

[文章编号] 1007-7669(2024)07-0514-04

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.07.06

## 新型抗抑郁药托鲁地文拉法辛

周琬琰<sup>1</sup>, 吕钦谕<sup>1,2</sup>, 易正辉<sup>1,2,3</sup>

(1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心 精神科, 上海 200030; 2. 复旦大学附属华山医院 精神科, 上海 200040; 3. 复旦大学精神卫生研究院, 上海 200040)

[关键词] 托鲁地文拉法辛; 抗抑郁药; 多巴胺摄取抑制剂; 肾上腺素能摄取抑制剂

[摘要] 新型抗抑郁药托鲁地文拉法辛, 又名安舒法辛, 是我国自主研发的一种三重单胺类再摄取抑制剂, 可通过与 5-羟色胺转运体、去甲肾上腺素转运体和多巴胺转运体结合, 阻断以上 3 种神经递质的再摄取而发挥抗抑郁作用。该药起效较快, 能够显著改善抑郁障碍患者的心境低落、快感缺失、动力下降等症状, 缓解伴发的焦虑症状, 且治疗过程中不易导致性功能障碍等不良反应。临床在使用该药时应注意从小剂量开始, 同时对患者进行躁狂风险的评估和管理。由于该药可作用于多巴胺通路, 临床还需关注治疗中是否会引起患者的精神病性症状。

[中图分类号] R971.4

[文献标志码] A

### A novel antidepressant toludesvenlafaxine

ZHOU Wan-yan<sup>1</sup>, LÜ Qin-yu<sup>1,2</sup>, YI Zheng-hui<sup>1,2,3</sup>

(1. Department of Psychiatry, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, SHANGHAI 200030, China; 2. Department of Psychiatry, Huashan Hospital, Fudan University, SHANGHAI 200040, China; 3. Institute of Mental Health, Fudan University, SHANGHAI 200040, China)

[KEY WORDS] toludesvenlafaxine; antidepressive agents; dopamine uptake inhibitors; adrenergic uptake inhibitors

[ABSTRACT] The new antidepressant toludesvenlafaxine, also known as ansifaxine, is a triple monoaminergic reuptake inhibitor independently developed in China. It can play an antidepressant effects by blocking the reuptake of the three neurotransmitters by combining with the serotonin transporter, noradrenaline, and dopamine transporter. Toludesvenlafaxine has a rapid effect, which can significantly improve the low mood, anhedonia, lack of motivation and other symptoms of patients with depressive disorders, relieve the associated anxiety symptoms, and is not easy to lead to sexual dysfunction and other adverse reactions in the treatment process. While using toludesvenlafaxine, clinicians should start titration with a low dose and assess the risk of mania during the course of treatment, and pay attention to whether the drug could cause psychotic symptoms, since it acts on the dopamine pathway.

抑郁障碍是一种常见的精神障碍, 2019 年全球范围内的患病率约为 3.44%, 其主要临床特征为情绪或精神障碍疾病负担调查显示, 抑郁障碍在全球范围内心境低落, 并伴有不同程度的认知和行为异常, 是

[收稿日期] 2023-10-26 [接受日期] 2024-03-27

[基金项目] 科技创新 2030 “脑科学与类脑研究”重大项目 (2022ZD0208500)

[作者简介] 周琬琰, 女, 医师, 博士, 主要从事精神分裂症的性别差异及治疗优化的研究, E-mail: wanyanzhou94@163.com。易正辉, 男, 主任医师, 博士, 主要从事精神分裂症及心境障碍的早期干预及类脑的研究, E-mail: yizhenghui1971@163.com

[责任作者] 易正辉

导致患者早逝和伤残失能情况最为严重的精神障碍<sup>[1]</sup>。抑郁障碍目前的主要治疗方法是药物治疗,一线用药包括选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)、选择性 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) 等,但存在药物起效滞后、缓解率有限、治疗过程中不良反应频发等不足<sup>[2]</sup>。为了满足临床对更安全有效的抗抑郁药物的需求,我国自主研发并拥有自主知识产权的创新药托鲁地文拉法辛 (toludessvenlafaxine),于 2022 年通过国家药品监督管理局批准上市,用于治疗成人抑郁症。托鲁地文拉法辛研发期间的名称为 LPM570065,又名安舒法辛 (ansofaxine, LY03005),化学名为 (±)-4-[2-(二甲基氨基)-1-(1-羟基环己基)乙基]苯基 4-甲基苯甲酸酯盐酸盐二水合物,结构式如图 1 所示。

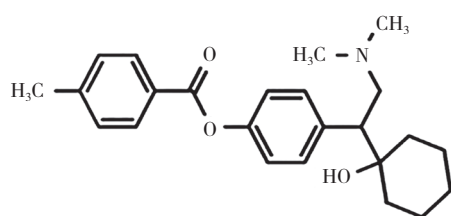


图 1 托鲁地文拉法辛的化学结构式

**药理学研究** 文拉法辛是美国食品和药物管理局 (FDA) 批准治疗重度抑郁障碍的第一个 SNRI 类药物,基于其主要活性代谢物去甲文拉法辛 (O-desmethylvenlafaxine, ODV) 开发的药物琥珀酸去甲文拉法辛 (desvenlafaxine succinate, DVS) 也于 2008 年在美国批准上市。与上述药物相比,托鲁地文拉法辛可与多巴胺转运体结合,较上述药物增加了对多巴胺通路的干预,从而增强了治疗效应。

**1 药效学** 临床前研究提示,托鲁地文拉法辛对人源 5-羟色胺转运体、去甲肾上腺素转运体和多巴胺转运体均有亲和力,半数抑制浓度 ( $IC_{50}$ ) 分别为 31.4、586.7、733.2  $nmol \cdot L^{-1}$  (DVS 对 5-羟色胺转运体和去甲肾上腺素转运体的  $IC_{50}$  分别为 53.5、568.7  $nmol \cdot L^{-1}$ ),对 5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取抑制比为 23.3:1.2:1<sup>[3]</sup>。微透析分析研究显示,灌胃 0.06  $mmol \cdot kg^{-1}$  托鲁地文拉法辛药物溶液 14 d 后,成年健康 SD 大鼠纹状体内突触间隙中的 5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺水平均有所升高;与 DVS 相比,托鲁地文拉法辛在大鼠纹状体中的药物总暴露量更大<sup>[4]</sup>。

在抑郁模型大鼠中,托鲁地文拉法辛表现出了显

著的抗抑郁活性。在应激期给予慢性不可预测轻度应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 诱导的抑郁模型大鼠连续 21 d 灌胃托鲁地文拉法辛 8  $mg \cdot kg^{-1}$ ,可显著改善 CUMS 引起的大鼠自主活动增多、糖水消耗率降低等表现<sup>[3]</sup>。给予嗅球摘除抑郁模型大鼠连续 7 d 灌胃托鲁地文拉法辛 8  $mg \cdot kg^{-1}$  后,大鼠的跨格数和站立次数均较模型组显著减少,糖水消耗率则显著增加;给药 14 d 内,托鲁地文拉法辛减少大鼠跨格数和站立次数,增加糖水消耗率的作用稳定,且作用效果在 8.0~16.0  $mg \cdot kg^{-1}$  剂量范围内呈剂量依赖关系<sup>[5]</sup>。可见,托鲁地文拉法辛能显著改善以上两种抑郁模型大鼠的激越情绪和快感缺失等症状。

对“两次打击”应激小鼠进行的实验进一步揭示了托鲁地文拉法辛抗抑郁作用的潜在表观遗传机制。早期母体分离可提高小鼠成年后社交挫败压力诱导的抑郁易感性,增加抑郁障碍的发生风险。托鲁地文拉法辛可以降低经历过母体分离的小鼠对社交挫败压力的易感性。在糖水偏好测试、悬尾测试和强迫游泳测试中,托鲁地文拉法辛干预组小鼠的抑郁样行为较对照组显著减少。在形态学方面,托鲁地文拉法辛显著增加了模型小鼠海马 CA1 区神经元中树突棘的密度,该作用可能是通过逆转海马组织中催产素受体的甲基化实现的<sup>[6]</sup>。

**2 药动学** 托鲁地文拉法辛剂型为缓释片,规格包括每片 40、80 mg 两种,在空腹条件下,口服 80 mg 和 40 × 2 mg 的主要药动学行为基本一致<sup>[7]</sup>。托鲁地文拉法辛的作用来自母药及其活性代谢产物 ODV。单次口服 20~200 mg 后,ODV 的中位达峰时间为 6~8 h,食用高脂餐后 ODV 的达峰时间可延长约 4 h。口服连续给药 3 d 后,血浆中的 ODV 浓度可达稳态。在稳态条件下,血药浓度中位达峰时间为 3~6 h,平均消除半衰期为 9~10 h,达峰时间、峰值浓度和生物利用度与剂量成一定的比例关系。在治疗浓度下,托鲁地文拉法辛与人血浆蛋白结合率为 90.5%,ODV 的血浆蛋白结合率为 27.5%,ODV 的平均表观分布容积约为 197~256 L。单次口服托鲁地文拉法辛 72 h 后,约 50% 的药物经肾脏以 ODV 的形式排泄,清除率约为 15~18  $L \cdot h^{-1}$ 。

体外代谢稳定性试验表明,托鲁地文拉法辛主要经羧酸酯酶 2 催化发生酯水解代谢为 ODV。ODV 主要由尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶及氧化酶催化发生葡萄糖醛酸化结合反应代谢,小部分通过细胞色素 P450 (CYP) 3A4 氧化代谢。托鲁地文拉法辛的血药浓度

不受 CYP 酶系基因多态性的影响,亦不与其他经由 CYP 酶系代谢的药物发生相互作用。

**3 非临床毒理学** 临床前安全评估显示,健康 SD 大鼠灌胃托鲁地文拉法辛  $30\sim 300\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  13 周,未观察到与药物相关的副作用及中枢神经系统刺激或抑制效应,也未发现药物滥用、药物依赖风险及基因毒性作用。大鼠急性单剂量口服给药的最大耐受剂量为  $500\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,致死剂量为  $1\ 000\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,为期 13 周的重复剂量给药毒性研究提示大鼠重复口服给药的安全剂量超过  $300\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ <sup>[8]</sup>。 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  (雌性)和  $300\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  (雄性)的给药剂量对大鼠生育能力和早期胚胎发育无明显影响<sup>[9]</sup>。

**临床疗效及安全性** 托鲁地文拉法辛的 I 期临床试验结果表明,该药具有良好的耐受性和安全性<sup>[7]</sup>。托鲁地文拉法辛的 II 期临床试验为一项纳入了 260 例重度抑郁障碍患者的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验,该研究评估了托鲁地文拉法辛对上述患者抑郁症状的改善效果,结果显示,4 个药物剂量组 ( $40$ 、 $80$ 、 $120$ 、 $160\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ) 患者在第 6 周试验结束时的汉密尔顿抑郁量表 17 项 (HAMD-17) 总分改善情况显著优于安慰剂组,且 4 个药物剂量组患者均显示出了良好的耐受性和安全性<sup>[10]</sup>。该研究中托鲁地文拉法辛的不良事件发生率和由不良事件引起的停药率与 SSRI 相似,不良事件的发生率为 52%,大多数不良事件为轻度至中度,其中最常见不良事件 (发生率  $>5\%$ ) 包括口干、恶心、嗜睡、食欲下降等。

托鲁地文拉法辛的 III 期临床试验是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验,该研究在中国的 22 个中心共招募了 558 例符合《精神疾病诊断与统计手册 (第 5 版)》诊断标准的中国成人重度抑郁障碍患者,并将其随机分为托鲁地文拉法辛  $80\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$  治疗组、 $160\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$  治疗组和安慰剂组,疗程均为 8 周,主要疗效指标为蒙哥马利抑郁评定量表 (Montgomery-Asberg depression rating scale, MADRS) 的总分变化<sup>[11]</sup>。在第 8 周时,两个托鲁地文拉法辛治疗组患者的 MADRS 总分变化的最小二乘均数差值均显著高于安慰剂组,提示托鲁地文拉法辛治疗重度抑郁障碍的疗效优于安慰剂组;同时, MADRS 快感缺乏因子量表评估显示,  $80$  和  $160\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$  的托鲁地文拉法辛均能够显著改善重度抑郁障碍患者的快感缺乏症状。次要疗效指标观察结果显示,第 8 周时,两个治疗组的 HAMD-17 总分、临床疗效总评量表-病情严重程度评分、HAMD 总分和席汉残疾量表总分的改善情况均显著优于安慰剂组。两个托鲁地文拉法辛治疗组的药

物安全性和患者耐受性均良好,治疗相关的不良事件发生率为 74%,常见不良反应 (发生率  $>5\%$ ) 包括恶心、口干、腹部不适、呕吐、头晕、嗜睡、心悸和食欲下降,大多数为轻至中度。该研究表明,  $80$ 、 $160\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$  的托鲁地文拉法辛治疗重度抑郁障碍患者具有良好的有效性和安全性,对患者的焦虑症状也有改善作用。

值得注意的是, SSRI、SNRI 类药物常会诱发性功能障碍,对患者的生活质量及服药依从性带来了影响。尽管抗抑郁药导致性功能障碍的确切机制仍不清楚,但目前研究认为, SSRI 会导致下丘脑和中脑边缘区域的多巴胺释放减弱以及神经内分泌失衡,引起催乳素分泌增加和睾酮水平降低等效应。动物研究表明,托鲁地文拉法辛可显著降低血清泌乳素和皮质酮水平,增加精子数量,且效果呈剂量依赖性<sup>[5,8,9]</sup>。在托鲁地文拉法辛的 II 期临床试验中,只有 1 例患者报告了性功能障碍,且托鲁地文拉法辛治疗组和安慰剂组患者的亚利桑那性体验量表评分结果无显著差异,研究中没有患者出现新发性功能障碍,提示托鲁地文拉法辛引起性功能障碍的风险较低。

**小结** 托鲁地文拉法辛作为一种 5-羟色胺 / 去甲肾上腺素 / 多巴胺三重再摄取抑制剂,能够在改善抑郁障碍患者心境低落、快感缺乏、动力下降等抑郁症状的同时,缓解伴发的焦虑症状,且性功能障碍等药物不良反应发生风险较低。但由于该药在我国上市不久,其疗效和安全性还需要在临床实践中进一步验证和探索。临床使用该药时需要注意以下几点: (1) 应在每日相对固定的时间服用,可以空腹或餐后口服,每日 1 次,整片服下,避免压碎、咀嚼或溶解后服用; (2) 推荐剂量为每日  $80\sim 160\text{ mg}$ ,起始剂量为每日  $40\text{ mg}$ ,可根据患者个体反应在 1 周内增加至每日  $80\text{ mg}$ ,最大剂量每日不超过  $160\text{ mg}$ ; (3) 抗抑郁药可能诱发患者躁狂,治疗中应注意对患者进行躁狂风险的评估和管理,若患者存在双相障碍家族史或药物性躁狂病史,应在初始治疗的 2 个月内密切监测患者的症状变化,注意识别情绪高涨、思维活跃、睡眠减少、性欲增加等躁狂早期迹象,及时调整治疗方案; (4) 由于托鲁地文拉法辛可作用于多巴胺通路,临床需关注服用该药是否引起了患者的精神病性症状; (5) 抗抑郁药可能增加患者的冲动行为或自伤自杀风险,该药若用于儿童、青少年或青年 ( $\leq 24$  岁),必须在风险和临床需求之间进行权衡; (6) 抗抑郁药可能对自主神经系统和代谢活动有所影响,临床使用时应关注该药对患者近期和远期血压、血糖、脂代谢的影响; (7) 如需停用该药,应关注患者停药过程中是否存在撤药反

应;(8)需关注患者是否出现抗抑郁药物的常见不良反应,如过度镇静、口干、便秘等;(9)需注意联合用药时与其他药物的相互作用;(10)老年患者用药应谨慎,剂量应个体化,如果需要增加剂量,应仔细检测患者肝肾功能等躯体情况指标;目前尚无未成年人使用该药的相关数据,如需使用,应做好监护人告知工作并签署知情同意书。目前,关于托鲁地文拉法辛的进一步研究仍在开展中。

### [参考文献]

- [1] GBD Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990—2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. *Lancet Psychiatry*, 2022, 9 (2): 137–150.
- [2] 肖乐, 丰雷, 朱雪泉, 等. 中国抑郁症患者急性期治疗后残留症状的现状调查 [J]. *中华精神科杂志*, 2017, 50 (3): 175–181. XIAO L, FENG L, ZHU XQ, *et al.* A national survey of residual symptoms in Chinese depressive patients after acute phase treatment [J]. *Chin J Psychiatry*, 2017, 50 (3): 175–181.
- [3] ZHU HB, WANG WY, SHA CJ, *et al.* Pharmacological characterization of toludessvenlafaxine as a triple reuptake inhibitor [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 741794.
- [4] ZHANG RY, LI X, SHI YN, *et al.* The effects of LPM570065, a novel triple reuptake inhibitor, on extracellular serotonin, dopamine and norepinephrine levels in rats [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (3): e91775.
- [5] 何杰, 林菲, 董秋菊, 等. 盐酸安舒法辛对嗅球摘除大鼠抑郁行为及血清皮质酮、睾酮的影响 [J]. *烟台大学学报: 自然科学与工程版*, 2014, 27 (3): 197–200, 223. HE J, LIN F, DONG QJ, *et al.* Effect of ansifaxine hydrochloride on depression behavior, serum corticosterone ketone and testosterone levels in olfactory bulbectomized rats [J]. *J Yantai Univ Nat Sci Eng Ed*, 2014, 27 (3): 197–200, 223.
- [6] MENG P, LI CM, DUAN SJ, *et al.* Epigenetic mechanism of 5-HT/NE/DA triple reuptake inhibitor on adult depression susceptibility in early stress mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 848251.
- [7] Luye Pharma. Completion of phase 1 clinical studies of ansifaxine hydrochloride extended release tablets (LY03005) in the U.S. [EB/OL]. (2015-08-13)[2023-10-12]. [https://www.luye.cn/luye\\_en/view.php?id=1379](https://www.luye.cn/luye_en/view.php?id=1379).
- [8] LI CM, JIANG WL, GAO YL, *et al.* Acute, subchronic oral toxicity, and genotoxicity evaluations of LPM570065, a new potent triple reuptake inhibitor [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2018, 98: 129–139.
- [9] GUO W, GAO YL, JIANG WL, *et al.* Toxicity effects of a novel potent triple reuptake inhibitor, LPM570065, on the fertility and early embryonic development in Sprague-Dawley rats [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2018, 100: 45–51.
- [10] MI WF, YANG FD, LI HF, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of ansifaxine (LY03005) extended-release tablet for major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2 clinical trial [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2022, 25 (3): 252–260.
- [11] MI WF, DI XL, WANG YM, *et al.* A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial to verify the efficacy and safety of ansifaxine (LY03005) for major depressive disorder [J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13 (1): 163.