

## · 抑郁症专题 ·

## 抗抑郁药物起效时间的研究进展

苑杰 李心桐 刘颖 王静

063000 唐山, 华北理工大学心理学院(苑杰、李心桐、刘颖), 冀唐学院(苑杰); 063000 唐山职业技术学院临床医学系(王静)

通信作者: 王静, Email: lxt524552@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.08.006

【摘要】 抑郁症作为一种慢性精神疾病, 具有高患病率、高复发率、高自杀、致残率的特点。药物治疗作为当前的主要治疗手段, 其起效快慢一直备受临床医护工作者的关注, 抗抑郁药的合理使用可以增强患者服药依从性并降低其自杀风险。现对各类抗抑郁药的起效时间、影响抗抑郁药起效时间的相关要素、个别抗抑郁药增效剂加速其起效的机制三个方面进行综述。

【关键词】 抗抑郁药; 起效时间; 综述

**Research progress of onset time of antidepressants** Yuan Jie, Li Xintong, Liu Ying, Wang Jing  
School of Psychology, North China University of Science and Technology, Hebei Province, Tangshan 063000, China (Yuan J, Li XT, Liu Y); Jitang College of North China University of Science and Technology, Hebei Province, Tangshan 063000, China (Yuan J); Department of Clinical Medicine, Tangshan Vocational and Technical College, Hebei Province, Tangshan 063000, China (Wang J)  
Corresponding author: Wang Jing, Email: lxt524552@163.com

【Abstract】 As a chronic mental disease, depression has the characteristics of high morbidity, high recurrence rate, and high suicide and disability rate. Drug therapy, as the main treatment method at present, has been attracting the attention of clinical medical workers for its onset rate(its rapid onset and slow response). Rational use of antidepressants can enhance patients' medication compliance and reduce their suicide risk. This paper summarizes the research progress on the overview of the onset time of various antidepressants, the relevant factors affecting the onset time of antidepressants, and the mechanism by which individual antidepressant synergist accelerates the onset time of antidepressants, so as to provide reference for medical staff and literature basis for accurate decision-making of drug use.

【Key words】 Antidepressants; Onset time; Review

抑郁症作为一种慢性精神疾病, 它具有高患病率、高复发率、高自杀率、高致残率的特点。同时, 它的发生也与生理环境、社会环境和遗传环境关系紧密。抑郁症作为世界各地的首要致残原因之一, 也是导致全球疾病负担的一个重大因素<sup>[1]</sup>。对于抑郁症的合理、有效治疗会使患者早日摆脱痛苦并提高其生活质量。尽管现今治疗策略众多, 但依然以药物治疗为重点, 其起效时间的快慢为广大医疗工作者所重视。同时, 了解各类药物起效时间的特点, 通过掌握合理的联合用药加速起效时间, 也成为针对不同患者制定迅速行之有效的治疗方案的关键, 现通过对各类抗抑郁药物起效时间的概述、总结影响抗抑郁药物起效时间的相关要素以及简析个别抗抑郁药物增效剂加速起效时间的机制三方面的内容

来进行综述, 以期有益于广大医护人员在治疗用药方面做到精准决策。

### 一、各类抗抑郁药物的起效时间概况

近年来, 抗抑郁药物起效时间的滞后理论备受关注。抗抑郁治疗的疗效评价标准包括: 起效、有效、临床治愈和康复。早期起效是指在治疗初期2周内症状减轻至少20%; 早期有效是指治疗初期4周内症状减轻至少50%。若治疗4周后有效, 则为延迟有效。Henkel等<sup>[2]</sup>对一组大样本( $n=1\ 014$ )抑郁症患者在院接受常规抗抑郁治疗的结果进行了数据分析, 此试验的全部患者均接受抗抑郁常规治疗, 包括8种常用的抗抑郁药物: 文拉法辛, 米氮平, 舍曲林, 氟西汀, 西酞普兰, 阿米替林, 瑞波西汀, 帕罗西汀。分析结果显示, 经过抗抑郁药物治疗后早

期起效者80%最终达到有效,其中58%患者达临床治愈;而早期未起效者仅50%最终达到有效,其中37%达临床治愈。起效时间方面,事实上各类药物的起效时间基本上均为10~14 d,充分显效时间为1个月左右,对抑郁症的用药要持续一定的时间,一般来说,至少需要在半年以上<sup>[3]</sup>。传统抗抑郁药物如三环类抗抑郁药物、单胺氧化酶抑制剂,由于不良反应多且危险不做过多赘述。

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRIs),如氟西汀,血浆半衰期为7~15 d,达稳态时间较长,一般在用药1周后逐步显效,就氟西汀的有效率而言,在治疗第2周始,显著高于安慰剂组,2~4周可有明显改善<sup>[4]</sup>。帕罗西汀起效较快,口服后约5 h达血药峰浓度,多次给药7~14 d达稳态血药浓度,对其他抗抑郁药无效的患者,可尝试应用此药。氟伏沙明通常需较高剂量方可起效,其作用温和,所以超剂量时相对安全。舍曲林的血浆半衰期为22~36 h,服药后6~8 h血药浓度达峰值,一般约7 d见效,完全的疗效则在服药后2~4周才显现,强迫症疗效的出现则可能需要更长时间。艾司西酞普兰半衰期稍短,为27~32 h,需要7~10 d即可达到血液中的稳态。在为期8周的短期研究资料中显示出艾司西酞普兰对中-重度抑郁症患者具有明确的疗效,作为S-对映异构体,显示出比R-对映异构体更高的效力,起效更迅速(约1周)<sup>[5]</sup>。

5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂类代表药物(SNRIs),文拉法辛和度洛西汀的起效时间均为2周以内,两种药物均能有效改善抑郁患者的抑郁症状,总体疗效相当,但也有研究表明,相比度洛西汀,文拉法辛缓释剂起效更快<sup>[6]</sup>。

单胺类新型抗抑郁药物米氮平,可拮抗中枢突触前 $\alpha_2$ 受体,增强肾上腺素能的神经传导,具有调节5-羟色胺(5-HT)的功能。Rodriguez等<sup>[7]</sup>的一项用于抑郁症治疗与SSRIs的疗效比较研究显示,尽管米氮平和帕罗西汀在治疗重度抑郁症中同样有效且耐受性良好。但接受米氮平治疗者治疗1周,就可见抗抑郁疗效,其起效时间比帕罗西汀快。

提到速效抗抑郁药物,氯胺酮的效果值得肯定,由于压力破坏了情绪调节通路的结构和联系,导致抑郁症发生。而抗抑郁药物修复突触之间联系的能力强时,突触可塑性增加,于是达到治愈效果的时间加快。氯胺酮是谷氨酸NMDA受体拮抗剂,具有

快速长效抗抑郁作用<sup>[8]</sup>。对一般抑郁症患者和常规治疗抵抗的抑郁症患者,单次静脉输注低于麻醉剂的量氯胺酮0.5 mg/kg后,2 h内起效,疗效可持续至7 d<sup>[9]</sup>。除氯胺酮外,东莨菪碱也具有快速抗抑郁作用,Anacker等<sup>[10]</sup>的研究表明,东莨菪碱对前额叶皮层具有影响,前额叶皮层是一个已知的能够调节氯胺酮快速抗抑郁反应的大脑区域。他们发现东莨菪碱治疗增加了脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)同源受体、原肌球蛋白受体激酶B(TrkB)的磷酸化。且在5 d内注射3次东莨菪碱可降低强迫游泳试验中的不动性,并迅速降低抑郁和焦虑样行为。

## 二、影响抗抑郁药物起效时间的相关因素

1. 抗抑郁药物起效机制对起效时间的影响:尽管目前抑郁症的发病机制尚不明确,但是在1967年有学者就曾提出抑郁症的5-HT假说,并且此观点已成为普遍接受的抑郁症发病机制之一。抑郁症患者,其临床表现出脑干和额叶5-HT含量降低,海马5-HT受体总量减少<sup>[11]</sup>,而增加脑内5-HT水平,对于减轻抑郁症状十分有效<sup>[12]</sup>。然而,经典“单胺假说”却很难解释为何抗抑郁药物提高脑内单胺含量在几小时内就完成了,而其产生显著抗抑郁疗效却需要2~4周。由此抑郁症的神经可塑性假说可以解释,此假说认为,抑郁症发病机制与海马体积缩小,海马神经元的衰老、丢失等有关,而抗抑郁药可能是通过多重途径直接或间接保护受损的海马神经元细胞,进而抵抗海马神经元的萎缩或丢失,促进海马前体母细胞的增殖,以达到抗抑郁的作用<sup>[13]</sup>,而这些过程需要一定的时间去完成。

2. 抗抑郁药物的量效关系对起效时间的影响:抗抑郁药物的量效关系对临床用药具有重要意义。三环类抗抑郁药物,以丙咪嗪为代表药物,剂量范围为50~250 mg/d,此药应以25~50 mg/d开始治疗,逐渐递增至100 mg/d左右时起效时间较快,如效果不佳,剂量可以增加至200 mg/d。

SSRIs中,氟西汀20 mg/d对急性期抑郁症状改善时间较快、较显著;而患者服用30 mg/d剂量的氟西汀时,安全性是最高,且无不良反应增加。其机制是氟西汀可有效地抑制神经元从突触间隙摄取5-HT,增加间隙中可供实际利用的这种神经递质,还能通过5-HT<sub>2C</sub>受体解除 $\gamma$ -氨基丁酸(Gamma-amino butyric acid, GABA)神经元对去甲肾上腺素和多巴胺的释放抑制作用,直接和间接恢复了前额

叶皮质的多巴胺和去甲肾上腺素的水平,改善情感状态,治疗抑郁性精神障碍<sup>[14-16]</sup>;氟伏沙明常规治疗量为100 mg/d,起始治疗剂量为50~100 mg/d,当>150 mg/d时,可以分两次服用,但由于氟伏沙明阻断5-HT重吸收弱,所以通常需较高剂量才能起效(100 mg/d以上)<sup>[17]</sup>。舍曲林治疗抑郁症的起始量为25~50 mg/d,常规治疗范围为50~200 mg/d,研究表明舍曲林用至100 mg/d已足量,超过此剂量起效时间并不会加快<sup>[18]</sup>。帕罗西汀是一种高选择性的SSRIs,其用量一般为20 mg/d,最大剂量可达50 mg/d,难治性病例按50 mg/d剂量服用时,耐受性良好,但增加剂量起效时间并不会随之加快<sup>[1]</sup>。艾司西酞普兰作为目前选择性最强的SSRIs,推荐剂量范围是10~20 mg/d,对抑郁症和焦虑症的有效性和耐受性均已被证实,临床也用于躯体形式障碍、强迫症、主观性头晕等的治疗,安全性良好,但因其上市时间较短,仍需密切关注其引起的不良反应<sup>[19]</sup>。

基于单胺的新型抗抑郁药物米氮平,具有去甲肾上腺素和特异性5-HT的双重作用,米氮平的建议剂量为15~45 mg/d,通常主张30 mg/d。但Russo等<sup>[20]</sup>的研究表明,患者在服用米氮平的剂量为7.5 mg/d时,3 d就可出现缓解。若保持在15 mg/d时,几周后精神症状则会完全缓解,而保持在30 mg/d时,却会出现严重镇静。

SNRIs中,如瑞波西汀的推荐剂量为8~10 mg/d,一般情况下8 mg/d即可达到最佳治疗效果,起效时间最快,且很少出现认知和精神运动功能的损害<sup>[21]</sup>。其他抗抑郁药物,如阿戈美拉汀是一种褪黑素类似物质,推荐剂量为25 mg/d,睡前口服。若2周内症状没有改善,可以增加至50 mg/d。

3. 不同性别用药人群对抗抑郁药物起效时间的影响:不同性别人群在抗抑郁的治疗中存在差异,受性腺激素的一定程度干扰,抗抑郁药的吸收、分布、代谢与排泄对其起效时间产生一定影响。如三环类抗抑郁药物中的丙咪嗪,来自Kornstein等<sup>[22]</sup>的双盲试验表明,服用丙咪嗪的男性比女性反应明显更快,起效时间更短。而同为三环类抗抑郁药物的氯米帕明则显示出相反的效果,Kokras等<sup>[23]</sup>给予抑郁大鼠氯米帕明10 mg/(kg·d),当持续至第14天时,进行强迫游泳实验,雄性大鼠表现出的不动时间更长,而雌性大鼠表现出的活动行为更多,由此认为其起效时间在女性体内早于男性。

关于SSRIs,当前大多数学者认为其对女性的

起效效果优于男性,分析原因表明女性与男性的5-HT系统存在差异,女性在广泛的皮质和皮质下脑区域中具有更高的5-HT1A受体和更低的5-HT转运体(5-HTT)结合潜力,而5-HT1A受体和5-HTT是SSRIs的作用位点<sup>[24]</sup>。部分SSRIs在起效时间上也有类似现象,Naito等<sup>[25]</sup>将抑郁患者分为3组,分别为:年轻女性(<44岁),老年女性(≥44岁)与男性,在第1周给予氟伏沙明50 mg/d,1周后增至100 mg/d,2周后增至200 mg/d,其结果与其他组相比较表明,服用氟伏沙明的年轻女性抑郁评分有明显改善的时间较短,并且氟伏沙明在年轻女性患者中比老年女性及男性患者更有效。Young等<sup>[26]</sup>收集了2 876名男性和女性参与者服用西酞普兰12~14周的临床特征(包括年龄、种族、婚姻状况、家族史、自杀未遂及抑郁亚型等),这些特征在基线时男女之间存在显著差异,在调整起效时间的基线差异后,发现女性对西酞普兰的反应稍快于男性。Fernandez等<sup>[27]</sup>将不同月份、不同性别的大鼠划分为3组,分别代表不同性别和不同年龄阶段的男性和女性,设计了强迫游泳实验。比较3组大鼠服用氟西汀后的不动时间后,结果表明,年轻成年和中年雌性大鼠明显对5 mg/kg和10 mg/kg的氟西汀,不动时间减少,而年轻成年和中年雄性以及衰老雌性大鼠中只有达到10 mg/kg时,不动时间才会减少。并需要注意的是,在衰老的雄性中,这种剂量的氟西汀不会产生抗抑郁样作用。这提示,同等给药剂量时女性对于氟西汀的治疗起效时间快于男性。但是,也有SSRIs是有所不同的,Tomita等<sup>[28]</sup>对120例抑郁症患者服用帕罗西汀进行了为期6周的观察,观察结果中的ROC曲线分析显示,男性受试者与女性受试者比较而言,男性对帕罗西汀的早期反应性较强,起效时间早。

SNRIs中,如度洛西汀,Xu等<sup>[29]</sup>采用基因敲除和过表达的雌激素合成芳香化酶(AR)基因作为内源性雌激素缺乏和内源性雌激素升高的动物模型,通过动力游泳试验检测度洛西汀在男性和女性中的抗抑郁功效。结果表明,度洛西汀对雌激素缺乏的雌性小鼠疗效较差,起效时间慢。分析原因可能是,缺乏源性雌激素仅降低了度洛西汀对女性的抗抑郁作用,其产生的抗抑郁效的性别差异与多巴胺及5-HT系统脑区特异性关系密切。

但也并非所有抗抑郁药的起效时间都受性别差异影响,如文拉法辛,Entsua等<sup>[30]</sup>的一项用于比较文拉法辛与SSRIs治疗抑郁症不同亚群反应与缓解

率的试验表明,没有发现显著的治疗年龄、性别间的差距;在给定的抗抑郁治疗组中,不同年龄的男性和女性表现出相似的缓解和反应,且无论患者年龄或性别如何,文拉法辛的缓解开始比SSRIs治疗更快。

4. 不同种族用药人群对抗抑郁药物起效时间的影响:不同种族对于抗抑郁药物起效时间产生的影响不十分明显,例如有学者认为,高加索人(白种人)5-HT转运蛋白基因连锁多态性区域(5-HTTLPR)的长(l)变体的存在与SSRIs的更有利和更快的抗抑郁作用相关。日本的l等位基因频率低于高加索人,因此,日本人的氟伏沙明的抗抑郁作用起效不如高加索人快。而Yoshida等<sup>[31]</sup>在一项为期6周的对66例日本重度抑郁症患者中5-HTTLPR是否与氟伏沙明的抗抑郁反应相关的研究表明,对于携带s等位基因的抑郁症患者,服用氟伏沙明的效果并不低于携带l等位基因的患者,并且氟伏沙明在日本人中的起效效果并不低于高加索人。另有学者在不同肤色非亚洲人群中进行试验,试图找出差异,如Bailey等<sup>[32]</sup>整理了双盲、安慰剂对照研究的汇总数据用于比较度洛西汀治疗非洲裔美国人和白种人患者的重度抑郁症的安全性和有效性,结果表明,非洲裔美国患者服用度洛西汀总体安全性和反应疗效特征与白种人比较组中所观察到的未见差异。但也有学者的试验得到了阳性结果,如Lesser等<sup>[33]</sup>分析比较了黑种人(n=495),白种人(n=1 853)和西班牙裔(n=327)用西酞普兰治疗抑郁症的缓解率和反应率的相关数据,结果表明,调整了基线后各组的缓解率变得更为相似,但黑种人对于西酞普兰的起效时间慢于其他种族,需要更长时间才能达到缓解或反应。分析原因可能是黑种人与白种人种族群体之间存在相当大的社会经济和人口基线差异。黑种人在社会上处于不利地位使其有更普遍的精神病并发症,黑种人和西班牙裔人与白种人相比,慢性抑郁症的发病率更高,这些因素在一定程度上都减慢了抗抑郁药物的起效时间。

### 三、抗抑郁药物的增效剂对起效的影响

随着抗抑郁药作用机制研究的深入,增强抗抑郁药物作用的治疗方案得以发展。哌唑洛尔是具有增强抗抑郁作用的 $\beta$ 受体阻滞剂,SSRIs与其合并可加速抗抑郁剂的效应。SSRIs能增加突触间隙5-HT浓度,而5-HT浓度的增加除作用于突触后受体外,还作用于包括5-HT<sub>1A</sub>等突触前受体,产生负

反馈,降低5-HT释放入突触间隙,延迟抗抑郁药物的起效时间。哌唑洛尔作为一种选择性的 $\beta$ 肾上腺素能拮抗剂和5-HT<sub>1A</sub>受体拮抗剂,能干扰负反馈,使SSRIs更快地增加突触间隙中5-HT浓度。有研究报道,哌唑洛尔与SSRIs合用较单用SSRIs起效时间更快<sup>[34]</sup>。有哌唑洛尔增强SSRIs治疗抑郁症的系统评价表明,将哌唑洛尔加入SSRIs有益于临床效果,为抗抑郁治疗提供了产生更快起效时间和增强抗抑郁作用的潜在策略<sup>[35]</sup>。

小剂量非典型抗精神病药物也可作为治疗抑郁症的增效剂。如奥氮平为非典型抗精神病药,具有大脑多巴胺或5-HT能拮抗作用,可促进前额叶皮质多巴胺的释放,同时其对中枢5-HT及5-HT受体也有阻滞作用,既可改善抑郁、焦虑症状;也能有效治疗睡眠障碍<sup>[36]</sup>。研究表明,喹硫平或阿立哌唑联合抗抑郁药同样增强起效速度和药效<sup>[37]</sup>。

非苯二氮草类新型抗焦虑药联合抗抑郁剂也可增加起效时间,5-HT<sub>1A</sub>自主受体在5-HT系统中为制动者地位,一般来说,5-HT<sub>1A</sub>受体的密度直接与抗抑郁的效果及应激的易感性相关,盐酸丁螺环酮对5-HT<sub>1A</sub>具有选择性亲和力作用,不是一种突触前膜5-HT<sub>1A</sub>受体的部分激动剂,还具有突触后该受体的部分激动作用<sup>[38]</sup>。研究表明,舍曲林与丁螺环酮合用进行治疗,可使患者心理状态得到有效改善,充分促进临床疗效的提高加速起效时间,且无不良反应增加<sup>[39]</sup>。还有研究证实,在血管性抑郁和焦虑患者中,应用坦度螺酮可增强艾司西酞普兰抗抑郁和抗焦虑作用,改善认知功能<sup>[40]</sup>。

### 四、小结

目前,公认起效迅速的抗抑郁药为数不多,临床医生在进行临床决策和治疗时应注意把握用药方式和种类。在抗抑郁药起效时间的研究方面,需谨记设立安慰剂对照试验,有助于区分早期起效是药物的作用还是安慰剂效应。在药物剂量方面,遵循适量原则,绝非剂量越大越好,而由于不良反应的干扰,有些药物的真正起效剂量仍有待研究。另外,对于不同人群对抗抑郁药物的使用,需了解个体之间对于药物起效特征的差异,尽量做到个体化,这对于临床合理用药和开发新药十分关键。同时,掌握联合用药不失为一种增加抗抑郁药物起效效果的好办法。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 文献收集及综述撰写为苑杰、李心桐,修订及校对为刘颖、王静

## 参 考 文 献

- [ 1 ] 沈渔邨. 精神病学[ M ]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 380-382.
- [ 2 ] Henkel V, Seemüller F, Obermeier M, et al. Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression[ J ]. *J Affect Disord*, 2009, 115(3): 439-449. DOI: 10.1016/j.jad.2008.10.011.
- [ 3 ] Hengartner MP, Davies J, Read J, et al. Antidepressant withdrawal - the tide is finally turning[ J ]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2019, 29: e52. DOI: 10.1017/S2045796019000465.
- [ 4 ] Costescu M, Paunescu H, Coman OA, et al. Antidepressant effect of the interaction of fluoxetine with granisetron[ J ]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(6): 5108-5111. DOI: 10.3892/etm.2019.8141.
- [ 5 ] Landy K, Estevez R. Escitalopram[ M ]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
- [ 6 ] 郭萍, 王世锴, 李良, 等. 换用文拉法辛或度洛西汀对抑郁症状残留症状的疗效观察[ J ]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(16): 2071-2075. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.16.017.
- Guo P, Wang SK, Li L, et al. Outcomes following a switch to duloxetine or venlafaxine in treatment of residual symptoms of depressed patients[ J ]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2019, 36(16): 2071-2075.
- [ 7 ] Rodriguez AG, Ferrer CG, Odriozola VN. Efficacy and Tolerability of Mirtazapine versus Paroxetine in the Treatment of Major Depressive Disorder[ J ]. *Clin Med Insights: Ther*, 2012, 4: 57-63. DOI: 10.4137/CMT.S7632.
- [ 8 ] Pereira VS, Hiroaki-Sato VA. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine[ J ]. *Acta Neuropsychiatr*, 2018, 30(6): 307-322. DOI: 10.1017/neu.2017.39.
- [ 9 ] Corrigan A, Pickering G. Ketamine and depression: a narrative review[ J ]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 27(13): 3051-3067. DOI: 10.2147/DDDT.S221437.
- [ 10 ] Anacker C. New Insight Into the Mechanisms of Fast-Acting Antidepressants: What We Learn From Scopolamine[ J ]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(1): e5-e7. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.11.001.
- [ 11 ] Gorinski N, Bijata M, Prasad S, et al. Attenuated palmitoylation of serotonin receptor 5-HT1A affects receptor function and contributes to depression-like behaviors[ J ]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3924. DOI: 10.1038/S41467-018-11876-5.
- [ 12 ] Ochi T, Vyalova NM, Losenkov IS, et al. Limited Associations Between 5-HT Receptor Gene Polymorphisms and Treatment Response in Antidepressant Treatment-Free Patients With Depression[ J ]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1462. DOI: 10.3389/fphar.2019.01462.
- [ 13 ] 周和统, 黄满丽. 基于BDNF假说的度洛西汀治疗抑郁症的相关研究[ J ]. *中国现代医生*, 2019, 57(25): 166-168.
- Zhou HT, Huang ML. Literature review of duloxetine in the treatment of depression based on the BDNF hypothesis[ J ]. *China Modern Doctor*, 2019, 57(25): 166-168.
- [ 14 ] Lazarevic V, Mantas I, Flais I, et al. Fluoxetine Suppresses Glutamate- and GABA-Mediated Neurotransmission by Altering SNARE Complex[ J ]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4247. DOI: 10.3390/ijms20174247.
- [ 15 ] 苑杰, 王萌, 郭鑫, 等. 氟西汀对卒中后抑郁的预防作用[ J ]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2016, 25(10): 953-957. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2016.10.020.
- Yuan J, Wang M, Guo X, et al. Preventive effect of fluoxetine on post-stroke depression[ J ]. *Chin J Behav Med & Brain Sci*, 2016, 25(10): 953-957.
- [ 16 ] 彭小江. 不同剂量氟西汀治疗老年脑卒中后失语伴轻度抑郁患者的效果及对神经功能和语言障碍的影响[ J ]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(14): 41-43. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201914016.
- Peng XJ. Effects of different doses of fluoxetine in the treatment of aphasia with mild depression after cerebral apoplexy in elderly patients and its influences on neurological function and language disorder[ J ]. *Clinical Research and Practice*, 2019, 4(14): 41-43.
- [ 17 ] 柳进, 阎丹峰, 于欣, 等. 氟伏沙明临床应用专家建议[ J ]. *中国心理卫生杂志*, 2019, 33(10): 721-727. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2019.10.001.
- Liu J, Yan DF, Yu X, et al. Experts' advice on fluvoxamine in clinical practice[ J ]. *Chinese Mental Health Journal*, 2019, 33(10): 721-727.
- [ 18 ] 喻东山, 臧家平. 舍曲林在精神疾病中的应用[ J ]. *医学研究生学报*, 2009, 22(4): 434-437. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8199.2009.04.027.
- Yu DS, Zang JP. Application of Sertraline in psychiatry[ J ]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2009, 22(4): 434-437.
- [ 19 ] 王文茜, 伍三兰, 陈晨. 艾司西酞普兰不良反应文献分析[ J ]. *医药导报*, 2018, 37(2): 256-260. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.02.028.
- Wang WQ, Wu SL, Chen C. Literature Analysis of Escitalopram Adverse Reactions[ J ]. *Herald of Medicine*, 2018, 37(2): 256-260.
- [ 20 ] Russo S, Boon JC, Korf J, et al. Mirtazapine for the treatment of interferon-induced psychopathology[ J ]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2003, 25(6): 497. DOI: 10.1016/s0163-8343(03)00091-4.
- [ 21 ] 杨世昌. 瑞波西汀治疗抑郁症的临床应用[ J ]. *四川精神卫生*, 2018, 31(2): 172-174. DOI: 10.11886/j.issn.1007-3256.2018.02.019.
- Yang SC. Clinical application of reboxetine in the treatment of depression[ J ]. *Sichuan Mental Health*, 2018, 31(2): 172-174.
- [ 22 ] Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression[ J ]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(9): 1445-1452. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.9.1445.
- [ 23 ] Kokras N, Antoniou K, Dalla C, et al. Sex-related differential response to clomipramine treatment in a rat model of depression[ J ]. *J Psychopharmacol*, 2009, 23(8): 945-956. DOI: 10.1177/0269881108095914.
- [ 24 ] Sramek JJ, Murphy MF, Cutler NR. Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression[ J ]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2016, 18(4): 447-457.
- [ 25 ] Naito S, Sato K, Yoshida K, et al. Gender differences in the clinical effects of fluvoxamine and milnacipran in Japanese major depressive patients[ J ]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2007, 61(4): 421-427. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2007.01679.x.

- [ 26 ] Young EA, Kornstein SG, Marcus SM, et al. Sex differences in response to citalopram: a STAR\*D report [ J ]. *J Psychiatr Res*, 2009, 43(5): 503-511. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.07.002.
- [ 27 ] Fernández-Guasti A, Olivares-Nazario M, Reyes R, et al. Sex and age differences in the antidepressant-like effect of fluoxetine in the forced swim test [ J ]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2017, 152: 81-89. DOI: 10.1016/j.pbb.2016.01.011.
- [ 28 ] Tomita T, Yasui-Furukori N, Sato Y, et al. Sex differences in the prediction of the effectiveness of paroxetine for patients with major depressive disorder identified using a receiver operating characteristic curve analysis for early response [ J ]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10: 599-606. DOI: 10.2147/NDT.S57189.
- [ 29 ] Xu Y, Ma L, Jiang W, et al. Study of Sex Differences in Duloxetine Efficacy for Depression in Transgenic Mouse Models [ J ]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 344. DOI: 10.3389/fncel.2017.00344.
- [ 30 ] Entsuah AR, Huang H, Thase ME. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo [ J ]. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62(11): 869-877. DOI: 10.4088/jcp.v62n1106.
- [ 31 ] Yoshida K, Ito K, Sato K, et al. Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients [ J ]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002, 26(2): 383-386. DOI: 10.1016/s0278-5846(01)00287-1.
- [ 32 ] Bailey RK, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM, et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: comparisons of safety and efficacy [ J ]. *J Natl Med Assoc*, 2006, 98(3): 437-447. DOI: 10.1186/1471-244X-7-43.
- [ 33 ] Lesser IM, Zisook S, Gaynes BN, et al. Effects of race and ethnicity on depression treatment outcomes: the CO-MED trial [ J ]. *Psychiatr Serv*, 2011, 62(10): 1167-1179. DOI: 10.1176/ps.62.10.pss6210\_1167.
- [ 34 ] Caballero LP, Sanchez ST, Alberca CML, et al. Monoaminergic system and depression [ J ]. *Cell Tissue Res*, 2019, 377: 107-113. DOI: 10.1007/s00441-018-2978-8.
- [ 35 ] TKlaus Martiny. Novel Augmentation Strategies in Major Depression [ J ]. *Dan Med J*, 2017, 64(4): B5338.
- [ 36 ] 王琦. 抗抑郁剂联合低剂量奥氮平对伴躯体症状抑郁症患者的影响 [ J ]. *中国医药指南*, 2019, 17(14): 143. DOI: 10.15912/j.cnki.goem.2019.14.101.
- [ 37 ] Ruberto VL, Jha MK, Murrugh JW. Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant Depression [ J ]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(6): 116. DOI: 10.3390/ph13060116.
- [ 38 ] Kaur Gill A, Bansal Y, Bhandari R, et al. Gepirone hydrochloride: a novel antidepressant with 5-HT1A agonistic properties [ J ]. *Drugs Today (Barc)*, 2019, 55(7): 423-437. DOI: 10.1358/dot.2019.55.7.2958474.
- [ 39 ] 薛亚兰. 舍曲林联合丁螺环酮与舍曲林单药治疗抑郁症的对照研究 [ J ]. *中国医药指南*, 2019, 17(36): 140-141. DOI: 10.15912/j.cnki.goem.2019.36.121.
- [ 40 ] Chen H, Lin Q, Lin T, et al. A controlled study of the efficacy and safety of tandospirone citrate combined with escitalopram in the treatment of vascular depression: A pilot randomized controlled trial at a single-center in China [ J ]. *J Psychiatr Res*, 2019, 114: 133-140. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.04.024.

(收稿日期: 2020-06-13)

(本文编辑: 戚红丹)