

高人们的心理健康、预防和减少心理疾病发生率都具有重要意义。

参 考 文 献

1. Alonso J, Lϕine JP. Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMED). The Journal of Clinical Psychiatry, 2007; 68 (12): 3 - 9.
2. WHO. The world health report 2004: Changing history. Geneva: World Health Organization, 2004; 74 - 74.
3. 付春安, 张玮, 周元钦. 某部精神障碍流行病学调查及分析. 中国民康医学杂志, 2003; 15 (7): 428 - 428.
4. Kestenbaum CJ. Children at risk from schizophrenia. Am J Psychother 1980; 34 (2): 164 - 177.
5. Lee C, McGlashan TH, Woods SW. Prevention of schizophrenia - Can it be achieved? CNS Drugs, 2005; 19 (3): 193 - 206.
6. 王笑春, 潘云虎. 军人精神疾病 200 例致病因素分析, 东南国防医药, 2004; 6 (5): 356 - 357.
7. Kotov R, Watson D, Robles JP, et al. Personality traits and anxiety symptoms: the multilevel trait predictor model. Behaviour Research And Therapy, 2007; 45 (7): 1485-1503.
8. Widom CS, DuMont K, Czaja SJ. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. Arch Gen Psychiatry, 2007; 64 (1): 49 - 56.
9. Leskela U, Rytsala H, Komulainen E, et al. The influence of adversity and perceived social support on the outcome of major depressive disorder in subjects with different levels of depressive symptoms. Psychol Med 2006; 36 (6): 779 - 788.
10. Dangelmaier RE, Docherty NM, Akamatsu TJ. Psychosis proneness, coping, and perceptions of social support. The American Journal of Orthopsychiatry, 2006; 76 (1): 13 - 17.
11. Cole JD, et al. The science of prevention: a conceptual framework and some directions for a national research program. American Psychologist, 1993; 48 (10): 1013 - 1022.
12. Hosman C, Jan é-Llopos E, Saxena S. Prevention of mental disorders: effective interventions and policy options. Oxford: Oxford University Press 2005, 21 - 24.
13. Riddle JR, Smith TC, Smith B, et al. Millennium cohort: the 2001 - 2003 baseline prevalence of mental disorders in the U. S. military. Journal of Clinical Epidemiology 2007; 60 (2): 192 - 201.
14. 陈瑜, 谢世平. 首发精神分裂症前驱期症状学分析. 精神医学杂志, 2004; 14 (2): 73 - 74.
15. Parke S, Lewis S. Identification of young people at risk of psychosis. Advances in Psychiatric Treatment, 2006; 12: 249 - 255.

(收稿日期: 2007 年 12 月 2 日)

加 拿 大 精 神 病 学 学 会 “ 惊 恐 障 碍 伴 或 不 伴 广 场 恐 惧 症 ” 临 床 诊 疗 指 南 *

冯 威 吴文源 *

【摘要】 本文为加拿大精神病学学会推荐的“惊恐障碍伴或不伴场所恐惧症的临床诊疗指南”的编译稿。

【关键词】 惊恐障碍; 场所恐惧; 诊断; 治疗; 指南

【中图分类号】 R749.05 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-2952 (2008) 04-0234-05

流行病学

惊恐障碍 (Panic Disorder, PD) 是一类慢性、

反复发作性精神疾病, 常伴有严重功能损害。惊恐发作的终身患病率为 15%, 年患病率为 7.3%; 但

* 作者工作单位: 同济大学附属同济医院精神医学科 (上海市, 200065)

* 第一作者简介: 冯威 (1981—), 女, 在读博士研究生。研究方向: 老年精神医学。

PD的患病率相对较低，分别为 4.7%（终身）和 2.7%（1年）；大约 1/3 ~ 1/2 的 PD 病人伴有场所恐惧症状。2002 年加拿大一项研究表明，1.5% 的成人有 PD 表现，2.1% 既往有 PD 病史。女性 PD 共病场所恐惧症的比例高于男性；一般起病于青春期末或成年早期。

PD 患者工作能力受损，甚至长期不能工作，其心理健康水平和日常生活能力往往低于糖尿病、心脏病和关节炎等慢性病患者。PD 患者中酒精等物质滥用及吸烟等负性应对行为的发生率是普通人群的 2 倍；并常共病抑郁，影响预后。PD 病人合并自杀意念或自杀企图的比例是其他精神障碍患者的 2 倍，是无精神疾病患者的 20 倍。

诊断

PD 评价内容主要包括 5 个方面：惊恐发作、预期焦虑、惊恐相关的恐怖回避（如场所恐惧）、疾病严重程度、心理社会功能受损。诊断 PD 必须符合以下标准：1 次发作后 1 月内有不可预期（表 1）的再次惊恐发作，担心惊恐发作的影响或后果，或因发作导致显著的行为改变（表 2）。PD 可伴有或不伴有场所恐惧症（担心惊恐发作在特定场合出现，以致出现回避行为或在该场合难以忍受）。表 3 所列项目有助于筛查焦虑症状并作出 PD 诊断。

表 1 DSM - 惊恐发作诊断标准

间断性、突然出现强烈的恐惧或不适感，伴有 4 种或 4 种以上的下列症状，并在 10 分钟内达到顶峰：
1. 心悸或心率增快
2. 出汗
3. 震颤
4. 胸闷或窒息感
5. 窒息感
6. 胸痛或不适
7. 恶心或腹部不适
8. 头晕、摇晃、头昏眼花或晕厥
9. 现实解体或人格解体
10. 害怕失控或发病
11. 濒死感
12. 感觉异常
13. 寒战或潮热

表 2 DSM - 惊恐障碍诊断标准（伴或不伴场所恐惧症）

病人有如下体验：
反复、无法预期的惊恐发作
首次发作后 1 个月内出现 1 次或 1 次以上的惊恐发作或伴以下表现：
持续担心再次发作
担心发作的不良后果
发作相关的显著行为改变
伴或不伴场所恐惧症
排除物质滥用、药物或躯体疾病导致的惊恐发作
排除其它精神障碍导致的惊恐发作

表 3 筛查惊恐障碍（伴或不伴场所恐惧）的问诊

惊恐障碍
你是否有突然出现躯体不适症状，比如心慌、头晕感
当时是否有害怕或恐惧感
症状发生是否有诱因或其他原因
场所恐惧症
你是否因害怕或担心或躯体症状回避一些特定场所
例如拥挤、封闭的场所、开车、独自在家或其他情况

PD 病人常表现非常特异和严重的心脏和神经系统症状，显著干扰患者生活及医生诊疗过程。惊恐发作核心、典型的心理症状是感觉“快要发病”或失控。很多躯体疾病表现与之类似，如二尖瓣脱垂、甲亢、甲减、糖尿病、低血糖、偏头痛、颞叶癫痫、前庭功能异常、心功能不全、高血压、低血压、哮喘、短暂性脑缺血发作，因此鉴别诊断非常重要。然而，许多 PD 患者，即使反复检查阴性，仍担心患有致命疾病。

美国全国共病调查发现，PD 病人因躯体症状就诊的频率和次数远多于其他焦虑症患者。然而仅 34% 的病人在患病一年内就诊，发病到首次就诊的间隔时间中位数为 10 年。

评估治疗的有效性

PD 的治疗目标是减少发作频率、降低发作严重程度，缓解预期性焦虑、恐惧导致的回避行为及焦虑所致的功能损害。可采用惊恐障碍严重程度量表（Panic Disorder Severity Scale, PDSS）分级和随访治疗疗效。该量表是医生用测评工具，4 级评

分、从 7个维度测评 (亦有自评量表版本)。

临床实践中常用的自评量表包括, 恐惧问卷 (Fear Questionnaire)、场所恐惧症变异程度问卷 (Mobility Inventory for Agoraphobia)、场所恐惧症认知问卷 (Agoraphobia Cognitions Questionnaire), 焦虑敏感指数 (Anxiety Sensitivity Index)、惊恐和场所恐惧量表 (Panic and Agoraphobia Scale, PAS)。PAS量表评价影响病人生活质量的多种因素 (惊恐发作、恐惧回避、预期焦虑、社会或工作能力受损、躯体疾病), 并评估治疗反应。该量表有观察者他评或患者自评两个版本, 完成整个量表需 10 分钟左右。

PD具慢性化, 复发并不常见; 因此以惊恐发作症状长期完全消失为治疗目的并不现实。根据较为公认的推荐标准 (Ballenger, 2001), PD缓解的定义为惊恐发作基本消失 (PDSS 3, 无单项分 > 1) 且无或轻度场所恐惧回避行为、无或最小程度的焦虑 (HAMA 10)、无或轻度功能损害及无抑郁症状。

心理治疗

惊恐发作常于生活应激事件后出现。PD患者将注意力集中于担心再次出现惊恐发作或可能标志再次发作的躯体感觉方面, 焦虑程度逐渐增加。

Meta分析报告认知行为治疗 (CBT) 是最有效的心理治疗方法 (Level 1, 即由 meta分析或多个安慰剂对照的随机对照研究证据)。CBT治疗可采取多种形式, 个别治疗、小组治疗和最小程度干预如自助手册、电话治疗等。长期研究发现, 疗效可以维持至治疗后 2年。越来越多的证据表明, 相对于药物治疗, 认知行为疗法更有效预防复发。一项长期随访研究发现, 经暴露疗法治疗完全缓解后的 PD病人, 2年持续缓解率为 93%, 10年为 62%。

目前已有多种 CBT方法治疗 PD。表 4介绍了治疗 PD的常用 CBT方法, 主要包括教育、认知策略、暴露于恐惧的感觉或场所等。

表 4 CBT治疗 PD的主要方法

教育	解释惊恐发作的产生过程
	告知惊恐循环: 惊恐发作时典型的躯体反应、想法和行为及相应的焦虑体验
	介绍惊恐发作和惊恐障碍的认知—行为模式
	推荐有关自助阅读材料

(续表 4)

认知方法	举例说明经常伴随惊恐发作的灾难性思维或其他错误认知 (例如相信心跳加速意味着即将发作心脏病)
	示范采用替代性解释和应对策略更换焦虑思维
	提供应对不现实焦虑思维的行为试验
内感受性暴露	暴露于惊恐发作时所体验的恐惧的躯体症状。教授模拟症状生成策略并加以反复体验 (如采用过度通气引发头晕、呼吸困难和心率加速感)
回避环境的真实暴露	对导致患者害怕惊恐发作并回避的场所逐级反复暴露
	虽然治疗者辅助暴露较常见, 但典型暴露常发生在治疗阶段的作业情景中
情绪调节方法	包括多种放松策略 教授有节律性呼吸以减少过度换气
	新近的方法重点在于接受和注意, 教授患者逐渐延长焦虑耐受时间
解决问题	针对能引发或延续 PD问题 (如冲突、丧失感、过度劳累、完美主义等) 的应对练习
预防复发	对将来渐增的焦虑或惊恐做好一段时期的准备

CBT治疗 PD有几种特殊流派, 有认为治疗重点在于暴露, 也有认为重点应在认知方面。除了认知疗法和其他行为疗法, 惊恐控制疗法亦是较为广泛认可的方法, 其重点是内感受性暴露。该方案通常包括 12次课程, 约半数病人在 3至 6次课程后起效, 重度场所恐惧回避的病人需约 12次以上课程。David及其同事设计了一种治疗 PD伴轻度场所恐惧症的治疗方案, 重点在于改变患者认知, 其课程数相似, 治疗 6.5小时即可起效。一般认为越严重的场所恐惧回避就越需要更强烈的情境暴露。

近来的研究重点是探讨这些治疗方案中哪些方面更为重要。一些减少觉醒度的方案如节律呼吸、放松、转移注意力、应用安全行为等可能降低暴露有效性, 而有些方法能消除这方面的不利影响, 近来二氧化碳吸入诱导焦虑的研究报道, 症状接纳较控制觉醒度方法更加有效。

不推荐, 目前的资料尚不足以推荐采用眼动脱敏再加工方法 (Eye Movement Desensitization and Reprocessing, EMDR)、放松或精神动力学用于 PD

常规治疗。

心理和药物联合治疗

认知行为疗法联合药物治疗 (如 SSRI 或 TCA s) 是否有效仍有争议, 对目前广泛使用的药物进行设计完善的研究仍然有限。许多研究和 Meta 分析认为急性治疗期和维持期联合治疗优于单一采用 CBT 或药物治疗。最近一项对 20 个研究进行的 Meta 分析报道, CBT 联合药物治疗比单一 CBT 治疗焦虑和抑郁有一定优势。然而, 一项关于丙咪嗪和 CBT 的较大样本研究发现, 急性期 (3 个月) 和随访期 (6 个月) 联合治疗疗效更好, 但停药后随访 (6 个月) 发现, 接受 CBT 和 CBT 加安慰剂治疗组的复发率 (18%) 低于 CBT 合并丙咪嗪治疗组 (48%) 和丙咪嗪单独治疗组 (40%)。

一项对 PD 伴场所恐惧症病人的研究发现阿普唑仑联合暴露疗法在治疗期有增强作用, 但对远期转归无积极作用。采用苯二氮卓类或抗抑郁剂治疗的病人停药后接受 CBT 治疗能减少复发率。CBT 和抗抑郁药合并治疗对 PD 患者常常伴发的抑郁焦虑共病有帮助。

药物治疗

研究表明选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRIs)、三环类 (TCA s)、单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs) 和苯二氮卓类药物治疗 PD 有效。这些药物根据给定标准 (1 = 多项有安慰剂对照的 RCT 研究或相应 meta 分析支持; 2 = 至少一项安慰剂或其它活性对照的 ReT 研究支持; 3 = 至少 10 项无对照的研究支持; 4 = 无对照的病例报道或专家意见) 被进行了评价 (见表 5. 6)。

表 5 PD 药物治疗的证据级别

药物	证据等级
抗抑郁剂	
SSRI 类	
西酞普兰	1
氟西汀	1
氟伏沙明	1
帕罗西汀	1
帕罗西汀缓释剂	2
舍曲林	1
依他普仑	2
TCA 类	
氯咪帕明	1
丙咪嗪	1

单胺氧化酶抑制剂和可逆性单胺氧化酶抑制剂	
苯乙肼	2
吗氯贝胺	2*
其它抗抑郁剂	
文拉法辛缓释剂	1
米氮平	2
丁氨苯丙酮	3
其它治疗	
抗焦虑剂	
苯二氮卓类	
阿普唑仑	1
氯硝西泮	1
劳拉西泮	1
地西泮	1
合并氯硝西泮	1
丁螺环酮	- 1
抗惊厥剂	
加巴喷丁	2*
双丙戊酸钠	3
卡马西平	- 2
非典型抗精神病药	
奥氮平	3
喹硫平	3
利培酮	3
其它	
曲唑酮	- 2
普萘洛尔	- 2
合并喹洛洛尔	2
* 总体上药物与安慰剂疗效无显著差别, 但重度组差异有显著性	

表 6 治疗 PD 推荐用药

一线用药	西酞普兰、艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林、文拉法辛缓释剂
二线用药	氯咪帕明、丙咪嗪、米氮平、苯二氮卓类 (阿普唑仑、氯硝西泮、劳拉西泮、地西泮), 合并氯硝西泮
三线用药	双丙戊酸钠、加巴喷丁、苯乙肼、吗氯贝胺、丁氨苯丙酮、喹洛洛尔、奥氮平、喹硫平、利培酮
不推荐用药	丁螺环酮、曲唑酮、普萘洛尔、卡马西平

PD 病人可能将药物副作用, 如心动过速、头晕、口干、震颤等归结为疾病的躯体症状, 而不仅仅作为焦虑或惊恐发作的表现。抗抑郁剂治疗起始阶段患者对躯体疾病的焦虑增加。药物副作用通常出现在用药后第一周并逐渐减弱, 因此告知病人可能出现的副作用从而防止过早停药非常重要。由于 PD 病人对躯体症状较敏感, 因此药物起始治疗应从小剂量开始, 如氟西汀 5mg 或帕罗西汀 5mg, 剂量通常在一周或二周内增至常规治疗量, 最初需小剂量逐渐增加。

PD 初始治疗采用一线药物, 见表 6 中所列药物。如果一种一线药物疗效欠佳, 在确保已采用最优化剂量和依从性评估后方可改用另一种药物。如果病人接受一种一线药物的最优化剂量治疗仍疗效欠佳或耐受性欠佳, 应改用另一种一线药物, 之后再考虑二线用药, 虽然苯二氮卓类为二线用药, 但在有严重兴奋或焦虑时可随时使用。有研究表明在治疗初期 SSRIs 合并苯二氮卓类能加速起效, 上述研究中苯二氮卓类通常在治疗第 7 周完全停用。该类药物原则上应短期使用。

治疗无效

难治性病人需评估是否有共病躯体或精神疾病 (如甲减、甲亢、物质滥用或双相障碍) 而影响疗效, 一线和二线用药足量、单一及合并用药治疗 8 周仍疗效欠佳的病人, 三线用药有时能产生疗效。三线用药可用于难治性 PD 的联合治疗。

一线用药

多项随机对照研究证明 SSRIs 类如氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰能有效治疗 PD。Meta 分析发现 SSRIs 和 TCA 疗效相似, 惊恐发作消失的比例相似 (分别为 54% 和 56%)。虽然 SSRIs 类治疗后惊恐发作消失的比例显著高于安慰剂组, 但亦有研究发现安慰剂组有效率较高 (20% ~ 60%)。然而 SSRIs 类能显著降低惊恐严重程度、预期焦虑和场所恐惧回避及改善结局如功能障碍、提高生活质量。

随机对照研究也证明西酞普兰和艾司西酞普兰治疗 PD 有效。西酞普兰较氯咪帕明缓解 PD 症状更为持久。对照试验发现西酞普兰的疗效低于艾司西酞普兰, 虽然两者都能降低 PD 严重程度, 但与安慰剂组相比只有艾司西酞普兰能显著减少惊恐发作频率。

RCT 研究发现 SNRIs 类的文拉法辛缓释剂能

降低 PD 症状的严重程度, 但是部分研究显示其与安慰剂组相比惊恐发作消失率无显著差异。有研究报告, 与帕罗西汀相比, 文拉法辛缓释剂更有效增加惊恐发作消失率和减少症状严重程度。

二线用药

RCT 研究证明三环类 (TCAs) 的氯咪帕明和丙咪嗪能有效治疗 PD。有 Meta 分析认为 TCA 治疗惊恐发作的减少率为 60%, 场所恐惧症、广泛性焦虑、抑郁的减少率也相似。然而, 由于 TCA 类耐受性较差, 心脏毒性强, 药物过量毒性高及停药率高于 SSRIs 类 (30% 比 17%), 因此建议做为二线用药。

试验证明米氮平治疗 PD 有效。一项小样本 RCT 研究发现, 米氮平与氟西汀减少惊恐发作的次数相当, 并能有效减轻恐惧焦虑的程度。

阿普唑仑、氯硝西洋、劳拉西洋和地西洋已证明可有效治疗 PD。PD 治疗的起始阶段 SSRIs 短期联合氯硝西洋能加快起效时间。如前所述, 苯二氮卓类可短程用于急性或严重兴奋或焦虑的任何阶段。

三线用药

MAAs 和 RM 类中的苯乙胍虽然被广泛使用, 但仅有一项 RCT 研究证明其较安慰剂组更有效并与丙咪嗪疗效相当。安慰剂随机对照试验对吗氯贝胺治疗 PD 疗效的结论并不一致。对照试验证明吗氯贝胺与氯咪帕明和氟西汀疗效相当, 后两者惊恐消失百分率分别为 49% 和 53%。

非典型抗精神病药。开放式研究认为非典型抗精神病药奥氮平、喹硫平、利培酮对难治性 PD 病人有一定疗效。

RCT 研究发现吲哚洛尔合并氟西汀较氟西汀加安慰剂治疗难治性 PD 病人能更显著改善其症状。一项 RCT 研究发现, 尽管加巴喷丁的疗效整体而言并不优于安慰剂组, 但对重症病人疗效较显著。开放试验发现双丙戊酸钠和丁氨苯丙酮缓释剂有一定疗效。然而, 除非获得更多数据, 这些剂型目前只作为难治性 PD 病人的三线用药。焦虑障碍的专科医生可慎重使用该药。

不推荐用药

丁螺环酮 (-1 级)、曲唑酮 (-2 级)、普萘洛尔 (-2 级)、卡马西平 (-2 级) 未证明治疗 PD 有效, 因此为不推荐用药。

剂量和持续时间

认定治疗无效前，病人需接受足量足疗程治疗。一般治疗 1 周后显效，病情显著改善需 6~8 周，并需继续维持治疗 12 个月。证据表明持续治疗 8 个月以上的结局优于仅治疗 2 个月者。即使惊恐已被控制，回避行为完全消失前不建议停止用药。终止药物治疗会导致焦虑反弹、停药综合症或复发。所有药物治疗均需经过至少 8 周才能逐渐减量。停药期间应鼓励病人继续采用暴露练习和其他认知行为策略及避免使用刺激性药物（如咖啡因或尼古丁），焦虑症状加重时放松疗法也可能有效。当停用苯二氮草类或抗抑郁剂时可采用特殊的认知行为疗法。

长期治疗

长期随访表明西酞普兰、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、文拉法辛缓释剂和吗氯贝胺连续治疗 6~12 个月，病情持续改善。三环类氯咪帕明和丙咪嗪长期治疗疗效亦能维持。但一项研究发现治疗 8 个月后丙咪嗪与安慰剂组相比惊恐消失的比例没有差异。研究证明阿普唑仑治疗 2 年后仍有效，耐药性没有增加，但有 1/3 的病人不能终止治疗。长期研究发现，认知行为治疗有效性可保持 2 年。

随机安慰剂对照停药试验显示文拉法辛缓释剂和丙咪嗪能预防复发。急性期治疗 3 个月后，继续采用文拉法辛缓释剂与改用安慰剂相比，6 个月随访期内的复发间隔显著延长。一项小样本研究发现停药 1 年期丙咪嗪的复发率仅为 3.4%，而安慰剂组为 37%。研究证明认知行为治疗预防复发优于

药物治疗。

有研究认为小剂量药物治疗能有效保持惊恐消失。一项开放研究发现，氟西汀每周一次治疗 2 年能使 9/10 的病人有效保持惊恐消失状态，但这可能与氟西汀的半衰期较长有关。丙咪嗪治疗 6 个月并随访 12 个月发现，剂量减半维持治疗没有病人复发或症状加重。

总结

PD 常伴有显著功能丧失、高自杀意念和自杀尝试率、高物质滥用和抑郁比例。认知行为疗法和药物治疗是 PD 的一线治疗方法。西酞普兰、艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林、文拉法辛缓释剂是可选择的一线用药。虽然药物治疗有效，尤其对于具有场所恐惧症状的病人，仍应考虑某些认知行为疗法。认知行为治疗效果不佳的患者可采用药物治疗；反之亦然。停用抗抑郁剂有潜在复发风险，治疗需持续 8~12 个月。一些患者需长期治疗以获得完全疗效和预防复发。

参考文献

1. Swinson RP, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES management of anxiety disorders. The Canadian Journal of Psychiatry, 2006, 51 (S2): 23s~29s.

(收稿日期：2008 年 4 月 30 日)

影响抗抑郁药物疗效的基因多态性研究进展*

喻妍¹ 赵靖平¹ 杨栋^{1*}

【摘要】 本文就与抗抑郁药疗效相关基因多态性的研究现状和进展作综述。

【中图分类号】R749.053 【文献标识码】A 【文章编号】1673-2952 (2008) 04-0239-04

在临床上约有 30%~50% 的抑郁症患者对抗抑郁药物治疗的反应欠佳。遗传学的差异是导致个

体抗抑郁药疗效差异的重要原因之一。目前抗抑郁药物主要作用于单胺神经递质系统，因此相关的受

* 基金项目：国家十五攻关课题 (2004DA7210A21)

作者工作单位：1. 中南大学湘雅二医院精神卫生研究所 (长沙, 410011); 2. 湖南省第二人民医院

* 第一作者简介：喻妍 (1981—)，女，湖南人，在读博士研究生，研究方向：临床精神药理学。