

抑郁症临床亚型相关研究综述

余 青

西南大学心理学部, 重庆

收稿日期: 2025年11月14日; 录用日期: 2026年1月7日; 发布日期: 2026年1月15日

摘 要

抑郁症是一种高度异质性疾病, 具有高发病率和高复发率等特点。抑郁症患者的症状特征、临床轨迹和治疗结果因人而异, 表明存在不同的临床亚型。近年来, 越来越多的研究尝试通过识别临床亚型, 以提高抑郁症的诊断同质性并推动精准治疗的发展。文章总结了常用的抑郁症临床分型的方案, 探讨分型面临的挑战和未来的方向。在今后的研究中, 通过设计标准化的研究方案、比较不同亚型之间潜在的生物标志物的差异, 将有助于更好地理解潜在的疾病机制、预测预后以及制定个体化精准治疗策略。未来应在大样本、多模态的研究框架下, 结合遗传学、神经影像与机器学习方法, 建立精准的抑郁症亚型划分体系。

关键词

抑郁症, 临床亚, 异质性, 生物标记, 数据驱动

A Review of Related Research on Clinical Subtypes of Depression

Qing Yu

Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing

Received: November 14, 2025; accepted: January 7, 2026; published: January 15, 2026

Abstract

Depression is a highly heterogeneous disorder characterized by high prevalence and recurrence rates. The symptom profiles, clinical trajectories, and treatment outcomes of patients with depression vary substantially among individuals, suggesting the existence of distinct clinical subtypes. In recent years, increasing efforts have been made to identify these subtypes to enhance diagnostic homogeneity and advance precision treatment. This paper summarizes the commonly used clinical

classification schemes for depression, discusses the challenges faced in subtype identification, and outlines potential future directions. In future research, the design of standardized study protocols and the comparison of potential biological markers across subtypes will facilitate a better understanding of underlying disease mechanisms, improve prognostic prediction, and guide the development of individualized and precise therapeutic strategies. Future studies should adopt large-sample, multimodal research frameworks integrating genetics, neuroimaging, and machine learning approaches to establish a biologically informed and precise classification system for depressive disorders.

Keywords

Depression, Clinical Subtypes, Heterogeneity, Biomarkers, Data-Driven Approaches

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

抑郁症是目前全球卫生保健系统面临的最具有挑战性的问题之一，对社会造成了严重的经济负担。抑郁症终身患病率约为 16%，目前其发病机制尚不明确，具有发病率高、病死率高、致残率高和复发率高等特点[1]。抑郁症的典型特征是悲伤、失去兴趣或快乐、内疚感或自我价值感低、睡眠或食欲紊乱、疲劳感和注意力不集中[2]。同时，抑郁症也是一种高度异质性综合征，由不同的遗传和神经生理学机制驱动，导致患者的症状特征、临床轨迹和治疗结果不同，并且可能有不同的生物失调或干扰[3]-[7]。例如，有两名 MDD 患者都符合抑郁症的诊断标准，但没有重叠的临床症状[8]。此外，越来越多的证据表明，重度抑郁症的不同症状与不同的神经回路有关，如重度抑郁症患者的快感缺乏症和焦虑症[9] [10]。抑郁症的病因和症状显示出高度的异质性，这为临床诊断和治疗带来了巨大的挑战。如何对抑郁症进行分型，以实现未来的个体化精准诊疗，是抑郁症领域亟需解决的难题之一。

当前对于抑郁症的诊断主要依靠临床症状和体征进行判别，忽视了疾病异质性以及共病现象，也缺乏客观的生物学标记，这导致了对抑郁症异质性的潜在神经生物学基础在很大程度仍不清楚。因此，考虑到抑郁症的高度异质性，基于客观生物学指标、症状等方面进行分型，对于抑郁症临床诊治具有重要意义。

然而，尽管有许多研究以不同的方式研究抑郁症的亚型，但目前抑郁症的分型尚未达成共识。本文系统总结了常用的抑郁症临床分型方案，通过分析不同的分型方案，以及各种亚型的进展情况，致力于探讨抑郁症分型面临的挑战和未来的方向，对后续抑郁症亚型的研究具有重要意义。

2. 基于单一变量的抑郁症亚型

在抑郁症分型的研究中，定义抑郁症亚型和分析诊断异质性的早期工作倾向于对具有不同共现症状模式的患者进行亚组，然后测试这些亚组的神经生物学相关性，这些相关性可能用作辅助诊断或预测治疗的潜在生物标志物结果[11] [12]。

2.1. 基于临床症状特征的亚型

就症状而言，可以将抑郁症分成四种主要症状亚型，分别为忧郁症、精神病性抑郁症、非典型抑郁

症和焦虑性抑郁症[11]。忧郁症(Melancholia)的特征是广泛存在的快感缺失和精神运动发育迟缓,是一种可被视为独特的抑郁症实体的综合征[13]。研究发现神经生物学改变在忧郁亚型中更为明显[14]-[16],且忧郁症患者与非忧郁症患者在治疗结果上有所不同[13] [17]。因此,在 DSM-5 诊断标准中,重度抑郁症的具体指标之一就是忧郁症亚型。在 DSM-5 中,精神病性抑郁症(Psychotic depression),仍然是重度抑郁症的一个亚型,而不是一种单独的疾病[18]。精神病性抑郁症的核心特征是除抑郁症状外还存在妄想和/或幻觉,其中典型病例表现出严重的快感缺乏、兴趣丧失、精神运动迟缓,并受到幻觉/妄想的折磨,而这些幻觉/妄想的典型主题是无价值、内疚、疾病或即将发生的灾难[19]。非典型抑郁症(Atypical depression)的主要标准是情绪反应性与以下两种或多种继发症状相结合:体重增加或食欲增加、嗜睡和长期容易遭受排斥[11]。非典型抑郁症患者通常会出现心境恶劣、药物滥用、反社会人格障碍、恐慌症和社交恐惧症[20]。焦虑性抑郁症(Anxious depression)是指抑郁发作的同时伴有显著的紧张、内心不安、恐慌、时常担心会发生不好的事情,一般被认为是具有高度焦虑症状的重度抑郁症。Lin 认为焦虑抑郁症是抑郁症的一种更复杂的表现[21]。以往研究发现焦虑抑郁症患者更有可能出现忧郁特征、年龄更大、抑郁更严重、自杀风险更大、疼痛更严重、生活质量更差以及功能障碍更严重[21]-[25]。

2.2. 基于发作时间的亚型

就发作时间而言,抑郁症的亚型可以分为早发性抑郁症和晚发性抑郁症以及季节性情感障碍,这主要根据抑郁症发作的具体时间来定义[11]。早发性抑郁症(Early onset depression)是指首次发作发生在 18 岁之前[26]。晚发性抑郁症(late onset depression)是指首次发作发生在 45 至 65 岁之间[27]。Korten 等人研究发现晚发性抑郁症通常更早发作,症状持续时间更长,且具有更高的个人脆弱性[28]。此外,在较高的发病年龄中,悲伤感、注意力不集中、自杀意念和严重的自杀企图相对较少出现,而食欲下降或体重减轻在较高的发病年龄中更为明显[28]。在 DSM-IV 中,季节性情感障碍(Seasonal affective disorder)被视为具有季节性模式的抑郁症,其特点是抑郁发作与一年中特定时间之间存在规律的时间关系[29]。季节性情感障碍患者一般在冬季会出现一些非典型症状,例如嗜睡、食欲增加、暴饮暴食和体重增加、偏爱碳水化合物食物、精力极度丧失以及社交活动丧失[30]。相比于男性而言,女性更容易受到季节性情感障碍的影响,并且在年轻人中也普遍[31]。

2.3. 基于特定病因的亚型

此外,不同学者就不同的变量如性别、病程、严重程度等对抑郁症进行分型和研究,Harald 等人提出了 15 种常见的抑郁亚型,基本可以归为以下 5 大类:(1) 基于症状的抑郁亚型,(2) 基于病因的抑郁症,(3) 基于发病时间的亚型,以及(4) 女性抑郁症作为基于性别的亚型,以及(5) 难治性抑郁症(TRD),这五个类别之间没有绝对的界限,相互之间存在大量重叠[11]。Nguyen [32]等人根据抑郁症的主要临床特征,在 8 个比较维度中定义了 16 个 MD 亚型,分别是:(1) 基于嗜睡和体重增加的躯体性症状,分为有或没有非典型样特征的抑郁症;(2) 依据严重程度不同分为轻度、中度和重度抑郁症;(3) 患有或不患有焦虑症共病的抑郁症;(4) 基于首次发作时间分为早发型(≤ 30 岁)与晚发型(≥ 44 岁)抑郁症;(5) 根据自我报告的发作次数分为复发性与单次抑郁症;(6) 根据最近或在最严重的发作期间有或没有自杀念头或自残分为有自杀意念的抑郁症和没有自杀意念的抑郁症;(7) 根据是否有损伤分为轻度、中度、重度损伤抑郁症;(8) 与分娩有关的产后抑郁症。

然而,随着对抑郁症复杂临床表现认识的深入,单一因素分型方案的局限性日益凸显。研究者们逐渐认识到,单一因素不足以作为具有复杂临床表现的抑郁症的分型方案。因此,研究重心已转向探索更具整合性与解释力的新分型方法。

3. 基于数据驱动的抑郁症亚型

人群异质性使重度抑郁症(MDD)的研究变得复杂,这促使人们通过数据驱动的计算方法来识别数据模式来寻找更同质的亚型。此外,生物学差异数据可以在识别临床上有用的亚型方面发挥重要作用。近年来,不同的学者使用不可知的、数据驱动的方法来识别抑郁症亚型。具体见表1。

Table 1. Studies using data-driven approaches to identify depression subtypes

表 1. 使用数据驱动方法来识别抑郁症亚型的部分研究

研究	患者数(例)	统计方法	亚型
Drysdale [9] (2017)	220	典型回归 层次聚类	1. 快感缺失相关连接性低, 焦虑相关连接性高额杏仁核连通性降低, 焦虑程度高; 对 rTMS 的反应最高 2. 快感缺乏相关连接性低, 焦虑相关连接性低总 HAMD 得分最低 3. 快感缺乏相关连接性高, 焦虑相关连接性低丘脑和额纹状体网络连接过度, 快感缺乏/精神运动迟缓增加 4. 快感缺失相关连接性高 - 焦虑相关连接性高额杏仁核的连接性大幅减少, 高度焦虑; 丘脑和额纹状体网络连接过度, 快感缺乏/精神运动迟缓增加 HAMD 总分 1、3 和 4 之间无差异
Price [33] (2017)	80	组迭代多模型估计	1. 亚型 A: 表现出连接 DMN 两个中心的定向通路 2. 亚型 B: 表现出“非典型”连接模式, 其中 DMN 内的连接明显缺乏, 而 dACC 驱动的路径更为突出
Ballard [34] (2018)	128	生长混合模型	1. 无反应者: 自杀意念较高, 对氯胺酮几乎没有反应 2. 反应者: 自杀意念中等, 对氯胺酮有显著反应 3. 缓解者: 自杀意念水平适中, 服用氯胺酮后两天自杀意念完全缓解
Maglanoc [35] (2019)	605	高维数据驱动聚类	1. 高度无法放松, 症状网络更多地受到厌恶、无价值、失去兴趣的感觉的影响 2. 高度担心最坏情况发生, 高度症状网络更多地受到悲伤、内疚的影响、疲劳 3. 高内疚感, 症状网络更多地受到疲劳、精力损失和愉悦感的影响 4. 总体症状最低, 睡眠模式变化较大 5. 症状较低
Tokuda [36] (2018)	67	多重共聚类方法	1. FC 分数高; 初始抑郁程度较低、治疗反应不佳、儿童虐待评分较高 2. FC 评分中等; 初始抑郁度低, 儿童虐待分数低 3. FC 分数低; 高初始抑郁症、良好的治疗反应、高儿童虐待分数
Wang [10] (2021)	115	正则化典型 相关分析 K 均值聚类	1. 以失眠为主的亚型 1, 其特征是腹侧注意力网络内的异常过度连接和睡眠维持性失眠 2. 以快感缺失为主的亚型 2。其特征是皮质下和背侧注意网络连接异常低下, 以及明显的快感缺失症状
Sun [37] (2023)	1148	规范模型 无监督聚类算法	1. 亚型 1 表现出严重偏差, 默认模式、边缘和皮质下区域存在正偏差, 感觉运动和注意力区域存在负偏差 2. 亚型 2 表现出中等但相反的偏差模式
D. Chen [38] (2023)	1789	贝叶斯理论的疾病 进展模型	1. “前扣带皮层主导”亚型的自杀风险症状 2. “额叶主导”亚型的低动机症状(例如工作兴趣) 3. “海马主导”亚型的躯体焦虑症状
X. Chen [39] (2023)	805	多视图聚类框架	1. FC 显著增加 2. FC 显著减少

总体而言, 不断努力整合新型数据和开发新的数据驱动方法为抑郁症亚型识别和验证带来了巨大希

望。例如, Drysdale 等人研究开发了一种定义抑郁症亚型的方法, 即通过根据静息状态网络中异常功能连接的独特全脑模式对受试者进行聚类, 并在大规模多站点数据集中进行测试。研究分析揭示了四种生物型, 它们是由额纹状体和边缘网络功能失调连接的同质模式定义的, 并且可以在个体受试者中以高灵敏度和特异性进行诊断[9]。Chen 等人研究利用数千例脑结构影像数据, 首次定义了三种不同的脑萎缩轨迹的抑郁症亚型, 伴随着不同的临床症状和遗传表达基础, 为后续抑郁症的自杀风险预警和个体化精准治疗提供了新的思路[38]。Sun 等人的研究基于多中心静息态功能磁共振影像数据集, 定量揭示了儿童青少年到老年期抑郁症患者脑功能网络异常的个体差异, 并识别了两种具有不同脑异常模式和临床表现的神经生物学亚型[37]。此外, 一项研究针对 12~18 岁青少年抑郁症(AMDD)的高异质性与治疗抵抗问题, 整合形态计量相似性网络(MSN)与空间转录组学, 旨在识别神经生物学亚型并解析其分子机制; 结果发现 AMDD 存在两个临床与神经机制迥异的亚型, 为精准诊疗提供新框架[40]。这些研究结果加深了我们对抑郁症患者临床表现异质性神经机制的理解, 对于患者特异性的神经生物学分类诊断、抗抑郁药物治疗策略选择、神经调控治疗个体化方案优化等抑郁症诊疗的临床问题具有重要价值。

4. 不同分型策略的优缺点比较及适用场景

基于单一特征进行抑郁症分型, 主要是根据临床特征如发病症状、发病严重程度、发作时间以及人口统计学信息如性别、年龄等进行划分。这与现有诊断体系(如 ICD/DSM-5)对接顺畅, 便于临床沟通。并且研究变量相对较少, 采集成本低, 适合样本受限或纵向随访研究。但忽略了抑郁症的异质性, 分型指标间常高度相关, 维度独立性差, 解释率有限。众多研究通过行为实验、生理技术、神经影像技术, 获得了丰富的行为、分子生物学和神经影像学的的数据, 这些数据形成了一组复杂的多维数据。这类多维数据不仅反映了抑郁症成因的复杂性, 而且表明各层面的影响因素都值得被重视。因此, 数据驱动的分型方法通过统合患者量表结果、行为数据、生理数据以及神经影像学数据, 客观地揭示数据集之中有效的临床表现模式, 进而鉴别健康群体和抑郁群体、评估药物和干预的疗效等, 也可以预测罹患病的风险。同时, 其结果能为后续治疗和更深入的病理研究提供参考, 促进研究者对抑郁症病理理论的建立与更新, 适合应用于大型队列、精准医学项目等。然而, 数据分型方法生成的维度或簇往往缺乏直观语义, 临床解释与落地难, 并且需要大样本、多中心、异质数据, 测量与计算成本高, 过拟合风险大。

5. 数据驱动面临的挑战和未来方向

在数据驱动计算方法中, 聚类分析方法是一种有潜力的抑郁症分型方法, 然而, 由于多项聚类分析的研究纳入的抑郁症患者在年龄、病程、严重程度等上存在差异, 因而可能会导致不同聚类方法分析的抑郁症亚型结果难以复制和比较。目前, 聚类分析的结果多受纳入分析的变量、聚类方法和聚类数量的影响。因此, 在未来的研究中, 首先应该选择对抑郁症分型至关重要的临床变量; 其次, 分型采用的潜在生物标志物指标稳定性不足, HAP、炎症、影像学指标等虽然显示差异, 但跨研究重复性不高; 最后, 对于聚类结果, 需要在独立样本中验证结果的稳定性。此外目前, 研究者为了文章的发表, 多半会选择性地报告了预测效力高的模型, 数据驱动计算方法的预测正确率存在被高估的风险, 这也需引起研究者的重视。同时, 根据数据驱动分型所得到的维度或因子通常不易被解释, 测量过程需要较大的工作量, 这是该方法不能较好应用于研究和临床领域的重要原因。

在未来, 亚型的识别研究可结合行为实验数据、基因组学、转录组、代谢组及影像数据, 建立跨层次的亚型模型, 从而实现抑郁症从“症状诊断”向“精准分类”的转变。研究者还需要根据分型得出的结果, 整合已有知识经验, 分析分型产生的原因及各种分型的准确率, 深入认识抑郁症的发病机制及核心特征, 为抑郁症的预防和治疗提供理论指导。当然, 研究者还可以基于更成熟合适的算法, 如深度学

习、强化学习等,对抑郁症的病理机制进行更好地拟合或建构,为抑郁症的预防和诊疗提供精准的方案。此外,当我们通过聚类分析在基线时确定了患者的亚型,还应该通过纵向随访的数据比较不同抑郁症亚型之间随时间推移的疾病进展情况,通过追踪不同亚型的病程演变来揭示症状与生物学变化的动态关系。

6. 结论和意义

尽管抑郁症患者个体间存在显著的异质性,但可以根据临床症状、生物学差异等对患者进行分型。通过数据驱动的方法对抑郁症进行分型,是目前识别抑郁症临床亚型的一种很有潜力的方法,为后续个体化精准治疗提供了新的思路。

抑郁症是一种复杂的疾病,成功的分型对临床医生和研究人员具有重要的实际意义。清楚每个抑郁症患者的亚型可以使临床医生能够准确地估计患者的治疗方案,提供更优化的治疗策略选择。同时,研究不同亚型的抑郁症患者有助于深入了解病因和病理生理学,未来的临床试验也可以通过亚组分析来研究干预措施对每个亚型的影响,为个体化精准治疗方法提供依据。

参考文献

- [1] Leone, M., Kuja-Halkola, R., Leval, A., D'Onofrio, B.M., Larsson, H., Lichtenstein, P., *et al.* (2021) Association of Youth Depression with Subsequent Somatic Diseases and Premature Death. *JAMA Psychiatry*, **78**, 302-310. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3786>
- [2] World Health Organization (2008) The Global Burden of Disease. WHO. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254610/W?sequence=1>
- [3] Hasler, G. (2010) Pathophysiology of Depression: Do We Have Any Solid Evidence of Interest to Clinicians? *World Psychiatry*, **9**, 155-161. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2010.tb00298.x>
- [4] Krishnan, V. and Nestler, E.J. (2008) The Molecular Neurobiology of Depression. *Nature*, **455**, 894-902. <https://doi.org/10.1038/nature07455>
- [5] Milaneschi, Y., Lamers, F., Peyrot, W.J., Abdellaoui, A., Willemsen, G., Hottenga, J., *et al.* (2015) Polygenic Dissection of Major Depression Clinical Heterogeneity. *Molecular Psychiatry*, **21**, 516-522. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.86>
- [6] Ozomaro, U., Wahlestedt, C. and Nemeroff, C.B. (2013) Personalized Medicine in Psychiatry: Problems and Promises. *BMC Medicine*, **11**, Article No. 132. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-132>
- [7] Simon, G.E. and Perlis, R.H. (2010) Personalized Medicine for Depression: Can We Match Patients with Treatments? *American Journal of Psychiatry*, **167**, 1445-1455. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09111680>
- [8] American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. American Psychiatric Association.
- [9] Drysdale, A.T., Grosenick, L., Downar, J., Dunlop, K., Mansouri, F., Meng, Y., *et al.* (2016) Resting-State Connectivity Biomarkers Define Neurophysiological Subtypes of Depression. *Nature Medicine*, **23**, 28-38. <https://doi.org/10.1038/nm.4246>
- [10] Wang, Y., Tang, S., Zhang, L., Bu, X., Lu, L., Li, H., *et al.* (2021) Data-Driven Clustering Differentiates Subtypes of Major Depressive Disorder with Distinct Brain Connectivity and Symptom Features. *The British Journal of Psychiatry*, **219**, 606-613. <https://doi.org/10.1192/bjp.2021.103>
- [11] Harald, B. and Gordon, P. (2012) Meta-Review of Depressive Subtyping Models. *Journal of Affective Disorders*, **139**, 126-140. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.07.015>
- [12] Lichtenberg, P. and Belmaker, R.H. (2010) Subtyping Major Depressive Disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*, **79**, 131-135. <https://doi.org/10.1159/000286957>
- [13] Parker, G., Fink, M., Shorter, E., Taylor, M.A., Akiskal, H., Berrios, G., *et al.* (2010) Issues for DSM-5: Whither Melancholia? The Case for Its Classification as a Distinct Mood Disorder. *American Journal of Psychiatry*, **167**, 745-747. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101525>
- [14] Bracht, T., Horn, H., Strik, W., Federspiel, A., Schnell, S., Höfle, O., *et al.* (2014) White Matter Microstructure Alterations of the Medial Forebrain Bundle in Melancholic Depression. *Journal of Affective Disorders*, **155**, 186-193. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.048>
- [15] Denier, N., Walther, S., Schneider, C., Federspiel, A., Wiest, R. and Bracht, T. (2020) Reduced Tract Length of the Medial Forebrain Bundle and the Anterior Thalamic Radiation in Bipolar Disorder with Melancholic Depression. *Journal*

- of *Affective Disorders*, **274**, 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.008>
- [16] Pizzagalli, D.A., Oakes, T.R., Fox, A.S., Chung, M.K., Larson, C.L., Abercrombie, H.C., *et al.* (2003) Functional but Not Structural Subgenual Prefrontal Cortex Abnormalities in Melancholia. *Molecular Psychiatry*, **9**, 393-405. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001469>
 - [17] van Diermen, L., Vanmarcke, S., Walther, S., Moens, H., Veltman, E., Fransen, E., *et al.* (2019) Can Psychomotor Disturbance Predict ECT Outcome in Depression? *Journal of Psychiatric Research*, **117**, 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.07.009>
 - [18] Dubovsky, S.L., Ghosh, B.M., Serotte, J.C. and Cranwell, V. (2020) Psychotic Depression: Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment. *Psychotherapy and Psychosomatics*, **90**, 160-177. <https://doi.org/10.1159/000511348>
 - [19] Roat, D.B. (2009) Clinical Manual for Diagnosis and Treatment of Psychotic Depression. *Psychiatric Services*, **60**, 1144-1145. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.60.8.1144-a>
 - [20] Juruena, M.F. and Cleare, A.J. (2007) Overlap between Atypical Depression, Seasonal Affective Disorder and Chronic Fatigue Syndrome. *Brazilian Journal of Psychiatry*, **29**, s19-s26. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462007000500005>
 - [21] Lin, C., Wang, F., Lin, S., Chen, C. and Huang, C. (2014) A Comparison of Inpatients with Anxious Depression to Those with Nonanxious Depression. *Psychiatry Research*, **220**, 855-860. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.08.048>
 - [22] Fava, M., Alpert, J.E., Carmin, C.N., Wisniewski, S.R., Trivedi, M.H., Biggs, M.M., *et al.* (2004) Clinical Correlates and Symptom Patterns of Anxious Depression among Patients with Major Depressive Disorder in STAR*D. *Psychological Medicine*, **34**, 1299-1308. <https://doi.org/10.1017/s0033291704002612>
 - [23] Fava, M., Rush, A.J., Alpert, J.E., Carmin, C.N., Balasubramani, G., Wisniewski, S.R., *et al.* (2006) What Clinical and Symptom Features and Comorbid Disorders Characterize Outpatients with Anxious Major Depressive Disorder: A Replication and Extension. *The Canadian Journal of Psychiatry*, **51**, 823-835. <https://doi.org/10.1177/070674370605101304>
 - [24] Joffe, R.T., Bagby, R.M. and Levitt, A. (1993) Anxious and Nonanxious Depression. *The American Journal of Psychiatry*, **150**, 1257-1258.
 - [25] Wiethoff, K., Bauer, M., Baghai, T.C., Möller, H., Fisher, R., Hollinde, D., *et al.* (2010) Prevalence and Treatment Outcome in Anxious versus Nonanxious Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **71**, 1047-1054. <https://doi.org/10.4088/jcp.09m05650blu>
 - [26] Rush, A.J. (2007) The Varied Clinical Presentations of Major Depressive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **68**, 4-10.
 - [27] Panza, F., Frisardi, V., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A.M., Imbimbo, B.P., *et al.* (2010) Late-Life Depression, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: Possible Continuum? *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **18**, 98-116. <https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e3181b0fa13>
 - [28] Korten, N.C.M., Comijs, H.C., Lamers, F. and Penninx, B.W.J.H. (2012) Early and Late Onset Depression in Young and Middle Aged Adults: Differential Symptomatology, Characteristics and Risk Factors? *Journal of Affective Disorders*, **138**, 259-267. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.01.042>
 - [29] Howland, R.H. (2009) An Overview of Seasonal Affective Disorder and Its Treatment Options. *The Physician and Sportsmedicine*, **37**, 104-115. <https://doi.org/10.3810/psm.2009.12.1748>
 - [30] Rosenthal, N.E. (1984) Seasonal Affective Disorder: A Description of the Syndrome and Preliminary Findings with Light Therapy. *Archives of General Psychiatry*, **41**, 72-80. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1984.01790120076010>
 - [31] Magnusson, A. (2000) An Overview of Epidemiological Studies on Seasonal Affective Disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **101**, 176-184. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.101003176.x>
 - [32] Nguyen, T., Harder, A., Xiong, Y., Kowalec, K., Hägg, S., Cai, N., *et al.* (2022) Genetic Heterogeneity and Subtypes of Major Depression. *Molecular Psychiatry*, **27**, 1667-1675. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01413-6>
 - [33] Price, R.B., Gates, K., Kraynak, T.E., Thase, M.E. and Siegle, G.J. (2017) Data-Driven Subgroups in Depression Derived from Directed Functional Connectivity Paths at Rest. *Neuropsychopharmacology*, **42**, 2623-2632. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.97>
 - [34] Ballard, E.D., Yarrington, J.S., Farmer, C.A., Richards, E., Machado-Vieira, R., Kadriu, B., *et al.* (2018) Characterizing the Course of Suicidal Ideation Response to Ketamine. *Journal of Affective Disorders*, **241**, 86-93. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.077>
 - [35] Maglanoc, L.A., Landrø, N.I., Jonassen, R., Kaufmann, T., Córdova-Palomera, A., Hilland, E., *et al.* (2019) Data-Driven Clustering Reveals a Link between Symptoms and Functional Brain Connectivity in Depression. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, **4**, 16-26. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.05.005>
 - [36] Tokuda, T., Yoshimoto, J., Shimizu, Y., Okada, G., Takamura, M., Okamoto, Y., *et al.* (2018) Identification of Depression Subtypes and Relevant Brain Regions Using a Data-Driven Approach. *Scientific Reports*, **8**, Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32521-z>

-
- [37] Sun, X., Sun, J., Lu, X., Dong, Q., Zhang, L., Wang, W., *et al.* (2023) Mapping Neurophysiological Subtypes of Major Depressive Disorder Using Normative Models of the Functional Connectome. *Biological Psychiatry*, **94**, 936-947. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.05.021>
- [38] Chen, D., Wang, X., Voon, V., Jiang, Y., Lo, C.Z., Wang, L., *et al.* (2023) Neurophysiological Stratification of Major Depressive Disorder by Distinct Trajectories. *Nature Mental Health*, **1**, 863-875. <https://doi.org/10.1038/s44220-023-00139-4>
- [39] Chen, X., Dai, Z. and Lin, Y. (2023) Biotypes of Major Depressive Disorder Identified by a Multiview Clustering Framework. *Journal of Affective Disorders*, **329**, 257-272. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.02.118>
- [40] Wu, P., Kong, L., Zhou, Y., Deng, C., Wang, Z., Shen, Y., *et al.* (2025) Neurobiological Subtypes of Adolescent Depression: A Multimodal Integration of Morphometric Similarity Network and Spatial Transcriptomics. *Molecular Psychiatry*, **30**, 5448-5462. <https://doi.org/10.1038/s41380-025-03133-7>