。例如,讨论风湿性关节炎伴发抑郁障碍的处理,骨骼肌肉系统的其他疾病可参照之;讨论HIV/AIDS伴发抑郁障碍的问题,也自然涉及到其他感染性疾病,不再一一重复。

#### (一) 风湿性关节炎(RA)

风湿性关节炎中的抑郁障碍的患病率与其他慢性疾病类似。前述因素,如躯体疾病的严重程度、残疾、社会支持程度及过去的心理状态,也与这些病人的抑郁障碍的发病相关。此外,患有RA和抑郁障碍的病人更可能是未婚、RA病程长、有伴发疾病者(Katz和Yelin,



1993)。由于 RA 和抑郁障碍 2 种疾病共有症状的存在, 诊断变得复杂化。

1. 风湿性关节炎和抑郁障碍共有的症状: ① 无助感和无望感; ② 职业受限; ③ 失眠; ④ 缺乏精力; ⑤ 一般健康状况差。

2. 风湿性关节炎疼痛和心境的相互作用 RA 病人中, 疼痛和心境的评估有 2 种模式。一种是心境改变先于或伴发于关节疼痛和触痛, 这种模式的病人预后良好; 第二种模式中, 疼痛与心境紊乱的程度呈负相关, 即不痛时心境更差, 带有这种矛盾模式的病人预后不良。

RA 病人常表现出异常的疾病行为, 即他们把更多注意力集中在疾病的躯体方面, 而不是心理方面。他们倾向于否认可诱发和维持疼痛(行为)的心理因素, 以及否认可加重或改善疼痛的因素。尽管一些研究发现, 疼痛强度与 RA 有关, 而与抑郁症状无关, 但心境和情感确实可改变病人对疼痛和关节活动的主诉(Ward, 1994)。其他影响心境的因素与前述总体描述相类似, 包括病人对诊断的反应、应对模式、无助感等, 还有社会支持的可利用性, 或社会支持的缺乏。

3. 一般处理原则 适用于 RA 中抑郁障碍的处理。抗抑郁剂尤其有用, 因为药物不仅可减轻抑郁症状, 并能减轻疼痛和降低抗体效价。尽管有人常推荐使用 TCAs(Moran, 1996), 但 TCAs 可增加体位性低血压的危险, 对于 RA 病人不利。SSRIs 和 SNRIs 显示出安全性和有效性, 苯二氮杂<sub>z</sub>类药物治疗伴发的失眠、肌肉痉挛和焦虑可能有效, 均在选用之列。此外, 认知行为治疗也许是有用的辅助治疗。

已如所知, 若乙酰水杨酸用作抗炎止痛药, TCAs 和四环药的血浆浓度可能升高。因为, 在使用 TCAs 或带有抗胆碱副作用的抗抑郁剂的病人中, NSAID 的吸收可能延迟, 所以需要调整剂量。

让 RA 伴抑郁障碍病人理解, 治疗目标是控制而不是治愈。如果文化因素导致病人自责, 应帮助病人理解疾病, 并不是对过去行为的惩罚或报应。

## (二) 消化性溃疡

多年来, 消化性溃疡被认为是典型的心身疾病, 而现在通常作为躯体疾病对待。但应注意, 由于躯体疾病的治疗常很有效, 伴发的心理障碍可能被忽视。近来有人强调, 心理紧张作为消化性溃疡诱因, 可与幽门螺杆菌共同作用导致消化性溃疡疾病(Levenstein, 1998)。

一些病例报告使用西米替丁可发生抑郁症状, 但在口服雷尼替丁的对照研究中, 并未发现抑郁症状的增加(Robins 等, 1986)。

## (三) 功能性肠道疾病

功能性障碍约占胃肠道门诊首发病人的 40%, 在初级保健咨询的病人中, 也占了重要比例。有人认为, 功能性肠道疾病同惊恐障碍间相互关系的探讨, 推动了该领域的研究(Lydiard 等, 1986)。

1. 诊断问题 功能性障碍的病人常有许多躯体症状, 因此, 可能被误诊为精神性障碍(Whorwell 等, 1986)。Beck 抑郁量表包含的项目有体重下降、对疼痛的忧虑、胃部不适、便秘及食欲改变。这些项目可在功能性肠道疾病病人中评为阳性, 而并非提示抑郁症状。

同样应予注意, 肠激惹综合征( IBS)病人在疾病行为问卷中也有异常得分, 尤其是疑病和疾病信念量表。这可部分解释为患有抑郁障碍的亚群(Colgan 等, 1988)。非常重要的是, 由此提示, 与确有器质性胃肠道疾病病人相比, 抑郁障碍病人更担心他们的疾病、更确信有器质性病因、更多地从躯体角度而不是心理角度看待自己的疾病。

2. 功能性胃肠道疾病与精神症状的关系 Walker 等(1990)和 Craig(1989)已考虑了这

两者的关系。功能性胃肠道疾病中的抑郁障碍患病率是器质性胃肠道疾病的 3~4 倍多。因此,抑郁症状不能简单被认为是 对胃肠症状不适的反应。Craig (1989) 发现,在功能性胃肠道疾病病人中,49% 有精神病性障碍;此外,这些病人中的 24% 先出现精神病性症状,25% 的病人精神病性症状与功能性胃肠道疾病症状同时出现。Lyness 等(1993) 发现,在肠激惹综合征( IBS) 病人中,IBS 症状出现前,有 43% 出现精神病性障碍;另有 34% 同时出现 IBS 症状和精神病性症状。其他的共同点还有:

(1) 抑郁障碍的既往发作 患非器质性胃肠道疾病的病人比器质性胃肠疾病病人更可能报告有过抑郁障碍的治疗( Creed, 1990; Creed 等, 1988)。

(2) 促发的生活事件 2/3 的 IBS 病人体验到严重的社会压力,如失去亲人、离婚、导致家庭关系破裂的激烈争执,这些正好出现于胃肠道异常症状之前。这是比较了大约 1/4 器质性疾病病人及健康人后得出的结果。这种 IBS 发作前的社会应激模式,与已知有应激促发、曾有抑郁障碍而故意自伤者之间,有明显的相似性。

(3) 童年经历 MacDonald 和 Bouchier 报道,在同一门诊中非器质性胃肠道疾病病人与器质性胃肠道疾病病人有明显的不同。前者在年轻时与父母分离的更多,并且更可能有不幸的童年。Creed (1985) 也发现,与阑尾炎病人相比,那些在阑尾手术中被切除正常阑尾的人,更可能有精神病家族史,并且更可能与父母关系相处困难。

(4) 虐待 有研究证实,经三级转诊的门诊对象中,与器质性疾病相比,功能性胃肠障碍的妇女更多地报告有性虐待及躯体虐待。Talley 等(1994) 的社区研究报道显示:患有 IBS 或功能性消化不良的病人,受到性虐待的比率是健康人的 2 倍。

3. 功能性胃肠功能障碍的处理 Owens 等(1995) 评估了因功能性胃肠功能障碍首次就诊时医患关系的质量,发现当医生记下病人的心理社会史,要求病人说出导致求医的促发因素,并和病人一起讨论疾病细节时,病人很少再次就诊。

Lydiard 等(1986) 和 Noyes 等(1990) 认为,当病人接受精神药物(抗抑郁剂)治疗时,随着焦虑的减轻,胃肠道症状也有明显改善。Greenbaum 等(1987) 发现,抑郁症状的减少可伴随腹泻症状的减轻。最后,心理治疗的研究已证实,焦虑和抑郁症状的减轻与胃肠道症状的改善密切相关。

#### (四) 艾滋病(AIDS)

感染性疾病(例如 AIDS) 与抑郁障碍在一定程度上相互作用。该类疾病本身可引起抑郁症状,尤其涉及到脑结构和功能损伤时。相反,在先前已存在抑郁障碍的病人中,抑郁症状能够与来自于脑损伤引起的意识混乱和谵妄相混淆。凡可扰乱免疫功能的其他疾病,均会使抑郁障碍病人易患感染性疾病(Cabwell 等, 1991)。此外,当一名感染病人出现抑郁症状时,免疫功能可进一步破坏,因此感染更趋恶化。

如前所讨论,要区分哪些是疾病的症状和抑郁障碍的症状,哪些是对感染(如 AIDS) 后的正常悲伤反应或否认诊断。例如, Cleary 等(1993) 发现,在得知 HIV(艾滋病病毒) 血清阳性后的几周,大多数病人有焦虑和抑郁症状,但只有 1/4~1/3 的病人到心理或精神科寻求帮助。2~3 周后,许多病人适应了,症状随之减少;如果症状持续,则需要药物治疗。Robiner 等(1993) 揭示, HIV 阳性者参与一种新的抗病毒制剂与安慰剂对照的临床实验病人,抑郁症状和痛苦会显著减轻。

在患有 AIDS 的病人中,用于治疗伴发疾病(如肺结核、机会性感染如卡氏肺囊虫肺炎) 的药物与 AIDS 病人伴发抑郁症状相关。例如,使用抗结核药(如环丝氨酸和乙硫异烟胺)

者可出现抑郁症状,症状似乎与剂量相关,常见精神错乱(Hobiness,1987)。然而,由于常有多种药物用于肺结核治疗,所以很难确定因果关系(Wallach和Gershon,1972)。

与氨苯矾(Gawltrodger,1989)、二性霉素B(Weddingtorh,1982)相关的抑郁症状与其他精神病性症状已有报道。抗病毒药物(acyclovir)与可逆的神经毒性相关,这可导致困倦、激惹和混乱,可被误认为是抑郁障碍(Wade和Myers,1983)。

AIDS病人的自杀危险比正常人高16~66倍(Maj等,1993)。病人可能会要求医生作为结束生命计划的合作者。Fogel和Mor(1993)证实,仓促的反应是不合适的,他们认为与非抑郁的AIDS病人相比,伴有抑郁的AIDS病人当初并不寻求护理帮助,或在需要时也不接受呼吸机的使用,然而,经治疗抑郁症状后,他们改变了想法。

### (五) 肝性脑病

在一篇经典的论文中,Summerskill(1956)等描述了肝性脑病中的神经精神病性症状,且常为临床主要表现。肝病特征性僵化的面部表情、精神运动迟滞及情绪波动可能导致抑郁障碍的误诊(Lisman,1987)。这些神经精神症状主要归因于不能被肝脏代谢的含氮肠内容物造成的脑中毒。随着肝病的治疗,症状趋稳定并最终得以改善。

### (六) 肾脏疾病

在晚期肾病(尿毒症)中,抑郁症状常见,且偶尔是导致精神科咨询的首要症状(Lisman,1987)。该症状同神经衰弱的症状相同,第一个表现可能包括困倦、厌食及抑郁,随着时间推移,出现认知损害且伴随抑郁症状波动。

这些症状的病因同代谢改变有关,包括:镇静药物累积、其他药物诱发的代谢紊乱、慢性肾衰的社会心理因素等。目前已知,电解质紊乱(钠、钾、钙、氯、磷)及酸碱失衡,也会产生抑郁症状。血尿可作为整个代谢紊乱的严重程度指标。随着透析,症状通常得到改善。

### (七) 头痛

慢性头痛是抑郁障碍的常见症状,记录的有偏头痛、慢性紧张型头痛(Glover等,1993;Merikangas,1994)和每天及创伤后头痛。Merikangas(1995)回顾了检验头痛障碍和精神病性障碍之间联系的文献。她得出结论,不同的头痛亚型可能与不同类型的焦虑和抑郁症状相关。例如,在偏头痛病人中,焦虑的出现常先于偏头痛发作,而抑郁障碍常在偏头痛发作的多年后出现。

部分由于抑郁障碍和头痛之间的联系。许多这2种共病的病人已在服用抗抑郁剂。如阿米替林常用于治疗慢性紧张性头痛。苯乙肼也用于治疗不同类型的头痛。氟西汀和氟伏沙明已成功治疗偏头痛和慢性紧张型头痛,而帕罗西汀治疗慢性、每天发作的头痛获得成功。若病人仍有抑郁症状,可试用其他类型的抗抑郁剂。

另一些用于治疗头痛的药物也有改变情绪的特性,包括锂盐、卡马西平、丙戊酸盐和舒必利(Robertson,1997)。Butorphanol是一种合成的鸦片类衍生物,已作为偏头痛的安全治疗药物推荐,但近来报道有依赖性,会产生心理问题(Fisher和Glass,1997)。

### (八) 慢性疼痛

在初级保健中,疼痛是最常见的症状。长期持续疼痛与抑郁障碍有关,抑郁障碍也可通过疼痛来表达。应记住,慢性疼痛的病人常确信他们的疼痛的起源是器质性的,而否认任何心理问题(Pilowsky等,1977;Pilowsky和Spence,1975),不情愿考虑非躯体的原因或治疗(Margolis等,1984)。

对伴有与不伴有慢性抑郁障碍的慢性疼痛病人的比较研究提示:尽管这两个群体有相

同的人口统计学特点、疼痛相关和治疗反应的变量,但两者治疗反应的预测因子不同(Dworkin等,1986)。France等(1984)比较腰背痛病人的地塞米松抑制试验结果并发现:有抑郁症状的病人对地塞米松有异常的弱的反应。在Lefebvre(1981)的研究中,患腰背痛和抑郁障碍的病人较无抑郁的疼痛病人有更多的认知错误。

许多研究已证实(Chaturvedi,1987;Katon等,1985;Schaffer等,1980;Violen和Giurgea,1984)在慢性疼痛的病人中,家族成员患各种抑郁障碍的患病率更高,这可能是因为遗传易感性及疼痛行为的模式。应进行适当的研究以识别疼痛的躯体原因、性质、严重程度、频率和病程。一种视觉类似量表(Visual Analogue Scale)有助于量化疼痛严重程度和监测治疗的反应。

抗抑郁剂可有效地治疗这些病人,常可有效地减少疼痛、恢复正常睡眠、减少烦躁不安和乏力,使病人在康复中活力再现。

抗抑郁剂对抑郁症状、焦虑、恐惧和失眠都有效,或使疼痛或抑郁症状减少,或大大提高其应对的能力(Hanks,1994)。三环类药物阿米替林,既作为抗抑郁剂也可作为止痛药。其他TCAs也有止痛作用,尽管这还未得到证实(Merskey,1989)。药物治疗疼痛和抑郁症状疗效好,说明慢性疼痛的病人可能有潜在的抑郁障碍。

抗炎镇痛药[乙酰水杨酸(阿司匹林)]可增加三环及四环类抗抑郁剂的血浆浓度;相反,在服用TCAs或有抗胆碱能副作用的抗抑郁剂时,NSAIDs的吸收延迟。因此,NSAIDs的剂量需要调整。

咨询、认知和支持性治疗也可治疗这些疾病,但通常不推荐使用动力性和精神分析的治疗方法。如果各种方法减轻病人疼痛均无效,则有必要帮助病人来应付疼痛。

(朱紫青)

## 第四节 综合医院的抑郁障碍

在过去的20余年里,国内许多综合医院开展了医学心理咨询或心理卫生服务,并先后发表了近百篇的研究报道。发现在综合医院的内外科病人中伴发抑郁问题比例相当高,约有37.1%的抑郁障碍病人首诊于综合医院的内科或其他科,最多的躯体不适诉说依次为:胸闷(58.1%)、心慌(54.8%)、肢体乏力(45.4%)、头昏(38.7%)、尿频(38.7%)、头痛(35.5%)、胸痛(32.3%)。

抑郁障碍欧洲社区研究I(depression research in European society I,DEPRES I)是迄今为止第一项大型社区抑郁障碍的调查,在欧洲六国(比利时、法国、德国、荷兰、西班牙和英国)中开展针对重度抑郁障碍、轻度抑郁障碍和抑郁症状进行相关研究。结果发现,有13359名参与者(占总样本的17%)被认为患有抑郁障碍;其中41%为重度抑郁障碍( $\geq 5$ 项症状),11%为轻度抑郁障碍(2~4项症状),而抑郁症状伴有者( $\geq 2$ 项症状)则高达49%。在这些病人中,7628(57%)是寻求专业机构帮助,如全科医生、精神病学家、心理学家、咨询者、护士或其他医学专家等。可见抑郁障碍已成为西方现代人生活中相当常见的一个健康和心理卫生问题。

国内有研究提示,抑郁障碍对病人的婚姻、工作会造成不利的影响,其中 89%的病人因为抑郁障碍工作效率较病前下降 51.5%,但 80.6%的病人是在病情比较严重了才第一次在医生那里知道抑郁障碍的一些早期临床表现,因此对它的早期识别和治疗是相当重要的。

在治疗药物应用上,综合医院 40%~65%的抑郁障碍病人使用 SSRIs 抗抑郁剂,且大多合并苯二氮杂<sub>s</sub>类药物,提示 SSRIs 在临床上有取代传统的三环和四环类抗抑郁剂的趋势,这与国外近年来的文献报道基本一致。一项对功能性消化不良(FD)伴发抑郁障碍(N=158例)病人的治疗对照研究显示,3组病人分别接受常规内科治疗、氟西汀或多塞平治疗(疗程 12周),氟西汀和多塞平治疗组的有效率分别为 80.00%和 72.73%,其功能紊乱症状分和抑郁量表评分明显下降,与对照组有显著性差异( $P < 0.001$ );并且氟西汀的不良反应该较多塞平轻。提示抗抑郁治疗不仅能有效地改善病人的抑郁症状,而且也能缓解消化不良症状,首选 SSRIs 治疗较三环类抗抑郁药的安全性为高,并且副反应的发生率与严重程度也少和轻。

近 10年来,每年在全国各地均要举办数期抑郁障碍诊治、医学心理咨询、综合医院精神卫生的专题讲习班,普及心理卫生知识、提高抑郁障碍的诊治率,以及规范抑郁障碍的治疗程序(即急性期治疗、巩固期治疗和维持期治疗)。并且于 1999年和 2001年分别出版了国内第一本情感障碍和综合医院精神卫生的专著(姚芳传主编:《情感性精神障碍》;吴文源和季建林主编:《综合医院精神卫生》)。另外,由卫生部和中华精神科学会主持制定的《中国抑郁障碍防治指南》已于 2003年出版和施行。

## 一、临床流行病学资料

### (一) 住院病人

Schwas调查美国 Florida一所医院不同内科病房的 153例病人,发现 22%~23%的病人伴有抑郁,男女病人发生的比例基本相同,但女性多表现为躯体的不适,而男性则表现为失望。抑郁表现常被内科医生忽略,一方面可能是临床工作太忙,没有充分的时间与病人交谈;另一方面则可能是“想找出真正的病因而妨碍了内科医生对病人情绪问题的重视”。Felbman等应用定式精神检查在 382例内科病人中发现 14.6%的人伴有情感障碍,其中大都为抑郁和焦虑症状。而一项在老年病人中的调查发现,8%患有重症抑郁,22%为心境恶劣,6%为非典型抑郁。

Moffic和 Paykel调查了美国 New Haven一所医院的 150例内科住院病人,发现住院一周内 24%的病人有明显的临床抑郁表现,且在住院期间这一比例再上升 5%。其中 53%的抑郁病人内科医生认为没有精神异常,只有 14%的病人被内科医生认为有抑郁障碍,但接受抗抑郁治疗者仅 9%。65%的抑郁障碍病人其抑郁是躯体疾病的后果;21%的病人抑郁障碍是发生在躯体疾病之前,即生活事件的应激导致抑郁障碍,然后发生躯体疾病;其余有抑郁障碍的病人则仅有躯体症状,而无器质性病变。中国上海应用医院用焦虑、抑郁量表(HAD)检查 957例住院病人,发现抑郁障碍的罹患率为 17.3%,其中以神经内科和肾病科住院病人的抑郁障碍问题最常见。

在四川的一项对综合医院内科 417例住院病人的调查发现,符合 ICD-10和 CCMD-2-R 重性抑郁障碍(严重抑郁)诊断标准的病例为 3.6%,但亚临床抑郁障碍(即轻到中度的抑郁)的患病率则高达 23.7%,而内科医生对抑郁障碍的识别率仅为 10.5%。

总的来说,在综合医院住院病人中约 8%伴有重症抑郁,而伴有各种抑郁障碍的病人则

更多,为 15% ~ 16%。曾有研究报道,通过抑郁自评量表发现 22% ~ 33%的内科住院病人有抑郁障碍。

## (二) 门诊病人

应用定式检查诊断发现,综合医院门诊病人中 4.8% ~ 9.2%的人有重症抑郁,9% ~ 20%的病人会有各种抑郁障碍。Culpan和 Davis复习 11篇研究论文,发现内科门诊病人伴有精神疾患的比例为 27.3% ± 13.2%。近年来应用临床会谈提纲(CIS)检查发现:内科门诊病人伴发精神疾患的比例为 34%;性病门诊病人为 20%;心脏病门诊病人为 44%;家庭透析病人为 31%;妇产科门诊病人的情绪问题为 29%。一项 WHO在 15个国家或地区所作的多中心合作研究发现,抑郁障碍在内科门诊病人中的患病率为 2.6% ~ 29.5%(平均 10.4%)表 4-18归纳了这项研究的主要结果。中国上海在两所综合医院内科门诊病人所做的研究发现,心理问题的发生率为 15.4%,其中抑郁障碍为 4.0%。

表 4-18 WHO多中心综合医院内科门诊抑郁障碍例数及估计患病率(%)

中心名称	重症抑郁		心境恶劣	
	检出例数	患病率(%)	检出例数	患病率(%)
上海	53	4.0	7	0.6
安卡拉	105	11.6	7	0.9
雅典	34	6.4	9	1.4
班加罗尔	72	9.1	68	9.8
柏林	62	6.1	5	0.5
哥罗宁根	121	15.9	12	1.8
伊巴丹	23	4.2	8	1.3
美因兹	62	11.2	3	0.9
曼彻斯特	154	16.9	21	2.0
长崎	25	2.6	4	0.4
巴黎	132	13.7	28	3.6
里约热内卢	119	15.8	23	2.4
圣地亚哥	117	29.5	20	4.2
西雅图	61	6.3	3	0.3
维罗纳	34	4.7	5	2.0

## 二、临床医生对抑郁障碍的识别

临床上只有少部分的心理疾患病人会被内外科医生识别出来。Maguire等人在英国牛津的研究表明,230例内科病人中 23%病人伴有精神疾患,其中 80%诊断为抑郁障碍,但内科医生识别出存在这些问题的病人不足半数(49%)。Brody调查 58位受试医生对 235例内科门诊病人的诊断,只有 58%的伴有精神疾患的病人被识别出来,这与 Marks等人在英国 Manchester对 91名家庭医生所作的调查结果(55%)的识别率接近。Nielsen和 Williams对美国华盛顿州 526例内科门诊病人的研究发现,内科医生对抑郁障碍的漏诊率为 57%。Chancellor等对澳大利亚的家庭医生调查发现,抑郁障碍漏诊率达 73%。WHO多中心合作研究资料显示,15个不同国家或地区内科医生对抑郁障碍的识别率平均为 55.6%,但中国上海的研究发现,内科医生对心理和精神障碍的识别率为 21%,远远低于国外水平。

### 1. 抑郁未被识别的原因可能有几种解释

(1) 抑郁同时伴有躯体疾病——隐匿性抑郁 因为躯体疾病“吸引”了内外科医生的注意力,未再考虑病人的心理状态。

(2) 抑郁以躯体症状为主诉——抑郁的躯体化 因为症状“分散”了内外科医生的注意力,使医生重视对这些症状的治疗和寻找“病因”。

(3) 单一诊断原则——一元论 许多临床医生喜欢给病人单一诊断,这样便导致了一旦内外科疾病诊断成立,便忽略了抑郁问题,或者将不能明确诊断的病人一概归之于精神疾患。

(4) 其他 临床内科医生工作太忙,没有足够时间与病人会谈,或缺乏对精神障碍诊断识别技巧的培训。

2. 躯体化 研究表明,患有精神障碍的基层保健门诊病人 50% 以上有躯体主诉。Bridges和 Goldberg证实,躯体化是基层内科医生误诊或漏诊精神障碍的主要原因。他们调查了 500 人次的门诊病人后发现,当患有精神障碍的病人主诉是情绪方面的某一症状(如抑郁、紧张)时,基层医生的诊断 98% 是正确的,而当病人的主诉是躯体方面的或涉及慢性内科疾病时,48% 将会被误诊。另外,基层医生往往只有在排除躯体疾病诊断时才考虑精神科诊断,这也使以躯体主诉为主的抑郁障碍较易漏诊。

多项研究已表明,即使与慢性内科疾病病人作对照,重症抑郁病人接受内科体检时的躯体主诉也显著增多,特别是以疼痛作为主诉时。Dworkin等在一项 1 000 例医疗保健门诊病人的样本中发现,只有一项主诉的病人抑郁程度与对照组没有区别,有两项主诉的病人抑郁程度是对照组的 6 倍,而有三项主诉者则是对照组的 8 倍。作者的研究小组还调查了慢性背痛、腰痛和胸痛病人以及患有其他困扰性疾病的病人(如肠易激综合征、慢性耳鸣和慢性疲劳综合征),发现在这些病人中重症抑郁的终生患病率约为 2/3,而内科对照组仅为 15% ~ 42%,该组病人目前伴有重症抑郁发作的约占 1/3,而内科对照组仅为 3% ~ 10%。

3. 疼痛与抑郁障碍 以上研究不能说明究竟是抑郁障碍引起疼痛还是慢性疼痛引起抑郁障碍。最近有资料显示两者都有可能,某些研究人员倡议使用“抑郁—疼痛综合征”这一术语,意指慢性疼痛与抑郁障碍的生物学相关性以及治疗学上的相似性。国外许多慢性疼痛治疗中心已将抗抑郁药作为疼痛治疗的首选药物,约 1/3 的慢性疼痛病人抗抑郁药治疗效果肯定,提示慢性疼痛和抑郁有一条潜在的神经化学共同通路。

多项安慰剂对照的双盲研究已表明,抗抑郁药能缓解疼痛。疼痛随着抑郁症状的缓解而缓解,有时即使抑郁症状不缓解,疼痛也能缓解。由此推想,抗抑郁药物既有直接镇痛作用,也有通过抑郁介导的镇痛作用。还有一个证据是,疼痛缓解往往早于抑郁缓解,所需剂量也较小。已发现抗抑郁药对众多不同类型的疼痛均有效,包括神经性、肌筋膜性、炎症性和血管性疼痛。但也有几项研究发现抗抑郁药对疼痛无效。不过,这些研究为数不多,且多采用的是尚处于实验阶段的抗抑郁药(如溴苯丙啶和甲庚吡啶),要么是所治疗的是一些非典型的疼痛综合征(如脊椎损伤)治疗,要么就是治疗结果阴、阳性混杂。大部分研究侧重于三环类药物和 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs),慢性疼痛一般在长期用药后会得以缓解。但也有些研究表明,抗抑郁药对急性疼痛亦有效,特别是在动物实验中。

抗抑郁药物镇痛作用机制的假说围绕于该药对重吸收的阻断。但大多数研究发现,去甲肾上腺素能药物(如去甲米帕明)和 5-HT 能药物(如多塞平)同样有效。5-HT 和去甲肾上腺素都是中脑内源性疼痛调节系统中重要的神经递质,两者在直接注入脊髓后均有抗感受伤害效应(去甲肾上腺素作用于  $\alpha_1$  受体,5-HT 受体目前尚不清楚)。事实上,这一生

物源性单胺类神经递质系统对于外源性或内源性鸦片类(如内啡肽)疼痛调节系统的相互作用看来是至关重要的。持续疼痛和(或)抑郁或多或少地耗竭了这一系统,而抗抑郁药可能使之恢复。

4. 对抑郁障碍认识的阻力 虽然抑郁障碍已成为临床各科病人的一种常见心理障碍,但在实际工作中仍存在许多阻力,其中有病人对心理卫生知识的缺乏,也有医务人员知识和经验不足,另外,目前国内医疗大环境的不完善等多方面因素亦有影响。表 4-19 简列了一些临床工作中妨碍抑郁障碍诊断和治疗的不利因素,旨在希望临床医生克服这些阻力,早发现、早诊断和早治疗,使得病人摆脱抑郁、早日康复。

表 4-19 对抑郁障碍认识、诊断和治疗的阻力

病人方面	医生方面	医疗保健体制方面
否认,缩小症状,认为抑郁障碍可以自己调节、缓解	不认为抑郁障碍是真正的疾病,认为是一种情绪反应或生活实践导致的一个反应过程	没有足够时间诊治病人
并不将抑郁障碍看成是一个疾病	缺乏会谈技巧	其他临床工作繁多
过多地依赖于信心	把症状过多地考虑为躯体疾病所致	医保的限制
不愿意被诊断	担心诊断会给病人增加不悦或负担	缺乏必要的治疗方法
担心治疗或不接受正规的治疗方案	缺乏诊断和(或)治疗的知识与经验	对特殊治疗的限制
对心理卫生的偏见	一元论诊断,忽视共病的可能性	医疗措施的不连贯和不系统

### 三、抑郁障碍与内科疾病

目前已知许多躯体疾病会伴发抑郁障碍(表 4-20),其中以神经科病人、透析(包括血液透析和腹膜透析)病人及内分泌科病人为多见。如透析病人伴发抑郁障碍的比例国外为 18%~53%,国内上海的资料为 54%~79%,甲状腺功能减退病人伴发的抑郁障碍比例为 12%~45%;柯兴氏综合征病人伴发抑郁障碍的比例为 19%~36%(平均为 45%)。8.5%~27.3%糖尿病病人伴发抑郁,且抑郁障碍的严重程度与糖尿病的症状呈平行关系。当然,还有许多药物也会引发抑郁障碍(表 4-21)。

表 4-20 易引起抑郁障碍的常见躯体疾病

躯体疾病	抑郁障碍发生率	躯体疾病	抑郁障碍发生率
肾功能衰竭	5%~22%	产后哺乳期	15%~25%
慢性疼痛、类风湿	12%~30%	艾滋病(AIDS)	20%~35%
糖尿病	10%~20%	肺气肿	20%~40%
脑血管意外	10%~25%	阿尔茨海默病(老年痴呆)	30%~35%
甲状腺功能异常	10%~30%	冠心病	20%~60%



表 4- 21 易引起抑郁障碍的常用药物

利血平、 $\alpha$ 甲基多巴及其他抗高血压药	抗胆碱酯类的杀虫剂
抗癌化疗药物	酒、巴比妥类药
皮质类固醇及口服避孕药	刺激、兴奋或镇静药的撤换
抗精神病药(吩塞嗪类)	致幻药( LSD)

最近一项大规模社区研究比较了患有与不患有 8 种慢性疾病之一病人的精神障碍患病率。结果发现患有一种或多种慢性内科疾病的病人近期内罹患任何一种精神障碍的相对危险性增加 41%。慢性内科疾病病人的情感障碍、焦虑和物质滥用障碍的患病率均较高,特别是关节炎、神经系统疾病、慢性肺部疾病和缺血性心脏病与精神障碍高度相关。

有研究表明:躯体疾病是老年病人发生抑郁障碍最常见的诱发因素;另一个决定因素是内科疾病的严重程度。另外,内科疾病较严重的病人其抑郁障碍患病率显著升高。

(一) 癌症

有关癌症与抑郁障碍的关系,已证实密切相关的癌症有肺癌、乳腺癌、前列腺癌、消化道癌、宫颈癌和胰腺癌。癌症病人伴发抑郁障碍的比例不一,为 1.5% ~ 50% (平均 22% ~ 24%) ,并且其中以 Frax 等人报道的胰腺癌伴发抑郁障碍的比例最高( 76% )。Whitlock 近年来提出 5 种解释:① 抑郁障碍可能是癌症脑部转移所致的最早临床表现;② 抑郁障碍可能是隐匿性癌的一种代表性(或首发)症状;③ 某些癌症产生内分泌作用而致抑郁障碍(如支气管肺癌);④ 老年人的抑郁障碍发作可能使其自身免疫功能减退,导致癌细胞沉集、增生;⑤ 癌症和抑郁障碍可能存在基因遗传关系。

(二) 神经系统疾病

脑血管意外病人似乎特别易患重度或轻度抑郁障碍,一项研究表明其患病率分别为 26% 和 24% ,6 个月的随访发现,该比例可升至 34% 和 26%。半数以上病人的抑郁障碍与左侧额叶病灶显著相关,而且病灶前缘越靠近额极,抑郁障碍就越严重。脑卒中后病人的抑郁障碍高危期可长达 2 年,而未加治疗的抑郁障碍可持续至少 6 个月。Ramasubbu 最近复习了有关抑郁障碍与心脑血管疾病之间关系的一系列文献,发现抑郁障碍可以增加病人患心脑血管病的危险性和延缓卒中病人的康复。

抑郁障碍也是帕金森病的常见后遗症,有一种生化异常可能与抑郁障碍和帕金森病都有关。该病病人脑中的 5- HT 代谢有时发生障碍,因此增加了抑郁障碍的易感性。据估计,2/5 的帕金森病病人伴有抑郁障碍,同时,运动系统症状迅速恶化会增加抑郁障碍的易患性。表 4- 22 简列了常见神经系统疾病所伴发抑郁障碍和发生自杀的危险性。

表 4- 22 神经系统疾病中的抑郁障碍问题

脑血管意外( CVA)	15% ~ 60%	右半球、额叶
癫痫	15% ~ 40%	颞叶,自杀危险是普通人群的 4 ~ 5 倍
脑肿瘤	52% ~ 78%	尤以额叶颞叶部位多见
脑外伤	18% ~ 66%	
帕金森病	20% ~ 60%	
多发性硬化	6% ~ 63%	自杀危险是普通人群的 14 倍

(三) 心脏病

心脏病病人中抑郁障碍也很常见,有时甚至会长期被漏诊或误诊。一项研究发现,100

例男性心肌梗死病人中有近 1/3 在发病后产生短暂的抑郁反应。一年后随访,定式精神检查发现这 100 人中有 19 名患重症抑郁。Schleifer 等调查了一心脏监护病房中 283 例心肌梗死病人入院 8 至 10 天时的精神状况,3 至 4 个月后复查其中的 171 例病人。结果发现最初有 45% 的病人符合轻度或重症抑郁的标准,18% 可确诊为重症抑郁性障碍。3 至 4 个月后,仍有 33% 的病人符合轻度或重症抑郁的标准,15% 可确诊为重症抑郁。多数首诊为重症抑郁的病人 3 个月时仍处于抑郁状态。Seiner 和 Mallya 复习了 1970 ~ 1998 年的有关文献发现,伴有抑郁障碍的心血管病人死亡率较不伴抑郁障碍的病人高,尤其是心肌梗死后出现抑郁障碍的病人预后较差。

#### (四) 类风湿性关节炎

Murphy 等用定式精神检查了 80 例确诊为类风湿性关节炎的病人,其中 20% 有不同程度的抑郁或焦虑,12.5% 为重症抑郁。除了需要抗抑郁治疗外,这些病人更需要类固醇激素的治疗。精神障碍的存在与关节炎的病程或表示其严重程度的 13 项指标中的 11 项均无关,而与存在社会应激以及缺乏社会支持呈显著相关。有精神障碍的关节炎病人往往把自己的病看得很严重,过分担心,不能听取医生的劝告。作者的研究小组最近发现,31 例类风湿性关节炎病人中重症抑郁的现患率仅为 3%,但抑郁发作的终身患病率却高达 42%。终身抑郁与无法解释的躯体主诉、生理不适显著相关。国内上海的研究发现,类风湿性关节炎病人中约 15% 的病人伴有严重的抑郁症状。

#### (五) 糖尿病

糖尿病患者的心理问题主要是抑郁和焦虑,用抑郁量表检查抑郁的患病率为 21.8% ~ 60.8%,定式精神检查抑郁障碍的诊断检出率为 8.5% ~ 27.3%,儿童糖尿病患者的抑郁患病率为 27.3%。国内上海的资料近期报道亦发现 20% ~ 40% 的儿童和成人糖尿病病人伴有明显的抑郁症状。有学者提出,糖尿病病人抑郁障碍患病率高的主要原因可能为:① 严格的饮食控制和长期治疗的经济负担增加;② 并发症的出现,尤其是与性功能障碍和视力损害有关的并发症发生。

## 四、抑郁障碍伴发躯体症状的问题

### (一) 来自欧洲的抑郁障碍社区研究启示

抑郁障碍欧洲社区研究(depression research in European society,DEPRES)是迄今为止第一项大型社区抑郁障碍的调查,在欧洲六国(比利时、法国、德国、荷兰、西班牙和英国)中开展针对重度抑郁障碍、轻度抑郁障碍和抑郁症状进行相关研究。每个参与国家应用准随机的计算机辅助样本技术收集人口统计学方面的代表样本,使用小型国际神经精神病学访谈的抑郁章节作为筛选工具,并附加询问有关健康护理咨询和干预工作及社交活动等方面的问题。在总调查人群中 13 359 名参与者(17%)被认为存在抑郁障碍;其中 41% 为重度抑郁障碍,11% 为轻度抑郁障碍,而抑郁症状伴有者高达 49%。在这些病人中,7 628(57%)是寻求专业机构帮助,全科医生、精神病学家、心理学家、咨询者、护士或其他医学专家等。可见抑郁障碍在现代生活中是相当常见的一个健康问题和公共卫生问题。

在临床表现上进一步证明情绪低落、持续性疲乏、动力缺乏、精力减退等是抑郁障碍最常见的症状群(表 4-23);同时,抑郁障碍伴发的躯体症状并不少见,如疼痛、食欲减退、睡眠障碍等(表 4-24)。

表 4- 23 抑郁障碍最常见的临床症状( 病例数 1 884例)

1. 抑郁/悲伤/精神状态差	76%
2. 疲乏/精力不足/无精打采	73%
3. 易醒/睡眠较正常为少	63%
4. 情绪不稳/经常哭泣/想哭泣	59%
5. 焦虑/神经质/恐惧	57%

表 4- 24 抑郁障碍伴发的躯体症状

记忆力差/集中注意困难	51%
食欲改变	40%
心悸/感觉心跳加速	34%
背痛	21%
血压高/低	18%
心脏问题	11%
偏头痛	11%
关节炎	10%

(二) 来自国内的临床研究

上海学者采用自编“抑郁障碍病人深入访谈提纲”对两组抑郁障碍病人(以精神症状为主或以躯体症状为主)进行检查和会谈,每例病人会谈 30 ~ 40 分钟。深入访谈提纲的主要内容包括:一般人口学资料、首诊主诉、求医方式、自身对疾病的认识、治疗药物、接受诊断标签等。其中对 13 项躯体不适症状进行了两组病人比较,发现除食欲下降、入睡困难、性欲下降等为两组的共同症状外,躯体化组抑郁障碍病人较精神症状组更多地伴有胸闷、心慌、乏力、头昏、尿频、各种疼痛等躯体不适,统计学上有显著意义(表 4- 25)。抑郁障碍病人中首诊于综合医院的占 37. 1%。他们最多的躯体不适诉说依次为胸闷( 58. 1%)、心慌( 54. 8%)、肢体乏力( 45. 4%)、头昏( 38. 7%)、尿频( 38. 7%)、头痛( 35. 5%)、胸痛( 32. 3%)。香港的 Cheung 1982)的研究发现抑郁障碍病人常见的三个体诉不适症状为疲乏( 90%)、疼痛( 89%)和胃肠道/心血管症状( 87%) ,与本研究相似。

表 4- 25 抑郁障碍病人临床躯体症状比较

	精神症状组( n = 33)		躯体化组( n = 29)		χ <sup>2</sup>
	例 数	( % )	例 数	( % )	
食欲下降	24	( 72.7)	18	( 62.1)	0.80
入睡困难	20	( 60.6)	21	( 72.4)	0.96
胸闷	8	( 24.2)	28	( 96.6)	33.14*
心慌	1	( 39.4)	21	( 72.4)	6.79**
肢体乏力	8	( 24.2)	22	( 75.9)	16.46**
头昏	6	( 18.2)	18	( 62.1)	12.53**
尿频	8	( 24.2)	16	( 55.2)	6.22**
性欲下降	9	( 27.3)	11	( 37.9)	2.19
头痛	6	( 18.2)	16	( 55.2)	9.22**
胸痛	7	( 21.2)	13	( 44.8)	3.93*
四肢疼痛	1	( 3.0)	17	( 58.6)	23.15**
气急	1	( 3.0)	15	( 51.7)	19.11**
腹部不适	2	( 6.0)	13	( 44.8)	12.64**

\* P < 0.05; \*\* P < 0.01

33例精神症状组病人中首诊于精神科的有 14例(42.4%),首诊于心理咨询门诊的有 13例(39.4%),首诊于综合医院的有 6例(18.2%);在对自身疾病的认识上,认为是精神问题者为 30例(90.9%),认为是躯体问题者为 3例(9.1%);病人愿意接受抑郁障碍诊断标签的有 24例(72.7%),9例(27.3%)病人愿意接受神经衰弱的诊断。在 29例躯体化组病人中首诊于综合医院的有 17例(58.6%),首诊于精神科的有 6例(20.7%),首诊于心理咨询门诊的有 6例(20.7%);认为是躯体问题者 21例(72.4%),认为是精神问题者 8例(27.6%);11例(37.9%)病人愿意接受抑郁障碍诊断标签,18例(62.1%)病人愿意接受神经衰弱的诊断。两组病人在首诊求医方式自身疾病认识和接受诊断标签方面有较明显不同,统计学上有显著意义( $X^2$ 值分别为 10.81、26.08、7.60,  $P < 0.01$ )。

## 五、抑郁与躯体症状之间的关系

可以这样说,有抑郁问题的病人也可以像精神健康的人一样会发生躯体疾病,这样就应该估计到在综合性医院中会有一些病人抑郁与躯体疾病并存,实际上肯定存在这种并存情况。其解释有下述 5种可能:

1. 抑郁可能诱发或促发躯体疾病 临床上常可以看到抑郁可以引发或加重疼痛(如偏头痛)。Schmale和 Iker证实,在宫颈涂片普查早期发现宫颈癌的妇女有绝望等抑郁症状是宫颈癌的预测指征之一。Craig发现,挫折性生活事件使病人产生紧张不安、忧虑症状,最终会导致器质性疾病的发生。另外,近年来有证据表明,抑郁会使男性患癌症的危险性增加。当然,也有不支持的证据。

2. 抑郁可能是躯体疾病的一种直接后果 如确诊癌症后病人会出现抑郁反应或严重的抑郁症状。它可能与病人严重的生理功能丧失、慢性疼痛或感到失望有关。对于这些病人,躯体疾病毫无疑问吸引了临床医生的注意力,分散了对心理、情绪抑郁问题的注意。

3. 抑郁可能加重了躯体疾病的痛苦 有抑郁表现的病人对疼痛或身体不适更加敏感,如在急诊室的病人,可能连一点点症状都要找医护人员。

4. 躯体疾病以抑郁等精神症状表现出来 如乌干达伤寒热、黏液性水肿和恶性贫血等。不过像这类病例临床较少见。

5. 抑郁以躯体症状来表现,但没有器质性病变基础 即所谓的“躯体化”病人,临床上有一部分病人存在(参见前述的躯体化)。

## 六、抑郁障碍的临床鉴别技巧

在综合性医院或基层医疗保健门诊中,绝大多数抑郁障碍病人就诊时的主诉为躯体不适或身体某一系统的症状,临床医生很容易就事论事或根据自己的临床经验考虑病人是患了某种躯体疾病。再者,由于日常门诊工作量的繁重,医生往往需要在有限的时间内处理许多病人,因此,对每例病人的询问和检查时间大大缩短,很少有时间去主动询问病人的情绪及心理问题。这样,相当一部分的抑郁障碍病人就会被漏诊或误诊。

实际上,抑郁障碍的临床诊断并不复杂,关键在于详细地询问病史,了解病人的心理活动和生活经历,观察病人的情感反应和行为表现,以及询问病人的工作和家庭生活情况,然

后综合病人和有关躯体症状,给予明确诊断。简而言之,学会透过躯体症状的表象识别潜在的抑郁障碍。具体来说,可以从下述几方面注意询问:

#### 1. 你有早醒吗?

许多病人因为失眠来就诊,注意询问病人失眠的主要表现——是入睡困难、眠浅多梦、易惊醒,还是早醒(凌晨 2~3 点便醒来,再入睡困难)。早醒往往是抑郁障碍病人的特征性症状之一。

#### 2. 你这段时间的情绪(精神状态)如何?

虽然病人来就诊时大多是以躯体不适或各种生理症状为主诉,但临床医生在了解了有关躯体症状等病史后,应注意询问一下病人的情绪或精神状态。因为病人很少会将自己的躯体症状与心理问题联系在一起;同时,病人也不习惯于在就诊时主动叙述自己的心理苦恼。不过,如果医生主动询问的话,相当多的抑郁障碍病人会叙述自己的内心感受和想法,甚至会在就诊时表现出悲泣、痛苦和流泪。

#### 3. 你感觉自己跟以前相比有什么两样?

许多抑郁障碍病人在就诊时会叙述自己目前的状态好像一部“生了锈的机器”——运转非常缓慢和吃力,跟以前的自己大不一样,好像变了一个人——对许多事情丧失兴趣、工作被动、思维、反应迟缓(脑筋动不出)、精力、能力缺乏、丧失信心。

#### 4. 你有过不想活的念头吗?

对于有情绪低落或悲伤的病人,注意要询问是否有过轻生或消极念头,这对于抑郁障碍的诊断和治疗非常重要。有些医生担心主动询问病人有无消极、自杀想法会伤害病人的自尊心或会提醒病人去自杀。其实不然,医生的主动询问往往会使得这些病人感到被理解,使得原先在就诊时的“吞吞吐吐”、“难以启齿”或“欲言又止”变为“一吐为快”,病人往往会把压抑在内心深处的想法和情感活动暴露出来。临床上相当一部分的病人因为其“理智”,思想上已想了许许多多,但表现出来的只是冰山一角,有时包括家人都难以发现病人的内心活动。

#### 5. 注意观察。

详细询问病史有助于临床诊断,但临床医生在诊疗过程中仔细观察病人的言谈举止和面部表情,以及觉察病人内心的情感活动亦很重要。如病人叙述病史时的愁眉苦脸、叹息、流露出的悲观、自责和绝望等,这些非言语性的行为活动表现有时更能真实地反映病人的情感。换句话说,即使病人口头上否认有情绪低落或不开心,但可能是言不由衷或对医生缺乏足够信任而不愿表达。因此,临床医生的耐心、细心询问和“察言观色”尤为重要,只有这样,抑郁障碍病人才不至于被漏诊或误诊。

## 七、抑郁障碍与焦虑障碍的区分

相当一部分的抑郁障碍病人在临床表现上同时伴有焦虑症状,有时难以与焦虑障碍区分。一般来说,抑郁障碍病人和焦虑障碍病人都可以出现各种自主神经功能方面的症状,如心悸、失眠、担忧等,但焦虑障碍病人可能更多地表现为交感神经系统的功能活动增强,而抑郁障碍病人可能更多地有自我评价过低或消极观念。表 4-26 归纳了它们之间的异同点。

表 4-26 抑郁障碍与焦虑障碍的比较

	抑 郁	焦 虑
过分担忧或自责	++	++
紧张不安或烦躁	++	++
失眠或易疲劳	++	++
自主神经活动增强	-/+	++
敏感、小心	-/+	++
兴趣减退	++	-/+
消极、自杀企图	++	-/+

当然,有时临床上确实很难区分病人是抑郁障碍还是焦虑障碍,不过,详细询问病史,注意病人的原发症状是抑郁障碍还是焦虑障碍,以及核心症状是什么。如果确实很难区分或抑郁障碍与焦虑障碍症状的严重程度难分伯仲,原则上是优先考虑诊断抑郁障碍。图 4-1 显示了抑郁障碍与焦虑障碍诊断的演变过程。

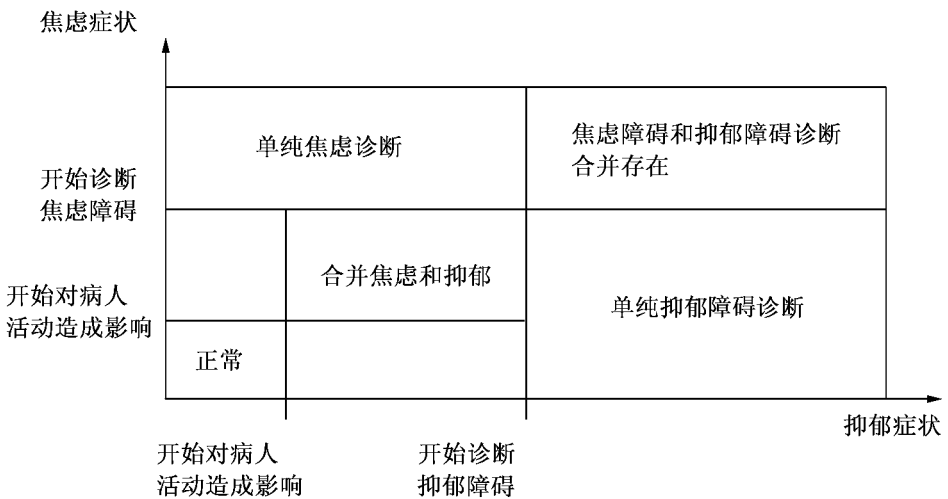


图 4-1 抑郁障碍与焦虑障碍的诊断演变过程示意图

## 八、综合医院抑郁障碍病人的健康教育

在所有有效的治疗方法中,对病人、病人家属或照顾病人的人进行恰当的教育是非常有益的。如果病人不理解他的问题及其治疗方案,那么就很难有效地治疗。教育提供给病人一些基础知识,使病人能更好地控制其疾病。而有效的控制反过来又会减轻无助感,增加幸福感,改善健康。

教育的主要内容强调: ① 抑郁障碍是一种疾病,而不是人的一种缺点或性格的缺陷; ② 抑郁障碍大多能康复; ③ 经过治疗,抑郁障碍能够好转,有许多治疗抑郁障碍的方法,每位病人都有适合自己的治疗方法; ④ 治疗的目的是 100% 的恢复并维持健康。

抑郁障碍复发率很高。发作一次的病人,复发率为 50%; 而发作两次的病人复发率为 75%; 而发作三次以上者,复发率高达 90%。病人及家属可学会识别抑郁障碍复发的先兆,从而及早进行治疗,使发作的严重性大大减轻。提供给病人一个有下列信息的清单可大大

提高依从性：

1. 每天有规律的饮食起居。
2. 未经医生同意不要擅自停药,如果出现什么问题,请打电话给医生,电话号码……
3. 不良反应会慢慢减轻,如果你感到不良反应不合理,请通知医生。
4. 需 2~3 周你才会有好转。
5. 当你感到好转时不要停药,否则抑郁会复发。

在健康教育过程中,下列内容的提供也将是有益的：

1. 抑郁障碍性质和预后的介绍。
2. 治疗抑郁障碍的方案(如心理治疗、药物治疗或 ECT)及各种治疗有关知识(如不良反应、价钱以及使用时间)的介绍。
3. 介绍如何识别先兆症状并及早进行治疗。

在教育过程中要鼓励病人提问,督促病人积极参与治疗抑郁障碍,这样,病人将学会有效地控制抑郁障碍,从而减轻对自身及其家属的影响。通过让病人家属参与到教育中来,可使病人家属能更好地理解病人的抑郁障碍,从而给予病人更多的理解、帮助和支持。

(季建林)

## 第五节 精神分裂症后抑郁

### 一、概念

精神分裂症后抑郁,指出现于精神分裂症残留期的抑郁发作,其发生率大致为 25%。抗精神病药物的使用可能与精神分裂症后抑郁的发生有关,但并非全部,其间的关系也不清楚。因为精神分裂症本身可以伴有抑郁症状,而这种伴随症状可以随着有效的抗精神病药物治疗而缓解。这类病人的预后较没有抑郁的病人差,主要是复发率高和自杀危险性高。因此需要进行积极有效的干预,包括监护与药物治疗。研究显示抗抑郁药物,主要是 SSRIs 可能对半数病人有效。但其疗效不如抑郁障碍病人那样显著。由于不良反应的叠加以及安全性较差,经典抗抑郁药物应作为次选。抗精神病药物也应尽量选用安全性较好的药物,一次处方量不宜过大,以免病人采用处方药物自杀。

精神分裂症的“抑郁”概念的混淆,缘于它究竟是抑郁心境、抑郁症状、还是抑郁综合征。作为抑郁心境,反映的是个体当前的情感状态,即个体与内部或外部环境相互作用时从愉快到忧伤的体验,它本身不是病理性的,只要它与环境相称。作为抑郁症状,则是一种忧伤的情绪状态,它是一种痛苦的体验,可能是烦恼的源泉,但它不一定持久或伴有抑郁障碍的其他表现。典型的抑郁综合征包括抑郁症状,同时伴有认知和生物学症状,例如:悲观、自责、注意损害、缺乏信心和兴趣或无愉快感、睡眠障碍、食欲和性欲减退。令人遗憾的是:有关精神分裂症抑郁症状的文献通常含混不清,“抑郁”究竟是情感症状,还是综合征。并且这 3 种含义经常不恰当地应用和互相代替。在这种情况下,需仔细阅读文献。并且最重要的是应认真倾听病人的诉说以便了解其“抑郁”类型。精神分裂症抑郁定义的不同可以

解释为何



文献所报告的抑郁发生率和对治疗的反应差异较大,这就导致 DSM-IV 提出综合征的定义,即“精神分裂症的精神病后抑郁障碍。”“精神病后抑郁”这一名词很早就被用来描述紧接着一次精神病发作后的心境恶劣状态。从这种意义上说,它是对沮丧或应激的反应。用于描述发生于精神分裂症一次精神病发作后任何阶段的抑郁,甚至包括发生于持久的间歇期之后出现的抑郁。该定义也包涵了其他类型的抑郁。

Siris(2000)复习 41 篇文献后,提出了精神分裂症后抑郁的当前概念,并讨论了诊疗相关问题。特别指出,由于非典型抗精神病药物的出现,精神分裂症后抑郁予以药物治疗的新时代已经到来。

精神分裂症与抑郁障碍虽然被认为是各自独立的疾病单元,但从症状学方面观察:精神分裂症出现类抑郁现象相当常见。然而,在精神药理学发展的最初几十年中,精神分裂症和抑郁障碍的鉴别显得特别重要,以便决定病人是应该使用抗精神病药还是抗抑郁药治疗。由于大多数精神分裂症病人具有抑郁症状(正如抑郁障碍病人也常伴有精神病症状一样),这就说明精神分裂症与抑郁障碍之间在描述性界线和治疗方法方面关系十分密切。事实上,这些问题相当重要,因为已发现精神分裂症病人出现抑郁常与预后差、功能损害、个人痛苦、高复发率和再住院率,甚至自杀都有关系。

## 二、发生率

已有 30 多篇公开发表的文献报告了精神分裂症后抑郁的发生率。虽然这些研究在某些方面(例如所采用的定义、观察期限、评估方法和病人的状态)存在较大的差异,但至少在每个研究中都观察到了精神分裂症后抑郁的某些特点。研究结果显示:精神分裂症伴发抑郁的发生率为 7% ~ 75%,平均为 25%。

## 三、鉴别诊断

### (一) 躯体或器质性因素

精神分裂症病人许多躯体或器质性因素均可表现为抑郁。这些因素包括:心血管疾病、肺部感染、自身免疫性疾病、贫血、癌症以及代谢性、神经和内分泌疾病。很多治疗药物,例如  $\beta$  阻滞剂、某些抗高血压药、镇静催眠药、抗癌药、巴比妥类、非甾体抗炎药、磺胺类和消炎镇痛药均可致抑郁。其他处方药(例如皮质类固醇和精神兴奋剂)中断治疗可发抑郁。使用或滥用物质(酒精、大麻、可卡因或麻醉药)也可导致抑郁,无论是急性期使用、长期使用或中止使用。需要重点指出的是 2 种常用的物质尼古丁和咖啡中止使用,也可导致戒断状态,出现类似抑郁症状。

### (二) 阴性症状

精神分裂症的阴性症状与抑郁综合征在很多方面存在重叠。两者都有兴趣丧失、无愉快感、动力缺乏、精神运动迟滞、注意损害。而其他有些症状重叠更加明显,例如:情感迟钝提示阴性症状,而忧伤心境或认知表现(自责或自杀观念)则提示抑郁。有时这 2 种状态的鉴别相当困难,尤其是如果病人不能很好地述说其内心体验时。

### (三) 药源性因素

神经阻滞剂(LP)所致抑郁 多巴胺假说涉及调节“奖赏”的大脑通路。因此,神经阻滞剂(LP)所致的多巴胺阻滞可致快感缺乏,进而引起抑郁。实际上,接受 LP 治疗的病人普遍反映存在心境恶劣。以前许多回顾性研究表明 LP 的使用与抑郁有关:研究发现使用

LP维持治疗的病人比未维持治疗者出现快感缺乏和抑郁更多;另有研究发现氟哌啶醇血浓度与抑郁症状呈正相关,其中锥体外系症状(EPS)与抑郁又呈正相关,并且发现LP所致心境恶劣与病人的生活质量也有关。而有一项对照研究的结果持反对意见,前瞻性研究显示抑郁出现在LP治疗之前,并且在治疗后趋于减轻。

**运动不能** 表现为运动行为的启动和终止能力受损。病人可有或无帕金森病运动减少的症状,但他们的样子“就像动作的启动器断了”,表现为自主运动缺乏,严重影响其日常生活活动。病人自己可能将此归于“懒惰”,而产生内疚或羞耻感。此时,可伴发情绪低落,临床上难以与抑郁障碍相区别。遗憾的是对LP治疗所致抑郁的研究大多数并未考虑到运动不能是一种潜在的混淆因素。

**静坐不能** 静坐不能作为LP治疗的另一锥体外系副反应,也容易与抑郁症状相混淆。静坐不能的病人举止“好像一旦开始运动就停止不下来”,而且常伴有心境恶劣。实际上,静坐不能与自杀观念以及促发自杀行为均有关。就像运动不能那样,静坐不能也很少被认为是与精神分裂症后抑郁相混淆的因素。

#### (四) 沮丧和对应激的反应

当意识到自己有精神病或心理缺陷后会有沮丧反应,尤其是紧接着应激性事件或精神分裂症症状恶化之后产生失落感、无能感等抑郁表现。这类反应有急性和延迟2种类型。急性反应一般持续短暂,数小时,几天或最多几周,并且对支持性干预或积极抗争训练有效。延迟反应被称为“士气低落综合征”,持续时间更长,更难与其他抑郁鉴别。

#### (五) 复发先兆

精神分裂症病程中可观察到类抑郁症状群的存在:焦虑、退缩、自责和羞耻感常伴有心境恶劣。而且也发现预示精神病复发的早期症状,例如:警觉性降低、知觉障碍或对概念或事件作过多的解释。作为“新”一次精神病发作的前驱症状——类抑郁症状的出现,持续时间较短,通常为几天或几周。并且出现在明显的精神病性症状之前。

#### (六) 分裂情感性抑郁

“分裂—情感性障碍”这一名词在20世纪30年代早期首先用于描述病人有分裂症与情感障碍表现并存。后来,由于分裂—情感障碍难以按照不同的诊断程序来界定,这样就产生了多种介于分裂情感障碍的抑郁与精神分裂症后抑郁之间的边缘状态。在DSM-IV中,“分裂—情感障碍”是指病人具有完全情感症状与显著的精神病性症状并存,并且在情感症状消失后还有精神病症状。

## 四、非典型抗精神病药

针对“精神分裂症后抑郁”,有理由推测非典型抗精神病药与经典神经阻滞剂相比至少有几点不同:第一,减少了EPS副反应,而运动不能和静坐不能的病人外观很像抑郁;第二,很少单独依靠DA阻滞而起治疗作用,而DA的阻断与LP所致抑郁有关;第三,对阴性症状的疗效优于经典LP,而阴性症状有时与抑郁相类似。

非典型抗精神病药对阴性症状的疗效,会使预后有明显改善,使病人对沮丧或应激的反应减轻。与精神病复发的前驱症状相关的抑郁也可得以缓解。由于病人对非典型药物有较好的依从性和耐受性,因此,复发也可得到防止。最后,非典型药物本身可能具有直接的抗抑郁作用。有些研究提示非典型药物对精神分裂症的抑郁症状有益。表4-27中有13项研究,其中12项研究均支持奥氮平、利培酮和齐哌西酮对精神分裂症或分裂—情感障碍病

人,都可有抗抑郁作用。另有研究显示奎硫平亦有抗抑郁作用。有一个研究提示奥氮平在减轻抑郁症状方面优于利培酮,有2个研究发现齐哌西酮优于安慰剂。最后,有两项研究结果显示服氯氮平治疗的病人自杀较少。

表 4-27 非典型抗精神病药物治疗精神分裂症后抑郁的对照研究<sup>①</sup>

研究者	年份	病例组	研究设计	期限	评 论
Azorin	1995	住院病人 (N = 388)	随机,双盲,安慰剂对照 氟哌啶醇(20mg/d)与利培酮 (2mg/d 6mg/d 10mg/d 16mg/d)比较	8周	利培酮在最适宜剂量(6mg/d)时, BPRS中焦虑/抑郁平均减分大于安 慰剂组(P < 0.05)或氟哌啶醇组 <sup>③</sup> (P < 0.01)
Moller等	1995	住院病人 (N = 523)	随机,双盲,安慰剂对照 氟哌啶醇(20mg/d)与利培酮 (2mg/d 6mg/d 10mg/d 16mg/d)比较	8周	抑郁症状(BPRS中焦虑/抑郁次量表 分 <sup>②</sup> )的改变倾向于利培酮对阴性症 状的治疗作用(P = 0.11) <sup>③</sup> ,但无显 著统计学意义。
Peuskens	1995	住院病人 (N = 1362)	随机,双盲,比较氟哌啶醇 (10mg/d)与利培酮 (1mg/d 4mg/d 8mg/d 12mg/d和16mg/d)	8周	利培酮在任何剂量时与HPD对 BPRS中焦虑/抑郁因子分均无显著 统计上差异,尽管前者在4mg/d和8 mg/d病例组对焦虑/抑郁改善较大。
Ceskova 和 Svestka	1993	住院病人 (ICD-9) (N = 62)	随机,双盲,比较利培酮 (2~20mg/d)与氟哌啶醇 (2~20mg/d)	8周	在8周中,利培酮组BPRS中焦虑/抑 郁因子变化优于氟哌啶醇组(P < 0.02)
Tran等和 Tollefson 等	1997 和 1999	住院和 门诊病人 (DSM-IV) (N = 339)	随机,双盲,比较利培酮 (4~12mg/d)与奥氮平 (10~20mg/d)	28周	分裂症病人占82%。奥氮平对抑郁 因子的疗效优于利培酮(P = 0. 004)。奥氮平治疗组的自杀企图发 生率(0.6%)也低于利培酮(4.2%) (P = 0.03)。抑郁因子的特定评估显 示奥氮平具有较大范围的改善率≥7 分(P = 0.05)
Tollefson 等和 Tollefson 等	1997 和 1998	住院和 门诊 病人 (N = 1996)	随机,双盲,比较奥氮平 (5~20mg/d)(平均13.2) 与氟哌啶醇(5~20mg/d) (平均11.8mg/d)	6周	奥氮平组有显著大的改善 <sup>④</sup> (P = 0.001)并且显著大于50%在治疗3 周后有效率更高。对于基线分 > 16 的病人,奥氮平的改善也较大(P = 0.001)途径分析表明奥氮平的抗抑 郁作用57%是对心境的直接作用。 奥氮平对于“显著沮丧”因子的疗效 优于HPD(P < 0.001)
Beasley 等和 Tollefson 等	1996 和 1998	急性恶化 和 住院分裂 症病人 (N = 335)	随机,双盲,安慰剂对照 比较氟哌啶醇(15mg/d)与 奥氮平(5mg/d 10mg/d 15mg/d)	6周	奥氮平(10mg/d和15mg/d)治疗组 BPRS焦虑/抑郁因子改善显著大于 安慰剂组(P < 0.05),而氟哌啶醇治 疗组或奥氮平(5mg/d)组则否。
Keck等	1998	急性恶化 住院病人 (N = 139)	随机,双盲,安慰剂对照 比较齐哌西酮(40mg/d与 120mg/d)	4周	齐哌西酮120mg/d对BPRS抑郁因 子改善的作用大于安慰剂。

续 表

研究者	年份	病例组	研究设计	期限	评 论
Tandon 等和 Daniel等	1997 和 1999	急性恶化 和 住院病人 (N = 302)	随机, 双盲, 安慰剂对照 比较齐哌西酮(40mg/d 和 80mg/d)(每日 2次)	6周	基线分 $\geq 14$ <sup>④</sup> 的亚组病人, 齐哌西酮 (160mg/d) 对其改善大约为安慰剂 的 2倍 (31.3% 对 12.6%) (P < 0. 05)
Meltzer 和 Okayli	1995	对住院慢 分裂症的 初步评估 (N = 420)	对氯氮平疗效评估(平 均剂量约为 500mg/d)	6月至 7年平 均 3.5 年	在氯氮平治疗神经阻滞剂难治的病 人过程中, 自杀企图从 25% 降至 3.5%; 自杀者明显减少 (P < 0.000 2)
Walker等	1998	氯氮平 使用者 1991 ~ 1993	评估氯氮平, 剂量不定	不定	目前使用氯氮平者自杀死亡率低于 过去使用者

注: ① 诊断符合 DSM-III-R, 除非另有说明; ② 采用阳性和阴性症状量表评分; ③ 资料来自于北美利培酮研究; ④ 采用 Montgomery 抑郁评定量表评分。

新型非典型抗精神病药对受体具有广泛结合力, 这些受体包括 5-HT<sub>1</sub>、DA (不只是 D<sub>2</sub>)、M 受体、 $\alpha_1$ -NE 和 H<sub>1</sub> 受体, 提示其抗抑郁作用与多种机制有关。人们对抑郁和精神分裂症的兴趣焦点在 5-HT<sub>2</sub> 受体结合位点上, 但据此得出它是关键性作用位点的结论还为时过早, 仍需作进一步研究。或许可从目前联合 TCA 治疗精神分裂症后抑郁的经验中找到一些有益的线索。有关抑郁、精神分裂症和非典型抗精神病药的生物学机制还有待深入探讨。

## 五、治疗策略

对精神分裂症后抑郁的治疗, 首先应考虑鉴别诊断。排除器质性原因后, 对突发抑郁, 应考虑是对沮丧或应激的即刻反应, 还是精神分裂症复发的前驱症状。处理是加强观察和提供非特异性支持, 对沮丧或应激的即刻反应随后不久将消失。若属于早期精神病发作的症状, 适当给予抗精神病药, 将之“消灭在萌芽状态”。

对于使用经典抗精神病药治疗的病人出现持久的抑郁发作, 则要考虑是否是神经阻滞剂治疗引起类抑郁症状或锥体外系副反应(运动不能或静坐不能), 还是神经阻滞剂直接所致的心境恶劣。有 3 种处理方法: ① 减少药量; ② 使用或增加抗帕金森病药、苯二氮杂䓬类药或  $\beta$  阻滞剂(后两药针对静坐不能); ③ 用非典型抗精神病药替代经典神经阻滞剂。

对使用非典型抗精神病药的病人出现持久抑郁发作, 处理: ① 减少药量, 尤其使用利培酮者, 因该药在较高剂量时至少有中度的帕金森综合征副反应; ② 使用抗帕金森病药, 特别是与利培酮联用。有抗胆碱能作用的抗帕金森病药亦可应用, 因为它本身可有抗抑郁或抗阴性症状作用。但对使用氯氮平的病人, 不宜使用抗胆碱能药, 因为氯氮平与之可致严重自主神经副反应; ③ 使用另一种非典型抗精神病药作为替代; ④ 联用抗抑郁药。多数文献支持这一观点, 主要是研究经典抗精神病药联合 TCA 治疗门诊病人。联用 SSRI 也有效。联用 MAOI 对分裂症后的抑郁可能有益。进一步引起人们兴趣的是, 联用 SSRI、MAOI 和曲唑酮治疗精神分裂症的阴性症状, 一些双盲研究已得出令人乐观的结果。但目前尚无非典型药物与抗抑郁药联用的随机前瞻研究; ⑤ ECT 治疗精神分裂症后抑郁可能很有效。

另外, 对于精神分裂症的抑郁, 锂盐作为一种有益的联合, 目前也没有得到肯定的研究

结果。大多数有关精神分裂症联用锂盐的报告集中在精神病恶化的急性期使用,而未能延伸到维持治疗期。文献提示精神分裂症对锂盐反应良好的指征:兴奋、活动过多和欣快。很少提到抑郁作为精神分裂症联用锂盐的指征。其他联用锂盐反应良好的指征:既往有情感障碍发作史、情感性疾病家族史和具发作性病程特点。

最后还要考虑心理社会干预。给予恰当的心理社会干预,例如减少应激、心理教育、认知重建技巧、解决问题的技术和家庭干预等对精神分裂症病人均有益,抱有希望、建立自信和自尊以及促进现实生活成功的体验等策略也十分有益。

## 六、结语

众所周知,许多精神分裂症病人的病程中都会出现抑郁,并且抑郁会大大提高精神分裂症的发病率甚至死亡率。然而,由于精神分裂症“抑郁”的异源性,因此,对其认识和治疗的最好方法要根据恰当的鉴别诊断才能决定。有必要作进一步研究以便完全正确地评价精神分裂症概念中“抑郁”的地位,以及选择当代最好的治疗方法(包括使用非典型抗精神病药)。

(朱紫青)

## 附 精神活性物质滥用、非精神活性物质使用与抑郁障碍

### 一、酒精与抑郁障碍

酒精是中枢神经抑制剂,也属于一种精神活性物质。酒滥用引起的酒中毒现已构成全球性问题。我国的流行病学调查发现,我国居民中酒依赖的患病率为3.73%。与以前的资料相比,酒依赖有增多趋势。

临床研究指出,酒依赖者在住院时被发现有抑郁症状者,一年后随访仍有抑郁症状,且症状与随访期间仍在继续饮酒呈高度相关。其他的研究也支持这一观点,即戒酒者与未戒者相比,前者的抑郁障碍比例低。酒依赖者戒酒后较长时间内常残留各种情绪障碍,最常见者为焦虑和抑郁。

在门诊用抗抑郁剂治疗时,病人的服药依从性较差。此外,由于乙醇和抗抑郁剂会发生相互作用,使后者血药浓度难以达到治疗水平。目前多数人认为,在未戒酒的酒依赖者中常规使用抗抑郁剂是不恰当的。近期(2003)文献示,西酞普兰较适于酒依赖伴抑郁障碍的治疗。

抗抑郁剂治疗适应证为:①戒酒后并存的抑郁障碍或严重的反应性抑郁至少持续3个星期;②戒酒后仍持续出现焦虑、恐惧的症状。

### 二、精神活性物质与抑郁障碍

除了酒精之外,其他精神活性物质的滥用也与抑郁障碍相关。较常见且危害较大的精神活性物质有如下几类:①阿片类物质,如海洛因、阿片、盐酸哌嗪(杜冷丁)等;②中枢神经兴奋剂,如可卡因、苯丙胺等;③大麻类物质;④镇静安眠药物,如巴比妥类、苯二氮杂类<sup>※</sup>类等。

在诊治的阿片类依赖者中,抑郁障碍的患病比例甚至高于反社会人格的比例。研究发现,48%的病人在戒断一月后,其症状达到心境障碍诊断标准。在就诊的滥用者中,抑郁障碍的终生患病率为73%,而未治疗者中的患病率为56%。

临床上,有时很难将抑郁症状与阿片类药物或中枢兴奋剂的戒断症状相区别,也很难将其与药物的不良反应相区别。阿片类戒断时也可产生性功能障碍、食欲不振、睡眠障碍等;中枢兴奋剂的戒断症状中有厌食、疲劳、情绪低落、注意力不集中、易激惹、失眠等。对药物滥用人群中抑郁症状的重视,是因为这些症状会对治疗产生不利的影 响。有研究表明,既往有过抑郁障碍的阿片类滥用者,其戒断症状重,且不易完成治疗。还有研究发现,戒断后存在的抑郁症状会使复发的危险度明显增加。因此,缓解滥用者的抑郁症状,对维持治疗至关重要。

对于明确诊断的抑郁障碍病人,应进行及时恰当的治疗干预,包括心理治疗及药物治疗。药物治疗建

议选择 SSRI 类药物。

### 三、非精神活性物质与抑郁障碍

可引起抑郁障碍的也有一些非精神活性物质(包括药物),兹简列如下:①心脏和抗高血压药物:利血平、洋地黄、可乐定、普鲁卡因、胍乙啶、甲基多巴、利多卡因、心得安、倍它尼定、哌唑嗪、胍太嗪、黎芦属、心得平等;②类固醇和激素:皮质醇、口服避孕药、强的松、炔诺酮、达那唑等;③精神药物:丁酰苯类、吩噻嗪类药物等;④神经系统药物:金刚烷胺、巴氯酚、溴隐亭、卡马西平、左旋多巴、丁苯那嗪、苯妥因等;⑤止痛与抗炎药:非那西汀、鸦片类、非诺罗酚、布洛芬、保泰松、消炎痛、镇痛新、消炎灵等;⑥抗菌和抗真菌药:氯苄青霉素、灰黄霉素、新诺明、灭滴灵、克霉唑、硝基咪喃坦叮、环丝氨酸、奈丁酮酸、氨苯砜、磺胺类、乙硫异烟胺、链霉素、四环素、二苯基硫脲等;⑦抗癌药:C 天冬酰胺酶、光辉霉素、博莱霉素、长春新碱、甲氧苄啶等;⑧其他:乙酰唑胺、抗胆碱酯酶类、胆碱、西米替丁、赛庚啶、地芬诺酯、戒酒硫、麦角乙胺、美西麦角、甲苯凡林、美其敏、沙丁胺醇等。

临床上有时难以区分抑郁症状究竟是原发的,还是由躯体疾病引起的,或是由于治疗躯体疾病的药物所致的。此时,详细地询问病史和用药史,进行必要的停药观察,以及给予恰当的抗抑郁药物是治疗的关键。

(朱紫青)

## 第六节 双相情感障碍的抑郁发作

在临床精神病学中,双相情感障碍抑郁发作(简称“双相抑郁”)的诊疗是一个研究尚不充分的领域。双相 I 型和双相 II 型障碍在成年人中的终生患病率分别约为 0.8%和 0.5%。双相抑郁是指符合双相 I 型或双相 II 型障碍诊断标准的病人出现重症抑郁发作。严重病例可影响生活质量,损害社会功能,最终导致残疾。本节重点讨论双相抑郁的治疗问题,诊断相关问题参见本书第二章。

### 一、自杀风险及共病

双相抑郁具有显著的自杀风险及共病性。与躁狂相比,双相抑郁是双相障碍中一个严重可致命的阶段,其自杀率高得惊人。大量的研究显示:29%到 50%的双相抑郁病人至少有一次自杀企图。在一项随访研究中,15%的病人实施自杀,至少是普通人群自杀率的 30 倍。Dilsave 等发现在 129 位双相病人中,双相抑郁、抑郁性躁狂和单纯躁狂的自杀率分别为 79.3%、56.3%和 2.3%。该研究显示双相抑郁的自杀风险比单纯躁狂高 34.9 倍,而抑郁性躁狂比单纯躁狂高 24.6 倍。而且,双相抑郁或抑郁性躁狂比单纯躁狂病人更容易出现惊恐发作。

### 二、临床表现及病程

双相抑郁的症状从轻度的躯体和精神运动迟滞伴轻微认知和感觉异常,到严重的抑郁症状、伴错觉(幻觉)及意识混浊。虽然单、双相抑郁发作的临床表现相似,但临床医生和研究者仍将单相抑郁和双相抑郁视为两组不同的疾病。与单相抑郁相比,双相抑郁发作更快速,多表现精力减退、精神运动性迟滞以及反常的自主神经系统症状(如睡眠过多、进食过多等)。Keller 等根据 18 个月随访研究的中间数,发现疾病状态至少持续一年的躁狂病人

占 7% ,而抑郁障碍病人有 22%。

### 三、实验室参考指标

目前还没有一种生物测量手段可用来鉴别双相抑郁和单相抑郁。但有研究发现 ,与单相抑郁相比 ,双相抑郁病人尿中去甲肾上腺素及其代谢物的浓度较低、血小板单胺氧化酶活性降低、游离血小板和细胞内钙浓度较高。

### 四、治疗的特殊性

迄今为止 ,双相抑郁的治疗尚未得到足够重视。由于双相抑郁本身的复杂性和多样性 ,临床治疗颇为棘手。大量临床观察证实 ,多数经典抗抑郁药物的疗程中可发生使双相抑郁病人转变为轻躁狂、躁狂或快速循环状态的现象(简称“转躁”作用)。因此不能根据单相抑郁治疗的经验推断双相抑郁的治疗方法 ,往往需联合用药 ,包括心境稳定剂、抗精神病药物及抗焦虑药物。

Compton和 Nemeroff(2000)复习了 84篇有关治疗双相抑郁的研究资料。结果显示 :尽管治疗双相抑郁较为复杂 ,但治疗手段相当多。锂盐是双相抑郁最合适的首选治疗方法 ,其他心境稳定剂也显示了初步疗效。抗抑郁剂中安非他酮和 SSRIs与 TCAs相比 ,“转躁”风险较少。对迟滞型双相抑郁可考虑使用单胺氧化酶抑制剂 ;电抽搐治疗也对之效果显著。心理治疗、睡眠剥夺等其他治疗方法均有待进一步研究。

#### (一) 心境稳定剂

1. 锂盐 目前锂盐被视为治疗急性双相抑郁的最佳药物。调查 61位治疗双相障碍的国际知名专家 ,一致推荐锂盐单剂治疗是惟一的一线药。Zornberg和 Pope报道的 9项锂盐与安慰剂治疗的对比研究中 ,8项研究(  $N = 145$ )示锂盐显著优于安慰剂 ,锂盐有效率约为 79%。

由于有充分证据表明锂盐对治疗双相抑郁有效 ,不仅适用于急性期 ,也推荐作为维持治疗的首选。治疗初期一般应逐步增量 ,使血锂浓度达到  $0.5 \sim 1.2 \text{ mEq/L}$  ,一般 6~8周或更长时间才能达到充分显效 ,在抑郁缓解后也应常规检查血锂浓度和甲状腺功能。

2. 卡马西平 有证据提示卡马西平有治疗双相抑郁的效果。临床应用中要了解卡马西平的代谢特性 ,即通过影响细胞色素 P450 微粒体酶系统中 3A4 同工酶来减缓自身及其他药物代谢。在剂量调整过程中 ,一般参照治疗癫痫发作的血药浓度(  $4 \sim 5 \mu\text{g/ml}$ )。

研究示 ,卡马西平单剂治疗 ,或与锂盐或与单种抗抑郁剂合用 ,既有抗躁狂作用也有抗抑郁效果。在一项开放性研究中 ,36例双相抑郁或抑郁性躁狂病人予卡马西平治疗 3周后 ,双相抑郁病人的 HAMD 平均减分  $23.7 \pm 10.9$  ,减低 72.7%。其中 63.0% ( 17/27) 病例症状得到控制 ,HAMD 减至  $\leq 8$  ,无需抗焦虑剂 ,没有精神病性特点 ,没有躁狂征象 ,而且无需住院。

一项双盲对照研究示 ,卡马西平具有预防发作的作用 ,可减少难治性病人的躁狂和抑郁的发作次数。13例双相抑郁病人有 5例抑郁评分显著降低 ,抑郁症状的改善与脑脊液中卡马西平的代谢产物水平相关。

另一项双盲实验观察 ,对 35例疗效不佳的重症抑郁病人( 24例双相 ,11例单相)予卡马西平治疗 2周 ,抑郁分显著降低 ,并持续整个实验过程。其中双相抑郁有效率为 62% ( 15/24)。

锂盐可加强卡马西平的抗抑郁作用,也能加强其他抗抑郁药物的作用。有一项双盲研究示,卡马西平加锂盐治疗比单用锂盐治疗较早出现抗抑郁效果。15例抑郁病人(含13例双相抑郁,8例快速循环,2例单相抑郁)单用卡马西平治疗无效;加用锂盐后53%(8例)迅速显效(从轻微到明显改善),其中75%(6/8)临床症状明显减轻。

Denicoff等的一项历时3年的对比研究(N=51),其中32例(62.7%)患双相I型障碍,19例(37.3%)患双相II型障碍。半数以上(31/51,60.8%)病人曾有快速循环史,第一年单用锂盐或卡马西平,第二年交换用药,第三年合并用药;血锂浓度为0.5~1.2 mEq/L,卡马西平血浓度为4~12 mg/L;采用临床大体印象(CGI)量表评定疗效。结果显示,29例完成了全部三阶段治疗;单剂治疗疗效良好的(显著或中等改善),锂盐组33.3%,卡马西平组31.4%;合并治疗组有效为55.2%,但三组疗效无显著性差异。作者认为,卡马西平与锂盐的疗效近似,联合用药比单剂治疗效果更佳,但对双相障碍的预防作用锂盐优于卡马西平。

3. 丙戊酸盐 研究显示,丙戊酸盐在急性发作和预防阶段均有很强的抗躁狂作用,而且还有轻度到中度的抗抑郁作用。有研究对55例难治性快速循环病人使用丙戊酸盐单剂或合并治疗,结果示,以中度到明显改善症状为界,单剂治疗对快速循环病人63.6%(7/11)有效,合并治疗47.1%(16/34)有效。另23例报道也证实上述结果。分析者认为,对丙戊酸盐抗抑郁效果明显的双相病人,适于用丙戊酸盐长期治疗。

一组快速循环双相型病人加用丙戊酸盐很快出现中等到显著的症状改善,随后的3~25个月中循环的频度及严重程度均明显下降。有一项回顾性研究,35例抑郁障碍、双相障碍或精神分裂性障碍,经传统药物充分治疗效果不佳,换用丙戊酸盐后,9例抑郁障碍,7例有所改善(GAS评分),经过平均12~15个月的治疗,多数病人能达到症状轻微或无症状状态。另一项回顾性研究中,32例双相抑郁病人先予锂盐、丙戊酸钠或卡马西平治疗至少4周,然后随机进行双盲研究,接受丙戊酸钠治疗的6例病人有4例出现治疗效应。

总体印象是,丙戊酸盐治疗躁狂比治疗抑郁更为有效,无论是急性期还是预防治疗,它都具有弱到中等的抗抑郁效果。临床上,一般逐渐增加丙戊酸盐的剂量,直到血清浓度达到50~100 μg/ml之间。

卡马西平和丙戊酸盐的疗效并不十分确定,但是仍认为这2种药有抗躁狂和抗抑郁双重作用,是真正的心境稳定剂。这些药物多用于躁狂的急性期治疗,其抗抑郁效果不十分肯定,可能有轻微到中等程度的抗抑郁作用。丙戊酸盐对快速循环比其他药物更为有效。

4. 拉莫三嗪 拉莫三嗪具有提高丙戊酸盐疗效的作用,并能预防双相障碍。拉莫三嗪对双相抑郁有特殊作用,初步的研究结果令人满意。一项开放性研究发现:拉莫三嗪对治疗难治性双相抑郁有效。22例丙戊酸钠治疗的病人,经加用拉莫三嗪治疗4周后72%显效(HAMD减分率≥50%);6周治疗后63%完全缓解(HAMD≤6)。在6周治疗期内没有一例转躁,也无药疹或Steven-Johnson综合征(一种可致命的严重副反应)出现。

Calabrese等的一项双盲安慰剂对照研究示,对192例门诊双相I型病人予50~200 mg/d的拉莫三嗪治疗,HAMD平均减少13分,其效果明显优于安慰剂,症状改善在治疗前3周即很明显。其中200 mg/d拉莫三嗪组的有效率与安慰剂组相比有统计学差异(MADRS和CGI评定)。除拉莫三嗪组有头痛发生外,各治疗组的不良反应相似。

病例报告和研究初步证实拉莫三嗪可用于治疗难治性双相抑郁和快速循环。但与丙戊酸盐合用时,若拉莫三嗪首次用药或加药超过推荐剂量,要注意观察皮疹的发生。

5. 加巴喷丁 加巴喷丁作为心境稳定剂的基础治疗对双相抑郁有效性的证据,来自一



组 15例门诊病人开放性研究观察。这些病人服用心境稳定剂的剂量固定,6周治疗过程中不予增加,每日口服加巴喷丁 2或 3次,剂量根据临床疗效和治疗出现的副反应来调整。6周后,53%有效(3例 HAMD分减少 50%,5例 HAMD分减少 25%~50%),但有一例“转躁”。作者认为,加巴喷丁可作为治疗双相抑郁的二线药物。

## (二) 抗抑郁剂

在临床精神科医生划分出单一双相抑郁之前有许多针对传统抗抑郁剂的研究,而针对双相抑郁病人的研究较少。TCA治疗双相抑郁的有效率大约为 55%,MAOI为 53%~86%,SSRI为 60%~80%,这些治疗效果是经短期治疗研究得出的,症状减少 50%即为有效。MAOI可用作非典型(乏力型)双相抑郁的治疗药物。

一般避免用单式抗抑郁剂单剂治疗,根本原因是产生轻躁狂、躁狂或快速循环的风险。急性双相抑郁中等有效率平均为 55%,但并不主张用米帕明(及其他 TCA)长期预防治疗双相抑郁,因为有增加躁狂复发的风险。有人建议在抑郁症状缓解 2周内停用抗抑郁剂,以减少轻躁狂或躁狂发作的风险。与心境稳定剂合并使用典型抗抑郁剂可减少转躁风险。初步证据显示 SSR和安非他酮可减少“转躁”风险。在专家一致原则中,一种抗抑郁剂与心境稳定剂合用是对症状严重而缺乏精神病性症状的急性双相 I型抑郁病人的首选治疗方法。如果要列出治疗重度或中度双相 I型或 II型抑郁的抗抑郁剂,专家们则选择安非他酮和 5-HT再摄取抑制剂(SSRIs)作为一线药物。单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)也优于传统的三环类抗抑郁剂(TCAs),尽管不作为一线药物。因考虑到 TCA容易“转躁”或促使出现快速循环故不予推荐。

1. 安非他酮 一项安非他酮的研究中,75位抑郁障碍病人(52%双相抑郁)分别给予安慰剂和安非他酮的 3周治疗,在缓解抑郁和焦虑症状方面安非他酮组明显优于安慰剂组(HAMD)。另一项安慰剂对照研究,66例抑郁障碍病人(71%双相抑郁)接受 4周的治疗,按 CGI分 1或 2显著改善或改善确定有效者的百分比,安非他酮组(79%)也明显优于安慰剂组(13%)。另有病例报道示,安非他酮对双相抑郁、快速循环、症状持续的双相 II型抑郁及抑郁性躁狂病人均有稳定和持续的效果。但也有报道 11例中有 6例由安非他酮诱发躁狂。

一项双盲研究中,15例双相抑郁病人随机分组使用安非他酮或去甲米帕明治疗 2周以上,以 HAMD(31项)减分率 $\geq 50\%$ 为评定标准。结果显示:安非他酮组 63%(5/8)与去甲米帕明组 71%(5/7)的急性期有效率没有显著差异。整个研究阶段,包括急性期治疗和维持治疗阶段,轻躁狂或躁狂的发生率去甲米帕明组为 50%(N=5),安非他酮组为 11%(N=1, $P<0.012$ )。这些初步研究提示,安非他酮对双相抑郁病人的疗效与其他抗抑郁剂相似,但不易产生躁狂或快速循环,更为安全。

2. 选择性 5-HT再摄取抑制剂(SSRIs) 用 SSRIs治疗双相抑郁的研究虽然不多,但显然是治疗双相抑郁的一类有前途的药物,而且与 TCA和 MAOI相比副反应更少,过量服用毒性更小。有资料提示 SSRIs与 TCA相比不易产生轻躁狂或躁狂。

一项有关氟西汀治疗的开放性研究中,有 16例平均病程 5.3年的 II型双相抑郁病人,曾经 TCA、MAOI及锂盐治疗效果不佳,改用氟西汀治疗后,15例病人有效。其中 13例服用氟西汀 10个月或更长时间内,有 10例达到显著效果。另一项双盲对照研究,对 89例双相抑郁病人分别予氟西汀、米帕明和安慰剂治疗 6周后,氟西汀组有效率(86%)显著高于米帕明组(57%)和安慰剂组(38%)。在 HAMD总分和焦虑/失眠及迟缓等方面,氟西汀组较

米帕明组有明显改善。

Nemeroff等的一项有关帕罗西汀治疗的双盲对照研究,对 117 例双相抑郁病人 (DSM-III-R)随机分组,分别给予帕罗西汀 (N = 35)、米帕明 (N = 39)或安慰剂 (N = 43)治疗 10 周。所有病人都加服锂盐(个别为卡马西平或丙戊酸盐)。在血锂浓度  $< 0.8 \text{ mEq/L}$  时,帕罗西汀和米帕明的疗效优于安慰剂,但血锂浓度  $> 0.8 \text{ mEq/L}$  的病人中观察不到这种反应差异,因锂盐在此浓度自身有抗抑郁效果。帕罗西汀比米帕明的耐受性好,而且不易转为躁狂。另一项近期研究对比了 27 位双相抑郁病人分为锂盐或丙戊酸钠二组,再分别加用帕罗西汀后的效果,提示加用帕罗西汀是一较好方法。6 周治疗后,两组病人的抑郁症状都有明显改善,但单用心境稳定剂组的脱落率明显多于帕罗西汀合用组。在该研究中加用帕罗西汀不产生躁狂症状。

3. 单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs) 有关 MAOI对双相抑郁治疗效果的研究不多。Hirshman等的一项有关反苯环丙胺双盲对照研究,对 56 例门诊双相抑郁病人,分别予反苯环丙胺和米帕明治疗。结果显示:由于对药物耐受差的脱落率,米帕明组比反苯环丙胺组明显较多,“转躁”现象,虽然反苯环丙胺组 (21%)与米帕明组 (25%)差异不显著,但米帕明组比反苯环丙胺组出现更快。另一项双盲交叉研究发现,由反苯环丙胺换为米帕明的病人有 10 例治疗无效,而由米帕明换为反苯环丙胺的病人中仅有 4 位治疗无效。米帕明组有 2 例病人因严重副反应而换药。75% (9/12)原来用米帕明治疗无效的病人换用反苯环丙胺有效。反苯环丙胺组换为米帕明组 4 位病人中仅 1 位有效。

吗氯贝胺是一种选择性单胺氧化酶 A 可逆性抑制剂,在欧洲和加拿大用于治疗抑郁障碍。一项回顾性多中心双盲研究中,对 381 例重症抑郁发作病人(包括 33 例双相抑郁)对比吗氯贝胺与米帕明治疗 4 周时的疗效。有效率 (HAMD 减分率  $\geq 50\%$ )吗氯贝胺组为 53%,米帕明组为 60%。但由于吗氯贝胺抗胆碱能副反应的发生率较低,所以耐受性比米帕明好。

非选择性 MAOI受饮食的影响以及与药物的相互作用,可能限制某些病人使用。然而,上述研究提示双相抑郁可使用 MAOI治疗,尤其是对伴有衰弱症状的病人。

4. 三环类抗抑郁剂 (TCA) 虽然用 TCA 治疗单相抑郁有大量临床文献,但是有关双相抑郁疗效的文献却很少。对照研究提示 TCA 治疗对双相抑郁病人不如单相重症抑郁病人起效快,但是对比较严重的抑郁病人这种差异并不肯定。

Prien等随机选择 122 例复发的单相 (N = 78)或双相 (N = 44)抑郁病人,在急性抑郁经治疗出院后分别予锂盐、米帕明或安慰剂治疗 2 年。双相病人用锂盐(血清浓度在  $0.5 \sim 1.4 \text{ mEq/L}$  之间)比米帕明或安慰剂更有效,可防止躁狂和抑郁发作,避免住院治疗或其他附加治疗。米帕明和安慰剂之间没有显著差异。在第 5 ~ 24 月的治疗过程中,与锂盐组 (12%)和安慰剂组 (33%)相比,米帕明组病人躁狂的发生率相当高 (67%)。研究还提示单一双相二分法是一种临床实用的分类法,对治疗反复发作的情感性障碍有指导意义。他们认为有躁狂发作史的双相抑郁病人不适于米帕明治疗,因为导致躁狂发作的风险太大,锂盐比较适于治疗这类病人。

Quitkin等随机选择 75 例双相 I 型障碍病人给予锂盐 + 米帕明或锂盐 + 安慰剂合并治疗。两组抑郁的复发率都因为锂盐加用米帕明而减少。平均治疗 19 个月,两组的抑郁复发率大约为 10%。但女性和躁狂倾向病人(最近有躁狂发作)用米帕明治疗有增加躁狂发作的风险。

1984年,有人报道了一项大规模多中心的研究,比较 117例双相病人和 150例单相病人接受锂盐、米帕明或两药合并治疗 2年的结果。发现合并用药和单独用药的病人在剂量上没有显著差异。双相抑郁组中,锂盐及合并治疗的成功率(33%)明显高于米帕明(8%)。锂盐和米帕明合并治疗并不比单用锂盐效果好。米帕明组的显著差异是有较高的躁狂复发率,53%的病人出现躁狂或混合作,而锂盐组为 26%、合并组为 28%。各组在控制抑郁发作方面没有显著差异。

5. 其他抗抑郁剂 第二代抗抑郁剂还包括马普替林、阿莫塞平和曲唑酮,尚无治疗双相抑郁的研究资料。第三代抗抑郁剂包括文拉法辛、奈法唑酮和米氮平亦无对照研究。最近的国际专家原则一致支持将上述药物在加药或换药时作为二线或替代治疗药物。瑞波西汀尚无用于双相抑郁治疗的研究报道。

### (三) 关于“转躁”现象的探讨

抗抑郁剂产生轻躁狂或躁狂和快速循环会使双相抑郁治疗复杂化,但这仍然是一个悬而未决的问题。关于这种现象有大量的各种统计研究,也有一些不同的观点。有人认为,所有抗抑郁剂、电抽搐治疗(ECT)及睡眠剥夺都可导致“转躁”。为了避免“转躁”,多数临床医生给双相抑郁病人使用抗抑郁剂一般都习惯合并使用心境稳定剂。

而目前的观点和 20年前一样,许多研究者认为“转躁”过程与抗抑郁治疗无关,而是疾病本身的病程决定的。抗抑郁剂出现躁狂有几个影响因素,包括病人躁狂发作的过去史或家族史、合并环形心境恶劣的倾向、起病较早、女性、甲状腺功能低下、频繁地反复发作以及有药物导致快速循环的病史。

与 MAOI和新型抗抑郁剂相比,TCA治疗较早出现轻躁狂或躁狂及加速循环。一项回顾性研究提示,TCA可引起或加速难治性双相病人的 1/3出现躁狂发作,还可使这些病人的 1/4出现快速循环。在抗抑郁剂治疗过程中,如果出现快速循环或躁狂(轻躁狂),抗抑郁剂应该逐渐减量或停用。

Boerlin等随访 29例双相 I型抑郁病人,他们在门诊治疗过程中出现 79次抑郁发作。TCA、MAOI和氟西汀各组转变为躁狂的比率分别为 32%(7/22)、35%(6/17)和 12%(1/8),一般为程度不严重的躁狂。64%(14/22)变为轻躁狂,36%(8/22)是躁狂。提示出现转变的惟一因素是既往躁狂多次发作的病史。TCA是最容易导致躁狂的药物,虽然这个结果尚未得到最终证实。与既往估计转变率超过 50%相比,该研究显示转变率相对较低,可能与使用心境稳定剂有关。

Stoll等的一项双盲回顾性研究,比较两组病人的临床差异,一组是麦克林医院连续收治的 49例抑郁转躁狂的病人,一组是 49例自发躁狂的病人。经过各种精神病理学测试发现,自发躁狂的病人比抑郁转躁狂的病人病情更为严重。抑郁转躁狂的病人继发于 TCA(N=19)、氟西汀(N=13)、MAOI(N=8)、安非他酮(N=6)及联合治疗(N=3)。MAOI和曲唑酮治疗导致的躁狂病人在入院时经 CGI严重程度评定,得分明显较低,且各种精神症状的评分普遍较低,但随后的差异缺乏统计学意义。

### (四) 其他精神药物

1. 苯二氮杂<sub>䄂</sub>类药物(BZs) 有几项关于苯二氮杂<sub>䄂</sub>类药物治疗双相障碍病人抑郁症状的研究。其中一项是阿普唑仑治疗 5例双相 I型抑郁病人的开放性研究,3例完全缓解,1例无效,1例用 HAMD和贝克抑郁问卷(BDI)评分显示有效。

与阿普唑仑结构相似的阿地唑仑是一种三唑-BZ结构,其疗效和安全性通过如下研究

进行评估:80例重症抑郁门诊病人( $N=55$ )和双相Ⅱ型抑郁病人( $N=25$ )双盲安慰剂对照治疗6周。与安慰剂组(38%)相比,阿地唑仑组经治疗后HAMD总分下降 $\geq 50\%$ 的病人(60%)明显较多。几项HAMD平均分(焦虑/躯体化、睡眠障碍及内分泌失调)也显示阿地唑仑效果更好。重症抑郁病人和双相Ⅱ型病人之间未发现显著差异。

在一项开放性研究中,有27例住院和门诊病人,诊断分别为单相抑郁( $N=18$ )或双相抑郁( $N=9$ )给予氯硝西洋治疗后,HAMD和BDI分数比治疗前显著降低。在早期研究中,苯二氮杂<sub>z</sub>类药物的抗抑郁作用出现较迅速。但是在这项研究中,氯硝西洋治疗6周后有60%得到改善,其治疗量在第一周内即已达到。

尽管一般不将苯二氮杂<sub>z</sub>类药物作为有效的抗抑郁剂,但部分病人可用该药来缓解抑郁引起的焦虑和失眠症状。这些基本研究报告提示有必要进一步研究这些药物。

2. 抗精神病药物 抗精神病药物常常作为精神病性双相抑郁障碍的附加治疗。在一项双盲研究中,58位精神病性抑郁障碍病人包括5例双相Ⅰ型病人和4例双相Ⅱ型病人,给予米帕明和奋乃静合并治疗的效果显著优于两药单独的疗效。18例病人中的14位(78%)对合并用药反应良好,而米帕明单独治疗组的17例病人有7例(41%)有效,奋乃静单独治疗组的16例病人有3例(19%)治疗有效。使用抗精神病药物需注意,双相抑郁病人比精神分裂症病人更容易出现迟发性运动障碍。

初步证据显示,非典型抗精神病药物对治疗情感性障碍伴有精神病性症状的抑郁症状有效。1998年,Vieta等报告了一项开放性研究结果,他们选择10例用心境稳定剂无效的双相障碍快速循环病人,给予利培酮治疗。有8例病人完成了6个月的治疗研究,HAMD分都显著下降。这与其他早期研究相符,都提示利培酮可能对抑郁症状有效。曾有约11篇关于利培酮诱发躁狂的报告,多数是利培酮单剂治疗,但是尚难以确定利培酮治疗是“转躁”的根本原因。

两项大规模多中心有关奥氮平对精神分裂症疗效的6周研究,精神分裂症病人常常伴有抑郁症状。病理分析显示奥氮平的主要疗效直接作用于抑郁症状,而不只是改善阳性和阴性症状。评价这些药物和其他非典型抗精神病药对双相抑郁的疗效还需要作对照研究,非典型抗精神病药物的5-HT能效应可能与减轻抑郁症状有关,因而有更广的治疗谱。

### (五) 其他药物

一直有人研究甲状腺素对双相障碍的治疗作用。最近有项研究在用锂盐和卡马西平预防双相障碍的过程中,评估甲状腺功能与心境稳定的关系。在锂盐治疗阶段,甲状腺素( $T_4$ )水平低下可增加情感障碍的发作,并增加抑郁症状的严重程度(用BDI测量)。这种心境不稳定是否因 $T_4$ 的恢复而改善需作对照研究。在一项较早的研究中,选择11例难治性双相障碍快速循环病人在其治疗中加用大剂量左旋甲状腺素钠进行开放性研究。给予左旋甲状腺素钠后,病人的抑郁和躁狂症状评定量表分均较前显著降低。11例病人中有10例抑郁症状明显减轻。7例病人中有5例的躁狂症状减轻。9/10的有效者在血清游离 $T_4$ 高于正常150%后显示症状改善。入组时甲状腺基础水平与临床疗效没有关联。对抑郁病人,小剂量三碘甲状腺胺酸( $T_3$ ) $25\sim 50\mu\text{g/d}$ 可增加或产生抗抑郁作用。

钙通道阻滞剂、托吡酯、 $\omega-3$ 聚不饱和脂肪酸、精神兴奋剂、阿片类、L-色胺酸、多巴胺能拮抗剂及S-腺苷甲硫氨酸均有试用于双相抑郁的报道,但疗效尚无对照临床研究证实。

### (六) 电抽搐治疗

Zomberg和Pope回顾了9项研究,比较总数为723例双相障碍病人在抑郁阶段给予

ECT的疗效。其中 7项研究将 ECT与抗抑郁药物做了比较,5项发现给予 ECT更有效。在专家一致原则中,ECT或 ECT合用心境稳定剂、抗抑郁剂及抗精神病药物,是对伴有精神病性症状的双相 I 型抑郁病人急性期治疗的 2种首选治疗方法。ECT是最迅速而且可能是最有效的方法,但也有缺点,如复发率相当高,在维持治疗阶段尚不清楚哪种治疗最有效。许多病人不仅 ECT效果不佳,而且经 ECT后仍有症状。病人病情严重时 ECT应作为首选治疗,尤其存在错觉、高自杀风险或有 ECT反映良好史的情况下。有人提出对双相抑郁病人 ECT优于 TCA,因为 ECT似乎导致循环或躁狂的风险较小,但不十分肯定。无论如何,只要病人能够接受,ECT就适用于双相抑郁,而不应只作为不得已的选择。有人提出,在 ECT过程中建议停用锂盐,认为合用有神经毒性。

ECT比其他治疗更有效、更优越的证据十分显然和肯定,用 TCA治疗无效的抑郁病人很多经一个疗程的 ECT即有效。ECT尤其适用于病情较严重的病人、精神病性抑郁障碍病人、治疗困难的抑郁障碍病人及孕期妇女替代药物治疗。

### (七) 其他非药物治疗方法

1. 心理治疗 心理治疗对双相抑郁的疗效尚未得到充分研究,但许多医生在心理治疗时加用药物治疗。对加拿大精神科医生的调查表明,84.2%的人愿意将心理治疗与躯体治疗合并使用。半数以上的人表示喜欢用各种心理治疗手段,而非固定为某种疗法。

精神动力学、认知—行为、人际和其他心理治疗方法之间的疗效差异尚无研究。人际和社交节律治疗是比较具体的治疗方法,现在用于治疗药物依从性差、社交节律紊乱和有应激性生活事件的双相抑郁病人。辅助性心理治疗可以帮助病人对既往疾病发作的回忆,并能够理解自己患有躁狂抑郁性疾病的现实情况。个体、婚姻、家庭或集体心理治疗及支持和集体心理教育,有助于处理拒绝、人际功能紊乱和担心复发。

2. 睡眠剥夺 尽管一夜或更长时间睡眠剥夺的机制尚不清楚,但可明显地短暂改善双相抑郁病人的抑郁症状。有关完全睡眠剥夺、部分睡眠剥夺和选择性快速眼动(REM)睡眠剥夺的研究发现,抗抑郁作用的平均有效率约为 60%,但多数病人的症状改善是短时的,而且这种疗法较难实施。有文献报道对双相病人睡眠剥夺可导致躁狂。

在最近的一项研究中,将 40位抑郁发作的双相 I 型病人随机分组,分别给予睡眠剥夺加吲哚洛尔或睡眠剥夺加安慰剂。在第一、三和五天,病人被剥夺睡眠的总时间为 36小时。两组的 HAMD分在分组效应、时间效应和时间分组作用方面均有显著差异。在 10天的急性期治疗结束时,睡眠剥夺加吲哚洛尔组的病人 75%完全有效,睡眠剥夺加安慰剂组仅 15%有效。一周后,分别有 70%和 5%仍有效。睡眠的影响机制和与药物联合应用迫切需要进一步研究。

3. 光照疗法 对双相抑郁病人用高强度光治疗是另一种可能的治疗方法。光疗起效很快,但是停止治疗后迅速复发。该治疗可能对季节型病人(冬季抑郁)更为有效。

4. 其他治疗方法 近来研究的其他几种治疗单相抑郁的方法包括快速穿颅磁刺激和迷走神经刺激。这些方法对双相抑郁的疗效需要认真研究。对难治性双相抑郁常常需要联合治疗。对于自杀或严重抑郁的病人显然要考虑住院治疗。

## 五、病程及预后的判断

双相抑郁和单相障碍的病程及预后差异极小。两者的缓解率、慢性化率、自杀率和最终死亡率等均没有明显差异,惟一不同是双相障碍具有发病较早、发作持续较短(病程中位数

为 4 个月)、复发较频的倾向。单相抑郁和双相障碍起病后处于疾病状态的时间均占整个生命期的 20% 左右(Angst, 1988)。还有人认为,双相病人的预后不是很好便会很差,如混合性发作和快速循环性障碍(一年发作 4 次以上)的预后通常很差。

(朱紫青)

## 第七节 抑郁障碍与自杀

自杀已成为近年来全世界精神卫生研究领域的重要课题之一,根据有关报道,1990 年全球自杀死亡人数达 140 万,占该年总死亡人数的 1.6%,而自杀或因意外死亡导致的伤残调整生命年(disability-adjusted life years, DALYs)损失为 15.9%。国际上习惯将年自杀率  $> 20/10$  万的国家称为高自杀率国家,年自杀率  $< 10/10$  万的国家称为低自杀率国家。

### 一、关于完全自杀与自杀企图的概念

完全自杀是指以自我结束生命为临床表现的一种自我伤害的冲动行为,其结果是自杀死亡,常简称自杀,它主要是一种个体行为,但与心理过程、社会环境和文化影响等因素密切相关。自杀企图(未遂)是指故意对自己身体造成伤害,但未导致死亡;一般认为自杀企图不完全等同于自杀,因为所采取的自我伤害行为有时为非致死性,如过量服药和割腕等,因此亦称自伤或蓄意自伤(deliberate self-harm, DSH)。

一般来说,自杀以男性多见,所采取的自我伤害行动常为致死性,如枪杀、坠楼等;而自杀企图或蓄意自伤一般以女性多见,并且常常是自杀死亡率的 8~10 倍。

### 二、自杀的流行病学

目前男性自杀率最高的国家为前苏联解体后的立陶宛、俄罗斯联邦、拉托维亚和爱沙尼亚等(年自杀率  $> 60/10$  万),而女性自杀率最高的国家为斯里兰卡、匈牙利和爱沙尼亚等(年自杀率  $> 14/10$  万)。在部分非洲和拉丁美洲国家自杀率却非常低,如埃及、秘鲁等(年自杀率  $< 1/10$  万)。

抑郁障碍是最常见、最重要的与自杀关系最为密切的精神疾患,绝大多数的自杀病人在自杀死亡前有抑郁症状的存在,其中 60% 左右的病人可以诊断为抑郁障碍。美国资料估计,抑郁障碍病人的年自杀率约为  $85.3/10$  万,约是普通人群年自杀率( $11.2/10$  万)的 8 倍,国内上海亦有所发现,抑郁障碍病人的年自杀率估计约  $100/10$  万。然而,许多自杀死亡者并未及时就诊和确诊。

虽然绝大多数抑郁障碍病人并不会轻易结束自己的生命,但需要注意的是在未及时诊治的抑郁障碍病人中自杀危险性非常高,尤其是存在共患其他疾病(如焦虑障碍)和遭遇不良生活事件。近年来国外的随访研究发现,35%~40% 的重症抑郁障碍病人会在 5~10 年里因为各种原因死亡,自杀占其中的 30%~40%,终生自杀危险性估计为 5%~26% 之间,中位数为 15%;当然,不同亚型之间可能有所不同。根据来自不同国家的 15 项研究结果显示,男性重症抑郁障碍的自杀死亡率是女性的 2 倍;目前尚无充分资料证明终生自杀死亡危

险在单、双相病人或内源性与非内源性抑郁障碍病人之间有差异。

### 三、自杀的相关影响因素

#### (一) 家族史

有自杀家族史者自杀危险性亦增高,这一结果可以通过观察研究和遗传预测来证实。双生子研究支持了遗传学解释,在单卵双生子中的自杀同病率增加,如丹麦对双生子和寄养子的比较研究中发现自杀率增加,提示其生物源性,而非寄养双亲环境所致。具体是什么遗传物质目前尚不清楚,但生物化学研究发现自杀者脑脊液中的5-羟色胺吲哚乙酸(5-HIAA,5-HT的代谢产物)明显减少,表明大脑5-HT代谢的降低。

#### (二) 酒依赖与药物滥用

酒依赖自杀最危险的年龄为40~50岁,平均饮酒年限为20年,其长期自杀危险性在住院酒精中毒病人中估计为6.7%。另外,过去有抑郁障碍病史是主要的临床危险因素,近期的人际关系丧失(常为分离)亦是高危因子,将有1/3自杀。其他精神活性物质滥用自杀者多在40岁以下,尤以30岁以下最常见,病史平均12年,常合并酒滥用。同样,有报道发现人际丧失或冲突也是许多药物滥用自杀者的常见诱因。

#### (三) 其他相关危险因素

**①年龄** 一般来说,自杀随年龄递增而增高,男女皆如此。国内有关资料表明,老年人的自杀率明显高于青年人,尤其是老年男性,在农村地区65岁以上老年男性的自杀率可高达100~160/10万。

**②性别** 在国外,自杀常见于男性,大约为女性的3倍,尤其在年轻人和老人中差异最大。但在中国农村地区,20~24岁年龄组的女性自杀率高达40/10万,明显高于男性,其原因目前尚不清楚。

**③社会阶层与就业** 社会底层者自杀率最高,其次为社会高阶层。自杀率最低者介于两者的中产阶级,如技术工人。失业以及某些职业,如医学和农牧业是危险因素,大学生中据报道自杀危险性亦较高。另外,从事音乐、司法、律师、保险业的人员自杀率较高。

**④婚姻状况、儿童与生活环境** 自杀在单身、独居、离婚或丧偶者中常见。近年来认为丧偶对老年人来说是一个重要的危险因子,但在一项婚姻状况和男性自杀的研究中发现,丧偶对成年人来说影响最大,而离婚对老年人的危险性最大,这种危险部分是因为独居,而独居又是与自杀密切相关的危险因子。城市与农村的自杀率差异较大,一般认为自杀在许多国家以城市多见。但我国却比较特殊,农村地区的自杀率平均高于城市地区3倍左右。

**⑤季节性** 抑郁障碍的发病率有季节差异,以冬季较高,自杀率也有季节性,不过在绝大多数国家(包括南半球)自杀均是以春季为高,国内的许多研究为夏秋季,可能与农村的农药使用与管理有关。

**⑥自杀方法** 不同国家和不同年代的自杀方式不完全相同,如在20世纪70年代的英国,最常用的自杀方法为自缢和汽车尾气;在美国,枪杀是男性自杀者最常用的方法。在女性中,过量服药仍是主要的方法,约占死亡的50%,主要的药物为止痛药物和镇静药。综合国内有关自杀的研究资料显示,自杀者常用的自杀方法为:服农药中毒或大量吞服药物(34%~66%)、自缢(8%~44%)和溺水(3%~14%)等。另外,有些自杀的方法与文化习俗有关,如自焚。

☞邪教 世界各地有些宗教团体(如太阳圣殿教、大卫教、天门教等)宣称世界末日来临,令教徒集体自杀。如1978年在圭亚那琼斯镇914人服用含氰化物饮料自杀死亡,1991年墨西哥31人在教堂集体自焚,1993年美国德克萨斯州81人放火集体自杀,1997年美国南加州39人服毒自杀,2000年乌干达470人集体自焚。近年来我国的法轮功练习者自杀死亡数亦有近千人,国家已正式取缔该邪教组织。

## 四、抑郁障碍亚型与自杀

### (一) 重症抑郁

抑郁障碍的核心症状是动力缺乏、情绪低落,伴兴趣的索然和对前途的悲观绝望。不同年龄和性别之间其抑郁症状亦有所不同。老年抑郁障碍病人常表现为烦躁不安、坐卧不宁和较多的躯体症状,并且因为常服用其他药物而掩盖了其精神症状,使得较难及时诊断出抑郁障碍。而在中年男性,抑郁有时会表现为易激惹、人际关系疏远、对批评敏感,以及易怒发脾气。青少年抑郁障碍病人则表现为逃夜、读书成绩下降,以及注意力不集中,有时常被误认为懒惰和品行不端。在青年人中抑郁症状可能以疲劳感和绝望感为显著,并且可能有昼夜节律的颠倒和体重减轻,有时会出现厌食或贪食等。在男性青少年中,抑郁往往与其他行为问题共存,如攻击性、激惹性和暴力倾向,部分病人甚至有精神活性物质滥用(即吸毒或酗酒等)。

目前有研究认为,抑郁障碍病人出现悲观绝望、注意力集中困难、焦虑、惊恐、酒滥用、自杀观念,以及与自杀内容有关的幻觉,是短期内发生自杀和企图自杀的预测指征。近来的大量随访研究报告,住院抑郁障碍病人的自杀率为8.5%,心境障碍,包括分裂情感性的自杀率为3.6%。

### (二) 内源性抑郁

这类病人常伴有明显的自罪自责,感到生活没有意义和无能,同时又有精神运动性迟滞,脑中反复出现自杀的想法和死亡的事情。其自杀的危险性大多发生在病人抑郁症状开始缓解和精神运动抑郁减轻之初,因为此时病人应对处理心理社会境遇的能力仍处于非常消极悲观的态度之中。对某些病人而言,面对现实非常痛苦,惟有自杀才是惟一出路。不过在自杀死亡者中,伴有幻觉或妄想的精神病性抑郁障碍病人非常少见。

### (三) 男性抑郁障碍

对男性来说,即使有严重的抑郁症状,他们仍不愿主动寻求专业医生的帮助,有时最终虽然来看医生,但仍不会主动叙述其抑郁,因此往往未被识别和得到治疗。这可能与社会对男性角色的期望有关,即男性不应该有虚弱、哭泣和沮丧。男性病人抑郁障碍的发生大多与职业和工作环境有关,如果面临下岗、失业,将意味着“失落”——不仅仅是工作的丢失和经济收入的减少,而且还包括日常生活规律改变、同事和朋友关系等失落。男性对社会地位的失落有时比女性更难以承受和面对,因为女性更多地关注和倾心于家庭、子女和朋友。

一般而言,男性抑郁障碍病人的症状与女性有所不同,男性很少表现焦虑、伤心和依赖,他们更多地表现为工作能力的下降、对家庭生活乐趣的减少,有时会付出双倍努力但无成效,因此会表现出烦躁不安、易激惹、心绪不宁和注意力集中困难,通过饮酒来自我减轻,结果更增加了攻击、暴力和自杀的危险性。

抑郁障碍未及时诊治会越来越严重,最终自杀似乎是惟一的出路,因为病人那时候很难



相信任何一个人和愿意接受医疗帮助。有鉴于此,临床医生更应该注意男性病人的抑郁问题,即使不完全达到重症抑郁发作的诊断标准也应该考虑抗抑郁治疗,因为男性病人很少会主动求医。

#### (四) 隐匿性抑郁

在自杀病人中,抑郁障碍以隐匿症状出现者不多见。所谓隐匿,使病人更多地表现为疼痛或躯体症状,但并没有任何潜在的躯体疾病或病理基础。隐匿性抑郁病人常很难用言语来表达其心理问题和描述其生活境遇,其身体症状是其沟通表达的一种方式,表明某事是错的,是对病人感到难以忍受的生活境遇的一种反应。因为无论在西方还是在东方国家中社会上仍存有对精神障碍的偏见,患躯体病患较患心理疾患更容易被人接受。在隐匿性抑郁的自杀病人中,症状大多以关节、肌肉和身体其他部位的疼痛或酸痛不适为主,也可表现为乏力、慢性疲劳、头晕目眩、四肢沉重或头胀。这些病人常去全科或内科医生那里就诊,如果给予较系统的询问检查,病人往往会暴露出有严重的家庭或工作应激,以及强烈的自杀观念。因此,应该培训全科医生学会识别隐匿性抑郁、自杀观念和病人各种不同的自杀表达方式,以便能预防自杀企图和自杀死亡。

#### (五) 心境恶劣

心境恶劣的病程特点较长,病人的抑郁症状时轻时重,但在严重程度较重症抑郁发作为轻。许多心境恶劣病人起病于童年期,心理发育受到抑制,常会当成生性如此,表现闷闷不乐和自卑。

心境恶劣的自杀危险性较急性抑郁发作或其他严重的情感障碍亚型为低,但在双重抑郁,即心境恶劣基础上合并重症抑郁发作的病人中自杀并不少见。

#### (六) 双相障碍和躁狂

单相情感障碍(重症抑郁发作)与双相情感障碍病人的终生自杀危险性不完全一样,前者为 15%,后者为 20%。

绝大多数双相障碍病人的自杀是在抑郁发作或混合抑郁状态下发生的,躁狂发作期自杀者相对罕见。轻躁狂和躁狂发作常在重症抑郁发作之后出现,因为这样,部分病人发生自杀的危险性相对较高。一般来说,双相 I 型和双相 II 型病人发生自杀的比例是相同的。所谓双相 I 型,是指至少有一次躁狂发作;双相 II 型是指仅有轻躁狂而没有躁狂发作。不过,因为轻躁狂诊断的可靠性较低,因此双相 II 型临床诊断不多。

双相障碍男性和女性的自杀严重程度几乎是相同的,但男性较女性更多地在疾病早期便会有自杀行为。不过,不要忽视在情感障碍的后期病人往往也会发生严重的自杀企图和自杀死亡。

#### (七) 共病

近年来逐步认识重症抑郁共病焦虑障碍将会增加病人自杀的危险性。临床上抑郁与焦虑似乎是同源性障碍,常合并存在,有时在自杀病人中很难截然区分抑郁与焦虑。一项国际文献综述表明,自杀危险性的增加与焦虑症状的严重程度呈正相关,而临床医生有时并未完全意识到重症抑郁障碍病人所存在的焦虑症状,而共病焦虑症状的抑郁障碍病人自杀危险明显高于不伴焦虑的抑郁障碍病人。许多近期临床研究发现,抑郁障碍共病严重焦虑症状是预测自杀的近期指征,而既往自杀企图和自杀观念则是预测自杀的远期指征。已有前瞻性研究提出,下列共病症状是预测抑郁障碍病人近期自杀的指征:

① 有严重的精神性焦虑;② 有惊恐发作;③ 有中度酒依赖病史;④ 明显的失眠;⑤ 严重

的悲观绝望。

其他共病问题有抑郁障碍合并存在酒依赖或其他精神活性物质滥用、多种躯体疾病,以及人格障碍。不同性别和年龄的病人共病的特点亦有所不同。老年病人较年轻者更多的是共病躯体疾病,而年轻者较多的是共病人格障碍,国外年轻男性较多共病精神活性物质滥用。在精神分裂症自杀的病人中常常共病抑郁症状。

## 五、自杀的检查与评估

### (一) 自杀前就医

60%以上的自杀者在付诸行动前的一年里曾看过医生,其中大多数在自杀前一周仍看过医生,女性自杀者大多看过精神科或心理咨询医生,男性则大多看过全科或其他科医生,只有20%左右的自杀者从未看过医生。

临床医生一般不会想到病人有自杀的危险,因为他们看过的许多病人在自杀前表现“相当清醒和平静”或者只有隐匿性抑郁。所谓的“相当清醒和平静”实际上是自杀者没有焦虑,因为他们已经决定结束自己的生命并计划好自杀的方法。与曾看过自杀病人的内科医生交谈发现,虽然他们已认识到病人的抑郁心境,但不知道应确诊为抑郁障碍,结果没有及时治疗病人。有些医生能认识到这是抑郁障碍,但看成为是一种心理社会现象,未当成是疾病,常用病人的境遇来解释,而不进行治疗。另外,男性病人很少会谈自己的自杀打算,并且许多病人即使有隐匿性抑郁障碍的表现,也很难给予精神科的诊断。

因此,对于有心境障碍的病人,临床医生必需询问病人是否有自我伤害想法的存在。如果存在,则必须评估其临床状态以及其他危险因素。表4-28简列了临床提示自杀危险性的风险等级。

表 4-28 与自杀危险有关的因素

危险等级	因素	危险等级	因素
1	年龄(45岁或以上)	8	既往曾住院治疗的精神科病人
2	酒依赖	9	近期有丧失或分离
3	易激怒、冲动和暴力行为	10	抑郁障碍
4	既往有自杀行为	11	严重躯体疾病
5	男性	12	失业或退休
6	拒绝接受帮助	13	单身、丧偶或离婚
7	抑郁障碍经久未愈	14	近期有严重丧失因素(如破产、失恋)

### (二) 与自杀企图者会谈与检查

一般包括3个方面:自杀危险性、临床表现以及家庭和社区环境。

**自杀危险性** 一方面需要评定自杀企图者是否存在生命危险,即自杀、他杀、自伤、冲动攻击行为等发生的可能性,这一水平的评定至关重要,因为牵涉到生命的存在与否。另一方面需要评定自杀企图者是否已丧失原有的社会角色能力、是否与周围环境疏远或隔绝,或者离开原先所处的自然社会环境。如果病人已有详细的自杀计划或准备实施时则应考虑密切监护,或收住精神科病房不失为安全措施之一。

必须注意,对自杀者的检查评估应该尽量在短时间内迅速作出,以便及时干预和抢救。

☞临床表现 包括情绪、认知、行为和躯体症状等 4 个方面。

(1) 情绪方面 当事者往往表现出高度的紧张、焦虑、抑郁、悲伤和恐惧,部分人甚至会出现恼怒、敌对、烦躁、失望和无助等情感。

(2) 认知方面 在急性情绪创伤或自杀准备阶段,当事者的注意力往往过分集中在悲伤反应或想“一死了之,一了百了”之中,从而出现记忆和认知能力方面的“缩小”或“变窄”,判断、分辨和做决定能力下降,部分人会有记忆力减退、注意力不集中等表现。

(3) 行为方面 当事人往往会有痛苦悲伤的表情、哭泣或独居一隅等“反常”行为。具体来说,可以有工作能力的下降,从而不能上班和做家务,兴趣的减退和社交技能的丧失,从而日趋孤单、不合群、郁郁寡欢,以及对周围环境漠不关心;对前途的悲观和失望,从而会产生拒绝他人帮助和关心,脾气暴怒或易冲动。

(4) 躯体症状方面 相当一部分当事人在自杀前会有失眠、多梦、早醒、食欲下降、心悸、头痛、全身不适等多种躯体不适表现,部分病人还会出现血压、心电生理及脑电生理等方面的变化。

☞家庭和社区(周围环境) 因为人是社会性的,一个人问题的产生,除了考虑其自身特有的因素之外,还要考虑到其所处的周围环境,其中包括家庭、朋友、同事、社区整体的文化背景、教育程度、宗教及政治、经济等诸多因素。因此,家庭及有关社会支持系统的评定,有助于在干预过程中更好地调动一切可能的积极因素来帮助自杀企图者。

### (三) 相关量表检测

自杀行为可以看成为抑郁障碍的一种症状(如消极观念),也可以看成是对急、慢性心理社会应激(如躯体疾病、工作问题、家庭问题等)的应对技巧缺乏。对于抑郁障碍病人伴自杀危险性的评估除了临床检查判断外,可考虑使用相关的危险性量表辅助临床诊断。常用工具有:Beck 绝望量表(20项)、自杀危险性评估(12项)、重复危险性量表、悲伤的人量表等,前二者国内已有介绍,这里简述后二者。

☞重复危险性量表(risk of repetition scale) 比较简单,只有 6 项。如有,记 1 分,分数越高,危险性越高,参见表 4-29。

表 4-29 重复危险性量表

项 目	评 分
☞遭受来自他人的逆境	(0~1分)
☞有酗酒史	(0~1分)
☞既往曾住过精神科或精神病院	(0~1分)
☞曾看过精神科门诊	(0~1分)
☞曾因为自杀未遂住过医院	(0~1分)
☞身边无亲属	(0~1分)
总 分	(0~6分)

☞悲伤的人量表 这是需检查项目的英文缩写,记忆方便,临床很实用。如有,记 1 分。0~2分,可以让病人回家,定期门诊随访;3~4分,注意密切随访;5~6分,可根据具体情况考虑住院治疗;7~10分,则必须住院治疗预防自杀的发生。参见表 4-30。

表 4-30 悲伤的人(SAD PERSONS)自杀危险性评估

项目(有或括号中有)记 1分	评 分
性别(sex,男性)	0~1分
年龄(age,20岁以上的年轻人,或45岁以上的人)	0~1分
抑郁心境(depressed mood)	0~1分
既往有自杀企图(previous suicide attempt)	0~1分
农药使用或精神活性药物滥用(ethanol abuse)	0~1分
理性思维丧失(rational thinking loss,如器质性脑病、精神障碍、精神分裂症)	0~1分
社会支持缺乏(social support lacking)	0~1分
有自杀的计划(organized plan for suicide)	0~1分
无家人共同生活(no spouse or not living with a relation)	0~1分
虚弱或有严重的躯体疾病(sickness, poor physical health)	0~1分

## 六、治疗抑郁障碍与自杀预防

尽管评价不同处理方法对自杀预防的功用尚为时过早或比较主观,其原因可能存在诸多方法学的问题(如不同研究选择的样本偏差、危险因素的评价不一、小样本人群自杀率的非随机性等),但根据现有的研究和临床经验表明,心理治疗和药物治疗仍然是预防抑郁障碍病人自杀的主要措施。

虽然约有60%的病人在自杀前曾看过医生,但只有15%的病人接受抗抑郁药物治疗,其中一半的病人还缺乏依从性,自杀前2~3周便停用药物。再者,服用抗抑郁药剂量也不足。根据瑞典和芬兰的研究报道,只有3%~6%的抑郁障碍自杀死亡者是服用足量抗抑郁药的。另外,抑郁障碍自杀者很少接受过心理治疗和ECT或锂盐治疗,根据芬兰的研究发现,只有3%的自杀病人在死亡前分别接受过ECT或锂盐治疗。

目前认为,无论是年轻人、中年人,还是老年人,采用联合药物和心理治疗的方法来有效治疗抑郁障碍是预防自杀的重要措施,尤其对女性病人来说,治疗抑郁障碍更能有效地预防自杀。

### (一) 抗抑郁药与自杀危险性

临床上常会有这样的一种担心,即抗抑郁药治疗抑郁障碍会增加自杀和企图自杀的危险性,尤其是某些抗抑郁药的毒性作用在过量服用时会导致严重并发症,甚至会致死,因此不能低估其危害性。有5%~8%的自杀者是服用抗抑郁药中毒死亡的,不过绝大多数抑郁障碍病人的自杀并非是采用过量服用抗抑郁药。瑞典所做的一项全球最大样本3400例完全自杀者研究发现,94%的自杀死亡并非抗抑郁药中毒,只有6%为抗抑郁药中毒。

虽然三环类抗抑郁药过量服用的毒性较新型抗抑郁药(如SSRIs)高,但是过量服用新型抗抑郁药同样可以达到自杀目的。因此,这里需要强调的是,不仅要看看自杀病人服用什么药物,还要了解病人的真实想法,以及服用的药量。国外已有学者比较了不同抗抑郁药的自杀危险性,若以标准致死比率(standardized mortality ratios, SMR)来比较,米安舍林和吗氯贝胺的危险性最高,分别达2.0和1.8;若以校正相关自杀危险性(adjusted relative risk of suicide)比较,则氟西汀与米安舍林危险性最高;若以中毒致死危险性比较,则阿米替林和多塞平危险性最高。参见表4-31。

表 4-31 抗抑郁药所致自杀危险的比较

抗抑郁药	每百万病人中中毒致死性	校正相关自杀危险性
阿米替林	1.64( 1.46 ~ 1.71)	0.7( 0.4 ~ 1.2)
米帕明	1.47( 1.2 ~ 1.74)	0.7( 0.3 ~ 1.7)
氯米帕明	0.38( 0.25 ~ 0.54)	0.8( 0.4 ~ 1.8)
多塞平	1.40( 0.98 ~ 1.88)	1.0( 0.3 ~ 3.7)
曲唑酮	0.6( 0.21 ~ 0.99)	1.2( 0.4 ~ 4.0)
米安舍林	0.2( 0.22 ~ 0.35)	1.6( 0.7 ~ 3.3)
氟西汀	0.02( 0 ~ 0.07)	3.8( 1.7 ~ 8.6)

医生和病人家属应该特别注意抑郁障碍病人在抗抑郁药治疗好转初期的自杀危险性，因为病人的抑郁症状往往经过 2~3 周治疗后开始好转，尤其是精神运动性抑制症状得以缓解，但病人对疾病的感知以及心理社会问题仍旧存在。特别要密切注意的是焦虑症状，因为某些抗抑郁药开始治疗时会加重病人的焦虑，往往是促发自杀的主要危险因素。因此，密切随访和面对面的支持性交谈尤为重要。

## (二) 危机干预的策略

危机干预是近 40 年来国外常用于自杀病人和自杀企图者的一种有效心理社会干预方法，即强调干预的时间紧迫性和干预的效果，尽可能在短时间内帮助病人恢复已失去平衡的心理状态水平，肯定他(她)的优点(长处)，确定他(她)已采用过的有效应对技巧，寻找可能的社会支持系统，以及明确治疗目标。首先让自杀病人认识到自杀不过是一种解决问题的方法而已，并非目的，因为绝大多数自杀企图者是因为面临生活逆境不能解决时才选择自杀的，是希望“一了百了”，但如果有解决目前逆境或危机的其他方法，可以避免自杀。因此，围绕这一改变认知的前提，可以采取：① 交谈，疏泄被压抑的情感；② 认识和理解危机发展的过程及与诱因的关系；③ 学习问题解决技巧和应对方式；④ 帮助病人建立新的社交天地，尤其人际交往。另外，注意强化病人新习得的应对技巧及问题解决技术，同时鼓励病人积极面对现实和注意社会支持系统的作用。

国外从 20 世纪 50 年代末期便开展了热线电话或危机干预服务，并成立了国际心理救援组织(亦译为益友会)，许多国家和地区加入了此组织。近年来，国内香港、上海、天津、南京、北京等地也开展了这方面的热线电话咨询工作，积累了一些经验和取得了一定的社会效益。如上海的心理健康热线在 1990~2001 年 11 年间共处理各类电话咨询 6.8 万余人次，处理自杀企图来电者千余例次，由于及时予以干预，帮助和支持，避免了自杀危机的发生，在自杀的社会和心理预防方面作出了一定的贡献。

具体的危机干预步骤一般采用 6 步法：

第一步：确定问题。从病人的角度确定和理解其所认识的问题。如果医务人员所认识的危机境遇并非病人所认同的，那么帮助的干预策略和付出的努力可能会失去重点，甚至对病人而言没有任何价值。其中所应用的核心技术为倾听，包括同情、理解、真诚、接纳，以及尊重。

第二步：保证病人安全。在危机干预过程中，保证病人安全作为首要目标，这是非常必要的。简单来说就是对自我和对他人生理和心理危险性降到最小可能性。虽然将保证病人安全放在第二步，但在整个危机干预过程中都应该将这点作为首要的考虑。

第三步：给予支持。强调与病人沟通与交流，不要去评价病人的经历与感受是否值得称赞或批评，而是提供这样一种机会，让病人相信“这里有一人确实很关心你”。换句话说，医务人员必须无条件地以积极的方式接纳所有的求助者，不在乎报答。

第四步：提出并验证可变通的应对方式。应该从多种不同途径思考变通的方式来帮助病人，而非死路一条，如：① 环境支持：提供帮助的最佳资源，让病人知道有哪些人现在或过去能关心自己；② 应对机制：即病人可以用来战胜目前危机的行动、行为或环境资源；③ 积极的、建设性的思维方式：可用来改变自己对问题的看法并减轻应激与焦虑水平。如果能从这三方面客观地评价各种可变通的应对方式，就能够给感到绝望和走投无路的自杀企图者以极大的支持。

第五步：制定计划。计划的制定应该与求助者合作，让其感到这是他自己的计划，这一点很重要。计划应该根据病人的应对能力，着重在切实可行和系统的帮助其解决问题，如使用放松技术消除其紧张焦虑。

第六步：得到承诺。多数情况下，这一步比较简单，即让病人复述一下计划：“现在已经商讨了你计划要做什么，下一步将看你如何表达自己的愤怒或抑郁情绪。请跟我讲一下你将采取哪些行动，以保证你不发脾气或不再绝望。”在结束危机干预前，医务人员应该从病人那里得到诚实、直接和适当的承诺。

一般经过4~6周的危机干预，绝大多数的危机当事者会渡过危机，情绪症状得以缓和，此时应及时中断干预性治疗以减少依赖性。在结束阶段，应该注意强化新习得的应对技巧，鼓励当事者在今后面临或遭遇类似应激或挫折时。

归纳起来说，危机干预实际上是起一根“拐杖”的作用，即帮助和支持那些心理失衡的抑郁绝望病人，一旦他们能学会自我解决和处理问题的技能，并能举一反三地来调整心理失衡状态，提高自我的心理适应和承受能力，就应该让他们“扔掉拐杖”，独立地面对生活。

### （三）解决问题的技术

许多自杀者之所以选择自我结束生命是因为悲观绝望、不能面对危机和解决问题，因此，帮助病人解决问题往往是危机干预中提倡的最有效手段之一。具体方法为：① 了解和澄清问题的性质，并列出现所有问题；② 让病人挑选出其中的一个问题；③ 帮助病人考虑各种可能的方法来解决这一问题，列出各种可能的方案，最好是写下来，然后病人挑选最可能实施和成功的方案；④ 病人付诸行动来执行；⑤ 评价做的结果。如果病人问题解决了，选择下一个要解决的问题。如果病人问题没有解决，帮助他回顾复习各个环节和提高在下次解决问题过程中的成功几率。在治疗的整个过程中，鼓励病人独立地确立问题和独立地解决问题，以便突出对未来问题的解决策略和处理目前困难的技巧。这种形式的问题解决方法每次30分钟，一般4~8次便可，主要取决于问题的数量和复杂程度。

### （四）预防自杀的措施

WHO和联合国已经提出有关自杀预防工作策略与目标的草案，并且国际上已有一些国家颁布和实施了国家自杀预防策略。WHO还出版了一系列如何预防精神卫生和一般医疗机构、学校、监狱等自杀事件的专著，以及指导传媒如何报道自杀。

简单来说，自杀预防工作的策略中心不外乎医疗保健和一般社区人群指导两方面：

#### ① 医疗保健方面

（1）改进医疗保健服务设施。

（2）提高精神障碍诊断识别率，如抑郁障碍、精神病、酒和药物滥用等，以及人际、心理

社会应激因素。

(3) 提高医疗工作者的意识,重视自杀预防和关注精神障碍。

(4) 给予精神障碍病人、自杀企图者和有心理应激病人适当的治疗、随访和康复。

(5) 靶人群的预防和教育,包括病人及其亲属、医疗保健人员、政府决策者,以及医疗管理人员。

②公共卫生方面与一般社区人群指导

(1) 有关政策的宣传推广,如社会福利、精神卫生法教育等。

(2) 通过普及教育提高认识,如认识自杀预防的意义,认识贫困、失业等所致的长期心理社会应激,认识精神卫生的重要性(为人父母、融洽的人际关系、良好的学校和工作环境、健康的睡眠和饮食习惯、远离毒品)等。

(3) 消除社会生活中对自杀预防和精神障碍的偏见。

(4) 媒体在宣传报道自杀新闻中所应承担的责任与义务,注意避免不必要的负面影响。

(5) 靶人群的预防和教育,包括普通公共机构,如学校、厂矿企业、机关工作单位、居民社区等。

(季建林)

## 附 自杀的评估及干预(供社区精神卫生服务人员使用)

虽然抑郁或双相障碍病人比其他精神障碍或内科疾病者更多出现自杀,但许多人在一生中曾经出现过自杀的观念。双相障碍病人的自杀率为 9% ~ 60%,平均 19%(不同的研究自杀率不同)。抑郁和双相障碍病人的自杀率没有明显差异。

社区中自杀的干预可有两个主要资源:一是全科医生,应掌握控制急性自杀意图的技能和方法;二是社区精神卫生服务机构,应具备救援有自杀企图者的紧急处置措施。建议社区一般服务人员也要熟悉相关知识和技能,至少能辨别具有自杀动机的人群,及时阻止悲剧的发生。

### 一、当怀疑病人有自杀观念时应如何处理

当怀疑所治疗的病人有自杀观念时,预防是处理自杀的最好方式。可不用回避地同病人谈论自杀问题。谈论自杀问题并不会使病人更想去自杀。事实上,提出自杀并给病人一个讨论此话题的机会,病人可能会意识到自杀并不是最好的解决问题的方法。同病人讨论有关他(她)的想法和感觉时,不威胁、不评判并能产生“投情(神入)”非常重要。同时,医生应该给病人自由和直率的谈话机会。下面列出了一些当你怀疑病人有自杀观念时提出的问题(摘自 Frenow等,1990):①你有没有感到这几天情绪低落?②在有这种感觉时有没有自杀的念头?③这种想法什么时候出现的?④你可能想对自己做些什么?⑤你有没有实施这些想法?⑥这些想法多久出现一次?⑦你最近一次有这种想法是什么时候?⑧有没有想过除了自杀以外还伤害其他人?⑨最近有没有想过特别的自杀方式?⑩有没有为实施它们做准备(如搞些药/买枪)?⑪有没有打算什么时候去什么地方自杀?⑫有没有计划如何处理你的财产或给人留下什么遗书,比如便条或遗嘱?⑬有没有想过你的死会给亲人和朋友带来什么影响?⑭是什么阻止了你采取进一步行动?⑮你对仍然活着有什么想法?⑯现在什么样的帮助能使你处理自己的问题会感到轻松些?⑰讨论这些情况你有何感受?

### 二、制定干预计划

当注意到病人企图自杀或刚从自杀观念中解脱时,重要的是制定一个干预计划帮助病人安全度过这一危险时期。下面是制定计划的建议:①保证给予病人适当的监护或紧急时可立刻送入住院;②不能让病人单独呆着;家属或朋友可提供合适的监护;③保证病人 24小时内得到适当的临床护理;④熟悉周围最近的急诊设施,值班人员,全科医生,专职医生,要想到电话救助,在醒目处应留下多个供联系的电话号码,以备有些电话打不通时多一种选择;⑤鼓励病人主动向长辈或同事咨询;⑥取走所有可来自杀的物

品,如药(化学物品)、车(拿走钥匙)、刀、绳及其他利器;⑦如果病人需要服药,只留很少量让他(她)自己保管;⑧对病人的病情进行全面、细致的评估;⑨同病人建立治疗关系;⑩倾听病人述说时,采取不评判、不指责、抱理解和中允的态度很重要;⑪努力延迟病人自杀的冲动,例如:同病人作一个“约定”,由他承诺在约定(较短)的时间内暂不要自杀;当其已处于自杀边缘时,也可给病人其他一些应对方法,如:建议病人可找人谈谈,告知某个值得信赖的家属或朋友,与医生联系或拨打紧急救助热线等;⑫对突如其来的问题尽量使之淡而化之,鼓励病人抱“一切都会好起来”的乐观态度;⑬让病人学习有条理解决问题的技巧;⑭环境干预,包括:教会家庭成员如何关爱病人,有序解决隐患,鼓励发挥家庭、朋友、媒体等非医疗系统支持网络的作用,鼓励动用社会资源(如紧急热线、民警、社区医疗中心),帮助病人解决与他人暂时的冲突,帮助病人有计划、有规律地安排治疗阶段和巩固阶段的时间。

### 三、进行全面的评估

在仍有高度自杀危险期间,对自杀未遂者进行评估的目的是:弄清楚引起情绪低落或自杀想法的潜在问题,评估自杀企图或行为的严重程度,确定在近期发生自杀的危险度,弄清什么样的帮助最恰当,病人能否接受该种帮助?表4-32列出进行评估性会谈的建议:

表4-32 自杀企图或行为严重程度评估的医学会谈程序和提纲

建立良好的关系:介绍你自己,并说明面谈的目的

了解自杀企图、计划或行动

▮了解自杀未遂前48小时内发生的与此事有关的各种细节

▮探究自杀行为或计划的相关问题:原因、方式、计划的程度、行动地点,自杀提示、期望的伤害程度,未遂后的行动,是否饮酒,被及时制止或救活的可能性,要求死亡的程度,对活着的感觉

▮了解以前自杀未遂的情况

了解病人目前的困难

▮问题的性质,持续时间,导致自杀想法的近期变化

▮检查抑郁或其他精神障碍的症状表现

▮心理和躯体问题:同配偶、家庭成员、同事、同学或朋友的关系;饮酒过度;物质滥用或性虐待;经济或法律困难,住房,脱离社会,丧失亲人或其他可能的丧失

相关背景的询问

▮个人史和家族史

▮一贯的性格特点

▮平常的应对方式

▮习惯求助的应激支持资源(如家庭、朋友、医生、治疗师)

▮同病人一起列出目前最重要的问题

▮需要怎样的帮助?

▮需要什么帮助以及怎么帮助病人才会接受?

▮还需要与谁面谈,如配偶、孩子?明确他们是否愿意监护自杀未遂的病人?

签订医疗协约

同意治疗方案,要把方案写下来,并且双方签订协约,包括来访频率及时间、要解决的问题、还有谁参加、紧急情况下如何做等

### 四、自杀危险预测的若干要点

下面的SUICIDAL字母缩略是评估自杀时若干危险因素的简单记忆方式:

S——SEX(性别):女性比男性有更多的自杀企图,而男性比女性有更多的自杀成功。

SIGNIFICANT OTHERS(重要的相关人):单身、离异或丧偶比那些结婚者更容易有自杀企图。生活孤独易使自杀危险增加。让其照料孩子是一种保护因素。

STRESSFUL LIFE EVENTS(应激性生活事件):丧失亲人、经济问题、失业都可能引起自杀危险增多。

U——UNSUCCESSFUL ATTEMPTS(尝试失败):过去自杀尝试的失败使将来的尝试更易成功。



UNEMPLOYMENT(失业):失业或退休与自杀危险升高有关。

UNEXPLAINED IMPROVEMENT(无法解释的好转):临床症状无法解释的好转,可能提示自杀,常常是已下决定自杀的表现。

I——IDENTIFICATION(认同):一些病人认同家庭中其他自杀成员的情况,成为易选择自杀因素。

CI——CHRONIC ILLNESS(慢性疾病):慢性疾病或最近发作的严重疾病,无论是精神疾病还是内科疾病,都增加自杀成功的危险。抑郁、双相障碍和急性精神分裂症都有高度危险性。

D——DEPRESSION(抑郁):抑郁、绝望、失败和敌意都有自杀危险。

DECISION(决定):很可能决定将来再自杀。

A——AGE(年龄):一般而言,年龄越大,自杀危险越大(但老年女性可能例外)。

ALCOHOL(酒精):酒精或其他物质滥用常易导致自杀成功。

AVAILABILITY(有效性):有效的武器,尤其是枪,常有高度危险。

L——LETHALITY(致命性):以往自杀企图的致命性。枪击、上吊和从高处跳下一般比服药或割腕更易致死。

但是,很难准确估计谁想自杀谁不想自杀。如果病人对上一次自杀没有成功感到很遗憾,则意味着近期他将再次采取自杀行为。并不是所有的病人都承认自己有自杀想法或企图。事实上,病人对自杀问题非常谨慎,因害怕计划受挫而很少告诉他人。

## 五、自杀人群的特殊问题

总有些人比其他入更难以帮助。下面将讨论可能遇到的特殊问题。

### (一) 拒绝交谈的病人

病人可能拒绝谈论他们以前的自杀企图或目前的想法、计划,是因为他们可能:担心会被阻止自杀,对以前的自杀想法或自杀未遂感到尴尬和遗憾,害怕被戴上“精神病”的帽子,担心被送往医院,怀疑会谈不被保密,他们可能是对立的或受操纵的。

病人自然知道自杀会被阻止,但当医生确定病人有急性自杀企图时,秘密便不再重要。当发觉病人有高度的自伤危险且不愿接受帮助时,有必要把情况告诉精神科医生或全科医生,将病人置于精神卫生机构中治疗。

关于拒绝交谈的其他原因,医生可以消除病人对求助愿望及交谈秘密外泄的顾虑。不随便评判的态度特别重要。如果病人勉强可以交谈,有助于保证病人万一改变他(她)的想法时,知道如何与医生合作。通过随访信件经常提醒病人寻找帮助也非常重要。

### (二) 反复有自杀企图的病人

这种病人常感到孤独或寂寞,试图引起他人注意。他们可能缺乏合适的应对技巧。事实上,近期刚刚出院的病人可能增加再次自杀的危险性。但不管病人企图自杀的原因如何,医生对他们的任何想法都要认真对待。很重要的一点是:医务人员应该记住病人处于悲痛之中,他们可能缺乏如何应对自己感情的有效方法。医务人员需要鼓励病人去学习更多适当的技巧,如有条理的处理问题,在问题变得很严重以前寻求帮助等。

### (三) 自杀未遂后的内科并发症

病人自杀未遂后其躯体健康状况需要密切监测。所有的医生都应明白,一些看上去危险小的方式可导致严重并发症。例如:过量服用扑热息痛等似乎无害的药也可发生中毒,并且会导致肝衰竭而死亡。不幸的是,许多过量服用药物的病人并不是真的想死,而是为了引起他人的关注。结果弄假成真,如此死去就太遗憾了。

### (四) 饮酒问题

许多有自杀企图的病人都有酗酒问题,这些病人可能也不情愿承认这一事实。Mayfield等对精神障碍病人群的研究表明,可以用4个简单的问题确定大部分有酗酒问题的人。尽管这一筛选工具不能说完全可靠,但下列问题中若两个以上回答肯定,那么有酗酒问题的正确判断率达81%,而误诊率只有11%。如

果能排除病人精神病和脑器质性疾病,则辨别酒精滥用者的正确率可进一步提高。可试用“酗酒筛选简易问卷”中的提问:

1. 你是否曾感到需要戒酒?

2. 有没有人因批评你喝酒而令你讨厌?

3. 你是否感到喝酒不好或感到内疚?

4. 你是不是早晨起床后第一件事是喝点儿酒以稳定你的神经或消除醒后的不适感?

如果有两个以上的肯定答案,就很有必要同病人认真讨论一下酒精滥用问题,并且合适的话应给他适当的药物或进行戒酒治疗。

### (五) 绝望

自杀企图常与绝望感有关。确定病人对未来的想法建立其对于改善目前境况的信念非常重要。如果病人相信不太可能会有积极的改善,医生可能要通过保证他能做一些事,也可通过教授怎样有条理地解决问题的方式,来帮助他恢复信心。医生还要注意提示目前抑郁的其他症状。必要时转诊到专科医生处。

### (六) 抗抑郁药

抗抑郁药服用数天或两周后,抑郁情绪症状开始减轻。但与抑郁状态相关的精神运动性阻滞在情绪改善前就开始减轻。故一段时期内病人虽仍有严重的抑郁,但运动能力已比较活跃。在这一时期常有許多病人采取自杀。所以,如果病人刚开始用抗抑郁药并在社区中接受治疗,其家属或看护者必须密切监护病人,避免病人有独处机会。让病人了解抗抑郁药起效时间也很重要,开始时病人可能只注意到药物不良反应,很有用的是向病人解释:出现这些副作用意味着药物开始起作用了。

### (七) 老年人

老年人群的自杀率比其他组要高,且老年人常用较致命的自杀方式。他们很少谈论自杀想法,趋于沉闷,自杀念头秘而不宣、深藏不露,可源于一些消极生活事件的积累(如长久的痛苦或失去亲人)。预防自杀的有效方法是使病人忙碌和参与各种活动,给其充分的时间来谈论他们的问题和自杀想法,增加解决问题的能力,从而提高信心和应对能力。

(朱紫青)

## 第八节 用循证医学的观点来评价抗抑郁药的疗效

在长期传统的临床医疗实践中,医生往往根据经验、直觉、基础理论或动物试验结果的推理,或零散的、非系统的人体研究结果诊治病人。由于临床研究证据产生的困难以及一线临床医生得到最新研究证据的困难性,加之人们辨别证据质量的能力有限,一些真正有效的疗法长期得不到推广,一些无效甚至有害的疗法却广泛使用,高额的医疗费用换来的往往是尚没有证据证明有效的疗法。

### 一、循证医学的概念

循证医学(evidence based medicine, EBM)是寻求、应用证据的医学,临床医生自觉、明确、审慎地将现有的最佳证据应用于处理病人的决策之中。同时,结合临床医生的个人专业技能和多年临床经验,考虑病人的权利、价值和期望,将三者完美地结合以制定出病人的最佳治疗措施。其核心思想是:在临床医疗实践中,对病人的诊治决策都应尽量以客观的科学依据结果为证据。

最佳研究证据主要指临床研究证据,特别是以病人为中心的关于诊断、预后、治疗、预防及康复等方面的高质量临床研究证据(虽有时也用基础研究证据)。新的研究证据往往会纠正旧的结论并代之以更加真实和准确的结论;临床经验是医生长期积累的对个体病人的诊断和治疗反应的经验;病人的选择指病人对诊断和治疗方案的特殊选择和需要,因为每个病人可能有不同的选择。当这三方面恰当结合时,病人和医生就形成了诊治联盟,从而使病人获得最佳的临床预后和生活质量。

## 二、循证医学兴起的背景

20世纪80年代以来,许多大样本随机对照试验(RCT)结果发现,一些理论上应该有效的治疗方法实际上无效或害大于利。而另一些似乎无效的治疗方法却被证实利大于害,应该推广。由鉴于此,1992年加拿大McMaster大学的Sackett及同事在长期的临床流行病学实践的基础上正式提出了循证医学的概念。同时在英国牛津,Chalmer及同事们在10多年准备工作的基础上,为循证医学实践提供了有效方法——系统评价(systematic review, SR),其中包括采用Meta分析(Meta-analysis,有人译为荟萃分析)的Cochrane协作网(网址:www.cochrane.org)工作。国内精神科领域已有学者介绍该协作组织及其循证医学的概念。目前循证医学正在迅速发展,其理论和实践在深度和广度方面不断扩展,已遍及临床治疗的各个领域,有学者预测它将成为21世纪临床医学的新模式。国内近期已出版了数本有关这方面的专著,如中外学者合著的《循证医学与临床实践》。

证据是循证医学的核心问题。临床研究者 and 应用者应尽可能提供和使用当前最可靠的、高质量的临床研究证据是循证医学的关键。循证医学中的证据主要指以病人为中心的人体研究证据,包括病因、诊断、预防、治疗、康复和预后等方面的研究。证据的质量分级按研究的质量及可靠程度可分为5级(可靠性依次降低):

第一级:按照特定病种的特定疗法收集所有质量可靠的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)后所作的系统评价(Meta分析)。

第二级:单个的大样本随机对照试验。以第一级和第二级2种依据可靠性最高。

第三级:有对照但未用随机方法分组。如:设计很好的队列研究、病例—对照研究或无对照。

第四级:系列病例观察。第三、四级可靠性较第一、二级低。

第五级:专家意见。由于受个人经验局限,这种相对可靠性最低。

在治疗方面,国际公认RCT和RCT的系统评价结果是证明某种疗法有效性和安全性最可靠的依据(金标准)。在没有这些金标准的情况下可依次使用其他级别的证据作为参考依据,但应明确其可靠性依次降低,当以后出现了更高级别的证据时就应尽快使用并取代过去证据。当然,最好是首先检索系统评价的证据,如果没有则查询单个随机对照试验。近年来许多学者推荐使用比印刷杂志传递信息更快的因特网和光盘等电子信息源,如PsycInfo, Medline等,其中在精神科领域专门开设了循证精神卫生在线(evidence-based mental health online)和出版了相关的杂志。

## 三、学习循证医学的必要性

### (一) 进行临床决策的前提

作为专业人员,我们想提供最好的治疗;作为病人,也想得到最好的治疗。了解一种干

预措施是否有效,对临床决策极为重要。然而,临床决策不仅仅是简单地将已发表的研究结果照搬到临床。医生要考虑病人是否与已报道的研究中的病例情况相似,考虑他们病人的要求,还要考虑医生本人对所要进行诊断、治疗措施的熟悉程度。

成功的临床决策是十分复杂的。学习循证医学的方法是进行临床决策的前提,做决策前要从不同来源获得信息,包括病人的临床资料(病史、体格检查、实验室资料)、病人的要求、医生的临床经验、外部的规定和限制以及科学的证据(见图 4-2)结合这些信息做出的临床决策在每时每刻都会有所不同,这主要依赖于信息及决策者。其中证据这一部分在过去的 150 多年来发生了巨大的进展性改变。

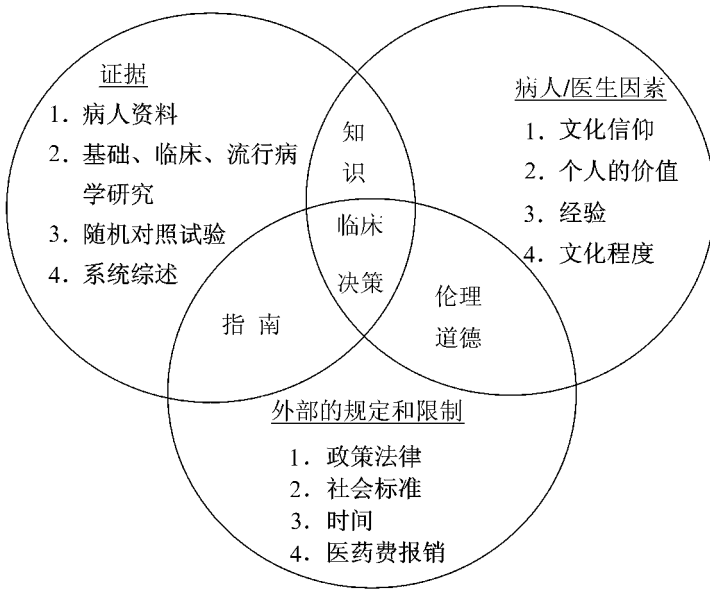


图 4-2 临床诊治决策三维模型

无论是从临床还是图书馆来的资料证据,在数量和质量上均比 150 年前发生了质与量的变化。自 20 世纪 40 年代第一个 RCT 发表至今,已有 10 万多个 RCT 的文章发表。随着更多更好的证据的发表,临床研究所得到的证据在医疗实践的决策中已日显重要。但是到何时某一证据可以强烈到改变原来的临床实践?仅仅涉及到少数病人的个别研究可能会因为抽样误差得出不正确的结论,从而导致不理想的决策。如何寻找合适的证据,怎样来评价现有的证据以及如何将证据用来解决病人的问题都需要进行学习。因此学习循证医学的方法对于做出正确的临床决策是十分重要的前提。

## (二) 寻找最好的证据

开展循证医学是为了寻找最好的证据用于临床实践。

**必要性** 随着医学科学的迅速发展,医疗实践也以十分迅速的速度在不断进步,每天均有许多医学论文发表,有许多新的科学的证据产生。层出不穷的临床科学证据,只有被临床医生熟知和应用,才能对疾病的诊治产生重大影响。但由于传统医学解决临床问题的局限性造成某些疗法虽有充分证据证明有效,却长期未被采用(例如心肌梗死的溶栓疗法在 20 世纪 70 年代已有多篇文献证实其有效,却在 20 世纪 80 年代末才被广泛应用)。另一些疗法根本无效,甚至有害,却长期应用(例如用利多卡因预防急性心肌梗死后的心律失

常)。以后者为例,从疾病的病理生理机制推测,心肌梗死者发生室性心律失常是猝死的重要危险因素,因此不少人认为有充分理由对急性心肌梗死者应用抗心律失常药物。但是RCT的结果证明虽然抗心律失常药物利多卡因可以抑制室性心律失常,但增加了病人的死亡率,对病人有害无益,RCT使我们得以正确评价现有某些治疗的疗效及不良反应。我们需要得到的最好证据并非是所有查阅到的文献内容的罗列,也不能满足于将作者认为正确的东西加在一起,而是要通过科学的评价和统计方法,将资料合并,得出综合分析的结果,这才是最好的证据。

**④可获得性** 虽然每天的临床工作需要正确的信息即科学证据来指导,却常常难以获得,大多数情况是没有时间查寻。有人统计,我们如平均每天读19篇新文章,需要一年时间才能将本领域的进展看完,而实际上许多人花在看书上的时间十分少。英国一家医院统计上一周没有阅读资料的人数比例(阅读15~60分钟)在主治医师大约30%,住院医生为15%,实习医生达75%。第二种原因是教科书知识陈旧,随着毕业后工作时间的延长,知识越来越老化,尤其是对新药的应用等。常规的继续教育项目对临床实践帮助不大,需要学的东西却不一定在继续教育项目中学到。第三个原因是手边杂志种类、数量有限,不知如何查到急需的必要信息。循证医学将帮助培养当代的医生通过不同的临床学习方法得到知识更新,一种是通过学习和掌握进行循证医学的方法,自己进行系统综述,为他人提供最佳证据。另一种是查寻他人进行循证医学研究的结果,加以应用。

实践证明,非常忙的临床医生只能将少量的宝贵时间用于阅读,循证医学的开展为有选择性、有效率的、针对自己病人的检索,并为评价、综合、使用提供了可能。

### (三) 实施循证医学的步骤

循证医学的实施步骤简言之包括三个方面,首先是找什么证据(如何提出临床问题);第二步是如何发现证据(如何决定所要寻找的资料来源及如何有效地使用它们);第三步是用这些证据做什么(如何迅速测定已找到证据的可靠性、正确性和可应用性,以及如何用于解决临床问题)。具体来讲可包括下面3个步骤。

**①确定一个需要回答的问题** 将在诊断、治疗、预防、预后、病因各方面的临床情况转换为一个可以回答的问题形式。这些问题包括:① 临床表现:如何正确获得和解决从病史及体检中得到的发现;② 病因:如何确定疾病的原因;③ 鉴别诊断:当考虑到病人临床病变的可能原因时,如何根据发生的可能性、严重性和可治疗性进行排队;④ 诊断试验:为了肯定或排除某一诊断,在考虑代诊断试验精确性、正确性、可接受性、费用、安全性的基础上如何选择诊断试验并解释其结果;⑤ 预后:如何估计病人可能产生的临床过程以及可能产生的并发症;⑥ 治疗:如何选择对病人有好处而无害处的治疗手段,从效果及花费来决定是否值得采用;⑦ 预防:如何通过确定和改变危险因素来降低疾病发生的机会,如何通过筛检早期诊断该病;⑧ 自我提高:如何保持知识更新,改进医疗技术,进行更好、更有效的临床实践。

**②寻找可以回答上述问题的最佳证据** 收集有关问题的资料:根据上述问题,采用各种手段包括上网、图书馆检索、会议资料和专家通信等。写下与需要回答的问题有关的最好的证据。

**③评价证据的正确性和有用性以及作用的大小和临床上实用性** 在评价时常根据证据性质分为5个等级,A级:设计良好的随机对照试验;B级:设计较好的队列或病例对照

研究 ;C级 : 病例报告或有缺点的临床试验 ;D级 : 个人的临床经验 ;E级 : 没有足够的证据以形成一种意见。

## 四、抗抑郁药的疗效评价

过去 20 年抗抑郁药的研制和临床应用研究取得了很大发展 , 目前有 20 余种各类抗抑郁药用于治疗抑郁障碍 , 并且都能取得一定疗效。因此 , 如何在众多的药物和文献中选择和客观评价药物的疗效并指导临床实践就显得尤为重要。循证医学所提倡的证据等级标准无疑是目前公认的比较科学和公正的评估手段 , 在美英等西方国家的疾病防治指南中已广为应用。

对于抑郁障碍的治疗与预后可以简单地用 5 个英文缩写字母“ R”来表示 : 抑郁障碍病人抗抑郁治疗改善有 3 个“ R” , 即有效( response, R)、临床治愈或缓解( remission, R)和临床痊愈或康复( recovery, R) ; 病人预后不好有 2 个“ R” , 即复燃( relapse, R)和复发( recurrence, R)。所谓有效是指抑郁症状( HAMD 评分)减分率至少达 50% ; 临床治愈是指抑郁症状完全消失( HAMD 评分少于 8 分) ; 康复是指完全恢复正常至少 6 ~ 12 个月。复燃是指病人未达临床治愈或未完全康复前症状出现反复(“死灰复燃”) ; 复发是指病人完全康复后数月里症状抑郁又出现(再一次发作)。因此 , 目前提出抑郁障碍治疗的目的急性期要达到临床治愈(因为研究提示临床治愈病人日后的复燃与复发率明显低于未达临床治愈的病人)、巩固期要预防复燃、维持或长期治疗要预防复发。

在众多经临床双盲随机对照研究和系统文献评价( meta-analysis)证实 , SSRIs SNRI 和 NaSSA 等新型抗抑郁药治疗抑郁障碍较安慰剂有效 , 与 TCAs 疗效相仿 , 但副反应明显减少 ; 即绝大多数的抗抑郁药物在各自抗抑郁疗效方面差异无统计学意义。根据已有的 RCT 研究资料采用系统评价仅发现和证实文拉法辛及其缓释剂(怡诺思)是目前在抑郁障碍急性期治疗中达到临床治愈率和有效率最高的抗抑郁药(平均较 SSRIs 各高 10 个百分点)。尤其是 M. Thase( Br J Psychiatry 2001; 178: 234 ~ 241)和 D. Smith( Br J Psychiatry 2002; 180: 396 ~ 404)的 2 篇最新系统分析( meta-analysis)研究分别收集了世界各地多中心 8 篇随机双盲对照(总样本数 2 000 余例)和 32 篇随机双盲对照(总样本数 5 000 余例)研究 , 进一步从临床证实了 5-HT 和去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂( SNRI)抗抑郁疗效优于单一受体或神经递质再摄取抑制剂的精神药理学理论假设。

当然 , 循证医学的发展历史毕竟很短 , 所提倡的系统评价方法仍有其不足 , 不能简单地将其结果照搬于临床 , 仍需临床医生结合具体的病例和自己的经验 , 以及实际工作情况综合地作出临床诊治决策 , 为病人提供最有效、最经济的治疗方案。

(季建林)

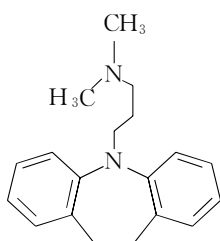
# 附录 各类抗抑郁药的品种介绍

## 一、三环类(Tricyclics)抗抑郁药和其他非选择性单胺再摄取抑制剂

米帕明 Imipramine

[别名] 丙咪嗪, Tofranil, Depramine, Imipranil, Deprinol, Inavate, Imipramin, Mipralin

[结构式] 5-[3-(dimethylamino)propyl]-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepine



Imipramine

[药代动力学] 口服易吸收,有首过作用。 $T_{max}$ 为1~4小时, $T_{1/2}$ 为19~24小时,酒精所致精神障碍者 $T_{1/2}$ 较短约11小时,有效血浓度150~225 ng/ml。血浆蛋白结合率90%。分布以脑、肾、肝中较多,脑中又以基底节中最多。由肝脏细胞色素(CYP)1A2、2C、2D6和3A4等催化代谢,生成活性代谢产物去甲米帕明、2-羟米帕明和2-羟去甲米帕明等,与葡萄糖醛酸结合后则失活。活性代谢产物与原药均可通过血脑屏障(BBB)、胎盘屏障,并从乳汁中排泄。本药70%从尿排泄,22%由粪便排泄。

[作用与用途] NE/5-HT再摄取抑制剂,主要阻滞突触前膜对NE的再摄取,以及阻滞M胆碱能受体、 $H_1$ 受体和 $\alpha_1$ 受体。前者可能与抗抑郁作用有关,后者则可能是副反应的原因。主要用于各种抑郁障碍,尤以内源性抑郁障碍疗效较好,但疗效出现较慢,需7~10天。本药对精神分裂症伴发的抑郁状态几乎无效。可使激动和焦虑性抑郁障碍恶化。亦可用于小儿遗尿症和注意缺陷多动综合征,以及治疗关节炎的疼痛、神经痛、大小便失禁、惊恐发作、恐怖状态及强迫症。

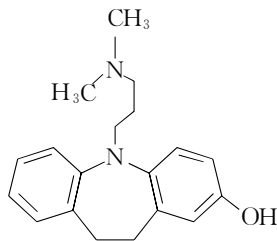
[剂量与用法] 口服:抑郁障碍开始25~75 mg/d,分2~3次口服。渐增剂量速度不宜快,最高可达300 mg/d。治疗期需4~6个月,以后可逐渐减量。遗尿症可睡前一次服12.5~50 mg。儿童多动症剂量为25~100 mg/d,分2次口服。

[制剂] 片剂:10 mg 12.5 mg 25 mg 50 mg 胶囊:50 mg 75 mg 100 mg

[不良反应与注意事项] 可引起口干、多汗、便秘、视力模糊、尿潴留或麻痹性肠梗阻,心电图改变、心率失常或心肌损害。少数病人可出现过敏或过度活跃,亦可诱发躁狂发作,偶致癫痫发作。孕妇服用可引起新生儿畸形,应禁用。严重心、肝、肾疾病,癫痫病人禁用。老年、青光眼、高血压病、前列腺肥大病人慎用。服药期间一般不能与MAOI、抗胆碱能药、升压药并用。

2-羟米帕明 2-Hydroxyimipramine

[结构式] 5-[3-(二甲基氨基)丙基]-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮杂<sub>7</sub>-2-OH



2-Hydroxyimipramine

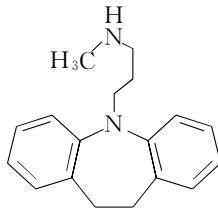
[药代动力学] 健康者  $T_{1/2}$  为 6~13 小时。

[作用与用途] 米帕明活性代谢产物之一, 有很强的抗抑郁作用。

去甲米帕明 Desipramine

[别名] Pertofran Pertofrin, Pertylyl Norpramin

[结构式] 5-[3-(二甲基氨基)-10,11-二氢-5H-二苯[ b, f]氮杂<sub>7</sub>]



Desipramine

[药代动力学] 口服易吸收,  $T_{1/2}$  为 14~76 小时, 健康者  $T_{1/2}$  约  $21.5 \pm 6.2$  小时。血浆蛋白结合率 73%~92%。有效血浓度 50~150 ng/ml。主要经肾脏排泄。

[作用与用途] 米帕明的主要活性代谢产物之一, NE 再摄取抑制剂, 抑制 5-HT 再摄取作用较弱。抗抑郁作用较强, 用药后一周可显效, 用于各种抑郁障碍和注意缺陷障碍。

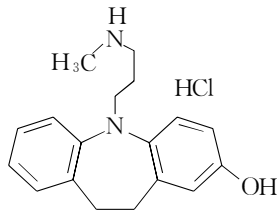
[剂量与用法] 口服: 每次 25mg, 每日三次。逐渐增量, 最高 200mg/d, 维持量 100mg/d

[制剂] 片剂: 25mg

[不良反应与注意事项] 有口干、食欲不振、恶心、呕吐、疲倦、多汗、眩晕、视力模糊、便秘、失眠、震颤、抽搐、共济失调、尿频、心动过速、皮疹等。

2-羟去甲米帕明 2-Hydroxydesipramine

[结构式] 5-[3-(二甲基氨基)丙基]-10,11-二氢-5H-二苯[ b, f]氮杂<sub>7</sub>-2-OH



2-Hydroxydesipramine

[药代动力学] 健康者  $T_{1/2}$  为 12~33 小时。

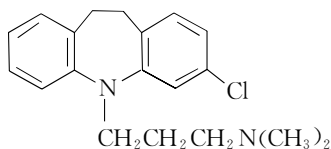
[作用与用途] 米帕明或去甲米帕明的活性代谢产物。去甲米帕明与抗精神病药联合应用可降低本药比例。



## 氯米帕明 Clomipramine

[别名] 氯丙咪嗪, Anafranil Retard Hydiphen

[结构式] 3-氯-5-[3-(二甲氨基)丙基]-10,11-二氢-5H-二苯[b,f]氮杂\*



Clomipramine

[药代动力学] 口服易吸收,  $T_{max}$  约 4 小时。  $T_{1/2}$  为 17 ~ 28 小时, 平均 21 小时, 血浆蛋白结合率 97.6%。 在肝、肾、肺中蓄积。 服 25 mg, 每日 3 次, 次晨血药浓度 51 ~ 113 ng/ml, 有效血药浓度 250 ~ 700 ng/ml, 活性代谢产物为去甲氯米帕明。 药物约 2/3 呈水溶液结合物形式在尿中排泄, 1/3 由粪便排泄。 原药在尿中排泄量不到所给剂量的 1%。

[作用与用途] 5-HT/NE 再摄取抑制剂, 主要抑制突触前膜对 5-HT 再摄取。 适用于各种抑郁障碍和抑郁状态, 也是强迫性神经症的首选药物。 某些严重抑郁障碍病人开始可静滴, 显效后再口服维持。 也用于恐怖症、焦虑症、惊恐发作、慢性疼痛等。

[剂量与用法] 口服: 开始 25 ~ 75 mg/d, 可渐增至 75 ~ 100 mg/d, 最大量不超过 300 mg/d。 老人从 10 mg/d 开始, 可渐增至 50 ~ 100 mg/d。 静脉滴注 50 ~ 75 mg/次, 用 250 ~ 500 ml 葡萄糖液稀释 1.5 ~ 3 小时内滴完, 每日一次, 最大不超过 200 mg/d。 肌肉注射: 每次 25 mg, 每日 1 ~ 2 次, 最高 100 ~ 150 mg/d。

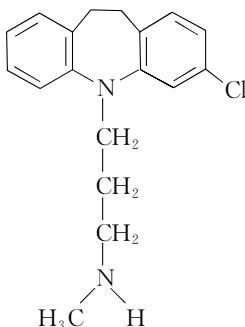
[制剂] 片剂: 10 mg 25 mg 针剂: 25 mg/2ml

[不良反应与注意事项] 常见有口干、眩晕、疲倦、视力模糊、便秘、体位性低血压、排尿困难等。 少数可有心律不齐、传导阻滞、心电图改变。 偶有一过性谷丙转氨酶 (GPT) 升高、皮肤过敏反应、循环系统疾病、淋巴结肿大、青光眼、前列腺肥大等。 不宜与 MAOI 抗胆碱能药并用。

## 去甲氯米帕明 Norclomipramine

[别名] 去甲氯丙咪嗪, Declomipramine, Desmethylclomipramine

[结构式] 3-氯-10,11-二氢-5-[3-(甲基氨基)丙基]-5H-二苯[b,f]氮杂



Norclomipramine

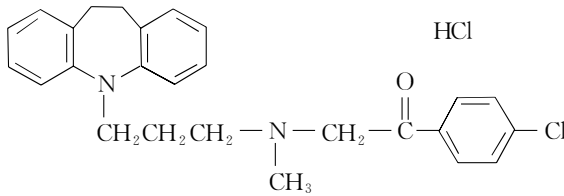
[作用与用途] 氯米帕明的 N-去甲基代谢产物, 有抗抑郁作用。 进一步去甲基成双去甲氯米帕明。

[参考文献] Mavissakalina M, Jones B, Olson S, et al: Psychopharm Bull 26(1): 119 1990

## 洛非帕明 Lofepramine

[别名] 洛咪嗪, Lopramine Tymelyt Timelit, Deprimyl Emdalen Ganamil Ganonil

[结构式] 4-氯-2-[3-(10,11-二氢-5H-二苯[ b, f ]氮杂[ 5- y ]丙基)-甲基氨基]乙酰苯酮



Lofepramine

[药代动力学] 口服易吸收,  $T_{1/2}$  约 5 小时。有首过作用, 在肝脏代谢, 最初生成去甲米帕明, 进一步代谢途径有羟基化、N-氧化及结合反应。主要以代谢产物形式从尿中排泄。

[作用与用途] 抗抑郁疗效与米帕明相似但副反应较少。用于各种抑郁障碍。

[剂量与用法] 口服: 治疗量 100 ~ 200 mg/d, 分 2 次服。

[制剂] 片剂: 10 mg 35 mg 70 mg

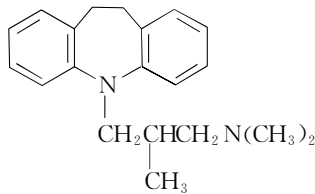
[不良反应与注意事项] 与米帕明相似, 但镇静与抗胆碱能不良反应轻。

[参考文献] Katona CLE, Abu-Saleh MT, Harrison DA, et al: Br J Psychiatry 166/ JAN: 80 1995

### 三甲米帕明 Trimipramine

[别名] 三甲丙咪嗪, 曲米帕明, Sumontil Stangyl Herphonal, Stangyl Tydamine

[结构式] 5-[3-(二甲基氨基)-2-甲基丙基]-10,11-二氢-5H-二苯[ b, f ]氮杂[ 5- y ]丙基(氢)酞酸二氢盐或酒石酸盐



Trimipramine

[药代动力学] 口服易吸收,  $T_{1/2}$  为 8 小时。血浆蛋白结合率较高。主要代谢产物在尿中排泄。

[作用与用途] 5-HT/NE 再摄取抑制剂。抗抑郁作用与米帕明相仿, 但抗胆碱、抗组胺和镇静作用较强。适用于各种抑郁障碍、顽固症及胃肠道不适治疗。后者的机制可能与抗胆碱能作用减少胃酸分泌有关。

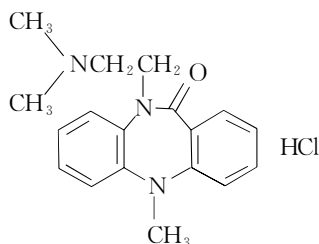
[剂量与用法] 口服: 开始 75 mg/d, 分 2 ~ 3 次服, 递增至 150 mg/d。严重抑郁障碍可达 200 ~ 300 mg/d。肌肉注射: 25 ~ 50 mg/d, 每日 2 ~ 3 次。青少年、老年人酌减。

[制剂] 片剂: 25 mg 50 mg 100 mg 针剂: 25 mg/ml 胶囊: 50 mg

### 二苯西平 Dibenzepine

[别名] 二苯氮䓬, Noveril Retard Noveril, Ecatril Needit

[结构式] 10-[2-(二甲基氨基)乙基]-5,10-二氢-5-甲基-11H-二苯并[ b, e ][ 1,4 ]二苯氮杂



Dibenzepine

[药代动力学] 口服后  $T_{1/2}$  约 4 小时。

[作用与用途] 选择性 NE 再摄取抑制剂。对  $H_1$  组织胺受体有高亲和性。用于抑郁障碍。

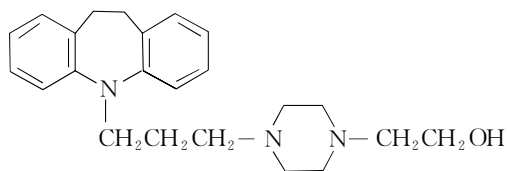
[剂量与用法] 口服：治疗量 240 ~ 720 mg/d 也可静脉给药。

[制剂] 片剂：40mg 80mg 120mg 240mg 针剂：120mg/6ml

### 奥匹哌醇 Opipramol

[别名] 因息顿羟乙哌醇, Insidon, Ensidon

[结构式] 4-[3-(5H-二苯并[b, f]氮杂\* - 5 呎)丙基]-1-哌嗪-乙醇



Opipramol

[药代动力学]  $T_{1/2}$  6 ~ 24 小时。

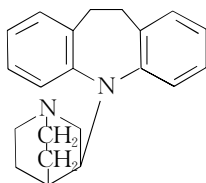
[作用与用途]  $\sigma$  受体的高亲和性配体。有镇静、稳定和和提高情绪作用,非选择性抗抑郁药,可能也有抗缺血作用。据报道活体试验提示与 NMDA 有相互作用。

[制剂] 片剂：50mg

### 喹纽帕明 Quinupramine

[别名] Kevopril, Kinupril, Quinuprine

[结构式] 5-(3-喹核醇)-10,11-二氢-5H-二苯并[b, f]氮杂\*



Quinupramine

[药代动力学] 健康者  $T_{1/2}$  约 30 小时。

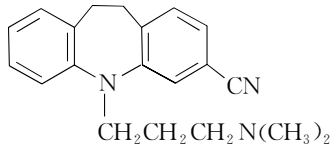
[作用与用途] NE/5-HT 摄取抑制剂。对 M 受体有高亲和性。用于各种抑郁障碍。

[制剂] 片剂：2.5mg 7.5mg

### 氰帕明 Cianopramine

[别名] Cyanopramine

[结构式] 5-[3-(二甲基氨基)丙基]-10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-3-碳腈



Cianopramine

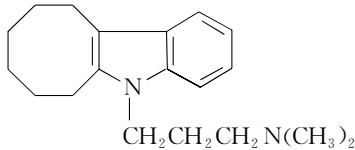
[药代动力学] 起效慢,持续时间长, $T_{1/2}$ 长。

[作用与用途] 5-HT和NE摄取抑制剂。

伊普吲哚 Iprindole

[别名] 依平多,依品多,胺丙吲哚,Pranindole Prindol

[结构式] 5-[3-(二甲基氨基)丙基]-6,7,8,9,10,11-六氢-5H-环辛[b]吲哚



Iprindole

[药代动力学] 健康者 $T_{1/2}$ 约52.5小时。

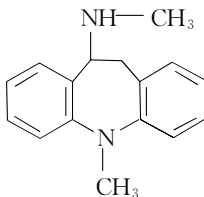
[作用与用途] 用于治疗内源性抑郁障碍和更年期抑郁障碍。不影响NE或5-HT摄取。似乎在5-HT系统和NE系统间发挥联系功能,这一作用不依赖于对本药对 $\beta$ 能系统的激动作用。

[制剂] 片剂:15mg 30mg

美他帕明 Metapramine

[别名] Tinaxel Rodostene

[结构式] 10,11-二氢-5-甲基-10-甲基氨基-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬



Metapramine

[药代动力学]  $T_{1/2}$ 约7小时。

[作用与用途] 增强NE更新而不抑制其摄取。初步研究用于抑郁障碍。

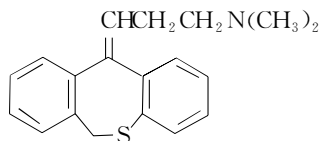
[剂量与用法] 口服:治疗量200~600mg/d 注射:75~150mg/d

[制剂] 片剂:50mg

多硫平 Dothiepin

[别名] 二苯噻庚英, Dosulepin Prothiaden Protiaden Idom Xerenal Hamomed Northiaden

[结构式] N,N-二甲基-二苯并[b,e]噻庚英-11(6H)亚基-1-丙胺盐酸盐



Dothiepin

[药代动力学] 健康者口服  $T_{1/2}$  为 18.5 ~ 21.5 小时。

[作用与用途] NE 和 5-HT 再摄取抑制剂。与 medosulepine 和 dethiadene 有关。试用于重性抑郁障碍,也用于疼痛的辅助治疗。反异构体有抗抑郁作用。

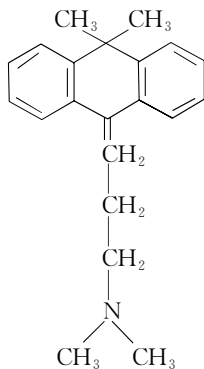
[剂量与用法] 口服:治疗量 75 ~ 150 mg/d

[制剂] 片剂: 25mg 75mg

美利曲辛 Melitracen

[别名] Dixeran, Trausabun, Melixeran, Deanxi 黛力新每片含美利曲辛 10mg 和三氟噻吨 0.5mg

[结构式] 9,10-二氢-N,N-二甲基-10,10-二甲基萸-9(10H)亚基-1-丙胺



Melitracen

[药代动力学] 溶出吸收迅速,约 3.5 小时达到血浆高峰浓度,  $T_{1/2}$  约 19 小时。主要经肝脏代谢。代谢后大部分经尿排出,小部分经粪便排泄,只有少量通过胎盘及乳汁分泌。

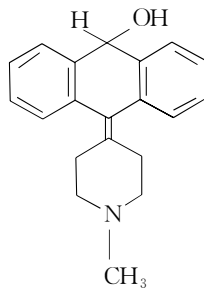
[作用与用途] 可以抑制突触前膜对去甲肾上腺素及 5-HT 的再摄取作用,提高突触间隙中单胺类递质的含量。可用于治疗内源性抑郁障碍、焦虑症状和神经症。与小剂量三氟噻吨合用即黛力新,可明显加强其对去甲肾上腺素的再摄取作用。同时两药合用可在副作用上相互拮抗。三氟噻吨可明显削弱其抗胆碱能作用。此外体内及体外试验表明,黛力新对组胺受体有一定的拮抗作用,并且还有镇痛、抗惊厥作用。但抗精神病作用。合用三氟噻吨的黛力新,可用于各种神经症多种焦虑、抑郁状态、自主神经功能紊乱及顽固性和慢性疼痛。

[制剂] 片剂: 10mg 25mg

丹尼曲辛 Danitracen

[别名] 氢羟甲哌萸

[结构式] 10-(1-甲基-4-亚哌啶基)-9,10-二氢-9-萸



Danitracen

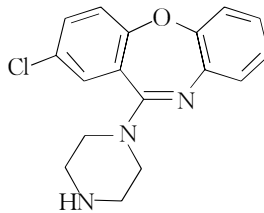
[作用与用途] 抗抑郁药中枢 5-HT拮抗剂。药理作用不同于其他 TCA。

[剂量与用法] 口服：治疗量很低 约 3mg/d 用药后第 2~4天起效。

阿莫沙平 Amoxapine

[别名] 异戊塞平, 氯哌氧<sub>※</sub>, Demolox Defangl A sendis, A sendine Omnipress Moxadil

[结构式] 2-氯-11-(1-哌嗪)-二苯并[ b, f][ 1,4]并氧氮<sub>※</sub>



Amoxapine

[药代动力学] 口服易吸收。服 50 mg,  $T_{max}$ 为 1~2小时,  $C_{max}$ 为 31.3 ng/ml  $T_{1/2}$ 为  $\alpha$ 相 5小时,  $\beta$ 相 65小时。服药 7天可达稳态血浓度。有效血浓度 25~600 ng/ml 组织浓度约高于血浓度 10倍。血浆蛋白结合率 90%。主要在肝脏代谢, 活性代谢产物为 7-羟基阿莫沙平和 8-羟基阿莫沙平。  $T_{1/2}$ 分别为 6.5小时和 30小时。可由乳汁分泌, 主要以葡萄糖醛酸的结合形式由尿排泄。

[作用与用途] NE/5-HT再摄取抑制剂。阻滞突触前膜 NE的再摄取, 与米帕明相近。但阻滞 5-HT再摄取作用很弱。对 5-HT<sub>2</sub>受体和 DA受体有阻滞作用。抗胆碱能作用比米帕明弱。有较强的抗抑郁和精神振奋作用。亦有催眠作用、降温作用。起效快, 约治疗一周起效。适用于各种抑郁障碍, 尤宜于伴有严重淡漠和轻度焦虑的内源性抑郁障碍。疗效与米帕明和阿米替林相似。也有报告用作抗精神病药, 推测对精神病性抑郁障碍疗效较好。

[剂量与用法] 口服：开始 25~75 mg/d, 分 2次服用, 渐增至 150 mg/d, 最高可达 300 mg/d 本药  $T_{1/2}$ 长, 可每日给药一次。

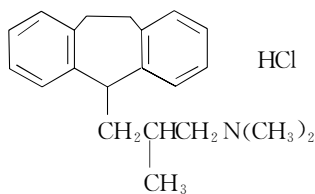
[制剂] 片剂：10mg 25mg 50mg

[不良反应与注意事项] 有口干、轻度心动过速、体位性低血压, 发生率与米帕明相近, 但不严重。便秘、尿潴留、视力模糊、眼内压升高等未见报道。心脏毒性低, 老年病人可能引起房性心律失常或传导阻滞。此外, 还可诱发癫痫发作。本药能加强抗胆碱药与中枢神经抑制剂的作用, 使用时应注意。老年、儿童、肝肾功能不良者慎用。

布替林 Butriptyline

[别名] 丁替林, Evadyne Evadene

[结构式] 10,11-二氢-N,N-三甲基-5H-二苯并[ a, ]cycloheptene-5-丙胺



Butriptyline

[药代动力学]  $T_{1/2}$ 为 65 ~ 135小时。

[作用与用途] 具有抗焦虑作用的抗抑郁药。对脑受体亲和性低,据报告抗抑郁作用比阿米替林强。

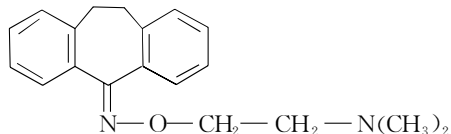
[剂量与用法] 口服:治疗量 75 ~ 200mg/d

[制剂] 片剂: 25mg 50mg 胶囊: 25mg

诺昔替林 Noxiptiline

[别名] Dibenzoxine Agedal Nogedal

[结构式] 10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-1-氧-(2-二甲氨基乙基)肟



Noxiptiline

[作用与用途] 用于治疗反应性抑郁。有振奋作用,起效快。

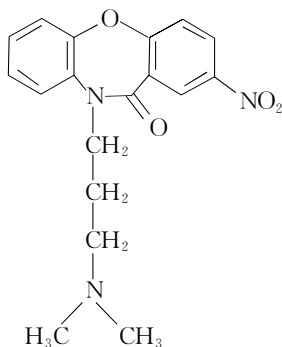
[剂量与用法] 口服:治疗量 50 ~ 150mg/d

[制剂] 片剂: 10mg 25mg 50mg

硝沙西平 Nitroxazepine

[别名] Sintanil

[结构式] 10,11-二氢-10-[3-(甲基氨基)丙基]-2-硝基-二苯并[b,f][1,4]并氧氮杂-11-酮基



Nitroxazepine

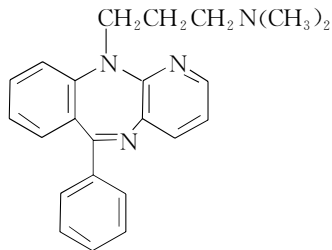
[作用与用途] 药理作用类似米帕明,能抑制动物模型的攻击行为。

[不良反应与注意事项] 据报告,抗胆碱能作用轻微,心脏毒性不明显。

[制剂] 片剂: 25mg 75mg

坦帕明 Tampramine

[结构式] 11-[3-二甲氨基丙基]-6-苯-11H-吡啶[2-3-b][1,4]苯二氮杂



Tampramine

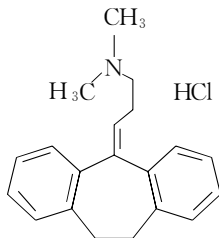
[药代动力学] 健康者  $T_{1/2}$  为 36~40 小时。

[作用与用途] 选择性作用于 NE 受体。无镇静作用,抗组织胺作用很轻或无。比米帕明活性更强。有望成为有效而副反应又小的抗抑郁药。需进一步研究。

阿米替林 Amitriptyline

[别名] 依拉维, Saroten, Tryptozol, Adepril, Amilin, Belpax, Daprimen, Endep, Lentizol, Maxivalet, Novoprotect, Polysal, Redomex, Steininal, Trepiline

[结构式] 10,11-二氢-N,N-二甲基-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5,-丙胺(盐酸盐或氨盐)



Amitriptyline

[药代动力学] 口服易吸收,  $T_{max}$  为 8~12 小时,口服药  $T_{1/2}$  9~25 小时,72 岁以上健康老人  $T_{1/2}$  约 37.3 小时。有效血浓度 120 ng/ml,血浆蛋白结合率 90%,活性代谢产物为去甲替林。本药排泄缓慢,72 小时从尿及粪便约排泄给药量 60%,停药 20 天后在尿中仍可检出本药。70% 由尿排泄,22% 由粪便排泄。

[作用与用途] 突触前 NE/5-HT 再摄取抑制剂。有抗抑郁及镇静作用。可提高抑郁障碍病人情绪,改善思考缓慢、行动迟缓及食欲不振等症状。适用于各种抑郁障碍。与 ECT 并用于重症抑郁障碍,可减少 ECT 次数。对抑郁障碍伴有失眠者效果良好。亦可用于儿童遗尿症、消化道溃疡、肌紧张性头痛、顽固性呃逆等。

[剂量与用法] 口服:开始 25~50 mg/d,分 2~3 次服用,渐增至 150~250 mg/d,维持量 50~150 mg/d。治疗遗尿症可予 10~25 mg,睡前顿服。肌内注射:25~50 mg/次。

[制剂] 片剂:25 mg 针剂:25 mg/2 ml

[不良反应与注意事项] 常见有口干、嗜睡、眩晕、便秘、排尿困难、视力模糊、心悸或心律失常。偶见体位性低血压、迟发性运动障碍及肝功能损害。严重心脏病、青光眼、前列腺肥大及尿潴留病人禁用。不宜与 MAOI 抗胆碱能药并用。有增强中枢抑制药的作用。

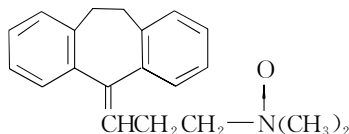
N-氧-阿米替林 Amitriptyline

[别名] Equibrin

[结构式] 10,11-二氢-N,N-二甲基-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5,-丙胺 N-氧



ide



Amitriptyline N-oxide

[药代动力学] 起效较快,生物利用度高,健康者  $T_{1/2}$  约 2 小时。

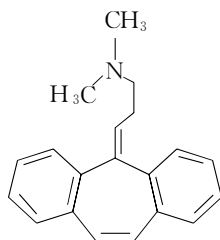
[作用与用途] 阿米替林的前体。两药治疗作用无差异。

[剂量与用法] 口服:治疗量 60~120 mg/d

环苯扎林 Cyclobenzaprine

[别名] Proheptazine Flexeril

[结构式] N,N- dimethyl- 5H- dibenz[ a,d] cycloheptene- 5- 5,- propylamine



Cyclobenzaprine

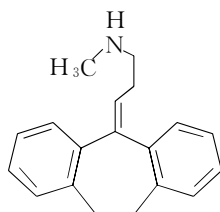
[作用与用途] 解痉剂。结构式除 C10- C11 为双键外,与阿米替林相同。推测有抗抑郁作用。

[制剂] 片剂:10mg

去甲替林 Nortriptyline

[别名] Nortilen Noritren Allegron Aventyl/Motival Panelor

[结构式] 10,11- dihydro- N- methyl- 5H- dibenz[ a,d] cycloheptene- 5- 5,- propylamine



Nortriptyline

[药代动力学] 口服易吸收,生物利用度 46%~70%。 $T_{1/2}$  为 18~93 小时。多次服药后  $T_{1/2}$  约 39 小时。肾功能衰竭病人的平均  $T_{1/2}$  约 25 小时。血浆蛋白结合率 93%~95%。主要代谢产物为 10-羟基去甲替林。24 小时内平均由尿排泄 58%,其中少量为原形,大部分为羟基代谢产物。

[作用与用途] NE 和 5-HT 再摄取抑制剂。阿米替林主要活性去甲基代谢产物有较强的抗抑郁作用。用于各种抑郁障碍,尤其对伴有睡眠障碍的抑郁障碍效果较好。

[剂量与用法] 口服:开始 10mg,每日三次,逐增至每次 25mg,每日四次。治疗量 100~150 mg/d

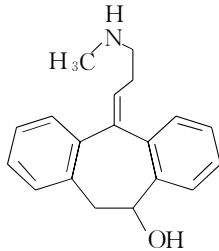
[制剂] 片剂:10mg 25mg 50mg 胶囊:10mg 25mg 针剂:10mg/ml

[不良反应与注意事项] 同阿米替林。镇静作用比阿米替林弱。

10-羟去甲替林 10-Hydroxynortriptyline

[别名] 10-OH-NOR

[结构式] 5,11-二氢-10-羟基-N-甲基-二苯[*b,e*]-氧吡啶-5,-*l*-丙胺盐 HCl



10-Hydroxynortriptyline

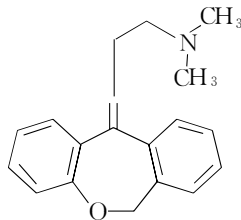
[药代动力学]  $T_{1/2}$ 约 8小时。

[作用与用途] NE再摄取抑制剂。去甲替林的主要代谢产物。抗抑郁作用较强,疗效等于或优于去甲替林。抗胆碱能作用轻微。已报告较高的(E)-异构体水平可预测对老年受试者的心脏作用。1994年进行四期临床试验。

多塞平 Doxepine

[别名] 多虑平, Doxepin, Sinequan, Sinquan, Adapin, Aponal, Doneurin, Doxal, Doxedyn, Quitaxon, Cido鄧epin

[结构式] N,N-二甲基-二苯[*b,e*]-氧吡啶-11(6H)-*l*-1-丙胺



Doxepine

[药代动力学] 口服易吸收,健康者  $T_{1/2}$ 为 8~24小时,平均 17小时。有效血浓度大于 100 ng/ml 分布到肝、肾、脑、肺组织。可通过血脑屏障和胎盘屏障。活性代谢产物去甲多塞平的  $T_{1/2}$ 为 33~81小时,代谢迅速。大部分 24小时内从尿中排泄。

[作用与用途] NE再摄取抑制剂。有抗焦虑、抗抑郁作用。适用于各种抑郁障碍及各类焦虑抑郁状态。对酒精所致精神障碍、神经症也有效。也使用于戒烟。有立体选择异构体,(E)-异构体抗抑郁作用更强,(Z)-异构体有止痒作用。

[剂量与用法] 口服:开始 25~75 mg/d,2~3次分服,渐增至 150~250 mg/d,最高 300 mg/d 肌内注射:12.5~25 mg/次,每日 2~3次。

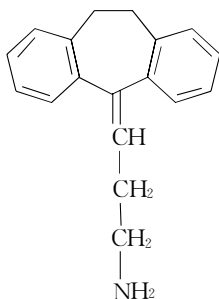
[制剂] 片剂:25mg 胶囊:10mg 25mg 50mg 针剂:25 mg/ml

[不良反应与注意事项] 较米帕明为轻,偶有疲倦、口干、便秘、视力模糊等。青光眼、排尿困难者禁用,儿童慎用。不宜与 MAOI 抗胆碱药并用。

去甲基去甲替林 Demethylnortriptyline

[别名] Desmethylnortriptyline DMNT

[结构式] 10,11-二氢-5H-二苯[*a,d*]-环庚-5,-*l*-丙胺



Demethylnortriptyline

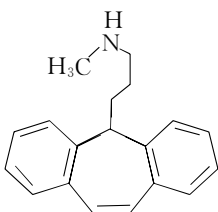
[药代动力学] 去甲替林的主要代谢产物。进一步代谢成顺和反 10-羟去甲基去甲替林。

[作用与用途] 可能无明显抗抑郁作用。

普罗替林 Protriptyline

[别名] Anelun Concordin Maxined Triptil Vivactil

[结构式] N-methyl-5H-dibenz[*a,d*]-cycloheptene-5-propylamine



Protriptyline

[药代动力学] 口服吸收较慢,生物利用度为 75%~90%。 $T_{1/2}$ 为 54~92 小时。有效血浓度 130~250 ng/ml 体内分布广泛。代谢途径包括 N-氧化反应、羟基化反应以及与葡萄糖醛酸的结合作用。主要活性代谢产物为 10-11-环氧化、10-羟化和 10-11-二羟衍生物,主要以游离和结合形式的代谢产物由尿排泄。

[作用与用途] 有较强精神振奋作用,起效迅速。试用于中度严重的睡眠呼吸暂停。已报告可使发作性睡眠病人的觉醒正常化,但可加重焦虑症状。

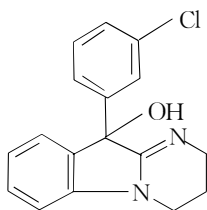
[剂量与用法] 口服:治疗量 15~60 mg/d,分次服。青少年和老年人开始每次 5 mg

[制剂] 片剂:5 mg 10 mg

[不良反应与注意事项] 常见有焦虑、激动、心动过速、低血压。

苯嘧啶唑 Ciclazindol

[结构式] 10-[3-chlorophenyl]-2,3,4,10-tetrahydro-pyridin[1,2-a]indol-10-ol



Ciclazindol

[药代动力学] 健康者  $T_{1/2}$  约 32 小时。

[作用与用途] NE 摄取抑制剂。试用于抑郁障碍。

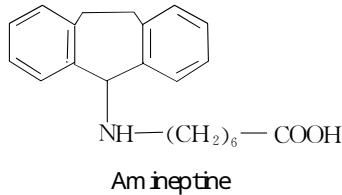
[不良反应与注意事项] 有抗胆碱能作用。有报告明显减轻体重。

[剂量与用法] 口服：治疗量 100 ~ 150 mg/d

阿米庚酸 Amineptine

[别名] Survector Directin Maneon

[结构式] N-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-yl)-7-氨基-庚酸



[药代动力学]  $T_{1/2}$  约 24 小时。

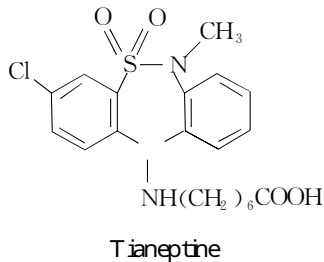
[作用与用途] 速效抗抑郁药。有精神激活作用。主要作用于 DA 能系统,大剂量对 5-HT 能系统有阻滞作用,无抗胆碱能作用。有恢复性欲的作用。

[制剂] 片剂：100mg

噻奈普汀 Tianeptine

[别名] 达体朗, Stablor( Tatino)

[结构式] N-(3-氯-6,11-二氢-6-甲基-二苯并[c,f][1,2]thiazepin-11-Y1)-7-氨基-庚酸-S,S-二氧



[药代动力学] 健康者  $T_{1/2}$  约 2 小时。

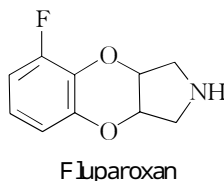
[作用与用途] 有抗焦虑作用的抗抑郁药,但无明显镇静作用。增加 5-HT 的再摄取。试用治疗重性抑郁障碍和应激相关障碍的情绪改变。

[剂量与用法] 口服：治疗量 25 ~ 50 mg

[制剂] 片剂：12.5 mg

氟帕乐松 Fluparoxan

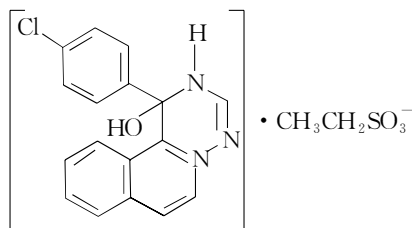
[结构式] (3aS,9aS)-5-氟-2,3,3a,9a-四氢-1H-[1,4]苯-二氧[2,3-c]吡咯



[作用与用途] 突触前  $\alpha_2$  受体拮抗剂,抑制 NE 摄取的选择性较高,但也是其他单胺摄取抑制剂。有可能成为抗抑郁药。临床试用于抑郁障碍。

### 三嗪铵乙磺酸盐 Trazium Esilate

[结构式] 1- P-氯苯- 1,2-二氢- 1-羟- as-三嗪[ 6,1- a]异喹啉- 5- im 乙二磺酸盐



Trazium Esilate

[作用与用途] 非典型抗抑郁药。主要作用于 DA 能系统,对 5- HT 摄取无抑制作用。丁苯喹嗪拮抗剂。镇静作用和精神兴奋作用轻微。

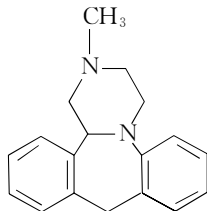
[剂量与用法] 口服:治疗量 25 ~ 50mg/d

## 二、四环类 (Tetracyclics) 抗抑郁药

### 米安舍林 Mianserin

[别名] 甲庚吡嗪米塞林,脱尔烦, Tolvin Tolvon AthymilNorval

[结构式] 1,2,3,4,10,14b- hexahydro- 2- methylbenzo[ c, f] pyrazin[ 1,2- a] azepin( hydrochloride)



Mianserin

[药代动力学] 口服易吸收,  $T_{max}$  为 3 小时,  $T_{1/2}$  青壮年 14 ~ 33 小时, 60 岁以上  $33 \pm 15$  小时。生物利用度为 70%。血浆蛋白结合率 96%。口服 6 天后达到稳态血浓, 治疗血浓度为 25 ~ 70 ng/ml。血浆蛋白结合率 96%。本药 95% 在肝脏代谢, 主要代谢产物为去甲基、8-羟化和 N-氧化衍生物。前二者有活性, 主要在尿中排出, 只有 1% ~ 2% 以原药排出体外。

[作用与用途] 与 TCA 不同, 能选择性阻滞突触前膜  $\alpha_2$  肾上腺素能受体, 使突触间隙 NE 浓度增高。有人认为它能阻滞中枢 5- HT<sub>2</sub> 受体和组织胺 H<sub>1</sub> 受体。本药起效快, 有抗抑郁、镇静催眠、抗焦虑作用。适用于各种抑郁障碍, 但对双相抑郁障碍疗效较差。还可用于焦虑症、强迫症。

[剂量与用法] 口服: 开始 30mg/d, 可增至 60 ~ 150mg/d, 睡前一次服, 维持量 60mg/d, 有改善睡眠作用。

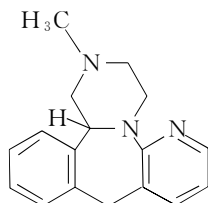
[制剂] 片剂: 30 ~ 60mg

[不良反应] 与 TCA 比较, 米安舍林的心血管毒性小, 抗胆碱能不良反应轻, 常见不良反应有口干、便秘、困倦。偶见 ALT 一过性增高。少数老年人可出现 ECG 的 T 波改变和 ST 段降低。对青光眼、排尿困难、脑部有器质性病变、癫痫史及未控制糖尿病人慎用。不宜与 MAOI 并用。服药期间应避免从事驾驶等危险工作。

### 米氮平 Mirtazapine

[别名] 瑞美隆, 6- Azamianserin Mepirzapine

[结构式] 6-aza-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-methyl-dibenz[*c*, *f*]pyrazin[1,2-*a*]azepine



Mirtazapine

[药代动力学] 口服易吸收,  $T_{1/2}$ 为 20~40小时,主要被 CYP1A2和 CYP2D6代谢为 8-羟基代谢物,被 CYP3A4代谢为 N-去甲基和 N-氧化物。米氮平对 CYP1A2 CYP2D6和 CYP3A4有竞争性抑制作用。虽然作用较弱,但仍需注意,例如米氮平能加重安定或酒精中毒所致运动障碍。

[作用与用途] 突触前  $\alpha_2$ 受体激动剂,与 NE/5-HT能受体阻滞抗抑郁药(NaSSA),可阻滞  $\alpha_2$ 受体,因而具有 NE/5-HT能系统的继发作用。可增加 NE和 5-HT递质,造成 NE/5-HT神经传递脱抑制。又通过选择性阻滞突触后 5-HT<sub>2</sub>和 5-HT<sub>3</sub>受体,使其作用机制转成如奈法唑酮的其他 5-HT<sub>2</sub>拮抗剂型。并对 5-HT系统的作用具有较高选择性。与米安舍林相比阻滞 NE摄取作用较弱,米氮平有立体异构选择性。抗抑郁作用可能主要与右旋体相关。有人曾报告本药能增加褪黑激素夜间分泌。临床使用于抑郁障碍、焦虑症和失眠。

[剂量与用法] 口服 5mg,可达 30mg 抑郁障碍治疗量 15~80mg/d,可每晚睡前一次用药。

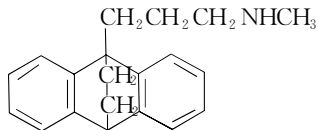
[制剂] 片剂: 15mg 30mg

[不良反应] 米氮平不但阻断 5-HT受体亚型 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>3</sub>,也阻断  $\alpha_2$ 肾上腺素能受体。增加 NE能和 5-HT能活性和作用的特异性。这意味着 TCA许多常见的不良反应,如口干、嗜睡和便秘等,以及 SSRIs的副反应,如胃肠道紊乱、失眠和性功能低下均较少见。米氮平具有强烈的抗组胺作用,所以会导致体重增加、过度镇静等副作用。米氮平可阻滞 5-HT<sub>3</sub>受体因而较少引起胃肠不适。米氮平过量时比较安全。

麦普替林 Maprotiline

[别名] 马普替林, Ludimil Retinyl

[结构式] N-甲基-9,10-桥亚乙基萘-9(10H)-丙胺盐酸盐



Maprotiline

[药代动力学] 口服吸收慢,但完全。  $T_{max}$ 为 4~16小时,  $T_{1/2}$ 为 27~58小时,平均 43小时。血浆蛋白结合率 88%。在肺、肾上腺、甲状腺浓度高,脑脊髓和神经组织中较低。静注后 2小时 CNS以海马浓度最高,其次为大脑、小脑皮层,丘脑和中脑血药浓度与剂量呈线性关系。口服 150mg,第二周可达稳态血药浓度 100~400 ng/ml。主要代谢产物为 N-去甲基脱胺基及去羟基衍生物。最后与葡萄糖醛酸结合,2/3从尿排泄,1/3从粪便中排泄。原药物从尿排泄约占药量 2%。

[作用与用途] NE再摄取抑制剂。主要抑制突触前 NE再摄取。抗抑郁作用强。也有中度抗胆碱及镇静安定作用。用于各种抑郁障碍及以焦虑烦躁为特征的其他抑郁障碍,尤以内源性抑郁障碍效果较好,对分裂症的抑郁状态亦有效。

[剂量与用法] 口服 75~150 mg/d,一次服或分次服。重症病人可加至 200 mg/d,个别可加至

300mg/d 静脉滴注: 25~100mg/d

[制剂] 片剂: 10mg 25mg 50mg 针剂: 25mg/ml

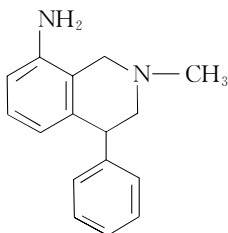
[不良反应] 主要有口干、乏力、视力模糊、睡眠障碍等, 偶有暂时性血压下降和心动过速。大剂量可引起 ECG 的 T 波倒置及传导阻滞, 也可引起抽搐发作。肝肾功能损害、青光眼、排尿困难、心功能不全、皮肤过敏、癫痫病人慎用。孕妇及哺乳妇女忌用。偶能降低胍乙啶等肾上腺素能神经节阻滞剂的降压作用。因可增强 NE 肾上腺素中枢抑制剂和抗胆碱能药的心血管效应, 并用时应谨慎。禁止并用 MAOI

### 三、二环类(Bicyclics) 抗抑郁药

氧苯甲异喹 Nonifensine

[别名] 诺米芬辛, Alival Merital

[结构式] 8-amino-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline



Nonifensine

[药代动力学] 口服易吸收,  $T_{1/2}$  为 2~3 小时。肾功能不全则延长有效血浓度 25~75 ng/ml 血浆蛋白结合率 60%~75%。组织中分布广, 在肝、肺、肾中浓度比血中浓度高。经肝脏代谢其 4-羟基衍生物活性很高。96% 经肾排泄, 3.6% 经粪排泄。

[作用与用途] 主要作用于 DA 系统, 但也是 NE 摄取抑制剂。具有精神活性作用。适用于治疗各种抑郁障碍, 尤其对迟缓性内源性抑郁障碍, 效果较好。有研究表明对帕金森病也有效。

[剂量与用法] 口服: 开始 25mg/d, 分 2~3 次服用, 渐增至 50~200mg/d, 维持量 75~100mg/d 儿童老年剂量宜小。

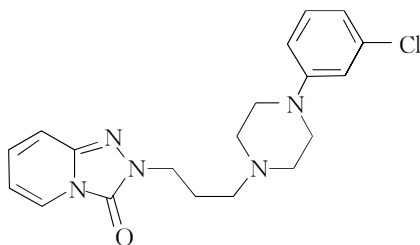
[制剂] 片剂/胶囊: 25mg 50mg 100mg

[不良反应] 常见为焦虑、烦躁不安、失眠、噩梦、恶心、头痛、心悸、心动过速、头晕、溶血性贫血等。其次是口干、便秘、睡眠障碍及胃肠道反应。因可诱发精神病发作, 故在治疗精神分裂症伴有抑郁症状时, 要并用抗精神病药物。肾功能不全者慎用。由于能成瘾和产生变态反应及自体免疫现象, 在国外已被淘汰。

曲唑酮 Trazodone

[别名] 三唑酮, 美抒玉, 美舒郁, 每素玉, Desyrel, Thombran, Trazolan, Pragnarel, Trittico, Azona

[结构式] 2-[3-[4-(3-氯苯)-1-哌嗪]丙基]-1,2,4-三唑[4,3-a]吡啶-3(2H)



Trazodone

[药代动力学] 口服易吸收,  $T_{max}$  约 1 小时,  $T_{1/2}$  为 5~9 小时。血浆蛋白结合率 89%~95%。代谢途径为 N-氧化和羟化反应, 活性代谢产物为间氯酚哌嗪 (mCPP)。以游离及结合形式从尿中排出。

[作用与用途] 三唑吡啶类化合物,有抗焦虑作用的抗抑郁药,相对选择性 5-HT再摄取抑制剂。抑制 NE再摄取的作用较弱,对 DA组织胺受体没有作用,抗胆碱能作用轻微。抗抑郁镇静作用较明显,对单相与双相抑郁障碍、分裂情感性精神障碍抑郁型均有抗抑郁作用。对睡眠障碍、烦躁不安、易疲劳、自杀观念等症状效果也较好。有报道能改善行为紊乱。

[剂量与用法] 口服:开始 50mg,每日 2~3次,最高 600mg/d,分次服。

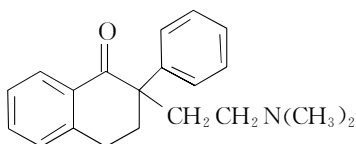
[制剂] 片剂:25mg 50mg 100mg 胶囊:50mg 100mg

[不良反应] 可有困倦、头晕、头痛、乏力、震颤、口干、便秘、恶心、呕吐、体位性低血压、心律失常、痛性阴茎勃起。偶有皮疹、粒细胞减少。

萘芬诺酮 Nafenodone

[别名] Dexnafendone

[结构式] ( )- 2-[ 2-( dimethylamino) ethyl]- 3,4- dihydro- 2- phenyl- naphthalen- 1( 2H)- one



Nafenodone

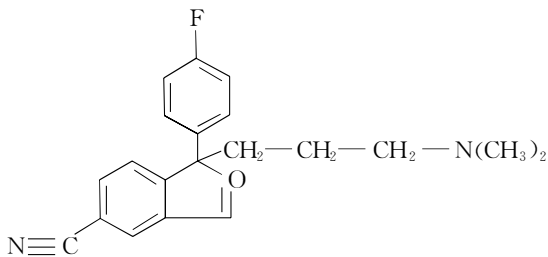
[作用与用途] 强效抗抑郁复合物,具有抗焦虑和神经阻滞剂特性。进行过预试验。抗胆碱能作用弱或没有。目前尚无临床资料。

#### 四、选择性 5-HT再摄取阻滞剂(SSRI)

西酞普兰 Citalopram

[别名] 喜普妙, Seropram Cipramil Nitalopram

[结构式] 1-[ 3-( 2氨基)丙基]- 1-( 4氟苯基)- 1,3-二氢- 5-异苯并呋喃



Citalopram

[药代动力学] 口服易吸收,不受食物的影响, $T_{max}$ 为 3小时。表观分布容积为 12 L/kg。西酞普兰的血浆蛋白结合率为 80%。其他 SSRIs 的结合率为 90%~95%,较低的血浆蛋白结合率,使之易通过血脑屏障,也减少了因竞争性置换而产生的药物相互作用。 $T_{1/2}$  = 36小时,予一次单剂量/日,可在 1~2周内达到稳态血药浓度。只有部分西酞普兰经肝脏代谢,主要生成去甲基西酞普兰和去二甲基西酞普兰。45%的西酞普兰以原形和两主要代谢物经尿液排除体外。由于只有单剂量 20%的西酞普兰以原形经肾排泄,所以对轻、中度肾功能不全的病人无需调整剂量。肝功能不全病人的稳态血药浓度较肝功能正常者高两倍,因此建议每日剂量不超过 20~30mg

[作用及用途] 西酞普兰是选择性最高的 SSRI。与其他 SSRIs 比较,对神经递质 NE、DA 的再摄取影响小。对 5-HT<sub>2c</sub>受体、M-Ach受体、sigma受体无作用。抗抑郁作用起效快,副作用少。对 CYP2D6 和 CYP3A4 无抑制作用。药物的相互作用小。适用于抑郁障碍、老年性痴呆、多发性梗塞性痴呆、强迫症、惊恐障碍、酒精滥用所致的精神障碍和脑卒中后的病理性哭笑等。由于与药物相互作用和副作用小,对老年



性抑郁障碍尤为适用。

〔剂量与用法〕 口服：成人量 20~60mg/d,每日一次。

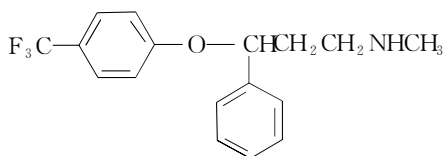
〔制剂〕 片剂/胶囊：20mg 40mg

〔不良反应与注意事项〕 顺应性好,对心脏无毒性。主要有恶心、呕吐,但较轻微,持续时间短,发生率 20%。有 15%~18%的病人使用本药出现头痛、出汗、口干、震颤和失眠等。与癫痫发作无相关性,无镇静作用。

### 氟西汀 Fluoxetine

〔别名〕 优克,百忧解,奥麦伦,氟苯氧丙胺,Prozac,Fluctin,Adofen

〔结构式〕  $3-[(\text{三氟甲基})\text{phenoxy}]-N\text{-methyl-}3\text{-phenyl-propylamine}(\text{hydrochloride})$



Fluoxetine

〔药代动力学〕 口服易吸收,进食不影响吸收, $T_{\max}$ 为 4~6小时。 $T_{1/2}$ 为 24~78小时。生物利用度近 100%。血浆蛋白结合率 94%。主要代谢途径为,在肝脏经 N-去甲基生成有活性的去甲氟西汀。服药 2~4 周可达稳态血药浓度。大部分与葡萄糖醛酸结合,少量以原药排泄。肾损害时对本药的药动学过程无明显影响,而肝损害时显著影响本药的药代学过程。本药 80%从尿排泄,15%从粪便排泄。

〔作用与用途〕 应用较广的 SSRI,能选择性阻滞突触前膜 5-HT 再摄取,对 NE 影响小。有抑制 CYP2D6 和 CYP3A4 的效应,易通过 BBB。多项双盲对照研究证明,其抗抑郁作用与三环、四环抗抑郁药相当,不良反应轻微,一般在治疗一周后起效,2~4 周症状显著改善。因其  $T_{1/2}$ 长,一旦达到稳态血药浓度后即使偶有漏服亦影响不大,停药亦可逐渐减量较快。用于各型抑郁障碍,因不良反应轻微尤适用于器质性疾病伴有的抑郁症状及老年期抑郁障碍,也用于治疗分裂症后抑郁,还用于神经性贪食、减肥,及作为戒烟的辅助治疗。

〔剂量与用法〕 口服：20~40mg/d,每日一次。最大剂量 80mg/d

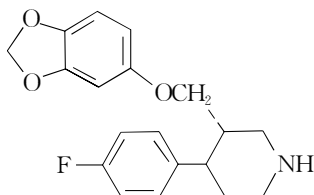
〔制剂〕 片剂/胶囊剂：20mg

〔不良反应与注意事项〕 不良反应较轻,早期常见恶心、失眠、头痛、口干、出汗、视物模糊、焦虑、震颤等。这些反应通常较轻,且多在开始治疗几周内消失。皮疹发生率为 3%。大剂量可诱发癫痫,有时能诱发轻躁狂。无 TCA 的抗胆碱能及心血管系统的不良反应,这使其安全性大为提高。氟西汀与 TCA 并用可增加后者的血药浓度,可能导致不良反应增加。

### 帕罗西汀 Paroxetine

〔别名〕 赛乐特,氟苯哌苯醚,Paril, Seraxat

〔结构式〕 3S-反式-3-[(1,3-苯二氧丙烷-5-基)甲基]-4-(4-氟苯)六氢吡啶



Paroxetine

〔药代动力学〕 口服易吸收,服单剂 30mg,  $T_{max}$  约 6.3 小时,  $C_{max}$  约 17.6 ng/ml,  $T_{1/2}$  为 24 小时,个体差异明显。Vd 为 25~28 L/kg 血浆蛋白结合率 95%。7~14 天内达到稳态血浆浓度。稳态时生物利用度高于单剂量用药吸收。不受食物或抗酸药的影响,并迅速分布到各组织器官,具有亲脂胺特性。给药后仅 1% 存在于体循环中。经肝脏代谢先氧化成儿茶酚中间产物,然后在间位甲基化,最后与葡萄糖醛酸或硫酸结合生成尿苷酸化合物。约 2% 以原型从尿排泄,其余以代谢产物形式从尿液排泄,小部分通过胆汁从粪便排泄。

〔作用与用途〕 为苯基哌啶类 SSRI 抗抑郁作用与 TCA 相似。不良反应小。适用于各种抑郁障碍,尤其伴有明显焦虑症状、睡眠障碍的抑郁障碍。对重症抑郁自杀意念的消除和预防作用较好。也可用于社交恐惧症。

〔剂量与用法〕 口服: 20~50mg/d, 早晨服, 老人酌减。

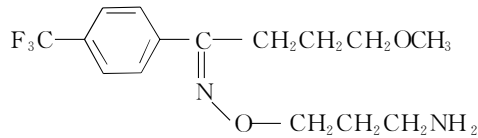
〔制剂〕 片剂: 20mg 30mg

〔不良反应与注意事项〕 心血管系统副反应小是本药的特点。不良反应主要有口干、恶心、呕吐、食欲减退。其他尚有失眠、嗜睡、乏力、多汗、性欲减退、头痛、眩晕、震颤。与西咪替丁合用可增加本药 ACU50%。高钠血症病例较其他 SSRI 常见。应避免突然中断治疗。瑞典健康委员会报告与抗精神病药有相互作用及致心律失常。与氟西汀和氟伏沙明相似,已有数例出血性疾病的报告,可能与血小板功能减低有关。

### 氟伏沙明 Fluvoxamine

〔别名〕 氟伏草胺,兰释, Floxyfral Dumirox Luvox Maval

〔结构式〕 (E)-5-methoxy-4-(trifluoromethyl)valerophenone o-(2-aminocetyl) oxine (hydrogen maleate)



Fluvoxamine

〔药代动力学〕 口服易吸收,服单剂 100mg,  $T_{max}$  为 3.5~8 小时,  $C_{max}$  为 31~88 ng/ml, 生物利用度 60% 血浆蛋白结合率 77%。在肝、肾、肺、肾上腺等脏器的组织浓度高于血药浓度。  $T_{1/2}$  约 15 小时,一般在 10 天内达到稳态血药浓度。经肝脏代谢,代谢产物有 11 种,主要为去甲基和甲氧基代谢产物,无药理活性,但代谢物  $M_2$  是很强的 CYP2D6 抑制剂。药物 90% 从尿中排泄。老年人药物动力学和药代动力学参数与年轻人相似。

〔作用与用途〕 对 NE 或 DA 的抑制作用很弱,对脑内乙酰胆碱受体的亲和力很低,不引起中枢及外周的抗胆碱能效应。对神经内分泌心血管系统影响小,无抗组织胺作用。用于各种抑郁障碍,尤其自杀企图明显的病人,或强迫症。也可用于伴有青光眼、前列腺肥大、心脏病的抑郁障碍病人。

〔剂量与用法〕 口服: 开始 50mg, 每晚一次, 治疗量: 100~200mg/d, 分次服或睡前顿服, 最高剂量 300mg/d

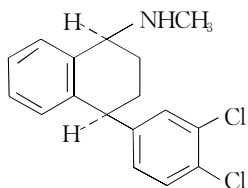
〔制剂〕 片剂: 50~100mg

〔不良反应与注意事项〕 早期常见恶心呕吐、嗜睡、便秘、焦虑不安、厌食、震颤、运动减少、疲乏等。偶有血小板减少,继续治疗反应可消失; 无心血管反应; 少有抗胆碱能副反应; 服用过量较安全。癫痫、肾功能不全者慎用; 不宜与 MAOI 合用; 与锂盐或色氨酸合用可增强 5-HT 效应。

### 舍曲林 Sertraline

〔别名〕 舍曲拉灵,氯苯奈胺,左洛复,郁乐复, Zoloft Lustral

〔结构式〕 顺-1S,4S-N-甲基-4,3,4-二氯苯基-1,2,3,4-四氢-1-萘胺



Sertraline

〔药代动力学〕 口服易吸收,  $T_{max}$  为 6~10 小时,  $T_{1/2}$  约 26 小时, 服药 4~7 天可达稳态血药浓度。血浆蛋白结合率 97%。在肝脏代谢, 代谢产物为 N-去甲舍曲林, 活性为母药的 1/10。药物血浓度与剂量呈正相关, 主要从尿排泄, 药物廓清时间短, 一周可清除 97%。

〔作用与用途〕 强效 SSRI, 抑制 5-HT 再摄取, 效价比氟伏沙明大 12 倍, 比齐米利定大 6 倍, 比氟苯丙胺大 16 倍。动物实验证实, 能使受体功能下调。用于治疗各类型抑郁障碍、强迫症、心境恶劣、性欲倒错等, 并能预防抑郁障碍的早期复发症状, 亦用于可卡因成瘾和戒断综合征。

〔剂量与用法〕 口服: 开始 50 mg/d, 1~2 周后增加到 100~200 mg/d, 每日一次或每晚一次, 标准剂量也适用于老年病人。

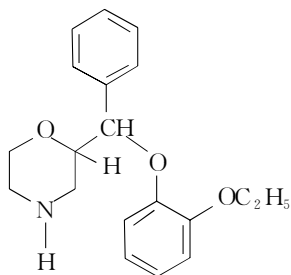
〔制剂〕 片剂: 25mg 50mg 100mg

〔不良反应与注意事项〕 抗组织胺及抗胆碱能作用较 TCA 小。大剂量服用少见不良反应, 不易改变心脏的传导作用和引起心血管并发症。有利于老年病人的治疗。常见不良反应为嗜睡、恶心、腹泻及大便不成形、口干、失眠、男性功能障碍如射精延迟等, 偶见直立性低血压、神经症焦虑及激动。不能与 MAOI 合用, 必须在 MAOI 停药后 14 天才能使用本药, 或停用本药 5 周后方可使用 MAOI。本药与血浆蛋白结合牢固, 与华法林、地高辛等药物并用可能会改变后者的血浓度而出现严重不良反应。本药禁用于已知高敏者。癫痫病人、肝、肾功能不良者慎用。妊娠期和哺乳期不宜使用。

## 五、单环类 (Monocyclics) 抗抑郁药

瑞波西汀 Reboxetine

〔结构式〕  $(\pm)\text{-}(2R^*)\text{-}\text{I}(\alpha R^*)\text{-}\alpha\text{-}(\text{O-乙氧酚})$



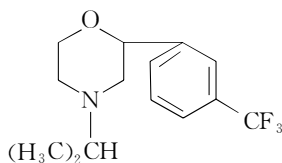
Reboxetine

〔作用与用途〕 NE 再摄取抑制剂,  $\alpha_2$  受体拮抗剂, 可能是抗抑郁剂, 有立体异构选择性。在美国仍处于三期临床试验阶段, 但英国已开始使用。

奥沙氟生 Oxaflozane

〔别名〕 Conflictan

〔结构式〕 4-[异丙基]-2-[3-(三氟甲基)酚]吗啉



Oxaflozane

〔药代动力学〕 口服吸收迅速完全,口服常用量  $T_{max}$  为 6~8 小时, $T_{1/2}$  约 30 小时,约在治疗一周后达稳态浓度,全身广泛分布,主要在肝脏代谢。主要代谢产物为 N-去烷基衍生物。自尿中排泄。

〔作用与用途〕 适用于抑郁障碍、焦虑状态尤其对反应性或抑郁性神经症更佳。也适用于肿瘤病人的情绪障碍。

〔剂量与用法〕 口服:成人治疗量 15~30 mg/d,最初 3~4 天 30 滴/(早 10 滴、晚 20 滴),以后 60 滴/(早 20 滴、晚 40 滴)。老人、儿童应减量。静脉滴注:成人每天 50~150 mg,溶于 250 ml 等渗液中,缓慢滴入。

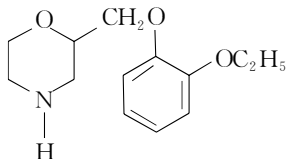
〔制剂〕 片剂:50 mg 口服液:10 滴/ml

〔不良反应与注意事项〕 无抗胆碱能及交感阻断作用,无心肌毒性。常见有嗜睡、下肢乏力,用药初期明显。偶见口干、头痛、直立性低血压。忌用于肾功能衰竭病人。不宜与 TCA、MAOI 及苯丙胺并用。

#### 维罗噻嗪 Viloxazine

〔别名〕 苯氧吗啉,维洛沙秦,Vivalan

〔结构式〕 2-(2-ethoxyphenoxymethyl)morpholine (hydrochloride)



Viloxazine

〔药代动力学〕 口服吸收较慢, $T_{1/2}$  为 3.5~11.4 小时。未发现血浆浓度与疗效的关系。较易通过 BBB。主要代谢途径是羟基化和络合物形式。以原药和络合物形式从尿排泄。

〔作用与用途〕 有阻滞突触前膜 NE 再摄取作用,属第二代抗抑郁药,作用与去甲米帕明相似,但较弱。抗胆碱能和镇静作用微弱。用于治疗各种类型抑郁障碍。

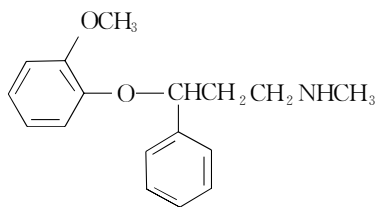
〔剂量与用法〕 口服:开始 50 mg,每日三次,与食物同服。两周后剂量可最高增到 400 mg/d,维持量 150~300 mg/d

〔制剂〕 片剂:50 mg 100 mg 200 mg 300 mg 水剂:100 mg/ml

〔不良反应与注意事项〕 与米帕明相似,但较轻。常见有头痛、恶心、腹泻,少数人出现口干、便秘、共济失调等反应。与苯妥英钠或抗高血压药并用后二者必须减量。禁与 MAOI 制剂并用。妊娠头三个月禁用。

#### 尼索西汀 Nisoxetine

〔结构式〕 (±)-N-甲基-3-(邻甲氧苯氧基)-N-甲基-3-苯丙胺



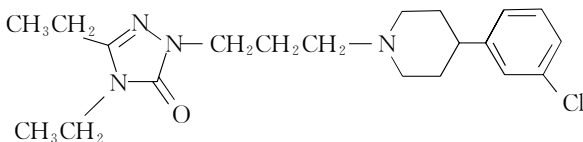
Nisoxetine

[作用与用途] 有效的选择性 NE再摄取抑制剂。初期临床研究提示为有抗抑郁药。无抗胆碱能及心血管不良反应。有轻微的精神激活作用。

### 苯哌三唑酮 Etoperidone

[别名] Staff Depracer

[结构式] 1-[3-(4-(m-chlorophenyl)-1-piperaziny)propyl]-3,4-diethyl- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-one hydrochloride



Etoperidone

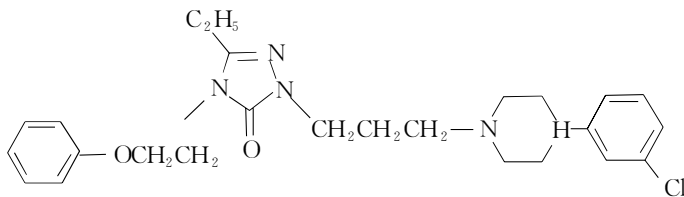
[药代动力学]  $T_{1/2}$ 约 0.5小时。

[作用与用途] 报道有提高情绪和抗焦虑作用。对重症抑郁疗效已有研究。

### 奈法唑酮 Nefazodone

[别名] 尼法唑酮, Dutonin Serzone

[结构式] 1-[3-[4-(m-chlorophenyl)-1-piperaziny]propyl]-3-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2,4-triazolin-5-one



Nefazodone

[药代动力学] 口服吸收迅速,  $T_{max}$ 为 2小时,  $T_{1/2}$ 为 2~4小时。绝大部分与血浆蛋白结合。主要活性代谢产物为羟化奈法唑酮、间氯苯吡哌嗪(mCPP)等。有研究证明 CYP2D6参与生成 mCPP过程。去甲米帕明能提高 mCPP血药浓度大约 40%。奈法唑酮主要对 CYP3A4有抑制作用。特非那丁、阿司咪唑或西沙比利与其合用可能致病人心率不齐。奈法唑酮可使阿普唑仑与三唑仑的血药浓度大幅度升高。与苯二氮杂类药物合用后者要减少剂量, 否则可能有过度镇静作用。另外, 奈法唑酮对劳拉西泮的药代动力学没有影响, 可是两药都有镇静作用, 合并用时仍需适当减少剂量, 以防止过度镇静。该药约 60%经粪便排泄。

[作用与用途] 5-HT/NE再摄取抑制剂。对突触后 5-HT<sub>2</sub>受体有阻断作用。用于反复发作的重症抑郁障碍、老年期抑郁障碍及某些睡眠障碍。其药效与米帕明及 SSRIs相当。对某些焦虑、失眠症状疗

效更快。

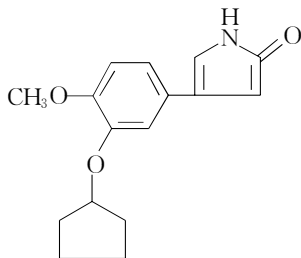
[剂量与用法] 口服：50~200mg/d,最大可达 600mg/d

[制剂] 片剂：100mg 150mg 200mg

[不良反应] 主要包括恶心、困倦、口干、头晕、便秘、虚弱、轻微头痛、视力模糊等。这些反应一般为轻到中度,较 TCA 轻。基本无心血管系统不良反应。奈法唑酮的药理作用与 SSR I 区别在于：奈法唑酮可阻滞突触后 5-HT<sub>2</sub> 受体,因此奈法唑酮可减轻焦虑及失眠,不会增加静坐不能和引起性功能障碍。

咯利普兰 Rolipram

[结构式] 4-[3-(cyclopentylloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidinone



Rolipram

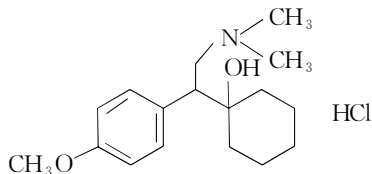
[药代动力学] 具有对称性异构体的结构,R-异构体具有磷酸二酯酶抑制剂的作用,具有药理活性。其血浆 T<sub>1/2</sub>约 8.4小时。S-异构体 T<sub>1/2</sub>约 5.7小时。

[作用与用途] 是磷酸二酯酶抑制剂。试用于重性抑郁障碍及多发性硬化症。

文拉法辛 Venlafaxine

[别名] 万拉法新,怡诺思,博乐欣,E fexor,E ffexor

[结构式] (±)-1-[2-(dimethylamino)-1-(p-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexan-1-ol



Venlafaxine

[药代动力学] 口服易吸收,T<sub>max</sub>为 1~2小时,T<sub>1/2</sub>约 7小时。其活性代谢产物为 O-去甲文拉法辛,也能抑制神经递质再摄取。文拉法辛对 CYP2D6 有较强抑制作用,但比帕罗西汀、氟西汀、舍曲林、氟伏沙明的作用弱。

[作用与用途] 抑制 NE/5-HT 再摄取,为第一个抑制这 2 种递质再摄取的药物。该药可抑制 5-HT、NE 和 DA 的再摄取。其药理作用具有剂量依赖性,即低剂量时仅抑制 5-HT 的再摄取,中至高剂量时还抑制 NE 的再摄取,高至很高剂量时另增加了 DA 再摄取的抑制作用。因此,低剂量的文拉法辛的作用机制与 SSR I 相似,而随剂量增加时的效果则如同 SSR I 与布普品合用。抗抑郁作用与米帕明相当,是较弱的 CYP2D6 酶抑制剂。主要用于抑郁障碍。起效较快,约 4 天到一周。也用于强迫症或惊恐发作。

[剂量与用法] 口服：初始 75 mg/d,分三次服,以后每 4 天加 75 mg,治疗量 200 mg/d,最大量 375 mg/d

[制剂] 片剂：25mg 37.5mg 50mg 75mg 100mg

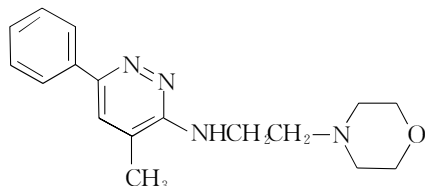
[不良反应] 不良反应较 TCA 轻。可有恶心、性功能减退、血压升高。文拉法辛与单胺氧化酶抑制

剂合用,有可能发生 5-HT 综合征,所以一般禁用。

米那普林 Minaprine

[别名] Cantor Mipreor

[结构式] 3-[2-(吗啉-4-基)乙基氨基]-4-甲基-6-苯基吡嗪



Minaprine

[药代动力学] 口服易吸收,  $T_{max}$  约 1 小时,  $C_{max}$  为 150 ~ 500 ng/ml,  $T_{1/2}$  约 2.5 小时。广泛分布于全身各组织,以肺、肾上腺、甲状腺为高,脑脊髓次之。主要代谢产物为对羟基衍生物。50% 从尿排泄,其余通过胆道从粪便排泄。

[作用与用途] 5-HT/NE 受体激动剂和 DA 再摄取抑制剂,属非经典抗抑郁药,能增加脑内特别是纹状体海马和脑中乙酰胆碱含量,增加 5-HT 在杏仁核与下丘脑的含量。用于抑郁性神经症、失眠、焦虑症、恐怖症、强迫症、精神分裂症的孤独症状、抗精神病药治疗后精神运动性迟缓。亦用于老年痴呆的辅助治疗。

[剂量与用法] 口服:开始 50mg,可增至 200 ~ 300mg/d 分次服用。

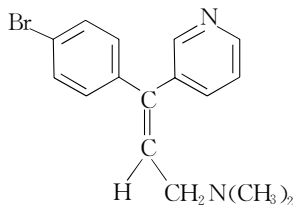
[制剂] 片剂:50mg 100mg

[不良反应] 不良反应有入睡困难、易紧张、激动等。少见头痛、恶心、胃痛等。癫痫病人及孕妇慎用。不宜用于过分兴奋病人,不宜与苯丙胺、呼吸兴奋剂并用。

齐米利定 Zimeldine

[别名] 吉密利定,溴苯丙啶, Zelnid Nomud, Zelnidine

[结构式] (Z)-3-(p-bromophenyl)-N,N-dimethyl-3-(3-pyridyl)allylamine



Zimeldine

[药代动力学] 口服易吸收,  $T_{max}$  为 1 ~ 2 小时。生物利用度 20% ~ 50%,  $T_{1/2}$  为 4 ~ 7 小时。血浆蛋白结合率 >90%。经脱甲基生成活性去甲基齐米利定,其血浆蛋白结合率为 75%,  $T_{1/2}$  为 15 ~ 23 小时,易通过 BBB。主要以代谢产物形式从肾脏排泄体外。

[作用与用途] SSR 对 NE、DA 再摄取作用小。大部分药理作用是由去甲基代谢产物产生。疗效与阿米替林、麦普替林相似。用药可引起体重减轻现象。尤宜于体重增加的抑郁障碍病人,亦用于恐怖症、焦虑症。

[剂量与用法] 口服:25 ~ 200mg/d 由于  $T_{1/2}$  长,每日给药一次即可。

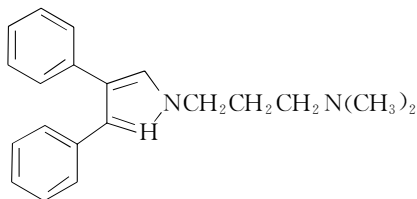
[制剂] 片剂:25mg 50mg 100mg

[不良反应与注意事项] 抗胆碱能作用较轻,一般不产生心血管不良反应。有恶心、头痛、失眠。不

宜与 MAOI 合用。可诱发癫痫,有癫痫病史者禁用。因可导致 Guillain-Barré 综合征,本药现已停止常规使用。

非唑拉明 Fezolamine

[结构式] (E)-1-[3-(diethylamino)propyl]-3,4-diphenylpyrazole fumarate



Fezolamine

[作用与用途] NE再摄取抑制药。较弱的 DA和 5-HT再摄取阻滞剂,可拮抗丁苯那嗪诱导的运动抑制作用。已用于治疗重性抑郁障碍。

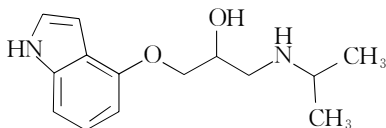
[不良反应与注意事项] 心脏毒性作用较米帕明弱。

## 六、其他类抗抑郁药

哌唑洛尔 Pindolol

[别名] Visden Betapindolol Durapindolol Pibitol

[结构式] 1-(1H-indol-4-yl)oxy-3-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol



Pindolol

[作用与用途] 5-HT<sub>1A</sub>受体阻滞剂。可能通过阻断胞体 5-HT突触前再摄取泵,而加快 SSRIs 的抗抑郁作用。本药不仅能缩短起效时间,并且能使对 SSRIs 或 MAOI 耐药者产生疗效。也可用于治疗青光眼及作为抗高血压药。

[剂量与用法] 口服:目前的临床试验多采用 2.5mg,每日三次的治疗方案。在无效和超重的病例中,如无脉搏和血压降低时,剂量可酌增。老年低血压或缓脉者剂量应酌减,当加用哌唑洛尔治疗耐药病人时,如果治疗 2 周仍无效就应停药。因为延长治疗并不能明显增加疗效,事实上绝大多数有效病例均在一周内起效。如果哌唑洛尔能产生疗效,就应该继续治疗直到症状缓解。停药采用逐渐减量的方法 2.5mg 每日三次,经 1~2 周,然后 2.5mg,每日一次,1~2 周,然后再停用。对严重和高度耐药的病例应该考虑长期与抗抑郁药联用。

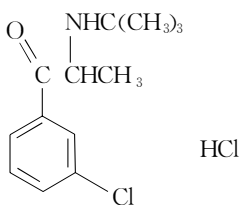
[制剂] 片剂:5mg 10mg 15mg

[不良反应] 不良反应较少。较常见的为焦虑、失眠。哌唑洛尔能阻断肾上腺素能受体,诱发支气管痉挛。因此禁用于有哮喘史的病例和严重过敏反应者。该药较少引起血压降低,但有心脏传导障碍的病人慎用。因哌唑洛尔与其他受体阻滞剂能掩盖高血糖症状,故应用哌唑洛尔对糖尿病病人为相对禁忌。在我国由于本药的使用经验不多,因此使用时需格外谨慎。

安非他酮 Bupropion

[别名] 丁胺苯丙酮,氨非它酮,布普品, BW 323U, Amfebutamone Zyban





Bupropion

[药代动力学] 健康者  $T_{1/2}$  为 10.7 ~ 13.8 小时。代谢产物有 Hydroxybupropion (BW 306)、Threohydroxybupropion (BW 494)、Erythrohydroxybupropion (BW 287) 等。

[作用与用途] 作用机制不清楚。可能与 NE 和 DA 再摄取阻滞作用有关。研究提示中枢某些脑区的 DA 功能过度下调, 可导致精神运动迟滞、快感缺乏、认知缓慢、注意缺陷、假性痴呆和戒断症状发作。对 5-HT 能神经元的再摄取仅有微弱影响。抗抑郁效能与 TCA 相当。还可用于注意缺陷障碍。

[剂量与用法] 口服 150 ~ 450 mg/d

[制剂] 片剂: 100mg

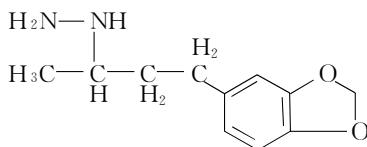
[不良反应] 不良反应与阻滞 NE 能作用有关, 包括过度兴奋、激动、失眠或恶心等。由于没有 SSRI 的不良反应, 如性功能障碍等, 使其在 SSR 疗效欠佳或病人因性功能障碍而苦恼时成为替代药物。

### 七、单胺氧化酶抑制剂 (MAOI) 抗抑郁药

沙夫拉嗪 Safrazine

[别名] Satra

[结构式] 1-methyl-3-(3,4-methylenedioxyphenyl) propylhydrazine

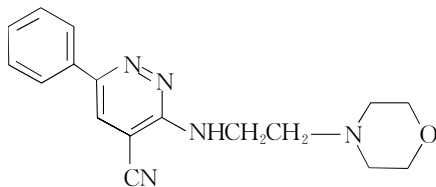


Safrazine

[作用与用途] 选择性 A-MAOI, 预期有抗抑郁作用。

巴辛那普林 Bazinaprine

[结构式] 3-[2-(morpholinoethyl) amino]-6-phenylpyridazine-4-carbonitrile



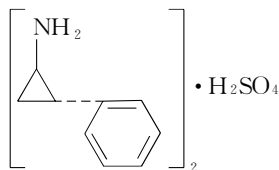
Bazinaprine

[作用与用途] 选择性 A-MAOI, 具有拟 DA 能作用的抗抑郁药, 可拮抗氟哌啶醇所致僵硬症状。

超环苯丙胺 Tranylcypromine

[别名] 反苯环丙胺, Parnate, Parstelin, Jatrosom, Parnodalin, Tylicypriine

[结构式] (±)-trans-2-phenylcyclopropanamine



Tranylcypromine Sulfate

〔药代动力学〕 口服易吸收,  $T_{max}$  为 1~3.5 小时,  $T_{1/2}$  为 1.5~3.2 小时。在肝脏经乙酰转移酶作用进行乙酰化代谢, 主要以代谢产物形式从尿中排出。

〔作用与用途〕 非胍类不可逆性的 MAOI, 作用较胍类 MAOI 快, 疗效相似。仅适用于对此药敏感或用 TCA 无效以及不宜用 ECT 的严重抑郁障碍。

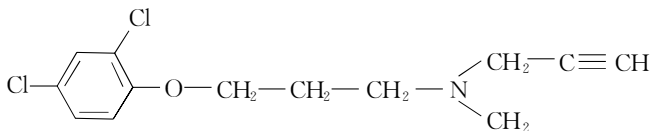
〔剂量与用法〕 口服: 开始 20mg/d, 分次服。治疗量 10~50mg/d, 不宜睡前给药。有报告, 难治性抑郁障碍极量为 90~170mg/d。

〔制剂〕 片剂: 5mg 10mg

〔不良反应〕 有体位性低血压、头晕、失眠、乏力、嗜睡、焦虑、恶心、便秘、口干、视力模糊等。大剂量出现头痛、激动、多汗、脉快。严重副反应为高血压危象及中毒性肝炎。心脏病、高血压病、肝脏病及嗜铬细胞病病人忌用。肾功能减退、青光眼及癫痫者慎用。长期应用应定期检查肝功能, 因与 TCA、SSRI 并用可能产生高热和高血压危象, 故应禁忌。本药可与食物中的酪胺相互作用产生乳酪综合征, 故不宜并用富含酪胺的食物, 如乳酪、蚕豆、啤酒、鸡肝、巧克力、啤酒、红葡萄酒、无花果、香蕉、泡菜等。另外, 因有振奋作用, 故不宜在晚上服用。

### 氯吉林 Clorgyline

〔结构式〕 N-methyl-N-propargyl-3-(2,4-dichlorophenoxy)propylamine



Clorgyline

〔药代动力学〕 与吗氯贝胺相似。

〔作用与用途〕 选择性 A-MAOI 抑制剂, 5-HT 是其所倾向的去氨基作用底物, 已研究用于双相心境障碍的抑郁障碍, 尤其是快速循环型。

〔剂量与用法〕 治疗量 2.5~10mg/d, 分 2~3 次服用。

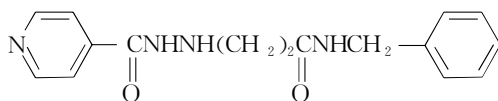
〔制剂〕 片剂: 2.5mg 5mg

〔不良反应〕 引起一过性高血压, 轻微口干、头晕。

### 尼亚西胺 Nialamide

〔别名〕 Niamid Niamide

〔结构式〕 N-[α-benzylcarbamoyl]ethyl-N-methylisonicotinylhydrazide



Nialamide

[作用与用途] 用于退行性抑郁障碍或难治性抑郁障碍。

[剂量与用法] 口服:治疗量 100~300mg/d 维持量 50mg/d

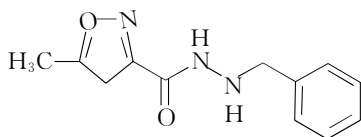
[制剂] 片剂:50mg 100mg

[不良反应] 能引起厌食。

异唑肼 Isocarboxazid

[别名] 闷可乐,Marplan

[结构式] N-苄基-N-(5-甲基异唑-3-yl) 羧肼azine



Isocarboxazid

[药代动力学] 口服易吸收,在肝脏代谢经过氧化和水解,主要以代谢产物形式从尿排出。

[作用与用途] 为 MAO<sub>I</sub> 抑制 NE 氧化代谢从而增加脑内 NE 的含量产生抗抑郁作用。因效果较 TCA 差,副作用较重,仅用于 TCA 和 ECT 无效的病人。一般用于中重度抑郁障碍,对解除焦虑状态亦有效,对伴有慢性脑综合征的抑郁和精神分裂症抑郁状态无效。

[剂量与用法] 口服:30mg/d,分 2~3 次服用,渐增至 30~60mg/d 维持量 10~20mg/d

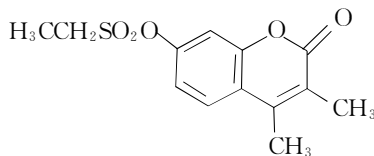
[制剂] 片剂:10mg

[不良反应] 常见有体位性低血压、头晕、便秘、厌食、坐立不安、失眠、口干、视力模糊、水肿、月经过多等。偶见中毒性肝炎、白细胞计数减少。老年人、癫痫、青光眼慎用。心脑血管疾患、嗜铬细胞瘤病人禁用。不宜与 TCA 合用,也不宜与富含酪胺的食物并用。有蓄积作用,长期服用易中毒。

爱塞泼隆 Esuprone

[别名] 克诺尔 Knoll

[结构式] 3,4-二甲基-2-氧-2H-1-苯并吡喃-7-ylethane sulfonate



Esuprone

[药代动力学] 口服易吸收,且较完全。进食不影响药物吸收,应在饭后服用。生物利用度 43%~59%。血浆蛋白结合率仅 9%左右,血浆药物浓度呈指数衰减,半衰期 1~2 小时。药物在肝脏代谢失活,无重要活性代谢产物。肝功能不良者降解减慢,肾清除率低,老年人药效动力学和药代动力学参数与年轻人相近。

[作用与用途] 可逆选择性 A-MAO<sub>I</sub> 为治疗重症抑郁和非典型性抑郁障碍的一线药物,也可用于其他各类抗抑郁药无效的病人。动物试验提示,其作用比吗氯贝胺强 3 倍。1994 年进行二期临床试验。

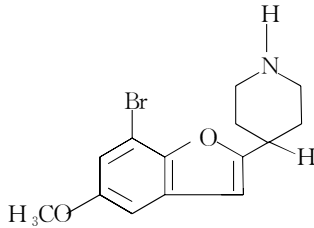
[剂量与用法] 口服:在换用本药时不要药物清洗期,但应从小剂量开始。为减轻高血压反应,在饭后服用。对奶油、干酪、啤酒等酪胺食品无严格的控制。口服常用剂量 100~200mg/d,每日分两次服用。

[不良反应] 可引起一过性血压升高。

溴发罗明 Brofaromine

[别名] Consonar

[结构式] 4-(7-bromo-5-methoxy-2-benzofuranyl) piperidine



Brofaromine

[药代动力学]  $T_{1/2}$ 约 10.8小时。

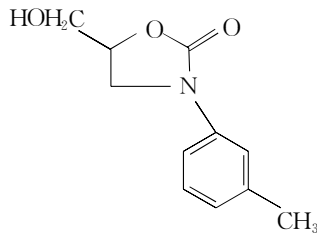
[作用与用途] 可逆选择性 MAO-A 与 5-HT 摄取抑制剂。研究用于抑郁障碍,尤其是难治性抑郁障碍。对抑郁障碍的三期临床试验完成后,中止进一步研究。现进行对社交性恐怖症与创伤后精神障碍的研究。

[剂量与用法] 口服:治疗量可达 150mg/d

托罗沙酮 Toloxatone

[别名] Perenum Humoryl Unoril

[结构式] 5-hydroxymethyl-3-(3-methylphenyl)-2-oxazolidinone



Toloxatone

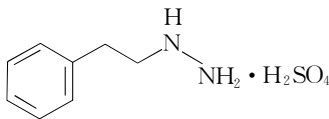
[药代动力学] 对健康者静注的  $T_{1/2}$ 为 0.5~2.5小时。

[作用与用途] 特异性 A-MOAI 研究用于抑郁障碍。有报道用于创伤后应激障碍,无抗胆碱能作用。

苯乙肼 Phenzelzine

[别名] Nardil/Nardelzine

[结构式]  $\beta$ -phenethylhydrazine(sulfate)



Phenzelzine Sulfate

[药代动力学] 口服易吸收,  $T_{max}$ 约 1小时。分布广,在肝和脑中浓度最高,在肺内最低。易通过 BBB。

[作用与用途] MAOI 使脑内 5-HT、NE 等单胺类减少降解,改善抑郁状态。主要用于经 TCA 治疗无效的重症抑郁,对反应性抑郁障碍效果不明显。也用于某些不典型抑郁障碍,如具有恐惧、疑病、强迫症状的抑郁障碍。可缓解心绞痛。

[剂量与用法] 口服:开始 15mg/d,渐增至 75mg/d,分次服用,维持量 15~30mg/d

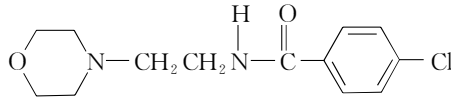
[制剂] 片剂:10mg 15mg

[不良反应] 有体位性低血压、头晕、头痛、失眠、口干、便秘、恶心。偶有中毒性肝炎、白细胞减少。服药期间不宜进食富含酪胺食物。孕妇、癫痫、心力衰竭、脑血管病、肝病、嗜铬细胞瘤等病人禁用。高血压、青光眼慎用。不宜与 TCA 合用。应定时查肝功能。

吗氯贝胺 Moclobemide

[别名] 朗天, Aurorix, Manerix, Moclamine

[结构式] P-氯-N-[2-(4-吗啉乙基)]-苯甲酰胺



Moclobemide

[药代动力学] 口服易吸收,单剂服 50~300mg,  $C_{max}$  为 0.3~2.7 ng/ml,  $T_{max}$  为 1~2 小时。生物利用度与剂量和重复用药成正相关。单剂 50mg 生物利用度 43%、单剂 200mg 为 59%、重复服药 50mg 的生物利用度 59%、100mg 每日三次)。7 天后的生物利用度为 86%。服 150~400mg/d, 共 28 天, 稳态血浓度和剂量呈正相关。血浆蛋白结合率仅 5%。因具有亲脂结构,  $V_d$  为 75~95 L/kg, 体内分布较广。经肝脏代谢, 先在对氧氮己环部位(吗啉部位)氧化, 然后芳香基团羟化和脱胺, 约生成 19 种代谢产物。主要的为 Ro12-8095 与 Ro12-5637, 仅 0.5% 以原药从尿排出。尿中 4 个主要代谢产物为 M7A、M7B、M8 和 M9, 均为原形产物的羧酸。代谢产物总量接近口服剂量的 50%。血浆内代谢产物除 M7A、M8 和 M9 外, 还有较多的内酰胺衍生物 M1S, 其中 M4 和 M5 保持较弱的 MAO-A 抑制活性, 而开环代谢产物 M2 和 M4 有 MAO-B 抑制活性。服单剂 50~200mg 或单次静注 50mg 后, 按一级清除动力学, 血药浓度呈指数衰减。口服 50~300mg 或静注 50~150mg,  $T_{1/2}$  为 1~2 小时。反映肝脏代谢的系统清除率较高, 0.5~1 L/min, 肾清除率则较低, 约 2.5 ml/min。不同年龄抑郁病人的药代动力学参数无明显差异。肝硬化病人生物利用度提高, 在体内平均滞留时间延长, M3 代谢产物  $C_{max}$  显著上升, 故这类病人约需减量 1/2。中度肾功能受损的病人一般无需作剂量调整。

[作用与用途] ① 苯甲酰胺衍生物, 为短时效、中枢性可逆选择性 A-MAOI。大鼠服 10~16 mg/kg 在 30 分钟后, 对脑和肝脏 MAO-A 活性抑制作用达到高峰(80% 抑制), 而超苯环丙胺及苯乙肼抑制 MAO-A 和 MAO-B 需 4~8 小时。② 单次服 5~50 mg/kg, 使脑内 NE、DA、5-HT 和儿茶酚胺甲基代谢产物浓度增高。如高香草酸(HVA)、3,4-二羟苯丙胺酸(DOPAC)、3-甲基-4-羟基苯乙醇(MHPG)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA) 等去胺基代谢产物水平降低。对 MAO 抑制不影响肾上腺素能系统。服 100~600 mg/d 维持 2 个月, 低酪胺饮食者血浆 NE、DA 浓度无明显改变。因本药对肝及胃肠道内 MAO 抑制不明显, 因此对血浆儿茶酚胺浓度影响小。③ 单次服 100~300 mg/d, 仅产生短暂(<3 小时)与剂量相关的血浆催乳素增高(<2%)。重复用药可致血浆睾酮水平提高, 并增加大鼠松果体中褪黑激素的生物合成。④ 服 600 mg/d 较不可逆 MAOI 苯环丙胺(300 mg/d) 产生的酪胺效应, 以收缩压增加 30 mmHg 所需的酪胺含量为准, 其灵敏度低 8 倍。服 450 mg/d 的增压效应在停药 3 天内恢复。服 20 mg/d 的苯环丙胺需 4 个月才恢复正常。⑤ 服 300 mg/d 的抑郁障碍病人, 28 天后, 对 ERM 睡眠抑制和潜伏期延长作用微弱, 撤药性反跳作用也很轻。随着抑郁症状的改善, 睡眠的质和量均改善。⑥ 临床用于各种抑郁障碍外, 也可用于焦虑症、反复自杀未遂、儿童多动症、老年性痴呆、惊恐症。

[剂量与用法] 口服:抑郁障碍开始 300~450 mg/d, 分 2~3 次口服。从第二月可加量至最大 600 mg/d 维持 4~6 周。先服本药后进酪胺饮食, 较同时并用收缩压增高 2 倍。故应餐后服药, 维持量约为治疗量的 30%。如并用西米替丁等肝微粒体 CYP 酶抑制剂, 开始量应减半至 150 mg/d。本药与 TCA 剂量换算为 150~600 mg/d 等于阿米替林 125~250 mg/d; 氯米帕明与米帕明 75~150 mg/d; 苯环丙胺 10~

30mg/kg 此剂量在内源性抑郁中疗效等同于 TCA。但在非内源性抑郁障碍治疗中疗效优于 TCA。

〔制剂〕 片剂：150mg

〔不良反应〕 耐受性较好,但加到 600mg/d 副反应明显增多,可出现恶心、口干、头痛、眩晕、失眠、体位性低血压、便秘、焦虑等。一般无抗胆碱能副作用,体重增加少。对肝功能不良和同时使用西米替丁的病人应减量。高血压病人使用本品时,建议不吃大量的乳酪。本药禁用于重性精神病、嗜铬细胞瘤和甲状腺功能亢进病人。禁止与盐酸哌嗪(杜冷丁)配伍应用。

## 参 考 文 献

1. 卫生部、民政部、公安部、中国残疾人联合会.《中国精神卫生工作规划(2002~2010)》.2002
2. 中国/世界卫生组织精神卫生高层研讨会资料汇编.1999
3. 张明园.二十一世纪中国精神医学的思考.上海精神医学,1999
4. 张明园主编.精神科评定量表手册.长沙:湖南科学技术出版社,1993
5. 沈渔村主编.精神病学.第四版.北京:人民卫生出版社,2001
6. 王善澄主编.实用康复精神医学.长沙:湖南科学技术出版社,1997.10~23
7. 徐韬园主编.现代精神医学.上海:上海医科大学出版社,2000
8. 姚芳传主编.情感性精神障碍.长沙:湖南科学技术出版社,1998
9. 蔡焯基主编.抑郁症——基础与临床.第二版.北京:科学出版社,2001
10. 江开达主编.精神医学新概念.上海:上海医科大学出版社,2000
11. 顾牛范,王祖承主编.精神医学进修讲座.第三版.上海:上海医科大学出版社,1999
12. 许又新.精神病理学——精神症状的分析.长沙:湖南科学技术出版社,1998.73~77
13. 陈彦方,顾中范主编.新编精神药物手册.济南:山东科学技术出版社,1998.64~114
14. 王立伟,徐筠.抑郁症新疗法.上海精神医学,2000,1(12):41~42
15. 徐俊冕,季建林.认知心理治疗.贵阳:贵州教育出版社,1999
16. 季建林主编.医学心理学.第三版.上海:复旦大学出版社,2001
17. 季建林.情感障碍的心理社会治疗.国外医学精神病学分册,1994,21:75~78
18. 季建林.短程精神动力学心理治疗.中国心理卫生杂志,1996,4:243~245
19. 季建林,徐俊冕.人际心理治疗.中国心理卫生杂志,1991,5:276~278
20. 季建林.抑郁症心理治疗的策略.临床精神医学杂志,1994,4:176~178
21. 季建林.心理治疗与药物治疗的合用.临床精神医学杂志,2000,10:107~109
22. 季建林.抑郁症心理治疗的策略.临床精神医学杂志,1994,4:176~178
23. 季建林.心理治疗与药物治疗的合用.临床精神医学杂志,2000,10:107~109
24. 季建林,徐俊冕.危机干预的理论与实践.临床精神医学杂志,1994,4:116~118
25. 赵静波,季建林.人际心理治疗.中国心理卫生杂志,2000,8:58~61
26. 张虹,季建林.躯体化主诉抑郁症的比较研究.上海精神医学,2000,12:78~80
27. 方贻儒.奈法唑酮:一种新抗抑郁药.上海精神医学,1997,新(1):51~54
28. 肖水源,季建林,杨洪等译.危机干预的策略.北京:中国轻工业出版社,2000
29. 汤宜朗,李元吉.抑郁症与心血管疾病关系的若干研究进展.中国行为医学科学杂

- 志, 2001, 10: 272
30. Agency for Health Care Policy and Research: Depression guideline panel. Depression in primary care: Volume 1. treatment of major depression. clinical practice guidelines. Rockville, MD: US Department of Health Care Policy and Research, 1993
  31. Aizenberg D, Zemishlany Z, Weizman A. Cyproheptadine treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors. *Clin neuropharmacol*, 1995, 18: 320 ~ 4
  32. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder( revision) . *Am J Psychiatry*, 2000, 157( Suppl 4) :1 ~ 7
  33. Andrew A, Nierenberg, Amy H, Farabaugh & Jonathan E. Alpert. Timing of Onset of Antidepressant Response With Fluoxetine Treatment. *Am J Psychiatry*, 2000
  34. Amott S, Nutt D. Successful treatment of fluvoxamine-induced anorgasmia by cyproheptadine. *Br J Psychiatry*, 1994, 164:838 ~ 9
  35. Ashton AK. Sildenafil treatment of paroxetine-induced anorgasmia in a woman. *Am J Psychiatry*, 1999, 156:800
  36. Ashton AK, Rosen RC. Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59:112 ~ 15
  37. Assalian P. Clomipramine in the treatment of premature ejaculation. *J Sex Res*, 1988, 24:312 ~ 15
  38. Baldwin DS, Hawley CJ, Abed RT, et al. A multicenter double-blind comparison of nefazodone and paroxetine in the treatment of outpatients with moderate to severe depression. *J Clin Psychiatry*, 1996, 57( Suppl 2) :46 ~ 52
  39. Balon R. Practical management of the side effects of psychotropic drugs. Marcel Dekker, Inc. New York. 1999
  40. Balogh S, Hendricks SE, Kang J. Treatment of sexual dysfunction induced anorgasmia with amantadine. *J Clin Psychiatry*, 1992, 53:212 ~ 13
  41. Bancroft J. Hormones and human sexual behaviour. *J Sex Marital Ther*, 1984, 10:3 ~ 21
  42. Barlik B, Kaplan P, Kaminetsky J et al. Medications with the potential to enhance sexual responsivity in women. *Psychiatr Ann*, 1999, 29:46 ~ 52
  43. Barlik B, Kaplan P, Kaplan HS. Psychostimulants apparently reverse sexual dysfunction secondary to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Sex Marital Ther*, 1995, 21:264 ~ 71
  44. Berk M, Stein DJ, Potgieter A et al. Serotonergic targets in the treatment of antidepressant induced sexual dysfunction: a pilot study of granisetron and sumatriptan. *Int Clin Psychopharmacol*, 2000, 15:291 ~ 5
  45. Berman JR, Berman L, Goldstein I. Female sexual dysfunction: incidence, pathophysiology, evaluation, and treatment options. *Urol*, 1999, 54:385 ~ 91
  46. Berman J, Berman L, with Bumiller E. For women only: A revolutionary guide to overcoming sexual dysfunction and reclaiming your sex life. New York: Henry Holt, 2001



46. Blier P. Pharmacology of rapid-onset antidepressant treatment strategies. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62( suppl 15) :12 ~ 17
47. Boolell M, Gopalan S, Gingell JC et al. Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction. *Br J Urol*, 1996, 78:257 ~ 61
48. Bowers, WA: Treatment of depressed inpatients: cognitive therapy plus medication, relaxation plus medication, and medication alone. *Brit J Psychiatry*, 1990, 156: 73 ~ 78
49. Boyarsky BK, Haque W, Rouleau MR, Hirschfeld RM. Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine. *Depress Anxiety*, 1999, 9:175 ~ 9
50. Bremner D. A double-blind comparison of Org 3770, an triptiline, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry*, 1995, 56:519 ~ 525
51. Bremner D, Smith WT. Org 3770 vs. Amitriptyline in the continuation treatment of depression: a placebo controlled trial. *Eur j Psychiatry*, 1996, 10( 1) :5 ~ 15
52. Burley DM. A brief note on the problem of epilepsy in antidepressant treatment, depression— The Biochemical and Physiological Role of Ludomil, CIBA, Horsham, England, 1977. 201 ~ 203
53. Cabane J, Ferreri M, Aloy JM, et al. Efficacy of tianeptine vs fluoxetine in the treatment of major depression and dysthymia with somatic complaints. *Ann Psychiatr*, 1993, 8( 2) : 136 ~ 144
54. Choi HK, Seong DH, Rha KH. Clinical efficacy of Korean red ginseng for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 1995, 7:181 ~ 6
55. Clayton AH. Recognition and assessment of sexual dysfunction associated with depression. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62( suppl 3) :5 ~ 9
56. Clayton AH, McGarvey EL, Clavet GJ et al. Comparison of sexual dysfunction in clinical and nonclinical populations using the Changes in Sexual Functioning Questionnaire( CSFQ) . *Psychopharm Bull*, 1997, 33:747 ~ 53
57. Clerc GE, Ruiny P, Verdeau P, Pailles J. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol*, 1994, 9:139 ~ 143
58. Cohen AJ, Bartlik B. Ginkgo biloba for antidepressant-induced sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther*, 1998, 24:139 ~ 43
59. Cole D, Bodkin JA. Antidepressant drug side effects. *J Clin Psychiatry*, 1990, 51:21 ~ 26
60. Crenshaw TL, Goldberg JP. *Sexual pharmacology*. New York: w.w. Norton, 1996, 1 ~ 596
61. David Goodman. *Critical Issues in the Management of Depression*. Am J Managed Care, 2000
62. Davis M, Janicak PG, Hogan DM. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 1999, 100( 6) :406 ~ 417
63. Dean J. ABC of sexual health: examination of patients with sexual problems. *Br Med J*, 1998, 317: 1641 ~ 3

64. De Eide J, Spiers R, Mertens C, et al. A double-blind comparative, multicentre study comparing paroxetine with fluoxetine in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand*, 1993, 87:141 ~ 145
65. DeHoll JD, Shin PA, Angle JF, SteersWD. Alternative approaches to the management of priapism. *Int J Inpot Res*, 1998, 10:11 ~ 14
66. Depression Guideline Panel. *Depression in Primary Care. Volumes 1 and 2.* Maryland: U.S. Department of Health and Human Services. 1993
67. Derogatis LP, Melisarotos N. The DSFI: A multidimensional measure of sexual functioning. *J Sex Marital Ther*, 1979, 5:244 ~ 81
68. Ducrocq F. and sexual disorders. *Encephale*, 1999, 25:515 ~ 16
69. Ellison JM. Antidepressant-induced sexual dysfunction: review, classification, and suggestions for treatment. *Harvard Rev Psych*, 1998, 6:177 ~ 89
70. Ellison JM, DeLuca P. Fluoxetine-induced genital anesthesia relieved by ginkgo bilba extract. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59:199 ~ 200
71. Farah A. Relief of SSR-induced sexual dysfunction with mirtazapine treatment. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60:260 ~ 1
72. Fava M. New approaches to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61( suppl 1) :26 ~ 32
73. Fava M, Rankin MA, Albert JE et al. An open trial of oral sildenafil in antidepressant-induced sexual dysfunction. *Psychother Psychosom*, 1998, 67:328 ~ 31
74. Feder R. Reversal of antidepressant activity of fluoxetine by cyproheptadine in three patients. *J Clin Psychiatry*, 1991, 52:163 ~ 4
75. Feiger AD, Kiev A, Shrivastava RK, et al. Nefazodone vs sertraline in outpatients with major depression: focus on efficacy, tolerability, and effects on sexual function and satisfaction. *J Clin Psychiatry*, 1996, 57( Suppl 2) :53 ~ 62
76. Feiger A, Kiev A, Shrivastava RK et al. Nefazodone versus sertraline in outpatients with major depression: focus on efficacy, tolerability, and effects on sexual function and satisfaction. *J Clin Psychiatry*, 1996, 57( Suppl 2) :53 ~ 62
77. Ferguson JM, Shrivastava RK, Stahl SM et al. Reemergence of sexual dysfunction in patients with major depressive disorder: double-blind comparison of nefazodone and sertraline. *J Clin Psychiatry*, 2001 Jan, 62( 1) :24 ~ 9
78. Fishbain DA. Priapism resulting from fluphenazine hydrochloride treatment reversed by diphenhydramine. *Ann Emerg Med*, 1985, 14:600 ~ 2
79. Fontaine R, Ontiveros A, Elie R, et al. A double-blind comparison of nefazodone, imipramine, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry*, 1994, 55( 6) :234 ~ 241
80. Gardner EA, Johnston A. Bupropion: an antidepressant without sexual pathophysiological action. *J Clin Psychopharmacol*, 1985, 5:24 ~ 9
81. Gelenberg AJ, Laukes C, McGahuey C et al. Mirtazapine substitution in SSR-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61 :356 ~ 60

82. Ghaemi SN, Gaughan S. Novel anticonvulsants: a new generation of mood stabilizers? *Harv Rev Psychiatry*, 2000, 8(1): 1 ~ 7
83. Gitlin MJ. Treatment of sexual side effects with dopaminergic agents. *J Clin Psychiatry*, 1995, 56: 124
84. Goldbloom DS, Kennedy SH. Adverse interaction of fluoxetine and cyproheptadine in two patients with bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry*, 1991, 52: 261 ~ 2
85. Goldstein I, Berman JR. Vasculogenic female sexual dysfunction: vaginal engorgement and clitoral erectile insufficiency syndromes. *Int J Inpot Res*, 1998, 10( Suppl.2): S84 ~ 90
86. Gorman, J.M.. *The Essential Guide to Psychiatric Drugs*. New York: St Martin's Press. 1990
87. Greenberg WM, Lee KK. Priapism treated with bupropion. *Am J Psychiatry*, 1987, 144: 384 ~ 5
88. Greenblatt RB, Verheugen, Chaddha et al. Aphrodisiacs: In legend and in fact. In: Wheatley D (ed.) *Psychopharmacology and sexual disorders*. New York: Oxford University Press, 1983. 148 ~ 64
89. Grimes JB. Sexual dysfunction induced by the SSRIs. NR95. *New Research Abstract. American Psychiatric Association Proceedings*, 1996
90. Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA. Antidepressant drugs *Textbook of psychiatry*. 2nd ed. The American Psychiatric Press. 1994. 922 ~ 944
91. Harrison WM, Rabkin JG, Ehrhardt AA et al. Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 1987, 6: 144 ~ 9
92. *Harvard guide to suicide prevention*. Boston: Harvard University Press, 1998
93. Hollander E, McCarley A. Yohimbine treatment of sexual side effects induced by serotonin reuptake blockers. *J Clin Psychiatry*, 1992, 53: 20
94. Holmes S. Treatment of male sexual dysfunction. *Br Med Bull*, 2000, 56: 798 ~ 808
95. Hudson WW, Harrison DF, Frosscup PC. A short form scale to measure sexual discord in dyadic relationships. *J Sex Res*, 1981, 17: 157 ~ 74
96. Invernizzi R, Pozzi L, Garattini S et al. Tianeptine increases the extracellular concentrations of dopamine in the nucleus accumbens by a serotonin-independent mechanism. *Neuropharmacol*, 1992, 31: 221 ~ 7
97. Jacobsen FM. Fluoxetine-induced sexual dysfunction and an open trial of yohimbine. *J Clin Psychiatry*, 1992, 53: 119 ~ 22
98. Ji Jianlin. Suicide rates and mental health services in modern China. *Crisis*, 2000, 21: 111 ~ 115
99. Ji Jianlin, Kleiman A, Becker AE: Suicide in contemporary China: a review of China's distinctive suicide demographics in their socio-cultural context. *Harvard Rev Psychiatry*, 2001, 9: 1 ~ 12
100. Ji Jianlin. Hotline for mental health in Shanghai, China. *Crisis*, 1995, 16: 116 ~ 120

101. J. P. Feighner & W. F. Boyer. *Diagnosis of Depression*, 1991, 99 ~ 118
102. Josefsen D. FDA approves device for female sexual dysfunction. *Br Med J*, 2000, 320: 1427
103. Judd LL, Paulus MJ, et al. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry*, 2000, 157: 1501 ~ 1504
104. Kalachnik, J. E. & Sprague, R. L. How well do physicians, pharmacists, and psychologists assess tardive dyskinesia movements? *The Annals of Pharmacotherapy*, 1994, 28: 185 ~ 190
105. Kapla Bowers. WA: Treatment of depressed inpatients: cognitive therapy plus medication, relaxation plus medication, and medication alone. *Brit J Psychiatry*, 1990, 156: 73 ~ 78
106. Kaplan, H. I., & Sadock, B. J. Pocket. *Handbook of Psychiatric Drug Treatment*. Baltimore: Williams & Wilkins. 1993
107. Kaplan HI, Sadock BJ (ed). *Mood disorder synopsis of psychiatry* 8th ed. Williams and Wilkins, 1998, 526 ~ 572
108. Kaplan HS. *The new sex therapy*. New York: Brunner/Mazel, 1974, 1 ~ 544
109. Kara H, Aydin S, Yucel M et al. The efficacy of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo controlled study. *J Urol*, 1996, 156: 1631 ~ 2
110. RJ, Rosenthal M. Adverse interaction of cyproheptadion with serotonergic antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 1994, 53: 314 ~ 15
111. Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR et al. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*, 1997, 58: 532 ~ 7
112. Kennedy SH, Dickens SE, Eisfeld BS et al. Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. *J Affect Disord*, 1999, 56: 201 ~ 8
113. Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61: 276 ~ 81
114. Klotz T, Mathers MJ, Braun M et al. Effectiveness of oral L-arginine in first-line treatment of erectile dysfunction in a controlled crossover study. *Urol Int*, 1999, 63: 220 ~ 3
115. Koutouvidis N, Pratikakis M, Fotiadou A. The use of mirtazapine in a group of 11 patients following poor compliance to selective serotonin reuptake inhibitor treatment due to sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacol*, 1999, 14: 253 ~ 5
116. Kwan M, Greenleaf WJ, Mann J et al. The nature of androgen action on male sexuality: a combined laboratory/self-report study on hypogonadal men. *Clin Endocrinol Metab*, 1983, 57: 557 ~ 62
117. Labbate LA, Pollack MH. Treatment of fluoxetine induced sexual dysfunction with

- bupropion: a case report. *Ann Clin Psychiatry*, 1994, 54:459 ~ 65
118. Labbate LA, Grines JB, Hines A et al. Bupropion treatment of serotonin reuptake Antidepressant-associated sexual dysfunction. *Ann Clin Psychiatry*, 1997, 9:241 ~ 5
119. Labbate LA, Brodrick PS, Nelson RP et al. Effects of bupropion sustained-release on sexual functioning and nocturnal erections in healthy men. *J Clin Psychopharmacol*, 2001, 21:99 ~ 103
120. Landen M, Eriksson E, Agren H. et al. Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*, 1999, 19:268 ~ 71
121. Leiblum SR, Pervin LA (eds). *Principles and practice of sex therapy*. New York: Guilford Press, 1989
122. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, et al. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, 1999, 14: 329 ~ 337
123. Levenson JL. Priapism associated with bupropion treatment. *Am J Psychiatry*, 1995, 152:813
124. Loo H, Saiz-Ruiz J, Costa e Silva JA et al. Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *J Affect Disord*, 1999, 56:109 ~ 18
125. LoPiccolo J, LoPiccolo L (eds). *Handbook of sex therapy*. New York: Plenum, 1987
126. LoPiccolo J, Steger JC. The sexual interaction inventory: a new instrument for assessment of sexual functioning. *Arch Sex Behav*, 1983, 12:555 ~ 76
127. Ludovico GM, Corvasce A, Pagliarulo G et al. Paroxetine in the treatment of premature ejaculation. *Br J Urol*, 1996, 77:881 ~ 2
128. Lue TF. Drug therapy: erectile dysfunction. *N Engl J Med*, 2000, 342:1802 ~ 13
129. Lurie N, Margolis K, McGovern PG et al. Physician self-report of comfort and skill in providing preventive care to patients of the opposite sex. *Arch Fam Med*, 1998, 7:134 ~ 7
130. Maxmen, J.S. & Ward, N.G. *Psychotropic Drugs Fast Facts*( 2nd Ed.) . New York: WW Norton, 1995
131. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA et al. The Arizona Sexual Experience Scale ( ASEX ) : reliability and validity. *J Sex Marital Ther*, 2000, 26:25 ~ 40
132. Meltzer HY, Kolakowski T, et al. Growth hormone and prolactin response to apomorphine in schizophrenia and the major affective disorders. Relation to duration of illness and depressive symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 1984, 41( 5 ) :512 ~ 9
133. Mendels J, Camera A, Siks C. Sertraline treatment for premature ejaculation. *J Clin Psychopharmacol*, 1995, 15:341 ~ 6
134. Meltzer HY, Kolakowski T, et al. Growth hormone and prolactin response to apomorphine in schizophrenia and the major affective disorders. Relation to duration of illness and depressive symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 1984, 41( 5 ) :512 ~ 9

135. Michael G, et al (ed). Oxford textbook of psychiatry, 3th ed, Oxford university press, 1996
136. Mitchell, P. & Parker, G. Treatment of bipolar disorder. Medical Journal of Australia, 1991, 155, 488 ~ 493
137. Michelson D, Bancroft J, Targum S et al. Female sexual dysfunction associated with antidepressant administration: a randomized, placebo-controlled study of pharmacologic intervention. Am J Psychiatry, 2000, 157: 239 ~ 43
138. Michael G., et al. Oxford textbook of Psychiatry. Oxford: Oxford Press, 1996. 186 ~ 227
139. Michael H. E., et al. Current Diagnosis and Treatment of Psychiatry. New York: Medical Publishing Division. 2000. 290 ~ 327
140. Modell JG, May RS, Katholi CR. Effect of bupropion on orgasmic dysfunction in nondepressed subjects: a pilot study. J Sex Marital Ther, 2000, 26: 231 ~ 40
141. Monteiro WO, Norshirvani HF, Marks IM et al. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder: a controlled trial. Br J Psychiatry, 1987, 151: 107 ~ 12
142. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: A prospective multicenter study of 1022 outpatients. J Clin Psychiatry, 2001, 62( Suppl 3 ): 10 ~ 21
143. Montejo Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA et al. SSR induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. J Sex Marital Ther, 1997, 23: 176 ~ 94
144. Montgomery SA. Predicting response: noradrenaline reuptake inhibition. Int Clin Psychopharmacol, 1999, 14( Suppl 1 ): S21 ~ 6
145. Montgomery SA, Reinitz PE, Zikov M. Mirtazapine versus amitriptyline in the long term treatment of depression: a double blind placebo controlled study. International Clinical Psychopharmacology, 1998, 13: 63 ~ 73
146. Murray MJ, Hoebeman D. Fluoxetine and prolonged erection. Am J Psychiatry, 1993, 150: 167 ~ 8
147. Muruve N, Hosking DH. Intracorporeal phenylephrine in the treatment of priapism. J Urol, 1996, 155: 141 ~ 3
148. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CD. The relationship of depression to cardiovascular disease [J]. Arch Gen Psychiatry, 1998, 55: 580 ~ 592
149. Nemeth A, Arato M, Treuer T et al. Treatment of fluvoxamine induced anorgasmia with a partial drug holiday. Am J Psychiatry, 1996, 153: 1365
150. Norden MJ. Buspirone treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitors. Depression, 1994, 2: 109 ~ 12
151. Numberg HG. Managing treatment emergent sexual dysfunction associated with serotonergic antidepressants: before and after sildenafil. J Psychiatr Pract, 2001, 7: 92 ~ 108b
152. Numberg HG, Hensley PL, Laurielb J et al. Sildenafil for women patients with

- antidepressant-induced sexual dysfunction. *Psychiatr Serv*, 1999a, 50:1076 ~ 8
153. Numberg HG, Lauriello J, Hensley PL et al. Sildenafil for iatrogenic serotonergic antidepressant medication-induced sexual dysfunction in 4 patients. *J Clin Psychiatry*, 1999b, 60:33 ~ 5
154. Odawara M, Tamaoka A, Yamashita K. Ginkgo biloba. *Neurology*, 1997, 48:789 ~ 90
155. Otmer E, Otmer SC. Evaluation of sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 1987, 48: 191 ~ 3
156. Pacheco Hernandez A: Antidepressant and sexual function. *NeuroPsychopharmacology*, 2000, 23[ S95]
157. Pescatori ES, Engelman JC, Davis G et al. Priapism of the clitoris: a case report following trazodone use. *J Urol*, 1993, 149:1557 ~ 9
158. Philipp M, Tiller JW, Baie D et al. Comparison of moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on sexual function in depressed adults. The Australian and German Study Groups. *Eur NeuroPsychopharmacol*, 2000, 10:305 ~ 14
159. Physicians Desk Reference (PDR). 55th edn. Montvale NJ: Medical Economics, 2001
160. Physicians Desk Reference. Montvale, NJ, Medical Economics, 1997
161. Preskom SH. Outpatient Management of Depression: A guide for the primary care practitioner. 2nd edition. Caddo, OK: Professional Communication, Inc. 1999
162. Preskom S. Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*, 1995, 56:17 ~ 25
163. Price J, Grunhaus LF. Treatment of clomipramine-induced anorgasmia with yohimbine: a case report. *J Clin Psychiatr*, 1990, 51:32 ~ 3
164. Rioux P, Kibler Y, Frachon O, et al. A double-blind comparison of nefazodone and fluoxetine in depressed patients. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York, USA, 1996, NR359
165. Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 1997, 95:444 ~ 450
166. Seltzer A, Roncari I, Garfinkel P. Effects of patient education on medication compliance. *Can. J. Psychiatry*, 1980, 25:638 ~ 645
167. Staner L, Bertolino A, Cassano GB, et al. European multicenter study of tianeptine vs imipramine and placebo in the treatment of major depression and depressed bipolar disorders. *Eur Psychiatry*, 1994, 9( suppl 1) :140S
168. Souza FGM, Goodwin GM. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Br j Psychiatry*, 1991, 158:666 ~ 675
169. Quality Assurance Committee, Royal Australian and New Zealand of Psychiatrists (RANZCP) (1994). Guidelines for Psychotropic Drugs in Psychiatric Practice (QA Guideline #4). RANZCP
170. Rako S. The hormone of desire: the truth about sexuality, menopause, and

- testosterone. New York: Harmony Books, 1996
171. Reynolds RD. Sertraline-induced anorgasmia treated with intermittent nefazodone. *J Clin Psychiatr*, 1997, 58:89
  172. Reynolds CF III, Frank E, Thase ME et al. Assessment of sexual function in depressed, impotent, and healthy men: factor analysis of a brief sexual function questionnaire for men. *Psychiatr Res*, 1993, 24:231 ~ 50
  173. Riley AJ, Riley EJ. Cyproheptadine and antidepressant-induced anorgasmia. *Br J Psychiatry*, 1986, 148:217 ~ 18
  174. Risen CB. A guide to taking a sexual history. *Psychiatr Clin North Am*, 1995, 18:39 ~ 53
  175. Robert JC. *Psychiatry Dictionary*. Oxford: Oxford Press, 1989. 704 ~ 706
  176. Rothschild AJ. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry*, 1995, 152:1514 ~ 16
  177. Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic ginkgo biloba ingestion. *Neurology*, 1996, 46:1775 ~ 6
  178. Rust J, Golombok S. The Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS). *Br J Clin Psychiatry*, 1985, 24:63 ~ 4
  179. Ryan ND. Neurobiology of depression in children and adolescents. *Biological Psychiatry*, 1997, 42(1)S: 81S
  180. Sacchetti G, Bonini I, Waeterbos GC et al. Tianeptine raises dopamine and blocks stress-induced noradrenaline release in the rat frontal cortex. *Eur J Pharmacol*, 1993, 236:171 ~ 5
  181. Salaria AJ, DeBoler WE, Vittone BJ et al. Sildenafil for psychotropic-induced sexual dysfunction in 31 women and 61 men. *J Sex Marital Ther*, 2000, 26:133 ~ 40
  182. Segraves RT. Overview of sexual dysfunction complicating the treatment of depression. *J Clin Psych Monog*, 1992, 10(2): 4 ~ 10
  183. Segraves RT, Kavoussi R, Hughes AR et al. Evaluation of sexual dysfunction in depressed outpatients: a double-blind comparison of sustained-release bupropion and sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol*, 2000, 20:122 ~ 8
  184. Segraves RT, Segraves KB, Bubna CN. Sexual function in patients taking bupropion sustained release. *J Clin Psychiatry*, 1995, 56:374
  185. Shen WW, Urosevich Z, Clayton DO. Sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction induced by selective serotonin reuptake inhibitors. *J Reprod Med*, 1999, 44:535 ~ 42
  186. Sherwin BB, Gelfand MM, Brender W. Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroid administration in the surgical menopause. *Psychosom Med*, 1985, 47:339 ~ 51
  187. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med*, 2000, 343: 682 ~ 8



188. Sovner R. Treatment of tricyclic antidepressant-induced orgasmic inhibition with Cyproheptadine. *J Clin Psychopharmacol*, 1984, 4:169
189. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59 ( suppl 4 ): 5 ~ 14
190. Stahl SM. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Second edition. Cambridge: Cambridge University Press. 2000
191. Staner L, Bertolino A, Cassano GB, et al. European multicenter study of tianeptine vs imipramine and placebo in the treatment of major depression and depressed bipolar disorders. *Eur Psychiatry*, 1994, 9 ( suppl 1 ):140S
192. Steele TE, Howell EF. Cyproheptadine for imipramine-induced anorgasmia. *J Clin Psychopharmacol*, 1986, 6:326 ~ 7
193. Stein, G, Wilkinson, G: Seminars in general adult psychiatry Volume 1. London: Gaskell, 1998
194. Stevens DE, Merikangas KR, Merikangas JR ( 1995) . Comorbidity of depression and other medical conditions. In: Beckham EE & Leber WR, eds, *Handbook of Depression*, 2nd ed. New York: The Guilford Press, 1995. 147 ~ 199
195. Tanco SA, Watson NV, Gorzalka BB. Lack of effects of 5-HT<sub>3</sub> antagonists on normal and morphine attenuated sexual behaviours in female and male rats. *Experientia*, 1993, 49:238 ~ 41
196. Tanum L. Reboxetine: tolerability and safety profile in patients with major depression. *Acta Psychiatr Scand*, 2000, ( suppl ) 402:37 ~ 40
197. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*, 2001, 178:234 ~ 241
198. Tylee, M. Gastpar & J. P. Lepine. DEPRES II ( Depression Research in European Society II ) : a patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. *International Clinical Psychopharmacology*, 1999, 14:3: 139 ~ 151
199. Van Putten T, Shaffer I. Delirium associated with bupropion. *J Clin Psychopharmacol*, 1990, 10:234
200. Vaugeois JM, Corera AT, Deslandes A et al. Although chemically related to amineptine, the antidepressant tianeptine is not a dopamine uptake inhibitor. *Pharmacol Biochem Behav*, 1999, 63:285 ~ 90
201. Victorian Drug Usage Advisory Committee. *Psychotropic Drug Guidelines* ( 3rd Ed. ) . North Melbourne: Victorian Medical Postgraduate Foundation Inc, 1996
202. Vogt HJ, Brandl P, Kockott G et al. Double-blind, placebo-controlled safety and efficacy trial with yohimbine hydrochloride in the treatment of nonorganic erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 1997, 9:155 ~ 61
203. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwindeman AH. Ejaculation-retarding properties of paroxetine in patients with primary premature ejaculation: a double-blind, randomized,

- dosage response study. *Br J Urol*, 1997, 79: 592 ~ 5
204. Walker PW, Cole JD, Gardhe EA et al. Improvement in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion. *J Clin Psychiatry*, 1993, 54: 459 ~ 65
205. Weissman M Ed: *Suicide*, 2001
206. World Health Organization. *Essential Drugs in Psychiatry*. Geneva: WHO, 1993
207. Worthington JJ, Simon NM, Korbly NB et al. Ropinerole for antidepressant-induced sexual dysfunction. In: *New Research Abstracts, American Psychiatric Association Annual Meeting*. New Orleans, 2001, 43
208. Zajecka J. Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62 ( Suppl.3 ): 35 ~ 43
209. Zajecka J, Mitchell S, Fawcett J. Treatment-emergent changes in sexual function with selective serotonin reuptake inhibitors as measured with the Rush Sexual Inventory. *Psychopharmacol Bull*, 1997, 33: 755 ~ 60
210. Zornio AW, Lizza EF. Effect of large doses of the nitric oxide precursor, L-arginine, on erectile dysfunction. *J Impot Res*, 1994, 6: 33 ~ 5