

exosomes contain miRNA-146b and miRNA-222 [J]. J Surg Res, 2015, 196(1): 39-48.

37 Falkenberg N, Anastasov N, Rappl K, et al. MiR-221/-222 differentiate prognostic groups in advanced breast cancers and influence cell invasion[J]. Br J Cancer, 2013, 109(10): 2714-2123.

38 Han SH, Kim HJ, Gwak JM, et al. MicroRNA-222 Expression as a Predictive Marker for Tumor Progression in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer[J]. J Breast Cancer, 2017, 20(1): 35-44.

39 Li Y, Liang C, Ma H, et al. miR-221/222 promotes S-phase entry and cellular migration in control of basal-like breast cancer[J]. Molecules, 2014, 19(6): 7122-7137.

40 Miller TE, Ghoshal K, Ramaswamy B, et al. MicroRNA-221/222 confers tamoxifen resistance in breast cancer by targeting p27Kip1 [J]. J Biol Chem, 2008, 283(44):29897-29903.

41 Rao X, Di Leva G, Li M, et al. MicroRNA-221/222 confers breast cancer fulvestrant resistance by regulating multiple signaling pathways[J]. Oncogene, 2011, 30(9): 1082-1097.

42 Gao H, Cong X, Zhou J, et al. MicroRNA-222 influences migration and invasion through MIA3 in colorectal cancer[J]. Cancer Cell Int, 2017, 17: 78.

43 Chu YW, Wang CR, Weng FB, et al. MicroRNA-222 contributed to cell proliferation, invasion and migration via regulating YWHAG in osteosarcoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(9): 2588-2597.

44 许宇彪, 杨建荣. microRNA 在人类恶性肿瘤中的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2016,9(9):833-837.

[收稿日期 2019-06-14][本文编辑 韦颖 潘洪平]

新进展综述

新型抗抑郁药血药浓度与临床疗效相关性的研究进展

朱金芳, 陈兆霓, 刘滔滔(综述), 欧灿纯(审校)

基金项目: 广西卫健委科研课题项目(编号:Z20170993)

作者单位: 530001 广西,南宁市第五人民医院药学部(朱金芳,欧灿纯); 530021 南宁,广西医科大学药学院(陈兆霓); 530021 南宁,广西医科大学第一附属医院药学部(刘滔滔)

作者简介: 朱金芳(1983-),女,医学硕士,副主任药师,研究方向:临床药理学。E-mail:812120289@qq.com

通讯作者: 欧灿纯(1974-),女,研究生学历,学士学位,主任药师,研究方向:医院药学。E-mail:328765508@qq.com

[摘要] 在精神药理学领域,用“治疗药物监测(therapeutic drug monitoring,TDM)”指导临床用药是近年来的研究热点。通过 TDM 不断探索血药浓度与药物剂量、临床疗效、不良反应等的关系,从而实现个体化合理用药。该文就新型抗抑郁药血药浓度与临床疗效相关性的研究进展进行综述。

[关键词] 新型抗抑郁药物; 血药浓度; 治疗药物监测; 临床疗效

[中图分类号] R 971 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2020)03-0317-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.03.28

Research progress on the relationship between blood concentration of new type antidepressants and their clinical efficacy ZHU Jin-fang, CHEN Zhao-ni, LIU Tao-tao, et al. Department of Pharmacy, the Fifth People's Hospital of Nanning City, Guangxi 530001, China

[Abstract] Therapeutic drug monitoring(TDM) is a research hotspot to guide the clinical medications in the field of psychopharmacology in recent years. Individualized and rationalized medications can be achieved through TDM to illuminate the relationship between blood drug concentration, dose, clinical efficacy and adverse reactions. In this paper, we review the research progress in the relationship between blood concentration of new type antidepressants and their clinical efficacy.

[Key words] New type of antidepressants; Blood drug concentration; Therapeutic drug monitoring(TDM); Clinical efficacy

抑郁症是一组以情绪低落、兴趣减退、活动减少等症状,及伴有睡眠紊乱、食欲下降、精力减退等躯体症状为主要临床表现的疾病。抑郁症确切的病理机制尚不清楚,按起病原因可将抑郁症分为原发性抑郁和继发性抑郁。新型抗抑郁药物按作用机制有如下几类:选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs),包括氟西汀、氟伏沙明、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰和艾司西酞普兰;5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs),包括度洛西汀、文拉法辛、去甲文拉法辛、米拉普仑和左旋米拉普仑;还包括瑞波西汀、安非他酮、米氮平和阿戈美拉汀等作用机制各异的药物。近年,新型抗抑郁药物凭借其突出的临床疗效及安全性,已成为抗抑郁治疗的一线药物。多数学者认为可以通过治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)预测临床疗效和不良反应的发生,通过对抗抑郁药物进行血药浓度监测,试图找到疗效最好且不良反应最少的血药浓度范围值,协助临床调整药物剂量,实现个体化合理用药。同时TDM也是判断抑郁患者特别是门诊患者服药依从性及真假耐药性的有效手段^[1]。本文选取了目前临床常用的9种新一代抗抑郁药,分别为西酞普兰、度洛西汀、艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、米氮平、帕罗西汀、舍曲林和文拉法辛,对其血药浓度与临床疗效相关性的研究进展进行综述。

1 西酞普兰

西酞普兰在体内主要通过细胞色素氧化酶系统进行代谢,主要代谢产物为去甲基西酞普兰、双去甲基西酞普兰、西酞普兰-N-氧化三种,前两种均有生物活性,主要在尿中排出。影响西酞普兰血药浓度的因素很多,如基因多态性、剂量、性别、年龄、吸烟等^[2]。研究^[3]发现西酞普兰血药浓度与剂量呈正相关,暴露于高剂量西酞普兰的受试者血药浓度与剂量呈线性相关。一项自然状态下的研究^[4]发现服用西酞普兰的女性和60岁以上的老年患者有更高的剂量相关的血药浓度。2011年精神科TDM指南^[5]根据相关研究总结了药物的剂量-血药浓度、血药浓度-疗效及血药浓度-不良反应的相关性成果,指出西酞普兰的参考浓度范围为50~110 ng/ml,需要重视该药的警戒浓度水平为220 ng/ml,建议当血药浓度达到或超过上述警戒浓度水平时,如患者不能耐受或出现毒性反应,应适当减药,如患者无明显不良反应而减药存在病情恶化的风险,可暂不减药。

该药TDM必要性推荐分级归为2级建议级。

2 度洛西汀

度洛西汀血药浓度个体差异很大。研究发现,度洛西汀血药浓度与剂量有明显的相关性。血药浓度和临床疗效之间的关系,研究结论尚不一致。在一项关于度洛西汀血药浓度与疗效关系的研究^[6]中,研究者选取了103例使用度洛西汀治疗的住院患者,其中单一用药的有58例,其余患者有合并米氮平、地西泮、碳酸锂、氯氮平等精神类药物,通过对服药7 d以上的患者多次重复采集血液进行度洛西汀血药浓度检测,血药浓度平均值为58 ng/ml,范围为2~318 ng/ml;药物剂量与血药浓度相关,剂量越大,血药浓度越高;不同剂量度洛西汀(30 mg、60 mg、120 mg)的血药浓度均值及范围为6~194(39±31) ng/ml、2~318(68±58) ng/ml、10~280(68±62) ng/ml;以单用度洛西汀的患者为研究对象,发现药物剂量与临床疗效无关,但血药浓度和临床疗效之间具有相关性,通过ROC曲线找到了治疗有效的阈值血药浓度为58 ng/ml。同时研究者认为度洛西汀治疗抑郁症的最佳血药浓度参考值范围为58~123 ng/ml。另一项不同剂量度洛西汀与血药浓度关系的研究^[7]表明,在使用60 mg度洛西汀治疗抑郁症时,度洛西汀的血药浓度范围为22.70~165.00 ng/ml,使用120 mg度洛西汀治疗抑郁症时,度洛西汀的血药浓度范围为1.67~334.60 ng/ml,总体血药浓度范围为1.67~334.60 ng/ml。也认为血药浓度与药物剂量相关,但与汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分、HAMD减分率之间没有相关性;与不良反应的发生没有相关性。

3 艾司西酞普兰

艾司西酞普兰对5-HT再摄取有较高的选择性,而对去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和多巴胺(dopamine, DA)再摄取作用微弱。关于艾司西酞普兰血药浓度与临床疗效相关性的研究较少,且是未超过6周的短期研究。王丹逢等^[8]一项2周研究表明艾司西酞普兰治疗抑郁发作(含伴焦虑)早期疗效良好,第1周有效血药浓度为(13.43±4.78) ng/ml,有效率为23.4%,无治愈患者;第2周有效血药浓度为(18.97±13.77) ng/ml,血药浓度明显高于无效者,有效率达59.6%,治愈率为25.5%。HAMD与艾司西酞普兰血药浓度之间呈正相关。治疗后焦虑/躯体化因子分较治疗前显著下降,说明其同时缓解抑郁症患者焦虑症状。以上研究可见艾司西酞普兰血药浓度与临床疗效之间有很强的相关性,神经

精神药理学与药物精神病学协会 (AGNP)-TDM 专家组建议艾司西酞普兰血药浓度范围为 15 ~ 80 ng/ml^[5]。

4 氟西汀

氟西汀属 SSRIs, 口服氟西汀后, SSRI 可快速通过血脑屏障到达脑组织, 对 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 的再摄取抑制作用也随即产生, 从而提高 5-HT 浓度而发挥抗抑郁作用。氟西汀可以有效地改善和纠正精神抑郁和强迫状态, 目前已成为广泛应用于抑郁症治疗的一线药物^[9]。国外有研究^[10]发现中重度抑郁障碍患者氟西汀血药浓度超过 61.4 ng/ml 时与症状及社会功能的恢复有关。郭哲和施宪宝^[11]对 34 例抑郁患者行氟西汀 (20 ~ 40 mg/d) 治疗后的血药浓度范围为 43.8 ~ 429.4 (188.3 ± 108.3) ng/ml。表明随着用药剂量的升高, 氟西汀血药浓度也随之显著升高; 但性别、年龄和体重对氟西汀的血药浓度没有影响; 而延长用药时间可以显著提高疗效, 但尚未观察到在不同疗效之间的血药浓度差异。蒋平和聂所成^[12]观察到 58 例抑郁患者服用氟西汀 (20 ~ 60 mg/d) 进行治疗时的血药浓度个体差异很大, 26 例患者的血药浓度为 21 ~ 613 ng/ml, 根据血药浓度调整用药。有研究^[10]发现中重度抑郁障碍患者氟西汀血药浓度超过 61.4 ng/ml 时与症状及社会功能的恢复有关。刘石宝等^[13]对 58 例使用氟西汀的抑郁症患者中的 32 例进行血药浓度监测, 治疗 4 周后的血药浓度范围为 107.61 ~ 583.42 (483.21 ± 186.47) nmol/L, 血药浓度个体差异比较大。研究结果显示, 按血药浓度监测调整给药剂量, 可加快氟西汀的起效时间, 增加抗抑郁疗效。2011 年 AGNP-TDM 专家组提出氟西汀的血药浓度范围为 120 ~ 500 ng/ml, 而警戒药物浓度水平为 1 000 ng/ml, 属于必要推荐分级中的 2 级建议级^[5]。

5 氟伏沙明

氟伏沙明是 SSRIs 抑郁药, 通过抑制 5-HT 回收而增加 5-HT, 能改善抑郁症状, 氟伏沙明还有镇静效应, 治疗焦虑性抑郁效果好, 而治疗阻滞性抑郁效果差, 还适用于强迫症^[14]。Desai 等^[15]对单次服用氟伏沙明 50 mg 的吸烟患者和非吸烟患者的药代动力学研究提示, 吸烟患者的血药浓度明显低于非吸烟者。除了吸烟影响血药浓度外, 年龄和性别也可影响血药浓度, 有研究^[16]得出服用同剂量的氟伏沙明的女性患者比男性患者血药浓度高, 所以女性比男性更容易产生不良反应。氟伏沙明还可显著抑制 1A2 酶和 2C19 酶, 中度抑制 1A4 酶和 2C9 酶, 从而可增加三环类抗抑郁药的血药浓度约 4 倍, 增加普

萘洛尔血药浓度 5 倍, 增加氯氮平的血药浓度约 5 ~ 10 倍^[17]。2011 年 AGNP-TDM 专家组提出氟伏沙明的血药浓度范围为 60 ~ 230 ng/ml, 而警戒药物浓度水平为 500 ng/ml, 属于必要推荐分级中的 2 级建议级^[5]。

6 米氮平

米氮平对位于 5-HT 能神经元末端突触前肾上腺素 α2-自体受体和肾上腺素 α2-异质受体具有特定的拮抗作用, 从而使 NE 和 5-HT 升高, 达到抗抑郁的作用。目前发现影响米氮平血药浓度的因素主要是年龄、性别等。有一项国外研究^[2]发现服用米氮平的患者中年龄 > 60 岁的女性患者中拥有更高的剂量相关的血药浓度水平。Grasmader 等^[18]发现服用米氮平的患者的血药浓度与所服剂量呈不显著的正相关性, 而与治疗有效者相比, 治疗无效者有更高的血药浓度水平, 得出治疗有效的最高浓度可能为 30 ng/ml。因此, 当血药浓度低于 30 ng/ml 时, 可进行 TDM, 通过调整药物剂量改善疗效。AGNP-TDM 专家组建议米氮平有效血药浓度为 30 ~ 80 ng/ml, 警戒浓度为 160 ng/ml, 推荐程度为建议级^[5]。

7 帕罗西汀

帕罗西汀是一种 SSRIs, 它通过抑制脑神经元 5-HT 而发挥抗抑郁的作用。在美国, 帕罗西汀最初批准用于重型抑郁症, 具有疗效好、不良反应少等优点。Gex-Fabry 等^[19]给予 84 例抑郁症患者剂量范围为 20 ~ 30 mg/d 的帕罗西汀, 于第 2 周末监测血药浓度, 研究发现能促进早期起效的因素是较高的血药浓度和较短的病程, 并且血药浓度高有助于改善抑郁症状。Tomita 等^[20]给予 120 例重症抑郁症患者帕罗西汀 10 ~ 40 mg/d 治疗 6 周, 6 周末时监测帕罗西汀的血药浓度, 结果经 χ^2 检验分析得出血药浓度 20 ~ 60 ng/ml 时疗效最佳。在我国, 王欣晨等^[21]对 298 例重度抑郁患者服用帕罗西汀后进行血药浓度监测, 结果表明帕罗西汀疗效与其血药浓度在一定范围内有显著相关, 其最低有效浓度为 50.31 ng/ml。徐子峰^[22]予 44 例抑郁症患者口服帕罗西汀固定剂量 (第 1 ~ 4 天 10 mg/d, 第 5 天 ~ 6 周末 20 mg/d), 监测第 1、2 个周末的血药浓度, 其对应的最低起效浓度分别为 11.68 ng/ml 和 14.60 ng/ml, 服药后的血药浓度范围为 2.2 ~ 57.8 ng/ml。帕罗西汀 1、2 周末的血药浓度与第 1、2 周末 AMD 减分率呈显著正相关。AGNP-TDM 专家组建议帕罗西汀有效血药浓度范围为 30 ~ 120 ng/ml, 警戒血药浓度为 240 ng/ml^[5]。

8 舍曲林

舍曲林是一种强效和有选择性的神经元 5-HT 再摄取抑制剂,而对 NE 和 DA 仅有微弱影响。国内外尚无文献报道舍曲林血药浓度与临床疗效之间的确切关系。瑞典科学家 Chermá^[23]发现,儿童及青少年患者服用舍曲林的血药浓度与剂量存在着相关性。Reis 等^[24]对 94 例服用舍曲林的抑郁障碍患者进行稳态血药浓度监测,结论为舍曲林与去甲舍曲林的血药浓度之比可反映患者服药的依从性。AGNP-TDM 专家组建议舍曲林有效血药浓度范围为 10 ~ 150 ng/ml,警戒浓度水平为 300 ng/ml,但这一结论是根据非系统临床实践数据分析得出的^[5]。

9 文拉法辛

文拉法辛可有效抑制中枢突触间隙的 5-HT 和 NE 的再摄取。它在体内主要通过 P450 酶代谢,生成有活性的 O-去甲基文拉法辛以及活性低的 N-去甲文拉法辛。近年来,国内外涉及文拉法辛血药浓度的研究领域报道还比较少,部分研究仅探讨了文拉法辛血药浓度的影响因素,比如年龄、性别、吸烟等。Veefkind 等^[25]对接受文拉法辛固定剂量 225 mg 的 33 例抑郁症患者进行血药浓度监测,结果认为文拉法辛和 O-去甲基文拉法辛稳态血药浓度个体间差异较大,总浓度在个体间并无显著差异。并提出了该药的有效血药浓度范围为 195 ~ 400 ng/ml,当血药浓度低于 195 ng/ml 时疗效不佳。而李丛冉^[26]对 49 例服用文拉法辛的抑郁障碍患者检测了文拉法辛的血药浓度,发现同一时间点文拉法辛的血药浓度与剂量之间存在不同程度的线性正相关,而与 HAMD 减分率、副反应量表评分无显著相关性,治疗后 1 周末、2 周末、8 周末 TESS 评分与 HAMD 减分率均呈负相关性,并发现早期的起效阈浓度为 300.45 ng/ml。宋宝华等^[27]探讨 60 例女性抑郁患者使用不同剂型文拉法辛治疗时的血药浓度与药物临床疗效、不良反应的关系,结果均未见严重药物不良反应,在各时间点的 HAMD 评分组间差异均无统计学意义,治疗前后 HAMD 评分的改变与 O-去甲基文拉法辛和文拉法辛血药浓度呈较弱的负相关。2011 年精神科 TDM 指南^[5]提出文拉法辛参考浓度范围为 100 ~ 400 ng/ml,另外需重视该药物的警戒浓度水平 800 ng/ml,文拉法辛的 TDM 必要性推荐分级为 2 级建议级,在 4 级分级中仅次于 1 级强烈建议级。

10 结语

在精神药理学领域,可通过长期的血药浓度监测判断患者的用药依从性,并且还可以避免药物不

良反应的发生,探索抗抑郁药以及其活性代谢产物的血药浓度与疗效的关系具有重要的意义。因此,以血药浓度测定来指导临床日常用药,尤其是患者对治疗剂量没有明显反应或不良反应出现时,可通过血药浓度来选择患者所需的药物和适宜的剂量。但是,以血药浓度测定来指导临床日常用药的研究还未取得明显的效果,还需大量设计严谨、大样本的研究来明确抗抑郁药血药浓度的最佳水平来指导临床工作。

参考文献

- 1 Mauri MC, Volonteri LS, Colasanti A, et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response[J]. Clin Pharmacokinet, 2007, 46(5): 359-388.
- 2 Unterecker S, Riederer P, Proft F, et al. Effects of gender and age on serum concentrations of antidepressants under naturalistic conditions[J]. J Neural Transm (Vienna), 2013, 120(8): 1237-1246.
- 3 Le Bloc'h Y, Woggon B, Weissenrieder H, et al. Routine therapeutic drug monitoring in patients treated with 10-360mg/day citalopram[J]. Ther Drug Monit, 2003, 25(5): 600-608.
- 4 Chermá MD, Ahlner J, Bengtsson F, et al. Antidepressant drugs in children and adolescents: analytical and demographic data in a naturalistic, clinical study[J]. J Clin Psychopharmacol, 2011, 31(1): 98-102.
- 5 Hienke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011[J]. Pharmacopsychiatry, 2011, 44(6): 195-235.
- 6 Waldschmitt C, Vogel F, Pfulmann B, et al. Duloxetine serum concentrations and clinical effects. Data from a therapeutic drug monitoring (TDM) survey[J]. Pharmacopsychiatry, 2009, 42(5): 189-193.
- 7 刘兴兰. 度洛西汀治疗抑郁障碍的剂量、血药浓度与疗效、副反应的相关性研究[D]. 昆明:昆明医科大学, 2015.
- 8 王丹逢, 朱海兵, 伍远菲, 等. 艾司西酞普兰治疗抑郁障碍患者的早期疗效及其与血药浓度的关系[J]. 临床精神医学杂志, 2014, 24(4): 238-240.
- 9 汪春运, 臧家平. 氟西汀的临床应用[J]. 医药导报, 2005, 24(10): 897-899.
- 10 Suzuki Y, Fukui N, Sawamura K, et al. Concentration-response relationship for fluvoxamine using remission as an endpoint: a receiver operating characteristics curve analysis in major depression[J]. J Clin Psychopharmacol, 2008, 28(3): 325-328.
- 11 郭哲, 施宪宝. 氟西汀治疗抑郁症的临床观察[J]. 辽宁医学院学报, 2016, 37(2): 29-31.
- 12 蒋平, 聂所成. 氟西汀治疗抑郁症时的血药浓度监测及其临床应用分析[J]. 上海医药, 2015, 36(11): 33-34, 53.
- 13 刘石宝, 余静, 吉庆伟, 等. 氟西汀治疗抑郁症血药浓度监测及其临床应用分析[J]. 江西医药, 2015, 50(3): 214-216.

14 王东明, 孙平, 段妮. 氟伏沙明治疗强迫症的疗效和对生活质量的影响[J]. 临床合理用药, 2016, 9(7A): 35-36.

15 Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective [J]. CNS Drugs, 2001, 15(6): 469-494.

16 Howell HB, Brawman-Mintzer O, Monnier J, et al. Generalized anxiety disorder in women[J]. Psychiatr Clin North Am, 2001, 24(1): 165-178.

17 Spina E, Scordo MG, D'Arrigo C. Metabolic drug interaction with new psychotropic agents[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2003, 17(5): 517-538.

18 Grasmader K, Verwohlt PL, Kühn KU, et al. Relationship between mirtazapine dose, plasma concentration, response, and side effects in clinical practice[J]. Pharmacopsychiatry, 2005, 38(3): 113-117.

19 Gex-Fabry M, Gervasoni N, Eap CB, et al. Time course of response to paroxetine: influence of plasma level[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2007, 31(4): 892-900.

20 Tomita T, Yasui-Furukori N, Nakagami T, et al. The influence of 5-HTTLPR genotype on the association between the plasma concentration and therapeutic effect of paroxetine in patients with major depressive disorder[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e98099.

21 王欣晨, 许杜鹃, 陈贵海, 等. 汉族人群帕罗西汀血药浓度和

BDNF/GDNF 基因多态性与抗抑郁疗效的相关分析[C]. 中国药理学学会第三届全国治疗药物监测学术年会论文集, 2013: 32-33.

22 徐子峰. 帕罗西汀治疗抑郁症血药浓度与临床疗效及副作用关系的研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.

23 Chermá MD, Ahlner J, Bengtsson F, et al. Antidepressant drugs in children and adolescents: analytical and demographic data in a naturalistic, clinical study[J]. J Clin Psychopharmacol, 2011, 31(1): 98-102.

24 Reis M, Aberg-Wistedt A, Agren H, et al. Compliance with SSRI medication during 6 months of treatment for major depression: an evaluation by determination of repeated serum drug concentrations [J]. J Affect Disord, 2004, 82(3): 443-446.

25 Veefkind AH, Haffmans PM, Hoencamp E. Venlafaxine serum levels and CYP2D6 genotype[J]. Ther Drug Monit, 2000, 22(2): 202-208.

26 李丛冉. 文拉法辛血药浓度与剂量、临床疗效及副作用关系的研究——一项自然状态观察[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2014.

27 宋宝华, 范振国, 沈卫民, 等. 不同剂型文拉法辛治疗女性抑郁症患者的血药浓度与临床疗效的关系(英文)[J]. 上海精神医学, 2011, (6): 338-344.

[收稿日期 2018-05-09][本文编辑 韦颖 潘洪平]

《中国临床新医学》杂志

基金项目论文和博士及硕士研究生毕业论文征稿启事

本刊诚征各级基金项目论文和博士、硕士研究生毕业论文,并实行快速发表和有关奖励:

1 凡对基金项目论文和博士、硕士研究生毕业论文开辟“快速通道”,以最快的速度发表。

2 对重点基金项目论文(作者须提供项目合同书复印件)实行以下奖励:

(1)国家级基金项目论著性论文每篇奖励2000元。

(2)省、部级基金项目论著性论文每篇奖励1000元。

3 投稿要求和注意事项

(1)投稿请直接登陆本刊官网 www.zglcxyzz.com 首页,点击“作者在线投稿”栏,按要求填写有关内容和项目后直接进行投稿或通过邮箱 zglcxyzz@163.com 进行投稿。

(2)论文每篇要求在4000字以内(不包括图表和参考文献),并附中文摘要、关键词;英文题目、作者姓名(汉拼)、单位英文名称、科室英文名称、英文摘要和关键词。稿件所附照片一律要求使用原始照片。

(3)来稿要求按本刊书写格式规范进行书写,项目要齐全(包括题目、作者署名、基金项目批准单位及编号、作者单位、作者简介;中文摘要、关键词;英文摘要及关键词),字迹要清楚,标点要准确,要注意特殊文种大小写、上下角标符号、缩略语等的正确书写。

(4)来稿请在署名下标明:基金项目(项目来源及编号);作者单位(包括邮编、所在地、单位名称、科室名称);作者简介(包括姓名、出生年、性别、学历、学位、技术职称、是否研究生导师、主要研究方向、电话号码和E-mail)。

(5)来稿须附单位推荐证明(明确注明“同意推荐、无一稿两投、不涉及保密及署名争议问题”);基金项目论文须同时附项目合同书复印件,以快递形式邮寄至广西南宁市桃源路6号广西壮族自治区人民医院内《中国临床新医学》杂志编辑部收。邮政编码:530021。E-mail:zglcxyzz@163.com。电话:0771-2186013。

《中国临床新医学》杂志编辑部