

产后抑郁症治疗进展

任四兰¹, 梁玉雕², 陈张铭^{3*}

作者单位: 1. 643000 四川 自贡, 四川卫生康复职业学院护理系; 2. 643020 四川 自贡, 自贡市精神卫生中心心身医学科; 3. 410011 湖南 长沙, 中南大学湘雅二医院精神病学学科

作者简介: 任四兰, 毕业于中南大学, 本科, 讲师, 主要研究方向为妇产科护理

* 通信作者, E-mail: chinaczm@vip. tom. com

【关键词】 产后抑郁; 危害; 治疗进展

【中图分类号】R 714. 69 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2021)01-048-03

doi:10. 3969/j. issn. 1674-4020. 2021. 01. 12

产后抑郁症 (postpartum depression, PPD) 在 DSM-5 中标注为“伴围产期起病”, 在诊断方面与抑郁症一样, 要求抑郁症状在每天的大部分时间存在, 且持续 2 周及以上。常见的抑郁症状包括情绪低落、兴趣丧失、精力下降等核心症状, 以及睡眠、饮食方面的改变, 注意力下降、精力不足、无价值感和反复的自杀念头等伴随症状。PPD 是一种常见的、使人丧失行为能力的疾病, 怀孕期间有情绪或焦虑障碍在产后更容易出现, 其患病率可在 10% 以上^[1]。由于 PPD 是分娩最常见的并发症之一, 因此确定最佳的治疗方法对孕产妇、婴儿和家庭都至关重要。国外已有大量研究结果表明 PPD 影响婴儿体格发育^[2], 影响下丘脑-垂体-肾上腺轴的异常, 影响其神经系统发育^[3], 增加婴儿对抑郁症的易感性, 更严重的对婴儿有伤害行为。PPD 已成为不仅影响产妇、对后代也有严重影响的疾病。随着对 PPD 病理生理学的了解和新兴疗法的出现, 为现有药物、物理治疗和心理治疗提供了新途径。

1 药物治疗

目前治疗 PPD 的一线药物仍是选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物 (selective serotonin reuptake inhibitor drugs, SSRIs), 有研究发现未使用抗抑郁药的患有抑郁症的孕妇, 随着时间的推移会出现更严重的抑郁及更差的睡眠质量。抗抑郁药的使用显著增强了睡眠质量对孕产妇抑郁严重程度的影响^[4]。与安慰剂相比, SSRIs 对 PPD 的缓解度和缓解率更高, 但只有很少的研究包括患有严重抑郁或自杀意念的女性^[5]。一项以舍曲林单中心为期 6 周的随机双盲安慰剂对照试验^[6], 对 38 例在分娩后 3 个月内有抑郁症发作的妇女, 每天给参与者服用 50 mg 舍曲林 (最高 200 mg/d) 或安慰剂。结果是使用舍曲林的应答率 (59%) 比使用安慰剂 (26%)

的高得多, 缓解率增加了两倍以上 (53% vs 21%)。国外关于治疗 PPD 的系统评价也表明 SSRIs 在 PPD 的治疗中似乎有效, 且耐受性良好, 但现有证据未能证明其明显优于其他治疗方法^[7]。除了传统药物外, 近年来的 Brexanolone (别孕烯醇酮) 也被用来治疗 PPD, Brexanolone 是 γ -氨基丁酸 (GABA) A 受体的正变构调节剂, 它能够调节位于神经突触内和突触外的 GABAA 受体的功能。国外的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究证实可用于中重度 PPD 的治疗^[8], 它很有可能成为第一款治疗 PPD 的获批疗法。产妇及家人常担心哺乳期间抗抑郁药物对婴儿的影响, 但国外研究表明, 暴露于舍曲林或帕罗西汀的婴儿中, 不良事件的发生率相对较低, 且多数为轻度^[9]。在妊娠的头 3 个月 SSRIs 暴露期间, 也并未显著增加重大先天性畸形的总体风险。妊娠后期 SSRIs 暴露可导致多达 30% 的出生后婴儿出现相关药物戒断症状, 但通常是轻度和自限性的。关于妊娠和哺乳期 SSRIs 暴露后长期神经发育结局的可用数据有限, 但目前, 认知发育似乎是正常的, 但行为异常可能会增加^[10]。

2 心理治疗与心理联合治疗

很多产妇及家人拒绝服用药物治疗, 一个重大的原因是担心药物通过哺乳对婴儿的影响, 所以心理治疗的接受度比较高。国外的一个前瞻性队列研究, 纳入了 395 名 18 岁以上的准母亲, 这些母亲在怀孕的第 3 个月及出生后 3 月和 6 月, 使用爱丁堡产后抑郁量表对产后抑郁进行测量, 并使用沃里克-爱丁堡心理健康量表对幸福感进行测量^[11]。结果是建议听音乐作为支持孕妇心理健康的一种方法, 特别是那些表现出产后抑郁症状的孕妇。同样也发现歌唱治疗仅在改善轻度产后抑郁有

效,对中重度疗效欠佳^[12]。分析原因可能是右脑接收到轻松愉快的音乐后会刺激脑垂体释放内啡肽,从而降低促肾上腺皮质激素的浓度,缓解压力。目前,在研究导致 PPD 的众多社会心理因素中,人际关系如婆媳关系、夫妻关系是重要的影响因素之一,国外的一个系统综述纳入了 11 项评估人际心理治疗(interpersonal psychotherapy, IPT)对 PPD 疗效的临床试验,包括 3 项采用团体干预的试验(group interpersonal psychotherapy, G-IPT)和一项需要有伴侣参与的试验(partner interpersonal psychotherapy, PA-IPT)。人际心理治疗研究显示,整体临床状况有所改善,在几例接受治疗的患者中,病情通常可以完全康复。来自临床试验的证据表明,以单一疗法(或与抗抑郁药联合使用)给药时, IPT 可以缩短 PPD 恢复的时间,并延长临床缓解的时间^[13]。相反的研究,如近期的一个 RCT 试验,纳入了 162 名产后第 1 年出现严重抑郁发作的母乳喂养和非母乳喂养妇女,被随机分配至 IPT 组、舍曲林组和安慰剂组,舍曲林组和安慰剂组包括以婴儿为中心的心理教育,结论是在 12 周的干预结束后,3 组研究对象在试验期间均显示出明显的改善,组间比较发现舍曲林组相对于 IPT 和安慰剂组效果更明显^[14]。在加拿大多伦多进行了一项 RCT 试验,干预组从产科医生那里获得了标准的产前检查和简短的认知行为疗法(cognitive behavioral therapy, CBT),结果表明 CBT 干预的实施是可行的、可接受的,并且产生了较高的治疗依从性^[15]。也有研究组对比了多成分治疗如认知行为疗法、心理教育和身体导向治疗,和个体咨询对抑郁症状的影响,但两者之间并无明显差异^[16]。综上所述,心理治疗方法较多,医护人员应该了解每个患者的性格、家庭、经济、医疗与护理的可获得性等来选择,进而制定有针对性的治疗方案,强调个体化。心理治疗的起效时间偏慢,可配合药物治疗弥补起效的空白期。文章中少有谈及心理治疗的不良作用问题,但这也是我们要尽量避免的。

3 物理治疗

重复经颅磁刺激(repeat transcranial magnetic stimulation, rTMS)是治疗重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)的有效方法,有采用高频、低频、双侧、θ 爆发刺激等方式,不同的 rTMS 方式之间临床疗效和可接受性方面几乎没有差异^[17]。国外的一个小样本 RCT 试验纳入 14 例患者,刺激部位选择左侧背外侧前额叶皮层,随机接受 4 周(20 d)假 rTMS 或 5 赫兹重复经颅磁刺激(5 Hz rTMS)的治疗。在基线(治疗前)、第 4 周(治疗结束)和第 6 周(治疗后第 2 周)随访。研究表明, rTMS 有可能改善 PPD 的临床症状,同时在社交和认知功能方面也有部分效果^[18]。近期国外的 1 篇文献分析表明,纳入了 12 个研究总共 87 例患者,围产期的 rTMS 治疗看来是有效的,是可以接受的并且耐受性良好,但其局限性是由于该人群研究的匮乏,大多数数据来自具有较高固有风险倾向群体的原始资料^[19]。但现有的 rTMS 疗效证据有限,而且最有益的刺激参数应该是多

少,需要未来的多中心随机临床试验,来更好地确定 rTMS 在 PPD 治疗中的临床疗效。对于严重的抑郁症,如目前有消极自杀想法、行为,或药物治疗效果不好的时候,而心理治疗难以在短期内起效,临床上经常会选择使用电休克治疗(electroconvulsive therapy, ECT),国内无相关研究,国外的研究也支持使用 ECT 治疗严重的 PPD,疗效明显^[20-21]。ECT 在妊娠期的不良反应与任何个体的风险相似,最常见的风险是宫缩提前和早产,但很少发生,也不是由 ECT 引起的,流产率与一般人群没有显著差异。ECT 与先天性发育异常都没有关联,儿童也没有神经认知障碍,ECT 是一种合理、安全、有效的治疗产后抑郁的方法^[22]。

4 其他治疗

在中国越来越多的产后抑郁患者会选择中草药(Chinese herbal medicine, CHM)或针灸来治疗,一个 RCT 的 Meta 分析纳入了一项包括 15 个中草药和 3 个针灸研究,发现单用 CHM 或与抗抑郁药联合可减轻抑郁症状。针灸和抗抑郁药之间比较差异无统计学意义,不良事件很少见。但需要更严格设计的研究来确认 CHM 和针灸对 PPD 的影响^[23]。运动也能通过改善产妇体型增强自信,运动可促进如 5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素、γ-氨基丁酸和谷氨酸分泌,进而会起到积极的干预作用,国外的 Meta 分析或 RCT 提示运动能改善产后抑郁^[24-25]。国外也有研究以婴儿为中心的心理教育联合安慰剂治疗,较之舍曲林联合心理教育或人际心理治疗方面差异不明显,12 周后三者之间的疗效并无差异^[26]。也有研究通过改变睡眠的时间段调节褪黑素与睡眠,改善情绪,凌晨 3 点到 7 点的时间段休息方式对产前抑郁更能改善情绪,而晚上 9 点到凌晨 1 点的时间段休息方式对产后抑郁更能改善情绪^[27]。在新西兰对 423 名女性进行了一项随机双盲安慰剂对照试验,探索鼠李糖乳杆菌(HN001)对产后情绪的影响,研究表明接受这种益生菌也可能有助于预防或治疗产后抑郁和焦虑症状,肠道菌群可能对心理健康有重要影响^[28]。

5 小结

目前在诊断方面很多研究都未按照诊断标准来诊断,而是直接采用量表评分(如爱丁堡产后抑郁症评定量表)来诊断,容易导致诊断的异质性高,使用国外翻译的量表来评价也有翻译带来的差异问题,难以准确评价疗效。PPD 属于交叉学科疾病,需要精神科、妇科、产科医生乃至护理人员之间的密切合作。产后抑郁经常被漏诊,原因在于第一次接触的医生没有相关的意识,或者没有及时去筛查或取得精神科医生支持。SSRIs 治疗没有具体推荐哪一种药物,也未表明哪种药物优于其他治疗,更需要去探索药物的远期风险。但药物治疗对中重度抑郁疗效明确, rTMS 疗效证据有限,而且最有益的刺激参数应该是多少还需要探索。ECT 常作为严重的伴有自杀倾向的抑郁症的选择,能够快速控制症状,目前的研究也表明对婴儿安全性较高。中草药、针灸是我国的特色,目前的研究提示疗效好,但中医治疗的机理

还处于经验模式,所以治疗方案不一,高质量的 RCT 试验缺乏,分子水平的机理研究仍亟待解决。具体针对每一个 PPD 的患者,还需要根据生物、社会、心理因素为患者选择最合适的干预治疗手段^[29]。

【参考文献】

- [1] Bobo W V, Yawn B P. Concise review for physicians and other clinicians: postpartum depression [J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2014, 89(6): 835-844.
- [2] Holm-Larsen C E, Rogathi J J, Meyrowitsch D W, et al. Postpartum depression and child growth in Tanzania: a cohort study [J]. *BJOG-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2019, 126(5): 590-598.
- [3] Van den Bergh Bea R H, Mulder Eduard J H, Mennes Maarten, et al. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(2): 237-258.
- [4] Stone K C, Salisbury A L, O'grady K E. Pregnancy and postpartum antidepressant use moderates the effects of sleep on depression [J]. *Archives of Womens Mental Health*, 2017, 20(5): 621-632.
- [5] Molyneux E, Howard L M, Mcgeown H R, et al. Antidepressant treatment for postnatal depression [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, 313(9): CD002018.
- [6] Hantsoo L, Ward-O'Brien D, Czarkowski K A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of sertraline for postpartum depression [J]. *Psychopharmacology*, 2014, 231(5): 939-948.
- [7] De Crescenzo F, Perelli F, Armando M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for post-partum depression (PPD): a systematic review of randomized clinical trials [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2014, 152-154: 39-44.
- [8] Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenber R, et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials [J]. *Lancet*, 2018, 392(1152): 1058-1070.
- [9] Uguz Faruk, Arpac Nazile. Short-term safety of paroxetine and sertraline in breastfed infants: A Retrospective cohort study from a university hospital [J]. *Breastfeed Med*, 2016, 11: 487-489.
- [10] Sie S D, Wennink J M, Van Driel J J, et al. Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation [J]. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2012, 97(6): F 472-F 476.
- [11] Fancourt D. Could listening to music during pregnancy be protective against postnatal depression and poor wellbeing post birth? Longitudinal associations from a preliminary prospective cohort study [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(7): e 021251.
- [12] Fancourt D, Perkins R. Effect of singing interventions on symptoms of postnatal depression: three-arm randomised controlled trial [J]. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science*, 2018, 212(2): 119-121.
- [13] Miniati M, Callari A, Calugi S, et al. Interpersonal psychotherapy for postpartum depression: a systematic review [J]. *Archives of Womens Mental Health*, 2014, 17(4): 257-268.
- [14] Ohara M W, Pearlstein T, Long J-d, et al. A placebo controlled treatment trial of sertraline and interpersonal psychotherapy for postpartum depression [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2019, 245: 524-532.
- [15] McGregor M, Coghlan M, Dennis C L. The effect of physician-based cognitive behavioural therapy among pregnant women with depressive symptomatology: a pilot quasi-experimental trial [J]. *Early Intervention in Psychiatry*, 2014, 8(4): 348-357.
- [16] Van R L, Schneider T, Raats M E. Group-based multicomponent treatment to reduce depressive symptoms in women with co-morbid psychiatric and psychosocial problems during pregnancy: A randomized controlled trial [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2018, 226: 36-44.
- [17] Brunoni A R, Chaimani A, Razza L B, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis [J]. *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)*, 2017, 74(2): 143-152.
- [18] Myczkowski M L, Dias A M, Luvisotto T, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on clinical, social, and cognitive performance in postpartum depression [J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2012, 8: 491-500.
- [19] Cole J, Bright K. A systematic review of the safety and effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of peripartum depression [J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2019, 115: 142-150.
- [20] Rundgren S, Brus O, Båve U, et al. Improvement of postpartum depression and psychosis after electroconvulsive therapy: A population-based study with a matched comparison group [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2018, 235: 258-264.
- [21] Özdemir A, Poyraz C A. Electroconvulsive therapy in women: a retrospective study from a mental health hospital in Turkey [J]. *The Psychiatric Quarterly*, 2016, 87(4): 769-779.
- [22] Ward H B, Cooper J J, De Oliveira G, et al. Recommendations for the use of ECT in pregnancy: literature review and proposed clinical protocol [J]. *Archives of Womens Mental Health*, 2018, 21(6): 715-722.
- [23] Yang Lingling, Di Yuan M, Shergis J L, et al. A systematic review of acupuncture and Chinese herbal medicine for postpartum depression [J]. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 2018, 33: 85-92.
- [24] Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period: ACOG Committee Opinion Summary, Number 804 [J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 135: 991-993.
- [25] Yang C-l, Chen C-h. Effectiveness of aerobic gymnastic exercise on stress, fatigue, and sleep quality during postpartum: A pilot randomized controlled trial [J]. *International Journal of Nursing Studies*, 2018, 77: 1-7.
- [26] Ohara M W, Pearlstein T, Long J-d, et al. A placebo controlled treatment trial of sertraline and interpersonal psychotherapy for postpartum depression [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2019, 245: 524-532.
- [27] Parry B L. Early versus late wake therapy improves mood more in antepartum versus postpartum depression by differentially altering melatonin-sleep timing disturbances [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2019, 245: 608-616.
- [28] Slykerman R F, Hood F, Murphy R, et al. Effect of lactobacillus rhamnosus HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled trial [J]. *EBioMedicine*, 2017, 24: 159-165.
- [29] Šebela A, Hanka J, Mohr P. Diagnostics and modern trends in therapy of postpartum depression [J]. *Ceska Gynekologie*, 2019, 84(1): 68-72.