

• 抑郁症药物治疗专题报道 •

## 抗抑郁的治疗理念与发展

李卉, 师乐\*, 陆林\*

(北京大学第六医院 心身医学科 精神卫生研究所 国家精神心理疾病临床医学研究中心 卫生部精神卫生学重点实验室(北京大学), 北京 100191)

**【摘要】** 抑郁症是一种高患病率、高复发率、高致残率、高自杀率的慢性精神疾病, 给社会带来了严重的负担。抑郁症的传统的治疗方式是药物治疗, 随着关于抑郁症病因、机制等研究的不断深入, 快速抗抑郁药、联合治疗以及生活方式管理的发展使得抗抑郁治疗理念更趋向于多元化、融合化、个体化。

**【关键词】** 抑郁症; 快速抗抑郁药; 联合治疗; 生活方式管理

**【中图分类号】** R741.05

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)05-0001-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.05.001

### The concept and development of antidepressant treatment

LI Hui, SHI Le\*, LU Lin\*

(Department of Psychosomatic Medicine, Peking University Sixth Hospital/Institute of Mental Health, National Clinical Research Center for Mental Disorders & Key Laboratory of Mental Health, Ministry of Health (Peking University), Beijing 100191, China)

**【Abstract】** Depression is a chronic mental illness with high prevalence rate, high recurrence rate, high disability rate and high suicide rate, which has brought serious burden to the society. The traditional treatment of depression is drug therapy. With the deepening of research on the causes and mechanisms of depression, the development of rapid antidepressant, combined treatment and lifestyle management make the concept of antidepressant treatment tend to be more diversified, integrated and individualized.

**【Key words】** depression; rapid antidepressants; combination therapy; lifestyle management

抑郁症 (depression) 是一种高患病率、高复发率、高致残率、高自杀率的慢性精神疾病。其以显著而持久的心境低落、思维迟缓、认知功能损害、意志活动减退和躯体症状为主要临床特征。随着当代社会人们生活节奏越来越快以及压力的持续加大, 该病的发病率呈逐年上升的发展趋势, 给患者、家属及社会带来巨大的负担。据世界卫生组织统计, 全球抑郁症患者估计达到 3.22 亿, 占世界人口的 4.4%<sup>[1]</sup>。流行病学研究显示中国人中有 20% 存在抑郁症状, 其中仅有不足 10% 的抑郁症患者得到正规治疗<sup>[2]</sup>。

抑郁症的治疗目标不仅仅为缓解症状、降低病残率与自杀率, 同时还需要提高患者的生存质量、

恢复其社会功能, 减少复发风险。传统的抑郁症治疗以药物为主, 近年来随着科学研究深入, 治疗理念更趋向于多元化、融合化、个体化。首先, 药物治疗更加注重个体化与起效时间, 具有快速抗抑郁效果的新药崭露头角; 其次, 药物治疗与非药物治疗的联合应用更加多元化, 包括心理治疗及物理治疗等; 此外, 改善生活方式也作为治疗中的重要一环, 形成全人治疗的整合理念。

#### 1 药物治疗的个体化与快速化

抗抑郁药 (antidepressive drug) 是最主要的治疗方法, 能改善抑郁症患者的抑郁和焦虑, 逐步缓解患者症状。抗抑郁药发展迅速, 品种日益增多,

〔收稿日期〕2018-03-01

〔作者简介〕李卉, 女, 博士研究生; 研究方向: 精神病学; E-mail: huili@bjmu.edu.cn

〔通讯作者〕\* 师乐, 女, 助理研究员; 研究方向: 精神病学; E-mail: lishi@bjmu.edu.cn

\* 陆林, 男, 教授; 研究方向: 精神病学; E-mail: linlu@bjmu.edu.cn

以下为目前国内外常用的几种抗抑郁药<sup>[3]</sup>：传统抗抑郁药有单胺氧化酶抑制剂（monoamine oxidase inhibitors, MAOIs）、三环类抗抑郁药（tricyclic antidepressants, TCAs）和四环类抗抑郁药物；新型抗抑郁药物包括选择性5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs），如氟西汀等；选择性5-HT及去甲肾上腺素（norepinephrine, NE）再摄取抑制剂（selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs），如文拉法辛等；NE及特异性5-HT能抗抑郁药（noradrenergic and specific serotonergic antidepressants, NASSAs），如米氮平；选择性NE再摄取抑制剂（selective norepinephrine reuptake inhibitors, NRIs），如瑞波西汀；NE及多巴胺（DA）再摄取抑制剂（norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors, NDRIs），如安非他酮；褪黑素MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub>受体激动剂和5-HT<sub>2c</sub>受体拮抗剂，如阿戈美拉汀；可逆性单胺氧化酶抑制剂（reversible monoamine oxidase inhibitors, RMAOIs），如吗氯贝胺。

抑郁症药物治疗指南一般推荐SSRIs、SNRIs、NASSAs等新一代抗抑郁症药作为首选药物，其中以SSRIs应用最广泛。抗抑郁症药物具有不同的作用机制及不良反应，治疗中倡导全病程治疗、量化评估、个体化合理用药原则。由于抑郁症的异质性，相同的抗抑郁药对不同患者的治疗效果差别很大，未来需要进行联合用药和个体化用药的深入研究。目前临床使用的抗抑郁药存在诸多不足，例如治疗效果不明显、起效时间较长、不能涵盖所有抑郁类型，因此亟需开发效能高及起效速度快的抗抑郁药。

近年来快速抗抑郁药物的研究取得了实质性的进展。目前处于临床试验阶段的药物包括：N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体的拮抗剂，如氯胺酮；选择性作用于NR2B亚基的NMDA受体拮抗剂，如CP101606；NMDA受体甘氨酸位点的部分激动剂，如GLYX-13；乙酰胆碱-毒蕈碱受体拮抗剂，如东莨菪碱。其中，氯胺酮，一种广为人知的麻醉药品及毒品，因展现出快速抗抑郁的效应而备受关注。当慢性压力模型的啮齿类动物被注射氯胺酮之后，其前额叶皮层神经元凋亡和快感丧失均得到了逆转<sup>[4]</sup>；在抑郁症患者的影像学研究中也显示氯胺酮可以增强前额叶与边缘系统的功能连接<sup>[5]</sup>。然而，氯胺酮可诱发幻觉，并具有成瘾性，这将在很大程

度上限制其临床应用，研究者仍需要进一步探索快速抗抑郁的生物化学机制以期找到理想的药物靶点。

## 2 联合治疗理念——不同治疗方法的多元化联合应用

尽管药物治疗是最主要的抗抑郁方式，但其在临床应用上仍有一定局限性。部分患者出于对副作用的担心而不愿采用药物治疗，还有部分患者则因病情过重或疾病特异性难以仅通过药物获得满意的治疗效果。因此对于这些患者可以采用非药物治疗，或者药物治疗联合非药物治疗的策略，其中以药物治疗联合心理治疗或物理治疗的模式多见。

### 2.1 药物治疗联合心理治疗

通常来看，大部分抑郁症患者在病前即有一定的诱因，会在错误观念的影响下产生消极、悲观、孤独无助感及不良行为模式，而单纯药物治疗仅能减轻抑郁症状，却难以改善这些不正确的认知及行为习惯，故临床上常采用药物与心理治疗结合的办法对患者进行综合干预。心理治疗在解决心理问题、改善人际关系方面的疗效显著，尤其适用于存在心理社会应急源、人际关系问题的抑郁患者。从机制上考虑，心理治疗可对心理疾病患者和健康人的神经递质、神经营养因子、应激激素及免疫因子等产生影响，调节他们的神经内分泌和免疫功能，通过多种途径改善生理功能，进而促进其心理健康恢复<sup>[6]</sup>。心理治疗对于轻中度抑郁障碍的疗效与抗抑郁药相仿，但对严重的或内源性抑郁往往不能单独使用，而需要在药物治疗基础上联合使用。常用的方法有：支持性心理治疗、认知行为治疗、动力学心理治疗、人际心理治疗及婚姻和家庭治疗等。

目前认知行为治疗（cognitive behavioral therapy, CBT）被推荐为最有效的心理治疗方式。CBT包括认知治疗和行为治疗，通过改变个人思维行为模式来纠正失调情绪和行为、改善心理问题的心理治疗方法。CBT可以针对患者不合理的认知问题进行干预，通过改变患者的固有观念及行为来解决心理问题，对抑郁症、焦虑症等具有较好疗效<sup>[6]</sup>。有证据表明药物治疗联合心理治疗的模式可以更好地促进抑郁症状缓解及预后。在难治性抑郁症患者中进行的研究发现，药物联合CBT治疗的有效性比常规药物治疗提高3倍，说明药物治疗联合心理治疗可以为患者带来更好的效果<sup>[6]</sup>。在初始药物治疗失败时，研究也显示最佳治疗方案也是药物治疗联

合心理治疗<sup>[7]</sup>。

因此,药物治疗与心理治疗结合的治疗理念成为抑郁症治疗领域的新趋势。在临床中,应用药物治疗可较快地缓解患者抑郁和焦虑情绪、改善躯体症状,同时辅以心理治疗,调整患者的错误观念,促进其自我认识与理解,从而更全面地改善抑郁状态、增强情绪调节能力、提升生活质量。

## 2.2 药物治疗联合物理治疗

在精神医学的发展中,物理治疗方法一直受到研究者的关注。抑郁障碍患者往往存在脑功能的异常,因此通过对大脑实施电或磁刺激在理论上能够影响脑神经生化学的变化,从而调节脑功能。据此,临床上应用了此类物理治疗手段来帮助患者缓解抑郁症状,主要治疗方法有:电休克治疗(electroconvulsive therapy, ECT)、重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)及深部脑刺激(deep-brain stimulation, DBS)等。

电休克治疗(ECT)是给予中枢神经系统适量的电流刺激,引发大脑皮层的电活动同步化,引起患者短暂意识丧失和全身抽搐发作,对精神症状有治疗作用的一种方法。随着技术的发展与成熟,近年来又出现了应用静脉麻醉和肌肉松弛剂的无抽搐电休克治疗(modified electroconvulsive therapy, MECT)。此改良方法使得治疗更为安全、患者可接受程度更高。ECT联合药物治疗是治疗新发抑郁症的有效手段,有研究报告ECT可以早期用于抑郁症患者,能快速改善抑郁症患者的临床症状<sup>[8]</sup>。

重复经颅磁刺激(rTMS)通过线圈产生高磁场,在脑内特定区域产生感应电流,使神经细胞发生去极化,从而产生功能改变<sup>[9]</sup>。已有研究证实其治疗抑郁症的安全性及有效性,已在临床中被用于治疗初始药物治疗失败的抑郁障碍患者。此外,其在急性期及急性期后治疗中也显示出良好的效果,并且急性期后持续TMS治疗可降低抑郁症复发风险。

迷走神经刺激(VNS)最初应用于癫痫治疗领域,之后在临床中观察到接受VNS治疗的癫痫患者出现情绪改变,因此逐渐被应用于抑郁障碍的治疗<sup>[10]</sup>。基于其安全性和有效性,VNS被FDA批准为抑郁障碍的辅助治疗手段。

深部脑刺激(DBS)是指将脉冲发生器植入脑中,通过释放弱电脉冲,刺激脑内相关核团来改善抑郁

症状<sup>[11]</sup>。DBS通常用于治疗难治性抑郁,但其抗抑郁机制尚不清楚,目前仍处于试验性治疗阶段。

整体看来,物理治疗给抑郁患者的治疗带来了一种新的可能性,尤其适用于难治性抑郁及药物治疗效果不佳的患者。在临床实践中,医师应针对患者的个体化特征,选择合适的治疗方案,通过药物治疗、心理治疗与物理治疗的联合应用带来更满意的治疗效果。

## 3 整合治疗理念——改善生活方式是抗抑郁治疗的重要一环

曾有的治疗理念中很少提及生活方式的作用,事实上生活方式与抑郁患者的精神健康密不可分,久坐少动、高脂饮食、熬夜晚睡都会进一步加重抑郁情绪。作为药物治疗与心理治疗的补充,通过生活方式管理来提高疗效是一种安全低价的新模式。既往研究已经提供了大量生活方式影响抑郁的生物学证据:肥胖<sup>[12]</sup>、不良饮食<sup>[13]</sup>、睡眠减少<sup>[14]</sup>、暴露于空气污染<sup>[15]</sup>、高压力水平<sup>[16]</sup>可能干扰下丘脑-垂体-肾上腺轴功能,升高皮质醇水平、系统性炎症水平及氧化应激水平,进而影响抑制症的发生发展。

### 3.1 饮食

研究发现不良饮食可能是抑郁发作的风险因素,饮食模式与质量与抑郁心境存在显著的相关性<sup>[17]</sup>。但是不良饮食在抑郁发生中的作用机制尚不明确,目前认为饮食可调节与情绪障碍相关的重要生物通路,包括大脑可塑性、压力应对系统、炎症反应及氧化反应等<sup>[18]</sup>。均衡的全食谱摄入也会提供更充足的蛋白质、脂肪酸、维生素等,这些物质对于机体的抗氧化及抗炎反应具有积极的作用,从而改善抑郁症状与情绪调节功能。一项研究发现10 d的地中海饮食可显著提高被试的精力、警觉性及满意度<sup>[19]</sup>。以上证据表明饮食与心理健康关系密切,在抑郁的发生及发展中可能扮演了重要作用,因此在抑郁症的治疗以及后期防复发过程中也应该引起医生和患者的重视。

### 3.2 运动

现代生活中人们体育活动减少,造成了对身心健康的共同威胁。流行病学研究指出合理的体育运动与更少的抑郁症状存在相关性,而体育运动不足则是抑郁症状发展的风险因素<sup>[20]</sup>。运动可以调节炎症反应、氧化应激及神经发生等多个方



面<sup>[18]</sup>。研究发现运动可以升高脑源性神经营养因子( brain-derived neurotrophic factor, BDNF )水平<sup>[21]</sup>, 促进神经发生<sup>[22]</sup>和 5-HT 分泌<sup>[23]</sup>, 调节神经内分泌轴, 促进皮质醇水平的正常化和内啡肽的转运, 以达到抗抑郁效果。在抑郁患者的治疗中, 合并运动的效果要优于传统药物治疗, 涉及到正念元素的瑜伽运动在近年来大放异彩, 荟萃分析发现瑜伽可以对抑郁情绪产生改善作用<sup>[24]</sup>。众多证据显示, 运动不仅对神经内分泌系统有益, 也可以提高自我效能感及自尊, 增进社会交往、提升个人形象, 这些因素均对抑郁患者的治疗十分有益<sup>[25]</sup>。

### 3.3 睡眠

良好的睡眠质量对于身心健康至关重要。情绪障碍与睡眠节律紊乱紧密相关, 在抑郁患者中, 睡眠问题十分常见, 并且两者有着明显的因果关系<sup>[14]</sup>。失眠可以提高抑郁风险, 而抑郁也可以升高失眠风险<sup>[26]</sup>。睡眠问题不仅与情绪相关, 也是诸多躯体疾病的风险因素, 例如心肌梗死、中风、肥胖、糖尿病等。目前用于改善睡眠的方式有镇静催眠药、抗抑郁药及针对失眠的 CBT 等。尽管睡眠与抑郁的机制研究尚不充分, 从这些研究可知睡眠改善可以有效促进抑郁患者的症状改善及功能恢复, 调整影响睡眠质量的生活习惯十分重要, 例如久坐不动、咖啡因及酒精摄入等。

### 3.4 烟酒

酒精滥用与依赖往往伴随着情绪障碍, 因此抑郁患者的物质滥用情况应得到充分的评估。尽管具体的机制仍不清楚, 但急性酒精摄入会增加单胺类递质的释放, 降低谷氨酸神经元活动, 在酒醉后大量的谷氨酸盐从神经突触释放并且与失调的单胺类递质共同作用, 引发焦虑与烦躁不安<sup>[27]</sup>。大规模的流行病学研究也发现酒精滥用或依赖的群体的抑郁与焦虑的风险升高 2~3 倍<sup>[28]</sup>。研究显示在经过一个短期的酒精戒断期后, 抑郁情绪会有显著改善<sup>[29]</sup>。

吸烟会提高情感障碍和焦虑的风险<sup>[30]</sup>, 而抑郁障碍也会增加吸烟的风险<sup>[31]</sup>。在抑郁中, 吸烟不仅会加重症状, 更会影响治疗效果<sup>[32]</sup>。吸烟与调节情绪的关键神经生物学机制涉及到多巴胺能系统, 多巴胺不仅能调节情绪, 也在奖赏通路中发挥重要作用<sup>[33]</sup>。结合以上证据, 戒烟戒酒对于抑郁患者的症状改善可发挥积极的作用。

### 3.5 社交

社交可以满足人们的基本心理需求, 提高幸福程度, 而抑郁患者的社交功能常出现问题。研究显示被试与家人朋友的负性情感交流越多, 其抑郁发生率越高<sup>[34]</sup>。此外, 大样本研究报道了具有良好情感支持的被试在随访中的日常躯体活动水平更高<sup>[35]</sup>。这些结果显示社交网络的增多及社会支持的升高可以帮助个体维持良好的日常功能, 进而促进维持良好的心理健康状态。

总之, 从饮食、运动、睡眠、戒烟酒、社交这几个方面进行生活方式管理可以给抑郁患者带来积极作用<sup>[36]</sup>。在一项研究中, 重性抑郁患者执行医生制定的生活方式, 包括饮食调整、运动、阳光暴露、睡眠模式调整, 干预 6 个月后, 患者的抑郁症状得到显著改善<sup>[37]</sup>。由此可见, 当今的抑郁障碍治疗已经不仅仅局限于临床, 而是渗透于生活中的方方面面, 形成了从身体到心理、从医院到家庭的整合医疗理念。值得注意的是, 在实际应用中的生活方式调整方案要营造一个长期坚持的环境, 需要考虑到患者的动机、时间限制、经济状况、资源支持及实际困难等。过于严格的方案也可能给患者带来更多压力及无法完成的愧疚感。因而, 在方案的制定中需要患者的参与来提高治疗方案的依从性, 进而使得抑郁症状改善及防复发的效果最大化。

综上所述, 抑郁症是严重危害人类身心健康的精神疾患, 近年来经过医务工作者的不断努力, 抑郁症的治疗理念取得了较大进展: 从传统抗抑郁药的使用到如今新型快速抗抑郁药的研发, 从单一药物治疗方式到如今联合治疗理念的推广, 从完全依赖临床干预到如今生活方式管理的纳入, 医务工作者对具有安全性、有效性、可行性的治疗策略的探索日益深入。今后的研究应以患者为中心, 进行从分子到行为的多层次综合研究, 通过生物学、心理学、精神病学等学科的合作探索抑郁障碍的病因机制, 运用多维度的思考及信息整合找到更完善的治疗方式, 从而促进患者的疾病恢复及身心健康。

#### 【参考文献】

- [1] World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates[R]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [2] K S. Mental health: a world of depression[J]. Nature, 2014, 515 (7526):181.

- [3] 陆林. 沈渔邨精神病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [4] Li N, Liu R J, Dwyer J M, et al. Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure[J]. *Biological Psychiatry*, 2011, 69(8):754-761.
- [5] Murrough J W, Collins K A, Fields J, et al. Regulation of neural responses to emotion perception by ketamine in individuals with treatment-resistant major depressive disorder[J]. *Transl Psychiat*, 2015(5):e509.
- [6] Wiles N, Thomas L, Abel A, et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaT randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9864):375-384.
- [7] Thomas L J, Abel A, Ridgway N, et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment resistant depression in primary care: the CoBaT randomised controlled trial protocol[J]. *Contemp Clin Trials*, 2012, 33(2):312-319.
- [8] Shelton R C, Osuntokun O, Heinloth A N, et al. Therapeutic options for treatment-resistant depression[J]. *Cns Drugs*, 2010, 24(2):131-161.
- [9] Al-Harbi K S. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions[J]. *Patient Preference and Adherence*, 2012(6):369-388.
- [10] Sackeim H A, Rush A J, George M S, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 25(5):713-728.
- [11] Kennedy S H, Giacobbe P, Rizvi S J, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years[J]. *Am J Psychiat*, 2011, 168(5):502-510.
- [12] Luppino F S, de Wit L M, Bouvy P F, et al. Overweight, obesity, and depression, a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies[J]. *Arch Gen Psychiat*, 2010, 67(3):220-229.
- [13] Jacka F N, Pasco J A, Mykletun A, et al. Association of Western and Traditional Diets With Depression and Anxiety in Women[J]. *Am J Psychiat*, 2010, 167(3):305-311.
- [14] Roth T, Roehrs T. Insomnia: epidemiology, characteristics, and consequences[J]. *Clinical Cornerstone*, 2003, 5(3):5-15.
- [15] Wang F, Liu H, Li H, et al. Ambient concentrations of particulate matter and hospitalization for depression in 26 Chinese cities: a case-crossover study[J]. *Environment International*, 2018(114):115.
- [16] van Praag H M. Can stress cause depression[J]. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2004, 6(Suppl.2): S5-S22.
- [17] Jacka F N, Pasco J A, Mykletun A, et al. Diet quality in bipolar disorder in a population-based-sample of women[J]. *J Affect Disorders*, 2011, 129(1/3):332-337.
- [18] Berk M. Should we be targeting smoking as a routine intervention[J]. *Acta Neuropsychiatrica*, 2010, 19(2):131-132.
- [19] Mc Millan L, Owen L, Kras M, et al. Behavioural effects of a 10-day Mediterranean diet. Results from a pilot study evaluating mood and cognitive performance[J]. *Appetite*, 2011, 56(1):143-147.
- [20] Lucas M, Mekary R, Pan A, et al. Relation between clinical depression risk and physical activity and time spent watching television in older women: a 10-year prospective follow-up study[J]. *American Journal of Epidemiology*, 2011, 174(9):1017-1027.
- [21] Erickson K I, Miller D L, Roecklein K A. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF[J]. *Neuroscientist*, 2012, 18(1):82-97.
- [22] Ernst C, Olson A K, Pintel J P, et al. Antidepressant effects of exercise: evidence for an adult-neurogenesis hypothesis[J]. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 2006, 31(2):84-92.
- [23] Dey S, Singh R H, Dey P K. Exercise training: significance of regional alterations in serotonin metabolism of rat brain in relation to antidepressant effect of exercise[J]. *Physiology & Behavior*, 1992, 52(6): 1095-1099.
- [24] Cramer H, Lauche R, Langhorst J, et al. Yoga for depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *Depression and Anxiety*, 2013, 30 (11): 1068-1083.
- [25] Deslandes A, Moraes H, Ferreira C, et al. Exercise and mental health: many reasons to move[J]. *Neuropsychobiology*, 2009, 59(4):191-198.
- [26] Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies[J]. *J Affect Disorders*, 2011, 135(1):10-19.
- [27] Clapp P, Bhav S V, Hoffman P L. How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence: a pharmacological perspective[J]. *Alcohol Research & Health*, 2008, 31(4):310-339.
- [28] Swendsen J D, Merikangas K R, Canino G J, et al. The comorbidity of alcoholism with anxiety and depressive disorders in four geographic communities[J]. *Comprehensive Psychiatry*, 1998, 39(4):176-184.
- [29] Liappas J, Paparrigopoulos T, Tzavellas E, et al. Impact of alcohol detoxification on anxiety and depressive symptoms[J]. *Drug and Alcohol Dependence*, 2002, 68(2):215-220.
- [30] Klungsoyr O, Nygard J F, Sorensen T, et al. Cigarette smoking and incidence of first depressive episode: an 11-year, population-based follow-up study[J]. *American Journal of Epidemiology*, 2006, 163(5):421-432.
- [31] Johnson E O, Breslau N. Is the association of smoking and depression a recent phenomenon[J]. *Nicotine & Tobacco Research Official Journal of the Society for Research on Nicotine & Tobacco*, 2006, 8(2):257.
- [32] Dodd S, Brnabic A J, Berk L, et al. A prospective study of the impact of smoking on outcomes in bipolar and schizoaffective disorder[J]. *Comprehensive Psychiatry*, 2010, 51(5):504-509.
- [33] Nunes S O, Vargas H O, Brum J, et al. A comparison of inflammatory markers in depressed and nondepressed smokers[J]. *Nicotine Tob Res*, 2012, 14(5):540-546.
- [34] Stafford M, McMunn A, Zaninotto P, et al. Positive and negative exchanges in social relationships as predictors of depression: evidence from the English Longitudinal Study of Aging[J]. *J Aging Health*, 2011, 23(4):607-628.
- [35] Street G, James R, Cutt H. The relationship between organised physical recreation and mental health[J]. *Health Promotion Journal of Australia Official Journal of Australian Association of Health Promotion Professionals*, 2007, 18(3):236.
- [36] Sarris J, O'Neil A, Coulson C E, et al. Lifestyle medicine for depression [J]. *BMC Psychiatry*, 2014(14):107.
- [37] Garcia-Toro M, Ibarra O, Gili M, et al. Four hygienic-dietary recommendations as add-on treatment in depression A randomized-controlled trial[J]. *J Affect Disorders*, 2012, 140(2):200-203.