

青少年抑郁症使用抗抑郁药物的临床进展

行浩然, 张曦, 张盈盈, 鲍天昊

(昆明医科大学附属精神卫生中心/云南省精神病医院科教部, 云南昆明 650224)

[摘要] 青少年抑郁症患者相较于成年抑郁症患者, 具有更高的发病率、较差的生活质量和治疗效果。国际指南普遍推荐轻度青少年抑郁症优先考虑心理治疗, 对于中重度患者, 抗抑郁药物联合心理治疗是1种可行的选择, 如何选择适合的抗抑郁药物仍然是待解决的难题。抗抑郁药物存在一系列副作用, 包括睡眠障碍、锥体外系反应和消化道反应等, 为了减轻这些副作用并提高临床疗效, 个体化的治疗方案至关重要。总结了青少年抑郁症的发病机制、抗抑郁药物的药代动力学和副作用, 以及2013~2023年针对青少年抑郁症患者的用药指南, 并针对青少年抑郁症患者药物治疗方案提出科学建议。

[关键词] 青少年; 抑郁症; 抗抑郁药物; 药代动力学; 疗效; 副作用

[中图分类号] R749.053 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)07-0168-09

Advancements in the Clinical Use of Antidepressants for Adolescent Depression

XING Haoran, ZHANG Xi, ZHANG Yingying, BAO Tianhao

(The Mental Health Center Affiliated to Kunming Medical University/ Science and Education Department, The Mental Hospital of Yunnan, Kunming Yunnan 650224, China)

[Abstract] Compared with adult patients with depression, adolescents with depression have a higher incidence rate, poorer quality of life and poorer treatment effects. International guidelines generally recommend giving priority to psychological treatment for mild adolescent depression. For moderate to severe patients, antidepressant drugs combined with psychotherapy are a feasible option. How to choose suitable antidepressant drugs is still a problem to be solved. Antidepressant drugs have a series of side effects, including sleep disorders, extrapyramidal reactions, and gastrointestinal reactions. In order to reduce these side effects and improve clinical efficacy, individualized treatment plans are crucial. This article summarizes the pathogenesis of adolescent depression, the pharmacokinetics and side effects of antidepressant drugs, as well as the medication guidelines for adolescent patients with depression from 2013 to 2023, and provides scientific suggestions for drug treatment options for adolescent patients with depression.

[Key words] Adolescent; Depression; Antidepressive agents; Pharmacokinetics; Efficacy; Side effects

抑郁症是1种具有心境抑郁、思维障碍、精神活动障碍、认知障碍和躯体症状等多重特征的综合性疾病, 青少年时期是抑郁症发病的重要时

期^[1]。据统计, 在全球10~19岁的青少年中, 患抑郁症的风险高达34%, 其中来自亚洲、中东以及非洲的女性青少年群体的抑郁症患病风险最

[收稿日期] 2023-11-16

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82160269; 82160272); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目(202101AY070001-033; 202201AY070001-212); 云南省教育厅科学研究基金研究生项目(2024Y248); “春城计划”高层次人才培养计划春城拔尖人才专项(C201914016); 昆明医科大学研究生创新基金资助项目(2024S136)

[作者简介] 行浩然(2000~), 男, 山西临汾人, 在读硕士研究生, 主要从事抑郁症、精神分裂症研究工作。

[通信作者] 鲍天昊, E-mail: baotianhao@126.com

高^[2]。在美国, 约有 20% 的青少年在 18 岁时患上抑郁症。青少年抑郁症患者生活质量更差, 社会功能损伤更严重, 给个人、家庭甚至社会带来沉重的负担^[3]。青少年抑郁症还会增加成年期患焦虑症的风险, 对青少年抑郁症患者的早期干预可能会减轻疾病带来的长期负担^[4]。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 是治疗中重度青少年抑郁症的一线药物^[5]。然而, 青少年抑郁症患者如何具体地选择药物以及个体化的治疗相当重要。本综述针对青少年抑郁症的发病机制、2013~2023 年各类针对青少年抑郁症患者的用药指南、抗抑郁药物药代动力学及副作用、青少年抑郁症抗抑郁药物的疗效进行了总结与归纳, 并针对青少年抑郁症患者的药物治疗方案提出科学建议。

1 青少年抑郁症发病机制

抑郁症是 1 个多因素共同导致的疾病, 其发生和发展涉及到许多不同的系统。目前抑郁症的机制假说主要有单胺类神经递质耗竭假说、神经可塑性假说、下丘脑-垂体-肾上腺轴假说、炎症假说和肠道微生物群假说^[6]。单胺类神经递质如 5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺、 γ -氨基丁酸、乙酰胆碱和谷氨酸的分泌不足或功能障碍与抑郁症的发病有直接的关系^[7]。神经可塑性是神经元水平上的生长和适应, 环境压力引起的炎症和下丘脑-垂体-肾上腺轴功能障碍可能影响神经可塑性过程^[8]。神经发生是大脑中多能干细胞产生新神经元的过程, 神经发生由脑源性神经营养因子等调节蛋白控制, 在抑郁症患者中, 脑源性神经营养因子减少, 神经可塑性与神经再生能力的缺乏或减少可能导致抑郁症^[9]。下丘脑-垂体-肾上腺轴的亢进, 表现为皮质醇、促肾上腺皮质激素和促肾上腺皮质激素释放激素的分泌增加, 已被证实引发抑郁发作中起重要作用^[10]。炎症反应通过影响单胺类神经递质的产生、导致神经发育障碍、影响肠道菌群平衡等机制促进抑郁症的发生发展^[7]。肠道菌群组成的改变可以增加肠道屏障的通透性, 激活全身炎症和免疫反应, 调节单胺类神经递质的释放, 改变下丘脑-垂体-肾上腺轴的活性和功能, 通过这些作用参与抑郁症的发生^[10]。流行病学强有力的证据表明, 基因影响着抑郁症的发展, 抑郁症患者的一级亲属患抑郁症的风险是没有一级亲属诊断为抑郁症的患者的 3 倍^[11]。抑郁症患病率具有性别差异, 1 项来

自中国的流行病学研究显示, 女性在一生中的任何阶段, 抑郁症的患病率均高于男性^[12]。内分泌系统方面, 生长激素、皮质醇、甲状腺激素水平异常与抑郁症的发生有关^[13]。脑部结构方面, 负责调节应激反应的脑区域(如海马体)的结构变化可能是导致抑郁症发生的病理生理基础^[14]。受体方面, Sigma-1 受体是 1 种定位于内质网膜的多功能蛋白, 它在细胞信号传导中与受体、离子通道、脂质和激酶的相互作用起着至关重要的作用, 它们的功能和表达的变化可能导致抑郁症的发生^[15]。共病方面, 抑郁症和睡眠障碍相互影响, 抑郁症患者的睡眠障碍患病率估计为 67~84%, 睡眠障碍患者的抑郁症患病率也增高, 失眠也是抑郁症发生的重要预测因子^[14]。

青少年抑郁症有其独特的易感因素, 大约三分之一的青少年抑郁症发作可以解释为经历早期生活逆境, 早期生活逆境(如创伤和霸凌)可能会加速生理系统的老化, 导致青春期提前, 青春期提前与抑郁症的发生发展高度相关^[16]。青少年时期遭受生活压力事件后较成年人更加脆弱, 更易患抑郁症^[17]。早期生活压力会引发神经递质系统中参与的基因的表达遗传修饰, 如多巴胺系统、5-羟色胺系统、 γ -氨基丁酸系统和谷氨酸系统, 进一步调节基因表达, 并最终导致抑郁症状的产生^[18]。父母教养方式是影响青少年抑郁的重要因素, 消极的父母教养方式会使青少年产生无价值感和自我否定导致缺乏自尊, 进而导致抑郁^[19]。研究表明, 青少年抑郁症相关的反馈相关负电位减弱, 且患者在接受奖励时的纹状体功能也发生了减弱^[20]。青少年抑郁症患者的大脑结构与正常人相比, 也发生了显著变化, 研究发现抑郁症患者的舌回、枕中回、中央后回、中央前回和蚓部的大脑灰质与健康对照组相比存在明显异常^[21]。

2 各类指南关于青少年应用抗抑郁药物的建议

在各类青少年抑郁症治疗指南中, 美国青少年抑郁症初级护理指南指出, 青少年抑郁症患者应首选 SSRIs 类药物, 且青少年处于生长发育阶段, 抗抑郁药物的服用剂量应低于成人服用的剂量^[22]。美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 批准可用于青少年患者的抗抑郁药物仅有氟西汀和艾司西酞普兰^[23]。此外, 世界生物精神病学学会联合会指出 SSRIs 类药物中的氟西汀、舍曲林和选择性 5-羟色胺和去甲肾

上腺素再摄取抑制剂 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) 类药物中的文拉法辛可有效缓解儿童和青少年抑郁症状并具有预防新抑郁发作的潜力^[24]。韩国情感障碍学会和韩国神经精神药理学学院提及氟西汀、舍曲林和艾司西酞普兰均可作为青少年抑郁症首选药物治疗, 其中氟西汀和舍曲林疗效显著^[25]。日本临床神经精神药理学学会和法国生物精神病学和神经精神药理学协会相关指南也认为 SSRI 类药物可作为抑郁症患者的首选治疗, 但未特别提及青少年抑郁症患者该如何选择用药^[26-27]。由各类指南可见, 相较于成年抑郁症患者, 青少年患者的临床用药更为谨慎且局限, SSRI 类药物应作为首选。加拿大情绪和焦虑治疗网络指出服用 SSRI 的青少年其自杀行为风险约增加 1 倍^[28]。考虑到抗抑郁药物可能会增加自杀风险, 仅病情严重的青少年才能得到抗抑郁药物处方, 且在青少年服用抗抑郁药物时, 应谨慎使用并密切监测。

青少年抑郁症的治疗主要包括心理治疗和药物治疗。心理治疗是通过积极的关怀来平衡患者的消极思维, 主要包括认知行为治疗、人际心理治疗、接纳与承诺治疗等, 其中, 认知行为治疗临床效果最好, 其次是人际心理治疗^[29]。美国心理学协会、英国国家卫生与临床优化研究所、澳大利亚与新西兰皇家精神科医师学会以及中国中华医学会行为医学分会相关指南除提供药物治疗建议外, 均提及将心理治疗用于青少年抑郁症患者。美国心理学协会建议在青少年抑郁症中使用心理治疗, 如果需要药物干预, 可以考虑使用氟西汀治疗^[30]。英国国家卫生与临床优化研究所认为, 对于轻度抑郁症, 不应使用抗抑郁药物治疗; 对于中重度的青少年抑郁症, 如果在 4~6 个疗程的心理治疗无效后, 可以给予氟西汀治疗^[31]。此外, 澳大利亚与新西兰皇家精神科医师学会也在指南中声明, 心理治疗是青少年抑郁症的一线治疗, 但如需考虑药物治疗时应首选氟西汀^[32]。中国中华医学会行为医学分会相关指南认为, 应遵循抗抑郁药与心理治疗并重的原则进行治疗, 若考虑药物治疗时应首选 SSRI 类药物^[33], 见表 1、表 2。

3 CYP 表型对抗抑郁药物代谢的影响

抗抑郁药物在青少年抑郁症治疗中扮演重要角色, 上述指南中, 目前公认的用于治疗青少年抑郁症的药物主要为 SSRI 类和 SNRI 类药物,

其中 SSRI 类青少年抗抑郁药包括: 氟西汀 (FDA 批准)、艾司西酞普兰 (FDA 批准)、西酞普兰、氟伏沙明、帕罗西汀以及舍曲林; SNRI 类青少年抗抑郁药包括文拉法辛、度洛西汀。青少年患者抗抑郁药物的使用不仅有助于改善患者的病情, 而且对其在生活和学业方面的功能恢复也发挥着重要作用。然而, 在给予青少年抗抑郁药物时, 临床工作需要关注个体基因型对药物疗效和代谢的重要影响。上述抗抑郁药物均通过肝脏中的细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 酶代谢, 其中重要的 CYP 同工酶有 CYP2D6、CYP2C19、CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8 和 CYP2C9^[49]。氟西汀在 CYP2C9 酶作用下, 通过 N-去甲基化反应生成活性代谢物诺氟西汀, 进一步经 CYP2C19 和 CYP3A4 的作用发生 O-脱烷基化, 生成对三氟甲基苯酚和马尿酸, 随尿液排出^[52]。帕罗西汀主要由 CYP1A2、CYP2C19 和 CYP3A4 催化, 生成儿茶酚类物质, 再通过儿茶酚氨氧位甲基转移酶的作用生成甲基化代谢物, 随后经硫酸化或葡萄糖醛酸化, 产物随尿液排出^[53]。舍曲林在经 CYP3A4、CYP2C19 催化, 生成去甲基化代谢物, 在单胺氧化酶作用下被氧化为酮, 随后生成葡萄糖醛酸结合产物随尿液排出^[54-55]。西酞普兰与艾司西酞普兰通过 CYP2C19 和 CYP3A4 发生 N-去甲基化反应, 在 CYP2D6 作用下进一步发生 N-去甲基化, 在单胺氧化酶作用下进一步代谢为丙酸类派生物, 随后通过肾排泄途径排出^[54, 56]。氟伏沙明的主要同工酶是 CYP2D6 氧化成的代谢产物经肾脏排泄^[57]。文拉法辛在肝脏中经 CYP2D6 生成 O-去甲文拉法辛, 在 CYP2C19 作用下生成 N-去甲文拉法辛, 主要经肾排泄途径 (87%) 排出体外^[58]。度洛西汀主要通过 CYP1A2 代谢, 代谢产物为去甲基度洛西汀、羟化代谢产物, 随尿液粪便排出^[59]。另一方面, CYP 基因的某些遗传变异可能导致其编码的酶的代谢活性发生变化, 从而影响药物在个体中的疗效。CYP 表型的分布是基于个体携带的 2 个等位基因。CYP 有 4 种表型: 广泛代谢, 携带 2 个正常功能等位基因的拷贝, 可正常代谢药物; 超快速代谢, 由于功能性等位基因的重复或携带增加活性的等位基因, 具有高于正常水平的酶功能; 中间代谢, 携带 1 个活跃和 1 个不活跃等位基因, 或者 1 个或 2 个活性降低的等位基因, 导致代谢活性降低; 差代谢, 携带 2 个减少或无功能等位基因的拷贝, 并且很少或没有酶活性^[48]。因此, 在接受抗抑郁药物治疗的患者中, 个体之间的血液药物浓度差异可能很

表1 各类青少年抑郁症患者抗抑郁药物治疗相关指南

Tab. 1 Guidelines for antidepressant medication treatment in adolescents with various types of depression

机构	年份	SSRIs	SNRIs	建议	参考文献	用药依据	指南依据的文献
CSBM	2022	SSRIs类(首选)	—	遵循抗抑郁药与心理治疗并重的原则	[33]	SSRIs类疗效及安全	[34]
APA	2021	氟西汀	—	建议联合心理治疗	[30]	性有循证医学证据支持	[35]
RANZCP	2021	氟西汀	—	心理治疗为一线治疗	[32]	伦理原则和行为准则	[36]
KSAD、KCNP	2021	艾司西酞普兰(首选)、 氟西汀、舍曲林	—	心理治疗为一线治疗	[25]	有抗抑郁药物(氟西汀)对青少年患者有效的一级证据	[37]
JSCNP(未特别提及青少年抑郁症)	2020	艾司西酞普兰、舍曲林	度洛西汀、文拉法辛	用于轻中度抑郁发作的青少年 若SSRIs无效, 一线治疗切 换为SNRIs/或米氮平; 而若 SNRIs无效, 推荐改用米氮 平, 反之亦然(若米氮平无 效, 改用SNRIs)。	[26]	对于轻度抑郁症, SSRIs被 选为一线治疗, SNRIs被选 为二线治疗, 对于米氮平 没有达成共识	[28, 38-39]
AFPBN (未特别提及青少年抑郁症)	2019	SSRIs类	SNRIs	无论临床严重程度如何, SSRIs及SNRIs均被认为是一 线治疗药物	[27]	三环类抗抑郁药、米氮平 或米安色林可增强SSRIs 疗效	[40-41]
NICE	2019	氟西汀	—	轻度抑郁症不应使用抗抑 郁药物, 中重度抑郁症, 如果在4~6个疗程的心理 治疗无效后, 可以给予氟 西汀治疗	[31]	如表现出严重自我伤害, 应遵循良好的自我伤害指 导立即处理	—
CANMAT	2016	SSRIs类	—	SSRIs会增加青少年自杀风 险, 建议谨慎使用并密切 监测	[28]	氟西汀、文拉法辛与安慰 剂相比自杀风险无差别; 帕罗西汀的风险较安慰剂 低。	[42-43]
GLAD-PC	2015	氟西汀(FDA批准)、 艾司西酞普兰(FDA 批准)、西酞普兰、 氟伏沙明、帕罗西 汀、舍曲林	—	除氟西汀外, 所有SSRIs在 停用时应缓慢减量, 因 为存在停药的风险	[22]	根据青少年患者的临床表 现、医生的处方偏好	[44]
WFSBP	2015	氟西汀、舍曲林	文拉法辛	—	[24]	有效缓解儿童和青少年抑 郁症状, 具有预防新抑郁 发作的潜力。	[45-47]

SSRIs:选择性5-羟色胺再摄取抑制剂; SNRIs:选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂; FDA: 美国食品药品监督管理局; CSBM: 中华医学会行为医学分会; APA: 美国心理学协会; RANZCP: 澳大利亚与新西兰皇家精神科医师学会; KSAD: 韩国情感障碍学会; KCNP: 韩国神经精神药理学学院; JSCNP: 日本临床神经精神药理学学会; AFPBN: 法国生物精神病学和神经精神药理学协会; NICE: 英国国家卫生与临床优化研究所; CANMAT: 加拿大情绪和焦虑治疗网络; GLAD-PC: 美国青少年抑郁症初级护理指南; WFSBP: 世界生物精神病学学会联合会。

大。这种基因型与药物疗效的联系为个体化治疗决策和药物剂量调整提供了重要依据。根据基因型结果, 笔者可以预测患者对药物的反应差异, 进而更好地选择适合的抗抑郁药物或调整剂量, 以提高青少年抗抑郁治疗的效果, 见表2。

4 青少年抑郁症患者抗抑郁药物的疗效差异

青少年抑郁症患者对药物治疗或心理治疗的疗效不如成年患者理想, 且患者对药物治疗的依

从性亦不高^[60]。青少年患者抗抑郁药疗效不佳很有可能与儿童时期药代动力学的变化有关, 导致青少年患者用药过量或不足^[61]。目前针对青少年抑郁症患者疗效最好的抗抑郁药物是氟西汀, 其次是舍曲林和艾司西酞普兰, 而其他SSRIs、米氮平和文拉法辛没有发现与安慰剂不同^[62]。这与世界生物精神病学学会联合会发表的指南中声明的文拉法辛对青少年抑郁症患者有效的结果相矛盾^[24]。因此文拉法辛对于青少年抑郁症患者的疗效仍有待进一步评估。有研究发现, 氟西汀与认

表 2 FDA 批准可用于青少年患者的抗抑郁药物汇总

Tab. 2 Summary of FDA-approved antidepressant medications for adolescent patients

药物名称	达峰时间/h ^[48]	半衰期 ^[48]	主要代谢酶 ^[49]	年龄范围/岁 ^[50]	适应症 ^[23]	目标剂量 ^[50]	药物的相对受体结合亲和力 ^[51]					
							SET	DAT	NET	α_1	M ₁	H ₁
氟西汀 (SSRI)	6~8	2~3 d	CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6	8~17	抑郁症、强迫症	40 mg/d	1	>1000	545	>1000	638	>1000
艾司西酞普兰 (SSRI)	4	27~33 h	CYP2C19、CYP2D6	12~17	抑郁症	>10 mg/d	1	>10000	>1000	>1000	>1000	257
舍曲林 (SSRI)	6~8	26 h	CYP2C19、CYP3A4	6~17	强迫症	150 mg/d	1	220	>1000	>1000	>1000	>100000
氟伏沙明 (SSRI)	5	22 h	CYP2D6	8~17	强迫症	40 mg/d	1	>1000	620	560	>5000	>5000
度洛西汀 (SNRI)	6	8~17 h	CYP1A2	7~17	广泛性焦虑障碍	60~90 mg/d	1	504	7.5	>1000	>1000	>1000

FDA: 美国食品药品监督管理局; SSRI: 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂; SNRI: 选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂; SET: 5-羟色胺转运体; DAT: 多巴胺转运体; NET: 去甲肾上腺素转运体; M: 毒蕈碱受体; H: 组胺受体; α_1 : α_1 -肾上腺素受体。相对受体结合亲和力是指药物与每个受体相对于药物最高亲和力部位的结合亲和力, 数值越大, 与药物下一个潜在靶点结合所需的浓度就越高。

知行为疗法联合治疗青少年抑郁症患者比单独药物治疗更有效^[63]。另1项研究发现, 舍曲林联合认知行为疗法效果更佳, 可有效降低患者抑郁症状、焦虑及不良反应的发生率^[1]。

5 抑郁症患者抗抑郁药物的副作用差异

抗抑郁药物在青少年患者中的副作用是选择用药时的1个重要考虑因素。抗抑郁药物主要通过影响5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺等神经递质系统来减轻抑郁症状。同时, 这些药物也通过这些途径产生一系列副作用。首先, 与5-羟色胺相关的副作用包括激动5-羟色胺1A受体可能抑制快速眼动睡眠从而导致间断睡眠。激动5-羟色胺2A受体可能抑制多巴胺的释放, 增加青少年自杀的可能性。此外, 还可能引起锥体外系反应、高催乳素血症、性功能障碍、出汗、腿不宁综合征、额叶动力缺失综合征等症状。激动5-羟色胺3受体可能引起头痛、心率减慢和胃肠道反应。激动5-羟色胺4受体则可能导致胃痛和腹泻^[64-67]。在去甲肾上腺素系统方面, 药物通过阻断 γ -氨基丁酸神经元上的5-羟色胺2C受体, 可能引起焦虑症状^[68]。在多巴胺系统方面, 舍曲林是抑制多巴胺回收功能最强的药物, 使用这种药物可能导致易感精神症状和轻度腹泻^[69]。

FDA曾在2004年发布了警告, 称抗抑郁药物可能会增加青少年自杀念头和行为的危险。针

对青少年抗抑郁药物治疗的荟萃分析显示, 在接受药物治疗的青少年和接受安慰剂治疗的青少年之间, 自杀意念或企图自杀的风险差异显著^[70]。近年来的1项系统综述显示, 服用抗抑郁药物的青少年患者与服用安慰剂的青少年患者引起的自杀率相似, 这与过去抗抑郁药物可能增加青少年自杀风险的意见相反^[71]。1项荟萃分析指出, 与安慰剂相比, 服用文拉法辛的青少年患者自杀风险最高, 氟西汀在自杀风险方面没有统计学上的显著升高^[36]。因此青少年患者服用抗抑郁药物是否会增加自杀风险意见不一, 尚需进一步的研究证实。

需要注意的是, 任何抗抑郁药都可能诱发躁狂^[72]。还有一些其他不良反应需要注意, 例如SSRIs可诱发低钠血症, 可能导致精神症状、神经症状和消化症状等, 严重情况下可能导致死亡^[73]。SSRIs可能导致产生闭角型青光眼的风险增加^[74]。SSRIs阻断血小板摄取和肺内皮血清素代谢, 使用这些药物可能导致出血和血管痉挛并发症^[75]。此外, 艾司西酞普兰可能存在剂量相关性QT间期延长, 具有临床意义; 氟西汀、氟伏沙明和舍曲林QT间期延长的危险性相似, 且较低, 而帕罗西汀的危险性最低^[76]。研究发现, 0.5%~3%接受抗抑郁药物治疗的患者可能出现无临床症状的轻微的血清氨基转移酶水平升高。抗抑郁药引起的危及生命的肝损伤包括暴发性肝衰竭或死亡。肝毒性风险最小的抗抑郁药是西

酞普兰、艾司西酞普兰、帕罗西汀和氟伏沙明^[77]。

6 小结

相较于成年抑郁症, 青少年抑郁症患者有其独特的易感因素, 因此患病率更高、疗效不佳且依从性较低, 青少年抑郁症患者的抗抑郁药物该如何选择是亟待解决的难题。近年来, 多个权威机构发布了关于青少年抑郁症患者的临床用药指南。对于轻度抑郁症患者而言, 心理治疗是首选的治疗方法, 其中认知行为治疗的效果最好。对于中重度抑郁症患者, 抗抑郁药物与心理治疗相结合是最佳选择。氟西汀已被广泛认可为治疗青少年抑郁症的首要选择。除氟西汀, 多个指南还推荐了其他 SSRI 类抗抑郁药物, 如艾司西酞普兰和舍曲林。在给予青少年抗抑郁药物时, 需要关注个体基因型对药物疗效和代谢的重要影响。根据患者的基因型结果, 个体化地选择抗抑郁药物和药物剂量以提高患者的疗效, 是十分必要的。因此, 在决定青少年抑郁症患者是否使用抗抑郁药物, 以及使用抗抑郁药物的种类和剂量时, 我们应针对权威指南建议、患者药代动力学基因型以及患者病情的严重程度进行综合考量, 并定期监测患者的血药浓度和副作用, 以科学地制定个性化的治疗方案。

虽然笔者对青少年抑郁症的发病机制、抗抑郁药物药代动力学及副作用、青少年抑郁症患者抗抑郁药物的疗效以及各类针对青少年抑郁症患者的用药指南进行了深入研究与归纳, 但仍然存在很多问题需要进一步探讨。首先, 尽管笔者对青少年抑郁症独有的风险因素进行了总结, 但青少年抑郁症患病率较高的具体机制仍是未知的, 如何识别青少年抑郁症高风险人群, 以及针对高风险人群如何做好有效预防和早期干预是今后的研究重点。其次, 既往针对青少年抑郁症患者的治疗指南主要针对心理治疗与药物治疗, 很少有新的治疗方式来指导临床。经颅磁刺激是 1 种神经调控技术, 已批准用于难治性成人抑郁症患者^[78]。针对物理刺激治疗青少年抑郁症患者的研究, 仍待进一步加强。最后, 针对抗抑郁药物是否会增加青少年患者的自杀风险观点不一, 尚需大量临床对照研究证实, 如何降低青少年患者自杀风险及其他副作用, 以及针对目前治疗方法无效的难治性青少年抑郁症患者的治疗, 可能需要新型抗抑郁药物的研发及应用, 非竞争性 N-甲

基-D-天冬氨酸谷氨酸受体拮抗剂氯胺酮、 κ 阿片受体拮抗剂丁丙诺啡和致幻色胺衍生物死藤水最具研发前景^[79]。

[参考文献]

- [1] Liu W, Li G, Wang C, et al. Efficacy of sertraline combined with cognitive behavioral therapy for adolescent depression: A systematic review and meta-analysis[J]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021: 5309588.
- [2] Shorey S, Ng E D, Wong C. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Clin Psychol*, 2022, 61(2): 287-305.
- [3] Avenevoli S, Swendsen J, He J P, et al. Major depression in the national comorbidity survey-adolescent supplement: Prevalence, correlates, and treatment[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2015, 54(1): 37-44. e2.
- [4] Johnson D, Dupuis G, Piche J, et al. Adult mental health outcomes of adolescent depression: A systematic review[J]. *Depress Anxiety*, 2018, 35(8): 700-716.
- [5] Lee K H, 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]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(8): e2327331.
- [6] Li C, Xu P, Huang Y, et al. RNA methylations in depression, from pathological mechanism to therapeutic potential[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 215: 115750.
- [7] Shao S L, Liu D Q, Zhang B, et al. Inflammatory response, a key pathophysiological mechanism of obesity-induced depression[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 8893892.
- [8] Egeland M, Zunszain P A, Pariante C M. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(4): 189-200.
- [9] Jesulola E, Micalos P, Baguley I J. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet?[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 341: 79-90.
- [10] Liu Y, Wu Z, Cheng L, et al. The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of host depression and mechanism of TPs relieving depression[J]. *Food Funct*, 2021, 12(17): 7651-7663.
- [11] Barnett R. Depression[J]. *Lancet*, 2019, 393(10186):

- 2113.
- [12] Lu J, Xu X, Huang Y, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: A cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(11): 981-990.
- [13] LeMoult J, Chen M C, Foland-Ross L C, et al. Concordance of mother-daughter diurnal cortisol production: Understanding the intergenerational transmission of risk for depression[J]. *Biol Psychol*, 2015, 108: 98-104.
- [14] Asarnow L D. Depression and sleep: What has the treatment research revealed and could the HPA axis be a potential mechanism?[J]. *Curr Opin Psychol*, 2020, 34: 112-116.
- [15] Sałaciak K, Pytka K. Revisiting the sigma-1 receptor as a biological target to treat affective and cognitive disorders[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 132: 1114-1136.
- [16] Colich N L, McLaughlin K A. Accelerated pubertal development as a mechanism linking trauma exposure with depression and anxiety in adolescence[J]. *Curr Opin Psychol*, 2022, 46: 101338.
- [17] Rodman A M, Vidal Bustamante C M, Dennison M J, et al. A year in the social life of a teenager: Within-person fluctuations in stress, phone communication, and anxiety and depression[J]. *Clin Psychol Sci*, 2021, 9(5): 791-809.
- [18] Cheng Z, Su J, Zhang K, et al. Epigenetic mechanism of early life stress-induced depression: Focus on the neurotransmitter systems[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 929732.
- [19] Kang B, Li Y, Zhao X, et al. Negative parenting style and depression in adolescents: A moderated mediation of self-esteem and perceived social support[J]. *J Affect Disord*, 2024, 345: 149-156.
- [20] O'Callaghan G, Stringaris A. Reward processing in adolescent depression across neuroimaging modalities[J]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 2019, 47(6): 535-541.
- [21] Mao N, Che K, Chu T, et al. Aberrant resting-state brain function in adolescent depression[J]. *Front Psychol*, 2020, 11: 1784.
- [22] Cheung A H, Zuckerbrot R A, Jensen P S, et al. Guidelines for adolescent depression in primary care (GLAD-PC): II. Treatment and ongoing management[J]. *Pediatrics*, 2007, 120(5): e1313-1326.
- [23] Safer D J, Zito J M. Short- and long-term antidepressant clinical trials for major depressive disorder in youth: Findings and concerns[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 705.
- [24] Bauer M, Severus E, Köhler S, et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2015, 16(2): 76-95.
- [25] Seo J S, Bahk W M, Woo Y S, et al. Korean medication algorithm for depressive disorder 2021, fourth revision: An executive summary[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2021, 19(4): 751-772.
- [26] Sakurai H, Uchida H, Kato M, et al. Pharmacological management of depression: Japanese expert consensus[J]. *J Affect Disord*, 2020, 266: 626-632.
- [27] Bennabi D, Charpeaud T, Yroni A, et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental[J]. *BMC Psychiatry*, 2019, 19(1): 262.
- [28] Kennedy S H, Lam R W, McIntyre R S, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological treatments[J]. *Can J Psychiatry*, 2016, 61(9): 540-560.
- [29] Meyer A E, Curry J F. Moderators of treatment for adolescent depression[J]. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2021, 50(4): 486-497.
- [30] Summary of the clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts[J]. *Am Psychol*, 2022, 77(6): 770-780.
- [31] Luxton R, Kyriakopoulos M. Depression in children and young people: identification and management NICE guidelines[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2022, 107(1): 36-38.
- [32] Malhi G S, Bell E, Bassett D, et al. The 2020 royal australian and new zealand college of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2021, 55(1): 7-117.
- [33] 中华医学会行为医学分会, 中华医学会行为医学分会认知应对治疗学组. 抑郁症治疗与管理的专家推荐意见(2022年)[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2023,

- 32(3): 193–202.
- [34] Murphy S E, Capitão L P, Giles S, et al. The knowns and unknowns of SSRI treatment in young people with depression and anxiety: Efficacy, predictors, and mechanisms of action[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(9): 824–835.
- [35] Ethical principles of psychologists and code of conduct[J]. *Am Psychol*, 2002, 57(12): 1060–1073.
- [36] Zhou X, Teng T, Zhang Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2020, 7(7): 581–601.
- [37] Hetrick S E, McKenzie J E, Cox G R, et al. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11(11): CD004851.
- [38] Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association[J]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(4 Suppl): 1–45.
- [39] Millan M J. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application[J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 110(2): 135–370.
- [40] Rojo J E, Ros S, Agüera L, et al. Combined antidepressants: clinical experience[J]. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 2005(428): 25–31, 36.
- [41] Blier P, Gobbi G, Turcotte J E, et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009, 19(7): 457–465.
- [42] Gibbons R D, Brown C H, Hur K, et al. Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: Reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(6): 580–587.
- [43] Carpenter D J, Fong R, Kraus J E, et al. Meta-analysis of efficacy and treatment-emergent suicidality in adults by psychiatric indication and age subgroup following initiation of paroxetine therapy: A complete set of randomized placebo-controlled trials[J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72(11): 1503–1514.
- [44] Rushton J L, Clark S J, Freed G L. Pediatrician and family physician prescription of selective serotonin reuptake inhibitors[J]. *Pediatrics*, 2000, 105(6): E82.
- [45] Brent D, Emslie G, Clarke G, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: The TORDIA randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2008, 299(8): 901–913.
- [46] Cheung A, Kusumakar V, Kutcher S, et al. Maintenance study for adolescent depression[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2008, 18(4): 389–394.
- [47] Emslie G J, Kennard B D, Mayes T L, et al. Fluoxetine versus placebo in preventing relapse of major depression in children and adolescents[J]. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(4): 459–467.
- [48] Wyska E. Pharmacokinetic considerations for current state-of-the-art antidepressants[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15(10): 831–847.
- [49] Bousman C A, Stevenson J M, Ramsey L B, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A genotypes and serotonin reuptake inhibitor antidepressants[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2023, 114(1): 51–68.
- [50] 喻东山, 葛茂宏. 精神科合理用药手册(第2版)[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2011: 132–151.
- [51] Preskorn S H. Drug-drug interactions (DDIs) in psychiatric practice, part 8: Relative receptor binding affinity as a way of understanding the differential pharmacology of currently available antidepressants[J]. *J Psychiatr Pract*, 2020, 26(1): 46–51.
- [52] Margolis J M, O'Donnell J P, Mankowski D C, et al. (R)-, (S)-, and racemic fluoxetine N-demethylation by human cytochrome P450 enzymes[J]. *Drug Metab Dispos*, 2000, 28(10): 1187–1191.
- [53] Jornil J, Jensen K G, Larsen F, et al. Identification of cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of paroxetine and estimation of their importance for human paroxetine metabolism using a population-based simulator[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(3): 376–385.
- [54] Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors[J]. *Pharmacol Ther*, 2000, 85(1): 11–28.
- [55] Mandrioli R, Mercolini L, Raggi M A. Evaluation of the pharmacokinetics, safety and clinical efficacy of sertraline used to treat social anxiety[J]. *Expert Opin Drug Metab*

- Toxicol*, 2013, 9(11): 1495–1505.
- [56] Mrazek D A, Biernacka J M, O'Kane D J, et al. CYP2C19 variation and citalopram response[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2011, 21(1): 1–9.
- [57] Zastrozhin M, Skryabin V, Smirnov V, et al. Effect of genetic polymorphism of the CYP2D6 gene on the efficacy and safety of fluvoxamine in major depressive disorder[J]. *Am J Ther*, 2021, 29(1): e26–e33.
- [58] Karlsson L, Zackrisson A L, Josefsson M, et al. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes on venlafaxine metabolic ratios and stereoselective metabolism in forensic autopsy cases[J]. *Pharmacogenomics J*, 2015, 15(2): 165–171.
- [59] Knadler M P, Lobo E, Chappell J, et al. Duloxetine: Clinical pharmacokinetics and drug interactions[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(5): 281–294.
- [60] Hazell P. Antidepressants in adolescence[J]. *Aust Prescr*, 2022, 45(2): 49–52.
- [61] Kloosterboer S M, Vierhout D, Stojanova J, et al. Psychotropic drug concentrations and clinical outcomes in children and adolescents: A systematic review[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(7): 873–890.
- [62] Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: A network meta-analysis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10047): 881–890.
- [63] Foster S, Mohler-Kuo M. Treating a broader range of depressed adolescents with combined therapy[J]. *J Affect Disord*, 2018, 241: 417–424.
- [64] Strawn J R, Mills J A, Poweleit E A, et al. Adverse effects of antidepressant medications and their management in children and adolescents[J]. *Pharmacotherapy*, 2023, 43(7): 675–690.
- [65] Strawn J R, Dobson E T, Giles L L. Primary pediatric care psychopharmacology: Focus on medications for ADHD, depression, and anxiety[J]. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2017, 47(1): 3–14.
- [66] David D J, Gourion D. Antidepressant and tolerance: Determinants and management of major side effects[J]. *Encephale*, 2016, 42(6): 553–561.
- [67] Revet A, Montastruc F, Roussin A, et al. Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database[J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 308.
- [68] Shelton R C. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 250: 145–180.
- [69] Nestler E J, Carlezon W A Jr. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(12): 1151–1159.
- [70] Bridge J A, Iyengar S, Salary C B, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *JAMA*, 2007, 297(15): 1683–1696.
- [71] Ignaszewski M J, Waslick B. Update on randomized placebo-controlled trials in the past decade for treatment of major depressive disorder in child and adolescent patients: A Systematic Review[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2018, 28(10): 668–675.
- [72] Hirschfeld R M. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2014, 169 (Suppl 1): S12–16.
- [73] Rochoy M, Zakhem-Stachera C, Bénédicte J, et al. Antidepressive agents and hyponatremia: A literature review and a case/non-case study in the French pharmacovigilance database[J]. *Therapie*, 2018, 73(5): 389–398.
- [74] Richa S, Yazbek J C. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: A review[J]. *CNS Drugs*, 2010, 24(6): 501–526.
- [75] Skop B P, Brown T M. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors[J]. *Psychosomatics*, 1996, 37(1): 12–16.
- [76] Funk K A, Bostwick J R. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs[J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47(10): 1330–1341.
- [77] Voican C S, Corruble E, Naveau S, et al. Antidepressant-induced liver injury: A review for clinicians[J]. *Am J Psychiatry*, 2014, 171(4): 404–415.
- [78] Blumberger D M, Vila-Rodríguez F, Wang W, et al. A randomized sham controlled comparison of once vs twice-daily intermittent theta burst stimulation in depression: A Canadian rTMS treatment and biomarker network in depression (CARTBIND) study[J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(6): 1447–1455.
- [79] Borbély É, Simon M, Fuchs E, et al. Novel drug development strategies for treatment-resistant depression[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(6): 1146–1186.