

抑郁症伴慢性疼痛的机制与药物治疗进展

朱翠珍 陈京红 崔东红

【摘要】 抑郁症伴慢性疼痛已经成为影响公众健康的重要因素之一,流行病学研究发现66%的抑郁症患者常伴有慢性疼痛,73.3%慢性疼痛患者会诱发抑郁症。现围绕抑郁症伴慢性疼痛的神经递质、神经内分泌、神经炎症及肠道菌群失调的病理机制及药物治疗在这种共病中的作用进行综述,并对药物治疗在这些共病中未来研究的发展方向进行展望。

【关键词】 抑郁症; 疼痛; 神经递质; 炎症因子; 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.04.013

Advances in mechanism and drug therapy of depression with chronic pain ZHU Cui-zhen, CHEN Jing-hong, CUI Dong-hong. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders, Shanghai 201108, China

【Key words】 Depressive disorder; Pain; Neurotransmitter; Inflammatory factor; Reviews

抑郁症表现为慢性情绪和思维障碍,同时伴有躯体和自主神经功能紊乱的临床症状^[1]。其平均终身患病率约为12%,美国、欧洲等发达国家抑郁症的患病率为18%,中国的精神疾病流行病学调查发现抑郁为主的情绪障碍患病率为6.1%,且发病率呈逐年增加趋势^[2-3]。研究发现高达66%的抑郁症患者常伴有慢性疼痛,约73.3%慢性疼痛患者会诱发抑郁症^[4-5]。癌症、糖尿病、心脏病和慢性炎症性疼痛患者常常伴发抑郁症,据统计,有9.3%~23%的慢性炎症性疾病患者(如胃肠道疾病、心绞痛、关节炎等)伴发有抑郁症,这些被称为继发性抑郁^[6]。

慢性疼痛不仅是一种常见的症状,更是一种疾病。慢性疼痛对机体一方面可以起到保护性作用,即外界损伤性刺激从外周感受器传导到中枢一个厌恶信号,保护机体组织避免潜在或持续性损伤。而另一方面,长期持续慢性疼痛对机体造成损伤的同时可并发焦虑、抑郁、睡眠障碍等精神疾病,即使在抑郁症不伴有慢性疼痛的患者中,他们对疼痛的知觉体验和耐受性也会发生改变。慢性疼痛不仅影响抑郁、焦虑等精神障碍患者的痛觉体验而成为其固

有的临床表现,并且长期的慢性疼痛也是重要的躯体和心理应激源,可导致脑功能紊乱和脑部结构损伤^[7]。慢性疼痛对患者造成的精神伤害,已经成为影响公众健康的重要因素之一,因此,研究慢性疼痛和精神疾病的交互发病机制,对临床治疗具有十分重要的意义。本综述主要阐述抑郁症与慢性疼痛的神经生理学病因机制以及药物治疗,并对药物治疗在这类共病中未来研究的发展方向进行展望。

1 抑郁症与慢性疼痛的病因机制

1.1 抑郁症与慢性疼痛的神经递质理论

中枢单胺类神经递质系统功能紊乱,是抑郁症发病的神经生物学机制中最重要的假说,慢性应激后去甲肾上腺素(NE)对情绪的影响受到学者们的广泛关注,发现抑郁症患者脑内存在NE缺乏或相对不足。进一步深化的病理机制研究显示,抑郁症患者NE的代谢产物3-甲氧基-4-羟苯乙醇(3-methoxy-4-hydroxyphenyl Ethylene Glycol, MHPG)水平异常,支持了经典的抑郁症的NE功能低下假说^[8],MHPG同时在疼痛的患者中存在水平异常。抗抑郁药物可以减弱NE灭活,NE似乎是抗抑郁药物快速起效的重要机制,药物研究显示奈福泮通过NE的 α_2 受体发挥在炎症疼痛中镇痛效果,表明脊髓NE在疼痛的调节机制中发挥重要作用^[9]。中脑边缘多巴胺系统包括神经元的腹侧被盖区和黑质,投射到腹侧纹状体。抑郁症的动物模型显示,在尾状核和伏隔核的多巴胺(DA)耗竭,使用DA拮抗剂能使之恶化,而DA激动剂能预防DA的耗竭。抑郁症患者因为DA功能低

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81171266, 81271481, 81671336, 81571326)

作者单位: 201108 上海交通大学医学院附属精神卫生中心 上海市重性精神病重点实验室(朱翠珍、陈京红、崔东红); 上海交通大学脑科学与技术研究中心(崔东红)

通讯作者: 陈京红 Email: jinghongchenyh2001@yahoo.com; 崔东红 Email: manyucc@126.com

下发生海马和大脑皮质突触受损,导致情绪低落和认知功能受损。中脑边缘DA系统能在明显的信号下采取驱动或避免行为,例如急性疼痛的行为。降低奖赏系统反应可能是介导了抑郁症快感缺失和慢性疼痛的关键,因此恢复DA信号系统可能是管理抑郁症伴慢性疼痛的一种新的方法^[10]。自Coppen等人提出的5-HT缺乏可能引起抑郁症后,大量的研究发现抑郁患者的突触前5-HT自身受体功能亢进,5-HT_{1A}受体和5-HT_{2A}受体功能的不平衡^[11],而选择性5-HT再摄取抑制剂的抗抑郁疗效有力地证实了假说,支持5-HT能低下作为抑郁症神经生物学标志可能性。5-HT对疼痛的调节作用机制比较复杂,在下行传导系统中,5-HT是个非常关键的神经递质,它可以作用在脊髓的多个受体,最近的研究显示选择性激活5-HT能神经元会增强疼痛的敏感性,动物实验也证明DA和5-HT通过对脊髓的突触前抑制调节来调整疼痛^[12]。机体在生理和病理条件下通过神经递质信号传导发生变化,调整NE和5-HT在突触的水平,在很大程度上影响了患者对疼痛的评价和临床治疗效果,抑郁症和慢性疼痛似乎存在共同的途径,使我们认识到需要进一步推进DA、5-HT等单胺能系统在抑郁症和慢性疼痛的调节机制研究。

1.2 抑郁症和慢性疼痛的内分泌理论 神经内分泌改变已经成为抑郁症临床检测的重要指标之一,下丘脑-垂体-肾上腺轴(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Axis, HPA轴),参与调控机体的应激反应、消化、免疫、情绪、性行为 and 能量储存等活动,其功能的失调是抑郁症主要衡量指标。在病理性应激下HPA轴功能亢进,下丘脑室旁核分泌促肾上腺皮质激素(CRH),作用于垂体前叶释放促肾上腺皮质激素(ACTH),作用于肾上腺皮质,合成糖皮质激素,主要是皮质醇(CORT),机体长期的CORT和ACTH水平异常升高能造成海马的损伤,出现情绪低落、认知功能受损等抑郁症状。研究发现糖皮质激素受体FKBP-5基因表达减少与抗抑郁药反应有效性相关,而糖皮质激素作为一种内源性激素,介导了多种神经病理性疼痛^[13]。例如,糖皮质激素受体对N-甲基-D-天门冬氨酸受体(N-methyl-D-Aspartic Acid, NMDA)和阿片受体系统进行调控,这些受体和神经病理性疼痛密切相关,因此其可作为疼痛潜在的治疗靶点^[14]。大量证据也显示抑郁症导致氧化应激反应升高和抗氧化水平降低,例如超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙酮酸酶等氧化或抗氧化分子活性和水平的变化^[15]。这种氧化应激和抗氧化应激水平失衡是机体健康不佳和疾病进展的生物学原因。高氧化应激不仅与糖尿病、动

脉粥样硬化等疾病相关,也可能是抑郁相关的候选变化途径^[16]。这些研究认为心理应激和神经递质代谢异常是抑郁症患者发生氧化应激的主要原因,而氧化应激系统通过激活免疫系统产生大量的炎性因子导致中性粒细胞炎性浸润,破坏细胞膜和蛋白质分子、降解细胞骨架、激活NF- κ B和Caspase-3通路,导致细胞的凋亡,因此氧化应激是抑郁症神经细胞凋亡、神经退行性改变和神经元可塑性改变的重要原因。研究也发现,高氧化应激等病理状态下,星形胶质细胞会被激活,增加伤害性神经递质的释放及痛觉信息的传递,从而痛觉敏感性增强,促进了脊髓水平的痛觉过敏。由此可见,抑郁与慢性疼痛存在着相似的神经内分泌的改变病理机制,以待我们深入研究。

1.3 抑郁症和慢性疼痛的神经炎性机制 近年来炎性反应在抑郁症的发病中的重要性得到广泛关注,越来越多的证据发现神经炎性通路可能是抑郁症的病理生理原因之一。抑郁症患者的促炎因子例如白细胞介素(IL-1 β , IL-6, IL-8)和肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)等水平的增加,抗炎因子例如IL-4、IL-10等水平下降^[17]。IL-1的受体及其配体在脑区的表达与压力反应有关,IL-1 β 更是调节压力与适应性相关的有害的神经行为和内分泌反应的最根本的介导信号^[18]。炎性因子或者其诱导剂可以使人或者动物出现抑郁样症状,减弱炎症反应可以缓解抑郁症状。现在人们开始日益关注神经炎性机制在抑郁症和慢性疼痛共病中所起的关键作用。研究发现纤维肌痛不仅是一种氧化障碍性疾病,而且纤维肌痛的患者中IL-6和IL-8的水平升高,提示IL-6和IL-8在纤维肌痛患者持续慢性疼痛的相加或协同作用^[19-20],在外周神经受损疼痛所诱发的抑郁症患者中发现IL- β 表达升高^[21]。动物实验也发现,在慢性心理和生理应激下外周血中IL- β 、IL-6和TNF- α 水平发现改变,脊髓胶质细胞分子标记物也发生改变,血和脊髓屏障的渗透性增加,脊髓内的胶质细胞被激活。提示增加脊髓炎性介质水平,促进胶质细胞活化,从而增加痛觉敏感性^[22]。由此,慢性疼痛和抑郁患者可能存在共同的神经炎性通路,因而炎性通路势必成为治疗抑郁症伴慢性疼痛的新靶点^[23]。

2 药物在抑郁症和慢性疼痛患者中应用

2.1 抗抑郁药物在慢性疼痛患者中应用 神经病理性疼痛的机制包括受损神经异常活动、中枢敏化及抑制性调节受损。早期治疗神经性疼痛伴抑郁的药物为某些三环类抗抑郁药,但不良反应较大患者不愿意接受。选择性5-HT再摄取抑制药(SSRI)对持

续性躯体形式疼痛障碍有一定疗效。在皮质醇诱导的抑郁动物模型研究中发现SSRI类药物氟西汀能降低痛觉过敏和冷敏感^[24]。

由于SSRI类药物种类有限,为此科学家们还在不断的探索抑郁症伴慢性疼痛的发病机制,寻找新的药物治疗靶点。5-HT和NE摄取抑制药(SNRIs)受模型所限进展局限,目前仅有两个上市药物被批准可用于抑郁及疼痛的治疗,即盐酸度洛西汀和米那普仑。它们在改善抑郁的同时,也能明显减轻如腹部绞痛、肌肉疼痛、头痛、纤维肌痛、外周神经痛等躯体症状。有学者认为如果一种化合物能够同时作用于三种单胺递质系统,发挥多靶点的效应,那么大部分抑郁症伴慢性疼痛的症状应该可以得到缓解,因此三重抑制剂(Triple Uptake Inhibitors, TRIs)可能是疼痛-抑郁综合征药物发展的一个方向。比西发定和Amitifadine是两种新型的TRIs。比西发定对多种急性疼痛、慢性疼痛动物模型均有缓解作用^[25],但目前尚未见到比西发定抗抑郁的报道。大鼠腹腔注射10 mg/kg Amitifadine对疼痛症状及抑郁行为有效^[26]。但是TRIs作为新型的抑郁症伴慢性疼痛治疗药物可能存在很大的风险,例如有增加心脑血管病的风险等。抑郁症伴慢性疼痛与单胺类递质的减少密切相关,临床上最常用的药是SSRI和SNRIs,但是两者都只是间接地影响多巴胺能神经传递,常常动机和快感缺乏的症状得不到改善。所以在抑郁症伴慢性疼痛的药物治疗上仍是机遇与挑战并存。

2.2 其他药物在抑郁症和慢性疼痛中的应用及展望

虽然我们已经意识到治疗抑郁症伴慢性疼痛需要个性化,多学科的优化治疗方法是关键。但是令人受挫的是只有少数的神经痛患者对药物治疗存在有效反应,所以需要不断实践以帮助减少临床治疗的失败。在脊髓神经受损的大鼠研究中发现,激活5-HT_{1A/1B/1D}受体能减少疼痛传导过程,显示了这些受体在下行疼痛抑制系统中发挥重要作用^[27]。许多的药物通过调节下行环路的活性起到镇痛作用,美国食品和药物管理局也批准以下行易化和抑制系统为治疗目标的药物用作慢性疼痛的治疗^[28]。研究者尝试在出生前、出生后及成年期不同的窗口期通过调节脑部的不同神经递质系统来减轻精神病性症状,发现米诺环素能改善新生儿期由于早期炎症引起成年焦虑和抑郁症状。

由Servier公司开发研制褪黑素(MT)类似物阿戈美拉汀是首个MT受体激动剂,也是5-HT_{2C}拮抗剂,能够增加前额叶皮层的NE和DA,临床前研究表明阿戈美拉汀可以抑郁和缓解神经病理性疼痛。MT激动剂调节脑干下行抑制通路也有望成为慢性疼痛

缓解的新靶点^[29]。NMDA作为中枢神经系统重要的兴奋性受体,在情绪调节和痛觉的传递中发挥重要的作用,是研究抑郁症和慢性躯体疼痛治疗的一个备受关注的靶点之一。临床研究发现高亲和力的NMDA受体拮抗剂开他敏(通用名:氯胺酮)能够快速、有效的缓解难治性抑郁患者的症状,对难治性抑郁的有效率高达70%。其与低亲和力的NMDA受体拮抗剂(右美沙芬)都能缓解急性纤维肌痛的疼痛症状。但现有NMDA受体拮抗剂静脉注射的给药途径以及拟精神病的不良反应限制了其临床应用,因此亟须针对该靶点设计安全有效的药物。近期,Zanos等^[30]在《Nature》上发表的研究发现,氯胺酮的抗抑郁作用实际上是由(R)-氯胺酮的代谢物—[2R, 6R]-羟基化去甲基氯胺酮(Hydroxylation of Ketamine, HNK)产生的,HNK通过激活 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole-Propionate Receptor, AMPAR),而非通过NMDA受体来快速逆转小鼠的抑郁样行为,这将氯胺酮的快速抗抑郁作用与镇痛和成瘾副作用分离,但并不诱发任何氯胺酮相关的不良反应,为新型抗抑郁药的研制带来了新的希望。

3 小结

综上所述,尽管人们早已认识抑郁症不只是一精神疾病,更是一种全身性躯体疾病,在临床上抑郁症伴慢性疼痛患者远远比单独两种疾病预后差。抑郁症伴慢性疼痛涉及多因素和多基因的影响,是相互关联的多个神经递质系统失调的结果,有着复杂的神经生物学机制,上述内容并非各自独立的因素,例如在慢性心理和病理应激下HPA轴功能的亢进影响内分泌激素的改变,又可以造成中枢单胺类神经递质系统功能紊乱、氧化应激水平的增加及促炎因子水平改变。反过来促炎因子水平的改变也会造成中枢单胺类神经递质系统功能紊乱和机体氧化应激水平的增加。所以我们非常有必要阐明抑郁症伴慢性疼痛症状内在的神经生物学机制,深入揭示情绪-痛的病理生理原因。全面的去评估这种共病,寻找到有效的治疗靶标,达到最优化的治疗模型,对精神疾病的临床治疗具有现实意义,同时具有重大的社会意义和科学意义。

参 考 文 献

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)[M]. Washington DC: American Psychiatric Association, 2013.
- [2] Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys[J]. Arch Gen Psychiatry, 2011, 68(1): 90-100.

- [3] Phillips MR, Zhang J, Shi Q, et al. Prevalence, treatment, and associated disability of mental disorders in four provinces in China during 2001–05: an epidemiological survey[J]. *Lancet*, 2009, 373(9 680): 2 041–2 053.
- [4] Munce SE, Stewart DE. Gender differences in depression and chronic pain conditions in a national epidemiologic survey[J]. *Psychosomatics*, 2007, 48(5): 394–399.
- [5] Rusu AC, Santos R, Pincus T. Pain-related distress and clinical depression in chronic pain: A comparison between two measures [J]. *Scand J Pain*, 2016, 12: 62–67.
- [6] Roberts MB, Drummond PD. Sleep Problems are Associated With Chronic Pain Over and Above Mutual Associations With Depression and Catastrophizing[J]. *Clin J Pain*, 2016, 32(9): 792–799.
- [7] Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression[J]. *Brain Struct Funct*, 2008, 213(1/2): 93–118.
- [8] Kurita M, Nishino S, Numata Y, et al. The noradrenaline metabolite MHPG is a candidate biomarker between the depressive, remission, and manic states in bipolar disorder I: two long-term naturalistic case reports[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 353–358.
- [9] Jeong SH, Heo BH, Park SH, et al. Spinal noradrenergic modulation and the role of the alpha-2 receptor in the antinociceptive effect of intrathecal nefopam in the formalin test[J]. *Korean J Pain*, 2014, 27(1): 23–29.
- [10] Taylor AM, Becker S, Schweinhardt P, et al. Mesolimbic dopamine signaling in acute and chronic pain: implications for motivation, analgesia, and addiction[J]. *Pain*, 2016, 157(6): 1 194–1 198.
- [11] 秦娟娟, 刘振华, 梁艳, 等. 5-羟色胺及其受体与抑郁症[J]. *国际药理学研究杂志*, 2012, 39(5): 409–413.
- [12] Cai YQ, Wang W, Hou YY, et al. Optogenetic activation of brainstem serotonergic neurons induces persistent pain sensitization[J]. *Mol Pain*, 2014, 10: 70.
- [13] Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment[J]. *Nat Genet*, 2004, 36(12): 1 319–1 325.
- [14] Cattaneo A, Gennarelli M, Uher R, et al. Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline ‘predictors’ and longitudinal ‘targets’ [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(3): 377–385.
- [15] 董海燕, 董卫国, 王高华, 等. 抑郁模型大鼠结肠组织中SOD、MDA和COX-2的异常[J]. *中国行为医学科学*, 2005, 14(6): 530–531.
- [16] Palta P, Samuel LJ, Miller ER, et al. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies[J]. *Psychosom Med*, 2014, 76(1): 12–19.
- [17] Wong ML, Inserra A, Lewis MD, et al. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6): 797–805.
- [18] Goshen I, Yirmiya R. Interleukin-1 (IL-1): a central regulator of stress responses[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2009, 30(1): 30–45.
- [19] Graziottin A, Skaper SD, Fusco M. Mast cells in chronic inflammation, pelvic pain and depression in women[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(7): 472–427.
- [20] Mendieta D, De la Cruz-Aguilera DL, Barrera-Villalpando MI, et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients[J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 290: 22–25.
- [21] Norman GJ, Karelina K, Zhang N, et al. Stress and IL-1beta contribute to the development of depressive-like behavior following peripheral nerve injury[J]. *Mol Psychiatry*, 2010, 15(4): 404–414.
- [22] Golovatska V, Ennes H, Mayer EA, et al. Chronic stress-induced changes in pro-inflammatory cytokines and spinal glia markers in the rat: a time course study[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2012, 19(6): 367–376.
- [23] Majidi J, Kosari-Nasab M, Salari AA. Developmental minocycline treatment reverses the effects of neonatal immune activation on anxiety- and depression-like behaviors, hippocampal inflammation, and HPA axis activity in adult mice [J]. *Brain Res Bull*, 2016, 120: 1–13.
- [24] Hache G, Guiard BP, Le DY, et al. Antinociceptive effects of fluoxetine in a mouse model of anxiety/depression[J]. *Neuroreport*, 2012, 23(9): 525–529.
- [25] Basile AS, Janowsky A, Golembiowska K, et al. Characterization of the antinociceptive actions of bicifadine in models of acute, persistent, and chronic pain[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321(3): 1 208–1 225.
- [26] Miller LL, Leitl MD, Banks ML, et al. Effects of the triple monoamine uptake inhibitor amitifadine on pain-related depression of behavior and mesolimbic dopamine release in rats [J]. *Pain*, 2015, 156(1): 175–184.
- [27] Avila-Rojas SH, Velázquez-Lagunas I, Salinas-Abarca AB, et al. Role of spinal 5-HT5A, and 5-HT1A/1B/1D, receptors in neuropathic pain induced by spinal nerve ligation in rats[J]. *Brain Res*, 2015, 1 622: 377–385.
- [28] Richtand NM, Ahlbrand R, Horn P, et al. Fluoxetine and aripiprazole treatment following prenatal immune activation exert longstanding effects on rat locomotor response[J]. *Physiol Behav*, 2012, 106(2): 171–177.
- [29] Lopez-Canul M, Palazzo E, Dominguez-Lopez S, et al. Selective melatonin MT2 receptor ligands relieve neuropathic pain through modulation of brainstem descending antinociceptive pathways[J]. *Pain*, 2015, 156(2): 305–317.
- [30] Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites[J]. *Nature*, 2016, 533(7 604): 481–486.

(收稿日期: 2017-02-01)