

CYP2D6 基因多态性对氟西汀治疗老年抑郁症患者效果的影响

刘岩¹, 刘传宏², 刘艳霞¹, 孙艳丽¹, 张若男¹, 张晓琳¹, 黄带发¹

1. 国家老年疾病临床研究中心 北部战区总医院老年医学中心干二科, 沈阳 110016; 2. 辽宁省军区沈阳第一离职干休所门诊部

[摘要] **目的** 探讨细胞色素 P450-2D6 (CYP2D6) 基因多态性对老年抑郁症患者应用氟西汀的疗效及安全性的影响。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2019 年 12 月在北部战区总医院就诊的年龄 ≥ 65 岁的抑郁症患者 200 例, 使用 Taq Man 基因分型技术测定 CYP2D6 *2、*3、*4、*5、*6、*9、*10 和 *41 等位点多态性, 按不同的代谢表型分为 A 组 (超强代谢型, 13 例), B 组 (正常代谢型, 148 例), C 组 (中间代谢型和弱代谢型, 39 例), 应用氟西汀 20 mg, 1 次/d。用药 12 周后抽取清晨空腹静脉血, 应用超高效液相色谱 - 串联质谱法 (UPLC-MS/MS) 检测氟西汀及其代谢产物去甲氟西汀浓度并计算比值, 以研究氟西汀在不同基因携带者体内的代谢情况。通过汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 和药物不良反应量表 (TESS) 来明确氟西汀对不同 CYP2D6 基因携带者的治疗效果和安全性。**结果** 治疗 12 周后 3 组患者氟西汀及其代谢产物去甲氟西汀浓度比值分别为 A 组 0.438 ± 0.037 , B 组 0.790 ± 0.033 , C 组 0.920 ± 0.120 , 各组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组患者治疗前后 HAMD 分数下降幅度分别为 A 组 (3.31 ± 1.38) 分, B 组 (8.23 ± 4.96) 分, C 组 (10.62 ± 5.42) 分, 各组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组患者治疗有效率分别为 A 组 38.46%, B 组 70.95%, C 组 87.18%, 各组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组不良反应发生率分别为 A 组 15.38%, B 组 18.24%, C 组 47.06%, A 组与 B 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 都明显低于 C 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 3 组均未见严重不良反应。**结论** CYP2D6 等位基因代谢型对于老年患者应用氟西汀的血药浓度有一定影响, CYP2D6 基因正常代谢型老年患者应用小剂量氟西汀治疗抑郁症疗效较好, 且不良反应较少。

[关键词] 抑郁症; 多态现象, 遗传; 氟西汀; 血药浓度; 老年人

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2023.01.013

Effect of CYP2D6 gene polymorphism on the efficacy of fluoxetine in elderly patients with depression

Liu Yan*, Liu Chuanhong, Liu Yanxia, Sun Yanli, Zhang Ruonan, Zhang Xiaolin, Huang Daifa

* The Second Cadre Ward, General Hospital of Northern Theatre Command, National Centre for Clinical Research of Geriatric Disease, Shenyang 110016, China

Corresponding author: Huang Daifa, Email: 1477794230@qq.com

[Abstract] **Objective** To explore the effect of cytochrome p450-2D6 (CYP2D6) gene polymorphism on the efficacy and safety of fluoxetine in elderly patients with depression. **Methods** Two hundred patients (≥ 65 years old) with depression were selected from General Hospital of Northern Theatre Command between January 2016 to December 2019. The polymorphisms of CYP2D6 *2, *3, *4, *5, *6, *9, *10 and *41 were determined by Taq Man genotyping. According to different metabolic phenotypes, they were divided into group A (super metabolic type, 13 cases), group B (normal metabolic type, 148 cases), and group C (intermediate metabolic type and weak metabolic type, 39 cases). The patients orally fluoxetine 20 mg once a day for 12 weeks. After 12 weeks of administration, morning fasting venous blood was extracted, and the concentrations of fluoxetine and its metabolite, demefluoxetine, were determined by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS), and the ratio was calculated to study the metabolism of fluoxetine in different gene carriers. Hamilton Depression Scale (HAMD) and adverse drug reaction scale (TESS) were used to determine the effect and safety of fluoxetine in different groups. **Results** After 12 weeks

基金项目: 军委后勤保障部技术标准项目 (面上项目) (18BJZ17)

作者简介: 刘岩, 主治医师, Email: 33347049@qq.com

通信作者: 黄带发, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: 1477794230@qq.com

treatment, the concentration ratio of fluoxetine and demethylfluoxetine were 0.438 ± 0.037 in group A, 0.790 ± 0.033 in group B and 0.920 ± 0.120 in group C, respectively. The concentration ratios in group A were the lowest, while those in group C were the highest, with statistical significance among all groups ($P < 0.05$). The decline of the HAMD scores before and after treatment were 3.31 ± 1.38 in group A, 8.23 ± 4.96 in group B and 10.62 ± 5.42 in group C, respectively. The decreasing range of group A was the lowest, and that of group C was the highest, with statistical significance among all groups ($P < 0.05$). The effective rates of the three groups were 38.46% in group A, 70.95% in group B and 87.18% in group C, respectively. Statistical significance among all groups ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in three groups were 15.38% in group A, 18.24% in group B and 47.06% in group C, respectively. The incidence of adverse reactions in group A has no significant difference with group B ($P > 0.05$), which was significantly lower than that in group C ($P < 0.05$). No serious adverse reactions were found in the three groups. **Conclusions** The metabolic type of CYP2D6 allele has a certain influence on the blood concentration of fluoxetine in elderly patients. The application of low dose fluoxetine in the treatment of depression in elderly patients with the normal metabolic type of CYP2D6 gene has better efficacy and less adverse reactions.

[Keywords] Depressive Disorder; Polymorphism, genetic; Fluoxetine; Plasma concentration; Aged

细胞色素 P450-2D6 (CYP2D6) 是抗抑郁药物的主要代谢酶之一, 已有超过一百多种 CYP2D6 基因型被确定。CYP2D6 的基因型主要可分为: 超强代谢者 (UM)、正常代谢者 (EM)、中强代谢者 (IM)、弱代谢者 (PM)^[1]。UM 代谢型由于 CYP2D6 的多基因拷贝, 导致酶的活性显著增高。CYP2D6 UM 型者应用氟西汀时稳态血药浓度显著降低^[2]。EM 代谢型是健康人群代谢表达型。PM 和 IM 代谢型由于基因突变, 产生代谢缺陷^[3], PM 和 IM 代谢型患者应用氟西汀时体内氟西汀的代谢速度减慢, 稳态血药浓度偏高。

SSRIs 类抗抑郁药物氟西汀是 CYP2D6 的强抑制剂, 有效血药浓度为 $120 \sim 150 \mu\text{g/L}$, 血药浓度过高可引起 Q-T 间期延长, 肝功能异常等不良反应发生率增高^[4]。老年人应用此类药物时更需关注药物的安全性。本研究对不同 CYP2D6 基因型的抑郁症老年人应用氟西汀治疗的疗效及安全性进行对比, 为老年抑郁症患者的治疗积累经验。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 1 月至 2019 年 12 月在北部战区总医院就诊的年龄 ≥ 65 岁的抑郁症患者, 共 200 例。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 参照美国精神医学学会出版的 *Diagnosing the diagnostic and statistical manual of mental disorders* 中的抑郁症诊断标准制定: ①每日大部分时间存在抑郁; ②明显丧失兴趣或乐趣; ③体重显著下降或增加; ④失眠或嗜睡; ⑤精神躁动或反应迟钝; ⑥虚弱或精力不足; ⑦没有

价值感或过度自责; ⑧思考能力减弱; ⑨经常性的自杀意念。连续 2 周出现与以往功能不同的明显改变, 并符合以上 9 种中的 5 种或 5 种以上 (其中前 2 项至少具备 1 项) 即可诊断。(2) 汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) (24 项) 评分 $8 \sim 35$ 分, 属于轻、中度抑郁者。(3) 年龄 ≥ 65 岁, 汉族, 病程持续时间 3 个月至 5 年。(4) 文化程度小学以上, 能理解量表内容并能配合治疗。(5) 患者及家属知情同意, 并签署知情同意书。排除标准: (1) 合并精神分裂症、情感性精神病、反应性抑郁症、神经衰弱等能引起本病症状的器质性疾病和躯体疾病者。(2) 合并癫痫, 严重心脑血管疾病、肝、肾、造血系统、胃肠疾病者。(3) 酒精、药物等所致抑郁症。(4) 已经或正在使用其他 CYP 同工酶抑制剂或作用底物 (如西咪替丁、阿米替林、氯氮卓、奋乃静、马普替林、丙咪嗪、利托那韦、丁螺环酮、阿普唑仑等) 药物。(5) 已经或正在应用 CYP 诱导剂 (如卡马西平、苯巴比妥、苯妥英等) 药物。(6) 应用西沙比利、疏利达嗪、匹莫齐特、特非那定等药物并无法停药者。

1.3 研究方法 入选患者采用 Taq Man 探针法测定血液样本中汉族人群突变频率较高的 CYP2D6 *2、*3、*4、*5、*6、*9、*10、和 *41 等位点的基因型, 按照相关文献将样本的 CYP2D6 代谢表型分为 3 组: 超强代谢型为 A 组, 正常代谢型为 B 组; 中间代谢型和弱代谢型为 C 组。

按统一标准测定 2 组患者血压、心电图、肝功能 (天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶)、肾功能 (肌酐清除率)、血常规 (白细胞、血小板) 等指标, 行 HAMD 测试。

3 组患者早餐后口服氟西汀 20 mg, 1 次/d 治疗, 用药 12 周后复查血压, 心电图, 抽取清晨空腹静脉血复查肝、肾功能, 血常规等指标。晨起服药之前抽取血样标本(谷浓度)2 mL 置于肝素抗凝的真空采血管中, 采用超高效液相色谱-串联质谱法(UPLC-MS/MS)测定氟西汀及其代谢产物去甲氟西汀的药物浓度并计算两者比值, 未能及时检测的血浆置于-80℃冷冻保存备用。再次行 HAMD 测试, 以减分率评定疗效: ≥75% 为痊愈, 50% ~ <75% 为显效, 25% ~ <50% 为有效, <25% 为无效。同时记录随访期间不良事件发生情况, 包括: 肝功能不全、肾功能不全、腹痛、胃部不适、腹泻、皮疹、Q-T 间期延长、头痛头晕、困倦失眠、烦躁不安等。采用药物不良反应量表(TESS)测试观察药物不良反应的种类和程度, TESS 得分 ≥2 分(TESS 定义为轻度以上)视为存在该不良反应。此研究方案经北部战区总医院医学伦理委员会批准。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析数据。计数资料采用频数和率描述, 3 组间率的比较采用χ² 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 3 组间比较采用方差分析检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者治疗前一般临床资料比较 3 组患者治疗前性别、年龄、体重指数(BMI)、收缩压、舒张压、肝功能(天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶)、肾功能(肌酐清除率)水平比较均差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 1。

2.2 3 组患者治疗 12 周后氟西汀及其代谢产物去甲氟西汀浓度比值 3 组患者治疗 12 周后氟西汀及去甲氟西汀浓度比值比较, C 组明显高于 A 组和 B 组, 差异有统计学意义(P < 0.05), B 组明显高于 A 组, 差异有统计学意义(P < 0.05)。见表 2。

2.3 3 组患者用药前后疗效比较 3 组患者用药前 HAMD 测试分数差异无统计学意义(P > 0.05); 3 组患者用药 12 周后 HAMD 测试分数 C 组明显低于 A 组和 B 组, B 组明显低于 A 组, 差异有统计学意义(P < 0.05); 治疗前后 HAMD 分数下降幅度 C 组明显高于 A 组和 B 组, B 组明显高于 A 组, 差异有统计学意义(P < 0.05), 见表 3。

3 组患者治疗 12 周后临床治疗减分率评定疗效, 其中 A 组总有效率 38.46%, B 组 70.95%, C 组 87.18%, A 组总有效率最低, C 组总有效率最高, 差异有统计学意义(P < 0.05), 见表 4。

表 1 3 组年龄 ≥65 岁的抑郁症患者治疗前一般临床资料对比

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别(例)		BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	天冬氨酸氨基转移酶 ($\bar{x} \pm s$, U/L)	丙氨酸氨基转移酶 ($\bar{x} \pm s$, U/L)	肌酐清除率 ($\bar{x} \pm s$, mL/min)
			男	女						
A 组	13	77.92 ± 7.59	8	5	23.30 ± 2.67	140.23 ± 10.62	65.46 ± 5.44	27.76 ± 10.42	27.35 ± 8.95	75.16 ± 19.25
B 组	148	75.68 ± 7.88	82	66	23.25 ± 2.23	137.92 ± 10.52	66.79 ± 6.08	26.49 ± 10.25	24.49 ± 8.58	74.15 ± 22.14
C 组	39	73.62 ± 7.21	22	17	22.95 ± 2.53	138.64 ± 10.44	65.43 ± 6.12	25.82 ± 10.23	24.78 ± 8.57	78.43 ± 24.20
F 或χ ² 值		1.827	0.186		0.277	0.330	0.987	0.182	0.688	0.565
P 值		0.164	0.911		0.758	0.719	0.374	0.834	0.504	0.570

注: BMI 为体重指数; 1 mmHg = 0.133 kPa。

表 2 治疗 12 周后 3 组患者氟西汀及其代谢产物去甲氟西汀浓度比值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	氟西汀浓度(μg/L)	去甲氟西汀浓度(μg/L)	氟西汀/去甲氟西汀浓度比值
A 组	13	303.35 ± 27.71	693.68 ± 33.13	0.438 ± 0.037
B 组	148	496.59 ± 11.76	629.73 ± 22.65	0.790 ± 0.033 ^a
C 组	39	544.27 ± 28.11	596.16 ± 38.99	0.920 ± 0.120 ^{ab}
F 值		946.094	64.581	311.313
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与 A 组比较, ^aP < 0.05; 与 B 组比较, ^bP < 0.05。

表 3 3 组患者用药前后 HAMD 测试分数比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前 HAMD 分数	治疗后 HAMD 分数	治疗前后 HAMD 分数下降
A 组	13	16.38 ± 6.12	13.08 ± 5.11	3.31 ± 1.38
B 组	148	19.11 ± 5.91	10.88 ± 3.64 ^a	8.23 ± 4.96 ^a
C 组	39	18.36 ± 6.29	7.74 ± 2.21 ^{ab}	10.62 ± 5.42 ^{ab}
F 值		1.355	16.183	11.046
P 值		0.260	<0.001	<0.001

注: HAMD 为汉密尔顿抑郁量表; 与 A 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 B 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

表 4 3 组患者临床治疗效果比较

组别	例数	痊愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
A 组	13	0	0	5	8	38.46
B 组	148	6	53	46	43	70.95 ^a
C 组	39	4	18	12	5	87.18 ^{ab}

注: 与 A 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 B 组比较, ^b $P > 0.05$; 3 组总有效率比较, $\chi^2 = 11.792, P = 0.003$ 。

2.4 药物不良反应发生情况 以 TESS 得分 ≥ 2 分 (TESS 定义为轻度以上) 视为不良反应。3 组患者治疗 12 周后不良反应发生率分别为 A 组 15.38%, B 组 18.24%, C 组 41.02%, A 组不良反应发生率与 B 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 都明显低于 C 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

3 讨论

CYP2D6 代谢酶是细胞色素氧化酶 P450 家族中的重要成员, 其编码基因含有 9 个外显子和 8 个内含子^[5-10], 参与 20% ~ 30% 临床常用药的代谢, 包括抗抑郁、焦虑和强迫障碍等抗精神类药物。

氟西汀主要经肝脏 CYP2D6 代谢为去甲氟西汀, 经 CYP2C9 或 CYP3A4 代谢为 S-去甲氟西汀和 R-去甲氟西汀, 氟西汀与 S-去甲氟西汀的比值与 CYP2D6 的活性呈负相关^[11], 其代谢受 CYP2D6 基

因多态性的影响。

老年患者对药物敏感性和药物不良反应发生率均较一般成年人高, 明确老年患者不同 CYP2D6 基因表型, 针对不同基因表型患者的个体差异选择药物及调整药物剂量, 避免严重不良反应尤为重要。本研究中入选的老年患者 CYP2D6 基因分型比例为 UM 型 6.5%, EM 型 74.0%, IM 型 17.0%, PM 型 2.5%, 分布情况与亚洲人群基因型分布情况大致相符。3 组患者治疗后氟西汀与去甲氟西汀浓度比值, A 组最低, C 组最高, 符合各基因型的代谢特点。可见, 老年患者对氟西汀的代谢个体差异与 CYP2D6 基因代谢型密切相关。

本研究 3 组患者用药 12 周后 HAMD 评分及 TESS 分差异与患者 CYP2D6 基因代谢型及患者血药浓度情况基本相符。B 组患者用药后氟西汀与去甲氟西汀浓度比值为 0.790 ± 0.033 , 用药后 HAMD 评分下降 (8.23 ± 4.96) 分, 临床治疗总有效率为 70.95%, 不良反应发生率为 18.24%, CYP2D6 的基因型正常代谢型老年患者应用小剂量氟西汀治疗抑郁症效果较好, 安全性较高。相对于 B 组患者, A 组药物代谢率高, 血药浓度更低, 治疗效果较 B 组和 C 组差, 不良反应发生率与 B 组无明显差别, 此类患者应用氟西汀时可考虑适当增加氟西汀的用量, 更换或联合应用其他不经 CYP2D6 代谢酶代谢的抗抑郁药物, 治疗效果可能会更好。相对于 B 组患者, C 组药物代谢率更低, 服药后血药浓度更高, 疗效较 B 组和 A 组好, 但不良反应发生率较 B 组和 A 组更高。此类患者应用氟西汀时可考虑适当减少氟西汀用量, 或更换其他不经 CYP2D6 代谢酶代谢的抗抑郁药物, 以减少老年患者用药不良反应发生率, 避免造成严重后果。由此可见, 用药前明确患者基因代谢型对患者的药物选择和药物剂量调整具有一定指导意义。

表 5 3 组患者用药后药物不良反应发生情况

组别	例数	焦虑 (例)	失 (例)	嗜睡 (例)	口干 (例)	便秘 (例)	出汗 (例)	恶心/呕吐 (例)	腹泻 (例)	心动过缓 (例)	头痛 (例)	总不良反应 (例)	总不良反应 发生率 (%)
A 组	13	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2	15.38
B 组	148	3	3	5	4	2	4	1	2	0	3	27	18.24 ^b
C 组	39	2	2	3	2	2	2	0	1	1	1	16	41.02 ^{ac}

注: 与 A 组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P > 0.05$; 与 B 组比较, ^c $P < 0.05$; 3 组总不良反应发生率比较, $\chi^2 = 152.832, P < 0.001$ 。

氟西汀的严重心血管不良反应主要表现为心律失常、尖端扭转型室性心动过速和 Q-T 延长综合征等。老年人其他常见不良反应主要包括肝功能异常、皮疹、头晕、头痛、腹痛、腹泻等^[12]。而这些不良反应的产生均与血药浓度相关。本研究入选人群均为 65 岁以上老年患者,口服氟西汀剂量为 20 mg, 1 次/d,用量较小,3 组患者均未出现严重不良反应。可见小剂量氟西汀在老年人群中的临床应用安全性是较好的。研究观察的时间为 12 周,更长期应用氟西汀的安全性仍有待于进一步延长观察时间,扩大样本数量后进一步研究。

综上所述,CYP2D6 等位基因代谢型对于老年患者应用氟西汀的血药浓度有一定的影响,CYP2D6 基因正常代谢型老年患者应用氟西汀疗效较好,且不良反应较少,适合应用小剂量氟西汀治疗。CYP2D6 基因超强代谢型老年患者应用小剂量氟西汀的疗效相比正常代谢型患者差,治疗过程中可考虑适当增加氟西汀的剂量,也可考虑联合应用或改用其他类的抗抑郁药物治疗。CYP2D6 基因中间代谢型和弱代谢型老年患者应用小剂量氟西汀治疗的不良反应发生率相比正常代谢型患者高,治疗中可考虑适当减少药物剂量,或改用其他不经 CYP2D6 代谢酶代谢的抗抑郁药物治疗,以减少不良反应发生,避免引起严重的不良反应。

参 考 文 献

- [1] HERTZ D L, SNAVELY A C, MCLEOD H L, et al. In vivo assessment of the metabolic activity of CYP2D6 diplotypes and alleles [J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 80(5):1122-1130.
- [2] HICKS J K, BISHOP J R, SANGKUHL K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors [J]. Clin Pharmacol Ther, 2015, 98(2):

127-134.

- [3] NOTSU Y, SHIMIZU M, SASAKI T, et al. Simple pharmacokinetic models accounting for drug monitoring results of atomoxetine and its 4-hydroxylated metabolites in Japanese pediatric patients genotyped for cytochrome P450 2D6 [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2020, 35(2):191-200.
- [4] HICKS J K, BISHOP J R, SANGKUHL K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors [J]. Clin Pharmacol Ther, 2015, 98(2):127-134.
- [5] DEMARCO M, CHEUNG L C, KINNEY W K, et al. Low risk of cervical cancer/precancer among most women under surveillance postcolposcopy [J]. Low Genit Tract Dis, 2018, 2(2):97-103.
- [6] WANG D, PAPP A C, SUN X, et al. Functional characterization of CYP2D6 enhancer polymorphisms [J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(6):1556-1562.
- [7] NOFZIGER J L, PAXOS C, EMSHOFF J, et al. Evaluation of dextromethorphan with select antidepressant therapy for the treatment of depression in the acute care psychiatric setting [J]. Ment Health Clin, 2019, 9(2):76-81.
- [8] BAHAR M A, KAMP J, BORGSTEEDE S D, et al. The impact of CYP2D6 mediated drug-drug interaction: a systematic review on a combination of metoprolol and paroxetine/fluoxetine [J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(12):2704-2715.
- [9] 曾雷, 元静, 康传媛, 等. CYP2D6 基因多态性与利培酮治疗精神分裂症疗效的关联研究 [J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(2):139-145.
- [10] WANG Z H, ZHAN Y Y, LI Y X, et al. Effects of 24 CYP2D6 variants found in the Chinese population on the metabolism of risperidone [J]. Pharmacology, 2015, 96(5/6):290-295.
- [11] BAHAR M A, WANG Y, BOS J H J, et al. Discontinuation and dose adjustment of metoprolol after metoprolol-paroxetine/fluoxetine co-prescription in Dutch elderly [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2018, 27(6):621-629.
- [12] 何挺, 谢琛红. 氟西汀治疗老年癫痫伴轻中度抑郁患者的效果 [J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(6):745-748.

(收稿日期:2022-01-10)

《中国临床保健杂志》第二十届编辑委员会通信编委名单

(以姓氏笔画为序)

王 飞 王 炜 王 彬 王长远 王莉莉 王曙霞 尹 明 吕继辉 朱鸣雷 刘卫勇 苏 浩
苏增锋 李 旭 李小明 李长青 李春辉 李雅丽 杨志平 邱 蕾 邹 晓 陆守荣 陈 莉
陈剑华 陈洁霞 范晓云 林 沁 林 垚 欧阳晓俊 郑 智 郑霄云 侯 莉 袁喜红
徐仲卿 徐媛媛 黄 涛 梁 波 葛余浩 赖 蓓 蔡文玮 谭清武 戴维德