

抑郁症患者性激素异常及治疗的研究进展

陈美惠, 贾 佳, 曹燕丽综述, 龚光明审校

【摘要】 卵巢激素的波动与抑郁风险增加有关。用于预防怀孕或使月经周期正常的口服避孕药, 有可能改变情绪, 但仅用孕激素减轻抑郁症状相关的证据不足。卵巢激素对情绪的作用, 受多重因素的影响。研究表明, 通过口服避孕药抑制排卵和 GnRH 激动剂的联用对经前期综合征有一定效果。另外, 更年期的早期实施雌激素替代疗法 (ERT) 或激素替代疗法 (HRT) 是最有效的进行抑郁干预的方法。患抑郁症的中、老年男性总睾酮和游离睾酮水平均低于正常男性, 睾酮可能是治疗轻度抑郁症的有效方法, 脱氢表雄酮对 HIV 阳性患者的轻度抑郁有疗效。文章就抑郁症患者激素治疗最新进展进行综述。

【关键词】 抑郁症; 性激素; 异常; 临床; 治疗

【中图分类号】 R458.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)06-0633-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.06.016

Development on hormone abnormalities and treatment in patients with major depression

CHEN Mei-hui¹, JIA Jia¹, CAO Yan-li¹ reviewing, GONG Guang-ming² checking

(1. Department of Pharmacy, 2. Department of Medical Engineering, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Fluctuations in ovarian hormones are associated with an increased risk of depressive states. Oral contraceptives, used to prevent pregnancy or normalize the menstrual cycle, have been thought to potentially alter mood. However, there has been scant evidence linking progesterone-only contraceptives to depressive symptoms. Estrogen replacement therapy (ERT) or hormone replacement therapy (HRT) is the most effective way to intervene with depression in the early stages of menopausal transition. Testosterone has significant anti-anxiety and antidepressant properties, as well as the ability to inhibit HPA axis activity. In middle and later life, both total and free testosterone levels were lower in men with major depressive disorder than in men without depression. Testosterone may be an effective treatment for depressive symptoms in NMDD, and DHEA has been shown to be effective in NMDD in HIV-positive patients.

【Key words】 depression; hormone; abnormality; clinical; therapy

0 引 言

目前世界有超过 3.5 亿人患有抑郁症^[1]。抑郁症是一种常见的精神疾病, 与明显的痛苦、发病率、死亡率和惊悸损失有关。世界卫生组织预计, 到 2030 年, 抑郁症将成为全球疾病负担的主要原因^[2]。传统的抗抑郁药对许多抑郁症患者无效。

因此, 需要对抑郁症有效的治疗方法。通过对特定激素进行干扰的方法, 在治疗抑郁症方面有潜在的应用前景。许多激素和调控激素的化合物已被作为治疗抑郁症的单一药物或者辅助药物, 其有效性可归因于对外周内分泌系统的调节, 或者对非内分泌脑回路的中枢神经系统的调节。激素和内分泌功能的改变可能在抑郁症的病理生理学机制中发挥重要作用。这些临床观察促使我们探索激素在抑郁症病理生理学中的作用, 以及针对特定激素的潜在治疗方法。针对下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)、垂体甲状腺

基金项目: 国家自然科学基金 (31671026)

作者单位: 210002 南京, 东部战区总医院 (原南京军区南京总医院)

药剂科 (陈美惠、贾 佳、曹燕丽), 医学工程科 (龚光明)

通信作者: 龚光明, E-mail: gonggm@126.com

(hypothalamic-pituitary-thyroid, HPT) 和性腺轴 (hypothalamic-pituitary-gonad, HPG) 激素系统的介入疗法是研究的热点。基于 HPG 轴的雌激素替代治疗, 睾酮治疗抑郁症, 初步显示出临床有效性。本文就卵巢、睾酮激素、基于 HPG 轴的激素治疗抑郁症患者进行综述。

1 抑郁症患者的卵巢激素异常

大量的临床试验表明卵巢激素的波动与抑郁状态的风险增加有关。女性患抑郁症的比例几乎是男性的两倍, 这种差异在育龄尤为明显^[3]。有些女性在月经周期的黄体后期经历了严重的因孕酮及其代谢物异孕酮逐渐上升, 然后迅速下降, 而被称为经前期综合征。伴随其他卵巢激素衰退期, 包括产后期和更年期, 出现情绪障碍和抑郁症的风险增加。这些发现得到了临床前研究的证实, 即在周期性的低雌二醇时期, 啮齿类动物的抑郁样行为增强, 动物卵巢切除后绝望行为明显^[4], 雌二醇能够增强单胺的释放, 而改善绝望行为^[5]。卵巢激素对情绪的影响是复杂的, 口服避孕药通常用于预防怀孕或使月经周期正常。口服避孕药长期以来被认为有可能改变情绪, 但对于它们是否会恶化情绪、是否会因改变生理周期内分泌紊乱而致抑郁、对情绪有或无复杂的影响, 一直存在很大的争议。两项对超过 100 万丹麦女性为期 10 年的健康跟踪研究表明, 口服避孕药的使用与后期有抑郁倾向、患抑郁症和自杀行为的风险增加相关; 与联合口服避孕药相比, 黄体酮制剂、经皮贴片和阴道环的潜在风险及对年轻的成人影响更大^[6]。相反, 与未采取避孕措施的女性相比, 口服黄体酮避孕的女性患情绪障碍的风险增加, 而使用雌激素-黄体酮口服避孕药的女性患情绪障碍的风险降低^[7]。黄体酮的两个代谢物别孕烯醇酮和孕烯醇酮属神经类固醇, 可与 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 复合物相互作用。别孕烯醇酮增加 GABA 复合物功能并有抗焦虑作用, 当其缺损时可使人在受到精神打击后诱发焦虑。对使用孕激素避孕女性研究显示, 仅用孕激素避孕与抑郁症状相关的证据不足^[8]。口服避孕药与抑郁症状的改善和与健康有关的生活质量有关^[9]。总之, 这些庞杂的研究结果, 受激素制剂类型、用药时间、受试人群和情绪监测等研究的较大差异的影响, 卵巢激素对情绪有重大影响;

同时对年龄、月经周期内服用激素(雌激素和黄体酮)的时间非常敏感。

2 卵巢激素治疗抑郁症

卵巢激素治疗研究中, 许多卵巢激素的治疗方法被评估对抑郁情绪的影响, 建议通过口服避孕药抑制排卵(含抗雄激素黄体酮, 屈螺酮)^[10]和 GnRH 激动剂(如亮丙罗德^[11])的混合使用可能对经前期综合征的治疗有效。有研究报道选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERMs)在精神疾病的使用。SERMs(如他莫西芬、雷洛昔芬)在某些组织中充当雌激素受体激动剂, 在其他组织中充当拮抗剂。然而, 他莫西芬由于 ER 拮抗雌激素作用降低了雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性乳腺癌的风险, 不刺激转录或作用微弱, 但由于子宫内膜 ER 激动作用, 它也会带来子宫癌的风险^[12]。雷洛昔芬因可增加绝经后高危女性深静脉血栓形成、肺栓塞和因中风死亡的风险而获得美国食品和药物管理局(FDA)黑框警告。

催产素本身并不是一种卵巢激素, 但它是一种神经肽, 在产后亲密关系和更广泛的社会认知中发挥着重要作用。尽管临床前的工作表明催产素是一个很有前景的治疗靶点, 但对抑郁症或产后抑郁症临床试验还没有显示出符合预期的结果。

雌激素替代疗法(estrogen replacement therapy, ERT)或激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT)对绝经前、后抑郁症的影响。激素替代疗法被 FDA 批准用于治疗与更年期相关的血管舒缩症状(潮热)和外阴阴道萎缩。实施子宫切除术的女性可以服用口服雌激素替代疗法, 而子宫完整的女性必须服用激素替代疗法(雌激素加黄体酮), 以减轻高雌激素引起的子宫内膜癌风险。直接将 ERT/HRT 作为单一抗抑郁药物用于绝经期或绝经后抑郁症女性的研究相对较少。绝经前后女性混合组试验显示, 增加雌二醇水平(自然发生或由于 ERT)能改善准更年期女性($n=72$)的抑郁症状, 但对绝经后女性的抑郁症状无效。

使用不同的激素和不同的抗抑郁药, ERT 联合抗抑郁药对绝经后女性(围绝经期和绝经期女性)的疗效显示要么没有效果^[13], 要么症状严重, 但没有协同效果^[14]。绝经早期的女性(而不是绝经晚期或绝经后的女性)接受 12 个月经皮雌激素加口服

黄体酮治疗,出现抑郁症状的风险更低。综上所述,在更年期过渡的早期实施 ERT/HRT 干预是最有可能成功的。有更年期的显著生理症状(如潮热,阴道干涩)的围绝经期伴抑郁症是 HRT 疗效明确的适应症范围,有疗程数量限制的 HRT 已经得到 FDA 的批准。在绝经晚期或绝经后的女性中使用 ERT/HRT 几乎没有疗效。虽然研究表明激素替代疗法可以预防围绝经期女性抑郁^[15],患有抑郁症围绝经期女性,如果没有 FDA 批准的 HRT 症状,无法用 ERT/HRT 治疗。

3 抑郁症患者睾丸 HPG 轴异常

抑郁症状在临床性腺功能减退的男性中很常见,研究表明睾酮水平降低与男性抑郁症状有关^[16]。在中年和晚年,患有抑郁症的男性总睾酮水平和游离睾酮水平均低于未患抑郁症的对照组^[17-18]。在睾酮水平处于临界水平的男性中,抑郁症状很常见^[19]。睾酮水平低的群体中,非抑郁中年男性发展为抑郁症的可能性更高^[20]。普通精神科门诊人群中尚未进行抑郁症或难治性抑郁症患者睾酮水平明显偏低的与患病相关的系统研究^[16]。

4 以 HPG 轴为基础治疗抑郁症

临床试验评估睾酮治疗抑郁症的疗效因为患者群体的异质性而变得复杂,体现在以下几个方面:①是否存在睾丸激素缺陷综合症(明确低睾酮水平的症状如性欲低下、勃起功能障碍、嗜睡,等);②睾酮水平范围:正常水平与低水平或低边缘水平;③阈下抑郁症状或心境恶劣;④存在抗抑郁药物治疗耐药性;⑤艾滋病毒状况。

表明睾酮替代疗法可改善睾酮缺乏综合征男性的抑郁症状。如一项为期 8 个月的安慰剂对照试验中,106 名患有睾酮缺乏综合征和中度抑郁的男性接受睾酮替代单药治疗与安慰剂相比,抑郁症状显著改善^[21]。然而,在无临床性腺功能减退的情况下,睾酮并不能用于治疗抑郁症。虽然对抑郁症的疗效并不理想,但在阈下抑郁症状(心境恶劣或轻度抑郁)患者中进行的两项睾酮单药治疗的小型随机试验报告了显著的症状改善。其中一项试验是在睾酮水平较低或较低的中年发作性心境恶劣障碍患者($n=23$)中进行的^[22],另一项是在睾酮水平较低的心境恶劣或轻度抑郁患者($n=33$)中进行

的^[23]。虽然不知最终结果如何,但睾酮可能是治疗轻度抑郁症的有效方法。

睾酮也被研究用于治疗艾滋病患者的抑郁症状。睾酮缺乏是一种常见的与 HIV 感染男性内分泌异常,随着疾病进展睾酮水平持续下降。虽然初步研究表明睾酮可能对改善这些患者的抑郁有帮助^[24-25]。但随后一项更大的随机对照试验($n=123$)比较了睾酮、氟西汀和安慰剂对 HIV 阳性抑郁障碍患者的情绪改善,报告三组之间没有显著差异^[26]。除临床受益外,睾酮的长期使用,还应考虑到会增加前列腺癌、红细胞增多症和静脉血栓栓塞的风险^[27]。在一项安慰剂对照试验中,脱氢表雄酮对 HIV 阳性患者的抑郁症有疗效^[28]。

总之,初步证据表明睾酮可改善睾酮缺乏综合征男性的抑郁症状。小规模的效果量效关系试验表明,睾酮对轻度抑郁症状(心境恶劣和阈下抑郁症状)的低于正常睾酮水平的男性可能有效。然而,大量的证据表明,睾酮作为抗抑郁药物的辅助药物对难治的抑郁症无效,其常规应用也不适合临床。除了睾酮,也有初步证据表明脱氢表雄酮对中年重、轻度抑郁症有疗效。

5 结语与展望

自 20 世纪 60 年代末以来,临床试验测试针对 HPG、HPT、HPA 这些系统的激素、多肽和小分子,努力开发新型抗抑郁药。成功与失败并存,与抑郁症的异质性存在重要关系。研究发现,性别可能是特异性疾病(如产后抑郁症)的一个明显的选择标准,包括内分泌状况和激素变化。激素受体分布在整个中枢神经系统中,包括与情绪和认知相关的脑回路中,激素的作用可能独立于它们传统上所描述的内分泌作用。当原发性内分泌紊乱得到纠正后,情感和认知症状往往会与其他体征和症状一起恢复正常。ERT/HRT 已被广泛应用于围绝经期或早期绝经后女性;口服避孕药作为经前期综合征的二线治疗。米非司酮治疗抑郁症四氢孕酮治疗经前期综合征和如何增强四氢孕酮对产后抑郁症的疗效,是被广泛关注且有希望取得突破性进展的领域。

【参考文献】

- [1] Du H, Wang K, Su L, et al. Metabonomic identification of the effects of the Zhimu-Baihe saponins on a chronic unpredictable mild stress-induced rat model of depression[J]. *J Pharm Biomed*

- Anal, 2016, 128(5): 469-479.
- [2] Lepine JP, Briley M. The increasing burden of depression[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2011, 7(Suppl 1): 3-7.
 - [3] Altemus M, Sarvaiya N, Neill Epperson C. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2014, 35(3): 320-330.
 - [4] Rachman IM, Unnerstall JR, Pfaff DW, *et al.* Estrogen alters behavior and forebrain c-fos expression in ovariectomized rats subjected to the forced swim test[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(23): 13941-13946.
 - [5] 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.
 - [6] Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, *et al.* Association of Hormonal Contraception With Depression[J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(11): 1154-1162.
 - [7] Svendal G, Berk M, Pasco JA, *et al.* The use of hormonal contraceptive agents and mood disorders in women[J]. *J Affect Disord*, 2012, 140(1): 92-96.
 - [8] Worly BL, Gur TL, Schaffir J. The relationship between progestin hormonal contraception and depression: a systematic review[J]. *Contraception*, 2018, 97(6): 478-489.
 - [9] Dokras A, Sarwer DB, Allison KC, *et al.* Weight Loss and Lowering Androgens Predict Improvements in Health-Related Quality of Life in Women With PCOS[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(8): 2966-2974.
 - [10] Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, *et al.* Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder[J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 106(3): 492-501.
 - [11] Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, *et al.* Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(4): 209-216.
 - [12] Mocellin S, Goodwin A, Pasquali S. Risk-reducing medications for primary breast cancer: a network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 4: CD012191.
 - [13] Dias RS, Kerr-Correa F, Moreno RA, *et al.* Efficacy of hormone therapy with and without methyltestosterone augmentation of venlafaxine in the treatment of postmenopausal depression: a double-blind controlled pilot study[J]. *Menopause*, 2006, 13(2): 202-211.
 - [14] 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.
 - [15] Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, *et al.* Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(2): 149-157.
 - [16] Smith JB, Rosen J, Colbert A. Low Serum Testosterone in Outpatient Psychiatry Clinics: Addressing Challenges to the Screening and Treatment of Hypogonadism[J]. *Sex Med Rev*, 2018, 6(1): 69-76.
 - [17] McIntyre RS, Mancini D, Eisfeld BS, *et al.* Calculated bioavailable testosterone levels and depression in middle-aged men[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2006, 31(9): 1029-1035.
 - [18] Giltay EJ, van der Mast RC, Lauwen E, *et al.* Plasma Testosterone and the Course of Major Depressive Disorder in Older Men and Women[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25(4): 425-437.
 - [19] Westley CJ, Amdur RL, Irwig MS. High Rates of Depression and Depressive Symptoms among Men Referred for Borderline Testosterone Levels[J]. *J Sex Med*, 2015, 12(8): 1753-1760.
 - [20] Shores MM, Sloan KL, Matsumoto AM, *et al.* Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(2): 162-167.
 - [21] Jung HJ, Shin HS. Effect of Testosterone Replacement Therapy on Cognitive Performance and Depression in Men with Testosterone Deficiency Syndrome[J]. *World J Mens Health*, 2016, 34(3): 194-199.
 - [22] Seidman SN, Orr G, Raviv G, *et al.* Effects of testosterone replacement in middle-aged men with dysthymia: a randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2009, 29(3): 216-221.
 - [23] Shores MM, Kivlahan DR, Sadak TI, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of testosterone treatment in hypogonadal older men with subthreshold depression (dysthymia or minor depression)[J]. *J Clin Psychiatry*, 2009, 70(7): 1009-1016.
 - [24] Grinspoon S, Corcoran C, Stanley T, *et al.* Effects of hypogonadism and testosterone administration on depression indices in HIV-infected men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(1): 60-65.
 - [25] Rabkin JG, Wagner GJ, Rabkin RA. double-blind, placebo-controlled trial of testosterone therapy for HIV-positive men with hypogonadal symptoms[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57(2): 141-174.
 - [26] Rabkin JG, Wagner GJ, McElhiney MC, *et al.* Testosterone versus fluoxetine for depression and fatigue in HIV/AIDS: a placebo-controlled trial[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2004, 24(4): 379-385.
 - [27] Petering RC, Brooks NA. Testosterone Therapy: Review of Clinical Applications[J]. *Am Fam Physician*, 2017, 96(7): 441-449.
 - [28] Rabkin JG, McElhiney MC, Rabkin R, *et al.* Placebo-controlled trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) for treatment of nonmajor depression in patients with HIV/AIDS[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(1): 59-66.

(收稿日期:2021-02-19; 修回日期:2021-04-05)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一超)