

文拉法辛治疗抑郁症的机制和临床应用研究进展

蒋甜鑫, 刘晓东*, 刘 李*

中国药科大学 药物代谢动力学重点实验室, 江苏 南京 211198

摘要: 文拉法辛是一种选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂, 自获批上市以来, 在临床广泛用于抑郁症及抑郁症状和抑郁共病的治疗。文拉法辛药理作用机制主要是神经递质和神经可塑性, 临床上用于治疗抑郁和抑郁共病, 临床不良事件包括药物起效滞后、不良反应和药物相互作用。就文拉法辛与抑郁治疗相关的机制研究及其临床应用和不良事件反馈进行综述。

关键词: 文拉法辛; 抑郁症; 机制; 临床应用; 不良事件

中图分类号: R964 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)01-0197-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.01.040

Research progress on mechanism and clinical practice of venlafaxine in treatment of depression

JIANG Tian-xin, LIU Xiao-dong, LIU Li

Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Venlafaxine, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, has been widely used in the clinical treatment of depression, depressive symptoms and depression comorbidities since its approval. The pharmacological mechanism of venlafaxine is mainly neurotransmitter and neuroplasticity. Venlafaxine is used in treatment of depression and depression comorbidities. The clinical adverse events of venlafaxine include delayed drug onset, adverse reactions, and drug interactions. This article reviews the mechanism study, clinical practice, and the adverse events of venlafaxine.

Key words: venlafaxine; depressive disorder; mechanism; clinical practice; adverse event

抑郁症是一种伴随行为、认知、睡眠和食欲的变化, 阻碍正常社交、工作, 以持续的情绪低落、自残或自杀的风险增加为特征的慢性精神疾病。其中重度抑郁症是全世界致病、致残的 5 大主要原因之一^[1-2]。目前抑郁症的确切病理尚无定论, 对抑郁症的致病机制的认识主要有单胺能假说、神经营养假说、谷氨酸-氨基丁酸能假说、炎症/免疫假说、内分泌假说、脂肪酸和肠道菌群假说等^[1-6]。在抑郁症的临床治疗中, 许多国际指南建议使用抗抑郁药物作为一线治疗方式^[7]。已有的抗抑郁药物包括单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药物、选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂、选择性去甲肾上腺素和 5-羟色

胺重摄取抑制剂、去甲肾上腺素重摄取抑制剂、去甲肾上腺素能和选择性 5-羟色胺能抗抑郁药、*N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体-谷氨酸能受体阻滞剂和其他谷氨酸能/氨基丁酸能药物^[1-7]。文拉法辛是一种选择性去甲肾上腺素和 5-羟色胺重摄取抑制剂, 作为一种小分子药物, 口服吸收快、生物利用度高, 单剂量给药后约 2 h 达峰, 血浆蛋白结合率低, 有较大表观分布容积; 文拉法辛有首关效应, 主要在肝内代谢, 半衰期 5~6 h, 其主要代谢产物为有高药理活性的去甲文拉法辛, 文拉法辛及其代谢产物主要经肾排泄^[8-16]。文拉法辛是美国 FDA 批准的第一种用于治疗重度抑郁症的去甲肾上腺素和 5-羟色

收稿日期: 2020-12-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82073922, 81872930, 81673505); 江苏省“333”工程培养资金资助项目 (BRA2020287); 中国药科大学“双一流”高校建设项目 (CPU2018GY22)

作者简介: 蒋甜鑫, 女, 硕士研究生, 主要从事药物代谢动力学研究。E-mail: jiangtx1111@163.com

***通信作者:** 刘晓东, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事疾病状态下代谢酶和转运体功能与表达调控及其对物质代谢影响。E-mail: xdliu@cpu.edu.cn
刘 李, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事药理学和药物代谢动力学研究。E-mail: liulee@yeah.net

胺重摄取抑制剂, 自 1993 年获批至今在一线广泛应用。本文综述了文拉法辛治疗抑郁症、抑郁症状和共病抑郁方面的作用机制研究和其临床应用中的应用、不良反应。

1 药理机制

1.1 神经递质

基于单胺能假说, 文拉法辛的疗效通常归因于其可能在单胺类神经递质合成、代谢、转运、信号识别等过程中发挥作用, 改善或逆转抑郁状态下多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE) 等可用单胺递质的减少, 增加神经元间突触中单胺的可用性^[2]。作为一种去甲肾上腺素和 5-羟色胺重摄取抑制剂, 文拉法辛抑制作用的分子靶点为 5-HT 神经递质转运体 4 (SLC6A4) 和 NE 神经递质转运体 2 (SLC6A2)^[15]。文拉法辛有 2 种药理活性对映体, 分别为 S-(+)-对映体和 R-(-)-对映体, S-(+)-对映体主要起 5-HT 重摄取抑制剂的作用, 而 R-(-)-对映体同时抑制 5-HT 和 NE 的重摄取。临床上文拉法辛为其两种对映体的外消旋混合物^[15], 因此文拉法辛的药理特性是剂量相关的, 其本质上是低日剂量 (75 mg/d) 下的 5-HT 重摄取抑制剂, 高剂量 (150 mg/d 或更高) 时的 NE 重摄取抑制剂, 在剂量非常高时, 可对 DA 的重摄取产生轻微抑制作用^[8,17]。但文拉法辛与 M 胆碱受体、肾上腺素 α_1 、

α_2 、 β 受体、组胺 H1 受体几乎没有亲和力^[8]。文拉法辛可显著诱导抑郁动物皮层和海马脑区 DA 合成限速酶酪氨酸羟化酶 (TH)、5-HT 合成限速酶色氨酸羟化酶 (TPH) 的表达, 也有报道文拉法辛可显著逆转抑郁动物皮层、海马的 DA、5-HT 代谢酶单胺氧化酶 A (MAO-A) 的上调^[18-19]。在受体敏感性方面, 正常大鼠多剂量渗透微泵给予文拉法辛 [10 mg/(kg·d), 21 d] 可使树突 5-HT_{1A} 受体脱敏, 多剂量渗透微泵给予文拉法辛 [40 mg/(kg·d), 21 d] 还可显著降低末端 5-HT_{1B} 自身受体的敏感性^[15]。

除单胺类神经递质, 文拉法辛还可对脑内的主要兴奋性神经递质谷氨酸 (Glu)、抑制性神经递质氨基丁酸 (GABA) 产生影响。Glu、GABA 不能在神经元中合成, 只能在星形胶质细胞中合成并通过 Glu-GABA 循环中从星形胶质细胞中转移至神经细胞^[20]。体外 10 mmol/L 文拉法辛培养星形胶质细胞 72 h 后发现, Glu 显著减少^[21]; 有研究者通过对文拉法辛给药后大鼠海马内 Glu 相关受体、转运体蛋白表达进行探究, 发现文拉法辛可显著逆转应激状态造成的谷氨酸受体亚单位 NR1、NR2A 和谷氨酸转运体 4 (GluR4) 表达的上调^[22]。同时临床研究表明使用文拉法辛治疗可显著增加 GABA 含量, 对 Glu、GABA 在抑郁状态下含量产生逆转^[20]。

与中枢神经系统神经递质相关机制见表 1。

表 1 与中枢神经系统神经递质相关文拉法辛药理机制

Table 1 Pharmacological mechanism of venlafaxine on neurotransmitters in CNS

机制假说	抑郁状态	作用靶点	给药方案	靶点效应
单胺能假说	神经元间突触 DA、5-HT、NE 效应下降或减少	SLC6A4	临床剂量 75 mg·d ⁻¹ 及以上	抑制
		SLC6A2	临床剂量 150 mg·d ⁻¹ 及以上	抑制
		皮层、海马 TH	大鼠 ig 给药 20 mg/(kg·d ⁻¹) 及以上, 28 d	诱导
		皮层、海马 TPH	大鼠 ig 给药 20 mg/(kg·d ⁻¹) 及以上, 28 d	诱导
		皮层、海马 MAO-A	大鼠 ig 给药 20 mg/(kg·d ⁻¹) 及以上, 28 d	抑制
		树突 5-HT _{1A} 受体	大鼠 sc 给药 10 mg/(kg·d ⁻¹), 21d,	脱敏
Glu-GABA 假说	中枢神经系统 Glu 上升, GABA 下降	末端 5-HT _{1B} 受体	大鼠 sc 给药 40 mg/(kg·d ⁻¹), 21d	脱敏
		海马 GluNR1、GluNR2A、GluR4	大鼠 ig 给药 20 mg/(kg·d ⁻¹), 15d	上调

1.2 神经可塑性

神经可塑性是指神经系统对内部和外部刺激的适应能力以及对未来刺激做出适应性反应的能力。通常抑郁症的神经可塑性理论通常有 3 个领域的证据支持: (1) 抑郁症患者海马和前额叶皮质神

经可塑性下降; (2) 抑郁症患者脑源性神经营养因子等神经营养因子下降; (3) 抗抑郁药物可提高海马和前额叶皮质神经营养因子的浓度, 改善神经可塑性^[23-24]。越来越多的证明表明文拉法辛给药可产生不同水平的大脑神经元细胞和分子的适应, 通过

影响细胞因子、神经营养因子等产生神经保护作用,改善神经可塑性。已有报道,文拉法辛对混合培养的神经元和神经胶质细胞可产生显著抗炎效果^[25];文拉法辛给药可显著抑制大鼠髓过氧化物酶,下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、核转录因子- κ B (NF- κ B) 表达,降低脂质过氧化物、一氧化氮含量,上调白细胞介素-10 (IL-10),下调白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-17 (IL-17)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-4(IL-4),清除活性氧(ROS),提高谷胱甘肽(GSH)含量以减轻炎症负荷^[25-29];文拉法辛还可通过下调半胱天冬酶-3 (caspase-3)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、p53 蛋白的表达促进细胞存活^[26, 30]。并且有报道文拉法辛可通过降低磷酸化-腺苷酸活化蛋白激酶(p-AMPK)和上调磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)、磷酸化-苏氨酸激酶(p-AKT)和磷酸化-雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)蛋白表达,增加磷酸化-胞外信号调节激酶 1/2 (p-ERK1/2)和 PI3K/AKT/mTOR 的转录,调控 AMPK/ERK 信号通路^[25, 31-32]。文拉法辛已被证实可以逆转突触和细胞黏附蛋白在应激和抑郁大鼠模型中的减少,使其恢复正常水平^[33]。有学者提出,文拉法辛可通过增加 NE、5-HT 的早期释放,激活 G 蛋白偶联受体,增加转录因子 CREB 的活性,并进一步增加生长因子水平,最终导致神经保护和神经可塑性的增强^[21]。

在神经营养因子方面,文拉法辛给药可对脑内脑源性神经营养因子含量产生影响。有研究者称文拉法辛对海马脑源性神经营养因子影响呈剂量相关性,对大鼠 ip 给予文拉法辛[5 mg/(kg·d), 21 d],海马锥体神经元脑源性神经营养因子免疫染色强度显著增强,而 ip 文拉法辛[10 mg/(kg·d), 21 d]给药组的海马锥体神经元脑源性神经营养因子免疫染色强度降低^[33-34]。在文拉法辛对皮层脑源性神经营养因子的报道中,有研究者对大鼠 ig 给予文拉法辛[10 mg/(kg·d), 21 d]发现脑源性神经营养因子在前额叶皮质显著增加^[35]。在临床试验中有报道,文拉法辛给药 4~5 周之后,受试者血清脑源性神经营养因子均没有显著变化,但接受治疗 6 个月后,受试者脑源性神经营养因子含量得到显著升高^[36],提示文拉法辛的药理作用与其给药时长有显著相关。与脑源性神经营养因子结果不同的是,除了这种脑源性神经营养因子,文拉法辛对其他种类非脑源性神经营养因子包括血清神经生长因子、神经营养因子 3 和神经营养因子 4 均没有显著影响^[37]。

2 临床应用

2.1 治疗抑郁

文拉法辛是重度抑郁症治疗指南中推荐用于一线治疗的最常用的抗抑郁药物之一,临床广泛单独或联合用药治疗重度抑郁症、难治性抑郁症、产后抑郁症、老年抑郁症等^[38-40]。文拉法辛可显著改善患者抑郁症状,并有报道可改善抑郁患者的认知功能^[41-42]。2011 年更新的精神科治疗指南提出文拉法辛参考浓度范围为 100~400 ng/mL,且其药物警戒浓度为 800 ng/mL^[43]。有报道通过对更新至 2016 年 1 月 8 日的包括数据库、对照试验中心登记、药物许可机构和制药公司的网站等获取的 28 554 条记录(已出版记录 24 524 条,未出版记录 4 030 条)、561 份已发表的和 121 份未发表的全文记录、77 份涵盖平均年龄为 42.5 岁的 19 364 个受试者(其中女性比例 60.9%)的样本进行双盲、随机对照试验和荟萃分析,证实文拉法辛在抑郁治疗方面有效,并在给药剂量范围 75~150 mg 时剂量-疗效关系呈递增趋势,但随后剂量个体差异大,且随着剂量的增加相关性变小^[44]。在一项通过荟萃分析对临床常用的包括度洛西汀、文拉法辛在内的 9 种新一代抗抑郁药物的血药浓度和临床疗效进行的相关性研究中指出,文拉法辛治疗前后的疗效评分与其血药浓度没有显著相关性^[45]。临床实践中,文拉法辛初始剂量通常为 75 mg/d,之后随起效情况逐渐增加剂量可至 450 mg/d^[10]。

2.2 治疗抑郁共病

抑郁常与其他疾病或症状共存,不给予干预治疗不仅会加剧这些疾病的恶化,共病抑郁症极可能导致较差的预后和死亡率增加^[6]。心血管疾病、神经退行性疾病、神经精神疾病、神经发育障碍、慢性躯体疼痛、内分泌系统疾病等疾病和焦虑症状都是抑郁共病调查报告中报道的发生率较高的疾病或症状。已有报道文拉法辛可用于治疗焦虑障碍伴抑郁、癫痫伴抑郁、精神病理性疼痛伴抑郁、精神分裂症后抑郁、脑卒中后抑郁等共病抑郁^[46-51]。在对 88 例焦虑障碍伴抑郁患者的文拉法辛治疗临床试验中,量表得分显示 8 周文拉法辛治疗对比安慰剂组显著有效^[52]。对 120 例老年性脑梗死后抑郁状态患者进行 12 周的文拉法辛治疗临床试验,早期康复联合文拉法辛治疗能显著改善老年性脑梗死后抑郁症患者的抑郁程度,促进神经功能恢复,提高日常生活能力^[53]。对 100 例帕金森病合并抑郁症

患者口服文拉法辛治疗 12 周, 结果显示文拉法辛联合认知行为治疗帕金森病合并抑郁症安全有效, 明显改善患者生活质量^[54]。一篇回顾了 13 篇相关高质量研究报告的综述报道文拉法辛对于神经性疼痛的对症治疗安全且耐受性良好, 而且有限的证据表明 150 mg/d 的高剂量文拉法辛疗效更佳^[55]。

3 临床不良事件

3.1 药物起效滞后

临床实践表明, 文拉法辛起效时间一般在 1 周左右, 而有报道, 新型快速起效药如氯胺酮的起效时间可短至数小时^[56]。动物实验表明, 文拉法辛给药后几小时内单胺水平就可显著增加^[57], 而单胺失调引起的不良反应在几天甚至几小时内就可能表现出来, 在药物开始产生抗抑郁效应与药物开始对机体产生影响之间的这段时间, 已有临床报道产生因单胺含量过高而导致的不良反应^[58-59]。除此外, 抗抑郁药物起效滞后还可能造成严重后果, 如影响患者治疗依从性。有临床研究证实, 临床治疗的显效愈快, 痊愈率越高, 1 周显效、4~6 周才显效的患者痊愈率分别为 60%~70%、20%^[57-58]; 对于重症抑郁症患者起效时间滞后可能提高致残、自杀的危险性^[60]。

3.2 不良反应

FDA 警告文拉法辛可能会增加自杀倾向, 导致抑郁加重, 轻度躁狂或躁狂以及 5-HT 综合征^[61]。目前已有临床报道显示文拉法辛引起异常出血、血小板功能改变和过敏反应或类过敏反应, 导致史蒂文斯-约翰逊综合征、中毒性表皮坏死松解和多形红斑等致死性皮肤病, 引起呼吸道疾病如急性呼吸窘迫综合征, 引起青光眼角关闭恶化和癫痫发作, 文拉法辛还可能与抗利尿激素分泌异常综合征、高血压、心律失常、间质性肺疾病、嗜酸性肺炎、胰腺炎和肝毒性有关^[17,55,62-65]。有研究者对解放军药品不良反应监测中心 2009—2019 年 233 例选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂和 5-羟色胺重摄取抑制剂类药物不良反应/事件报告进行了分析总结, 报告不良反应累及多个系统/器官, 共计 256 例次, 其中文拉法辛以 17.6% 的药物不良反应/事件发生占比排名第 3, 且在神经系统损害、皮肤黏膜损害、心血管损害、尿路损害的发生中涉及的药物以文拉法辛为主^[66]。文拉法辛治疗中有出现停药反应的风险^[8]。

3.3 药物相互作用

尽管目前临床最广泛的抑郁症治疗方式是药

物治疗, 但对重度抑郁症患者进行的药理学试验显示, 只有约 1/3 的患者对首次使用的抗抑郁药物治疗有反应, 大多数重度抑郁症患者需要不同的药物治疗, 通常是联合治疗, 以实现症状的缓解^[63]。由于文拉法辛在抑郁共病治疗中的广泛应用, 其药物相互作用也显得尤为重要。有临床报道, 文拉法辛和其主要代谢酶 CYP2D6 抑制剂安非他酮合用时, 较对照组, 文拉法辛含量显著升高, 去甲文拉法辛下降, 原药文拉法辛和代谢产物去甲文拉法辛总量较对照组总量升高 30%, 但其药效增强 300%^[67]。但文拉法辛本身对 CYP2D6 而言只是弱抑制剂, 抑制作用可忽略不计^[68-69]。文拉法辛在单胺能系统对多种转运体、受体、代谢酶有显著影响, 提示临床合用与该系统相关药物如单胺氧化酶抑制剂、抗帕金森药物等可能产生风险。由 2015 年法国药物警戒数据库注册病例分析报道, 在被分析的 74 例抗抑郁药物相关药物相互作用病例中有 59.2% 源于 2 种或更多 5-羟色胺能药物相互作用, 涉及的 59.5% 的两种 5-HT 能组合是选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂/5-羟色胺重摄取抑制剂与阿片类药物合用及选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂/5-羟色胺重摄取抑制剂和单胺氧化酶抑制剂合用, 其中报道最多的药物相互作用表征为 5-HT 综合征, 有报道文拉法辛在与单胺氧化酶抑制剂药物合用同时提高文拉法辛剂量, 导致 1 例患者肾衰竭死亡^[70-71]。

4 结语

文拉法辛作为一种在临床广泛应用的一线抗抑郁药物, 目前研究表明其在中枢神经系统多种神经递质含量调控、改善神经可塑性等方面有重要作用, 并且临床报道提示其在老年抑郁症、产后抑郁症、难治性抑郁症、重度抑郁症的治疗中有优越性, 对改善抑郁患者认知、焦虑、精神病理疼痛、神经退行性疾病等共病抑郁有良好疗效。但因文拉法辛对单胺能神经系统等的调控作用及其药物起效滞后效应, 临床使用中应及时掌握患者给药后临床反应, 并及时调整药物给药方案, 警惕产生多种以 5-HT 综合征为主的系列不良反应。由于抑郁症发病机制多样、遗传风险高、治疗难度高、复发几率高和致残率或死亡率高, 研发更加快速、安全、有效的治疗方案对提高患者治疗依从性、降低致残率或死亡率、获得较好的愈后和较低复发几率有重要意义。通过对文拉法辛临床报道的治疗优势和不良事件进行总结回顾, 结合其作用机制进行分析探究,

可对新型的起效更快、安全性、有效性更高的抗抑郁药物的研发提供重要的参考价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Maffioletti E, Minelli A, Tardito D, *et al.* Blues in the brain and beyond: Molecular bases of major depressive disorder and relative pharmacological and non-pharmacological treatments [J]. *Genes* (Basel), 2020, 11(9): 1089.
- [2] Menard C, Hodes G E, Russo S J. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies [J]. *Neuroscience*, 2016, 321: 138-162.
- [3] Berton O, Nestler E J. New approaches to antidepressant drug discovery: Beyond monoamines [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(2): 137-151.
- [4] Liu C, Pan W, Jia L, *et al.* Efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation for peripartum depression: A Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Psychiatry Res*, 2020, 294: 113543.
- [5] Si T, Yu X. Current problems in the research and development of more effective antidepressants [J]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2016, 28(3): 160-165.
- [6] Izzi B, Tirozzi A, Cerletti C, *et al.* Beyond haemostasis and thrombosis: Platelets in depression and its comorbidities [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8817.
- [7] Molero P, Ramos-Quiroga J A, Martin-Santos R, *et al.* Antidepressant efficacy and tolerability of ketamine and esketamine: A critical review [J]. *CNS Drugs*, 2018, 32(5): 411-420.
- [8] Magalhaes P, Alves G, Llerena A, *et al.* Venlafaxine pharmacokinetics focused on drug metabolism and potential biomarkers [J]. *Drug Metabol Drug Interact*, 2014, 29(3): 129-141.
- [9] Ehret M J, Levin G M, Narasimhan M, *et al.* Venlafaxine induces P-glycoprotein in human Caco-2 cells [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2007, 22(1): 49-53.
- [10] Ereshefsky L, Dugan D. Review of the pharmacokinetics, pharmacogenetics, and drug interaction potential of antidepressants: Focus on venlafaxine [J]. *Depress Anxiety*, 2000, 12(Suppl 1): 30-44.
- [11] Alizadeh F, Davoodian N, Kazemi H, *et al.* Prenatal zinc supplementation attenuates lipopolysaccharide-induced behavioral impairments in maternal immune activation model [J]. *Behav Brain Res*, 2020, 377: 112247.
- [12] Sangkuhl K, Stingl J C, Turpeinen M, *et al.* PharmGKB summary: venlafaxine pathway [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2014, 24(1): 62-72.
- [13] Bachmeier C J, Beaulieu-Abdelahad D, Ganey N J, *et al.* Induction of drug efflux protein expression by venlafaxine but not desvenlafaxine [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2011, 32(4): 233-244.
- [14] Wikell C, Apelqvist G, Hjorth S, *et al.* Effects on drug disposition, brain monoamines and behavior after chronic treatment with the antidepressant venlafaxine in rats with experimental hepatic encephalopathy [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2002, 12(4): 327-336.
- [15] Béïque J, de Montigny C, Blier P, *et al.* Effects of sustained administration of the serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine: II. *In vitro* studies in the rat [J]. *Neuropharmacology*, 2000, 39(10): 1813-1822.
- [16] Bymaster F P, Dreshfield-Ahmad L J, Threlkeld P G, *et al.* Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters *in vitro* and *in vivo*, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 25(6): 871-880.
- [17] 逢晓云, 贡沁燕. 文拉法辛的药理学与临床应用 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2000, 19(5): 342-344.
- [18] Liu D, Hu X Y, Xia H J, *et al.* Antidepressant effect of venlafaxine in chronic unpredictable stress: Evidence of the involvement of key enzymes responsible for monoamine neurotransmitter synthesis and metabolism [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(3): 2954-2962.
- [19] Qiao M, Jiang Q S, Liu Y J, *et al.* Antidepressant mechanisms of venlafaxine involving increasing histone acetylation and modulating tyrosine hydroxylase and tryptophan hydroxylase expression in hippocampus of depressive rats [J]. *Neuroreport*, 2019, 30(4): 255-261.
- [20] Streeter C C, Hennen J, Ke Y, *et al.* Prefrontal GABA levels in cocaine-dependent subjects increase with pramipexole and venlafaxine treatment [J]. *Psychopharmacology* (Berl), 2005, 182(4): 516-526.
- [21] Sun L, Fang L, Lian B, *et al.* Biochemical effects of venlafaxine on astrocytes as revealed by ¹H NMR-based metabolic profiling [J]. *Mol Biosyst*, 2017, 13(2): 338-349.
- [22] Martisova E, Solas M, Horrillo I, *et al.* Long lasting effects of early-life stress on glutamatergic/GABAergic circuitry in the rat hippocampus [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(5/6): 1944-1953.
- [23] Serafini G. Neuroplasticity and Major depression, the role of modern antidepressant drugs [J]. *World J Psychiatry*, 2012, 2(3): 49-57.
- [24] Wolpaw J R. Harnessing neuroplasticity for clinical applications [J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 4): e215.

- [25] Eid A H, Gad A M, Fikry E M, *et al.* Venlafaxine and carvedilol ameliorate testicular impairment and disrupted spermatogenesis in rheumatoid arthritis by targeting AMPK/ERK and PI3K/AKT/mTOR pathways [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 364: 83-96.
- [26] Eren I, Naziroglu M, Demirdas A, *et al.* Venlafaxine modulates depression-induced oxidative stress in brain and medulla of rat [J]. *Neurochem Res*, 2007, 32(3): 497-505.
- [27] Kamel K M, Gad A M, Mansour S M, *et al.* Venlafaxine alleviates complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats: Modulation of STAT-3/IL-17/RANKL axis [J]. *Life Sci*, 2019, 226: 68-76.
- [28] El-Kashef D H. Role of venlafaxine in prevention of cyclophosphamide-induced lung toxicity and airway hyperactivity in rats [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2018, 58: 70-76.
- [29] Hajhashemi V, Minaian M, Banafshe H R, *et al.* The anti-inflammatory effects of venlafaxine in the rat model of carrageenan-induced paw edema [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(7): 654-658.
- [30] 李浩浩, 孟 瑶, 成 瑜, 等. 盐酸文拉法辛对创伤后应激障碍样大鼠认知功能损害及海马组织 jnk3 表达的影响 [J]. *新疆医学*, 2019, 49(8): 749-753.
- [31] 崔立谦, 郑 晖, 何玉文, 等. 文拉法辛对慢性应激抑郁模型大鼠脑内 erk1、Erk2 磷酸化水平及 egr-1 表达的影响 [J]. *中国药房*, 2012, 23(17): 1549-1552.
- [32] Wang H, Zhou X, Huang J, *et al.* The role of Akt/FoxO3a in the protective effect of venlafaxine against corticosterone-induced cell death in PC12 cells [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 228(1): 129-141.
- [33] Wang C H, Gu J Y, Zhang X L, *et al.* Venlafaxine ameliorates the depression-like behaviors and hippocampal S100B expression in a rat depression model [J]. *Behav Brain Funct*, 2016, 12(1): 34.
- [34] Xu H, Richardson J S, Li. X Dose-related effects of chronic antidepressants on neuroprotective proteins BDNF, Bcl-2 and Cu/Zn-SOD in rat hippocampus [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(1): 53-62.
- [35] Cooke J D, Grover L M, Spangler P R. Venlafaxine treatment stimulates expression of brain-derived neurotrophic factor protein in frontal cortex and inhibits long-term potentiation in hippocampus [J]. *Neuroscience*, 2009, 162(4): 1411-1419.
- [36] Deuschle M, Gilles M, Scharnholtz B, *et al.* Changes of serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during treatment with venlafaxine and mirtazapine: role of medication and response to treatment [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2013, 46(2): 54-58.
- [37] Mishra B R, Maiti R, Nath S, *et al.* Effect of sertraline, dosulepin, and venlafaxine on non-BDNF neurotrophins in patients with depression: A cohort study [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2019, 39(3): 220-225.
- [38] 张丹丹. 文拉法辛联合米氮平对临床严重抑郁患者的临床疗效及安全性评价分析 [J]. *首都食品与医药*, 2019, 26(14): 84.
- [39] 凤 英. 文拉法辛联合米氮平治疗难治性老年抑郁症临床疗效及安全性评价 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(15): 144.
- [40] 林永炼, 李丽秀. 文拉法辛对产后抑郁的控制效果研究 [J]. *智慧健康*, 2020, 6(26): 103-105.
- [41] 李志鹏. 文拉法辛缓释剂对抑郁症患者认知功能的影响 [J]. *中国社区医师*, 2020, 36(11): 51.
- [42] 高平来, 刘跃刚. 文拉法辛缓释剂对抑郁症患者认知功能的影响 [J]. *中外医疗*, 2013, 32(16): 122.
- [43] Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, *et al.* Linee guida della consensus conference dell'ANGP per il monitoraggio plasmatico dei farmaci (TDM) in psichiatria. Aggiornamento 2011 =AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011 [J]. *J Psychopathol*, 2014, 20: 1.
- [44] Furukawa T A, Cipriani A, Cowen P J, *et al.* Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: A systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Focus*, 2020, 18(2): 211-219.
- [45] 朱金芳, 陈兆霓, 刘滔滔. 新型抗抑郁药血药浓度与临床疗效相关性的研究进展 [J]. *中国临床新医学*, 2020, 13(3): 317-321.
- [46] 于 彬. 文拉法辛治疗 78 例抑郁症伴焦虑症患者的临床疗效及影响探讨 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(49): 164.
- [47] 周 志. 艾司西酞普兰与文拉法辛治疗老年焦虑症的临床效果 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(13): 37.
- [48] 张国玲, 于 滨, 高淑英, 等. 文拉法辛联合卡马西平治疗癫痫伴抑郁的临床研究 [J]. *云南医药*, 2018, 39(04): 324-326.
- [49] 孟祥雨. 文拉法辛联合利培酮治疗精神病性抑郁症的疗效观察 [J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2020, 37(1): 91-92.
- [50] 闫玲玲. 度洛西汀、文拉法辛及阿米替林治疗精神分裂症后抑郁的比较分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13(2): 141-142.
- [51] 谢顺利, 王 洪. 渝东南地区文拉法辛治疗脑卒中后抑郁的临床疗效分析 [J]. *世界复合医学*, 2020, 6(5):

- 168-170.
- [52] 韦鸾英. 文拉法辛治疗抑郁症伴焦虑的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(18): 101-102.
- [53] 李中明, 胡亚荣, 王丽平, 等. 早期康复联合文拉法辛治疗老年性脑梗死后抑郁状态 [J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10(5): 448-449.
- [54] 周传义, 路以荣, 王帆. 文拉法辛联合认知行为治疗帕金森病抑郁的疗效及安全性分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014(17): 34-35.
- [55] Aiyer R, Barkin R L, Bhatia A. Treatment of Neuropathic pain with venlafaxine: A systematic review [J]. *Pain Med*, 2017, 18(10): 1999-2012.
- [56] Hashimoto K. Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2019, 73(10): 613-627.
- [57] Liu B, Liu J, Wang M, et al. From serotonin to neuroplasticity: Evolvement of theories for major depressive disorder [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 305.
- [58] Oswald I, Brezinova V, Dunleavy D L. On the slowness of action of tricyclic antidepressant drugs [J]. *Br J Psychiatry*, 1972, 120(559): 673-677.
- [59] Jin J, Sklar G E, Oh V M S, et al. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2008, 4(1): 269-286.
- [60] Jureidini J. Antidepressants fail, but no cause for therapeutic gloom [J]. *Lancet*, 2016, 388(10047): 844-845.
- [61] Evans R W. The FDA alert on serotonin syndrome with combined use of SSRIs or SNRIs and Triptans: an analysis of the 29 case reports [J]. *MedGenMed*, 2007, 9(3): 48.
- [62] 李光灿, 肖召安. 文拉法辛致不良反应文献分析 [J]. 中国药业, 2014, 23(23): 97-99.
- [63] Gaynes B N, Rush A J, Trivedi M H, et al. The STAR*D study: treating depression in the real world [J]. *Cleve Clin J Med*, 2008, 75(1): 57-66.
- [64] 陈敏, 郑仁礼, 任汪伟. 文拉法辛的临床疗效评价 [J]. 中国中医药咨讯, 2011(23): 206.
- [65] Dubovicky M, Belovicova K, Csatlosova K, et al. Risks of using SSRI / SNRI antidepressants during pregnancy and lactation [J]. *Interdiscip Toxicol*, 2017, 10(1): 30-34.
- [66] 秦娟娟, 庄璐, 姚翀, 等. 233例ssris和snris类药物药品不良反应/事件报告分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(4): 249-252.
- [67] Amchin J, Ereshefsky L, Zarycranski W, et al. Effect of venlafaxine versus fluoxetine on metabolism of dextromethorphan, a CYP2D6 probe [J]. *J Clin Pharmacol*, 2001, 41(4): 443-451.
- [68] Alfaro C L, Lam Y W, Simpson J, et al. CYP2D6 inhibition by fluoxetine, paroxetine, sertraline, and venlafaxine in a crossover study: intraindividual variability and plasma concentration correlations [J]. *J Clin Pharmacol*, 2000, 40(1): 58-66.
- [69] Otton S V, Ball S E, Cheung S W, et al. Venlafaxine oxidation *in vitro* is catalysed by CYP2D6 [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1996, 41(2): 149-156.
- [70] Palleria C, Roberti R, Iannone L F, et al. Clinically relevant drug interactions between statins and antidepressants [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(2): 227-239.
- [71] Abadie D, Rousseau V, Logerot S, et al. Serotonin syndrome: analysis of cases registered in the French Pharmacovigilance Database [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2015, 35(4): 382-388.

[责任编辑 解学星]