

· 专家论坛 ·

# 难治性抑郁症及其诊断治疗

胡少华

(浙江大学医学院附属第一医院, 浙江 杭州 310003)

**【摘要】** 本文目的是探讨难治性抑郁症(TRD),尤其是不同治疗策略及其选择。尽管抗抑郁药物的疗效已十分确切,但临床中仍有 20%~30% 的抑郁症患者经抗抑郁药规范治疗后无效或效果不佳,TRD 治疗成本更高,疾病负担更重。本文从定义、患病率、疾病负担、病因学机制、危险因素、评估分级、鉴别诊断以及治疗等方面展开探讨,重点阐述不同治疗策略及其选择,以期 TRD 的临床实践和科学研究提供参考。

**【关键词】** 难治性抑郁症;定义;诊断;治疗

中图分类号:R749.4

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20211022002

## Treatment-resistant depression and its diagnosis and treatment

Hu Shaohua

(The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

**【Abstract】** The aim of this study is to explore the diagnostic strategies and options for treatment-resistant depression (TRD). Despite the well-established efficacy of antidepressants, 20%~30% of depressive patients in the clinic fail to respond or respond poorly to normative treatment with antidepressants. Patients with TRD are forced to bear a heavy burden of medical costs and disease. Therefore, this article discusses the TRD in terms of the definition, prevalence, disease burden, etiological mechanism, risk factors, assessment grading, highlighting different treatment strategies and options to inform clinical practice and scientific research on TRD.

**【Keywords】** Treatment-resistant depression; Definition; Diagnosis; Treatment

尽管抗抑郁药物的疗效已十分确切,但临床实践中抑郁症的治疗仍面临诸多难题和挑战,有 20%~30% 的抑郁症患者经抗抑郁药规范治疗后无效或效果不佳<sup>[1-4]</sup>。精神科医生面临的一个常见问题就是难治性抑郁症(Treatment-resistant depression, TRD),这也是抑郁症目前作为主要的精神疾病需要再进一步深入研究的原因。

### 1 定义、患病率和疾病负担

国际上关于 TRD 定义的指南较多<sup>[5]</sup>,包括世界生物精神病学会联合会(WFSBP)指南、关于抑郁症(MDD)的国际共识声明、欧洲药品管理局(EMA)指南、英国精神药理协会(BAP)指南、英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)指南、美国家庭医师学会(AAFP)指南、美国德克萨斯州医学规范化流程方案(TMAP)、美国 Demitrack 2010、皇家澳大利亚及新西兰精神科医师学会(RANZCP)指南、加拿大焦虑与心境障碍治疗网络/国际双相障碍学会双相障碍治疗指南(CANMAT/ISBD 指南)以及《中国抑郁障碍防治指南(第二版)》(以下简称“中国指南”)等,但定义不尽相同。国外指南中有 6 个指南均将 TRD 定义为至少经 2 种充分的抗抑郁药物治疗无效;4 个指南指出了需接受足够剂量和治疗时长的治疗,但

未说明确切的剂量和治疗时长;3 个指南提及需要考虑依从性。其中 CANMAT/ISBD 指南将 TRD 定义为经 2 种抗抑郁药物治疗无效,但没有提及足够的剂量和治疗时长,只有 WFSBP 指南标明了在定义 TRD 时,不同种类抗抑郁药物治疗失败时的数量。加拿大的一项研究显示,如果将 TRD 定义为至少经 2 种不同类型抗抑郁药物治疗无效,那么 TRD 整体患病率为 21.7%<sup>[6]</sup>。2017 年中国台湾地区关于 TRD 患病率的调查结果显示,20.94% 的抑郁症患者最终被诊断为 TRD<sup>[7]</sup>,这一结果与加拿大的研究结果相近。与非难治性抑郁症相比,TRD 治疗成本更高,疾病负担更重<sup>[8]</sup>。研究显示,在美国,抑郁症每年的治疗成本为 2 000 亿美元,而其中 TRD 的治疗成本高达 640 亿美元<sup>[9]</sup>。

### 2 病因学机制与危险因素

临床上为什么会存在“难治”这一现象?目前对精神疾病的诊断是基于临床症状,所以不管是 TRD 还是其他精神疾病,其实是一个异质性非常大的疾病诊断群。由于没有基于病因学诊断,而依据研究假说进行临床治疗,肯定会存在治疗反应的差异。截至目前,研究显示 TRD 的病因学相关因素包括四类<sup>[10-13]</sup>:一是生物学因素,如炎症系统活化、

下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)功能失调、神经解剖环路功能障碍、神经活动异常、神经递质水平紊乱等;二是临床及心理因素,如忧郁特征、频繁反复发作、既往未治愈或部分治愈、病程长或慢性化、精神性疾病共病、双相特征、过多应激性生活事件或创伤等;三是遗传学因素,如5-羟色胺转运体启动子区域(5-HTTLPR)基因多态性、脑源性神经营养因子(BDNF)与神经营养性酪氨酸激酶2型受体(NTRK2)多态性的相互作用、N-甲基-D-天冬氨酸受体2B基因(GRIN2B)功能多态性、枕叶和前扣带回皮层GABA水平下降等;四是人格特征因素,如人格障碍、高神经质倾向、低外向性、低开放性、低责任心倾向、低奖励依赖性、低合作性倾向、高水平的社会抑制等。

Serretti等<sup>[14]</sup>报道了TRD最可能的六大危险因素,包括病程长、起效慢、共病焦虑、高龄、发作严重程度、伴忧郁特质。病程长指抑郁发作时间越长,特定脑区(如海马)萎缩越严重,长期发作患者的认知及行为状态更难恢复到原状态;起效慢指开始治疗后2~3周内,疗效反应欠佳,患者症状的改善甚少;共病焦虑可预测较低的抗抑郁治疗有效率和缓解率,人格障碍特别是回避型和边缘型人格,均为抑郁障碍转归不良的预测因素;高龄是TRD的重要危险因素之一;抑郁症谱系的两个极端(极严重和轻微)均可增加疗效不佳的风险;双相抑郁中的TRD较单相抑郁中TRD更常见。当然,可能还有未被发现的精神疾病背后的病理生理机制,这既体现了疾病的复杂性,也更多地体现了抑郁症的异质性,从而使抑郁症的诊治处于一种窘迫的现状。

### 3 评估分级及鉴别诊断

在临床工作中,更细化地评估并鉴别TRD是十分重要的。目前对TRD的分级有来自不同国家和地区的指南和教科书,比较公认的有TR-S分级模型(Thase and Rush Staging Model, TRS)、欧洲分级模型(European Staging Model, ESM)、麻省总医院分级模型(Massachusetts General Hospital Staging Model, MGH-S)和莫兹利分级法(Maudsley Staging Method, MSM)等<sup>[10]</sup>。尽管是TRD,但仍可按难易程度进行分级。这些工作对临床医生更好地了解TRD的严重程度、进行更好的疾病管理至关重要。但是临床中还有一种现象,称为“伪”或“假”TRD,如患者在临床中接受了一些不规范的治疗导致疗效欠佳,医生很可能会认为患者已经经过多种药物的长时间干

预,就判断其是TRD。然而,很多疑似TRD的患者只是治疗不规范造成的假象,看似已经用遍了各种抗抑郁药,但每种药的使用都不规范,或疗程不够,或剂量不足,且并未达到TRD的诊断标准。现在主流观点认为,两种不同作用机制的抗抑郁剂足剂量、足疗程治疗后仍无反应,可诊断为TRD。所以,区分TRD的“真伪”是精神科医生应具备的一种基本的鉴别能力。

关于抑郁症的治疗,产生假性抵抗的原因较多:

①抗抑郁药物使用不当,如治疗初期就使用两种抗抑郁药物,或者抗抑郁药物未足剂量、足疗程使用;②患者治疗依从性差;③疾病继发性影响;④未知的社会心理因素导致抑郁发生或持续存在;⑤共病特殊的躯体疾病,或者将躯体疾病误诊为抑郁症;⑥共病其他精神疾病,或者将其他精神疾病误诊为抑郁症;⑦药物引发的抑郁,如皮质激素类、镇静催眠剂、左旋多巴、口服避孕药、 $\beta$ 受体阻滞剂、利血平等<sup>[15]</sup>。

TRD和假性TRD鉴别诊断要点:首先需要全面的评估,包括评估有无特殊的躯体疾病共病和症状,评估精神疾病病史,详细询问服药史(可采用抗抑郁药使用清单来更好地管理服药史),完善精神病理学检查、体格检查以及实验室检查等。当患者对以前的治疗方式反应不佳时,应对患者进一步评估,以确定其是否为假性抵抗,具体内容包括:心电图、胸部X线、脑部CT或MRI、颈动脉或椎动脉多普勒超声、神经心理学测试、梅毒螺旋体血凝试验或血清学试验、血维生素B<sub>12</sub>及叶酸水平、尿液分析、HIV抗体检测、脑电图、脑脊液分析、血清抗抑郁药血药浓度等。这些辅助检查必不可少,以帮助临床医生对患者进行全方位评估。

在中国指南中,诊断TRD需要全面评估以下因素:诊断是否准确、是否伴精神病性症状、有无考虑抑郁障碍诊断亚型、患者依从性如何、是否得到适当治疗(足剂量和足疗程)、药物使用方式是否合理、不良反应是否影响达到有效治疗剂量、是否存在影响疗效的躯体疾病和精神病性障碍、是否存在其他干扰治疗的因素以及如何评价治疗结果<sup>[1]</sup>。可见,每一次治疗失败后都应回到起点,并全面考虑诊治过程的所有环节,才能对TRD做出相对正确的诊治。

### 4 治 疗

一旦被诊断为TRD,那么治疗就是医生和患者最关心的问题,TRD的治疗目标包括减少或消除临

床症状、降低自杀率、恢复社会功能、最大程度达到临床治愈以及预防复发<sup>[16]</sup>。在中国指南中,对疗效不佳的患者及 TRD 患者都有一些推荐的治疗方法,如强化初始治疗、换用其他药物、联合药物治疗、联合心理治疗以及联物理治疗。国外指南对 TRD 的推荐治疗也都提到联合治疗方法。CANMAT 指南提到联合第二代抗精神病药物,如阿立哌唑、喹硫平、利培酮;WSFBP 指南提到联合锂盐、阿立哌唑、喹硫平;美国心理学协会(APA)指南提到联合甲状腺素、精神兴奋剂等<sup>[17-18]</sup>。这些联合治疗方法均有不同级别的循证证据支持。

在中国指南中,第一策略是强化初始治疗,在第一次治疗中通过增加药物剂量、延长治疗时间等一系列规范化治疗,更好地管理患者。强化选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)初始治疗对一部分 TRD 患者有效,是与常用的滴定治疗策略有关,其理论基础源自神经生物学假说。对于使用 SSRIs 类药物起始治疗无效的患者,增加其剂量可诱导中缝背核周围 5-HT 浓度激增,抵消因激动 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体所致 5-HT 神经元点火效应的减弱。通过继续加大剂量,增加 5-HT 的细胞外流,5-HT<sub>1A</sub> 下调不足,代偿性阻止外周的 5-HT 堆积,增加突触间隙 5-HT 浓度,从而达到治疗 TRD 的目的<sup>[19]</sup>。初始治疗可选用的 SSRIs 类药物很多,如艾司西酞普兰、帕罗西汀、氟伏沙明、舍曲林、西酞普兰、氟西汀等,都是各国指南 A 级证据的推荐用药。初始治疗过程中尽可能单一用药,在保证足剂量、足疗程治疗时,还能保证患者用药安全性<sup>[17]</sup>。

第二策略是换药,对于初始选用的抗抑郁药物治疗无反应(抑郁评定量表评分减分率<25%)或仅有部分反应的患者、初始治疗有无法耐受的副作用的患者、等待有效的时间充裕(如疾病严重程度低或功能损害轻)的患者以及倾向于换用另一种抗抑郁药的患者,有以上几种情况与 3 级证据支持的可换用另一种非单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)类抗抑郁药<sup>[1,17]</sup>。换用的药物作用机制相同或不同,如一种 SSRIs 类药物换成另一种 SSRIs 类药物,或者 SSRIs 类药物换成 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)。对于 SSRIs 治疗无效者,换用不同类型的药物的治疗有效率和治愈率是否高于换用同种类型的药物,目前尚无可靠的证据支持<sup>[20]</sup>。如果换用另一种抗抑郁药出现疗效的改善,可能单纯是一些抗抑郁药疗效更好的结果。

初始治疗加量和换药两种策略,哪种方式治愈

率更高、更能让患者获益? Bose 等<sup>[21]</sup>研究显示,接受艾司西酞普兰 10 mg/d 治疗 2 周效果不佳的患者,加量至 20 mg/d 继续治疗的效果优于早期换用度洛西汀治疗,两种疗法治愈率差异有统计学意义(54% vs. 42%,  $P < 0.05$ ),且不良反应相当。

第三策略是联合其他抗抑郁药物治疗。3 级循证证据支持可联合其他抗抑郁药的参考因素包括:已进行 2 种及以上抗抑郁药治疗、对初始抗抑郁药耐受性良好、初始抗抑郁治疗部分有效(减分率>25%)、初始抗抑郁药治疗后有特定残留症状或不良反应、缺乏充足的等待有效的等待时间(如疾病严重程度高或功能损害重)、患者倾向于增用另一种抗抑郁药<sup>[17]</sup>。联合治疗的总原则是另一种非 MAOIs 类抗抑郁药可增加初始抗抑郁药的疗效,联合一种非 MAOIs 类、作用机制不同的抗抑郁药<sup>[1]</sup>。具体地讲,联用药物要考虑药物间的相互作用,新型抗抑郁药物之间联用较为安全,最常用的抗抑郁药组合为两种不同作用机制的药物联用,如安非他酮和 SSRIs 类药物联用,为使联用效果最佳,两种药物均应达到最大治疗剂量。SSRIs 与三环类抗抑郁药(TCAs)联用比 MAOIs 与 TCAs 更安全,因 CYP450 同工酶的抑制作用会导致药物相互作用,西酞普兰对 CYP450 同工酶影响较小,药代动力学风险小。20 世纪 90 年代,安非他酮以其更好的安全性取代了 TCAs,SSRIs 类药物与安非他酮联用可发挥最大治疗效益。SSRIs 或 SNRIs 与米氮平联用,两者作用上的互补性,被认为可能具有叠加或协同作用,尤其对睡眠障碍的疗效较好,但有过度镇静和体重增加的副作用<sup>[22]</sup>。

第四策略是联合抗抑郁药的增效剂,目前多项研究报道小剂量非典型抗精神病药物联合抗抑郁药物可显著改善 TRD 患者的临床症状<sup>[23]</sup>。联合喹硫平( $OR=1.92$ )、阿立哌唑( $OR=1.85$ )、甲状腺素( $OR=1.85$ )、锂盐( $OR=1.56$ )作为增效剂的疗效显著优于安慰剂<sup>[24]</sup>。1 级循证证据支持的联用增效剂有利培酮、喹硫平、阿立哌唑和奥氮平等,但不容忽视的是这些药物的副作用,如阿立哌唑可能导致静坐不能,喹硫平可能导致镇静,奥氮平和奥氟合剂可能导致体重增加,锂盐可能导致对甲状腺和肾功能的毒副作用以及增加自杀风险等<sup>[1,25]</sup>,特别是在长期的联合治疗过程中应做好风险评估和管理,尤其是对代谢综合征和锥体外系副反应的综合管理。尽管奥氮平有联合使用的 1 级证据,但由于代谢综合征的问题,临床上一般将其作为二线联合用药,此外,二线用药还有锂盐和米氮平。如前所述,联



合用药需考虑药物间的相互作用,增效剂的联合使用也不例外,应尽量选择对 CYP450 酶抑制作用轻微的药物<sup>[26]</sup>。

在联合抗抑郁药的增效剂治疗中,众多增效剂的作用机制不同<sup>[27]</sup>,但在临床中部分 TRD 患者均有疗效的获益,也说明了抑郁症生物学机制的复杂性,值得进一步探索。目前,联用抗精神病药物作为增效剂已经成为国际上针对 TRD 主要的联合治疗手段。

在药物治疗中,除上述方式外,还有许多新型抗抑郁药陆续问世,包括 NMDA 受体拮抗剂、CRF1 受体拮抗剂、阿片受体激动剂、烟碱型乙酰胆碱受体(nAChR)拮抗剂、选择性磷酸二酯酶-4 抑制剂等<sup>[28]</sup>,都可能成为未来抑郁症治疗的新作用靶点药物。如 2019 年 FDA 和 EMA 批准上市的 NMDA 受体拮抗剂艾司氯胺酮用于治疗 TRD,短期使用能够使严重抑郁症患者或合并自杀风险者症状快速缓解,目前中国也在进行三期临床试验,相信不久后应该可以上市。

然而,不同的药物治疗策略如何选择,是采用初始的强化治疗、换药还是联合治疗?如何在早期就能够预测疾病的转归,这其实是一个精准的问题,需要临床进一步回答的专业问题。不同治疗策略各有优缺点,联合增效剂的优势是疗效比较确切,能够针对残留症状和不良反应进行很好的干预,缩短起效时间,患者耐受性良好,缺点是增加治疗费用和不良反应发生的风险;联合其他抗抑郁剂有很好的疗效改善和潜在的协同效应,可减轻已有治疗的一些不良反应,但也会增加治疗费用和其他不良反应发生风险;换药会延长治疗时间,有潜在的脱落风险,但优势是药物相互作用风险下降,治疗费用相对较低。临床中,不同治疗策略的效果预测也是一个重要的研究方向,如通过基线或早期临床特点和生物学信息,或者多组学的生物标志物等预测并比较不同治疗方法效果的差异。

第五策略是联合非药物治疗,主要为心理治疗、电休克治疗(ECT)、重复经颅磁刺激治疗(rTMS)、深部脑刺激治疗(DBS)以及迷走神经刺激治疗(VNS),还包括有氧运动、光照、按摩等。抑郁症是一个生物心理综合因素所致的复杂的精神疾病,联合心理治疗的效果早期已被认为优于单药治疗,如联合认知行为治疗(CBT)<sup>[29]</sup>和人际心理治疗(IPT)等。rTMS 可通过改善 TRD 患者大脑皮层抑制性和兴奋性进而缓解抑郁症状<sup>[30]</sup>,目前 rTMS 更多是基于

磁共振影像导航的。早在 20 年前,联合 VNS 已用于治疗 TRD,研究显示,联合 VNS 治疗后,有相当比例的患者抑郁症状得以改善<sup>[31]</sup>。对于 TRD 患者,ECT 可以称得上是一个“王牌”治疗手段,但治疗过程中可能存在短期的认识功能损害、并发症、患者可接受度欠佳等<sup>[32]</sup>。近年来,闭环神经调控技术已成为非药物治疗中的重要手段,通过神经外科的介入,在抑郁症相关的关键脑区植入 DBS 电刺激器,以改善抑郁症患者的核心症状。未来一个非常重要的发展方向可能是闭环神经调控技术,基于大脑的反馈,有条件地、有针对性地、个体化地进行调控模式的干预<sup>[33]</sup>。当然,也应看到非药物治疗可能存在的一些副作用和局限性,需要家属或临床医生关注。

## 5 小 结

20%~30% 的抑郁症患者为 TRD,导致疾病治疗负担加重。病程延长、严重性、双极化的生物特性,以及共病焦虑、高龄、治疗缺乏改善是 TRD 六大危险因素。需要临床加强识别并优化治疗策略,治疗目标是减少和消除临床症状,降低自杀率,改善社会功能,提高临床治愈率以及预防复发。在 TRD 治疗中,可采取强化初始治疗的措施,也可联用其他抗抑郁药或增效剂,还可应用非药物治疗手段,包括心理治疗、物理治疗、侵入或非侵入的神经调控等,这些都将成为改善 TRD 治疗效果的有力武器。

## 参考文献

- [1] 李凌江, 马辛. 中国抑郁障碍防治指南[M]. 2 版. 北京: 中华医学会电子音像出版社, 2015: 16-92, 200.
- [2] Knoth RL, Bolge SC, Kim E, et al. Effect of inadequate response to treatment in patients with depression[J]. Am J Manag Care, 2010, 16(8): e188-e196.
- [3] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report[J]. Am J Psychiatry, 2006, 163(11): 1905-1917.
- [4] Yrondi A, Bennabi D, Haffen E, et al. Significant need for a french network of expert centers enabling a better characterization and management of treatment-resistant depression (fondation fondamentale)[J]. Front Psychiatry, 2017, 8: 244.
- [5] Ng CH, Kato T, Han C, et al. Definition of treatment-resistant depression - Asia Pacific perspectives [J]. J Affect Disord, 2019, 245: 626-636.
- [6] Rizvi SJ, Grima E, Tan M, et al. Treatment-resistant depression in primary care across Canada[J]. Can J Psychiatry, 2014, 59(7): 349-357.

- [7] Fife D, Feng Y, Wang MY, et al. Epidemiology of pharmaceutically treated depression and treatment resistant depression in Taiwan[J]. *Psychiatry Res*, 2017, 252: 277-283.
- [8] Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, et al. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013 [J]. *Psychiatr Serv*, 2014, 65 (8) : 977-87.
- [9] Olchanski N, McInnis Myers M, Halseth M, et al. The economic burden of treatment-resistant depression [J]. *Clin Ther*, 2013, 35(4): 512-522.
- [10] Murphy JA, Sarris J, Byrne GJ. A review of the conceptualisation and risk factors associated with treatment-resistant depression [J]. *Depress Res Treat*, 2017, 2017: 4176825.
- [11] Bennabi D, Aouizerate B, El-Hage W, et al. Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: a systematic review [J]. *J Affect Disord*, 2015, 171: 137-141.
- [12] Fife D, Blacketer C, Reys JM, et al. Database studies of treatment-resistant depression should take account of adequate dosing [J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2018, 20 (4) : 18m02274.
- [13] Cepeda MS, Reys J, Ryan P. Finding factors that predict treatment-resistant depression: results of a cohort study [J]. *Depress Anxiety*, 2018, 35(7): 668-673.
- [14] Serretti A, Fabbri C. 6 Signs your patient is at risk for treatment-resistant depression [EB/OL]. <http://www.psychiatrytimes.com/major-depressive-disorder/6-signs-your-patient-risk-treatment-resistant-depression>, 2017-08-30.
- [15] Bschor T, Bauer M, Adli M. Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2014, 111(45): 766-775.
- [16] 邓佳慧, 李素霞, 董问天, 等. 难治性抑郁症治疗的研究进展 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40(3): 189-192.
- [17] Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. pharmacological treatments [J]. *Can J Psychiatry*, 2016, 61(9): 540-560.
- [18] Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2013, 14(5): 334-385.
- [19] Coplan JD, Gopinath S, Abdallah CG, et al. A neurobiological hypothesis of treatment-resistant depression - mechanisms for selective serotonin reuptake inhibitor non-efficacy [J]. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8: 189.
- [20] Souery D, Serretti A, Calati R, et al. Switching antidepressant class does not improve response or remission in treatment-resistant depression [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31 (4) : 512-516.
- [21] Bose A, Tsai J, Li D. Early non-response in patients with severe depression: escitalopram up-titration versus switch to duloxetine [J]. *Clin Drug Investig*, 2012, 32(6): 373-385.
- [22] Thase ME. Antidepressant combinations: cutting edge psychopharmacology or passing fad? [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2013, 15(10): 403.
- [23] Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, et al. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes [J]. *PLoS Med*, 2013, 10(3): e1001403.
- [24] Zhou X, Ravindran AV, Qin B, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis [J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(4): e487-e498.
- [25] Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, et al. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression [J]. *J Affect Disord*, 2014, 168: 269-275.
- [26] Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update [J]. *Clin Ther*, 2008, 30 (7) : 1206-1227.
- [27] Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2012, 6: 369-388.
- [28] Wang Q, Dwivedi Y. Advances in novel molecular targets for antidepressants [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 104: 110041.
- [29] Wiles N, Thomas L, Abel A, et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaIT randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9864): 375-384.
- [30] Voineskos D, Blumberger DM, Rogasch NC, et al. Neurophysiological effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment resistant depression [J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(9): 2306-2316.
- [31] Aaronson ST, Sears P, Ruvuna F, et al. A 5-year observational study of patients with treatment-resistant depression treated with vagus nerve stimulation or treatment as usual: comparison of response, remission, and suicidality [J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(7): 640-648.
- [32] Succi C, Medda P, Toni C, et al. Electroconvulsive therapy and age: age-related clinical features and effectiveness in treatment resistant major depressive episode [J]. *J Affect Disord*, 2018, 227: 627-632.
- [33] Scangos KW, Makhoul GS, Sugrue LP, et al. State-dependent responses to intracranial brain stimulation in a patient with depression [J]. *Nat Med*, 2021, 27(2): 229-231.

(收稿日期:2021-10-22)

(本文编辑:吴俊林)