

抗抑郁药物的作用机理与研究进展

武茜琼

(常州科技经贸技工学校, 江苏常州 213000)

摘要: 在现代社会发展进程中, 抑郁症已经逐步成为一个威胁人们生活与工作的重要疾病种类, 而相应抗抑郁药物的研究、研发以及临床应用就成为人们关注的重要问题, 目前市场上已经推出了多种类型的抗抑郁药物, 成为医药专业重要的研究对象与内容。本文即通过对抑郁症发病机制的深入研究, 进而按照作用机理进行分类, 对临床应用中具有代表性的药物进行总结分析, 并提出新型药物发展的基本方向。

关键词: 抗抑郁药物; 作用机理; 发展

抑郁症患者在全球范围内目前已经达到 16% 的人口, 成为一种常见的精神类疾病, 每年需要消耗大量的资金用于治疗该疾病, 因此出现了大量医学专家与医药专家对抑郁症以及相关药物进行了全面研究。

一、抑郁症的发病机理分析

(一) 单胺假说

该假说提出, 由于中枢神经系统的突触间隙中单胺神经递质浓度发生改变, 进而引起其功能性作用不断下降, 由此而引发抑郁症, 这是基于生物学基础的病因分析。

而对于单胺神经递质而言, 主要包括去甲肾上腺素 (NE)、多巴胺 (DA)、五羟色胺 (5-HT) 等, 其不仅具备丰富的生物学活性, 而且在多种神经系统生理反应中发挥功能与作用。

因此有学者提出, 当单胺递质不足时, 神经突触间隙缺乏相应的功能支持, 进而就会导致抑郁症。所以通过弥补神经递质含量的方式, 成为当前治疗抑郁症的主要方法。

(二) 受体假说

有研究提出, 受体表达及介导的细胞内所形成的信号传导系统, 与抗抑郁效应产生了一定的关联性, 进而提出了受体假说, 这些受体主要包括谷氨酸受体、糖皮质激素受体、促肾上腺皮质激素释放激素受体、神经激肽受体等。

(三) 遗传因素

在调查中发现, 家庭中存在抑郁症, 而其他家庭成员患病的几率会显著提升, 有学者猜想由于遗传因素提升了抑郁症易感性, 尤其以双向抑郁症的遗传概率更高。但父母或直系亲属患有抑郁症, 其本身并不一定会得, 而患有抑郁症的也未必存在家族史, 因此遗传并非唯一病因。

(四) 其他假说

研究人员发现, 下丘脑、垂体、肾上腺轴形成了一个亢奋结构, 而在该假说下, 通过应激可以激活 HPA, 而 HPA 轴的亢奋活动则可能是引发抑郁症的一种因素。

另外也有人提出, 免疫系统的激活也可能是引起抑郁症的一个因素。更有甚者, 在研究中发现星形胶质细胞在发生功能性障碍时, 就会引起抑郁症, 并且在体内体外的实验中得出了病理学认证。

此外, 也有人认为海马体是影响抑郁症的关键因素, 在神经可塑性能力受到损害后, 也可能会导致抑郁症的发生。

(五) 性格因素

除了上述生理学因素之外, 性格也是造成抑郁症的一种重要因素, 比如悲观形态、自信不足、无法准确把握生活事件、担忧意识过强等, 这些性格特征会导致诱因增强, 尤其在儿童与青少年时期, 更容易留下精神伤害, 而导致抑郁症。

二、抗抑郁药物的作用机理与研究进展

(一) 单胺类神经递质药物

在神经生理学影响下, 单胺类药物一直占据抗抑郁药品的第一线, 其主要通过提升患者神经突触间隙的单胺类神经递质浓度, 进而有效缓解甚至治愈抑郁症, 根据药物机制的不同, 目前共有五种不同的药物类型。

1. TCA 与 MAOI

此两种药物为初代抗抑郁药品。

TCA 为三环类, 主要功能在于可以抑制人体对 5-HT 和 NE 的再摄取, 进而有效提升脑内 5-HT 和 NE 含量, 以此展现出抗抑郁功效。

MAOI 为单胺氧化酶抑制剂, 顾名思义, 其可以有效抑制单胺氧化酶的活性, 而该酶恰恰是分解单胺类神经递质的重要物质, 由此也可以展现出抗抑郁作用。

但是随着药物研究的发展, 此两类药物逐步被其他药物取代, 成为治疗重度抑郁症的备选用药, 主要原因在于其容易引发胆碱能不良反应, 或者容易造成 5-HT 综合征等, 对于人体有较大的副作用。

根据当前的临床实践来看, 对于 MDD 患者来说, TCA 展现出更好的治疗效果, 而对于轻度抑郁症患者, MAOI 则具有更突出的作用, 但由于其可能会存在食物不良反应, 因此还需要医生的医嘱进行规范饮食。

2. SSRI

SSRI 是当前一线运用的主要药品, 目前已经开始广泛使用, 其主要通过阻断 5-HT 转运蛋白的功能, 进而有效提升突触间的 5-HT 水平, 以此达到抗抑郁功效。

该药物对 NE 影响较小, 而对 DA 的回收几乎不产生任何作用。其中最具代表性的药物为帕罗西汀、氟伏沙明等, 其具备轻度抗胆碱能作用, 因此相比较 TCA 与 MAOI, 其副作用与不良反应概率非常小, 尤其孕期女性也可以使用, 但在围产期需要尽量避免, 其容易导致胎儿在成长过程中患上泛自闭症。

此外, 该类药会在乳汁中少量分泌, 因此在哺乳期需要暂停服用该药物, 或者在服用药物期间暂停哺乳, 如无法避免, 则可以使用帕罗西汀和舍曲林, 其对婴儿具有较高的安全性。

3. SNRI

SNRI 是一种具有特殊功能的抗抑郁药物, 主要针对背外侧前额叶皮质功能衰退的患者有良好效果。该药物主要通过抑制对 NE 的再摄取功能, 而实现抗抑郁的机理。但该类药物的不良反应较强, 一般会引起呕吐、失眠、口干等症状, 偶尔还会引起患者高血压。目前该类代表药物主要有文法拉辛、左旋文法拉辛等

4. 基于单胺的新型抗抑郁药

除了以上五种常见药物之外,目前也推出了新型基于单胺的药品,其基本机理同样以影响神经递质为主,但是与SSRI和SNRI不同的是,其除了可以抑制SERT之外,还能有效调节5-HT受体的活性,甚至不影响神经递质,转而通过抑制NE和DA,由此形成了多种机理作用,因此将其纳为非典型抗抑郁药物。

(二) 速效抗抑郁药物

在神经可塑性假说影响下,人们认为压力会破坏人体具备情绪调节功能的结构,因此通过修复突触之间的联系,或者强化其可塑性,可以达到治愈抑郁症的目的。

单胺类药物主要以影响神经递质为调节方式,而对于突触的生长、形成、恢复等没有任何作用,并且还需要一定的时间才能发挥功效,但速效抗抑郁药物则具备快速反应、持续作用的效果。

1.NMDA受体的拮抗剂

氯胺酮是该类药品的代表,其主要功效表现在两方面:

其一可以抑制NMDA受体,而相对解除了对锥体细胞的抑制,进而可以有效提升人体内谷氨酸神经递质的含量;

其二可以激活突触前的AMPA受体,促使人体开始释放BDNF,并且打通Akt/ERK的信号传递途径。当谷氨酸神经递质含量升高到一定程度后,AMPA受体就会自动激活,并快速打通mTORC1信号通路,在该通路形成后,其信号传递可以不断促成突触生成,对于抑郁症患者的突触损伤具有良好的治愈功能,不仅可以巩固PFC功能,还能解除对杏仁核的抑制。

在实验中发现,通过慢性压力模型对啮齿类动物进行模拟后,注射氯胺酮可以显著改变其PFC神经元凋亡和快感丧失的问题,通过大脑成像可以观察到氯胺酮可以促进PFC与边缘系统的连接。

当前该药物还处于临床试验阶段,但对于难治性抑郁症患者,其表现出一定的应用价值,但其具有致幻性与成瘾性,进而导致患者出现行为分离等症状,因此目前在临床应用上受到了较大的限制。

2.NMDA受体拮抗剂

这类药物同样处于临床试验阶段,主要针对MMD患者使用。其主要机理作用在于激活NMDA受体,进而诱导c-fos完成正常的表达过程,这会导致皮层扩散性抑制,从而一定程度上损失了病灶部位的神经元。

目前“CP101,606”是其代表药物,其可以形成选择性的拮抗作用,尤其针对含有NR2B亚基的NMDA受体。而在脑部缺血模型中,通过短期皮质压缩作用后,再应用“CP101,606”,则可以快速恢复脑部的原有功能,对杏仁核、海马区和丘脑区域形成一定的保护作用,防止因缺血而造成的损害。

3.NMDA受体的部分激动剂

GLYX-13是该类药品的代表,具有典型的增强认知的能力,主要用于治疗MMD与强迫症。在大鼠实验中发现,其海马切片中的GLYX-13,可以发挥出增强NMDA受体信号通路强度的作用,展现出长时程增强的效果,而其特异性就在于作用局限于谢弗侧枝CA1区域,并针对含有NR2B亚基的受体。

在该动物试验中,研究者们还发现GLYX-13具有促进依赖海马区的行为表现的作用,其作用的发挥过程需要通过PI3K/AKT/mTOR三个信号通路,而后促成神经肽VGF的生成。

此外,在内侧前额叶皮层直接注射GLYX-13,就可以产生抗

抑郁效用,这说明其可能会具备直接调节mPFC的NMDA受体的NR2B亚基的功能,由此实现避免氯胺酮不良反应的问题。

4. 乙酰胆碱—毒蕈碱受体拮抗剂

东莨菪碱是该类药品的主要代表,其与氯胺酮有类似的功效,都可以激活mTOR信号通路,进而实现恢复突触数量的效果,甚至还可以强化其功能。

在小鼠实验中发现,东莨菪碱可以抑制毒蕈碱受体的五种亚型,但是只有M1与M2两个亚型的小鼠在实验中表现出反应迟钝现象,证明该两种受体是东莨菪碱作用的靶点。但是M1受体具有拮抗作用,因此东莨菪碱可能会造成认知缺陷等问题。此外,东莨菪碱对于DA神经元活性有着较高的调节作用。

(三) 联合用药

在临床治疗中发现,大约有40%的MDD患者在单种药物治疗中没有产生正向反应,并且其中还有一半以上的患者无法产生持续性的抵抗效应,因此对于该类TRD患者,就需要采取联合用药的方式进行解决,其主要通过使用两种作用机理不同的药物,以保证能够对患者产生有效的治疗效果,但是为了避免5-HT综合征等严重不良反应,MAOI必须禁止与SSRI、SNRI以及氯丙咪嗪等药物同用。

在临床中还发现,NaSSA与SSRI这两类药物联合应用表现出较强的药效,其缓解率达到单独药品的两倍以上,并且超过一半的患者保有半年时间的抵抗期。

但是在研究中发现,并非不同机理的药品联合使用就能达到良好的治愈效果,一般治疗时会优先选择SSRI米氮平+米安色林的搭配,次之会选择SSRI/SNRI+安非他酮的搭配。

双相情感障碍作为更难治疗的一类疾病,则需要镇静药物与SSRI联合使用,比如苯二氮类药物对于焦虑症具有良好的作用,但会引起部分患者的成瘾依赖问题,因此需要选择其他非典型药品替代。

SSRI则会有一定可能引发狂躁,因此在使用过程中还有一定的争议。此外,抗抑郁药物与其他药品也可以达成联合治疗效果,比如甲状腺激素、心理治疗手段、光疗法、锂、奎硫平等。

三、结语

总之,目前的抗抑郁药品还存在较多的缺陷,比如效果较差,起效时间较长、作用覆盖类型片面等,但是由于抑郁症患者之间具有较大的差异,因此不同研究者在临床试验中也得到了具有一定差别的成果,尤其在联合用药方面,需要进一步深入研究。未来抗抑郁类药物还是主要以单胺类为主,但随着对抑郁症的深入了解,也可能会推出新的治疗方案,值得我们所有人期待。

参考文献:

- [1] 高贵元,黄捷,刘丹,张芳,张超群,张国利,陈丽华,邵迎新.抑郁症的发病机制及抗抑郁药物的研究进展[J].中国医药导报,2021,18(01):52-55+70.
- [2] 李玥,贺敏,张磊阳,袁福荣,陈文文,吴雨,杨蒋伟,蒋健.抗抑郁药物的研究进展[J].临床药物治疗杂志,2017,15(01):8-13.
- [3] 古丽努尔·苏力坦汗.抗抑郁症药物的研究与临床应用[J].广东化工,2017,44(15):195+149.