

难治性抑郁症治疗方法的研究进展

格日乐, 于东升*

内蒙古医科大学精神卫生学院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年2月15日; 录用日期: 2023年3月10日; 发布日期: 2023年3月17日

摘要

抑郁症是精神科疾病较为常见的心境障碍, 核心症状是显著持久的情绪低落、兴趣减退等。具有病情严重、病程长、反复治疗效果差、患者社会功能恢复不良等特点, 即便是接受规范化治疗的抑郁症患者, 大约仍有30%成为难治性抑郁症患者。本文系统地阐述了难治性抑郁症各种治疗方法联合用药情况的现状, 旨在探讨目前我国的抗抑郁药物应用现状, 为合理选用治疗方案提供新的依据。

关键词

难治性抑郁症, 治疗方法, 联合用药, 研究进展, 综述

Advances in the Treatment of Treatment-Resistant Depression

Rile Ge, Dongsheng Yu*

College of Mental Health, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Feb. 15th, 2023; accepted: Mar. 10th, 2023; published: Mar. 17th, 2023

Abstract

Depression is a common mood disorder in psychiatric diseases. The core symptoms are significant and lasting depression, loss of interest, etc. It has the characteristics of severe disease, long course of disease, poor effect of repeated treatment, and poor recovery of social function. Even with standardized treatment, about 30% of patients with depression become treatment-resistant depression. This article systematically describes the current situation of the combination of various treatment methods for treatment-resistant depression, in order to explore the current situation of the application of antidepressant drugs in China, and provide a new basis for the rational selection of treatment programs.

*通讯作者。

Keywords

Treatment-Resistant Depression, Methods of Treatment, Combination Therapy, Research Progress, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来, 随着社会的飞速发展, 生活节奏的不断加快, 现代人的生活压力不断增大, 致使人们越来越容易产生各类型的心理疾病, 其中难治性抑郁症发病率持续攀升, 严重危害到人类身心健康, 给社会的长期稳定发展带来极大的安全隐患。据报道, 仅在 2020 年, 由于新型冠状病毒肺炎大流行, 全球重度抑郁症的患病率就增加到了 27.6% [1]。2019 年我国一项精神障碍的横断面流行病学调查显示, 抑郁症终身患病率为 6.9%, 由此估算, 我国目前有 9000 多万抑郁症患者[2], 其中约 40%~60%患者为难治性抑郁症[3]。目前对 TRD 的定义普遍认为此类疾病应该首先符合 ICD-10 或 CCMD-3 抑郁发作的诊断标准, 经过至少两种不同机制的抗抑郁药物足量、足疗程、规范化治疗后仍无明显改善的抑郁症[4]。难治性抑郁症在临床上主要采取抗抑郁药物治疗、物理治疗、心理治疗。联合用药在临床上应用越来越广泛, 是指合理地同时使用 2 种或 2 种以上药物, 以发挥药物间的协同或相加作用, 从而提高单药的临床疗效和(或)降低不良反应[5]。本文系统地阐述了难治性抑郁症各种治疗方法联合用药情况的现状, 为合理选用联合用药方案提供新的依据。

2. 药物治疗

据研究, 对于抗抑郁药物治疗无效或效果不佳的难治性抑郁症病例, 可以采用联合用药。联合用药是指在一种抗抑郁药治疗无效或者收效不佳时加用另外一种药[6] [7]。抗抑郁药联用不同的药物时其疗效会累加或者互补, 取得更好的疗效, 可协同发挥作用, 有效改善临床表现, 直接改善患者日常生活质量和心理健康。

李志涛等人[8]对难治性抑郁症患者采用单纯米氮平治疗(对照组)米氮平联合文法拉辛治疗(观察组), 结果显示, 观察组患者在治疗后第 2、4、6 周汉密尔顿评分优于对照组, 差异有统计学意义。治疗 2 个月, 观察组治疗总有效率为 96.67%, 高于对照组的 86.67%, 差异有统计学意义。说明文法拉辛联合米氮平治疗比单纯应用米氮平治疗难治性抑郁症效果更佳。联合用药方案治疗难治性抑郁症不但治疗效果好, 也提示米氮平联合文法拉辛治疗的安全性较高。

杨世涛等人[9]通过阿立哌唑联合度洛西汀治疗组(联合治疗组)和度洛西汀治疗组(单药治疗组), 经过 4 周治疗后分别评估两组患者之间疗效的差异发现联合治疗组有效率为 88.8%, 单药治疗组有效率为 80.0%, 治疗 4 周后联合治疗组汉密顿抑郁量表(HAMD)评分低于单药治疗组。表明阿立哌唑联合度洛西汀较单用度洛西汀对难治性抑郁症有更好的疗效。

3. 物理治疗

治疗难治性抑郁症的物理疗法主要有无抽搐电休克疗法(Modified Electroconvulsive Therapy, MECT)、重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)、迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)等。

3.1. 无抽搐电休克治疗

无抽搐电休克疗法是在电休克疗法(electroconvulsive therapy, ECT)基础上改良的无抽搐治疗法, 在临床上对药物治疗精神分裂症无效、木僵状态、抑郁症顽固性自杀等有较好的效果。它以一定量的电流通过患者头部, 导致全身抽搐, 从而缓解疾病症状, 达到治疗目的。MECT 安全性高, 副作用少, 疗效也是更加显著, 它能迅速缓解病情, 明显降低患者自杀死亡率, 其疗效高达 86.7%~90%, 在改善患者的社会功能和执行功能方面起到非常重要的作用[10][11]。

李晶等人[12]按照治疗方法随机分为实施常规药物治疗的帕罗西汀组, 在药物治疗基础上进行电休克治疗的联合治疗组, 比较两组患者的临床疗效及不良反应发生情况。帕罗西汀组临床治疗总有效率为 73.3%, 联合治疗组临床治疗总有效率为 81.3%。经过两周治疗后, 药物不良反应量表(TESS)单药组评分为(3.87 ± 1.51)分, 联合治疗组为(2.76 ± 1.28)分, 联合治疗组显著低于帕罗西汀组, 差异有意义。这表明电休克疗法联合帕罗西汀治疗难治性抑郁症具有一定临床安全性, 且临床疗效好于单独使用帕罗西汀。

周素妙等人[13]收集 MECT 治疗的难治性抑郁患者一般人口学信息和临床资料采用 Logistic 回归分析探讨 MECT 抗难治性抑郁障碍的相关因素。结果发现 MECT 对难治性抑郁障碍的有效率为 73.9%。这表明 MECT 治疗难治性抑郁症临床疗效显著, 可推广应用。

王传鹏[14]对难治性抑郁症患者采用度洛西汀治疗(对照组), 度洛西汀联合 MECT 治疗(联合治疗组), 治疗后发现, 联合治疗组患者 HAMD 评分为(8.27 ± 0.83)分, 明显低于对照组的(17.33 ± 0.67)分, 差异具有统计学意义; 研究组治疗总有效率为 90.00%, 明显高于对照组的 56.67%, 差异具有统计学意义; 研究组患者不良反应发生率为 20.00%, 明显低于对照组的 50.00%, 差异具有统计学意义。这表明 MECT 是抗难治性抑郁障碍的有效手段。

3.2. 重复经颅磁治疗

rTMS 是一种精神科临床常用的无痛、无创的物理治疗方法。通过非侵入性方式使磁信号穿过头皮、颅骨和脑组织, 刺激大脑神经, 引起脑组织神经元进而诱发电生理和功能变化, 并可通过调节不同频率达到治疗目的。随着临床医疗技术的不断发展和进步, 经颅磁刺激的应用在难治性抑郁症患者治疗中取得较好成效, 该种治疗方式具有安全、简便、无不良反应、起效快、控制强等诸多优点。

葛金花等人[15]对文拉法辛联合米氮平的基础上加用 rTMS 治疗(研究组), 在文拉法辛联合米氮平基础上加用 rTMS 假刺激(对照组)治疗 6 周后, 2 组患者 HAMD-17 评分明显下降, 且研究组下降更明显; 研究组患者的痊愈率及总有效率均高于对照组患者。治疗过程中, 2 组患者不良反应总发生率比较差异无统计学意义, 且 2 组不良反应均为轻度。这表明抗抑郁药联合 rTMS 治疗难治性抑郁症可明显改善患者的临床症状, 提高临床疗效, 且安全性高, 具有明显优势。

李世利[16]采用度洛西汀联合高频重复经颅磁刺激治疗(观察组)及度洛西汀联合模拟高频重复经颅磁刺激治疗(对照组)难治性抑郁症。对比两组临床疗效、不良反应发生率及 HAMD、临床总体印象量表 - 病情严重程度(CGI-S)、临床总体印象量表 - 总体改善(CGI-I)评分。治疗后, 观察组 HAMD 评分(10.35 ± 4.06)分、CGI-S 评分(1.89 ± 0.52)分、CGI-I 评分(1.95 ± 0.26)分均明显低于对照组的(13.62 ± 4.19)、(2.21 ± 0.50)、(2.25 ± 0.30)分, 差异有统计学意义。观察组治疗总有效率 94.59%高于对照组的 78.38%, 差异有统计学意义。观察组不良反应发生率为 10.81%, 与对照组的 13.51%对比, 差异无统计学意义。这表明难治性抑郁症患者应用度洛西汀联合 rTMS 治疗可获得确切的临床疗效, 且安全性高。

3.3. 深部脑刺激技术

DBS 技术是治疗难治性抑郁症的一种物理治疗方法。通过提前在难治性抑郁症患者大脑植入电极,

用脉冲发生器刺激其深部的某些神经核, 纠正异常的脑电环路, 改善患者的临床症状。这个技术创伤小、损伤可逆、能精准地植入脑区靶点, 刺激策略可调控[17]。

蔡晓东等人[18]研究发现 1 例难治性抑郁症患者, 13 岁发病, 21 年病史, 5 次重症抑郁发作史, 5 种药物足量足疗程治疗改善欠佳, MECT 10 次治疗改善效果欠佳; HAMD17 = 22, 蒙哥马利抑郁量表 (MADRS) = 29; 术后 4 周 HAMD17 = 8 分, MADRS = 6 分。这表明 DBS 能显著改善患者的抑郁症状。

3.4. 迷走神经刺激术

VNS [19]分为需手术植入的迷走神经刺激术(invasive vagus nerve stimulation, iVNS)和无创经耳甲表皮迷走神经刺激术(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS)。iVNS 需在左侧颈部安置刺激器, 通过刺激迷走神经干起作用。由于 iVNS 治疗是有创手术, 有感染风险, 且因治疗费用高, 临床上无法大范围推广。taVNS [20]通过刺激耳部迷走神经, 将神经冲动由迷走神经传入纤维传至孤束核, 再上行至前额、海马、中缝背核等与情绪相关的脑区, 以达到治疗目的。因其无创, 方便, 对难治性抑郁症确有疗效[21]。

张训等人[22]对 7 例 TRD 病人在常规抗抑郁治疗的基础上辅助 VNS 治疗, 结果与术前比较, TRD 病人开机后 3 个月和开机后 9 个月 HAMD-24 评分呈持续性降低, GAF 评分逐渐增高, 开机后 9 个月血清 BDNF 明显升高, 右侧小脑后叶、右侧前扣带回 fALFF 值降低, 右侧中央前后回 fALFF 值增高。结论在常规治疗的基础上联和应用 VNS, 能显著改善 TRD 病人的抑郁情绪, 提高其社交、职业及学习功能, 提高其血清 BDNF 含量, 显著改善 TRD 病人的脑功能。

许可等人[23]对 23 例难治性抑郁症患者, 采用耳迷走神经刺激仪刺激患者双侧耳甲区进行治疗, 分别于治疗前及治疗 2、4、8 周采用(HAMD-17)临床心理量表评定临床疗效, HAMD 平均减分率分别为 43.77%, 临床痊愈 9 例(9/20), 8 例显著进步, 2 例进步, 1 例无效, 总反应率为 95.0%。这表明耳电针对 TRD 具有治疗作用。

4. 心理治疗

心理治疗即运用心理学原则和方法治疗患者心理、情绪、认知和行为等有关问题, 以减少焦虑、抑郁、恐慌等非适应性行为, 达到提升患者信心和培养对未来的期望, 最终实现人格逐渐成熟目的。

涂家毓等人[24]将难治性抑郁症患者随机分为参照组患者给予利培酮干预研究组患者在此基础上联合开展认知心理治疗, 对两组患者治疗前后抑郁状况进行评定比较, 同时就两组患者治疗期间不良反应情况进行统计比较。伴随治疗时间的延长, 两组患者 HAMD-17 评分均显著降低, 研究组患者治疗 3 个月后及治疗 6 个月后 HAMD-17 评分均显著低于参照组, 两组患者治疗期间不良反应比较无显著差异。这表明对难治性抑郁症患者开展利培酮联合认知心理治疗的效果显著优于单一给药, 是一种有效且安全的治疗方案。

陈良梅等人[25]将难治性抑郁症患者随机分为研究组和对照组, 对照组单纯采用文拉法辛药物治疗, 研究组采用文拉法辛药物合并心理治疗。两组分别治疗 8 周, 于治疗前及治疗后第 4、8 周末采用 17 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评定疗效。发现两组治疗后第 4、8 周末 HAMD-17 评分均较各自治疗前降低; 研究组治疗后第 4、8 周末 HAMD-17 评分低于对照组。治疗后第 4、8 周末研究组 HAMD-17 减分率大于对照组。综上所述, 难治性抑郁症患者治疗中以口服文拉法辛配合认知心理治疗可取得满意效果, 有助于改善患者抑郁情绪并显著提升临床疗效, 且安全性较高。

李彩芳等人[26]将难治性抑郁症患者分为观察组、对照组, 观察组患者通过在常规口服文拉法辛治疗基础上联合采取认知心理治疗方案, 患者总体疗效优于对照组, 并且在治疗 4 周和 8 周后的 HAMD-17

量表评分改善效果好于对照组。这也提示, 药物结合认知心理疗法, 有利于提升难治性抑郁症患者的治疗效果。

孙飞[27]将难治性抑郁症患者分为对照组口服草酸艾司西酞普兰 + 奥氮平, 观察组在对照组基础上给予心理治疗, 比较两组抑郁情绪。发现两组汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分比治疗前低, 且观察组比对照组低。这就表明难治性抑郁症采用草酸艾司西酞普兰 + 奥氮平联合心理治疗的效果显著, 可改善患者抑郁状态。

5. 总结与展望

大多数研究表明, 难治性抑郁症如单用药物治疗, 迁延不愈, 治疗难度高, 应根据病情, 及时采取干预措施。选用药物治疗、物理治疗、心理治疗联用, 及时调整方案。难治性抑郁症的治疗是个长期治疗过程, 慎重选择, 对患者负责。

参考文献

- [1] COVID-19 Mental Disorders Collaborators (2021) Global Prevalence and Burden of Depressive and Anxiety Disorders in 204 Countries and Territories in 2020 due to the COVID-19 Pandemic. *Lancet*, **398**, 1700-1712.
- [2] Huang, Y., Wang, Y., Wang, H., *et al.* (2019) Prevalence of Mental Disorders in China: A Cross-Sectional Epidemiological Study. *Lancet Psychiatry*, **6**, 211-224. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30511-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30511-X)
- [3] Sackeim, H.A. (2001) The Definition and Meaning of Treatment-Resistant Depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, **62**, 10-17.
- [4] Gaynes, B.N., Lux, L., Gartlehner, G., *et al.* (2020) Defining Treatment-Resistant Depression. *Depression and Anxiety*, **37**, 134-145. <https://doi.org/10.1002/da.22968>
- [5] 谢雁鸣, 王连心. 中西药临床联合用药研究思路[C]//中国民族医药协会, 中国民族贸易促进会, 宁夏回族自治区人民政府. 2014 中国(宁夏)民族医药国际论坛论文集: 2014 年卷. 2014: 27-30.
- [6] Ionescu, D.F., Rosenbaum, J.F. and Alpert, J.E. (2022) Pharmacological Approaches to the Challenge of Treatment-Resistant Depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **17**, 111-126. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.2/dionescu>
- [7] 李凌江, 马辛. 中国抑郁障碍防治指南[M]. 第 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 1-234.
- [8] 李志涛. 文拉法辛联合米氮平治疗难治性抑郁症的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(4): 124-125. <https://doi.org/10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.04.074>
- [9] 杨世涛, 祝一虹, 唐文新. 阿立哌唑联合度洛西汀对难治性抑郁的疗效及对血管内皮生长因子的作用研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(8): 937-942.
- [10] The UK ECT Review Group (2003) Efficacy and Safety of Electroconvulsive Therapy in Depressive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet*, **361**, 799-808. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12705-5)
- [11] Fink, M. and Taylor, M.A. (2007) Electroconvulsive Therapy: Evidence and Challenges. *JAMA*, **298**, 330-332. <https://doi.org/10.1001/jama.298.3.330>
- [12] 李晶. 电休克疗法联合帕罗西汀治疗难治性抑郁症患者的临床疗效分析[J]. 中国医疗器械信息, 2016, 22(16): 60+63. <https://doi.org/10.15971/j.cnki.cmdi.2016.16.030>
- [13] 周素妙, 冯阳东, 严肃, 黄兴兵. MECT 对难治性抑郁障碍的有效性和相关因素分析[J]. 国际精神病学杂志, 2021, 48(3): 432-435. <https://doi.org/10.13479/j.cnki.jip.2021.03.014>
- [14] 王传鹏. 度洛西汀联合 MECT 治疗难治性抑郁症的临床疗效研究[J]. 中国实用医药, 2018, 13(24): 126-127. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.24.073>
- [15] 葛金花, 安宝富. 抗抑郁药联合重复经颅磁刺激治疗难治性抑郁症的疗效及安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(10): 57-59. <https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.10.017>
- [16] 李世利. 度洛西汀联合高频重复经颅磁刺激治疗难治性抑郁症的疗效和安全性研究[J]. 中国实用医药, 2023, 18(2): 132-134. <https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.10.017>
- [17] 徐佳婷, 张陈诚, 汤义平. 脑深部电刺激治疗难治性抑郁症的靶点研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2022, 48(5): 310-314.

- [18] 蔡晓东, 姚晨, 徐彬等. 脑深部电刺激治疗难治性抑郁症患者的安全性和有效性研究[C]//中国医师协会, 中国医师协会神经外科医师分会. 第十五届中国医师协会神经外科医师年会摘要集: 2020年卷. 2020: 493-494. <https://doi.org/10.26914/c.cnkihy.2020.017212>
- [19] 陈丽梅, 李小娇, 许可, 等. 经皮耳穴迷走神经刺激治疗难治性抑郁症的脑机制 fMRI 研究[J]. 针刺研究, 2021, 46(10): 869-874.
- [20] 谢乾梅. 经皮耳迷走神经电刺激对轻中度抑郁障碍的疗效及脑功能机制研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2022. <https://doi.org/10.27658/d.cnki.gzzyy.2022.000334>
- [21] 刘绪蓬, 吉峰. 迷走神经刺激治疗神经精神疾病[J]. 济宁医学院学报, 2017, 40(2): 144-147.
- [22] 许可, 李小娇, 方继良, 等. 耳电针治疗难治性抑郁症增效效应的临床观察[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2019, 21(11): 2266-2271.
- [23] 张训, 曹莉萍, 邹文锦, 等. 迷走神经刺激术治疗难治性抑郁症的临床研究[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2021, 26(7): 296-299.
- [24] 涂家毓. 利培酮联合认知心理治疗在难治性抑郁症患者中的应用效果分析[J]. 人人健康, 2019(24): 246.
- [25] 陈良梅, 王智康, 张琰. 文拉法辛合并认知心理治疗对难治性抑郁症疗效的研究[J]. 精神医学杂志, 2015, 28(6): 449-451.
- [26] 李彩芳, 卫步霄, 苏军. 文拉法辛合并认知心理治疗对难治性抑郁症的影响[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(14): 2362-2363.
- [27] 孙飞. 草酸艾司西酞普兰+奥氮平联合心理治疗对难治性抑郁症的疗效分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(A2): 158. <https://doi.org/10.16281/j.cnki.jocml.2019.a2.124>