

· 综述 ·

难治性抑郁症定义的研究进展

丰雷

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病
诊断与治疗北京市重点实验室

通信作者: 丰雷, Email: flxlm@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.04.008

【摘要】 难治性抑郁症(TRD)较为常规,但目前尚没有一个完全公认的定义。不同定义间的差异主要在具体规定上,其核心观点一致,即对于一种或几种充分的抗抑郁治疗缺乏满意的疗效,最常用的是既往两次足量、足疗程治疗无效。目前使用较多的定义方法是治疗无效法和分期模型法。现对于TRD的概念和目前用于定义TRD的不同方法及其存在的不足进行综述,以便更好地理解TRD。

【关键词】 难治性抑郁症; 分期模型; 定义; 综述

基金项目: 国家科技重大专项重大新药创制(2018ZX09734005-003); 北京市医院管理局“青苗”计划专项经费资助项目(QML20181904); 北京市自然科学基金(4182005)

Advances in the definition of treatment-resistant depression Feng Lei

The National Clinical Research Center for Mental Disorder, Beijing Key Laboratory of the Diagnosis and Treatment of Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China
Corresponding author: Feng Lei, Email: flxlm@126.com

【Abstract】 Refractory depression (TRD) is widespread, but there is no fully accepted definition of TRD. The difference of definitions is mainly in the specific provisions, the core point of view is the same, that is, it is lack of satisfactory effect for one or several adequate antidepressant treatments. At present, the most commonly used definition methods for TRD is two ineffective full dose and full course treatment. This review summarizes the concept of TRD, the different methods used to define TRD and their shortcomings in order to better understand TRD.

【Key words】 Treatment-resistant depression; Staging models; Definition; Review

Fund programs: National Science and Technology Major Projects for IND (Investigational New Drug) (2018ZX09734005-003); Beijing Hospitals Authority Youth Programme (QML20181904); Beijing Natural Science Foundation (4182005)

抑郁症(major depressive disorder, MDD)是一种常见的精神障碍,其临床表现为持续的情绪低落、兴趣丧失和精力缺乏等。2019年全国流行病学调查显示,我国抑郁症的终生患病率为3.4%^[1]。大约有30%的抑郁症患者经过多种抗抑郁治疗后,仍然不能获得满意的临床疗效,一般称之为难治性抑郁(treatment-resistant depression, TRD)^[2-3]。与非难治性的抑郁症患者相比,TRD患者生活质量更差,工作能力受损更明显,疾病负担也更重^[4]。

一、TRD定义的提出

TRD概念最早出现在20世纪70年代,国外针对TRD的描述较多,如resistant、refractory等,国内一般统一称为难治性抑郁症。TRD是与治疗紧密相

关的一个概念,根源于抑郁症的分级治疗理念^[5-6],其实质反映了已有抗抑郁治疗方法和治疗模式尚不能完全满足临床需求,有利于促进寻找新的治疗手段^[7]。美国国立精神卫生研究所(National Institute of Mental Health, NIMH)资助的抑郁症序贯治疗(sequenced treatment alternatives to relieve depression, STAR*D)是迄今围绕TRD开展的最为深入的研究^[2]。研究发现,抑郁症患者在4个阶段的规范化治疗后的缓解率分别是37%、31%、14%和13%。可以看出,经过2次足量、足疗程的抗抑郁药物、增效策略或者心理治疗后,缓解率出现了显著的下降。基于此,临床上往往把经过2种充分抗抑郁治疗无效的患者称为TRD^[8]。

随着研究的深入,逐渐认识到TRD的本质是一种慢性、持续性、高致残性和高死亡率疾病^[9],但目前尚没有完全公认的TRD定义^[10-11]。不同的研究往往会采用不同的描述或定义,在150项有关TRD的研究中使用了155种不同的定义^[12],虽然总体上都是将药物治疗后是否获得满意的治疗效果作为判断难治性的起点,但在药物治疗失败的次数、药物的疗程和剂量、药物的种类、判断疗效的标准等方面的描述却变化很大,宽严各异。另外对于是否纳入脑刺激治疗如电休克治疗(electroconvulsive therapy, ECT)和经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)或者心理治疗的规定也各不相同^[3, 8, 13]。尽管存在差异,但上述定义的核心观点都是一致的,即对于一种或几种充分的抗抑郁治疗缺乏满意的疗效,其关键是明确治疗失败和充分治疗^[14-16]。治疗失败既可以是指没有达到有效(症状严重程度至少降低一半),也可以是没有达到完全缓解(抑郁症状基本消失,量表评分低于某个设定的阈值)。对于药物治疗而言,充分治疗的定义均包括足量和足疗程2个方面,足量一般是要求在允许剂量范围内使用患者能够耐受的最大治疗剂量,足疗程一般是要求足量治疗的时间至少要达到4周,最好是6~8周^[17]。充分的心理治疗一般要求使用有循证依据的心理治疗(如认知行为治疗、行为激活或人际关系治疗)至少10~12周^[12]或者完成至少8次治疗^[8]。

二、TRD的常用定义

目前使用较多的定义和评估TRD的方法是治疗无效法(medication failure approach)和分期模型法(staging model)^[12]。前者属于分类法,关注TRD的有无,后者反映了难治程度的可度量性。

(一)治疗无效法

该方法采用分类的方式来确定是否存在TRD,易于在临床实践中使用^[18]。定义中需明确治疗无效的药物的最低数量和(或)类型,不同研究中存在较大差异。有些要求使用过1种三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressant, TCA)、单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitor, MAOI)或者其他抗抑郁药物治疗如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)治疗;有些要求使用过3种及以上抗抑郁药物治疗,且至少包括1种TCA;有些要求至少使用过5种,或者要求接受过ECT治疗。而最常用的是既往2次足量、足疗程药物治疗

失败,这也是指南中使用较为广泛的定义^[17, 19-20]。该方法需要对患者既往抗抑郁药物治疗情况进行详细的回顾,确定经过足量、足疗程治疗后无效的藥物数量和类型。一般使用标准化的抑郁症状评估工具来判断是否获得了满意的治疗结局。

(二)分期模型法

该方法逐渐成为目前的首选方法,强调评估难治的程度,不同模型都有相应的结构化工具。一般认为,治疗无效的次数越多难治的程度越高,从患者难治的程度可以大致推测后续其他药物/治疗的效果,这可以帮助临床医生选择下一步的治疗方案^[15-16, 21]。特别是有些分期模型还把增效治疗和联合治疗策略纳入其中,这两种策略也是目前指南中推荐的TRD常用治疗选择^[22-23]。分期模型法目前多用于研究环境,缺少充分的信效度研究,因此在临床实践中应用尚不普遍^[24]。下面是常见的几种分期模型。

1. Thase和Rush分期模型(Thase and Rush Staging Model, TRSM)^[25]:是目前研究中最常使用的模型^[12],欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)对TRD的定义就采用了该模型^[26]。在该模型中,认为抗抑郁药物之间在疗效上存在等级关系(MAOI > TCA > SSRI),因此根据不同类型的抗抑郁药物治疗无效的次数对难治程度进行分期,反映在模型中就是SSRI这类常用药物对应的等级较低,而较少使用的药物对应的等级则较高,2种不同作用机制的药物治疗无效的患者比2种同一作用机制的药物治疗无效的患者更加难治^[15, 27]。该模型提供了一套系统的方法把TRD分为0~5期,分期越高表明难治程度越高^[28]。0期表示还未充分使用过任何一种抗抑郁药物;1期指1种及以上常用抗抑郁药物充分治疗无效;2期是2种及以上不同作用机制的抗抑郁药物充分治疗无效;3期是在2期的基础上加1种TCA充分治疗无效;4期是在3期的基础上加1种MAOI充分治疗无效;5期是在4期的基础上再要求双侧ECT治疗无效。TRSM最主要的争议在于其假设不同抗抑郁药物之间存在疗效差异,但实际上像SSRI和5-羟色胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI)在疗效上并没有显著的差异^[29-30]。另外该模型中没有体现增效治疗和联合治疗,也没有考虑心理治疗。某种药物只有在足量、足疗程使用无效的情况下才会被纳入模型中,但是没有对足量和足疗程进行明确的规定,可能会误纳入一些还未到达充分治疗的药物。

2. 麻省总院分期模型(Massachusetts General Hospital Staging Model, MGH)^[15]: 该模型在制定时充分借鉴了TRSM的经验, 避免了前者的一些局限性^[31]。其主要根据无效治疗的次数来确定难治性的分期, 失败次数越多难治性的程度就越高。与TRSM不同的是, 该模型认为不同作用机制的抗抑郁药物在疗效方面不存在等级差异, 换用不同种类的药物和换用相同种类的药物没有差别。另外, 在该模型中剂量和疗程是分开进行评估的, 并且引入了优化治疗的概念, 考虑了联合治疗和增效治疗的情况。MGH模型将TRD分为3期, 1期是指抗抑郁药物足量、足疗程(≥ 6 周)治疗无效, 每种抗抑郁药物计1分, 治疗无效的药物越多分数越高; 2期是在1期的基础上使用过优化策略仍无效, 包括增加剂量、延长疗程、增效治疗和联合治疗, 每使用1次计0.5分; 3期指接受过ECT, 计3分。最后的得分可以更好地区分TRD的难治程度。其不足主要在于计分规则, 如增效治疗和联合治疗的疗效要优于增加剂量和疗程, 但他们的权重却是一样的, 此外没有解释ECT的权重是如何确定的^[32-33]。

3. 欧洲分期模型(European Staging Model, ESM)^[18]: 该模型与TRSM类似, 认为抗抑郁药物在疗效上存在等级差异, 提出判定TRD时至少要2种不同作用机制的抗抑郁药物治疗无效, 并且规定了每种药物足量治疗的时间要达到6~8周。同时对治疗无效有明确的定义, 即汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)或蒙哥马利抑郁量表(Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MADRS)减分 $< 50\%$ 。ESM将TRD分为3期: 治疗无效(non-responder)、TRD和慢性难治性抑郁症(chronic resistant depression, CRD)。1种抗抑郁药物足量、足疗程治疗无效, 患者就被定义为某类药物(如SSRIs、SNRIs、TCA等)治疗无效。TRD则要求至少2种不同作用机制的抗抑郁药物治疗无效, 在此基础上, 根据治疗时间的长短进一步区分难治程度(每种药物均要求6~8周。TRD1: 2种药物, 12~16周, TRD2: 3种药物, 18~24周, TRD3: 4种药物, 24~32周, TRD4: 5种药物, 30~40周, TRD5: 6种药物, 36周至1年)。对于治疗超过1年的患者则称为CRD。但该模型对TRD的难治程度划分仅考虑了治疗时间, 而忽略了换药次数的影响, 同时也没有明确是否包括增效治疗和联合治疗^[21]。

4. Maudsley分期模型(Maudsley Staging Model, MSM)^[34]: 该模型认为抑郁症难治的程度受多维度

因素的影响, 因此包含了多种治疗因素和临床因素。治疗因素包括治疗失败的次数、增效策略的使用和ECT治疗的使用。与其他分期模型一样, MSM仅考虑足量、足疗程治疗失败的抗抑郁药物, 治疗失败的次数越多意味着难治的程度越高。对于不同种类的药物不进行区分, 也不对其疗效进行分级。1~2种药物治疗无效计1分, 3~4种计2分, 5~6种计3分, 7~10种计4分, > 10 种计5分。使用增效治疗和ECT各自计1分。临床因素包括病程和基线时症状的严重程度^[35]。病程 ≤ 12 个月计1分, 13~24个月计2分, > 24 个月计3分。阈下、轻度和中度症状分别计1~3分, 重度不伴精神病性症状计4分, 伴精神病性症状计5分。分数范围3~15分, 代表TRD的难治程度。但该模型对于病程的划分依据没有给出充分的解释, 没有考虑强化治疗, 纳入的临床因素也不全面。针对这些不足, 又发展出了扩展版本荷兰抑郁症难治程度定量评估模型(Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression, DMTRD), 对强化治疗的类型和时间做了详细规定, 增加了心理治疗, 纳入了精神障碍共病、心理社会应激、功能损伤等因素, 同时不再对病程进行划分^[36]。

三、目前TRD定义存在的不足

TRD定义的准确使用, 可以为临床上发现难治性患者提供一个有用的工具, 同时要能为后续治疗方案的确 定提供指导, 但现有的定义还都存在着一些不足, 影响了其在临床的实际应用^[15, 25]。除了上面提到的关于疗程、剂量/频率、无效治疗次数等的争论外, 还有以下几个问题。第一, TRD定义中需要的各种详细的治疗信息临床上往往很难收集, 影响对于是否符合充分治疗条件的判断^[37]。第二, 目前TRD的定义主要针对急性期疗效, 较少关注疗效未能长期维持造成的治疗失败, 因此在模型中忽视了影响复燃/复发的高危因素^[38]。第三, TRD模型里还要着重考虑治疗依从性和耐受性^[24]。依从性的评估是其中的难点, 不管是药物治疗还是心理治疗, 目前还缺乏可靠、易用的方法。对于不能耐受足量的抗抑郁药物的情况, 不应该认为是治疗失败。第四, 病程对治疗效果的影响很复杂, 抑郁症患者缓解的机会随着病程的延长逐渐减低^[39], 不同病程导致的治疗效果的差异在定义TRD患者时需重视。第五, 共病的存在使治疗无效的判断变得更加复杂, 例如人格障碍、焦虑障碍和慢性疼痛等常见共病对抗抑郁治疗效果的影响存在不同^[40-41]。第六, 对治

疗缓解的期望会影响治疗失败的判断,也可以说是治疗无效的标准应如何确定,如果期望任何残余症状都不存在,那么TRD的发生率将非常高^[7]。

四、小结和展望

总之,TRD概念的提出,使得围绕这部分抑郁症患者临床需求的研究得以开展,特别是为一些创新药物的研究提供了便利。目前针对TRD还没有公认的定义,最常用的是既往2次足量、足疗程治疗无效,现有的TRD模型还需要完善并验证其可靠性,尚难以广泛用于指导医疗实践。但不管怎样,TRD定义的核心始终都是如何明确“充分治疗”和“治疗无效”这两个维度^[7]。

既往各研究间TRD定义的不一致,降低了研究结果间的可比性差,对深入了解TRD的病因和发病机制产生不利影响,也限制了研究结果的可推广性。只有围绕上面提出的问题,进一步把TRD的定义搞清楚,才能为临床治疗、科学研究以及政策制定提供坚实的基础。今后首先要对于既往治疗失败的次数和充分治疗的定义进行更深入的研究,探索病程、共病等混杂因素的影响,并且应建立标准化的评估工具来采集相关信息,也便于未来的临床使用。同时,随着新的药物、心理治疗、神经调控等干预手段的出现,TRD的定义也需要不断演进以适应新的变化。

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 论文构思、撰写及修订为丰雷

参 考 文 献

- [1] Huang YQ, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of Mental Disorders in China: A Cross-Sectional Epidemiological Study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X.
- [2] 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. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905.
- [3] Fogelson DL, Leuchter A. Defining Treatment-Resistant Depression[J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(7): 758-759. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0967.
- [4] Jaffe DH, Rive B, Deneer TR. The Humanistic and Economic Burden of Treatment-Resistant Depression in Europe: A Cross-Sectional Study[J]. *BMC Psychiatry*, 2019, 19(1): 247. DOI: 10.1186/s12888-019-2222-4.
- [5] Malhi GS, Das P, Mannie Z, et al. Treatment-resistant Depression: Problematic Illness or a Problem in Our Approach[J]. *Br J Psychiatry*, 2019, 214(1): 1-3. DOI: 10.1192/bjp.2018.246.
- [6] Rush AJ, Aaronson ST, Demyttenaere K. Difficult-to-treat Depression: A Clinical and Research Roadmap for When Remission Is Elusive[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2019, 53(2): 109-118. DOI: 10.1177/0004867418808585.
- [7] Malhi GS, Byrow Y. Is Treatment-Resistant Depression a Useful Concept?[J]. *Evid Based Ment Health*, 2016, 19(1): 1-3. DOI: 10.1136/eb-2015-102299.
- [8] 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. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2586.
- [9] Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K, et al. What Happens to Patients With Treatment-Resistant Depression? A Systematic Review of Medium to Long Term Outcome Studies[J]. *J Affect Disord*, 2009, 116(1/2): 4-11. DOI: 10.1016/j.jad.2008.10.1014.
- [10] Gaynes BN, Asher G, Gartlehner G, et al. Definition of Treatment-Resistant Depression in the Medicare Population[M]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2018.
- [11] Wilhelm K. Judging a Book by Its Cover: Changing 'Treatment Resistant' to 'Difficult-To-Treat' Depression[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2019, 53(2): 101-103. DOI: 10.1177/0004867419827644.
- [12] Brown S, Rittenbach K, Cheung S, et al. Current and Common Definitions of Treatment-Resistant Depression: Findings From a Systematic Review and Qualitative Interviews[J]. *Can J Psychiatry*, 2019, 64(6): 380-387. DOI: 10.1177/0706743719828965.
- [13] Demyttenaere K, Van Duppen Z. The Impact of (The Concept Of) Treatment-Resistant Depression: An Opinion Review[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22(2): 85-92. DOI: 10.1093/ijnp/ppy052.
- [14] Trevino K, McClintock SM, McDonald Fischer N, et al. Defining Treatment-Resistant Depression: A Comprehensive Review of the Literature[J]. *Ann Clin Psychiatry*, 2014, 26(3): 222-232.
- [15] Fava M. Diagnosis and Definition of Treatment-Resistant Depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 53(8): 649-659. DOI: 10.1016/s0006-3223(03)00231-2.
- [16] Bird D, Haddad P, Dursun SD. An overview of the definition and management of treatment-resistant depression[J]. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 2002, 12(2): 92-101.
- [17] Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, et al. Defining Treatment-Resistant Depression[J]. *Depress Anxiety*, 2020, 37(2): 134-145. DOI: 10.1002/da.22968.
- [18] Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, et al. Treatment Resistant Depression: Methodological Overview and Operational Criteria[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1999, 9(1/2): 83-91. DOI: 10.1016/s0924-977x(98)00004-2.
- [19] Lam RW, McIntosh D, Wang JL, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults With Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care[J]. *Can J Psychiatry*, 2016, 61(9): 510-523. DOI: 10.1177/0706743716659416.
- [20] Malhi GS, Outhred T, Hamilton A, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for Mood Disorders: Major Depression Summary[J]. *Med J Aust*, 2018, 208(4): 175-180. DOI: 10.5694/mja17.00659.
- [21] Rush AJ, Thase ME, Dube S. Research Issues in the Study of Difficult-To-Treat Depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 53(8): 743-753. DOI: 10.1016/s0006-3223(03)00088-x.

- [22] Carvalho AF, Machado JR, Cavalcante JL. Augmentation Strategies for Treatment-Resistant Depression [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2009, 22(1): 7-12. DOI: 10.1097/YCO.0b013e32831be9ef.
- [23] Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical Guidelines for the Management of Major Depressive Disorder in Adults. IV. Neurostimulation Therapies [J]. *J Affect Disord*, 2009, 117(1): S44-S53. DOI: 10.1016/j.jad.2009.06.039.
- [24] Ng CH, Kato T, Han C, et al. Definition of Treatment-Resistant Depression - Asia Pacific Perspectives [J]. *J Affect Disord*, 2019, 245: 626-636. DOI: 10.1016/j.jad.2018.11.038.
- [25] Thase ME, Rush AJ. When at First You Don't Succeed: Sequential Strategies for Antidepressant Nonresponders [J]. *J Clin Psychiatry*, 1997, 58(13): 23-29.
- [26] Agency EM. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression [M]. London(UK): European Medicines Agency, 2013.
- [27] Berlim MT, Turecki G. Definition, Assessment, and Staging of Treatment-Resistant Refractory Major Depression: A Review of Current Concepts and Methods [J]. *Can J Psychiatry*, 2007, 52(1): 46-54. DOI: 10.1177/070674370705200108.
- [28] Souery D, Van der Auwera K. The Multiple Facets of Treatment-Resistant Depression [J]. *CNS Spectr*, 2004, 9(11): 803-807. DOI: 10.1017/s1092852900002224.
- [29] Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant Depression: A Meta-Analysis Comparing Within- Versus Across-Class Switches [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(7): 699-704. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.08.010.
- [30] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis [J]. *Lancet*, 2018, 391(10128): 1357-1366. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
- [31] Petersen T, Papakostas GI, Posternak MA, et al. Empirical Testing of Two Models for Staging Antidepressant Treatment Resistance [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2005, 25(4): 336-341. DOI: 10.1097/01.jcp.0000169036.40755.16.
- [32] Ruhé HG, Booij J, Weert HC, et al. Evidence Why Paroxetine Dose Escalation Is Not Effective in Major Depressive Disorder: A Randomized Controlled Trial With Assessment of Serotonin Transporter Occupancy [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(4): 999-1010. DOI: 10.1038/npp.2008.148.
- [33] Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K, et al. The Maudsley Staging Method for Treatment-Resistant Depression: Prediction of Longer-Term Outcome and Persistence of Symptoms [J]. *J Clin Psychiatry*, 2009, 70(7): 952-957. DOI: 10.4088/JCP.08m04728.
- [34] Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, et al. A Multidimensional Tool to Quantify Treatment Resistance in Depression: The Maudsley Staging Method [J]. *J Clin Psychiatry*, 2009, 70(2): 177-184. DOI: 10.4088/jcp.08m04309.
- [35] van Belkum SM, Geugies H, Lysen TS, et al. Validity of the Maudsley Staging Method in Predicting Treatment-Resistant Depression Outcome Using the Netherlands Study of Depression and Anxiety [J]. *J Clin Psychiatry*, 2018, 79(1): 17m11475. DOI: 10.4088/JCP.17m11475.
- [36] Peeters FP, Ruhe HG, Wichers M, et al. The Dutch Measure for Quantification of Treatment Resistance in Depression (DM-TRD): An Extension of the Maudsley Staging Method [J]. *J Affect Disord*, 2016, 205: 365-371. DOI: 10.1016/j.jad.2016.08.019.
- [37] Sackeim HA, Aaronson ST, Bunker MT, et al. The Assessment of Resistance to Antidepressant Treatment: Rationale for the Antidepressant Treatment History Form: Short Form (ATHF-SF) [J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 113: 125-136. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.03.021.
- [38] Saragoussi D, Touya M, Haro JM, et al. Factors Associated With Failure to Achieve Remission and With Relapse After Remission in Patients With Major Depressive Disorder in the PERFORM Study [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 2151-2165. DOI: 10.2147/NDT.S136343.
- [39] de Diego-Adelino J, Portella MJ, Puigdemont D, et al. A Short Duration of Untreated Illness (DUI) Improves Response Outcomes in First-Depressive Episodes [J]. *J Affect Disord*, 2010, 120(1/3): 221-225. DOI: 10.1016/j.jad.2009.03.012.
- [40] 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.
- [41] Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month Prevalence of DSM-III-R Psychiatric Disorders in the United States. Results From the National Comorbidity Survey [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1994, 51(1): 8-19. DOI: 10.1001/archpsyc.1994.03950010008002.

(收稿日期: 2020-03-05)

(本文编辑: 戚红丹)