

抗抑郁药联合使用治疗难治性抑郁症的 临床研究进展

高燕¹, 刘岩², 翟金国^{1*}

(1. 济宁医学院精神卫生学院, 山东 济宁 272067;

2. 徐州市东方人民医院精神科, 江苏 徐州 221004

* 通信作者: 翟金国, E-mail: zhaijinguo@163.com)

【摘要】 抑郁症是一常见的精神障碍, 多呈慢性、复发性病程。目前, 药物治疗仍然是最常用治疗方法。然而, 有些患者对单一抗抑郁药物系统治疗反应不佳, 即通常所称的难治性抑郁症 (TRD)。针对 TRD 的治疗已有多种疗法, 其中之一为抗抑郁药物的联合治疗, 即同时用两种或以上的抗抑郁药物治疗, 如米氮平联合 SSRIs 等。本文就目前抗抑郁药联合治疗 TRD 的研究进展进行综述。

【关键词】 抑郁症; 难治性抑郁症; 抗抑郁药; 联合治疗

中图分类号: R749.05

文献标识码: B

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2017.04.020

Research progress of antidepressant polypharmacy for treating treatment – resistant depression

Gao Yan¹, Liu Yan², Zhai Jin'guo^{1*}

(1. School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272067, China;

2. Department of Psychiatry, Xuzhou Oriental People's Hospital, Xuzhou 221004, China

* Corresponding author: Zhai Jin'guo, E-mail: zhaijinguo@163.com)

【Abstract】 Depressive is a common mental disorder with a chronic and recurrent process. Currently, the most commonly employed treatment is antidepressant medication. However, some patients, which are usually regarded as treatment – resistant depression (TRD), did not respond to standard treatment with antidepressant medications. Various therapies have been put forward to treating TRD. Among which, one strategy is a combination of antidepressant treatment, which is using two or more antidepressants simultaneously, such as mirtazapine combined with SSRIs. This article mainly reviewed the current research progress of combination treatment for TRD.

【Keywords】 Depression; Treatment – resistant depression; Antidepressants; Polypharmacy

抑郁症是严重影响人类健康的常见精神障碍, 根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 的最新估计, 目前有 3.22 亿人罹患抑郁症, 从 2005 年至 2015 年, 增加了 18.4%^[1]。占全球总人口 15% 的人群会在一生中的某个阶段患上抑郁症^[2]。目前, 抗抑郁药是抑郁症的一线治疗方法, 被广泛使用。在临床试验中, 不管最初选择哪种抗抑郁剂, 经标准治疗后, 总体缓解率为 42% ~ 46%^[3-4], 并且药物治疗对约一半的抑郁症患者不能产生持续的抗抑郁效果^[5]。诸如此类对至少两种足量、足疗程抗抑郁药治疗且依从性好, 患者仍然无效, 称之为难治性抑郁症 (treatment – resistant depression, TRD)。

与其他抑郁症患者相比, TRD 患者社会功能更差、生活质量更低, 共病率和自杀率更高, 并能预测对之后治疗的响应情况: 1 年内对标准治疗的响应率约为 10%。对精神科医生来说, TRD 的治疗是一万方数据

较复杂的问题, 也是目前面临的一大挑战。

英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 建议, 4~6 周的抗抑郁药治疗没有疗效时, 临床医生应重新考虑治疗方案。NICE 指南指出, 对初始治疗效果不充分者, 可以考虑以下策略: 转换策略, 强化策略, 联合策略 (抗抑郁药联合使用)^[6]。澳大利亚和新西兰皇家学院制定的情绪障碍临床实践指南^[7] 及世界生物精神病协会联合会也推荐了几种解决措施, 其中均包括不同作用机制的抗抑郁药物联合使用。现就目前抗抑郁药物多药联合使用治疗 TRD 的临床研究进展进行综述。

1 抗抑郁药联合治疗

抗抑郁药联合治疗是指使用两种或两种以上, 通常是不同作用机制的抗抑郁药, 从而形成更为广泛的抗抑郁疗法。Rocha 等^[8] 的一项荟萃分析显

示,一开始即对患者进行联合治疗,达到缓解的可能性是单药治疗的三倍。然而,也有研究并不支持该策略,认为无论在缓解时间还是缓解率方面,联合用药并无明显优势,并且还会因不同药物间的相互作用而增加治疗风险^[9-10]。

到底是联合治疗,还是单药治疗,不可一概而论,应视患者情况,选择适宜的个体化治疗方案。然而,抗抑郁药联合应用有较大安全风险,临床医生必须在确保安全的前提下联合用药。

2 联合策略

2.1 选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SSRIs)联合其他抗抑郁药

2.1.1 SSRIs 联合三环类抗抑郁药(TCAs)

关于该联合策略治疗 TRD 的研究较少,涉及的研究对象大多是重性抑郁症患者,且多为小样本研究,认为联合用药疗效更好,如 Nelson 等^[11]对 39 例重性抑郁症患者进行的随机双盲试验结果显示,治疗 6 周后,氟西汀组、地昔帕明组及联合用药组缓解率分别为 7%、0%、54%,明显高于单药治疗组。Tundo 等^[12]的文献综述中对 3 项小样本研究进行了总结,认为将 TCAs 和 SSRIs 联合使用后,部分 TRD 患者症状缓解,且起效较快,不良反应轻微。可能由于样本量不同,3 项研究在缓解率方面存在较大差异,缓解率最高为 87%,最低为 27%。国内也有一些小样本研究,杨婵娟等^[13]将 36 例 TRD 患者随机分为西酞普兰联合小剂量阿米替林组和西酞普兰单药治疗组,治疗 6 周后联合治疗组症状缓解率为 75%,高于单药治疗组的 37.5%。

2.1.2 SSRIs 联合米氮平

米氮平属于去甲肾上腺素能和特异性 5-羟色胺能再摄取抑制剂(NaSSAs),米氮平与 SSRIs 或 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)联合是目前国内外研究较多、也是较为肯定的一种联合策略。先前的一项随机双盲对照试验认为,将米氮平与 SSRIs 药物联合使用,缓解率是单独用药的两倍,且有超过一半的患者在半年内没有复发^[14]。当然,也有学者认为联合米氮平可增加药物副反应。江红霞等^[15]认为,帕罗西汀联合米氮平治疗起效快、疗效好、安全性高。近期一项随机对照试验又为该联合策略的使用提供了依据,在 SSRIs/SNRIs 单一用药基础上联合使用米氮平,能够显著改善抑郁症状,具有一定的临床和成本效益^[16]。

米氮平作为 α_2 肾上腺素受体拮抗剂,与 SSRIs 或 SNRIs 的作用机制不同,该联合策略存在一定药理学基础,两者之间具有不同且互补的作用模式,对提高临床疗效具有潜在的协同作用。

2.1.3 SSRIs 联合安非他酮

SSRIs - 安非他酮联合策略在美国得以广泛应用,所涉及的研究对象均为重性抑郁症患者。Patel 等^[17]对 2015 年 3 月 27 日前有关安非他酮用于治疗抑郁症的研究进行了系统综述和 Meta 分析,其中评估安非他酮与 SSRIs 联合使用疗效的有 5 项,包括 1 项单盲试验、3 项开放性试验和 1 项随机双盲对照研究。其中 4 项试验均肯定了该联合策略的疗效,而在随机双盲对照试验中,安非他酮联合艾司西酞普兰联合治疗能显著改善抑郁症状,但并不明显优于对照组。国内研究较少,徐丹^[18]对西酞普兰联合安非他酮治疗 48 例老年抑郁症患者进行了研究,认为疗效肯定,耐受性好。

在开展的 research 中均认为联合后抑郁症状可明显缓解,在一定程度上肯定了安非他酮联合治疗的疗效。但也有使用该联合策略导致 5-HT 综合征的报道。因此,联合使用时,需确保两类药物血药浓度处于治疗范围内,以产生更大的治疗效益^[11]。

2.1.4 SSRIs 联合瑞波西汀

SSRIs 联合 NRIs 也是治疗 TRD 一种可选的方案,在 NRIs 药物中,瑞波西汀是国内外研究选择相对较多的药物。先前进行的两项开放性研究^[19-20],对 SSRIs 单药治疗无效的 TRD 患者联用瑞波西汀,治疗后两项研究的总体有效率分别为 54.1%、50.4%,症状总缓解率分别为 45.9%、34.5%,明显改善。朱辉等^[21]对该策略的疗效及安全性研究结果显示,联用常见的不良反应为轻度的头晕、口干和出汗,总体耐受性较好。

2.1.5 SSRIs 联合米安色林

SSRIs 与米安色林联合使用的研究相对较少,两项研究结论也并不一致,可能与所选联合药物不同有关。其中一项研究评估了氟西汀 - 米安色林联合组有效性,结果显示该联合组的反应率及缓解率明显高于氟西汀、米安色林单药治疗组。而另一项研究则比较了舍曲林 - 米安色林联合组和增加舍曲林剂量组的反应率及缓解率,但并未得出阳性结果^[12]。因此,对于该联合策略的有效性还需更多研究支持。

2.1.6 SSRI 联合 SARI

曲唑酮和萘法唑酮是 5-HT 受体拮抗和再摄取抑制剂 (SARIs) 的代表药物。有研究认为,SSRIs 与曲唑酮或萘法唑酮联合使用,可以拮抗 5-HT_{2A} 受体增强疗效^[22]。先前的一项双盲对照研究^[23]对 26 例 TRD 患者在氟西汀、普萘洛尔或安慰剂基础上联用曲唑酮,结果显示曲唑酮-氟西汀组 HAMD 评分更低,有效率为 75%,明显优于安慰剂组。随后一项开放性研究比较了帕罗西汀与其他药物联合的疗效,其中帕罗西汀-曲唑酮联合治疗组缓解率达 42.6%^[24]。以上是国外的相关研究,在我国精神科临床 SSRIs 与曲唑酮联合使用较为普遍,联合后能够明显改善患者睡眠质量,且耐受性较好。

2.1.7 SSRI 联合文拉法辛

SSRIs 与文拉法辛联合使用的研究,来自对 4 例 TRD 患者的案例报道^[25],该 4 例患者对高剂量文拉法辛仅部分反应,联合 SSRIs 包括帕罗西汀、舍曲林及西酞普兰后,症状均得以改善,且耐受性较好。但该案例报道未对此联合策略的有效性及其安全性进行研究,有待进一步讨论。

2.1.8 两种 SSRI 联合使用

因相同机制药物合用可能增加副作用风险,临床中应用较少。关于两种 SSRIs 联合的研究,Bondolfi 等^[26-27]进行了两项试验,共 18 例对西酞普兰治疗 3 周无反应的患者参与,均联合使用氟西汀。结果显示,第一项试验中,7 例患者中有 6 例临床症状得到改善,第二项 11 例中有 8 例得到改善,并认为两项试验中患者耐受性均较好。但因样本量太小,加之目前各指南并不主张相同作用机制的两种药物联合使用,限制了该联合策略的研究及其临床应用。

2.2 单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs) 联合其他抗抑郁药

MAOIs 因其严重的副作用、药物间相互作用的高风险性及目前较低的利用率,且多数抗抑郁药的药品使用说明书也明确标识,禁止与 MAOIs 联合使用,导致与其他药物联合使用的研究较少。Samantha 等^[28]对接受 MAOIs 联合其他抗抑郁药治疗的 29 例 TRD 患者进行了回顾性病例分析,联合策略包括司来吉兰联合氟西汀/度洛西汀/曲唑酮、反苯环胺联合曲唑酮/去甲替林/文拉法辛、苯乙

肼联合地昔帕明。结果显示在 29 例联合治疗者中,抑郁症状得到明显改善有 6 例 (21%),疗效较好,且未出现并发症。有效的联合策略包括司来吉兰/反苯环胺联合曲唑酮、反苯环胺联合去甲替林、苯乙肼联合地昔帕明。因此,对多种治疗方案无反应的 TRD 患者,MAOIs 可与其他抗抑郁药联合使用,但须高度谨慎。在该回顾性案例分析中,与氟西汀、文拉法辛及度洛西汀联合使用者并没有出现阳性结果。但是为了避免 5-HT 综合征的发生,MAOIs 不能与 SSRIs、SNRIs 同用。

2.2.1 MAOIs 联合曲唑酮

曲唑酮改善睡眠效果较佳,一开放性试验及回顾性案例表明,低剂量的曲唑酮与 MAOIs 联合使用对失眠症状安全有效^[28]。较高剂量的曲唑酮联合 MAOIs 治疗 TRD 的研究较少。应该注意的是,高剂量曲唑酮很可能与 5-HT 综合征风险增高有关。

2.2.2 MAOIs 联合 TCAs

关于 MAOIs 联合 TCAs 的研究结果也来源于一些小型研究和个案报道。先前 Berlanga 等^[29]对异唑肼联合阿米替林治疗 TRD 进行了为期 3 年的随访研究,认为该联合策略疗效肯定,安全性高,对部分 TRD 患者来说是个较好的选择。该策略在 Samantha 等^[28]的研究中也表现出了较好的耐受性及抗抑郁效果。有研究者建议在采用该联合策略时,应首先使用 TCAs 或一开始即与 MAOIs 联合使用^[30]。但值得注意的是,氯米帕明具有较强的 5-HT 再摄取抑制作用,应禁止与 MAOIs 联合使用。

2.2.3 MAOIs 联合安非他酮

MAOIs 联合安非他酮的研究也较少,多限于案例报道。Samantha 等^[28]在 3 例病例回顾调查中,反苯环丙胺-安非他酮联合治疗组的抑郁症状明显改善,未出现高血压等副作用;但也有 2 例患者并未从该联合策略中获益。

2.3 米氮平联合其他抗抑郁药

米氮平与不同类型的抗抑郁药联合使用的疗效研究,其疗效大多是肯定的。除了上文中提到的联合策略外,还包括与文拉法辛、安非他酮等其他机制的抗抑郁药联合应用。Tundo 等^[12]在 TRD 治疗综述中,共包括 5 项研究,其中 4 项指出米氮平-文拉法辛联合治疗效果肯定,并提到镇静和体质量增加是该联合策略最常见的不良反应。

2.4 瑞波西汀联合度洛西汀

瑞波西汀为 SSRI, 度洛西汀为 SNRI, 两药物联合使用的研究源于 Segui 等^[31]进行的一项开放性试验, 联合后反应率和缓解率分别为 76%、69.3%, 疗效和总体耐受性均较好。基于以上研究, 有研究者提出, 对度洛西汀反应不佳的患者可以考虑联合使用瑞波西汀提高疗效^[32]。

2.5 安非他酮联合其他抗抑郁药

有关安非他酮联合其他抗抑郁药的研究, 除了前文中提到的与 SSRI、MAOI 等, 还包括 SNRI 类, 主要是与度洛西汀及文拉法辛的联合使用, 涉及一项随机双盲安慰剂对照试验及一项开放性试验, 但结果并不一致。

最近新型抗抑郁剂褪黑素类似物阿戈美拉汀成为了研究热点。Suhs 等^[33]对 15 例 TRD 患者给予安非他酮-阿戈美拉汀联合治疗, 15 例匹配组予单药治疗, 结果显示联合治疗组反应率、缓解率(73.3%、60.0%)均高于单药治疗组(53.3%、40.0%), 且联合治疗组耐受性较好。尽管样本较小、研究设计未加控制, 但因疗效肯定, 耐受性较好, 表明对 TRD 患者来说, 安非他酮联合阿戈美拉汀或可成为另一种联合策略。

3 小结与展望

对于抗抑郁药联合使用治疗 TRD, 结论并不统一, 且许多国家的临床指南并不推荐此种方法, 仍提倡单一用药。然而, 在确保安全的前提下, 对单一用药疗效欠佳的 TRD 患者, 仍然考虑联合使用抗抑郁药。但不同机制的药物联合使用有时并不能产生“1+1>1”的效果^[34], 目前米氮平与其他抗抑郁药的联合备受青睐, 季建林^[35]曾提出可首选 SSRI 联合米氮平/米安色林, 次选 SSRI/SNRI 联合安非他酮。Thase 等^[36]认为, 为使联用的效果达到最大值, 两种药物的治疗剂量需达到治疗剂量。

但在临床工作中, 联合治疗需要维持多久, 联合治疗是否有助于预防复发, 加之联合用药时, 药物之间的相互作用、不良反应的监测、安全性、耐受性以及依从性等问题, 都有待更多大样本、多中心、随机双盲对照研究加以验证。除此之外, 就 TRD 定义问题, Conway 等^[37]指出 TRD 的定义模糊且不准确, 其呼吁将此类患者分为两类: 两次治疗失败的患者、三次或更多治疗失败的患者。Adam 等^[38]提到重性抑郁症是一种高度异质性的疾病, 正是这种异质性成

为 TRD 定义的关键限制。对 TRD 下一个明确的定义具有临床实践及基础研究双重意义, 这一问题得不到明确, 或许会成为今后开展对照研究及了解 TRD 生物学基础能力的限制性因素。

参考文献

- [1] World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates[M]. Geneva: World Health Organization, 2017: 8.
- [2] Kessler RC. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. II: cohort effects[J]. J Affect Disord, 1994, 30(1): 15-26.
- [3] Lopes Rocha F, Fuzikawa C, Riera R, et al. Antidepressant combination for major depression in incomplete responders—a systematic review[J]. J Affect Disord, 2013, 144(1-2): 1-6.
- [4] Si T, Wang P. When is antidepressant polypharmacy appropriate in the treatment of depression? [J]. Shanghai Arch Psychiatry, 2014, 26(6): 357-359.
- [5] McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L, et al. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach[J]. J Affect Disord, 2014, 156(5): 1-7.
- [6] National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management[M]. London: NICE Clinical Guideline [CG90], 2009: 29-32.
- [7] Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2015, 49(12): 1087-1206.
- [8] Rocha FL, Fuzikawa C, Riera R, et al. Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Psychopharmacol, 2012, 32(2): 278-281.
- [9] Stewart JW, McGrath PJ, Bloudeau C, et al. Combination antidepressant therapy for major depressive disorder: speed and probability of remission[J]. J Psychiatr Res, 2014, 52: 7-14.
- [10] Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study[J]. Am J Psychiatry, 2011, 168(7): 689-701.
- [11] Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, et al. Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study [J]. Biol Psychiatry, 2004, 55(3): 296-300.
- [12] Tundo A, de Filippis R, Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: evidences and personal experience [J]. World J Psychiatry, 2015, 5(3): 330-341.
- [13] 杨婵娟, 温全球, 王旭荣, 等. 西酞普兰合并小剂量阿米替林治疗难治性抑郁症的研究[J]. 国际医药卫生导报, 2005, 11(4): 69-70.
- [14] Blier P, Ward HE, Tremblay P, et al. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study[J]. Am J Psychiatry, 2009, 167(3): 281-288.

- [15] 江红霞, 朱婉儿. 帕罗西汀联合米氮平治疗难治性抑郁症的临床分析[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(2): 211-213.
- [16] Tallon D, Wiles N, Campbell J, et al. Mirtazapine added to selective serotonin reuptake inhibitors for treatment - resistant depression in primary care (MIR trial): study protocol for a randomised controlled trial[J]. *Trials*, 2016, 17(1): 66.
- [17] Patel K, Allen S, Haque MN, et al. Bupropion: a systematic review and meta - analysis of effectiveness as an antidepressant[J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2016, 6(2): 99-144.
- [18] 徐丹. 西酞普兰联合安非他酮对老年抑郁症患者的疗效观察[J]. 中国疗养医学, 2016, 25(5): 460-462.
- [19] Rubio G, San L, López - Muñoz F, et al. Reboxetine adjunct for partial or nonresponders to antidepressant treatment[J]. *J Affect Disord*, 2004, 81(1): 67-72.
- [20] López - Muñoz F, Alamo C, Rubio G, et al. Reboxetine combination in treatment - resistant depression to selective serotonin reuptake inhibitors[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2007, 40(1): 14-19.
- [21] 朱辉, 付彤, 及晓. 单用或联用瑞波西汀治疗抑郁障碍的疗效与安全性研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(6): 503-505.
- [22] Moret C. Combination/augmentation strategies for improving the treatment of depression[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2005, 1(4): 301-309.
- [23] Maes M, Doolaeghe E, Desnyder R. Efficacy of treatment with trazodone in combination with pindolol or fluoxetine in major depression[J]. *J Affect Disord*, 1996, 41(3): 201-210.
- [24] Fang Y, Yuan C, Xu Y, et al. A pilot study of the efficacy and safety of paroxetine augmented with risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone in adult Chinese patients with treatment resistant major depression[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31(5): 638-642.
- [25] Gonul AS, Akdeniz F, Donat O, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors combined with venlafaxine in depressed patients who had partial response to venlafaxine: four cases [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, 27(5): 889-891.
- [26] Bondolfi G, Chautems C, Rochat B, et al. Non - response to citalopram in depressive patients: pharmacokinetic and clinical consequences of a fluvoxamine augmentation[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1996, 128(4): 421-425.
- [27] Bondolfi G, Lissner C, Kosel M, et al. Fluoxetine augmentation in citalopram non - responders: pharmacokinetic and clinical consequences [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2000, 3(1): 55-60.
- [28] Samantha J, Mirae S, Melvin G, et al. Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: strategies for the management of treatment - resistant depression[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(4): 433-449.
- [29] Berlanga C, Ortega - Soto HA. A 3 - year follow - up of a group of treatment - resistant depressed patients with a MAOI/tricyclic combination[J]. *J Affect Disord*, 1995, 34(3): 187-192.
- [30] Grady MM, Stahl SM. Practical guide for prescribing MAOIs: debunking myths and removing barriers[J]. *CNS Spectr*, 2012, 17(1): 2-10.
- [31] Segui J, López - Muñoz F, Alamo C, et al. Effects of adjunctive reboxetine in patients with duloxetine - resistant depression: a 12 - week prospective study[J]. *J Psychopharmacol*, 2010, 24(8): 1201-1207.
- [32] Rafael T, Marcus V, Andre R, et al. Challenging treatment - resistant major depressive disorder: a roadmap for improved therapeutics[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13(5): 616-635.
- [33] Suhs KW, Correll C, Eberlein CK, et al. Combination of agomelatine and bupropion for treatment - resistant depression: results from a chart review study including a matched control group[J]. *Brain Behav*, 2015, 5(4): e00318.
- [34] 李玥, 贺敏, 张磊阳, 等. 抗抑郁药物的研究进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(1): 8-13.
- [35] 季建林. 抗抑郁药临床治疗的选择[J]. 临床药物治疗杂志, 2012, 10(2): 23-26.
- [36] Thase ME. Antidepressant Combinations: Cutting edge psychopharmacology or passing fad? [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2013, 15(10): 403.
- [37] Conway CR, George MS, Sackeim HA. Toward an evidence - based, operational definition of treatment - resistant depression: when enough is enough[J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(1): 9-10.
- [38] Adam M, Chekroud, Ralitz G, et al. Reevaluating the efficacy and predictability of antidepressant treatments: a symptom clustering approach[J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(4): 370-378.

(收稿日期:2017-05-09)

(本文编辑:陈霞)