

抗抑郁药的药效学性别异质性研究进展

苑杰¹, 姜伟时², 刘颖², 廖嘉雯², 史晓妹², 贾娜娜², 王静^{3*} (1. 华北理工大学精神卫生研究所, 河北 唐山 063000; 华北理工大学研究生学院, 河北 唐山 063000; 3. 唐山职业技术学院, 河北 唐山 063000)

摘要: 抑郁症存在高患病率、高致残率和高自杀率的特点, 严重影响患者的生活质量。药物治疗为该病的首选治疗方式, 在临床治疗过程中, 抗抑郁药物的药效学存在着明显的性别差异, 可能与男女之间的大脑结构、性格、激素水平存在差异有关, 但具体原因和机制尚未有统一结论。本文对抗抑郁药物的药效学性别异质性及其产生原因进行综述。

关键词: 抑郁症; 抗抑郁药; 药效学; 性别异质性

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2019)11-1443-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.11.027

引用本文: 苑杰, 姜伟时, 刘颖, 等. 抗抑郁药的药效学性别异质性研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(11): 1443-1447.

Progress in the Study of Gender Heterogeneity in Pharmacodynamics of Antidepressants

YUAN Jie¹, JIANG Weishi², LIU Ying², LIAO Jiawen², SHI Xiaomei², JIA Nana², WANG Jing^{3*} (1. Institute of Mental Health, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China; 2. Graduate College of North China University of Technology, Tangshan 063000, China; 3. Tangshan Vocational and Technical College, Tangshan 063000, China)

ABSTRACT: The high prevalence rate, high disability rate and high suicide rate of depression seriously affect the quality of life of patients. Medication is the first choice of treatment for the disease. In the course of clinical antidepressant treatment, there are obvious gender differences in the pharmacodynamics of antidepressant drugs. This phenomenon may be related to differences in brain structure, personality and hormone levels between men and women, but the specific causes and mechanisms have not yet reached a unified conclusion. This article reviews the pharmacodynamics of antidepressant drugs and the causes of gender heterogeneity.

KEYWORDS: depression; antidepressants; pharmacodynamics; gender heterogeneity

抑郁症是心境障碍中的一种临床分型, 主要以情绪低落、思维迟缓、意志活动减退等症状作为临床基本特征。研究发现, 抑郁症在流行病学与临床表现上存在性别异质性: 女性患病率是男性的 2 倍^[1], 男性患者在自知力缺乏、迟滞、疑病等方面症状明显, 女性则以躯体焦虑、全身症状、睡眠障碍等症状较为突出^[2], 这可能与男女之间的大脑结构、性格、激素水平存在差异有关。由此推断在服用抗抑郁药物后, 可能存在药效学的性别异质性, 在此过程中, 可能与影响血浆中的药物浓度的性激素、脑神经组织、药动学相关^[1]。认识到药效学存在性别差异对临床抗抑郁治疗过程中的个体化用药具有重要意义。因此, 本文就抗抑郁治疗的药效学性别异质性及性别异质性产生原因进行综述。

1 药效学性别异质性

1.1 选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRIs)

SSRIs 属于新型抗抑郁药物, 此类药物抗抑郁疗效肯定且不良反应少, 患者易耐受, 更大的优点在于其抗胆碱能及心血管系统不良反应微弱, 不加重认知功能损害, 可用于长期维持治疗, 已然成为抗抑郁的一线用药。目前多数学者认为 SSRIs 对女性的疗效优于男性, 分析原因可能是因为 5-羟色胺 1A 受体 (serotonin 5-HT_{1A} receptor, 5-HT_{1A}R) 和 5-羟色胺转运体 (5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT) 是 SSRIs 的作用位点, 而 SSRIs 在女性脑皮质表现出较低的 5-HTT 和较高的 5-HT_{1A} 受体结合能力^[3]。西酞普兰是由 R-西酞普兰和 S-西酞普兰以 1:1 的比例组合而成的消旋体。Berlana 等^[4]在进行为期 8 周的双盲试验后发现, 接受西酞普兰治疗的女性患者, 疗效优于接受瑞波西汀的女性患者, 而在男性患者中, 2 种药物疗效无差异。1 项纳入了 8 500 例抑郁患者的研究结果显示, 女性 S-西酞普兰血药浓度显著高于男性^[5]。Fernández-Guasti 等^[6]通过强迫游泳试验

作者简介: 苑杰, 男, 博士, 教授 Tel: 18931485606
15833588762 E-mail: mdwangjing@126.com

E-mail: tsphyj@126.com

*通信作者: 王静, 女, 教授, 主任医师 Tel:

发现, 青年、中年雌性大鼠对氟西汀的抗抑郁作用比雄性大鼠敏感, 因为雌性大鼠在 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时即可表现出明显的抗抑郁作用, 而雄性大鼠需要在 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 才能表现出明显的抗抑郁作用。Naito 等^[7]将患者分为 3 组: 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 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 1 周后增至 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 2 周后增加至 $200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 与其他组相比较, 服用氟伏沙明的年轻女性抑郁评分随着时间进程有明显的改善, 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。以上从服用抗抑郁药的疗效及对抗抑郁药的敏感性角度来说, 均支持女性服用 SSRIs 效果更佳。但也有学者发现男性服用 SSRIs 疗效优于女性, Sarris 等^[8]发现男性抑郁患者服用 *S*-西酞普兰 12 周后, 抑郁缓解情况优于安慰剂组, 而女性抑郁患者服用 *S*-西酞普兰后, 抑郁缓解情况与安慰剂组效果接近, 因此认为男性有更好的治疗效果。Tomita 等^[9]对 120 例抑郁患者服用帕罗西汀 6 周后进行观察, ROC 曲线分析显示男性受试者对帕罗西汀的早期反应性较强。因此, SSRIs 对男性还是女性拥有更好的疗效尚未有定论, 有待进一步研究。

1.2 三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)

TCAs 是一种传统抗抑郁药, 其对哪种性别拥有更好的疗效同样尚未有定论。中枢神经系统单胺类物质缺乏与许多病理情况相关, 如严重抑郁障碍。Cordes 等^[10]给予志愿者输注氯米帕明 50 min 后, 女性血清催乳素水平显著升高, 同时 5-羟吲哚乙酸、高香草酸的变化与催乳素释放量呈正相关, 而男性并没有这一变化, 因此认为氯米帕明可通过与催乳素相关的单胺类物质来改善女性抑郁症状。近年来, 越来越多的研究发现谷氨酸在抑郁障碍的发病机制中发挥着重要作用^[11]。Kokras 等^[12]对大鼠注射 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 氯米帕明 14 d 后, 发现仅在雌性大鼠的皮层与海马谷氨酸含量上升。Kokras 等^[13]对抑郁大鼠给予氯米帕明 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 持续 14 d 后进行强迫游泳试验, 雄性大鼠表现出更长的不动时间, 而雌性大鼠表现出不动潜伏期缩短、更多的活动行为。这可能与氯米帕明仅能逆转抑郁女性 5-羟色胺 2A 受体 (serotonin 5-HT_{2A} receptor, 5-HT_{2AR}) mRNA 的水平异常升高相关^[14]。但也有学者认为男性服用

TCAs 效果更佳。1 项临床研究显示^[15], 丙咪嗪对男性的抗抑郁焦虑作用优于女性。在服用丙咪嗪后, 男性糖皮质激素受体结合能力明显高于女性, 致使丙咪嗪在男性中更有效转化为药理活性形式^[16], 这可能是男性患者服用丙咪嗪疗效更好的原因之一。

1.3 5-HT/NE 再摄取抑制剂

Unerecker 等^[17]通过对 478 例患者的研究发现, 女性血清文拉法辛及其代谢产物 *O*-去甲基文拉法辛水平比男性高 30% 左右, 60 岁以上患者血清文拉法辛及 *O*-去甲基文拉法辛水平比男性高 46% 左右。Xu 等^[18]采用基因敲除和过表达的雌激素合成芳香化酶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, 发现杜洛西汀对雌激素缺乏的雌性小鼠疗效较差, 因此认为内源性雌激素缺乏仅降低了杜洛西汀对女性的抗抑郁作用, 其产生的抗抑郁疗效的性别差异与多巴胺 (dopamine, DA) 及 5-HT 系统脑区特异性相关。

1.4 其他

1 项包括 1 427 例抑郁症患者的研究显示, 女性米氮平血药浓度显著高于男性, 且 65 岁以上患者血药浓度高于年轻患者^[19]。Prapotnik 等^[20]进行了 1 项包含 97 例抑郁症患者的研究, 在患者接受长期曲唑酮治疗后, 老年及女性患者体内血药浓度升高。越来越多的国外临床证据显示, kappa 阿片受体 (kappa opioid receptor, KOR) 拮抗剂可作为治疗抑郁症的一种疗法, 其中 Laman-Maharg 等^[21]发现长效 KOR 拮抗剂能降低雄性小鼠游泳试验中的不动性, 而雌性小鼠的不动性并没有减少, 分析原因可能与长效 KOR 拮抗剂可以增加 c-Jun N-末端激酶磷酸化相关。有研究表明, 姜黄素 ($500 \sim 1\,000 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 可以通过抗免疫-炎症途径来治疗抑郁, 且对男性疗效优于女性, 因此姜黄素即使与抗抑郁药联合使用也是安全和耐受性良好的^[22]。

2 药效学性别异质性产生的原因

2.1 激素因素

男性与女性抑郁症的差别自青春期早期开始出现, 直到成年期的后期阶段, 女性抑郁障碍的患者数是男性人数的 2 倍, 其中性激素扮演了不可或缺的角色^[23], 而且性激素对抗抑郁治疗过程中的药效也有影响。更年期对于女性来说是一个特殊时期, 更年期女性伴有雌激素水平的下降, 可使色氨酸羟化酶-2 的合成减少, 进而使色氨酸

(5-HT 前体)含量减少, 5-HT 水平下降, 导致抑郁症状的出现。1 项研究显示^[24], 由于更年期女性抑郁患者雌激素水平的显著下降, SSRIs 的疗效有所下降。Xu 等^[18]研究发现, 在缺乏雌激素时, 度洛西汀对女性的抗抑郁效果有所下降。相对的, 在雌激素水平正常或升高时, 17 β -雌二醇可增强艾司西酞普兰对 5-HT 再摄取转运体的调节作用, 而不改变其对 5-HT_{1A}R、雌激素受体 α 、雌激素受体 β 的影响, 从此促进了艾司西酞普兰对更年期抑郁的疗效^[25]。但也有学者发现了特殊情况, Vegarivera 等^[26]发现雌二醇与氟西汀合用治疗去卵巢大鼠时, 氟西汀的抗抑郁作用有所减弱。这可能因为氟西汀可以干扰雌激素信号, 进而影响受体活性、激素水平^[27]。这些研究表明雌激素对抗抑郁药物的药效有着不可忽视的作用。此外, 男性抑郁患者同样存在性激素代谢紊乱的现象, 其特征是睾酮和雌二醇的减少, 睾酮可以通过抑制 5-HT 再摄取、激活酪氨酸羟化酶、增加 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)转运等来提高人体 5-HT、DA、去甲肾上腺素和 GABA 水平, 进而维持机体的稳态, 当睾酮含量减少时, 以上神经递质水平会下降, 导致抑郁的发生^[28]。关承斌等^[29]对抑郁患者给予 SSRIs 治疗, 4 周后患者睾酮水平比治疗前有显著提高, 且血清睾酮水平的升高对首次发病的男性抑郁患者药物疗效呈正相关。因为男性与女性的性激素水平不同, 所以在服用抗抑郁药后, 可产生不同程度的疗效。

2.2 脑神经组织因素

抑郁症性别异质性产生的原因可能不仅仅与激素、心理等因素相关, 脑神经组织也是一个不可忽视的因素。睾酮在脑神经组织生长发育的过程中扮演了一个重要角色, 影响着脑组织的分化及功能, 而男性与女性机体内的睾酮水平不同, 因此脑组织发育产生了性别差异^[30], 其可表现为睾酮水平高的男性灰质体积增大, 而雌二醇水平高的女性灰质体积减小。此外, 研究发现女性在青春期可表现为部分额叶体积增大, 这部分脑区在情绪控制、激素分泌、神经递质释放方面起关键作用^[31]。其中, 5-HT 是一种具有调节情绪、记忆等功能, 可以使人产生愉悦情绪的神经递质。5-HT 学说认为, 抑郁的产生与中枢神经系统 5-HT 释放减少, 5-HT 在突触间隙含量下降相关。与此同时, 有研究发现女性大脑皮质内 5-HT 浓度

低于男性 5-HT 浓度, 而且健康男性 5-HT 合成率比健康女性高出 50%^[32], 由此认为女性更易发抑郁障碍。近年来, 抑郁症的遗传学研究成为热门话题, Aslund 等^[33]对 1 482 例 17~18 岁青少年学生展开调查, 发现 5-羟色胺转运体基因启动子多态性(serotonin transporter gene linked polymorphic region, 5-HTTLPR)多态性与女性抑郁发生相关, 携带 SS 基因型女性发生概率较低, 但与男性不相关。此外, 携带 SS 基因型的女性与 5-HTTLPR L 基因型的女性相比, 在面临压力时出现内侧前额叶、丘脑、海马、杏仁核等脑区的活性明显增强, 而这些区域与抑郁的发生密切相关^[34]。DA 主要参与精神活动包括情感、认知、思维、理解和推理等的调节, DA 功能的失活将导致快感缺失, 并产生抑郁的表现。DA 具有一定的抗抑郁作用, 且抗抑郁药与 DA 联用可以增加药物对抑郁症的疗效^[2]。DA 在女性大脑中浓度较高, 且女性 DA 合成能力强于男性^[35], 说明女性具有更好的疗效基础。DA 转运体(dopamine transporter, DAT)能反映纹状体多巴胺活性, 抑郁患者表现为纹状体两侧结合率较高, 在应用安非他酮治疗后, 女性 DAT 结合率显著降低^[36]。

2.3 药动学因素

有研究显示, 在服用 SSRIs 后, 女性药物不良反应发生率高于男性, 分析原因与药物的药动学在男性和女性之间存在差异相关^[37]。药动学的性别差异可引起两性的血药浓度不同, 进而使两性之间的药效学产生性别异质性。药动学的性别差异与药物的吸收、分布、代谢、排泄机制不同伴随着不可忽视的关系。①吸收: 由于大多数抗抑郁药都是弱碱性药物, 在高胃酸的情况下, 吸收率有所下降, 而女性胃液的酸性比男性弱, 胃酸分泌较少, 并且女性胃排空速度较男性慢, 因此女性药物吸收率较高, 血药浓度也随之较高; 男性与女性相比, 男性胆酸浓度较高, 鹅脱氧胆酸浓度较低, 而女性相反, 这可能会影响药物的吸收^[3]。②分布: 抗抑郁药需要在大脑中发挥作用, 它们必须要通过血液-大脑屏障, 因此它们都是高度亲脂的, 女性脂肪含量高于男性, 亲脂类药物在女性身体内的分布速度较快, 药物发挥作用的速度加快。③代谢: 细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450)主要见于成人肝脏, CYP 酶在抗抑郁药的代谢过程中发挥着重要作用。CYP1A2

占体内 CYP450 酶总量的 13%，度洛西汀主要由 CYP1A2 代谢清除，其在女性体内活性低于男性，导致女性体内有较高浓度的度洛西汀^[38]。安非他酮主要通过 CYP2B6 代谢清除，Dickmann 等^[39]发现 CYP2B6 的代谢活性与怀孕期间雌二醇的增加呈正相关，因此安非他酮在女性雌二醇水平升高时代谢较快，血药浓度降低。西酞普兰对肝脏细胞 P450 酶抑制作用在 SSRIs 中最小，很少与其他药物发生配伍禁忌，其代谢过程中在 CYP2C19 和 CYP3A4 的共同作用下，转化为去甲基西酞普兰，在我国，女性 CYP2C19 酶活性显著高于男性，从而在疗效上产生了性别差异^[40]。④排泄：肾脏是药物排泄的器官，男性的肾血流量、肾小管分泌量和肾小球滤过量均高于女性，肾血流量和肾小球滤过量的增加可提升药物的清除率，因此男性的肾清除率一般高于女性^[41]。Akil 等^[42]通过对阿尔茨海默病抑郁患者展开研究，发现 R-西酞普兰在男性代谢清除率($13 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$)高于女性代谢清除率($9.05 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$)，女性的血药浓度更高。因此，药动学的性别差异可引起药效学的不同。抗抑郁药物在吸收、分布、代谢、排泄等药动学方面存在性别差异，因此应采取针对性的用药原则。而且，药物代谢多数发生于肝脏，明确不同抗抑郁药的 CYP 酶代谢途径有利于对不同性别患者的药物剂量进行个体化调整，以保证患者达到最佳疗效并尽可能地减少药物不良反应。

3 小结

综上所述，SSRIs、TCAs 等抗抑郁药的药效学存在明显的性别异质性。有研究发现女性在月经期间内出现体液增多的现象，使药物浓度降低，从而影响疗效，此外在月经周期内，雌激素水平较月经前有很大差异，而雌激素是 CYP3A4 和 CYP1A2 的底物，可对上述抗抑郁药代谢产生影响^[43]，因此在治疗时，医师应根据患者的不同性别、不同年龄、特殊生理情况及药物代谢酶及时调整药物种类及药物剂量，有针对性地个体化用药。在抗抑郁药物的药效学性别异质性的研究中，目前尚存在一定的不足：许多抗抑郁药物的药效学性别异质性的实验均是通过动物试验完成的，这些实验结论有助于指导抗抑郁药物的应用，但人类与动物之间的药效学可能存在差异，因此，如何减少人与动物的药效学的差异，是未来研究工作重点之一。

REFERENCES

- [1] GONG H, JIANG P, LI H D. Gender differences in clinical manifestations and treatment of depression [J]. *Chin J Clin Pharmacol*(中国临床药理学杂志), 2012, 28(11): 872-874.
- [2] SU B L, SUN F G, YUN W S, et al. Gender difference in depression [J]. *J Clin Psychiatry*(临床精神医学杂志), 2008, 18(2): 97-98.
- [3] DENG M, LI J L, ZHANG Z Q. Effects of sex difference on pharmacokinetics of antidepressants [J]. *Chin J New Drugs Clin Remedies*(中国新药与临床杂志), 2012, 31(5): 231-237.
- [4] BERLANGA C, FLORES-RAMOS M. Different gender response to serotonergic and noradrenergic antidepressants. A comparative study of the efficacy of citalopram and reboxetine [J]. *J Affect Disord*, 2006, 95(1-3): 119-123.
- [5] LAINESSE C, FRANK D, BEAUDRY F, et al. Comparative oxidative metabolic profiles of clomipramine in cats, rats and dogs: preliminary results from an *in vitro* study [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2007, 30(5): 387-393.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] SARRIS J, PRICE L H, CARPENTER L L, et al. Is S-adenosyl methionine (SAME) for depression only effective in males? A Re-analysis of data from a randomized clinical trial [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2015, 48(4/5): 141-144.
- [9] TOMITA T, YASUI-FURUKORI N, NORIO Y F, 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.
- [10] CORDES J, KAHL K G, WERNER C, et al. Clomipramine-induced serum prolactin as a marker for serotonin and dopamine turnover: results of an open label study [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2011, 261(8): 567-573.
- [11] WANG T T, WANG C K, HAN F. Pathological mechanism and drug therapy for post stroke depression [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 2017, 34(11): 1628-1634.
- [12] KOKRAS N, ANTONIOU K, POLISSIDIS A, et al. Antidepressants induce regionally discrete, sex-dependent changes in brain's glutamate content [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 464(2): 98-102.
- [13] KOKRAS N, ANTONIOU K, DALLA C, et al. Sex-related differential response to clomipramine treatment in a rat model of depression [J]. *J Psychopharmacol*(Oxford), 2009, 23(8): 945-956.
- [14] PITYCHOUTIS P M, DALLA C, SIDERIS A C, et al. 5-HT(1A), 5-HT(2A), and 5-HT(2C) receptor mRNA modulation by antidepressant treatment in the chronic mild stress model of depression: sex differences exposed [J]. *Neuroscience*, 2012(210): 152-167.
- [15] CARRIER N, KABBAJ M. Testosterone and imipramine have antidepressant effects in socially isolated male but not female rats [J]. *Horm Behav*, 2012, 61(5): 678-685.
- [16] ELAKOVIĆ I, BRKLJACIĆ J, MATIĆ G. Gender-related differences in the effects of antidepressant imipramine on glucocorticoid receptor binding properties and association with

- heat shock proteins in the rat liver and kidney [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 608(1/3): 7-13.
- [17] UNTERECKER, HIEMKE C, GREINER C, et al. The effect of age, sex, smoking and co-medication on serum levels of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine under naturalistic conditions [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2012, 45(6): 229-235.
- [18] 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.
- [19] EIS M, AAMO T, SPIGSET O, et al. Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: compilation based on a large therapeutic drug monitoring database [J]. *Ther Drug Monit*, 2009, 31(1): 42-56.
- [20] PRAPOTNIK M, WASCHGLER R, KÖNIG P, et al. Therapeutic drug monitoring of trazodone: are there pharmacokinetic interactions involving citalopram and fluoxetine? [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2004, 42(2): 120-124.
- [21] LAMAN-MAHARG A, WILLIAMS A V, ZUFELT M D, et al. Sex differences in the effects of a kappa opioid receptor antagonist in the forced swim test [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 93.
- [22] KANCHANATAWAN B, TANGWONGCHAI S, SUGHONDHABHIROM A, et al. Add-on treatment with curcumin has antidepressive effects in Thai patients with major depression: results of a randomized double-blind placebo-controlled study [J]. *Neurotox Res*, 2018, 33(3): 621-633.
- [23] 王熙, 陈尚徽, 高红琼, 等. 青春期中枢性性别差异的可能脑机制 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(4): 897-898.
- [24] PINTO-MEZA A, USALL J, SERRANO-BLANCO A, et al. Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause make a difference? [J]. *J Affect Disord*, 2006, 93(1-3): 53-60.
- [25] VEGARIVERA N M, FERNÁNDEZ-GUASTI A, RAMÍREZ-RODRÍGUEZ G, et al. Effect of sub-optimal doses of fluoxetine plus estradiol on antidepressant-like behavior and hippocampal neurogenesis in ovariectomized rats [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015(57): 113-124.
- [26] LUPU D, SJÖDIN M O D, VARSHNEY M, et al. Fluoxetine modulates sex steroid levels *in vitro* [J]. *Med Pharm Rep*, 2017, 90(4): 420-424.
- [27] YAN C, YUAN J, YAN H Q. Levels of serum sex hormone in male patients with first-episode depression [J]. *Chin J Hum Sex(中国性科学)*, 2016, 25(4): 145-147.
- [28] 严辞, 苑杰, 严洪琪. 首发男性抑郁症患者血清性激素水平检测研究[J]. *中国性科学*, 2016, 25(4): 145-147.
- [29] GUAN C B, ZHANG N. Study on serum sex hormone level of first-episode depressive patients [J]. *J Clin Psychiatry (临床精神医学杂志)*, 2009, 19(1): 28-30.
- [30] BOSSONG M G, NIESINK R J. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia [J]. *Prog Neurobiol*, 2010, 92(3): 370-385.
- [31] FORBES E E, PHILLIPS M L, SILK J S, et al. Neural systems of threat processing in adolescents: role of pubertal maturation and relation to measures of negative affect [J]. *Dev Neuropsychol*, 2011, 36(4): 429-452.
- [32] NISHIZAWA S, BENKELFAT C, YOUNG S N, et al. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(10): 5308-5313.
- [33] ASLUND C, LEPPERT J, COMASCO E, et al. Impact of the interaction between the 5HTTLPR polymorphism and maltreatment on adolescent depression. A population-based study [J]. *Behav Genet*, 2009, 39(5): 524-531.
- [34] DRABANT E M, RAMEL W, EDGE M D, et al. Neural mechanisms underlying 5-HTTLPR-related sensitivity to acute stress [J]. *Am J Psychiatry*, 2012, 169(4): 397-405.
- [35] Dazzi F., Scicchitano C. [Neurotransmitters: gender differences]. *Rivista Di Psichiatria*, 2014, 49(5): 237.
- [36] HSIAO M C, LIN K J, LIU C Y, et al. The interaction between dopamine transporter function, gender differences, and possible laterality in depression [J]. *Psychiatry Res*, 2013, 211(1): 72-77.
- [37] EKHART C, VAN HUNSEL F, SCHOLL J, et al. Sex differences in reported adverse drug reactions of selective serotonin reuptake inhibitors [J]. *Drug Saf*, 2018, 41(7): 677-683.
- [38] KNADLER M P, LOBO E, CHAPPELL J, et al. Duloxetine [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(5): 281-294.
- [39] DICKMANN L J, ISOHERRANEN N. Quantitative prediction of CYP2B6 induction by estradiol during pregnancy: potential explanation for increased methadone clearance during pregnancy [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(2): 270-274.
- [40] 周宏灏. 遗传药理学[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 88-90.
- [41] SOLDIN O P, CHUNG S H, MATTISON D R. Sex differences in drug disposition [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011: 187103. Doi: 10.1155/2011/187103.
- [42] AKIL A, BIES R R, POLLOCK B G, et al. A population pharmacokinetic model for R- and S-citalopram and desmethylcitalopram in Alzheimer's disease patients with agitation [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2016, 43(1): 99-109.
- [43] 闻芳. 抗精神病药物应用中的性别差异[J]. *国际精神病学杂志*, 2006, 33(3): 183-186.

收稿日期: 2018-08-14

(本文责编: 曹粤锋)