

抑郁症性别差异的生物学机制研究进展

储琳娜, 贾艳滨

暨南大学附属第一医院精神医学科, 广东 广州

收稿日期: 2025年12月29日; 录用日期: 2026年1月22日; 发布日期: 2026年1月30日

摘 要

抑郁症是一种以情绪低落为主要临床特征的精神疾病, 具有高发病率、高自杀率和高致残率的临床特点。抑郁症的患病率、症状表现和治疗反应存在着显著的性别差异, 因此揭示其中的生理病理机制对于抑郁症的预防和治疗意义重大。本文从遗传、性激素和脑神经环路等角度综述了抑郁症在发病、治疗及预后中性别差异的生物学机制, 并加以探讨。

关键词

抑郁障碍, 性别差异, 遗传, 性激素, 脑神经环路

Research Progress on the Biological Mechanisms of Gender Differences in Depression

Linna Chu, Yanbin Jia

Department of Psychiatry, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: December 29, 2025; accepted: January 22, 2026; published: January 30, 2026

Abstract

Major depressive disorder (MDD) is a group of mental diseases with low mood as the main clinical feature, which is characterized by high morbidity, high suicide rate, and high disability rate. There are marked sex differences in the prevalence, symptom manifestations and treatment response for major depression, and it is of great significance to reveal the mechanism of gender differences in MDD. This review aims to summarize the neurobiological mechanism of gender difference in MDD from the aspects of genetics, sex hormones and brain neural circuits, so as to provide ideas for the pathogenesis and treatment of MDD.

文章引用: 储琳娜, 贾艳滨. 抑郁症性别差异的生物学机制研究进展[J]. 国际神经精神科学杂志, 2026, 15(1): 1-9.
DOI: 10.12677/ijpn.2026.151001

Keywords

Major Depressive Disorder, Sex Difference, Genetics, Sex Hormones, Brain Neural Circuit

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

抑郁症(Major depressive disorder, MDD)是一种常见的精神障碍, 其显著特征是长时间的情绪低落和兴趣动力下降。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估计, 全世界约有 2.8 亿人患有 MDD, 占全球总人口的 3.8%, 是世界范围内精神障碍高发病率和致残率的主要原因之一[1]。预计到 2030 年, MDD 将成为全球主要的疾病负担之一[2]。性别差异是 MDD 的突出特点之一, 这种差异既源于生物学意义上的“性别”(Sex), 也与社会文化构建的“性别”(Gender)密切相关。性别(Gender)因素如社会角色、文化期待、心理压力等, 在抑郁症的发病机制、临床表现及就医行为中扮演重要角色。而本文聚焦于生物学层面的“性别”(Sex)差异, 即由遗传、激素及神经生理等基础机制所驱动的差异。在一项大规模流行病学研究中, 女性一生中 MDD 的患病率是男性的 1.95 倍[3]。且与男性相比, 女性 MDD 患者发病年龄较早, 常与焦虑症共病, 伴有更多的躯体症状[4], 生活质量较低。性别也会影响 MDD 药物治疗的效果, 既往研究表明, 女性对 5-羟色胺选择性再摄取抑制剂(Serotonin selective reuptake inhibitors, SSRIs)有更好的治疗反应, 而男性对三环类抗抑郁药有更积极的治疗效果[5]。因此, MDD 的发病和治疗都存在突出的性别异质性, 揭示 MDD 性别差异发生机制意义重大。下面本综述将从遗传、生殖激素及脑神经环路等方面梳理和总结 MDD 在生物学性别差异的神经生物学机制。

2. 遗传

MDD 为多基因遗传疾病, 双胞胎研究估计 MDD 的遗传率约为 31%~42% [6]。Kendler 的两项研究发现女性的遗传风险明显高于男性, 这种差异可能是导致女性抑郁症患病率更高的原因[7][8]。虽然 MDD 的遗传会因性别而异, 但是导致 MDD 性别差异的遗传机制在很大程度上仍然未知, 下文将基于来自候选基因(Candidate gene association studies, CGAS)和全基因组关联分析(Genome-wide associations studies, GWAS)及全外显子测序的结果来梳理和探讨遗传因素在 MDD 性别差异中的作用机制。

2.1. 候选基因关联研究

CGAS 是将人类基因变异与其产生的表型联系起来最常见的研究方法[9]。目前, 大多数候选基因关联研究都考察了 5-羟色胺(Serotonin transporter, 5-HT)和多巴胺(Dopamine, DA)系统基因与 MDD 关联的位点。5-羟色胺转运体基因多态性区域(Serotonin transporter gene linked polymorphic region, 5-HTTLPR)是位于染色体 17q11 上的 5-HT 转运体(Serotonin transporter, 5-HTT)基因启动子激活区域, 具有长、短等位基因变异的多态性, 短等位基因变异降低 5-HTT 基因启动子的转录效率, 从而降低 5-HTT 的功能。Spinelli 等人通过恒河猴动物研究发现携带 5-HTTLPR 短等位基因的雌性动物个体更容易受到慢性压力源的影响, 在面对反复母体分离的行为时, 雄性婴儿恒河猴随着母体反复分离增加运动水平, 而雌性则表现出自我导向行为频率的增加[10], 这种雌性更多自我导向行为的发现与人类研究显示女性患抑郁症的风险

增加是一致的。此外, 多项针对不同国家青少年的研究一致表明, 5-HTTLPR 短等位基因与女性对环境压力源的抑郁症状发展有关, 而与男性无关[11][12]。这表明遗传因素可能对不同性别对压力的反应产生不同甚至是相反的影响, 女性通常比男性对压力所致的抑郁效应具有更大的易感性。在一项关于 5-HTTLPR 和下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴调节之间关系的研究中证实了这种效应。研究发现, 5-HTTLPR 短等位基因纯合子基因型与女性皮质醇觉醒反应的增加有关。但在男性中, 5-HTTLPR 长等位基因纯合子基因型的受试者表现出增强的觉醒反应, 而短等位基因纯合子受试者的觉醒反应最低[13], 提示 5-HTTLPR 可能通过参与调节神经内分泌应激系统从而导致 MDD 中的性别差异。

DA 是一种儿茶酚胺神经递质, 调节大脑情绪并参与奖赏和激励回路[14]。多巴胺受体(Dopamine receptor, DR)分为两组: 主要与刺激性 G 蛋白 Gs 偶联的 D1 类受体, 包括 D1R 和 D5R [15]; 主要与抑制性 G 蛋白 Gi/o 偶联的 D2 类受体, 包括 D2R、D3R 和 D4R [16]。在五种多巴胺受体中, D1R 和 D2R 是中枢神经系统中最丰富的受体[17], 尤其在基底神经节和前额叶皮质。D1R 和 D2R 可以形成异聚复合物 D1R-D2R, 近年来, 越来越多的证据表明 D1R-D2R 异聚体与 MDD 有关。Lin Pei 等人在一项对死后 MDD 患者纹状体组织中的进行蛋白质免疫共沉淀的对照研究发现 MDD 组的 D1R-D2R 水平显著升高, 并识别出一种可破坏 D1-D2 受体相互作用的干扰肽 Tat-D2LIL3-29-2, 使用干扰肽阻断多巴胺 D1-D2 受体异二聚体, 可显著减少大鼠强迫游泳试验中的不动时间, 并减少大鼠在习得性无助试验中的逃逸失败[18]。另一项针对大鼠的免疫共沉淀研究报告雌性大鼠体内 D1R-D2R 异聚体的密度以及表达该异聚体的神经元数量较高, 且雌性大鼠对与强迫游泳试验中评估的 D1R-D2R 异聚体基础活性相关的促抑郁样作用表现出更大的易感性, 这种行为可被 D1R-D2R 异聚体的选择性破坏肽 TAT-D1 逆转[19]。这意味着 D1R-D2R 异聚体在 MDD 的病理学中起着重要作用, 干扰 D1R-D2R 异聚体并具有抗抑郁样作用的干扰肽可能为治疗 MDD 提供新的治疗策略, 特别是解决女性 MDD 的高发病率。

MDD 与不同类型的 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric acid, GABA)能缺陷之间存在关联, 在 MDD 患者中, 背外侧前额叶皮层(Dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC)中大多数谷氨酸能基因的表达式水平较高, γ -氨基丁酸浓度较低, 且这种差异在女性患者中更为明显[20][21], 导致这种显著度差异的潜在机制尚未明确, 但这些发现强调了靶向谷氨酸能和 GABA 能系统的新型抗抑郁治疗方案的重要性。

随着基因检测技术的发展, MDD 的候选基因关联分析取得了较大进展, 丰富了经典神经递质异常传递假说, 还探索了一些新型易感基因, 但聚焦于 MDD 遗传性别差异机制的研究仍为少数, 未来应继续鼓励按性别分层处理数据的做法, 进一步揭示 MDD 性别差异性的遗传基础, 优化基于性别的 MDD 精准治疗。

2.2. 全基因组关联研究

除了 CGAS 外, GWAS 是分子遗传学领域的另一种研究策略, 旨在通过测试基因组中成千上万的遗传变异, 以找到与特定性状或疾病有统计关联的变异。尽管现有的 GWAS 陆续发现了一系列 MDD 关联基因, 但只有少数研究按性别分层。Hall 等人对英格兰家庭健康研究队列和英国数据库性别分层 MDD 的全基因组进行荟萃分析, 发现染色体 3p22.3 上的一个基因组区域软骨关联蛋白(Recombinant Cartilage Associated Protein, CRTAP)、 β -半乳糖苷酶-1 (Beta-galactosidase-1, GLB1)和 TMPPE 与男性 MDD 显著相关, 与女性 MDD 无相关性[22]。一项基于西班牙和拉丁美洲社区的前瞻性研究追踪了 16,415 名成年人, 通过性别分层分析确定了 7 个与 MDD 发病风险相关且具有性别特异性的遗传变异, 其中 rs72662446 与女性 MDD 有关, 而男性与 rs111365740、rs9709324、rs113403132、rs6993028、rs144850488、rs17800303 [23]。最近的基于荷兰抑郁和焦虑研究和双胞胎登记注册人口 MDD 性别差异的大型 GWAS 鉴定了 40 个

男性特异性 MDD 相关单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)和 56 个女性特异性 MDD 相关 SNPs [24]。值得注意的是, 这些 SNPs 在性别分层中可以观察到与 MDD 的关联, 在 MDD 整体样本中并无全基因组显著性。

识别与 MDD 相关的准确性别依赖性位点和了解 MDD 性别依赖性遗传途径可能促进新型和更有效的药物治疗以及其他针对性别个性化干预措施的发展, 要实现这一目标, 未来需要在更多样化的人群样本中用改进的统计方法进行进一步分析。

2.3. 全外显子测序

外显子是人类基因组的蛋白编码区域, 全外显子测序靶向基因组上的所有外显子, 虽然外显子区域仅占全基因组 2%左右, 却包含了 85%的致病变异, 相比 GWAS 更为经济高效。KANG 等人对 1000 名 MDD 患者样本进行对全外显子组测序, 通过定性分析确定了五个可能与女性 MDD 风险增加相关的遗传标记, 包括定位在染色体 19p13.2 的三个基因突变序列: 磷酸二酯酶 4A (Phosphodiesterase 4A, PDE4A)中的 rs201432982、FDX1L 中的 rs62640397 和 rs79442975 和定位在染色体 17p25.1 的两个突变序列: 肌球蛋白XVB (Myosin XVB, MYO15B)内的 rs820182 和 rs820148, 定量分析表明男性的蛋白质截断和有害变异的遗传负荷也高于女性[25]。这些发现为女性在 MDD 遗传中的优势地位提供了理论基础。

3. 性腺激素

流行病学调查发现男女 MDD 患者发病率的差异在青春期才开始出现[26], 女性抑郁症的两个发病高峰分别与月经初潮和更年期的预期年龄相对应[27]。这提示 MDD 男女发病率的差异可能与性激素的分泌有关。雌激素具有广泛而重要的生理作用其受体分布于受体分布于阴道、子宫、皮肤、骨骼和大脑等。研究表明, 更大水平、更广泛的雌二醇波动可以使女性抑郁症状发展风险增加[28], 因为雌激素与大脑内雌激素受体的结合会使女性更容易受到压力的影响[29]。女性的生理特点及生命周期决定了其相对于男性会经历更大的雌二醇波动期, 低雌二醇期则可能代表了易患 MDD 的女性抑郁发作的窗口期[30]。在动物研究中, 周期的低雌激素时期啮齿动物会表现出更严重的抑郁样行为, 卵巢切除术导致其绝望感增强, 在啮齿动物中使用雌二醇可通过增强单胺的释放降低此症状[31]。男性的临床和临床前研究表明, 睾酮可有效降低男性罹患 MDD 的风险, 这些有益作用可能源于睾酮的组织 and 激活作用。与睾酮水平正常的男性相比, 性腺功能减退的男性焦虑症和 MDD 的患病率明显更高[32]。同样, 接受雄激素消耗药物治疗前列腺癌的男性与不接受激素消耗治疗的男性患焦虑症或 MDD 的可能性更大[33]。总的来说, 虽然女性睾酮治疗的临床研究比较有限, 但也有一些证据支持睾酮在女性 MDD 中的抗抑郁作用。与安慰剂治疗的受试者相比, 对难治性 MDD (Treatment-resistant depression, TRD)女性给予低剂量睾酮可显著提高抑郁症的评级[34]。此外, 与安慰剂治疗的个体相比, 在经历与年龄相关的雄激素下降的女性中应用睾酮可显著改善情绪和心理健康[35]。

上述结果表明了性激素在 MDD 中所起的重要作用, 临床上可通过对两者关系进行更多研究, 以期对不同性别 MDD 的诊疗思路提供新的理论基础。

4. HPA 轴

越来越多的研究表明, 压力生活事件, 特别是人际关系事件与抑郁症之间的联系在女性中比在男性中更强[36], HPA 轴激活程度的差异可能是这一现象背后的重要生物机制。在特里尔社会压力测试(Trier Social Stress Test, TSST)中, 男性促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH)和皮质醇的刺激高于女性[37], 即使在生殖激素没有差异的情况下, 促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin Releasing Hormone, CRH)和运动刺激的男性 ACTH 和皮质醇也高于女性。早期创伤与女性基底 ACTH 呈正相关,

与男性呈负相关, 而严重创伤与男性 ACTH 对 CRH 的反应呈正相关, 但与女性无关[38]。糖皮质激素受体(Glucocorticoid receptor, GRs)和盐皮质激素受体(Mineralocorticoid Receptor, MRs)是应激期间 HPA 轴的靶受体[39]。GR 和 MR 对皮质醇具有不同的亲和力和结合活性, 在临床和动物研究中, 两种受体对皮质醇表现出不同的反应, 并且在 HPA 轴的应激期间在功能上相互作用[40]。GR 和 MR 对男性和女性的情绪控制和相关行为具有不同的影响, 并决定了对应激相关精神障碍的易感性[41]。在暴露于早期生活应激的雌性小鼠中, HPA 轴的反应性降低, MR 表达降低进一步加剧而雄性小鼠的 HPA 反应性增加, MR 上调升高[42]。

社会心理因素与 HPA 轴等生物学机制之间存在密切交互。性别角色、社会期望、人际压力及早期逆境等社会心理因素, 可调节个体对压力的感知与评价, 进而影响 HPA 轴的激活模式与恢复过程。女性在传统性别角色中常承担更多情感劳动与人际压力, 可能增强其对人际压力源的敏感性, 进而与 HPA 轴反应性下降及 MR 表达下调等生物学改变相互叠加, 增加抑郁易感性[43]。此外, 社会支持、积极的性别认同及适应性应对策略可能缓冲 HPA 轴过度激活, 减轻抑郁风险未来研究需进一步整合社会心理与生物学多层次数据, 阐明生物学性别和社会性别在 MDD 发病中的动态交互机制。

总体来说, 雄性小鼠在抑郁症中表现出 HPA 活性增加和 MR 表达上调, 而雌性小鼠表现出 HPA 活性和 MR 表达降低。GRs 和 MRs 可以作为经典的类固醇受体甚至非甾体 GRs 靶向分子成为新的药物靶点, 这将有助于满足当今社会对治疗压力相关精神障碍的新临床方法的日益增长的需求。

5. 脑结构与脑功能

现代影像技术的发展和应用于 MDD 的研究提供了新方法, 可以帮助我们更好地了解 MDD 的潜在机制, 不同性别的 MDD 患者存在脑区结构和功能的差异。一项研究通过基于体素形态学分析(voxel-based morphometry, VBM)发现男性 MDD 患者左侧前额叶腹内侧皮质体积减小, 而女性患者则出现左侧前额叶背内侧皮质体积减小, 并推测左侧前额叶背内侧皮质体积减小为女性发生 MDD 的易感机制[44]。Kong L 等人通过 VBM 观察到在 MDD 患者皮质-边缘-纹状体系统也存在与性别相关的异常模式, 女性患者主要表现为前额叶-边缘环路异常, 而男性患者则主要为前额叶-纹状体环路异常[45]。Ancelin 等人发现, 男性 MDD 患者的灰质体积较小, 女性患者拥有更大的前扣带回皮层, 男性患者的前扣带回皮层体积则小于健康对照者[46]。且男性首发患者会出现双侧海马体积的不对称, 左侧海马体积相对较小[47], 而女性则表现为更小的总脑容量[48]。除了这些脑区结构的差异, MDD 患者的脑功能连接也存在明显的性别差异。与 TRD 男性相比, 女性 TRD 患者在胼胝体下扣带回、腹侧尾状核、伏隔核、丘脑下脚和左外侧束等不同区域具有较高程度的功能连通性[49]。与健康对照者相比, 男性 TRD 膝下前扣带回的连通性升高, 前脑岛、颞叶段和外侧前额叶皮层的连通性降低, 而在女性中则没有观察到显著的差异[50]。

MDD 的脑影像学提示 MDD 患者的皮层厚度及脑区功能连接存在性别差异, 脑结构与功能的差异可能介导其临床表现的性别差异, 这些发现将有助于探索 MDD 患者临床特征的性别特异性神经解剖学机制, 有望成为该疾病的个性化治疗的潜在靶点。

6. 总结与展望

研究表明, 无论是发病率、症状特点还是对药物的反应, 性别差异在 MDD 中都很突出。目前关于 MDD 的生物学机制研究较多, 各种研究方法层出不穷, 其中性别差异导致的 MDD 个体表现差异非常重要, 既有遗传及神经生理基础, 也有内分泌差异机制(机制对比整合见表 1)。性别差异对于优化 MDD 跨性别治疗至关重要, 目前 MDD 性别差异的神经生物学机制的研究尤其是对女性患者的研究较少且尚有一定的争论性, 在未来应当进行多层面和多学科的研究来揭示 MDD 性别差异机制, 以期优化 MDD 的个体化治疗。

Table 1. Sex differences in the biological mechanisms of MDD: A summary
表 1. MDD 性别差异的生物学机制对比

机制分类	男性相关发现	女性相关发现
遗传 (候选基因、GWAS、全外显子测序)	5-HTTLPR 长等位基因可能与皮质醇觉醒反应增强相关[13]。 GWAS 发现某些位点(如染色体 3p22.3 区域)与男性 MDD 显著相关[22]。 全外显子测序提示男性蛋白质截断/有害变异遗传负荷可能更高[25]。	5-HTTLPR 短等位基因与环境压力交互作用增加抑郁风险[11] [12], 且与皮质醇觉醒反应增强相关[13]。 D1R-D2R 异聚体密度更高, 与抑郁样行为易感性增加相关[19]。 -GWAS 发现女性特异性 SNPs 位点(如 rs72662446) [23] [24]。 背外侧前额叶皮层 GABA 浓度降低更明显 [20] [21]。
性激素 (雌激素、睾酮)	睾酮水平降低(性腺功能减退)与 MDD 风险增加相关[32]。 雄激素剥夺治疗(如前列腺癌)增加抑郁风险[33]。	雌激素波动(尤其是低雌二醇期)与抑郁风险增加相关[28]-[30]。 卵巢切除术增加抑郁样行为, 雌二醇可逆转 [31]。 低剂量睾酮对难治性 MDD 女性可能有抗抑郁作用[34] [35]。
HPA 轴 (应激反应、受体表达)	TSST 中 ACTH 与皮质醇反应更高[37]。 严重创伤与 ACTH 对 CRH 的反应呈正相关[38]。 早期应激后 HPA 反应性增加, MR 表达上调(小鼠模型) [42]。	对人际压力源更敏感, HPA 轴反应性可能下降[36]-[42]。 早期创伤与基础 ACTH 呈正相关[38]。 社会心理因素(如情感劳动、人际压力)可增强对 HPA 轴的影响[43]。 早期应激后 HPA 反应性降低, MR 表达下调(小鼠模型) [42]。
脑结构与功能 (结构影像、功能连接)	左侧前额叶腹内侧皮质体积减小[44]。 前额叶 - 纹状体环路异常为主[45]。 前扣带回皮层体积较小[46]。 双侧海马体积不对称(左侧较小) [47]。 TRD 患者膝下前扣带回功能连接升高, 前脑岛等区域连接降低[50]。	左侧前额叶背内侧皮质体积减小, 可能是易感机制[44]。 前额叶 - 边缘环路异常为主[45]。 前扣带回皮层体积相对较大[46]。 总脑容量较小[48]。 TRD 患者在胼胝体下扣带回、伏隔核等区域功能连接更高[49]。

利益冲突

所有作者声明无利益冲突

参考文献

- [1] Shorey, S., Ng, E.D. and Wong, C.H.J. (2022) Global Prevalence of Depression and Elevated Depressive Symptoms among Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Clinical Psychology*, **61**, 287-305. <https://doi.org/10.1111/bjc.12333>
- [2] Estrela, M., Herdeiro, M.T., Ferreira, P.L. and Roque, F. (2020) The Use of Antidepressants, Anxiolytics, Sedatives and Hypnotics in Europe: Focusing on Mental Health Care in Portugal and Prescribing in Older Patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article 8612. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228612>
- [3] Salk, R.H., Hyde, J.S. and Abramson, L.Y. (2017) Gender Differences in Depression in Representative National Samples: Meta-Analyses of Diagnoses and Symptoms. *Psychological Bulletin*, **143**, 783-822. <https://doi.org/10.1037/bul0000102>
- [4] Sramek, J.J., Murphy, M.F. and Cutler, N.R. (2016) Sex Differences in the Psychopharmacological Treatment of Depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **18**, 447-457. <https://doi.org/10.31887/dcns.2016.18.4/ncutler>

- [5] Kornstein, S.G., Schatzberg, A.F., Thase, M.E., Yonkers, K.A., McCullough, J.P., Keitner, G.I., *et al.* (2000) Gender Differences in Treatment Response to Sertraline versus Imipramine in Chronic Depression. *American Journal of Psychiatry*, **157**, 1445-1452. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1445>
- [6] Sullivan, P.F., Neale, M.C. and Kendler, K.S. (2000) Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, **157**, 1552-1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
- [7] Kendler, K.S., Gatz, M., Gardner, C.O. and Pedersen, N.L. (2006) A Swedish National Twin Study of Lifetime Major Depression. *American Journal of Psychiatry*, **163**, 109-114. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.109>
- [8] Kendler, K.S., Gardner, C.O., Neale, M.C. and Prescott, C.A. (2001) Genetic Risk Factors for Major Depression in Men and Women: Similar or Different Heritabilities and Same or Partly Distinct Genes? *Psychological Medicine*, **31**, 605-616. <https://doi.org/10.1017/s0033291701003907>
- [9] Singer, J.B. (2009) Candidate Gene Association Analysis. In: DiPetrillo, K., Ed., *Methods in Molecular Biology*, Humana Press, 223-230. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-247-6_13
- [10] Spinelli, S., Schwandt, M.L., Lindell, S.G., Heilig, M., Suomi, S.J., Higley, J.D., *et al.* (2012) The Serotonin Transporter Gene Linked Polymorphic Region Is Associated with the Behavioral Response to Repeated Stress Exposure in Infant Rhesus Macaques. *Development and Psychopathology*, **24**, 157-165. <https://doi.org/10.1017/s0954579411000745>
- [11] Beaver, K.M., Vaughn, M.G., Wright, J.P. and DeLisi, M. (2012) An Interaction between Perceived Stress and 5HTTLPR Genotype in the Prediction of Stable Depressive Symptomatology. *American Journal of Orthopsychiatry*, **82**, 260-266. <https://doi.org/10.1111/j.1939-0025.2012.01148.x>
- [12] Sjöberg, R.L., Nilsson, K.W., Nordquist, N., Öhrvik, J., Leppert, J., Lindström, L., *et al.* (2006) Development of Depression: Sex and the Interaction between Environment and a Promoter Polymorphism of the Serotonin Transporter Gene. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, **9**, 443-449. <https://doi.org/10.1017/s1461145705005936>
- [13] Wüst, S., Kumsta, R., Treutlein, J., Frank, J., Entringer, S., Schulze, T.G., *et al.* (2009) Sex-Specific Association between the 5-HTT Gene-Linked Polymorphic Region and Basal Cortisol Secretion. *Psychoneuroendocrinology*, **34**, 972-982. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.01.011>
- [14] Sesack, S.R. and Grace, A.A. (2010) Cortico-Basal Ganglia Reward Network: Microcircuitry. *Neuropsychopharmacology*, **35**, 27-47. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.93>
- [15] Beninger, R.J. and Beninger, R. (1998) Dopamine D1-Like Receptors and Reward-Related Incentive Learning. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **22**, 335-345. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(97\)00019-5](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(97)00019-5)
- [16] Beaulieu, J. and Gainetdinov, R.R. (2011) The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacological Reviews*, **63**, 182-217. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>
- [17] Wang, M., Lee, F.J.S. and Liu, F. (2008) Dopamine Receptor Interacting Proteins (Drips) of Dopamine D1-Like Receptors in the Central Nervous System. *Molecules and Cells*, **25**, 149-157. [https://doi.org/10.1016/s1016-8478\(23\)17564-9](https://doi.org/10.1016/s1016-8478(23)17564-9)
- [18] Pei, L., Li, S., Wang, M., Diwan, M., Anisman, H., Fletcher, P.J., *et al.* (2010) Uncoupling the Dopamine D1-D2 Receptor Complex Exerts Antidepressant-Like Effects. *Nature Medicine*, **16**, 1393-1395. <https://doi.org/10.1038/nm.2263>
- [19] Hasbi, A., Nguyen, T., Rahal, H., Manduca, J.D., Miksys, S., Tyndale, R.F., *et al.* (2020) Sex Difference in Dopamine D1-D2 Receptor Complex Expression and Signaling Affects Depression- and Anxiety-Like Behaviors. *Biology of Sex Differences*, **11**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00285-9>
- [20] Gray, A.L., Hyde, T.M., Deep-Soboslay, A., Kleinman, J.E. and Sodhi, M.S. (2015) Sex Differences in Glutamate Receptor Gene Expression in Major Depression and Suicide. *Molecular Psychiatry*, **20**, 1057-1068. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.91>
- [21] Ritter, C., Buchmann, A., Müller, S.T., Volleberg, M., Haynes, M., Ghisleni, C., *et al.* (2022) Evaluation of Prefrontal Γ -Aminobutyric Acid and Glutamate Levels in Individuals with Major Depressive Disorder Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *JAMA Psychiatry*, **79**, 1209-1216. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3384>
- [22] Hall, L.S., Adams, M.J., Arnau-Soler, A., Clarke, T., Howard, D.M., Zeng, Y., *et al.* (2018) Genome-Wide Meta-Analyses of Stratified Depression in Generation Scotland and UK Biobank. *Translational Psychiatry*, **8**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0034-1>
- [23] Dunn, E.C., Sofer, T., Wang, M., Soare, T.W., Gallo, L.C., Gogarten, S.M., *et al.* (2018) Genome-Wide Association Study of Depressive Symptoms in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Journal of Psychiatric Research*, **99**, 167-176. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.12.010>
- [24] Aragam, N., Wang, K. and Pan, Y. (2011) Genome-wide Association Analysis of Gender Differences in Major Depressive Disorder in the Netherlands NESDA and NTR Population-Based Samples. *Journal of Affective Disorders*, **133**, 516-521. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.04.054>
- [25] Kang, H., Park, Y., Yoo, K., Kim, K., Kim, E., Kim, J., *et al.* (2020) Sex Differences in the Genetic Architecture of Depression. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 9927. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66672-9>

- [26] Grigoriadis, S. and Kennedy, S.H. (2002) Role of Estrogen in the Treatment of Depression. *American Journal of Therapeutics*, **9**, 503-509. <https://doi.org/10.1097/00045391-200211000-00008>
- [27] Parker, G. and Brotchie, H. (2010) Gender Differences in Depression. *International Review of Psychiatry*, **22**, 429-436. <https://doi.org/10.3109/09540261.2010.492391>
- [28] Newhouse, P. and Dumas, J. (2015) Estrogen-Cholinergic Interactions: Implications for Cognitive Aging. *Hormones and Behavior*, **74**, 173-185. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.022>
- [29] Parker, G.B. and Brotchie, H.L. (2004) From Diathesis to Dimorphism: The Biology of Gender Differences in Depression. *Journal of Nervous & Mental Disease*, **192**, 210-216. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000116464.60500.63>
- [30] Albert, K., Pruessner, J. and Newhouse, P. (2015) Estradiol Levels Modulate Brain Activity and Negative Responses to Psychosocial Stress across the Menstrual Cycle. *Psychoneuroendocrinology*, **59**, 14-24. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.04.022>
- [31] Rubinow, D.R., Johnson, S.L., Schmidt, P.J., Girdler, S. and Gaynes, B. (2015) Efficacy of Estradiol in Perimenopausal Depression: so Much Promise and So Few Answers. *Depression and Anxiety*, **32**, 539-549. <https://doi.org/10.1002/da.22391>
- [32] Zarrouf, F.A., Artz, S., Griffith, J., Sirbu, C. and Kommor, M. (2009) Testosterone and Depression: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Psychiatric Practice*, **15**, 289-305. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000358315.88931.fc>
- [33] Diblasio, C.J., Hammett, J., Malcolm, J.B., et al. (2008) Prevalence and Predictive Factors for the Development of de Novo Psychiatric Illness in Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *The Canadian Journal of Urology*, **15**, 4249-4256.
- [34] Miller, K.K., Perlis, R.H., Papakostas, G.I., Mischoulon, D., Iosifescu, D.V., Brick, D.J., et al. (2009) Low-Dose Transdermal Testosterone Augmentation Therapy Improves Depression Severity in Women. *CNS Spectrums*, **14**, 688-694. <https://doi.org/10.1017/s1092852900023944>
- [35] Goldstat, R., Briganti, E., Tran, J., Wolfe, R. and Davis, S.R. (2003) Transdermal Testosterone Therapy Improves Well-Being, Mood, and Sexual Function in Premenopausal Women. *Menopause*, **10**, 390-398. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000060256.03945.20>
- [36] Bouma, E.M.C., Ormel, J., Verhulst, F.C. and Oldehinkel, A.J. (2008) Stressful Life Events and Depressive Problems in Early Adolescent Boys and Girls: The Influence of Parental Depression, Temperament and Family Environment. *Journal of Affective Disorders*, **105**, 185-193. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.05.007>
- [37] Stephens, M.A.C., Mahon, P.B., McCaul, M.E. and Wand, G.S. (2016) Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Response to Acute Psychosocial Stress: Effects of Biological Sex and Circulating Sex Hormones. *Psychoneuroendocrinology*, **66**, 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.12.021>
- [38] DeSantis, S.M., Baker, N.L., Back, S.E., Spratt, E., Ciolino, J.D., Moran-Santa Maria, M., et al. (2011) Gender Differences in the Effect of Early Life Trauma on Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Functioning. *Depression and Anxiety*, **28**, 383-392. <https://doi.org/10.1002/da.20795>
- [39] Kumar, R. and Thompson, E.B. (2005) Gene Regulation by the Glucocorticoid Receptor: Structure: Function Relationship. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **94**, 383-394. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2004.12.046>
- [40] Trapp, T. and Holsboer, F. (1996) Heterodimerization between Mineralocorticoid and Glucocorticoid Receptors Increases the Functional Diversity of Corticosteroid Action. *Trends in Pharmacological Sciences*, **17**, 145-149. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(96\)81590-2](https://doi.org/10.1016/0165-6147(96)81590-2)
- [41] Medina, A., Seasholtz, A.F., Sharma, V., Burke, S., Bunney, W., Myers, R.M., et al. (2013) Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptor Expression in the Human Hippocampus in Major Depressive Disorder. *Journal of Psychiatric Research*, **47**, 307-314. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.11.002>
- [42] Bonapersona, V., Damsteegt, R., Adams, M.L., van Weert, L.T.C.M., Meijer, O.C., Joëls, M., et al. (2019) Sex-Dependent Modulation of Acute Stress Reactivity after Early Life Stress in Mice: Relevance of Mineralocorticoid Receptor Expression. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **13**, Article No. 181. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00181>
- [43] Heim, C., Newport, D.J., Mletzko, T., Miller, A.H. and Nemeroff, C.B. (2008) The Link between Childhood Trauma and Depression: Insights from HPA Axis Studies in Humans. *Psychoneuroendocrinology*, **33**, 693-710. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.03.008>
- [44] Yang, X., Peng, Z., Ma, X., Meng, Y., Li, M., Zhang, J., et al. (2017) Sex Differences in the Clinical Characteristics and Brain Gray Matter Volume Alterations in Unmedicated Patients with Major Depressive Disorder. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 2515. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02828-4>
- [45] Kong, L., Chen, K., Womer, F., Jiang, W., Luo, X., Driesen, N., et al. (2013) Sex Differences of Gray Matter Morphology in Cortico-Limbic-Striatal Neural System in Major Depressive Disorder. *Journal of Psychiatric Research*, **47**, 733-739. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.02.003>

-
- [46] Ancelin, M., Carrière, I., Artero, S., Maller, J., Meslin, C., Ritchie, K., *et al.* (2019) Lifetime Major Depression and Grey-Matter Volume. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, **44**, 45-53. <https://doi.org/10.1503/jpn.180026>
 - [47] Kronmüller, K., Schröder, J., Köhler, S., Götz, B., Victor, D., Unger, J., *et al.* (2009) Hippocampal Volume in First Episode and Recurrent Depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, **174**, 62-66. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2008.08.001>
 - [48] Furtado, C.P., Maller, J.J. and Fitzgerald, P.B. (2008) A Magnetic Resonance Imaging Study of the Entorhinal Cortex in Treatment-Resistant Depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, **163**, 133-142. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2007.11.005>
 - [49] Amiri, S., Arbabi, M., Kazemi, K., Parvaresh-Rizi, M. and Mirbagheri, M.M. (2021) Characterization of Brain Functional Connectivity in Treatment-Resistant Depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **111**, Article 110346. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110346>
 - [50] Talishinsky, A., Downar, J., Vértes, P.E., Seidlitz, J., Dunlop, K., Lynch, C.J., *et al.* (2022) Regional Gene Expression Signatures Are Associated with Sex-Specific Functional Connectivity Changes in Depression. *Nature Communications*, **13**, Article No. 5692. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32617-1>