

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.03.047

· 专论与综述 ·

选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂的临床应用进展 *

王申捷 孙 凡[△] 朱 亮

(上海交通大学医学院药理学教研室 上海交通大学医学科学研究院 上海 200025)

摘要:5- 羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)是中枢及外周神经系统中一种重要的神经递质。5- 羟色胺转运体(5-HT transporter, 5-HTT)可将 5-HT 再摄取,降低细胞外 5-HT 浓度,从而调节神经信号传导。5-HTT 异常在某些精神疾病的发病中起重要作用。近年来选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)在临床上的应用日趋广泛,如治疗抑郁症、焦虑症、抑郁和焦虑共病等常见的精神疾病。氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明和西酞普兰是目前临床上最常用的五种 SSRIs,被誉为抗抑郁药的“五朵金花”。本文详细介绍近年来在临床上药物治疗抑郁症取得的成果以及这类药物的药理学、药动学、不良反应和相互作用等,并简要介绍 SSRIs 在其它疾病领域取得的应用进展。

关键词: 5- 羟色胺; SSRIs; 氟西汀; 抑郁症; 抗抑郁药

中图分类号: R969 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)03-571-04

Clinical Application Progress of SSRIs*

WANG Shen-jie, SUN Fan[△], ZHU Liang

(Department of pharmacology, College of Basic Medicine, Shanghai Jiaotong university, Shanghai, 200025, China)

ABSTRACT: 5-HT is an important neurotransmitter in the central and peripheral nervous system. 5-HTT can reuptake 5-HT and reduce its extracellular concentration. Researchers have found that 5-HT anomaly plays an important role in the etiologies of some mental illnesses. The clinical applications of SSRIs have been increasingly widespread these years, such as depression, anxiety disorder, panic disorder, etc. Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline, Fluvoxamine, Citalopram are the most popular medicines against depression. This article introduces the achievements of SSRIs and their pharmacodynamics, pharmacokinetics, side effects and interactions. The progress of the treatments of other diseases using SSRIs is also included.

Key words: 5-HT; SSRIs; Fluoxetine; Depression; Antidepressant

Chinese Library Classification(CLC): R969 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)03-571-04

5- 羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)是一种在哺乳动物大脑皮质层及神经突触内含量很高的单胺型神经递质^[1]。在外周组织,5-HT 是一种强血管收缩剂。5-HT 又名血清素(serotonin),是一种吲哚衍生物,分子式为 $C_{10}H_{12}N_2O$ 。5-HT 由色氨酸经色氨酸羟化酶转化为 5- 羟色氨酸,再经 5- 羟色氨酸脱羧酶合成于中枢神经(CNS)元及动物肠嗜铬细胞内^[2,3]。

5- 羟色胺转运体(5-HT transporter, 5-HTT)可将 5-HT 再摄取,降低细胞外 5-HT 的浓度,从而调节神经信号传导。有研究发现 5-HTT 异常在某些精神疾病的发病中起重要作用。选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)临床应用主要有以下几类。

1 抑郁症

抑郁症是一种常见的精神疾病,目前全世界抑郁症的发病率达 11%。其临床表现为情绪低落、运动抑制、思维缓慢、睡眠障碍等,严重者常出现自杀倾向。抑郁症给社会带来了严重的

问题和负担,其发病机制和治疗是精神病学的一个重要研究领域。抗抑郁药作为临床上治疗抑郁症的重要手段,在近几十年内有了很大的发展,出现了一批疗效佳且副反应小的新药。

抑郁症的发病与遗传、心理、社会环境等多因素有关,其发病机制尚未完全清楚。过去认为与儿茶酚胺有关,应用第一代抗抑郁药即三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressant, TCAs)和单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitor, MAOIs)进行治疗。近几年的单胺假说认为单胺类递质 5-HT、去甲肾上腺素、多巴胺功能不足与抑郁症的发病密切相关,在此基础上开发了新一类抗抑郁药,即 SSRIs。其对 5-HT 再摄取的选择性抑制作用较 TCAs 强,在与 TCAs 疗效相似的前提下消除了 TCAs 的许多不良反应,已成为第一线抗抑郁药。

目前在临床上常用的 SSRIs 有 5 种:百忧解(氟西汀)、赛乐特(帕罗西汀)、左洛复(舍曲林)、兰释(氟伏沙明)和喜普妙(西酞普兰)。

* 基金项目:上海市自然科学基金项目(12ZR1415700);上海市重点学科开放课题(S30201);

国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09301-007)

作者简介:王申捷(1991-),男,本科

△ 通讯作者:孙凡(1983-),女,博士研究生,研究方向:神经退行性疾病及药物干预, E-mail: amelie.sunfan@gmail.com

(收稿日期:2013-05-28 接受日期:2013-06-23)

1.1 药理作用

SSRIs 的抗抑郁作用机制是抑制突触前膜 5-HT 的再摄取,增加突触间隙内 5-HT 的浓度,提高 5-HT 能神经的传导。

其对 NE 受体、M 受体、组胺受体、GABAB 受体几乎无亲和力^[4]。实验证明从抑制 5-HT 作用强度看,帕罗西汀和舍曲林最强,强于西酞普兰和氟西汀^[5]。

表 1 SSRIs 对不同受体的亲和力比较

Table 1 Comparisons of the affinities of SSRIs with different receptors

	Ki (nM)						
	α_1 -R	α_2 -R	β -R	D ₂ -R	H ₁ -R	Cholinergic-R	5-HT reuptake
Paroxetine	>10,000	>10,000	>5000	7700	>1000	89	1.1
Fluoxetine	>10,000	>10,000	>5000	>10,000	>1000	1300	25
Citalopram	4500	>10,000	>5000	>10,000	>1000	2900	2.6
Sertraline	4000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	740	7.3

1.2 药效学特性

从表 1 中数据可以得出结论,SSRIs 对 5-HTT 具有高亲和力和高选择性,对 α 和 β 肾上腺素能受体亲和力低,因而对心血管系统影响(心动过速、心悸、体位性低血压、头晕等)小;对多巴胺受体亲和力低,因而无锥体外系的副反应(震颤、共济失调等);对组胺受体亲和力低,因而无镇静样副反应、对患者的认知和精神运动性活动无损害(低血压、镇静、头晕、体重增加

等);对胆碱能受体亲和力低,因而抗胆碱能方面的副反应(口干、视物模糊、心动过速、便秘、尿潴留等)很少。

1.3 药代动力学

SSRIs 各药的药代动力学有显著差异。SSRIs 为一类脂溶性药物,较易透过血-脑屏障,可与血浆蛋白高度结合,且所有的 SSRIs 都在肝脏代谢。SSRIs 药动学参数见表 2。

表 2 SSRIs 药动学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of SSRIs

	Fluoxetine	Paroxetine	Sertraline	Citalopram
Time to peak	6-8 h	3-8 h	6-8 h	2-4 h
Protein binding rate	80-95%	95%	99%	80%
Metabolic pathways	CYP2D6	CYP2D6	CYP3A4	CYP2C19
Inhibition of CYP450 2D6 enzyme activity	Yes	Yes	Yes	Yes
Half-life	48-72 h	21 h	26 h	33 h
Metabolite activity	Yes(Norfluoxetine)	No	Yes	Yes
Metabolite half-life	7-15 d	/	66 h	DK

1.4 不良反应

SSRIs 不良反应较 TCAs 轻微及短暂,主要不良反应为消化道反应、睡眠障碍和性功能障碍等。消化道反应如恶心、呕吐、腹泻等是因为 5-HT 在细胞外浓度增加,作用于消化道或中枢神经 5-HT 受体所造成;SSRIs 可减少快动眼睡眠(REM),从而导致睡眠障碍,引起困倦和嗜睡;SSRIs 可引起性功能障碍如性高潮障碍、勃起功能障碍和性欲减退^[6,7]。其它不良反应如狂躁、精神障碍、震颤、食欲改变、尿潴留、瞳孔散大、体位性低血压、静坐不能等也较为常见^[8]。在正常剂量使用范围内,应用 SSRIs 产生不良反应的可能性较小,因此保持最低有效浓度即可有效控制不良反应的发生^[9]。

1.5 药物相互作用

(1) 氟西汀与色胺酸或 MAOIs 合用:可发生 5-羟色胺综合征,其临床表现为体温升高、肌强直、肌阵挛、植物神经系统不稳定,生命指标剧烈变化以及意识障碍,如极度急躁、谵妄或

昏迷;与 TCAs 联用:药物血浆浓度将升高约 2 倍以上。

(2) 帕罗西汀与 TCAs 合用:TCAs 通过 CYP450 2D6 酶代谢,帕罗西汀可抑制该酶的活性,使 TCAs 血浆浓度升高,可导致严重不良反应;与 MAOIs 合用:相互作用少。治疗剂量帕罗西汀与 MAOIs 合用时耐受性较好,但是过量服用 MAOIs 和帕罗西汀会引起死亡;与其他 SSRIs 合用:帕罗西汀与其他 SSRIs 合用会加强 5-HT 能不良反应,增加 5-羟色胺综合征发生的可能性^[10]。

(3) 舍曲林与 MAOIs 合用:会出现严重的不良反应,可产生类似 5-羟色胺综合征的表现。

(4) 其它 SSRIs 可能会增加某些药物的毒性和风险:蛋白结合率高的药物,如华法林和地高辛;抗心律失常药物,如普罗帕酮或氟卡尼; β 受体阻滞剂,如美托洛尔或普萘洛尔;苯二氮卓类药物,如阿普唑仑或地西泮;以及卡马西平、西沙必利、氯氮平、环孢素 A、氟哌啶醇、苯妥英钠、匹莫齐特、茶碱等^[11]。

1.6 小结

抑郁症的发病与遗传、心理、社会环境等多因素有关,其发病机制至今尚未完全清楚。近几年的单胺假说对于抑郁症发病机制的研究起到很大推动作用。SSRIs 的抗抑郁作用机制是抑制突触前膜 5-HT 的再摄取,增加突触间隙内 5-HT 的浓度,提高 5-HT 能神经的传导。目前临床上常用的 SSRIs 有五种,它们疗效好、耐受性和安全性优于 TCAs,其常规运用使得抑郁症的发生得到了一定程度的控制。

2 焦虑症

广泛性焦虑症(Generalized anxiety disorder, GAD)是一种常见的精神疾病,包括忧虑、紧张和焦虑。患者的情绪表现为不安和恐惧,常常对现实生活或将来过分担忧,伴有自主神经亢进,肌肉紧张等自主神经系统紊乱的症状。焦虑症有各种各样的社会心理原因,可能涉及遗传倾向。焦虑症一般可分为两类,分别表现为持续性或发作性症状。最近的调查发现,多达 18% 的美国人 和 14 % 的欧洲人可能受到焦虑症影响^[12]。

SSRIs 被认为是治疗焦虑症的首选药物。它可以提高细胞外 5-HT 的浓度,起到治疗焦虑症的效果。帕罗西汀是美国食品和药品管理局(FDA)正式批准上市的第一个药物,在英国其商品名为赛乐特。与之前治疗焦虑症的药物相比,SSRIs 的耐受性和依赖性较好^[13],然而,其药效和可能增加自杀的风险一直引起广泛争议。

有文章^[14]指出帕罗西汀是药效最好的治疗焦虑症的药物,但是 Perna G 等人发表的一篇名为“A comparison of citalopram and paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized, single-blind study”的文章指出,根据他们的随机单盲试验的结果,西酞普兰治疗焦虑症的疗效和耐受性与帕罗西汀相似^[15],而 2006 年 Mullins 等人发表的一篇名为“Comparison of first re-fill rates among users of sertraline, paroxetine, and citalopram”的文章指出,在他们使用帕罗西汀和西酞普兰治疗焦虑症的研究中,应用帕罗西汀的患者组首次用药后的再次取药率低于应用西酞普兰的患者组^[16]。

SSRIs 已用来作为治疗抑郁和焦虑共病的第一线用药,其对于两者的治疗谱较为广泛,且超量应用也相对较为安全,特别是对老年人,因老年人对药物耐受性差及对不良反应敏感,因此 SSRIs 对老年人更加合适。

3 其他

3.1 肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)

有研究表明,在发生 PH 时,血液中的 5-HT 浓度可从正常情况下的 1-2 nmol/L 上升至 30 nmol/L,作为血管收缩剂,5-HT 浓度的大幅改变足以使肺动脉收缩^[17]。同时也发现在小部分 PH 患者血液中 5-HTT 活性较高^[18],提示 PH 可能与 5-HTT 异常有关,因此 SSRIs 可能对治疗 PH 有效。

另有研究表明,SSRIs 对继发性 PH 和缺氧性 PH 小鼠的治疗均有效^[19]。因此,SSRIs 对于治疗 PH 有很大的潜力和前途,有希望在将来成为治疗 PH 的新生力量。

3.2 与自杀相关性

与儿童自杀相关性:一些研究发现,SSRIs 的使用导致儿

童和青少年自杀风险升高^[20,21],但此研究一直没有定论。也有证据表明,SSRIs 使用率越高,儿童的自杀率越低。

与成人自杀相关性:目前还不清楚 SSRIs 类药物是否影响成年人自杀风险。一家制药公司的一项 Meta 分析显示,没有证据表明 SSRIs 的应用使得自杀率上升^[22]。但另一项随机对照试验的 Meta 分析表明,使用 SSRIs 组相比使用安慰剂组的自杀风险高。然而,观察性研究表明,SSRIs 并没有比旧的抗抑郁药增加自杀风险^[23]。

总的来说,SSRIs 与自杀风险的关系还不清楚,尚没有确切证据证明 SSRIs 可能影响自杀风险。但对于有高度自杀风险和老年患者,SSRIs 可能降低其自杀风险。

4 总结

SSRIs 在临床上对多种精神疾病具有较好的疗效,尤其在抗抑郁症治疗中已成为第一线用药。SSRIs 耐受性、安全性、成瘾性均较其它抗精神失常药物好,因而其临床应用与日俱增,已经涉及除精神疾病以外的其它领域。随着医学技术不断发展,其临床应用将进一步扩大,为广大受精神疾患困扰的患者带来福音。

参考文献(References)

- [1] Young SN. How to increase serotonin in the human brain without drugs[J]. Rev. Psychiatr. Neurosci, 2007, 32(6): 394-399
- [2] King MW. Serotonin [R]. The Medical Biochemistry Page, Indiana University School of Medicine, 2009: 12-13
- [3] Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin[J]. Annu. Rev. Med, 2009, 60: 355-366
- [4] Kennedy, Sidney H. A review of antidepressant treatments today[J]. European Neuropsychopharmacology, 2006, 16: S619-S624
- [5] Liu ZJ, Zhao M, Chen NH. In vitro comparison of four SSRIs' inhibitory effect on serotonin transport [J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2008, 43(15): 1149-1152
- [6] Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM, et al. Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate [J]. The Journal of Clinical Psychiatry, 2004, 65 (7): 959-965
- [7] Landé n M, Höglberg P, Thase ME. Incidence of sexual side effects in refractory depression during treatment with citalopram or paroxetine [J]. The Journal of Clinical Psychiatry, 2005, 66(1): 100-106
- [8] Schechter DS, Nunes EV. A case of reversible parkinsonism in a 90-year-old man on sertraline[J]. Journal of Clinical Psychiatry, 1997, 58 (6): 275
- [9] Chen ZH, Du YR. A new generation of antidepressants in clinical application of SSRI[J]. China Medical Abstracts (Internal Medicine), 2000, 21(5): 684-688
- [10] Chen FX, Zhao ZS, Qin HQ. The interaction of paroxetine and drugs [J]. Sichuan Mental Health, 2007, 20(1): 62-64
- [11] Mary L W. SSRIs and Depression [R]. Emedicinehealth. com. 2012
- [12] Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication [J]. Arch. Gen. Psychiatry, 2005, 62 (6): 617-627

- [13] Stuart Montgomery, Hans Den Boer. SSRIs in Depression and Anxiety[R]. John Wiley and Sons, 2001: 109-111
- [14] Kamijima K, Aoki M. Effectiveness of paroxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorders [J]. Expert Review of Neurotherapeutics, 2006, 6(7): 945-956
- [15] Perna G, Bertani A, Caldirola D, et al. A comparison of citalopram and paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized, single-blind study[J]. Pharmacopsychiatry, 2001, 34(3): 85-90
- [16] Mullins CD, Shaya FT, Meng F, et al. Comparison of first refill rates among users of sertraline, paroxetine, and citalopram [J]. Clinical Therapeutics, 2006, 28(2): 296-305
- [17] MacLean MR. Endothelia and serotonin: mediators of primary and secondary pulmonary hypertension[J]. J Lab Clin Med, 1999, 134(2): 105-114
- [18] Dwyer N, Kilpatrick D. Bosentan for the treatment of adult pulmonary hypertension[J]. Future Cardio, 2011, 7(1): 19-37
- [19] Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension [J]. J Clin Invest, 2001, 108(8): 1141-1150
- [20] Stone MB, Jones ML. Clinical review: relationship between antidepressant drugs and suicidal behavior in adults [R]. FDA, Pp, 2007: 11-74
- [21] Olfson M, Marcus SC, Shaffer D. Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults: A case-control study[J]. Archives of General Psychiatry, 2006, 63(8): 865-872
- [22] Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review[J]. BMJ, 2005, 330(7488): 385
- [23] Hall WD, Lucke J. How have the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants affected suicide mortality [J]. Aust N Z J Psychiatry, 2006, 40(11-12): 941-950

(上接第 544 页)

- Li Xiao-li, Zhang Hua, Yan Fu-tang, et al. Correlation analysis between the level of serum homocysteine and cerebral infarction[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2010, 39(7): 857-876
- [15] 黎四平, 龙健灵, 陆小梅. 动态监测 D-二聚体在脑梗死溶栓治疗中的应用价值[J]. 浙江临床医学, 2008, 10(9): 1229-1230
- Li Si-ping, Long Jian-ling, Lu Xiao-mei. The value of dynamic monitoring of D-dimer in cerebral infarction thrombolytic therapy[J]. Zhejiang Clinical Medical Journal, 2008, 10(9): 1229-1230
- [16] 顾中华. 脑梗死患者血清超敏 C 反应蛋白和血浆 D-二聚体水平测定的临床应用[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(5): 589-590
- Gu Zhong-hua. Clinical application of the detection of high-sensitivity C-reactive protein and D-dimer in patients with cerebral infarction[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2011, 8(5): 589-590
- [17] Schaarsch H, Prange HW, Reiber H, et al. Neurone specific enolase concentrations in blood as a diagnostic parameter in cerebrovascular disease[J]. stroke, 1994, 25(10): 558-565
- [18] Lee JG, Oh SH, Na SJ, et al. The effect of initial serum neuron-specific enolase level on clinical outcome in acute carotid artery territory infarction[J]. J Yonsei Med, 2002, 43(3): 357-362
- [19] 李志, 刘卫红, 谢田刚. 血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 和 S-100B 蛋白对急性脑梗死患者预后评估的临床意义[J]. 大连医学院学报, 2007, 5(29): 494-496
- Li Zhi, Liu Wei-hong, Xie Tian-gang. Clinical significance of serum neuron-specific enolase (NSE) and S-100B protein prognostic assessment of patients with acute cerebral infarction [J]. Journal of Dalian Medical University, 2007, 5(29): 494-496
- [20] 杨霄鹏, 李秋芳, 杨瑞玲. 脑出血患者血清神经元特异性烯醇化酶的动态变化和意义 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(9): 37-39
- Yang Xiao-peng, Li Qiu-fang, Yang Rui-ling. Serum neuron-specific enolase dynamic changes and significance in patients with cerebral hemorrhage [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2008, 11(9): 37-39