

· 综 述 ·

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂联合用药治疗难治性抑郁症研究进展

武小玲^{1,2,3}, 王森岩^{1,2,3}, 赵思俊⁴, 秦雪梅^{1,2,3}, 刘晓节^{1,2,3}

(山西大学 1. 中医药现代研究中心, 2. 化学生物学与分子工程教育部重点实验室, 3. 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西 太原 030006; 4. 山西省检验检测中心, 山西 太原 030012)

摘要: 难治性抑郁症(TRD)是一种严重的抑郁障碍,其临床症状较普通抑郁症更为严重,致残率和自杀风险也更高。目前 TRD 的临床治疗以抗抑郁药为主,多个国家治疗指南建议使用 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)作为治疗 TRD 的首选药物。但由于 TRD 发病机制复杂,危险因素较多,单一药物的治疗效果并不理想。联合用药具有发挥药物协同增效作用和降低耐药性的优势,已逐渐成为临床治疗 TRD 最主要和有效的策略。本文对现有的 SSRI 联合用药治疗 TRD 方案和临床疗效进行了梳理,从与化学药物联用、与中药联用和与其他增效剂联用 3 个方面对 SSRI 联合用药治疗 TRD 进行综述,以期为 TRD 临床用药方案的选择提供依据。

关键词: 难治性抑郁症; 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂; 联合用药; 协同增效

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2022)10-0776-08

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2022.10.007

抑郁症是一种高患病率、高致残率、高自杀率和高复发率的严重抑郁障碍。据报道,仅 2020 年,因新型冠状病毒肺炎疫情大流行,全球严重抑郁障碍患病率增幅达到 27.6%^[1]。同时,虽然抗抑郁药的疗效确切,但在抑郁症诊疗过程中仍有 20%~30% 患者对抗抑郁药的规范治疗表现出无效或抵抗的状况,这类抑郁症被称为难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)。TRD 通常被定义为接受足量、足疗程≥2 种药物治疗后仍无作用或作用甚微的严重抑郁障碍^[2]。与普通抑郁症相比,TRD 患者具有发病早、病程长、复发率高、社会功能与执行功能严重受损和免疫系统严重紊乱等特点。同时,TRD 致残率和自杀率也显著高于普通抑郁症,TRD 患者治疗成本和疾病负担也显著高于普通抑郁症患者,故改进 TRD 疗法十分必要^[3]。

目前,TRD 治疗的临床研究热点集中于氯胺酮(ketamine)与艾氯胺酮(esketamine),但该治疗方案因其较多的不良反应如肝毒性、认知障碍、依赖性等,引起一定的争议^[4]。TRD 临床治疗方案的确立遵循美国国立精神卫生中心的抑郁症序贯治疗原则,如优化原则、转换策略、联合用药、增效治疗

和物理疗法等^[5]。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)是一线抗抑郁处方药物,同时也是治疗 TRD 的首选药物。SSRI 对 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)具有高度选择性,可通过阻断 5-HT 与其转运蛋白的结合阻止 5-HT 的再摄取^[6],间接提高突触间隙 5-HT 浓度,从而发挥抗抑郁作用^[7]。SSRI 如帕罗西汀(paroxetine)和西酞普兰(citalopram)等具有确切的抗抑郁疗效,临床上应用广泛,但由于 TRD 的特殊性与异质性,单一用药的疗效往往差强人意^[8]。所以,联合用药已逐渐成为临床治疗的主要方式,且逐渐被医患广泛接受。目前临床 SSRI 的主要联用方式包括与化学药物联用(89.91%)、与中药复方或中成药联用(7.34%)和与增效剂联用(2.75%)(图 1A)。

本文在中国知网、维普、万方、PubMed 和 Web of Science 等数据库以“难治性抑郁症”、“SSRI”和“联合用药”为关键词,对 2013–2022 年间相关文献进行检索和筛选,系统归纳、整理并分析 SSRI 联用治疗 TRD 的相关研究(图 1),以期为临床 TRD 治疗的合理用药提供指导,并为后续系统、深入探讨 SSRI 联合用药治疗 TRD 的机制提供借鉴。

1 SSRI 与化学药物联用治疗 TRD

TRD 患者除表现出持续性情绪低落外,往往

基金项目: 国家自然科学基金(82274360);山西省回国留学人员科研资助项目(2022-026);2022 年度山西省研究生教育创新项目(2022Y160)

通讯作者: 刘晓节, E-mail: liuxiaojie@sxu.edu.cn

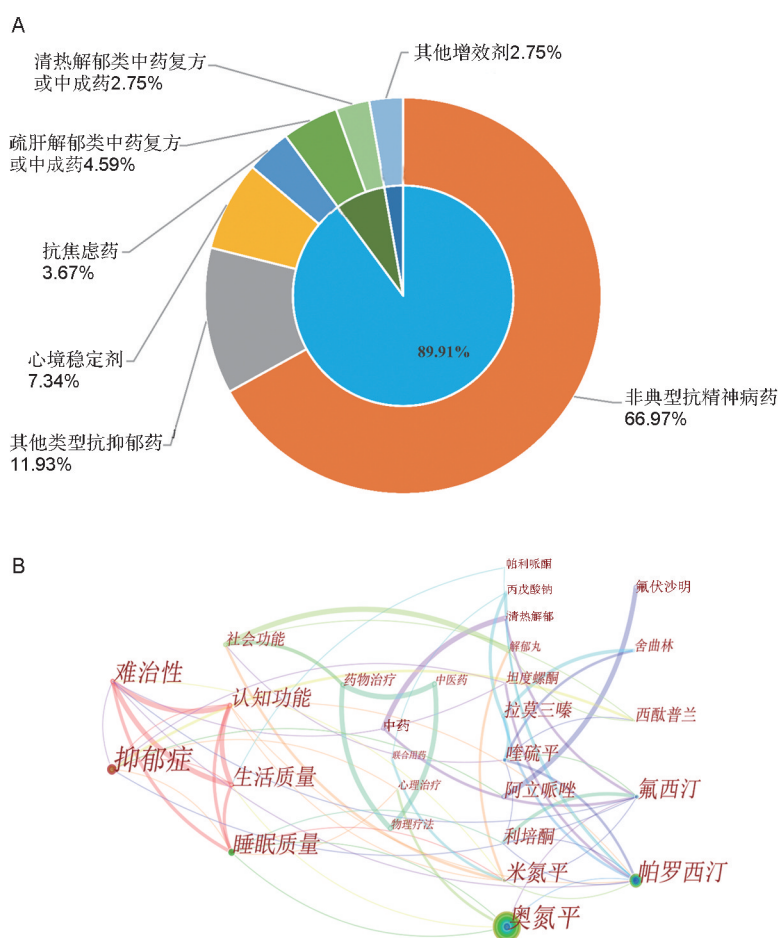


图1 2013–2022年选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)联合用药治疗难治性抑郁症(TRD)文献分析。A: SSRI联合不同类型药物治疗 TRD 的文献比例; B: “难治性抑郁症-疾病影响-治疗策略-联合药物-SSRI”关键词共现图, 连线表示关键词间的相关性, 关键词字号大小表示该关键词出现的频率。

伴随幻觉、妄想等精神病样症状,亦是导致 SSRI 单独用药难以发挥疗效的重要原因。因此,临床上常将 SSRI 与其他类型的抗抑郁药、非典型抗精神病药、抗焦虑药、心境稳定剂或抗癫痫药等联用治疗 TRD。文献检索与归类分析结果也表明,SSRI 与化学药物联用是 TRD 治疗的主要策略之一(图 1A)。

1.1 与其他抗抑郁药联用

据统计,目前在亚洲地区,约 16.3% 临床医师选择将不同类型抗抑郁药物联用作为治疗 TRD 的重要手段^[9]。临床上与 SSRI 联用治疗 TRD 的其他抗抑郁药主要有米氮平(mirtazapine)、曲唑酮(trazodone)和阿戈美拉汀(agomelatine),其中应用最多的组合是 SSRI 和米氮平。

米氮平是一种去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)能和特异性 5-HT 能受体拮抗剂。其通过选择性阻断突触前 α_2 受体,特异性阻滞 5-HT₂ 和 5-HT₃ 受体,加强 NA 能和 5-HT 能神经的传递,发挥抗抑郁作用。研究表明,米氮平分别与氟西汀(fluox-

etine)、帕罗西汀或西酞普兰联用对 TRD 患者的疗效均显著优于单一药物。同时,米氮平与帕罗西汀联用显著改善 TRD 患者的认知功能,提高患者血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平^[10];与西酞普兰联用可显著改善 TRD 患者炎症症状,改善睡眠质量^[11]。

如上所述,2 种抗抑郁药联用在 TRD 治疗中十分普遍且已被临床接受。但三药联用的临床应用病例较少^[12],目前这种应用模式不具备普适性,其可行性、有效性与安全性仍需更多的基础与临床研究证实。

1.2 与非典型抗精神病药联用

鉴于非典型性抗精神病药物对认知障碍和情感障碍的显著作用,此类药物也常作为抗抑郁药的辅助药物。目前常用药物主要包括奥氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、阿立哌唑(aripiprazole)、氨磺必利(amisulpride)、利培酮(risperidone)、帕利哌酮(paliperidone)、齐拉西酮(zipras-

done)、舒必利(sulpiride)和依匹哌啉(brexipiprazole)等,其中奥氮平的应用占比最大。复方奥氮平/盐酸氟西汀胶囊(Symbyax)已被美国 FDA 批准为首个治疗成人 TRD 的药物^[13]。

奥氮平是一种三苯二氮草类化合物,靶向拮抗多巴胺(dopamine, DA)和 5-HT 受体。研究表明,SSRI 起效慢的主要原因是 5-HT_{1A} 自身受体被激活,5-HT 神经元的活动被抑制,进而导致 5-HT 释放被抑制。只有当 5-HT_{1A} 自身受体开始脱敏,5-HT 神经元活动恢复到基础水平时,5-HT 释放开始恢复正常,才可以观察到对 TRD 患者抑郁行为的治疗效果^[14]。奥氮平等药物对 5-HT_{1A} 具有亲和力,因此可以通过改变 5-HT 神经元的兴奋性辅助 SSRI 快速起效^[15]。Luan 等^[16]对氟西汀与奥氮平联用治疗 TRD 进行荟萃分析发现,联用组的有效率和缓解率均显著高于氟西汀单用组。同时,2 种用药方式的不良反应发生率无显著差别,表明联合用药具有显著优势。另有研究表明,联合用药可以快速且持续地改善 TRD 患者的抑郁症状,有效缓解 SSRI 单独用药的起效延迟现象^[17]。

1.3 与抗焦虑药联用

第三代抗焦虑药物是一类高度选择性突触后膜 5-HT_{1A} 受体激动剂。抗焦虑药物是治疗 TRD 的常用辅助药物。汤耀明等^[18]研究发现,氟伏沙明(flvoxamine)与丁螺环酮(buspirone)联用使 TRD 患者汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)的减分率显著高于单一用药,且联用组的总有效率(77.80%)显著高于氟伏沙明单用组(55.02%)。同时,联合用药并未导致严重的不良反应,耐受性较好。

坦度螺酮(tandospirone)与丁螺环酮作用机制类似,二者最大的区别在于对多巴胺 D₂ 受体的亲和力不同。坦度螺酮选择性作用于 5-HT_{1A} 受体,可有效抑制 5-HT 能神经过度兴奋,使 5-HT 与突触后膜 5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A} 受体的结合恢复平衡,从而发挥抗抑郁功效。有研究表明,帕罗西汀联用坦度螺酮对 TRD 疗效显著,起效快,同时对帕罗西汀引起的性功能障碍也有一定缓解,且无明显不良反应^[19]。闻荣海等^[20]研究发现,丁螺环酮与帕罗西汀联用对 TRD 患者的 HAMD 评分减分率显著高于坦度螺酮与帕罗西汀联用,即丁螺环酮与帕罗西汀联用临床总有效率更高。

1.4 与心境稳定剂或抗癫痫药联用

心境稳定剂(mood stabilizer, MS)是临床上用于治疗躁狂症和双相情感障碍的一类药物,主要包

括碳酸锂和一些抗癫痫药物。据统计,约 4% 的医师会选择 MS 作为 TRD 的辅助治疗方式。近 10 年来,与 SSRI 联用治疗 TRD 的心境稳定剂包括锂盐、拉莫三嗪(lamotrigine)和丙戊酸盐。

TRD 的特点之一为氧化应激显著增加,肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6 的反式信号显著增加^[21]。锂作为一种抗氧化剂,可减轻机体脂质氧化损伤和氧化应激^[22]。Kin 等^[23]发现,锂盐对治疗复发性情绪障碍或 TRD 有效。氟西汀单用对 TRD 无效,而与锂剂联用显著降低 TRD 模型大鼠强迫游泳不动时间,同时增加海马神经发生。此外,该研究证实,联合用药能减轻单用锂剂产生的多种不良反应。张超等^[24]研究发现,碳酸锂对氟西汀治疗 TRD 具有一定的增效作用,但该作用略低于阿立哌唑对氟西汀的增效作用。

拉莫三嗪是一种电压门控性钠通道阻滞剂,可通过抑制突触前膜的钠离子和钙离子通道的开放维持细胞膜稳定,同时通过抑制谷氨酸释放及抑制 5-HT 回收和增加 DA 释放发挥抗抑郁作用^[25]。罗群英等^[26]研究发现,拉莫三嗪与帕罗西汀联用治疗 TRD 的效果优于丙戊酸镁与帕罗西汀联用。

2 SSRI 与中药复方或中成药联用治疗 TRD

中医认为,TRD 病程更长,其临床证候不同于普通抑郁症所表现的肝郁气滞,更多表现为更深程度的肝郁脾虚、肝郁痰阻等^[27]。基于此,中医认为 TRD 的治疗总则为顺气开郁、疏肝健脾。因此,与 SSRI 联用治疗 TRD 的中药复方(含自拟方)或中成药多以归肝、脾经者为君药。SSRI 与中药复方或中成药联用治疗 TRD 见表 1。

2.1 SSRI 联合疏肝解郁类中药复方或中成药

百乐眠胶囊由刺五加、百合和首乌藤等组成,具有养心安神之效,常用于改善肝郁阴虚型失眠。古力巴克然木·阿布拉等^[28]发现,百乐眠胶囊与氟西汀联用可有效改善 TRD 患者的临床症状,尤其对失眠严重、记忆功能损害的患者疗效显著。疏肝解郁胶囊由贯叶金丝桃和刺五加组成。贯叶金丝桃归肝经,具有疏肝解郁之效;刺五加归脾、肾经,有益气健脾、补肾安神的作用。该中成药疏肝解郁、健脾安神的功能主治与 TRD 肝郁脾虚的证候特点一致。黄国哲^[29]研究发现,疏肝解郁胶囊与西酞普兰联用显著抑制 5-HT 和 DA 的再摄取,发挥协同增效作用。此外,倪晓东等^[30]研究发现,二者联用有效降低 TRD 患者体内炎症因子的表达,对甲状腺激

表 1 SSRI 联合中药复方或中成药治疗难治性抑郁症的临床有效率或 HAMD 评分 (SSRI 组; 联用组)

药物联用	给药方案	患者例数	有效率或 HAMD 评分	参考文献
帕罗西汀+解郁颗粒	帕罗西汀 20~40 mg·d ⁻¹ , 8 周; 帕罗西汀 20~40 mg·d ⁻¹ +解郁颗粒(每次 6 g, 每天 2 次), 8 周	33; 32	42.4%; 68.8%*	[27]
氟西汀+百乐眠胶囊	氟西汀 20 mg·d ⁻¹ , 酌量增加至 40 mg·d ⁻¹ , 8 周; 氟西汀 20 mg·d ⁻¹ +百乐眠胶囊, 每次 1.08 g, 每天 2 次, 8 周	56; 56	73.2%; 89.3%*	[28]
西酞普兰+疏肝解郁胶囊	西酞普兰 10 mg·d ⁻¹ , 4 周; 西酞普兰 10 mg·d ⁻¹ +疏肝解郁胶囊, 每次 0.72 g, 每天 2 次, 4 周	31; 31	9.02±0.42; 7.95±0.33*	[29]
	西酞普兰 5 mg·d ⁻¹ , 酌量增加至 20 mg·d ⁻¹ , 8 周; 西酞普兰 5 mg·d ⁻¹ +疏肝解郁胶囊, 每次 0.72 g, 每天 2 次	49; 49	77.6%; 93.8%*	[30]
西酞普兰+解郁丸	西酞普兰 10 mg·d ⁻¹ , 酌量增加至 20 mg·d ⁻¹ , 8 周; 西酞普兰 10 mg·d ⁻¹ +解郁丸, 每次 4 g, 每天 3 次	43; 44	69.8%; 88.6%*	[31]
	西酞普兰 20 mg·d ⁻¹ , 酌量增加至 40 mg·d ⁻¹ , 8 周; 西酞普兰 20 mg·d ⁻¹ +解郁丸, 每次 4 g, 每天 3 次	46; 46	71.7%; 87.0%*	[32]
氟西汀+疏肝解忧汤	氟西汀 20 mg·d ⁻¹ 酌量增加至 40 mg·d ⁻¹ , 8 周; 氟西汀 20 mg·d ⁻¹ +疏肝解忧汤(每剂 124 g 生药, 每天 2 次分服), 8 周	68; 68	64.7%; 75.0%*	[33]
帕罗西汀+疏利少阳方	帕罗西汀 20 mg·d ⁻¹ , 8 周; 帕罗西汀 20 mg·d ⁻¹ +疏利少阳方(每剂 189 g 生药, 每天 2 次分服), 8 周	40; 40	75.0%; 92.5%*	[34]
氟西汀+清热解郁方	氟西汀 30 mg·d ⁻¹ , 12 周; 氟西汀 30 mg·d ⁻¹ +清热解郁方(每剂 114 g 生药, 每天 2 次分服), 12 周	27; 28	17.57±7.43; 11.49±8.82*	[35]

HAMD: 汉密尔顿抑郁量表; *: 研究组与对照组的有效率差异有统计学意义。

素紊乱也有一定的调节作用。

解郁丸具有疏肝解郁、养心安神之效。方中柴胡、白芍、当归、郁金、茯苓、合欢皮联合发挥行气开郁之效, 辅以百合、甘草滋阴润肺。张志琴等^[31]发现, 解郁丸与西酞普兰联用显著抑制 TRD 患者 5-HT 和 NA 的再摄取, 提高 BDNF 水平, 临床疗效优于西酞普兰单用。同样地, 陈宁贵等^[32]将西酞普兰与解郁丸联用得到了相同的结果。

疏肝解忧汤以柴胡为君药, 疏肝解郁; 白芍、枳实为臣药, 柔肝理气; 佛手、玫瑰花、郁金、栀子、川芎、赤芍为佐药, 行理气和中、行气止痛、养血安神; 甘草为使药, 具健脾益气之效。方中诸药相合具有良好的疏肝解郁、理气活血、健脾化痰之效。牛雁^[33]研究发现, 氟西汀和疏肝解忧汤联用显著降低 TRD 患者的 HAMD 得分, 临床疗效确切。

疏利少阳方由小柴胡汤演变而来, 为和解少阳的经典方剂。据报道, 疏利少阳方与帕罗西汀联用能显著降低 TRD 患者的中医证候积分、汉密尔顿焦

虑量表评分和 HAMD 评分等, 不仅具有显著疗效, 还可改善 TRD 患者的焦虑情绪^[34]。

2.2 SSRI 联合清热解郁类中药复方或中成药

中医理论认为, 火热是郁证病程延长的关键因素, 即火热是抑郁症转为难治的关键因素。临床亦可应用 SSRI 与清热解郁类中药复方或中成药联用治疗 TRD。

清热解郁方中丹皮、栀子行清热之效, 知母、天冬、生地养阴生津, 滋阴润燥; 郁金、茯苓、香附、白术共行疏肝解郁、宁心健脾之效。袁海宁等^[35]研究发现, 清热解郁方对氟西汀有增效作用, 可显著缓解 TRD 患者的焦虑情绪。

解郁颗粒是以百合知母汤为基础方的颗粒剂, 方中百合行养阴润肺、清心安神之效, 知母行清热泻火、滋阴润燥之效, 二者合用主治阴虚热证。刘杰等^[27]研究报道, 解郁颗粒与帕罗西汀合用有效改善 TRD 患者的睡眠障碍与焦虑情绪, 具有良好的临床疗效。

临床上,中医药以其低毒、安全性高、整体效应强等优势在治疗诸如抑郁症等慢性疾病中被广泛应用。目前中西药联合用药治疗 TRD 的基础研究相对薄弱,但可以肯定的是,整合宏观与微观、整体与具体的中西医结合、中西药联用将是现在及未来治疗抑郁症等精神类慢性疾病,尤其是 TRD 等高复发率、高致残率、带来极大社会负担的疾病的主流趋势。

3 SSRI 联合其他增效剂治疗 TRD

增效治疗是治疗 TRD 的主流策略之一,是指在抗抑郁药的基础上加入其他增效剂以增强抗抑郁药物的治疗效果。目前临床常用的增效剂包括甲状腺素、不饱和脂肪酸和益生菌等。

3.1 SSRI 联合甲状腺素

甲状腺素为氨基酸衍生物,有促进新陈代谢和发育,提高神经系统兴奋性等重要作用,主要参与生命体的物质与能量代谢。TRD 患者往往伴随甲状腺功能减退的临床表征,主要表现为血清皮质醇水平升高、促甲状腺释放激素兴奋试验迟钝等^[36]。此外,甲状腺功能减退又影响着 TRD 的严重程度,补充甲状腺激素是 TRD 治疗的有效策略之一。

Łojko 等^[37]研究发现,在抗抑郁药物的基础上加用治疗剂量的甲状腺素(每天 100 μg),对 TRD 患者(尤其是女性)有显著疗效。该增效作用主要体现在甲状腺激素增强 5-HT 能神经传递,诱导 5-HT_{1A} 和 5-HT₁ 自身受体脱敏,增强抗抑郁药疗效。秦杨等^[38]研究发现,甲状腺素与帕罗西汀联用治疗 TRD 的疗效稍低于文拉法辛与帕罗西汀联用,但其不良反应显著小于后者,更适于在临床推广使用。

3.2 SSRI 联合不饱和脂肪酸

多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)是人体必需的营养素,是细胞膜的重要组成部分,在生物体内有十分重要的生理功能和保健作用,尤其在机体发育阶段,大脑发育过程中脂肪酸的缺乏可能是产生情绪障碍的潜在危险因素^[39]。近年来研究表明,ω-3PUFA 及其衍生物通过影响单胺类神经递质的传递、促进神经发生与神经保护、维持肠道稳态发挥抗抑郁作用,改善抑郁症状^[40]。Krawczyk 等^[41]研究表明,ω-3PUFA 与帕罗西汀联用显著改善 TRD 患者的抑郁症状,其作用效果与帕罗西汀和锂盐联用相当。同时,Jahangard 等^[42]研究发现,ω-3PUFA 与西酞普兰联用在显著改善抑郁

症状的基础上还可显著提高患者的睡眠质量。

3.3 SSRI 联合益生菌

随着近年来对“脑-肠”轴研究的逐渐增多,越来越多的研究结果提示,肠道微生物失调与抑郁症的发生、发展关系密切。益生菌已作为一种新兴的增效剂在临床上应用于普通抑郁症的治疗。目前,益生菌在 TRD 治疗中暂未得到大面积应用与推广,但也有部分研究结果证实其具有优良的辅助效果。Miyaoaka 等^[43]研究发现,辅助性丁酸梭状芽胞杆菌 CBM588 分别与氟伏沙明、帕罗西汀、艾司西酞普兰(escitalopram)和舍曲林(sertraline)联用均显著改善 TRD 患者的抑郁症状,提高患者对药物的反应性,且未发生严重不良反应。因此,基于益生菌在有效性、安全性和耐受性等方面的优势,亦可能成为开发 TRD 新疗法的重要方向。

综上所述,临床常用的增效剂多与机体的一些必需元素或机体肠道微生态相关,也从侧面印证着机体内环境在疾病发生发展中的重要作用。机体内环境紊乱可能是抑郁症发病的导火索,而抑郁症也继发性地造成机体内环境紊乱的进一步恶化。已有的研究结果提示,在抑郁症尤其是 TRD 诊疗过程中,应整合西医“辨靶”与中医“辨证”的特点,充分发挥中西医结合、中西药联用的优势,通过“对症”与“扶正”相结合的方式增强药物疗效,提高机体抗击疾病的能力,提高患者生活质量。

4 结语与展望

联合治疗是国内外指南治疗 TRD 的首选,且各种不同的联合治疗方案均有不同级别的循证证据支持。我国 TRD 治疗指南亦以 SSRI 为首选,同时指出,在现有研究中,SSRI 联合其他药物治疗 TRD 较为安全且效果更优。不同的联合用药方案从独特的角度发挥协同增效作用,但现有研究存在给药剂量差异较大、样本筛选条件不同等问题。此外,联合用药还应考虑药物间的相互作用,而目前关于 SSRI 联合用药治疗 TRD 的基础研究较少,协同及增效的作用机制仍有待进一步深入研究,制约着临床合理用药。考虑到上述因素,有效治疗方案的确立仍需要更多样本量和更为规范的临床试验。后续研究可以 TRD 病因病机为切入点,基于经典的药效数据,整合多学科思维,综合应用组学、分子生物学、微生物学、深度学习、数理模型等交叉学科方法和技术,系统、全面、科学地阐释联合用药的科学内涵。

参考文献:

- [1] COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic[J]. *Lancet*, 2021, 398(10312): 1700-1712.
- [2] Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, et al. Defining treatment-resistant depression[J]. *Depress Anxiety*, 2020, 37(2): 134-145.
- [3] Johnston KM, Powell LC, Anderson IM, et al. The burden of treatment-resistant depression: a systematic review of the economic and quality of life literature[J]. *J Affect Disord*, 2019, 242: 195-210.
- [4] Short B, Fong J, Galvez V, et al. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review[J]. *Lancet Psychiat*, 2018, 5(1): 65-78.
- [5] Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 221-234.
- [6] Medrihan L, Sagi Y, Inde Z, et al. Initiation of behavioral response to antidepressants by cholecystokinin neurons of the dentate gyrus[J]. *Neuron*, 2017, 95: 564-576.
- [7] Wong DT, Perry KW, Bymaster FP. Case history: the discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac) [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(9): 764-774.
- [8] Li QS, Tian C, Hinds D. Genome-wide association studies of antidepressant class response and treatment-resistant depression[J/OL]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 360 (2020-05-26) [2022-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33106475/>. DOI: 10.1038/s41398-020-01035-6.
- [9] Wang G, Han C, Liu CY, et al. Management of treatment-resistant depression in real-world clinical practice settings across Asia[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 2943-2959.
- [10] 马燕, 朱凤英, 牛孟娣, 等. 帕罗西汀联合米氮平治疗难治性抑郁症临床评价[J]. 中国药业(*China Pharmaceuticals*), 2021, 30(10): 81-83.
- [11] 李文俊, 郑笏云, 布龙华, 等. 艾司西酞普兰联合米氮平治疗难治性抑郁症患者的效果及对睡眠质量的影响[J]. 慢性病学杂志(*Chronic Pathematology Journal*), 2022, 23(1): 153-155.
- [12] Lopes R, Alves JC, Rego RG. Trazodone addition to paroxetine and mirtazapine in a patient with treatment-resistant depression: the pros and cons of combining three antidepressants[J/OL]. *Case Rep Med*, 2016, 2016: 5362485 (2016-10-11) [2022-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27807450/>. DOI: 10.1155/2016/5362485
- [13] Ruberto VL, Jha MK, Murrough JW. Pharmacological treatments for patients with treatment-resistant depression[J / OL]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2020, 13(6):116 (2020-06-04) [2022-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512768/>. DOI: 10.3390/ph13060116.
- [14] Babb JA, Linnros SE, Commons KG. Evidence for intact 5-HT_{1A} receptor-mediated feedback inhibition following sustained antidepressant treatment in a rat model of depression[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 141: 139-147.
- [15] Grinchii D, Dremencov E. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs in mood disorders [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9532 (2020-12-15) [2022-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33333774/>. DOI: 10.3390/ijms21249532.
- [16] Luan SX, Wan HQ, Wang SJ, et al. Efficacy and safety of olanzapine / fluoxetine combination in the treatment of treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 609-620.
- [17] Brunner E, Tohen M, Osuntokun O, et al. Efficacy and safety of olanzapine / fluoxetine combination vs fluoxetine monotherapy following successful combination therapy of treatment-resistant major depressive disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(11): 2549-2559.
- [18] 汤耀明, 刘燕朋, 王卫星, 等. 马来酸氟伏沙明合并丁螺环酮治疗难治性抑郁对照研究[J]. 中国民康医学(*Medical Journal of Chinese People's Health*), 2014, 26(7): 42-43.
- [19] 曹健伟. 帕罗西汀联合坦度螺酮治疗 52 例难治性抑郁症的效果分析[J]. 中国医药科学(*China Medicine and Pharmacy*), 2019, 9(6): 42-44.
- [20] 闻荣海, 刘史. 帕罗西汀添加坦度螺酮和丁螺环酮治疗难治性抑郁症的疗效比较[J]. 中国民康医学(*Medical Journal of Chinese People's Health*), 2014, 26(19):12-14.
- [21] Sowa-Kućma M, Styczeń K, Siwek M, et al. Lipid peroxidation and immune biomarkers are associated with major depression and its phenotypes, including treatment-resistant depression and melancholia[J]. *Neurotox Res*, 2018, 33(2): 448-460.
- [22] Valvassori SS, Resende WR, Dal-Pont G, et al. Lithium ameliorates sleep deprivation-induced mania-like behavior, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis alterations, oxidative stress and elevations of cyto-

- kine concentrations in the brain and serum of mice [J]. *Bipolar Disord*, 2017, 19(4): 246-258.
- [23] Kin K, Yasuhara T, Kawauchi S, *et al*. Lithium counteracts depressive behavior and augments the treatment effect of selective serotonin reuptake inhibitor in treatment-resistant depressed rats[J]. *Brain Res*, 2019, 1717: 52-59.
- [24] 张超, 闻荣海. 阿立哌唑和锂盐对难治性抑郁症增效作用的对照研究[J]. *精神医学杂志(Journal of Psychiatry)*, 2021, 34(2): 163-166.
- [25] 李永峰, 刘晓彤. 帕罗西汀联合拉莫三嗪治疗难治性抑郁症 52 例的临床效果研究[J]. *中国民康医学(Medical Journal of Chinese People's Health)*, 2018, 30(2): 25-26.
- [26] 罗群英, 叶虹, 刘泳珊, 等. 拉莫三嗪与丙戊酸钠分别联用帕罗西汀治疗难治性抑郁症的临床研究[J]. *中国执业药师(Chinese Journal of Rational Drug Use)*, 2016, 13(12): 7-12.
- [27] 刘杰, 贾竑晓, 邹忆怀, 等. 120 例难治性抑郁症中医证候分析[J]. *中华中医药刊(Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine)*, 2010, 28(4): 723-725.
- [28] 古力巴克然木·阿布拉, 胡曼娜, 邹韶红. 百乐眠胶囊联合盐酸氟西汀治疗难治性抑郁症疗效及对患者睡眠质量和记忆商数的影响[J]. *中国健康心理学杂志(China Journal of Health Psychology)*, 2017, 25(7): 961-964.
- [29] 黄国哲. 疏肝解郁胶囊联合艾司西酞普兰治疗难治性抑郁症的疗效[J]. *山西卫生健康职业学院学报(Journal of Shanxi Health Vocational College)*, 2020, 30(2): 70-71.
- [30] 倪晓东, 卓恺明, 刘艳红. 疏肝解郁胶囊辅助艾司西酞普兰对痰热郁结型老年难治性抑郁症患者认知功能及血清 TSH、IL-6 和 TNF- α 的影响[J]. *现代中西医结合杂志(Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine)*, 2017, 26(18): 2035-2037.
- [31] 张志琴, 王燕鸽, 张天祥, 等. 解郁丸联合西酞普兰对难治性抑郁症 NE、5-HT、BDNF 水平及社会功能的影响[J]. *国际精神病学杂志(Journal of International Psychiatry)*, 2019, 46(4): 672-674.
- [32] 陈宁贵, 廖敏. 解郁丸联合西酞普兰治疗难治性抑郁症的疗效及其对血清去甲肾上腺素和 5-羟色胺及脑源性神经营养因子指标的影响研究[J]. *中国全科医学(Chinese General Practice)*, 2017, 20(S2): 338-340.
- [33] 牛雁. 中西医结合治疗难治性抑郁症 68 例临床观察[J]. *光明中医(Guangming Journal of Chinese Medicine)*, 2018, 33(17): 2571-2573.
- [34] 韩庆林, 芦文娟, 李书迪. 疏利少阳方治疗难治性抑郁症的疗效[J]. *实用临床医药杂志(Journal of Clinical Medicine in Practice)*, 2021, 25(11): 63-67.
- [35] 袁海宁, 贾竑晓, 朱虹, 等. "清热解郁方"合并氟西汀治疗难治性抑郁症的疗效观察[J]. *首都医科大学学报(Journal of Capital Medical University)*, 2013, 34(2): 211-213.
- [36] 饶冬萍, 邹灿芳, 郁俊昌. 难治性抑郁症患者血清皮质醇及甲状腺激素水平的对照研究[J]. *当代医学(Contemporary Medicine)*, 2021, 27(19): 26-28.
- [37] Łojko D, Rybakowski JK. L-thyroxine augmentation of serotonergic antidepressants in female patients with refractory depression[J]. *J Affect Disord*, 2007, 103(1-3): 253-256.
- [38] 秦杨, 李从阳, 郁可, 等. 甲状腺素或文拉发辛联合帕罗西汀治疗难治性抑郁的对照研究[J]. *实用医学杂志(The Journal of Practical Medicine)*, 2011, 27(3): 495-497.
- [39] McNamara RK, Strimpfel J, Jandacek R, *et al*. Detection and treatment of long-chain omega-3 fatty acid deficiency in adolescents with SSRI-resistant major depressive disorder[J]. *PharmaNutrition*, 2014, 2(2): 38-46.
- [40] 周恩奇, 王培琳, 孙思琦, 等. ω -3 多不饱和脂肪酸抗抑郁作用及机制的研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志(Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases)*, 2021, 47(3): 182-185.
- [41] Krawczyk K, Rybakowski J. [Augmentation of antidepressants with unsaturated fatty acids omega-3 in drug-resistant depression] [J]. *Psychiatr Pol*, 2012, 46(4): 585-598.
- [42] Jahangard L, Sadeghi A, Ahmadpanah M, *et al*. Influence of adjuvant omega-3-polyunsaturated fatty acids on depression, sleep, and emotion regulation among outpatients with major depressive disorders—Results from a double-blind, randomized and placebo-controlled clinical trial[J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 107: 48-56.
- [43] Miyaoka T, Kanayama M, Wake R, *et al*. Clostridium butyricum MIYAIRI 588 as adjunctive therapy for treatment-resistant major depressive disorder: a prospective open-label trial[J]. *Clin Neuropsychopharmacol*, 2018, 41(5): 151-155.

Research progress in applications of selective serotonin reuptake inhibitors combined with other medicines in treatment-resistant depression

WU Xiao-ling^{1,2,3}, WANG Sen-yan^{1,2,3}, ZHAO Si-jun⁴, QIN Xue-mei^{1,2,3}, LIU Xiao-jie^{1,2,3}

(1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, 2. Key Laboratory of Chemical Biology and Molecular Engineering of Ministry of Education, 3. Key Laboratory of Effective Substances Research and Utilization in Traditional Chinese Medicine of Shanxi Province, Shanxi University, Taiyuan 030006, China; 4. Shanxi Institute for Food and Drug Control, Taiyuan 030012, China)

Abstract: Treatment-resistant depression (TRD) is a major depressive disorder that is often associated with more severe clinical symptoms, higher disability, and suicide risk than depression. Antidepressant drugs are most often used for treating TRD in clinic, among which selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) have been mentioned as the first choice for the treatment of TRD in guidelines in many countries. However, due to the complex etiology and pathogenesis of TRD and numerous risk factors, the therapeutic effects of single drugs are far from satisfactory. Combined therapies exhibit synergistic effects, but reduce drug resistance, which have become the most important and effective strategy for TRD treatment in clinic. This paper reviews the available medication regimens and clinical efficacies of drug combination with SSRIs in treating TRD by focusing on the combination of SSRIs with chemical medicines, traditional Chinese medicines, and with other synergists so as to provide data for the selection of clinical treatment regimens for TRD and shed light on the internal mechanism of combating depression.

Key words: treatment-resistant depression; selective serotonin reuptake inhibitors; combination medication; synergetic effect

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (82274360); Research Project Supported by Shanxi Scholarship Council of China (2022-026); and Innovation Project of Postgraduate Education of Shanxi Province (2022Y160)

Corresponding author: LIU Xiao-jie, E-mail: liuxiaojie@sxu.edu.cn

(收稿日期: 2022-05-26 接受日期: 2022-10-16)

(本文编辑: 赵楠)

文献类型标志符号含义及统计表的书写原则

1. 文献类型标志如下:普通图书 M, 会议录 C, 汇编 G, 报纸 N, 期刊 J, 学位论文 D, 报告 R, 标准 S, 专利 P, 数据库 DB, 计算机程序 CP, 电子公告 EB。会议录包括座谈会、研讨会、学术年会等会议的文集;汇编包括多著者或个人著者的论文集,也可标注为 M。电子文献载体类型标志如下:磁带 MT, 磁盘 DK, 光盘 CD, 联机网络 OL。

2. 统计表内不应空格,若使用符号表示“未测”或“未做”,可用“…”或“ND”表示;如果表示“未测到”或数值小于有效数字,可用“-”或“0.0”“0.00”(据有效数字位数而定)。