

抗抑郁药物与抑郁症 HPA 轴功能关系的研究进展

高之涵¹, 金卫东²

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 杭州 310012; 2. 浙江中医药大学附属同德医院, 浙江省精神卫生中心精神一科, 杭州 310012)

摘要 下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能亢进是抑郁症的发病机制之一,也是抑郁症患者常见的神经生物学异常表现之一。在抗抑郁药物的干预下,可增加糖皮质激素受体的敏感性,减弱糖皮质激素抵抗,抑制 HPA 轴功能,恢复糖皮质激素对 HPA 轴的负反馈调节,下调 HPA 轴的活性,从而改善抑郁症状。

关键词 抗抑郁药物;抑郁症;下丘脑-垂体-肾上腺轴

中图分类号 R971.43

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2017)06-0659-06

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.06.015

下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴功能亢进不仅是抑郁症重要的生理变化之一,而且还是可能的重要发病机制之一。因此,针对抑郁症患者的 HPA 功能的研究逐渐增多,这些研究不仅仅针对抑郁症 HPA 功能改变的可能的分子生物学机制,更多研究针对抑郁症 HPA 功能与抗抑郁药物之间的关系,包括抗抑郁药物对抑郁症 HPA 功能的影响、HPA 功能变化对治疗效果的预测。因此,笔者综述抗抑郁药物与抑郁症 HPA 功能之间的关系的相关研究,进一步了解抑郁症 HPA 功能的变化以及临床意义。

1 抑郁症的 HPA 轴功能

HPA 轴功能亢进被认为是抑郁症的病理生理学变化。HPA 活动增高是抑郁症患者常见的神经生物学异常表现之一。研究表明,下丘脑-垂体活动的增加最主要的因素源于促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)过度分泌。因为 HPA 轴负反馈抑制部分受大脑和垂体腺等部位的盐皮质激素和糖皮质激素的调节^[1]。

近年来,随着生物技术的发展,抑郁症的研究也深入到受体分子水平,不少研究也从分子水平进一步解释抑郁症 HPA 功能亢进的机制。糖皮质激素(glucocorticoid, GC)的功能主要通过糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)和盐皮质激素受体

(mineralocorticoid receptor, MR)完成,GR 介导关于情感、认知和神经元的生存能力、可塑性、基因表达方面的损伤作用,而 MR 则起着保护作用。MR/GR 的平衡对神经元兴奋性、应激反应及行为适应起关键作用。应激状态 MR/GR mRNA 比例异常,使神经元处于易损状态,易于发生应激损伤性疾病如抑郁症。GR 分布于多种淋巴组织及脑的各处,以海马最多。海马为 HPA 轴高位调节中枢,海马的 MR 含有代谢 GC 的酶,该酶使其受体不致暴露于过高的 GC 浓度之下。海马的 GR 与 GC 亲和力低,只有在高 GC 浓度时才被激活,当该受体激活时,能抑制葡萄糖转运和增加细胞易损性,导致细胞树突支减少乃至细胞缺失,GC 水平长期升高会导致海马神经元的退行性变化,使抑郁症患者发生认知障碍,表现出情绪低下、失眠等症状。抑郁症患者存在 GR 数量和功能的下调,造成 GC 对 HPA 轴负反馈作用减弱,使其功能更为亢进,而形成恶性循环。研究证实抑郁症患者 GR 减少,特别是地塞米松抑制试验(dexamethasone suppression test, DST)阳性患者^[2-5]。

2 抗抑郁药干预对抑郁症与 HPA 轴的影响

2.1 抗抑郁药对抑郁症 HPA 功能的影响 20 世纪 50 年代,第一个开发的抗抑郁药是单胺氧化酶抑制药(inhibitors of the monoamine oxidase, MAOIs),因严重不良反应而被三环类抗抑郁药(TCAs)取代,后者成为 20 世纪 50 年代至 80 年代世界范围抑郁症治疗一线用药,被称为典型(传统)抗抑郁药。20 世纪 90 年代以后,世界各国陆续开发一些新品种,按其作用机制分类,有选择性 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制药(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)、选择性 5-HT 和肾上腺素(noradrenaline, NE)再摄取抑制药(selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs)、

收稿日期 2016-04-08 修回日期 2016-09-01

作者简介 高之涵(1989-),女,河北沧州人,医师,在读硕士,主要研究方向:临床精神病学、中西医结合精神医学,电话:0571-88723157, E-mail:574892686@qq.com。

通信作者 金卫东,男,主任医师,硕士生导师,硕士,从事精神病临床诊治工作。电话:0571-88723157, E-mail:wdjin@163.com。

NE 及 5-HT 抗抑郁药 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressants, NaSSAs), NE 和 DA 再摄取抑制药 (norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors, NDRIs)、NE 再摄取抑制药 (noradrenergic reuptake inhibitor, NaRI), 5-HT 拮抗药和再摄取抑制药 (serotonin antagonist/reuptake inhibitor, SARI) 等^[6]。BSCHOR 等^[7]研究发现,伴有单相抑郁 30 例抑郁症患者,口服抗抑郁药物西酞普兰 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 治疗 4 周后, DST 阳性率下降及 CRH 刺激促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 明显下降。NIKISCH 等^[8]研究也发现,无论治疗效果如何,抗抑郁药物艾司西酞普兰都可以降低地塞米松或 CRH 试验反应阳性率,即刺激后 ACTH 以及皮质醇水平都显著降低,并且具有时间依赖性。动物实验也提示,首先给予动物一定程度的慢性刺激导致出现抑郁样症状,而后给予抗抑郁药物文拉法辛不仅可以逆转由慢性刺激导致的动物 HPA 功能调节失调,伴随的抑郁症状也得以改善^[9]。这些研究提示,抗抑郁药物有可能降低刺激 DST 阳性率,实际上就是恢复 HPA 轴的调节功能。有意义的是有些研究虽然不赞同这样的研究结论,但是治疗效果却显示同样结果。KUNZEL 等^[10]研究发现,在 235 例抑郁症患者中,无论使用抗抑郁药物与否,也不论使用哪一类抗抑郁药物,只要没有治疗效果, DST/CRH 试验都没有变化,相反抗癫痫药物卡马西平以及有效的药物干预可显著改善 DST/CRH 试验阳性率,提示抗抑郁药物的有效治疗可改善 HPA 轴的调节功能。

2.2 抗抑郁药物治疗前后 HPA 功能变化 近年来,很多证据显示,HPA 轴功能的改变是抑郁症的特征之一,且抗抑郁药物有降低 HPA 轴活性的作用,至少是部分有效^[11]。不同种类的抗抑郁药物,包括 MAOIs、三环类以及 SSRIs,都会导致人类或动物的 HPA 轴活性下调。有些动物研究表明抗抑郁药物能减少下丘脑 CRH mRNA 的表达,同样能够增加中枢糖皮质激素受体的数量或活性。研究证据表明 GR 在抑郁症功能受损,导致减少 GR 介导的负反馈在 HPA 轴中增加生产和分泌 CRH,在不同的大脑区域假定参与抑郁症的发生有着因果关系^[12-13]。HPA 轴活性增强是抑郁症主要的生化改变之一,调节 HPA 轴这种变化往往可在抑郁症患者成功逆转症状或产生抗抑郁药治疗效应。因此,或许抗糖皮质激素可能对重症抑郁、精神病性抑郁等疾病获得与现行抗抑郁药物相同的治疗效果,而且,现在已经有人采用过这样的方法来治疗心境障碍。临床研究表明,抗抑郁药物能够增强糖皮质激素受体功

能,改变糖皮质激素抵抗,从而改善抑郁症状^[14]。

研究发现,抗抑郁药物可以改变 HPA 轴的调节功能,不仅体现在 DST/CRH 试验方面,而且还表现为长时期的皮质醇处于低水平的正常状态。VENTURA-JUNCA 等^[15]研究发现,无论是氟西汀还是安慰药,只要有效果,随后的皮质醇水平一直呈下降趋势。实际上,抗焦虑治疗也有这种效应,苯二氮革的使用可以降低皮质醇水平^[16]。然而这种现象在男性患者中表现更为明显,BINDER 等^[17]研究发现,对 194 例抑郁症患者进行研究,男性患者经过抗抑郁药物治疗后 HPA 功能更容易恢复,而女性患者表现不明显。5 周抗抑郁药物治疗,无论是否有效,其皮质醇水平与治疗前相当,而男性患者,只要有明显的治疗效果,其 DEX/CRH 试验中皮质醇下降明显,从而提出可能有性别依赖性。

2.3 不同抗抑郁药物治疗效果与 HPA 功能变化之间的关系 研究显示,随着抗抑郁药物治疗效果的提高,HPA 功能越接近正常值,反之,HPA 功能则严重失调。抗抑郁药物在治疗抑郁症时,也改善 HPA 功能亢进。RUHE 等^[18]分别对 70 例抑郁症和 51 例健康对照组观察基础皮质醇唤醒水平 (baseline cortisol levels at awakening, BCL), 皮质醇唤醒反应 (cortisol awakening response, CAR) 和皮质醇分泌曲线下面积 (area under the cortisol curve AUCC), 患者给予帕罗西汀,每天 20 mg, 治疗 6 周,若没有效果,将药物调整为随机剂量的艾司西酞普兰,观察 6 周。结果发现,与正常对照组比较,虽然抑郁症患者 BCL、CAR、AUCC 均差异无统计学意义,但抑郁症患者经过帕罗西汀治疗后 BCL、AUCC 明显下降 ($P < 0.01$),特别是那些早期治疗没有效果的患者,CAR 在 6 周没有变化,而 12 周获得痊愈后 CAR 明显增加 ($P < 0.05$)。结果表明,抗抑郁药物不仅改善抑郁症状,对 HPA 功能也有影响。还有研究发现,这种现象在大鼠中也有类似发现,SALARI 等^[19]分别给予 20 只怀孕大鼠在产前 10 ~ 12 d 进行刺激,并给予氟西汀 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,并用常用的方法界定出生后代是否出现抑郁样症状。结果发现,产前仅有刺激的大鼠后代更容易出现抑郁样行为,而且皮质醇水平比较高。可见抑郁障碍患者存在 HPA 轴过度释放现象,治疗好转后恢复正常,各项内分泌指标的变化与 HPA 轴功能过度活动和抑郁障碍的病情严重程度相关,因此,血浆皮质醇水平升高还可作为抑郁障碍患者病情复燃或复发的指标^[20-23]。

HATZINGER 等^[24]研究发现,HPA 系统在抑郁症

与其发展起关键作用。然而,疾病过程和长期的治疗过程,抑郁症与 HPA 系统功能之间的相互作用显得复杂。HPA 系统变化与治疗反应之间的关系是治疗反应的结果还是一种特质已经引起关注。例如,早期改善或治疗反应就涉及到 HPA 系统功能障碍是状态指标还是特质指标这样的问题。为了弄清这些问题,一些学者进行长期的研究。研究者在试验中对 20 例情感性精神障碍患者进行治疗,评估抗抑郁治疗研究的早期改善和 6 周效果,并进行一项探索性的后续研究。使用联合 DST/CRH 测试,结果发现,早期治疗反应和治疗 6 周后的结果与 HPA 轴功能的降低有关;在长期的临床观察中,HPA 轴功能失调与以后的发作次数有关。这些结果表明,HPA 轴对治疗的反应和抑郁的远期疗效有影响。有研究还发现,SSRI 类药物舍曲林可提高皮质醇对 DST/CRH 刺激的反应,说明舍曲林也可以影响到 HPA 活动^[25]。

在 SSRI 类药物的研究中,氟西汀也有同样的效果,氟西汀治疗后,在改善抑郁症状的同时,DST/CRH 刺激后的皮质醇水平降低,提示氟西汀也可以改善 HPA 轴的自身调节作用^[26]。在非 SSRI 类药物研究中,其他类抗抑郁药物也有这种作用,但作用有所差异^[27]。GEORGIOS 等^[28]研究三环类抗抑郁药物、SSRI、MAOI、NaSSa 类药物之间的差异,发现所有的患者经过治疗后,ACTH 以及皮质醇对 DST/CRH 的反应增加,但是 NaSSa 比 MAOI 作用逊色,而且这种现象仅仅发生在女性患者,提示不同的抗抑郁药物对 HPA 轴自身调节作用的影响可能存在着差异。

抗抑郁治疗过程中,抗精神病药物的联用时有发生,特别是针对难治性抑郁或精神病性抑郁更是如此。非典型抗精神病药物喹硫平不仅具有抗抑郁作用,而且对皮质醇的抑制作用比较明显,而艾司西酞普兰仅仅有短暂的这种作用,明显不如喹硫平^[29]。当两者联合治疗抑郁症时,这种效果会更加明显,与单一使用艾司西酞普兰比较,联合治疗组明显调节 HPA 轴的功能,在治疗 5 周时,ACTH 也明显降低,从而提示喹硫平在抗抑郁治疗过程中对 HPA 轴有效调节作用^[30]。

如果非典型抗精神病药物喹硫平有这方面的作用,传统的抗精神病药物氟哌啶醇的作用也会引人关注。遗憾的是这样的作用却没有在经典抗精神病药物中发现。研究者分别对两组妄想型抑郁症进行丙米嗪与阿米替林联合氟哌啶醇进行治疗,结果发现,丙米嗪治疗组与阿米替林联合氟哌啶醇联合治疗组的有效率和痊愈率差异无统计学意义,两组 HPA 功能的调节基本相似,DST/RCH 后皮质醇和 TCTH 下降的水平基本

相似^[31]。

2.4 HPA 功能变化对疗效的预测 HENNINGS 等^[32]研究发现,早期皮质醇对 DST/CRH 有良好反应的抑郁症患者临床疗效比较好。更有意义的是,这种 HPA 轴的良好调节作用,对近 12 周预测有效性的阳性预测值为 80.8%,对痊愈率的阳性预测值 57.8%。利用回归分析,早期起效(2 周内)也是一个重要的预测后来临床疗效的重要指标。特别是那些临床痊愈者,在早期都有一个比较好的“失调 HPA 正常化”的现象,提示 HPA 功能对治疗预测效应。

为了进一步确定这个 HPA 轴是否可以作为一个有意义的预测抑郁症疗效的生物学指标,ISING 等^[33]进行了一系列研究,他们对 50 例住院的抑郁症患者进行观察,发现抑郁症患者 ACTH 和皮质醇对 DST/CRH 的反应比正常人明显,在随后的 2~3 周,36 例经过治疗抑郁症患者,这种 ACTH 和皮质醇对 DST/CRH 的反应程度好转并趋于正常化,与常人基本相似,而另外未经治疗 14 例临床症状几乎无改善,同时 HPA 轴的失调现象加重,第 2 次 HPA 轴调节的正常化与 5 周的临床疗效及治疗结束的痊愈率相关,因此,他们认为,HPA 调节功能是预测抑郁症疗效的一个生物学指标。

LOZANO-ORTIZ 等^[34]对 29 例抑郁症患者,通过 DST 检测艾司西酞普兰的抗抑郁疗效,并且与细胞色素 P₄₅₀ 酶 CYP2C19 联系起来进行分析,结果发现,CYP2C19 为慢代谢者 (poor metabolizer, PM),其 DST 后皮质醇水平为 6~17 mg·L⁻¹,CYP2C19 为中速代谢者 (intermediate metabolizer, IM),其 DST 后皮质醇水平为 12~35 mg·L⁻¹,CYP2C19 为快代谢者 (extensive metabolizer, EM),其 DST 后皮质醇水平为 48~132 mg·L⁻¹,这样分别给予不同的滴定药物浓度,3~4,5~8,10~31 mg·d⁻¹,结果发现,DST 不仅可作为一个预测艾司西酞普兰疗效的指标,而且还是进行艾司西酞普兰剂量调整的指标,当然这是建立在 CYP2C19 基因多态性的基础之上的。这也验证 NIKISCH 等^[8]研究结果,不是药物剂量,而是药物浓度与疗效有关,而这个疗效预测反应就是通过 DST 来完成的。

HPA 轴不仅可以预测近期的临床疗效,而且对抑郁症后期复发与否也有一定的预测效果。HATZINGER 等^[35]研究发现,不仅这种近期疗效可以预测,而且在后来的 HPA 功能出现异常还可预测抑郁症的发作,HPA 轴调节功能的异常预测抑郁症的发作,而且 HPA 调节程度的异常程度与抑郁症先前的发作次数明显相关。

由此看来,注重 HPA 功能评估,可能有利于抑郁症的治疗和预防,这将使抑郁症的预防发作从心理社会模式转向生物学模式。皮质醇的分泌有昼夜规律,早晨清醒后 20~45 min 内可以达到一天的分泌高峰,之后开始下降,这种现象叫做皮质醇唤醒反应(cortisol awakening response, CAR),有研究进一步探讨 HPA 功能,包括这种 CAR 与抑郁症长期病程的关系^[36],HAP 功能包括 1 h 皮质醇唤醒反应、晚间皮质醇水平和 DST,随后对符合 DSM-IV 的抑郁症患者进行长期的观察和随访,结果发现,41.5% 患者没有痊愈超过 3 个月,病程不理想。调整分析发现,低水平的皮质醇唤醒反应与这种不良病程有关($RR=0.83, P=0.03$),但是并没有发现晚间皮质醇水平或 DST 后皮质醇水平与不良病程相关。他们认为,皮质醇唤醒水平低下,实际上就是 HPA 轴功能的调节异常,是一个不良病程的预测指标。同样,当 CAR 处于比较高的水平时,可能提示抑郁症即将复发。HARDEVELD 等^[37]对 549 例抑郁症患者进行长时间的观察,不仅有精神症状的观察,而且还有不少于 7 次的皮质醇样本测定,结果发现特别高水平的 CAR 与痊愈到复发的时间有关,而晚间皮质醇水平以及 DST 后皮质醇水平与痊愈到复发的时间没有关系,从而得出结论,较高的 CAR 预示疾病复发。

3 抗抑郁药作用于下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴的机制

下丘脑分泌 CRH,CRH 对 CRH1 和 CRH2 受体具有激动效应,因此刺激垂体分泌 ACTH。对灵长类动物研究发现,通过脑室内给予 CRH 引起抑郁症类似的行为表现,如记忆力减退,独居等^[38]。垂体分泌 ACTH,刺激肾上腺分泌糖皮质激素氢化可的松,氢化可的松对海马,下丘脑-垂体以及糖皮质激素受体具有负反馈作用。HPA 轴受 5-HT、NE 等神经递质的控制,5-HT 和 NE 刺激 HPA 轴, γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)抑制 HPA 轴。此外,HPA 轴受神经肽如胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)及心房尿钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)的调控。在抑郁症中,HPA 轴功能紊乱,抑郁发作时,CRH、ACTH 和糖皮质激素水平增高,抑郁症临床缓解后,这些激素水平可恢复正常。目前临床前期实验研究发现 CRH1 受体拮抗药、类固醇合成抑制药、神经活性类固醇、糖皮质激素受体拮抗药等具有抗抑郁作用^[39]。

CRH 受体有 CRH1、CRH2 和 CRH3 三种亚型,CRH 主要通过激动 CRH1 受体诱导抑郁或焦虑样症状,因而拮抗 CRH1 受体能使抑郁症患者较快改善抑

郁症状。研究表明 CRH1 受体是新型抗抑郁药的潜在靶标。目前已发现很多基于此靶标的非肽类小分子化合物已经进入 II 期临床试验^[40]。以上小分子非肽类化合物在结构上都有 3 个关键区域 A、B、C。其中,A 区一般为一个取代的芳环,主要为 2,4 双取代或是 2,4,6 三取代苯基,属于最为保守的部分。这个环与中间区域部分相比,是一个扭转的平面;中间区域 B 由一个五元或六元芳杂环构成,结构变化比较多样,一般是嘧啶环与一个五元环稠和或是与嘧啶环形成线性共轭结构。对于这一区域来讲,最重要的是必须含有一个氮原子,即氢键受体,并与 A 区的芳环通过 2 或 3 个键连接。第三部分 C 区域是变化最多的部分,唯一不变的是保持它的疏水性。这一区域多通过一个弱碱叔胺与 B 部分结合。该构效关系对于研究受体与配体相互作用及 3D 模型的建立起着重要的理论指导作用。2009 年 12 月富马酸喹硫平获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于成年人重度抑郁症的辅助治疗,是唯一被 FDA 批准既用于辅助治疗重度抑郁症,又用于治疗急性躁狂症发作的药物^[29]。药理实验证明,在小鼠大脑体外实验中,10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 喹硫平可有效抑制下丘脑分泌的 CRH 水平活性发挥作用^[41]。

美国佛罗里达大学的 BUTTERWECK 等将单个饲养的雄性 SD 大鼠分为 6 组,每组 10 只,分别每天灌胃给予丙米嗪、金丝桃素、金丝桃苷、异槲皮苷、槲皮素-3-半乳糖苷,对照组灌胃含乙醇的去离子水,连续给药 2 周。发现这 5 种药物都能降低抑郁大鼠升高的 ACTH 和空腹血皮质醇,8 周后上述被测化合物对血浆 ACTH 和皮质酮水平皆无影响,这可能与基数水平有关,表明贯叶金丝桃黄酮类化合物中的活性成分金丝桃素、金丝桃苷、异槲皮苷和槲皮素-3-半乳糖苷对 HPA 轴功能有重要的调控作用^[42]。

4 结束语

HPA 轴和抑郁症有重要的调控关系。抗抑郁药对 HPA 轴的抑制驱动,在抗抑郁治疗中起关键作用。有证据表明,CRH 的减少控制 HPA 轴的输出^[2],从而有效抑制抑郁症的发生发展。贯叶金丝桃、喹硫平新适应证的批准极大地推进了新型抗抑郁症药物的研究。随着以 HPA 轴失调为主的抑郁症治疗的研究的深入及相关新药的上市,将实现抑郁症治疗的更加安全化、高效化、个体化。

参考文献

- [1] MORRIS M C, COMPAS B E, GARBEN J. Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: a systematic review and meta-analysis

- [J]. Clin Psychol Rev, 2012, 32(4): 301–315.
- [2] OKEANE V, FRODL T, DINAN T G. A review of atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization [J]. Psychoneuroendocrinology, 2012, 37(10): 1589–1599.
- [3] TOUMA C, BUNCK M, GLASL L, et al. Mice selected for high versus low stress reactivity: a new animal model for affective disorders [J]. Psychoneuroendocrinology, 2008, 33(6): 839–862.
- [4] BELVEDERE M R, PARIANTE C, MONDELLI V, et al. HPA axis and aging in depression: systematic review and meta-analysis [J]. Psychoneuroendocrinology, 2014, 41: 46–62.
- [5] CHEN F, ZHOU L B, BAI Y Y. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity accounts for anxiety-and depression-like behaviors in rats perinatally exposed to bisphenol A [J]. J Biomed Res, 2015, 29(3): 250–258.
- [6] 沈渔邨. 精神病学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 617–630.
- [7] BSCHOR T, ISING M, ERBE S, et al. Impact of citalopram on the HPA system. a study of the combined DEX/CRH test in 30 unipolar depressed patients [J]. Psychiatr Res, 2012, 46(1): 111–117.
- [8] NIKISCH G, MATHE A A, CZERNIK A, et al. Long-term citalopram administration reduces responsiveness of HPA axis in patients with major depression: relationship with S-citalopram concentrations in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) and clinical response [J]. Psychopharmacology, 2005, 181(4): 751–760.
- [9] MARTISOVA E, AISA B, TORDERA R M, et al. Venlafaxine reverses decreased proliferation in the subventricular zone in a rat model of early life stress [J]. Behav Brain Res, 2015, 292: 79–82.
- [10] KUNZEL H E, BINDER E B, NICKEL T, et al. Pharmacological and nonpharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric in-patients, measured by the Dex-CRH test [J]. Neuropsychopharmacology, 2003, 28(12): 2169–2178.
- [11] MARCUS I, SONJA H, STEFAN K. Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression- a potential biomarker? [J]. Biolog Psych, 2006, 62(1): 47–54.
- [12] UYS J D, MARIS L, FAURE J. Developmental trauma is associated with behavioral hyperarousal, altered HPA axis activity, and decreased hippocampal neurotrophin expression in the adult rat [J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1071(1): 542–546.
- [13] GEORG N. Involvement and role of antidepressant drugs of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and glucocorticoid receptor function [J]. Neuroendocrinol Lett, 2009, 30(1): 11–16.
- [14] WANG S, NI Y, GUO F, et al. Differential expression of hypothalamic fear- and stress-related genes in broiler chickens showing short or long tonic immobility [J]. Domest Anim Endocrinol, 2014, 47: 65–72.
- [15] VENTURA-JUNCA R, SYMON A, LOPEZ P, et al. Relationship of cortisol levels and genetic polymorphisms to antidepressant response to placebo and fluoxetine in patients with major depressive disorder: a prospective study [J]. BMC Psychiatry, 2014, 14: 220.
- [16] MANTHEY L, GILTAY E J, VAN VEEN T, et al. Long-term benzodiazepine use and salivary cortisol: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) [J]. J Clin Psychopharmacol, 2010, 30(2): 160–168.
- [17] BINDER E B, KUNZEL H E, NICKEL T, et al. HPA-axis regulation at in-patient admission is associated with antidepressant therapy outcome in male but not in female depressed patients [J]. Psychoneuroendocrinology, 2009, 34(1): 99–109.
- [18] RUHE H G, KHOENKHOEN S J, OTTENHOF K W, et al. Longitudinal effects of the SSRI paroxetine on salivary cortisol in major depressive disorder [J]. Psychoneuroendocrinology, 2015, 52: 261–271.
- [19] SALARI A A, FATEHI-GHAREHLAR L, MOTAYAGHENI N, et al. Fluoxetine normalizes the effects of prenatal maternal stress on depression-and anxiety-like behaviors in mouse dams and male offspring [J]. Behav Brain Res, 2016, 311: 354–367.
- [20] KASCKOW J W, BAKER D, GERACIOTI T D. Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic disorder [J]. Peptides, 2001, 22(5): 845–851.
- [21] HOLSBOER F. Stress, hypercortisolism and corti-costeroid receptors in depression: implications for therapy [J]. J Affect Disord, 2001, 62(1/2): 77–91.
- [22] WATSON S, GALLAGHER P, RITCHIE J C, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder [J]. Br J Psychiatry, 2004, 184: 496–502.
- [23] WATSON S, GALLAGHER P, SMITH M S, et al. The dex / CRH test is it better than the DST? [J]. Psychoneuroendocrinology, 2006, 31(7): 889–894.
- [24] HATZINGER M, HEMMETER U M, BAUMANN K. The combined DEX-CRH test in treatment course and long-term outcome of major depression [J]. J Psychiatr Res, 2002, 36(5): 287–297.

- [25] CARPENTER L L, TYRKA A R, LEE J K, et al. A placebo-controlled study of sertraline's effect on cortisol response to the dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in healthy adults [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011, 218 (2): 371 – 379.
- [26] PASLAKIS G, HEUSER I, SCHWEIGER U, et al. A single DEX/CRH test in male drug-free depressed patients is associated with the clinical response to treatment with fluoxetine [J]. *J Psychiatr Res*, 2010, 44 (16): 1154 – 1157.
- [27] HORSTMANN S, DOSE T, LUCAS S, et al. Suppressive effect of mirtazapine on the HPA system in acutely depressed women seems to be transient and not related to antidepressant action [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2009, 34 (2): 238 – 248.
- [28] GEORGIOU P, BERTRAM K, MARIA G, et al. Discrimination between patients with melancholic depression and healthy controls: comparison between 24 h cortisol profiles, the DST and the Dex/CRH test [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2010, 36 (5): 691 – 698.
- [29] SARUBIN N, NOTHDURFTER C, SCHMOTZ C. Impact on cortisol and antidepressant efficacy of quetiapine and escitalopram in depression [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 39: 141 – 151.
- [30] NOTHDURFTER C, SCHMOTZ C, SARUBIN N, et al. Effects of escitalopram/quetiapine combination therapy versus escitalopram monotherapy on hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity in relation to antidepressant effectiveness [J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 52: 15 – 20.
- [31] KUNZEL H E, ACKL N, HATZINGER M, et al. Outcome in delusional depression comparing trimipramine monotherapy with a combination of amitriptyline and haloperidol – a double-blind multicenter trial [J]. *J Psychiatr Res*, 2009, 43 (7): 702 – 710.
- [32] HENNINGS J M, OWASHI T, BINDER E B. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients-findings from the munich antidepressant response signature (MARS) project [J]. *J Psychiatr Res*, 2009, 43 (3): 215 – 229.
- [33] ISING M, HORSTMANN S, KLOIBER S, et al. Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression-a potential biomarker? [J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62 (1): 47 – 54.
- [34] LOZANO-ORTIZ R, MARIN-LACASA R, PASCUAL-GARCIA A, et al. Therapeutic monitoring of escitalopram by dexamethasone suppression test [J]. *Actas Esp Psiquiatr*, 2012, 40 (5): 275 – 280.
- [35] HATZINGER M, HEMMETER U M, BAUMANN K, et al. The combined DEX-CRH test in treatment course and long-term outcome of major depression [J]. *J Psychiatr Res*, 2002, 36 (5): 287 – 297.
- [36] VREEBURG S A, HOOGENDIJK W J, DERIJK R H, et al. Salivary cortisol levels and the 2-year course of depressive and anxiety disorders [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38 (9): 1494 – 1502.
- [37] HARDEVELD F, SPIJKER J, VREEBURG S A, et al. Increased cortisol awakening response was associated with time to recurrence of major depressive disorder [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 50: 62 – 71.
- [38] OWASHI T, OTSUBO T, OSHIMA A. Longitudinal neuroendocrine changes assessed by dexamethasone/CRH and growth hormone releasing hormone tests in psychotic depression [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 33 (2): 152 – 161.
- [39] SORBERA L A, CASTANER J, BAYES M, et al. Aprepitant and L758298 [J]. *Drugs Fut*, 2002, 27: 211 – 222.
- [40] HOLSBOER F, ISING M. Central CRH system in depression and anxiety-evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 583 (2/3): 350 – 357.
- [41] TRINGALI T G, LISI L, DE SIMONE M L, et al. Effects of olanzapine and quetiapine on corticotropin-releasing hormone release in the rat brain [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33 (6): 1017 – 1021.
- [42] 孙锴, 潘家祜. 贯叶金丝桃中的黄酮类化合物可减弱大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能 [J]. *国外医药: 植物药分册*, 2005, 20 (6): 262.