

## • 精神心理疾病专题

抑郁症的发病机制与常用抗抑郁药物的  
研究现状及进展

苏 红

(石河子绿洲医院药剂科, 新疆 石河子 832000)

【摘要】抑郁症是一类由多种因素所致的神科常见疾病, 以连续且长期的心情低落为主要的临床特征, 其治愈率较低, 且自杀率相对较高。目前, 临床对于抑郁症的发病机制及常用抗抑郁药物均有着多方面的不同见解, 发病机制与单胺类神经递质、单胺类神经递质受体、炎症反应、神经退化与内分泌等相关, 临床常用的抗抑郁药物包括米氮平、帕罗西汀、舍曲林、度洛西汀、文拉法辛等, 标准尚未统一。故为寻求更为全面、有效的治疗方案, 本研究针对抑郁症的发病机制、常用抗抑郁药物的研究现状及进展展开综述, 为后期临床诊治抑郁症提供参考依据。

【关键词】抑郁症; 发病机制; 抗抑郁药物; 研究现状

【中图分类号】R749.4

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2023.21.0016.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.21.006

抑郁症属于一类典型的抑郁障碍, 其在临床上有着较高的发病率, 是一种常见的慢性心理疾病, 表现为心情长期低落、思维迟缓、意志力减弱、认知功能障碍等, 患者多陷入消极的情绪状态中, 持续发展可引起一系列躯体症状, 甚至出现自杀倾向, 严重威胁患者生命安全。随着现代社会的持续发展, 人们在工作与生活中所面对的压力也逐渐加重, 抑郁症的发病率也随之增加, 因此, 明确抑郁症的发病机制在对该疾病的预防、治疗中尤为重要<sup>[1]</sup>。有研究表明, 抑郁症已成为当代社会中较为严重的问题<sup>[2]</sup>, 而治疗抑郁症的药物种类也较多, 包括三环、四环类抗抑郁药、选择性 5-羟色胺 (5-HT) 再摄取抑制剂及单胺氧化酶抑制剂等, 均可对抑郁症有一定的治疗效果, 但由于患者自身情况不同, 起病因素较为复杂, 且药物起效前均存在一定的潜伏期, 因此, 探讨治疗效果较为全面的药物仍是临床工作中的重中之重。基于此, 本研究将针对抑郁症的发病机制、常用抗抑郁药物的现状及进展进行综述, 现报道如下。

## 1 抑郁症的发病机制

**1.1 单胺类神经递质及其受体** 单胺类神经递质假说在 20 世纪时被提出, 此假说在抑郁症的治疗中起到了重要作用。该假说认为, 抑郁症的发生是由于机体大脑中去甲肾上腺素 (NE)、5-HT 等单胺类神经递质水平低下所引起。有研究表明, 抑郁症患者体内的血清叫啉胺 2、3-双

加氧酶 (IDO) 活性均处于异常升高状态, 可加快机体中色氨酸的分解速率, 进而对色氨酸的代谢功能起到显著抑制作用, 突触间隙神经递质 5-HT 浓度也随之降低<sup>[3]</sup>。另外, 有临床实验显示, 抑郁症患者体内的多巴胺转运蛋白 (DAT) 浓度较健康人群显著升高, 而 DAT 浓度升高可致患者突触末梢中多巴胺的回收率升高, 进而导致抑郁症的发生, 而临床中大部分抗抑郁药物均通过对突触前膜单胺类神经递质的再摄取产生抑制作用, 进而将突触间隙神经递质水平升高而产生抗抑郁作用<sup>[4]</sup>。

随着医学水平的持续发展, 近年来有研究发现, 包括 5-HT 受体、NE 受体在内的单胺类神经递质受体的含量及敏感性出现变化时, 可降低患者神经传递功能, 致使其发生抑郁症, 抗抑郁药在给药后数小时即可提高患者体内的 5-HT、多巴胺等神经递质的浓度, 但其抗抑郁作用的起效时间均为接受治疗后 2~4 周, 表示抑郁症的发病机制除单胺类神经递质水平低下外仍存在其他因素<sup>[5]</sup>。5-HT 受体存在多种亚型, 而 5-羟色胺 1A 受体是与抑郁症关系较为紧密的一类亚型, 其主要存在于机体脑中缝背核、杏仁核、海马及额叶皮层等部位, 当患者发生抑郁症时, 其水平在海马齿状回颗粒细胞层中的结合力及表达均出现不同程度的降低<sup>[6]</sup>。此外, 抑郁症的发生与 NE 神经元突触前  $\beta_2$  受体下调有着密切联系, 突触前  $\beta_2$  受体可对机体中 NE 的释放起到负反馈调节作用, 将突触间隙 NE 浓度提高, 进而可达到有效抗抑郁的效果<sup>[7]</sup>。

作者简介: 苏红, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向: 医院药学。

**1.2 炎症反应** 抑郁症患者发病时,会发生免疫细胞数量变化、免疫功能降低等情况,外周细胞免疫功能随之受到不同程度的损伤,导致患者体内促炎细胞因子异常升高,炎症反应加重,对其局部脑结构、神经内分泌功能造成影响。沈红等<sup>[8]</sup>通过研究血清炎症因子及甲状腺功能与产后抑郁症患者负面情绪变化的相关性研究发现,产后抑郁组患者的超敏-C反应蛋白、白细胞介素-6等炎症因子水平均高于对照组,患者的负面情绪与血清炎症因子水平呈正相关。白细胞介素-18(IL-18)是一类有着显著免疫调节、保护功能的干扰素诱导因子,田海华等<sup>[9]</sup>研究显示,抑郁症患者体内的血清IL-18水平显著高于健康人群,该研究结果表明当患者神经炎症程度加重,机体则易出现氧化应激反应,进而损害抑郁症相关细胞分子,而IL-18与抑郁症有着较为密切的联系,故可将其作为早期诊断、评估抑郁症患者病情的主要因子。

**1.3 神经退化与内分泌** 机体中以海马为主的边缘系统与抑郁症的发生可能存在较为紧密的联系,多认为边缘结构神经功能出现不同程度的减退是导致患者发生抑郁症的根本原因<sup>[10]</sup>。抑郁症患者多存在不同程度的海马功能减退,伴或不伴体积缩小,而临床中多通过抗抑郁治疗来控制、逆转患者海马的萎缩程度<sup>[11]</sup>。另外,学者安邦等<sup>[12]</sup>研究表明,抑郁状态与机体神经内分泌功能也存在一定程度的关联,这是由于抑郁症患者体内的皮质醇浓度升高造成下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴亢进所引起。下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴是将下丘脑所分泌的促肾上腺皮质激素所作用至垂体前叶,进而分泌促肾上腺皮质激素并作用于外周肾上腺皮质,刺激肾上腺素对皮质醇的分泌,以此调节机体正常生理功能。而皮质醇是一类反映机体应激反应程度的激素,若患者出现紧张、焦虑等情绪,其体内皮质醇含量可随之升高,此时,下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴系统可对皮质醇激素的释放进行调节,缓解患者情绪。因此,若患者出现下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能失调则可对正常生理调节功能造成影响,患者发生抑郁症的风险也随之增加。

## 2 常用抗抑郁药物的研究现状及进展

**2.1 抗抑郁药物的治疗原则** 因抑郁症患者病情及病因均较为复杂、特殊,且现临床中抗抑郁药物较为多样化,在治疗过程中要遵循个体化及联合治疗的主要原则。个体化治疗需在治疗初期采用最小剂量的药物进行治疗,避免患者发生不良反应,后续根据患者自身情况逐步将剂量增加到治疗量,将患者的服药依从性提高,另在停药时还需逐步递减剂量以防突然停药所致的停药反应,联合治疗则需保证患者足量、足疗程用药,若单一用药疗

效未达到预期效果时,应及时调整或增加抗抑郁药物,首选不良反应较小且与其他药物协同风险较低的抗抑郁药物<sup>[13-14]</sup>。

**2.2 米氮平** 米氮平是近年来医学界所推出的新型抗抑郁药物,属于一类双通道抗抑郁制剂,该药物可通过升高机体中NE水平来促进5-HT的合成与释放,其大脑内5-HT水平随之升高,以此达到有效抗抑郁作用。有研究表明,米氮平可阻断中枢 $\alpha_2$ -肾上腺素受体、5-HT<sub>2</sub>受体,增强NE神经传导功能的同时对5-HT的释放产生促进作用,在治疗抑郁症方面的疗效及安全性均较高<sup>[15]</sup>。张悦盼等<sup>[16]</sup>学者将2018年6月至2020年6月在武汉红十字医院接受治疗的98例卒中后抑郁患者作为样本,研究了米氮平治疗抑郁症的临床效果及对患者神经递质的影响,结果显示,应用米氮平治疗的抑郁患者治疗后汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分显著降低,且临床总有效率较高,5-HT、多巴胺等神经递质水平均升高,表示抑郁患者行米氮平治疗临床疗效显著。而在学者孙丽敏<sup>[17]</sup>的一项对比研究中,结果显示与艾司西酞普兰治疗抑郁患者相比,米氮平在改善患者不良情绪、提升患者睡眠及生活质量方面作用较差,且不良反应较多,这是由于米氮平单独使用时虽具有一定的抗抑郁效果,但可使患者疲乏加重,影响患者日间工作效率,同时对5-HT受体敏感性下降,从而使整体疗效不佳。

**2.3 帕罗西汀** 帕罗西汀属于5-HT再摄取抑制剂,该药物以有效阻断神经元突触前膜对5-HT的再摄取,进而将患者脑部突触间隙的5-HT含量升高为主要机制,从而达到抗抑郁效果。帕罗西汀可高度抑制患者体内5-HT的再摄取,且对胆碱能神经受体功能的影响较小,可在抗抑郁的同时避免患者发生抗胆碱能不良反应<sup>[18]</sup>。刘月霞等<sup>[19]</sup>学者研究了在惠州市第二人民医院接受治疗的76例精神分裂症伴抑郁症状患者应用帕罗西汀治疗的临床疗效,给予对照组阿立哌唑治疗,观察组在对照组的基础上加用帕罗西汀。结果显示,治疗后观察组患者的HAMD评分显著降低,不良反应总发生率较低,表示帕罗西汀治疗抑郁症的效果较佳,且可提高患者的生活质量,减少不良反应,安全性良好,临床中可将其广泛应用于抑郁症的治疗中。而在房萌等<sup>[20]</sup>学者的一项研究中显示,依据BMI将472例抑郁障碍患者分为正常体质量组(279例)、超重/肥胖组(147例)和低体质量组(46例),各组均接受帕罗西汀单独用药治疗2周时间,分析影响帕罗西汀抗抑郁治疗早期疗效的因素,结果显示,帕罗西汀抗抑郁治疗的早期疗效与年龄、病程及首发因素有关,低体质量患者治疗早期更易出现不良反应。因此,在临床实际应用帕罗西汀药物时具有一定的局限性。



**2.4 舍曲林** 舍曲林是一类单纯性 5-HT 再摄取抑制剂,属于双环类化合物,可有效减轻患者沮丧、抑郁等症状,与多种药物联合使用,效果较为理想。舍曲林进入患者体内后可与 M 受体进行结合并发挥抗胆碱能作用,抑制神经突触细胞对机体神经递质血清素的重吸收,进而改善患者神经递质缺乏状态,达到显著控制抑郁症状的效果。多数老年抑郁症患者有合并焦虑症状的现象存在,舍曲林虽可在一定程度上减轻其焦虑程度,但较易造成口干,且对老年抑郁症患者精神萎靡、兴趣减退等症状的改善作用较小,临床治疗效果存在一定的局限性,联合其他药物进行联合治疗可达到更为理想的临床治疗效果。此外,李叶新等<sup>[21]</sup>学者选入了 2019 年 2 月至 2021 年 2 月期间在阜阳市第三人民医院进行治疗的 96 例青少年抑郁症患者作为研究对象,并将其采用随机数字表法分为均为 48 例的两组,其中,观察组患者应用丁螺环酮与舍曲林联合治疗,而对照组患者则采用舍曲林单独治疗,结果显示,在单独应用舍曲林治疗的基础上联合其他抗抑郁药物可有效改善青少年抑郁症患者的抑郁症状,能够缩短起效时间,具有显著的治疗效果,患者满意度较高。

**2.5 度洛西汀** 度洛西汀是临床中较为常见的一类药物,是神经元 5-HT、NE 再摄取的强抑制剂,可显著提高 5-HT 及 NE 两类神经递质对机体疼痛、情感等方面的敏感程度,以此达到显著抗抑郁作用。抑郁症患者应用度洛西汀治疗见效较快,可起到显著的治疗效果,有着较高的安全性及耐受性,但该药物在调节 NE 神经递质的传递时可造成患者出现轻微的心率、血压升高,故存在心脏疾病的患者应慎用。李生菊等<sup>[22]</sup>学者纳入了 2018 年 9 月至 2019 年 8 月广州惠爱医院收治的 351 例抑郁症患者,并将其作为研究对象对度洛西汀的治疗效果进行了分析,研究结果显示,抑郁症患者应用度洛西汀治疗后可对其体内的血清神经递质水平、神经功能相关因子进行调节,显著提高临床治疗效果,可继续推广及应用。在学者杜扬等<sup>[23]</sup>一项舍曲林与度洛西汀治疗抑郁症的 Meta 分析中显示,度洛西汀治疗老年抑郁症的疗效优于舍曲林,起效快,且患者失眠的发生率更小,这是由老年抑郁症患者常合并多种基础疾病,此外,老年患者血流灌注和血浆蛋白合成的减少,其药动学和药效学会受到影响,从而使药物不良反应增加,而度洛西汀度双重作用机制使治疗老年患者效果更理想。

**2.6 文拉法辛** 文拉法辛属于二环类非典型抗抑郁药,是一类苯乙胺衍生物,该药物有着见效快、口服吸收效果好等优势,但同时也可造成患者出现不同程度的药物不良反应,包括全身乏力、恶心、出汗等。刘玲等<sup>[24]</sup>学者筛选出了 2020 年 6 月至 2021 年 12 月期间的 70 例老年急性缺血性脑卒中后抑郁患者,对其应用文拉法辛治疗后的临

床效果进行了研究与分析,结果显示,经文拉法辛治疗后,患者的抑郁程度明显降低,认知功能也得到了显著提升,分析原因可能是由于文拉法辛可对机体额叶皮质神经营养因子 mRNA 产生作用,并将其体内蛋白质水平提高,促进神经功能的重塑,将神经连接功能进一步增强,将患者额叶损伤程度减轻,进而调节患者的认知功能,减轻其抑郁程度。文拉法辛可对抑郁症患者的 NE 受体造成不同程度的影响,可引起其血压升高,因此,在对抑郁症合并高血压患者进行治疗时应着重观察其有无血压升高情况的发生,并及时调整治疗方案。而刘涛等<sup>[25]</sup>将文拉法辛联合氟西汀治疗抑郁症患者与单独使用氟西汀治疗抑郁症患者作对比,结果证实文拉法辛的作用机制与细胞因子表达和调节神经递质有关,且疗效确切,可明显改善患者生活质量,促进抑郁症状缓解,值得临床推广。

**2.7 氟西汀** 氟西汀属于一类早期应用的 5-HT 再摄取抑制剂药物,对 5-HT 的重复摄取有着较高的特异性抑制作用,且不对 5-HT 以外的神经受体产生影响,在治疗抑郁症的同时有着较高的安全性。有研究显示,氟西汀可显著调节抑郁症患者的认知功能,缓解各项抑郁症状,进而减轻患者由于抑郁症状所引起的一系列生理改变,有着较为明显的临床疗效。韩兴玲等<sup>[26]</sup>学者观察了氟西汀对抑郁症患者认知功能的影响,共筛选出 72 例患者作为研究对象随机分为两组,对照组患者实施神经内科常规治疗,氟西汀组在对照组的基础上加用氟西汀,结果显示,氟西汀可有效改善患者的认知功能,降低 HAMD 评分,疗效确切,分析其原因可能为,氟西汀是一类可抑制神经突触细胞的选择性血清素再吸收抑制剂,其作用于患者体内可将细胞外的血清素水平提高,但不对多巴胺能、NE 能等受体进行结合,同时与神经元终端位置突触前膜表面 5-HT 受体产生作用,降低其敏感性,进而达到缓解、控制抑郁症状的作用。

**2.8 艾司西酞普兰** 艾司西酞普兰属于高度选择性 5-HT 再摄取抑制剂,同时也是西酞普兰中重要的外消旋混合物成分,可同时结合细胞突触前膜的 5-HT 位点与变构位点,进一步加强对抑郁症患者体内 5-HT 的再摄取释放与抑制,达到有效的治疗效果<sup>[27]</sup>。艾司西酞普兰对 NE 受体、多巴胺受体、胆碱能受体的结合能力均相对较弱,但其对钠、钾离子通道无明显作用,故不对患者心血管系统造成影响,有着较高的安全性。鲍莎莎等<sup>[28]</sup>学者选取了 73 例老年抑郁症患者,并研究了其应用艾司西酞普兰治疗的临床效果,研究结果表明,老年抑郁症患者应用艾司西酞普兰治疗后其抑郁情绪得到了显著改善,有着较高的治疗效果及安全性,这是由于艾司西酞普兰除可升高患者突触间隙 5-HT 水平外,还有着蛋白结合性低与多类肝脏

药酶同期代谢等优势,对 NE 所产生的影响较小,故适用于老年抑郁症患者。

### 3 小结与展望

现如今,抑郁症的发病率及危害性均较高,且因该疾病无明显典型临床症状,是一类发病机制较为复杂的精神系统疾病,临床中存在一定的误诊率,患者及其家庭的痛苦程度、经济负担均较重,虽临床已有关于抑郁症发病机制的多方面研究,但标准尚未统一。另外,随着医疗水平的不断发展,抗抑郁药物的种类也在不断增多,但其治疗效果可因患者发病机制不同、病情严重程度不同等因素有一定的差异,进一步明确抑郁症的发病机制、开发新的抗抑郁药物仍为诊断、治疗该疾病的重要环节。因此,后续仍需更多的科学研究来探讨抑郁症的发病机制及抗抑郁药物的治疗效果,并需长期对患者进行随访,进一步评估抗抑郁药物治疗的安全性。

### 参考文献

[1] 李旭豪,李金玲,杨继国,等.近十年抑郁症的中医外治法研究进展[J].世界科学技术:中医药现代化,2023,25(1):28-33.

[2] 于泽芳,范理菊,尹晓玉,等.新型速效抗抑郁药的研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2022,27(5):595-600.

[3] 慈轶宏,徐天朝,李冬冬,等.舒肝解郁胶囊联合阿戈美拉汀对抑郁症患者血清单胺类神经递质和神经功能相关因子的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(12):2298-2302.

[4] 张欢润,岳广欣,梁媛,等.逍遥散对慢性轻度不可预见应激抑郁大鼠中枢多巴胺及其受体的影响[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(11):1725-1730.

[5] 赵广威,丰雷,肖乐,等.抗抑郁剂联合治疗在抑郁症中的研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2021,21(2):99-103.

[6] 谷正松,李建其.5-HT 再摄取抑制/5-HT 受体亚型多重作用抗抑郁药物研究进展[J].中国医药工业杂志,2018,49(11):1481-1491.

[7] 张易,郑素珍,杨丽薇,等.中度有氧运动对老年抑郁症病人 5-羟色胺、去甲肾上腺素水平及自主神经功能的干预效果研究[J].实用老年医学,2023,37(6):595-598.

[8] 沈红,杨冬梅,胡敏玉,等.血清炎症因子及甲状腺功能与产后抑郁症患者负性情绪变化的相关性[J].临床与病理杂志,2022,42(10):2464-2469.

[9] 田海华,陈寿林,徐国安,等.ACTH、CORT、IL-18、TNF- $\alpha$  预测抑郁症的临床应用价值分析[J].中国医药导报,2020,17(2):101-104.

[10] 冯若涵,卓丽华,李宏伟,等.青少年抑郁症患者海马磁共振成像研究进展[J].磁共振成像,2023,14(4):120-125.

[11] 王志鑫,崔艳艳,宋婷婷,等.围绝经期抑郁症与海马脑区特定信号通路的研究进展[J].世界科学技术:中医药现代化,2023,

25(2):688-693.

[12] 安邦,张大维,赵珊珊,等.双歧杆菌三联活菌辅助帕罗西汀治疗女性抑郁症患者效果观察及机制探讨[J].山东医药,2020,60(29):58-60.

[13] 谢传同,扈洪波,尹淑涛,等.抑郁症机制及抗抑郁药食同源成分研究进展[J].中国食品学报,2023,23(4):451-462.

[14] 徐祥清,常山泉.以 5-羟色胺 2A 受体为靶点的抗抑郁药研究进展[J].医药导报,2023,42(7):1061-1066.

[15] 刘燕朋,周进涛,连俊红.米氮平对抑郁症伴睡眠障碍患者抑郁症状、PSQI 评分及睡眠结构的影响[J].实用药物与临床,2018,21(12):1398-1401.

[16] 张悦盼,李金泉,韩书清.奥氮平辅助米氮平治疗 PSD 的疗效及对血清神经递质水平的影响[J].中南医学科学杂志,2022,50(2):249-252.

[17] 孙丽敏.艾司西酞普兰与米氮平治疗抑郁症的临床效果研究[J].国际精神病学杂志,2020,47(3):495-497.

[18] 王鑫,李盛延,赵顺程.重复经颅磁刺激联合帕罗西汀、奥氮平治疗抑郁症伴失眠患者的疗效及对血清 5-HT、5-HIAA、NPY 的影响[J].临床和实验医学杂志,2022,21(24):2642-2646.

[19] 刘月霞,任艳彤,李宝宜.帕罗西汀联合阿立派唑对女性精神分裂症伴抑郁症状患者临床症状评分及糖脂代谢的影响[J].黑龙江医学,2021,45(19):2077-2078,2080.

[20] 房萌,肖乐,周佳,等.影响帕罗西汀抗抑郁治疗早期疗效的因素分析[J].临床精神医学杂志,2021,31(6):438-441.

[21] 李叶新,吴延海,孙龙龙.舍曲林联合丁螺环酮治疗以焦虑为早期表现的青少年抑郁症疗效观察[J].临床和实验医学杂志,2023,22(8):832-835.

[22] 李生菊,葛鑫宇,王璐洁,等.度洛西汀联合解郁丸配合心理干预治疗肝气郁结型抑郁症的疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2020,15(5):794-797,802.

[23] 杜扬,邱昌建,李诗逸.度洛西汀与舍曲林治疗中国老年抑郁症患者的疗效与安全性的 Meta 分析[J].中国新药与临床杂志,2018,37(6):351-357.

[24] 刘玲,刑付强,李慧.文拉法辛对老年急性缺血性脑卒中后抑郁的效果[J].国际精神病学杂志,2022,49(6):1048-1051.

[25] 刘涛,钟艳丽.抑郁症患者治疗中文拉法辛对生活质量及脑涨落图仪观察的神经递质的影响[J].河北医学,2019,25(8):1316-1321.

[26] 韩兴玲,王惠玲.氟西汀对抑郁症患者认知记忆功能及 ERP-P300 的影响[J].西南国防医药,2018,28(4):334-337.

[27] 宓为峰,周书喆,杜岚婷,等.团体认知行为治疗和/或艾司西酞普兰片治疗伴有惊恐发作的轻、中度抑郁障碍患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2021,37(23):3211-3214.

[28] 鲍莎莎,宋哲,张金峰,等.艾司西酞普兰治疗老年抑郁症临床观察[J].解放军医药杂志,2019,31(4):101-103.