

• 专题笔谈 •

老年神经系统变性疾病伴发抑郁障碍的诊治

姜凤英

我国第五次人口普查证实,2000年60岁以上人口已达1.3亿,联合国预测21世纪上半叶中国约占世界老年人口总量的1/5。然而,我国应对人口老龄化的认识和各方面的准备却严重滞后,在养老、医疗、社会服务上的压力及其产生的影响将日趋凸显,其中就包括了对老年抑郁障碍的认识和医疗问题。抑郁障碍是人类晚年的常见病,但并非是老化的自然进程,经合理治疗通常是可以恢复的^[1]。痴呆和帕金森病是老年神经系统常见的变性疾病,均有较高的致残率和死亡率,在病中和病后往往伴发抑郁和其他精神症状。

1 阿尔茨海默病中的抑郁

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一个重要的公共卫生问题。该病的标志性症状是徐缓出现的认知功能下降,以记忆症状和轻度认知障碍开始,逐渐发展为认知功能严重缺损,并累及日常生活的能力,形成痴呆。到了晚期AD患者不能独立生存,依赖他人的照料,平均存活时间仅3.5年。

1.1 AD中伴发抑郁的流行病学 美国国立精神卫生研究院(NIMH)在为AD中的抑郁症开设研究课题所提供的背景资料(2001年)中指出,约有90%的AD伴随出现精神障碍,构成治疗中的主要问题,其中常见的是抑郁,涉及病人中的50%之多。就从这层意义上讲,AD所伴发的抑郁也构成了社会问题。尽管抑郁症状是AD伴发的精神症状中最常见的,但多家报道的发生率极为悬殊(0%~87%)^[2],大部分报道为40%~50%,重性抑郁障碍占10%~20%。由此产生了三种推测:(1)抑郁和AD分属两个独立的疾病,只是巧合发生在同一患者身上,然而,却无法解释“巧合”比例高达50%。(2)有抑郁症状的老人今后会有发展为痴呆的趋势,那么,抑郁症状是属于痴呆的前驱症状?或仅仅是促成痴呆形

成的一个危险因素?目前尚无确切的证据可以对此作出回答。(3)抑郁是痴呆的继发症状,既可能是痴呆的神经变性造成脑内神经递质能功能下降而导致抑郁,也可能是痴呆病症所产生的心因性反应,或两种可能兼而有之。AD病人伴发抑郁障碍危险因素的研究,得出了较为一致的结论:病前的抑郁性人格、抑郁症家族史、女性,AD发病年龄较早。

1.2 AD伴发抑郁的病因和病理生理 尸体解剖发现,AD患者蓝斑区存在去甲肾上腺素能细胞选择性缺失,而伴发重性抑郁的AD患者存在背侧腹盖5-羟色胺(5-HT)能神经核缺失。提示后者涉及到相关神经递质系统的变化。Migtiorelli等(1995)研究发现,轻度抑郁和心境恶劣在痴呆早期的发生率高达62%,而在痴呆严重程度增加而发展到中、晚期,这一比例却下降为32%和6%。这种变化趋势亦被多项研究发现。上述研究成果似乎可以作出这样的推论:AD病人的轻度抑郁可能与其AD病情的心理反应有关,而重性抑郁可能更多地涉及AD患者脑内神经生物学的变化。

1.3 抑郁与痴呆的鉴别诊断及精神量表的使用

由于老年期抑郁障碍大多都有认知功能下降的表现,因此,有可能被误诊为痴呆,大约有9%的痴呆患者是由于抑郁症误诊造成的,在老人看护机构中约有20%的老年抑郁症病人被误诊为痴呆。老年期抑郁障碍的认知功能下降与痴呆的认知功能障碍最根本的区别是:前者为可逆性的,后者为不可逆的。所以,前者被命名为“抑郁性假性痴呆(depressive pseudodementia, DPD)”。此外,仔细的临床观察和病史采集有利于对此做出鉴别诊断:(1)首发症状:DPD首发于抑郁情绪,并可能有相应的个人病史和家族史;而AD的首发症状是记忆力减退,有的还有家族史。(2)发作形式和病程:DPD通常在诱因下急性、亚急性发作,病情波动,病程约6个月;AD发病较为潜隐,呈不可逆、进行性发展。(3)对认知功能检查的态度:DPD患者表现为不合作或用“我不行”的回答显示出对病情的夸大;而AD患者则在检查时认真地想争取“好成绩”。(4)对愉

收稿日期:2006-07-18

作者单位:100053北京市,首都医科大学宣武医院神经内科

作者简介:姜凤英,女,1944年10月生,河北丰宁人,医学本科,主任医师,教授。Tel:010-83198319

快氛围的反应;DPD者反应消极;而AD则会作出积极的反应。(5)睡眠障碍的特点:DPD者入睡困难或早醒;AD者往往是昼夜节律紊乱或颠倒,并可伴有失语、失用等症状。

使用适宜的精神量表将有助于对AD患者可能伴发的抑郁的严重程度、认知功能和日常功能水平作出评估:在AD早期,可使用汉密尔顿抑郁评定量表以及老年抑郁量表;在AD中、晚期有严重认知功能障碍的情况下,宜使用Cornell痴呆抑郁量表和痴呆情绪评定量表。

1.4 AD患者伴发抑郁的治疗 若AD患者伴发的抑郁不给予积极的合理治疗,则会加速AD患者认知功能的下降,加重患者的攻击性,进而增加护理难度和成本,增加患者自杀的可能性。现有的多数研究资料显示,AD中伴发的抑郁是可治疗的,抗抑郁药物治疗后有50%~75%的症状得以改善,量表评分的减分率可达30%~60%,但对于血管性痴呆和血管性抑郁的药物疗效缺乏有指导意义的研究成果。

2 帕金森病(Parkinson's disease, PD)所伴发的抑郁^[3]

抑郁是帕金森病伴发的常见病,发生率为20%~45%(不同调查资料的结果数据差异较大)。

2.1 病因 在PD患者中,伴发抑郁的比例甚高,然而,人们对其机制知之甚少。有一种观点认为抑郁的发生与神经化学改变有关,并认为抑郁是PD的症状之一,是PD患者神经生理障碍的一种突出表现;有的学者提出与PD病程相关的抑郁发生率是互为相关的,即在PD早期有一个抑郁发生的高峰期(反应性抑郁),随着疾病的进展,后期又出现另一个高峰。国内一项研究认为PD症状的严重性与发生抑郁的严重程度呈正相关。另一种观点提出质疑,为什么PD患者中有的伴发抑郁,而有的却不伴发抑郁?抑郁与PD疾病严重程度、病程、特异症状间并不存在确切的关系;临床上还发现,PD所伴发的抑郁并不能随着PD的有效药物治疗或功能神经外科手术治疗而缓解。因此,另一种观点认为:个人和社会因素、患者对疾病(PD)的反应,在PD所伴发的抑郁中起着重要的作用。然而,PD所致残疾和个人、社会因素仅能解释近50%的抑郁分值差异。

依据世界卫生组织所推荐的一种用于评估慢性病对患者生活造成损害的模型,对以人群为基础的124例老年PD患者(97人寄回了调查表)样本,调查了可能促发抑郁的因素。以逐步多元回归计算,

万方数据

评估了抑郁和帕金森病的运动及非运动性症状的关系,与相关残疾的关系、与患者自觉生活障碍的关系:(1)抑郁与患者及疾病特点的关系:病情越重,抑郁评分越高;抑郁高分与PD以下疾病特点关系密切(正相关):反映最近健康衰退及发生跌倒、少动强直亚型、姿势平衡障碍、认知功能受损、自述幻想、有僵硬感、灵巧性及语言功能受损。而年龄(包括起病年龄)、性别、震颤、自觉运动障碍、波动现象、左旋多巴效应对抑郁评分影响不大。(2)抑郁与残疾的关系:残疾越重,抑郁亦越重。(3)抑郁与健康状况自评的关系:抑郁评分与认知损害的主观感觉的联系最密切,与生活质量(日常活动、疼痛、交流等)的相关性次之,与社会支持减分的相关性较弱。(4)PD伴发抑郁的预测因素:PD疾病的损害程度(疾病严重度和自觉近期健康衰退)可解释抑郁评分差异的28%。由医生评定的残疾,可解释抑郁评分差异的34%;单由患者评定的残疾,可解释抑郁评分差异的51%。生活质量的主观认知损害和耻辱感可预测抑郁评分差异的53%。由此可见,PD伴发的抑郁是多因素作用的结果,抑郁与患者主诉的障碍有很强的联系,而与疾病的严重度联系较小,从而支持了“抑郁至少部分是疾病对个体生活质量冲击引起的反应”的这一观点。

2.2 PD伴发抑郁的诊断和评估量表应用 抑郁的“身体语言”与PD近似,其中包括运动缓慢、思维迟缓、睡眠和食欲紊乱、兴趣和注意力下降、性欲减退。它们之间最大的症状区别在于抑郁缺乏明显的情感反应,而PD的情感反应良好。此外,以下症状有助于确认PD所伴发的抑郁:昼夜变化的心境低落(持续两周以上)、早醒、悲观、自杀意念、功能短期内恶化。在临床使用的评估量表首推贝克抑郁量表(Beck depression inventory, BDI),因其被有效地广泛应用,能对抑郁程度定量,其有效性和内部一致性使PD患者和对照组具有可比性;还有蒙哥马利-艾斯伯格抑郁评定量表、汉密尔顿抑郁评定量表也有较好的适用性。

2.3 PD伴发抑郁的药物治疗 PD中所伴发抑郁应得到相对独立性的同时给予药物治疗。英国皇家医学会国家慢性病协作中心(NCC-CC)发布的帕金森病诊断与管理指南(2005)中指出:对没有任何禁忌证的伴发中度至重度抑郁的PD患者,可以用选择性5-HT再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)进行抗抑郁治疗。首选SSRI,注意事项见后述,但近期有报道服用阿司匹

林的患者加服 SSRI 后有增加消化道出血的风险。

3 老年期抑郁障碍的药物治疗

抗抑郁药说明书中所推荐的治疗剂量可能适用于青壮年人群,而未必适合老年人,这是因为在人的一生中主要的年龄转换阶段,控制药物在人体内吸收、分布、代谢和清除的生理过程也随之发生变化,衰老是引起药物代谢变化的主要因素^[4]。

3.1 抗抑郁药在老年人体内分布改变的生理基础

老年人最基本的生理改变是所有器官和系统的适应能力降低,导致药物清除减慢或清除能力受损,药物清除的半衰期延长^[5],使血药浓度提高。

3.2 抗抑郁剂的选择 治疗老年期抑郁障碍的药物选择,除了要遵循抗抑郁剂的一般选择原则外^[6],更应根据个体不良反应情况和患者已在使用的其他药物间相互作用的情况来决定。

3.2.1 慎用三环类抗抑郁药和单胺氧化酶抑制剂

三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressant, TCA)尽管疗效确切,价廉,但由于其可能引发心脏毒性反应、直立性低血压和抗胆碱能不良反应,而限制了其在老年患者中的使用。单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors, MAOI)对于抑郁障碍的治疗,尽管有其独特的作用原理,但由于其有高血压危象,需限制饮食中的酪胺量,以及限制药物等缺点,使其在老年人中的应用受限^[6]。综合医院的医生缺少使用这两类药物的临床经验,尤其是及时处理其不良反应的能力不足,所以一般情况下是不建议使用的,如有其必要性,则宜经联络-会诊精神病学诊断后方可使用,或将患者转诊至专科医院继续治疗。

3.2.2 SSRI 为一线首选药物 SSRI 治疗老年期抑郁障碍的疗效大致与 TCA 相当,然而,SSRI 没有 TCA 和 MAOI 的那些危险的毒副作用和缺点,而且即使超剂量也能被耐受,未见有单药过量致死的报道,目前是综合医院治疗老年期抑郁障碍的一线首选药物。安全、疗效确切、易耐受、服用相对简便便是 SSRI 的共同优点。然而,不同种类的 SSRI 具有各不相同的化学结构式,对神经突触后不同亚型的 5-HT 受体和酶的亲和力(称之为 SSRI 的次级结合的药理学特性)是有差异的,从而,导致它们对不同的抑郁症状显示出各有特色的疗效和不同的不良反应,为老年患者的个体化治疗和选择更为适宜的抗抑郁药提供了帮助。

3.2.3 其他 还有些新型抗抑郁药(如文拉法辛和

米氮平)在治疗老年期抑郁障碍中得到了应用,虽然其知名度不如 SSRI,但其对 5-HT 和去甲肾上腺素均有再摄取抑制的作用,疗效确切、安全、易耐受,因此,临床上对于 SSRI 治疗疗效不显著者可换用这类新型抗抑郁剂。

3.3 药物治疗老年期抑郁障碍的提示

3.3.1 个体化治疗 随着年龄的增长,老年人生理改变的程度有很大的差异,有的健康如同正常青壮年人,有的被多种疾病缠身,体质虚弱,尽管总趋势是代谢和清除药物能力呈现下降,但药代动力学改变的差异较大。

3.3.2 从小剂量开始 抑郁症的药物治疗,必需要按规范化要求达到足量足疗程,不少 SSRI 的起始剂量即为治疗剂量,凸显其服药简便的优点,但由于老年人服药后的半衰期延长、清除率下降、易发生体内蓄积后的毒副作用。为了达到治疗所需的药物剂量,老年人服药要从小剂量开始,起始剂量是青壮年人起始剂量的 1/2~2/3。

3.3.3 逐步加量至达稳态血药浓度 为达所需的治疗剂量的稳态血药浓度,老年人在起始剂量有所减少的情况下就需逐步加量,依据疗效和不良反应以及药物的清除半衰期来判定加量的时机。对于 SSRI 来说,一般在首次服药 3~6 周后增加剂量(首次量或其半量),每隔 7~14d 递增(但不得超过最大剂量),药物的半衰期越长,药量递增所需的间隔时间就越长。由于老年人的药物清除率降低,为达到稳态血药浓度,就要有比青壮年人更长的连续服药时间,这个时间大约是药物半衰期的 4~5 倍。例如某种抗抑郁药物在青壮年人体内的半衰期为 12h,在老年人体内的半衰期延长 1 倍为 24h,老年人达到稳态血药浓度的时间就需 4.5~9d。

3.3.4 副作用的消失需较长时间 抗抑郁药在老年人体内半衰期的延长,就意味着药物从体内消除时间相应延长,一旦出现与剂量或浓度有关的副作用,则需要较长时间才能消失。对于产生活性代谢物并在老年人体内蓄积的药物来说尤应注意,及时向患者及其亲属说明这一点,有利于医嘱依从性的提高。

3.3.5 预防药物相互作用 老年期抑郁障碍易复发,趋于慢性,难治,当在临床上单一抗抑郁药治疗疗效不佳时,往往采取联合用药的方法进行治疗,此时应注意抗抑郁药之间,与情感稳定剂、抗精神病药物之间的相互作用。老年期抑郁障碍者往往还伴有多种躯体疾病,患者需服多种治疗躯体疾病的药

物,所以,还须注意治疗躯体疾病药物与治疗抑郁症药物间的相互作用。药物间的相互作用与药物代谢环节,尤其与肝脏细胞色素酶(P_{450})有关,也与药物相关受体有关。与年轻人相比,老年患者药物相互作用的发生率高,后果更为严重,因此,在临床上更应注意对药物不良反应的监控和血药浓度的定期监测。

3.3.6 治疗时间 在规范化治疗中每个阶段的治疗时间较年轻人长。

4 结 语

老年期所患的神经系统变性疾病与抑郁障碍伴发率高,由于这两类疾病都有认知功能受损、迟滞等症状,临床上要作出早期的鉴别诊断较为困难。但只要能详细了解患者的病情特征、病史、家族史、并依靠有针对性的各种精神量表的帮助,从生物-心理-社会医学模式出发,还是可以对器质性疾病与可能伴发的抑郁障碍做出诊断的。神经变性疾病与伴发的抑郁障碍两者相关联的病因机制还不甚明了,比较有代表性的观点是:躯体疾病伴发的抑郁障碍是由多因素造成的,患者个人对待所患器质性疾病的感受和所作出的反应对伴发抑郁症的可能性有着重要的影响。老年人由于生理特征的变化以及伴

发多种疾病,服药种类多的特点,在实施药物治疗时,必须遵守个体化治疗原则,一定要注意多种药物之间的相互作用可能影响药效、药代动力学的变化,必须要定期进行药物不良反应和血药浓度的监测,以保证取得安全、良好的疗效。我们期望我国今后编著的疾病诊疗指南中也有这方面的指导内容。

参 考 文 献

- 1 Kurlowicz L. The Geriatric Depression Scale (GDS). WWW. stanford. edu/-yesavage.
- 2 Merrlam AE, Aronson MK, Gaston P, et al. The psychiatric symptoms of Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc, 1998, 36:7-12.
- 3 Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to depression in Parkinson's disease? Psychol Med, 2001, 31: 65-73.
- 4 OMahony MS, Woodhouse KW. Age, environmental factors and drug metabolism. Pharmacol Ther, 1994, 61:279-287.
- 5 DeVane CL. Metabolism and pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Cell Mol Neurobiol, 1999, 19:443-466.
- 6 蔡焯基,主编. 抑郁症——基础与临床,第2版. 北京:科学出版社,2001. 330-341

• 专题笔谈 •

老年人卒中后抑郁

吴恺

卒中会对患者个人、家庭乃至社会带来巨大的危害和负担。无论在我国还是世界上其他国家,卒中都是致死率和致残率最高的疾病之一。从年龄上看,3/4的患者是老年人。尽管随着经济的发展和科学技术的进步以及医学知识的普及,相关危险因素得到了比以前更加有效的控制,卒中的发病率有

了一定程度的降低,但由于我们逐步进入老龄社会,老年人口的增加,卒中患者的绝对数量不但没有减少反而有所上升。对于一个趋于老龄化的社会而言,卒中的预防和治疗仍然极其重要。

上世纪80年代末、90年代初学术界开始对卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)投以关注并越来越受到重视,究其原因主要在于 PSD 高的发病率、对卒中病人的功能恢复及生活质量带来的严重不良影响并会导致死亡率的增加。由于卒中多见于老年人,我们也就有必要对老年人的 PSD 予以关注。

收稿日期:2006-06-09

作者单位:100730 北京市,卫生部北京医院神经内科

作者简介:吴恺,男,1957年12月生,浙江省杭州人,医学本科,主任医师。Tel:010-85133205