

· 抑郁症专题 ·

帕罗西汀联合米氮平治疗抑郁症急性期的疗效及其影响因素

王丹 周佳 张玲 冯媛 王威 肖乐

100088 首都医科大学附属北京安定医院 抑郁症治疗中心 国家精神心理疾病临床医学研究中心

通信作者:肖乐, Email: xiaole@ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.09.003

【摘要】目的 探讨帕罗西汀联合米氮平对早期无改善的抑郁症患者的疗效及相关因素。**方法** 采用多中心、区组随机、双盲、双模拟对照研究设计,在中国5家综合医院及精神专科医院中选取抑郁症患者525例,首先接受帕罗西汀开放治疗2周,完成475例,其中未取得早期改善的(汉密尔顿抑郁量表减分率 $< 20\%$)204例患者通过区组随机化方法,按1:1:1随机分为延续帕罗西汀组(68例)、米氮平组(68例)、帕罗西汀联合米氮平组(68例)治疗6周,以随机分组时治疗前后汉密尔顿抑郁量表减分率评定疗效, $\geq 50\%$ 为治疗有效,分为有效组和无效组。对影响疗效的因素进行单因素及多因素 Logistic 回归分析。**结果** 单因素分析显示,各变量与抗抑郁药疗效间无明显联系。多因素 Logistic 回归分析显示,经控制混杂因素的影响后,年龄 ≤ 37 岁($OR=4.694$, $95\%CI=1.061 \sim 20.779$, $P < 0.05$)和帕罗西汀及米氮平联合治疗($OR=2.836$, $95\%CI=1.035 \sim 7.770$, $P < 0.05$)是影响疗效的独立相关因素。**结论** 帕罗西汀联合米氮平对抑郁症急性期患者的疗效优于单药治疗;年龄 ≤ 37 岁是影响患者疗效的独立影响因素。

【关键词】 抑郁症; 米氮平; 帕罗西汀; 疗效

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC1311101);北京市属医院科研培育计划(PX2020073)

Efficacy and its relevant influence factors of paroxetine combined with mirtazapine in treatment of acute depression Wang Dan, Zhou Jia, Zhang Ling, Feng Yuan, Wang Wei, Xiao Le

Depressive Disorder Treatment Center & The National Clinical Research Center for Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China

Corresponding author: Xiao Le, Email: xiaole@ccmu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the efficacy and its relevant influence factors of paroxetine combined with mirtazapine in the treatment of patients with depression without response in early stage. **Methods** A multicenter, block randomized, double-blind, double-dummy, controlled trial was designed. A total of 525 patients with depression were selected from five general hospitals and psychiatric hospitals in China. Participants received paroxetine during a 2-weeks open-label phase, with 475 cases completed. A total of 204 patients who showed non-response in early stage (Hamilton Rating Scale score reduction rate $< 20\%$) were divided into paroxetine group ($n=68$), mirtazapine group ($n=68$), and paroxetine combined with mirtazapine group ($n=68$) according to the ratio of 1:1:1 by block randomization method. After 6 weeks of treatment, the curative effect was evaluated by the reduction rate of Hamilton Depression Scale at the time of randomization and before and after treatment. The treatment was effective if the reduction rate was more than 50%. The patients were divided into effective group and ineffective group according to the results. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the influencing factors of efficacy. **Results** Univariate analysis showed that there was no significant correlation between each variable and antidepressant efficacy. Multivariate logistic regression analysis showed that age ≤ 37 years old ($OR=4.694$, $95\%CI=1.061-20.779$, $P < 0.05$) and combination treatment of paroxetine and mirtazapine ($OR=2.836$, $95\%CI=1.035-7.770$, $P < 0.05$) were independent efficacy factors after controlling for the confounding factors. **Conclusions** The efficacy of paroxetine combined with mirtazapine in patients with acute depression is superior to monotherapy. Age under 37 years old is an independent risk factor of efficacy.

【Key words】 Depressive disorder; Mirtazapine; Paroxetine; Efficacy

Fund programs: National Key Research & Development Program of China (2017YFC1311101); Beijing Municipal Administration of Hospitals Incubating Program (PX2020073)

抑郁症是一种高患病率、高疾病负担的精神障碍。目前,抗抑郁药物治疗总体疗效并不理想,初始抗抑郁药单药治疗的平均应答率仅为54%^[1]。抗抑郁药的早期改善可以预测患者的后续治疗结果,2周内没有获得改善的患者,未来获得有效或临床治愈的机会很小^[2]。2016年CANMAT指南同样建议,对于2~4周治疗后没有改善的抑郁症患者,可以考虑更换或加强治疗^[3]。既往研究发现,对第一种抗抑郁药没有反应的患者,选择改用米氮平或选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRIs)与米氮平联合治疗疗效良好^[4]。因此,本研究设计了一项随机对照试验,主要探讨不同治疗策略对经过帕罗西汀治疗后未取得早期改善的抑郁症患者疗效及其影响因素,为下一步个性化治疗,改善预后提供依据。

一、对象与方法

1. 研究对象:收集2011—2016年在中国5家综合医院及精神专科医院招募的成人抑郁症患者525例为研究对象。入组标准:(1)年龄18~60岁;(2)符合美国精神障碍诊断与统计手册第5版(DSM-5)中度或重度抑郁发作或复发的诊断标准;(3)汉密尔顿抑郁量表-17项(HAMD-17)评分 ≥ 20 分,且条目1 ≥ 2 分;(4)入组前1个月未服用过抗抑郁药物、抗精神病药物、心境稳定剂。排除标准:(1)合并DSM-5轴I的其他诊断;(2)已知对米氮平、帕罗西汀过敏者;(3)既往使用米氮平、帕罗西汀足量足疗程无效者;(4)酒精或药物滥用者;(5)伴有器质性精神障碍;(6)哺乳期、妊娠或未采取避孕措施的育龄期妇女;(7)近3个月内接受无抽搐电痉挛治疗的患者;(8)有严重自杀、自伤风险者。所有患者最初均接受了帕罗西汀开放标签治疗2周(滴定后固定剂量为20 mg/d),在2周后没有取得早期改善的患者(HAMD-17减分率 $< 20\%$)共204例按1:1:1被随机分为帕罗西汀组、米氮平组、帕罗西汀联合米氮平组治疗6周。本研究已获得首都医科大学附属北京安定医院伦理委员会批准(伦理号:2011-20),研究对象均签署知情同意书。

2. 随机对照与双盲方法:(1)随机:随机化工作由独立于本课题的统计师进行,采用分层区组随机化方法,SAS软件产生随机代码,每个区组内含6例受试者,按1:1:1比例分到3组。(2)盲法:本试验对受试者及研究者均实施盲法。由与本次临床试验

无关人员完成药品编盲及应急信件的工作,一名全职药剂师收到处方并分发对应编号的药物。模拟剂由具有资质的制造商生产,使其与试验药外包装及感官性状完全一致。

3. 治疗方法:米氮平组给予米氮平(商品名:瑞美隆,默沙东制药公司,每片30 mg)30 mg+帕罗西汀模拟剂20 mg;帕罗西汀组给予帕罗西汀(商品名:赛乐特,中美天津史克制药有限公司,每片20 mg)20 mg+米氮平模拟剂30 mg;联合治疗组给予米氮平30 mg+帕罗西汀20 mg。米氮平或米氮平模拟剂在夜间给药,帕罗西汀或帕罗西汀模拟剂在早晨给药。

研究期间,伴有严重焦虑、失眠患者可合并使用苯二氮䓬类药物(劳拉西泮、奥沙西泮等)、新型睡眠药物(唑吡坦、佐匹克隆)对症治疗。

4. 临床资料收集:(1)自编一般资料调查表,记录患者的社会人口资料、首次抑郁发作年龄、发作次数、本次病程、总病程等。(2)HAMD-17量表,评估患者抑郁症状的严重程度。

5. 严重程度及疗效评价标准:分别于基线、2周末、8周末进行3次临床疗效评估,使用HAMD-17量表评分。基线抑郁严重程度评价:无抑郁症状 ≤ 7 分,轻度抑郁8~17分,中度抑郁18~24分,重度抑郁 > 24 分^[5]。

用HAMD-17治疗前后减分率作为临床疗效评价标准。减分率($\%$)=(治疗前值-治疗后值)/治疗前值 $\times 100\%$ 。早期改善:治疗2周末HAMD-17评分减分率 $\geq 20\%$ 。疗效判定:分组治疗满6周(8周末)观察HAMD-17评分的改善情况。有效:减分率 $\geq 50\%$,无效:减分率 $< 50\%$ ^[6]。据此标准在研究终点时将入组患者分为有效组和无效组。

6. 统计学方法:数据采用SAS 9.4软件进行统计分析,计数资料用频数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验,连续变量正态分布用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布以中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用 t 检验/Wilcoxon秩和检验,未对缺失数据进行特殊处理。探索影响因素对疗效的作用采用多因素Logistic回归分析,将连续变量转为分类变量,界值采用中位数, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 参与者数量分析:见图1。所有病例均采用

门诊随访,共有204例未达到早期改善的抑郁患者进入随机分组,研究终点脱落33例(16.18%),帕罗西汀组59例、米氮平组52例、帕罗西汀联合米氮平组60例完成6周的药物治疗,最终171例患者纳入本分析。

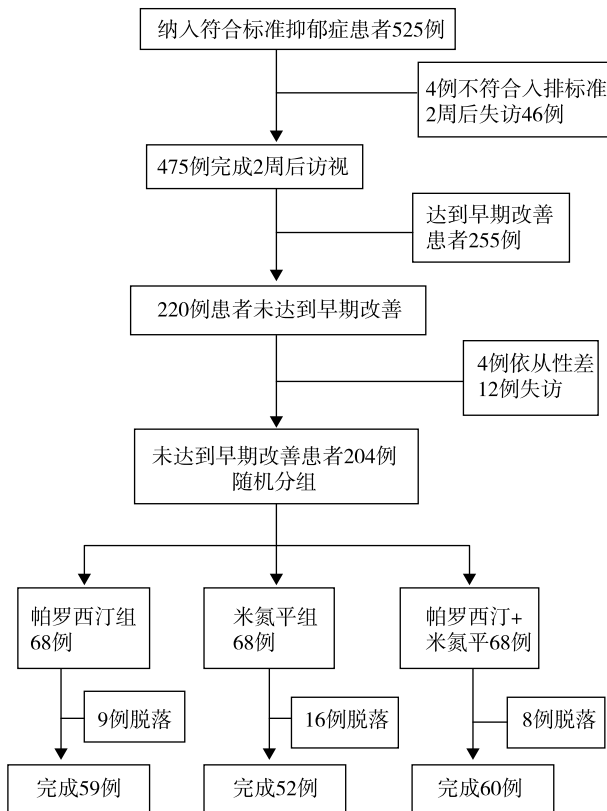


图1 试验干预流程图

2. 基线资料分析:见表1。171例患者中达到有效标准137例,无效34例。两组在年龄、性别、身高、体重、体重指数(body mass index, BMI)等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3. 临床特征相关因素分析:见表2。患者首发年龄 > 34 岁者84例(49.12%), ≤ 34 岁者87例(50.88%)。首发患者97例(56.73%),复发患者72例(42.11%)。本次病程 > 12 周者86例(50.29%), ≤ 12 周者85例(49.71%)。总病程 > 5 个月者84例(49.12%), ≤ 5 个月者87例(50.88%)。基线严重程度为中度者79例(46.20%),重度者92例(53.80%)。服用米氮平52例(30.41%),帕罗西汀59例(34.50%),米氮平联合帕罗西汀60例(35.09%)。临床特征相关因素分析显示,首次发病年龄、发作次数、本次病程、总病程、抑郁严重程度等方面在治疗有效组与无效组间差异均无统计学意义($P > 0.05$);联合治疗组有效率高于米

表1 两组抑郁症患者基线资料比较

项目	治疗无效组 (n=34)	治疗有效组 (n=137)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	40.62 \pm 11.41	37.80 \pm 11.22	1.711	0.192
> 37岁 [例(%)]	20(58.82)	63(45.99)	1.797	0.180
≤ 37 岁 [例(%)]	14(41.18)	74(54.01)		
性别 [例(%)]				
男	19(55.88)	58(42.34)	2.019	0.155
女	15(44.12)	79(57.66)		
身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	167.06 \pm 8.41	165.29 \pm 7.91	1.329	0.250
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	66.43 \pm 10.72	62.72 \pm 12.00	2.702	0.102
BMI [例(%)]				
正常及低体重组	19(55.88)	89(64.96)	0.965	0.325
超重及肥胖组	15(44.12)	48(35.04)		

表2 两组抑郁症患者临床特征相关因素分析

项目	治疗无效组 (n=34)	治疗有效组 (n=137)	t/ χ^2 值	P值
首次发病年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	36.26 \pm 10.58	34.77 \pm 11.73	0.456	0.500
> 34岁 [例(%)]	18(52.94)	66(48.18)	0.247	0.618
≤ 34 岁 [例(%)]	16(47.06)	71(51.82)		
发作次数	1.88(2.13)	1.69(1.33)	0.405	0.524
复发 [例(%)]	11(33.33)	61(44.85)	1.441	0.230
首发 [例(%)]	22(66.67)	75(55.15)		
本次病程(周)	49.78(108.51)	29.07(67.89)	1.944	0.164
> 12周 [例(%)]	17(50.00)	69(50.36)	0.001	0.969
≤ 12 周 [例(%)]	17(50.00)	68(49.64)		
总病程(月)	35.16(63.84)	25.06(45.74)	1.120	0.291
> 5个月(例, %)	17(50.00)	67(48.91)	0.013	0.909
≤ 5 个月(例, %)	17(50.00)	70(51.09)		
基线HAMD-17总分	24.21(3.30)	24.29(3.75)	0.015	0.902
基线严重程度 [例(%)]				
中度	16(47.06)	63(45.99)	0.012	0.910
重度	18(52.94)	74(54.01)		
干预方式 [例(%)]				
米氮平组	8(23.53)	44(32.12)	4.512	0.104
帕罗西汀组	17(50.00)	42(30.66)		
米氮平+帕罗西汀组	9(26.47)	51(37.23)		

氮平及帕罗西汀单药治疗组,但差异无统计学意义($P=0.104$)。

4. Logistic多因素分析:见表3。虽然年龄及治疗分组在单因素分析中对疗效无影响,但经多因素Logistic回归分析,控制混杂因素后发现,相对于 > 37 岁的年龄组,年龄 ≤ 37 岁对疗效有统计学意义($OR=4.694, 95\%CI=1.061 \sim 20.779, P < 0.05$);相对于单药治疗组,帕罗西汀联合米氮平治疗对疗效具有统计学意义($OR=2.836, 95\%CI=1.035 \sim 7.770, P < 0.05$)。

表3 抑郁症急性期患者药物治疗疗效影响因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	B值	S.E.	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
年龄(参照 ≤ 37 岁)						
> 37岁	1.546	0.759	4.151	0.041	4.694	1.061 ~ 20.779
性别(参照女性)						
男性	0.404	0.420	0.923	0.336	1.498	0.657 ~ 3.418
首次发病年龄(参照 ≤ 34 岁)						
首发年龄> 34岁	-1.156	0.769	2.256	0.133	0.315	0.070 ~ 1.423
干预措施(参照帕罗西汀)						
帕罗西汀+米氮平	1.042	0.514	4.108	0.042	2.836	1.035 ~ 7.770
米氮平	0.974	0.513	3.604	0.057	2.650	0.969 ~ 7.246
BMI(参照超重或肥胖)						
正常及低体重组	0.576	0.422	1.863	0.172	1.779	0.778 ~ 4.070
本次病程(参照> 12周)						
本次病程 ≤ 12 周	0.268	0.478	0.315	0.574	1.308	0.512 ~ 3.340
总病程(参照> 5个月)						
总病程 ≤ 5 个月	-0.373	0.497	0.562	0.453	0.688	0.260 ~ 1.826
发作次数(参照首发)						
复发	-0.687	0.483	2.018	0.155	0.503	0.195 ~ 1.298
基线HAMD-17程度(参照重度)						
中度	0.192	0.439	0.192	0.660	1.213	0.513 ~ 2.868

讨论 目前,抗抑郁药物治疗无应答或应答不完全是治疗中最重要的临床挑战之一。近年来,越来越多的研究关注抗抑郁药物疗效影响因素方面^[7]。本研究中重点关注了患者临床和社会人口学变量,因为这些变量适用于大部分临床患者,可以在常规的临床环境中通过简短、结构化的访谈轻松获得。本研究中选取了对抗抑郁药物治疗有更大反应潜力的早期未改善抑郁症患者亚组作为研究对象,单因素分析显示,年龄、性别、BMI、首发年龄、既往发作次数、本次病程、总病程、基线严重程度、干预方式均对预后无明显影响。本研究结果表明,年轻患者和联合用药是急性期终点疗效的可靠预测因子,这一结果更具有现实临床意义。

本研究结果发现,性别、BMI、基线抑郁严重程度、首发年龄、发作次数、本次病程持续时间对于预测抑郁症患者对药物的反应没有帮助。回顾文献发现,大部分研究同样认为性别及首发年龄没有发现在疗效预测上的作用^[8-9],结论较为一致^[10]。但症状严重程度、发作次数及本次病程持续时间等因素与疗效的相关性具有争议,Kautaky等^[11]认为症状严重程度、重度抑郁发作次数是提示难治性抑郁的强预测因子。Hong等^[12]的一项前瞻性观察研究也发现基线更严重的抑郁程度、较多的发作次数是影响缓解的不利因素。另一部分与本研究结果一致,即认为既往抑郁发作次数^[13]、基线抑郁严重程度^[14]

对于预测抑郁症患者对药物的反应没有帮助。究其原因可能与下列因素有关:(1)与研究对象的选择有关,本研究群体为门诊患者,未纳入有自杀风险群体且一多半的患者为首发患者,HAMD的基线分数表现出疾病严重程度范围有限,故而数据可能有所偏倚。(2)与研究设计有关,既往研究多为横断面、回顾性研究,存在回忆偏倚的风险,或者缺乏安慰剂对照。因此造成与本研究结果的不同^[10,15]。

本研究结果显示,年龄 ≤ 37 岁是影响抗抑郁药物疗效的独立因素,这与之前的研究是一致的。国外学者对SSRIs类药物治疗重度抑郁患者疗效影响因素进行回顾性研究,发现对于39岁以下的抑郁症门诊患者,SSRIs治疗的优势增加3.03倍^[16]。O'Connor等^[17]的研究也认为抗抑郁药物治疗结果的拐点在40岁左右。年龄对抗抑郁药物疗效影响的机制目前尚未完全明确,可能通过与生物学交互作用来影响治疗反应。下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴在抑郁症的病理生理中起着关键作用^[18],而HPA轴标志物皮质醇影响着抑郁的发生、发展及预后^[19-20]。皮质醇水平较高的年轻人和皮质醇水平较低的老年人自杀风险最高^[17],提示年龄与生物学交互作用后影响自杀行为。同样对于治疗疗效而言,Jain等^[21]发现对于36岁以下的成年患者,皮质醇水平越高,治疗反应越差,相反,36岁以上的患者,皮质醇水平越高,治疗反应越好,提示年龄可能是调节外周皮

质醇水平、抑郁和预后之间关系的重要因素。其次,越年轻的患者大脑可塑性更好。Marinova 等^[22]发现 5-HT_{2A} 受体的可塑性和区域可塑性因年龄而异,这种依赖于年龄的生物学改变可能会影响老年人对抗抑郁药物的反应速度和最终应答。

目前多数治疗指南表明,初始治疗 2~3 周后症状仍没有改善,则应改变治疗策略^[23-24]。在临床中,这些策略通常包括:(1)增加初始抗抑郁药的剂量;(2)换用一种新的抗抑郁药;(3)联合使用两种抗抑郁药物;(4)联合其他药物,如第二代抗精神病药物或锂盐;(5)联合非药物治疗^[24]。Dold 和 Kasper^[7]回顾了涉及氟西汀、帕罗西汀、舍曲林等多项剂量递增策略的随机对照试验研究,均未发现增加剂量比持续的标准剂量治疗有显著优势。Ruhé 等^[25]通过 SPECT 检测 5-羟色胺转运蛋白(serotonin transporter, SERT)的占用对临床反应的影响也证实,当帕罗西汀剂量为 20 mg/d 时即可达到足够的 SERT 占用率,大约达到 80%,而将剂量增加到 40 mg/d 时,由于 SERT 已接近饱和,不会导致受体占用更高。在更换一种新的抗抑郁药物策略中, Romera 等^[26]开展的双盲随机对照研究发现对艾司西酞普兰单药治疗无应答者随机分为改用度洛西汀或继续使用艾司西酞普兰,在应答率方面没有发现组间的显著差异。与此同时,两种抗抑郁药物联合治疗却获得了一些证据的支持,如 Blier 等^[27]的一项为期 6 周的随机对照研究发现,在治疗重度抑郁中,米氮平联合帕罗西汀使用比米氮平或帕罗西汀单药治疗产生更大、更快的改善。Galling 等^[28]最近的 Meta 分析中也发现在初始单药抗抑郁治疗无效的抑郁患者中,两种抗抑郁药物共同启动使用可以提高患者反应率。在本研究中,再次证实了上述结论的正确性,即米氮平联合帕罗西汀组患者的疗效较单药组疗效好,是疗效的独立预后因素。米氮平与 SSRIs 或 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)联合是目前国内外研究较为肯定的一种联合策略。由于作用机制互补,可以起到协同效应^[29]。在动物实验中也证实,帕罗西汀联合米氮平在大鼠海马区产生了早期的 5-HT_{1A} 传播增加,并且在治疗 21 d 后比单独使用任何一种药物都有更大的增强^[30]。此外还需考虑药代动力学的相互作用,因为一种抗抑郁药可以改变另一种药的血浆水平^[31]。最近有国内的回顾性研究显示,抗抑郁药联合治疗中有 71.9% 患者选择 SSRIs 或 SNRIs 联合米氮平^[32]。Tallon 等^[33]也

认为联合米氮平可以获得更好临床获益。故米氮平和帕罗西汀联合治疗是一种有用的治疗策略,与单药治疗相比,能加速起效,进而增强患者治疗的信心,提高对治疗的依从性。

本研究存在以下不足:(1)6 周的研究时间相对较短,近期一项研究发现早期无改善的抑郁患者在 6 周时的应答率为 29%,12 周时应答率为 43%^[34],故可能导致研究终点时部分患者尚未出现应答反应。(2)抑郁症病因、病理机制复杂,本研究对影响疗效的因素纳入有限,缺乏一些生物化学、遗传、电生理和神经影像等生物标志物指标,进一步的研究将纳入更多维度指标,并对患者进行长期的随访,从而进一步深入探讨影响抗抑郁药物疗效的因素。

综上所述,对于帕罗西汀治疗 2 周末获得早期改善的患者可以在帕罗西汀的基础上联合米氮平,以提高该群体的有效率。而年龄 ≤ 37 岁是影响患者疗效的促进因素。

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 试验构思与设计为肖乐、张玲,研究实施、资料收集为冯媛、肖乐、王威,论文撰写、文献收集为王丹、周佳,论文修订、审核为王丹、周佳、肖乐

参 考 文 献

- [1] Undurraga J, Baldessarini RJ. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review[J]. *Neuropsychopharmacol*, 2012, 37(4): 851-864. DOI: 10.1038/npp.2011.306.
- [2] Wagner S, Engel A, Engelmann J, et al. Early improvement as a resilience signal predicting later remission to antidepressant treatment in patients with Major Depressive Disorder: Systematic review and meta-analysis[J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 94: 96-106. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.07.003.
- [3] Parikh SV, Quilty LC, Ravitz P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder[J]. *Can J Psychiatry*, 2016, 61(9): 524-539. DOI: 10.1177/0706743716659418.
- [4] Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine[J]. *Biol Psychiatry*, 2002, 51(2): 183-188. DOI: 10.1016/s0006-3223(01)01262-8.
- [5] Xiao M, Li J, Jiang L, et al. Plasma nesfatin-1 level is associated with severity of depression in Chinese depressive patients[J]. *Bmc Psychiatry*, 2018, 18(1): 88. DOI: 10.1186/s12888-018-1672-4.
- [6] 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.
- [7] Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression[J]. *Int J Psychiatr Clin*, 2017, 21(1): 13-23. DOI: 10.1080/13651501.2016.1248852.

- [8] Buckman JEJ, Saunders R, Stott J, et al. Role of age, gender and marital status in prognosis for adults with depression: An individual patient data meta-analysis[J]. *Epidemiol Psych Sci*, 2021, 30: e42. DOI: 10.1017/S2045796021000342.
- [9] Kautzky A, Möller HJ, Dold M, et al. Combining machine learning algorithms for prediction of antidepressant treatment response[J]. *Acta Psychiat Scand*, 2021, 143(1): 36-49. DOI: 10.1111/acps.13250.
- [10] De Carlo V, Calati R, Serretti A. Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review[J]. *Psychiat Res*, 2016, 240: 421-430. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.04.034.
- [11] Kautzky A, Dold M, Bartova L, et al. Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study[J]. *Acta Psychiat Scand*, 2019, 139(1): 78-88. DOI: 10.1111/acps.12959.
- [12] Hong J, Novick D, Montgomery W, et al. Predictors of remission in the treatment of major depressive disorder: real-world evidence from a 6-month prospective observational study[J]. *Neuropsych Dis Treat*, 2015, 11: 197-205. DOI: 10.2147/NDT.S75498.
- [13] Salvo L, Saldivia S, Parra C, et al. Predictors of remission from major depressive disorder in secondary care [J]. *Rev Med Chil*, 2017, 145(12): 1514-1524. DOI: 10.4067/s0034-98872017001201514.
- [14] Maslej MM, Furukawa TA, Cipriani A, et al. Individual Differences in Response to Antidepressants[J]. *Jama Psychiat*, 2020, 77(6): 607. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.4815.
- [15] Bartova L, Dold M, Kautzky A, et al. Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) - basis for further research and clinical practice[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2019, 20(6): 427-448. DOI: 10.1080/15622975.2019.1635270.
- [16] Kertzman S, Vainder M, Reznik I, et al. Can Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 predict response to selective serotonin reuptake inhibitors in depressed outpatients?[J]. *Int Clin Psychopharm*, 2012, 27(3): 134-141. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32832524d5c.
- [17] O'Connor DB, Ferguson E, Green JA, et al. Cortisol levels and suicidal behavior: A meta-analysis[J]. *Psychoneuroendocrino*, 2016, 63: 370-379. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.011.
- [18] Stetler C, Miller GE. Depression and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activation: A Quantitative Summary of Four Decades of Research[J]. *Psychosom Med*, 2011, 73(2): 114-126. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31820ad12b.
- [19] Lombardo G, Enache D, Gianotti L, et al. Baseline cortisol and the efficacy of antigluccorticoid treatment in mood disorders: A meta-analysis[J]. *Psychoneuroendocrino*, 2019, 110: 104420. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104420.
- [20] Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, et al. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(6): 692-699. DOI: 10.1038/mp.2012.144.
- [21] Jain FA, Connolly CG, Reus VI, et al. Cortisol, moderated by age, is associated with antidepressant treatment outcome and memory improvement in Major Depressive Disorder: A retrospective analysis[J]. *Psychoneuroendocrino*, 2019, 109: 104386. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104386.
- [22] Marinova Z, Monoranu CM, Fetz S, et al. Region-specific regulation of the serotonin 2A receptor expression in development and ageing in post mortem human brain[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2015, 41(4): 520-532. DOI: 10.1111/nan.12167.
- [23] Boyce P, Hopwood M, Morris G, et al. Switching antidepressants in the treatment of major depression: When, how and what to switch to?[J]. *J Affect Disord*, 2020, 261: 160-163. DOI: 10.1016/j.jad.2019.09.082.
- [24] Bauer M, Severus E, Moller HJ, et al. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines[J]. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2017, 21(3): 166-176. DOI: 10.1080/13651501.2017.1306082.
- [25] 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]. *Neuropsychopharmacol*, 2009, 34(4): 999-1010. DOI: 10.1038/npp.2008.148.
- [26] Romera I, Pérez V, Menchón JM, et al. Early Switch Strategy in Patients With Major Depressive Disorder[J]. *J Clin Psychopharm*, 2012, 32(4): 479-486. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31825d9958.
- [27] Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: A comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation[J]. *Eur Neuropsychopharm*, 2009, 19(7): 457-465. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2009.01.015.
- [28] Galling B, Sangroula D, Ferrer AC, et al. Antidepressant augmentation and co-initiation treatment in acute major depressive disorder: a systematic review, meta-analysis and metaregression analysis[J]. *Eur Neuropsychopharm*, 2016, 26: S459. DOI: 10.1016/S0924-977X(16)31452-3.
- [29] Bschor T, Bauer M, Adli M. Chronic and treatment resistant depression - Diagnosis and stepwise therapy[J]. *Deutsches rzteblatt International*, 2014, 111(45): 766-776. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0766.
- [30] Besson A, Haddjeri N, Blier P, et al. Effects of the co-administration of mirtazapine and paroxetine on serotonergic neurotransmission in the rat brain[J]. *Eur Neuropsychopharm*, 2000, 10(3): 177-188. DOI: 10.1016/S0924-977X(00)00069-9.
- [31] Rocha FL, Fuzikawa C, Riera R, et al. Combination of Antidepressants in the Treatment of Major Depressive Disorder[J]. *J Clin Psychopharm*, 2012, 32(2): 278-281. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318248581b.
- [32] 王金亮, 杨陈晨, 杨琪, 等. 住院抑郁症患者抗抑郁药联合治疗的影响因素分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(20): 2081-2085. DOI: 10.13286/J.cnki.chinshopharmacy. Wang JL, Yang CC, Yang Q, et al. Influencing factors of antidepressant polypharmacy in inpatients with depression[J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2019, 39(20): 2081-2085.
- [33] 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: 66. DOI: 10.1186/s13063-016-1199-2.
- [34] de Vries YA, Roest AM, Bos EH, et al. Predicting antidepressant response by monitoring early improvement of individual symptoms of depression: individual patient data meta-analysis [J]. *Brit J Psychiat*, 2019, 214(1): 4-10. DOI: 10.1192/bjp.2018.122.

(收稿日期: 2021-02-20)

(本文编辑: 戚红丹)