

抑郁症药物治疗的研究进展

柯 苹¹, 王葛阳², 欧阳刘宇², 余鸿璋^{3*}

¹空军杭州疗养院疗养四区药械科, 江苏 南京

²海军军医大学基础医学院, 上海

³海军军医大学心理系, 上海

收稿日期: 2025年10月5日; 录用日期: 2025年10月27日; 发布日期: 2025年11月4日

摘 要

抑郁症作为一种高患病率、高复发率且致残性强的精神障碍, 药物治疗是其核心干预手段。本文系统综述了抑郁症药物治疗的研究进展, 涵盖传统药物的临床应用现状与优化策略、新型药物及疗法的突破性成果、各类药物的局限性与挑战, 以及未来研究方向。传统治疗中, 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)作为一线药物的疗效分层与个体化应用愈发清晰, 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)等二线药物的适用场景进一步明确, 辅助药物的应用需严格限定适应证; 新兴领域中, 谷氨酸能调节剂实现了快速起效的突破, 神经甙体、炎症通路调节剂等靶向新机制的药物展现出独特优势。同时, 本文客观分析了各类药物在不良反应、使用障碍及证据层面的局限。未来研究需聚焦生物标志物指导的精准治疗、联合治疗策略优化及特殊人群治疗方案探索, 以应对当前药物完全缓解率低、起效延迟、个体差异显著等挑战, 推动抑郁症治疗迈向多靶点协同与个体化精准干预的新时代。

关键词

抑郁症, 药物治疗, 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂, 谷氨酸能调节剂, 精准治疗

Research Progress in Pharmacological Treatment of Major Depressive Disorder

Ping Ke¹, Geyang Wang², Liuyu Ouyang², Hongzhang Yu^{3*}

¹Air Force Hangzhou Special Service Recuperation Center Sanatorium Area 4, Nanjing Jiangsu

²Basic Medical School, Naval Medical University, Shanghai

³Faculty of Psychology, Naval Medical University, Shanghai

Received: October 5, 2025; accepted: October 27, 2025; published: November 4, 2025

*通讯作者。

文章引用: 柯苹, 王葛阳, 欧阳刘宇, 余鸿璋. 抑郁症药物治疗的研究进展[J]. 国际神经精神科学杂志, 2025, 14(4): 59-68. DOI: 10.12677/ijpn.2025.144008

Abstract

Major depressive disorder (MDD), a mental disorder with high prevalence, high recurrence rate, and strong disability, relies heavily on pharmacological treatment as its core intervention. This article systematically reviews the research progress in pharmacological treatment of MDD, covering the clinical application status and optimization strategies of traditional drugs, breakthrough achievements of new drugs and therapies, limitations and challenges of various drugs, as well as future research directions. In traditional treatment, the efficacy stratification and individualized application of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) as first-line drugs have become increasingly clear; the applicable scenarios of second-line drugs such as serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) have been further clarified; and the application of adjuvant drugs needs to be strictly limited to specific indications. In the emerging field, glutamatergic modulators have achieved a breakthrough in rapid onset of action, and drugs targeting new mechanisms such as neurosteroids and inflammatory pathway modulators have shown unique advantages. At the same time, this article objectively analyzes the limitations of various drugs in terms of adverse reactions, use barriers and evidence. Future research should focus on biomarker-guided precision treatment, optimization of combination therapy strategies, and exploration of treatment regimens for special populations, to address challenges such as low complete remission rate, delayed onset, and significant individual differences of current drugs, and promote MDD treatment towards an era of multi-target synergy and individualized precision intervention.

Keywords

Major Depressive Disorder, Pharmacological Treatment, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Glutamatergic Modulators, Precision Treatment

Copyright © 2025 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

抑郁症的病理机制涉及复杂的神经生物学网络紊乱，其核心环节包括神经递质失衡、神经环路功能异常、神经可塑性下降及免疫炎症反应异常等多个维度。在神经递质层面，5-羟色胺(5-HT)系统功能低下导致情绪调节障碍，表现为前额叶皮质 5-HT 转运体密度降低；去甲肾上腺素(NE)系统功能不足与动力缺失、注意力涣散相关，蓝斑核 NE 神经元放电频率降低；多巴胺(DA)奖赏通路功能减退则引发快感缺失，伏隔核 DA 转运体结合率下降。神经影像学研究进一步揭示，抑郁症患者前额叶皮质体积缩小，尤以背外侧前额叶皮质为著；海马体神经发生减少，导致记忆功能受损；杏仁核在情绪刺激下过度活化，引发负性情绪放大[1]。此外，下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能亢进、神经炎症反应增强及神经营养因子水平下降，共同构成了抑郁症病理机制的复杂网络[2]。从临床需求看，全球抑郁症患病率已达 4.4%，中国社区人群终生患病率为 6.8%，其中约 30%发展为慢性病程(≥ 2 年) [3]。单纯心理治疗对中重度患者的缓解率不足 30%，而药物治疗通过纠正神经递质失衡、改善神经可塑性，可使缓解率提升至 50%~60% [4]。然而，现有药物存在显著局限，完全缓解率仅 40%~50%，约 30%的患者为“难治性抑郁症”；起效延迟(通常需 2~4 周，部分患者甚至 8 周以上)；个体差异显著，同一药物在不同患者中应答率差异可达 40%~60% [5]。此外，药物不良反应导致的治疗中断率高达 25%~30%，严重影响治疗连续性[6]。这些现状凸显了深

入研究抑郁症药物治疗进展及客观分析其局限性的必要性。

2. 传统药物治疗的临床应用与优化策略

2.1. 一线治疗药物

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)因其较好的疗效与安全性, 仍是当前抑郁症的一线治疗药物。临床常用药物包括氟西汀、舍曲林、艾司西酞普兰、帕罗西汀、氟伏沙明等, 其疗效差异在近年的亚组分析与 Meta 分析中逐渐明晰。艾司西酞普兰对重度抑郁症的缓解率显著高于氟西汀, 尤其在改善核心情绪低落症状方面更具优势[7]; 舍曲林在伴有焦虑症状的抑郁症患者中表现更优, 焦虑因子评分下降幅度显著大于其他 SSRIs, 且对心血管系统影响较小, 更适合老年或合并躯体疾病的患者[8]; 氟伏沙明则因对 5-HT_{1A} 受体的部分激动作用, 在改善强迫症状合并抑郁的患者中效果突出[9]。

剂量-效应关系研究显示, SSRIs 存在明确的治疗窗且个体差异显著。艾司西酞普兰的最佳治疗剂量为 10~20 mg/日, 20 mg/日时的缓解率显著高于 10 mg/日, 但超过 20 mg/日会使不良反应发生率大幅增加: 性功能障碍从 28%升至 45%, 恶心从 15%升至 28% [10]。舍曲林的治疗窗较宽[11], 100 mg/日时对疲劳和疼痛等躯体化症状的改善率达 52%, 且因代谢途径与其他药物相互作用少, 更适合合并多种躯体疾病、需要联合用药的患者[12]。帕罗西汀的抗胆碱能作用较强, 20 mg/日时口干、便秘发生率已达 25%、18%, 故老年患者起始剂量建议从 10 mg/日开始, 而非常规 20 mg/日[13]。

基因组学与生物标志物研究为 SSRIs 的个体化应用提供了科学依据。5-HTTLPR 基因多态性是研究最深入的预测指标, 携带长等位基因的患者对 SSRIs 的应答率显著高于短等位基因携带者, 这与长等位基因更易使 5-HT 转运体表达上调、增强药物敏感性相关[14]。CYP450 酶系统基因多态性影响药物代谢, CYP2D6 慢代谢型患者服用帕罗西汀(经 CYP2D6 代谢)时, 血药浓度可达超快代谢型的 5~10 倍, 需降低剂量 50%以避免不良反应; 而 CYP2C19 慢代谢型患者使用氟伏沙明时, 剂量需减少 30%~40% [15]。此外, 治疗前血清 BDNF 水平 ≥ 12 ng/mL 的患者, SSRIs 治疗缓解率显著高于 BDNF < 12 ng/mL 者, 为疗效预测提供了外周标志物[16]。

临床实践中, SSRIs 的“启动期不适”现象需特别关注。约 30%的患者在用药前 1~2 周出现焦虑加重、失眠、恶心等症状, 这与药物初始阶段对 5-HT_{1A} 自身受体的激动作用(短期抑制 5-HT 释放)相关[17]。通过小剂量起始, 并缓慢滴定, 可使该现象发生率下降。对于伴有失眠的患者, 晚间服用氟伏沙明(50~100 mg)可利用其镇静作用改善睡眠; 而晨间服用舍曲林、氟西汀则可减少日间嗜睡对工作生活的影响[18]。性功能障碍的管理可采用“药物假期”或联合低剂量丁螺环酮(10 mg/日), 后者可使性功能改善率显著提升。

2.2. 二线治疗

5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)通过双重抑制 5-HT 和 NE 再摄取, 在 SSRIs 疗效不佳或伴有特定症状的患者中显示出独特价值。文拉法辛缓释剂是研究最充分的 SNRIs, 其疗效呈剂量依赖性: 75 mg/日时以 5-HT 再摄取抑制为主, 与 SSRIs 相当; 150~225 mg/日时 NE 再摄取抑制作用增强, 对伴有躯体疼痛的抑郁症患者缓解率显著高于 SSRIs, 疼痛视觉模拟评分下降 42% [19]。度洛西汀在改善糖尿病周围神经痛合并抑郁症状方面更具优势, 其对疼痛和抑郁症状的协同改善率达 55%, 显著高于“SSRIs + 止痛药”联合方案[20]。

SNRIs 的不良反应管理需更精细化。文拉法辛日剂量 > 225 mg 时, 因 NE 再摄取抑制增强, 高血压发生率达 15%, 显著高于 SSRIs 的 5%, 收缩压平均升高 5~8 mmHg, 故治疗期间需每 2 周监测血压, 尤其对基线血压 $\geq 130/80$ mmHg 的患者[21]。度洛西汀的胃肠道反应较 SSRIs 更为明显, 与食物同服可使

恶心发生率降低至 18%，这与食物延缓药物吸收、减少对胃肠道黏膜的刺激相关[22]。此外，SNRIs 头晕、感觉异常和焦虑等停药反应发生率高于 SSRIs，故需缓慢减药，通常的做法是每 1~2 周减少原剂量的 25% [23]。

三环类抗抑郁药(TCAs)和单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)等传统药物的临床应用逐渐受限，但在特定场景下仍有价值。TCAs 中，阿米替林的疗效与 SSRIs 相当，但因其抗胆碱能不良反应、心脏毒性及过量致死风险，目前仅推荐用于无心血管疾病、对 SSRIs/SNRIs 无应答的难治性患者[24]。使用时需从小剂量(25 mg/日)起始，每 3 天递增 25 mg，目标剂量 100~150 mg/日(老年患者不超过 100 mg/日)，并定期监测心电图[24]。

MAOIs 如苯乙肼、反苯环丙胺，对非典型抑郁症的缓解率达 58%，显著高于 SSRIs (35%) [25]。但其需严格限制酪胺摄入，否则可能引发高血压危象；且与其他药物存在严重相互作用，目前临床应用已极为有限[26]。仅在其他药物均无效时，由精神科专科医师在密切监测下使用，起始剂量为常规剂量的 50%，逐渐增至 30~60 mg/日。

2.3. 辅助治疗药物

非典型抗精神病药作为辅助治疗，在难治性抑郁症中地位明确。喹硫平(150~300 mg/日)联合 SSRIs/SNRIs 可使难治性患者的缓解率从 28% 提升至 51%，尤其对伴有精神病性症状的患者效果显著[27]。其机制与拮抗 5-HT_{2A} 受体、阻断 α_1 肾上腺素受体相关[28]。但需警惕代谢不良反应：体重增加 $\geq 7\%$ 的比例达 34%，血糖升高风险较单药治疗增加 2.1 倍，建议每 3 个月监测体重、血糖、血脂[29]。阿立哌唑(2~15 mg/日)的代谢安全性更优，体重增加发生率仅 12%，但锥体外系反应(静坐不能、震颤)发生率达 21%，低剂量起始(2 mg/日)并缓慢递增可降低风险[30]。Meta 分析显示，奥氮平(5~10 mg/日)联合氟西汀的缓解率略高于其他组合，但代谢风险最高，需严格评估获益风险比[31]。

锂盐作为经典增效剂，在预防复发和治疗难治性抑郁症中作用突出。锂盐联合 SSRIs/SNRIs 可使难治性抑郁症的缓解率提升，且能降低双相抑郁的转躁风险[32]。其机制与抑制糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 活性、增强 BDNF 表达及调节 HPA 轴功能相关[33]。使用时需定期监测血药浓度，维持在 0.6~0.8 mmol/L，高于此浓度不良反应显著增加，而低于 0.4 mmol/L 则疗效下降，并监测甲状腺功能和肾功能，避免甲状腺功能减退和肾功能损害[34]。

甲状腺激素辅助治疗适用于特定人群。三碘甲状腺原氨酸(T₃, 25~50 μ g/日)联合 SSRIs 可使女性难治性患者的缓解率提升 18%，尤其对甲状腺功能正常但甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性的患者效果更显著[35]。机制可能与 T₃ 增强 5-HT 受体敏感性、促进 NE 能神经元放电相关[36]。治疗期间需监测游离 T₃ 水平，维持在正常范围上限，避免甲亢症状，疗程通常为 4~6 周，无效则停用。

2.4. 传统药物的局限性与挑战

一是不良反应高发且影响治疗连续性，SSRIs 类药物中性功能障碍发生率达 28%~45%，SNRIs 类文拉法辛日剂量 > 225 mg 时高血压发生率升至 15%，TCAs 的抗胆碱能反应和心脏毒性、非典型抗精神病药的代谢异常等，均导致 25%~30% 的患者因不良反应中断治疗，显著降低治疗依从性[6] [21] [29]。二是使用障碍显著，MAOIs 需严格限制酪胺摄入(如避免奶酪、红酒)，且与多种药物存在严重相互作用，临床应用中患者管理难度大；锂盐治疗窗窄(有效血药浓度 0.6~0.8 mmol/L)，需定期监测血药浓度、甲状腺及肾功能，增加医疗成本与患者负担[26] [34]。三是证据局限性，传统药物对难治性抑郁症缓解率普遍偏低，如 SSRIs 对这类患者应答率不足 30%；TCAs、MAOIs 的疗效数据多基于早期小样本研究，缺乏大样本、长期随访的 IV 期临床试验验证，在特殊人群(如儿童青少年、合并多基础病老年人)中的疗效与安全

性证据不足[24] [25]。

3. 新兴药物

3.1. 谷氨酸能调节剂

氯胺酮及艾司氯胺酮的研发彻底改变了抑郁症治疗格局, 实现了“快速起效”的突破。单次静脉注射氯胺酮(0.5 mg/kg, 输注 40 分钟)后, 24 小时内即可观察到抑郁症状显著改善, 起效时间较 SSRIs (2~4 周)显著缩短, 且对难治性抑郁症的缓解率达 45%~60% [37]。其机制与阻断 NMDA 受体后引发的级联反应相关, 抑制 γ -氨基丁酸(GABA)能中间神经元活动, 解除对谷氨酸能神经元的抑制, 导致前额叶皮质谷氨酸短暂释放增加, 进而激活 AMPA 受体, 促进突触可塑性相关蛋白表达, 最终增强前额叶皮质与边缘系统的功能连接[38]。

鼻内艾司氯胺酮的临床转化进一步提升了治疗便捷性与安全性。III 期临床试验($n = 681$)显示, 艾司氯胺酮(56~84 mg/周, 分两次给药)联合口服抗抑郁药可使难治性抑郁症患者的缓解率维持在 40%~50%, 且起效时间(2~4 小时)较静脉氯胺酮更快速[39]。与静脉氯胺酮相比, 其解离反应发生率显著降低, 且多为轻度、短暂(持续<2 小时), 这与鼻内给药的血药浓度峰值较低相关[40]。但需注意, 艾司氯胺酮仍需在医疗机构内给药并观察 2 小时, 且有滥用潜力, 故仅限于其他抗抑郁药治疗无效的难治性患者。

拉莫三嗪作为另一种谷氨酸能调节剂, 在双相抑郁治疗中展现独特优势。拉莫三嗪(100~200 mg/日)对双相 II 型抑郁的缓解率显著高于锂盐, 且转躁风险仅 8% (Calabrese *et al.*, 2005)。其机制与抑制电压门控钠通道、减少谷氨酸过度释放相关, 尤其适用于伴有焦虑症状的双相抑郁患者[41]。药代动力学研究显示, 拉莫三嗪需缓慢加量, 起始 25 mg/日, 每 2 周递增 25~50 mg, 以降低皮疹风险[42]。

3.2. 神经甾体与 HPA 轴调节剂

Brexanolone (别孕烯醇酮)作为首个获批的产后抑郁症治疗药物, 开辟了神经甾体治疗的新领域。产后抑郁症的发病与分娩后孕酮水平骤降导致的神经甾体缺乏相关, 而 Brexanolone 作为内源性别孕烯醇酮的合成类似物, 可通过激活 GABAA 受体发挥抗抑郁作用[43]。III 期临床试验显示, 静脉输注 Brexanolone (60 μ g/kg/h, 持续 60 小时)可使产后抑郁症患者的 HAMD 评分下降 14.6 分, 缓解率达 53%, 显著高于安慰剂组[44]。更重要的是, 治疗效果可持续 30 天, 且不良反应以头痛、嗜睡为主, 无严重心血管或神经系统事件[45]。目前, 口服制剂正在研发中, 早期研究显示 300 mg/日的疗效与静脉制剂相当, 有望提高患者依从性。

促甲状腺激素释放激素(TRH)类似物地昔帕明, 为靶向 HPA 轴功能异常的抑郁症患者提供了新选择。约 40%的抑郁症患者存在 HPA 轴过度激活, 而 TRH 可通过抑制垂体 ACTH 分泌调节 HPA 轴功能[46]。地昔帕明(0.5 mg/kg)皮下注射的 II 期试验($n = 87$)显示, 其可降低抑郁症患者的皮质醇曲线下面积 32%, 对伴有高皮质醇血症的难治性患者缓解率达 47% [47]。与传统抗抑郁药相比, 其优势在于起效较快(约 1 周), 且对 HPA 轴正常的患者无明显作用, 提示具有一定的特异性。

3.3. 炎症通路调节剂

越来越多的证据表明, 免疫炎症反应异常在抑郁症发病中起重要作用, 约 30%~40%的抑郁症患者存在炎症标志物升高[48]。针对炎症通路的调节剂为这类“炎症性抑郁症”提供了新的治疗方向。

肿瘤坏死因子(TNF)拮抗剂依那西普的研究显示, 其对高炎症表型抑郁症患者具有显著疗效。II 期临床试验($n = 60$)中, 依那西普(25 mg 每周两次, 持续 12 周)对 hs-CRP > 3 mg/L 的抑郁症患者缓解率显著高于安慰剂, 且 hs-CRP 水平下降与抑郁症状改善呈显著正相关(Raison *et al.*, 2013)。其机制与抑制 TNF-

α 介导的神经炎症、减少前额叶皮质小胶质细胞过度激活相关。但需警惕感染风险，依那西普组的感染发生率高于安慰剂组，慢性感染患者禁用，治疗前需筛查潜伏性感染[49]。

白细胞介素-6 (IL-6)受体拮抗剂托珠单抗在特定人群中显示潜力。II 期试验($n = 70$)纳入类风湿关节炎合并抑郁的患者，给予托珠单抗(8 mg/kg 静脉注射，每 4 周 1 次)8 周后，HAMD 评分下降显著高于安慰剂组，缓解率达 58% [50]。这与托珠单抗降低 IL-6 水平、改善血脑屏障通透性相关。但由于样本量较小，其在非合并自身免疫病的抑郁症患者中的疗效仍需验证。

3.4. 其他在研药物的临床潜力

5-羟色胺 1A 受体部分激动剂维拉佐酮，在改善焦虑抑郁共病及性功能方面显示优势。维拉佐酮(40 mg/日)通过部分激动 5-HT_{1A} 受体和抑制 5-HT 再摄取，对伴有焦虑症状的抑郁症患者，焦虑评分下降 41%，显著高于舍曲林(32%) [51]。III 期临床试验($n = 487$)显示，其性功能障碍发生率显著低于 SSRIs，患者依从性更高[52]，这与其对 5-HT_{2C} 受体的激动作用较弱相关。

迷幻类药物辅助治疗的研究取得突破性进展。裸盖菇素(25 mg)联合心理治疗对难治性抑郁症的 II 期试验($n = 59$)显示，治疗后 3 周缓解率达 57%，疗效可持续 3 个月，其机制与激活 5-HT_{2A} 受体、增强默认模式网络功能连接相关[53]。不良反应以短暂焦虑、视物异常为主，无长期认知损害[54]。目前，III 期临床试验正在进行，若结果阳性，有望成为难治性抑郁症的新选择，但需严格管控以避免滥用。

3.5. 新兴药物的局限性与挑战

一是不良反应仍需警惕，艾司氯胺酮虽解离反应较静脉氯胺酮减轻，但仍有 30% 患者出现短暂头晕、视物模糊，且存在滥用潜力，需医疗机构内给药并观察 2 小时；依那西普感染风险较安慰剂组高 12%，慢性感染者禁用，限制适用人群[40] [49]。二是使用障碍与成本问题：Brexanolone 静脉制剂需持续 60 小时输注，给药不便且医疗资源消耗大，口服制剂仍处于研发阶段；依那西普、托珠单抗等生物制剂价格高昂(年治疗费用超 10 万元)，普通患者经济负担重，难以广泛推广[44] [49] [50]。三是证据局限性明显，多数新型药物处于 II、III 期临床试验阶段，如地昔帕明仅完成 II 期小样本试验，托珠单抗 II 期试验样本量仅 70 例，且局限于类风湿关节炎合并抑郁人群，在普通抑郁症患者中的疗效缺乏大样本验证；裸盖菇素长期安全性(>1 年)数据缺失，其对认知功能的潜在影响仍需长期随访[47] [50] [54]。

4. 未来研究方向与挑战

4.1. 生物标志物指导的精准治疗

构建多维度生物标志物体系是实现精准治疗的核心。基因组学层面，除 5-HTTLPR 和 CYP450 基因外，FKBP5 基因多态性(rs1360780)与抗抑郁药疗效相关，CC 基因型患者对艾司西酞普兰的缓解率显著高于 TT 基因型，这与 FKBP5 调控糖皮质激素受体敏感性相关[55]。代谢组学研究发现，血清中犬尿氨酸/色氨酸比值升高(>0.05)的患者对喹硫平辅助治疗的应答率更高，该比值可反映色氨酸代谢偏向神经毒性通路的程度[56]。

影像学标志物的应用前景广阔。功能磁共振成像(fMRI)显示，背外侧前额叶皮质(DLPFC)活动增强的患者对 SNRIs 的应答率显著高于活动减弱者，这为药物选择提供了神经功能指标[57]。正电子发射断层扫描显示，5-HT 转运体结合率低的患者更适合 SSRIs 治疗，而转运体结合率高的患者可能对 SNRIs 更敏感[58]。未来需整合多组学数据，开发“基因 - 代谢 - 影像”联合预测模型，通过机器学习算法实现治疗方案的精准匹配，例如对“5-HTTLPR 长等位基因 + 前额叶活动增强 + 低炎症水平”的患者，优先选择 SSRIs；而对“5-HTTLPR 短等位基因 + 高炎症水平”的患者，推荐 SNRIs 联合低剂量抗炎药。

4.2. 联合治疗策略的优化与创新

药物-心理治疗的协同机制与时序优化是研究重点。认知行为疗法(CBT)联合艾司西酞普兰可使抑郁症的复发率从 38%降至 19%，其效果优于单一治疗[59]。机制研究显示，CBT 可增强艾司西酞普兰对前额叶-海马通路的调节作用，使海马体体积增加 1.2% (大于单药治疗的 0.5%) [60]。“序贯联合”策略(先药物治疗 4~6 周稳定症状，再联合 CBT)较“同时联合”策略更优，可减少治疗初期的负担[61]。

药物联合的剂量与时序优化可提高疗效并降低不良反应。一项 RCT (n = 240)显示，早晨服用文拉法辛(150 mg)联合夜间服用喹硫平(50 mg)，较单药治疗的缓解率提升 22%，且不良反应叠加风险低于两种药物同时服用[62]。这种“分时联合”策略利用了文拉法辛的日间情绪提升作用与喹硫平的夜间镇静作用，在改善昼夜节律紊乱的同时降低了药物相互作用风险。对于难治性患者，“快速起效 + 长效维持”联合方案正在探索中，早期数据显示 6 个月复发率可降至 20%以下[63]。

4.3. 特殊人群治疗的难点与突破

儿童青少年抑郁症的药物治疗需兼顾疗效与长期安全性。氟西汀(20~40 mg/日)是唯一获 FDA 批准用于 8~18 岁患者的 SSRIs，其 6 周缓解率达 52%，但需警惕自杀意念风险，治疗初期(1~4 周)需每周监测情绪变化[64]。舍曲林(25~100 mg/日)的安全性数据相对充分，在 12~17 岁患者中的自杀相关不良事件发生率低于氟西汀，可作为次选[65]。对于青少年难治性患者，小剂量阿立哌唑(2~5 mg/日)联合氟西汀的缓解率达 47%，且代谢不良反应发生率低于成人[66]，但长期(>2 年)神经发育影响仍需 10 年以上随访数据。

老年抑郁症的治疗需平衡多重共病与药物相互作用。老年患者常合并高血压、糖尿病、心脏病等躯体疾病，且多药联用(平均 5 种以上)，药物相互作用风险高。舍曲林(50~100 mg/日)因对 CYP450 酶影响小，仅轻度抑制 CYP2D6，成为老年患者首选，其缓解率达 48%，且体位性低血压发生率显著低于文拉法辛[67]。对于伴有认知功能下降的老年患者，美金刚(10~20 mg/日)联合 SSRIs 可改善抑郁症状的同时，延缓认知衰退，其机制与调节谷氨酸能系统、保护神经元功能相关[68]。此外，老年患者对药物不良反应更敏感，故 SSRIs 起始剂量应为成人的 50%，滴定速度延长至每 1~2 周一次。

产后抑郁症的治疗需考虑哺乳安全性与治疗便捷性。舍曲林在乳汁中浓度低，婴儿每日摄入量仅为母体剂量的 0.5%，且新生儿不良反应发生率与安慰剂组无差异，成为哺乳期首选[69]。Brexanolone 虽静脉制剂有效，但给药不便，需持续 60 小时输注，其口服剂型(300 mg/日)的 II 期试验(n = 120)显示，HAMD 评分下降 12.5 分，缓解率 48%，且乳汁中药物浓度极低(<1 ng/mL)，有望解决哺乳期给药难题[70]。

5. 结论与展望

抑郁症药物治疗已从单一的单胺能调节迈向“神经递质平衡-神经可塑性-免疫炎症-应激反应”多靶点协同的新时代。传统药物中，SSRIs 仍是一线基础治疗，艾司西酞普兰适用于重度抑郁，舍曲林更适合焦虑性抑郁及老年患者，SNRIs 作为二线选择在伴有躯体疼痛的患者中优势明显，辅助药物如非典型抗精神病药、锂盐仅推荐用于特定难治性人群。新兴领域中，氯胺酮及艾司氯胺酮实现了快速起效的突破，神经甾体 Brexanolone 为产后抑郁提供了针对性治疗，炎症通路调节剂为炎症性抑郁开辟了新路径，这些进展显著提升了抑郁症的治疗效果，但各类药物在不良反应、使用障碍及证据层面仍存在不可忽视的局限。

未来十年，抑郁症治疗的突破点将集中在三方面：一是通过多组学技术构建“数字孪生”模型，实现治疗方案的精准匹配；二是开发长效制剂(如氯胺酮缓释微球、Brexanolone 口服剂型)，延长疗效持续时间并提高给药便捷性；三是建立“社区-专科”联动的治疗体系，利用可穿戴设备实时监测情绪相关生理指标，动态调整药物剂量。然而，挑战依然严峻：约 30%的难治性患者对现有药物无应答，其背后

的神经环路异常、表观遗传修饰等机制尚未完全阐明；新型药物的长期安全性需更长时间随访验证；此外，如何平衡创新药物的疗效与成本，仍是全球医疗系统面临的难题。随着转化医学的推进和跨学科合作的深化，抑郁症的“精准治愈”目标有望逐步实现，为患者提供更优质、更个体化的治疗选择。

基金项目

装备综合研究自主项目(ZB2024B17)，海军军医大学社科培育基金(2024SK021)，学员创新实践能力孵化基地课题(FH2024356)。

参考文献

- [1] 张咪雪, 刘莎. 抑郁症的药物治疗新进展[J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(5): 631-637.
- [2] 徐蕊, 黄兴兵. 难治性抑郁症非药物治疗新进展[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(4): 439-446.
- [3] 闫洁, 顾丰华. 抑郁症的发病机制及治疗药物研究进展[J]. 世界临床药物, 2024, 45(4): 430-434.
- [4] 王钰然, 孙雪林, 郑丽. 产后抑郁症治疗药物——zuranolone [J]. 临床药物治疗杂志, 2024, 22(2): 14-17.
- [5] 梁家云, 李守春, 于世江, 司天梅. 青少年抑郁症患者药物联合心理治疗的研究进展[J]. 临床精神医学杂志, 2024, 34(5): 418-420.
- [6] 林泉, 黄凡凡, 卢文婷, 许月航, 靳娜, 白美娜, 刘快快, 王学义. 深部经颅磁刺激联合药物治疗抑郁症患者焦虑抑郁情绪及社会功能的初步研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2024, 24(9): 635-639.
- [7] 秦霞, 刘顺发, 赵丽兰, 陈嘉, 韦凤仙, 覃振捐, 柏彩云, 刘天凤. 在抑郁症伴有自杀未遂患者中采取微信医患互动平台联合药物治疗的效果分析[J]. 国际精神病学杂志, 2024, 51(4): 1133-1136.
- [8] 金海英, 陈芳, 孙红亮, 金勇, 肖志刚. 青少年抑郁症患者药物治疗后认知功能障碍的影响因素研究[J]. 精神医学杂志, 2024, 37(3): 264-268.
- [9] 王瀚林, 孙凤, 谭海宁. 利用孟德尔随机化分析探索治疗重度抑郁症的药物[J]. 生命的化学, 2024, 44(7): 1308-1318.
- [10] 周柳青, 周计雪, 柳毅. 抑郁症病人抗抑郁药物治疗中 2 次发生肺栓塞: 2 例报道[J]. 实用老年医学, 2024, 38(2): 203-205.
- [11] 闫娜娜, 李潇雅, 张玲. 药物基因组学检测结合治疗药物监测指导抗抑郁药治疗的研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2024, 57(11): 766-771.
- [12] 马竹静, 孙科伟, 关慕桢, 汪国强, 陈晨, 张良, 谷亚男, 杨群. 重复经颅磁刺激对首发抑郁症患者执行功能的影响研究[J]. 联勤军事医学, 2024, 38(3): 222-227.
- [13] 孙进楠, 伊伟, 黄俊霖, 任瑞. 重度抑郁症患者脑网络有效连接的磁共振成像研究进展[J]. 磁共振成像, 2024, 15(11): 153-159.
- [14] 王红来, 赵茜, 张玲, 黄娟. 真实世界伴自杀意念或行为的抑郁障碍患者的临床特征与药物治疗决策研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2024, 24(7): 494-500.
- [15] 王振宇, 饶富顺, 李熙梁. 未成熟网织红细胞指数检测在帕罗西汀药物治疗过程中的应用探讨[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(S2): 127-129.
- [16] 周勇杰, 汪燕妮. 青少年抑郁障碍诊疗现状与发展趋势[J]. 神经疾病与精神卫生, 2024, 24(7): 457-463.
- [17] 陈深册, 陈依明, 王凡, 张梦珂, 杨惟杰, 吕洞宾, 洪武. 饮食干预治疗抑郁相关症状的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2024, 44(8): 1050-1055.
- [18] 王柯静, 蒋成刚, 雷洋梅, 陈琳. 基于药师门诊咨询平台的女性抑郁症患者药物治疗管理效果评价[J]. 中国药业, 2023, 32(14): 15-21.
- [19] 侯西蔓, 刘瑞, 于爱红. 重度抑郁症药物治疗相关的磁共振研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2023, 23(6): 414-419.
- [20] 姜默琳, 张捷, 尤圣杰, 卢伟. 郁病走罐法联合 SSRI 药物治疗抑郁症临床疗效观察[J]. 国际精神病学杂志, 2023, 50(6): 1398-1402.
- [21] 王柯静, 蒋成刚, 雷洋梅, 陈琳. 药物治疗管理对不同年龄段女性抑郁症患者效果的分层随机对照研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(23): 3288-3296.

- [22] 任延峰, 刘世蒙, 陶颖, 陈英耀. 抑郁症患者药物治疗偏好的系统综述: 基于离散选择实验和优劣尺度法[J]. 中国全科医学, 2023, 26(28): 3559-3564.
- [23] 杜玥, 杨潇, 马小红. 具有抗炎作用的药物在抑郁症治疗中的研究进展[J]. 四川精神卫生, 2023, 36(4): 289-293.
- [24] 王芳, 尚培培, 管丽红. 老年抑郁症非药物干预及治疗[J]. 中华老年医学杂志, 2023, 42(3): 248-253.
- [25] 李秀梅, 雷津平, 马英英, 綦航, 张晋兰. 抑郁症患者免疫相关 mRNA 表达水平与抗抑郁药物治疗反应的相关性[J]. 精神医学杂志, 2023, 36(5): 465-469.
- [26] 王相文, 王圣海, 孙辰辉, 曲春晖, 孙平. 基于生物信息学方法筛选重度抑郁症关键基因及潜在治疗药物预测[J]. 神经疾病与精神卫生, 2023, 23(6): 400-407.
- [27] 王莉迪, 李桂兰, 曹鹏远, 郭彦楠, 杨钟胜, 蔡亚楠. 卒中后抑郁的药物治疗[J]. 国际脑血管病杂志, 2023, 31(11): 846-851.
- [28] 曹悦, 崔健, 肖心怡, 苏中华. 抑郁症神经认知功能障碍的研究进展及其心理评估[J]. 神经疾病与精神卫生, 2023, 23(4): 264-269.
- [29] 张申帅, 张静, 姚珍珍, 韩雪雪, 陈敏. 抑郁症患者认知功能损害及干预研究进展[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2023, 32(7): 664-670.
- [30] 贾峰, 董翠竹, 王立娜. 难治性抑郁症治疗的研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2023, 31(9): 706-709.
- [31] 渠婷婷, 吴蓝珊, 王润, 刘聪聪, 袁钦湄, 杨岷, 李则宣, 曹玉萍. 增强型体外反搏联合药物治疗对抑郁发作患者社会功能及疗效的影响[J]. 四川精神卫生, 2023, 36(1): 6-11.
- [32] 祁娜, 杨晓帆, 朱雪泉, 冯媛. 基于图像认知的心理测评技术的复合指标早期变化对抗抑郁药物治疗效果的预测价值[J]. 神经疾病与精神卫生, 2023, 23(4): 240-245.
- [33] 丰雷, 王小平, 王高华, 等. 盐酸米那普仑片临床用药建议[J]. 临床精神医学杂志, 2023, 33(4): 328-332.
- [34] 李勃, 梁璇, 鲁莹, 杨沂文, 曾俊伟. 抗 TNF- α 药物治疗抑郁症的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(7): 1334-1339.
- [35] 叶珊, 谢诗意, 方莉, 胡燕, 胡志英. 产后抑郁症非药物治疗的研究进展[J]. 新医学, 2022, 53(1): 1-4.
- [36] 谢奇, 杨秋莉, 王子旭, 王昊, 赵晶晶, 李洁, 王睿琼, 杜渐. 中医非药物治疗法治疗抑郁症的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(3): 491-492.
- [37] 李良, 戴雄凯, 曾雷. 药物治疗联合绘画治疗对抑郁症患者康复效果的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2022, 32(2): 147-149.
- [38] 张书懂, 周媛, 张志芳, 王刚. 抗抑郁药物不同治疗时期抑郁症患者脑功能影像的变化[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2022, 31(4): 378-384.
- [39] 沈俊, 王甲, 梅洪梁, 王羽. 妊娠期及产后抑郁症药物治疗进展[J]. 中国药业, 2022, 31(4): 128-131.
- [40] 郑春美, 蒋海潮, 彭玲, 沈妃. 抑郁症患者药物治疗态度和依从性的影响因素研究[J]. 浙江医学, 2022, 44(2): 145-149.
- [41] 王静怡, 袁敏兰, 张伟. 抑郁症患者药物治疗一年后社会功能与生活质量变化及预测研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(5): 904-910.
- [42] 张静静, 刘锟, 夏清荣, 宁伟. 青少年抑郁症患者药物治疗后认知功能障碍的影响因素研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(8): 565-569.
- [43] 杨荣军, 史钰芳, 王庆海. 慢性心力衰竭与抑郁症共同发病机制及药物治疗的研究进展[J]. 中国全科医学, 2022, 25(5): 625-630.
- [44] 杨秀英, 王尔东, 黄杰, 王培佳, 夏兴文, 周俊鑫, 胡华. 药物联合心理剧治疗伴童年创伤抑郁症患者的随机对照研究[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(3): 281-290.
- [45] 饶燕晓, 杨荣旺, 赵京, 曹庆久. 抗抑郁药物治疗儿童青少年抑郁症疗效和耐受性的网状 meta 分析[J]. 浙江大学学报(医学版), 2022, 51(4): 480-490.
- [46] 杨涛, 王娜, 狄东川, 李婕, 张现峰. 脑电生物反馈治疗联合常规药物对抑郁症合并睡眠障碍患者的效果[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(5): 299-301.
- [47] 肖春风, 周晶晶, 王刚. 氯胺酮及其对映异构体治疗抑郁症的研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2022, 55(4): 295-301.
- [48] 李海东, 王峻, 牛金亮. 重度抑郁症患者治疗前后脑功能及结构的 MRI 研究进展[J]. 磁共振成像, 2022, 13(3):

- 143-146.
- [49] 李颖娜, 李慧, 赵立营, 王志仁. 重度抑郁症患者用药治疗后全脑低频振幅和度中心性功能成像研究[J]. 磁共振成像, 2022, 13(1): 64-69.
- [50] 黄芳, 黄志源, 刘珂君, 张园, 李桂文. 中西医结合药物治疗老年期抑郁症患者的临床疗效观察[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(12): 1565-1567.
- [51] 周勤, 赵后锋, 耿德勤, 王威. 焦点解决治疗技术联合常规药物与心理治疗对青少年重度抑郁症的效果研究[J]. 重庆医学, 2021, 50(16): 2712-2715, 2720.
- [52] 朱冬冬, 李丽, 杨永杰, 朱相华, 王成东. 焦点解决治疗技术联合常规药物对青少年抑郁症患者的疗效[J]. 临床精神医学杂志, 2021, 31(4): 291-291.
- [53] 周攀. 探讨盐酸帕罗西汀结合小剂量非典型抗精神病药物治疗老年抑郁症的效果——评《老年抑郁症》[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(8): 975.
- [54] 陈幸, 王晓莉. 帕罗西汀对比度洛西汀治疗抑郁症的系统评价及药物经济学分析[J]. 中国医药导报, 2021, 18(9): 140-144.
- [55] 赵钟辉, 李俊男, 陈晓风, 李彦楠, 杨丽旋, 郭蓉娟. 中西医结合诊疗抑郁症[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(10): 1135-1138.
- [56] 周长凯, 徐龙, 张斌, 纪洪艳, 邢晓敏, 郭切, 张莎莎, 王文晓, 邵延琳, 于红霞, 李静, 荆凡波. 基于药物基因组学的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂个体化治疗抑郁症[J]. 医药导报, 2021, 40(2): 198-203.
- [57] 谭亚倩, 陈紫琦, 刘舒静, 李晓琳, 肖桃, 黄善情, 温预关, 尚德为. 基于治疗药物监测的舍曲林在抑郁症患者中血药浓度/剂量比的影响因素分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(6): 698-700, 704.
- [58] 宋敏, 左政, 李亚楠, 吴婧, 代殿. 中西医治疗中风后抑郁症的概况[J]. 世界中医药, 2021, 16(10): 1638-1642.
- [59] 范京怡, 王永军. 老年抑郁症治疗现状[J]. 神经疾病与精神卫生, 2021, 21(12): 837-843.
- [60] 王媛卓, 鲁海, 高霄英, 甘圆圆, 张春红. 针刺与药物治疗原发性抑郁症临床疗效比较研究[J]. 西部中医药, 2020, 33(5): 145-148.
- [61] 麦凤香, 姜宁宁. 针刺加药物治疗老年性抑郁症的效果观察[J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42(11): 1177-1180.
- [62] 崔健, 王赞, 周媛, 王刚. 抗抑郁药物治疗前后抑郁症患者静息态功能磁共振脑影像的变化[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2020, 29(2): 177-182.
- [63] 郭彦祥, 杜向农, 翟媛媛, 李定杰, 敖磊, 行养玲, 朱俊艳, 王磊. 抗抑郁药物治疗前后抑郁症患者血清胶质纤维酸性蛋白的变化[J]. 精神医学杂志, 2020, 33(5): 372-375.
- [64] 王红星, 王坤, 孙志超, 彭茂, 薛青, 李宁, 闵宝权, 董恺, 张倩, 詹淑琴, 樊春秋, 周爱红, 贾宇, 杜佳琳, 周琪琳, 徐哲学, 宋海庆, 王玉平. 经颅交流电刺激干预从未药物治疗的抑郁症患者的疗效初探[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(3): 197-201.
- [65] 李小娇, 许可, 方继良, 洪洋, 陈丽梅, 高德强, 张磊, 许凤全, 王红星. 耳甲部电针治疗药物难治性抑郁症疗效观察及其静息态 fMRI 脑机制初探[J]. 磁共振成像, 2020, 11(2): 84-88.
- [66] 黎坚德, 王鸿轩, 彭英. 酒精使用障碍对抑郁症发病风险的影响及共病的药物治疗[J]. 内科理论与实践, 2020, 15(3): 198-203.
- [67] 陈冉, 李幼东, 李航, 籍文强, 庞营会, 陈晓光, 杨彦, 冯红云. 高压氧结合药物治疗抑郁症随机对照试验的 Meta 分析[J]. 精神医学杂志, 2020, 33(4): 288-293.
- [68] 温宇娇, 郭珊珊, 徐一凡, 乔丹, 孙宁, 杨春霞, 刘志芬. 药物、心理、物理和其他治疗对轻中度抑郁症患者的疗效比较: 一项随机对照试验的 Meta 分析[J]. 临床精神医学杂志, 2020, 30(5): 328-332.
- [69] 程畅, 施梅. 抗抑郁药物治疗帕金森病伴抑郁的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(8): 466-468.
- [70] 张铮, 黄俊芝, 邱炳杰, 张文, 崔明湖, 周超. 心理干预联合盐酸帕罗西汀治疗产后抑郁症对照研究[J]. 精神医学杂志, 2020, 33(1): 30-32.