

综述

神经甾体在抑郁发作治疗中的作用

崔旅纯¹, 洪武¹, 方贻儒^{1,2,3}

1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030; 2. 中国科学院上海生命科学院神经科学研究所, 中国科学院脑智卓越中心, 上海 200031; 3. 上海市重性精神病重点实验室, 上海 200030

[摘要] 神经甾体是中枢神经系统中调节神经功能的关键性分子, 在各种生理与病理过程中调控着人类的情绪及行为。神经甾体与抑郁发作的病理机制密切相关, 为抑郁障碍、双相障碍等精神障碍提供了新的治疗选择。该文就神经甾体在抑郁发作治疗中作用的研究进展进行综述。

[关键词] 抑郁发作; 神经甾体; 抑郁障碍; 双相障碍

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.06.018 **[中图分类号]** R749.4 **[文献标志码]** A

Roles of neurosteroids in the treatment of depressive episodes

CUI Lü-chun¹, HONG Wu¹, FANG Yi-ru^{1,2,3}

1. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 2. State Key Laboratory of Neuroscience, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 3. Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders, Shanghai 200030, China

[Abstract] Neurosteroids are the key molecules in the central nervous system that modulate neural functions. They can influence human mood and behavior in various physiological and pathophysiological situations. Neurosteroids have been implicated in the pathogenesis of depressive episodes, providing innovative therapies for psychiatric disorders such as depressive disorder and bipolar disorder. This paper reviewed the research progress on the role of neurosteroids in the treatment of depressive episodes.

[Key words] depressive episode; neurosteroid; depressive disorder; bipolar disorder

抑郁发作以情绪低落、兴趣缺乏为核心特征, 是抑郁症、双相障碍等精神障碍的主要临床表现之一^[1]。抑郁发作引发的自杀行为及社会功能损害造成了沉重的疾病负担, 对其治疗尚存挑战。现有药物存在起效缓慢、残留症状突出、不良反应明显等问题^[2-3]。而与用药现状不相称的是, 针对抑郁发作的新药研发进展较缓, 基于新机制的药物亟待发掘。

神经甾体与抑郁发作关系密切, 近年来以其在抑郁发作治疗中所体现出的有效性受到关注^[4]。神经甾体基于全新的作用机制, 具有起效快速、涉及症状维度广、耐受性良好等特点^[5], 有希望为抑郁发作的治疗提供新方法。

子, 通过与离子通道偶联受体及其他靶点作用, 可迅速改变神经兴奋性^[6]。

神经甾体广泛参与人类生理病理过程。在生长发育、青春期、生殖期、月经周期等生理过程中, 神经甾体水平发生剧烈变化; 抑郁症、双相障碍、焦虑症、精神分裂症等精神障碍也与神经甾体或其受体层面的异常密切相关^[7]; 此外, 神经甾体还参与镇静催眠、疼痛、物质成瘾、神经保护、学习记忆等过程^[5-6]。以神经甾体、神经甾体相关酶及神经甾体衍生物为治疗手段的临床试验正在抑郁症、双相障碍、精神分裂症、阿尔茨海默病、物质使用障碍等领域进行^[5, 8]。

1 神经甾体

神经甾体是中枢神经系统中调节神经功能的关键性分

1.1 神经甾体的合成

神经甾体的外周主要合成场所为性腺及肾上腺, 合成后可通过血脑屏障作用于中枢神经系统。神经甾体也可在

[基金项目] 科技部重大慢性非传染性疾病防控研究 (2016YFC1307100); 国家自然科学基金面上项目 (81771465) (Foundation of Ministry of Science and Technology of China, 2016YFC1307100; National Natural Science Foundation of China, 81771465)。

[作者简介] 崔旅纯 (1992—), 女, 博士生; 电子信箱: cuilvchun@outlook.com。

[通信作者] 方贻儒, 电子信箱: yirufang@aliyun.com。



中枢神经系统从头合成 (*de novo synthesis*), 其合成所需酶在神经元及胶质细胞中有广泛分布, 其合成场所为杏仁体、海马、大脑皮质等^[4,9]。

神经甾体的合成原料为胆固醇。胆固醇经类固醇激素合成急性调节蛋白 (steroidogenic acute regulatory protein, StAR), 由线粒体外膜转运至线粒体内膜, 经细胞色素 P450 胆固醇侧链裂解酶 (P450 cholesterol side chain cleavage, P450scc) 催化形成孕烯醇酮 (pregnenolone, PREG)。

PREG 的合成是神经甾体合成中的第一个限速步骤。作为几乎所有神经甾体的前体, PREG 在人体中有多种代谢途径: 可经硫酸化合成硫酸孕烯醇酮 (pregnenolone sulfate, Preg-S); 或经催化合成孕酮 (progesterone, PROG), 并进一步通过 5 α -还原酶等酶作用, 合成孕激素源性神经甾体孕甾醇酮 (allopregnanolone, ALLO); 此外, PREG 还可代谢为雄激素源性神经甾体及盐皮质激素等^[5]。

1.2 神经甾体的作用机制及相关受体

神经甾体的作用机制包括急性作用及慢性作用。急性作用主要引起非基因组效应 (non-genomic effects), 而慢性作用则可引起非基因组效应及基因组效应 (genomic effects)^[10]。基因组机制属于缓慢反应过程。在这个过程中, 神经甾体及其代谢产物与细胞内受体结合, 形成类固醇激素-受体复合物, 进而调节基因转录。而非基因组机制属于快速反应过程。在这个过程中, 神经甾体与离子通道相关受体等细胞表面受体结合后, 可迅速改变神经兴奋性, 继而发挥其生理功能。研究^[11-12]提示, 神经甾体与细胞核类固醇激素受体亲和性较低, 其调节神经兴奋性的效应主要通过非基因组机制实现^[12]。

神经甾体的主要受体包括离子通道相关受体、 δ -1 受体 (δ -1 receptor, δ -1R)、微管相关蛋白 2 (microtubule-associated proteins 2, MAP2)、人源大麻素受体 1 (cannabinoid receptor type 1, CB1R) 等。其中离子通道相关受体包括 γ -氨基丁酸 A 型受体 (γ -aminobutyric acid type A receptor, GABA_AR) 及 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)。ALLO 和 Preg-S 与离子通道相关受体结合, 可分别引发抑制或兴奋作用; 而 PREG 与以上 2 种受体亲和力较低, 其主要靶点为 δ -1R、MAP2、CB1R 等受体分子^[5]。

1.2.1 GABA_AR GABA_AR 是抑制性神经递质 GABA 受体, 属配体门控型离子通道, 激动后引发氯离子内流, 使细胞超极化, 从而对神经传递产生抑制作用, 降低中枢兴奋性^[6]。GABA_AR 是由 5 个亚基构成的五聚体分子。目前所知的 GABA_AR 亚基共 19 类 (α 1 ~ α 6, β 1 ~ β 3,

γ 1 ~ γ 3, δ , ϵ , θ , π , ρ 1 ~ ρ 3), 可在中枢神经系统表达 20 ~ 30 种不同的受体亚型^[7]。神经甾体水平的波动可引起 GABA_AR 亚基改变, 作为稳态补偿机制维持理想的 GABA 神经元抑制水平。若这种稳态被打破, 如神经甾体水平或 GABA_AR 层面出现异常, 可能导致病理状态的产生^[13-15]。

神经甾体与 GABA_AR 的作用方式存在多样性。ALLO 在低浓度时为 GABA_AR 的正向别构调节分子, 在高浓度时可作为激动剂直接激活 GABA_AR; 而 Preg-S 则是 GABA_AR 的非竞争性拮抗剂, 其作用位点异于 ALLO, 对 GABA_AR 起到负向调节作用^[4]。

1.2.2 NMDAR NMDAR 为离子型谷氨酸受体亚型之一, 属于钙离子偶联离子通道受体, 在神经系统发育过程中发挥重要作用, 可参与认知功能及神经可塑性调节, 其功能异常与抑郁症、双相障碍、精神分裂症等精神疾病密切相关^[16-18]。Preg-S 是 NMDAR 的正向别构调节分子, 可以与 NMDAR 通过高亲和力结合, 增强长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 作用, 改善学习记忆功能^[19]。近年来, 以 NMDAR 为靶点的抗抑郁药物体现出极快的起效速度及有效性^[18], 提示 Preg-S 等神经甾体在抑郁症治疗中的潜力。

1.2.3 其他受体 δ -1R 为参与多种细胞功能的多功能蛋白质, 广泛表达于中枢神经系统神经元及胶质细胞。PREG 及 Preg-S 为 δ -1R 的内源性激动剂, PROG 则是其拮抗剂。 δ -1R 的配体具有多效性, 参与应激反应、焦虑抑郁情绪、认知功能、物质成瘾等生理病理过程^[5]。

MAP2 属于结构性微管相关蛋白家族, 广泛分布于中枢神经系统的神经元、树突及树突棘, 通过中间纤维连接并稳定微管, 影响神经元发育、结构稳定、突触可塑性调节等过程。海马 MAP2 的表达异常与抑郁症相关; 神经甾体 PREG 为 MAP2 激动剂, 可以通过高亲和力与 MAP2 高特异性地结合^[20], 参与抑郁发作的病理过程及抗抑郁药物的药理机制^[21]。

CB1 为植物大麻素精神活性物质四氢大麻酚的受体, 是人类中枢神经系统中表达量最高的 G 蛋白偶联受体之一^[22]。神经甾体 PREG 是 CB1 受体的负向别构分子, 以特异性结合位点与 CB1 结合, 与物质成瘾、认知功能、应激、焦虑行为及食欲控制相关^[5]。

2 神经甾体在抑郁发作治疗中的作用

2.1 双相障碍抑郁发作

临床研究提示神经甾体在治疗双相障碍抑郁发作上

具有显著疗效及安全性。一项随机、对照研究^[23]纳入了70例合并物质使用障碍史的双相障碍及复发性抑郁症患者,受试者在参与研究时处于抑郁发作状态。受试者被随机分为2组,分别在原有心境稳定剂、抗精神病药物等治疗基础上给予PREG或安慰剂,研究历时8周;汉密尔顿17项抑郁量表(hamilton depression rating scale 17-item, HAMD-17)评分提示,PREG组患者抑郁症状改善程度显著高于对照组,且药物耐受性良好。

另一项研究^[24]同样证实了PREG治疗双相障碍抑郁发作的有效性。该项随机、双盲、对照研究纳入了80名双相障碍抑郁发作患者,受试者以1:1随机分为2组,在原有心境稳定剂、抗精神病药物等治疗的基础上分别予以PREG或安慰剂。研究为期12周,抑郁水平自评量表[quick inventory of depressive symptomatology (self-report), IDS-SR]评分显示,PREG组患者的抑郁症状缓解率显著高于对照组,总体耐受性良好,研究并未观察到显著转躁迹象。

为进一步研究PREG治疗双相障碍抑郁发作的起效机制,研究者^[25]测量了该实验中双相障碍患者血清MAP2水平在PREG治疗前后的变化趋势。结果显示,双相障碍患者抑郁发作期间血清MAP2水平较健康对照更高;经6周的PREG治疗后,双相障碍患者IDS-SR评分与MAP2水平平行下降,而在对照组中并未发现两者具有相关性。提示PREG治疗双相障碍抑郁发作可能基于与MAP2间的相互作用。

另外,有研究者^[26]提出神经甾体作为内源性心境稳定剂的可能性。现有双相障碍药物起效机制也可能与神经甾体相关^[4]。锂盐是一种较有效的双相障碍药物。研究^[4]显示接受锂盐治疗的患者PREG水平升高,服用锂盐的小鼠ALLO及PREG水平均高于对照组;奥氮平与氟西汀合剂在双相障碍抑郁发作中有显著疗效,经奥氮平与氟西汀合剂治疗的大鼠海马体PREG及ALLO水平均较治疗前升高。可以推测,双相障碍药物引发的神经甾体水平改变可能是其起效机制之一。

以上研究提示,神经甾体PREG治疗双相障碍抑郁发作具有较好的疗效,其效应可能与MAP2存在关联。而现有双相障碍治疗药物起效机制也可能与神经甾体相关。以上研究为双相障碍抑郁发作的治疗提供了新的方向和思路。

2.2 抑郁症

传统的抗抑郁药物普遍以单胺类假说为基础,通过增加单胺类神经递质的细胞外浓度或提高受体功能以改善抑

郁状态。此类药物起效时间通常需要2周左右,残留症状问题突出,且不良反应明显^[18]。快速有效的新型抗抑郁药物亟待发掘。

抑郁症与应激及下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)功能异常相关^[27]。慢性应激条件下脑脊液及外周血ALLO水平显著降低,同时在下丘脑室旁核,含 $\beta 1$ 及 $\beta 3$ 亚基的GABA_AR亚型表达下调,两者共同影响下,HPA兴奋及抑制性平衡被打破,呈现功能亢进^[7],继而导致抑郁症的发生^[27]。动物实验显示,在慢性应激后期分别使用ALLO及氟西汀进行干预,仅ALLO可使大鼠HPA功能恢复正常,并降低抑郁或焦虑样症状的发生^[28]。提示在慢性应激条件下,ALLO在改善抑郁焦虑样症状方面较氟西汀更有效。

PREG衍生物3 β 甲氧基孕烯醇酮(3 β -methoxy-pregnenolone, MAP4343)也显示出显著、快速且持久的抗抑郁效果^[21]。海马参与情绪的控制和反应,是极其重要的情绪整合区。研究^[29]提示,抑郁症发病过程中海马神经元的细胞骨架发生改变。海马MAP2表达及 α -tubulin异构体的比例出现异常^[21]。MAP4343与PREG具有相似的活性,可通过激动MAP2增强其刺激微管蛋白聚合的能力。大鼠强迫游泳实验中,MAP4343组大鼠较对照组表现出更少的不动行为(高不动行为被视为抑郁的表现);在隔离饲养大鼠抑郁模型中,MAP4343可显著降低认知功能损害并改善抑郁样行为,其起效速度及药效维持时间均优于氟西汀,该效应与海马 α -tubulin异构体水平改变相关^[21],提示PREG受体MAP2作为抗抑郁靶点的药理价值。

以上研究提示,神经甾体可能以其不同于现有抗抑郁药物的药理机制,在动物实验中获得一定成功,为抗抑郁药物的研发提供了新思路,而其对人类抑郁症的治疗作用尚待更多临床试验证实。

2.3 围产期抑郁

围产期抑郁(peripartum depression, PPD)为妊娠期和/或产后4周内出现的重性抑郁发作。研究^[31]认为PPD的发生与围产期激素剧烈变化相关。目前PPD被美国精神医学学会及世界卫生组织视为重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)的一个亚型^[30]。但抗抑郁药物对PPD的总体治疗效果欠佳,起效时间较长,治愈率较低,药物起效机制与PPD病理机制无直接联系^[31]。近期一项以ALLO注射剂型(brexanolone)为研究药物的临床试验则为PPD治疗提供了新机会^[31]。此项随机、对照Ⅱ期研究纳入了21名处于分娩后6个月内的严重产后抑郁患者,受试者以1:1随机分入brexanolone或安慰剂组,通



过静脉输注给药, 共给药 60 h。结果显示, brexanolone 组中 70% 的受试者达到痊愈标准, 而该比例在对照组中仅为 9%; brexanolone 组 HAMD 总分较基线减少 20 余分, 显著高于对照组 HAMD 总分较基线减少的分数, 这一效应于给药 24 h 后即开始显现, 其疗效优势在 30 d 的随访期内持续存在, 提示 brexanolone 通过复制妊娠期的高激素水平, 可快速、持续且显著地改善 PPD 患者症状。研究中未报告严重不良事件、死亡或停药, 药物总体耐受性良好。

快速且有效的抗抑郁治疗在预防自杀、改善预后方面具有重要价值, 是目前学界的热点及未来的发展趋势。尤其对于 PPD 而言, 抗抑郁治疗起效缓慢或疗效欠佳将对患者的恢复及新生儿的生长发育产生不利影响。神经甾体在治疗 PPD 的过程中体现出快速性及有效性, 赋予其较高的临床价值, 可能具有较好的临床应用前景。

2.4 经前期心境恶劣障碍

经前期心境恶劣障碍 (premenstrual dysphoric disorder, PMDD) 以显著的情绪低落、兴趣减退、焦虑烦躁等情绪症状及躯体不适为主要表现, 症状呈周期性变化, 通常约在月经期前 10 d (黄体期) 出现, 在月经期达到高峰, 并在月经期后 4 ~ 7 d (卵泡期) 彻底缓解。ALLO 水平在黄体期急剧升高, 而在卵泡期迅速下降, 其变化曲线与 PMDD 症状的出现消退规律重合。研究^[32]认为 ALLO 水平改变或其受体层面异常与 PMDD 的发生相关。

基于该假说, 一项随机、双盲、对照研究^[33]以 5 α -还原酶竞争性抑制剂 dutasteride 作为研究药物, 通过抑制 5 α -还原酶, 阻碍 PROG 向 ALLO 代谢, 从而降低 PMDD 患者 ALLO 水平, 以改善 PMDD 症状。研究中, 16 名 PMDD 患者及 16 名健康对照被随机分为 4 组, 从月经周期第一日起分别服用安慰剂及低剂量或高剂量 dutasteride, 研究持续 3 个月。结果显示, 高剂量 dutasteride 对 PMDD 情绪症状及躯体症状的改善均优于安慰剂, 且该效应与黄体期血浆 ALLO 水平下降相关。

PMDD 从《心理障碍诊断与统计手册 (第 4 版)》(Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Edition) 附录部分转移到《心理障碍诊断与统计手册 (第 5 版)》(Diagnostic and statistical manual of mental

disorders, 5th Edition) 诊断的主体部分^[33], 提示此类疾病具有相当的重要性。以上研究显示, 以神经甾体相关酶为靶点的药物对 PMDD 具有一定疗效, 可为此类疾病的治疗提供启示。

3 神经甾体可能的不良反应及药物相互作用

以上临床研究提示, 神经甾体在抑郁发作治疗中可能具有较高的安全性及耐受性, 但目前的研究受到样本量相对较小、历时较短等限制, 可能难以对药物不良反应及药物相互作用进行全面评估。

神经甾体的代谢涉及多种性激素, 在治疗过程中可能引起性激素水平改变, 继而引发相应不良反应。有研究^[34]指出, 5 α -还原酶竞争性抑制剂可导致性欲降低、男性乳房发育、射精障碍等, 且在动物实验中显示出一定致畸风险^[35]。另据报道^[34], 5 α -还原酶竞争性抑制剂可能导致继发性抑郁的发生, 提示在药物使用过程中应加强观察与随访。ALLO、PREG 及其衍生物在不良反应方面的报道较少, 有待进一步研究和系统阐明。

神经甾体与苯二氮草类药物间可能存在相互作用。一项针对健康人群的研究^[36]发现, 当 PREG 与苯二氮草类药物同时服用时, 将减弱后者的镇静、抗焦虑作用。神经甾体的主要作用靶点包括 GABA_AR, 而 GABA_AR 为多种药物 (包括苯二氮草类、苯巴比妥类等药物) 的受体^[6], 可能与药物相互作用的发生相关。重视药物的不良反应及相互作用对提高药物使用安全性极为重要, 应是未来神经甾体治疗抑郁发作研究中的重要环节之一。

4 总结与展望

综上所述, 神经甾体以不同于现有抗抑郁药物或心境稳定剂的药理机制, 在治疗抑郁发作的临床前及临床试验中获得一定成功。与部分现有药物相比, 神经甾体在治疗效果及起效速度方面具有优势。此外, 神经甾体在 PMDD 及 PPD 治疗上所体现出的有效性, 也提示其对女性抑郁人群的潜在价值。进一步探究神经甾体与受体间的相互作用, 将为抑郁发作发病机制提供更多解释, 也将为基于新靶点的药物研发提供可能。

参·考·文·献

- [1] Smith DJ, Craddock NJ. Unipolar and bipolar depression: different or the same? [J]. *Brit J Psychiat*, 2011, 199(4): 272-274.
- [2] Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(1): 28-40.
- [3] Fava M. Pharmacological approaches to the treatment of residual symptoms [J]. *J Psychopharmacol*, 2006, 20(3): 29-34.
- [4] Carta MG, Bhat KM, Preti A, et al. GABAergic neuroactive steroids: a new frontier in bipolar disorders? [J]. *Behav Brain Funct*, 2012, 8(1): 61.
- [5] Vallee M. Neurosteroids and potential therapeutics: focus on pregnenolone [J]. *J Steroid Biochem*, 2016, 160(6): 78-87.
- [6] Reddy DS, Estes WA. Clinical potential of neurosteroids for CNS disorders [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2016, 37(7): 543-561.
- [7] Gunn BG, Brown AR, Lambert JJ, et al. Neurosteroids and GABA_A receptor interactions: a focus on stress [J]. *Front Neurosci*, 2011, 5: 131.
- [8] Schule C, Nothdurfter C, Rupprecht R, et al. The role of allopregnanolone in depression and anxiety [J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 113: 79-87.
- [9] Irwin RW, Solinsky CM, Brinton RD, et al. Frontiers in therapeutic development of allopregnanolone for Alzheimer's disease and other neurological disorders [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 203.
- [10] Reddy DS. Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials [J]. *Prog Brain Res*, 2010, 186: 113-137.
- [11] Rupprecht R, Berning B, Hauser CA, et al. Steroid receptor mediated effects of neuroactive steroids: characterization of structure-activity relationship [J]. *Eur J Pharmacol*, 1996, 303(3): 227-234.
- [12] Reddy DS. Pharmacology of endogenous neuroactive steroids [J]. *Crit Rev Neurobiol*, 2004, 15(3/4): 197-234.
- [13] Luscher B, Shen Q, Sahir N, et al. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder [J]. *Mol Psychiatr*, 2011, 16(4): 383-406.
- [14] Ishikawa M, Mizukami K, Iwakiri M, et al. Immunohistochemical and immunoblot analysis of γ -aminobutyric acid B receptor in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia and bipolar disorder [J]. *Neurosci Lett*, 2005, 383(3): 272-277.
- [15] Mackenzie G, Maguire J. The role of ovarian hormone-derived neurosteroids on the regulation of GABA_A receptors in affective disorders [J]. *Psychopharmacology*, 2014, 231(17): 3333-3342.
- [16] Vyklicky V, Krausova B, Cerny J, et al. Block of NMDA receptor channels by endogenous neurosteroids: implications for the agonist induced conformational states of the channel vestibule [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 10935-10935.
- [17] Mueller HT, Meadorwoodruff JH. NR3A NMDA receptor subunit mRNA expression in schizophrenia, depression and bipolar disorder [J]. *Schizophr Res*, 2004, 71(2): 361-370.
- [18] Atesalagoz Z, Adejare A. NMDA receptor antagonists for treatment of depression [J]. *Pharmaceuticals*, 2013, 6(4): 480-499.
- [19] Smith CC, Gibbs TT, Farb DH, et al. Pregnenolone sulfate as a modulator of synaptic plasticity [J]. *Psychopharmacology*, 2014, 231(17): 3537-3556.
- [20] Fontainenlenoir V, Chambraud B, Fellous A, et al. Microtubule-associated protein 2 (MAP2) is a neurosteroid receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(12): 4711-4716.
- [21] Bianchi M, Baulieu E. 3 β -Methoxy-pregnenolone (MAP4343) as an innovative therapeutic approach for depressive disorders [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(5): 1713-1718.
- [22] Shao Z, Yin J, Chapman K, et al. High-resolution crystal structure of the human CB1 cannabinoid receptor [J]. *Nature*, 2016, 540(7634): 602-606.
- [23] Osuji JJ, Vera-Bolaños E, Carmody TJ, et al. Pregnenolone for cognition and mood in dual diagnosis patients [J]. *Psychiatry Res*, 2010, 178(2): 309-312.
- [24] Brown ES, Park J, Marx CE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pregnenolone for bipolar depression [J]. *Neuropsychopharmacol*, 2014, 39(12): 2867-2873.
- [25] Daftary S, Yon JM, Brown ES, et al. Microtubule associated protein 2 in bipolar depression: impact of pregnenolone [J]. *J Affect Disord*, 2017, 218: 49-52.
- [26] Bessa JM, Ferreira D, Melo I, et al. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling [J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(8): 764-773.
- [27] Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression [J]. *Psychol Bull*, 2014, 140(3): 774-815.
- [28] Evans J, Sun Y, McGregor A, et al. Allopregnanolone regulates neurogenesis and depressive/anxiety-like behaviour in a social isolation rodent model of chronic stress [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 63(8): 1315-1326.
- [29] 隋竹欣, 李珍, 刘昊, 等. 抑郁大鼠海马微管相关蛋白 pMAP-2 和 p-Tau 表达的研究 [J]. *神经解剖学杂志*, 2015, 31(2): 175-180.
- [30] Florio AD, Meltzerbrody S. Is postpartum depression a distinct disorder? [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2015, 17(10): 76.
- [31] Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H, et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10093): 480-489.
- [32] Timby E, Backstrom T, Nyberg S, et al. Women with premenstrual dysphoric disorder have altered sensitivity to allopregnanolone over the menstrual cycle compared to controls: a pilot study [J]. *Psychopharmacology*, 2016, 233(11): 2109-2117.
- [33] Martinez PE, Rubinow DR, Nieman LK, et al. 5 α -Reductase inhibition prevents the luteal phase increase in plasma allopregnanolone levels and mitigates symptoms in women with premenstrual dysphoric disorder [J]. *Neuropsychopharmacol*, 2016, 41(4): 1093-1102.
- [34] Traish AM, Hassani J, Guay AT, et al. Adverse side effects of 5 α -reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients [J]. *J Sex Med*, 2011, 8(3): 872-884.
- [35] Prahalada S, Tarantal AF, Harris GS, et al. Effects of finasteride, a type 2 5- α reductase inhibitor, on fetal development in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*) [J]. *Teratology*, 1997, 55(2): 119-131.
- [36] Meieran SE, Reus VI, Webster R, et al. Chronic pregnenolone effects in normal humans: attenuation of benzodiazepine-induced sedation [J]. *Psychoneuroendocrinol*, 2004, 29(4): 486-500.

[收稿日期] 2017-12-11

[本文编辑] 崔黎明

