·综 述·

抑郁症的发病机制及治疗药物研究进展

闫 洁[1,2]，顾丰华[1,2]*
（1. 中国医药工业研究总院创新药物与制药工艺国家重点实验室，上海 200437；
2. 上海市生物物质成药性评价技术服务平台，上海 200437）

摘要：抑郁症（depressive disorder）作为全球性主要的精神障碍，近年来其发生率呈上升趋势，已严重危害人类的身心健康，甚至可能致命。我国每年的自杀人群中 40% 患有抑郁症，抑郁症或成为企图自杀的主要原因。有关抑郁症的研究在近年来取得较大进展。抑郁症是多方面、多因素综合作用的结果，致病因素复杂，治愈率低，现多采用药物治疗、社会心理治疗等综合治疗，从而提高疗效。该文综述抑郁症的发病机制及目前用药现状，旨在提高对抑郁症的认识与重视，加强对抑郁症的预防治疗，并对各种抗抑郁药物的进展作综述。

关键词：抑郁症；发病机制；治疗药物
中图分类号：R749.41 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)04-0430-05
DOI：10.13683/j.wph.2024.04.015

Research on medication and pathogenesis of depression disorder

YAN Jie[1,2], GU Fenghua[1,2]*
(*1. State Key Laboratory of & New Drug Pharmaceutical Process, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China;
2. Shanghai Technical Service Platform for Biological Material Druggability Evaluation, Shanghai 200437, China*)

Abstract: Depression disorder is a major mental disease in the world. In recent years, the incidence of depression disorder is on the rise, it has seriously harmed human physical and mental health, and may even be fatal. Among the suicide population every year in China, 40% suffer from depression disorder, which may be the main cause of attempted suicide. Research on depression disorder has made significant progress in recent years. Depression disorder is the result of the comprehensive effects of multiple factors, with complex pathogenic factors and low cure rates. Currently, comprehensive treatments such as medication and social psychological therapy are commonly used to improve the curative efficacy. This article reviewed the pathogenesis of depression disorder and current medication status, aimed to increase awareness and attention to depression disorder, strengthen prevention and treatment of depression disorder, and review the progress of various antidepressant drugs.

Key words: depression disorder; pathogenesis; therapeutic drug

抑郁症（depression disorder）是目前常见精神障碍之一，主要表现为长期的心情低落、思维迟缓、意志活动减退、对任何事物缺乏兴趣，丧失生活的信心，严重时会出现自杀行为等，多数患者都存在厌世、轻生的念头，是现代人心理疾病最重要的类型[1—2]。抑郁症的诊断不是基于客观的诊断检测，而是一组非常多变的体征。因此，抑郁症不应被视为一种单一疾病，而是一种由多种不同病因和病理生理学组成的异质性综合征，可将药物与心理治疗联合应用以发挥协同作用。近年来各行业发展迅速，人们生活及工作压力也随之增大。抑郁症的发病率也在升高，

收稿日期：2023-07-27
作者简介：闫洁，硕士研究生，研究方向：神经精神药理。
通信作者：顾丰华，副研究员，研究方向：神经精神药理。

不仅会对患者本人造成伤害，对其家庭、工作、学习、生活和社交也会造成负面影响，故抑郁症越来越被人们重视。本文综述抑郁症的发病机制及目前用药现状，旨在提高对抑郁症的认识与重视。

1 抑郁症的发病机制

1.1 社会环境与遗传

环境因素与遗传因素是目前公认导致抑郁症的两大病因。已有研究证明，家族内不良经历及社交不良经历均与抑郁症状相关[3]。Azadmarzabadi 等[4]研究发现，当环境需求超过受试者的适应能力时，受试者就会产生心理压力。目前应激有关的生物学机制仍未完全阐明，但有研究已确定应激性生活事件与精神障碍疾病相关。研究显示，重度抑郁症（major depressive disorder，MDD）与遗传因素相关，家族遗传学研究和全基因组学也显示遗传在 MDD 发病中起重要作用[5]。

1.2 大脑结构功能改变

抑郁症患者大脑结构、功能发生改变，边缘系统对负面刺激反应性较高[6]。多项研究证实，MDD 青少年患者双侧海马结构的灰质体积显著减少，海马旁边缘区和岛状边缘区皮层变薄[7—9]。因此认为，大脑中涉及情绪感知及奖励处理的神经区域在发育过程中的改变可能会导致抑郁症的发生。

1.3 受体功能改变

根据单胺类假说，5- 羟色胺、多巴胺及去甲肾上腺素是抑郁症的主要神经递质，5- 羟色胺在抑郁症的病理生理学中占主导地位，5- 羟色胺 3 型受体（5-hydroxyptamine 3 receptor，5-HT_3R）又在中枢神经系统（central nervous system，CNS）中表达，这些区域在呕吐反射、疼痛感知、奖励系统、认知、抑郁及焦虑控制中具有重要意义。已有临床研究表明，5-HT_3R 可能是治疗情感障碍的相关靶点[10]。多巴胺受体也在诸多脑功能中发挥关键作用，并参与各种精神疾病的发病机制。MDD 患者表现出多巴胺 D1、D2 受体水平降低，阻断或减少多巴胺会诱发并加重 MDD 症状；此外，多巴胺系统的低激活也被发现与抑郁症有关[11—12]。

近年来，越来越多的证据表明 sigma-1 受体直接与神经元细胞膜上的蛋白质相互作用，并增强神经传递[13]。蛋白质平衡与抑郁症及多种疾病的发生密切相关。sigma-1 受体对体内蛋白质平衡起重要作用，sigma-1 受体激活还可能导致 *N*- 甲基 -*D*- 天冬氨酸受体（*N*-methyl-*D*-aspartic acid receptor，NMDAR）的改变。上述受体上调并传递到质膜，从而进一步调节神经元的内在兴奋性[14]，且可能在调节钙离子依赖的抗抑郁作用机制中具有重要意义。

1.4 炎症及免疫

19 世纪末就已发现，心理压力会对正常人的免疫系统产生影响，过大的压力会过度刺激免疫系统，导致促炎与抗炎作用之间的失衡；压力也可激活大脑及外周炎症反应，而神经系统与免疫系统之间又存在通信，应激状态会使下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放激素、激活下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴，通过肾上腺释放糖皮质激素抑制免疫反应；糖皮质激素对免疫系统亦有促炎作用，而压力过大促进炎性细胞因子表达，也会促进抑郁样行为的发展，并且神经炎症会加重抑郁症状[15—16]。可见心理压力会引起一系列的炎症反应从而导致抑郁症状加重。鉴于此，可通过减轻源头心理压力抑制患者炎症反应，从而缓解抑郁症状[17]。

2 抑郁症的治疗

由于抑郁症是多种因素相互作用所导致，多种疗法协同作用可提高疗效，较大程度缓解症状，但药物治疗仍是其最主要的治疗方法，此外也有新兴的物理疗法等。

2.1 药物治疗

2.1.1 三环类抗抑郁药物（tricyclic antidepressive agents，TCA）

TCA 是一类常用抗抑郁药物，其中阿米替林（amitriptyline）被广泛用于治疗抑郁症。阿米替林通

过抑制 5- 羟色胺及去甲肾上腺素的再摄取，提高突触间隙中 5- 羟色胺及去甲肾上腺素浓度，缓解抑郁症状。由于 TCA 的确切作用机制尚不确定，且该药有许多不良反应，如视力模糊、便秘、排尿困难、口干、谵妄、眩晕及镇静等，过量用药可能危及生命[18—19]，故 TCA 现被用作抑郁症二线治疗。

2.1.2 选择性 5- 羟色胺再摄取抑制药（selective serotonin reuptake inhibitors，SSRI）和 5- 羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂（serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors，SNRI）

SSRI 是一类抗抑郁药物的总称，亦是抑郁症、焦虑症（anxiety disorder）、强迫症（obsessive-compulsive disorder）及神经性厌食症（anorexia nervosa）的常用一线治疗药物。SSRI 通过抑制神经突触细胞对神经递质 5- 羟色胺的再吸收，以增加细胞外可与突触后受体结合的 5- 羟色胺。SNRI 通过阻断去甲肾上腺素转运体的作用，抑制神经元突触前膜对去甲肾上腺素的再摄取，从而升高细胞外去甲肾上腺素水平，增加肾上腺素能的神经传递，且耐受性更好[20]。

帕罗西汀（paroxetine）属于 SSRI，在临床中常用。帕罗西汀的主要靶点是 5- 羟色胺转运体。5- 羟色胺转运体是一种单胺转运蛋白，也是许多精神活性药物的作用靶点，其可将 5- 羟色胺从突触间隙转运回突触前神经元。与其他抗抑郁药物相比，帕罗西汀与其中心位点亲和力最高，并以此来发挥作用，治疗抑郁症和焦虑症，且安全性优于 TCA[21]。已有研究表明，接受 SSRI 后，MDD 成年患者背外侧前额叶皮层灰质体积增加，且与抑郁症状改善有关[22]。该结论与前文提及抑郁症患者大脑结构、功能改变相对应，但两者之间的具体关系仍未知。

2.1.3 氯胺酮（ketamine）及其异构体

氯胺酮对抑郁症的作用在很多年前便开始研究，对于难治性重度抑郁障碍（treatment-refractory depression，TRD）患者，单次静脉输入低剂量氯胺酮后，患者的抑郁症状显著减轻[23]。γ- 氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）能系统与抑郁症的发展密切相关。GABA 能神经元是广泛分布于大脑皮质、海马、小脑和黑质的中间神经元，在调节情绪、认知功能方面发挥重要作用。GABA 受体分为离子型受体（GABAA、GABAC 受体）和代谢型受体（GABAB 受体）两大类，其中 GABAA 受体在 CNS 中发挥重要作用。

Ren 等[24] 研究发现，GABA 缺陷 γ2 亚基杂合子小鼠具有抑郁表现，且 NMDAR 和 α- 氨基 -3- 羟基 -5- 甲基 -4- 异噁唑丙酸受体减少，内侧前额叶及海马内谷氨酸能突触的功能降低；氯胺酮治疗可使模型小鼠的谷氨酸受体水平和突触功能迅速恢复正常，并使 GABA 能缺陷部分恢复正常。还有学者发现，氯胺酮具有快速、持久的抗抑郁作用，其机制与血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）- 胎肝激酶 -1 及脑源性神经营养因子（brain derived neurotrophic factor，BDNF）- 原肌球蛋白受体激酶 B 信号通路有关；此外，氯胺酮还可增加前额皮质和海马区 BDNF 及 VEGF 表达量[25]，而 SSRI 和 TCA 并未表现出该作用。由于氯胺酮存在药物依赖问题及精神分裂症（schizophrenia）等严重不良反应，故其作为抗抑郁药物使用受到限制，目前除氯胺酮之外，氯胺酮异构体作为新一代抗抑郁药物亦有相关研究展开。

氯胺酮异构体艾司氯胺酮（esketamine）已被用于治疗 MDD。从现有的临床证据可知，亚麻醉剂量的艾司氯胺酮不会损害抑郁症患者的认知功能，并能改善 MATRICS 成套神经认知测试中处理速度维度；更重要的是，低剂量艾司氯胺酮辅助口服抗抑郁药物治疗能产生短暂的抗自杀效应[26—27]。

2.1.4 益生菌辅助治疗

肠道作为“第二大脑”，通过肠脑轴（gut-brain axis，GBA）构成大脑与肠道的双向沟通，其中肠道微生物群可以影响大脑功能，如行为、食欲调节及 5-

羟色胺代谢等。动物试验显示，肠道微生物对焦虑样行为起重要作用，可能通过神经、内分泌及免疫等途径影响大脑功能和行为，但其具体作用机制目前尚不清楚[28]。益生菌能显著改善抑郁症模型大鼠抑郁样行为，提示肠道微生物或能通过 GBA 改善抑郁症状[29—30]。另有临床研究证实，与安慰剂相比，补充益生菌能改善 MDD 患者贝克抑郁自评量表得分[31]。

2.2 心理社会干预

Hamdani 等[32]通过分析发现，药物与心理治疗结合能够更好地改善抑郁症状。心理干预能够使患者的不良情绪得到改善。心理干预可作为抑郁症的辅助治疗，提升睡眠及生活质量，缓解不良情绪[33]。

2.3 其他疗法

重复经颅磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation，rTMS）是目前新兴的物理疗法。一项随机双盲对照试验显示，与假手术组相比，虽然组间疗效无统计学差异，但 rTMS 治疗能减轻抑郁症严重程度。提示 rTMS 治疗青少年 TRD 是可行、可耐受和安全的[34]。Hayasaka 等[35]发现，经左前额叶高频 rTMS 后，MDD 患者海马及杏仁核的体积、结构变化，提示高频左前额叶 rTMS 在诱导内侧颞结构、体积变化方面具有潜力，或能有效治疗抑郁症。

3 结语

近些年，现代工业高速发展，使得人们的生活方式、生活环境产生极大改变，导致抑郁症的发病率呈日益增长趋势。抑郁症患者会出现情绪低落、思维迟缓及意志行为减少等，且该病易反复发作。本文对现有的治疗途径及主要治疗药物作简要总结，发现治疗途径正在逐步变多，治疗效果随之提升，但抑郁症目前仍无法被完全治愈。随着新的靶点及机制被发现，相应药物也将随之问世，有望进一步改善抑郁症患者病情，提高治愈的可能。

参考文献：

[1] 姜岩琳. 抑郁症与其他系统之间关系的研究进展[J]. 中国医学创新, 2022, 19(1): 179-183.

[2] 于泽芳, 范理菊, 尹晓玉. 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] Ren Z, Luo Y, Zheng X, *et al.* Adverse childhood experiences from family and society contribute to increased risk of depressive symptoms and cognitive impairment: a cross-sectional study[J]. Gen Psychiatr, 2023, 36(4): e101039.

[4] Azadmarzabadi E, Haghighatfard A, Mohammadi A. Low resilience to stress is associated with candidate gene expression alterations in the dopaminergic signalling pathway[J]. Psychogeriatrics, 2018, 18(3): 190-201.

[5] 李声. 抑郁症的表观学遗传改变的研究进展[J]. 解剖学研究, 2021, 43(3): 272-276.

[6] Enneking V, Krüssel P, Zaremba D, *et al*. Social anhedonia in major depressive disorder: a symptom-specific neuroimaging approach[J]. Neuropsychopharmacology, 2019, 44(5): 883-889.

[7] Redlich R, Opel N, Bürger C, *et al*. The Limbic system in youth depression: brain structural and functional alterations in adolescent in-patients with severe depression[J]. Neuropsychopharmacology, 2018, 43(3): 546-554.

[8] Hu JH, Zhou DD, Ma LL, *et al*. A resting-state electroencephalographic microstates study in depressed adolescents with non-suicidal self-injury[J]. J Psychiatr Res, 2023, 165: 264-272.

[9] He Y, Yu Q, Yang T, *et al*. Abnormalities in electroencephalographic microstates among adolescents with first episode major depressive disorder[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 775156.

[10] Bhatt S, Devadoss T, Manjula SN, *et al*. 5-HT_3 receptor antagonism a potential therapeutic approach for the treatment of depression and other disorders[J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(9): 1545-1559.

[11] Chestnykh D, Graßl F, Pfeifer C, *et al*. Behavioural effects of APH199, a selective dopamine D4 receptor agonist, in animal models[J]. Psychopharmacology(Berl), 2023, 240(4): 1011-1031.

[12] Li SJ, Lo YC, Tseng HY, *et al*. Nucleus accumbens deep brain stimulation improves depressive-like behaviors through BDNF-mediated alterations in brain functional connectivity of dopaminergic pathway[J]. Neurobiol Stress, 2023, 26: 100566.

[13] Sambo DO, Lebowitz JJ, Khoshbouei H. The sigma-1 receptor as a regulator of dopamine neurotransmission: a potential therapeutic target for methamphetamine addiction[J]. Pharmacol Ther, 2018, 186: 152-167.

[14] Ren P, Wang J, Li N, *et al*. Sigma-1 receptors in depression: mechanism and therapeutic development[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 925879.
[15] Kitaoka S. Inflammation in the brain and periphery found in animal models of depression and its behavioral relevance[J]. J Pharmacol Sci, 2022, 148(2): 262-266.
[16] Kim Il-Bin, Lee JH, Park SC. The relationship between stress, inflammation, and depression[J]. Biomedicines, 2022, 10(8): 1929.
[17] Jackson J, Farr M, Birnie K, *et al*. Preventing male suicide through a psychosocial intervention that provides psychological support and tackles financial difficulties: a mixed method evaluation[J]. Bio Med Central Psychiatry, 2022, 22(1): 333.
[18] Brueckle MS, Thomas ET, Seide SE, *et al*. Amitriptyline's anticholinergic adverse drug reactions – a systematic multiple-indication review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2023, 18(4): e0284168.
[19] Jørgensen CK, Juul S, Siddiqui F, *et al*. Tricyclic antidepressants versus 'active placebo', placebo, or no intervention for adults with major depressive disorder: a protocol for a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Syst Rev, 2021, 12(1): 57.
[20] Gacoin M, Ben Hamed S. Fluoxetine degrades luminance perceptual thresholds while enhancing motivation and reward sensitivity[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1103999.
[21] Kowalska M, Nowaczyk J, Fijałkowski Ł, *et al*. Paroxetine – overview of the molecular mechanisms of action[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1662.
[22] Lee KH, Shin J, Lee J, *et al*. Measures of connectivity and dorsolateral prefrontal cortex volumes and depressive symptoms following treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in adolescents[J]. J Am Med Assoc Network Open, 2023, 6(8): e2327331.
[23] Murrough JW. Ketamine for depression: an update[J]. Biol Psychiatry, 2016, 80(6): 416-418.
[24] Ren Z, Pribiag H, Jefferson SJ, *et al*. Bidirectional homeostatic regulation of a depression-related brain state by γ-aminobutyric acidergic deficits and ketamine treatment[J]. Biol Psychiatry, 2016, 80(6): 457-468.
[25] Deyama S. Elucidation of the mechanisms underlying the rapid antidepressant actions of ketamine and search for possible candidates for novel rapid-acting antidepressants[J]. Yakugaku Zasshi, 2023, 143(9): 713-720.
[26] Lan X, Wang C, Zhang F, *et al*. Short-term cognitive efects of repeated-dose esketamine in adolescents with major depressive disorder and suicidal ideation: a randomized controlled trial[J]. Child Adolesc Psychiatry Ment Health, 2023, 17(1): 108.
[27] Lan X, Wang C, Zhang F, *et al*. Efficacy of repeated intravenous esketamine in adolescents with anxious versus non-anxious depression[J]. Gen Psychiat, 2023, 36(3): e101007.
[28] Martins-Silva T, Salatino-Oliveira A, Genro JP, *et al*. Host genetics influences the relationship between the gut microbiome and psychiatric disorders[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, 106: 110153.
[29] Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, *et al*. Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet[J]. Psychoneuroendocrinology, 2017, 79: 40-48.
[30] He Q, Si C, Sun Z, *et al*. The intervention of prebiotics on depression via the gut-brain axis[J]. Molecules, 2022, 27(12): 3671.
[31] Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, *et al*. Effect of probiotic and prebiotic *vs* placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: a randomized clinical trial[J]. Clin Nutr, 2019, 38(2): 522-528.
[32] Hamdani SU, Huma ZE, Zafar SW, *et al*. Effectiveness of relaxation techniques as an active ingredient of psychological interventions' to reduce distress, anxiety and depression in adolescents: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Ment Health Syst, 2022, 16(1): 31.
[33] 张立静, 牛静, 侯静静, 等. 心理护理干预在抑郁症患者中的应用效果观察[J]. 当代护士(下旬刊), 2022, 29(5): 132-135.
[34] Croarkin PE, Elmaadawi AZ, Aaronson ST, *et al*. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adolescents: a double-blind, randomized, sham-controlled trial[J]. Neuropsychopharmacology, 2021, 46(2): 462-469.
[35] Hayasaka S, Nakamura M, Noda Y, *et al*. Lateralized hippocampal volume increase following high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2017, 71(11): 747-758.

（编辑：王　佳）