

抑郁症的精准医学诊疗模式新进展

陈子晨 姜鹤 吕小康

300350 天津,南开大学周恩来政府管理学院社会心理学系

通信作者:陈子晨,Email:chenzc@nankai.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.12.014

【摘要】 抑郁症的精准医学模式是生物医学取向的抑郁症诊疗领域的新趋势之一。现从改进诊断分类、探析预测因子和医疗大数据的应用 3 个方面,总结抑郁症精准诊疗模式的新进展,并探讨其在临床实践中遇到的问题。

【关键词】 抑郁症; 个体化医学; 精准医学; 综述

基金项目:天津市哲学社会科学规划项目(TJJXQN18-001)

Precision medicine in the diagnosis and treatment of depression Chen Zichen, Jiang He, Lyu Xiaokang
Department of Social Psychology, Zhou Enlai School of Government, Nankai University, Tianjin 300350, China

Corresponding author: Chen Zichen, Email: chenzc@nankai.edu.cn

【Abstract】 Precision medicine is one of the new trends in the field of biomedical treatment of depression. This article reviews the recent progress of precision medicine in the diagnosis and treatment of depression from the perspective of improving the diagnostic classification, exploring the predictors of treatment outcome and applying the medical big data, and discusses the problem it meets in clinical practice.

【Key words】 Depressive disorder; Personalized medicine; Precision medicine; Review

Fund program: Tianjin Planning Project of Philosophy and Social Sciences (TJJXQN18-001)

进入 21 世纪后,精准医学(precision medicine)的概念开始在医学界流行。精准医学在初始又被称为个体化医学(personalized medicine),意指根据每个患者的个体特征施予最合适的疗法^[1]。这种医学诊疗模式通过基因测序、生物标记检测等技术在个体的基因谱和临床表现之间建立联系,对其疾病风险和药物反应进行预测,并利用分子诊断、靶向治疗和药物基因组学来实现个体化的医疗护理。目前,精准医学的影响力也已扩展到精神病学领域,特别是在抑郁症等重要精神疾患的诊疗上。当前的抑郁症治疗有心理、生物医学、社会文化等多种方向。在生物医学取向的抑郁症治疗领域中,精准医学的诊疗模式已成为重要的新趋势之一。

在精准医学目前发展最为迅速的领域(比如肿瘤学)中,为患者精准匹配疗法的方法和路径已相对成熟:疗法选择的总体目标是症状的缓解,选择的根据则是不同肿瘤对不同干预的反应差异性。但对于抑郁症的治疗,这一程序中的很多关键因素仍存在不确定性,比如哪些症状最值得关注,治疗反

应有哪些可用的预测因子等。多项新近的研究在解决这些问题上发挥了作用,主要进展可总结为以下 3 个方面:改进诊断分类、预测治疗结果和医疗大数据的应用,本文就从这 3 个方面进行叙述。

一、改进诊断分类

抑郁症精准医学模式的基础是更为准确的诊断分类和患者分层(patient stratification)方法。因为只有将患者的状况按照病因病理机制进行标准分层,才能成为预测治疗反应的对象^[2]。目前已有多个领域的研究(比如基因组学、神经影像和代谢学)致力于发现可用于抑郁症疗法匹配的预测因子。与其他领域的医学诊断不同,目前的精神障碍诊断系统多是基于可观察的表面症状,而非基于病因或检验学证据^[3]。而按照主诉的症状进行诊断无法避免病理上的异质性。比如,抑郁症状既可能源自当前诊断标准下的任何一种心境障碍,也可能源自精神病性障碍、内分泌疾病或药物反应^[4]。

为了更有效地推动精准疗法选择,目前已有一些研究计划开始按照精准医学实践的方向改进精

神病学诊断,开发与之更相匹配的疾病分类和诊断方法,其中也包括抑郁症的分类和诊断标准。比如,美国国立精神卫生研究院提出的研究领域标准(Research Domain Criteria, RDoC)项目,就意图基于正常和异常行为的生物学病理机制,发展一种澄清精神障碍定义的新方法^[5]。其目标是将精神障碍的病理机制划分为不同研究领域,包括从细胞分子到心理社会的多层次因素。然后以一些跨越不同精神障碍的关键模块为基础重新组织分类^[4]。在这种新的精神障碍分类框架下,当前诊断标准中抑郁症的高度异质性分类模式可以转变为定义更简明的模块。一个抑郁症个案的诊断将不再按照表面症状来分类,而是转变为几种基本病理模块的组合,比如“对奖赏的敏感性降低”“工作记忆不足”“执行功能受损”等^[6]。这些模块的确定可以不完全依赖于患者主诉和自陈式量表,而是采用认知能力测试等更为客观的评估方法。

另外,一些关于抑郁症新分类的设想不像RDoC这样庞大,而是基于更加具体的抑郁症病理机制研究,提出根据特定症状机制和治疗反应的联系来完善抑郁症亚型的区分。比如,Drysdale等^[7]通过功能核磁共振成像研究发现,按照边缘系统和额叶纹状体网络中连接功能失调的模式不同,抑郁症个案可以被划分为四种神经生理学亚型(称为生物型)。这些生物型虽然与不同的临床症状模式具有一定关联,但无法单独通过临床特征进行区分。与此类似,对引发抑郁症的其他生物学机制进行的研究,比如脑内炎症免疫^[8]、肠道菌群的作用^[9]等,都有助于在当前抑郁症诊断的大框架下细化具有病理意义的亚型。

二、预测治疗结果

抑郁症精准医学模式的核心是准确预测治疗结果以及排除无效疗法,重中之重则是确定治疗反应的预测因子。在医学领域,最有效的预测因子多数是生物标记。抑郁症治疗的预测因子则更为复杂。抑郁症以多样的症状呈现为特点,所以其疗法选择不仅需要考虑到个体生物学变量(比如基因或脑结构),多种临床特征(如年龄、体重、共病、抑郁严重性)也常常作为治疗选择的依据^[10]。由于涉及因素较多,很多治疗者不得不根据个人经验或偏好治疗方案之间保持平衡^[11]。很多抑郁症患者要先后尝试好几种疗法,才能找到对自身状况最有效的一种疗法或多种疗法的组合^[12]。基于这种现状,研究者同时关注了抑郁症的症状学预测因子和生物学预测因子,发现它们都能够一定程度上预测特定生物

医学疗法的治疗结果。

1. 症状学预测因子: 特定症状组合(比如部分抑郁症亚型)和从症状组合中抽取的症状维度都可以预测治疗结果。比如研究发现,易激惹和焦虑性抑郁亚型可以预测多种药物较差的治疗结果^[13-14]。在此基础上发展出的另一种方法是通过因子分析从亚型中抽出更加稳定的症状维度,这就可以在一定程度上避免仅用已有亚型导致的问题。比如,目前效度最好的治疗结果预测因子之一是兴趣-活动因子,它就来自于Uher等^[15]对传统抑郁亚型进行因子分析的结果。另外,还有研究关注基于测量的护理模式,这种症状学因子的临床应用方法简便易行,通过几种症状学自评量表可以帮助医师针对每个患者的个人情况,随时对治疗方案的细节进行调整^[16]。

症状学预测因子在排除无效疗法上表现也很突出。由于抑郁症的高度异质性和治疗选择的个体差异,如同肿瘤精准医学治疗模式中准确地预测抑郁症的治疗效果还存在困难,但识别和放弃失败疗法则相对容易实现,且效果较好。比如有研究发现,在兴趣-活动维度上,较低的兴趣水平、犹豫不决和快感缺乏等症状与5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂较差的治疗结果具有强相关性,而且这种相关性在控制总体严重性和抗抑郁药物类型后仍然存在^[17]。类似地预测还可以进一步指导治疗方案的调整,如Fawcett等^[18]发现,对严重兴趣下降的难治性抑郁患者,加大辅助普拉克索治疗的剂量具有较好的效果。

2. 生物学预测因子: 在药物治疗上,症状学预测因子还是无法取代生物学预测因子,特别是各类生物标记。早期抗抑郁药的生物标记研究聚焦于血液或其他外围测量数据。典型的例子比如C反应蛋白(CRP),它是一种和心血管疾病相关的炎症生物标记。研究发现,血液CRP < 1 mg/L的患者对依他普仑治疗反应较好,而CRP > 1 mg/L的患者则对去甲替林治疗反应更好^[19]。类似的外周数据作为预测因子或中介因子的优势是可以过一些简单的检验获得,在临床实践中应用于疗法选择具有较高的可行性^[19]。

更加主流的抗抑郁药物预测因子是药物基因组学生物标记。一种广泛受到关注的预测因子是细胞色素P450(cytochromes P450, CYP450)基因,因为精神类药物主要通过该系列酶进行代谢。不同基因型会造成各类CYP450酶活性的差异,影响多种药物的血药浓度。三环类抗抑郁药最适合用CYP450

变异来指示剂量,因为其效力和毒性与血药浓度相关较高^[20]。但对于选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)以及去甲肾上腺素再摄取抑制剂等其他常用抗抑郁药,CYP450基因变异的具体影响就不那么清晰^[21]。因此,多项大型全基因组药物遗传学研究致力于挖掘常用药物(特别是SSRIs)的其他基因预测因子^[22]。大样本基因组数据的分析虽然还没有找到在全基因组水平上具有统计学意义的预测基因,不过已发现多种药物转运或代谢基因的等位基因突变(特别是单核苷酸多态性)可能与药物反应有关^[23]。

还有一些低侵入性生物标记也可以用于治疗反应的预测。研究较多的是各种脑部扫描技术。比如,Korgaonkar等^[24]尝试使用脑结构磁共振成像预测3种常用抗抑郁药的治疗结果。Drysdale等^[7]通过功能磁共振成像区分出的4种抑郁生物型可以预测靶向经颅磁刺激疗法的效果。Dunlop等^[25]则分析了抑郁症患者在静息状态下的脑功能成像,发现胼胝体下回皮质3个区域的功能连接可预测不同治疗反应的差异:功能连接较强的患者对心理治疗(认知行为疗法)反应较好,药物治疗(依他普仑或度洛西汀)反应较差;功能连接弱的患者则相反,药物治疗更有效,但心理治疗则容易失败。其他预测方法还包括弥散张量成像^[26]、定量脑电图^[27]等。

另一个极有潜力但受到关注相对较少的预测因子是神经心理学标记。通过测量抑郁症的神经心理学基础来评估药物的早期起效,也许可以比临床测量更快地分辨治疗成功与否。例如,Harmer等^[28]发现,抗抑郁药在初次服用后几个小时之内就可以引发患者情绪信息加工偏差的改善,而这种认知变化可以通过一系列计算机任务(如面部情绪识别和情绪记忆任务等)进行快速测量。药物在情绪加工回路上的快速起效与其临床效果和治疗结果相关,因此,这些心理学测量可以作为早期标记帮助治疗者尽快排除无效疗法,减少试错过程浪费的时间^[29]。神经心理学测量虽然不像生物学预测因子那样直接反映治疗结果,但其优势在于反应快、耗时短、成本低和使用便捷,因此仍可能在精准医学的临床实践中获得一席之地。

三、医疗大数据的应用

抑郁症精准医学模式的一大重要辅助技术是对临床和研究中的大数据进行挖掘和分析。已经有一些研究利用电子病历中的信息来确定抗抑郁药物的治疗结果^[30],或对不良反应进行定量调查,比如使

用抗抑郁药物之后的体重增加量^[31]。如果电子病历系统和某些生物样本库(如DNA档案库或血浆库)相连接,就能够提供更加丰富的临床细节,特别是支持更有效的生物信息学生物标记研究。

除了临床诊疗数据,近年来神经影像学、基因组学、转录组学、蛋白组学和其他“组学”(-omics)研究生成的大数据也是精准医学重要的信息来源。这其中样本量最大、最受重视的是抑郁症的药物遗传学研究,比如“基于基因组的抑郁症治疗药物”项目(Genome-based Therapeutic Drugs for Depression, GENDEP)^[32-33]、“抑郁症的序贯治疗”研究(Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, STAR*D)^[12-13]等。但是如果真正要实现指导抑郁症精准疗法选择的目的,单一研究的样本量仍然不够大。因为每一种疗法可能就需要数千样本量才能获得足够进行预测的基因信息,这一样本量还需要再乘以不同疗法的数量才能指导治疗选择。因此,目前对基因组数据的挖掘常将多个研究的数据共同纳入分析或用于重复性验证^[23]。

在分析联合数据集提供的大数据时,计算精神病学(computational psychiatry)这一新领域正在发挥越来越重要的作用。因为,对传统统计学方法和人脑理解数据的方式来说,结构复杂的高维数据(high-dimensional data)难以得到很好的消化和整合。比如,全基因组关联研究可以生成来自上千名被试者的上百万数据点,神经影像学甚至还会生成更多数据点。再加上各种人口学信息、临床病历记录等,单一样本的数据就具有极大的容量和极多的特征数。其中,哪些因素的组合与抑郁症相关,具体又和什么症状模式、治疗反应或结果相关,都是传统方法极难分析的问题。计算精神病学的主要方法之一就是应用机器学习从高维数据中发现潜在模式,可用于改进疾病分类、预测治疗结果和辅助疗法选择^[34]。精准预测所使用的方法一般是有监督的统计学习,即建构一个人工智能算法,让程序通过已知结果的样本进行训练,学习如何用各类因子预测其他样本的特定结果。例如,GENDEP数据中的人口学、临床和基因预测因子可以整合在一个模型中,然后通过线性正则化弹性网络算法预测随机使用两种药物的抑郁症患者12周后严重症状的改善程度^[35]。类似研究还包括,使用混合因子分析算法,通过脑电数据预测SSRIs类药物的治疗反应^[36],以及用STAR*D数据训练的机器学习模型预测临床缓解程度等^[37]。

四、小结与展望

综上所述,当前抑郁症精准医学模式的发展,主要目的是在抑郁症的治疗中开发出一套依据客观治疗反应预测的标准化疗法选择流程。前述各类神经病理机制研究、药物基因组学研究和医疗大数据的应用都在推动抑郁症诊疗越来越接近其他生物学领域的发展。在这个趋势中,以下几方面问题还有待推进:第一,整合多领域变量作为当前疗法的预测因子;第二,在阐明病理机制的基础上构建新的抑郁症分类、开发新类型的药物;第三,增强医师和患者对抑郁症精准医学模式的理解和支持。

首先,目前还没有一种抑郁症治疗的独立预测因子能够达到精准医学临床应用所需要的效力。原因主要在于抑郁症本身是一种具有多重病因的精神障碍。从遗传角度来说,常见的基因变异不太可能解释所有现行抗抑郁药物或心理治疗反应的差异,罕见的基因变异虽然解释力更大,但是只出现在相对较少的患者身上,也不具有广泛的预测力。其他临床、神经心理标记也一样不能独立预测特定抑郁症疗法的治疗反应。为解决这个问题,最有前景的策略是将多种标记“打包”,共同指导抑郁症的临床决策。这就需要在统计学和计算科学的支持下,建构能够整合多个领域预测因子的模型。

其次,另一种策略是开发新的疾病分类或新类型的药物。独立预测因子之所以难产,至少有一部分原因就在于目前的抑郁症诊断并不和病因病理机制挂钩。那么,通过整合神经、认知和心理评估,我们可以对抑郁症进行重新定义和分类,划分出更具有内部一致性的抑郁症亚型。在药物开发方面,未来方向则是进一步探明抑郁症的病理机制及抗抑郁治疗在其中的作用路径,以便精准开发相关药物。如通过揭示已有药物的具体分子机制开发更精准的靶向药物^[38-39],或通过发现新的药物靶点研发不同作用路径的新型药物^[40-41]。

最后,要将精准医学的研究成果真正应用到抑郁症治疗的临床实践中,对医师和患者进行教育也是必不可少的一个环节。精神障碍的临床实践领域对于利用预测因子进行精准化疗法选择这样的治疗模式还不那么熟悉。比如,基因组测试呈现的概率结果,虽然在肿瘤学等领域比较常见(如生存率估计),但和抑郁症评估通常的呈现方式不同。因此,如何准确地向患者和家属解释他们接受各类测试及其结果,就成为临床实践者培训中的一个重要主题。对于新药物和诊断工具的使用也是如此,由相

关的药品监管、精神卫生管理等机构来组织标准化的教育培训,可以强化药物和疗法的风险评估和管控,避免临床环境中对精准医学程序的误解和误用。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写及修订为陈子晨、姜鹤,审校为吕小康

参 考 文 献

- [1] National Research Council (US). *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease* [M]. Washington: National Academies Press, 2011: 124-125.
- [2] Kumar D. *Stratified and Precision Medicine*//Kumar D, Antonarakis S. *Medical and Health Genomics* [M]. Oxford, NY: Academic Press, 2016: 227-235.
- [3] Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it [J]. *Mol Psychiatry*, 2012, 17(12): 1174-1179. DOI: 10.1038/mp.2012.105.
- [4] Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry [J]. *Am J Psychiatry*, 2014, 171(4): 395-397. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.14020138.
- [5] Insel T, Cuthbert B, Garvey M, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders [J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(7): 748-751. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.09091379.
- [6] Simon GE. Can we at least learn to fail faster [J]. *World Psychiatry*, 2016, 15(3): 243-244. DOI: 10.1002/wps.20366.
- [7] Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression [J]. *Nat Med*, 2017, 23(1): 28-38. DOI: 10.1038/nm.4246.
- [8] Tang MM, Lin WJ, Zhang JT, et al. Exogenous FGF2 reverses depressive-like behaviors and restores the suppressed FGF2-ERK1/2 signaling and the impaired hippocampal neurogenesis induced by neuroinflammation [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 66: 322-331. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.05.013.
- [9] De Palma G, Blennerhassett P, Lu J, et al. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7735. DOI: 10.1038/ncomms8735.
- [10] Trivedi MH. Right patient, right treatment, right time: biosignatures and precision medicine in depression [J]. *World Psychiatry*, 2016, 15(3): 237-238. DOI: 10.1002/wps.20371.
- [11] Goldberg JF, Freeman MP, Balon R, et al. The American Society of Clinical Psychopharmacology Survey of Psychopharmacologists' Practice Patterns for the Treatment of Mood Disorders [J]. *Depress Anxiety*, 2015, 32(8): 605-613. DOI: 10.1002/da.22378.
- [12] Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, et al. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression [J]. *Psychiatr Serv*, 2009, 60(11): 1439-1445. DOI: 10.1176/ps.2009.60.11.1439.
- [13] Fava M, Rush AJ, Alpert JE, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report [J]. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(3): 342-351. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.06111868.
- [14] Perlis RH, Uher R, Ostacher M, et al. Association between

- bipolar spectrum features and treatment outcomes in outpatients with major depressive disorder [J]. Arch Gen Psychiatry, 2011, 68(4): 351-360. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.179.
- [15] Uher R, Tansey KE, Malki K, et al. Biomarkers predicting treatment outcome in depression; what is clinically significant [J]. Pharmacogenomics, 2012, 13(2): 233-240. DOI: 10.2217/pgs.11.161.
- [16] Guo T, Xiang YT, Xiao L, et al. Measurement-Based Care Versus Standard Care for Major Depression: A Randomized Controlled Trial With Blind Raters [J]. Am J Psychiatry, 2015, 172(10): 1004-1013. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14050652.
- [17] Uher R, Perlis RH, Henigsberg N, et al. Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms [J]. Psychol Med, 2012, 42(5): 967-980. DOI: 10.1017/S0033291711001905.
- [18] Fawcett J, Rush AJ, Vukelich J, et al. Clinical Experience With High-Dosage Pramipexole in Patients With Treatment-Resistant Depressive Episodes in Unipolar and Bipolar Depression [J]. Am J Psychiatry, 2016, 173(2): 107-111. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15060788.
- [19] Uher R, Tansey KE, Dew T, et al. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline [J]. Am J Psychiatry, 2014, 171(12): 1278-1286. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.14010094.
- [20] Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants [J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 93(5): 402-408. DOI: 10.1038/clpt.2013.2.
- [21] Preskorn SH, Kane CP, Lobello K, et al. Cytochrome P450 2D6 phenoconversion is common in patients being treated for depression: implications for personalized medicine [J]. J Clin Psychiatry, 2013, 74(6): 614-621. DOI: 10.4088/JCP.12m07807.
- [22] GENDEP Investigators, MARS Investigators, STAR*D Investigators. Common genetic variation and antidepressant efficacy in major depressive disorder: a meta-analysis of three genome-wide pharmacogenetic studies [J]. Am J Psychiatry, 2013, 170(2): 207-217. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12020237.
- [23] Biernacka JM, Sangkuhl K, Jenkins G, et al. The International SSRI Pharmacogenomics Consortium (ISPC): a genome-wide association study of antidepressant treatment response [J]. Transl Psychiatry, 2015, 5: e553. DOI: 10.1038/tp.2015.47.
- [24] Korgaonkar MS, Rekshan W, Gordon E, et al. Magnetic Resonance Imaging Measures of Brain Structure to Predict Antidepressant Treatment Outcome in Major Depressive Disorder [J]. EBioMedicine, 2014, 2(1): 37-45. DOI: 10.1016/j.ebiom.2014.12.002.
- [25] Dunlop BW, Rajendra JK, Craighead WE, et al. Functional Connectivity of the Subcallosal Cingulate Cortex And Differential Outcomes to Treatment With Cognitive-Behavioral Therapy or Antidepressant Medication for Major Depressive Disorder [J]. Am J Psychiatry, 2017, 174(6): 533-545. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16050518.
- [26] Korgaonkar MS, Williams LM, Song YJ, et al. Diffusion tensor imaging predictors of treatment outcomes in major depressive disorder [J]. Br J Psychiatry, 2014, 205(4): 321-328. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.140376.
- [27] Hunter AM, Nghiem TX, Cook IA, et al. Change in Quantitative EEG Theta Cordance as a Potential Predictor of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Clinical Outcome in Major Depressive Disorder [J]. Clin EEG Neurosci, 2018, 49(5): 306-315. DOI: 10.1177/1550059417746212.
- [28] Harmer CJ, O'Sullivan U, Favaron E, et al. Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients [J]. Am J Psychiatry, 2009, 166(10): 1178-1184. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09020149.
- [29] Godlewska BR, Browning M, Norbury R, et al. Early changes in emotional processing as a marker of clinical response to SSRI treatment in depression [J]. Transl Psychiatry, 2016, 6(11): e957. DOI: 10.1038/tp.2016.130.
- [30] Perlis RH, Iosifescu DV, Castro VM, et al. Using electronic medical records to enable large-scale studies in psychiatry: treatment resistant depression as a model [J]. Psychol Med, 2012, 42(1): 41-50. DOI: 10.1017/S0033291711000997.
- [31] Blumenthal SR, Castro VM, Clements CC, et al. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use [J]. JAMA Psychiatry, 2014, 71(8): 889-896. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.414.
- [32] Uher R, Maier W, Hauser J, et al. Differential efficacy of escitalopram and nortriptyline on dimensional measures of depression [J]. Br J Psychiatry, 2009, 194(3): 252-259. DOI: 10.1192/bjp.bp.108.057554.
- [33] Uher R, Perroud N, Ng MY, et al. Genome-wide pharmacogenetics of antidepressant response in the GENDEP project [J]. Am J Psychiatry, 2010, 167(5): 555-564. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09070932.
- [34] Huys QJ, Maia TV, Frank MJ. Computational psychiatry as a bridge from neuroscience to clinical applications [J]. Nat Neurosci, 2016, 19(3): 404-413. DOI: 10.1038/nn.4238.
- [35] Iniesta R, Malki K, Maier W, et al. Combining clinical variables to optimize prediction of antidepressant treatment outcomes [J]. J Psychiatr Res, 2016, 78: 94-102. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.03.016.
- [36] Khodayari-Rostamabad A, Reilly JP, Hasey GM, et al. A machine learning approach using EEG data to predict response to SSRI treatment for major depressive disorder [J]. Clin Neurophysiol, 2013, 124(10): 1975-1985. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.04.010.
- [37] Chekroud AM, Zotti RJ, Shehzad Z, et al. Cross-trial prediction of treatment outcome in depression: a machine learning approach [J]. Lancet Psychiatry, 2016, 3(3): 243-250. DOI: 10.1016/S2215-0366(15)00471-X.
- [38] Yang Y, Cui Y, Sang K, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression [J]. Nature, 2018, 554(7692): 317-322. DOI: 10.1038/nature25509.
- [39] Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites [J]. Nature, 2016, 533(7604): 481-486. DOI: 10.1038/nature17998.
- [40] Han Y, Heuermann RJ, Lyman KA, et al. HCN-channel dendritic targeting requires bipartite interaction with TRIP8B and regulates antidepressant-like behavioral effects [J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(3): 458-465. DOI: 10.1038/mp.2016.99.
- [41] Plattner F, Hayashi K, Hernández A, et al. The role of ventral striatal cAMP signaling in stress-induced behaviors [J]. Nat Neurosci, 2015, 18(8): 1094-1100. DOI: 10.1038/nn.4066.

(收稿日期: 2018-11-14)

(本文编辑: 戚红丹)