

# 撥開 憂鬱烏雲

現有的抗憂鬱劑有很大的改善空間，不但需要服用數星期才能發揮效用，而且對很多病人沒有效用。大藥廠已經不再投入研發，只剩下學術界和小藥廠持續尋找更好的藥物。

撰文／赫尼格 (Robin Marantz Henig)  
翻譯／林雅玲

有位自稱「藍莓章魚」的年輕女性，在「經驗計畫」網站陳述自己三年來服用抗憂鬱劑治療焦慮和恐慌發作的過程。她吃了一年的百可舒 (Paxil)，後來因為這種廣為使用的「選擇性血清張力素重吸收抑制劑」(SSRI) 導致她缺乏性慾而停藥，改為服用抗焦慮藥贊安諾 (Xanax)，然而性慾恢復的同時症狀也再度襲來。於是她再次服用百可舒，隨後換成另一種SSRI立普能 (Lexapro)，再換成Pristiq，這是另一種抗憂鬱劑「血清張力素與正腎上腺素重吸收抑制劑」(SNRI)。在她分享經驗時，已經又改為同時服用樂復得 (Zoloft，另一種SSRI) 和威博雋 (Wellbutrin)；威博雋與SNRI類似，但影響的是多巴胺和正腎上腺素，目的是抵消樂復得造成的性慾喪失。她寫道：「我不覺得多服用威博雋有什麼差別，但我目前是最低劑量，下星期回診時我會向精神科醫生反應，也許他會提高劑量。誰知道會怎樣？」

這是醫生開抗憂鬱劑處方時典型的「嘗試錯誤」策略，不只針對憂鬱症本身，也包括藍莓章魚描述的其他症狀。索羅門 (Andrew Solomon) 在他探究憂鬱症的成名作《正午惡魔》裡寫道，這種用藥策略「讓人覺得像是在射飛鏢」。

惱人的副作用不是導致這種射飛鏢策略的唯一因素。1980和1990年代引進、隨後風行抗憂鬱劑市場的SSRI和SNRI藥物並非對每個病人都有效，最終有超過1/3的病人對藥物沒有反應；今天看似有效的藥丸，也可能明天就無效了。而且這些藥物可能需要數星期才會有明顯效果，這段等待期也特別危險。根據《美國精神

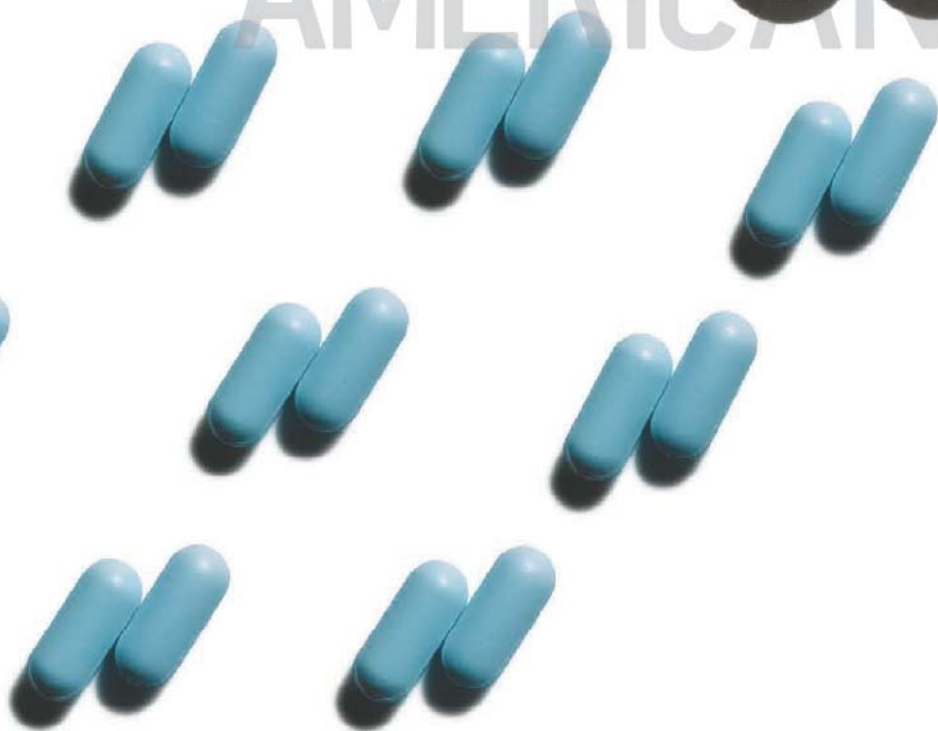


SCIENTIFIC AMERICAN 雜誌

TOM SCHIERLITZ/Trunk Archive



SCIENTIFIC  
AMERICAN  
科學人雜誌





科期刊》2006年的一份報導，66歲以上服用SSRI藥物的憂鬱症病人，用藥第一個月的自殺率是後續月份的五倍。

病人顯然亟需能更快發揮更佳效果的抗憂鬱劑，然而新藥的供應鏈卻正在萎縮。事實上過去幾年，葛蘭素史克等大藥廠已經宣佈放棄研發精神病藥物，因為實在是太花錢、太困難且失敗率太高。

還好有政府機構和學界實驗室裡的某些科學家，以及一些小藥廠試圖改變沉寂的現況。他們的努力是否成功還是個未知數，但是美國約1500萬名憂鬱症病人對於新藥的出現已經迫不及待。很多病人因心理諮商和藥物無效，極度渴求任何能緩和痛苦的方法，甚至接受尚在實驗中的治療法（例如在腦裡放置電極或在腦中燒洞）。

## 找尋速效藥

研究人員試圖研發速效的抗憂鬱劑，於是轉向研究能在頃刻間提升情緒的化合物，希望從中了解它們比SSRI（能提升腦中血清張力素的含量）作用還快的原因。他們鑽研的其中一種化合物是K他命。

K他命是麻醉劑、止痛劑，也是常見的遊戲性毒品，會影響意識並導致幻覺，大鼠實驗顯示對神經細胞有毒，這些特性使得K他命不適合成為抗憂鬱劑的候選藥物；但要研究如何讓抗憂鬱劑更快減輕症狀，它卻是個迷人的化合物。耶魯大學的杜曼（Ronald Duman）、阿荷賈尼安（George Aghajanian）等人證實，在注射K他命後短短兩個小時，實驗大鼠的前額葉皮質就開始製造建構新突觸所需的蛋白質；突觸是神經細胞間傳遞訊號的接觸點，前額葉皮質這個位於眼睛正後方的腦區，在憂鬱症病人身上會發生異常。在注射K他命24小時後，大鼠的樹突（神經細胞從其他神經元接收訊號的突起）開始長出新的突觸棘，就像橘子瓣上的白絲。突觸棘越多，訊號傳遞越快；在杜曼等人的實驗中，突觸棘越多的大鼠較少表現類憂鬱行為（例如通常會出現的放縱行為）。

## 重點提要

- 目前的抗憂鬱藥物需要服用數星期才能舒緩憂鬱的症狀，對某些病人根本沒有效用，而今天有效的藥物可能到了明天就無效了。
- 我們需要速效以及全新作用機制的藥物，不過大藥廠的研發線上對這種藥物少有著墨。
- 政府和大學的研究單位，以及一些小藥廠正試圖填補這個空缺，也已經找到幾個有潛力的候選藥物。



## 關於作者

赫尼格是《紐約時報雜誌》的特約作家，著有《潘多拉的嬰兒：第一個試管嬰兒如何引爆生殖革命》等書，她和女兒珊曼莎正一起撰寫《20幾歲的故事》。

杜曼表示，「過去10年來的許多研究顯示，憂鬱症病人的前額葉皮質和海馬回（腦子底部的小結構）會萎縮並停止成長，而K他命能快速扭轉萎縮現象」，並恢復常態。耶魯大學的科學家正在研究這個逆轉多快發生，他們在注射K他命幾個小時後就檢視大鼠腦部，觀察突觸棘是否不到24小時就能生成。

杜曼與同事對另一群憂鬱大鼠的進一步研究顯示，K他命活化了神經元的「哺乳動物雷帕黴素標靶」（mTOR），而讓突觸棘生長。他們給予大鼠干擾mTOR活性的藥物，這些大鼠便對K他命失去反應，代表mTOR被抑制時，K他命就喪失了使突觸棘增生或者改善類憂鬱行為的作用；mTOR功能正常，K他命才能刺激突觸棘生長。

由於使用K他命做為例常藥物的風險過高，研究人員開始尋找其他能活化mTOR的物質。他們知道K他命能刺激mTOR，是因為阻止了麩胺酸（大腦主要的興奮性神經傳遞物）和神經元表面的NMDA受體作用。因此他們測試另一種NMDA阻斷劑，發現它也能活化mTOR、迅速促進突觸棘形成，並抑制大鼠的憂鬱行為。杜曼等人正檢驗其他干擾NMDA受體的物質，以尋找安全又速效的抗憂鬱劑。

另一種迅速提升情緒的物質和K他命一樣，也因為其他用途上市：以貼布形式販售的抗暈車藥東莨菪素（scopolamine）。東莨菪素和K命他的作用機制不同，它會阻礙神經傳遞物乙醯膽鹼（acetylcholine，與注意力及記憶有關）和蕁蕁型受體（muscarinic receptor）結合。

研究人員在1970年代就知道，調控腦中乙醯膽鹼的活性會導致憂鬱。在雙相情感性障礙病人（症狀擺盪於狂躁與憂鬱）的躁期，若給予增進乙醯膽鹼訊號的藥物，病人在一個小時內就會出現憂鬱症狀，例如沮喪及無精打采；給予增加腦中乙醯膽鹼的藥物，憂鬱的病人會更加憂鬱。

你可能會猜，尋求新抗憂鬱劑的科學家會研發抑制乙醯膽鹼的方法，但神經傳遞物「血清張力素」在當時吸引了所有的目光。事實上，很多精神病學家認為SSRI藥物會這麼有用，是因為它們針對的腦部回路與乙醯膽鹼無關；先前的抗憂鬱劑有很多副作用，就是因為作用在膽鹼系統，特別是散佈整個腦部的蕁蕁型受體（屬於乙醯膽鹼受

體)，於是研究人員避開了乙醯膽鹼。

因此，要找出只作用於蕈毒型受體的抗憂鬱劑，而且副作用相對少且速效，有違常理。不過，這就是有些科學家在東莨菪素研究觀察到的效果。

在一個22名憂鬱症確診病人參與的試驗裡，美國國家精神衛生研究所（NIMH）實驗療法與病理生理學部門的研究人員弗雷（Maura Furey）和同事發現，靜脈注射東莨菪素能在三天內舒緩症狀。她表示，事實上病人通常回報隔天起床就覺得好多了。在四星期的試驗後，將近2/3受試者的症狀顯著改善，其中有一半患者的症狀緩解（完全消失）。這些效益在最後一劑注射的兩星期後依然持續，之後在另外22名憂鬱症患者身上也重現藥物的效用。

NIMH希望能尋求藥廠進行藥物測試和臨床試驗，好讓東莨菪素能上市做為速效抗憂鬱劑。目前為止還沒有任何公司有意願，弗雷非常沮喪，她表示：「因為我看到這個藥物對患者很有用處。」

投藥方法是很大的障礙。要像麻醉醫生為病人注射含東莨菪素的麻醉劑那樣由靜脈注射，非常不切實際；經由貼布經皮膚吸收，無法讓血液裡有夠高的藥物濃度；利用口服型式，則大部份的東莨菪素會被消化系統代謝掉。弗雷現在正在研發可操作又能發揮藥效的方法。

## 從其他神經機制下手

目前抗憂鬱劑的主要缺點，除了要花費長時間才能發揮藥效，還包括藥物不是對每個病人都有效。為了解決這個問題，研究人員正投入研究幾種嶄新的藥物作用機制。有些研究人員正探究另一種乙醯膽鹼受體，就是也會對尼古丁反應的尼古丁受體。美國北卡羅來納州一家小藥廠塔格賽普特的科學家，正在檢視能抑制特定尼古丁受體的實驗性藥物TC-2514，他們希望這個藥物能做為附加療法上市，用以幫助單一抗憂鬱劑無法顯著減緩症狀的病人。

2009年，塔格賽普特公司發表了一個初期試驗。研究人員給予265名對SSRI藥物西他普蘭（citalopram）沒有反應的受試者TC-2514或安慰劑，結果服用西他普蘭和安慰劑的受試者，漢氏憂鬱症量表（診斷憂鬱症的標準評估工具）的評分改善了7.75分，而服用西他普蘭和TC-2514的受試者則改善了13.75分。

之後，阿斯特捷利康藥廠和塔格賽普特公司合作，執行大規模的藥效研究（第三期臨床試驗），受試者除了服用原本的抗憂鬱劑，還服用了安慰劑或TC-2514。兩個試驗一開始總共有614名受試者，結果令人沮喪：服藥八星期

## [ 試驗 ]

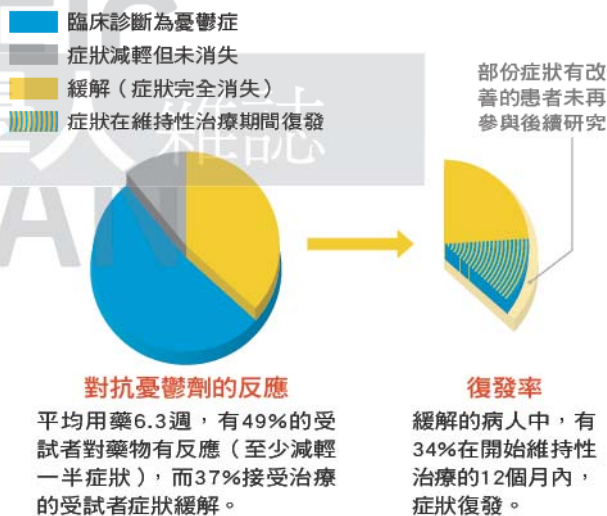
### 巨大落差

一項名為Star\*D的試驗，追蹤約3000名病人對藥物治療的反應，其結果更確認我們需要更好的抗憂鬱劑。2006年發表的數據顯示，雖然很多病人對藥物有反應，還是有一大部份病人完全沒有反應或藥物作用一段時間後失效；這些藥物也可能在好幾個星期後才發揮最大效果。

不過本質上這個試驗非常複雜。病人一開始都服用目前廣為使用的「選擇性血清張力素重吸收抑制劑」西他普蘭（citalopram，商品名）。對這個藥物沒反應的病人會換其他藥物，一般總共會換三次藥；對藥物有反應的病人則持續給予治療，並追蹤一年。

下列是該試驗第一階段、以西他普蘭治療的數據，整體來說，完成所有療程的病人中，有67%症狀緩解（至少在某一時間點），但是在後續各療程，有改善反應的病人百分比依序下降，復發的機率則上升。

#### 目前最正面的研究：Star\*D試驗第一階段數據



後的憂鬱症量表得分，比起安慰劑組並沒有改善，但塔格賽普特公司和阿斯特捷利康藥廠正繼續進行計畫中的另外兩個藥效試驗（全球各醫學中心大約有1300名受試者參與）和藥物安全的長期評估。他們希望能在2012下半年，向美國食品及藥物管理局提出TC-2514的新藥申請。

塔格賽普特公司的尼古丁受體拮抗劑作用機制與血清張力素或正腎上腺素無關，目標在於幫助對既有藥物沒有反應的憂鬱症病人。另一個幫助對藥物無反應病人的方式更為激進，不是針對任何訊號傳遞受體，而是利用完全不同的生物程序。這個程序是神經新生（neurogenesis），特別



是海馬回的神經。一般認為，成人大腦只有兩個區域會發生神經新生，海馬回是其中之一。

海馬回的結構改變被認為和憂鬱有關。解剖憂鬱症患者遺體的腦部，常發現海馬回萎縮了。目前用來減輕憂鬱症狀的SSRI和SNRI藥物，除了調節血清張力素含量，也會促進海馬回的神經新生。不過神經新生的速度很慢，這可能是藥物需要那麼久才發揮效用的原因。馬里蘭州的小藥廠神經幹細胞公司（Neuralstem）希望能找出引發神經新生的新方式，並讓這個程序在停止服用藥物後仍能維持。

神經幹細胞公司的研究人員尋找這種藥物的方法，是透過培養人類海馬回的神經幹細胞，該公司宣稱這是全世界僅有的細胞株。他們首先利用培養的海馬回神經細胞篩選約一萬種化合物，科學總監約西（Karl Johe）表示，目標是檢視哪些化合物可以在處理七天後，增加培養細胞的繁殖速度，結果不到200個化合物符合這個標準。神經幹細胞團隊再從這些化合物設計出10多種最可能刺激海馬回神經新生的化合物。2004年，研究團隊開始進行動物試驗，把化合物注射到健康小鼠身上，再把最能激發海馬回

細胞新生的化合物給予有憂鬱行為的小鼠。經過這整個程序，他們選出一個最有潛力的化合物NSI-189。

目前神經幹細胞公司已把NSI-189做成藥丸，正在進行早期的人體安全試驗（第一期臨床試驗），如果一切如預期，神經幹細胞公司準備在2012年稍晚開始測試藥效。這些研究將會利用磁共振造影（MRI）來確認藥物是否促進神經新生，也會利用其他方法來確認藥物是否緩解憂鬱症狀。不過即使NSI-189有效，也無法在短期內發揮作用。約西說：「這不像癲癇發作時，給予癲癇藥物就能馬上停止症狀。這個療法是從基因層次改變細胞。」他補充說明，海馬回萎縮是好幾年形成的，「要扭轉這個程序也將需要很長一段時間。」然而，他希望藥物的影響能持續，如此則只需要暫時服用NSI-189即可。這個想法還需要證實，不過約西認為這是個「令人興奮的可能」。

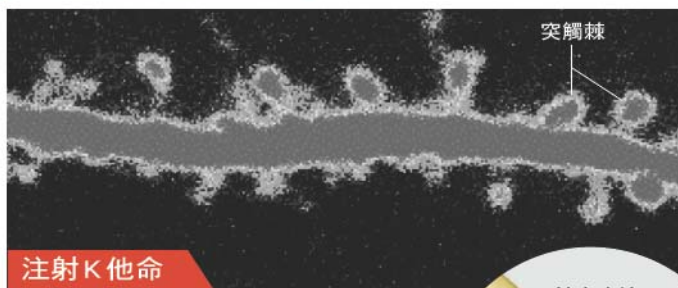
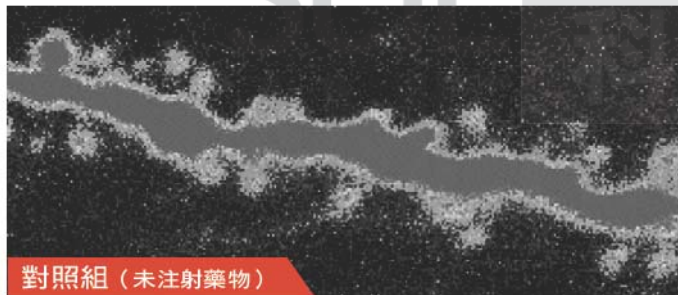
## 深入免疫系統與基因

近來研究人員發現，已知牽涉許多疾病（例如癌症、動脈粥狀硬化、糖尿病）的慢性發炎，也和憂鬱有關，而這個想法也開啟另一種藥物作用方式。

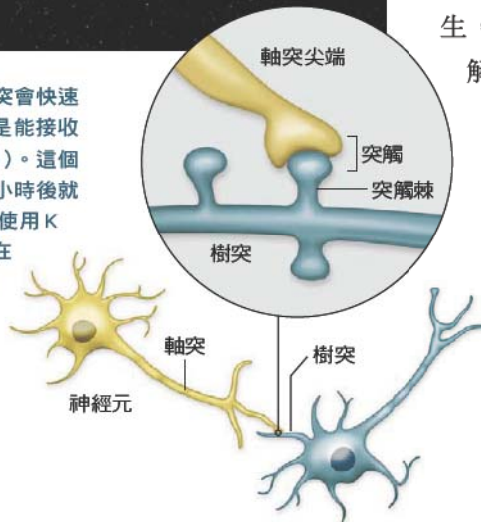
許多研究將憂鬱和發炎連結在一起，一般來說後者是身體對於偵測到外來物的反應。有些研究指出，憂鬱症患者體內有高含量、能統理發炎程序的小蛋白質「細胞素」，這些細胞素包括介白素6和腫瘤壞死因子 $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）。此外，科學家大約10年前發現，以發炎性細胞素治療皮膚癌病人，他們會變得憂鬱。

美國艾萊利大學溫希普癌症研究所的精神病腫瘤學主任米勒（Andrew Miller）說：「我曾問診過一位癌症病人，他的憂鬱症狀和我在精神病診療室遇到的病人之類似，讓我十分驚訝。」

這些細胞素的特殊負面影響，是會干擾SSRI和SNRI藥物促進神經新生的程序。米勒說：「如果阻止神經新生，等於是在扯抗憂鬱劑的後腿。」這些影響有助於解釋為何嚴重慢性發炎的憂鬱症病人，也是最難治療的。2006年，科學家在《刺絡針》指出，在一項以etanercept治療618名牛皮癬患者的測試中，患者的憂鬱症狀普遍都緩和了，包括牛皮癬沒有改善的病人，這顯然是因為中和了發炎性細胞素TNF- $\alpha$ 的作用。杜克大學的克瑞希南（Ranga Krishnan）參與了這項研究，他表示：「目前病人不該去找醫生，要求開這個藥來抑制憂鬱症狀。」他那時認為抑制憂鬱的反應只是個有趣的結果，「不過現在這個消息



給予大鼠K 他命，其神經元樹突會快速長出新的突觸棘（上圖），這是能接收其他神經元訊號的結構（右圖）。這個反應說明，為何使用K 他命數小時後就能提升憂鬱個體的情緒。不過使用K 他命的風險太高，科學家正在尋找對於突觸棘有同樣快速影響且安全的物質。





令我們感到興奮。」

米勒也注意到這個令人興奮的結果，並且聯繫克瑞希南討論細胞素拮抗劑 Remicade 治療憂鬱的試驗，這種抗發炎藥物用來治療風濕性關節炎和其他自體免疫疾病。等了五年多，米勒和同事芮森（Charles Raison）終於獲得 NIMH 的資金補助進行研究。他們對 60 名藥物治療無效的憂鬱症病人測試 Remicade，並表示很快會公佈令人振奮的結果。

有些研究人員重新檢視血清張力素，希望利用新方法增加其活性，其中一個方法是增加突觸上對神經傳遞物有反應的血清張力素受體。更有甚者，研究人員還想要利用基因療法達到這個效果。

對生物學家說起基因療法，得到的回應大部份是白眼和聳肩。不過，最近科學家已發表利用基因療法成功治療帕金森氏症的初步結果，而且一位參與帕金森氏症研究的科學家想要將類似的策略用在憂鬱症。

憂鬱症基因療法的候選基因是 *p11*，它編碼的蛋白質能將特定的血清張力素受體傳送到細胞表面，如果缺少 *p11* 蛋白質，受體會停留在細胞內，導致細胞對血清張力素的反應較差。2006 年，洛克斐勒大學的葛林戈德（Paul Greengard）和同事證實，有類憂鬱行為（例如放棄過去喜歡的活動）的齧齒動物體內的 *p11* 含量很低，而憂鬱症病人遺體解剖的結果也顯示 *p11* 含量低於正常人。

葛林戈德實驗室培育的「基因剔除小鼠」缺少 *p11* 基因，也發展出類憂鬱行為；下一步是看看將有功能的 *p11* 基因放進缺乏該基因的小鼠，是否會緩解症狀。該研究工作已由偉爾醫學院分子神經外科實驗室的卡普立特（Michael Kaplitt）和同事完成，他之前在帕金森氏症病人進行過類似的基因療法。利用當初他用做載體把基因傳送到帕金森氏病人身上的減毒腺相關病毒，該團隊把 *p11* 直接送入缺少 *p11* 小鼠腦裡的依核（nucleus accumbens）之後，發現牠們的憂鬱行為減少了。

每位神經科學家都有偏好的腦區，卡普立特偏好的是依核，「因為它是腦中獎賞和滿足機制的重要中心，也是多巴胺作用之處。」卡普立特認為，「興致缺乏」（anhedonia，無法從生活中得到快樂）這個常見的憂鬱症狀最具破壞力，也可能和多巴胺的訊號有關。他喜歡依核的另一個原因，是對動物和人類進行功能性磁共振造影的研究顯示，依核連接了腦裡很多和憂鬱有關的區域。

他喜歡依核的第三個原因，是它已經是治療憂鬱另一種



實驗性療法的標的，該技術名為深部腦刺激術（DBS）。醫生將一個電極永久植入依核，並經由電極給予腦部週期性的電脈衝。

卡普立特認為，直接作用在腦中的基因療法比深部腦刺激術來得簡單，

因為「有別於 DBS 的電極，我們放進腦裡的是小導管，而非永遠存在的零件。」深部腦刺激術不只把電極永久留在腦中，還會在鎖骨附近植入能產生電脈衝、類似心律調節器的神經刺激器。在帕金森氏症的研究裡，卡普立特和同事證實了該病毒載體的安全性，而且具功能的基因可以經由導管傳送到特定腦區、改善症狀。

這項研究正由 NIMH 神經心理學實驗室的馬瑞（Elisabeth A. Murray）和靈長類照護所的諾貝爾（Pam Nobel）執行，他們利用猴子測試 *p11* 基因療法的安全與效用。如果成功，就能進一步進行人體臨床試驗。

對於「藍莓章魚」來說，更好的療法越快出現越好。她在經驗計畫網站上寫道：「抗憂鬱劑的確改善了我的生活，但我很沮喪那得用我的性生活來交換。」她還沒滿 25 歲。她說：「最終我想要停止服用抗憂鬱劑，重新擁有正常的性生活，不過我想我還沒準備好。」我們應該有更好的選項，沒有人想在失去性慾和絕望中擇一；在嘗試各種憂鬱療法卻失敗後，沒有人願意聽到說，我們已經束手無策。如果新一代抗憂鬱劑能開花結果，也許有一天得失之間能讓人更容易接受。 SA

林雅玲於中央研究院國際研究生學程取得博士學位，目前是中央研究院植物暨微生物學研究所的博士後研究員，主要研究蛋白質的分解途徑。

## 延伸閱讀

**Breaking Ground, Breaking Through: The Strategic Plan for Mood Disorders Research of the National Institute of Mental Health.** 可於美國國家精神衛生研究所（NIMH）網站取得於 2001 年發表、全文 136 頁的 PDF 檔案，文中也包含憂鬱症的基本知識：[www.nimh.nih.gov/about/strategic-planning-reports/breaking-ground-breaking-through-the-strategic-plan-for-mood-disorders-research.shtml](http://www.nimh.nih.gov/about/strategic-planning-reports/breaking-ground-breaking-through-the-strategic-plan-for-mood-disorders-research.shtml)

《正午惡魔：憂鬱症紀實》，索羅門（Andrew Solomon）著，原水出版，2004 年。

**Depression: Out of the Shadows.** 美國公共電視網 2008 年製作的紀錄片，影片及相關資訊請見：[www.pbs.org/wgbh/takeonestep/depression/index.html](http://www.pbs.org/wgbh/takeonestep/depression/index.html)

**Stress, Depression, and Neuroplasticity: A Convergence of Mechanisms.** Christopher Pittinger and Ronald S. Duman in *Neuropsychopharmacology Reviews*, Vol. 33, pages 88–109; 2008.

**Stuck in a Rut: Rethinking Depression and Its Treatment.** Paul E. Holtzheimer and Helen S. Mayberg in *Trends in Neuroscience*, Vol. 34, No. 1, pages 1–9; November 2010.

美國國家精神衛生研究所的互動網站，介紹憂鬱症和其他精神疾病盛行率，以及各種療法：[www.nimh.nih.gov/statistics/index.shtml](http://www.nimh.nih.gov/statistics/index.shtml)

美國耶魯大學外科醫生、知名作家努蘭（Sherwin Nuland）發表過一場 TED 演講，內容是憂鬱（主要是談他自身經驗）和他的電脈衝療法：[www.ted.com/talks/lang/eng/sherwin\\_nuland\\_on\\_electroshock\\_therapy.html](http://www.ted.com/talks/lang/eng/sherwin_nuland_on_electroshock_therapy.html)