·综述·

作用于 *N*-甲基-*D*-天门冬氨酸受体的抗抑郁药物的研究进展

宋文悦,高明奇,梁泽怀,秦　瑜
(中国医科大学药学院临床药理教研室,沈阳 110000)

[摘要]　抑郁症是一种常见的神经系统障碍疾病,目前其发病机制尚不明确。谷氨酸是中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质,越来越多的证据表明谷氨酸能系统在抑郁症的发生发展中起关键作用。作用于 *N*-甲基-*D*-天门冬氨酸(NMDA)受体(NMDAR)的抗抑郁药能产生快速持久强效的抗抑郁作用,是开发新型抗抑郁药的重要靶点之一。本文将围绕 NMDAR 系统,对不同的 NMDAR 的非选择性抑制剂和选择性抑制剂(选择性 NR2B 受体抑制剂)的抗抑郁作用及其研究现状进行综述,以期为新型抗抑郁药的开发和抑郁症的治疗提供新的依据。

[关键词]　抗抑郁药;*N*-甲基-*D*-天门冬氨酸受体;*N*-甲基-*D*-天门冬氨酸受体抑制剂;氯胺酮;选择性 NR2B 受体抑制剂

[中图分类号] R971　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)15－1396－05

Research advances of NMDA receptor antagonists for the treatment of antidepressant

SONG Wen-yue, GAO Ming-qi, LIANG Ze-huai, QIN Yu
(*Department of Clinical Pharmacology*, *School of Pharmacy*, *China Medical University*, *Shenyang* 110000, *China*)

[**Abstract**]　Depression is a common neurological disorder, the pathogenesis of which is still unclear. Glutamate is one of the major excitatory neurotransmitters in the central nervous system. Increasing evidences show that glutamatergic system plays a key role in the occurrence and development of depression. In antidepressant therapy, NMDA receptor antagonists can produce rapid and lasting antidepressant effects, which is one of the important targets for the development of new anti-depressants. This article will focus on the glutamatergic system, and summarize the effects of antidepressant and research status of different non-selective NMDA receptor antagonists and selective NMDA receptor antagonists [subunit (NR2B)-specific NMDA receptor antagonists], providing new basis for the development of novel antidepressants and the treatment of depression.

[**Key words**]　antidepressant; NMDA receptor; NMDA receptor antagonists; ketamine; subunit (NR2B)-specific NMDA receptor antagonists

抑郁症又称抑郁障碍,是心境障碍的主要类型之一,主要表现为情绪低落、焦虑疲劳、快感消失、睡眠障碍并伴随着脑内神经递质的改变,重度抑郁患者可产生自杀倾向[1]。据世界卫生组织统计,全球约有 3.5 亿人长期患有这种疾病[2],抑郁症已经成为 21 世纪危害人类健康的四大疾病之一。中国心理健康调查结果显示,重度抑郁障碍是最常见的情绪障碍疾病[3]。自 20 世纪 50 年代以来,抑郁症的治疗主要依靠基于单胺假说开发的抗抑郁药物,如单胺氧化酶抑制剂、三环类药物和选择性 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂等。然而,这些传统的抗抑郁药物起效慢[4],且在 30% 左右的患者身上疗效欠佳[5],所以在临床治疗上存在一定的局限性。随着

[基金项目]　辽宁省自然科学基金资助项目(LFWK201723)
[作者简介]　宋文悦,女,硕士研究生,主要从事抗抑郁症药物与抑郁症发病机制的研究。E-mail: songwy1205@126.com。
[通讯作者]　高明奇,男,教授,主要从事抗抑郁症药物与抑郁症发病机制的研究。E-mail: mqgao26@cmu.edu.cn。

人们对抑郁症发病机制研究的深入,谷氨酸类神经递质机制研究倍受关注。越来越多的证据显示,谷氨酸能系统的功能障碍与重度抑郁障碍等情绪障碍有关[6],*N*-甲基-*D*-天门冬氨酸(NMDA)受体抑制剂成为近年来开发快速抗抑郁治疗的最有吸引力的候选药物之一。

1 谷氨酸受体与 NMDA 受体(NMDAR)

1.1 谷氨酸受体 谷氨酸是一种广泛分布于大脑中能引起兴奋作用的酸性氨基酸。在机体中,谷氨酸的生成有多个途径,其中谷氨酰胺经谷氨酰胺酶脱氨生成谷氨酸是谷氨酸发挥神经递质作用的主要途径。谷氨酸受体分为两大类,一类是代谢型受体(metabotropic glutamate receptor,mGluRs),属于 G 蛋白偶联受体,根据 mGluRs 氨基酸序列的同源性、胞内信号转导机制以及药理作用特性,将其分为 3 型,细分为 8 个亚型。Ⅰ型:mGluR1,mGluR5,主要位于突触后膜,被激活后增强 mGluRs 的效应;Ⅱ型:mGluR2,mGluR3;Ⅲ型:mGluR4,mGluR6,mGluR7,mGluR8。Ⅱ型和Ⅲ型 mGluRs 大多位于突触前,在谷氨酸递质释放过量时,对突触递质释放进行负反馈调节[7]。另一类是离子型受体(ionotropic glutamate receptor, iGluR),分别是 α-氨基-3-羟基-5-甲基-异恶唑-4-丙酸受体(α-aminocyclo-pentane-1,3-dicarboxylate receptor, AMPAR)、红藻氨酸受体(kainate receptor,KAR)和 NMDAR[8],iGluR 将突触前由囊泡释放的谷氨酸转化为突触后神经元的兴奋效应。这种兴奋性神经传递方式在哺乳动物大脑的正常发育和功能建立过程中起至关重要的作用。

1.2 NMDAR 相较于 AMPAR 和 KAR,NMDAR 更为复杂,包括 NMDAR1(NR1)、NMDAR2(NR2A-D)以及 NMDAR3(NR3A-B),功能性 NMDAR 是以 NR1 为基本亚单位,由 NR1 与 1 个或多个 NR2(或 NR3)共同形成的四聚体复合物。Ca^{2+} 通过激活 NMDARs 内流进入细胞,是细胞内信号转导的关键,是学习记忆过程中突触传递可塑性的重要机制。然而在应激状态时,脑神经元细胞外液的谷氨酸异常增多,使 NMDARs 的过度激活,Ca^{2+} 通道反复开放,过多的 Ca^{2+} 内流使细胞内 Ca^{2+} 超载,引起神经细胞死亡[9-10]。同时 Ca^{2+} 内流会激活钙离子-钙调素依赖性蛋白激酶 II(CaMKII)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)、磷酯酰肌醇-3-激酶(PI3K)等多个信号转导通路,进而介导细胞凋亡[11-14]。研究显示,谷氨酸在抑郁症患者的脑脊液中表达异常[15],针对 NMDAR 的抗抑郁药研究已经成为抑郁症研究和治疗的新靶点之一。

2 非选择性 NMDA 受体抑制剂

2.1 氯胺酮 氯胺酮是一种非选择性 NMDA 受体抑制剂,作为麻醉药广泛应用于临床。2000 年 Berman 等[16]研究发现,与安慰剂组相比,亚麻醉剂量(0.5 mg·kg^{-1})的氯胺酮可以在 72 h 之内快速显著改善抑郁症患者的症状。近年来,越来越多的临床研究为氯胺酮的快速抗抑郁作用提供证据。2013 年 Murrough 等[17]通过对难治性抑郁症患者进行双盲随机对照试验后发现,以咪达唑仑作为对照药物,亚麻醉剂量的氯胺酮可在 24 h 内显著降低患者的蒙哥马利抑郁评定量表(MADRS)的评分。2018 年的 Meta 分析研究显示,单次注射氯胺酮能明显降低重度抑郁和双向情感障碍患者的自杀意向,而且其作用可以持续 1 周左右[18]。除静脉给药外,氯胺酮通过其他途径给药也能发挥快速抗抑郁的作用。Harihar 等[19]研究发现,重度抑郁症患者肌肉注射氯胺酮(剂量为 0.25 mg·kg^{-1})的抗抑郁作用与静脉注射氯胺酮(剂量为 0.5 mg·kg^{-1})相同。氯胺酮口服给药和鼻内给药同样能产生快速持久的抗抑郁作用[20-21]。

Réus 等[22]发现氯胺酮与丙米嗪联合应用,可增强丙米嗪的抗抑郁作用,同时能增加大鼠脑中 CREB、脑源性神经营养因子(BDNF),磷酸化蛋白激酶 C(pPKC)及 pPKA 蛋白的表达量。在脑前额叶中加入 BDNF 中和抗体可阻断氯胺酮对强迫游泳实验(FST)中的行为效应的影响,氯胺酮还可以诱导神经元释放 BDNF,这种诱导作用能被 AMPAR 阻断剂阻断[23]。而且氯胺酮也可以逆转由慢性温和应激引起的 BDNF 转运障碍[24]。氯胺酮是由 *R*-氯胺酮和 *S*-氯胺酮组成的外消旋体,二者均有抗抑郁作用。在慢性社会失败应激抑郁模型的研究中发现,与 *S*-氯胺酮相比,*R*-氯胺酮的抗抑郁作用更加明显持久。与此同时,该研究还发现 mTOR 信号通路抑制剂雷帕霉素只能阻断 *S*-氯胺酮的抗抑郁作用[25],而 *R*-氯胺酮的抗抑郁作用则被 ERK 信号通路抑制剂 SL327 阻断[26]。因此 *R*-氯胺酮和 *S*-氯胺酮抗抑郁作用的作用位点是不同的。以上研究结果说明氯胺酮快速抗抑郁的作用机制可能是阻断 NMDAR,神经元去抑制使脑内谷氨酸的释放增加,激活位于海马和前额皮质的 APMAR,进而促进

BDNF 的产生和 ERK 等下游信号通路的激活,从而发挥抗抑郁的作用。

2.2 MK-801 MK-801 是目前特异性最强 NMDA 受体抑制剂,存在 2 种异构体——(+)-MK-801 和(-)-MK-801,具有麻醉和抗惊厥等生物活性。2011 年 Autry 等[27]通过小鼠强迫游泳实验发现,单次注射 MK-801(0.1 mg·kg^{-1})具有与氯胺酮相似的快速抗抑郁作用。2016 年 Yang 等[28]通过行为学实验发现,MK-801 的 2 个异构体能明显减少社会失败应激抑郁模型的大鼠的不动时间,(+)-MK-801 的作用强度强于(-)-MK-801,但两者抗抑郁作用的停留时间均较短,未能像氯胺酮一样产生持久的抗抑郁作用。次年 Yang 等[29]又对 CUMS 模型小鼠进行实验发现,MK-801 可以提高抑郁小鼠内侧前额叶、海马 CA3 区和 DG 区 BDNF 以及 p-mTOR 等蛋白的表达量,单剂量给药的作用时间可以持续 5 d,MK-801 是否具有长效持久的抗抑郁作用,还有待研究。应用 MK-801 易发生运动障碍、致幻等中枢神经系统不良反应,而且 MK-801 具有一定的成瘾性,因此限制了其在临床中的应用。但是 MK-801 作为一种高效能的 NMDA 受体抑制剂,MK-801 在研究 NMDAR 相关疾病的发生发展方面仍有重要意义。

3 选择性 NR2B 受体抑制剂

NMDAR 分为 7 个亚型:NR1,NR2A,NR2B,NR2C,NR2D,NR3A 和 NR3B,其中 NR2B 受体主要分布于海马和前额皮质等前脑区域,是作用于 NMDAR 的抗抑郁药物发挥作用的靶点。与非选择性 NMDA 受体抑制剂相比,选择性 NR2B 受体抑制剂能产生快速持久的抗抑郁效应,同时很大程度上减少了不良反应,提高患者的用药安全性,为抑郁症的治疗提供更多选择。

3.1 Ro 25-6981 Ro 25-6981 是作用于 NR2B 亚基的选择性阻断剂,具有快速持久的抗抑郁活性。单剂量给予大鼠 Ro 25-6981(10 mg·kg^{-1})可以显著增加大鼠前额叶皮质的 ERK/pERK 的水平,产生抗抑郁作用,且与另一 NMDA 受体抑制剂 Zn 相比,Ro 25-6981 的抗抑郁疗效更为持久[30],其药效可持续 1 周[31]。行为学实验结果表明,相较于非选择性 NMDA 受体抑制剂,Ro 25-6981 在显著减少抑郁动物不动时间的同时,未发生多动症等不良反应[32-33]。2018 年 Yellepeddi 等[34]研究发现,经口服给药的 Ro 25-6981 抗抑郁作用与传统抗抑郁药相当,且具有良好的胃肠道稳定性和口腔上皮透过性,Ro 25-6981 的代谢受 CYP450 同工酶调控,其代谢产物是否具有抗抑郁活性还需要进一步的研究。

3.2 CP-101,606(traxoprodil) CP-101,606 选择性作用于 NR2B 受体,其结构与治疗阿尔茨海默病药物艾芬地尔相似。2008 年 Preskorn 等[35]研究者对难治性抑郁症患者静脉给药 CP-101,606,产生快速持久的抗抑郁作用,且患者耐受性较好。Stasiu 等[36]研究表明,给予抑郁症模型的小鼠 10 mg·kg^{-1} 的 CP-101,606 之后,对小鼠进行糖水偏好实验、强迫游泳实验等行为学实验,结果显示小鼠的抑郁症状有明显改善。CP-101,606 与传统抗抑郁药联合应用能明显减少实验动物在强迫游泳等行为学中的不动时间,为抑郁症治疗联合用药提供新的研究方向[37]。2018 年 Tang 等[38]利用磁共振成像技术发现,单次给予大鼠 10~15 mg·kg^{-1}的 CP-101,606 能产生良好的抗抑郁作用,且不良反应较小。在最近一项研究中,Becker 等[39]利用静息态功能磁共振成像技术观察到 CP-101,606 与氯胺酮都表现出对海马-前额叶功能网络的连接性的增强作用,但不同于氯胺酮的是,CP-101,606 会减弱前额叶内的连接性,这也解释了为什么 CP-101,606 抗抑郁作用弱于氯胺酮,但同时分离状态等不良反应也大大减少。

3.3 MK-0657(CERC-301) MK-0657 是口服有活性的选择性 NR2B 受体抑制剂,2012 年 Ibrahim 等[40]对 21 名受试者进行为期 12 d 的 MK-0657 口服给药治疗,药物在 3~5 d 内起效,且没有出现分离状态等不良反应。根据临床前药动学和药效学研究结果推测,人长期每天服用 8 mg 的 MK-0657 能产生良好的抗抑郁作用,而且血浆和脑内的药物浓度在安全范围之内[41]。目前,MK-0657 正处于临床试验阶段,其在临床应用中的有效性和安全性还需要更多的临床数据支持。

4 其他作用于谷氨酸能系统的抗抑郁药

4.1 作用于 AMPAR 抗抑郁药物 目前作用于 AMPAR 的药物主要有 AMPAR 激动剂和 AMPAR 正向变构调节剂。Zhou 等[42]发现,AMPAR 激动剂 CX546 显著减少大鼠强迫游泳实验的不动时间,上调大鼠脑内 mTOR 和 BDNF 水平。Farley 等[43]和 Andreasen 等[44]研究表明,AMPAR 正向变构调节剂 LY392098 和 LY451646 在对啮齿类动物的实验中均有剂量依赖的抗抑郁作用。Nations 等[45]在Ⅰ期临床试验中,AMPAR 正向变构调节剂 Org 26576 在抑郁症患者中表现出良好的耐受性和药动学特

性,还能增强抑郁症患者的认知能力。以上研究结果揭示抑郁症的发生发展与 AMPAR 活性降低有关,但作用于不同特异性区域的 AMPAR 的抗抑郁药物的机制与改善抑郁相关症状的相关性还需要进一步的研究来阐明。

4.2 作用于代谢型谷氨酸受体的抗抑郁药 Ⅰ型代谢型受体包括 mGluR1 和 mGluR5,多位于突触后膜,被激活后能增强离子型受体的效应。研究发现,Ⅰ型代谢型受体调节剂,如选择性的 mGluR5 抑制剂 2-methyl-6-(phenylethynyl) pyridine (MPEP)、3-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-ylethynyl]pyridine (METP) 和选择性的 mGluR1 抑制剂 EMQMCM,在动物的行为学实验中均有抗焦虑和抗抑郁的作用[46-47]。mGlu5 负向变构调节剂 RG7090 在动物实验中表现出的抗抑郁作用比三环类抗抑郁药地昔帕明更为显著[48]。

Ⅱ型代谢型受体包括 mGluR2 和 mGluR3,多位于突触前膜,通过负反馈作用调节谷氨酸的释放。研究表明,mGluR2/3 受体抑制剂 MGS0039 具有与氯胺酮相似的快速持续的抗抑郁作用[49-50]。mGluR2/3 受体抑制剂 LY341495 不仅具有良好的抗抑郁活性,与氯胺酮合用时还能增强氯胺酮的抗抑郁效果[51]。

5 总结与展望

目前应用于一线的抗抑郁药物如选择性 5-HT 再摄取抑制剂和选择性 5-HT,NE 再摄取抑制剂等均需给药后 2~3 周起效,然而这些药物起效时间的滞后性对于重症抑郁或者有自杀倾向的患者来说存在着较高的风险,其中选择性 5-HT 再摄取抑制剂帕罗西汀在用药初期还有加重病情的现象。在抑郁症的治疗初期单独或者联合应用 NMDA 受体抑制剂或许能解决这一问题。综上所述,NMDA 受体抑制剂是目前新型抗抑郁药研发的研究热点,具有起效快、作用持久、患者耐受性好等特点。但绝大多数的作用于 NMDAR 的抗抑郁药物都处于临床前研究阶段,未来需要大量的临床样本来验证 NMDA 受体抑制剂和 NR2B 受体抑制剂在抑郁症治疗方面的有效性和安全性。虽然 NMDA 受体抑制剂发挥抗抑郁作用的内在机制还有待进一步阐明,如何克服其不良反应和给药途径所带来的临床应用上的局限性也是需要考虑和解决的问题,但针对 NMDA 受体抑制剂抗抑郁作用的研究不仅为抑郁症的发生发展研究提出了新的思路,也让抑郁症的治疗有了更多的选择,对快速抗抑郁药的研发具有重要意义。

[参 考 文 献]

[1] 王宇红, 张尚霞, 马明玥, 等. 复方柴金解郁片对慢性应激抑郁大鼠 HPA 轴及炎症因子的影响[J]. 中国新药杂志, 2020,29(5): 514-519.

[2] SMITH K. Mental health: a world of depression[J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 181.

[3] HUANG Y, WANG Y, WANG H, *et al*. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.

[4] 黄吉生, 杜金平, 徐砚通. 快速起效抗抑郁药物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2015,24(23), 24: 2669-2676.

[5] 邓朔, 张鸿燕. 抑郁症发病机制的神经免疫相关靶点研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2017,33(3): 280-283.

[6] LENER MS, KADRIU B, ZARATE CA Jr. Ketamine and beyond: investigations into the potential of glutamatergic agents to treat depression[J]. *Drugs*, 2017, 77(4): 381-401.

[7] O'BRIEN DE, CONN PJ. Neurobiological insights from mGlu receptor allosteric modula-tion[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19(5): 133.

[8] SERTER KOCOGLU S, GOK YURTSEVEN D, CAKIR C, *et al*. Glutamatergic activation of neuronostatin neurons in the periventricular nucleus of the hypothalamus[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(4): e217.

[9] BLIZNYUK A, HOLLMANN M, GROSSMAN Y. High pressure stress response: in-volvement of NMDA receptor subtypes and molecular markers[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1234.

[10] 刘学文, 胥向红, 杨锐, 等. W-7 对 NMDA 诱导的体外培养神经元凋亡的保护作用及机制[J]. 中国新药杂志, 2011,20(14): 1330-1333.

[11] IYASWAMY A, KAMMELLA AK, THAVASIMUTHU C, *et al*. Oxidative stress evoked damages leading to attenuated memory and inhibition of NMDAR-CaMKII-ERK/CREB signalling on consumption of aspartame in rat model[J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(2): 903-916.

[12] MONTES DE OCA BALDERAS P. Flux-independent NMDAR signaling: molecular me-diators, cellular functions, and complexities[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): E3800.

[13] LIU YM, ZHAO N, LI CC, *et al*. Longistyline C Acts antidepressant in vivo and neuro-protection in vitro against glutamate-induced cytotoxicity by regulating NMDAR/NR2B-ERK pathway in PC12 cells[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0183702.

[14] SRIVASTAVA P, DHURIYA YK, KUMAR V, *et al*. PI3K/Akt/GSK3β induced CREB ac-tivation ameliorates arsenic mediated alterations in NMDA receptors and associated sig-naling in rat hippocampus: Neuroprotective role of curcumin[J]. *Neurotoxicology*, 2018, 67: 190-205.

[15] SANACORA G, ZARATE CA, KRYSTAL JH, *et al*. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(5): 426-437.

[16] BERMAN RM, CAPPIELLO A, ANAND A, *et al*. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients[J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 47(4): 351-354.

[17] MURROUGH JW, IOSIFESCU DV, CHANG LC, *et al*. Antidepressant efficacy of keta-mine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2013, 170(10): 1134-1142.

[18] WILKINSON ST, BALLARD ED, BLOCH MH, *et al*. The effect of a single dose of in-travenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis[J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(2): 150-158.

[19] CHILUKURI H, REDDY NP, PATHAPATI RM, *et al*. Acute antidepressant effects of intramuscular versus intravenous ketamine[J]. *Indian J Psychol Med*, 2014, 36(1): 71-76.

[20] DE GIOANNIS A, DE LEO D. Oral ketamine augmentation for

chronic suicidality in treatment-resistant depression[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2014, 48(7): 686.
[21] ANDRADE C. Oral ketamine for depression, 1: pharmacologic considerations and clinical evidence[J]. *J Clin Psychiatry*, 2019, 80(2): 19f12820.
[22] RÉUS GZ, STRINGARI RB, RIBEIRO KF, *et al*. Ketamine plus imipramine treatment induces antidepressant-like behavior and increases CREB and BDNF protein levels and PKA and PKC phosphorylation in rat brain[J]. *Behav Brain Res*, 2011, 221(1): 166 - 171.
[23] LEPACK AE, FUCHIKAMI M, DWYER JM, *et al*. BDNF release is required for the behavioral actions of ketamine[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 18(1):1 - 6.
[24] TORNESE P, SALA N, BONINI D, *et al*. Chronic mild stress induces anhedonic behavior and changes in glutamate release, BDNF trafficking and dendrite morphology only in stress vulnerable rats. The rapid restorative action of ketamine[J]. *Neurobiol Stress*, 2019, 10: 100160.
[25] YANG C, REN Q, QU YG, *et al*. Mechanistic target of rapamycin-independent antide-pressant effects of (*R*)-ketamine in a social defeat stress model[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(1): 18 - 28.
[26] NOWAK W, GRENDAS LN, SANMARCO LM, *et al*. Pro-inflammatory monocyte profile in patients with major depressive disorder and suicide behaviour and how ketamine induces anti-inflammatory M2 macrophages by NMDAR and mTOR[J]. *E Bio Medicine*, 2019, 50: 290 - 305.
[27] AUTRY AE, ADACHI M, NOSYREVA E, *et al*. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses[J]. *Nature*, 2011, 475(7354): 91 - 95.
[28] YANG BK, REN Q, MA M, *et al*. Antidepressant effects of (+)-MK-801 and (-)-MK-801 in the social defeat stress model[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19(12): pyw080.
[29] YANG BK, QIN J, NIE Y, *et al*. Sustained antidepressant action of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist MK-801 in a chronic unpredictable mild stress model[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 5376 - 5383.
[30] POCHWAT B, RAFAŁO-ULIŃSKA A, DOMIN H, *et al*. Involvement of extracellular signal-regulated kinase (ERK) in the short and long-lasting antidepressant-like activity of NMDA receptor antagonists (zinc and Ro 25-6981) in the forced swim test in rats[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 125: 333 - 342.
[31] LI NX, LIU RJ, DWYER JM, *et al*. Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(8): 754 - 761.
[32] LIMA-OJEDA JM, VOGT MA, PFEIFFER N, *et al*. Pharmacological blockade of GluN2B-containing NMDA receptors induces antidepressant-like effects lacking psy-chotomimetic action and neurotoxicity in the perinatal and adult rodent brain[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 45: 28 - 33.
[33] TALBOT JN, GEFFERT LM, JORVIG JE, *et al*. Rapid and sustained antidepressant properties of an NMDA antagonist/monoamine reuptake inhibitor identified via trans-porter-based virtual screening[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2016, 150 - 151: 22 - 30.
[34] YELLEPEDDI VK, ZHUDEVA MY, MOVAHEDI F, *et al*. Biopharmaceutical character-ization and oral efficacy of a new rapid acting antidepressant ro 25-6981[J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107(9): 2472 - 2478.
[35] PRESKORN SH, BAKER B, KOLLURI S, *et al*. An innovative design to establish proof of concept of the antidepressant effects of the NR2B subunit selective *N*-methyl-*D*-aspartate antagonist, CP-101, 606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2008, 28(6): 631 - 637.
[36] STASIUK W, SEREFKO A, SZOPA A, *et al*. Traxoprodil augments the antidepressant-like activity of agomelatine but not of mianserin or tianeptine in the forced swim test in mice[J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(5): 960 - 963.
[37] STASIUK W, SZOPA A, SEREFKO A, *et al*. Influence of the selective antagonist of the NR2B subunit of the NMDA receptor, traxoprodil, on the antidepressant-like activity of desipramine, paroxetine, milnacipran, and bupropion in mice[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017, 124(3): 387 - 396.
[38] TANG HY, KUKRAL D, LI YW, *et al*. Mapping the central effects of (±)-ketamine and traxoprodil using pharmacological magnetic resonance imaging in awake rats[J]. *J Psychopharmacol*, 2018, 32(2): 146 - 155.
[39] BECKER R, GASS N, KUßMAUL L, *et al*. NMDA receptor antagonists traxoprodil and lanicemine improve hippocampal-prefrontal coupling and reward-related networks in rats[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, 236(12): 3451 - 3463.
[40] IBRAHIM L, DIAZ GRANADOS N, JOLKOVSKY L, *et al*. A Randomized, place-bo-controlled, crossover pilot trial of the oral selective NR2B antagonist MK-0657 in pa-tients with treatment-resistant major depressive disorder[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2012, 32(4): 551 - 557.
[41] GARNER R, GOPALAKRISHNAN S, MCCAULEY JA, *et al*. Preclinical pharmacology and pharmacokinetics of CERC-301, a GluN2B-selective *N*-methyl-*D*-aspartate receptor antagonist[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2015, 3(6): e00198.
[42] ZHOU W, WANG N, YANG C, *et al*. Ketamine-induced antidepressant effects are associ-ated with AMPA receptors-mediated upregulation of mTOR and BDNF in rat Hippocampus and prefrontal cortex[J]. *Eur Psychiatry*, 2014, 29(7): 419 - 423.
[43] FARLEY S, APAZOGLOU K, WITKIN JM, *et al*. Antidepressant-like effects of an AMPA receptor potentiator under a chronic mild stress paradigm[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010, 13(9): 1207 - 1218.
[44] ANDREASEN JT, FITZPATRICK CM, LARSEN M, *et al*. Differential role of AMPA receptors in mouse tests of antidepressant and anxiolytic action[J]. *Brain Res*, 2015, 1601: 117 - 126.
[45] NATIONS KR, DOGTEROM P, BURSI R, *et al*. Examination of Org 26576, an AMPA receptor positive allosteric modulator, in patients diagnosed with major depressive disorder: an exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Psychopharmacol*, 2012, 26(12): 1525 - 1539.
[46] PALUCHA A, BRANSKI P, SZEWCZYK B, *et al*. Potential anti-addictive effects of MPEP, a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2002, 12: 390.
[47] BELOZERTSEVA IV, KOS T, POPIK P, *et al*. Antidepressant-like effects of mGluR1 and mGluR5 antagonists in the rat forced swim and the mouse tail suspension tests[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2007, 17(3): 172 - 179.
[48] LINDEMANN L, PORTER RH, SCHARF SH, *et al*. Pharmacology of basimglurant (RO4917523, RG7090), a unique metabotropic glutamate receptor 5 negative allosteric modulator in clinical development for depression[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 353(1): 213 - 233.
[49] DONG C, ZHANG JC, YAO W, *et al*. Rapid and sustained antidepressant action of the mGlu2/3 receptor antagonist MGS0039 in the social defeat stress model: comparison with ketamine[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017, 20(3): 228 - 236.
[50] 苑杰, 姜伟时, 刘颖, 等. 抗抑郁药的药效学性别异质性研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(11): 1443 - 1447.
[51] PODKOWA K, POCHWAT B, BRAŃSKI P, *et al*. Group II mGlu receptor antagonist LY341495 enhances the antidepressant-like effects of ketamine in the forced swim test in rats[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233(15 - 16): 2901 - 2914.

编辑:刘卓越/接受日期:2020 - 11 - 29