

疼痛和抑郁

史 妙 王锦琰 罗 非

疼痛和抑郁是临床常见的两类疾病,二者常常同时发生。疼痛特别是慢性痛,经常伴随抑郁症状的存在,而抑郁症患者也会伴发腰背痛、关节痛等多种躯体症状。流行病学调查显示,疼痛患者抑郁的发病率显著高于健康人群,反之亦然,这提示疼痛和抑郁极有可能存在相似或者共同的病理生理机制。然而,临床观察和实验室研究的结果却呈现出某些不一致,这使得我们进一步推测,疼痛和抑郁情绪之间并非简单的线性关系。近年来越来越多的研究开始关注抑郁和慢性痛之间的相互作用,甚至有作者将其直接称为“抑郁—疼痛综合征”。本文就二者之间相互作用的流行病学、相关脑区、相关神经递质以及药物治疗机制等作一简要综述。

1 疼痛和抑郁相互关系的流行病学研究

1.1 疼痛和抑郁存在普遍的共病性:在临床实践中,疼痛和抑郁存在高度的共病性。据法国的一项临床研究统计,在150例住院抑郁患者中,有高达92%(138例)的患者同时伴有疼痛症状^[1]。Ohayon等(2003)在美国的一项大规模电话调查显示,在18980名来自英国、德国、意大利、葡萄牙和西班牙的被试者(年龄15~100岁)中,17.1%(3246例)报告至少患有一种慢性痛(关节痛、四肢痛、头痛或腹痛);16.5%(3132例)报告存在一种以上的抑郁症状(悲伤、沮丧、绝望、淡漠、缺乏愉悦感等),其中27.6%(864例)同时伴有慢性痛;另外,在全部的被调查者中,4%(759例)曾被确诊为抑郁症,其中43.4%(329例)报告同时患有一种以上的慢性痛,可见,抑郁症患者其疼痛的发病率是显著高于健康人群的。Leino等(1993)对不同种类疼痛的研究发现,与非抑郁组相比,抑郁患者更容易患腰背痛、颈肩痛和肌肉骨骼痛。德国的一项研究指出,患各种类型疼痛的患者其抑郁症的发

病率都有显著升高,其中最高的是胸腹痛患者,其次是四肢痛,相对较低的是慢性腰背痛^[2]。因此,诸多的证据支持抑郁患者容易产生疼痛,而疼痛患者也易出现抑郁情绪,二者很可能存在共同的生理病理机制。

1.2 疼痛和抑郁因果关系研究:可以肯定的是,在患有抑郁或者疼痛之中任何一种后,患另一种的概率就会增加。Chou等(2007)的研究指出,大部分人在患抑郁2年后会伴发疼痛症状。同样,患者出现疼痛2年后也常常会发生抑郁。有关疼痛和抑郁之间的因果关系一直存在争论,有人认为疼痛是导致抑郁情绪产生的原因,与之抗衡的观点则认为是抑郁情绪引发了疼痛。Croft等(1995)在英国进行了一项追踪调查,他招募了4501名无腰背痛病史的成年人(18~75岁),首先采用一般健康量表测量被试当前的情绪状况,根据测试结果将被试分为高度、中度和低度心理抑郁组,然后追踪其在未来12个月发生腰背痛的情况,结果发现,高度心理抑郁组被试腰背痛的发病率(17%)显著高于低度心理抑郁组被试(8.3%)。Magni等(1994)研究了抑郁患者肌肉骨骼痛的发病率,对数据做逻辑回归发现,如果被试在第1年出现抑郁症状,那么其在第8年发生慢性肌肉骨骼痛的概率是健康人群的2.14倍。因此,可以根据个体当前的抑郁程度预测未来慢性痛的发病率。同样,我们也可以根据疼痛状况来预测抑郁症的发生情况。例如,Currie等(2004)对118533名加拿大常住居民(12岁及以上)做流行病学调查,发现根据慢性腰背痛的发病率可以有效预测未来抑郁症的发病率。

有观点认为,疼痛本身是一种应激,由应激而导致抑郁。动物研究支持这一观点。将大鼠胫神经和腓神经紧扎,造成持续的神经病理性疼痛,在疼痛发生2个月后动物就会表现出抑郁样行为^[3]。也有观点认为,疼痛和抑郁之间并不能简单理解为因果关系。因为疼痛发生的同时必然会伴有一些生理和心理症状,包括焦虑、疲劳、自理能力降低等。这些因素共同

基金项目:国家自然科学基金(30770688,30700223);中国科学院知识创新工程重要方向性项目(KKCX1-YW-05);中国科学院青年基金(07CX051005)

作者单位:100101北京,中国科学院心理研究所心理健康重点实验室

作用,导致了抑郁症的发生。

1.3 疼痛和抑郁情绪相互作用的机制研究:大多数观点认为,疼痛和抑郁之间是一种正相关关系,即抑郁会加重疼痛,疼痛也会加重抑郁。实验室研究证实,抑郁患者的痛阈显著降低。Nicole 等(2008)选取了 55 例慢性腰背痛患者,对其进行抑郁情绪、中性情绪和愉悦情绪的诱导,发现正性情绪会显著增加被试者对于疼痛的耐受性,相反,负性情绪则导致被试者的疼痛耐受性降低。动物研究也观察到了类似的现象,即抑郁情绪会加重慢性神经病理性痛的诱发痛行为^[4],以及甲醛皮下注射引起的痛行为^[5]。然而,相关研究也得到了一些矛盾的结果,有研究报告抑郁患者的痛阈是升高的。例如,Bar 等(2005)对 30 例抑郁症患者和与之相匹配的对照组分别施加皮肤热刺激和电刺激以及上臂缺血痛刺激,结果显示,抑郁患者对于经皮热刺激和电刺激诱发的疼痛的敏感性降低。同样,Graff-Guerrero 等(2008)的实验也证实,抑郁患者对于机械伤害刺激的痛阈是升高的。上述发现与 Lautenbacher 和 Krieg (1994)的假说相一致,他们认为,抑郁患者的感觉系统受到了某些损伤,造成脊髓和脑干传递的伤害性信息减少,对外源性疼痛刺激的反应减退;另一方面,抑郁患者内源性抑制系统的功能有所减弱,因此患者对于自身的内源性疼痛的感觉会增强。

2 与疼痛和抑郁相关联的脑区

Bar 等(2007)利用功能核磁共振研究发现,当给予被试者右手手臂热痛刺激时,抑郁患者和健康被试者都有下列脑区的激活,即初级和次级躯体感觉皮层、前扣带皮层、辅助运动区、顶叶下皮层嘴部(BA 5)以及同侧丘脑等;但是,与对照组相比,抑郁患者前额叶皮层和外侧丘脑的活动显著增强,该结果提示抑郁引起的痛阈升高与前额叶和外侧丘脑的活动有关。Strigo 等(2008)的功能核磁共振研究也发现,给予抑郁症患者以及健康被试者左侧前臂掌侧疼痛刺激后,抑郁患者右侧杏仁核激活显著高于健康被试者,并且同时在中脑导水管周围灰质(PAG),嘴侧前扣带回以及前额叶皮层的激活都出现显著降低。以前的研究证明,抑郁患者的杏仁核一般都表现为病理性激活增加,这种激活增加可能是前额叶活动降低,对于杏仁核的抑制作用损害,从而使得杏仁核活动增加,这种激活的增加可能参与了痛觉传导的调节机制。

Graff-Guerrero 等(2008)对 24 例接受抗抑郁治

疗的抑郁患者脑血流量改变的研究发现,在治疗前疼痛刺激主要激活包括杏仁核和前扣带皮层在内的边缘系统以及前额叶皮层,这些区域主要与疼痛的情感-动机维度和认知维度有关;而治疗后,只有与认知相关的内侧前额叶被激活。说明抑郁患者中枢对疼痛的调控涉及边缘系统的疼痛情绪维度以及疼痛辨别等认知维度,而正常状况下,疼痛主要涉及认知维度的激活。Gieseck 等(2005)的研究也发现抑郁并发纤维肌痛患者也会出现痛觉情感维度的激活增加。

3 与疼痛和抑郁相关的化学物质

3.1 5-羟色胺和去甲肾上腺素:大量实验表明,疼痛和抑郁涉及共同的神经递质——5 羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NA)。长期以来,抑郁被认为是脑内单胺类递质减少造成的,其中最关注的就是 5-HT 和 NA。研究显示,抑郁患者脑脊液中这两类递质的水平比健康人群显著降低^[6],其中 5-HT 减少在有强烈自杀倾向的抑郁患者尤为显著^[7]。Biver 等(1997)运用正电子发射型计算机断层显像(PET)研究也观察到抑郁患者后外侧眶额叶皮层和前部岛叶的 5-HT₂ 水平显著低于健康人群。有趣的是,5-HT 和 NA 也是参与痛觉下行调制的重要递质。从脑干发出的 5-HT 和 NA 能纤维下行投射到脊髓背角,对伤害性信息的传入起抑制作用。动物侧脑室给予选择性 5-HT 再摄取抑制剂后会出现显著的镇痛作用;相反,当中枢给予神经毒素选择性耗竭 5-HT 后,镇痛作用也随之消失^[8]。在神经病理性痛大鼠模型中,脊髓单独给予 5-HT 或 NA 再摄取抑制剂对于动物的痛觉超敏没有明显的抑制作用,而只有同时给予 2 种抑制剂才表现出显著的镇痛作用^[9]。因此,抑郁患者产生疼痛可能同时与脊髓的 5-HT 和 NA 能纤维功能减低有关。

3.2 下丘脑-垂体-肾上腺轴:与抑郁和疼痛相关的生理机制还涉及下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)。目前公认的观点是抑郁患者 HPA 轴功能紊乱,表现为促肾上腺皮质激素和血中皮质醇水平升高。而疼痛作为一种应激因素,也会导致中枢 HPA 轴活动的改变。正常情况下,HPA 轴存在负反馈机制,使这一调节机制保持动态平衡;而慢性疼痛状态下,长时间持续应激会破坏该反馈机制^[10]。疼痛作为一种应激,会引起 HPA 轴的兴奋,导致皮质类固醇激素增多,这种短时程的增多对机体是一种保护作用,然而,Jalavand 等(2008)的实验发现在持续的慢性痛状态下,

这种病理性的增多会对大脑产生毒害作用,而海马是皮质类固醇受体聚集的部位,因此,会造成海马细胞的损害和凋亡,而海马的功能损害是抑郁症患者的一个重要的病理改变特征。由此可见,HPA 轴功能紊乱也可能是抑郁和疼痛共病性的原因之一。

4 镇痛和抗抑郁药物的治疗机制研究

临床对于疼痛和抑郁的治疗也存在很多共同点。三环类抗抑郁药一直作为一线镇痛药物用于慢性痛的治疗。Breivik 等(2006)开展的一项针对慢性痛患者的大规模电话采访(覆盖 16 个国家和地区的 46 394 例慢性痛患者)发现,临床开具的处方药中抗抑郁药占 3%。Gore 等(2006)调查了 255 例糖尿病性神经病理痛患者的镇痛相关治疗,发现其中 11.4% 的患者接受三环类抗抑郁药治疗,18% 服用选择性 5-HT 或 NA 再摄取抑制剂,还有 7.5% 接受其他类型的抗抑郁药物。

抗抑郁药物发挥镇痛作用的主要机制可能在于使脑内 5-HT 和 NA 水平升高,而这种作用是通过抑制突触前膜对这两种递质的再摄取实现的,如前所述,NA 和 5-HT 是参与内源性痛觉调制的重要物质。在慢性痛状态下,痛觉下行抑制通路(蓝斑核、中缝大核和脊髓背角)的活动会出现异常,而抗抑郁药物能够通过增加 5-HT 和 NA 的水平来纠正这一异常,从而维持了内源性疼痛抑制系统的正常功能,达到镇痛的效果^[11]。除中枢作用之外,抗抑郁药物也有外周作用位点,但显然这种外周镇痛机制不是由 5-HT 和 NA 介导的,因为这两种单胺在外周的作用是增加伤害性信息的传递。

有观点认为,内源性阿片系统间接参与了抗抑郁药物的镇痛作用。理由是慢性给予选择性 5-HT 再摄取抑制剂氟西汀后,杏仁核的脑啡肽 mRNA 水平会升高 200 倍,但这种升高依赖于正常的 5-HT 水平和功能。另外,慢性给予氟西汀会引起纹状体、海马和下丘脑的前脑啡肽原 mRNA 水平升高。慢性给予非选择单胺类再摄取抑制剂丙咪嗪和选择性 NA 再摄取抑制剂地昔帕明都能够以浓度依赖方式抑制大鼠脑内的脑啡肽降解酶^[12]。 γ -阿片受体也可能参与抗抑郁药物的镇痛作用,给予神经病理性痛小鼠三环类抗抑郁药物后,能完全抑制动物的触诱发痛行为,而这种镇痛作用可被急性给予 γ -阿片受体拮抗剂纳曲酮翻转。此外,抗抑郁药物对 γ -阿片受体基因敲除的小鼠不能产生镇痛作用^[13]。

阿片类药物除了镇痛之外也具有抗抑郁作用。

阿片肽、甲脑啡肽、亮脑啡肽和吗啡均能够显著增加抑郁动物对于伤害性刺激的逃避行为,即存在有效的抗抑郁作用,而纳洛酮会翻转这一作用,促进动物形成抑郁。丙咪嗪的抗抑郁作用会被纳洛酮阻断^[14]。有观点认为阿片类药物能够抗抑郁是因为改善了疼痛引发的负性情绪。有些阿片类药物会同时作用于单胺类受体或影响单胺类递质的释放,如盐酸曲马朵、美沙酮和左啡诺后等,因而在镇痛的同时也能够改善患者的抑郁情绪^[15]。

5 结语

疼痛和抑郁具有高度的共患性,患有其中任何一种后,另外一种发生的可能性就会大大增加。虽然抑郁患者的疼痛发生率显著高于非抑郁患者,但其对于疼痛的敏感性并非总是表现为增强,也会出现痛阈升高、疼痛耐受性增加的现象。迄今为止,对于这一矛盾现象并没有合理一致的解释。疼痛和抑郁共患性的神经机制可能是二者涉及共同的脑区、神经通路和神经递质(单胺类、激素、神经肽和内源性阿片等),正因为如此,对于抑郁和疼痛的治疗存在很多共同之处。大多数抗抑郁药物具有显著的镇痛作用,而部分镇痛药也能显著改善患者的抑郁情绪。对于抑郁和疼痛状态下各脑区激活状况以及神经元编码模式的研究对进一步解读二者的中枢机制也具有非常重要的意义。未来还需要大量的研究(特别是动物研究)揭示二者相互作用的内在机制,从而有效指导临床治疗。

参考文献

- 1 Corruble E, Guelfi JD. Pain complaints in depressed inpatients. *Psychopathology*, 2000, 33(6): 307-309.
- 2 Baune BT, Caniato RN, Garcia-Alcaraz MA, et al. Combined effects of major depression, pain and somatic disorders on general functioning in the general adult population. *Pain*, 2008, 138(2): 310-317.
- 3 Goncalves L, Silva R, Pinto-Ribeiro F, et al. Neuropathic pain is associated with depressive behaviour and induces neuroplasticity in the amygdala of the rat. *Exp. Neurol*, 2005, 213(1): 48-56.
- 4 Zeng Q, Wang S, Lim G, et al. Exacerbated mechanical allodynia in rats with depression-like behavior. *Brain Res*, 2008, 1200: 27-38.
- 5 Andre J, Zeau B, Pohl M, et al. Involvement of cholecystokininergic systems in anxiety-induced hyperalgesia in male rats: behavioral and biochemical studies. *J Neurosci*, 2005, 25(35): 7896-7904.
- 6 Csernansky JG, Shelton YI. Abnormalities of serotonin metabolism and nonpsychotic psychiatric disorders. *Ann Clin Psychiatry*, 1993, 5(4): 275-281.

7 Mann JJ, Malone KM. Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol Psychiatry*, 1997, 41(2): 162-171.

8 Singh VP, Jain NK, Kulkarni SK. On the antinociceptive effect of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor. *Brain Res*, 2001, 915(2): 218-226.

9 Obata H, Saito S, Koizuka S, et al. The monoamine-mediated antiallodynic effects of intrathecally administered milnacipran, a serotonin noradrenaline reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathic pain. *Anesth Analg*, 2005, 100(5): 1406-1410.

10 Blackburn-Munro G. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction as a contributory factor to chronic pain and depression. *Curr Pain Headache Rep*, 2004, 8(2): 116-124.

11 Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*, 2002, 66(6): 355-474.

12 Hebb AL, Poulin JF, Roach SP, et al. Cholecystokinin and endogenous opioid peptides: interactive influence on pain, cognition, and emotion. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, 29(8): 1225-1238.

13 Benbouzid M, Gaveriaux-Ruff C, Yalcin I, et al. Delta-opioid receptors are critical for tricyclic antidepressant treatment of neuropathic allodynia. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(6): 633-636.

14 Tejedor-Real P, Mico JA, Maldonado R, et al. Implication of endogenous opioid system in the learned helplessness model of depression. *Pharmacol Biochem Behav*, 1995, 52(1): 145-152.

15 Rojas-Corrales MO, Berrococo E, Gibert-Rahola J, et al. Antidepressant-like effects of tramadol and other central analgesics with activity on monoamines reuptake, in helpless rats. *Life Sci*, 2002, 72(2): 143-152.

(收稿日期:2009-06-23)

• 病例报告 •

头孢哌酮钠舒巴坦钠致过敏性休克一例

李苏霞 曾 谦 刘洁凡 杨晓蕾

患者,女,73岁。因“咳嗽咯痰3年余,加重伴透气困难半月”入院。入院时神清,呼吸略急促,血压118/70 mm Hg(1 mmHg=0.133 kPa),诊断为“支气管扩张伴感染”。在我科做头孢哌酮钠舒巴坦钠(商品名:舒普深)皮试,结果阴性。于中午12:10给予舒普深针2.0 g 静脉滴注(大连辉瑞制药有限公司,批号:85839862),12:15患者出现全身瘙痒,面部皮疹,伴烦躁,大汗淋漓,周身不适,脉搏细速,并出现呼吸困难,听诊双肺满布哮鸣音,考虑为舒普深引起的过敏性休克,立即停舒普深,给予地塞米松5 mg 静脉注射,患者迅速出现休克表现,心率降至50次/min;血压降至93/58 mmHg,血氧饱和度波动在98%~100%,立即面罩给氧,建立多通道,肾上腺素及补充血容量等治疗。14:30生命体征完全恢复正常,一般状况佳。

讨论 舒普深为头孢哌酮钠/舒巴坦钠的复合制剂。头孢哌酮钠属于第三代头孢菌素,通过抑制细菌细胞壁的合成达到杀菌作用;舒巴坦为β-内酰胺酶抑制剂,它对耐药菌株产生的各种β-内酰胺酶具有不可逆的抑制作用,防止头孢哌酮被水解,从而增强头孢哌酮的抗菌活性^[1]。二者合用具有广谱抗菌活性,广泛应用于各种院内感染的防治。本品说明上指出对青霉素或头孢菌素类抗生素过敏者禁用本药。本例患者

否认药物及食物过敏史,曾多次使用多种抗生素,均未发生过敏现象,且3个月前在我科曾使用过舒普深(大连辉瑞制药有限公司)未发生任何不良反应。本次为同一公司产品,出现上述症状完全符合药物导致的过敏性休克,再次提示我们同一药物不同批号使用前一定要做皮试。经文献检索发现头孢哌酮致过敏性休克的报道有增加趋势^[2],且有舒普深引起的过敏性休克抢救未成功的报道^[3,4],提示我们应用头孢哌酮前一般要询问过敏史,对有青霉素过敏及过敏体质的患者要慎用,用药前必须做皮试,且用药过程中更需要随时注意临床观察,发现不良反应随时采取措施,以防不良事件发生。本例患者由于发现及时,抢救及时,未造成严重后果。

参考文献

1 洪铮,王闯川,刘小康,等.头孢哌酮/舒巴坦的药理、毒理与临床研究概述. *四川生理科学杂志*, 2002, 24(4): 181-185.

2 李蔚,白莉莉,郝建.头孢哌酮舒巴坦致过敏性休克1例. *中国药师*, 2007, 10(1): 63.

3 杨晓庆,王晋,黄益民,等.头孢哌酮致过敏性休克死亡. *药物不良反应杂志*, 2005, 3(3): 209-210.

4 朱艳波,战亚峰,王艳波.头孢哌酮致过敏性休克、哮喘2例. *药物不良反应杂志*, 2002, 2(2): 124.

(收稿日期:2009-02-18)

作者单位:325000 温州医学院附属第一医院全科医学科