

抗抑郁药物治疗双相情感障碍的研究进展

王嘉薇^{1,2}, 尚靖^{2*}, 陈嘉^{1*}

1. 上海华汇拓医药科技有限公司, 上海 201203

2. 中国药科大学 天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 江苏 南京 210009

摘要: 双相情感障碍是一种抑郁和躁狂两极交替或混合发作的重性情感障碍, 具有慢性、高复发性和高致残性, 因此受到了学者的极大关注。抗抑郁药物的介入易使双相情感障碍患者从抑郁转为躁狂, 其应用一直饱受质疑。因此从三环类抗抑郁药、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、褪黑激素类药物类型方面综述多种抗抑郁药物在双相情感障碍中的疗效和安全性, 阐述双相情感障碍中抗抑郁药物合理选择的重要性和必要性。

关键词: 抗抑郁药物; 双相情感障碍; 三环类抗抑郁药; 疗效; 安全性

中图分类号: R964 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)03-0628-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.03.042

Research progress of antidepressant therapy for bipolar disorder

WANG Jia-wei^{1,2}, SHANG Jing², CHEN Jia¹

1. Shanghai Synergy Pharmaceutical Sciences Co., Ltd, Shanghai 201203, China

2. State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: Bipolar disorder is a kind of major affective disorder with alternate or mixed episodes of depression and mania. It has chronic, high recurrence and high disability, so it has attracted great attention from the researchers. The intervention of antidepressants can easily change bipolar disorder patients from depression to mania, and its application has been questioned. Therefore, the efficacy and safety of a variety of antidepressants in bipolar disorder were reviewed from the aspects of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, norepinephrine dopamine reuptake inhibitors, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, monoamine oxidase inhibitors and melatonin drugs, and the role of antidepressants in bipolar disorder was elaborated, and this article describes the importance and necessity of rational choice of antidepressants in bipolar disorder.

Key words: antidepressant; bipolar disorder; tricyclic antidepressant; efficacy; safety

双相情感障碍是一种严重的慢性情绪障碍, 以躁狂和抑郁交替或混合发作为特征, 影响着世界上 1% 以上的人口, 不分国籍、种族或社会经济地位, 是造成 20 岁以下年轻人残疾的主要原因之一^[1-2]。双相情感障碍一生都有复发的可能, 复发率高达 70%, 而且病程可变, 严重影响患者的生活质量^[3]。双相情感障碍可分为 I 型和 II 型, 其临床表现按照发作特点可分为抑郁发作, 躁狂发作和抑郁、躁狂混合发作, 其中 I 型双相情感障碍至少经历过 1 次躁狂发作, 但可能没有抑郁发作; 而在 II 型双相情感障碍中应该至少经历 1 次抑郁发作和 1 次轻躁发

作, 但可以没有躁狂发作。其中抑郁发作起病最常见, 患者从症状上看像单纯的抑郁症, 随后又会经历一段时期的情绪异常高涨, 表现为轻度躁狂或躁狂发作; 或同时经历抑郁和躁狂的两极混合发作^[4]。双相情感障碍的抑郁发作较躁狂发作时间长、次数多, 而且对患者的伤害更大。研究发现, 双相情感障碍患者抑郁的时间几乎是躁狂时间或轻躁时间的 3 倍^[5], 在长期治疗中, 抑郁的复发率是躁狂或者轻躁狂的 4 倍^[6]。在自杀率方面, 双相情感障碍拥有所有精神疾病中最高的自杀率, 年自杀率为 (200~400)/100 000^[7], 是正常人群自杀率的 20~

收稿日期: 2021-01-18

作者简介: 王嘉薇, 中国药科大学在读硕士研究生, 主要从事药理学相关工作。E-mail: 545901219@qq.com

*通信作者: 尚靖, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药理学相关工作。Tel: (025)51190631 E-mail: shangjing21cn@cpu.edu.cn

陈嘉, 博士, 主要从事药理学新药研发工作。Tel: (021)51320623 E-mail: chenjia@huahaipharm.com

30 倍^[8]。而纯粹的重度抑郁发作和混合发作状态在双相情感障碍中具有最高的自杀风险^[9]。近年来,由于抗抑郁药物的单独治疗容易增加患者从抑郁转向躁狂的风险,其安全性一直存在争议。

几乎在所有的文献报道中,抗抑郁药物治疗双相情感障碍的安全性都没有得到证实。由于使用抗抑郁药物可能会导致躁狂转换或两极快速循环,关于双相情感障碍的主要医疗指南都建议使用心境稳定剂(锂盐或丙戊酸盐)作为一线用药,而抗抑郁药物只作为二线,并且常常与心境稳定剂联合使用,以防患者转换为躁狂^[10]。目前,仅喹硫平、奥氮平-氟西汀联合用药、鲁拉西酮和卡利拉嗪被批准用于双相情感障碍的治疗^[11]。加拿大情绪和焦虑治疗网络和国际双相情感障碍协会近年公布了双相情感障碍的治疗指南。指南表明,双相情感障碍用药的一线选择应是喹硫平、鲁拉西酮与锂盐或丙戊酸盐联合使用,锂盐、拉莫三嗪或鲁拉西酮单药治疗和鲁拉西酮辅助治疗。二线选择则是丙戊酸盐与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)或安非他酮辅助治疗、电休克治疗、卡利拉嗪或奥氮平-氟西汀联合治疗^[12]。然而,不管指南如何建议,抗抑郁药物在临床上被使用的频率远高于专家和医疗指南的建议^[13]。不可否认的是,目前抗抑郁药物仍然是治疗双相情感障碍最常用的药物之一^[14]。笔者根据近年的临床研究和综述文献对双相情感障碍中不同种类抗抑郁药的选择和安全性进行综述,以期后续相关药物的开发应用和对双相情感障碍抗抑郁的治疗提供一定参考。

1 三环类抗抑郁药(TCAs)

TCAs 是临床上常用的抗抑郁药之一,目前公认的 TCAs 有丙米嗪、氯米帕明、阿米替林、多塞平等。研究表明,相比于其他类型的抗抑郁药,TCAs 在双相情感障碍的治疗过程中有较高的转相风险,而且表现出一一般甚至更差的疗效^[15]。不仅如此,近年还有研究表明,TCAs 的使用与单纯抑郁症患者转换为急性躁狂极其相关^[16];对 I 型双相情感障碍患者,TCAs 同样表现出较高的转躁率^[17]。在不良反应方面,TCAs 与新型抗抑郁药相比还表现出较高的过量致死风险^[18]。所以一般在双相情感障碍的抗抑郁治疗中应该尽量避免使用 TCAs,以免造成患者转躁^[19]。

2 SSRIs

SSRIs 是一类新型抗抑郁药物,近年来被广泛

用作首选抗抑郁药物^[20-21]。临床常用的 SSRIs 有 6 种,分别为氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明、西酞普兰和艾司西酞普兰。SSRIs 的耐受度高,同时转相风险较小,特别适用于没有快速循环病史的患者^[22]。不仅如此,SSRIs 对一些常见的双相情感障碍并发症也有较好的疗效,如焦虑症、暴食症^[23]。

氟西汀联合奥氮平(OFC)是目前唯一一组被 FDA 批准用于双相情感障碍的药物联用,其中氟西汀也是唯一获批的 SSRIs。与安慰剂相比,OFC 针对 I 型双相情感障碍有显著的疗效,而且患者的转躁率较低^[24]。在另外两项研究中,OFC 表现出比拉莫三嗪、奥氮平单药治疗更优的疗效^[25-26]。另一项比较 OFC 和拉莫三嗪的研究同样显示,OFC 组在治疗 I 型双相情感障碍时疗效较好,但副作用多,出现了嗜睡、食欲增强、口干、体质量增加和震颤等;而拉莫三嗪组则仅仅表现出嗜睡^[27]。还有文献综述表明,OFC 也可以用于治疗伴有焦虑障碍的双相情感障碍^[28]。

对于氟西汀单药来说,由于其活性代谢物去氟西汀的消除半衰期较长,不仅加剧了停药反应,降低了患者的依从性,而且大大增加了患者转变为严重躁狂状态的风险。然而近年来有研究指出,氟西汀单药治疗可能是 II 型双相情感障碍重度抑郁发作时的有效短期治疗方案,青年躁狂评定量表评分表明,其转躁发生率也较低^[29]。不仅如此,在 II 型双相情感障碍抑郁发作后的恢复期,长期使用氟西汀单药治疗也比锂盐单药治疗表现出更低的复发率,而且患者的转躁概率同样相对较低^[30]。

舍曲林作为一种常用 SSRIs,在双相情感障碍的单药治疗中表现出与锂盐相似的疗效;在一项为期 16 周的双盲研究中,舍曲林单药治疗组、舍曲林-锂联合用药组和锂盐单药治疗组 3 组之间没有表现出疗效和转躁率之间的差异^[31]。

帕罗西汀用于双相情感障碍的相关文献较少,近年发表的一项关于帕罗西汀的双盲安慰剂对照研究中,帕罗西汀单药治疗 I 型和 II 型双相情感障碍并没有表现出比安慰剂更好的疗效^[32]。

3 去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂(NDRIs)

NDRIs 是一种借由阻挡多巴胺转运体(DAT)、去甲肾上腺素转运体(NET)而达成作用的再吸收抑制剂。安非他酮是一种较常用的 NDRIs,并且在双相情感障碍的研究中尚未发现它与躁狂转换相关^[22, 33]。不仅如此,安非他酮和 SSRIs 还比三环、

四环类抗抑郁药和 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂表现出更低的躁狂转换率^[34]。在一项直接比较安非他酮与 SSRIs 的研究中, 安非他酮与舍曲林的疗效相当^[22]。

国际双相情感障碍协会建议对个别 II 型双相障碍患者可以使用安非他酮和 SSRIs, 但是由于 I 型双相情感障碍患者躁狂转换的风险较高, 安非他酮和 SSRIs 仅仅被用作心境稳定剂的辅助用药^[34]。

安非他酮与 SSRIs 主要区别在于副作用和其他适应症。安非他酮的性副作用小于任何一种 SSRIs, 而且几乎不会引起性冷淡、性欲减退或勃起功能障碍等性副作用, 但是容易导致口干; SSRIs 则常常引起嗜睡和腹泻^[35]。值得一提的是, 由于厌食症患者的呕吐症状可能会导致电解质失衡从而诱发癫痫, 而大剂量使用安非他酮(超过 450 mg/d)也可能诱导癫痫发作, 安非他酮已经被列为厌食症患者的禁忌用药^[10]。

4 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)

文拉法辛是第一种 SNRIs, 通常用于对 SSRIs 和安非他酮都无效的双相情感障碍患者^[36]。在一项文拉法辛单药治疗替代对锂盐无效的 II 型双相情感障碍患者的研究中, 文拉法辛表现出不错的单药疗效^[37]; 不仅如此, 还有文献记录文拉法辛代替锂盐并没有出现与锂盐相关的轻躁狂症状, 短期的文拉法辛单药治疗还表现出显著的抗抑郁疗效^[38]。尽管文拉法辛与 SSRIs 相比有较好的疗效记录^[39], 但是由于价格和患者耐受性的问题以及较高的过量致死风险, 文拉法辛通常被用作二线药物^[18]。在一项关于双相情感障碍药物治疗的头对头研究中, 文拉法辛与帕罗西汀和舍曲林相比表现出更高的转躁率, 而且没有更好的疗效^[22]。还有文献指出, 在双相情感障碍确诊病例的统计学研究中, 文拉法辛与躁狂发作极其相关^[16]。

5 单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)

MAOIs 是最早被发现的抗抑郁药物, 被用于治疗难治性双相情感障碍, 其中反苯环丙胺的治疗效果最优^[40]。在一项双相情感障碍的药物研究中比较了几种 MAOIs 与丙米嗪的效果, 与丙米嗪相比, 苯乙肼和吗氯贝胺无明显差别, 而反苯环丙胺则表现出较好的疗效^[11]。更有文献指出, MAOIs 的抗抑郁作用远远大于现在所观察到的结果^[41], 而且有望成为后期耐药性抑郁症的首选治疗用药, 未来也可能作为非典型抑郁症、双相情感障碍和焦虑、恐惧

症相关抑郁症特定类型抑郁症的优先治疗用药^[42]。

虽然如此, 由于 MAOIs 有患者依从性、耐受性和安全性等问题的限制, 特别是还需要患者严格控制饮食以避免高血压危象, 常常不被用作抗抑郁药物的第一选择。不仅如此, MAOIs 与 SSRIs 或 SNRIs 同用还有可能发生严重的药物相互作用, 导致患者出现血清素综合征, 所以一般需要等待至少 1 周的药物消除期才可以换药^[10]。

6 褪黑激素类药

褪黑素类似物阿戈美拉汀作为一类新型抗抑郁药, 既是首个褪黑素受体激动剂, 也是 5-羟色胺 2C 受体拮抗剂。在唯一一项双相情感障碍的辅助治疗研究中, 阿戈美拉汀的副作用发生率与安慰剂相比没有表现出明显区别^[43]。

7 结语

双相情感障碍是一种严重的致残性精神障碍, 患者常常会经历抑郁和躁狂的两级或交替发作, 与单纯的抑郁症不同的是, 双相情感障碍中的抑郁发作通常比躁狂发作次数更多, 时间更长, 对患者的伤害也更大。严重的抑郁发作不仅会导致患者出现职业障碍和认知功能障碍, 还会引起各种严重的并发症, 甚至导致自杀。由于抗抑郁药物的单药治疗可能引起患者从抑郁向躁狂转换, 并且在随访研究中表明, 持续使用抗抑郁药的患者出现快速循环和抑郁复发的概率大大增加^[44]。不仅如此, 截止到目前为止, 现有的临床研究证据都不足以支持抗抑郁药的安全性和有效性, 抗抑郁药物是否应该被使用于双相情感障碍一直饱受争议^[14]。

本文根据近年的文献研究和综述文章, 对双相情感障碍中抗抑郁药的选择和安全性进行了综述。结果表明, 在适用人群方面, 抗抑郁药物应该尽量避免在混合抑郁患者、已有躁狂症患者和已经出现快速循环的患者中使用。在药物的选择中, SSRIs 和安非他酮应该优于其他类型的抗抑郁药物, 而三环类几乎不作选择; 其中在 SSRIs 中, 氟西汀单药治疗对 II 型双相情感障碍中的重度抑郁发作有较好的疗效, 而与奥氮平联合用药适用于 I 型双相情感障碍。总体来说, 在双相情感障碍的临床应用方面, 抗抑郁药物还是以新型的 SSRIs 和安非他酮类药物为主, 并且最好用于 II 型双相情感障碍中的病情稳定患者, 特别是已经使用抗抑郁药物并且没有出现转躁的患者。但是在一般情况下, 抗抑郁药还是作为心境稳定剂或非典型抗精神病药的辅助用药, 从

而最大可能地避免单药治疗引起的转躁。

近年来有不少文献提出,也许抗抑郁药物在双相情感障碍的临床使用中面临的最大的问题不是其应用是否正确,而是应该区分其对哪类患者可能有效,而对哪类患者可能有害^[14]。由于患者各人的发病特征不一,对抗抑郁药物治疗的反应也非常多样化^[45]。越来越多的研究证明,抗抑郁药物在 II 型双相情感障碍患者中获得了较好的抗抑郁疗效,而在 I 型双相情感障碍中患者的转躁风险尚不明确,抗抑郁药物仍以联合用药或辅助用药为主。近年来,抗抑郁药物不断推陈出新,这也为双相情感障碍的抗抑郁治疗提供了新的选择机会。也许在不久的将来,新型抗抑郁药物的问世能够有效地控制住双相情感障碍的抑郁发作,成为双相情感障碍临床治疗的新突破点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Grande I, Berk M, Birmaher B, et al. Bipolar disorder [J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1561-1572.
- [2] Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys [J]. *Mol Psychiatr*, 2011, 16(12): 1234-1246.
- [3] Grande I, Goikolea J M, de Dios C, et al. Occupational disability in bipolar disorder: analysis of predictors of being on severe disablement benefit (PREBIS study data) [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2013, 127(5): 403-411.
- [4] Sachs G S. Treatment-resistant bipolar depression [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 1996, 19(2): 215-236.
- [5] Kupka R W, Altshuler L L, Nolen W A, et al. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder [J]. *Bipolar Disord*, 2010, 9(5): 531-535.
- [6] Judd L L, Akiskal H S, Schettler P J, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, 59(6): 530-537.
- [7] Plans L, Barrot C, Nieto E, et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature [J]. *J Affect Disord*, 2019, 242: 111-122.
- [8] Miller J N, Black D W. Bipolar disorder and suicide: a review [J]. *Curr Psychiatr Rep*, 2020, 22(2): 6.
- [9] Dome P, Rihmer Z, Gonda X. Suicide risk in bipolar disorder: A brief review [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(8): 403.
- [10] Thase M E. Pharmacotherapy of bipolar depression: an update [J]. *Curr Psychiatr Rep*, 2006, 8(6): 478-488.
- [11] Cheniaux E, Nardi A E. Evaluating the efficacy and safety of antidepressants in patients with bipolar disorder [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2019, 18(10): 893-913.
- [12] Yatham L N, Kennedy S H, Parikh S V, et al. Canadian Network for mood and anxiety treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder [J]. *Bipolar Disord*, 2018, 20(2): 97-170.
- [13] Viktorin A, Lichtenstein P, Thase M E, et al. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer [J]. *Am J Psychiatr*, 2014, 171(10): 1067-1073.
- [14] Gitlin M J. Antidepressants in bipolar depression: an enduring controversy [J]. *Int J Bipolar Disord*, 2018, 6(1): 25.
- [15] Peet, M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants [J]. *Br J Psychiatry*, 1994, 164(4): 549-550.
- [16] Patel R, Reiss P, Shetty H, et al. Do antidepressants increase the risk of mania and bipolar disorder in people with depression? A retrospective electronic case register cohort study [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(12): e008341.
- [17] Antosik-Wojcinska A Z, Stefanowski B, Swiecicki L. Efficacy and safety of antidepressant's use in the treatment of depressive episodes in bipolar disorder - review of research [J]. *Psychiatr Pol*, 2015, 49(6): 1223-1239.
- [18] Buckley N A, Mcmanus P R. Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs: analysis of United Kingdom mortality data [J]. *BMJ (online)*, 2003, 325(7376): 1332-1333.
- [19] 张宝忠. 双相情感障碍的临床药物治疗进展 [J]. 临床心身疾病杂志, 2007, 13(6): 572-573.
- [20] Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision) [J]. *Am J Psychiatry*, 1994, 151(12 Suppl): 1-36.
- [21] Suppes T, Dennehy E B, Swann A C, et al. Report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of bipolar disorder 2000 [J]. *J Clin Psychiatr*, 2002, 63(4): 288-299.
- [22] Leverich G S, Altshuler L L, Frye M A, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(2): 232-239.
- [23] Michael E T. Bipolar depression: issues in diagnosis and treatment [J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2005, 13(5): 257-271.

- [24] Amsterdam J D, Shults J. Comparison of fluoxetine, olanzapine, and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression--lack of manic induction [J]. *J Affect Disord*, 2005, 87(1): 121-130.
- [25] Brown E B, McElroy S L, Keck Jr P E, *et al.* A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression [J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(7): 1025-1033.
- [26] Tohen M, Vieta E, Calabrese J, *et al.* Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(11): 1079-1088.
- [27] Brown E, Dunner D L, McElroy S L, *et al.* Olanzapine/fluoxetine combination vs. lamotrigine in the 6-month treatment of bipolar I depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009, 12(6): 773-782.
- [28] Morsel A M, Morrens M, Sabbe B. An overview of pharmacotherapy for bipolar I disorder [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(3): 203-222.
- [29] Amsterdam J D, Shults J. Efficacy and mood conversion rate of short-term fluoxetine monotherapy of bipolar II major depressive episode [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2010, 30(3): 306-311.
- [30] Amsterdam J D, Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo- substitution study [J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(7): 792-800.
- [31] Altshuler L L, Sugar C A, McElroy S L, *et al.* Switch rates during acute treatment for bipolar II depression with lithium, sertraline, or the two combined: A randomized double-blind comparison [J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(3): 266-276.
- [32] McElroy S L, Weisler R H, Chang W, *et al.* A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II) [J]. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(2): 163.
- [33] McIntyre R S, Mancini D A, Mccann S, *et al.* Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study [J]. *Bipolar Disord*, 2002, 4(3): 207-213.
- [34] Pacchiarotti I, Bond D J, Baldessarini R J, *et al.* The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders [J]. *Am J Psychiatry*, 2013, 170(11): 1249-1262.
- [35] Thase M E, Haight B R, Richard N, *et al.* Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials [J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(8): 974-981.
- [36] Suppes T, Dennehy E B, Swann A C, *et al.* Report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of bipolar disorder 2000 [J]. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63(4): 288-299.
- [37] Amsterdam J D, Wang G, Shults J. Venlafaxine monotherapy in bipolar type II depressed patients unresponsive to prior lithium monotherapy [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2010, 121(3): 201-208.
- [38] Amsterdam J D, Lorenzo-Luaces L, Soeller I, *et al.* Short-term venlafaxine v. lithium monotherapy for bipolar type II major depressive episodes: effectiveness and mood conversion rate [J]. *Br J Psychiatry*, 2016, 208(4): 359-365.
- [39] Smith D, Dempster C, Glanville J, *et al.* Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis [J]. *Br J Psychiatry*, 2002, 180: 396-404.
- [40] Thase M E, Mallinger A G, McKnight, *et al.* Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: A double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression [J]. *Am J Psychiatry*, 1992, 149(2): 195-198.
- [41] Shulman K I, Herrmann N, Walker S E. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression [J]. *CNS Drugs*, 2013, 27(10): 789-797.
- [42] Krishnan K R. Revisiting monoamine oxidase inhibitors [J]. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68(8): 35-41.
- [43] Yatham L N, Vieta E, Goodwin G M, *et al.* Agomelatine or placebo as adjunctive therapy to a mood stabiliser in bipolar I depression: randomised double-blind placebo-controlled trial [J]. *Br J Psychiatry*, 2016, 208(1): 78-86.
- [44] El-Mallakh R S, Vohringer P A, Ostacher M M, *et al.* Antidepressants worsen rapid-cycling course in bipolar depression: A STEP-BD randomized clinical trial [J]. *J Affect Disord*, 2015, 184: 318-321.
- [45] Fornaro M, Martino M, De Pasquale C, *et al.* The argument of antidepressant drugs in the treatment of bipolar depression: mixed evidence or mixed states? [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(14): 2037-2051.