·综 述·

抗抑郁症新药 γ- 氨基丁酸 A 型受体变构调节剂珠兰诺隆研究进展

张亚安，王钰坤，沈 薇
（东南大学成贤学院制药与化学工程学院，江苏南京 210088）

摘要：珠兰诺隆（zuranolone）是一种新型神经活性类固醇药物，通过对 γ- 氨基丁酸 A 型受体正向变构调节发挥作用，有望成为抑郁症（depression）新疗法。Ⅲ期临床研究显示，以一日 1 次口服、疗程 2 周的治疗方案，珠兰诺隆可快速改善抑郁症状，且总体耐受性良好。该文主要介绍珠兰诺隆的药理作用、药代动力学、安全性及临床研究进展。

关键词：抑郁症；γ- 氨基丁酸 A 型受体变构调节剂；珠兰诺隆
中图分类号：R971 ＋ .43；R749.4 ＋ 1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2023)09-0990-04
DOI：10.13683/j.wph.2023.09.016

Research progress on zuranolone, a new γ-aminobutyric acid type A receptor allosteric modulator for treatment of depression

ZHANG Yaan, WANG Yukun, SHEN Wei
(*Department of Pharmaceutical and Chemical Engineering, Southeast University Chengxian College, Nanjing 210088, Jiangsu Province, China*)

Abstract: Zuranolone is a new neuroactive steroid drug, which acts on the positive allosteric modulation of γ-aminobutyric acid type A receptor, and is expected to become a new treatment for depression. The results of phase Ⅲ clinical trials showed that zuranolone could rapidly improve depressive symptoms with the treatment of oral administration once a day for 2 weeks, and the overall tolerance was good. This article reviewed the pharmacological action, pharmacokinetics, safety and clinical research progress in zuranolone.

Key words: depression; γ-aminobutyric acid type A receptor allosteric modulator; zuranolone

作为一种常见精神障碍疾病，抑郁症（depression）已成为一种不可忽视的全球健康危机[1]。据统计，全球每年约有 5% 的成年人患抑郁症，且日趋严重，至今仍未得到有效解决[2]。现有的传统抑郁症治疗药物，如单胺氧化酶抑制剂、选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂、5- 羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂以及非典型抗抑郁药（antidepressant，ADT）疗效有限[3—4]，具有一定不良反应，且需数周方可完全显效[5—6]。神经活性类固醇是天然存在于神经组织中具有活性的类固醇，与抑郁症等精神疾病密切相关[7—8]，已被证明可通过包括 γ- 氨基丁酸 A 型（γ-aminobutyric acid type A，$GABA_A$）受体的正向变构调节在内的多种机制发挥作用，从而影响中枢神经系统功能，已成为近年来抑郁症治疗的新策略[9—10]。珠兰诺隆（zuranolone）是由 Sage Therapeutics 公司研发的神经活性类固醇 $GABA_A$ 受体正向变构调节剂，其是在产后抑郁症（postpartum depression，PPD）治疗药物布瑞诺龙（brexanolone）的结构上进行吡唑取代基修饰后获得，具有更好的药代动力学性质。布瑞诺龙需连续静脉给药 60 h 方可起效[11]，珠兰诺隆仅需口服 1 次即可维持 2 周疗

收稿日期：2022-10-25
作者简介：张亚安，副教授，研究方向：药物化学。
基金项目：江苏省高等学校大学生实践创新训练计划项目（SCX22052）；江苏省青蓝工程优秀青年骨干教师培养资助（2023）；江苏高校哲学社会科学研究一般项目（2023SJYB0659）；东南大学成贤学院国家级科研项目培育基金（2022NCF001）

效，起效快速，且总体耐受性良好[12]。目前，珠兰诺隆正处于重度抑郁症（major depressive disorder，MDD）和 PPD 的Ⅲ期临床研究阶段。该文对珠兰诺隆的药理作用、药代动力学、安全性及临床研究进展等进行介绍。

1 药理作用

神经活性类固醇是大脑中 $GABA_A$ 受体的内源性调节剂[9]。已有大量研究支持 $GABA_A$ 调节对改善多种情绪障碍有益，并在睡眠、记忆以及癫痫（epilepsy）、焦虑（anxiety）等多种生理、病理过程起关键作用[13]。作为一种合成神经活性类固醇，珠兰诺隆对突触和突触外 $GABA_A$ 受体均具有正向变构调节作用，即通过特异性结合受体非活性部位的变构区，引起受体蛋白的构象变化，增强受体功能，同时还可以通过增加 $GABA_A$ 受体的表达来增强 GABA 能信号传导[9—10]。研究显示，在异源表达细胞中，珠兰诺隆可增强 9 种人类重组受体亚型的 $GABA_A$ 受体电流[14]，包括突触（含 γ 亚基）和突触外（含 δ 亚基）构型的代表性受体亚型，并具有纳摩尔水平效力[9]。动物试验显示，给予 1 mg/kg 珠兰诺隆即可有效预防小鼠惊厥性癫痫发作，3 mg/kg 能增强大鼠脑电图 β 频段（13 Hz ～ 30 Hz）功率，进一步表明珠兰诺隆在体内具有调节中枢神经系统中 $GABA_A$ 受体的强大活性[14]。

2 药代动力学

珠兰诺隆具有良好的口服生物利用度（68%），珠兰诺隆对肝微粒体细胞色素（cytochrome，CY）P450 酶 6 种亚型（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 和 CYP2B6）的半数抑制浓度（IC_{50}）均＞ 30 μmol/L[9]。使用辛伐他汀（simvastatin）和安非他酮（bupropion）作为探针药物进行研究，结果显示，珠兰诺隆对 CYP3A4 和 CYP2B6 均无诱导作用[12]。表明代谢中产生药物间相互作用的可能性较低。在健康受试者中进行单次及多次给药剂量递增研究，结果进一步验证珠兰诺隆具有良好的口服药代动力学特征，吸收迅速，达峰时间平均约为 1 h，半衰期为 10 ～ 25 h，支持一日 1 次口服给药[15]。在多次给药剂量递增研究中，观察到与长半衰期一致的轻微药物蓄积，餐前餐后对药物时间 - 浓度曲线下面积均无影响，但进食受试者的药物峰浓度略有下降。

3 临床研究

3.1 MDD

一项双盲Ⅱ期临床研究（NCT03000530）纳入 89 例 MDD 患者，随机分为治疗组及安慰剂组，分别接受珠兰诺隆（一日 1 次，每次 30 mg）和安慰剂治疗[16]。结果显示，治疗组和安慰剂组的汉密尔顿抑郁量表（Hamilton depression scale，HAMD）评分从基线至第 15 天的最小二乘（least squares，LS）均值分别下降（17.4±1.3）分和（10.3±1.3）分［95% 置信区间（confidence interval，CI）：−10.2 ～ −3.9，P ＜ 0.001］；第 15 天时，治疗组的有效率为 79%，而安慰剂组为 41%，治疗组的临床治愈率为 64%，远高于安慰剂组的 26%。

一项随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床研究（NCT04442490）进一步评估珠兰诺隆对 MDD 成年患者的有效性和安全性[17—18]。543 例患者被随机分组，接受珠兰诺隆（一日 1 次，每次 50 mg）或安慰剂治疗，为期 2 周。结果显示，第 15 天时，治疗组患者 HAMD 评分相对基线的 LS 均值下降（14.1±0.51）分，优于安慰剂组（LS 平均差 −1.7 分；95%CI：−3.1 ～ −0.3；P ＝ 0.0141）；86.1% 患者疗效持续至第 42 天，表明珠兰诺隆疗效持久。此外，与安慰剂组相比，治疗组第 3、8 及 12 天的 HAMD 评分下降均有显著差异，表明珠兰诺隆治疗起效较快[18]。

CORAL 研究是一项双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床研究（NCT04476030），评估珠兰诺隆（一日 1 次，每次 50 mg）与现行 ADT 联用对抑郁症成年患者的疗效[19]。该研究共纳入 440 例患者，被随机分为 2 组，治疗 2 周，并随访 4 周。研究达到主要终点，珠兰诺隆＋ ADT 治疗组（n ＝ 210）和安慰剂＋ ADT 对

照组（n = 215）第 3 天的 HAMD 评分较基线显著降低［(−8.90±0.39）分 *vs*（−7.00±0.38）分，P = 0.000 4］；此外，研究也达到关键次要终点，珠兰诺隆＋ ADT 治疗组治疗周期内的 HAMD 评分下降（11.7±0.40）分，而安慰剂＋ ADT 治疗组的评分仅下降（10.1±0.39）分（P = 0.005 4）。该结果表明珠兰诺隆能有效治疗抑郁症，且与 ADT 联用起效更快。

正在进行的 SHORELINE 研究是一项开放标签Ⅲ期临床研究（NCT03864614），评估珠兰诺隆对抑郁症成年患者的安全性、耐受性和再治疗需求。初步中期数据显示，珠兰诺隆（一日 1 次，每次 30 mg）组患者（n = 687）在初始疗程第 15 天时，HAMD 评分较基线下降（15.2±7.1）分，有效率为 73.5%，治愈率达 40.2%[20]。1 年随访期间，再治疗次数平均为 1.2 次。现有数据表明珠兰诺隆可产生持续治疗效果，该研究预计 2023 年 6 月结束[21]。

3.2 PPD

ROBIN 研究是一项双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床研究（NCT02978326），旨在评估珠兰诺隆用于治疗 PPD 的有效性及安全性[22]。该研究共纳入 153 例严重 PPD 患者，结果显示，第 15 天时，与安慰剂组相比，珠兰诺隆（一日 1 次，每次 30 mg）组 HAMD 总分较基线显著降低（−17.8 分 *vs* −13.6 分；95%CI：−6.9 ～ −1.5；P = 0.003）。从第 3 天至第 45 天，治疗组在 HAMD 评分改善方面始终保持优势。治疗 2 周后，珠兰诺隆组的有效率（72% *vs* 48%；95%CI：1.34 ～ 5.16；P = 0.005）、治愈率（45% *vs* 23%；95%CI：1.24 ～ 5.17；P = 0.012）均显著高于安慰剂组，并在停药 4 周后随访时仍保持显著差异（有效率 P = 0.022；治愈率 P = 0.010）。此外，与安慰剂组相比较，第 15 天时治疗组蒙哥马利抑郁评定量表和汉密尔顿焦虑量表评分均较基线显著降低[22]。上述结果表明珠兰诺隆可快速并持续改善 PPD 症状。

SKYLARK 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床研究（NCT04442503），以评价珠兰诺隆（一日 1 次，每次 50 mg，疗程 2 周）治疗重度 PPD 的效果及安全性[23]。结果显示，第 15 天时，珠兰诺隆组患者 HAMD-17 总分较基线降低（15.6±0.82）分，而安慰剂组降低（11.6±0.82）分（LS 平均差 −4.0 分；P = 0.000 7）；此外，与安慰剂相比，珠兰诺隆组患者在治疗第 3 天症状即显著改善（LS 平均差 −5.4 分；P = 0.000 8），且停药后 4 周随访期间，患者抑郁症状持续改善[23]。

4 安全性

迄今为止，珠兰诺隆安全性在多项临床研究中保持一致，且总体耐受性良好。总结 4 项已完成的临床研究（NCT03000530，NCT03672175，NCT04442490，NCT02978326）的安全性数据，结果显示，与安慰剂组相比，珠兰诺隆治疗组中发生率≥ 5% 的治疗不良事件为头痛、嗜睡、头晕、恶心、上呼吸道感染、过度镇静、疲劳及腹泻[24]。在既往研究中均未观察到意识丧失、性功能障碍、自杀意念 / 行为发生率增加，停药后也未观察到戒断症状发生。在研究期间，治疗组因不良事件导致的研究中断的比例较低（1.3% ～ 4.4%）。关于珠兰诺隆在哺乳期女性等特殊人群中的安全性研究目前尚未见报道。临床前研究显示，珠兰诺隆对 8 种心脏离子通道的 IC_{50} ＞ 630 μmol/L[9]，提示珠兰诺隆与心脏离子通道发生有害相互作用的可能性较低，但心脏安全性仍需更多全面的临床研究以明确。

5 结语

目前，神经活性类固醇 $GABA_A$ 受体正向变构调节剂的研发已成为精神疾病治疗的新热点。珠兰诺隆具有优良的药代动力学性质，半衰期长，每日仅需口服给药 1 次。与需要数周才能起效的传统抗 ADT 相比，珠兰诺隆起效迅速且疗效显著，疗程仅需 2 周，能避免长期用药，总体耐受性良好，单独或联用 ADT 均具有较好疗效，该药已向 FDA 提交新药上市申请，有望成为 MDD 和 PPD 的新型治疗药物。此外，评价珠兰诺隆用于双相情感障碍（bipolar affective disorder）、失眠（insomnia）及特发性震颤（essential tremor）等其他疾病治疗的多项临床研究也

正在进行中。然而神经活性类固醇的作用广泛而复杂，珠兰诺隆长期确切的临床效应及依赖性等安全性问题，还需更多临床研究进一步明确。

参考文献：

[1] World Health Organization: World mental health report, transforming mental health for all[EB/OL]. (2022-06-12)[2022-7-12]. https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338.

[2] Herrman H, Patel V, Kieling C, *et al*. Time for united action on depression: a Lancet-World Psychiatric Association Commission[J]. Lancet, 2022, 399(10328): 957-1022.

[3] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, *et al*. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report[J]. Am J Psychiatry, 2006, 163(11): 1905-1917.

[4] Helms R. Depression since Prozac: an argument for authenticity[J]. J Depress Anxiety, 2018, 7(1): 298-306

[5] 于泽芳, 范理菊, 尹晓玉, 等. 新型速效抗抑郁药的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(5): 595-600.

[6] 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.

[7] 李雷, 王恒林, 郭颖, 等. 神经类固醇激素与焦虑症及抑郁症等精神疾病关系的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(3): 236-239.

[8] 崔旅纯, 洪武, 方贻儒. 神经甾体在抑郁发作治疗中的作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2018, 38(6): 685-689.

[9] Botella GM, Salituro FG, Harrison BL, *et al*. Neuroactive Steroids. 2. 3α-Hydroxy-3β-methyl-21-(4-cyano-1H-pyrazol-1'-yl)-19-nor-5β-pregnan-20-one(SAGE-217): a clinical next generation neuroactive steroid positive allosteric modulator of the $(\gamma\text{-aminobutyric acid})_A$ receptor[J]. J Med Chem, 2017, 60(18): 7810-7819.

[10] Blanco MJ, La D, Coughlin Q, *et al.* Breakthroughs in neuroactive steroid drug discovery[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2018, 28(2): 61-70.

[11] 付迎霞, 江红. 治疗产后抑郁症的新药: 别孕烯醇酮[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(8): 464-467.

[12] Mehta R, Bhandari R, Kuhad A. Zuranolone $GABA_A$ receptor positive allosteric modulator, treatment of major depressive disorder, treatment of postpartum depression[J]. Drugs Future, 2019, 44(6): 443-451.

[13] Reddy DS, Estes WA. Clinical potential of neurosteroids for CNS disorders[J]. Trends Pharmacol Sci, 2016, 37(7): 543-561.

[14] Althaus AL, Ackley MA, Belfort GM, *et al*. Preclinical characterization of zuranolone(SAGE-217), a selective neuroactive steroid $GABA_A$ receptor positive allosteric modulator[J]. Neuropharmacology, 2020, 181: 108333.

[15] Hoffmann E, Nomikos GG, Kaul I, *et al*. SAGE-217, a novel $GABA_A$ receptor positive allosteric modulator: clinical pharmacology and tolerability in randomized phase Ⅰ dose-finding studies[J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59(1): 111-120.

[16] Gunduz-Bruce H, Silber C, Kaul I, *et al*. Trial of SAGE-217 in patients with major depressive disorder[J]. N Engl J Med, 2019, 381(10): 903-911.

[17] Sage Therapeutics. Sage Therapeutics reports topline results from pivotal phase 3 MOUNTAIN study of SAGE-217 in major depressive disorder[EB/OL]. (2019-12-05)[2022-07-12]. https://investor.sagerx.com/news-releases/news-release-details/sage-therapeutics-reports-topline-results-pivotal-phase-3.

[18] Sage Therapeutics. WATERFALL topline results conference call presentation[EB/OL]. (2021-06-15)[2022-07-12]. https://investor.sagerx.com/static-files/ea6ab8b0-28e7-4f30-abfb-0222381eaf02.

[19] Sage Therapeutics. Sage Therapeutics and Biogen announce the phase 3 CORAL study met its primary and key secondary endpoints – comparing zuranolone 50 mg co-initiated with standard of care antidepressant *vs* standard of care co-initiated with placebo in people with MDD[EB/OL]. (2022-02-16)[2022-07-12]. https://investor.sagerx.com/news-releases/news-release-details/sage-therapeutics-and-biogen-announce-phase-3-coral-study-met.

[20] Cutler A, Aaronson S, Mattingly G, *et al*. Zuranolone 30 mg in major depressive disorder: results through 1-year follow-up from the phase 3, open-label, SHORELINE study[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2021, 53(S1): S492-S493.

[21] Sage Therapeutics. A study to evaluate SAGE-217 in adult participants with major depressive disorder(MDD)[EB/OL]. (2018-10-30)[2022-03-18]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03864614?term=NCT03864614&draw=2&rank=1.

（下转第 1011 页）

究与制定[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(3): 144-147.
[6] 王玲, 黄玲. 药品不良反应报告数据共享平台的建设及对风险沟通的思考[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(9): 536-541.
[7] 于金冉, 王宏伟, 王艺芳, 等. 美国药品标识全生命周期管理研究与启示[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(6): 333-338.
[8] 张丹, 吕锦涛, 宋海波, 等. 欧美与亚洲国家药品监管机构开展药品风险沟通的研究[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(9): 845-849.
[9] 葛楠, 向玉梅, 罗兴洪. 药品风险控制中风险沟通的研究[J]. 中国食品药品监管, 2023, 6: 54-59.
[10] 宋飞, 黄玲, 马南顺, 等. 美国药品标识监管体系研究[J]. 中国药事, 2018, 32(3): 367-377.
[11] 宋飞, 刘靖杰, 黄玲, 等. 美国药品标识类型和要求研究[J]. 中国药事, 2017, 31(12): 1440-1447.
[12] Wolf MS, Davis TC, Shrank WH, *et al.* A critical review of FDA-approved medication guides[J]. Patient Educ Couns, 2006, 62(3): 316-322.
[13] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 患者向医薬品ガイドの作成要領[EB/OL]. (2005-06-30)[2023-09-01]. chrome-extension://ibllepbpahcoppkjjllbabhnigcbffpi/https://www.pmda.go.jp/files/000146043.pdf.
[14] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 患者向医薬品ガイド等の運用について [EB/OL]. (2014-03-31)[2023-09-01]. chrome-extension://ibllepbpahcoppkjjllbabhnigcbffpi/https://www.pmda.go.jp/files/000145719.pdf.
[15] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Risk management plan guidance[EB/OL]. (2012-04-11)[2023-09-01]. chrome-extension://ibllepbpahcoppkjjllbabhnigcbffpi/https://www.pmda.go.jp/files/000153333.pdf.

(编辑：沈 盈)

(上接第993页)

[22] Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H, *et al*. Effect of zuranolone *vs* placebo in postpartum depression: a randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc Psychiatry, 2021, 78(9): 951-959.
[23] Sage Therapeutics. Sage Therapeutics and Biogen announce that the phase 3 SKYLARK study of zuranolone in postpartum depression met its primary and all key secondary endpoints[EB/OL]. (2022-06-01)[2022-07-12]. https://investor.sagerx.com/news-releases/news-release-details/sage-therapeutics-and-biogen-announce-phase-3-skylark-study.
[24] Deligiannidis K, Clayton A, Lasser R, *et al*. Safety and tolerability profile of zuranolone from the LANDSCAPE (major depressive disorder) and NEST (postpartum depression) clinical development programs[J]. Biol Psychiatry, 2022, 91(9): S200.

(编辑：王 佳)