

老年抑郁症的治疗新进展

董琳琳¹, 孔伶俐², 王春霞^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛市精神卫生中心, 山东 青岛

收稿日期: 2022年7月1日; 录用日期: 2022年7月28日; 发布日期: 2022年8月4日

摘要

老年抑郁症以情绪低落、焦虑、躯体不适感为主要临床特征, 患病率高, 但发现及治疗均较困难, 目前常用的治疗方案包括单一药物治疗、联合药物治疗、无抽搐电休克疗法、重复经颅磁刺激疗法、认知行为疗法等。但由于老年抑郁症的特殊性, 对其缺乏统一的治疗标准, 本文就目前老年抑郁症的主要治疗方法进行阐述。

关键词

老年抑郁症, 药物治疗, 无抽搐电休克, 重复经颅磁刺激, 认知行为治疗

New Progress in the Treatment of Elderly Depression

Linlin Dong¹, Lingli Kong², Chunxia Wang^{2*}

¹Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Qingdao Mental Health Center, Qingdao Shandong

Received: Jul. 1st, 2022; accepted: Jul. 28th, 2022; published: Aug. 4th, 2022

Abstract

The main clinical characteristics of elderly depression are low emotional, anxiety, and physical discomfort, and the prevalence is high, but it is difficult to find and treat. The current commonly used treatment plans include a single drug treatment, combined drug treatment, modified electric convulsive therapy; repetitive transcranial magnetic stimulation; cognitive behavior treatment etc. However, due to the particularity of elderly depression, it lacks a unified standard of treatment, so this article expounds the main treatment methods of elderly depression.

*通讯作者。

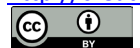
Keywords

Elderly Depression, Drug Treatment, Modified Electric Convulsive Therapy, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Cognitive Behavior Treatment

Copyright © 2022 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

老年抑郁症是指发生在老年期(≥ 60 岁)的以持久抑郁心境为主要临床表现的一种精神障碍,临床特征以情绪低落、焦虑、迟滞、孤独和较多的躯体不适症状为主,且病程较长,是老年期最常见的精神障碍之一[1]。老年抑郁症是一种由多因素相互作用引起的复杂精神疾病,目前发病机制尚未明确,可能与突触间隙神经递质 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)的浓度下降,及神经可塑性的损伤有关[2] [3] [4] [5] [6]。

抑郁症是公共卫生问题,也是突出的社会问题,其给社会造成了很大的经济负担。且随着社会的飞速发展和生活节奏的加速,人们所承受的心理压力越来越大,抑郁症患病率随之呈逐年上升趋势。根据流行病学调查显示,抑郁症是临床常见病、多发病,且可发生在不同年龄,其中 ≥ 55 岁群体的发生率高于中青年群体。从老年群体来看,其多因生理机能减退、各基础性疾病的困扰所致,加之部分老年人缺乏关爱,使得抑郁症在该群体中的发生率相对较高[7]。老年抑郁症患者的主要临床表现为情绪低落、思维迟缓、失眠等,也会引起患者躯体不适,如果不实施及时有效的治疗,会影响患者正常生活,严重者会产生自杀、自伤情况[8]。抑郁症是威胁老年人身心健康的主要疾病,属于一种严重精神疾病,若未及时采取有效的治疗措施,可增加癌症、冠心病、高血压、心肌梗塞、帕金森、老年痴呆等疾病的发生率,加剧身心疾病患病风险,明显影响当前生活质量和生命健康,甚至可能导致患者自杀[9]。而老年抑郁症的临床治疗一直是精神科的难题,仍有患者未得到合理且有效的诊治。故有必要对老年抑郁症的治疗进展进行阐述,以期对老年抑郁症的治疗提供新途径和新方法,以提高患者的疗效。

2. 老年抑郁症的药物治疗

2.1. 单一药物治疗

目前药物治疗是老年抑郁症的主要治疗方法,一线治疗药物以选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIS)为主,如氟西汀、艾司西酞普兰等,除此之外,文拉法辛、度洛西汀、米氮平、阿戈美拉汀等药物也常用于老年抑郁症的临床治疗。

氟西汀、艾司西酞普兰通过抑制 5-羟色胺(5-HT)的再摄取治疗抑郁症,氟西汀具有激活作用,常用于动力不足者,但其不良反应较多,常见的有失眠、口干、便秘、头晕和头痛等,但程度均较轻[10]。相关研究结果显示氟西汀的总有效率为 70.59%,艾司西酞普兰的总有效率为 90.38%,艾司西酞普兰的治疗效果优于氟西汀,汉密尔顿抑郁量表评分及汉密尔顿焦虑量表评分下降幅度更明显,改善老年患者的抑郁症状效果更佳,且不良反应少[11]。且艾司西酞普兰具有双重机制,单药治疗抑郁症过程中,对伴有明显焦虑症状者具有显著疗效,与其他抗抑郁药物相比,疗效更显著,且很少出现不良反应[12]。

文拉法辛、度洛西汀是去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂的代表药物,是临床常用抗抑郁药物,其作

用机制为能够同时加强 NE 和 5-HT 能递质系统, 强化 5-HT 神经传导功能, 促使大脑和脊髓内 5-HT、NE 浓度提升[13]。文拉法辛为双通道药物, 常常用于单通道药物治疗效果不理想者, 但文拉法辛的治疗效果与药物使用剂量有关, 低剂量给药仅能阻断 5-羟色胺再摄取, 高剂量给药时才具备阻断 5-羟色胺再摄取及去甲肾上腺素再摄取双重作用。随着服药时间延长, 患者极易出现呕吐、恶心、口干及食欲下降等不良反应, 对血压及心脏造成相应影响, 且患者对该药有依赖性, 停药后易出现戒断反应, 严重影响患者的机体功能[12]。李金灵学者的研究发现度洛西汀治疗老年抑郁症患者的有效率为 96.29%, 相关研究表明, 将度洛西汀应用在老年抑郁症治疗当中, 能够产生明显的抗焦虑、抗抑郁效果, 可以加大患者忍受疼痛的能力, 减轻患者躯体疼痛症状[14]。度洛西汀的不良反应包括心血管系统、中枢神经系统、消化系统、内分泌系统及泌尿生殖系统等不良反应[15]。

米氮平是 NE 与 5-HT 拮抗剂类抗抑郁药物, 有研究结果显示米氮平治疗老年抑郁症患者的有效率为 92% [16]。它既可以阻断 5-HT₂ 受体, 明显改善临床的抑郁、悲观症状; 同时又对 H₁ 受体有较强的亲和力, 明显增强镇静作用, 从而改善患者的睡眠质量, 但其可能出现嗜睡、镇静、口干等不良反应[17]。

阿戈美拉汀(agomelatine, AGM)主要针对褪黑激素受体 MT₁ 和 MT₂ 及 5-HT_{2C} 受体起作用; 同时对 5-HT_{1A} 和 5-HT_{2B} 受体也具有一定亲和力[18]。使用后可调节被破坏的昼夜节律能力。可不同程度增加大脑海马神经再生, 随之产生新颗粒细胞, 调节睡眠觉醒周期, 通过褪黑素恢复生物节律, 调节晚间睡眠结构, 从而提高患者睡眠质量, 但其常常出现恶心、头晕等不良反应, 需引起注意[19]。

2.2. 联合药物治疗

传统的药物治疗方法主要是单一抗抑郁药物治疗, 但效果并不明显。目前, 使用一般抗抑郁药物治疗抑郁症一般要持续 2~4 周的治疗, 效果才能显现出来。由于体质差异, 部分患者可能需要 8 周才能显现效果。起效时间漫长不仅会给患者带来痛苦, 也会给其家庭带来沉重的负担。老年抑郁症患者药物起效时间较青壮年延长, 且有研究显示抗抑郁药治疗老年抑郁症与安慰剂相比, 其有效率、痊愈率和复发率均没有显著的差异[20]。因此, 目前提倡的单一用药治疗方案在老年抑郁症患者的治疗中可能并不会有很好的疗效, 需采用增效治疗的方式[21]。所谓抗抑郁增效治疗是指以改善抗抑郁药物的治疗效果为目的, 以增加药物的药效为具体方法的一种辅助性药物治疗手段[22]。使用增效治疗的方法, 能够有效改善治疗效果, 因而可以针对治疗效果不明显的患者投入使用, 目前, 奥氮平、丁螺环酮、锂盐、曲唑酮等均常被用于老年抑郁症的增效治疗中。

奥氮平是一种抗精神病药, 常用于躁狂症、精神分裂症等精神疾病的治疗。近年来, 有研究指出, 可将奥氮平当作抗抑郁药物增敏剂, 提升抑郁症治疗效果的同时不良反应较少[23]。一研究结果显示, 常规组应用单药舍曲林治疗, 观察组舍曲林联合奥氮平治疗。比较两组患者临床疗效, 治疗 4 周后, 观察组总有效率为 97.92%, 高于常规组的 85.42% [24]。

丁螺环酮是一种新型的抗焦虑药物, 属于阿扎普隆类药物中的一种, 是 5-HT_{1A} 受体的部分激动剂。丁螺环酮在与 5-HT_{1A} 结合时, 还会使突触前膜 5-HT_{1A} 受体发生脱敏反应, 同时使突触后 5-HT_{1A} 与 5-HT_{2A} 降低, 从而使 5-HT_{2A} 受体的敏感性降低。随着 5-HT_{2A} 敏感性的降低, 5-HT_{1A} 的神经系统的活力提高, 最终产生抗抑郁效果[25]。一研究结果显示, 联合应用舍曲林与丁螺环酮治疗总有效率(91.11%)相比于舍曲林单药治疗(73.33%)明显升高($P < 0.05$); 且两组患者的不良反应发生率(15.56% VS 13.33%)差异不大($P > 0.05$)。通过联合应用舍曲林与丁螺环酮进行治疗, 可有效改善老年抑郁症患者的心理状态, 充分促进临床疗效的提高, 且不会增加不良反应[26]。

锂盐能调节多巴胺及 5-HT 通路, 是目前公认的一线心境稳定剂, 它不仅对躁狂有效, 对单相、双相抑郁也有效, 长期维持治疗可以降低复发, 预防自杀, 在单相抑郁症的治疗中作为增效剂用于抗抑郁药

物标准治疗无效患者的下一步治疗[27]。锂盐与SSRIs联用可增强抗抑郁效果,降低转躁率,使超过一半的难治性抑郁病人获益。有研究分析,联合碳酸锂可以降低13%的转躁几率[28]。世界生物精神病学基金会指导认为,抗抑郁药联合心境稳定剂是所有抑郁病人的一线治疗[29]。

曲唑酮为三唑吡啶衍生物,可以选择性阻断5-HT的再摄取,还有较弱的抑制去甲肾上腺素的再摄取,可以有效地改善抑郁、焦虑、失眠等症状,是一种新型抗抑郁药。有研究表明曲唑酮与西酞普兰对老年抑郁症患者均有效[30]。草酸艾司西酞普兰联合曲唑酮能够有效改善患者焦虑和抑郁症状,联合用药效果显著优于各自单独用药,且药物副作用少,生活质量改善更明显[31]。

但值得引起注意的是,老年抑郁症患者常合并多种躯体疾病,故除精神科用药完成,患者常合用多种其他药物。服用的多种药物之间的相互作用,使得患者服用抗抑郁药物可能具更高的不良反应风险[32]。

3. 老年抑郁症的物理治疗

3.1. 无抽搐电休克疗法

无抽搐电休克疗法是指利用静脉麻醉药物与肌肉松弛剂让患者达到全身麻醉状态,然后通过电流对大脑产生的刺激来诱发颅内癫痫发作,利用皮质脑电的广泛发射控制精神症状的治疗方法[33]。有研究通过随机双盲试验发现,老年抑郁症患者经疏肝解郁胶囊联合无抽搐电休克治疗后的抑郁量表评分明显比单用疏肝解郁胶囊的患者低,提示无抽搐电休克疗法在老年抑郁症中的应用,可取得比单纯抗抑郁药物治疗更显著的疗效,有助于提高患者抑郁症状控制的效果,从而在较大程度上改善了患者的预后[34]。但是治疗所致的,尤其是短期内的明显认知损害使得部分病人及家属不愿接受该治疗,限制了其在临床上的使用[35]。

3.2. 重复经颅磁刺激疗法

重复经颅磁刺激疗法主要通过调节大脑皮层的兴奋性对老年抑郁症产生治疗作用,改变刺激频率、刺激强度、刺激部位可对患者的抑郁症状、自杀观念等进一步改善,重复经颅磁刺激副作用较少、安全性较高,老年抑郁症患者治疗依从性较好[36]。重复经颅磁刺激联合西酞普兰总有效率(85.19%)高于西酞普兰(64.81%),认为重复经颅磁刺激联合西酞普兰治疗老年抑郁症可以提高治疗效果,减轻患者降低抑郁情绪和自杀意念,改善负性认知,且安全性良好[37]。但也存在着费用昂贵、不易操作以及可能引起抽搐等不足[38]。

3.3. 脑电生物反馈仪疗法

脑电生物反馈治疗通过采集患者的脑电波信号并指导患者对自己的脑电波进行有意识的控制,以此缓解个体心理及生理的不适[39]。脑电生物反馈治疗仪联合阿戈美拉汀总有效率为94.00%(47/50),高于阿戈美拉汀的80.00%(40/50),提示脑电生物反馈治疗仪联合阿戈美拉汀治疗老年抑郁症患者的效果确切,可显著改善患者抑郁程度,且治疗后患者不会出现严重的副反应[40]。目前,脑电生物反馈治疗较广泛用于抑郁症的辅助治疗,取得了一定的疗效,且适应性较好,减少了病情波动和复发,同时能够减少因使用抗抑郁、催眠类药物导致的不良反应和成瘾倾向[41]。

4. 老年抑郁症的心理治疗

团体心理治疗有助于患者在与交流中讲自己内心的情绪释放,建立对疾病的正确认知,进一步缓解患者的抑郁症状,有益于社会功能的康复[42]。行为认知疗法可以通过改变患者的信念或思维达到修正行为的目的,帮助患者纠正错误的不良认知,起到缓解甚至消除负性情绪的作用[43]。正念减压训练则通

过培养患者的正念意识与正念行为,减少经验性回避,帮助患者接受客观存在的事实,从而减轻其心理压力[44]。

5. 展望和未来

随着人口老龄化的进展,老年人已成为需要社会给予更多关注的群体。老年抑郁症患者与一般抑郁症相比,具有难发现、难诊断、难治疗等多种问题。由于老年人常合并各种躯体疾病,服用多种药物,临床最常规的药物应用在应用于老年人时也应更加谨慎。增效治疗、物理治疗及心理治疗均应被更广泛的应用于老年抑郁症患者中。

参考文献

- [1] 王永军, 孙丽丽, 贾建军. 老年抑郁症与认知功能障碍研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(7): 777-779.
- [2] Maes, M., Vandoolaeghe, E., Ranjan, R., et al. (1995) Increased Serum Interleukin-1-Receptor-Antagonist Concentrations in Major Depression. *Journal of Affective Disorders*, **36**, 29-36. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(95\)00049-6](https://doi.org/10.1016/0165-0327(95)00049-6)
- [3] 尹一淑, 刘军莲, 王佳平, 等. 抑郁症相关发病机制研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(12): 2368-2372.
- [4] Zaaier, E.R., van Dijk, L., de Bruin, K., et al. (2015) Effect of Extended-Release Naltrexone on Striatal Dopamine Transporter Availability, Depression and Anhedonia in Heroin-Dependent Patients. *Psychopharmacology*, **232**, 2597-2607. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3891-4>
- [5] Binder, E.B., Salyakina, D., Lichtner, P., et al. (2004) Polymorphisms in FKBP5 Are Associated with Increased Recurrence of Depressive Episodes and Rapid Response to Antidepressant Treatment. *Nature Genetics*, **36**, 1319-1325. <https://doi.org/10.1038/ng1479>
- [6] Duman, R.S. and Monteggia, L.M. (2006) A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders. *Biological Psychiatry*, **59**, 1116-1127. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.013>
- [7] 张志鸿, 王志斌. 阿立哌唑与奥氮平治疗老年痴呆精神行为症状的效果观察[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(19): 2338-2340.
- [8] Rosas, L.G., Xiao, L., Lv, N., et al. (2021) Understanding Mechanisms of Integrated Behavioral Therapy for Co-Occurring Obesity and Depression in Primary Care: A Mediation Analysis in the RAINBOW Trial. *Translational Behavioral Medicine*, **11**, 382-392.
- [9] 孙朋, 赵娟. 文拉法辛与舍曲林治疗老年抑郁症的效果和患者不良反应评价[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(33): 154+160.
- [10] 蒋平, 聂所成. 氟西汀治疗抑郁症时的血药浓度监测及其临床应用分析[J]. 上海医药, 2015, 36(11): 33-34+53.
- [11] 刘杰, 朱锦华. 艾司西酞普兰与氟西汀治疗老年抑郁症的临床疗效比较[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(5): 75-77.
- [12] 赵丽群, 刘金瑶. 艾司西酞普兰治疗抑郁症的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(28): 50-51.
- [13] 胡文杰, 薛晓鹏. 米氮平与度洛西汀治疗首发老年抑郁症的疗效[J]. 中国卫生标准管理, 2019, 10(12)80-82.
- [14] 李金灵. 度洛西汀和米氮平治疗老年抑郁症的临床疗效对照分析[J]. 中外医疗, 2022, 41(16): 110-114.
- [15] 朱永, 刘颖. 度洛西汀与舍曲林治疗抑郁症的临床疗效及不良反应[J]. 中国现代医生, 2021, 59(5): 121-124.
- [16] 杨佳华. 度洛西汀和米氮平治疗老年抑郁症的临床效果比较[J]. 中国医药指南, 2021, 19(15): 34-35.
- [17] 李霞, 谭洪华. 米氮平治疗抑郁症患者失眠症状 38 例临床疗效分析[J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2020, 36(4): 37-38.
- [18] Carney, R.M. and Shelton, R.C. (2011) Agomelatine for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **12**, 2411-2419. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.607812>
- [19] 李平. 阿戈美拉汀与文拉法辛治疗抑郁症的效果差异分析[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(23): 152-155.
- [20] Krause, M., Gutmiedl, K., Bighelli, I., et al. (2019) Efficacy and Tolerability of Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions in Older Patients with Major Depressive Disorder: A Systematic Review, Pairwise and Network Meta-Analysis. *European Neuropsychopharmacology*, **29**, 1003-1022. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.07.130>
- [21] 崔自慧. 丁螺环酮治疗抑郁症的增效作用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(3): 117-119.

- [22] 慈敏英. 丁螺环酮治疗伴抑郁症状焦虑症的疗效[J]. 中国医药指南, 2014, 12(17): 142-143.
- [23] 周茜, 王艳, 兰坚. 奥氮平片与富马酸喹硫平片分别联合盐酸度洛西汀肠溶胶囊治疗青少年抑郁症的临床疗效观察[J]. 成都医学院学报, 2018, 13(4): 445-448.
- [24] 程伟. 舍曲林联合奥氮平治疗抑郁症的临床效果和和不良反应[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(32): 55-57.
- [25] 朱毅平, 耿松, 郭萍, 等. 不同剂量丁螺环酮联合帕罗西汀治疗抑郁症增效作用的观察[C]//浙江省科学技术协会. 2014 浙江省医学会心身医学分会学术年会暨精神病学分会司法精神病学组学术年会论文汇编. 2014: 114-115.
- [26] 薛亚兰. 舍曲林联合丁螺环酮与舍曲林单药治疗抑郁症的对照研究[J]. 中国医药指南, 2019, 17(36): 140-141.
- [27] 谭小林, 王大开. 心境障碍病人 176 例住院用药状况调查分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2005(4): 319-322.
- [28] 彭冬英, 左小云, 孔令军, 等. 氟西汀联用碳酸锂治疗抑郁症[J]. 中国新药与临床杂志, 2007(4): 289-291.
- [29] 汪春运. 双相抑郁的全程治疗[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2005(2): 163-165.
- [30] 马会斌, 李聪慧, 孙丽娟. 艾司西酞普兰与曲唑酮对老年抑郁症患者生活质量对照研究[J]. 中国伤残医学, 2014, 22(3): 150-152.
- [31] 张帆, 刘睿华, 孙维, 等. 草酸艾司西酞普兰联合曲唑酮治疗抑郁症 126 例疗效观察[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(10): 1332-1335.
- [32] Kok, R.M. and Reynolds, C.F. (2017) Management of Depression in Older Adults: A Review. *Journal of the American Medical Association*, **317**, 2114-2122. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.5706>
- [33] 刘宗和, 田旭, 崔国静. 重复经颅磁刺激与无抽搐电休克联合度洛西汀治疗难治性抑郁症的对照研究[J]. 心理月刊, 2022, 17(1): 92-94.
- [34] 盖克克. 用无抽搐电休克疗法对老年抑郁症患者进行治疗的效果观察及价值分析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(26): 36.
- [35] 徐真, 向一思佳, 傅一笑, 等. 电休克治疗抑郁症所致认知损害干预策略的研究进展[J/OL]. 重庆医学: 1-6. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220602.1535.002.html>, 2022-06-14.
- [36] 陈士望, 吴佳欢, 孙忠国. 重复经颅磁刺激治疗老年抑郁症研究进展[J]. 四川精神卫生, 2020, 33(6): 572-576.
- [37] 朱青青, 高松寅, 李德重. 重复经颅磁刺激联合西酞普兰治疗老年抑郁症的临床效果[J]. 中国实用医刊, 2022, 49(5): 54-56.
- [38] 张大山, 史慧颖, 刘威, 等. 经颅直流电刺激在抑郁症治疗中的应用[J]. 心理科学进展, 2015, 23(10): 1789-1798.
- [39] 杨涛, 王娜, 狄东川, 等. 脑电生物反馈治疗联合常规药物对抑郁症合并睡眠障碍患者的效果[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(5): 299-301.
- [40] 刘馨. 脑电生物反馈治疗仪联合阿戈美拉汀治疗老年抑郁症患者的临床效果[J]. 医疗装备, 2022, 35(8): 112-114.
- [41] 祝玉英, 田秀丽. 脑电生物反馈辅助治疗老年抑郁症患者的疗效观察[J]. 中国民康医学, 2016, 28(10): 18-19.
- [42] 舒敏. 团体心理治疗在艾司西酞普兰治疗抑郁症中的应用效果分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(30): 67.
- [43] 常余善, 尤加永, 张建, 等. 文拉法辛联合认知行为治疗青少年抑郁症对照研究[J]. 中国健康心理学杂志, 2014, 22(2): 183-185.
- [44] 王金莲, 孙海燕, 茅卫兵, 等. 正念减压训练对抑郁症患者负面情绪的影响[J]. 中外医学研究, 2018, 16(2): 116-117.