

抗抑郁药物的研究进展

李玥, 贺敏, 张磊阳, 裘福荣, 陈文文, 吴雨, 杨蒋伟, 蒋健*

(上海中医药大学附属曙光医院临床药理科, 上海 201210)

【摘要】目的: 对临床上使用的及临床试验中的抗抑郁药物进行分析和总结, 拟为今后新型抗抑郁药物的研发提供参考。**方法:** 通过查阅近年的文献, 将抗抑郁药物按照机制进行归纳和整理。**结果:** 从第一代的三环类、单胺氧化酶抑制剂类抗抑郁药物, 到第二代的基于单胺类神经递质及相应受体所研发的药物, 之前的研发集中在调节单胺类神经递质的摄取和释放方面。而随着氯胺酮等快速起效的抗抑郁药物的发现, 新的靶点, 比如谷氨酸神经递质及相关通路成为研究的热点。**结论:** 抗抑郁药物的发展仍会遵循着单胺类的策略, 但是靶向谷氨酸神经递质系统的药物及联合用药是新的发展趋势。

【关键词】 抑郁症; 抗抑郁药物; 单胺类神经递质; 速效抗抑郁药物

【中图分类号】 R971.43

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)01-0008-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.01.002

Progress on antidepressants

LI Yue, HE Min, ZHANG Lei-yang, QIU Fu-rong, CHEN Wen-wen, WU Yu, YANG Jiang-wei, JIANG Jian*

(Department of Clinical Pharmacology, ShuGuang Hospital affiliated with Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201210, China)

【Abstract】Objective: To analyze and summarize antidepressants (ADT) available in clinical treatment and trials. **Methods:** Recent literatures on ADT are reviewed, and drugs are classified and summarized according to mechanism. **Results:** From the first-generation ADT including tricyclic antidepressant (TCA) and monoamine oxidase inhibitor (MAOI) to the second-generation ADT focusing on function of monoamine transmitters and receptors, the past decades have witnessed the era of monoamine, with concentration on regulation of uptake and efflux of monoamine transmitters. However, with the development of rapid-acting drugs, like ketamine, researchers have paid attention to other mechanisms of drugs, like regulation of glutamate and GABA transmission. **Conclusion:** The development of majority of ADTs will still focus on monoamine, while targeting glutamate and GABA transmitter and combined therapy are the growing trend.

【Key words】 depression; antidepressant; monoamine transmitter; rapid-acting antidepressant

抑郁症是一种常见的精神疾患, 占全球总人口16%的人群会在一生中某个阶段患上抑郁症。每年有几十亿美元的费用被用于抑郁症的治疗, 在—项世界卫生组织牵头的研究中, 预计在2016到2030这15年间, 以心理咨询和抗抑郁药物为主的扩大治疗费用会达到1470亿美元, 在劳动力改善和健康改善方面的回报预计会达到投资额的3.3倍到5.1倍^[1]。

目前临床上常用的抗抑郁药物, 可分为基于单胺类的抗抑郁药物, 速效抗抑郁药物, 联合用药及其他的—些治疗方式等几类。上市的抗抑郁药物基本都是以单胺类神经递质为靶点, 但靶向单胺类的抗抑郁药物普遍存在着不良反应大、起效缓慢、疗效差强人意等缺点, 找到新型的抗抑郁药物是当前的主要目标。笔者按照药物作用的机制分类, 对临床上具有代表性的抗抑郁药物进行总结和分析, 并探讨

【收稿日期】 2016-09-23

【基金项目】 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划 (ZY3-CCCX-3-2007)

【作者简介】 李玥, 女, 实习研究员; 研究方向: 药物的分子及细胞生物学研究; Tel: (021)20256536; E-mail: Yue_li1990@163.com

【通讯作者】 *蒋健, 男, 主任医师, 博士研究生导师; 研究方向: 中医抑郁症的临床及基础研究; E-mail: jiangjiansg@126.com

新型药物的研究方向,拟为今后抗抑郁药物的研究提供参考。

1 基于单胺类神经递质的药物

自从神经生理学发展以来,单胺类药物系统就是抗抑郁药物发展的主流。单胺类神经递质的信号网络从中脑核开始,传递至脑边缘、前额和海马区,与其他神经递质通路构成了一个复杂的神经化学网络,协同作用于抑郁症的发生^[2]。大量的临床前和临床研究表明抑郁症与单胺类神经递质 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT),去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和多巴胺(dopamine, DA)的脑内缺陷有关。调节脑内突触的单胺类神经递质浓度则能够缓解症状,甚至治愈抑郁症。基于单胺类神经递质的药物按照机制不同,可分为TCA、MAOI、SSRI、SNRI和其他共5类,下面将分别介绍其作用机制及临床应用。

1.1 第一代抗抑郁药物

第一代抗抑郁药物包括三环类抗抑郁药物(tricyclic antidepressant, TCA)和单胺氧化酶的抑制剂(monoamine oxidase inhibitor, MAOI),前者通过抑制5-HT和NE的再摄取,提高脑中5-HT和NE的含量发挥作用,后者可抑制单胺氧化酶的活性,防止单胺类神经递质被降解。由于存在着诸如胆碱能不良反应、5-HT综合征等风险,这两类药物已不再是临床的一线用药,但仍可用于治疗其他药物无效的重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)。根据文献报道,TCA对住院的MDD患者的治疗效果优于MAOI,MAOI对治疗门诊的轻度抑郁症患者更有效。此外,也有研究表明,在监护下,MAOI与食物相互作用的不良反应和风险远小于预计。因此医生可在病人知情的情况下酌情使用这些药物。

1.2 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)

选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRI)阻断突触前的5-HT转运蛋白(serotonin transporter, SERT),使得突触的5-HT水平瞬间升高,是目前临床上应用最为广泛的抗抑郁药物。这类药物对NE的影响很小,几乎不影响DA的回收。代表性药物帕罗西汀、氟伏沙明有轻度的抗胆碱能作用,但不良反应跟TCA和MAOI相比,大大减少。

SSRI是一线的抗抑郁药物,也是女性在怀孕期间最常使用的抗抑郁药物,但胎儿在围产期暴露于SSRI,在儿童时期易患上泛自闭症^[3]。由于抗抑郁药物能在乳汁中少量分泌,必须考虑对新生儿的风险,最好在服药期间暂停哺乳,如果需要哺乳,帕罗西汀和舍曲林对婴儿较安全^[4]。

1.3 选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)

除了抑制5-HT的再摄取之外,选择性5-HT和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)也能抑制对NE的再摄取。与SSRI相比,SNRI类药物更容易引起呕吐、失眠、口干的不良反应,在某些情况下会升高血压。SNRI的代表性药物有文法拉辛、左旋文法拉辛、度洛西汀及左旋米纳普伦。左旋米纳普伦与其他SNRI的机制略有不同,它对NE再摄取的抑制效果强于其他药物,在缺少选择性NE再摄取抑制剂的情况下,可用于治疗不能耐受其他SNRI治疗的背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)功能衰退的患者^[5]。

1.4 基于单胺的新型抗抑郁药

这类抗抑郁药物也是通过影响单胺类神经递质发挥作用,但是机制不同于SSRI和SNRI,故将其归为非典型的抗抑郁药物范畴。除了抑制SERT之外,这些药物还能调节5-HT受体的活性,或者不作用于5-HT神经递质,通过抑制NE和DA的再摄取发挥作用。

1.4.1 去甲肾上腺素能和5-羟色胺能特异性拮抗剂(noradrenergic antagonist-specific serotonin antagonist, NaSSA)代表药物是米氮平,可抑制 α_2 肾上腺素能受体,促进NE从神经末端的释放;同时阻断5-HT_{2A/2C}和5-HT₃受体,使得5-HT、DA和NE在脑皮层积累。与SSRI和SNRI相比,去甲肾上腺素能和5-HT能特异性拮抗剂(NaSSA)能将脑内的神经递质水平提到更高,并且起效更快^[6]。米氮平能增加睡意,会导致白天嗜睡,且有增加体重的不良反应,可单独或者与舍曲林联合用药,用于治疗老年抑郁症^[7]。

1.4.2 5-羟色胺拮抗剂和再摄取抑制剂(serotonin antagonist and reuptake inhibitor, SARI)代表药物是曲拉唑酮,一方面,其可抑制SERT,拮抗5-HT_{2A/2B}受体,部分激动5-HT_{1A}受体,增加突触的5-HT的

浓度；另一方面，可抑制突触后的 $\alpha 1$ 和突触前的 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体，提高突触的 NE 浓度^[8]。与米氮平类似，曲拉唑酮也会导致镇静，它的抗焦虑和镇静作用可有效治疗伴随失眠和焦虑的抑郁症患者。另一代表药物奈法唑酮由于严重的肝脏毒性，已于 2003 年停止使用^[9]。

1.4.3 去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂 (norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor, NDRI) 代表药物是安非他酮，其特点是对 5-HT 没有影响，而是双重抑制了 NE 和 DA 的再摄取。因此与大多数的抗抑郁药物不同，它会引起患者的饮食紊乱，在临床上与纳曲酮联合用药，可治疗肥胖^[10]。安非他酮曾因引起抑郁症患者的癫痫症状而下市，但在降低了服药剂量后又重新上市，目前主要是作为其他抗抑郁治疗的辅助用药，也作为戒烟的辅助用药。

1.4.4 5-羟色胺部分激动剂 - 再摄取抑制剂 (serotonin partial agonist reuptake inhibitor, SPARI) 代表药物是维拉佐酮，除了抑制 SERT 之外，可部分激活突触前的 5-HT_{1A} 自受体。若突触前的 5-HT_{1A} 自受体被完全激活，其负反馈调节机制会导致药物起效时间的延迟，至少需要 2~4 周的时间来克服突触前 5-HT_{1A} 受体的抑制^[11,12]。维拉佐酮部分激活突触前的 5-HT_{1A} 自受体，与 5-HT 相比，其与该受体结合的时间更长、亲和力更强，可使 5-HT_{1A} 受体快速地脱敏；此外，维拉唑酮可快速占据约 50% 的 5-HT_{1A} 及 SERT，可能与性功能紊乱的不良反应减少有关^[13]。理论上，维拉佐酮具有起效快、效果好、耐受性好的优点，但尚未得到临床试验证实。维拉唑酮的不良反应是恶心、头痛、眩晕、嘴干和失眠^[14]。

1.4.5 5-羟色胺调节/激动剂 (serotonin modulator and stimulator, SMS) 代表药物是沃替西汀，除了抑制 SERT 的作用之外，它对 5-HT 受体有着复杂的激动和拮抗作用：激动 5-HT_{1A} 受体，拮抗 5-HT_{1B/D}、5-HT₃ 和 5-HT₇ 受体。临床前实验表明，沃替西汀可以增加细胞外的 5-HT、NE、DA、乙酰胆碱和透明质酸的浓度^[15]。临床研究表明其治疗效果优于艾司西酞普兰、维拉唑酮、舍曲林、阿戈美拉汀等不同机制的药物。此外，该药物在性功能、体重、镇静等方面的不良反应较小^[16]。另外一个突破是，由于调节的受体参与了谷氨酸的神经传递，沃替西汀有望改善抑郁复发患者的认知障碍^[17]。但目前

沃替西汀改善认知的适应证尚未得到 FDA 的批准。

以上的药物均以提高脑内单胺类神经递质为目的而研发，是目前主要用于临床的抗抑郁药物。虽然机制类似，但是在适应证和不良反应上的差别很大，需要医生综合考量病人的症状、发病情况和耐受性等，选择合适的抗抑郁药物。根据英国精神药理协会发布的 2015 版的《抗抑郁药治疗抑郁症》指南，由于病人对 SSRI 类药物有较高的耐受性，SSRI 是治疗抑郁症的首选药物；当其它治疗抑郁症的手段失败时，可采用 TCA 和 MAOI 类药物；以取得最优的治疗效果为目标时，则应考虑氯丙咪嗪、文拉法辛、艾司西酞普兰、舍曲林、阿米替林和米氮平^[18]。

2 速效抗抑郁药物

抑郁症的神经可塑性假说认为疾病的发生是由于压力破坏了情绪调节有关通路的结构和联系，抗抑郁药物需要修复突触之间的联系，增加突触的可塑性，才能治愈抑郁症^[19]。单胺类的神经递质只作为神经通路的调节分子，不能促进突触的形成，并且在治疗时间上存在延迟，但速效抗抑郁药物可以产生快速的和持续的抗抑郁效果。从 N-甲基-D-天门冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体的拮抗剂氯胺酮开始，到 NMDA 受体的变构调节剂 GLYX-13，再到乙酰胆碱 - 毒蕈碱的拮抗剂东莨菪碱，速效抗抑郁药物的研究取得了实质性的进步。

2.1 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体的拮抗剂

这类药物的代表氯胺酮一方面可抑制中间神经元的 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体，解除对锥体细胞的抑制，从而提高啮齿类动物和人体中谷氨酸神经递质的含量；另一方面，氯胺酮激活了突触前的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA) 受体，促进 BDNF 的释放和 Akt/ERK 信号通路的信号传递。谷氨酸神经递质含量的升高及 AMPA 受体的激活可快速地激活 mTORC1 信号通路，该通路的信号传递能促进突触的生成，恢复抑郁症患者的突触连接损伤，巩固前额皮层 (prefrontal cortex, PFC) 的功能，解除对杏仁核的抑制^[20]。对慢性压力模型的啮齿类动物注射了氯胺酮之后，PFC 神经元凋亡和快感丧失均得到了逆转^[21]。大脑成像显示氯胺酮增加了抑

郁症患者 PFC 与边缘系统的连接^[22]。

目前氯胺酮处于临床试验阶段,主要用于治疗难治性抑郁症 (treatment-resistant depression, TRD) 患者。但是氯胺酮会使患者出现幻觉及行为分离,并有成瘾性,将在很大程度上限制其临床应用。Panos 等^[23]发现 (R,S)- 氯胺酮的代谢物 (2S,6S;2R,6R)- 去甲基氯胺酮在小鼠体内具有抗抑郁效果,并且没有氯胺酮的不良反应。但是该效果与对 NMDA 受体的拮抗无关,而与 AMPA 受体的持续激活有关,这个发现对氯胺酮抑制 NMDA 受体的机制提出了挑战。

2.2 选择性的含有 NR2B 亚基的 NMDA 受体拮抗剂

CP101,606 是非竞争性的 NMDA 受体的拮抗剂,选择性地拮抗含有 NR2B 亚基的 NMDA 受体,该受体的激活会诱导 c-fos 的表达,并引起皮质扩散性抑制,导致病灶部位神经元的损失。在短期皮质压缩的脑部缺血模型中,CP101,606 可以快速恢复脑部的功能,并保护杏仁核、海马区和丘脑区域免受缺血带来的脑部损伤^[24]。目前该药物在临床实验阶段,主要用于治疗重度抑郁症。

2.3 NMDA 受体甘氨酸位点的部分激动剂

GLYX-13 是 NMDA 受体甘氨酸位点的部分激动剂,具有增强认知的效果。在大鼠的海马切片中,GLYX-13 特异性地增强了位于谢弗侧枝 CA1 的含有 NR2B 亚基的 NMDA 受体信号通路的强度,同时也促进了长时程增强,减弱了长时程抑制^[25]。在动物行为学实验中,GLYX-13 可促进依赖海马区的行为学表现^[26]。GLYX-13 发挥作用需要通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活及下游的神经肽 VGF 的生成^[27]。将 GLYX-13 直接注射进内侧前额叶皮层 (medial prefrontal cortex, mPFC) 能产生抗抑郁效果,说明 GLYX-13 可能通过直接调节 mPFC 的 NMDA 受体的 NR2B 亚基,从而避免氯胺酮的不良反应^[28]。GLYX-13 目前在临床实验阶段,用于治疗重度抑郁症和强迫症。

2.4 乙酰胆碱 - 毒蕈碱受体拮抗剂

与氯胺酮类似,东莨菪碱也能激活 mTOR 信号通路,增加突触的数量,巩固突触的功能^[29]。东莨菪碱对 5 种不同亚型的毒蕈碱受体 (M1-M5) 均有抑制作用,但是只有 M1^{-/-} 和 M2^{-/-} 小鼠在被迫游泳试验中对东莨菪碱的治疗反应迟钝,说明 M1 和 M2 受体可能是东莨菪碱发挥抗抑郁作

用的靶点^[30]。敲除小鼠 mPFC 中表达 M1 受体的 GABA 能中间神经元和生长抑素中间神经元,会抑制东莨菪碱的抗抑郁作用^[31]。由于对 M1 受体有拮抗作用,东莨菪碱会导致认知缺陷^[32],抑制突触前的 5-HT₃ 受体可以缓解这一不良反应^[33,34]。除了上述功能外,东莨菪碱还能调节中脑的 DA 神经元的活性^[35]。

3 联合用药

在临床试验中,约 40% 的 MDD 患者对任何抗抑郁药物的单独治疗都没有反应^[36],并且药物治疗对约一半的 MDD 患者不能产生持续的抗抑郁效果^[37],对这种 TRD 患者,世界生物精神病协会联合会推荐了几种解决措施,其中包括联合使用两种不同机制的抗抑郁药物。MAOI 与其他的抗抑郁药物联合使用,可以对 1/5 的 TDR 患者产生治疗效果,但是为了避免 5-HT 综合征的发生,MAOI 不能与 SSRI, SNRI 和氯丙咪嗪同用^[38]。将 NaSSA 类药物米氮平与 SSRI 药物联合使用,抑郁症的缓解率是单独用药的两倍,且有超过一半的患者在 6 个月的时间里抑郁症没有复发^[39]。在尝试各种联合用药的组成的时候,不是不同机制的药物联合使用就能产生 1+1>1 的效果,如将 DA 的激动剂普拉克索和 SSRI 类药物艾司西酞普兰联用,由于患者对联用药物的耐受性差,退出率远远高于单独治疗组^[40]。在治疗方面,首先 SSRI 米氮平 / 米安色林,次选 SSRI/SNRI+ 安非他酮^[41]。

与单纯的抑郁症相比,双相情感障碍 (bipolar disorder, BD) 更难治疗,需要将镇静药物与 SSRI 联合使用以达到控制病情的目的。苯二氮䓬类药物起效快,半衰期长,是治疗焦虑症最优的选择,但部分患者对其有成瘾性,为防止药物滥用,可用非典型的镇静药物代替,比如 FDA 批准的奥氮平与氟西汀的联合用药,但长期使用会存在迟发性运动障碍的不良反应^[42]。由于 SSRI 会引起躁狂或者轻度躁狂的症状,因此对是否该使用抗抑郁药物治疗 BD 仍存在争议^[43]。

除此之外,还可以将抗抑郁药物与其他的治疗制剂,如甲状腺激素、与心理治疗、与非生物治疗手段,如光疗法等联合使用。目前记载的最有效治疗策略是将抗抑郁药物与锂、奎硫平、阿立哌唑联合使用^[44]。

4 其他治疗药物

除了上述提到的治疗方法外,还存在其他治疗的靶点,包括神经肽 ρ 和 γ 、甘丙肽促肾上腺皮质激素释放因子和抗利尿激素等,它们均参与了单胺类神经递质的信号传递。另外,细胞内的信号通路、神经营养因子、细胞因子、大麻素受体1的配体、褪黑素受体的激动剂也值得深入研究^[45]。在这些靶点中,目前只有褪黑素受体的激动剂阿戈美拉汀上市,但在治疗效果和起效速度上逊于其它的抗抑郁药物^[46]。并且存在着严重的肝毒性,需谨慎使用^[47]。

5 小结

目前临床使用的抗抑郁药物存在种种缺点,如治疗效果差、起效时间长、不能涵盖所有抑郁类型。以单胺类为主要靶点的抗抑郁药物市场几近饱和,新的药物与SSRI和SNRI相比,需要在效能及起效速度上取胜;另一方面,由于抑郁症的异质性,相同的抗抑郁药物对不同患者的治疗效果差别很大,导致了不同机构、不同时间的临床试验不能得出完全一致的结论。因此,有必要进行联合用药和个体化用药的深入研究。

未来,抗抑郁药物的发展仍会遵循着单胺类的策略,但对谷氨酸神经递质系统的研究为提高抗抑郁药物的治疗效果提供了新的可能。随着对抑郁症神经化学机制和相关通路的进一步阐明,相信仍会有新的递质、受体和通路成为治疗靶点。

【参考文献】

[1] Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3(5): 415-424.

[2] Palazidou E. The neurobiology of depression[J]. *Br Med Bull*, 2012, 101(1):127-145.

[3] Gidaya N B, Lee B K, Burstyn I, et al. In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk for autism spectrum disorder[J]. *J Autism Dev Disord*, 2014, 44 (10): 2558-2567.

[4] 邹羽真, 史亦丽. 常用抗抑郁药物的比较及合理应用[J]. *临床药物治疗杂志*, 2012, 10(6): 48-51.

[5] Zadka L, Dziwota E, Olajossy M. Levomilnacipran-a successor of milnacipran with a higher noradrenergic selectivity[J]. *Acta Pol Pharm*, 2016, 73(2): 285-289.

[6] De Boer T. The pharmacologic profile of mirtazapine[J]. *J Clin*

Psychiatry, 1996, 57 (Suppl. 4): S19-S25.

[7] Holland J, Bhogle M. Sertraline and mirtazapine as geriatric antidepressants[J]. *Psychiatr Danub*, 2013, 25(2): 286-290.

[8] Mittur A. Trazodone: properties and utility in multiple disorders[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2011, 4(2): 181-196.

[9] Stephen C. Nefazodone (Serzone) withdrawn because of hepatotoxicity[J]. *CMAJ*, 2003,169(11): 1187.

[10] Billes S K, Sinnayah P, Cowley M A. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss[J]. *Pharmacol Res*, 2014(84): 1-11.

[11] Blier P, Ward N M. Is There a Role for 5-HT_{1A} Agonists in the Treatment of Depression[J]? *Bios Psychiatry*, 2003,53(3): 193-203.

[12] Celada P, Puig M V, Bosch M A, et al. The therapeutic role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in depression[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2004, 29(4): 252-265.

[13] Stahl S M. Mechanism of action of the SPARI vilazodone: serotonin 1A partial agonist and reuptake inhibitor[J]. *CNS Spectrums*, 2014, 19(2): 105-109.

[14] Wang S M, Han C S, Lee S J, et al. Vilazodone for the Treatment of Depression: An Update[J]. *Chonnam Med J*, 2016, 52(2): 91-100.

[15] Mørk A, Pehrson A, Brennum L T, et al. Pharmacological Effects of Lu AA21004: A Novel Multimodal Compound for the Treatment of Major Depressive Disorder[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012,340(3) : 666-675.

[16] Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed[J]. *Int J Clin Pract*, 2014, 68(1): 60-82.

[17] Pehrson A L, Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction[J]. *CNS Spectr*, 2014,19(2): 121-133.

[18] Cleare A, Pariante CM, Young AH, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines[J]. *J Psychopharmacol*, 2015,29(5): 459-525.

[19] Duman R S, Aghajanian G K, Sanacora G, et al. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants[J]. *Nat Med*, 2016, 22(3): 238-249.

[20] Abdallah C G, Adams T G, Kelmendi B, et al. Ketamine's mechanism of action: a path to rapid-acting antidepressants. *Depress Anxiety*, 2016, 33(8): 689-697.

[21] Li N X, Liu R J, Dwyer J M, 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.

[22] Murrough J W, Collins K A, Dewilde K E, et al. Regulation of neural responses to emotion perception by ketamine in individuals with

- treatment-resistant major depressive disorder[J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5(2): e509.
- [23] Panos Z, Ruin M, Patrick M J, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites[J]. *Nature*, 2016, 533(7604): 481-486.
- [24] Kundrotienek J, Cebers G, Wagner A, et al. The NMDA NR2B Subunit-Selective Receptor Antagonist, CP-101,606, Enhances the Functional Recovery and Reduces Brain Damage after Cortical Compression-Induced Brain Ischemia[J]. *J Neurotrauma*, 2004, 21(1): 83-93.
- [25] Zhang X L, Sullivan J A, Moskal J R, et al. A NMDA receptor glycine site partial agonist, GLYX-13, simultaneously enhances LTP and reduces LTD at Schaffer collateral-CA1 synapses in hippocampus[J]. *Neuropharmacology*, 2008, 55(7): 1238-1250.
- [26] Burgdorf J, Zhang X L, Weiss C, et al. The N-methyl-d-aspartate receptor modulator GLYX-13 enhances learning and memory, in young adult and learning impaired aging rats[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(4): 698-706.
- [27] Lu Y, Wang C, Xue Z C, et al. PI3K/AKT/mTOR Signaling-Mediated Neuropeptide VGF in the Hippocampus of Mice Is Involved in the Rapid Onset Antidepressant-Like Effects of GLYX-13[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(5): 1-12.
- [28] Burdorf J, Zhang X L, Nicholson K L, et al. GLYX-13, a NMDA Receptor Glycine-Site Functional Partial Agonist, Induces Antidepressant-Like Effects Without Ketamine-Like Side Effects[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(7):729-742.
- [29] Voleti B, Navarria A, Liu R J, et al. Scopolamine rapidly increases mammalian target of rapamycin complex 1 signaling, synaptogenesis, and antidepressant behavioral responses[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(10): 742-749.
- [30] Witkin J M, Overshiner C, Li X, et al. M1 and M2 muscarinic receptor subtypes regulate antidepressant-like effects of the rapidly acting antidepressant scopolamine[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 351(2): 448-456.
- [31] Wohleb E S, Wu M, Gerhard D M, et al. GABA interneurons mediate the rapid antidepressant-like effects of scopolamine[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(7): 2482-2494.
- [32] Klinkenberg I, Blokland A. The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: a review of animal behavioral studies[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 34(8): 1307-1350.
- [33] Seyedabadi M, Fakhfour G, Ramezani V, et al. The role of serotonin in memory: interactions with neurotransmitters and downstream signaling[J]. *Exp Brain Res*, 2014, 232(3): 723-728.
- [34] Pehrson AL, Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction[J]. *CNS Spectrums*, 2014, 19(2): 121-133.
- [35] Tye K M, Mirzabekov J J, Warden M R, et al. Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour[J]. *Nature*, 2013, 493(7433): 537-541.
- [36] Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1999, 9(9): 83-91.
- [37] McIntyre R S, Filteau M J, Martin L, et al. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach[J]. *J Affect Disord*, 2014, 156(5): 1-7.
- [38] Samantha J T, Mirae S, Melvin G M, et al. Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: strategies for the management of treatment-resistant depression[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(4): 433-449.
- [39] Blier P, Ward HE, Tremblay P, et al. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: A Double-Blind Randomized Study[J]. *Am J Psychiatry*, 2009, 167(3): 281-288.
- [40] Franco-Chavesa J A, Mateusa C F, Luckenbaugh D A, et al. Combining a dopamine agonist and selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of depression: A double-blind, randomized pilot study[J]. *J Affect Disord*, 2013, 149(1-3): 319-325.
- [41] 季建材. 抗抑郁药临床药物治疗的选择 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2012, 10(2):23-26.
- [42] Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5hydroxytryptamine 7 (5HT7) and 5HT1A receptor activity[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334(1): 171-181.
- [43] Coplan J D, Aaronson C J, Panthangi V, et al. Treating comorbid anxiety and depression: Psychosocial and pharmacological approaches[J]. *World J Psychiatr*, 2015, 5(4): 366-378.
- [44] Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2013, 14: 334-385.
- [45] Berton O, Nestler E J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(2):137-151.
- [46] David T, Anna S, Seema V, et al. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies[J]. *BMJ*, 2014, 348: g1888.
- [47] Freiesleben S D, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury[J]. *J Mol Psychiatry*, 2015, 3(1): 4-15.