

# 绝经后抑郁症治疗的研究进展

汪晓 周晶晶 丰雷 肖乐 王刚

【关键词】 抑郁症, 绝经后; 雌激素; 抗抑郁药; 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.04.016

**Research progress in treatment of postmenopausal depression** WANG Xiao, ZHOU Jing-jing, FENG Lei, et al. China Clinical Research Center for Mental Disorders, Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100088, China

【Key words】 Depression, postmenopausal; Estrogen; Antidepressants; Reviews

研究表明女性进入绝经期阶段后, 抑郁症的发病风险呈上升趋势<sup>[1]</sup>。国外相关研究显示绝经后抑郁症发病率在5.7%~59.8%<sup>[2-3]</sup>。生殖衰老分期(STRAW+10)<sup>[4]</sup>将绝经后分为绝经早期和绝经晚期, 绝经早期是指末次月经至之后6年期间, 该阶段和围绝经期存在1年重叠; 绝经晚期是指在此之后阶段。近年来临床上关于绝经后抑郁症众多研究多指末次月经1年之后的首发抑郁症<sup>[3, 5]</sup>。绝经后抑郁症的发生是生物、心理、社会等因素共同作用的结果, 病程迁延不愈, 严重者可出现自杀意图和行为, 不仅危害女性的生活质量和身心健康, 对家庭以及社会也会产生相应的影响。抑郁症对于女性的危害不仅局限于抑郁症本身, 也是骨质疏松和心血管疾病的危险因素之一<sup>[6-7]</sup>, 因此对于该病症的治疗应得到人们高度重视。绝经后是抑郁症高发人群, 既往围绕绝经后抑郁症治疗的相关研究较多, 主要集中在激素治疗、抗抑郁药物治疗、二者联合治疗及社会心理治疗等方面, 本文就近年来绝经后抑郁症治疗方面的研究进展进行综述, 旨在为将来绝经后抑郁症的治疗起到部分提示作用。

## 1 激素治疗

女性进入绝经期后, 卵巢功能逐渐衰退, 雌激素水平不断下降, 抑郁症的发病风险较前增加, 因此推测雌激素对绝经后抑郁症治疗可能有效。既往研

究证实雌激素替代治疗能有效缓解绝经后抑郁症状<sup>[8]</sup>。一项随机、双盲、安慰剂对照研究表明, 雌二醇联合孕激素对于轻到中度绝经后抑郁症治疗是有效且安全<sup>[9]</sup>。2016年修订版绝经激素治疗(Menopausal Hormone Therapy, MHT)全球共识, 指出MHT有益于改善围绝经期和绝经早期抑郁、焦虑症状<sup>[10]</sup>, 此外, 雌激素对于潮热等血管收缩症状也有明显改善作用<sup>[11]</sup>。

目前对于激素治疗绝经后抑郁症效果存在不一致的观点。相关研究表明激素替代治疗能够有效改善围绝经期和绝经早期抑郁症, 但对于绝经晚期抑郁症疗效并不明显<sup>[12]</sup>。一项关于雌激素疗效的系统综述提示, 雌激素能够改善围绝经期抑郁症, 而非绝经后<sup>[13]</sup>。Yalamanchili和Gallagher<sup>[14]</sup>研究也发现了类似的结果, 其调查了489例绝经后女性患者, 发现雌激素和骨化三醇无论是单独应用还是联合应用对于绝经后抑郁症均没有明显改善。

在众多激素当中, 有关雌激素相关研究较多。雌激素可以缓解围绝经期、绝经早期抑郁症状, 但对于绝经晚期抑郁症疗效不明显。同时, 值得注意的是, 激素治疗会使乳腺癌和卵巢癌的发病风险增加<sup>[15-16]</sup>, 因此在使用激素时应采取个体化的治疗方案, 并在治疗前充分告知患者激素治疗的风险和益处, 根据患者的病情采取具体的治疗方案。

## 2 抗抑郁药物治疗

大量临床研究结果显示, 雌激素仅对轻度或早期绝经后抑郁症有效, 对于中重度绝经后抑郁症效果欠佳。因此对于中重度绝经后抑郁症或对雌激素无效者, 仍需采取抗抑郁药物治疗。绝经后抑郁症的抗抑郁治疗药物, 三环类抗抑郁药(Tricyclic Antidepressants, TCAs)及单胺氧化酶抑

基金项目: 国家重点研发计划资助项目(2016YFC1307200); 北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助项目(ZYLX201607); 北京市医院管理局“登峰”计划专项经费资助项目(DFL20151801)

作者单位: 100088 国家精神心理疾病临床医学研究中心 首都医科大学附属北京安定医院

通讯作者: 周晶晶 Email: fishjj\_0907@163.com; 王刚 Email: gangwangdoc@gmail.com

制剂(Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOIs)应用较早,但其不良反应限制其临床广泛应用。目前在临床工作中多以选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI)和选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRI)为主。多项研究发现,SSRI及SNRI均能有效改善绝经后抑郁症<sup>[17-18]</sup>。

但在临床工作当中,研究逐渐发现,对于绝经后这个特殊的群体,SSRI和SNRI的疗效存在一定的差异,可能与绝经和生殖状态相关。Grigoriadis等<sup>[19]</sup>进行了一项观察性、前瞻性、开放性的研究,结果显示相对于绝经前,绝经后女性对于SSRI反应较差。Pinto-Meza等<sup>[20]</sup>研究也发现了相似的结果,其评估了242例女性、59例男性抑郁症患者,在16个初级保健中心进行了6个月随访后发现,绝经后抑郁症对于SSRI反应较差。然而,SNRI在女性一生之中各阶段疗效没有表现出明显差异。Burt等<sup>[21]</sup>的一项随机对照研究表明,SNRI(度洛西汀)在女性各年龄段疗效相当。同样的,一项关于SNRI(文拉法辛)疗效的前瞻性研究显示,SNRI在女性各年龄段疗效没有差异<sup>[22]</sup>。

上述研究表明,SSRI和SNRI对绝经后抑郁症疗效存在差异。这种差异目前尚没有找到明确的原因,但既往研究发现激素能够增强绝经后女性对于SSRI的反应<sup>[23]</sup>,推测女性步入绝经期后,卵巢功能衰竭,激素水平下降可能是对SSRI反应较差的原因。同样的,Thase等<sup>[24]</sup>通过对8项随机对照试验结果的再分析,发现年老的女性对SSRI效果欠佳,激素替代治疗可以改善这种情况,为该假说提供了进一步的证据。但目前仍存在少数不一致的观点,认为绝经前后SSRI疗效没有差异。一项关于抑郁症的序贯治疗研究显示,SSRI(西酞普兰)疗效不受绝经状态的影响<sup>[25]</sup>。上述研究结果不一致原因,分析可能与人群特征、试验设计、样本量大小、入排标准等因素有关。尽管部分临床试验结果不同,但目前更多的证据仍支持SSRI和SNRI的疗效差异。与此同时,我们仍需要大样本的随机对照试验做进一步的验证,为将来临床工作中进一步优化绝经后抑郁治疗提供部分理论基础。

### 3 激素联合抗抑郁药物治疗

对于绝经后抑郁,尤其是重度抑郁或对抗抑郁药物效果欠佳时,考虑联合激素治疗,能够加快抗抑郁药物起效时间。研究表明,雌激素虽不能改变抗抑郁药物的应答率,但能加快抗抑郁药物的反应<sup>[18]</sup>。Zanardi等<sup>[23]</sup>进行了一项前瞻性研究,评估了

170例(激素组47例,对照组123例)绝经后抑郁女性对于SSRI反应,结果显示,两组应答率的差异有统计学意义,提示激素能够增强SSRI药物反应。此外,Toffol等<sup>[26]</sup>对激素治疗的有效性所作的综合分析显示,对绝经后抑郁症,尤其是重度抑郁发作,应考虑抗抑郁药物联合激素治疗。

### 4 社会心理干预

绝经后是每个女性必经的生理阶段,此阶段女性可能面临退休下岗、家庭变故、与子女沟通不畅等问题,生理和心理上可能发生一系列变化,这些问题无法仅用药物治疗解决,可以考虑联合心理干预。Butler等<sup>[27]</sup>研究认为,认知行为治疗(Cognitive Behavioral Therapy, CBT)是一个有时间限制的,结构化的心理治疗,对于减少一系列精神健康相关疾病(包括重度抑郁)高度有效。并且团体CBT能有效减轻绝经期女性的抑郁症状<sup>[28]</sup>,CBT具有灵活性,满足不同人群中的不同需求。除了CBT以外,目前仍存在一些针对抑郁症患者的干预措施如人际心理治疗、家庭治疗等<sup>[29-30]</sup>,鉴于绝经后抑郁症属于抑郁症的范畴,因此上述心理干预在其治疗过程中可以得到一定的应用,与此同时,应根据患者面临的不同心理问题选择具体的干预措施。面对绝经后这类特殊的人群,除了专业的心理干预以外,家庭和社会的支持也是必不可少的,应给予患者更多关心、理解和帮助,提高和普及人们对于绝经后这个阶段的认识,尤其是既往存在精神疾病病史、教育水平偏低的患者,帮助其正确认识并积极应对疾病,提高患者治疗的依从性。

### 5 其他干预措施

随着生活方式转变,运动锻炼对于健康的重要性日益凸显,有研究显示,规律的有氧锻炼能有效地缓解绝经后女性抑郁症状<sup>[31]</sup>。Bernard等<sup>[32]</sup>的一项随机对照的研究也发现了类似的结果,6个月中等强度步行能有效预防绝经后抑郁症的发生,呼吁女性更健康的参与到运动当中。一项关于玛卡对于绝经后症状的研究显示,和安慰组相比,玛卡能有效改善绝经后抑郁症状,但玛卡并不对激素和免疫学指标产生相应的影响,为该病提供了新的治疗思路<sup>[33]</sup>。此外,有研究发现从红三叶草中提取的异黄酮能有效缓解绝经后女性抑郁和焦虑症状<sup>[34]</sup>。国外学者曾报道对于激素疗效欠佳的绝经后抑郁患者,草药(温经汤)能起到一定的辅助作用<sup>[35]</sup>。另外,一些物理治疗如无抽搐电休克(Electroconvulsive Therapy, MECT)、重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)能快速有效的缓解抑郁症状,在临床工作中应用较广<sup>[36-38]</sup>,对于无禁忌证

的绝经后抑郁症,可以考虑联合应用。通过上述干预方式的补充,为绝经后抑郁症的治疗起到部分辅助作用。

## 6 小结与展望

综上所述,激素治疗仅对于围绝经期和绝经早期抑郁症效果明显,对绝经晚期抑郁症或重度抑郁仍需采用抗抑郁药物治疗。SSRIs及SNRIs能有效改善绝经后抑郁症状,考虑SNRIs疗效受绝经状态影响较小,故对于年老的绝经后抑郁症首选SNRIs治疗。抗抑郁药物疗效较差者,可以考虑药物联合激素治疗,能够加快抗抑郁药物起效时间。随着绝经后抑郁症的发病机制向生物—心理—社会模式转变,除临床干预外,社会、心理干预显的至关重要。通过认知行为治疗,纠正其歪曲的认知,帮助绝经后女性正确认识绝经。培养积极的生活态度和健康的生活方式,增强家庭和社会的支持系统,均是在绝经后抑郁症的干预中应着重考虑的内容。笔者认为,未来对于绝经后抑郁症的治疗应强调各种干预方式的系统整合,从而更有效的减轻绝经后女性的抑郁症状。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Lutwak N, Dill C. A depressed post-menopausal woman[ J ]. J Emerg Med, 2012, 43(5): 815-819.
- [ 2 ] Jung SJ, Shin A, Kang D. Hormone-related factors and post-menopausal onset depression: results from KNHANES (2010-2012)[ J ]. J Affect Disord, 2015, 175: 176-183.
- [ 3 ] Afshari P, Manochehri S, Tadayon M, et al. Prevalence of Depression in Postmenopausal Women[ J ]. Jundishapur J Chron Dis Care, 2015, 4(3).
- [ 4 ] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging[ J ]. Fertil Steril, 2012, 97(4): 843-851.
- [ 5 ] Perquier F, Ryan J, Ancelin ML, et al. Lifetime endogenous reproductive factors and severe depressive symptoms in postmenopausal women: findings from the E3N cohort[ J ]. Menopause, 2013, 20(11): 1 154-1 163.
- [ 6 ] Bener A, Saleh NM, Bhugra D. Depressive symptoms and bone mineral density in menopause and postmenopausal women: A still increasing and neglected problem[ J ]. J Family Med Prim Care, 2016, 5(1): 143-149.
- [ 7 ] 郭珍,刘飞,张欣尚,等.围绝经期妇女焦虑、抑郁障碍的临床特征及影响因素分析[ J ].神经疾病与精神卫生, 2015, 15(3): 268-270.
- [ 8 ] Shaikat A, Arain TM, Shahid A, et al. Estrogen replacement therapy for depression in perimenopausal women[ J ]. J Coll Physicians Surg Pak, 2005, 15(10): 597-600.
- [ 9 ] Rudolph I, Palombo-Kinne E, Kirsch B, et al. Influence of a continuous combined HRT (2 mg estradiol valerate and 2 mg dienogest) on postmenopausal depression[ J ]. Climacteric, 2004, 7(3): 301-311.
- [ 10 ] de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy[ J ]. Maturitas, 2016, 91: 153-155.
- [ 11 ] Caan B, LaCroix AZ, Joffe H, et al. Effects of estrogen and venlafaxine on menopause-related quality of life in healthy postmenopausal women with hot flashes: a placebo-controlled randomized trial[ J ]. Menopause, 2015, 22(6): 607-615.
- [ 12 ] Gordon JL, Girdler SS. Hormone replacement therapy in the treatment of perimenopausal depression[ J ]. Curr Psychiatry Rep, 2014, 16(12): 517.
- [ 13 ] Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, et al. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers[ J ]. Depress Anxiety, 2015, 32(8): 539-549.
- [ 14 ] Yalamanchili V, Gallagher JC. Treatment with hormone therapy and calcitriol did not affect depression in older postmenopausal women: no interaction with estrogen and vitamin D receptor genotype polymorphisms[ J ]. Menopause, 2012, 19(6): 697-703.
- [ 15 ] Rosenberg L, Bethea TN, Viscidi E, et al. Postmenopausal Female Hormone Use and Estrogen Receptor-Positive and -Negative Breast Cancer in African American Women[ J ]. J Natl Cancer Inst, 2016, 108(4).
- [ 16 ] Shi LF, Wu Y, Li CY. Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis[ J ]. Menopause, 2016, 23(4): 417-424.
- [ 17 ] Kornstein SG, Clayton AH, Bao W, et al. A pooled analysis of the efficacy of desvenlafaxine for the treatment of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women[ J ]. J Womens Health (Larchmt), 2015, 24(4): 281-290.
- [ 18 ] Rasgon NL, Dunkin J, Fairbanks L, et al. Estrogen and response to sertraline in postmenopausal women with major depressive disorder: a pilot study[ J ]. J Psychiatr Res, 2007, 41(3/4): 338-343.
- [ 19 ] Grigoriadis S, Kennedy SH, Bagby RM. A comparison of antidepressant response in younger and older women[ J ]. J Clin Psychopharmacol, 2003, 23(4): 405-407.
- [ 20 ] Pinto-Meza A, Usall J, Serrano-Blanco A, et al. Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause make a difference?[ J ]. J Affect Disord, 2006, 93(1/3): 53-60.
- [ 21 ] Burt VK, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in women ages 40 to 55 years[ J ]. Psychosomatics, 2005, 46(4): 345-354.
- [ 22 ] Kornstein SG, Clayton AH, Soares CN, et al. Analysis by age and sex of efficacy data from placebo-controlled trials of desvenlafaxine in outpatients with major depressive disorder[ J ]. J Clin Psychopharmacol, 2010, 30(3): 294-299.
- [ 23 ] Zanardi R, Rossini D, Magri L, et al. Response to SSRIs and role of the hormonal therapy in post-menopausal depression[ J ]. Eur Neuropsychopharmacol, 2007, 17(6/7): 400-405.
- [ 24 ] Thase ME, Entsuah R, Cantillon M, et al. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions[ J ]. J Womens Health (Larchmt), 2005, 14(7): 609-616.
- [ 25 ] Kornstein SG, Toups M, Rush AJ, et al. Do menopausal status and use of hormone therapy affect antidepressant treatment response Findings from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) study[ J ]. J Womens Health (Larchmt), 2013, 22(2): 121-131.
- [ 26 ] Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T. Hormone therapy and mood

- in perimenopausal and postmenopausal women: a narrative review [J]. *Menopause*, 2015, 22(5): 564-578.
- [ 27 ] Butler AC, Chapman JE, Forman EM, et al. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses[J]. *Clin Psychol Rev*, 2006, 26(1): 17-31.
- [ 28 ] Khoshbooi R, Aishah binti Hassan S, Gani bin Hamzah MS, et al. Effectiveness of Group Cognitive Behavioral Therapy on Depression among Iranian Women around Menopause[J]. *Aust J Basic Appl Sci*, 2011, 5(11): 991-995.
- [ 29 ] Cuijpers P, Donker T, Weissman MM, et al. Interpersonal Psychotherapy for Mental Health Problems: A Comprehensive Meta-Analysis [J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(7): 680-687.
- [ 30 ] Rummel-Kluge C, Kluge M, Kissling W. Psychoeducation in Depression: Results of two Surveys five Years Apart in Germany, Austria and Switzerland[J]. *Psychiatr Prax*, 2015, 42(6): 309-312.
- [ 31 ] Fayiz F, Soheir M, Adel F. Effect of aerobic exercise on postmenopausal women with major depression[J]. *Bri J Appl Sci Technol*, 2012, 3(2): 214-219.
- [ 32 ] Bernard P, Ninot G, Bernard PL, et al. Effects of a six-month walking intervention on depression in inactive post-menopausal women: a randomized controlled trial[J]. *Aging Ment Health*, 2015, 19(6): 485-492.
- [ 33 ] Stojanovska L, Law C, Lai B, et al. Maca reduces blood pressure and depression, in a pilot study in postmenopausal women[J]. *Climacteric*, 2015, 18(1): 69-78.
- [ 34 ] Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, et al. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts[J]. *Maturitas*, 2010, 65(3): 258-261.
- [ 35 ] Koike K, Ohno S, Takahashi N, et al. Efficacy of the herbal medicine Unkei-to as an adjunctive treatment to hormone replacement therapy for postmenopausal women with depressive symptoms [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2004, 27(4): 157-162.
- [ 36 ] 刘文娟. 无抽搐电休克治疗抑郁症的疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(7): 18-19.
- [ 37 ] 陈葵, 肖玉莲, 李秀华, 等. 重复高频经颅磁刺激治疗抑郁的临床研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(1): 88-90.
- [ 38 ] 张璐璐, 黄沙沙, 邵小惠. 低频重复经颅磁刺激治疗首发青少年抑郁症的临床对照研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2017, 17(2): 85-88.

(收稿日期: 2017-03-09)

· 消息 ·

## 《神经疾病与精神卫生》杂志2017年征稿通知

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊(CN23-1479/R, ISSN1009-6574)。为更好地服务神经科学、精神科学以及精神卫生领域的专家、作者和读者,构建理想的学术交流平台,配合本刊2017年的重点号刊发,特发出征稿通知,希望相关学科方向的医护工作者和学者能多给予支持。

### 解读本刊

中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)

### 征稿内容

1. 帕金森及运动障碍疾病;2. 精神疾病的流行病学调查;3. 认知行为治疗;4. 癫痫与电生理;5. 神经肌肉病;6. 中西医结合治疗精神疾病;7. 精神疾病的基因学研究;8. 神经介入及内镜治疗;9. 睡眠障碍;10. 颅脑创伤研究;11. 脑血管疾病的基础研究;12. 双相障碍。此外,以上所列方向相关的护理研究同为本刊重点征稿范围。

### 来稿要求

详见稿约。

### 相关事宜

(1) 来稿请注明为征稿稿件,并备注相对应的征稿方向及编号(如:1. 帕金森及运动障碍疾病);(2) 所有符合征稿方向的稿件均享受优先审稿、优先发表的权利。

### 联系方式

地址:北京市宣武门外大街香炉营东巷2号院1-7-302 神经疾病与精神卫生杂志社 邮编:100052  
电话:010-83191160 传真:010-83191161 电子信箱:ndmh@ndmh.com