

不同作用机制临床在研抗抑郁药物研究进展

王慧莹¹,周爱南²,吴建威³,解鹏³,李建其³

(1 上海工程技术大学化学化工学院,上海 201620; 2 中国科学院上海药物研究所,上海 201203;

3 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院化学制药新技术中心,上海 201203)

[摘要] 目前上市的治疗抑郁症(major depressive disorder, MDD)药物存在一定的局限性,其不同的作用机制与药效及安全性密切相关,因此发现新作用机制的抗抑郁药为目前 MDD 治疗领域的重要研究方向。本文综述了目前处于临床研究阶段的部分主要抗抑郁药物,分析其作用机制,为研发新作用机制的抗抑郁药物提供参考。

[关键词] 抑郁症药物;局限性;作用机制;临床研究

[中图分类号] R971.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)07-0676-11

Progress in the clinical study of antidepressant drugs with different mechanisms

WANG Hui-ying¹, ZHOU Ai-nan², WU Jian-wei³, XIE Peng³, LI Jian-qi³

(1 School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620,

China; 2 Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China;

3 New Technology Center of Chemical Pharmacy, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China

General Research Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China)

[Abstract] At present, the listed antidepressants have certain limitations, and the different mechanisms of which are closely related to their efficacy and safety. Therefore, the discovery of antidepressants with novel mechanisms is an important research direction in the field of antidepressants. This paper reviews some major antidepressants currently under clinical research stage, and analyzes their mechanisms of action, so as to provide reference for the development of antidepressants with new mechanisms of action.

[Key words] antidepressants; limitations; mechanisms of action; clinical research

抑郁症(MDD)是多方面因素引起的情感障碍疾病,以情绪、躯体和认知症状为特征,每种症状都与影响身体健康的行为和生物因素有关,并造成严重的功能障碍,增加发病率和死亡率。流行病学研究估计,到2030年,MDD将成为西方人群三大致残因素之一^[1]。目前,关于MDD确切的病理机制尚不清楚,一般认为是由生物、心理和社会环境等多种

因素共同作用的结果^[2-3]。

目前临床使用的抗抑郁药作用机制大多与单胺递质假说有关^[2]。通过调节突触间隙5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)和多巴胺(dopamine, DA)等单胺神经递质的浓度达到抗抑郁作用,但这些药物存在诸多不足,不仅起效慢,甚至会引起较严重的不良反应。例如:氟西汀会引起一定程度的性功能和认知功能障碍^[4];舍曲林会引起患者头痛、恶心以及胃肠道消化不良等^[5]。因此需要研发不良反应少、起效快、更加广谱的新型抗抑郁药物。

[作者简介] 王慧莹,女,硕士研究生,研究方向:抗抑郁候选药物体内分析及药动学。E-mail:whywxying@163.com。

[通讯作者] 李建其,男,研究员,博士生导师,研究方向:中枢神经系统创新药研究及药物合成工艺。E-mail:lijianqib@126.com。

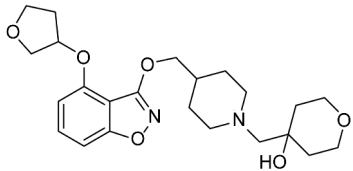
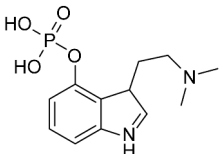
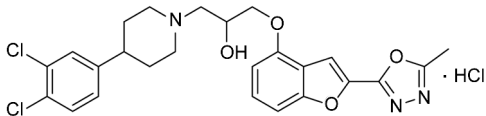
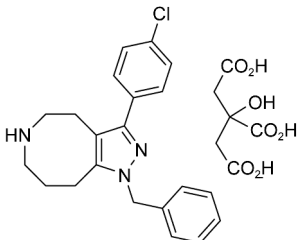
近年来,抗抑郁药的发展主要有2种趋势:优化多靶点单胺递质策略及调节不同机制的非单胺策略。大多数经典抗抑郁药具有抑制1种或多种单胺神经递质再摄取的作用,从而增加单胺能的传递。新一代抗抑郁药物结合了2种或多种不同的作用机制^[6],是一类多模式或多功能的抗抑郁药,作用于不同模式的神经元信号,对不同的神经传递系统产生下游效应。在某些情况下,这些药物的多模式作用机制包括某些受体的激动或拮抗作用,对MDD相关的特定症状产生影响,具有更好疗效和更少不良反应的特征。

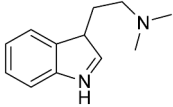
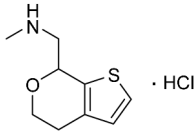
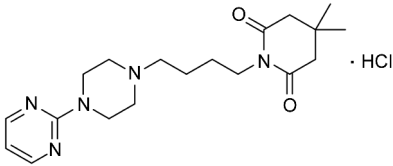
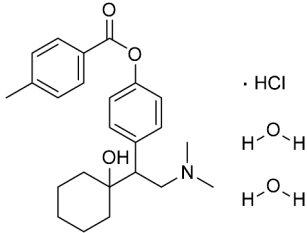
基于上述2种趋势,本综述讨论了近几年进入临床研究阶段的不同作用机制的新型抗抑郁药物,为研发新一代MDD治疗药物提供参考。

1 优化多靶点单胺策略

单胺递质假说已有50多年的历史,与该假说相关的药物类型包括:单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)、三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressive agents, TCAs)和选择性5-HT再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)等。优化多靶点单胺策略通过结合2种或2种以上的单胺递质或相应受体从而控制单胺递质在体内的浓度,达到抗抑郁的作用。目前处于临床研究的单胺靶标类药物见表1。根据临床研究药物类型,优化多靶点单胺策略具体分为3类:①三靶点组合的再摄取抑制剂。②单胺递质再摄取抑制与不同受体亚型相结合作用。③多个不同单胺亚型组合模式。

表1 临床研究阶段的单胺类药物

名称	化学结构式	最高研究阶段	靶点类型	作用机制
HEC-113995PA-H2O	—	I期临床	5-HT _{1A} 受体、转运体	5-HT _{1A} 受体部分激动剂、5-HT再摄取抑制剂
PF-04995274TBPT		I期临床	5-HT ₄ 受体	5-HT ₄ 受体激动剂
FKB01MD	—	II期临床	5-HT _{1A} 、5-HT _{1D} 、5-HT ₂ 受体、5-HT转运体	5-HT _{1A} 、5-HT _{1D} 、5-HT ₂ 受体调节剂、5-HT转运体抑制剂
裸盖菇素		II期临床	5-HT _{1A} 受体、5-HT _{2A} 受体	5-HT _{2A} 受体、5-HT _{1A} 受体激动剂
MIN-117		II期临床	5-HT _{1A} 受体、5-HT _{2A} 受体	5-HT _{1A} 受体、5-HT _{2A} 受体拮抗剂
JNJ-18038683		II期临床	5-HT ₂ 受体、5-HT ₇ 受体	5-HT ₂ 受体、5-HT ₇ 受体拮抗剂

名称	化学结构式	最高研究阶段	靶点类型	作用机制
BMND01		III 期临床	5-HT ₂ , σ1	5-HT 调节剂、神经元调节剂
SEP-4199	—	III 期临床	5-HT ₇ 受体、多巴胺受体 D2、多巴胺受体 D3	5-HT 调节剂
SEP-363856		预注册	痕量胺相关受体 1, 5-HT _{1A} 受体	痕量胺相关受体 1 激动剂、5-HT _{1A} 激动剂
BMV-13805		I 期临床	5-HT _{1A} 受体	5-HT _{1A} 受体激动剂
LY-03005		I 期临床	5-HT ₇ 受体、多巴胺受体 D2、多巴胺受体 D3	5-HT 调节剂

MDD 患者脑部 5-HT 含量较低,通过靶点联合策略,例如:5-HT 转运体组合 5-HT 亚型受体,抑制 5-HT 重吸收,达到快速、有效的治疗作用。维拉佐酮(vilazodone)是用于治疗 MDD 的选择性 5-HT 再摄取抑制剂和 5-HT_{1A} 激动剂,于 2011 年被美国 FDA 批准上市^[7]。维拉佐酮作为 5-HT_{1A} 激动剂,通过一种新的作用机制,在临床上表现出明显的抗抑郁作用^[8]。基于该药物作用机制的启发,目前已研发出一种新型抗抑郁候选药物盐酸羟哌吡酮(YL-0919)。临床数据显示,MDD 患者体内 DA 的含量较正常水平偏低,并且 DA 能药物在临床研究中显示出缓解 MDD 的作用^[9-10]。基于该原理,在 5-HT/SNRI 的基础上引入 DA 单胺递质,达到更好的抗抑郁作用。三重再摄取抑制剂可调节突触间隙 5-HT,NE 和 DA 等单胺神经递质的浓度。本文列举了三靶点抗抑郁药物盐酸安舒法辛(LY03005)的临床研究结果。

1.1 YL-0919

候选新药 YL-0919(见图 1)是浙江华海药业公

司与军事科学院军事医学研究院共同研发,目前处于 II 期临床试验阶段,具有 5-HT 再摄取抑制、5-HT_{1A} 部分激动和 5-HT₆ 受体完全激动作用^[11]。在啮齿动物模型中,灌胃给药 YL-0919 后,结果显示其具有快速抗抑郁、抗焦虑和增强认知的作用^[11-14]。慢性不可预测应激抑郁猴模型(CUMS)实验显示,皮下注射 1.2 mg·kg⁻¹ 的 YL-0919 可产生显著的抗抑郁效果,相较于氟西汀起效更快^[11,15]。研究数据表明,YL-0919 可以改善认知,具有显著增强记忆的作用^[12],该作用是由 5-HT₆ 受体激活介导所致,而目前重度 MDD 的治疗药物维拉佐酮对 5-HT₆ 无活性^[11-13,16]。因此,具有 5-HT 再摄取抑制和 5-HT 亚型受体作用的多靶点抗抑郁药将为新一代 MDD 治疗药物提供新的设计思路。

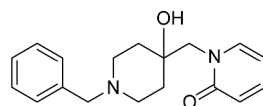


图 1 YL-0919 结构式

1.2 LY03005

LY03005(见图2)是由绿叶制药集团自主研发的抗抑郁药物。LY03005是一种5-HT、NE和DA三重再摄取抑制剂,目前已在中国完成I~III期临床试验,处于上市申请阶段^[17]。LY03005通过结合5-羟色胺转运体(serotonin transporter, SERT)、去甲肾上腺素转运体(norepinephrine transporter, NET)和多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)抑制对5-HT [$IC_{50} = (31.4 \pm 0.4) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$]、NE [$IC_{50} = (586.7 \pm 83.6) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$]和DA [$IC_{50} = (733.2 \pm 10.3) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$]的再摄取,调节突触间5-HT、NE和DA的浓度,从而发挥起效快、改善认知等作用^[18]。LY03005是一种前体药物,口服给药后,安舒法辛及其代谢产物去甲文拉法辛(ODV)在下丘脑中的浓度相当,综合表现出三重再摄取抑制活性^[18]。一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究初步评估显示LY03005在改善焦虑、认知障碍等症状方面具有潜力,其安全性和耐受性良好,对性功能、体重、嗜睡无显著影响^[19]。LY03005使患者发生性

功能障碍的风险较低,对雄激素水平的影响有利于其抗抑郁作用并改善MDD患者的性功能^[20-21]。

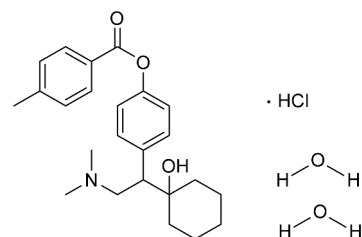


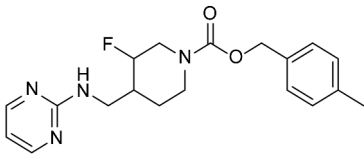
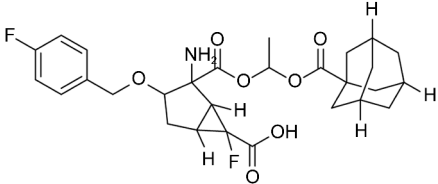
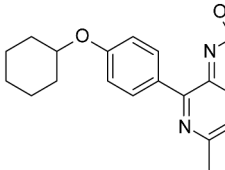
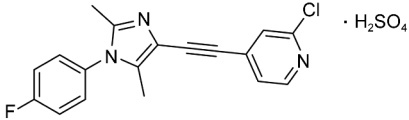
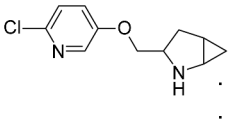
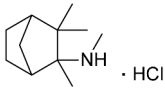
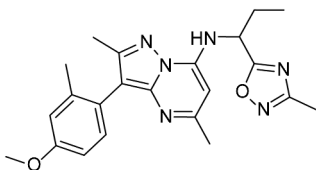
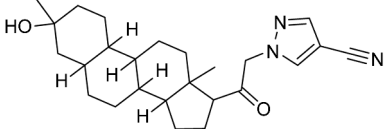
图2 LY03005 结构式

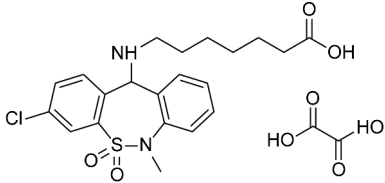
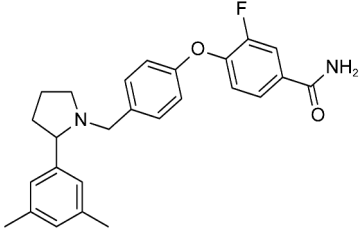
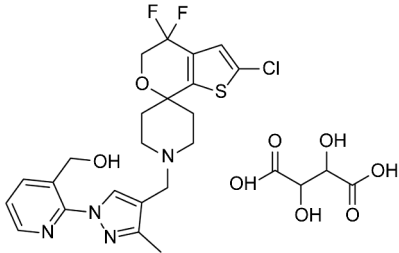
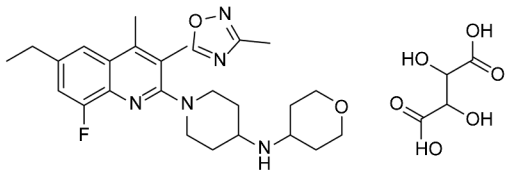
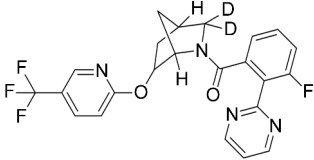
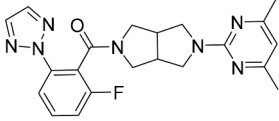
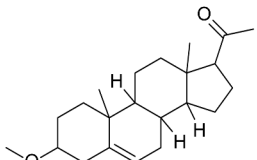
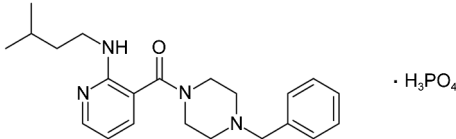
2 不同机制类型的非单胺策略

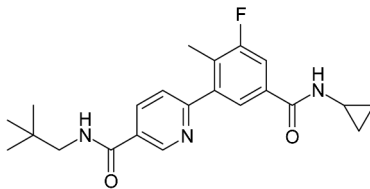
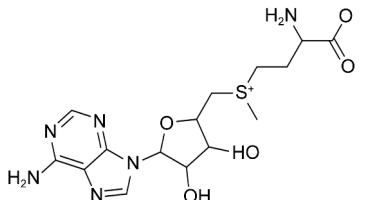
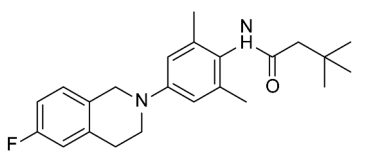
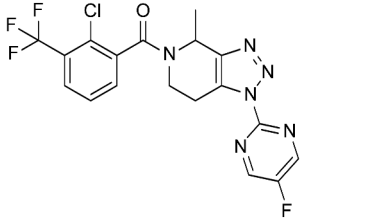
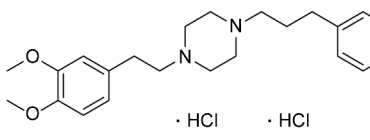
传统的抗抑郁药物主要是以单胺类神经递质为靶点,但这类药物显效慢而无法满临床需求,仍有40%的患者对此类药物治疗无反应^[22]。因此,临床治疗抑郁症的方法已经从传统的单胺假说到谷氨酸系统、 γ -氨基丁酸、阿片系统、胆碱能系统、炎症系统等。目前处于临床研究的非单胺类药物见表2。

表2 临床阶段的非单胺类药物

名称	化学结构式	最高研究阶段	靶点类型	作用机制
BHV-5000		I 期临床	谷氨酸受体复合体 (NMDAR)	NMDAR 拮抗剂
4-Cl-KYN		II 期临床	NMDAR、犬尿氨酸	NMDAR 拮抗剂、犬尿氨酸调节剂
NV-5138		II 期临床	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体刺激剂
AGN-241751		II 期临床	NMDAR	NMDAR 调节剂
CLE-100	—	II 期临床	谷氨酸、NMDAR	谷氨酸调节剂、NMDAR 拮抗剂
REL-1017		III 期临床	NMDAR、 μ -阿片受体	NMDAR 拮抗剂、 μ -阿片受体激动剂

名称	化学结构式	最高研究阶段	靶点类型	作用机制
AVP-786	—	III期临床	σ -阿片受体、NMDAR、P-糖蛋白-1、钠通道 α 亚基家族	PGY1 抑制剂、P-糖蛋白-1 激动剂、NMDAR 拮抗剂、钠通道 α 亚基家族阻滞剂
MK-0657		I 期临床	谷氨酸受体亚基 ϵ -2	谷氨酸受体亚基 ϵ -2 拮抗剂
XW-10508	—	I 期临床	—	—
TS-161		II 期临床	代谢型谷氨酸受体 (GRM)2, GRM3	GRM2, GRM3 拮抗剂
TAK-653		II 期临床	离子型谷氨酸受体 AMPA	离子型谷氨酸受体 AMPA 调节剂
NOE-101		II 期临床	GRM5	GRM5 拮抗剂
TS-121	—	II 期临床	精氨酸加压素受体 1B	精氨酸加压素受体 1B 拮抗剂
SUVN-911		I 期临床	神经性乙酰胆碱受体蛋白 α 4& β 2 复合物	神经性乙酰胆碱受体蛋白 α 4& β 2 复合物拮抗剂
TC-5214		II 期临床	烟碱性胆碱能受体 α 4& β 2& α 5、神经性乙酰胆碱受体蛋白 α 3& β 复合物	烟碱性胆碱能受体 α 4/ β 2& α 5、神经性乙酰胆碱受体蛋白 α 3& β 4 拮抗剂
NBI-77860		II 期临床	促肾上腺皮质激素释放激素受体 1	促肾上腺皮质激素释放激素受体 1 拮抗剂
zuranolone		III 期临床	γ -氨基丁酸 A 受体	γ -氨基丁酸 A 受体调节剂
NC-2800	—	I 期临床	δ -阿片受体	δ -阿片受体激动剂

名称	化学结构式	最高研究阶段	靶点类型	作用机制
TNX-601		I 期临床	μ -阿片受体、5-HT 转运体	5-羟色胺重摄取、 μ -阿片受体激动剂
CERC-501		II 期临床	κ -阿片受体	κ -阿片受体拮抗剂
BTRX-246040		II 期临床	孤啡肽受体	孤啡肽受体激动剂
BTRX-140		II 期临床	κ -阿片受体	κ -阿片受体拮抗剂
ALKS-5461	—	预注册	κ -阿片受体、 μ -阿片受体	κ -阿片受体、 μ -阿片受体拮抗剂
JNJ-3215		II 期临床	食欲素受体 1	食欲素受体 1 拮抗剂
JNJ-7922		III 期临床	食欲素受体 2	食欲素受体 2 拮抗剂
BA-003	—	II 期临床	IL-6	IL-6 抑制剂
MAP-4343		II 期临床	微管蛋白、微管相关蛋白-2	微管蛋白聚合促进剂
NSI-189		II 期临床	—	神经元生成刺激剂

名称	化学结构式	最高研究阶段	靶点类型	作用机制
FTX-1821		III期临床	P38 丝裂原活化蛋白激酶- γ	P38 丝裂原活化蛋白激酶- γ 抑制剂
SAMe		II期临床	磷酸二酯酶 4B	磷酸二酯酶 4B 抑制剂
XPF-008		II期临床	电压门控性钾通道蛋白亚型 Kv7.2	电压门控性钾通道蛋白亚型 Kv7.2 激动剂
JNJ-5446		II期临床	嘌呤 P2X7 受体	嘌呤 P2X7 受体拮抗剂
SA-4503		I期临床	σ -阿片受体	σ -阿片受体激动剂
OPC-64005	—	II期临床	多巴胺受体家族	多巴胺受体家族调节剂

2.1 谷氨酸系统

谷氨酸是中枢神经系统主要的神经递质,在神经系统内大量释放和堆积会引起严重的神经细胞损伤。谷氨酸激活其受体产生过度兴奋毒性是引起 MDD 的原因^[23]。谷氨酸受体分为离子型、代谢型和自身受体型。离子型受体是介导 MDD 发病的关键受体,包括 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartate, NMDA)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate, AMPA) 受体和红藻氨酸 (kainic acid, KA) 受体。

2.1.1 右美沙芬及其复方制剂 神经中枢性镇咳药右美沙芬是一种 NMDA 受体拮抗剂,还作用于中枢神经系统的其他多个靶点,包括激动 sigma-1 受体、抑制血清素和去甲肾上腺素转运蛋白^[24]。右美沙芬和奎尼丁 (AVP-923, 见图 3) 的复合胶囊已获

美国 FDA 批准用于治疗假性延髓炎,目前正在研究该复方制剂在 MDD 治疗中的作用^[24]。一项开放标签、概念验证的临床试验分析了右美沙芬/奎尼丁对难治性 MDD 患者的影响^[25-26]。

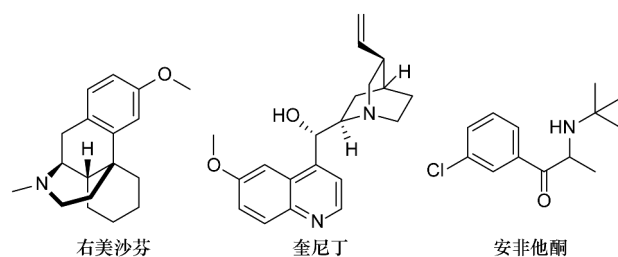


图 3 右美沙芬、奎尼丁和安非他酮结构式

右美沙芬和奎尼丁组合的作用机制是右美沙芬可被细胞色素 P450 酶系统的 2D6 部分代谢,限制了其在人体中的临床应用,而与奎尼丁(一种强 2D6

抑制剂)的结合抑制右美沙芬的代谢,增加血浆中右美沙芬的浓度^[25],达到良好的临床疗效。

根据相似的原理,新型临床抗抑郁药物右美沙芬和安非他酮(见图3)的混合物(AXS-05)已被美国FDA授予快速跟踪和突破性地位,用于治疗难治性MDD^[27]。Ⅱ期临床研究的初步结果表明,其对MDD的治疗有积极作用。Ⅲ期临床试验结果显示,与安慰剂相比,AXS-05在治疗开始1周后明显改善了MDD状,体重无明显增加,对性功能无影响,总体耐受性良好^[28]。目前该复方制剂处于申请上市阶段。

2.2 γ -氨基丁酸(GABA)

GABA是大脑中主要的抑制性神经递质,维持大脑兴奋-抑制平衡。研究表明该受体功能与焦虑和抑郁症发生有关,增加GABA能达到一定的促认知作用^[29]。证据表明,在MDD患者中,抑制性神经递质GABA和兴奋性神经递质谷氨酸水平严重失衡,这些神经递质的缺陷与很多精神疾病有关^[30-31]。以GABA受体为靶点与传统的抗抑郁药联合,为MDD治疗提供了一种潜在的新机制。

2.2.1 别孕烯醇酮(ETX-155)

ETX-155(见图4)注射液是一种GABA_A受体的正变构调节剂,用于治疗中度至重度产后MDD,其具有快速且持久的抗抑郁作用^[32]。除此之外,还发现其为烟碱乙酰胆碱(nicotinic acetylcholine, nACh)和5-HT₃受体负向变构调节剂,但是其具体作用机制还不够明确^[33]。ETX-155是第1个被美国FDA认证的治疗产后MDD的药物。产后MDD的发病机制比较复杂,目前认为是下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)激素波动和GABA之间的相互作用^[34-35]。ETX-155调节HPA轴,使其恢复正常。一项对中度至重度产后MDD女性进行的Ⅲ期双盲、随机、安慰剂对照试验研究显示,与安慰剂相比,ETX-155注射液在60 h内起效且持续时间长达30 d^[36]。ETX-155注射液在3项双盲、随机、安慰剂对照试验中证明可减轻抑郁症状^[36-37]。然而目前临床上出现了一定的不良反应,给药过程中会突然丧失意识,需要严格监控^[32]。

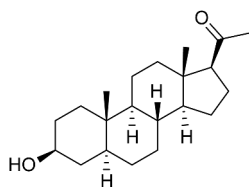


图4 ETX-155结构式

2.3 阿片系统

阿片类药物主要用于缓解疼痛,内源性阿片系统可以缓解情感障碍,是一种潜在的抗抑郁治疗选择。临床前研究已证实 μ (MOR), δ (DOR), κ (KOR)阿片受体在MDD的病理病因中发挥作用^[38-40]。动物模型表明DOR,KOR和MOR的调节可能通过以下几种途径影响情绪,包括单胺和脑源性神经因子(BDNF)水平的改变、神经发生和神经可塑性、HPA轴(下丘脑-垂体-肾上腺轴)刺激和炎症途径^[41]。

2.4 胆碱能系统

1950年,临床研究观察表明中枢乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)的增加会导致抑郁情绪。1972年Fritze等^[42]提出了情绪障碍的“胆碱能-肾上腺素能假说”,该假说认为副交感神经(胆碱能)或交感神经(肾上腺素能)系统的失衡会分别导致抑郁或躁狂症状,这一理论后来被重新表述为躁狂和抑郁的儿茶酚胺能-胆碱能平衡假说。近年来,已有多种抗胆碱药物用于治疗MDD,例如:东莨菪碱、美加明和伐尼克兰等。

毒蕈碱受体家族(muscarinic receptors,简称M受体)由5种代谢型受体组成(M1~M5);激活后,在相应的神经元内触发第二信使级联反应。其中,M2受体在基底核和枕叶皮质中高度表达^[43],M2受体也存在于谷氨酸能突触和 γ -氨基丁酸能中间神经元的亚群中^[44]。近1/3的皮质 γ -氨基丁酸能神经元表达M2受体。尸检和神经成像研究显示,患有情绪障碍的受试者在前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)中的M2水平较低^[45]。M2活性或可用性的降低可导致乙酰胆碱释放增加,并最终导致高胆碱能状态。

2.4.1 东莨菪碱

东莨菪碱(见图5)是一种抗胆碱药物,阻断M受体,是毒蕈碱胆碱能受体部位的中枢作用竞争性拮抗剂^[46],充当竞争性拮抗剂发挥其效用。目前该药物用于治疗重度MDD临床研究处于Ⅰ期临床阶段。通过肌内注射东莨菪碱4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量的双盲、随机、安慰剂、对照交叉试验显示,首次治疗3 d后,患者的抑郁症状显著改善。此外试验证实,女性抗抑郁效果更好,双相抑郁显著改善^[47],临床改善超过2周。此外,东莨菪碱还可以诱导mTOR途径,导致BDNF水平的增加,产生与氯胺酮相似的抗抑郁作用^[48]。动物模型显示,东莨菪碱的抗毒蕈碱作用可能会降低NMDA基因的表达,从而产生与氯胺酮相似的下流效应,并防止谷氨酸介导

的神经毒性^[49]。

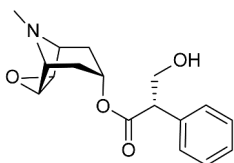


图5 东莨菪碱结构式

尽管临床研究显示,东莨菪碱具有快速的抗抑郁作用,然而关于抗胆碱能药物的研究尚不全面,关于量效曲线、药效学、安全性或治疗持续时间的数据有限,抗胆碱能不良反应和高剂量时会增加精神病的风险^[50]。

2.5 炎症系统

诺贝尔生理学或医学奖获得者 Julius Wagner-Jauregg 首次发现炎症与抑郁症之间的联系,他通过对发热患者精神表现的观察,首次描述了炎症和精神障碍之间的潜在联系。近年来,多项临床前和临床试验研究了炎症反应系统和神经精神障碍(包括 MDD 和双相情感障碍)之间的联系^[51-52]。

82 项此类研究(包含 3 000 多例患者)的综合分析报告显示,与健康对照组相比,MDD 患者的 IL-6、IL-10、IL-12、IL-13、IL-18、可溶性 IL-2 受体(soluble IL-2 receptor, sIL-2R)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、可溶性 TNF 受体 2(soluble TNF receptor 2, sTNFR2)和趋化因子配体 2(c-c motif ligand 2, CCL-2)水平显著升高^[53]。临床前及临床证据显示 IL-6 与认知缺陷有关^[54]。此外,有证据表明,外周血 IL-6 浓度与重度抑郁症状的严重程度有强相关性^[55-56]。

炎症细胞因子水平的升高会增加吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)的激活,IDO 会增加色氨酸向犬尿氨酸的转化,从而减少 5-HT 的生成,导致中枢 5-HT 水平的降低和色氨酸分解代谢产物的生成,出现致抑郁和致焦虑特性^[57]。

3 总结与展望

目前,优化多靶点单胺递质策略及不同机制调节的非单胺策略为抗抑郁药的主要研究趋势^[58-59]。由于 DA 系统在治疗 MDD 中的重要作用,使在 5-HT 和 NA 双重再摄取抑制剂(文拉法辛、度洛西丁)基础上发展的选择性三重再摄取抑制剂(TRIs)类抗抑郁药物的研究在前几年受到广泛关注^[60]。DOV 制药公司、Neurosearch 公司、Sunovion 公司、

GSK 公司、罗氏制药公司、BMS 公司、山东绿叶制药公司等均参与了 TRIs 类抑制剂在治疗 MDD 方面的研发,有多个药物进入临床研究,但是因为各种原因暂停开发。目前仅有山东绿叶制药公司的 ansoxetine 处于 II 期临床研究中。本课题组也已进行多年 TRIs 抗抑郁新药 5-HT, NA, DA 三重再摄取抑制剂的研究,发现了一批以 SIPI6116 为代表的新化合物,体外对 5-HT/NA/DA 三靶点再摄取抑制活性可达 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 级,在多个动物抑郁模型上显示较强的抗抑郁活性,目前正进行安全性方面的进一步评价。此类新药研发需要重点考虑 3 个靶点间的协同关系、透脑率、脱靶及潜在心脏毒性等因素^[61]。TRIs 在临床上依然面临动物与人体药效实际差异和安全性方面的挑战。

鉴于 MDD 的发病机制还不够确切,未来关于治疗 MDD 患者的药物研究还有很长一段路程。本研究只是浅谈了一部分不同机制的处于临床试验阶段的抗抑郁药物,但愿在不久的将来,其中某些药物能进入临床治疗,以早日解决 MDD 带给人类的伤害和痛苦。

[参 考 文 献]

- [1] MATHERS CD, LONCAR D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(11): e442.
- [2] 高贵元,黄捷,刘丹,等. 抑郁症的发病机制及抗抑郁药物的研究进展[J]. 中国医药导报, 2021, 18(1): 52-55, 70.
- [3] 谷正松,李建其. 5-HT 再摄取抑制/5-HT 受体亚型多重作用抗抑郁药物研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(11): 1481-1491.
- [4] 林义川,郑金焱,赖晓茹. 文拉法辛与氟西汀治疗抑郁症对照研究[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(23): 107-110.
- [5] 卢旗旗,阎玺庆,王瑞. 舍曲林药物不良反应文献分析[J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(2): 17-20.
- [6] CESKOVA E. Current pharmacotherapy of depression-focused on multimodal/multifunctional antidepressants[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(14): 1835-1837.
- [7] STUIVENGA M, GILTAY EJ, COOLS O, et al. Evaluation of vilazodone for the treatment of depressive and anxiety disorders[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(3): 251-260.
- [8] WANG SM, HAN CS, LEE SJ, et al. Vilazodone for the treatment of depression: an update[J]. *Chonnam Med J*, 2016, 52(2): 91-100.
- [9] GRACE AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(8): 524-532.
- [10] BELUJON P, GRACE AA. Dopamine system dysregulation in major depressive disorders[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017, 20(12): 1036-1046.
- [11] ZHANG LM, WANG XY, ZHAO N, et al. Neurochemical and behavioural effects of hypidone hydrochloride (YL-0919): a novel combined selective 5-HT reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(9): 769-780.

- [12] CHEN XF, JIN ZL, GONG Y, *et al.* 5-HT₆ receptor agonist and memory-enhancing properties of hypidone hydrochloride (YL-0919), a novel 5-HT_{1A} receptor partial agonist and SSRI[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 138: 1–9.
- [13] LIU WG, ZHANG LM, YAO JQ, *et al.* Anti-PTSD effects of hypidone hydrochloride (YL-0919): a novel combined selective 5-HT reuptake inhibitor/5-HT_{1A} receptor partial agonist/5-HT₆ receptor full agonist[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 625547.
- [14] SUN LJ, ZHANG LM, LIU D, *et al.* The faster-onset antidepressant effects of hypidone hydrochloride (YL-0919) [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(5): 1375–1384.
- [15] YIN YY, TIAN CY, FANG XX, *et al.* The faster-onset antidepressant effects of hypidone hydrochloride (YL-0919) in monkeys subjected to chronic unpredictable stress[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 586879.
- [16] RAN YH, JIN ZL, CHEN XF, *et al.* Hypidone hydrochloride (YL-0919) produces a fast-onset reversal of the behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 395.
- [17] FASIPE OJ. The emergence of new antidepressants for clinical use: agomelatine paradox versus other novel agents [J]. *IBRO Rep*, 2019, 6: 95–110.
- [18] ZHU HB, WANG WY, SHA CJ, *et al.* Pharmacological characterization of toludenesulfamide as a triple reuptake inhibitor[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 741794.
- [19] MI WF, YANG FD, LI HF, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of ansofaxine (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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] FIATURI N, GREENBLATT DJ. Therapeutic drug monitoring of antidepressants[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 250: 115–133.
- [23] 臧印竹, 王慧. 谷氨酸受体在中枢神经系统疾病的作用机制[J]. *现代养生*, 2015, 15(10): 73–74.
- [24] HENTER ID, TEIXEIRA DE SOUSA R, ZARATE CA. Glutamatergic modulators in depression [J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2018, 26(6): 307–319.
- [25] TAYLOR CP, TRAYNELIS SF, SIFFERT J, *et al.* Pharmacology of dextromethorphan: relevance to dextromethorphan/quinidine (Nuedexta[®]) clinical use [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 164: 170–182.
- [26] MURROUGH JW, WADE E, SAYED S, *et al.* Dextromethorphan/quinidine pharmacotherapy in patients with treatment resistant depression: a proof of concept clinical trial[J]. *J Affect Disord*, 2017, 218: 277–283.
- [27] RAGGUETT RM, TAMURA JK, MCINTYRE RS. Keeping up with the clinical advances: depression-Addendum [J]. *CNS Spectr*, 2019, 24(S1): 84.
- [28] IOSIFESCU DV, JONES A, O'GORMAN C, *et al.* Efficacy and safety of AXS-05 (dextromethorphan-bupropion) in patients with major depressive disorder: a phase 3 randomized clinical trial (GEMINI) [J]. *J Clin Psychiatry*, 2022, 83(4): 21m14345.
- [29] PRÉVOT T, SIBILLE E. Altered GABA-mediated information processing and cognitive dysfunctions in depression and other brain disorders[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(1): 151–167.
- [30] GODFREY KEM, MUTHUKUMARASWAMY SD, STINEAR CM, *et al.* Effect of rTMS on GABA and glutamate levels in treatment-resistant depression: an MR spectroscopy study [J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2021, 317: 111377.
- [31] REDDY-THOOTKUR M, KRAGULJAC NV, LAHTI AC. The role of glutamate and GABA in cognitive dysfunction in schizophrenia and mood disorders-A systematic review of magnetic resonance spectroscopy studies[J]. *Schizophr Res*, 2022, 249: 74–84.
- [32] FADEN J, CITROME L. Intravenous brexanolone for postpartum depression: what it is, how well does it work, and will it be used? [J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2020, 10: 2045125320968658.
- [33] CHEN SY, GAO LJ, LI XY, *et al.* Allopregnanolone in mood disorders: mechanism and therapeutic development [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 169: 105682.
- [34] DELIGIANNIDIS KM, FALES CL, KROLL-DESROSIERS AR, *et al.* Resting-state functional connectivity, cortical GABA, and neuroactive steroids in peripartum and postpartum depressed women: a functional magnetic resonance imaging and spectroscopy study [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(3): 546–554.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] KANES S, COLQUHOUN H, GUNDUZ-BRUCHE H, *et al.* Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10093): 480–489.
- [38] BROWNE CA, LUCKI I. Targeting opioid dysregulation in depression for the development of novel therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 201: 51–76.
- [39] BROWNE CA, JACOBSON ML, LUCKI I. Novel targets to treat depression: opioid-based therapeutics [J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2020, 28(1): 40–59.
- [40] 咎桂影, 孙翔, 李庆林, 等. κ 阿片受体在抑郁中的作用及机制研究进展 [J]. *神经药理学报*, 2018, 8(1): 54–64.
- [41] PURYEAR CB, BROOKS J, TAN L, *et al.* Opioid receptor modulation of neural circuits in depression: what can be learned from preclinical data? [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 108: 658–678.
- [42] FRITZE J, BECKMANN H. Zur cholinerg-adrenergen gleichgewichtshypothese affektiver psychosen [J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 1988, 56(1): 8–21.
- [43] FLYNN DD, FERRARI-DILEO G, MASH DC, *et al.* Differential regulation of molecular subtypes of muscarinic receptors in Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 1995, 64(4): 1888–1891.
- [44] MRZLJAK L, LEVEY AI, BELCHER S, *et al.* Localization of the m2 muscarinic acetylcholine receptor protein and mRNA in cortical neurons of the normal and cholinergically deafferented rhesus monkey [J]. *J Comp Neurol*, 1998, 390(1): 112–132.
- [45] GIBBONS AS, JEON WJ, SCARR E, *et al.* Changes in muscarinic M2 receptor levels in the cortex of subjects with bipolar disorder and major depressive disorder and in rats after treatment with mood stabilisers and antidepressants [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19(4): pvl118.
- [46] DREVETS WC, BHATTACHARYA A, FUREY ML. The antidepressant efficacy of the muscarinic antagonist scopolamine: past findings and future directions [J]. *Adv Pharmacol*, 2020, 89: 357–386.

- [47] JAFFE RJ, NOVAKOVIC V, PESELOW ED. Scopolamine as an antidepressant: a systematic review [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2013, 36(1): 24–26.
- [48] DONG JY, ZHOU QJ, WEI ZS, *et al.* Protein kinase A mediates scopolamine-induced mTOR activation and an antidepressant response [J]. *J Affect Disord*, 2018, 227: 633–642.
- [49] EL YACOUBI M, VAUGEUIS JM, JAMAIN S. Antidepressant-like effect of low dose of scopolamine in the H/Rouen genetic mouse model of depression [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2021, 35(4): 645–649.
- [50] ZHOU JJ, YANG J, ZHU XQ, *et al.* The effects of intramuscular administration of scopolamine augmentation in moderate to severe major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2020, 10: 2045125320938556.
- [51] BAUER ME, TEIXEIRA AL. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1437(1): 57–67.
- [52] LIBERMAN AC, TRIAS E, DA SILVA CHAGAS L, *et al.* Neuroimmune and inflammatory signals in complex disorders of the central nervous system [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2018, 25(5–6): 246–270.
- [53] HUSAIN MI, STRAWBRIDGE R, STOKES PR, *et al.* Anti-inflammatory treatments for mood disorders: systematic review and meta-analysis [J]. *J Psychopharmacol*, 2017, 31(9): 1137–1148.
- [54] LIU JJ, WEI YB, STRAWBRIDGE R, *et al.* Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(2): 339–350.
- [55] KELLY KM, SMITH JA, MEZUK B. Depression and interleukin-6 signaling: a Mendelian randomization study [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 95: 106–114.
- [56] GROSSE L, CARVALHO LA, BIRKENHAGER TK, *et al.* Circulating cytotoxic T cells and natural killer cells as potential predictors for antidepressant response in melancholic depression. Restoration of T regulatory cell populations after antidepressant therapy [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233(9): 1679–1688.
- [57] LIU CY, WANG X, LIU C, *et al.* Pharmacological targeting of microglial activation: new therapeutic approach [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 514.
- [58] 刘晓, 洪浩. 谷氨酸-谷氨酰胺循环在抑郁症发病机制中作用的研究进展 [J]. *今日药学*, 2022, 32(3): 206–210.
- [59] 王香君, 夏小雯, 马明钰, 等. 基于抑郁症病理机制探讨芦丁抗抑郁作用 [J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(14): 1895–1900.
- [60] 温预关, 胡晋卿, 尚德为. 广东省选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂临床快速综合评价专家共识 [J/OL]. *今日药学*: 1–10 [2023–03–23]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.R.20220817.1500.002.html>.
- [61] 王雅欣, 郭姗姗, 高英杰, 等. 抗抑郁新药-参味宁郁片对大鼠慢性应激模型及小鼠悬尾模型的抗抑郁作用研究 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(22): 3326–3330.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022–10–20