·综述·

新型 γ-氨基丁酸 A 型受体调节剂布瑞诺龙与舒拉诺龙的产后抑郁症治疗新进展

邓雅婷[1],戴月池[1],赵　妍[1],常　俊[2],车艳艳[1],段紫云[3*]
(1 西安医学院基础医学部药理学教研室,西安 710021; 2 空军军医大学第二附属医院,西安 710000;
3 西安市儿童医院,西安 710003)

[摘要] 布瑞诺龙和舒拉诺龙的快速、持久抗抑郁疗效为产后抑郁症治疗带来突破,并推动了对 γ-氨基丁酸 A 型受体(gamma-aminobutyric acid type A receptor,GABAAR)调节剂抗抑郁作用机制的深入研究。本文系统综述了 14 项临床试验,并采用事后分析方法,揭示了布瑞诺龙和舒拉诺龙的临床优势及潜在局限性,为临床应用提供参考。同时,基于布瑞诺龙及其类似物的机制研究进展,提出了 3 种可能解释其快速、持久抗抑郁作用的假说:神经内分泌学说、神经振荡学说和神经营养因子学说,以期为产后抑郁症药物的研发提供新思路。

[关键词] 布瑞诺龙;舒拉诺龙;产后抑郁症;γ-氨基丁酸 A 型受体
[中图分类号] R972.6　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2026)09-0951-09

Novel gamma-aminobutyric acid type A receptor modulators brexanolone and zuranolone: advances in postpartum depression treatment

DENG Ya-ting[1], DAI Yue-chi[1], ZHAO Yan[1], CHANG Jun[2], CHE Yan-yan[1], DUAN Zi-yun[3*]
(1 *Department of Pharmacology, School of Basic Medical Science, Xi'an Medical, Xi'an* 710021, *China*;
2 *The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an* 710000, *China*;
3 *Xi'an Children's Hospital, Xi'an* 710003, *China*)

[**Abstract**] The rapid and sustained antidepressant effects of brexanolone and zuranolone represent a breakthrough in the treatment of postpartum depression (PPD) fueling in-depth research into the antidepressant mechanisms of gamma-aminobutyric acid type A receptor (GABAAR) modulators. This article systematically reviews 14 clinical trials, and evaluates the clinical advantages and potential limitations of brexanolone and zuranolone though post-hoc analysis, providing valuable insights for clinical application. Additionally, based on recent mechanistic studies of brexanolone and its analogs, three hypotheses are proposed to explain their rapid and lasting antidepressant effects: the neuroendocrine hypothesis, neural oscillation hypothesis, and neurotrophic factor hypothesis, offering novel directions for development of drugs for PPD.

[**Key words**] brexanolone; zuranolone; postpartum depression; gamma-aminobutyric acid type A receptor

产后抑郁症(postpartum depression,PPD)是一种严重的精神障碍,不仅影响患者情绪、认知和行为,还会对母婴关系和婴儿的早期发育产生负面影响[1]。快速、有效的治疗对缓解 PPD 症状及促进母婴健康至关重要。然而,传统抗抑郁药物通常需要数周才能起效且疗效有限,迫切需要开发更迅速有效的治疗方法。2019 年,美国 FDA 批准布瑞诺龙(brexanolone)作为首个专门用于治疗 PPD 的抗抑

[基金项目] 陕西省自然科学基础研究计划面上资助项目(2023-JC-YB-708)
[作者简介] 邓雅婷,女,副教授,主要从事抑郁症发病机制与治疗研究。E-mail:dengyating@xiyi.edu.cn。
[通讯作者] *段紫云,女,主管药师,主要从事临床药学与药理学研究。E-mail:duanzy1990@163.com。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.09.008

郁药物,但因需静脉输注的给药方式限制了其使用范围。为了提升便捷性,基于布瑞诺龙开发的口服类似物舒拉诺龙(zuranolone)于2023年获美国FDA批准,二者均表现出快速、持久的抗抑郁效果,标志着PPD治疗取得突破[2-3]。

四氢孕酮是一种内源性神经活性类固醇,作为γ-氨基丁酸A型受体(gamma-aminobutyric acid type A receptor,GABAAR)的正变构调节剂已被研究数十年。在妊娠期间,其水平逐渐升高,而产后迅速下降,与PPD风险密切相关[4-5]。布瑞诺龙和舒拉诺龙能够改善患者体内四氢孕酮水平的异常,但是其如何通过调节GABAAR影响神经网络和脑功能进而快速调节情绪和行为尚不完全明确。

本文基于临床试验结果分析,探讨布瑞诺龙和舒拉诺龙的临床优势及潜在局限性,为临床应用提供有价值的参考。同时,基于布瑞诺龙及其类似物机制研究的新进展,总结出GABAAR调节剂类药物产生快速且持久抗抑郁效应的3种假说:神经内分泌学说、神经振荡学说和神经营养因子学说,以期为治疗PDD药物的研发提供新思路。

1 布瑞诺龙与舒拉诺龙的临床试验汇总分析

1.1 Ⅰ期临床试验 3项Ⅰ期临床试验报道了布瑞诺龙或舒拉诺龙在健康受试者中的安全性和耐受性。布瑞诺龙单次60 h静脉连续输注给药,使四氢孕酮水平达到妊娠晚期的生理水平(约150 nmol·L^{-1}),输注52 h后逐渐降低剂量,旨在模拟和增强对四氢孕酮水平下降的生理调节[2]。舒拉诺龙的推荐方案为30~50 mg·d^{-1},口服(*po*),*qd*,疗程14 d,通常规范用药72 h内可达到稳态血药浓度。舒拉诺龙在日本健康受试者中的单剂量与多剂量药动学特征与白种人相似,但饮食显著影响舒拉诺龙的药动学特征,进食状态下单剂量的C_{max}是空腹时的4倍[6]。Deligiannidis等[7]通过群体药动学(population pharmacokinetics,PopPK)模型预测,健康哺乳期女性口服50 mg舒拉诺龙,连续14 d,婴儿的相对剂量(relative infant dose,RID)为1%,远低于通常认为的与母乳喂养相容的RID阈值(10%),提示该药物在哺乳期间使用对母乳喂养影响较小。

布瑞诺龙和舒拉诺龙常见的不良反应包括嗜睡、头痛、头晕,均与GABAAR抑制作用有关,通常为轻中度。Hoffmann等[8]发现,舒拉诺龙的镇静效应与T_{max}和C_{max}正相关,提示控制药物的溶出和释放并降低C_{max}能够降低不良反应发生率。此外,舒拉诺龙不良反应发生率与剂型、服用时间和种族相关,健康成年人连续7 d口服30 mg舒拉诺龙溶液剂,早晨服用组的嗜睡、头晕和镇静发生率为77.8%,而睡前服用组为57.1%。连续7 d口服30 mg舒拉诺龙胶囊剂,日本受试者的不良反应发生率为22.2%,白种人受试者为44.4%[6]。据此,研究者推测其单次给药和多次给药的最大耐受剂量分别为55和30 mg·d^{-1}[8]。布瑞诺龙与舒拉诺龙Ⅰ期临床试验结果汇总见表1。

表1 布瑞诺龙与舒拉诺龙的Ⅰ期临床试验结果汇总

药物	推荐给药方案	药动学特征	不良反应
布瑞诺龙	单次连续60 h静脉输注:30 μg·kg^{-1}·h^{-1}(0~4 h);60 μg·kg^{-1}·h^{-1}(4~24 h);90 μg·kg^{-1}·h^{-1}(24~52 h);60 μg·kg^{-1}·h^{-1}(52~56 h);30 μg·kg^{-1}·h^{-1}(56~58 h)	血浆蛋白结合率>99%,分布容积约3 L·kg^{-1},经3种非细胞色素P50酶途径广泛代谢,代谢产物经肾脏排出体外	常见不良反应为嗜睡、头痛、头晕,发生率与剂量、剂型、种族、服用时间相关
舒拉诺龙	胶囊剂30~50 mg·d^{-1},*po*,*qd*,睡前服用,连续服用14 d	个体差异较小,不受种族、年龄的显著影响;进食可增加药物C_{max};T_{max}为1 h,$t_{1/2}$为13.5~14.1 h,达稳态时间为72 h;几乎不通过乳汁排泄	常见不良反应为嗜睡、头痛、头晕,发生率与剂量、剂型、种族、服用时间相关

1.2 Ⅱ期和Ⅲ期临床试验 布瑞诺龙的Ⅱ期和Ⅲ期临床试验主要评估其治疗PPD的有效性和安全性。研究对象为PPD女性患者,根据汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale,HAMD)评分,患者符合中度抑郁(HAMD 20~25分)或重度抑郁(HAMD≥26分)标准[9-11]。Epperson等[12]对公开的3项临床试验结果进行了汇总分析,见表2。布瑞诺龙治疗组在24 h达到HAMD-17失眠分量表(HAMD-17 insomnia subscale,HAMD-17 Ins)和焦虑/躯体化分量表(HAMD-17 anxiety/somatization subscale,HAMD-17 A/S)应答的百分比显著高于安慰剂组;60 h时,达到HAMD-17量表和临床整体印象改善(clinical global impression of improvement scale,CGI-I)量表应答的百分比也显著提高,表明该

药物在缓解焦虑、抑郁和失眠症状方面起效迅速。更重要的是,这些改善持续至治疗后 30 d,并伴随患者整体功能的提升。Patterson 等[13]对 11 例接受布瑞诺龙治疗的 PPD 患者进行了输注后 3 ~ 16 个月的随访研究,并通过线性回归模型预测了患者在输注后 90 d 的 HAMD-17 量表评分,结果显示布瑞诺龙的抗抑郁作用可持续至治疗后 90 d,进一步支持其作用持久的特点。

表 2 布瑞诺龙在 PPD 患者中主要终点指标的累积百分比 %

组别	HAMD-17 量表应答		CGI-I 量表应答		HAMD-17 A/S 分量表应答		HAMD-17 Ins 分量表应答	
	60 h	30 d	60 h	30 d	24 h	30 d	24 h	30 d
布瑞诺龙 90 mg 组	84.1	88.2	81.4	88.2	54.5	64.9	61.4	67.0
安慰剂组	67.3	75.3	61.7	78.5	47.2	56.2	41.5	61.0
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.001	>0.05

HAMD-17 量表应答、HAMD-17 A/S 分量表应答和 HAMD-17 Ins 分量表应答定义为基线评分下降≥50%;CGI-I 量表应答定义为显著改善(评分为 1 分)或者改善(评分为 2 分);布瑞诺龙 90 mg 组采用布瑞诺龙标准给药方案

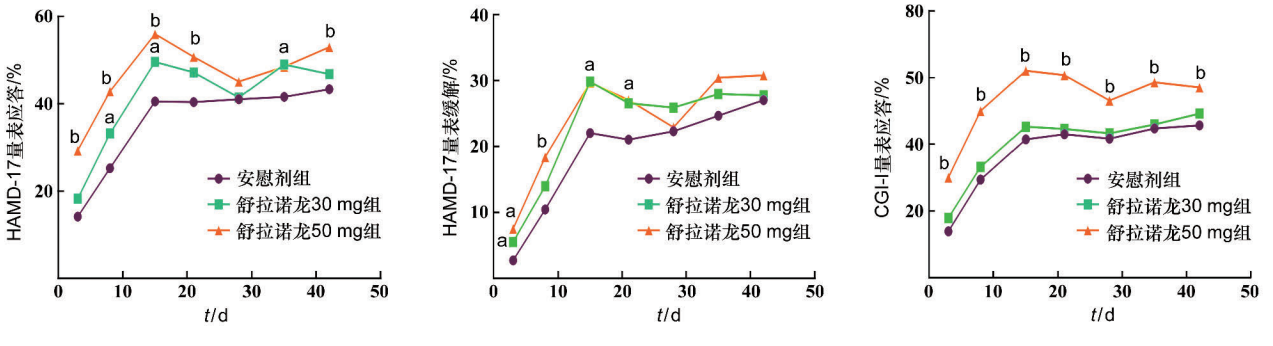
在 1 项针对 PPD 女性的Ⅲ期随机对照临床试验中,舒拉诺龙显示出快速、持久的特点。在给药 8 d 时,舒拉诺龙组 HAMD-17 量表和汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety rating scale,HARS)应答的百分比显著高于安慰剂组,但在 15 d 时,CGI-I 量表和 HAMD-17 A/S 分量表应答的百分比与安慰剂组相比有显著差异[14-15]。即使在用药疗程结束后,舒拉诺龙在所有测量的时间点均能持续减轻 PPD 患者的焦虑抑郁症状,见表 3。

表 3 舒拉诺龙在 PPD 患者中主要终点指标的累积百分比 %

组别	HAMD-17 量表应答		CGI-I 量表应答		HAMD-17 A/S 分量表应答		HARS 量表应答	
	8 d	45 d	15 d	45 d	15 d	45 d	8 d	45 d
舒拉诺龙 30 mg 组	65.0	75.0	70.0	68.0	68.9	68.5	69.3	72.6
安慰剂组	45.0	57.0	50.0	52.0	46.6	47.8	43.2	52.2
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.01	<0.05	<0.01	<0.05

HAMD-17 量表应答、HAMD-17 A/S 分量表应答和 HARS 量表应答定义为基线评分下降≥50%;CGI-I 量表应答定义为显著改善(评分为 1 分)或者改善(评分为 2 分);舒拉诺龙 30 mg 组采用舒拉诺龙 30 mg·d^{-1},连续 14 d 的给药方案

舒拉诺龙尚未被批准用于重性抑郁障碍(major depressive disorder,MDD)的治疗,目前有 4 项随机对照双盲临床试验考察其在成人 MDD 中的疗效[16-19]。4 项研究的纳入与排除标准相同,部分治疗终点指标相同,均采用连续口服 14 d 的方案。本文对 4 项研究的疗效数据进行事后分析,采用 χ^2 检验分别比较了舒拉诺龙 30 mg 组和 50 mg 组与安慰剂组在 3、8、15、21、28、35、42 d 的累积反应率。结果表明,舒拉诺龙治疗组 HAMD-17 量表应答、HAMD-17 量表缓解和 CGI-I 量表应答的累积百分比均持续高于安慰剂组(见图 1)。



与安慰剂组比较,a:P <0.05,b:P <0.01

图 1 舒拉诺龙在 MDD 患者中主要终点指标的累积百分比

其中,HAMD-17 量表应答定义为基线评分下降≥50%;HAMD-17 量表缓解定义为 HAMD-17 总分≤7 分;CGI-I 量表应答定义为显著改善(评分为 1 分)或者改善(评分为 2 分)。尽管用药仅持续了 14 d,但舒拉诺龙 50 mg 治疗组 HAMD-17 量表缓解的累积百分比在 15 ~ 21 d 仍显著高于安慰剂组,HAMD-17 量表和 CGI-I 量表应答的累积百分比在 15 ~ 42 d 的所有测量时间点均显著高于安慰剂组。

此外,Cutler 等[20]在一项观察性研究中发现,对于第一次治疗有反应的患者,舒拉诺龙 30 mg 组和 50 mg 组接受重复疗程的中位时间分别为 4 和 8 个月,提示舒拉诺龙具有潜在的持续作用。在长达一年的研究中,舒拉诺龙 30 mg 组和 50 mg 组中分别有 68.5% 和 79.5% 的患者接受了 1 ~ 2 次总疗程,且多疗程患者的不良反应(如头痛、头晕)未明显增加,也未见自杀意念增加,因此 14 d 疗程在必要时可重复。

2 新型 GABAAR 调节剂的潜在抗抑郁机制

在临床试验中,布瑞诺龙和舒拉诺龙表现出快速且持久的抗抑郁作用,引发了研究者对其作用机制的深入探索。近年来围绕布瑞诺龙及其类似物的机制研究不断取得新进展,基于这些实验证据,本文总结了 GABAAR 调节剂类药物产生快速且持久抗抑郁效应的 3 种假说:神经内分泌学说、神经振荡学说和神经营养因子学说。

2.1 神经内分泌学说 下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis,HPA)轴功能障碍是抑郁症患者常见的神经内分泌失调表现,约 60% 的患者外周血中皮质醇(corticosterone,CORT)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone,ACTH)和促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone,CRH)水平升高。PPD 患者的 HPA 轴功能失调与激素水平的剧烈波动密切相关。妊娠期间,孕妇胎盘大量分泌 CRH,使 CORT 水平持续升高,通过正反馈进一步刺激 CRH 的分泌,导致 HPA 轴的应激反应性降低。妊娠晚期,体内四氢孕酮水平达到峰值,增强了 γ 氨基丁酸(GABA)能信号并降低了大脑的应激反应,HPA 轴对外界刺激的低反应性尤为显著,这种神经内分泌适应性变化有助于保护母体和胎儿的健康和发育[21]。然而,分娩后产妇血浆中 CRH 在 15 h 内降低至孕前水平,四氢孕酮水平在数天内显著降低,这种激素波动使 HPA 轴调节功能紊乱,无法有效应对应激反应,其可能参与了 PPD 的发病过程[22-23]。

尽管所有孕妇的激素水平都经历剧烈波动,但只有少部分罹患 PPD,提示有其他因素参与 PPD 发病。GABAAR 是神经类固醇的主要靶点,而且 GABA 信号对 HPA 轴的调节在孕期和产后的应激反应中起到关键作用[24]。Gabrd-/-小鼠(缺失 GABAAR δ 亚基)仅在产后表现抑郁样行为,且伴随 HPA 轴的异常应激反应[25-26]。在 CRH 神经元上,GABA 调节的有效性依赖于钾/氯共转运体(K^+/Cl^- co-transporter,KCC2)维持神经元内低氯离子浓度。同样,选择性敲除 CRH 神经元 KCC2 的小鼠(KCC2/Crh)在孕期应激后 CORT 水平显著升高,产后 48 ~ 72 h 出现抑郁样行为[27]。此外,特异性激活 CRH 神经元也会诱导产后小鼠的抑郁样表现。由此推测,GABA 功能缺失和激素波动共同导致 HPA 轴应激反应失调,这可以解释为何仅部分孕妇会发展为 PPD。

布瑞诺龙(SAGE-547)及类似物 SGE-516 在 Gabrd-/-和 KCC2/Crh 模型中通过正性调节 GABAAR 有效改善了小鼠的产后抑郁样行为。研究发现,SGE-516 不影响 CORT 的基础水平,但抑制了应激后 CORT 水平的升高,同时增加下丘脑室旁核(paraventricular nucleus of the hypothalamus,PVN)中 KCC2 的表达水平并维持其磷酸化(pKCC2)状态[28]。另有研究发现,布瑞诺龙通过磷酸化 GABAAR α4 在 Ser443(S443)残基以及 GABAAR β3 在丝氨酸残基 408 和 409(S408/9)的亚基持续增加 GABAAR 的抑制效果,SGE-516 可促进含有 β3 亚基的 GABAARs 的磷酸化和表面表达增加,从而诱导强直性 GABA 能抑制持续增加,这提示布瑞诺龙及其类似物可能通过间接维持 GABA 受体信号的稳定性,抑制应激诱导的 HPA 轴激活,从而缓解 PPD 症状[29]。此外,布瑞诺龙表现出类糖皮质激素样作用,注射后显著降低大鼠 CRH 和精氨酸加压素(arginine vasopressin,AVP)表达,可能通过负反馈帮助恢复 PPD 女性的 HPA 轴调控[30]。

PPD 患者通常伴有慢性炎症状态,白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)等炎症因子水平升高,这些因子可能干扰 CORT 反馈调节,导致 HPA 轴失衡。布瑞诺龙静脉滴注 6 h 内即可显著降低 PPD 患者血液中 TNF-α 和 IL-6 水平,这一变化与 HAMD 评分改善相关。体外实验显示,给药后血液样本中脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)和咪喹莫特(imiquimod,

IMQ)诱导的 TNF-α、IL-1α 和 IL-6 释放显著减少，且与 HAMD 评分的改善密切相关[31-32]。由此可见，布瑞诺龙可能通过阻断 Toll 样受体 TLR4 和 TLR7 信号通路抑制炎症因子释放，从而减少对 HPA 轴干扰，改善 CORT 反馈调节。

以布瑞诺龙为代表的 GABAAR 调节剂通过下调 CRH 和 AVP 表达、增强 CRH 神经元 GABA 信号、维持 KCC2 磷酸化等多重机制调节 HPA 轴功能，发挥抗抑郁作用(见图 2)。值得一提的是，PPD 患者产后 HPA 轴激素水平及对应激的反应均存在明显异常，但不同研究间的 HPA 轴功能异常存在差异，提示布瑞诺龙的抗抑郁机制可能依赖于特定生理状态，尤其在应激反应异常增强的 PPD 患者中效果可能更显著。

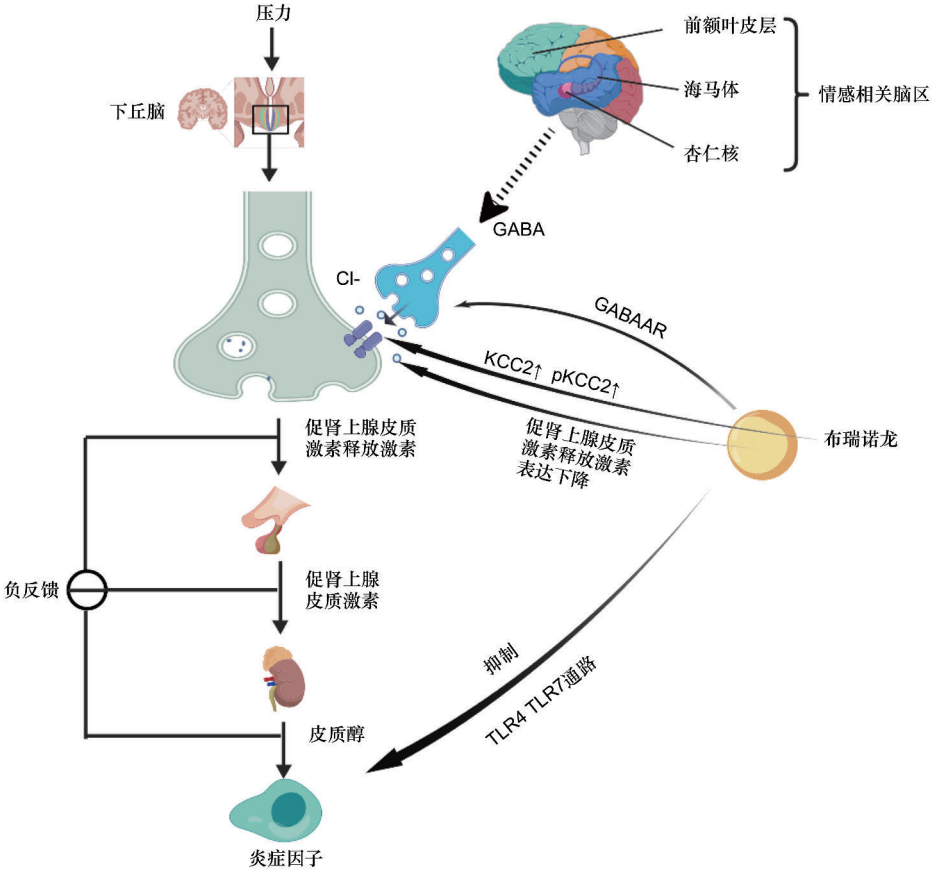


图 2　布瑞诺龙及其类似物抗抑郁作用的神经内分泌机制图

2.2　神经振荡学说　神经网络中的振荡电活动是大脑信息传递的“编程语言”，越来越多的证据显示，神经网络活动的失调与 MDD 患者的症状高度相关[33]。由于神经振荡调节具有快速、灵活、持久的特点，调整特定节律的神经振荡被认为是快速缓解抑郁症状的有效策略。

杏仁核(basolateral amygdala，BLA)富含神经甾体，负责负性情绪的调控。Antonoudiou 等[34]观察了布瑞诺龙对小鼠 BLA 神经网络的影响，发现急性注射后 BLA 的 θ 波和 β 波振荡增强，尤其是 θ 波高频段增强，这与对照组地西泮的作用不同，后者仅增强了 β 波振荡，提示 θ 波高频段振荡增强可能是布瑞诺龙独特的抗抑郁机制。进一步研究表明，在慢性应激模型(chronic unpredictable mild stress，CUMS)小鼠中，BLA 区 θ 波高频/低频比值与抑郁样行为呈负相关，光遗传技术诱导或布瑞诺龙类似物 SGE-516 均能通过特异性调节 BLA 区 θ 波振荡缓解抑郁症状。在社交失败应激(social defeat stress，SDS)模型中，布瑞诺龙(20 mg·kg^{-1})不但能增强小鼠静息状态和活动状态 BLA 及前额叶皮层(medial prefrontal cortex，mPFC)中的 θ 波和 β 波振荡，而且注射 24 h 后显著增加小鼠社交互动的次数，从而延长总的社交互动时间。BLA 区 θ 波和 β 波振荡的强度与社交互动时间呈正相关，而 mPFC 虽然也有类似的波动增强，但与社交互动时间无显著关联。在该研究中，地西泮(10 mg·kg^{-1})连续给药 7 d 未见明

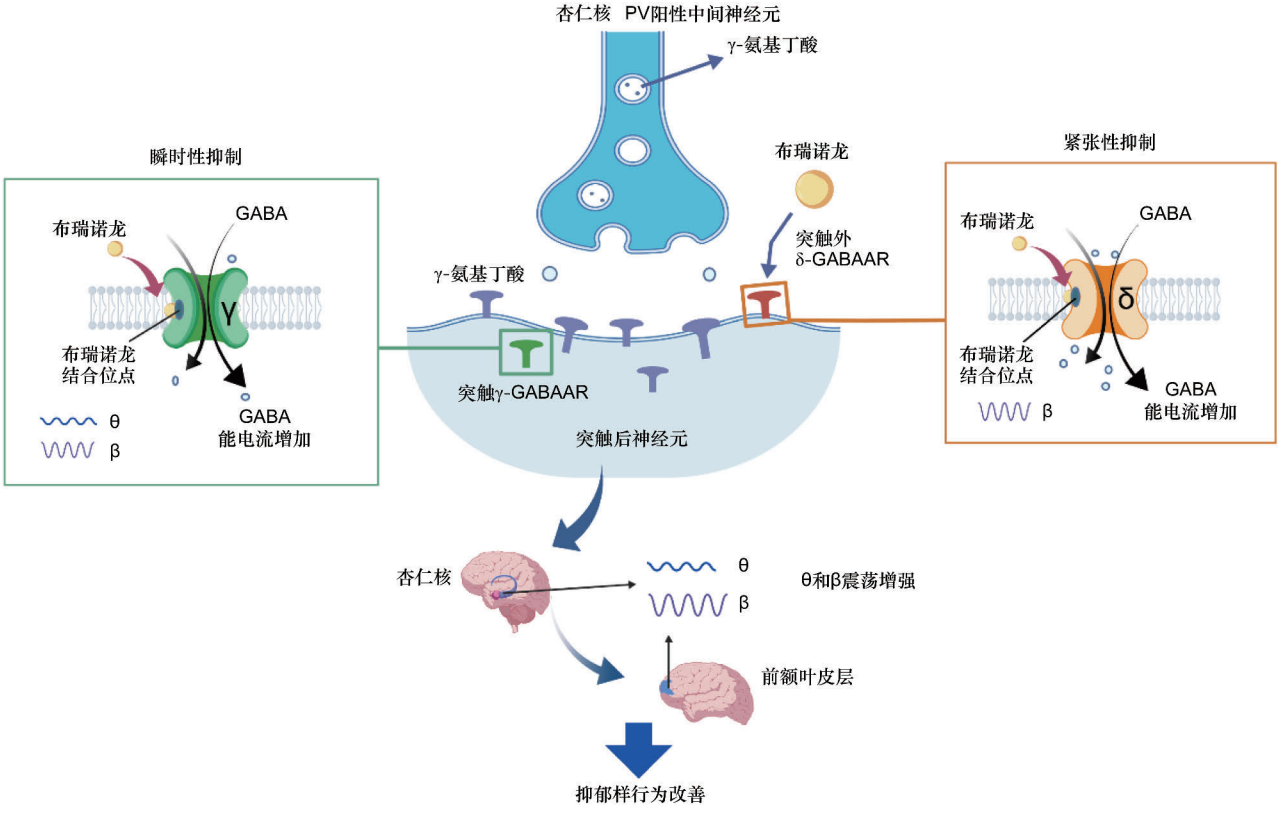
显效果，艾司西酞普兰（10 mg·kg^{-1}）则需 28 d 才能显示出显著抗抑郁作用[35-36]，这表明 BLA 区神经振荡模式的改变在布瑞诺龙快速抗抑郁效果中发挥关键作用。

GABAAR 在神经振荡的调节中发挥关键作用，布瑞诺龙和地西泮均为其正变构调节剂。地西泮主要作用于含 γ 亚基的突触内 GABAAR，产生瞬时抑制；布瑞诺龙则选择性增强含 δ 亚基的突触外 GABAAR，增强强直性抑制，以调节长期神经兴奋。Gabrd-/-小鼠实验显示，在 δ-GABAAR 缺失时，布瑞诺龙对 BLA 区 θ 波增强作用几乎消失，对 β 波仅有微弱影响，且未改善抑郁样行为，表明 δ-GABAAR 在布瑞诺龙诱导的振荡模式转换中起重要作用[36]。

在 BLA 区，δ-GABAAR 主要表达于小清蛋白（parvalbumin，PV）阳性中间神经元，这些神经元通过调节局部兴奋-抑制平衡维持正常神经振荡。膜片钳实验显示，100 nmol·L^{-1}布瑞诺龙增强了 PV 阳性中间神经元的强直性电流，该作用被 δ 亚基特异性拮抗剂加波多（gaboxadol，THIP）阻断，而在 Gabrd-/- SDS 小鼠中，未观察到 BLA 区 θ 波振荡增强，也未见强直性电流增加，这表明布瑞诺龙主要通过突触外 δ-GABAAR 调控 BLA 区的 θ 波振荡[35]。

此外，神经振荡在不同脑区间的协同作用对于维持正常脑功能至关重要。研究表明，mPFC 和 BLA 可能通过 θ 波振荡进行交流，BLA 和 mPFC 的 θ 波振荡同步化与负性情绪密切相关[37]。注射布瑞诺龙后，SDS 小鼠在社交活动中 mPFC 与 BLA 的 θ 波振荡同步性下降，支持其对神经振荡的调节作用[36]。功能成像研究表明，布瑞诺龙类似物 SGE-516 可逆转 CUMS 小鼠的异常脑网络连接，表明其具有跨脑区的神经网络协调能力[34]。

以布瑞诺龙为代表的 GABAAR 调节剂通过作用于 BLA 中 PV 阳性中间神经元的 δ-GABAAR，增强 θ 波振荡并降低 BLA 与 mPFC 的同步性，快速改善小鼠的抑郁症状（见图 3）。尽管 PPD 的神经振荡研究仍有限，已有证据显示 BLA 与 mPFC 的功能连接在 PPD 中异常，这些连接的恢复在抑郁症状改善中起到了关键作用[33]。此外，妊娠期间 PV 阳性中间神经元的 δ-GABAAR 表达减少，产后 48 h 在四氢孕酮的作用下迅速恢复，GABAAR 调节剂可能通过增强 GABA 能信号调节 θ 波振荡，实现其快速抗抑郁作用，该机制有待进一步研究验证。



δ-GABAAR：含 δ 亚基的 GABAAR；γ-GABAAR：含 γ 亚基的 GABAAR

图 3 布瑞诺龙及其类似物抗抑郁作用的神经振荡机制图

2.3　神经营养因子学说　脑源性神经营养因子(brain-derived neuotrophyic factor,BDNF)是脑内最丰富的神经营养因子,参与神经再生、增殖、损伤修复和突触可塑性调节,被认为是快速抗抑郁的关键分子之一[38-39]。2007 年,Naert 等[40]发现,大鼠腹腔注射布瑞诺龙 3 h 后,海马和 BLA 的 BDNF 蛋白水平显著升高,并改善了抑郁样行为,提示布瑞诺龙可能通过上调 BDNF 表达,增强大脑可塑性,从而迅速发挥抗抑郁效果。Almeida 等[41]也观察到,布瑞诺龙在大脑双侧前额叶皮层注射后,1 h 内海马 BDNF 的 mRNA 表达显著增加且呈剂量依赖性,尤以右侧海马表达显著。

BDNF 通过酪氨酸激酶受体 B(tropomyosin receptor kinase B,TrkB)调节突触可塑性。Shirayama 等[42]研究显示,在习得性无助小鼠模型中,TrkB 拮抗剂 ANA-12 拮抗了布瑞诺龙的抗抑郁效果,提示布瑞诺龙的抗抑郁作用依赖于 BDNF。尽管此类研究尚未在 PPD 模型中验证,但临床观察表明 PPD 患者产后 6 周的血浆 BDNF 水平显著低于非 PPD 组,并随症状改善逐渐上升[43-44],这些证据支持布瑞诺龙可能通过快速提高 BDNF 表达缓解 PPD 症状。

然而,布瑞诺龙对 BDNF 表达的调节是否与 GABA 信号相关以及 BDNF/TrkB 信号通路激活后缓解抑郁症状的分子机制尚不清楚。布瑞诺龙上调海马 BDNF mRNA 的同时也增加了 GABAAR 的 δ 亚基表达(见图 4),提示二者可能存在关联[41]。

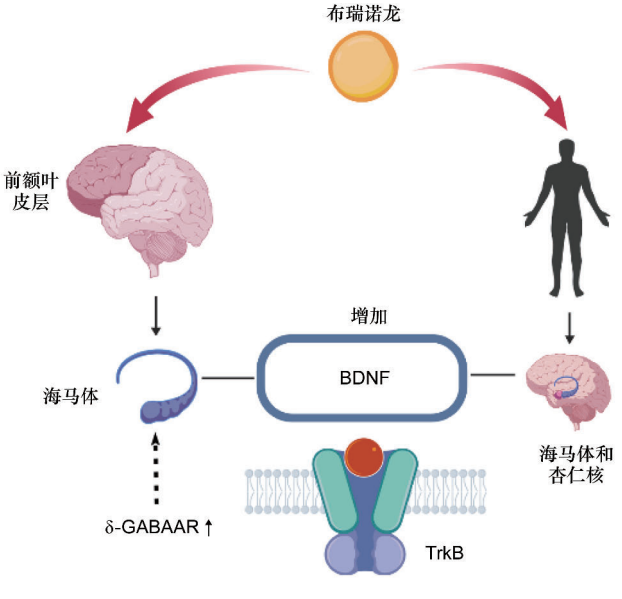


图 4　布瑞诺龙及其类似物抗抑郁作用的神经营养因子机制

有研究发现海马 BDNF 通过 BDNF/TrkB 信号通路提高 GABAAR 膜表达,从而增强 GABA 的抑制作用。但这一作用具有脑区依赖性,在 BLA 中 BDNF 水平降至正常值一半时未影响 GABA 传递或突触可塑性[45-46]。因此,有必要进一步研究布瑞诺龙通过 BDNF 快速调节产生抗抑郁效果的通路和机制,以完善该理论的证据链。

3　讨论和展望

本文系统综述了 14 项临床试验结果,评估布瑞诺龙和舒拉诺龙在治疗 PPD 和 MDD 中的有效性和安全性。2 种药物在 PPD 治疗中均表现出快速且持久的抗抑郁效果,且不良反应较轻。尽管已有多种 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor,SSRI)用于治疗 PPD,但常出现起效慢、疗效不佳及潜在不良反应等问题。网状 Meta 分析显示,布瑞诺龙在 d 3 即显著改善 HAMD 评分,优于 SSRI;而舒拉诺龙在 d 15 也表现出更显著的症状改善效果[47-48]。

在 MDD 治疗中,舒拉诺龙同样具有快速起效的优势。然而,Meta 分析表明其在 d 42 的 HAMD 缓解率未显著优于安慰剂,提示其随访期内的维持效果可能有限[49],该结果可能与未区分剂量组有关。在汇总研究中,舒拉诺龙 50 mg 组在随访期内各测量时间点疗效均显著优于安慰剂组,而 30 mg 组疗效虽持续优于安慰剂组,但差异不显著。

作为新一代神经甾体类抗抑郁药,这 2 种药物快速、持久的抗抑郁作用机制尚不完全明确。本文基于现有研究证据,探讨了神经内分泌学说、神经振荡学说及神经营养因子学说。以布瑞诺龙为代表的 GABAAR 调节剂可能通过诱导 BDNF 表达,调节神经振荡快速起效,恢复因孕产期激素剧变而引起的 HPA 轴功能失调,从而持续改善抑郁症状(见图 5)。然而,PPD 患者中 HPA 轴功能的表现并不一致,未来研究需进一步探索布瑞诺龙在不同 HPA 轴状态下的作用机制,尤其是在不同 PPD 亚组患者中的差异性疗效[50-52]。此外,布瑞诺龙对 δ-GABAAR 亚型的较高选择性可能增强了 GABA 的紧张性抑制。然而,海马区 PV 阳性中间神经元表达 δ-GABAAR 对布瑞诺龙的敏感性较低,提示布瑞诺龙的 GABA 增强作用不仅与受体的亚基组成有关,也与其分布密切相关[53-54]。因此,布瑞诺龙在不同脑区对 δ-GABAAR 亚型的选择性作用及其产生的独特生理和行为效应仍需进一步阐明。

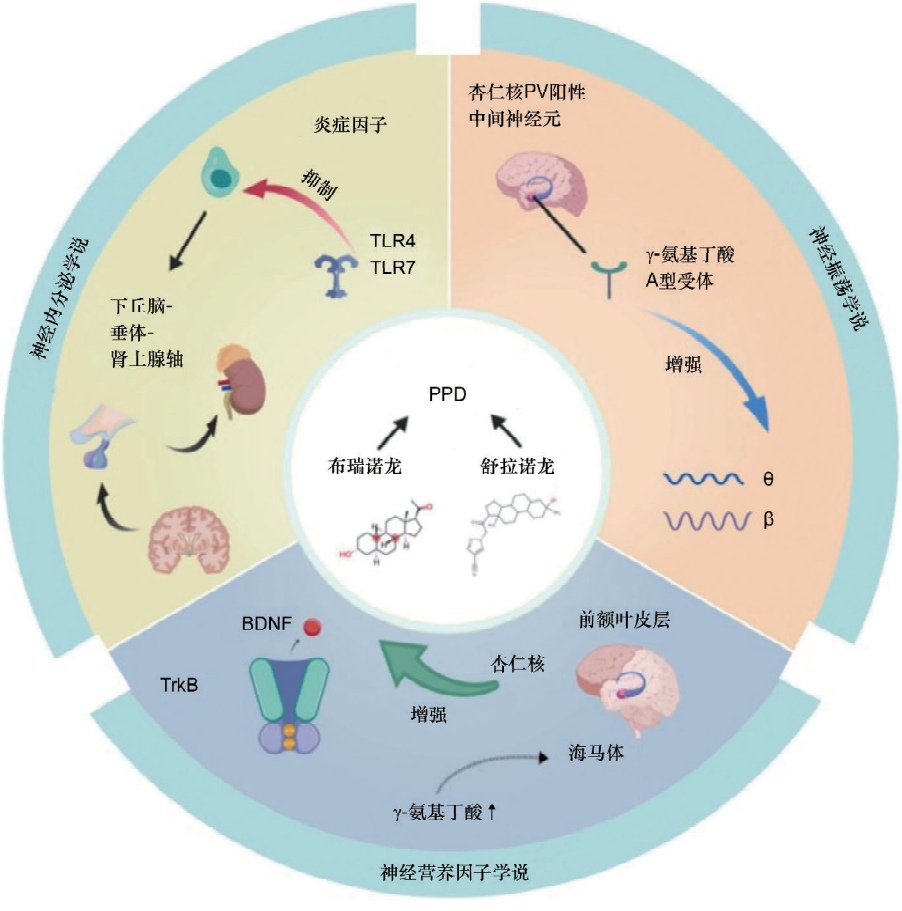


图 5 新型 GABAAR 调节剂治疗 PPD 的机制图

[参 考 文 献]

[1] MOKWENA KE, MAKHOZONKE N. The prevalence of postnatal depression and associated factors among clinic attendees in Maseru, Lesotho[J]. *Ijirss*, 2024, 7(2): 398 – 408.

[2] PATATANIAN E, NGUYEN DR. Brexanolone: a novel drug for the treatment of postpartum depression[J]. *J Pharm Pract*, 2022, 35(3): 431 – 436.

[3] ÇULCU EA, DEMIRYÜREK Ş, DEMIRYÜREK AT. An update on approved and emerging drugs for the treatment of postpartum depression[J]. *Ideggyogy Sz*, 2024, 77(7 – 8): 227 – 235.

[4] REDDY DS. Neurosteroid replacement therapy for catamenial epilepsy, postpartum depression and neuroendocrine disorders in women[J]. *J Neuroendocrinol*, 2022, 34(2): e13028.

[5] OSBORNE LM, GISPEN F, SANYAL A, *et al*. Lower allopregnanolone during pregnancy predicts postpartum depression: an exploratory study[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 79: 116 – 121.

[6] SONOYAMA T, SHIMIZU R, KUBOTA R, *et al*. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of single and multiple doses of zuranolone in Japanese and White healthy subjects: a phase 1 clinical trial[J]. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2023, 43(3): 346 – 358.

[7] DELIGIANNIDIS KM, BULLOCK A, NANDY I, *et al*. Zuranolone concentrations in the breast milk of healthy, lactating individuals: results from a phase 1 open-label study[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2024, 44(4): 337 – 344.

[8] HOFFMANN E, NOMIKOS GG, KAUL I, *et al*. SAGE-217, a novel GABAA receptor positive allosteric modulator: clinical pharmacology and tolerability in randomized phase I dose-finding studies[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(1): 111 – 120.

[9] KANES SJ, COLQUHOUN H, DOHERTY J, *et al*. Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2017, 32(2): e2576.

[10] MELTZER-BRODY S, COLQUHOUN H, RIESENBERG R, *et al*. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials[J]. *Lancet*, 2018, 392(10152): 1058 – 1070.

[11] KANES S, COLQUHOUN H, GUNDUZ-BRUCE H, *et al*. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10093): 480 – 489.

[12] EPPERSON CN, RUBINOW DR, MELTZER-BRODY S, *et al*. Effect of brexanolone on depressive symptoms, anxiety, and insomnia in women with postpartum depression: Pooled analyses from 3 double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials in the HUMMINGBIRD clinical program[J]. *J Affect Disord*, 2023, 320: 353 – 359.

[13] PATTERSON R, KROHN H, RICHARDSON E, *et al*. A brexanolone treatment program at an academic medical center: patient selection, 90-day posttreatment outcomes, and lessons learned[J]. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*, 2022, 63(1): 14 – 22.

[14] DELIGIANNIDIS KM, MELTZER-BRODY S, GUNDUZ-BRUCE H, *et al*. Effect of zuranolone vs placebo in postpartum depression: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(9): 951 – 959.

[15] DELIGIANNIDIS KM, CITROME L, HUANG MY, *et al*. Effect of zuranolone on concurrent anxiety and insomnia symptoms in women with postpartum depression[J]. *J Clin Psychiatry*, 2023, 84(1): 22m14475.

[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] CLAYTON AH, LASSER R, NANDY I, *et al*. Zuranolone in major depressive disorder: results from MOUNTAIN-a phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Clin Psychiatry*, 2023, 84(2): 22m14445.

[18] CLAYTON AH, LASSER R, PARIKH SV, *et al*. Zuranolone for the treatment of adults with major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2023, 180(9): 676 - 684.

[19] KATO M, NAKAGOME K, BABA T, *et al*. Efficacy and safety of zuranolone in Japanese adults with major depressive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 clinical trial[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2023, 77(9): 497 - 509.

[20] CUTLER AJ, MATTINGLY GW, KORNSTEIN SG, *et al*. Long-term safety and efficacy of initial and repeat treatment courses with zuranolone in adult patients with major depressive disorder: interim results from the open-label, phase 3 SHORELINE study [J]. *J Clin Psychiatry*, 2023, 85(1): 23m14845.

[21] DICKENS MJ, PAWLUSKI JL. The HPA axis during the perinatal period: implications for perinatal depression[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(11): 3737 - 3746.

[22] CHAI YJ, LI QH, WANG Y, *et al*. The value of HPA axis hormones as biomarkers for screening and early diagnosis of postpartum depression: updated information about methodology [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 916611.

[23] NIWA M, LOCKHART S, WOOD DJ, *et al*. Prolonged HPA axis dysregulation in postpartum depression associated with adverse early life experiences: a cross-species translational study [J]. *Nat Ment Health*, 2024, 2(5): 593 - 604.

[24] CAMILLE MELÓN L, MAGUIRE J. GABAergic regulation of the HPA and HPG axes and the impact of stress on reproductive function[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 160: 196 - 203.

[25] MAGUIRE J, MODY I. GABA(a)R plasticity during pregnancy: relevance to postpartum depression[J]. *Neuron*, 2008, 59(2): 207 - 213.

[26] MAGUIRE J, MODY I. Behavioral deficits in juveniles mediated by maternal stress hormones in mice[J]. *Neural Plast*, 2016, 2016: 2762518.

[27] MELÓN LC, HOOPER A, YANG XZ, *et al*. Inability to suppress the stress-induced activation of the HPA axis during the peripartum period engenders deficits in postpartum behaviors in mice[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 90: 182 - 193.

[28] MELÓN L, HAMMOND R, LEWIS M, *et al*. A novel, synthetic, neuroactive steroid is effective at decreasing depression-like behaviors and improving maternal care in preclinical models of postpartum depression [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 703.

[29] MODGIL A, PARAKALA ML, ACKLEY MA, *et al*. Endogenous and synthetic neuroactive steroids evoke sustained increases in the efficacy of GABAergic inhibition via a protein kinase C-dependent mechanism [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 113 (Pt A): 314 - 322.

[30] BIGGIO G, PISU MG, BIGGIO F, *et al*. Allopregnanolone modulation of HPA axis function in the adult rat[J]. *Psychopharmacology*, 2014, 231(17): 3437 - 3444.

[31] BALAN I, PATTERSON R, BOERO G, *et al*. Brexanolone therapeutics in post-partum depression involves inhibition of systemic inflammatory pathways[J]. *EBioMedicine*, 2023, 89: 104473.

[32] BALAN I, AURELIAN L, SCHLEICHER R, *et al*. Neurosteroid allopregnanolone (3α, 5α-THP) inhibits inflammatory signals induced by activated MyD88-dependent toll-like receptors[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 145.

[33] SU ZY, ZHANG HR, WANG YT, *et al*. Neural oscillation in bipolar disorder: a systematic review of resting-state electroencephalography studies[J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1424666.

[34] ANTONOUDIOU P, COLMERS PLW, WALTON NL, *et al*. Allopregnanolone mediates affective switching through modulation of oscillatory states in the basolateral amygdala[J]. *Biol Psychiatry*, 2022, 91(3): 283 - 293.

[35] TAKASU K, YAWATA Y, TASHIMA R, *et al*. Distinct mechanisms of allopregnanolone and diazepam underlie neuronal oscillations and differential antidepressant effect[J]. *Front Cell Neurosci*, 2024, 17: 1274459.

[36] YAWATA Y, TASHIMA R, ARITOMI H, *et al*. Differential effects of allopregnanolone and diazepam on social behavior through modulation of neural oscillation dynamics in basolateral amygdala and medial prefrontal cortex[J]. *Front Cell Neurosci*, 2024, 18: 1404603.

[37] NARAYANAN V, HEIMING RS, JANSEN F, *et al*. Social defeat: impact on fear extinction and amygdala-prefrontal cortical Theta synchrony in 5-HTT deficient mice[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22600.

[38] GHOSAL S, BANG E, YUE WZ, *et al*. Activity-dependent brain-derived neurotrophic factor release is required for the rapid antidepressant actions of scopolamine [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(1): 29 - 37.

[39] KIM J, HE MJ, WIDMANN AK, *et al*. The role of neurotrophic factors in novel, rapid psychiatric treatments[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2024, 49(1): 227 - 245.

[40] NAERT G, MAURICE T, TAPIA-ARANCIBIA L, *et al*. Neuroactive steroids modulate HPA axis activity and cerebral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein levels in adult male rats[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32(8 - 10): 1062 - 1078.

[41] ALMEIDA FB, GOMEZ R, BARROS HMT, *et al*. Hemisphere-dependent changes in mRNA expression of GABAA receptor subunits and BDNF after intra-prefrontal cortex allopregnanolone infusion in rats[J]. *Neuroscience*, 2019, 397: 56 - 66.

[42] SHIRAYAMA Y, FUJITA Y, ODA Y, *et al*. Allopregnanolone induces antidepressant-like effects through BDNF-TrkB signaling independent from AMPA receptor activation in a rat learned helplessness model of depression[J]. *Behav Brain Res*, 2020, 390: 112670.

[43] KITTEL-SCHNEIDER S, DAVIDOVA P, KALOK M, *et al*. A pilot study of multilevel analysis of BDNF in paternal and maternal perinatal depression[J]. *Arch Womens Ment Health*, 2022, 25(1): 237 - 249.

[44] LEE Y, KIM KH, LEE BH, *et al*. Plasma level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with postpartum depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 109: 110245.

[45] PORCHER C, MEDINA I, GAIARSA JL. Mechanism of BDNF modulation in GABAergic synaptic transmission in healthy and disease brains[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 273.

[46] MEIS S, ENDRES T, MUNSCH T, *et al*. Impact of chronic BDNF depletion on GABAergic synaptic transmission in the lateral amygdala[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4310.

[47] COOPER MC, KILVERT HS, HODGKINS P, *et al*. Using matching-adjusted indirect comparisons and network meta-analyses to compare efficacy of brexanolone injection with selective serotonin reuptake inhibitors for treating postpartum depression[J]. *CNS Drugs*, 2019, 33(10): 1039 - 1052.

[48] MELTZER-BRODY S, GERBASI ME, MAK C, *et al*. Indirect comparisons of relative efficacy estimates of zuranolone and selective serotonin reuptake inhibitors for postpartum depression[J]. *J Med Econ*, 2024, 27(1): 582 - 595.

[49] LI ZJ, WU QX, PENG P, *et al*. Efficacy and safety of zuranolone for the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *Psychiatry Res*, 2024, 331: 115640.

[50] STICKEL S, EICKHOFF SB, HABEL U, *et al*. Endocrine stress response in pregnancy and 12 weeks postpartum-Exploring risk factors for postpartum depression[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2021, 125: 105122.

[51] 鲍晓虹, 叶田园, 程肖蕊. GABA 能神经传递在焦虑症中的作用及相关动物模型的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(16): 2288 - 2297.

[52] JAHANGARD L, MIKOTEIT T, BAHIRAEI S, *et al*. Prenatal and postnatal hair steroid levels predict post-partum depression 12 weeks after delivery[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(9): 1290.

[53] ALVAREZ LD, PECCI A. Structure and dynamics of neurosteroid binding to the α1β2γ2 GABAA receptor[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 182: 72 - 80.

[54] LU XG, LAMBERT P, BENZ A, *et al*. Allopregnanolone effects on inhibition in hippocampal parvalbumin interneurons [J]. *eNeuro*, 2023, 10(3): ENEURO.0392 - 22.2023.

编辑:姚佳敏/接受日期:2025 - 06 - 17