

· 标准与讨论 ·

【编者按】2008 年,中华内科杂志编辑委员会组织部分神经科和精神科专家,就神经系统常见疾病伴发抑郁焦虑障碍的诊治问题提出共识性意见,对提高我国神经科、精神科、全科、老年科和普通内科医师对神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的认识和处理水平起了重要的推动作用。近 3 年来,国内外相关领域的研究进展很快,为及时反映这些内容、进一步提高广大医生对神经系统常见疾病伴发的抑郁焦虑障碍的诊治水平,本专家共识组专家决定对该共识予以更新。

神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的诊治专家共识 (更新版)

神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的诊治专家共识组

神经系统疾病常见和多发,致死率和病死率高,是人类健康的重大威胁。同时,许多神经系统常见疾病,如卒中、阿尔茨海默病(AD)、血管性痴呆(vascular dementia, VaD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)、癫痫及原发性头痛等,均易与抑郁焦虑障碍伴随或共病(co-morbidity)。抑郁焦虑障碍对神经系统疾病有多种严重的影响:使得对神经系统疾病的诊治更加复杂和困难,诱发或加重神经系统疾病(卒中、AD 或 MS),影响患者对疾病防治及康复的依从性,显著地增加功能残疾、疾病复发和病死率,严重地影响了患者的生命质量,明显增大疾病的社会经济负担^[1-6]。

一、神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的流行病学及危害

大量的流行病学研究结果证实神经系统疾病患者,特别是老年患者,容易有抑郁焦虑障碍。目前绝大多数的研究是对某种疾病与抑郁焦虑障碍的共病研究,研究方法也多是对住院或门诊患者的队列研究,缺乏对普通社区人群的对照研究,因而各种研究因样本量、样本来源、诊断方法等的不同,结果有相当差异。但是,绝大多数研究的结果均提示抑郁焦虑障碍在多种神经系统疾病中高发,对疾病的诊断、治疗、康复、预后等都具有显著的不良影响^[1,4,7]。我国一项研究显示,城市医院住院的卒中、PD 和癫痫患者中,抑郁焦虑症状患病率分别为 19.5%、24.1% 和 21.9%^[8]。

1. 卒中伴发的抑郁焦虑障碍^[3,6,7,9-12]:卒中后 1 个月至 2 年,卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)高发,患病率约为 20%~72%。对 486 例连续的卒中患者进行的队列研究发现,在卒中后 3~4 个月内,任何程度的抑郁患病率为 40.1%,其中重度抑郁为 26.0%,轻度抑郁为 14.1%。对集合 2178 例住院或接受康复治疗卒中患者的分析显示,重

度抑郁为 22%,轻度抑郁为 17%。在急性期无抑郁障碍患者中,2 年内的重度抑郁和轻度抑郁患病率分别为 14% 和 23%。一项集合分析(pool analysis)提示,在社区研究中,卒中急性期及恢复期的 PSD 发生率为 33%,慢性期为 34%;在医院人群研究中,急性期、恢复期及慢性期分别为 36%、32% 和 34%。另外,约 14%~27% 的卒中后患者可出现焦虑障碍。

PSD 对卒中患者的影响是多方面的,它直接增加患者的认知功能损害,妨碍日常活动和康复锻炼。PSD 会促进高血压、糖尿病的发生和恶化,而且会因增加不良生活方式(吸烟、酗酒)、降低卒中后二级预防治疗的依从性、通过导致高凝-促炎症状态等机制增加心脑血管事件的复发。PSD 增加患者的病死率,其 10 年的病死率是无抑郁卒中患者的 3~4 倍,PSD 增加患者的自杀风险。

2. 认知功能障碍伴发的抑郁焦虑障碍^[13-16]:AD 患者伴发抑郁的患病率可达 75%,一般约为 30%~50%。抑郁障碍多见于痴呆前期或早期,有研究认为抑郁是痴呆的前驱症状或危险因素。VaD 或血管性认知功能损害者的抑郁症状发生率约为 40%~60%。一项研究发现 VaD 患者的重度抑郁患病率为 25%,高于 AD 者的 10%。轻度认知功能损害(mild cognitive impairment, MCI)患者的抑郁累计患病率约为 26%,有抑郁者向 AD 的转化率是无抑郁者的 2 倍。

抑郁障碍会加重痴呆患者的执行功能、记忆及认知速度的损害,使得整体功能损害更加明显,生命质量严重下降。

3. PD 伴发的抑郁焦虑障碍^[17-19]:研究报道 PD 患者的抑郁症状患病率为 7%~76%,平均 40%~50%,多数为轻-中度抑郁,少数为严重抑郁。约 40% 患者有焦虑障碍,25% 有惊恐障碍,抑郁容易与焦虑障碍同时出现。有研究认为抑郁和焦虑障碍可能先于运动症状出现。少动-僵直型 PD 患者较震颤型患者更容易发生抑郁障碍。抑郁障碍除增加患者及其照料者的痛苦外,明显增加了患者的功能损害和生活依赖。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.09.034

通信作者:李焰生,上海交通大学医学院附属仁济医院神经科 200127

Email:lliyans@hotmail.com

4. MS 伴发的抑郁焦虑障碍^[20-23]: MS 患者终生的抑郁障碍患病率为 19%~54%。在社区的问卷调查研究发现, 41% 的患者有抑郁, 其中 29% 为中-重度抑郁。对 115 071 例社区人群调查, 发现 332 例 MS 患者, 抑郁的患病率为 25.7%。对 3000 例 16 岁以上 MS 患者的死因调查显示, 15% 的患者死于自杀。约 35.7% 的 MS 患者伴发各种焦虑障碍, 其中 18.6% 为广泛性焦虑、10% 为惊恐发作。

伴随抑郁障碍的 MS 患者的神经功能损害和认知功能差、重返工作的比例低、长期健康结局差、生命质量低下。MS 患者的自杀风险是普通人群的 7 倍(自杀观念 30%, 自杀尝试 6%~12%)。

5. 癫痫伴发的抑郁焦虑障碍^[24-26]: 癫痫患者的抑郁障碍患病率为 8%~48% (平均 29%)。难治性复杂部分性发作患者中, 58% 有抑郁发作、32% 有焦虑障碍。医院或社区的调查均表明癫痫患者发作间期的焦虑障碍患病率为 10%~25%。癫痫控制不良者容易伴发抑郁障碍, 在适于手术治疗的患者中, 抑郁障碍的患病率更高。

癫痫患者伴发的抑郁焦虑障碍会显著地增加患者及照料者的痛苦, 增加医疗资源的使用, 严重影响患者的生命质量, 且此现象在难治性癫痫患者中最为突出。伴发的抑郁焦虑障碍对患者生命质量的影响远超过癫痫发作频率或程度。癫痫患者的自杀率是普通人群的 4 倍, 伴发焦虑障碍达 12 倍, 伴发抑郁障碍则达 34 倍。

6. 原发性头痛伴发的抑郁焦虑障碍^[27-30]: 对 712 例在头痛门诊就诊的原发性头痛患者进行问卷调查, 27% 的患者有中-重度抑郁, 其中偏头痛人群为 17.1%。转化型偏头痛为 36.1%、紧张型头痛(tension-type headache, TTH)为 28.3%。偏头痛患者终身的抑郁障碍患病率约为 30%~80%, 是普通人群的 3~4 倍。有先兆的偏头痛和转化型偏头痛者的抑郁焦虑伴发率更高。频发型和慢性 TTH 者抑郁焦虑障碍的伴发率可达 2/3。对 121 例青少年慢性每日头痛者调查, 有抑郁障碍者为 30%、焦虑障碍为 36%、高度自杀危险者占 20%。研究证实抑郁障碍是偏头痛发生慢性化的重要危险因素。

二、神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的机制

几乎所有中枢神经系统疾病都会伴发精神症状, 从情感(抑郁、躁狂)到认知(痴呆)和感知(幻觉、错觉), 且其症状轻重常与神经系统症状相平行。早期的研究认为癫痫、卒中、痴呆和 PD 等神经系统疾病患者的情感障碍主要是对疾病所导致的神经功能损害的心理反映。以后的研究提示社会、经济、文化、家庭支持、应激、认知行为、神经系统疾病患病前的个人精神病史、精神病家族史等因素也是影响神经系统疾病患者的情感障碍发生及严重程度的重要因素。

近年来, 大量的临床与基础研究证实神经系统疾病患者的情感障碍存在明确的生物学基础。不难理解, 能引起神经系统症状(运动、感觉、语言、癫痫)的脑的功能或结构的异常自然也会引起情感、认知或感知的功能异常^[14, 61]。

1. 中枢神经系统结构破坏: 一些研究认为 PSD 为直接

的脑损害所致, 并提示优势半球和前半部半球损害更容易发生 PSD。虽然早期的荟萃分析未见 PSD 与卒中部位存在相关性, 但近期一项荟萃分析认为 PSD 与左侧前额叶-皮质下环路损害有关^[31-32]。研究认为卒中后早期发生的抑郁障碍可能多与心理反应有关, 而卒中后 6~24 个月迟发的抑郁障碍, 则主要与脑的神经递质系统的功能重组有关。

近年来提出的“血管性抑郁”(vascular depression)是老年期抑郁的重要病因, 容易伴随有执行功能损害和淡漠, 主要是额叶和底部部位的脑白质病变、小血管病变及“无症状卒中”等累及了情感调节中枢结构(基底节、丘脑、额叶、边缘系统)^[33]。炎性脱髓鞘病变累及这些部位也是 MS 伴发抑郁的机制之一。起源于边缘系统的或左侧额叶的癫痫患者容易发生抑郁, 而且抑郁障碍本身就可以是癫痫发作的一部分。

2. 单胺能神经传递损害: 在 AD 及 PD 的早期, 甚至是认知或运动症状出现前, 30%~50% 的患者即可有情感障碍, 认为与疾病病理过程累及脑干的 5-羟色胺(5-HT)能和去甲肾上腺素能神经元有关。除此之外, γ -氨基丁酸能神经传递损害是癫痫患者伴发抑郁焦虑障碍的重要机制。在 PD 中, 多巴胺能神经递质损害可能与淡漠、忧郁及缺乏始动性有关, 去甲肾上腺素和多巴胺缺乏的致抑郁作用可能比 5-HT 重要^[34]。

3. 其他机制: 已有初步的研究提示神经系统疾病与情感障碍可能具有共同的遗传背景或易感性^[35-37]。50% 的伴发抑郁障碍的癫痫患者有家族史。炎症、免疫异常等复杂机制参与了卒中、PD、MS 的抑郁障碍的发病^[14, 38]。常见的各种治疗药物(如皮质类固醇、免疫抑制剂、抗癫痫药、 β 阻滞剂、钙通道阻滞剂)也会诱发或加重情感障碍。

三、神经系统疾病伴发的抑郁焦虑障碍的主要临床表现
抑郁障碍指由于各种原因引起的以显著而持久的心境低落为主要临床特征的一类心境或情感障碍。焦虑是一种内心紧张不安、预感到似乎将要发生某种不利情况而又难于应付的不愉快情绪。焦虑障碍是自发、持续、痛苦的, 并且会影响日常功能, 从而导致异常行为。本共识中所用抑郁障碍和焦虑障碍术语主要是指抑郁和焦虑状态, 即严重程度达中等或以上, 超出患者所能承受或自我调整能力, 并且对其生活和社会功能造成影响, 但并不一定达到或符合精神疾病的具体诊断标准。

(一) 抑郁障碍的主要临床表现

1. 核心症状: (1) 大部分时间内总是感到不开心、闷闷不乐, 甚至痛苦; (2) 兴趣及愉快感减退或丧失, 对平时所爱好、有兴趣的活动或事情不能像以往一样愿意去做并从中获得愉悦; (3) 每天大部分时间都感到生活枯燥无意义, 感到度日如年; 经常想到活在世上没有什么意义, 甚至生不如死; 严重者有自杀的危险。

2. 非核心症状: (1) 生理症状, 如体重减轻、入睡困难、眠浅多梦、易惊醒和早醒、食欲减退或缺乏、闭经等; (2) 焦虑症状, 如明显的紧张不安、焦虑和运动性激越等; (3) 其他

症状,如犹豫不决、自我贬低等认知异常。

(二) 焦虑障碍的主要临床表现

1. 过分焦虑:焦躁(如经常、无缘无故地感到心烦意乱)和紧张不安(如经常感到心情紧张、不能松弛,甚至在下班后或无事时也如此)。

2. 过分担心:总是感到心神不定,好像有什么不好的事情将要发生或对一些平时从不担心的小事也担惊受怕,并且无法控制这种担心。

3. 恐惧或害怕:患者对某些场合或境遇等表现出特别的紧张、害怕与敏感,担心大难临头和意外发生,担心自己会失控、发疯或失态;常伴有明显的心悸、胸闷、气急等自主神经症状与体征,严重者为此而回避来试图减轻紧张与焦虑。

(三) 常见神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的临床特点

神经系统疾病伴随的抑郁障碍,具有与经典的抑郁障碍不同的特点:(1)许多患者并不主动叙述情绪症状或因之而就医,而是以睡眠问题、疲乏、头痛、遗忘、头晕或疼痛等躯体症状为主诉;有些则是原有神经系统症状的恶化,如痴呆患者的认知衰退、PD 患者的运动症状加重、MS 患者的疲乏、头痛患者的头痛加重等;(2)这些患者的抑郁症状并非如经典典型者那样严重,而是轻型抑郁(minor depression)、心境恶劣或不符合诊断标准的“亚综合征抑郁”(subsyndromal depression)多见;(3)患者的情感症状是从轻到重的连续,而非正常或发作的二元区分;(4)与经典的抑郁症患者能认识到情绪抑郁相反,神经系统疾病患者会“掩饰”或不认识到自己有抑郁。

1. PSD:虽然常见,但常因失语、运动或认知损害等难以主动表述而不被早期识别。同样,卒中导致的注意力差、纳差、失眠、精神运动迟缓等也容易与抑郁的自主神经症状相混淆。观察发现患者存在对周围环境反应表现迟钝、漠然、被动,情感反应与表达变少,意志要求减退与兴趣索然等,均高度提示存在 PSD。除少数达到重症抑郁外,多数患者表现为轻度抑郁(长期的情绪低落和兴趣减少,还伴随有失眠或过多睡眠、疲乏无力、自我评价低、工作能力下降、社会活动退缩、注意力差、激惹、愉悦感减少、流泪、自卑等)。要注意区别 PSD 与忽略或假性延髓麻痹的情感失禁。

2. AD:许多流行病学研究提示抑郁很可能是 AD 的前驱症状。AD 伴随的抑郁障碍的典型表现为缺乏兴趣和快感,易有自主神经性症状、昼夜情绪波动、激惹、焦虑、恐惧及错觉,而典型的自责、自杀观念则较少。抑郁障碍有随认知症状加重而逐渐减少的趋势。VaD 患者,特别是皮质下小血管病性者,抑郁障碍持续时间长,突出表现为始动性差、精神运动迟缓、执行功能障碍和淡漠,对抗抑郁治疗的反应差。

3. PD:PD 伴发的抑郁障碍可在疾病早期或运动症状前期出现,但多数与运动症状出现时间平行。PD 患者常见的精神运动迟缓、淡漠、兴致缺乏、身体语言减少、自主神经症状等易与抑郁的症状混淆,要注意心境低落、兴趣和愉悦减少是抑郁的核心症状^[39]。同样,患者常见的失眠、注意力差、疲乏、震颤、不安和自主神经症状又易与焦虑症状混淆,

要注意过多担心和恐惧回避行为是鉴别要点。PD 患者可有明显的情感波动,持续数分钟,每天多次。晚期患者出现运动波动,抑郁焦虑情绪更易与“开-关”现象伴随。PD 患者的抑郁障碍与长病程及病情程度相关。伴有认知功能损害的患者容易伴发抑郁障碍。

4. MS:MS 患者的抑郁与病程和严重程度无显著相关,抑郁症状不似其他临床症状容易发生缓解和复发,如不治疗则易持续存在。精神运动迟缓、睡眠异常、淡漠、认知改变和疲乏是 MS 与抑郁共有的表现,易导致诊断困难。抑郁障碍多见于 MS 复发期和激素治疗期,伴认知功能损害者易伴发抑郁障碍。

5. 癫痫:10% ~ 20% 的癫痫患者在围发作期(perictal),即癫痫发作和发作后,出现抑郁-激惹情绪、紧张和头痛,持续 1 h 至 3 d,多见于颞叶癫痫、小发作和部分性癫痫持续状态者。多数患者为发作间期(inter-ictal)的抑郁障碍,表现为抑郁情绪、失眠、头痛、害怕、焦虑、激惹、发作性激惹或欣快,症状时轻时重。青少年患者更容易表现为激惹、激越、冲动。颞叶和额叶癫痫及左侧痫灶者容易发生抑郁。抑郁发病与癫痫病程的关系大于与起病年龄或发作频率的关系。

四、诊断思路

(一) 初查和识别

除询问神经系统疾病的表现外,着重询问患者的睡眠、食欲、体重、心境、快感、乏力、激越、迟滞、注意、自卑和自责、轻生观念等内容,以筛查抑郁综合征。如果患者有明确的抑郁症状,则需要更多的时间与患者会谈或建议转诊,对照诊断标准以进一步明确抑郁症诊断。

采用一些简便易行的问卷可以有效地筛选抑郁障碍,如采用“90 秒钟四问题提问法”(表 1)筛查,其诊断敏感性达 96%、特异性为 57% ~ 67%。当然,根据患者的具体情况和医生的经验,可针对性地询问:“你是否感到悲哀或糟糕透顶?”“你做什么才能会使自己高兴起来?”“你的兴趣有什么变化吗?”“你是否感到很自卑?”“你对未来怎么看?”“你是否觉得活着没有意义?”“你是否认为生不如死?”“你是否有过伤害自己的想法?”等。对焦虑症状的询问,一般先围绕躯体或生理症状,如是否有心慌、气急、多汗、尿频、入睡困难等,然后侧重心理或精神症状,如心神不宁、烦躁不安、莫名紧张与担心等。如询问患者:“最近是否经常感到放心不下来,遇事特别紧张不安?”“是否有明显的胸闷、心悸,感到憋气或呼吸困难?”“是否经常感到潮热、脸红或多汗?”“是否

表 1 90 秒钟四问题提问法

过去几周(或数月)你是否感到无精打采、伤感,或对生活的乐趣减少了?	“是”为阳性
除了不开心之外,是否比平时更悲观或想哭?	“是”为阳性
你经常有早醒吗(事实上你并不需要那么早醒来)?	每月超过 1 次为阳性
你近来是否经常想到活着没意思?	“经常”或“是”为阳性

对人多拥挤、闭塞、社交等某些场合或境遇特别恐惧或害怕?”等。

另外,在诊疗过程中要仔细观察患者的言谈举止和面部表情,以觉察患者内心的情感活动。如患者手足无措、言语急促、肢体颤抖、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更能真实地反映患者的情感。即使患者口头上否认有情绪低落、不开心或不紧张,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,临床医师的耐心、细心询问和“察言观色”尤为重要,只有这样,抑郁焦虑患者才不至于被漏诊或误诊。

(二)量表应用和疾病诊断

精神症状量表^[39]的使用主要是帮助医生和患者识别是否存在抑郁焦虑症状,辅助诊断,并非诊断工具。常用的评定量表分自评和他评,其中自评量表包括抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、医院用抑郁量表(hospital depression scale, HDS)、医院用焦虑量表(hospital anxiety scale, HAS);他评量表包括汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAM-D)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAM-A)等。需要注意,量表的评分仅仅反映患者的临床症状严重程度,疾病诊断仍需要参照有关诊断标准^[40]。

如果上述抑郁和焦虑症状给患者带来痛苦或难以忍受,并且对其生活与工作造成一定程度的不利影响,对照相应的诊断标准,达到临床中等严重程度或以上的,可给予症状学或综合征诊断,或转诊精神专科。

(三)常见神经系统疾病伴发抑郁障碍的诊断

1. MS:2005 年的 Goldman 专家共识推荐使用 Beck 抑郁问卷(Beck depression inventory, BDI),界定值为 13 分^[23]。

2. AD:推荐使用 2008 年美国国立精神卫生研究院的 AD 抑郁量表(NIMH-dAD)^[41],研究证实该量表对 AD 患者伴发的抑郁障碍识别的敏感性和特异性均高于传统的抑郁量表。

3. PSD:多数研究提示常用的评估量表有效,但缺乏卒中针对性。近来,卒中后抑郁分级量表(post-stroke depression rating scale, PSDRS)被推荐,但还需要进一步证实^[42]。

4. 对癫痫伴发的抑郁:研究发现目前常用的抑郁量表,如 HAM-D、BDI、流行病学研究中心抑郁量表(Center for epidemiological studies-depression scale, CES-D)对抑郁障碍的诊断敏感性、特异性相近。而采用神经系统疾病抑郁问卷-癫痫(Neurological disorders depression inventory for epilepsy, NDDI-E)则能显著提高敏感性和特异性,值得推荐^[43]。

5. PD:推荐使用美国国立神经卒中研究院(NINDS)和 NIMH 联合工作组制定的 PD 伴发抑郁障碍的诊断草案^[44]。

6. 偏头痛及慢性头痛:推荐使用 HAM-D 和其他临床常用的量表。

五、神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的处理

(一)处理的目标

缓解症状,达到临床治愈,最大限度减少病残率与自杀率,提高生命质量,恢复社会功能,预防复发。

(二)处理基本原则

1. 药物治疗:(1)急性期应积极控制症状,达到临床治愈,疗程为 6~8 周。如足剂量治疗 4~8 周无效,宜改用同类其他药物或作用机制不同的另一类药物。(2)巩固期应维持急性期治疗有效药物的剂量,酌情持续 4~6 个月。(3)维持治疗酌情处理,如需终止维持治疗,应缓慢减量,以减少撤药综合征。

2. 在药物治疗的同时,应注意个体化和灵活性,高度重视心理治疗(解释、支持性治疗、认知治疗等)和家庭社会支持,以实现综合干预。

3. 注意药物相互作用:蛋白结合率高的抗抑郁药如与其他蛋白结合率高的药物联用,可使血浆中游离型抗抑郁药浓度升高,作用增强。诱导或抑制代谢酶 CYP(细胞色素 P₄₅₀)的药物会影响抗抑郁药的代谢。

4. 情况严重或治疗反应差者应及时精神专科会诊或转诊。

(三)常用药物

1. 选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs):能选择性抑制 5-HT 的再摄取,升高突触间隙 5-HT 含量,对 M 受体、H₁ 受体及 α₁ 肾上腺素能受体亲和力较弱,对心脏快钠通道也没有亲和性。代表药为氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明、西酞普兰及艾司西酞普兰,为一线抗抑郁药。SSRIs 适用于各种类型和不同程度的抑郁及某些类型神经症。用药后 2~4 周起效。抗胆碱能和心血管不良反应较三环抗抑郁剂(TCAs)轻。禁与单胺氧化酶抑制剂及其他 5-HT 激动剂合用。

2. 选择性 5-HT 及去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs):代表药为文拉法辛和度洛西汀。文拉法辛低剂量作用为阻滞 5-HT 再摄取,与 SSRIs 相当,中高剂量则同时阻滞 5-HT 与去甲肾上腺素再摄取;药物起效快(1~2 周),有线性的量效关系,可获得更高的临床治愈率,为一线治疗药物。适用于抑郁伴焦虑者,对严重、难治性抑郁症疗效好。度洛西汀对多巴胺再摄取也有抑制作用,对肝药酶 CYP2D6 有中度抑制作用,能增加经 CYP2D6 代谢的药物的曲线下面积和血浆峰浓度。主要用于治疗抑郁症,尤其是伴有躯体症状的抑郁障碍。

3. 去甲肾上腺素能及特异性 5-HT 能抗抑郁药(NaSSA):有米氮平和米安色林。可阻断中枢去甲肾上腺素能神经元突触前膜 α₂ 自身受体和异质受体,增强去甲肾上腺素及 5-HT 能的传递,并特异性阻断 5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 和 5-HT₃ 等受体,对 H₁ 受体也有一定的亲和力。具有抗抑郁、抗焦虑及改善睡眠作用。此类药物的抗抑郁作用与其他抗抑郁药相当或更优,起效快(1 周内)、抗抑郁谱广、耐受性好,同时有抗焦虑和改善睡眠作用等特点。此类药物常见的

不良反应有嗜睡、食欲和体重增加,长期应用可引起糖代谢紊乱。

4. 5-HT 受体拮抗和再摄取抑制剂 (SARIs): 有曲唑酮和奈法唑酮,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_{2A} 受体拮抗,从而兴奋其他受体(特别是 5-HT_{1A} 受体)对 5-HT 的反应,同时抑制突触前 5-HT 的再摄取。曲唑酮有相对强的 H₁、 α_2 、 α_1 受体拮抗作用,故有较强镇静作用, α_2 拮抗可能与阴茎异常勃起有关, α_1 受体拮抗可引起体位性低血压。奈法唑酮在这方面的作用较轻,但肝毒性相对较大。二者主要适用于伴有焦虑及失眠症状的轻、中度抑郁障碍,对重度抑郁作用欠佳。

5. 褪黑素受体激动剂和 5-HT_{2C} 受体拮抗剂:阿戈美拉汀 (agomelatine) 是第一个兼有褪黑素受体激动活性和 5-HT_{2C} 拮抗特性的抗抑郁药物。动物试验与临床研究表明该药有抗抑郁、抗焦虑、调整睡眠节律及调节生物钟作用,同时不良反应少,对性功能无不良影响,无撤药反应。对抑郁及其伴随的焦虑、失眠等症状均有较好的疗效。

6. 三环类抗抑郁剂 (TCAs): 代表药为阿米替林和多塞平,能抑制 5-HT 和去甲肾上腺素的再摄取,也有 M₁、 α_1 和 H₁ 受体阻断作用。治疗抑郁症状及抑郁伴焦虑症状,用药约 2~4 周后起效。易有中枢神经系统、心血管系统及抗胆碱能等不良反应。

7. 苯二氮䓬类药物:能增强脑内 γ -氨基丁酸的作用,减少中枢神经系统内神经信息的传递。起效快,适合短期使用,对广泛焦虑症、惊恐障碍、社交焦虑障碍等疗效较好。有较严重的药物依赖和戒断反应。

(四) 神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的治疗注意事项

虽然对神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍已有了很大的认识,但相关的大样本的随机对照临床试验开展得很少,仍缺乏能指导临床实践的有力证据。故多数的意见来自于专家共识和经验。最新的荟萃分析^[45]总结了截至 2010 年的针对神经系统疾病伴随抑郁障碍的随机对照试验 20 项 (PSD10 项、PD6 项、MS 2 项、癫痫 1 项、脑外伤 1 项),主要治疗药物是 SSRIs (12 项) 和 TCAs (5 项)。结果显示抗抑郁治疗对以卒中和 PD 为主的神经系统疾病伴随的各种类型的抑郁障碍疗效显著优于安慰剂,治疗的耐受性好,与无神经系统疾病的抑郁障碍患者相似,不良反应不是神经系统疾病伴随的抑郁障碍治疗的禁忌证。但由于缺乏更多的证据,还不能明确不同抗抑郁剂之间的差异,抗抑郁治疗对其他神经系统疾病的影响、抗抑郁治疗对抑郁患者其他结局指标(功能、生命质量等)的影响。

1. 卒中与抑郁焦虑障碍: 临床试验^[46]提示卒中后早期使用舍曲林 24~52 周可减少 PSD 的发生,同时还减少心脑血管事件的发生。对相关试验的荟萃分析^[47]提示预防性治疗可能有效。2008 年发表的研究,对 176 例卒中后 3 个月内无抑郁患者使用安慰剂、左旋西酞普兰或认知治疗,安慰剂组 1 年 PSD 发生率为 22.4%,SSRIs 组为 8.5%,认知治疗为 11.9%。进一步研究还提示左旋西酞普兰能改善卒中后

患者的执行功能^[48]。依据现有的治疗试验证据,多推荐首选舍曲林和左旋西酞普兰。近有研究提示高频重复经颅磁刺激 (rTMS) 对血管性抑郁及 PSD 有效^[49-50]。

需要注意卒中和脑血管病所伴发的抑郁障碍有持续和难治的特点,治疗疗程宜长,尽量选择对血糖及代谢综合征等无明显影响的药物。抗抑郁剂对血压有不同的影响:SNRIs 有剂量依赖性的轻度血压增高作用,但对降压治疗的反应好;TCAs 和曲唑酮会增加 α -受体阻断剂(如哌唑嗪)的降压作用;TCAs 会拮抗瓜巴比啉、可乐宁、 α -甲基多巴的作用;利尿剂与 TCAs、曲唑酮或单胺氧化酶抑制剂合用,会增加体位性低血压的发生。降血压中的利血平、甲基多巴、钙离子拮抗剂和 β 阻断剂都有加重抑郁障碍的风险。

2. 认知损害与抑郁焦虑障碍: 已完成 5 项 SSRIs 治疗 AD 伴发的抑郁障碍的随机对照试验,除 1 项外,余均未能显示 SSRIs 比安慰剂能更好地改善抑郁症状^[51]。除 AD 外,PD、卒中、癫痫及 MS 等神经系统疾病亦常有认知功能损害,因此应避免使用 TCAs 等会明显影响认知功能的药物,宜选 SSRIs 和 SNRIs 类药物。

3. 癫痫与抑郁焦虑障碍: 对癫痫患者伴随的抑郁障碍,首选治疗药物包括西酞普兰(没有药物相互作用)和多受体作用药物,如文拉法辛、奈法唑酮。多种抗抑郁剂有降低惊厥发作阈值、诱发癫痫的作用,尤其是大剂量时,故不宜大剂量使用,特别是安非他酮、马普替林、氯丙米嗪。多种抗抑郁剂会影响抗癫痫药物的代谢,故对服用大剂量抗抑郁剂者需要检测抗癫痫药物浓度。

对 199 个涉及 11 种抗癫痫药的临床试验的荟萃分析^[52]提示,氨己烯酸、苯巴比妥、扑痫酮、托吡酯、唑尼沙胺、左乙拉西坦等抗癫痫药可能引发抑郁或增加自杀。丙戊酸、卡马西平、加巴喷丁、拉莫三嗪等具有抗抑郁作用,但这些药物长期治疗后停药,也会增加抑郁障碍的发生。加巴喷丁、普瑞巴林、替加宾等有抗焦虑作用。迷走神经刺激对难治性抑郁障碍疗效好。迷走神经刺激可以显著改善癫痫患者的难治性抑郁障碍。电惊厥治疗 (electroconvulsive therapy, ECT) 可用于癫痫患者的抑郁治疗。

4. 运动障碍与抑郁焦虑障碍: 对于 PD 患者,TCAs 能改善情感和运动症状,但会影响认知功能。SSRIs 有加重运动症状的可能,也会增加患者的“关”时间和震颤。SNRI 和安非他酮可能较 SSRIs 合适。阿莫沙平 (Amoxapine) 和锂盐有阻断多巴胺能的作用,故禁用于 PD。安非他酮会加重震颤症状。ECT 可用于 PD 患者。

左旋多巴可能加重 PD 患者的抑郁症状。多巴胺受体激动剂普拉克索有抗抑郁作用。司来吉兰是 B 型单胺氧化酶抑制剂,有抗 PD 和抗抑郁作用,但须注意与增加 5-HT 能药物合用易引起 5-HT 综合征。脑深部刺激可能增加患者的抑郁和自杀^[53]。

5. MS 与抑郁焦虑障碍: 对 MS 只有用 TCA 和舍曲林各 1 项治疗的小样本试验,提示有效。MS 急性期使用的皮质激素会加重抑郁焦虑。长期使用干扰素可能会增加抑郁的

发病,但一项为期 2 年的对 550 例患者的观察,未见治疗组与安慰剂组间有明显差别。患者常用的抗痉挛的药物(巴氯芬、丹曲林)有增加抑郁风险。

6. 头痛与抑郁焦虑障碍:已有较多证据表明 TCAs 和 SNRI 能够有效预防偏头痛和 TTH,而 SSRIs 等其他抗抑郁剂则无效。由于 TCAs 预防偏头痛的剂量小于抗抑郁治疗剂量,故当偏头痛患者伴随抑郁障碍时,单用小剂量的 TCAs 无效,应选择 SNRI 或联合治疗。SSRIs 使用后早期可能会加重偏头痛或 TTH 的发作。预防偏头痛常用的氟桂利嗪和 β 阻断剂有加重抑郁障碍的风险。阿片类镇痛剂及非甾体抗炎药有诱发抑郁障碍的作用。曲坦类药物与 SSRIs 联合使用有增加 5-HT 综合征的危险。

专家共识组名单(按姓氏汉语拼音排序) 陈海波(卫生部北京医院);洪震(复旦大学附属华山医院);胡学强(中山大学附属三院);季建林(复旦大学附属中山医院);贾建平(首都医科大学附属宣武医院);李舜伟(北京协和医院);李焰生(上海交通大学医学院附属仁济医院);潘集阳(暨南大学附属医院);潘小平(广东省广州市第一医院);王春雪(首都医科大学附属天坛医院);王拥军(首都医科大学附属天坛医院);魏镜(北京协和医院);于欣(北京大学精神卫生研究所)

参 考 文 献

- [1] Agrawal N, Rickards H. Detection and treatment of depression in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, Epub ahead of print.
- [2] Lyketsos CG, Kozauer N, Rabins RV. Psychiatric manifestations of neurologic disease: Where are we headed? *Dialogues Clin Neurosci*, 2007, 9: 111-124.
- [3] Schiffer RB. Depression in neurological practice: diagnosis, treatment, implications. *Semin Neurol*, 2009, 29: 220-233.
- [4] Benedetti F, Bernasconi A, Pontiggia A. Depression and neurological disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 2006, 19: 14-18.
- [5] Tucker GJ. Neurological disorders and depression. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 2002, 7: 213-220.
- [6] Rickards H. Depression in neurological disorders: an update. *Curr Opin Psychiatry*, 2006, 19: 294-298.
- [7] Rickards H. Depression in neurological disorders; Parkinson's disease, multiple sclerosis, and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76: 48-52.
- [8] 付朝伟, 徐巍, 詹思延, 等. 中国四城市综合医院神经内科患者抑郁、焦虑现状调查. *中华流行病学杂志*, 2006, 27: 803-807.
- [9] Pohjasvaara T, Leppavuori A, Siira I, et al. Frequency and clinical determinants of poststroke depression. *Stroke*, 1998, 29: 2311-2317.
- [10] Hackett ML, Yapa C, Parag V, et al. Frequency of depression after stroke: A systematic review of observational studies. *Stroke*, 2005, 36: 1330-1340.
- [11] Gordon W, Hibbard M. Poststroke depression: An examination of literature. *Arch Phys Med Rehabil*, 1997, 78: 658-663.
- [12] Gaete JM, Bogousslavsky J. Post stroke depression. *Expert Rev Neurotherapeutics*, 2008, 8: 75-92.
- [13] Zubenko GS, Zubenko WN, McPherson S, et al. A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 2003, 160: 857-866.
- [14] Holtzer R, Scarmeas N, Wegesin DJ, et al. Depressive symptoms in Alzheimer's disease: natural course and temporal relation to function and cognitive status. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53: 2083-2089.
- [15] Modrego PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: A prospective cohort study. *Arch Neurol*, 2004, 61: 1290-1293.
- [16] Potter GG, Steffens DC. Contribution of depression to cognitive impairment and dementia in older adults. *Neurologist*, 2007, 13: 105-117.
- [17] Ring HA, Serra-Mestres J. Neuropsychiatry of the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72: 12-21.
- [18] Okun MS, Watts RL. Depression associated with Parkinson's disease: Clinical features and treatment. *Neurology*, 2002, 58 Suppl 1: S63-S70.
- [19] Ehrst U, Aarsland D. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *Curr Opin Psychiatry*, 2005, 18: 335-341.
- [20] Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 2003, 289: 3095-3105.
- [21] Janssens AC, Buljevac D, van Doorn PA. Prediction of anxiety and distress following diagnosis of multiple sclerosis: a two-year longitudinal study. *Mult Scler*, 2006, 12: 794-801.
- [22] Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76: 469-475.
- [23] Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2005, 11: 328-337.
- [24] Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*, 2007, 48: 2336-2344.
- [25] Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, et al. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case control study. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 693-698.
- [26] Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2004, 110: 207-220.
- [27] Lipton RB, Bigal ME. Looking to the future: research designs for study of headache disease progression. *Headache*, 2008, 48: 58-66.
- [28] Radat F, Swendsen J. Psychiatric comorbidity in migraine: a review. *Cephalalgia*, 2005, 25: 165-178.
- [29] Wang SJ, Juang KD, Fuh JL, et al. Psychiatric comorbidity and suicide risk in adolescents with chronic daily headache. *Neurology*, 2007, 68: 1468-1473.
- [30] Jelinski SE, Magnusson JE, Becker WJ. Factors associated with depression in patients referred to headache specialists. *Neurology*, 2007, 68: 489-495.
- [31] Hadidi N, Treat-Jacobson DJ, Lindquist R. Poststroke depression and functional outcome: a critical review of literature. *Heart & Lung*, 2009, 38: 151-162.
- [32] Vataja R, pohjasvaara T, Leppavuori A, et al. Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58: 925-931.
- [33] Alexopoulos GS, Murphy CF, Gunning-Dixon FM, et al. Microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *Am J Psychiatry*, 2008, 165: 238-244.
- [34] Frisina PG, Haroutunian V, Libow LS. The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15: 144-148.
- [35] Ramasubbu R, Tobias R, Buchan AM, et al. Serotonin transporter gene promoter region polymorphism associated with poststroke major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2006, 18: 96-99.
- [36] Barrero FJ, Ampuero I, Morales B, et al. Depression in Parkinson's disease is related to a genetic polymorphism of the cannabinoid receptor gene (CNRI). *Pharmacogenomics J*, 2005,

- 5: 135-141.
- [37] Bremner MA, Beekman AT, Deeg DJ, et al. Inflammatory markers in late-life depression: Results from a population-based study. *J Affect Disord*, 2008, 106: 249-255.
- [38] 张明圆. 精神科评定量表手册. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1993; 34-41.
- [39] 中华医学会精神科分会编. 中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3). 济南: 山东科技出版社, 2001; 99-125.
- [40] Teng E, Ringman JM, Ross LK, et al. Diagnosing depression in Alzheimer disease with the National Institute of Mental Health Provisional Criteria. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008, 16: 469-477.
- [41] Carod-Artal FJ. Post-stroke depression: Can prediction help prevention? *Future Neurology*, 2010, 5: 569-580.
- [42] French JA, Pedley TA. Initial management of epilepsy. *N Engl J Med*, 2008, 359: 166-176.
- [43] Marsh L, McDonald WM, Cummings J, et al. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: Report of an NINDS/NIMH Work Group. *Movement Disorders*, 2006, 21: 148-158.
- [44] Price A, Rayner L, Okon-Rocha E, et al. Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, Epub ahead of print.
- [45] Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL, et al. A double-blind, placebo controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics*, 2003, 44: 216-221.
- [46] Chen Y, Patel NC, Guo JJ, et al. Antidepressant prophylaxis for poststroke depression: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*, 2007, 22: 159-166.
- [47] Robinson RG, Jorge RE, Moser DJ. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 299: 2391-2400.
- [48] Kim BR, Kim DY, Chun MH, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition and mood in stroke patients: A double-blind, sham-controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 2010, 89: 362-368.
- [49] Jorge RE, Moser DJ, Acion L, et al. Treatment of vascular depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65: 268-276.
- [50] Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK, et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2010, 18: 136-145.
- [51] Kanner AM. Suicidality and epilepsy: a complex relationship that remains misunderstood and underestimated. *Epilepsy Curr*, 2009, 9: 63-66.
- [52] Voon V, Krack P, Lang AE, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*, 2008, 131: 2720-2728.
- [53] Follett KA, Weaver FM, Stern M. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2010, 362: 2077-2091.

(收稿日期:2011-06-28)

(本文编辑:丁云秋)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会杂志社关于建立“快速通道”的有关规定

为了保证优秀的医学科研成果能够在中华医学会系列杂志上尽快地发表,中华医学会杂志社要求各编辑部建立优秀论文发表的“快速通道”。现将有关事宜规定如下。

1. “快速通道”的定义:对符合“快速通道”要求的论文采用特定审稿流程,在收稿后 1 个月内就论文能否发表给予答复,对符合要求的论文在收稿后 4 个月内予以发表。

2. “快速通道”论文要求:必须具备创新性、重要性和科学性,该论文的早日公布将对临床和科研工作产生重大影响。

3. “快速通道”论文投稿要求:(1)作者在投稿前应和编辑部联系,说明研究的具体情况。在得到编辑部认可的情况下,在中华医学会杂志社远程稿件管理系统投稿,投稿成功后将写有稿号的 1 份稿件通过特快专递送抵编辑部。(2)稿件应符合相关杂志稿约的要求,并附单位介绍信。(3)应提供说明论文需要通过“快速通道”发表理由的书面材料,同时提供省级及以上图书馆或医学信息研究所等单位出具的“查新报告”。(4)作者可推荐 3~5 名审稿专家(需注明其详细联系方式,包括 Email)供编辑部参考。(5)“快速通道”稿件处理费 400 元。

4. “快速通道”的审稿流程:(1)收稿后 2 天内由编辑部集体讨论做出进入“快速通道”、按普通来稿处理或退稿的决定。编辑部的意见应在 1 周内通知作者。对于同意进入“快速通道”的稿件,应同时向作者说明进入“快速通道”并不意味着该稿件能够最终被发表。(2)对编辑部决定进入“快速通道”的稿件,主管编辑应立即通过电话或 Email 与有关审稿专家联系,确定专家可以承担审稿任务后,立即将稿件从远程稿件管理系统送审。应至少请两名具有权威性的专家审阅,必要时应同时请统计学方面的专家审阅,然后将审稿意见交给总编辑或副总编辑,由其做出通过“快速通道”发表、退修、按普通稿件处理或退稿的决定。该过程应在 1 个月内完成并通知作者。(3)需要退修的稿件,主管编辑应在 2 天内将审稿意见在远程稿件管理系统反馈给作者,作者应在 1 周内完成修改并将修改稿在远程稿件管理系统上传。(4)对于最终决定通过“快速通道”发表的稿件,由编辑部主任安排在最近的一期发表。至于是否在目录中冠以“快速通道”栏目词,可由各编辑部自行决定。

神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的诊断治疗专家共识(更新版)



)

作者: [神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的诊治专家共识组](#)

作者单位:

刊名: [中华内科杂志](#) ISTIC PKU

英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE](#)

年, 卷(期): 2011, 50(9)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhnc201109034.aspx

医脉通
www.medlive.cn