

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂治疗更年期血管舒缩功能失调的研究进展

李应霞^{1*}, 张艳², 胡春蓉^{2#} (1. 重庆市第九人民医院药剂科, 重庆 400700; 2. 重庆市第九人民医院身心疾病科, 重庆 400700)

中图分类号 R749.92 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4167-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.45

摘要 目的: 了解选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)治疗更年期血管舒缩功能失调的研究进展。方法: 查阅近年来国内外相关文献, 就SSRIs治疗更年期血管舒缩功能失调的研究进行归纳和总结。结果与结论: 更年期血管舒缩功能失调的发生机制可能与下丘脑体温调节中枢对体温的调节有关, 其调节功能的失调涉及去甲肾上腺素、5-羟色胺和促性腺激素释放激素等多种神经递质和雌激素对体温调节神经元的共同影响。常用的SSRIs中, 舍曲林致不良反应的发生率较高, 西酞普兰和艾司西酞普兰的耐受性最好, 帕罗西汀、西酞普兰和艾司西酞普兰对更年期血管舒缩功能失调患者的潮热症状控制较好, 可作为改善其症状的一线药物, 氟西汀和舍曲林可作为二线药物。SSRIs通常在1~2周显示出疗效, 治疗更年期血管舒缩功能失调症状改善较快, 若患者给药几天后症状无明显缓解, 可考虑更换其他SSRIs。SSRIs有良好的耐受性, 在治疗更年期血管舒缩功能失调中表现出较激素替代疗法明显的优势。

关键词 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂; 更年期综合征; 血管舒缩功能失调; 潮热

更年期综合征是由于卵巢卵泡数减少致其功能衰退或丧失, 引起机体内分泌失调、免疫力低下和植物神经紊乱的症候群, 可导致机体多个系统的病理变化, 造成睡眠节律紊乱、情

绪激惹、抑郁和心悸^[1]。更年期综合征引起的血管舒缩功能失调表现为潮热、出汗和手足发冷等, 通常潮热症状持续4~5年可自行缓解, 约10%~15%的患者持续达7年以上^[2-4]。更年

- [10] Hess CN, Peterson ED, Peng SA, *et al.* Use and outcomes of triple therapy among older patients with acute myocardial infarction and atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(6):616.
- [11] Chen CF, Chen B, Zhu J, *et al.* Antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention in patients requiring oral anticoagulant treatment[J]. *Herz*, 2015, 40(8):1 070.
- [12] Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, *et al.* Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anti-coagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9 872):1 107.
- [13] Rubboli A, Schlitt A, Kiviniemi T, *et al.* One-year outcome of patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting: an analysis of the AFCAS registry[J]. *Clin Cardiol*, 2014, 37(6):357.
- [14] 陆文彬, 陈立娟, 鞠成伟, 等. 心房颤动患者冠状动脉支架置入术后三联抗栓对比二联抗栓治疗的安全性和疗效分析[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2015, 23(2):98.
- [15] Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, *et al.* Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(16):1 619.
- [16] Hart RG, Diener HC, Yang S, *et al.* Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial[J]. *Stroke*, 2012, 43(6):1 511.
- [17] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10):883.
- [18] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11):981.
- [19] Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, *et al.* New oral anti-coagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(22):1 670.
- [20] Gibson CM, Mehran R, Bode C, *et al.* An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI) [J]. *Am Heart J*, 2015, 169(4):472.
- [21] Lahtela H, Rubboli A, Schlitt A, *et al.* Heparin bridging vs. uninterrupted oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting[J]. *Circ J*, 2012, 76(6):1 363.
- [22] Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, *et al.* Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial[J]. *EuroIntervention*, 2015, 11(4):381.

* 副主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 023-68207249。E-mail: 437937961@qq.com

通信作者: 主任医师。研究方向: 中西医结合, 风湿免疫。电话: 023-68864991。E-mail: 723356650@qq.com

(收稿日期: 2016-03-23 修回日期: 2016-06-27)

(编辑: 陶婷婷)

期潮热的发病机制尚不明确,可能与患者生活中的负性生活事件、职业因素和雌激素水平等相关,存在发作时间和频率不固定等特点,临床治疗困难较大。罗晓梅等^[5]的研究显示,体内雌激素水平的降低可导致中枢神经递质的改变,5-羟色胺(5-HT)作为在大脑皮质层和神经突触内含量较高的抑制性神经递质,在此过程中起着重要作用。目前,更年期血管舒缩功能失调的治疗主要有激素补充疗法、中枢神经系统调节剂和行为治疗等,其中激素补充疗法效果确切,但可能存在致乳腺癌和血栓等的风险^[6]。选择性5-HT再摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs)是治疗抑郁症的一线药物,同时也用于焦虑症、强迫症、更年期综合征和惊恐发作等,通过抑制5-HT重摄取进入突触前细胞而增加突触间隙5-HT的水平。20世纪90年代,使用SSRIs治疗抑郁症的同时观察到绝经患者潮热症状发生的减少,使得研究者们开始关注SSRIs在潮热治疗中的作用。SSRIs主要包括氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰和艾司西酞普兰等,随着SSRIs在治疗更年期综合征方面的广泛应用,其有效性和不良反应的报道增多。笔者查阅近年来国内外相关文献,就SSRIs治疗更年期血管舒缩功能失调的研究进展进行归纳和总结,以期为其临床应用提供参考。

1 更年期综合征的发病机制

更年期综合征的发病机制主要包括内分泌、免疫、自由基和细胞凋亡等因素,这些学说相互交叉,从不同角度揭示了更年期综合征的发病特征。

1.1 内分泌因素

内分泌因素主要为卵巢功能衰退影响下丘脑-垂体-卵巢轴,从而引起性激素水平的变化。雌激素生理效应的强弱取决于雌激素水平及靶细胞-雌激素受体的含量,女性进入更年期后其生殖内分泌系统性激素分泌紊乱^[7],雌激素水平大幅度降低,靶组织和靶器官产生功能和组织形态学的变化,导致围绝经前期综合征的各种症状。

1.2 免疫学因素

更年期女性体内免疫活性细胞不能获得生理剂量的雌激素刺激,雌激素受体随之下降,免疫活性细胞不能有效地产生足够的白细胞介素2(IL-2)等免疫介质,去甲肾上腺素(NE)比例失调,导致更年期综合征症候群。

1.3 自由基因素

自由基是化合物的分子在光热等外界条件下,共价键发生均裂而形成的不成对电子或基团,对糖类、脂类、蛋白质、酶和核酸等均有损害作用,是机体代谢过程不断产生的损害自身的毒性产物,参与机体的生理、病理过程^[8-9]。王亚凡等^[10]的研究指出,更年期女性自由基含量升高,自由基清除酶活性下降,体内自由基代谢紊乱致广泛的心血管损害,引起更年期综合征的发生。

1.4 细胞凋亡因素

卵巢细胞凋亡触发卵泡闭锁,颗粒细胞减少,雌激素水平降低,促性腺激素受体减少。卵巢颗粒细胞凋亡主要受B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)和Bcl-2基因家族的细胞凋亡促进基因(Bax)调控,通过调节Bcl-2和Bax的表达,可延缓卵巢衰老,改善更年期症状^[11]。

2 更年期血管舒缩功能失调的发病机制

更年期综合征最常见的症状为潮热,其发生原因为血管舒缩功能失调。更年期血管舒缩功能失调的发病机制与下丘脑体温调节中枢对体温的调节有关,与女性体内卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、皮质素、促肾上腺皮质激素(ACTH)、内啡肽和NE等不同程度升高有关,与降钙素基因相关肽(CGRP)和5-HT等均有一定的相关性^[12-13]。

2.1 NE

NE是一种神经递质,主要由交感节后神经元和脑内NE能神经末梢合成和分泌,对血管 α 1-受体作用较强,使全身血管产生强烈收缩效应。Morimoto Y等^[14]研究发现,摘除卵巢的模型大鼠体内雌激素降低,NE能神经元活性增强。

2.2 5-HT

5-HT作为一种中枢神经递质,是一种强血管收缩剂和平滑肌收缩刺激剂。脑内5-HT神经元分布的区域与下丘脑体温调节中枢密切相关,5-HT在体温调控中起重要作用。低温环境下,下丘脑视前区5-HT分泌增多,促进机体产热;下丘脑视前区5-HT神经纤维受损后,机体的产热反应会受到抑制。5-HT导致潮热产生的机制为雌激素水平降低或波动影响了5-HT受体系统的功能,从而引起体温调节中枢不稳定,并进一步影响促性腺激素释放致神经元的兴奋,导致潮热发生和黄体生成素释放增加^[15]。5-HT对体温调节的作用复杂,存在时间和剂量依赖性,外周短期使用SSRIs西酞普兰增加了突触5-HT浓度,可使机体处于低温状态;长期使用SSRIs可引起机体对低温效应耐受^[15]。

2.3 促LH释放激素

促LH释放激素也称为促性腺激素释放激素(GnRH),作用于垂体产生促LH。绝经期妇女雌激素和孕激素释放均减少,其对下丘脑的负反馈作用减弱,使促LH释放增多。LH的释放由下丘脑GnRH的释放决定,机体温调节中枢位于下丘脑视前区,故GnRH可影响体温调节中枢的调节作用^[16]。

3 SSRIs治疗更年期血管舒缩功能失调

Shams T等^[17]纳入11项研究的Meta分析显示,SSRIs组较安慰剂组患者的潮热发生频率明显下降,且不良反应率的差异无统计学意义,研究认为对有潮热症状的更年期妇女,SSRIs的疗效优于激素。鲁泽春^[18]的研究显示,SSRIs可通过中枢和外周机制直接或间接调节体温,应用于更年期血管舒缩症状的控制。常用的SSRIs包括氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰和艾司西酞普兰等药物。

3.1 氟西汀

氟西汀通过选择性抑制突触前膜对5-HT的再摄取,增加突触间隙的5-HT浓度,使中枢5-HT水平升高,达到增加神经活动、缓解抑郁症状的目的。氟西汀对NE能神经元影响小,几乎不影响多巴胺的回收,其半衰期在同类药物中最长,活性代谢产物的半衰期达7~15 d。氟西汀口服后在胃肠道吸收良好,血浆浓度约在6~8 h达到峰值,食物不影响其生物利用度,可用于有SSRIs停药反应的患者。

Loprinzi CL等^[19]纳入81例患者的随机、双盲研究,氟西汀组患者潮热评分(症状程度×次数)较治疗前降低50%,安慰剂

组患者降低36%，差异有统计学意义($P=0.02$)。结果显示，给予患者氟西汀20 mg/d可适度改善其更年期潮热症状。但由于该研究没有排除患者年龄和他莫昔芬等干扰因素，故有待进一步论证该结论。Suvanto LE等^[20]纳入150例更年期血管舒缩功能失调的患者进行为期9个月的双盲研究，分别给予安慰剂、氟西汀和西酞普兰，起始剂量为10 mg，1个月后增至20 mg，6个月后增至30 mg，通过更年期综合征Kupperman指数和Beck抑郁量表评分反映各组患者给药前、后的潮热情况。结果显示，组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)，故并不推荐氟西汀和西酞普兰用于治疗更年期血管舒缩功能失调。

3.2 帕罗西汀

帕罗西汀通过选择性地抑制5-HT受体，阻断突触前膜对5-HT的再摄取，延长并增加5-HT的作用，从而发挥药理作用。帕罗西汀口服吸收完全，生物利用度为50%，有明显的首关效应，其血浆半衰期为24 h，血浆蛋白结合率为95%。

2013年6月，美国食品与药物管理局(FDA)批准帕罗西汀用于更年期中重度潮热的血管舒缩功能失调症状，成为FDA批准的首个用于治疗更年期潮热的非激素类药物^[21]。甲磺酸帕罗西汀(商品名: Brisdelle, 规格: 7.5 mg)的推荐用法为7.5 mg/d, po(睡前服用)。其他被FDA批准用于治疗重度抑郁症和强迫症的该类药物，如盐酸帕罗西汀(商品名: Paxil, 规格: 20 mg)和甲磺酸帕罗西汀(商品名: Pexeva, 规格: 10~40 mg)的帕罗西汀含量相对较高，推荐早晨服用，初始剂量为10~20 mg，并逐渐增加剂量，上限剂量为40~60 mg^[22]。

帕罗西汀可明显减少更年期血管舒缩功能失调患者潮热发作的频率。Stearns V等^[23]的研究纳入125例患者，分别给予安慰剂、帕罗西汀12.5 mg和25 mg。给药6周后，帕罗西汀12.5 mg组患者每日潮热发作次数由治疗前的7.1次减至3.8次(减少率为46.5%)，帕罗西汀25 mg组患者由6.4次减至3.2次(减少率为50.0%)，安慰剂组患者由6.6次减至4.8次(减少率为27.3%)，帕罗西汀组较安慰剂组均表现出差异有统计学意义($P<0.05$)。该研究还发现，给予帕罗西汀12.5 mg和25 mg作为起始剂量治疗更年期血管舒缩功能失调，对患者潮热症状的改善差异并不明显，故帕罗西汀可在起始阶段小剂量给药，若患者未发生不良反应再逐渐增加剂量。

3.3 舍曲林

舍曲林抑制5-HT再摄取的作用和对受体的选择性均较氟西汀强，对细胞色素P₄₅₀(CYP)2D6代谢酶作用较弱，其在学习范围内的剂量和浓度呈线性关系。Grady D等^[24]纳入40~60岁每周潮热发作次数>14次的患者进行随机的盲法试验，给予舍曲林的起始剂量为50 mg/d，持续2周，在没有明显不良反应发生的情况下，舍曲林的剂量增至100 mg/d，持续4周。结果显示，舍曲林组和安慰剂组患者潮热发作率为39% vs. 38%，差异无统计学意义($P=0.94$)；潮热评分降低的患者差异也无统计学意义(41% vs. 42%， $P=0.86$)；舍曲林组患者较容易发生胃肠道反应、口干和头晕等不良反应。可见，舍曲林用于更年期血管舒缩功能失调患者并不能改善其潮热症状，同时还会增加其不良反应发生率。Gordon PR等^[25]选取未接受过激素治疗的102例40~65岁的血管舒缩功能失调患者，在进行1周的潮热症状监测后，随机分为安慰剂组和舍曲林组(50 mg/

d)，通过为期4周的治疗后，再进行1周的潮热症状监测。结果显示，舍曲林组患者较安慰剂组潮热发作次数减少5次/周，差异有统计学意义($P=0.002$)。可见，舍曲林能一定程度减少更年期血管舒缩功能失调患者的潮热症状，可考虑作为其替代治疗药物。

3.4 西酞普兰

西酞普兰是一种消旋二环酞酸衍生物，S-西酞普兰具有药理活性。西酞普兰的主要药理作用为抑制突触间隙5-HT再摄取，且作用较同类药物更强，选择性更高，对其他神经递质受体和酶类的作用微弱甚至没有，故具有良好的耐受性和服药依从性。西酞普兰为高亲脂性化合物，口服后在肠道吸收迅速且完全，2~4 h达到血清峰浓度。西酞普兰治疗抑郁症的起始剂量为10 mg/d，上限剂量为60 mg/d，主要通过肝药酶CYP3A4和CYP2C19代谢，对CYP2D6抑制作用较弱^[26]。

Barton DL等^[27]的研究纳入254例更年期血管舒缩功能失调患者，结果显示西酞普兰组患者的潮热评分和发生率均较安慰剂组有明显改善，安慰剂组患者潮热发作次数减少2.0次，西酞普兰10 mg组减少7.0次，西酞普兰20 mg组减少7.7次，西酞普兰30 mg组减少10.7次，西酞普兰不同剂量组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。可见，西酞普兰可显著减少更年期血管舒缩功能失调患者的潮热症状。关于西酞普兰剂量的选择，推荐以10 mg作为初始剂量，必要时可增至20 mg，考虑到药物的毒副作用并不推荐其剂量增至30 mg。

3.5 艾司西酞普兰

艾司西酞普兰是R,S-西酞普兰的活性S-对映体，于2002年8月通过FDA批准，其对5-HT的再摄取抑制作用为西酞普兰右旋异构体的30倍以上，是目前选择性最高的SSRIs。Freeman EW等^[28]的研究纳入205例未接受激素治疗的更年期血管舒缩功能失调患者，给药8周后，艾司西酞普兰组患者的潮热发作次数减少4.60次(55%)，安慰剂组患者减少3.20次(36%)，差异有统计学意义($P<0.05$)；且在药物治疗的5~8周，安慰剂组患者的潮热发作次数明显多于艾司西酞普兰组，差异有统计学意义($P=0.02$)；艾司西酞普兰组患者的脱落率仅为4%，无明显不良反应的发生。可见，未接受激素治疗的更年期血管舒缩功能失调患者给予艾司西酞普兰10~20 mg/d可有效缓解其潮热症状，且具有良好的耐受性。

4 结语

综上所述，更年期血管舒缩功能失调的发生机制可能与下丘脑体温调节中枢对体温的调节有关，其调节功能的失调涉及NE、5-HT和GnRH等多种神经递质和雌激素对体温调节神经元的共同影响。SSRIs中舍曲林致不良反应的发生率较高，西酞普兰和艾司西酞普兰的耐受性最好，帕罗西汀、西酞普兰和艾司西酞普兰对更年期血管舒缩功能失调患者的潮热症状控制较好，可作为改善其症状的一线药物，氟西汀和舍曲林可作为二线药物。SSRIs通常在1~2周显示出疗效，治疗更年期血管舒缩失调症状改善较快，若患者给药几天后症状无明显缓解，可考虑更换其他SSRIs。SSRIs有良好的耐受性，在治疗更年期血管舒缩功能失调中表现出较激素替代疗法明显的优势。SSRIs目前的研究存在研究时间较短，均以安慰剂作为对照研究等不足之处，后期应将研究周期延长至6~12个

月,选择同类药物进行对照研究,以期得出SSRIs在更年期血管舒缩功能失调治疗中更全面的有效性和不良反应方面的数据支持。

参考文献

- [1] 崔亚美,阮祥燕,田玄玄,等.北京妇产医院就诊妇女更年期症状发生率的调查研究[J].首都医科大学学报,2014,35(4):392.
- [2] Rymer J, Morris EP. Menopausal symptoms[J]. *BMJ*, 2000, 321(7 275):1 516.
- [3] Nedstrand E, Pertl J, Hammar M. Climacteric symptoms in a postmenopausal Czech population[J]. *Maturitas*, 1996, 23(1):85.
- [4] Nygaard I, Turvey C, Burns TL, et al. Urinary incontinence and depression in middle-aged United States women[J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 101(1):149.
- [5] 罗晓梅,谢守珍,陈亚琼,等.围绝经期潮热发病机制[J].生殖医学杂志,2008,17(6):495.
- [6] Mcp RF, Panay N. Alternatives to HRT for the management of symptoms of the menopause[J]. *Scientific Impact*, 2010, 9(6):1.
- [7] 谢婧娴,张荣莲.围绝经期综合征研究进展[J].海峡预防医学杂志,2009,15(3):21.
- [8] 吴绍熙,郭宁如.从自由基学说分析中医药的抗衰老作用[J].中国中西医结合皮肤性病学期刊,2005,4(1):52.
- [9] Sze SC, Tong Y, Zhang YB, et al. A novel mechanism: Erxian Decoction, a Chinese medicine formula, for relieving menopausal syndrome[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 123(1):27.
- [10] 王亚凡,封纪珍,王立文,等.围绝经期综合征的治疗进展[J].河北医药,2010,32(2):223.
- [11] 蒋竞,张绍芬,陆维仙,等.孕激素对更年期雌性大鼠脾细胞凋亡及相关基因的调控作用[J].现代免疫学,2006,26(1):26.
- [12] Sturdee DW. The menopausal hot flush: anything new[J]. *Maturitas*, 2008, 60(1):42.
- [13] 孙宇,白文佩.更年期潮热的外周血管运动和中枢机制[J].国际妇产科学杂志,2014,41(4):466.
- [14] Morimoto Y, Aozuka Y, Shibata Y. Effects of estrogen and keishibukuryogan on hot flash-like symptoms induced by yohimbine in ovariectomized rats[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2011, 131(8):1 241.
- [15] 罗晓梅,陈亚琼.绝经期潮热与5-羟色胺[J].国外医学:妇产科学分册,2003,30(6):394.
- [16] Krsmanovic LZ, Hu L, Leung PK, et al. The hypothalamic GnRH pulse generator: multiple regulatory mechanisms [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2009, 20(8):402.
- [17] Shams T, Firwana B, Habib F, et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *J Gen Intern Med*, 2014, 29(1):204.
- [18] 鲁泽春.围绝经期潮热的神经内分泌机制研究进展[J].国际妇产科学杂志,2011,38(2):97.
- [19] Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(6):1 578.
- [20] Suvanto LE, Koivunen R, Bloigu R, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study[J]. *Menopause*, 2005, 12(1):18.
- [21] 王静静,高天勤,王月盛,等.更年期潮热的非激素类治疗药:Brisdelle[J].药学研究,2013,32(12):743.
- [22] Weber L, Thacker HL. Paroxetine: a first for selective serotonin reuptake inhibitors, a new use: approved for vasomotor symptoms in postmenopausal women[J]. *Womens Health*, 2014, 10(2):147.
- [23] Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, et al. Paroxetine Controlled Release in the treatment of menopausal hot flashes [J]. *JAMA*, 2003, 289(21):2 827.
- [24] Grady D, Cohen B, Tice J, et al. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 109(4):823.
- [25] Gordon PR, Kerwin JP, Boesen KG, et al. Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population[J]. *Menopause*, 2006, 13(4):568.
- [26] 杜瑜,李焕德.抗抑郁新药西酞普兰的药代动力学[J].中国临床药理学杂志,2005,21(4):307.
- [27] Barton DL, Lavoisier BI, Sloan JA, et al. Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20):3 278.
- [28] Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2011, 305(3):267.

(收稿日期:2015-12-31 修回日期:2016-08-31)

(编辑:陶婷婷)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅