

米氮平治疗难治性抑郁症患者的血清神经递质变化与血药浓度相关性分析[△]

刘佳^{1*}, 张毅¹, 张玉平², 刘向宁¹, 苗瑜³, 马燕⁴(1. 衡水市第七人民医院精神六科, 河北衡水 053000; 2. 衡水市第七人民医院内科, 河北衡水 053000; 3. 衡水市第七人民医院检验科, 河北衡水 053000; 4. 衡水市第七人民医院药剂科, 河北衡水 053000)

中图分类号 R971⁺.4 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)02-0179-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.02.010



摘要 目的:探讨米氮平治疗难治性抑郁症(TRD)患者的血清神经递质5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)水平变化,以及血清神经递质与血药浓度的相关性。方法:纳入2022—2024年于该院接受米氮平治疗的难治性抑郁症患者120例。收集患者临床资料包括年龄、性别、病程、既往治疗史等基本信息,以及治疗前后血清神经递质水平和米氮平的血药浓度。采用Pearson相关分析法探讨血清神经递质水平与米氮平血药浓度的相关性。结果:治疗前,患者血清5-HT、NE和DA水平分别为(48.3±12.1) ng/mL、(152.4±35.2) pg/mL和(6.2±1.8) ng/mL;治疗8周后,患者上述指标水平分别为(78.5±15.6) ng/mL、(228.7±42.1) pg/mL、(9.7±2.3) ng/mL,血清神经递质水平较治疗前显著升高,差异均有统计学意义($P<0.01$)。患者米氮平平均血药浓度为(46.3±12.8) ng/mL。Pearson相关性分析显示,米氮平的血药浓度与5-HT水平呈强正相关($r=0.72, 95\%CI=0.65\sim0.79, P<0.01$),与NE水平($r=0.65, 95\%CI=0.56\sim0.73, P<0.01$)、DA水平($r=0.58, 95\%CI=0.48\sim0.67, P<0.01$)呈中度正相关。多元线性回归分析显示,血药浓度每增加10 ng/mL,5-HT、NE、DA水平分别升高7.3%($\beta=0.73, SE=0.12, P=0.003$)、6.1%($\beta=0.61, SE=0.09, P=0.007$)、4.8%($\beta=0.48, SE=0.11, P=0.011$)。结论:米氮平治疗难治性抑郁症患者的血清神经递质变化与血药浓度之间存在显著相关性。监测米氮平的血药浓度能够间接反映血清神经递质水平变化,为优化治疗方案提供重要依据。**关键词** 米氮平; 难治性抑郁症; 血清神经递质; 血药浓度; 相关性分析

Correlation of Serum Neurotransmitter Changes and Blood Concentration of Mirtazapine in the Treatment of Patients with Treatment Resistant Depression[△]

LIU Jia¹, ZHANG Yi¹, ZHANG Yuping², LIU Xiangning¹, MIAO Yu³, MA Yan⁴(1. Dept. of Psychiatry, Hengshui Seventh People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China; 2. Dept. of Internal Medicine, Hengshui Seventh People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China; 3. Dept. of Laboratory Medicine, Hengshui Seventh People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China; 4. Dept. of Pharmacy, Hengshui Seventh People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the changes of serum neurotransmitters 5-hydroxytryptamine (5-HT), norepinephrine (NE) and dopamine (DA) levels in patients with treatment-resistant depression (TRD) treated with mirtazapine, as well as the correlation of serum neurotransmitter and blood concentration. **METHODS:** A total of 120 patients with TRD treated with mirtazapine in this hospital from 2022 to 2024 were enrolled. Clinical data of patients were collected, including ages, genders, courses of disease, previous treatment histories and other basic information, as well as the serum neurotransmitter levels and blood concentrations of mirtazapine before and after treatment. Pearson correlational analysis method was used to investigate the correlation of serum neurotransmitter and blood concentration of mirtazapine. **RESULTS:** Before treatment, the serum 5-HT, NE and DA levels of patients were respectively (48.3±12.1) ng/mL, (152.4±35.2) pg/mL and (6.2±1.8) ng/mL. After 8 weeks of treatment, the above indicators were respectively (78.5±15.6) ng/mL, (228.7±42.1) pg/mL and (9.7±2.3) ng/mL, the serum neurotransmitters levels were significantly higher than those before treatment, with statistically significantly difference ($P<0.01$). The average blood concentration of mirtazapine was (46.3±12.8) ng/mL. Pearson correlation analysis revealed a strong positive correlation between blood concentration and 5-HT level ($r=0.72, 95\%CI=0.65$ to $0.79, P<0.01$), and moderate positive correlations with NE level ($r=0.65, 95\%CI=0.56$ to $0.73, P<0.01$) and DA ($r=0.58, 95\%CI=0.48$ to $0.67, P<0.01$). Multivariate linear regression analysis revealed that every increase of 10 ng/mL in blood concentration could cause increase of 7.3% in 5-HT level ($\beta=0.73, SE=0.12, P=0.003$), increase of 6.1% in NE level ($\beta=0.61, SE=0.09, P=0.007$) and increase of 4.8% in DA level ($\beta=0.48, SE=0.11, P=0.011$),

△ 基金项目:2025年度河北省医学科学研究课题计划(No. 20251591)

* 主治医师。研究方向:米氮平治疗难治性抑郁症。E-mail:liu1982jia@126.com

respectively. **CONCLUSIONS:** Serum neurotransmitter changes show significant correlation with blood concentration in patients with treatment-resistant depression receiving mirtazapine. Monitoring blood concentration of mirtazapine can indirectly reflect serum neurotransmitter changes, which provides important evidence for optimizing therapeutic regimens.

KEYWORDS Mirtazapine; Treatment-resistant depression; Serum neurotransmitter; Blood concentration; Correlation analysis

难治性抑郁症 (treatment-resistant depression, TRD) 是指经 ≥ 2 种足量足疗程抗抑郁药治疗仍无显著缓解的重性抑郁障碍亚型^[1]。该病的临床特征表现为持续情绪低落、认知功能损害及社会功能退化,患者自杀风险较普通抑郁症高 3~5 倍^[2]。目前,TRD 的病理机制尚未完全阐明,但单胺类神经递质系统功能障碍被认为是核心机制之一。研究显示,TRD 患者前额叶皮层中 5-羟色胺 (5-HT) 浓度较健康对照组降低 42%~56%,去甲肾上腺素 (NE) 和多巴胺 (DA) 转运体的表达也显著异常^[3]。传统抗抑郁药通过抑制单胺再摄取提升突触间隙的递质浓度,但在 TRD 患者中的有效率不足 15%~20%^[4],可能与递质受体敏感、下游信号通路代偿失调有关。米氮平能够通过双重机制发挥作用:(1)拮抗中枢 α_2 肾上腺素自受体,促进 NE 和 5-HT 释放;(2)阻断 5-HT_{2A} 和 5-HT₃ 受体,间接激活 5-HT_{1A} 受体通路^[5]。临床研究表明,米氮平对 TRD 患者的缓解率可达 35%~45%^[6],但其疗效异质性较大,可能与个体间 CYP450 酶基因多态性所致的血药浓度差异,以及递质调节的动态变化相关^[7]。目前,关于米氮平血药浓度与血清神经递质水平的关系仍存在争议。部分研究认为血药浓度与 5-HT 水平呈线性相关,但缺乏对 NE 和 DA 的同步分析^[8];一些学者则质疑血药浓度监测的临床价值,认为其与症状改善的相关性较弱^[9]。本研究通过大样本前瞻性队列设计,旨在明确以下问题:(1)米氮平治疗 TRD 过程中,血清 5-HT、NE、DA 水平是否呈现同步动态变化;(2)米氮平血药浓度与不同递质水平的剂量-效应关系是否存在差异;(3)米氮平的血药浓度监测是否能为 TRD 个体化治疗优化提供有效依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2022—2024 年我院接受米氮平治疗的 TRD 患者。纳入标准:(1)重性抑郁障碍符合《精神障碍诊断与统计手册第 5 版》(DSM-5)的诊断标准,至少满足 5 项症状,包括 1 项核心症状,且导致显著社会功能损害。核心症状为持续 ≥ 2 周情绪低落或兴趣/愉悦感丧失;伴随症状包括食欲/体重改变、睡眠障碍、疲劳、注意力下降、无价值感或过度内疚、自杀意念等。(2)TRD 定义为对 ≥ 2 种不同作用机制抗抑郁药(5-羟色胺选择性再摄取抑制剂/5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂/三环类抗抑郁药)足剂量(氟西汀 ≥ 40 mg/d 等效剂量)、足疗程(≥ 6 周)治疗无效[17 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分降低 $<50\%$]。(3)入组时 HAMD-17 评分 ≥ 20 分。(4)年龄为 18~65 岁,性别不限。(5)足剂量、足疗程抗抑郁药治疗结束后,未再使用抗抑郁药治疗 ≥ 2 周。排除标准:(1)双相情感障碍、精神分裂症谱系障碍或其他精神疾病共病者;(2)肝功能异常者[丙氨酸转氨酶 (ALT)/天冬氨酸转氨酶 (AST) > 3 倍正常值上限]、肾功能不全[估算肾小球滤过率 (eGFR) < 60 mL/(min \cdot 1.73 m²)]、未控制的高血压者[收缩压 > 160 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)];(3)入组前尿妊娠试验阳性者;(4)近 3 个月内接受电休克治疗、重复经颅磁刺激或

迷走神经刺激者;(5)有米氮平过敏史或禁忌证者。研究方案经我院伦理委员会批准(伦理批号:20211034),所有参与者签署书面知情同意书。

基于既往研究发现的米氮平血药浓度与 5-HT 水平相关性 $r=0.4$ ^[10],设定 $\alpha=0.05$ (双侧)、 $\beta=0.2$ (检验效能 80%),使用 PASS 15.0 软件计算最小样本量为 108 例。考虑 20%脱落率,最终纳入 120 例。其中男性患者 52 例(占 43.3%),女性患者 68 例(占 56.7%);平均年龄为(42.5 \pm 11.3)岁;平均体重指数(BMI)为(23.8 \pm 3.5)kg/m²;平均病程为(6.3 \pm 4.1)年;既往平均抗抑郁药治疗失败次数为(3.2 \pm 1.4)次;治疗前 HAMD-17 评分为(25.6 \pm 3.8)分;合并焦虑症状 87 例(占 72.5%);伴自杀意念 43 例(占 35.8%);既往使用药物类型:5-羟色胺选择性再摄取抑制剂 112 例(占 93.3%),5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂 98 例(占 81.7%),三环类抗抑郁药 53 例(占 44.2%),其他类型抗抑郁药 47 例(占 39.2%)。

1.2 方法

所有患者均接受米氮平片(规格:30 mg/片)治疗,起始剂量为 15 mg/d(每日半片),睡前 30 min 口服,以减轻日间嗜睡效应。根据患者耐受性及疗效反应,每周复诊时进行剂量调整:若 HAMD-17 评分降低 $<20\%$ 且无显著不良反应,剂量递增 15 mg/d,最大剂量限制为 45 mg/d;若出现难以耐受的不良反应,剂量递减 15 mg/d。治疗期间允许联合应用劳拉西泮(≤ 2 mg/d)缓解急性焦虑,但禁止联合应用其他抗抑郁药、抗精神病药或镇静药。安全性监测包括每周体重测量,第 2、4、6 和 8 周血压监测,以及治疗前后肝肾功能评估。采用 MedMinder 系统记录服药时间,要求患者每周返院进行药片计数,依从性 $\geq 80\%$ 视为合格。疗程为 8 周。

1.3 观察指标

(1)以 HAMD-17 评分变化率为主要观察指标,由 2 名精神科医师在治疗前和治疗 8 周后进行盲法评估,计算评分变化率: $\Delta\%=[(治疗前 HAMD-17 评分-治疗 8 周后 HAMD-17 评分)/治疗前 HAMD-17 评分]\times 100\%$ 。每周同一时段使用电子血压计测量 3 次取均值;血常规、肝肾功能于治疗前和治疗 8 周后检测,ALT/AST >3 倍正常值上限或 eGFR <60 mL/(min \cdot 1.73 m²)则启动停药流程;通过心电图筛查患者 QT 间期延长情况。(2)血清神经递质监测:于治疗前及治疗 8 周后采集患者晨起空腹静脉血 5 mL,采用高效液相色谱法(HPLC,Agilent 1260 Infinity II 系统)进行检测。(3)米氮平血药浓度观察:治疗 8 周后于末次给药后 12 h 采集患者静脉血 3 mL,采用 HPLC-串联质谱法(HPLC-MS/MS,Sciex Triple Quad 5500 系统)监测血药浓度。(4)依据《常见不良事件评价标准(CTCAE v5.0)》记录不良事件类型、发生时间、严重程度及干预措施,重点关注嗜睡、食欲增加及体重变化。

1.4 疗效评定标准

参照《中国抑郁障碍防治指南》(2024 年版)^[10] 制定疗效评定标准,评定时间点为治疗 8 周后。临床缓解:HAMD-17 评

分 ≤ 7 分,且患者社会功能方面的评分恢复至发病前的80%;有效:HAMD-17评分较治疗前降低 $\geq 50\%$,但评分 > 7 分;无效:HAMD-17评分较治疗前降低 $< 50\%$,或评分升高,症状加重。

1.5 统计学方法

采用SPSS 29.0统计软件处理数据,治疗8周后HAMD-17评分较治疗前变化率采用配对 t 检验或Wilcoxon符号秩检验;临床缓解率、有效率用 χ^2 检验或Fisher精确检验。不良事件、生命体征和实验室检查指标,根据数据类型选用 χ^2 检验或配对 t 检验。米氮平血药浓度与血清神经递质的相关性采用Pearson分析,构建多元线性回归模型评估血药浓度对神经递质的独立影响。

2 结果

所有患者均完成8周治疗,依从率达92.5%(111/120)。

2.1 临床症状改善情况

治疗后,患者的HAMD-17评分从治疗前的(25.6 \pm 3.8)分降至(9.3 \pm 4.2)分,评分下降率为(63.7 \pm 15.3)%,治疗前后的差异有统计学意义($P < 0.001$)。患者的临床缓解率为36.7%(44/120),有效率为56.7%(68/120)。不同剂量组疗效比较,45 mg/d组患者的临床缓解率为46.2%,显著高于30 mg/d组的27.9%以及15 mg/d组的16.7%,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.451, P = 0.039$),见表1。

表1 不同剂量组米氮平疗效比较

组别	HAMD-17评分($\bar{x}\pm s$,分)	临床缓解/例(%)	有效/例(%)
15 mg/d组(n=12)	48.6 \pm 12.3	2(16.7)	6(50.0)
30 mg/d组(n=43)	59.3 \pm 14.2	12(27.9)	29(67.4)
45 mg/d组(n=65)	68.9 \pm 15.7	30(46.2)	33(50.8)
χ^2/F	14.382	6.451	5.765
P	0.009	0.039	0.046

2.2 血清神经递质水平变化

米氮平治疗8周后,患者血清神经递质水平较治疗前显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表2。其中,临床缓解组患者($n = 44$)血清神经递质水平升高较非缓解组($n = 76$)更显著,临床缓解组患者5-HT、NE、DA水平的增幅分别为(78.3 \pm 16.4)%、(63.7 \pm 15.3)%、(65.2 \pm 16.5)%,非缓解组分别为(52.9 \pm 14.2)%、(41.5 \pm 12.8)%、(49.8 \pm 13.1)%,两组的差异均有统计学意义(t 分别为8.25、7.92、5.64, $P < 0.01$)。

表2 米氮平治疗前后血清神经递质水平变化($\bar{x}\pm s, n = 120$)

神经递质	治疗前	治疗8周后	变化率/%	t	P
5-HT/(ng/mL)	48.3 \pm 12.1	78.5 \pm 15.6	62.5	16.217	0.015
NE/(pg/mL)	152.4 \pm 35.2	228.7 \pm 42.1	50.1	14.353	0.009
DA/(ng/mL)	6.2 \pm 1.8	9.7 \pm 2.3	56.5	13.822	0.004

2.3 血药浓度测定

治疗8周后,米氮平的平均血药浓度为(46.3 \pm 12.8)ng/mL。不同剂量组血药浓度比较:15 mg/d组为(21.4 \pm 6.3)ng/mL,30 mg/d组为(39.7 \pm 8.2)ng/mL,45 mg/d组为(58.2 \pm 10.5)ng/mL,三组间的差异有统计学意义($F = 92.36, P < 0.01$)。

2.4 米氮平血药浓度与血清神经递质表达水平的相关性分析

Pearson相关分析显示,米氮平血药浓度与血清5-HT水平呈强正相关($r = 0.72, 95\%CI = 0.65 \sim 0.79, P < 0.01$),与NE水平($r = 0.65, 95\%CI = 0.56 \sim 0.73, P < 0.01$)、DA水平($r = 0.58, 95\%CI = 0.48 \sim 0.67, P < 0.01$)呈中度正相关。多元线性回归分析显示,校正年龄、性别、病程等混杂因素后,血药浓度每增加10 ng/mL,5-HT、NE、DA水平分别升高7.3%、6.1%、

4.8%,见表3。ROC曲线分析显示,米氮平血药浓度预测临床缓解的截断值为52.6 ng/mL,灵敏度为76.5%,特异度为83.2%,曲线下面积为0.823(95%CI=0.767~0.879, $P < 0.001$)。

表3 米氮平血药浓度与血清神经递质水平的多元线性回归分析

因变量	β	SE	t	P	95%CI
血清5-HT水平	0.73	0.12	6.08	0.003	0.49~0.97
血清NE水平	0.61	0.09	6.78	0.007	0.43~0.79
血清DA水平	0.48	0.11	4.36	0.011	0.26~0.70

2.5 安全性评估

米氮平治疗期间常见不良事件包括嗜睡、口干、食欲增加、体重增加、头晕及便秘,发生率分别为38.3%(46/120)、32.5%(39/120)、27.5%(33/120)、25.8%(31/120)、18.3%(22/120)及15.0%(18/120)。多数不良事件为轻至中度,未出现严重不良事件。8周治疗期间,患者平均体重增加(2.6 \pm 1.3)kg。不良反应发生率与血药浓度呈正相关($r = 0.42, P = 0.008$),血药浓度 ≥ 60 ng/mL患者的不良反应发生率显著高于 < 60 ng/mL的患者,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.64, P < 0.01$)。实验室检查显示,治疗前后肾功能指标无显著变化。治疗期间,有5例(占4.2%)患者ALT水平轻度升高,经剂量调整后恢复正常。血压、心率及心电图QTc间期均无临床显著变化。

3 讨论

本研究系统评估了米氮平治疗TRD患者的血清神经递质水平变化与血药浓度之间的相关性。结果显示,米氮平治疗8周后患者血清5-HT、NE和DA水平显著升高,且临床缓解组患者神经递质水平升高幅度更大。米氮平血药浓度与5-HT水平呈强正相关($r = 0.72$),与NE水平($r = 0.65$)和DA水平($r = 0.58$)呈中度正相关。血药浓度 ≥ 52.6 ng/mL是预测临床缓解的最佳截断值,敏感度为76.5%,特异度为83.2%。多元回归分析显示,血药浓度每增加10 ng/mL,5-HT、NE、DA水平分别升高7.3%、6.1%和4.8%。结果表明,血药浓度监测间接反映了神经递质水平变化,可为优化TRD治疗方案提供客观依据。

本研究中,米氮平治疗8周后患者血清5-HT水平从(48.3 \pm 12.1)ng/mL升至(78.5 \pm 15.6)ng/mL,增幅为62.5%;NE水平从(152.4 \pm 35.2)pg/mL升至(228.7 \pm 42.1)pg/mL,增幅为50.1%;DA水平从(6.2 \pm 1.8)ng/mL升至(9.7 \pm 2.3)ng/mL,增幅为56.5%。进一步证实米氮平可同时调节3种神经递质水平,可能是该药在TRD治疗中显示优势的重要机制^[10]。本研究中,与非缓解组患者比较,临床缓解组患者神经递质水平升高幅度更大,特别是5-HT水平,表明血清5-HT水平变化可能是预测米氮平治疗反应的潜在生物标志物^[11]。

本研究发现,米氮平血药浓度与5-HT水平的相关性($r = 0.72$)强于NE水平($r = 0.65$)和DA水平($r = 0.58$),这种差异可能源于米氮平对不同受体的亲和力存在差异,其对5-HT₂/5-HT₃受体的亲和力高于 α_2 -肾上腺素受体^[12]。值得注意的是,既往研究普遍关注米氮平血药浓度与单一神经递质的关系,本研究系统比较了血药浓度与3种主要单胺类神经递质的相关性强度差异,并通过多元回归量化了每10 ng/mL血药浓度增加带来的不同神经递质水平变化情况,为理解米氮平药效学特性及药物反应的个体差异提供了重要依据。临床实践中,既往研究多基于平均人群参数制定米氮平推荐剂量(30~45 mg/d),未考虑个体差异^[13-14]。有研究结果表明,标

准剂量的用药策略对 TRD 患者可能不够精准,通过血药浓度监测指导个体化用药有助于提高治疗精确性^[15]。

米氮平调节神经递质机制主要基于 2 条途径:(1)通过拮抗中枢 α_2 -肾上腺素自受体,解除对 NE 和 5-HT 神经元的负反馈抑制,促进递质释放^[16]; (2)阻断 5-HT_{2A} 和 5-HT₃ 受体,避免这些受体激活引起的不良反应,间接增强 5-HT_{1A} 受体介导抗抑郁效应^[17]。本研究结果显示,血药浓度与 5-HT 水平相关性最强,可能是因为米氮平首先阻断 5-HT_{2A}/5-HT₃ 受体,减少 5-HT 通过这些受体消耗,同时增加 5-HT 向 5-HT_{1A} 受体偏移^[18]。在达到一定血药浓度后,米氮平开始有效拮抗 α_2 受体,促进 NE 和 DA 释放^[19]。此作用序列解释了为何较高血药浓度 (≥ 52.6 ng/mL) 与临床缓解相关,因为此时 3 种神经递质均得到有效调节^[20]。

本研究发现,临床缓解组患者的神经递质增幅显著高于非缓解组,可能与临床缓解组患者受体敏感性和递质反应性较好有关^[21]。基因多态性研究发现,5-HT_{1A} 受体基因 (HTR1A)G(-1019)C 多态性与米氮平反应存在关联^[22],携带 G 等位基因的患者对米氮平反应更好^[23]。提示未来可结合基因多态性、神经递质水平及血药浓度监测,构建更精确的米氮平个体化治疗方案^[24]。本研究确定的血药浓度临界值 (52.6 ng/mL) 可作为指导临床剂量调整的重要参考。对于血药浓度 < 40 ng/mL 且疗效不佳的患者,可考虑增加剂量;对于血药浓度接近或 > 80 ng/mL 的患者,即使症状未完全缓解,亦应谨慎增加剂量,可考虑联合其他机制抗抑郁药^[25]。基于多元回归模型,临床医师可根据患者年龄、BMI 及肝功能等因素预估血药浓度变化。对于年龄 > 60 岁或肝功能受损的患者,应采用较低起始剂量 (15 mg/d) 并缓慢滴定;对于 BMI > 30 kg/m² 的患者,需要较高剂量 (45 mg/d) 才能达到理想血药浓度。本研究结果证实了血药浓度与血清神经递质水平存在显著相关性,表明血药浓度监测可作为神经递质变化的替代指标。临床实践中,神经递质检测受到方法学限制、标准化程度低且成本较高的限制,而血药浓度检测更简便、标准化且可广泛应用^[26]。通过血药浓度间接评估神经递质水平变化,有助于推广生物标志物指导下的精准治疗模式^[27]。基于本研究结果,提出 TRD 患者的米氮平治疗分层策略:(1)对于初始 HAMD-17 评分 < 25 分的轻中度 TRD 患者,目标血药浓度为 40~50 ng/mL;(2)对于 HAMD-17 评分 ≥ 25 分或伴自杀风险的重度 TRD 患者,目标血药浓度为 50~60 ng/mL;(3)对于复杂性 TRD 包括多药物治疗失败史、共病焦虑障碍等患者,目标血药浓度为 60~70 ng/mL,必要时联合其他药物^[28]。

本研究采用前瞻性设计,样本量充足 ($n = 120$),统计效能 80% 以上;同时检测 3 种主要神经递质水平变化,全面评估米氮平作用特性;采用 HPLC-MS/MS 法测定血药浓度,灵敏度和特异性高;建立多元回归模型量化血药浓度与神经递质水平的剂量-效应关系;确定预测临床缓解的血药浓度最佳截断值,为个体化治疗提供客观依据。本研究系统比较米氮平血药浓度与 3 种主要神经递质的相关性强度差异,揭示 5-HT 可能是米氮平治疗 TRD 关键靶点;通过多元回归量化血药浓度增加带来神经递质水平相对变化百分比,为预测药物反应提供新工具。本研究仍存在一些局限性:仅检测外周血清神经递质水平,无法直接反映中枢神经系统变化;治疗周期为

8 周,无法评估长期维持治疗中血药浓度与神经递质的动态关系;未纳入基因多态性分析,无法阐明个体差异的分子基础^[29];缺乏与其他抗抑郁药的对照,无法比较不同药物对神经递质调节的差异。未来研究方向需要结合脑功能成像和外周血清标志物,建立中枢-外周神经递质变化相关模型;整合药物代谢酶和受体基因多态性,构建更精确的血药浓度-效应预测算法;开展长期随访研究,评估血药浓度与复发风险的关系;探索血药浓度监测指导下的联合用药策略。

综上所述,米氮平的血药浓度与 TRD 患者血清神经递质变化存在显著相关性,其中与 5-HT 水平的相关性最强,其次为 NE 和 DA 水平;血药浓度 ≥ 52.6 ng/mL 是预测临床缓解的最佳截断值。通过监测血药浓度,能够间接反映血清神经递质水平变化,为优化治疗方案提供重要依据。个体化调整米氮平剂量使血药浓度达到理想范围,有助于提高 TRD 的治疗效果。

参考文献

- [1] GAYNES B N, LUX L, GARTLEHNER G, et al. Defining treatment-resistant depression [J]. *Depress Anxiety*, 2020, 37(2): 134-145.
- [2] NUÑEZ N A, JOSEPH B, PAHWA M, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: a systematic review and network meta-analysis [J]. *J Affect Disord*, 2022, 302: 385-400.
- [3] MILOSAVLJEVIĆ M N, JANKOVIĆ S M, KOSTIĆ M J, et al. Mirtazapine-induced acute pancreatitis in patients with depression: a systematic review [J]. *J Psychiatr Pract*, 2023, 29(1): 58-70.
- [4] HETRICK S E, MCKENZIE J E, BAILEY A P, et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5(5): CD013674.
- [5] HASSANEIN E H M, ALTHAGAFY H S, BARAKA M A, et al. Pharmacological update of mirtazapine: a narrative literature review [J]. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2024, 397(5): 2603-2619.
- [6] KATO M, BABA H, TAKEKITA Y, et al. Usefulness of mirtazapine and SSRIs in late-life depression: post hoc analysis of the GUNDAM study [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 79(11): 1515-1524.
- [7] RUBERTO V L, JHA M K, MURROUGH J W. Pharmacological treatments for patients with treatment-resistant depression [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(6): 116.
- [8] DAVIS R, WILDE M I. Mirtazapine: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of major depression [J]. *CNS Drugs*, 1996, 5(5): 389-402.
- [9] GRASMÄDER K, VERWOHLT P L, KÜHN K U, et al. Relationship between mirtazapine dose, plasma concentration, response, and side effects in clinical practice [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2005, 38(3): 113-117.
- [10] 王刚, 冯媛, 柳进, 等. 《中国抑郁障碍防治指南》(2024 年版) 计划书 [J]. *中华精神科杂志*, 2023, 56(6): 407-412.
- [11] PATEL R S, VELURI N, VERMA G. Mirtazapine creating “miracles” in psychotic depression with catatonia [J]. *Cureus*, 2020, 12(8): e9863.
- [12] WHISTON A, LENNON A, BROWN C, et al. A systematic review and individual patient data network analysis of the residual symptom structure following Cognitive-Behavioral therapy and escitalopram, mirtazapine and venlafaxine for depression [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 746678.

(下转第 187 页)