

• 综述 •

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的研究进展

范 毅

天津市公安局安康医院, 天津 300240

摘 要: 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 类药物始用于 20 世纪 80 年代, 因其具有对 5-羟色胺 (5-HT) 选择性高, 对其他递质影响小, 尤其对心血管系统和胆碱能作用较少, 而半衰期普遍较长, 患者依从性较好等优点, 逐渐受到医患青睐, 成为目前治疗抑郁症的一线药物, 在临床上使用最为广泛, 已占据世界抗抑郁药市场一半以上的份额。截至 2008 年底有 8 种畅销抗抑郁药销售额合计超过全球抗抑郁药市场的 80%, 而 SSRIs 类药物包揽了前 4 名。然而, 我国的抗抑郁药市场长期以来发展速度较为缓慢。为尽快提升我国抑郁症人群治疗水平, 充分开发抗抑郁药物市场, 对 SSRIs 类药物的研究进展进行综述, 以期临床医师提供更详尽的、前沿的一手资料, 从而更好地满足广大患者的临床需要。

关键词: 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs); 抗抑郁药; 抑郁症

中图分类号: R971.43

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2012)02-0126-04

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 类药物始用于 20 世纪 80 年代, 因其具有对 5-羟色胺 (5-HT) 选择性高, 对其他递质影响小, 尤其是心血管系统和胆碱能作用较少, 半衰期普遍较长, 患者依从性较好等优点, 逐渐受到医患青睐, 成为目前治疗抑郁症的一线药物^[1], 在临床使用最为广泛, 已占据世界抗抑郁药市场一半以上的份额^[2]。截至 2008 年底全球抗抑郁药总销售额已达 190 亿美元, 其中 8 种畅销抗抑郁药销售额合计超过全球抗抑郁药市场的 80%, 而 SSRIs 类药物包揽了前 4 名。与此同时, 我国的抗抑郁药市场长期以来发展速度较为缓慢, 据统计, 2001 年我国抗抑郁药市场规模仅为 10~12 亿人民币, 而截至 2009 年, 经过 8 年的时间发展也只有不到 50 亿元人民币的规模^[3]。为尽快提升我国抑郁症人群治疗水平, 充分开发抗抑郁药物市场, 本文对 SSRIs 类药物的研究进展进行综述。

1 SSRIs 类药物的出现及作用机制

1.1 抗抑郁药应用简史^[4]

自从 20 世纪 50 年代初期偶然发现抗结核药单胺氧化酶抑制剂 (MAOI) 异丙异烟肼具有提高患者情绪的作用后, 开始了抑郁症的药物治疗, 到 20 世纪 50 年代后期, 第一个三环类抗抑郁药 (TCA) 丙咪嗪的发现, 成为其后 50~80 年代全球范围内抑郁症治疗的一线用药, MAOIs 与 TCAs 也被合称为

第一代抗抑郁药或典型抗抑郁药。典型抗抑郁药的发现不仅对临床精神科具有重要影响, 而且也促使研究者们通过深入探讨它们的药理机制, 来反向推测抑郁症的病因, 在此基础上逐渐开发了选择性更强的第二代抗抑郁药或称为非典型性抗抑郁药, 其中 SSRIs 一经面世, 就迅速成为当今抗抑郁治疗的首选用药^[5], 目前全球 50% 以上抗抑郁药处方是 SSRIs。

1.2 作用机制^[6]

由于抑郁症病因至今未明, 有假说强调 5-HT 活性失调在抑郁和焦虑病理生理中起重要作用, 抑制摄取使突触间隙单胺水平升高, 可作为重要治疗手段。而一般认为 SSRIs 类药物对突触前膜的 5-HT 运载体再摄取进行选择性地抑制, 使突触间隙 5-HT 水平升高, 从而达到治疗目的。在不同的 5-HT 通路中中介不同的中枢神经功能, SSRIs 的治疗作用可能由不同通路、不同脑区和受体亚型中介: ①中脑缝际前额叶皮层通路 5-HT 神经传导脱抑制, 中介抗抑郁作用; ②中脑缝际基底节通路脱抑制, 中介强迫症治疗; ③中脑缝际边缘皮层和海马通路脱抑制, 中介焦虑、惊恐障碍治疗; ④中脑缝际下丘脑通路脱抑制, 中介贪食症治疗。

2 SSRIs 类抗抑郁药的共同特点^[7-9]

SSRIs 类药物有许多共同之处, 如作用位点相对单一, 安全性高, 不良反应相对较少、耐受性好、

口服易吸收、不受食物影响、易通过血脑屏障(BBB)进入中枢神经系统,生物利用度高。

半衰期长、作用时间稳定,可每日给药一次,可用于治疗顽固性的或对 TCAs 疗效不佳的重度抑郁症和强迫症患者,对伴有焦虑的抑郁症患者疗效均优于 TCAs,对伴躯体疾病的患者或老年、青少年应用时比 TCAs 更安全,通过维持治疗,有预防恶化、复发的作用。

安全性高,主要是因为它们选择性强,胆碱能副作用小,一般只有恶心、呕吐、消化不良、出汗、眩晕、嗜睡、震颤、睡眠障碍、焦虑不安、尿潴留、性功能障碍等,其中心血管系统综合征、过敏反应、自杀观念和锥体外系反应等很少见,罕见的不良反应有癫痫发作、锥体外系反应、低钠血症、抗利尿激素效应、溢乳等。最近发现 SSRIs 可能增加青少年患者的自杀倾向^[2],一些青少年患者服药后变得容易冲动、做事不计后果。另有研究表明^[10],孕妇妊娠后期继续服用 SSRIs 可增加新生儿发生持续性肺动脉高压的风险,此种症状会造成肺部血液流动不畅,进而导致身体组织缺氧。值得注意的是 SSRIs 不能与单胺氧化酶抑制剂(MAOI)合用,需用 MAOI 时,至少应停用 SSRIs 2 周以上,以免出现 5-HT 综合征(表现为高热、僵硬、肌阵挛,甚至谵妄和昏迷等)^[11]。

一种 SSRIs 对患者无效时,另一种可能仍然有效,但 SSRIs 还有起效慢的缺点,用药后 4~6 周才产生明显效应,如氟西汀要服用 4 周才达到稳态血药浓度。

3 SSRIs 类抗抑郁药各自特性

3.1 氟西汀(fluoxetine)^[12]

为二环类化合物,1988 年在美国上市,是第一个 SSRIs。药效与 TCA 相似,但其抗胆碱能作用和心血管方面不良反应均比 TCA 轻微,特别适合体衰患者及老年人。氟西汀能显著改善抑郁症患者的精神运动性抑制和无力、疲乏,除用于各种抑郁症外,还可用于强迫症、恐惧症等的治疗,由于氟西汀不会引起体质量增加,能有效治疗神经性贪食和暴食发作,该药治疗对伴抑郁的中学生网络成瘾症及伴发心血管症状的抑郁疗效较好。由于氟西汀起效较慢,因此不适用于严重抑郁症患者,此外,氟西汀还有一定的精神振奋作用,也可能导致一些病人的焦虑、激越和失眠,所以对精神亢奋患者应避免使用。该药用法为 20~60 mg/d,最大剂量可达 80

mg/d,早餐后服用,但大剂量时易出现不良反应,老年人应适当减量。其血浆 $t_{1/2}$ 为 7~15 d,达稳态时间较长,一般在用药一周后逐步,2~4 周可有明显改善。其不良反应主要为消化系统症状,如恶心、呕吐等,其他如静坐不能、头晕头痛、失眠、乏力、皮疹等程度均较轻,另外还可能使某些病人的性功能减退加重。

3.2 帕罗西汀(paroxetine)^[13]

化学结构属于苯基哌啶类化合物,具有亲脂性,可广泛分布在各种组织和器官(包括中枢神经系统)。帕罗西汀在 SSRIs 中抑制 5-HT 再摄取的能力最强,而从阻断去甲肾上腺素(NE)回收的绝对强度来看,由强到弱依次为帕罗西汀、氟西汀、舍曲林、氟伏沙明和西酞普兰,因此帕罗西汀也是 5-HT 和 NE 双回收阻断剂,对于双相抑郁的患者,帕罗西汀联合锂盐治疗,耐受性好、转躁率低,还有抗胆碱能作用,能迅速改善焦虑和失眠,尤其适用于伴有焦虑症状的抑郁症及反应性抑郁症患者,帕罗西汀在老年人中血药浓度比年轻人高 78%,偶有发生谵妄^[14]。帕罗西汀起效较快,对其他抗抑郁药无效的患者,用此药还可能有效。用法为每日早餐时顿服,每次 20 mg,2~3 周后酌情每次 10 mg 递增,最大剂量为 50 mg/d,帕罗西汀可在胃肠道完全吸收,不受食物或合并使用抗酸药物的影响。老年和有较重心肝肾疾病的患者应采用低剂量。常见不良反应为恶心、头痛、嗜睡、口干、体质量增加、性功能障碍及多汗等。帕罗西汀已经通过美国食品和药品管理局(FDA)批准,扩大治疗范围用于广泛性焦虑症、惊恐障碍、强迫症^[15-16]、社交焦虑症、创伤后应激障碍等焦虑性疾病的治疗。FDA 最近指出,孕妇妊娠初期持续服用帕罗西汀可能增加新生儿患心脏病的风险^[2]。

3.3 氟伏沙明(flvoxamine)^[17]

在 SSRIs 中阻断 5-HT 回收强度由强到弱依次为帕罗西汀、舍曲林、氟西汀、西酞普兰和氟伏沙明,由于氟伏沙明阻断 5-HT 回收最弱,所以氟伏沙明通常需较高剂量才能起效(100 mg/d 以上)。另一方面,氟伏沙明激动多巴胺(DA)神经元突触前膜上 5-HT_{2A} 受体,抑制 DA 释放,改善妄想,故对妄想性抑郁有效。其对 NA 及 DA 的影响较弱,故无明显兴奋、镇静及抗组胺作用。临床经验显示,它能有效治疗各种类型的抑郁症,且有报道认为它可能是 SSRIs 中对强迫症疗效最好的药物,并能有

效治疗社交焦虑症、惊恐障碍、身体变形障碍等。氟伏沙明通过阻断 5-HT 重吸收而增加 5-HT, 可有效预防自杀倾向。由于其作用温和, 所以超剂量时相对安全, 适用于儿童及青少年患者, 是治疗有自杀倾向抑郁症患者的首选药物^[14]。血浆 $t_{1/2}$ 为 15 h, 起始剂量推荐为 50~100 mg/d, 晚间顿服, 可逐渐加量, 常规剂量为 100 mg/d, 超过 150 mg/d 时, 可分次服用。治疗强迫症的剂量为 100~300 mg/d。本药不良反应轻, 常见有恶心、困倦、口干、变态反应等, 但在连续应用 2~3 周后逐渐消失, 氟伏沙明在 SSRIs 中最少引起性功能障碍, 但偶尔可引起肝药酶增高和心脏方面的不良反应(心动过缓、低血压等)。汪玫等^[18]报道氟伏沙明导致中腹型肥胖和高胆固醇血症发病率增加。

3.4 舍曲林 (sertraline) ^[19]

舍曲林选择性抑制 5-HT 再摄取作用为氟西汀的 5 倍, 还可较强地增加多巴胺的释放, 对突触后膜 5-HT 受体和肾上腺素受体均无影响, 因此它较少引起帕金森综合征、泌乳素增加、疲乏和体质量增加。能改善患者的认知能力和注意力障碍, 适用于女性患者(孕妇除外)、产后抑郁症患者和老年抑郁症患者^[20], 对抑郁症和强迫症疗效肯定。目前认为舍曲林对不稳定心绞痛或最近心肌梗死的抑郁病人的心脏功能无不良影响^[14], 对抑郁有中度改善。但舍曲林可能引起激动, 使精神病性抑郁症恶化。舍曲林的血浆 $t_{1/2}$ 为 22~36 h, 服药后 6~8 h 血药浓度达峰值, 起始剂量为 50 mg/d, 早晨一次或晚上一次顿服, 食物不影响其吸收, 若疗效不理想, 可缓慢递增, 每次增加 50 mg, 最大可增至 200 mg/d, 一般约 7 d 见效, 完全的疗效则在服药后 2~4 周才显现, 强迫症疗效的出现则可能需要更长时间。不良反应较轻, 较常见的有恶心、腹泻等胃肠道症状和性功能障碍, 其他如口干、头痛、头晕、失眠、疲乏等较少见, 用药时间较长时, 不良反应可能反而减少。

3.5 西酞普兰 (citalopram) ^[21]

西酞普兰在丹麦研发, 1999 年在我国上市。与同类药物相比, 对 5-HT 再摄取有较强抑制作用, 选择性更高, 对其他神经递质及其受体的影响较小, 不影响认知功能和精神运动性行为, 故常用于老年患者^[22], 由于西酞普兰是对肝脏 CYP450 酶影响最小的 SSRIs, 因此几乎没有药物配伍禁忌, 尤其适用于躯体疾病伴发抑郁症^[3], 且需合用多种药物者,

如中风后抑郁、心肌梗死后抑郁患者。西酞普兰联合非典型抗精神病药物(如奥氮平)治疗精神病性抑郁特别有效; 联合雌激素替代治疗更年期和绝经后抑郁患者的抑郁症状、焦虑、躯体不适主诉能有显著改善作用^[14], 但对于有自杀倾向的患者, 西酞普兰比其他 SSRIs 过量致死的可能性更大, 不宜应用。本药的血浆 $t_{1/2}$ 为 33 h, 起始量为 20 mg/d, 早晨一次顿服, 最高剂量可达 60 mg/d。不良反应与其他 SSRIs 相似, 但较少且短暂, 常见有多汗、恶心、口干、性功能障碍、头痛和睡眠障碍等。

3.6 艾司西酞普兰 (escitalopram) ^[23-24]

研究表明, 西酞普兰选择性抑制 5-HT 再摄取的有效成分是 S-对映体, 而其 R-对映体治疗作用甚微, 因此, 作为左旋异构体的西酞普兰——艾司西酞普兰已被开发成一种新药并应用于临床。其具有高度选择性, 对 5-HT 的再摄取抑制能力是外消旋体西酞普兰的 2 倍, 是右旋异构体的 100 倍, 且具有较低的抑制肾上腺素和多巴胺受体的活性, 该药的抗抑郁作用在治疗早期就有效, 临床用于重性抑郁症(MDD)^[25-28]和广泛性焦虑障碍(GAD)^[29-30]治疗。与西酞普兰相比, 艾司西酞普兰 $t_{1/2}$ 稍短, 为 27~32 h, 蛋白结合率较低(56%), 起始剂量 10 mg/d, 早晨或晚上顿服, 一周后可增至 20 mg/d, 其疗效与马普替林疗效相当, 但起效更快^[31]。其不良反应主要有恶心、呕吐、头晕头痛、出汗、嗜睡、激素分泌紊乱、性功能失调等。

4 结语

SSRIs 类抗抑郁药不论是在各类抑郁症的治疗上, 还是在各种精神、心理障碍以及身心疾病的治疗上, 都凸显了越来越广泛、有效的应用前景, SSRIs 类的 5 种传统药物与一种异构药物根本性的作用机制虽然相同, 但各自存在偏重的优点与不足, 反映到临床的应用上也就各有不同, 掌握好每种药物的优缺点, 才能更好的对患者进行治疗, 帮助他们重新融入社会。

参考文献

- [1] 邹敏, 陈岷, 徐义. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂不良反应回顾性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(7): 619-620.
- [2] 田玲. 抗抑郁药物临床应用进展 [J]. 中国医药技术经济与管理, 2009, 3(9): 53-59.
- [3] 徐铮奎. 我国抗抑郁药物市场分析 [J]. 中国制药信息, 2009, 25(12): 36-38.

- [4] 童晓欣, 童萼塘. 抗抑郁药历史与研究进展 [J]. 医药导报, 2009, 28(2): 135-139.
- [5] 沈渔邨. 精神病学 [M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [6] 张继志, 吉中孚. 精神药物的合理应用 [M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [7] 侯霖, 李彦华, 王景俊. 抗抑郁药的研究新进展 [J]. 医学综述, 2007, 13(19): 1511-1512.
- [8] 王晓琴, 何明华, 王勤. 抗抑郁药物发展综述 [J]. 首都医药, 2007, 11: 33-34.
- [9] 安震. 抗抑郁药物的作用特点与临床应用 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2008, 29(14): 1749-1751.
- [10] FDA. *Public Health Advisory* [EB/OL]. (2006-07-19) [2011-10-21]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm051760.htm>.
- [11] Speiser Z, Fine T, Litnietksv L, et al. Differential behavioral syndrome evoked in the rats after multiple doses of SSRI fluoxetine with selective MAO inhibitors rasagiline or selegiline [J]. *J Neural Transm*, 2008, 115(1): 107-116.
- [12] 常毓璞. 氟西汀的临床应用 [J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(8): 115-116.
- [13] 龙飞, 耿丽萍. 帕罗西汀在临床中的应用 [J]. 中国社区医师, 2009, 11(22): 3.
- [14] 陈丽娟, 卓志明, 庄华. 新型抗抑郁药的机制与应用的临床分析 [J]. 中国民康医学, 2008, 20(15): 1764-1765.
- [15] 胡忠心, 曹天忠. 帕罗西汀用于强迫障碍的疗效分析 [J]. 丹东医药, 2008, 1: 21-22.
- [16] 宋思佳, 王松梅, 李守春, 等. 帕罗西汀单用与帕罗西汀合并喹硫平对强迫症疗效的对照研究 [J]. 精神医学杂志, 2007, 20(5): 289-290.
- [17] Westenbergh G M, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and antidepressants [J]. *In J Clin Pract*, 2006, 60(4): 482-491.
- [18] 汪玫, 瞿金涛. 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂不良反应的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(14): 2656-2658.
- [19] 喻东山. 舍曲林在精神疾病中的应用 [J]. 医学研究生学报, 2009, 22(4): 434-437.
- [20] 张玉琦, 李桂林, 刘朝军, 等. 舍曲林治疗老年抑郁症随访观察 [J]. 临床精神医学杂志, 2008, 18(1): 59-60.
- [21] 董晓茹, 武晓杰, 张淑琴, 等. 西酞普兰治疗抑郁症的临床疗效研究 [J]. 中国实用医药, 2009, 4(24): 139-40.
- [22] 石少波, 管洁, 张洪梅. 西酞普兰治疗老年抑郁症的疗效对比观察 [J]. 四川精神卫生, 2008, 21(1): 33-34.
- [23] 刘珊, 田博. 艾司西酞普兰治疗抑郁症对照研究 [J]. 精神医学杂志, 2008, 21(4): 271-272.
- [24] 乔颖, 黄继忠. 艾司西酞普兰治疗抑郁症临床疗效研究进展 [J]. 国际精神病学杂志, 2008, 35(3): 179-182.
- [25] Baldwin D S, Cooper J A, Huusom A. A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2006, 21(3): 159-169.
- [26] Iancon C, Sapin C, Notel I, et al. Comparison of escitalopram and citalopram in outpatients with severe major depressive disorder: A prospective, naturalistic, 8-week study [J]. *Int J Psychiatry Clin Practice*, 2006, 10(2): 131-137.
- [27] Boulenger J P, Huusom A K T, Florea I, et al. A comparative study of the efficacy of long term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients [J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(7): 1331-1341.
- [28] Kornstein S G, Bole A, Li D, et al. Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(11): 1767-1775.
- [29] 朱丽玉, 钟天平. 艾司西酞普兰治疗广泛性焦虑的疗效 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(23): 4041-4042.
- [30] Allgulander C, Florea I, Huusom A K. Prevention of relapse in generalised anxiety disorder by escitalopram treatment [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2006, 9(5): 495-505.
- [31] 张富, 毛庆娟, 施万平, 等. 艾司西酞普兰治疗抑郁症对照研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2008, 18(1): 49-50.