

· 论 著 ·

快速色氨酸耗竭试验对 SSRI 药物治疗后抑郁症患者的心境和睡眠脑电图影响的系统评价和 Meta 分析*

王嘉佳^{1,2}, 陈奕晨^{2,3}, 马艳红⁴, 谢 鹏^{1,2,△}

(1. 重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016; 2. 重庆医科大学神经科学研究中心 400016; 3. 重庆医科大学药学院 400016; 4. 中国人民解放军第二六一医院, 北京 100094)

摘要:目的 通过系统评价和 Meta 分析方法对比不同研究中快速色氨酸耗竭(TD)试验对经选择性 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRIs)药物治疗后抑郁症患者的心境和睡眠脑电图的影响,以研究 TD 试验在该类抑郁症患者中作用的有效性。方法 计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、Web of Science、Embase、CBM、CNKI 等相关国内外数据库,全面搜集将 TD 试验用于经 SSRIs 药物治疗后抑郁症患者研究的所有临床随机对照研究(RCT),按照 Jadad 标准对纳入文献进行质量分析,并使用 RevMan 4.2 软件进行 Meta 分析,对不能合并的数据结果进行系统评价。结果 最终纳入 2 篇高质量 RCT 研究,Jadad 评分均在 3 分以上。系统评价结果显示,TD 组研究对象体内色氨酸浓度明显降低,达到了色氨酸耗竭的标准。Meta 分析结果显示,TD 组患者在汉密尔顿焦虑量表-19(HRSA-19)评分[WMD 1.37,95%CI(0.76,1.99)、 $P<0.001$],心境量表(POMS)中的迷惑评分[WMD 1.17,95%CI(0.44,1.91)、 $P=0.002$],睡眠相关分析中的 TST 值[WMD 127,95%CI(1.5,23.9)、 $P=0.03$],SL 值[WMD -8.11,95%CI(-12.24,-3.98)、 $P=0.01$],RD 值[WMD 0.17,95%CI(0.04,0.31)、 $P=0.01$]以及 S1 值[WMD 2.52,95%CI(-0.02,5.07)、 $P=0.05$]与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 本研究结果证明 TD 试验能够诱导经 SSRIs 药物治疗后的抑郁症患者出现抑郁情绪及迷惑情绪,同时能影响该类患者的睡眠周期相关参数,包括缩短快动眼潜伏时、增加快动眼期比例、增加快动眼期内动眼频率等。而对于其他检测指标,目前尚没有足够的证据能够证明其组间差异性。受纳入研究质量限制,上述结果还有待开展更多高质量的临床 RCT 试验来进一步证实。

关键词:快速色氨酸耗竭;抑郁症;选择性 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂;系统评价;Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.21.004

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)21-2089-05

A systematic review and Meta-analysis assessing the effects of rapid tryptophan depletion on mood and sleep electroencephalogram in subjects with remitted depression on selective serotonin reuptake inhibitors*

Wang Jiajia^{1,2}, Chen Yichen^{2,3}, Ma Yanhong⁴, Xie Peng^{1,2,△}

(1. Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Neurology Research Center, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 4. 261 Hospital of PLA, Beijing 100094, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the effects of rapid tryptophan depletion (TD) on mood and sleep electroencephalogram in subjects with remitted depression on selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) by the methods of systematic review and Meta-analysis. **Methods** We searched PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase, CBM, CNKI, VIP and WF to identify clinical randomized controlled trials evaluating the effects of rapid tryptophan depletion on SSRIs treated remitted depression. The quality of the included studies was critically assessed and the data analyses were performed by the Cochrane Collaboration's RevMan 4.2. **Results** Two high-quality studies with Jadad score over 3 points were included. The systematic review results showed that the total and free plasma tryptophan concentrations of TD group decreased significantly comparing with controlled group. Meta-analysis showed that HRSA-19 score [WMD 1.37,95%CI(0.76,1.99), $P<0.001$], confusion mood of POMS subscale [WMD 1.17,95%CI(0.44,1.91), $P=0.002$], TST [WMD 127,95%CI(1.5,23.9), $P=0.03$], SL [WMD -8.11,95%CI(-12.24,-3.98), $P=0.01$], RD [WMD 0.17,95%CI(0.04,0.31), $P=0.01$], S1 [WMD 2.52,95%CI(-0.02,5.07), $P=0.05$] were significantly different between the TD group and controlled group. **Conclusion** Based on the current evidence, TD can reduce the plasma tryptophan concentrations and temporary reverse the depression and confusion moods in depression patients treated with SSRIs. Meanwhile, administration of a TD can reduce RL and increase REM percentage and REM density. Due to the poor quality of the included trials, more high-quality RCTs are needed.

Key words: acute tryptophan depletion; depressive disorder; selective serotonin reuptake inhibitors; systematic review; Meta-analysis

抑郁症是精神科自杀率最高的疾病。随着社会急速发展以及竞争压力的加剧,抑郁症的发病率逐渐升高,目前已成为全球疾病中给人类造成严重负担的第 2 位重要疾病。近年来

的研究证明 5-羟色胺(5-HT)直接或间接参与调节人的心境,其功能活动减低与抑郁症患者的抑郁心境、食欲减退、失眠、昼夜节律紊乱、内分泌功能失调、性功能障碍、焦虑情绪、不能对

* 基金项目:国家重大科学研究计划(973 计划)基金资助项目(2009CB918302);国家自然科学基金资助项目(30900456/C090301)。△

付应激、活动减少等密切联系^[1]。因此,从抑郁症患者体内 5-HT 变化角度来研究抑郁症发生的病理生理过程具有重要的临床意义。

色氨酸耗竭(tryptophan depletion, TD)试验是研究 5-HT 系统功能紊乱在精神疾病发病机制中的重要而可靠的技术方法,20 世纪 70 年代首次应用于临床研究^[2]。色氨酸是 5-HT 的前体物质,经耗竭后可安全、快速、可逆地造成中枢神经系统 5-HT 水平显著减低,故 TD 试验适用于大部分伴有 5-HT 减少的神经精神疾病的活动性研究^[3]。最新的研究结果证实,TD 对健康人群具有负向影响,能够诱导受试对象出现焦虑、抑郁等负性情绪记忆^[4-5]。然而,TD 试验是否能使缓解期和治疗期抑郁症患者病情复燃尚存在很大的争议,特别是对于应用选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)类药物治疗有效的抑郁症患者。有研究报道指出,TD 试验能使经 SSRIs 药物治疗后的抑郁症患者出现负向情绪,并认为该类患者病情复燃的概率要高于服用其他药物的患者^[6-7]。而部分学者的研究结果则截然相反,认为 TD 试验并不能使经 SSRIs 类药物治疗后的抑郁症患者出现抑郁情绪加重或负向情绪^[8-9]。

针对上述 DT 试验应用于经 SSRIs 药物治疗后的抑郁症患者中出现的争论,作者系统性搜索了国内外已发表的相关高质量随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究,并采用 Jadad 评分方法对其质量进行评估;同时采用系统评价和 Meta 分析的方法,对这些 RCT 研究结果进行综合分析,以探究 TD 试验对经 SSRIs 药物治疗后抑郁症患者作用的有效性。同时综合分析 RCT 研究中 TD 试验患者的睡眠情况和脑电图的变化情况,达到研究 TD 试验对患者神经内分泌系统影响的目的。

1 资料与方法

1.1 资料来源及筛选 按照 Cochrane 协作网工作手册的要求制定检索策略。计算机检索英文数据库,包括:PubMed(1966 年至 2011 年 3 月)、Cochrane 图书馆(1989 年至 2011 年 3 月)、Web of Science(1994 年至 2011 年 3 月)、Embase(1984 年至 2011 年 3 月)。检索格式为:“(tryptophan depletion) AND(depression)”。同时检索了相关中文数据库,包括:中国生物医学文献光盘数据库(1979 年至 2011 年 3 月)、中国科技期刊全文数据库(VIP-维普,1989 年至 2011 年 3 月)、CNKI 数据库(1979 年至 2011 年 3 月)、万方数据库(1986 年至 2011 年 3 月)。检索格式为:“(色氨酸耗竭)和(抑郁症)”。检索到相关文献后进行初筛,只纳入 RCT。初筛结果后根据纳入标准和排除标准对文献进行复筛,剔除不符合本研究标准的文献、合并重复文献。最后查找原文,并再次根据纳入和排除标准确定最后研究的文献。

1.2 纳入标准 纳入文献所需满足的标准为:(1)文献必须是临床随机对照研究;(2)语言是英文或者中文;(3)研究对象是被精神疾病专科医师诊断为抑郁症发作期或缓解期的患者,至少有 1 次抑郁发作的病史;(4)目前正在服用 SSRIs 药物进行抑郁症治疗,同时未服用其他抗抑郁药物;(5)TD 试验前 HRSA-19 量表得分小于 7 分或 SSRIs 药物治疗后得分降低未超过 40%;(6)无其他精神方面疾病或可能影响研究结果的疾病。

1.3 排除标准 排除标准包括:(1)文献为非 RCT 研究;(2)语言是英语或中文以外的研究;(3)研究对象是非抑郁症患者;(4)未使用 SSRIs 抗抑郁药物进行治疗;(5)TD 试验前 HRSA-17 量表得分大于或等于 7 分或 SSRIs 药物治疗后得分降低未超过 40%;(6)研究对象患有其他精神方面疾病或可能影响研究结果的疾病。

1.4 文献质量评价和数据提取 文献质量评价由本团队 2 名评价员分别独立进行。采用 Jadad 等设计的 3 项质量评价标准进行评价,主要对纳入文献的随机对照设计进行评分^[10]。其中包括:(1)随机方法是否正确和充分;(2)是否采用盲法;(3)有无失访或退出。总分为 5 分,评分为 3 分及以上者被认为是高质量的随机对照研究,在方法学上没有严重的错误。如果研究中采用了分配隐藏或意向性分析,则 Jadad 得分更高,该研究的设计也就越合理。纳入文献的数据提取也由 2 名评价员独立进行。采用预先设计的表格提取资料,包括纳入文献的一般情况、干预措施以及结局指标。数据提取完毕后 2 名评价员进行资料比对,结果不一致的部分双方讨论协商解决。对纳入文献中资料缺失或报道不完全的结局指标尽量与作者联系补充。

1.5 检测指标 纳入文献的检测指标包括:(1)血清学指标:包括 TD 前后不同时间患者血清中总色氨酸和游离色氨酸浓度;(2)心境及抑郁量表评分:包括 TD 前后不同时间患者的心境量表(POMS)评分和 HRSA 抑郁量表评分。其中 POMS 心境量表包括:紧张(tension)、抑郁(depression)、愤怒(anger)、疲乏(fatigue)、迷惑(confusion)、精力(vigor)、欣快(elation)、友善(friendliness);(3)患者睡眠质量检测:检测手段包括了脑电图、双侧动眼电图、颌肌电图、心电图、睡眠调查问卷等。检测指标包括:总体睡眠时间(total sleep time, TST)、快动眼潜时(rapid eye movement latency, RL)、入睡潜时(sleep latency, SL)、快速眼球运动(rapid eye movement, REM)、快速动眼运动密度(REM density, RD)、入睡后觉醒时间(wakefulness after sleep onset, WASO)、睡眠后 1 期、2 期、3 期、4 期(stage1/stage2/stage3/stage4, S1/S2/S3/S4)、睡眠效率(sleep efficiency, SE);(4)TD 前后不良反应的发生情况。

1.6 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan4.2 软件进行结局指标的统计分析。连续性变量采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)进行统计分析;二分类变量采用比值比(odds ratio, OR)及其 95% CI 进行统计分析。 χ^2 检验(以 $P < 0.05$ 为检验水准),当 $I^2 > 50\%$ 时,异质性较大,应尽可能找出来源,并行亚组分析,即将临床同质性研究归为各亚组进行统计学分析。若亚组异质性不大时($I^2 < 50\%$, 亚组内 $P > 0.1$, 亚组间 $P > 0.05$),采用固定效应模型,反之采用随机效应模型。假设检验采用 U 检验,用 Z 值和 P 值表示,显著性水平定为 0.05,即 $P < 0.05$ 时表示差异有统计学意义,假设检验的结果在森林图中列出,存在低质量研究时进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献纳入和质量分析 文献初筛检索到相关文献 287 篇,其中临床研究文献 117 篇。阅读标题、摘要排除重复发表及非 RCT 研究的文献,最后剩余 87 篇文献。87 篇文献中排除非 SSRIs 药物治疗后的抑郁症研究后剩余 17 篇文献。阅读 17 篇文献全文,排除同一临床研究的不同报道以及与本次研究内容不符合的文献,最后共纳入 2 篇高质量临床 RCT 文献进行本次研究^[11-12]。2 篇文献均为英文文献,未发现中文相关文献。2 篇文献共纳入研究对象 18 例,男女比例为 12 : 6,均为经 SSRIs 药物治疗的抑郁症患者,TD 前 HRSA-19 得分 0~11 分,平均 1.8~6.8 分。2 篇文献均测量了本次研究的主要检测指标。2 篇文献均发表在高质量 SCI 杂志,影响因子分别为 12.257 和 6.993。对纳入文献进行质量评价,2 篇文献均为双盲、自身对照 RCT 研究,对研究中患者失访或退出的情况进行了清楚的报道,2 篇文献的 Jadad 得分为 3 分和 4 分,都属于

高质量的临床 RCT 研究。

2.2 血清学检测结果 TD 试验后对血清中色氨酸浓度进行检测以确定色氨酸耗竭的程度。2 篇文献均报道了 TD 试验后血清中色氨酸浓度明显下降。Moore 等^[11]的研究结果显示,TD 后 8 h 治疗组患者体内总色氨酸浓度从(48±9) μmol/L 下降到(19±4) μmol/L,下降率为 61.4%;游离色氨酸浓度从(5±1) μmol/L 下降到(2±1) μmol/L,下降率为 52%。而对照组患者血清中色氨酸浓度的下降率明显低于治疗组,其中总色氨酸仅下降 4%,游离色氨酸仅下降 5.6%。Evans 等^[12]研究对比了 TD 前 30 min、TD 后 8 h、TD 后 16 h 3 个时间点治疗组和对照组患者血清游离色氨酸浓度。发现治疗组患者血浆游离色氨酸浓度明显低于对照组,其中 TD 后 8 h 游离色氨酸浓度达到最低谷(<10 μmol/L),TD 后 16 h 游离色氨酸浓度逐渐恢复到 TD 前水平。

2.3 心境及抑郁量表评分结果 2 篇文献均采用 HRSA-19 量表和 POMS 量表对 TD 前后患者的抑郁情绪和心境指数进行评分,具体见表 1。Moore 等^[11]的研究结果显示,TD 组患者的 HRSA-19 评分较对照组明显增加,分别为(3.2±1.1)分和(1.4±0.8)分。而 POMS 心境量表评分在 TD 组和对照组之间仍有差异,其中抑郁评分为(2.7±1.4)分和(3.3±1.6)

分;迷惑评分为(5.4±0.9)分和(4.1±0.9)分;精力评分为(6.7±1.5)分;欣快评分为(5.6±0.7)分和(6.2±1.0)分;友善评分为(15.4±1.9)分和(15.2±2.4)分。Evans 等^[12]的研究结果显示,在抑郁情绪方面 HRSA-19 评分 TD 组为(5.0±1.02)分,而对照组为(4.12±0.81)分。在心境量表 POMS 评分方面,TD 组的紧张评分为(5.0±0.63)分;抑郁评分为(3.12±1.37)分;愤怒评分为(2.12±0.83)分;疲乏评分为(4.12±1.04)分;迷惑评分为(6.0±1.72)分;精力评分为(5.88±1.43)分;欣快评分为(5.0±1.28)分;友善评分为(15.75±2.66)分。对照组的紧张评分为(4.12±0.74)分;抑郁评分为(3.5±1.8)分;愤怒评分为(1.25±0.25)分;疲乏评分为(3.38±1.16)分;迷惑评分为(5.12±1.27)分;精力评分为(5.75±1.77)分;欣快评分为(4.25±1.67)分;友善评分为(16.12±2.86)分。对 2 篇文献中 TD 组和对照组上述数据进行 Meta 分析,发现 HRSA-19 评分和 POMS 中的迷惑评分差异有统计学意义,其余评分指标无差异。其中 HRSA-19 评分的 Meta 分析结果为:WMD 1.37、95%CI(0.76, 1.99)、P<0.001;POMS 心境量表中迷惑评分的 Meta 分析结果为:WMD 1.17、95%CI(0.44, 1.91)、P=0.002。异质性检验并未发现明显的异质性。

表 1 纳入 RCT 实验的检测结果(̄x±s)

项目	Moore P(1998)			Evans L(2002)		
	基线组	对照组	TD 组	基线组	对照组	TD 组
睡眠测量结果						
TST(分)	341.0±19.0	360.0±22.0	378.0±17.0	343.00±22	377.00±18.00	387.00±13.00
RL(分)	151.0±19.0	121.0±24.0	64.0±11.0	—	—	—
SL(分)	41.0±10.0	30.0±8.0	23.0±4.0	31.00±13.00	24.00±8.00	15.00±4.00
REM(分)	56.0±6.0	76.0±12.0	107.0±10.0	—	—	—
REM%	16.6±2.0	20.1±3.0	28.0±2.0	—	—	—
RD	1.8±0.2	2.5±0.1	2.7±0.2	2.20±0.20	2.20±0.30	2.30±0.30
S1(分)	38.0±7.0	41.0±6.0	41.0±7.0	20.00±2.00	19.00±4.00	22.00±2.00
S1%	12.0±3.0	12.5±3.0	11.5±2.0	6.00±1.00	5.00±1.00	6.00±1.00
S2(分)	211.0±14.0	200.0±11.0	195.0±9.0	205.00±14.00	242.00±23.00	213.00±16.00
S2%	62.0±4.0	56.0±3.0	52.0±2.0	—	—	—
S3+4(分)	37.0±16.0	44.0±12.0	35.0±10.0	39.00±12.00	33.00±13.00	41.00±16.00
S3+4%	9.0±4.0	11.0±3.0	9.0±2.0	11.00±4.00	9.00±5.00	11.00±4.00
WASO(分)	35.0±6.0	56.0±8.0	45.0±7.0	45.00±13.00	23.00±4.00	31.00±4.00
SE	80.0±3.3	78.0±3.2	83.0±2.2	81.00±5.00	87.00±2.00	88.00±2.00
心境测量结果						
HRSA-19	1.7±0.9	1.4±0.8	3.2±1.1	4.38±1.21	4.12±0.81	5.00±1.02
POMS						
紧张	—	—	—	4.25±1.13	4.12±0.74	5.00±0.63
抑郁	3.0±1.3	3.3±1.6	2.70±1.40	5.25±1.62	3.50±1.80	3.12±1.37
愤怒	—	—	—	2.75±0.80	1.25±0.25	2.12±0.83
疲乏	—	—	—	4.00±1.27	3.38±1.16	4.12±1.04
迷惑	3.9±0.9	4.1±0.9	5.4±0.9	5.88±2.06	5.12±1.27	6.00±1.72
精力	12.0±2.2	5.9±1.5	6.7±1.5	10.00±2.25	5.75±1.77	5.88±1.43
欣快	9.5±1.1	6.2±1.0	5.6±0.7	7.50±1.95	4.25±1.67	5.00±1.28
友善	19.7±1.7	15.2±2.4	15.4±1.9	18.62±2.64	16.12±2.86	15.75±2.66

TD:色氨酸耗竭实验(tryptophan depletion);TST:总体睡眠时间(total sleep time);RL:快动眼潜伏时(rapid eye movement latency);SL:入睡潜伏时(sleep latency);REM:快速眼球运动(rapid eye movement);RD:快速动眼运动密度(REM density);WASO:入睡后觉醒时间(wakefulness after sleep onset);S1/S2/S3/S4:睡眠后 1 期、2 期、3 期、4 期(stage 1/stage 2/stage 3/stage 4);SE:睡眠效率(sleep efficiency);HRSA-19:汉密尔顿焦虑量表-19(Hamilton rating scale for anxiety-19 items);POMS:心境量表(profile of mood states)。

表 2 对各个影像结果的 Meta 分析

睡眠测量结果	95%可信区间	WMD	Z	P	χ^2	P	I ² (%)
TST(分)	[1.5, 23.9]	12.7	2.22	0.03*	0.44	0.51	0
SL(分)	[-12.24, -3.98]	-8.11	3.85	0.01*	0.22	0.64	0
RD	[0.04, 0.31]	0.17	2.56	0.01*	0.41	0.52	0
S1(分)	[-0.02, 5.07]	2.52	1.95	0.05*	0.71	0.40	0
S1%	[-0.05, 1.61]	0.78	1.85	0.06	2.19	0.14	54.4
S2(分)	[-39.31, 7.53]	-15.89	1.33	0.18	5.55	0.02	82
S3+4(分)	[-17.5, 15.79]	-0.85	0.10	0.92	3.96	0.05	74.7
S3+4%	[-4.18, 3.56]	-0.31	0.16	0.88	2.79	0.09	64.2
WASO(分)	[-19.82, 17.40]	-1.21	0.13	0.90	20.84	<0.01	95.2
SE	[-1.05, 6.78]	2.86	1.44	0.15	5.96	0.01	83.2

2.4 患者睡眠质量检测结果 2 篇文献均采用脑电图、双侧动眼电图、颌肌电图及心电图对检测对象的睡眠相关指标进行检测,具体检测结果见表 1。对表 1 中的睡眠相关指标进行 Meta 分析。RL、REM、REM% 及 S2% 等指标仅在 Moore 等的研究中报道,故无法进行数据合并。Meta 分析前首先进行异质性分析,异质性参数 $P < 0.1$ 说明异质性较小,采用固定效应模型进行 Meta 分析;异质性参数 $P > 0.1$ 说明异质性较大,采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果见表 2。统计学指标中 $P < 0.05$ 说明 TD 组和对照组之间的差异有统计学意义。

3 讨 论

近年来抑郁症等精神疾病引起了国际社会的广泛关注,对其研究也不断深入,大量研究结果显示,抑郁症以及多种精神疾病、情绪障碍均与 5-HT 系统功能失调密切相关。5-HT 系统相关实验方法不断涌现,其中快速 TD 试验是具有重要意义的试验方法,其安全、快速、可逆地造成中枢神经系统 5-HT 水平下降,混杂因素少,适用于大部分伴有 5-HT 减少的神经精神疾病的活体动态性研究,尤其因为其安全、可逆的特点,为伦理委员会所接受,被广泛应用于健康志愿者及相关疾病患者情绪、认知等高级活动的动态研究。因此,通过 TD 试验诱发抑郁症患者抑郁情绪的复燃,进而对抑郁症发生发展过程中病理生理机制、药物作用等相关方面进行分析,成为目前研究抑郁症的一种重要手段^[13-14]。

TD 试验以降低中枢神经系统内 5-HT 为特点,基于减少血浆中的色氨酸含量可使大脑中 5-HT 合成和释放减少的假说。其基本原理为:一方面通过减少色氨酸摄入;另一方面通过增加色氨酸转运载体竞争性抑制作用,以达到减少色氨酸进入中枢神经系统、降低中枢 5-HT 水平的目的。TD 试验用于抑郁症方面的研究具有明显的优越性^[15-16],包括:(1)干预效果显著。大量的研究结果证明,TD 试验使研究对象体内血浆及大脑特定区域色氨酸含量显著降低,外周血浆中色氨酸水平下降 74%~89%;中枢神经系统色氨酸水平也相继下降,如脑脊液中下降 80%~90%、海马中下降 33%、纹状体/前额叶皮质中下降 50%。(2)相应效应明显。TD 试验可导致一系列与 5-HT 功能相关的行为学改变,如:提高疼痛敏感度、听觉过敏、增加焦虑行为、抑郁行为、冲动行为、增加攻击性、影响认知和记忆。(3)安全可逆。TD 试验后恢复色氨酸饮食,中枢 5-

HT 水平恢复正常,行为学改变恢复正常。(4)混杂因素少。TD 试验几乎只影响色氨酸-5-HT 代谢,对于中枢其他神经递质,如去甲肾上腺素、多巴胺、GABA 的影响很小。

尽管 TD 试验对于抑郁症患者干预的相应效果已经被大量的文献所证实,但对于经 SSRIs 药物治疗的抑郁症患者而言,TD 试验的有效性却备受争议。Delgado 等^[6]将 TD 试验用于经氟西汀或脱甲丙咪嗪治疗后的抑郁症患者的相关研究,发现 TD 试验能够一过性地引起抑郁症患者抑郁情绪的复燃,并认为该类患者病情复燃的概率要高于服用其他药物的患者。Booij 等^[7]通过对 71 例缓解期抑郁症患者进行 TD 试验后发现,复发患者、女性、SSRIs 药物治疗史、严重自杀倾向等因素均为 TD 试验中瞬时情绪恶化的独立预报因子。而 Price 等^[8]和 Neumeister 等^[9]的研究结果则认为 TD 试验对经 SSRIs 药物治疗后的抑郁症患者而言作用并不明显,在 TD 试验中该类患者并未出现明显的情绪变化。本次研究对搜集到的相关文献进行了 Meta 分析和系统性评价,发现 TD 组患者在 HRSA-19 抑郁量表及 POMS 心境量表的迷惑评分中较对照组具有明显的统计学差异。在 POMS 心境量表的其他方面,如愤怒、疲乏、友善等方面两组差异无统计学意义。综合上述 Meta 分析及系统评价结果,作者认为 TD 试验能够影响经 SSRIs 药物治疗后的抑郁症患者的情绪变化,且情绪变化主要表现为抑郁和迷惑 2 种情绪。而对于其他如愤怒、疲乏、友善等情绪类型,目前尚没有足够的证据证明 TD 试验能够诱导经 SSRIs 药物治疗后的抑郁症患者出现上述情绪类型。

5-HT 系统功能紊乱可引起抑郁症患者睡眠中快速动眼运动发生相应的变化。因此,对抑郁症患者睡眠进行监测后发现,其睡眠周期表现为快动眼潜伏期缩短、快动眼期比例增加、快动眼期内动眼频率增加等特点^[17]。而采用 SSRIs 药物治疗抑郁症后,患者的睡眠周期会发生相应的变化,表现为快动眼潜伏期延长、快动眼期比例降低^[18]。而采用 TD 试验对抑郁症患者进行情绪干扰,由于患者体内色氨酸浓度变化引起 5-HT 功能相应的变化,因此,TD 试验可引起受试对象出现与抑郁症相似的睡眠特点,如快动眼潜伏期缩短、快动眼期比例增加等^[19]。本研究结果与上述文献结果类似。通过对纳入文献进行 Meta 分析和系统评价,证明了 TD 组患者在 STS、SL、RD、S1 等睡眠相关指标方面与对照组比较差异有统计学意义,说明了 TD 试验可诱导抑郁症患者在睡眠周期中出现快动眼潜

时缩短、快动眼期比例增加、快动眼期内动眼频率增加等变化。

本研究结果存在一定的局限性。首先,本研究中纳入的文献相对偏少,后期还需要加大文献纳入量,扩大研究对象样本量,以增加论证强度。其次,由于各研究中纳入的研究对象在基础情况方面存在一定的差异,因此,在统计分析中各个研究之间尚存在一定的异质性。

参考文献:

- [1] Chopra K, Kumar B, Kuhad A. Pathobiological targets of depression[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(4): 379-392.
- [2] Munafo MR, Hayward G, Harmer C. Selective processing of social threat cues following acute tryptophan depletion[J]. *J Psychopharmacol*, 2006, 20(1): 33-41.
- [3] Moja EA, Stoff DM, Gessa GL, et al. Decrease in plasma tryptophan after tryptophan-free amino acid mixture in man[J]. *Life Sci*, 1988, 42(16): 1551-1563.
- [4] Cools R, Robinson OJ, Sahakian B. Acute tryptophan depletion in healthy volunteers enhance punishment prediction but dose not affect reward prediction[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(9): 2291-2299.
- [5] Wang L, Mullette-Gillman OA, Gadde, KM, et al. The effect of acute tryptophan depletion on emotional distraction and subsequent memory[J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2009, 4(4): 357-364.
- [6] Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, et al. Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action[J]. *Biol Psychiatry*, 1999, 46(2): 212-219.
- [7] Booij L, Van der Does W, Benkelfat C, et al. Predictors of mood response to acute tryptophan depletion. A reanalysis[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 27(5): 852-861.
- [8] Price LH, Malison RT, McDougle CJ, et al. The neurobiology of tryptophan depletion in depression: effects of intravenous tryptophan infusion[J]. *J Biol Psychiatry*, 1998, 43(5): 339-347.
- [9] Neumeister A, Praschak-Rieder N, Hesselmann B, et al. Rapid tryptophan depletion in drug-free depressed patients with seasonal affective disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 1997, 154(8): 1153-1162.
- [10] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality

of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.

- [11] Moore P, Gillin C, Bhatti T, et al. Rapid tryptophan depletion, sleep electroencephalogram, and mood in men with remitted depression on serotonin reuptake inhibitors[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1998, 55(6): 534-541.
- [12] Evans L, Golshan S, Kelsoe J, et al. Effects of rapid tryptophan depletion on sleep electroencephalogram and mood in subjects with partially remitted depression on bupropion[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 27(6): 1016-1024.
- [13] O'Reardon JP, Chopra MP, Bergan A, et al. Response to tryptophan depletion in major depression treated with either cognitive therapy or selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants[J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(9): 957-966.
- [14] Haynes PL, McQuaid JR, Kelsoe J, et al. Affective state and EEG sleep profile in response to rapid tryptophan depletion in recently recovered nonmedicated depressed individuals[J]. *J Affect Disord*, 2004, 83(2-3): 253-261.
- [15] Evers EA, Tillie DE, Van der Veen FM, et al. Effects of novel method of acute tryptophan depletion on plasma tryptophan and cognitive performance in healthy volunteers[J]. *Psychopharmacology*, 2005, 178(1): 92-101.
- [16] Ardis TC, Cahir M, Elliott JJ, et al. Effect of acute tryptophan depletion on noradrenaline and dopamine in the rat brain[J]. *J Psychopharmacol*, 2009, 23(1): 51-61.
- [17] Selvaraj S, Wylezinska M, Evans J, et al. Tryptophan depletion does not lower brain GABA levels in healthy volunteers[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006, 187(1): 131-140.
- [18] Staner L, Kerkhofs M, Detroux D, et al. Acute, subchronic and withdrawal sleep EEG changes during treatment with paroxetine and amitriptyline: a double-blind randomized trial in major depression[J]. *Sleep*, 1995, 18: 470-486.
- [19] Nicholson AN, Pascoe PA. Studies on the modulation of sleep-wakefulness continuum in man by fluoxetine, 5-HT uptake inhibitor[J]. *Neuropharmacology*, 1988, 27: 597-603.

(收稿日期: 2011-03-15 修回日期: 2011-04-15)

(上接第 2088 页)

- pretreatment with nitrate reductase and glucose-6-phosphate dehydrogenase quantitatively reduces nitrate while avoiding interference by NADP⁺ when the Griess reaction is used to assay for nitrite[J]. *Anal Biochem*, 1995, 224: 502-508.
- [7] 周年兰, 朱海杭, 卜平. 胃肠动力检测方法及其原理研究进展[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2005, 14(5): 654-656.
 - [8] Levanon D, Goss B, Chen JD. Inhibitory effect of white

wine on gastric myoelectrical activity and the role of vagal tone[J]. *Dig Dis Sci*, 2002, 47: 2500-2505.

- [9] Page AJ, O'Donnell TA, Copper NJ, et al. Nitric oxide as an endogenous peripheral modulator of visceral sensory neuronal function[J]. *The Journal of Neuro Science*, 2009, 29(22): 7246-7255.

(收稿日期: 2011-01-27 修回日期: 2011-04-12)