

卒中后抑郁的治疗

刘鹏霜¹ 李震² 谢金洙^{1*}

(1. 云南中医药大学中药学院 云南省昆明市 650500 2. 昆明医科大学第四附属医院普外三科 云南省昆明市 650500)

摘要: 卒中后抑郁(PSD)影响在任何时候遭受卒中的个体, 阻碍卒中患者的预后增加卒中的复发率, 如果不及早治疗会增加死亡率。卒中幸存者中至少有 1/3 人患有 PSD。尽管已经意识到了它的负面影响, 但是理解 PSD 的发病机制仍然具有挑战性。PSD 的确切病理生理学尚不清楚, 但其复杂性已明确显示, 涉及单胺、谷氨酸能系统和神经炎症等机制的功能障碍。目前 PSD 治疗的有效率约为所有病例的 30-40%。在这篇综述中, 我们概述了目前治疗 PSD 的药物方法。

关键词: 药物治疗, 其他疗法, 卒中后抑郁, 综述

卒中是世界上第二大死亡原因, 脑血管意外和随之而来的抑郁症是目前社会经济负担的两大原因^[1]。卒中后抑郁(PSD)是卒中后最常见的精神障碍, 大约 1/3 的卒中幸存者患有 PSD^[2]。PSD 会导致严重残疾、快感缺失、绝望感和认知障碍。临床药物治疗主要使用抗抑郁药物, 如三环类抗抑郁药(TCAs)、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)以及单胺氧化酶抑制剂等(MAOIs)。近年来, 中药治疗 PSD 也逐渐流行。

1 基于单胺理论的药物治疗

基于单胺假说开发了几种类型的抗抑郁药物, 以提高大脑中这些神经递质的水平, 从而缓解抑郁症状。参与情绪调节并在 PSD 治疗中起重要作用的单胺递质包括血清素、多巴胺以及去甲肾上腺素。基于单胺理论, 食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 PSD 的主要药物包括 TCAs 和 SSRIs 以及 SNRIs。

1.1 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂

SSRIs 抗抑郁药包括氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰等药物。SSRIs 是预防 PSD 的首选治疗药物, 在卒中早期使用 SSRIs 可以降低 PSD 的发生率, 促进神经元再生和可塑性变化, 从而促进神经功能的恢复。尽管 SSRIs 有效, 但其会导致失眠、脑内出血和性功能障碍。西酞普兰、艾司西酞普兰、文拉法辛、帕罗西汀、度洛西汀、阿米替林、多塞平、舍曲林和米氮平在治疗 PSD 患者中的疗效, 显示艾司西酞普兰是效果最好的, 阿米替林在两周时效果最差, 在第四周西酞普兰比其他 SSRIs 更有效, 而第八周末米氮平在患者中的有效率最高^[3]。

1.2 血清素去甲肾上腺素再摄取抑制剂

SNRIs 由 FDA 批准用于辅助治疗 PSD, 地文拉法辛、文拉法辛和度洛西汀是常用的 SNRIs。它们通过阻断脑细胞之间传递的血清素和去甲肾上腺素的再吸收来治疗抑郁症。尽管它们在治疗 PSD 方面具有功效, 但患有终末期肾病、酒精障碍和肝炎的患者应避免使用度洛西汀, 它会导致严重的肝毒性。文拉法辛治疗患者的述情障碍症状比用氟西汀治疗的患者有更显著的改善^[4]。SNRIs 等抗抑郁药物在治疗抑郁症和改善 PSD 患者的情绪意识方面是有效的。

1.3 去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂

NDRI 比其他常见的抗抑郁药副作用更少, 安非他酮是最广泛使用的 NDRI。它们可以通过阻断特定转运蛋白的作用增加整个大脑中活跃的去甲肾上腺素和多巴胺神经递质的数量来实现抗抑郁功能。口干、恶心、失眠和焦虑是 NDRI 的一些普遍副作用。安非他酮和其他抗抑郁药如氟西汀的疗效没有差异^[5]。

1.4 单胺氧化酶抑制剂

MAOIs 是第一批被开发和批准用于治疗抑郁症状的抗抑郁药物, FDA 批准的常用 MAOIs 包括异唑肼、司来吉兰、苯乙肼和苯环丙胺^[2]。服用 MAOIs 可以阻断单胺酶的作用, 从而增加大脑中去甲肾上腺素、血清素和多巴胺的浓度和利用率。口干、恶心、腹泻、头晕、意识模糊和失眠是 MAOIs 最常见的副作用。MAOIs 有助于减少或避免抑郁的发生, 可作为治疗 PSD 患者的有效工具^[6]。

1.5 三环类抗抑郁药

被批准用于治疗抑郁症的 TCAs 包括去甲替林、氯米帕明、阿米替林和阿莫沙平等。TCAs 阻断神经递质在突触前末端的再摄取, 使它们在突触间隙的浓度增加。由于其阻断胆碱能受体的作用会使个体出现尿潴留、口干和心动过速等问题。根据汉密尔顿抑郁量表的评分, 其治疗 PSD 比西酞普兰更有效^[7]。

2 基于谷氨酸盐的抗抑郁药

基于谷氨酸盐的抗抑郁药是纠正谷氨酸能功能障碍的药物, 当 PSD 患者对主要作用于单胺能系统的抗抑郁药物没有积极反应时使用这些类型的药物。

2.1 NMDA 阻断剂

NMDA 阻断剂通过与 NMDA 受体结合发挥作用, 阻止谷氨酸盐与该位点结合^[8]。谷氨酸附着于 NMDA 受体后释放的过量钙会对神经细胞造成严重损害, 它们会阻止钙释放到神经细胞中。最常见的 NMDA 阻断剂有氯胺酮和美金刚胺。

氯胺酮是一种非选择性 NMDAR 通道阻断剂, 它拮抗 γ -氨基丁酸能中间神经元上的 NMDA 受体, 诱导大脑中谷氨酸盐释放减少, 降低脑细胞损伤或死亡的风险。它会在病人身上引起麻木、刺痛和头晕的副作用。单次注射氯胺酮 24 小时内抑郁症状会明显减轻^[9]。

美金刚胺是一种非竞争性 NMDA 受体拮抗剂, 可以阻断大脑中的谷氨酸盐, 增加脑源性亲神经信号并改善血管形成, 恢复受疾病损害的感觉运动和皮质功能^[10]。美金刚胺会引起便秘、恶心、体重增加、腹泻、意识模糊和失眠等副作用。

2.2 AMPA 拮抗剂

这些神经保护药物属于兴奋性氨基酸受体拮抗剂类。AMPA 是非竞争性的, 通过调节受体活性来实现其功能。这类药物通过降低谷氨酸突触水平或阻断过量谷氨酸释放来治疗 PSD 患者的抑郁症状。利鲁唑是一种常见的 FDA 批准的抗兴奋毒性药物, 由于其谷氨酸能调节特性, 可以有效地发挥治疗 PSD 的作用^[11]。

3 中药复方

随着中医药在临床治疗上的优势不断显现, 中药复方作为一种补充或替代疗法已被引入治疗 PSD。中药复方具有多靶点的特点, 而且副作用小、价格低。

柴胡疏肝散可治疗肝郁气滞型 PSD, 与治疗前相比, 给药后患者 PSD 症状改善^[12]。采用口服汤药加减治疗肝郁脾虚型 PSD 患者。治疗后患者的言语水平明显提高, 精神状态明显改善, 逐渐主动与人交流, 腹胀基本消失, 饮食明显改善^[13]。

补阳还五汤可以改善神经损伤、减少神经凋亡、诱导细胞再生等。使用补阳还五汤的干预组治疗后的临床总有效率高于抗抑郁药组(氟西汀、盐酸帕罗西汀、米氮平和氟哌啶醇甲氢蝶呤片), 且不良反应发生率低于抗抑郁药组^[14]。补阳还五汤具有患者依从性高, 治疗过程中不良反应少, 药物副作用低等优点。

4 结论

这篇综述详细分析了目前 PSD 的药物治疗。PSD 具有复杂的发病机制, 涉及大脑中多种神经递质。药物干预是最广泛用于抑制

PSD 的方案, SSRI 和 SNRI 类药物是最受欢迎的被用作一线治疗。NMDA 阻断剂和 AMPA 拮抗剂是其他显著改善 PSD 患者预后的药物。通过这篇综述, 我们可以知道尽管药物治疗方法在治疗 PSD 方面有效, 但对患者存在许多副作用。因此, 有必要在未来的研究中探讨如何将非药物干预和药物干预结合起来, 以降低上述问题的风险。

参考文献:

- [1] Feigin, V., et al., World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 2022. 17(1): p. 18–29.
- [2] Tay, J., R. Morris, and H. Markus, Apathy after stroke: Diagnosis, mechanisms, consequences, and treatment. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 2021. 16(5): p. 510–518.
- [3] Li, X. and C. Zhang, Comparative efficacy of nine antidepressants in treating Chinese patients with post-stroke depression: A network meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 2020. 266: p. 540–548.
- [4] Cravello, L., C. Caltagirone, and G. Spalletta, The SNRI venlafaxine improves emotional unawareness in patients with post-stroke depression. *Human psychopharmacology*, 2009. 24(4): p. 331–6.
- [5] Liu, Z., L. Qin, and G. Xu, Meta-analysis on effectiveness and safety of bupropion hydrochloride sustained-release tablets and fluoxetine tablets in treatment of depression. *Journal of Jilin University Medicine Edition*, 2015. 41(1): p. 140–144.
- [6] Li, F. and D.X. Gu, Treatment for post-stroke depression. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2006. 10(38): p. 129–132.
- [7] Tan, S., et al., Efficacy and Safety of Citalopram in Treating Post-Stroke Depression: A Meta-Analysis. *European neurology*, 2015. 74: p. 188–201.
- [8] Ohgi, Y., T. Futamura, and K. Hashimoto, Glutamate Signaling in Synaptogenesis and NMDA Receptors as Potential Therapeutic Targets for Psychiatric Disorders. *Current molecular medicine*, 2015. 15(3): p. 206–21.
- [9] Phillips, J., et al., Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *The American journal of psychiatry*, 2019. 176(5): p. 401–409.
- [10] López-Valdés, H., et al., Memantine enhances recovery from stroke. *Stroke*, 2014. 45(7): p. 2093–2100.
- [11] Schoevers, R., et al., Oral ketamine for the treatment of pain and treatment-resistant depression†. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 2016. 208(2): p. 108–13.
- [12] Gao, Z., Y. Wang, and H. Yu, A Chinese Classical Prescription Chaihu Shugan Powder in Treatment of Post-Stroke Depression: An Overview. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2022. 59(1).
- [13] 卢亚奇, et al., 何华教授治疗脑卒中后抑郁经验总结. *中医临床研究*, 2021(013–024).
- [14] Zhen, K., et al., Efficacy and safety of Buyang Huanwu Decoction in the treatment of post-stroke depression: A systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Frontiers in neurology*, 2022. 13: p. 981476.