

抗抑郁药物的临床应用及其作用机理

庞玺桐

(长春市第八中学, 长春 130000)

【摘要】 随着人们生活压力与工作压力的增加,在长期紧张情绪的压迫之下,越来越多的人就患上了抑郁症。目前,抑郁症已成为世界第四大疾病,对于它的治疗已经刻不容缓。现在常用的治疗方法是药物治疗,因此,本文对抗抑郁药物的临床应用情况以及临床研究进行了概述,以期为临床治疗抑郁症提供依据。

【关键词】 抑郁症; 抗抑郁药; 临床应用

【Abstract】 With the increase of people's life pressure and work pressure, under the pressure of long-term stress, more and more people suffer from depression. At present, depression has become the fourth largest disease in the world. Currently, the commonly used treatment method is drug therapy. Therefore, this paper summarizes the clinical application and clinical research of anti-depression drugs in order to provide a basis for the clinical treatment of depression.

【Key Words】 Depression; Antidepressants; Clinical application

【药物临床应用】

抑郁症 (depression) 也称抑郁障碍,是一种常见的精神障碍。抑郁症发病率很高,据WHO (2012年) 统计全球约有3.5亿抑郁症患者,估计到2020年,将成为致残和死亡的第二大原因^[1]。主要的临床表现为情绪低落,兴趣减低,饮食、睡眠差,思维反应迟钝、语言减少、难以集中注意力,担心自己患有各种疾病,感到全身多处不适,严重者可出现自杀念头和行为,是精神科自杀率最高的疾病。

除此之外,抑郁症还会引发其他心血管疾病,如在一项血压研究中发现^[2],与无抑郁症患者相比,同时患有抑郁症的高血压患者心血管疾病死亡率增加24%。现有数据一致证实了慢性失眠和抑郁症之间的密切联系,发现大多数以抑郁为主要症状的患者也会同时出现睡眠障碍^[3],大多数抗抑郁药会抑制病人和健康志愿者的快速眼动睡眠^[4]。另外,许多慢性疾病也被证明与抑郁症的发病息息相关,例如心脏病、关节炎、哮喘、慢性肺病和偏头痛等。

因此,关于抑郁症的治疗成为目前关注的重点。抗抑郁药已抑郁症的治疗方法有很多,之前主要以心理治疗、电休克治疗为主,后来随着抑郁症病因学的发展,抗抑

郁药于20世纪50年代问世，成为抑郁病人的首选治疗手段，很大程度上取代了休克治疗，使需电休克治疗的病人数目大大减少，药物治疗已经成为主流。但是，一旦使用药物就很难避免药物产生的不良反应，这些不良反应不仅会影响药物疗效，甚至会对人体的其它部位产生不可逆的损害。本文将通过查阅近年来的相关文献，对抗抑郁药的临床应用进行概述。

1 单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs)

1.1 非选择性MAOIs

本类药物主要有苯异丙胍、苯乙胍、异卡波胍和反苯环丙胺等，其中苯异丙胍异丙胍原是一种抗结核药，因能增强失眠和欣快感等中枢兴奋作用，于1957年试用于抑郁症患者并获得成功，它也是第一个用于临床治疗的抗抑郁药。这些药物的主要作用是使大脑单胺氧化酶受到抑制，使得单胺降解减少，脑内去甲肾上腺素（NE）和5-羟色胺（5-HT）的水平提高，同时使体内酪胺代谢受抑，吸收增多，促进NA的释放^[5]，引起血压升高、心动过速、头痛以及呕吐等症状。此种现象被称为“干酪样效应”。因这些药物可与一些食物和药物相互作用，引起高血压危象和急性黄色肝萎缩等严重不良反应^[6]，所以使用MAOIs的患者须遵循低酪胺饮食，避免使用成熟干酪、大豆制品、酒类、酸牛奶等。

1.2 MAO-A 抑制药物

MAO-A抑制药物包括托洛沙酮和吗氯贝胺，其作用机制可能是能可逆性且选择性地抑制MAO-A，阻止脑内5-HT和NE降解，同时增加脑内突触间隙5-HT和NE的浓度，起抗抑郁作用^[7]。该类药物改变了原来的弊端，与食物及其它药物无相互作用，可与各种药物配合使用，不产生高血压危象及明显的肝毒性等严重不良反应^[8]。其中托洛沙酮适用于治疗神经官能性抑郁症、神经质和非神经质性抑郁、退化性抑郁症、躁狂抑郁性精神病患者的抑郁症发作，也可用于精神病的抑郁或痴呆期。每日服用3次，每次200mg，口服后吸收迅速，经30—60分钟达峰浓度。体内代谢快，最后自尿中排出，以代谢产物为主，原形仅有5%-10%。吗氯贝胺是1990年在英国上市的新一代MAO-A抑制药物，是可逆性MAO-A抑制药物，用于治疗抑郁症，对双相和单相精神疾病、内因性、官能性、反应性和症状性等抑郁症均有疗效，老幼均可使用，特别适用于老年

患者。该药口服吸收较好，每日300 mg，分次服，可渐加剂量至450 mg，最大剂量每日600 mg。吗氯贝胺治疗通常固定为300、400或600 mg/d。然而，值得注意的是，由于目前的临床经验，尤其是难治性抑郁症患者，已经确定使用高达900 mg/d的剂量。对于重度抑郁症患者，可加量至450 mg/d。另外发现，该类药物会抑制5-HT的代谢，将本品与含5-HT的药物联合使用时，可能会诱发5-HT综合征^[9]。

1.3 MAO-B 抑制药物

MAO-B抑制药物有司来吉兰和雷沙吉兰等。其中，司来吉兰是第一代不可逆的MAO-B 选择性抑制药物，可单药用于治疗早期帕金森病，延缓病情进展。研究显示，对于帕金森合并抑郁症的患者，使用大剂量的司来吉兰可以有效改善抑郁症状^[10]。雷沙吉兰是第二代不可逆MAO-B选择性抑制剂，能阻滞神经递质多巴胺的分解^[11]。与司来吉兰相比，它有许多优势，比如效价是司来吉兰的5-10倍，其选择性是剂量依赖性，不良反应较小，不会代谢为安非他命类衍生物等。一项为期12周的双盲安慰剂对照试验表明，每天服用1毫克雷沙吉兰对非痴呆PD患者抑郁症状和认知能力有一定的影响^[12]。

2 三环类抗抑郁药 (TCAs)

三环类抗抑郁药是临床上治疗抑郁症最常用的药物之一，其核心结构是中间一个七元杂环两边连接一个苯环构成的，目前常用药物还有氯米帕明、阿米替林、多赛平等。TCAs阻断了NE能和5-HT能神经末梢对NE和5-HT的再摄取，增加了突触间隙NA和5-HT的浓度，从而可以改善抑郁症状^[13]。该类药物适用于治疗各类以抑郁症状为主的精神障碍，如内因性抑郁、恶劣心境障碍、反应性抑郁及器质性抑郁等。还可用于治疗广泛性焦虑症、惊恐发作和恐怖症。对精神分裂症患者伴有的抑郁症状，治疗宜谨慎，TCAs可能使精神病性症状加重或明显化^[14]。三环类抗抑郁药曾经是首选的抗抑郁药，但是由于该类物质抗胆碱能和心血管不良反应较大，禁忌证和药物相互作用较多，安全范围较窄，因此其临床应用受限，目前一般仅应

用于难治性抑郁症患者^[15]。TCAs服用超过一天剂量的10倍时就有致命性危险，心律失常是最常见的致死原因^[16]。其中，丙米嗪是最早发现的具有抗抑郁作用的化合

物，口服吸收良好，成人开始服用一次 25-50 mg，每日 2-4次，以后渐增至每日总量 100-300 mg。老年病人每日总量 30-40 mg，分次服用，须根据耐受情况而调整用量。氯米帕明开始口服每天10 mg，逐渐增加至每天30-150 mg，分次服用，亦可在晚上1次服用，维持量为每天30-50 mg。与阿米替林相比，氯米帕明具有良好的耐受性、抗抑郁作用，一般约一周内出现治疗效果，对情绪抑郁、强迫行为、消极言行、焦虑紧张、强迫观念症状效果较好。

3 选择性5-HT再摄取抑制剂 (SSRI)

SSRIs是上个世纪最后10余年第一个上市的新一代抗抑郁药物，包括氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明和西酞普兰，其优点为：对各种抑郁发作有效，不良反应轻；对 α 肾上腺素受体没有影响，避免了体位性低血压，对心脏没有毒性作用，药物过量时安全；患者对一种SSRIs无效时，可以对另一种SSRIs仍然有效。作为新一代抗抑郁药，它的主要作用机制是使位于5-HT神经终端突触前膜上的5-HT自身受体敏感性降低，从而使每次神经冲动时释放的5-HT量增多，达到治疗抑郁的效果。氟西汀（商品名为百忧解），在临床上用于成人抑郁症、强迫症和神经性贪食症的治疗。氟西汀药效与TCA 相似，但其抗胆碱作用和心血管方面不良反应均比TCA 小^[17]。对于正在使用单胺氧化酶抑制剂(MAOI) 等药物者，应禁用氟西汀^[18]。舍曲林是一种强效的5-羟色胺再摄取抑制剂，它在抗抑郁剂当中是一个唯一不升高血清催乳素的5-羟色胺再摄取抑制剂，用于治疗抑郁症的相关症状，包括伴随焦虑、有或无躁狂史的抑郁症。舍曲林片每日一次口服给药，早或晚服用均可。可与食物同时服用，也可单独服用。成人初始剂量为每日1片（50 mg），对于每日服用1片（50 mg）疗效不佳而对药物耐受性较好的患者可增加剂量，最大剂量为4片（200 mg）/日。若是长期用药，则应根据疗效调整剂量，并维持最低有效治疗剂量。在临床应用中，有研究发现^[19]，舍曲林和帕罗西汀应用于抑郁症首次发病效果较好，舍曲林起效较快，但两者对认知、记忆、执行能力的影响及不良反应发生率相当，临床需结合患者需求灵活选择使用。氟伏沙明通过抑制神经细胞对5-HT的再摄取，但不影响NA的再摄取，发挥抗抑郁作用。其优点在于既无兴奋、镇静作用，又无抗胆碱、抗组胺作用，亦不影响MAO活性，对心血管系统无影

响，不引起体位性低血压，适用于治疗各类抑郁症。目前一项新的研究结果表明^[20]，能有效阻断小鼠败血症的发生和进展。本品耐受良好，常见的不良反应有困倦、恶心、呕吐、口干、过敏等，连续使用2~3周后可逐渐消失。西酞普兰的相对选择性在同类药物中最高。体外研究显示^[21-24]，西酞普兰对内源性和非内源性抑郁患者同样有效，且不影响患者的心脏传导系统和血压，不损害认知功能及精神运动，也不增强乙醇导致的抑郁作用，对血液、肝及肾等也不产生影响，特别适用于长期治疗。服用西酞普兰片时，成人每日 1-3片，1次/d，早晨或晚上单独服用，或与食物同服。根据病情严重程度及患者反应可酌情增加至 2 片，部分患者可逐渐增量至每日3片，即每日最大剂量，65岁以下患者减半。

4 NE与5-HT 再摄取抑制剂 (SNRI)

SNRI包括文拉法辛 (venlafaxine)和度乐西汀 (duloxetine)。目前国内有文拉法辛及其缓释制剂 (怡诺思)。双盲对照研究显示文拉法辛对各种抑郁症，包括单相抑郁、伴有焦虑的抑郁、双相抑郁、难治性抑郁症都有很好的疗效，而且起效比SSRIs快^[25]。文拉法辛对5-羟色胺再摄取抑制作用最强，对去甲肾上腺素再摄取抑制作用也较强。主要通过同时阻断NE和5-HT的再摄取，升高NE和5-HT浓度而发挥双重抗抑郁作用，对多巴胺(DA)的重摄取，仅有轻微的抑制作用。对M胆碱受体，肾上腺素 α_1 、 α_2 、 β 受体，组胺H1受体几乎无亲和力。有研究表明^[26]，本品小剂量时主要抑制5-HT的再摄取，大剂量时对5-HT和NE的再摄取均有抑制作用。该药对5-HT再摄取的抑制作用弱于SSRI；对NE再摄取的抑制作用也弱于某些TCA类药物。推荐的起始剂量为75 mg/d，每天1次。如有必要，可递增剂量至最大为225 mg/天（间隔时间不少于4天。每次增加75 mg/d）。对于肝功能损伤病人的起始剂量降低50%，个别病人需进行剂量个体化。对于肾功能损伤病人，每天给药总量降低25- 50%。老年病人按个体化给药，增加用药剂量时应格外注意。如果用文拉法辛治疗6周以上，建议逐渐停药，所需的时间不少于2周。常见的不良反应有胃肠道不适（恶心、口干、厌食、便秘和呕吐）、中枢神经系统异常（眩晕、嗜睡、梦境怪异、失眠和紧张）、视觉异常、打哈欠、出汗和性功能异常，不良反应通常在治疗早期发生，部分存在剂量相关性^[27]。

5 NE 与特异性5-HT能抗抑郁药 (NSSA)

NSSA主要代表要有米氮平 (mirtazapine) ,它是中枢突触前膜 α_2 受体拮抗剂,可以增强肾上腺素能的神经传导,同时还能阻断中枢的5-HT₂和5-HT₃受体,所以该药能够快速发挥改善抑郁症患者情绪及躯体症状的疗效^[28]。与氟西汀和西普肽兰相比,米氮平与它们相当,甚至用药早期的效果更好^[29]。规定成人服用的有效剂量通常为15-45 mg,治疗起始剂量应为15或30 mg(夜间应服用较高剂量)。肝肾功能不全者对米氮平清除率有可能会降低,因此此类病人服用期间应当谨慎。另外,该药具有明显的抗组胺作用,因此,在抗抑郁药中的镇静效果是最强的。对于伴有睡眠障碍的抑郁症患者,该药可以有效地降低患者的入睡时间,延长总睡眠时间,改善抑郁症患者的睡眠质量;对于伴有食欲降低、体重下降症状的患者,米氮平的组胺受体阻断作用亦具有改善患者食欲的作用^[30]。服用本药最常见不良反应有为食欲增大、体质量增加、嗜睡、镇静、浮肿等。

6 5-HT 受体拮抗剂与特异性 5-HT 再摄取抑制剂 (SARI)

SARI是一种5-HT增强剂,主要的代表药物是曲唑酮 (Trazodone) 和奈法唑酮 (Nefazodone)。主要作用机制是可以选择性抑制5-HT的再摄取,最终促进5-HT受体调控的神经递质的传递。其中,曲唑酮除了具有抗抑郁作用外,还具有显著的镇静作用^[31]。该药服用的起始剂量为150 mg/d,如有需要,每隔3-4 d剂量可增加 50 mg/d。重症患者可增量至600 mg/d;老年人或对药物敏感者开始服用剂量为100 mg/d,逐渐增加至300 mg/d。常见不良反应为失眠、嗜睡、疲乏、头晕、头疼、紧张和震颤、视物模糊、口干、便秘。奈法唑酮与曲唑酮不同,它可以抑制NE的再摄取,还能阻断 α_1 -受体,但对多巴胺受体无明显作用。该药服用的起始剂量为50-100 mg,每天2次,3-7天后可加量至200 mg。常见的不良反应为无力、口干、恶心、便秘、嗜睡、头晕及轻度头痛。超量时最常见的不良反应有低血压、恶心、呕吐和嗜睡。

【作用机制】

抑郁症产生的直接原因是突触间隙间的神经递质过少导致的神经兴奋性降低;解决办法主要是减少神经递质的分解或增加神经递质的分泌。详细可分为抑制酶的活

性、降低细胞对神经递质的重吸收作用、直接增加神经递质含量，和增加神经元分泌神经递质量等方法。

早期的抗抑郁症药物及其作用机制主要为：①“单胺氧化酶抑制剂（MAOIs）”主要通过减少神经递质的分解从而增加突触间隙神经递质含量，同时部分药物伴随增加神经递质含量的作用。其中：第一代“非选择性MAOIs”通过抑制大脑单胺氧化酶，使得单胺降解减少，脑内去甲肾上腺素（NE）和5-羟色胺（5-HT）的水平提高，但是具有极大的副作用；②“单胺氧化酶抑制剂（MAOIs）”是“MAO-A 抑制药物”通过可逆性且选择性地抑制MAO-A，阻止脑内5-HT 和NE 降解，同时增加脑内突触间隙5-HT 和NE 的浓度，起抗抑郁作用；③“MAO-B 抑制药物”有两种药物，“司来吉兰”是第一代不可逆的MAO-B选择性抑制药物，“雷沙吉兰”是第二代不可逆MAO-B选择性抑制剂，能阻滞神经递质多巴胺的分解。

目前的抗抑郁症药物及其作用机制主要为：①“三环类抗抑郁药（TCAs）”得名于其化学结构中间由一个七元杂环两边连接一个苯环构成，TCAs通过阻断神经末梢对NE和5-HT的再摄取，增加了突触间隙NA和5-HT的浓度，从而可以改善抑郁症状。②选择性5-HT再摄取抑制剂（SSRI）主要作用机制是使位于5-HT神经终端突触前膜上的5-HT自身受体敏感性降低，从而使每次神经冲动时释放的5-HT量增多，达到治疗抑郁的效果。③ NE与5-HT 再摄取抑制剂（SNRI）通过阻断NE和5-HT的再摄取，升高NE和5-HT浓度而发挥双重抗抑郁作用，对多巴胺(DA)的重摄取，仅有轻微的抑制作用。④NE与特异性5-HT能抗抑郁药（NSSA）是中枢突触前膜 α_2 受体拮抗剂，可以增强肾上腺素能的神经传导，同时还能阻断中枢的5-HT₂和5-HT₃受体。⑤5-HT 受体拮抗剂与特异性 5-HT再摄取抑制剂（SARI）可以选择性抑制5-HT的再摄取，最终促进5-HT受体调控的神经递质的传递。

【病情现状】

抑郁症已被认为是世界第四大疾病，具有高复发性且有潜在慢性化^[32]。目前，普遍使用的临床治疗方法都是药物治疗，并且这些抗抑郁药物的作用机制都是基于单胺学说^[33]，但由于许多药物存在不可逆的不良反应，从而限制了它们的临床使用。随着

抑郁症病因学的发展，针对不同原因引起的抑郁症靶目标的研究越来越深入，抗抑郁药物的研究也取得了一定的进展，比如研究发现 5-HT 作为一个重要的情绪调节因子具有很多亚型，不同亚型与自杀、抑郁情绪、精神疾病存在不同的关系，这为研究开发新型抗抑郁药物提供了新的思路。除此之外，越来越多的研究表明，谷氨酸作为一种中枢神经系统兴奋性递质，可能对难治性抑郁症的治疗有着积极的作用。

现在临床使用的抗抑郁药物都存在很多不良反应，因此，未来抗抑郁药物的研究除了要找寻新的靶点，也要降低这些抗抑郁药物的不良反应，从而可以增强患者的依从性，达到更好的治疗效果。

【参考文献】

- 1.Brundtland G H.. From the World Health Organization. Mental health: new understanding, new hope. JAMA, 2001,19: 2391.
- [2] Chowdhury, E. K., Berk, M., Nelson, M. R., et al.Association of depression with mortality in an elderly treated hypertensive population. International Psychogeriatrics, 2019,31:371–381.
- [3] Herrick, D.D. ,Sateia, M.J., Insomnia and Depression: A Reciprocal Relationship.Psychiatric Annals, 2016 ,46 :164-172.
- [4] Steiger, A., Pawlowski, M. ,Depression and Sleep. International Journal of Molecular Sciences, 2019,20: 1422-0067.
- [5] Xiang YJ,Wang ZG,Chen JQ,Advances in the application of monoamine oxidase inhibitors in psychiatry(医学与哲学),2016, 37: 54-57.
- [6] Fangmann Peter., Assion Hans-Jörg., Juckel Georg.,et.al. Half a century of antidepressant drugs: on the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics, and tetracyclics. Part II: tricyclics and tetracyclics. J Clin Psychopharmacol,2008, 28(1):1-4.
- [7] Dr. B. R. Cooper * ,H. L. White,O. Beek,et al. Overview of the CNS pharmacology of BW 1370U87: A chemically novel, reversible, selective MAO-A inhibitor with potential to be a new antidepressant drug.Drug Development Research ,1992,25:181-191.
- [8] Sun K, Sun F,Zhu L,Application of monoamine oxidase inhibitor in clinic [J].Progress in Modern Biomedicine(现代生物医学进展) , 2014, 14(6):1180-1182.
- [9] Haberzettl, R., Fink, H., Bert, B.,The murine serotonin syndrome – Evaluation of responses to 5-HT-enhancing drugs in NMRI mice. Behavioural Brain Research, 2015,277:204–210.
- [10] Okano, Motoki,Department of Scientific Research, Fujimoto Pharmaceutical Corporation,et.al., Selegiline recovers synaptic plasticity in the medial prefrontal cortex and improves corresponding depression-like behavior in a mouse model of Parkinson’s disease.Frontiers in Behavioral Neuroscience, 2019,13:1662-5153.
- [11] Finberg John P M. Inhibitors of MAO-B and COMT: their effects on brain dopamine levels and uses in Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna),2019, 126(4):433-448.
- [12] Barone P., Santangelo G., Morgante L., et.al. A randomized clinical trial to evaluate the effects of rasagiline on depressive symptoms in non-demented Parkinson's disease patients. Eur. J. Neurol., 2015,22(8):1184-91.
- [13] Pereira, V. S., Hiroaki-Sato, V. A., A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. Acta Neuropsychiatrica, 2018,30(6):307–322.
- [14] Barone P., Santangelo G., Morgante L.,et.al. A randomized clinical trial to evaluate the effects of rasagiline on depressive symptoms in non-demented Parkinson's disease patients. Eur. J. Neurol., 2015,22(8): 1184-91. d
- [15] Cleare Anthony., Pariante C M., Young A H.et.al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. J. Psychopharmacol. (Oxford), 2015,29(5):459-525.
- [16] Wu Chi-Shin., Tsai Yu-Ting., Hsiung Chao A.,et.al. Comparative Risk of Ventricular Arrhythmia and Sudden Cardiac Death Across Antidepressants in Patients With Depressive Disorders. J Clin Psychopharmacol, 2017,37(1): 32-39.
- [17] Tong XX,Tong ET.History and research progress of antidepressants[J].Herald of Medicine(医药导报),2009,28(02):135-139.
- [18] Gnerre C., Kosel M., Baumann P., et.al. Interaction of psychotropic drugs with monoamine oxidase in

- rat brain. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2001,53(8):1125-30.
- [19] Xu ZQ,Zhang JZ. Efficacy of sertraline and paroxetine in the treatment of primary depression. *Chinese Journal of Rural Medicine and Pharmacy(中国乡村医药)*,2016,23(4):5-6.
- [20] Rosen Dorian A., Seki Scott M., Fernández-Castañeda Anthony., et.al. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med*, 2019,11(478).
- [21] Liu LL,Sun B,Sun Y. A control study of citalopram versus fluoxetine in the treatment of depression[J]. *Neurological diseases and mental health(神经疾病与精神卫生)* ,2006(05):364-365.
- [22] Wang ZX.Another SSRIs citalopram. *Foreign Medical Sciences(Section of psychiatry)(国外医学.精神病学分册)* ,2003,30(2):75.
- [23] Liu FZ,Xiao SM,Gao MZ,et.al.Pharmacology and clinical progress of citalopram.*ShanDong Archives of Psychiatry(山东精神医学)*,2003,16(2):118.
- [24] Schaffer, A., Zuker, P., & Levitt, A. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 2006,96(1/2):95–99.
- [25] Ji JL.Clinical application of antidepressants[J].*Chinese Journal of Neurology(中华神经科杂志)*,2004(03):86-88.
- [26] Redrobe, J. P., Bourin, M., Colombel, M. C., et.al. Dose-dependent noradrenergic and serotonergic properties of venlafaxine in animal models indicative of antidepressant activity. *Psychopharmacology*, 1998,138(1):1.
- [27] Schoretsanitis Georgios., Haen Ekkehard., Hiemke Christoph.,et.al. Pharmacokinetic correlates of venlafaxine: associated adverse reactions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2019,269(7):851-857.
- [28] Nakayama, K., Sakurai, T., Katsu, H. Mirtazapine increases dopamine release in prefrontal cortex by 5-HT1A receptor activation. *Brain Research Bulletin*, 2003, 63(3): 237–241.
- [29] Xu K,Li Z. Efficacy of mirtazapine and fluoxetine in the treatment of depression and anxiety in the elderly[J]. *Medical Journal of Chinese People's Health(中国民康医学)*,2010,22(05):565+591.
- [30] Meredith L. Howard. Efficacy and Safety of Appetite-Stimulating Medications in the Inpatient Setting.*Annals of Pharmacotherapy*, 2019,53:261-267.
- [31] Knych, H. K., Mama, K. R., Steffey, E. P., et.al. Pharmacokinetics and selected pharmacodynamics of trazodone following intravenous and oral administration to horses undergoing fitness training. *American Journal of Veterinary Research*, 2017,78(10): 1182–1192.
- [32] Sun J. Clinical use of antidepressants-letters from readers[J].*Journal of Clinical Psychiatry(临床精神医学杂志)*,2008(03):215-216.
- [33] Qu Y. Progress in the clinical application of antidepressants[J].*Journal of Snake(蛇志)*,2010,22(02):142-144.