

难治性抑郁症治疗前后血浆单胺类神经递质代谢产物的变化

张延霞¹ 张桂青^{1△} 阮宁¹ 胡敏² 赵倩³

(1 石河子大学医学院护理系 新疆 石河子 832002 2 石河子大学医学院第一附属医院康复心理科 新疆 石河子 832002 ;

3 兰州市肺科医院 甘肃 兰州 730046)

摘要 目的 探讨难治性抑郁症患者抗抑郁剂治疗前后的单胺类神经递质代谢产物的改变。方法 随机入组 30 例难治性抑郁症患者,进行汉密尔顿抑郁量表(HAMD)的临床评定。用酶联免疫吸附方法对这 30 例患者进行 5-HIAA、MHPG 检测,并与随机选取的经汉密尔顿抑郁量表(HAMD)临床评定的 30 名普通抑郁症患者进行比较。综合治疗 8 周后对难治性抑郁症患者进行治疗前后对比。结果 难治性抑郁症组治疗前血浆 5-HIAA、MHPG 浓度低于普通对照组($p<0.05$)。经 5-羟色胺重摄取抑制剂治疗的难治性抑郁症患者 5-HIAA 和 MHPG 含量与治疗前比较均有所升高,差异有显著性($p<0.05$)。结论 难治性抑郁症患者存在中枢 5-羟色胺和去甲肾上腺素功能低下;个体化合理使用 SSRIs 类药物辅以心理治疗能有效地提高难治性抑郁症患者的外周单胺类递质水平,减轻患者的抑郁程度。

关键词 难治性抑郁症 5-HIAA MHPG

中图分类号 R395.1 R749.79 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2011)07-1352-03

Refractory depression: changes of plasma monoamine neurotransmitter metabolite before and after treatment

ZHANG Yan-xia¹, ZHANG Gui-qing^{2△}, RUAN Ning¹, HU Min², ZHAO Qian³

(1 Medical college nursing faculty of Shihezi University Shihezi Xinjiang 832002;

2 Medical college NO.1 Hospital of Shihezi University Shihezi Xinjiang 832002;

3 Lanzhou Pulmonary Hospital Lanzhou Gansu 730046)

ABSTRACT Objective: To discuss variety of the metabolite products of monoamine neural transmitter in Treatment-Resistant depression (TRD) patients before and after therapy. **Methods:** Thirty TRD patients were recruited and assessed by using HAMD. Plasma levels of 5-HIAA, MHPG were evaluated and compared using ELISA method in 30 TRD patients and 30 normal depression patients who were recruited and assessed by using HAMD. After 8 weeks of combined treatment of TRD patients were compared before and after treatment. **Results:** The serum levels of 5-HIAA, MHPG before therapy in the TRD group were lower than those in the normal depression patients group ($p<0.05$). And the levels were increased after therapy compared with the levels before therapy ($p<0.05$). After SSRI treatment, the 5-HIAA and MHPG content were increased compared with that before treatment ($p<0.05$). **Conclusion:** TRD patients have central 5-HT and norepinephrine dysfunction. Individual rational use of SSRIs drugs combined with psychological treatment can improve peripheral levels of monoamine neurotransmitters and reduce depression in TRD patients.

Key words: Treatment-Resistant depression; 5-HIAA MHPG

Chinese Library Classification(CLC): R395.1, R747.79 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)07-1352-03

前言

抑郁症是一种具有高发病率、高复发率、高自杀率、高致残率和社会负担重等特点的严重危害人类身心健康的精神疾患。其终生患病率高达 15%~20%,并有明显的复发或慢性化倾向。作为一种可治性疾病,临床上仍有约 30%~50%的患者经抗抑郁药治疗无效或疗效不完全^[1]。临床上将经过至少 2 种作用机制不同的抗抑郁药足够剂量、足够疗程治疗仍然无效的抑郁症,称为难治性抑郁症。(Treatment-Resistant depression, TRD)^[2],因此 TRD 是精神科颇为棘手的问题。

1 对象和方法

1.1 研究对象

随机选取自 2009 年 12 月至 2010 年 10 月期间在石河子大学医学院第一附属医院康复心理科住院的难治性抑郁症患者,入组标准:①符合 CCMD-3 的抑郁症疾病诊断标准;②入组前经治疗符合难治性抑郁症标准者(即已经使用过两种或两种以上不同化学结构的抗抑郁药物,经足量足疗程治疗仍无效或收效甚微者^[3]);③HAMD 评定,24 项版本 HAMD 总分 ≥ 24 分;④年龄 18 岁以上,性别不限;⑤至少两周内未服用抗精神病药物及抗抑郁药物;⑥无酒精和药物滥用史;⑦血常规、肝脏生化、肾脏生化、心电图、脑电图及体格检查结果无明显异常;⑧受试者或其监护人知情同意。排除标准:①严重心、脑、肝、肾疾病及其他严重的躯体疾病、营养不良、肥胖者。②内分泌系统、免疫系统疾病、神经系统疾病、急、慢性感染者。③其他精神疾病和精神发育迟滞。④入组前半月内接受过非选择性单胺

作者简介 张延霞(1982-)女,硕士研究生,专业方向 心理学临床应用与研究, E-mail: Zhangyanxia825753@163.com

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

(收稿日期 2011-01-20 接受日期 2011-02-17)

氧化酶抑制剂治疗 ;⑤入组前 2 个月内接受过长效精神阻滞剂治疗 ;⑥入组前 3 个月内接受过甲状腺素治疗 ;⑦正在接受激素类药物治 疗 ;⑧怀孕、哺乳妇女及月经期女性。符合上述标准的难治性抑郁症患者 30 例 ,男 8 例 ,女 22 例 ,年龄 34-65 岁 ,平均(50.50± 10.60)岁 ,病程 3~17 年。文盲 1 例(3.33%) ,小学文化 9 例(30%) ,初中文化 6 例(20%) ,高中文化及中专文化 7 例(23.33%) ,大专及以上文化 7 例(23.33%)。

1.2 方法

1.2.1 研究工具及其评定 HAMMD 24 项版本。对所有入选患者行 HAMMD 的评定。

分别取样普通抑郁症患者 30 例、难治性抑郁症患者 30 例、上述难治性抑郁症 30 例治疗 1 个月患者 ,共 90 例样本。

1.2.2 治疗方法 抗抑郁药治疗 8 周 ,每一种药物在治疗 4 周后如果 HAMD 症状减分率 <25% ,则视为无效。首次采用盐酸帕罗西汀 20mg/d 4 周后 HAMD 减分率 <25% ,治疗结果无效 ,将换用文拉法新 75-150mg/d ,治疗 2 周 ,观察疗效 ,如果 HAMD 减分率仍 <25% ,治疗结果无效 ,将换用盐酸度洛西汀 60mg/d。辅助以心理治疗 ,如阿普唑仑口服片 ,刺五加注射液 ,认知行为疗法等。

1.2.4 血浆 5- 羟基吲哚乙酸 (5- hydroxyindol acetic acid 5-HIAA) β- 甲基 -4- 羟基苯乙二醇(3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol ,MHPG)水平的测定

抽取受试者肘静脉血 3ml。采血时间为早晨 8 :00-9 :00 之间 ,女性处于非月经期。加入抗凝剂的血标本在自然状态下静置 30min 后离心处理(2000r/min,10min) ,分离出血浆分装 ,置于 -70℃冰箱内冻存 ,待所有标本收集完毕后 ,一次性测试。采用上海活乐生物科技有限公司提供的酶联吸附反应试剂盒检测血浆 5-HIAA、MHPG 水平。神经递质检测严格按照试剂盒说明书一次性完成。其中 30 例实验组患者和 30 名对照组患者完成了血浆 5-HIAA、MHPG 水平测定 ,浓度单位(pg/ml)。

1.3 统计方法

采用 SSPS13.0 统计软件进行数据的统计处理 ,计量资料以均数± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示 ,组间比较采用成组设计的 t 检验 ,治疗前后比较采用配对 t 检验 ,以 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 普通抑郁患者与难治性抑郁患者血浆 5-HIAA、MHPG 水平和 HAMD 评分的比较

普通抑郁组在治疗前 HAMD 评分水平低于难治性抑郁症患者组 ,差异具有统计学意义($p < 0.05$) ;血浆中单胺类神经递质代谢产物 5-HIAA 和 MHPG 检测普通抑郁患者组均高于难治性抑郁症患者组 ,差异有统计学意义($p < 0.05$)。

表 1 普通抑郁患者与难治性抑郁患者血浆 5-HIAA、MHPG 水平和 HAMD 评分的比较

Table 1 Comparison of general depression patients with TRD patients of plasma 5-HIAA, MHPG level and HAMD scores

Group	5-HIAA	MHPG	HAMD
General depression patients before treatment	23.89± 7.62*	108.26± 19.60**	28.30± 3.60***
TRD patients before treatment	12.79± 1.10	92.68± 10.11	34.40± 4.36

注 1 : t 值为普通抑郁组与难治性抑郁组组间比较。* $t=7.91$, $p=0.00$; ** $t=3.87$, $p=0.00$; *** $t=-5.91$, $p=0.00$ 。

Note 1: t value is the group comparison between the general depression group and the TRD group.

2.2 难治性抑郁组在治疗前后血浆 5-HIAA、MHPG 水平和 HAMD 评分的比较

按治疗前后配对 t 检验 ,经 5- 羟色胺重摄取抑制剂治疗的

难治性抑郁患者 ,5-HIAA 和 MHPG 含量与治疗前比较均有所升高 ,差异有统计学意义($p < 0.05$) ;HAMD 评分水平治疗后低于治疗前 ,差异有统计学意义($p < 0.05$)。见表 2

表 2 难治性抑郁组在治疗前后血浆 5-HIAA、MHPG 水平和 HAMD 评分差值的比较

Table 2 Comparison of the TRD group before and after treatment of plasma 5-HIAA, MHPG level and the comparison of HAMD score difference

	5-HIAA	MHPG	HAMD
$\bar{x} \pm s$	-191± 1.22	-2.09± 4.66	13.83± 3.31
t*	8.57*	2.45*	22.88*
p	0.00	0.02	0.00

注 2 : * 为治疗前与治疗后比较

Note 2: * is the comparison before treatment and after treatment

3 讨论

5- 羟色胺(5-HT)又名血清素 ,是一种重要的中枢神经递质 ,与其他中枢神经递质一起参与中枢神经系统的神经传递 ,参与行为活动、情绪、食欲调节等。5-HIAA 是 5-HT 的代谢产物 ,是由单胺氧化酶催化经 5- 羟基吲哚乙醛转变而来^[4]。5-HT 合成、释放、转运、再摄取等任一环节异常都会导致疾病的发

生。脑内 5-HT 的减少直接与精神及情绪变化有关 ,研究证实 5-HT 能神经传递机能的减退不仅导致情绪障碍包括抑郁与焦虑的形成^[5,6] ,而且它还可通过影响其它递质的活动诱发抑郁症^[7]。符少剑等^[8]认为甲状腺功能障碍与抑郁症存在一定的联系,Kornstein 等^[9]发现 52 %的难治性抑郁患者患有亚临床型甲状腺功能减退。印海翔等^[10]发现在难治性抑郁患者中 56.7%的患者出现甲状腺激素水平异常,主要表现为 TSH 上升、

T3 下降、T4 下降、FT4 下降。而 Whybrow^[11]证实甲状腺激素能够提高抑郁症患者对抗抑郁药的反应,由此推测抑郁症伴甲状腺功能低下可能导致抑郁症患者对抗抑郁药治疗无效或者效果不佳,从而形成难治性抑郁症。张传芝^[12]等认为,抑郁症的发生与中枢神经递质 5-HT、去甲肾上腺素及其受体功能低下紧密相关。因此在本研究中我们通过观察抑郁症患者血浆 5-HT 和甲状腺素的两种代谢产物 5-HIAA 和 MHPG 的含量,探索这两种单胺类神经递质浓度与难治性抑郁症的关系。

本研究中我们发现,相比较普通抑郁症患者,难治性抑郁症患者血浆单胺类递质浓度水平较低,与患者的抑郁程度高低(HAMD 评分)具有一定的一致性,但是不能具体反映患者的抑郁程度。经过综合治疗后的难治性抑郁症患者血浆单胺类递质水平有所升高,HAMD 评分降低,提示患者抑郁程度减轻,总的说明治疗方案对难治性抑郁症具有一定效果。

在本研究中我们主要使用五羟色胺再摄取抑制剂作为治疗药物(SSRIs),这类药物治疗抑郁症的作用机制主要为抑制突触前膜对 5-HT 的摄取,提高神经元突触间隙 5-HT 的水平,达到控制缓解抑郁的目的^[13,14]。Shelton 等^[15]认为 SSRIs 通过 5-HT 能神经元脱抑制而分别作用于中脑的不同部位,从而起抗抑郁、抗强迫、抗惊恐发作等药效。本研究显示根据不同病情个体化合理使用 SSRIs 类药物辅以心理治疗能有效的提高难治性抑郁症患者的外周单胺类递质水平,减轻患者的抑郁程度。这与国内学者的研究具有一致性^[16-18]。

目前,难治性抑郁症概念存在一定争议,对其发病机理的研究的理解还不够深入完善,由于患病时间存在差异,病例的特征也会有所不同,研究结果也会随之发生变化。本研究存在入组患者地域局限、样本量偏小、入组患者分类中存在亚型等局限性,有待今后的研究中进一步完善,同时与全国其他地区的部分研究结果相比,存在一定地域差异性,在研究方法上有待我们进一步改进,以期更深入全面的研究。

参考文献(References)

- [1] 陈静,陆峥. 非典型抗精神病药治疗难治性抑郁症[J]. 上海精神医学, 2004, 16: 301-303
Chen Jing, Lu Feng. Atypical antipsychotic treatment of Treatment-Resistant depression [J]. Shanghai Archives of Psychiatry, 2004, 16:301-303
- [2] 李静,许秀峰,王刚,等. 难治性抑郁症优化治疗方案的研究[J]. 中华精神科杂志, 2009, 42(1): 17-20
Li Jing, Xu Xiu-feng, Wang Gang, et al. Exploratory study of optimal treatment plan for treatment-resistant depression [J]. Chin J Psychiatry, 2009, 42(1): 17-20
- [3] Demyttenaere K, Bruffaerts R, Petunia-Villa J, et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization world mental health surveys. JAMA, 2004, 291:2581-2590
- [4] 赵云莎,黄均明,刘荣军,等. 于化学发光共振能量转移的毛细管电泳化学发光法同时测定 5-羟色胺和 5-羟基吲哚乙酸[M]. 全国生物医药色谱学术交流会(2010)论文集:88-89
Zhao Yun-sha, Huang Jun-ming, Liu Rong-jun, et al. Chemiluminescence resonance energy transfer in capillary electrophoresis chemiluminescence simultaneous determination of 5-HT and 5-hydroxy-indoleacetic acid [M]. National Symposium on Biomedical Chromatography (2010) Proceedings: 88-89
- [5] Stockmeier C.A. Neurobiology of serotonin in depression and suicide. Annals of the New York Academy of Sciences, 1997, 836(1):

220-232

- [6] Dubovsky S.L., Thomas M. Serotonergic mechanisms and current and future psychiatric practice. Clin Psychiatry, 1995, 56(2): 38-48
- [7] 安书成,安锋利. 5-羟色胺与应激反应及其抑郁症的关系[J]. 陕西师范大学继续教育学报, 2006, 23(1):122-124
An Shu-cheng, An Feng-li. The relationship between 5-HT with a stress reaction and depression [J]. Journal of Further Education of Shaanxi Normal University, 2006, 23(1):122-124
- [8] 符少剑. 甲状腺功能障碍与难治性抑郁症[J]. 国外医学精神病学分册, 1994, 21(1): 40-43
Fu Shao-jian. Thyroid dysfunction and refractory depression [J]. International Journal of Psychiatry Volume, 1994, 21(1): 40-43
- [9] Kornstein SG, Schnieder RK. Clinical feature of treatment depression [J]. J Clin Psychiatry, 2001, 62(16):15-25
- [10] 印海翔,纽伟芳. 难治性抑郁症患者甲状腺激素水平的分析[J]. 神经疾病与精神卫生, 2007, 7(3): 178-179
Yin Hai-xiang, Niu Wei-fang. Investigation on the serum Level of thyroid hormones in patients with treatment-resistant of depression [J]. Nervous Diseases and Mental Health, 2007, 7(3):178-179
- [11] Whybrow. A hypothesis of thyroid catecholamine receptor interaction [J]. Arch Gen Psychiatry, 1981, 38:106
- [12] 张传芝,卢世臣,刘朝军. 奥氮平辅助治疗难治性抑郁症的疗效及安全性[J]. 中国健康心理学杂志, 2008, 16(9): 1049-1050
Zhang Chuan-zhi, Lu Shi-jun, Liu Chao-jun. Efficacy and safety of Olanzapine as an Augment in Treating Patients with Refractory Depression [J]. China Journal of Health Psychology, 2008, 16(9): 1049-1050
- [13] 林杏云,罗利飞. 帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁症的临床疗效和安全性及作用机制[J]. 中国全科医学, 2010, 13(14): 1508-1510
Lin Xing-fang, Luo Li-fei. The Effect, Safety and Mechanism of Paroxetine in the Treatment of Patients with Post stroke Depression [J]. Chinese General Practice, 2010, 13(14):1508-1510
- [14] 逢晓云,贡沁燕. 文拉法辛的药理学与临床应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(5): 342-344
Pang Xiao-yun, Gong Qin-yan. The pharmacology and clinical application of venlafaxine [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2000, 19(5): 342-344
- [15] Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. Am J Psychiatry, 2001, 158(1):131-134
- [16] 符慧,林春湖,林怀洁. 怡诺思与帕罗西汀治疗抑郁症的对照研究[J]. 实验医学杂志, 2009, 25(12): 2068-2069
Fu Hui, Lin Chun-hu, Lin Huai-jie. Effexor and paroxetine in the treatment of depression controlled study [J]. Journal of Experimental Medicine, 2009, 25(12):2068-2069
- [17] 刘亮,祁曙光,董小惠,等. 喹硫平、阿立哌唑联合文拉法辛治疗难治性抑郁症的对照研究[J]. 中国健康心理学杂志, 2010, 18(5): 522-524
Liu Liang, Qi Shu-guang, Dong Xiao-hui, et al. Therapeutic Effect of Quetiapine, Aripiprazole Combined Venlafaxine on Treatment-refractory Depression [J]. China Journal of Health Psychology, 2010, 18(5): 522-524
- [18] 杜波,高成阁,王刚,等. 盐酸度洛西汀肠溶胶囊治疗抑郁症的疗效和安全性[J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(2):99-103
Du Bo, Gao Cheng-ge, Wang Gang, et al. Efficacy and safety of duloxetine with fluoxetine in the treatment of major depressive disorder [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2009, 25(2):99-103