

· 综述 ·

新型非单胺类药物在难治性抑郁症附加治疗中的研究进展

丰雷

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心

通信作者: 丰雷, Email: flxlm@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.02.017

【摘要】 抑郁症是一种常见的精神障碍,很多患者经过多种药物、足量足疗程的治疗仍然不能获得满意的疗效,临床上称之为难治性抑郁症,随着对抑郁症病理机制更加深入的了解,各种非单胺假说开始在抑郁症的新药研发中占据重要地位,如基于谷氨酸能、阿片系统、胆碱能系统等的抗抑郁药开展了大量研究,现对此作一综述。

【关键词】 抑郁症, 难治性; 非单胺类药物; 综述

基金项目: 国家科技重大专项重大新药创制(2018ZX09734005-003); 首都科技领军人才培养工程(Z181100006318009)

Advances in novel non-monoamine agents for treatment-resistant depression Feng Lei

National Clinical Research Center for Mental Disorders, Beijing An Ding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China

Corresponding author: Feng Lei, Email: flxlm@126.com

【Abstract】 Depression is a common mental disorder. Many patients do not respond to adequate sequential courses of treatment, clinically known as treatment-resistant depression. With further understanding of the mechanisms of depression, non-monoamine hypotheses offer a crucial new dimension for the development of fundamentally novel antidepressant treatments. This paper reviews a large number of studies on antidepressants based on glutamate, opioid and cholinergic systems have been carried out.

【Key words】 Treatment-resistant depression; Non-monoamine agents; Review

Fund programs: National Science and Technology Major Projects for IND (Investigational New Drug) (2018ZX09734005-003); Capital Science and Technology Leader Project (Z181100006318009)

抑郁症是一种复杂的、发作性或慢性精神障碍,其症状涉及情绪、心理、行为和躯体等多个维度^[1]。抑郁症的全球患病率是4.4%,大约2/3的患者存在严重的职业和家庭损害^[2]。同时,抑郁症会加重其他慢性疾病的症状,使死亡率增加60%~80%^[3]。尽管目前有20多种抗抑郁剂可以用于抑郁症的治疗,但很多患者经过多种药物、足量足疗程的治疗仍然不能获得满意的疗效,临床上称之为难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD),其造成的疾病负担是治疗有效者的两倍^[4]。随着对抑郁症病理机制更加深入的了解,各种非单胺假说开始在抑郁症的新药研发中占据重要地位,为抑郁症尤其是TRD患者的治疗带来新的希望。

一、抑郁症的单胺假说与抗抑郁剂

目前广泛使用的抗抑郁剂几乎都以抑郁症

的单胺假说作为理论依据,主要通过单胺能系统的5-羟色胺(serotonin, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和多巴胺(dopamine, DA)起作用^[5]。单胺假说认为,抑郁症状是由于中枢神经系统中负责调节情绪、应激、认知、动机和睡眠的单胺类神经递质通路存在功能缺陷导致的^[6]。

三环类抗抑郁剂(tricyclic antidepressants, TCAs)和单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)的出现促进了抑郁症单胺假说的产生。TCAs主要通过阻断突触间隙NE和5-HT的再摄取,增加其细胞外浓度发挥作用^[6]。MAOIs则通过阻断5-HT、NE和DA的酶促降解,从而提高单胺类神经递质在突触间隙的可利用度。TCAs和MAOIs除了单胺类的再摄取抑制作用外,还作用于许多其他递质系统,这也是它们有较为广泛的不良反应的原因。

在此基础上,研发出了对单胺能神经传递选择性更强的新型抗抑郁剂,如选择性5-HT再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、选择性5-HT和NE再摄取抑制剂(serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)及NE和DA再摄取抑制剂(norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor, NDRI)。这些药物安全性更好,使用也更加方便,目前已经成为一线治疗药物^[7]。尽管新型抗抑郁剂的耐受性明显改善,但在疗效方面并没有超过传统的抗抑郁剂,并且同样存在起效时间滞后的问题^[8-9]。

不同患者使用同样的抗抑郁剂的疗效也存在差异,说明抑郁症的神经生物学机制远比之前认为的复杂,随着对其病理机制的了解逐渐加深,一些新的假说也不再局限于单胺能系统,开始关注谷氨酸能神经传导和神经可塑性、胆碱能神经传导、阿片系统、下丘脑-垂体-肾上腺素(HPA)轴功能失调、神经炎症和 γ 氨基丁酸神经传导等^[10]。目前作用于阿片系统的一些新药在临床试验中取得了比较乐观的结果,而作用于HPA轴相关受体、胆碱能系统和肿瘤坏死因子的新药,各个临床试验的结果还存在不一致^[10]。

二、基于谷氨酸能系统的抗抑郁药物

基于单胺假说的抗抑郁剂研发近年来进展缓慢,连续几个新药都未能明显提高治疗的有效性,因此,更多的研究开始关注其他机制在抑郁症中的作用。遗传、分子和神经影像学研究极大地促进了对于抑郁症病理机制的认识,尤其是谷氨酸能系统功能失调更是近期研究的热点^[11]。谷氨酸是中枢神经系统主要的兴奋性神经传导的调节递质,在神经可塑性和记忆方面起着重要作用,谷氨酸被释放到突触间隙后,既可以激活N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPA)受体和海马藻酸(kainite)受体等离子型受体,也可以与脑内广泛存在的代谢性谷氨酸受体(mGluRs)相结合。神经胶质细胞在维持谷氨酸的稳态方面具有重要作用,而抑郁症患者的胶质细胞数量是减少的。

动物研究发现慢性应激可以促发谷氨酸突触的微结构和分子变化的级联反应,包括NMDA受体结合的失调^[11]。应激也与抑郁症患者前额叶皮层谷氨酸浓度升高有关^[12]。应激引起的改变有可能导致了抑郁症患者的大脑异常,例如大脑体积减小、神经连接改变和可塑性下降^[11,13]。谷氨酸能神经传导十分复杂,也为抗抑郁剂治疗提供了很多潜在的靶点。

1. 氯胺酮(ketamine): 氯胺酮是NMDA受体拮抗剂,同时与阿片类、单胺类和胆碱能类受体存在相互作用^[11,13]。氯胺酮最初主要用于麻醉,在20世纪90年代的一项小型研究中,偶然发现亚麻醉水平氯胺酮能显著快速缓解抑郁症状^[14]。随后几项安慰剂对照试验证实氯胺酮具有明显的抗抑郁作用^[5,13]。单次0.4~0.6 mg/kg静脉滴注30~60 min,可以明显改善40%~60%患者的抑郁症状。一般滴注2~4 h后开始出现抗抑郁作用,24 h达到高峰,持续大约1周左右。对于TRD患者,单次给予氯胺酮后大约1/3的患者在24 h内达到完全缓解^[15]。

氯胺酮的抗抑郁作用持续时间不长,为了维持疗效,大部分患者在治疗开始的6~12周内需要每周静滴1~2次^[5]。如果静滴1~3次后仍未有效,则可以认为氯胺酮治疗无效^[5,16]。一项小样本开放性研究^[17],12 d内给予TRD患者6次氯胺酮治疗(0.5 mg/kg),总体有效率是71%(12/24),经过83 d随访,仅有4例有效者未出现复发,平均复发时间是18 d。因为氯胺酮治疗有效的患者很多停药后会复发,现在也陆续提出了维持氯胺酮疗效的长期标准化用药方案。国内开展了一项氯胺酮联合艾司西酞普兰治疗重度抑郁症疗效和安全性的随机双盲、安慰剂平行对照研究,在口服艾司西酞普兰10 mg/d的基础上,于治疗首日单次静点氯胺酮(0.5 mg/kg)。结果发现氯胺酮单次给药可快速启动和增加口服抗抑郁剂的疗效,并且快速抗抑郁作用的时间比单独应用氯胺酮明显延长^[18]。

在用于抑郁症治疗时,一半左右的患者会出现欣快和分离体验^[5]。这些作用大约在静滴后40 min最为明显,持续30~45 min逐渐消退^[11]。氯胺酮作为管制类药品具有潜在的成瘾性,长期使用高剂量的氯胺酮可能会造成神经毒性、认知损害和膀胱炎^[16]。

为了明确患者是否必须不定期的使用氯胺酮以预防复发,以及评估长期使用氯胺酮的安全性,需要开展长期的RCT研究。对于重度抑郁症患者,在传统抗抑郁剂尚未起效之前的时间,可以考虑将氯胺酮作为一种附加治疗,以减少患者的自杀风险。Meta分析表明,单次氯胺酮滴注可以在24 h内迅速缓解抑郁症患者的自杀观念,并且持续1周左右^[19]。

2. 艾司氯胺酮(esketamine): 氯胺酮是一种外消旋药物,S-对映体称为艾司氯胺酮,也是一种麻醉剂,与NMDA受体的亲和力比氯胺酮更强,目前正在开展艾司氯胺酮鼻喷剂作为TRD附加治疗的研究。在首个RCT研究^[20]中,共纳入了67例至少两种抗抑郁剂治疗无效的成人重度抑郁症患者。筛选成功后被随机分配到安慰剂组和3个不同剂量的艾司

氯胺酮组(分别是28 mg、56 mg和84 mg,每周两次给药)。1周后,对安慰剂组中评估仍是中、重度的受试者再次随机,重新被分配到上述4组中,接受第2周的治疗。其他受试者在第2周继续接受原有治疗。在第2周末,57例受试者进入8周的开放治疗期,艾司氯胺酮的使用剂量范围是28~84 mg,给药频率从每周2次逐渐减少为2周一次。最后有51例受试者进入了8周的随访期。在2周末,不同剂量艾司氯胺酮组的蒙哥马利抑郁量表(Montgomery and Asberg Depression Rating Scale, MADRS)减分均优于安慰剂组[28 mg、56 mg和84 mg组的最小二乘法均值差分(least-squares mean difference, LSMD)分别为-4.2、-6.3和-9.0],并且不同剂量艾司氯胺酮组达到有效和完全缓解的比例也均高于安慰剂组。剂量越高,治疗有效的可能性越大。在开放期降低给药频率后,以及随访期停止给药后,很多受试者仍然获得持续改善。与氯胺酮一样,艾司氯胺酮起效也非常迅速,其最常见的不良反应是眩晕、头疼和一过性分离症状,也可以引起一过性血压升高和心率加快,分离症状和血压升高一般在给药后2 h内逐渐消失。

3. Rapastinel: Rapastinel(也称为GLYX-13)是一种静脉给药的NMDA受体甘氨酸位点部分弱激动剂,有可能作为抗抑郁剂的附加治疗用于TRD患者^[5]。Rapastinel在临床前研究中表现出了显著的快速抗抑郁作用,并且可以增加神经可塑性,增强突触功能^[21-22]。为了验证Rapastinel对TRD的作用,开展了1项概念验证性研究,共纳入120例至少1种抗抑郁剂治疗无效的抑郁症患者^[23]。受试者被随机分配接受单次静滴生理盐水(安慰剂)或者Rapastinel(1 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg或30 mg/kg)。给药后2 h,与安慰剂组相比,5 mg/kg组和10 mg/kg组抑郁症状的改善更加明显,平均持续1周左右,而1 mg/kg组和30 mg/kg组则均没有明显差异。安慰剂组 and 不同剂量Rapastinel组有效率和完全缓解率差异没有统计学意义。Rapastinel不出现镇静、分离症状或者精神病性症状等不良反应。

4. 环丝氨酸(D-cycloserine, DCS): DCS是一种抗结核药,目前认为是继氯胺酮后最有希望的具有快速抗抑郁作用的谷氨酸能调节剂。DCS与NMDA受体甘氨酸位点结合,在高剂量时可以拮抗NMDA受体的作用。两项小样本的6周随机、交叉设计、安慰剂对照研究发现,低剂量DCS(250 mg/d)的效果并不优于安慰剂,只有当剂量达到1 000 mg/d时,附加DCS治疗才可以减轻TRD患者的症状,54%接受DCS治疗的患者其抑郁症状改善程度 $\geq 50\%$ ^[16,24]。

5. 一氧化氮(nitrous oxide, NO): NO是一种非竞争性NMDA受体抑制剂,临床上通常用于吸入麻醉。在一项20例TRD患者参加的安慰剂对照、双盲、交叉设计研究中,所有受试者持续吸入50%的NO或者安慰剂1 h,在2 h和24 h即可观察到抑郁症状的改善,并且作用可以持续1周。研究中没有报告严重的不良反应,常见的不良反应都是轻度和短暂的,包括焦虑、头疼和恶心呕吐^[25]。作为具有潜在成瘾性和神经毒性的药物,尚需要进行更加严格的试验,从而充分评估其对TRD的有效性和长期安全性。

另外,也有其他一些直接或间接通过谷氨酸能系统起作用的药物在TRD患者中开展了临床研究,因为没有抗抑郁效果(如美金刚、利鲁唑、lanicemine、CERC-301等)或者存在严重的不良反应(如CP-101, 606)都未再开展进一步的临床研究^[15]。

三、基于阿片系统的新型抗抑郁药物

阿片受体系统是另外一种单胺假说没有涉及到的神经通路^[26],具有调节HPA轴活性的作用。单胺类和阿片受体通过HPA产生相互作用,可能与抑郁症的发生有关。阿片受体主要有 μ -阿片受体(MOR)、 δ -阿片受体(DOR)和 κ -阿片受体(KOR)3种类型。 β -内啡肽、脑啡肽和强啡肽这一类内源性阿片肽与阿片受体相互作用,不仅在疼痛加工中起重要作用,也参与调解很多其他的生理活动,包括应激反应、呼吸、消化、内分泌和免疫功能。内源性阿片类物质也具有情绪调节特性,并且阿片类肽和受体在边缘区域的分布密度很高,所以阿片系统是治疗情绪障碍的合理靶点。在20世纪初,就曾研究使用阿片类物质治疗抑郁症,尽管有一定效果,但由于当时所使用药物的成瘾性问题无法解决,加上TCAs类药物的出现,该方向的研究未再深入。然而,随着对抑郁症病理机制的认识加深,阿片系统又重新引起了研究者的兴趣。

起源于脑干的单胺能神经元通过轴突投射到整个大脑,同时也在多个位点受到阿片受体的调节。各种动物研究已经表明,激活MORs可以通过局部GABA能中间神经元使5-HT和DA神经元脱抑制,同时也能直接抑制NE神经元。应激可以使强啡肽/KOR系统的活性增加,通过作用于DA和5-HT神经元,从而分别产生抑郁样行为和急性社交回避。此外,有关抑郁症的免疫学理论也越来越受到重视,考虑到阿片受体在调节免疫功能方面的明确作用,也提示其在情绪控制上会有潜在的作用。

临床及临床前研究发现,强啡肽类在记忆、情绪控制、应激反应和疼痛调节中都有重要作用^[26]。应激可以促进强啡肽类的释放,其与KOR有很强的

亲和力,慢性应激导致的 KOR 激活延长与快感缺失、心境恶劣等抑郁样行为有关^[10,27]。

ALKS-5461 是一种阿片系统调制剂,该药由固定剂量的丁丙诺啡和 Samidorphan(ALKS 33) 组成,前者是 KOR 拮抗剂和 MOR 弱激动剂,可以用来治疗疼痛和阿片类成瘾,但本身也有一定的成瘾风险。Samidorphan 则是一种新型选择性强效 MOR 拮抗剂,理论上可以阻止丁丙诺啡激活 MOR 引起的兴奋效应,从而降低滥用风险,同时保留了丁丙诺啡的 KOR 拮抗作用,起到减轻抑郁症状的作用^[28]。

一项概念验证性研究评估了 ALKS-5461 作为附加治疗对成人 TRD 的疗效,共纳入了 142 例使用 1 或 2 种常规抗抑郁剂充分治疗无效的患者^[28]。整个试验分为 2 个阶段,每个阶段均包括 4 周的治疗期和 1 周的减药期。在第一阶段,受试者随机接受丁丙诺啡/samidorphan(2 mg/2 mg 或 8 mg/8 mg) 或者安慰剂治疗。在第二阶段,安慰剂组治疗无效者再次随机分组,接受低剂量或者高剂量 ALKS-5461 或者安慰剂治疗。在整个治疗期间,受试者均继续使用原有抗抑郁剂。第一阶段结束时,ALKS-5461 低剂量组相比安慰剂组抑郁症状的改善更加明显,而高剂量组和安慰剂组之间没有发现差异。各组间 4 周末和 8 周末基于汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HDRS) 的有效率均没有差异。各组间第 4 周末基于 MARDs 的有效率也没有差异,但第 8 周末 ALKS-5461 低剂量组的有效率明显高于安慰剂组,差异有统计学意义(分别为 5% 和 50%, $P=0.003$)。ALKS-5461 最常见的不良反应是恶心、呕吐、眩晕和头疼,没有受试者出现阿片类的戒断反应。

ALKS-5461 在 2013 年曾获得过 FDA 的优先审批资格,但前 2 项 III 期临床试验均未获得成功,2016 年的第 3 项 III 期临床试验(FORWARD-5) 达到了主要终点。FORWARD-5 共纳入了 407 例受试者,初步结果显示低剂量丁丙诺啡/samidorphan(2 mg/2 mg) 对于 TRD 患者抑郁核心症状的改善显著优于安慰剂($P=0.018$)。ALKS-5461 的耐受性良好,试验中没有观察到滥用或戒断症状。但 2018 年初 FDA 拒绝了有关 ALKS-5461 的新药申请,认为目前总体疗效证据不足,要求继续补充开展相关试验。

四、基于胆碱能系统的新型抗抑郁药物

胆碱能受体系统是目前研究关注的另外一个非单胺类神经通路。毒蕈碱胆碱受体系统在感觉信息和选择性注意加工中起着重要作用,同时与情绪调节也密切相关,抑郁症患者的胆碱能受体系统存在过度活动或高反应性,遗传学研究表明编码该系统

内多个受体的基因变异与抑郁症风险增高有关。降低毒蕈碱受体的功能则可能改善抑郁症状^[29]。

东莨菪碱属于毒蕈碱受体拮抗剂,在一系列随机、双盲、安慰剂对照研究中发现,东莨菪碱 $4.0 \mu\text{g/kg}$ 静脉注射 3 次(每次间隔 3~5 d) 后,无论是对单相抑郁还是双相抑郁患者(包括难治性患者),在首次注射后 3 d 内即可显著降低抑郁症状,可大约延续 2 周,有效率为 42%~71%,同时无明显不良反应^[30-32]。除静脉注射外,也有研究报道口服东莨菪碱(0.5 mg/次, 2 次/d) 联合 SSRI 类药物西酞普兰可以显著提高抗抑郁的总体疗效,但不能加快起效时间^[33]。

上述研究纳入的患者中,有 11 例符合 TRD 的标准,初步分析表明其中 70% 对东莨菪碱治疗有效,提示东莨菪碱对于 SSRI 治疗无效的患者仍然有效,需要在更大的样本中进行验证。目前国内正在开展肌注东莨菪碱合并艾司西酞普兰治疗 TRD 的研究,采用随机双盲、安慰剂、平行组设计,在口服艾司西酞普兰的基础上合并不同剂量东莨菪碱或生理盐水,连续 3 d 给药后观察 4 周,从而探讨东莨菪碱对口服抗抑郁药的增速和增效作用^[34]。

总之,目前以单胺系统为作用靶点的抗抑郁剂尚不能完全满足临床上的需求,尤其是对于 TRD 患者,在使用多种治疗策略的情况下,例如联用抗抑郁剂、合并心理治疗或者非典型抗精神病药,仍有高达 30% 的患者治疗无效。越来越多的证据表明,非单胺系统在抑郁症的发病机制中具有重要作用,围绕谷氨酸能系统、阿片系统和胆碱能系统等的新药研发还需要继续深入,最终有可能为 TRD 患者提供新的治疗选择。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思设计、文献调研与整理、论文撰写及修改均为丰雷

参 考 文 献

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition[M]. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
- [2] WHO. Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates[EB/OL]. (2017) [2018-10-08]. <https://www.afro.who.int/publications/depression-and-other-common-mental-disorders-global-health-estimates-2017>.
- [3] Otte C, Gold SM, Penninx BW, et al. Major depressive disorder[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16065. DOI: 10.1038/nrdp.2016.65.
- [4] Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice[J]. Am J Psychiatry, 2006, 163(1): 28-40. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.1.28.
- [5] Thase ME. New medications for treatment-resistant depression: a

- brief review of recent developments[J]. *CNS Spectr*, 2017, 22(S1): 39-48. DOI: 10.1017/S1092852917000876.
- [6] Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 45: 54-63. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.04.009.
- [7] Thase ME, Danchenko N, Brignone M, et al. Comparative evaluation of vortioxetine as a switch therapy in patients with major depressive disorder[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, 27(8): 773-781. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2017.05.009.
- [8] Andrews PW, Bharwani A, Lee KR, et al. Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 51: 164-188. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.01.018.
- [9] Artigas F. Developments in the field of antidepressants, where do we go now?[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(5): 657-670. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.04.013.
- [10] Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs[J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 95(2): 81-97. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.03.011.
- [11] Murrrough JW, Abdallah CG, Mathew SJ. Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(7): 472-486. DOI: 10.1038/nrd.2017.16.
- [12] Machado-Vieira R, Henter ID, Zarate CA. New targets for rapid antidepressant action[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 152: 21-37. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.12.001.
- [13] Abdallah CG, Averill LA, Krystal JH. Ketamine as a promising prototype for a new generation of rapid-acting antidepressants[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1344: 66-77. DOI: 10.1111/nyas.12718.
- [14] Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients[J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 47(4): 351-354.
- [15] Lener MS, Kadriu B, Zarate CA. Ketamine and Beyond: Investigations into the Potential of Glutamatergic Agents to Treat Depression[J]. *Drugs*, 2017, 77(4): 381-401. DOI: 10.1007/s40265-017-0702-8.
- [16] Sanacora G, Frye MA, McDonald W, et al. A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders[J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(4): 399-405. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0080.
- [17] Murrrough JW, Perez AM, Pillemer S, et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(4): 250-256. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.06.022.
- [18] Hu YD, Xiang YT, Fang JX, et al. Single i.v. ketamine augmentation of newly initiated escitalopram for major depression: results from a randomized, placebo-controlled 4-week study[J]. *Psychol Med*, 2016, 46(3): 623-635. DOI: 10.1017/S0033291715002159.
- [19] Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, et al. The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis[J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(2): 150-158. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17040472.
- [20] Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(2): 139-148. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3739.
- [21] Liu RJ, Duman C, Kato T, et al. GLYX-13 Produces Rapid Antidepressant Responses with Key Synaptic and Behavioral Effects Distinct from Ketamine[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(6): 1231-1242. DOI: 10.1038/npp.2016.202.
- [22] Moskal JR, Burgdorf JS, Stanton PK, et al. The Development of Rapastinel (Formerly GLYX-13); A Rapid Acting and Long Lasting Antidepressant[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2017, 15(1): 47-56.
- [23] Preskorn S, Macaluso M, Mehra DO, et al. Randomized proof of concept trial of GLYX-13, an N-methyl-D-aspartate receptor glycine site partial agonist, in major depressive disorder nonresponsive to a previous antidepressant agent[J]. *J Psychiatr Pract*, 2015, 21(2): 140-149. DOI: 10.1097/01.pra.0000462606.17725.93.
- [24] Heresco-Levy U, Gelfin G, Bloch B, et al. A randomized add-on trial of high-dose D-cycloserine for treatment-resistant depression[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(3): 501-506. DOI: 10.1017/S1461145712000910.
- [25] Nagele P, Duma A, Kopec M, et al. Nitrous Oxide for Treatment-Resistant Major Depression: A Proof-of-Concept Trial[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(1): 10-18. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.11.016.
- [26] Lutz PE, Kieffer BL. Opioid receptors: distinct roles in mood disorders[J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36(3): 195-206. DOI: 10.1016/j.tins.2012.11.002.
- [27] Knoll AT, Carlezon WA. Dynorphin, stress, and depression[J]. *Brain Res*, 2010, 1314: 56-73. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.09.074.
- [28] Fava M, Memisoglu A, Thase ME, et al. Opioid Modulation With Buprenorphine/Samidorphan as Adjunctive Treatment for Inadequate Response to Antidepressants: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(5): 499-508. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15070921.
- [29] Drevets WC, Zarate CA, Furey ML. Antidepressant effects of the muscarinic cholinergic receptor antagonist scopolamine: a review[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(12): 1156-1163. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.09.031.
- [30] Furey ML, Drevets WC. Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(10): 1121-1129. DOI: 10.1001/archpsyc.63.10.1121.
- [31] Drevets WC, Furey ML. Replication of scopolamine's antidepressant efficacy in major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(5): 432-438. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.11.021.
- [32] Furey ML, Khanna A, Hoffman EM, et al. Scopolamine produces larger antidepressant and antianxiety effects in women than in men[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(12): 2479-2488. DOI: 10.1038/npp.2010.131.
- [33] Khajavi D, Farokhnia M, Modabbernia A, et al. Oral scopolamine augmentation in moderate to severe major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2012, 73(11): 1428-1433. DOI: 10.4088/JCP.12m07706.
- [34] Zhou J, Wang W, Yang J, et al. Scopolamine augmentation of a newly initiated escitalopram treatment for major depressive disorder: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2019, 20(1): 33. DOI: 10.1186/s13063-018-3132-3.

(收稿日期: 2018-10-08)

(本文编辑: 赵金鑫)