

添加依匹哌唑治疗重度抑郁症的系统评价

杜彪¹, 孔文强², 范小冬³, 张春燕³

1. 重庆三峡中心医院 药学部, 重庆 404000

2. 西南医科大学 药学院, 四川 泸州 646000

3. 川北医学院 药学院, 四川 南充 637000

摘要: **目的** 评价添加依匹哌唑治疗重度抑郁症的疗效与安全性。**方法** 检索 PubMed、The Cochrane Library、Embase、中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库、中文科技期刊全文数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM), 获取依匹哌唑添加治疗重度抑郁症的随机对照试验 (RCT), 采用 RevMan 5.20 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 4 篇 RCT, 5 个研究, 重度抑郁患者 1 675 例。Meta 分析结果显示: 与安慰剂组相比, 添加依匹哌唑组能更有效地降低治疗末期蒙哥马利抑郁评定量表总分 [$P=0.02$, MD=-1.58, 95%CI(-2.89, -0.27)], 显著提高治疗有效率 [$P<0.000\ 01$, RR=1.59, 95%CI(1.31, 1.94)], 缓解率 [$P=0.000\ 4$, RR=1.55, 95%CI(1.22, 1.96)], 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 在严重不良反应、头痛、失眠发生率方面, 依匹哌唑组与安慰剂组相当, 差异无统计学意义; 但在体质量增加 [$P<0.000\ 01$, RR=4.36, 95%CI(2.45, 7.77)] 和静坐不能 [$P<0.000\ 01$, RR=3.39, 95%CI(2.08, 5.51)] 发生率, 依匹哌唑组显著高于安慰剂组, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。**结论** 添加依匹哌唑治疗重度抑郁症疗效较好, 但会增加一些不良反应。

关键词: 依匹哌唑; 重度抑郁症; 抗抑郁药; Meta 分析

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)12-1797-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.12.026

Systematic review of brexpiprazole as add on treatment for major depressive disorder

DU Biao¹, KONG Wen-qiang², FAN Xiao-dong³, ZHANG Chun-yan³

1. Department of Pharmacy, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China

2. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

3. School of Pharmacy, North SiChuan Medical Collage, NanChong 637000, China

Abstract: Objective Aim to evaluate the efficacy and safety of brexpiprazole as add on treatment for major depressive disorder (MDD). **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) of brexpiprazole as add on treatment for MDD were searched from PubMed, The Cochrane Library, Embase, CNKI, Wan Fang, VIP, and CBM. Meta-analysis of the data was performed by using RveMan 5.2. **Results** Four RCTs were collected, including five studies and 1 675 patients with MDD. The results of Meta-analysis showed that compared with the placebo group, brexpiprazole group can effectively reduce the total score of MADRS at the end of treatment period [$P=0.02$, MD=-1.58, 95%CI(-2.89, -0.27)], the response rate [$P < 0.000\ 01$, RR=1.59, 95%CI(1.31, 1.94)] and remission rate [$P=0.000\ 4$, RR=1.55, 95%CI(1.22, 1.96)] are obviously increased, and all the differences are statistically significant ($P < 0.05$); In the incidence of serious adverse event, headache and insomnia, brexpiprazole group and the placebo group have no significant difference ($P > 0.05$); In the weight gain [$P < 0.000\ 01$, RR=4.36, 95%CI(2.45, 7.77), $P < 0.000\ 01$, RR=3.39, 95%CI(2.08, 5.51)] and the incidence of akathisia [$P<0.000\ 01$, RR=3.39, 95%CI(2.08, 5.51)], brexpiprazole group was significantly higher ($P < 0.01$) than that of the placebo group. **Conclusion** The therapeutic effect of treatment with the addition of brexpiprazole on major depressive disorder is better, but it could increase the risk of adverse drug events.

Key words: brexpiprazole; major depressive disorder; antidepressant; Meta-analysis

收稿日期: 2017-08-16

基金项目: 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项 (cstc2015shmszx120073)

作者简介: 杜彪 (1967-), 主任药师, 硕士生导师, 研究方向主要为循证药学。Tel: (023) 58103184 E-mail: dubiao1967@aliyun.com

重度抑郁症 (major depressive disorder) 是全球重大公共疾病之一, 以显著而持久的情感低落、睡眠紊乱、食欲下降、自卑感、负罪感和绝望为主要临床特征^[1]。重度抑郁症的发病率逐年上升, 预计到 2020 年将达到总人口的 10%, 成为全球第二大常见疾病, 每年因抑郁症自杀死亡的人数估计高达 100 万^[2]。尽管目前治疗抑郁的药品较多, 因重度抑郁症的发病机制和病因仍未明确, 所以抗抑郁药对于重度抑郁患者的症状缓解和功能恢复仍不十分理想。有指南强调: 一线抗抑郁治疗效果不佳时, 可转而添加二线抗抑郁药或添加非抗抑郁药治疗^[3]。喹硫平、奥氮平和阿立哌唑等是临床常用于添加治疗重度抑郁症的非典型抗精神病药物, 明显地提高了治疗的有效率和缓解率, 但体质量增加、镇静、静坐不能等不良反应在一定程度上限制了应用^[4-6]。

2015 年 7 月美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准新型非典型抗精神病药依匹哌唑 (brexpiprazole) 用于治疗精神分裂症或添加治疗重度抑郁症。依匹哌唑在部分激动 5-羟色胺_{1A} (5-HT_{1A}) 和多巴胺 D₂ 受体的同时, 部分拮抗 5-HT₂, 去甲肾上腺素 α_{1B} 和 α_{2C}, 5-HT_{2B}, 5-HT₇ 受体, 其对多巴胺 D₂ 受体的内在活性弱于阿立哌唑, 但对 5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A} 受体的亲和力是阿立哌唑的 10 倍^[7]。目前, 国内外对于依匹哌唑的临床研究和报道较多, 为评价依匹哌唑的有效性和安全性, 运用 Meta 分析的方法系统评价依匹哌唑的临床疗效和安全性, 为该药在临床上的安全使用提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外随机对照临床试验 (RCT): ①不论是否采用盲法; ②一般资料齐全, 组间具有可比性; ③语种限定为中文、英文。

1.1.2 纳入标准 ①符合《精神障碍诊断与统计手册》第四版 (DSM-IV) 或《中国精神疾病分类和诊断标准》第三版 (CCMD-3) 的重度抑郁症 (MDD) 患者; ②年龄 18~65 岁; ③汉密尔顿抑郁量表 (HAMD-17) 得分 ≥ 18 分; ④ 1~3 种抗抑郁药治疗效果不佳。

1.1.3 排除标准 ①添加其他抗精神病药物; ②心理治疗; ③电休克治疗; ④出现过幻觉或妄想; ⑤严重的自杀倾向; ⑥药物依赖或滥用。

1.1.4 干预措施 试验组患者为依匹哌唑+抗抑

郁药 (po 依匹哌唑 1~3 mg); 对照组的为抗抑郁药+安慰剂。

1.1.5 结局指标 疗效指标: ①蒙哥马利抑郁评定量表得分 (MADRS) 从基线到治疗末的得分变化; ②有效率: MADRS 减分值 ≥ 50%; ③缓解率: MADRS 总分 ≤ 10 且 MADRS 减分值 ≥ 50%。

安全性指标包括①常见不良反应: 体质量增加、静坐不能、头痛、失眠; ②严重不良反应 (SAE)。

1.1.6 文献排除标准 ①重复发表; ②综述、回顾性研究; ③无法获取有效数据且向作者索要无果; ④无法获取原文; ⑤试验设计不严谨。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、Embase、中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库、中文科技期刊全文数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM), 检索时限均为建库至 2017 年 7 月。中文检索词: 抑郁症、重度抑郁症、依匹哌唑等; 英文检索词: depression、major depressive disorder/MDD、adjunctive、Random、control、trial、brexpiprazole/OPC-34712。采用主题词与自由词结合检索, 手工检索美国临床试验注册网 (clinical trials.gov), 并追溯纳入文献的参考文献。

1.3 文献筛选与资料提取

用 End note X2 软件对文献去重后, 由 2 名研究员独立阅读文献题目、摘要及全文, 根据纳入排除与标准, 提取文献并评价文献质量。根据已制定的数据提取表格, 由两位研究人员独立进行数据提取, 并交叉核对, 如遇分歧则由第三名研究者裁定。提取资料包括: 文献标题、作者、发表年、一般基线资料、疗效指标、安全指标等。

1.4 文献质量评价

采用改良的 Jadad 评分表^[8]对文献的质量进行评价, 内容包括: 随机序列的产生 (恰当、不清楚、不恰当); 分配隐藏的实施 (恰当、不清楚、不恰当); 盲法的实施 (恰当、不清楚、不恰当); 是否描述失访或退出 (描述、未描述), 分别记为 1~7 分, 1~4 分为低质量文献, 5~7 分为高质量文献。

1.5 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 2.0 软件进行统计分析, 连续性变量结果采用均数差 (MD) 及 95% 置信区间 (95% CI), 非连续性变量结果采用比值比 (RR) 及 95% CI; 各纳入研究结果间的异质性检验采用 χ^2 检验。当各研究间无统计学异质性 ($P >$

0.05, $I^2 < 50%$) 时, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.05$, $I^2 > 50%$) 时, 尽可能寻找异质性来源进行亚组分析, 若无法找到异质性来源则采用随机效应模型进行分析。若未提供可供软件分析的数据, 则进行描述性分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索出 69 篇文献, 其中英文 63 篇, 中文 6 篇。End note 软件去除重复发表 16 篇, 2 位研究人员独立阅读标题和摘要后去除综述 38 篇、动物实验 2 篇、案例报道 1 篇, 阅读全文后排除药动学或药效学试验以及非临床对照试验 10 篇, 纳入 2 篇文献^[9-10]。手工检索美国临床试验注册网, 纳入 2 篇灰色文献 (未公开发表的)^[11-12]。

2.2 文献特征及质量评价

共纳入 4 篇 RCTs^[9-12], 均为英文, 包括 5 个研究, 共纳入重度抑郁患者 1 675 例。4 篇文献均研

究了依匹哌啉添加抗抑郁药治疗重度抑郁症的临床疗效和安全性, 2 篇文献依匹哌啉用量为 1~3 mg^[11-12], 1 篇文献包括依匹哌啉用量为 1、3 mg 两个研究^[10], 1 篇文献依匹哌啉用量为 2 mg^[9]。基础抗抑郁药包括: 度洛西汀 (40~60 mg/d)、艾司西酞普兰 (10~20 mg/d)、帕罗西汀 (37.5~50 mg/d)、舍曲林 (100~200 mg/d)、文拉法辛缓释剂 (75~225 mg/d)、氟西汀 (20~40 mg/d)。

4 篇文献均说明了患者基线具有可比性。2 篇文献只提到随机和双盲^[11-12], 但未描述具体的随机方法、双盲措施, 分配隐藏不清楚 (提示可能存在选择性偏倚和实施偏倚), 2 篇文献随机序列由计算机产生^[9-10], 运用中央语音交互系统或互联网响应系统实施盲法和分配隐藏。4 篇文献均提到了失访和退出以及 ITT 分析。2 篇 Jadad 得分为 7 分^[9-10], 另外 2 篇得分为 3 分^[11-12], 高质量文献 2 篇, 低质量文献 2 篇。纳入文献基本信息见表 1, 文献质量评价见表 2。

表 1 纳入文献基本信息

Table 1 Basic information of literature

纳入研究	n/例		平均年龄/岁	干预措施	疗程/月	体质量指数	结局指标
	男	女					
Thase E ^[9]	58	130	44.1 ± 11.6	依匹哌啉 2 mg + ADT	6	29.9 ± 6.8	①②③④⑤
Thase E ^[10]	54	137	45.2 ± 11.3	ADT + 安慰剂	6	29.6 ± 7.1	①②③④⑤
	68	158	45.7 ± 11.6	依匹哌啉 1 mg + ADT		29.4 ± 6.7	
Thase E ^[10]	75	146	46.6 ± 11.0	ADT + 安慰剂	6	29.6 ± 7.0	①②③④⑤
	74	156	44.5 ± 11.2	依匹哌啉 3 mg + ADT		29.9 ± 7.0	
NCT00797966 ^[11]	75	146	46.6 ± 11.0	ADT + 安慰剂	6	29.6 ± 7.0	①②③④⑤
	41	80	43.7 ± 11.6	依匹哌啉 (1.5 ± 0.5) mg + ADT		未提及	
NCT01052077 ^[12]	44	82	43.3 ± 11.5	ADT + 安慰剂	6	未提及	①②③④⑤
	62	123	44.7 ± 11.7	依匹哌啉 1~3 mg + ADT			
	57	130	42.4 ± 11.7	ADT + 安慰剂			

ADT: 抗抑郁药治疗

ADT: treatment by antidepressant

表 2 纳入文献质量评价

Table 2 Quality assessment of literature

临床试验编号	n/例	随机序列	分配隐藏	盲法	数据是否完整	失访或退出	ITT 分析	Jadad 评分/分
01360645 ^[9]	379	恰当	恰当	双盲	是	是	是	7
01360632 ^[10]	677	恰当	恰当	双盲	是	是	是	7
00797966 ^[11]	247	不清楚	未采用	双盲	是	是	是	3
01052077 ^[12]	372	不清楚	未采用	双盲	是	是	是	3

2.3 疗效比较

2.3.1 MADRS 总分变化 4 篇文献^[9-12]研究了从基线到治疗末期 MADRS 总分的变化, 2 篇文献^[11-12]提供了有效数据用于 Meta 分析。异质性检验 ($P=0.48$, $I^2=0\%$) 发现无统计学异质性, 故采用固定效应模型合并分析。结果显示: 菱形图案位于无效线左侧, 表明依匹哌唑组较安慰剂组能显著减少 MADRS 总分, 差异有统计学意义 [$P=0.02$, $MD=-1.58$, $95\%CI (-2.89, -0.27)$]。见图 1。对另外 2 篇文献^[9-10]分析显示: 依匹哌唑用量 2 mg 和 3 mg 时, 第 6 周 MADRS 总分与安慰剂相比显著降

低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 依匹哌唑为 1 mg 时, 虽能降低 MADRS 总分, 但与安慰剂相比差异无统计学意义。

2.3.2 有效率 4 篇文献^[9-12]报道了患者治疗期间的有效率人数, 其中依匹哌唑组有效率为 27.4% (239/871), 安慰剂组有效率为 18.3% (119/651)。异质性检验 ($P=0.9$, $I^2=0\%$) 发现无统计学异质性, 故采用固定效应模型合并分析。结果显示: 菱形图案位于无效线右侧, 表明与安慰剂组比较依匹哌唑组能明显提高患者有效率, 差异有统计学意义 [$P<0.00001$, $RR=1.59$, $95\%CI (1.31, 1.94)$]。见图 2。

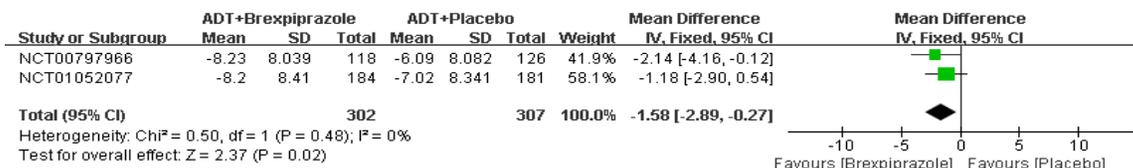


图 1 MADRS 总分变化的 Meta 分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis forest plot of MADRS total points change

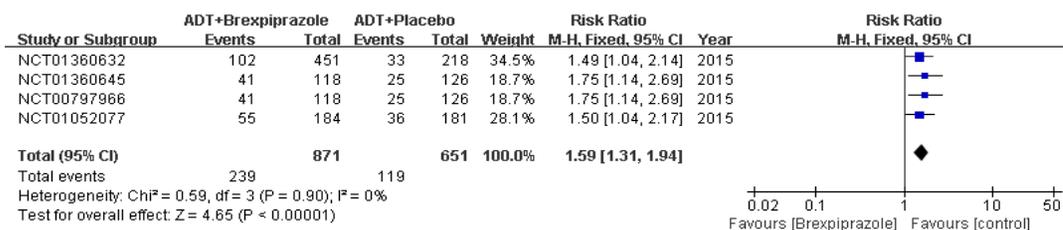


图 2 两组有效率的 Meta 分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis forest plot of response rate in two groups

2.3.3 缓解率 4 篇文献^[9-12]报道了患者治疗期间的缓解率, 其中依匹哌唑组缓解率为 17.9% (168/940), 安慰剂组缓解率为 12% (86/716)。异质性检验 ($P=0.58$, $I^2=0\%$) 发现无统计学异质性, 故采用固定效应模型合并分析。结果显示: 菱形图案位于无效线右侧, 表明与安慰剂组相比依匹哌唑组能明显提高缓解率, 差异有统计学意义 [$P=0.0004$, $RR=1.55$, $95\%CI (1.22, 1.96)$]。见图 3。

2.4 安全性比较

2.4.1 SAE 4 篇文献^[9-12]研究了治疗期间 SAE 情况, 其中依匹哌唑组发生率为 0.63% (6/949), 安慰剂组的为 0.83% (6/724)。经异质性检验 ($P=0.49$, $I^2=0\%$) 发现无统计学异质性, 故采用固定效应模型合并分析。结果显示: 菱形图案与无效线相交, 表明依匹哌唑组 SAE 发生率与安慰剂组相当, 差异

无统计学意义 [$P=0.80$, $RR=0.87$, $95\%CI (0.29, 2.58)$]。见图 4。

2.4.2 体质量增加 4 篇文献^[9-12]研究了患者的体质量增加, 其中依匹哌唑组发生率为 7.7% (73/949), 安慰剂组发生率为 1.9% (14/724)。异质性检验 ($P=0.53$, $I^2=0\%$) 发现无统计学异质性, 故采用固定效应模型合并分析。结果显示: 菱形图案位于无效线右侧, 表明与安慰剂组相比依匹哌唑组能显著增加患者体质量, 差异有统计学意义 [$P<0.00001$, $RR=4.36$, $95\%CI (2.45, 7.77)$]。见图 5。

2.4.3 静坐不能 4 篇文献^[9-12]提到了患者静坐不能的发生率, 其中依匹哌唑组发生率为 9.2% (87/949), 安慰剂组发生率为 2.8% (20/724)。经异质性检验 ($P=0.58$, $I^2=0\%$) 发现无统计学异质性, 故采用固定效应模型合并分析。结果显示: 菱形图

案位于无效线右侧，表明与安慰剂组相比依匹哌唑组能显著增加静坐不能发生率，差异有统计学意义 [$P < 0.000\ 01$, $RR = 3.39$, $95\% CI (2.08, 5.51)$]。见图 6。

2.4.4 其他不良反应 3 篇文献^[10-12]提到了患者头痛，4 篇文献^[9-12]提到了失眠发生率，分析结果显示菱形图案均与无效线相交，表明依匹哌唑组头痛和

失眠发生率与安慰剂组发生率相当，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.5 敏感性分析

本研究将固定效应模型改为随机效应模型，同时依次剔除权重较大和较小的研究后，对各指标进行敏感性分析得到的结果与 Meta 分析结果基本一致，表明 Meta 分析结果的稳定性。

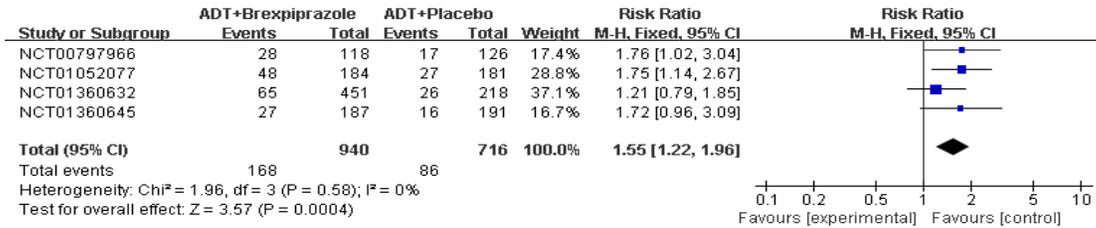


图 3 两组缓解率的 Meta 分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis forest plot of remission rate in two groups



图 4 两组 SAE 的 Meta 分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis forest plot of SAE in two groups

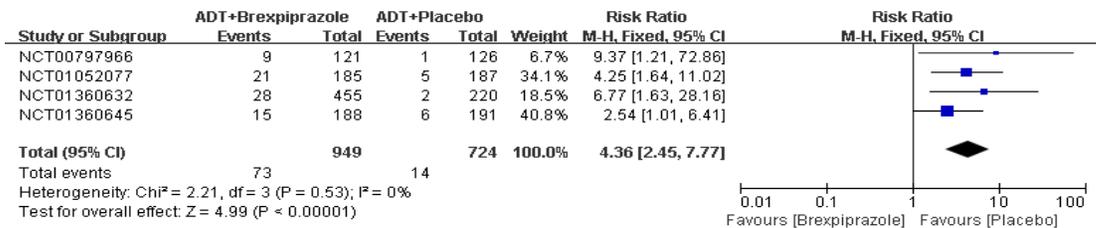


图 5 两组体质量增加的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis forest plot of weight increase in two groups



图 6 两组静坐不能的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis forest plot of akathisia in two groups

表 3 其他不良反应合并分析结果

Table 3 Other adverse reactions pooled analysis results

不良反应	n/例	研究数量/个	合并分析结果			
			I ²	RR	95%CI	P
头痛	95	3	2%	0.75	0.50~1.13	0.17
失眠	57	4	53%	1.35	0.56~3.27	0.50

3 讨论

抑郁症的发生可能与患者脑中 5-HT、多巴胺、NE 的缺乏有密切的关系^[13]，部分激动 5-HT_{1A} 受体或 D₃ 受体会促进多巴胺在中脑皮层通路中的释放，丁螺环酮、维拉佐酮、沃替西汀等抗精神病药物都有类似的作用机制^[14]。依匹哌唑也可以部分激动 5-HT_{1A} 受体增加多巴胺的释放起到抗抑郁的作用，对多巴胺 D₂ 受体部分的激动作用相对于阿立哌唑弱，可能使其发生的副作用（如静坐不能等）少于阿立哌唑^[10, 14]，与沃替西汀和鲁拉西酮类似对 5-HT₇ 受体的拮抗作用可能提高抑郁患者的认知和生理功能^[15]。也有研究证明依匹哌唑展现了潜在的抗精神病和协同治疗重度抑郁症的疗效^[16-17]。

本研究通过检索中英文文献以及临床研究相关网站，最终纳入 4 篇 RCTs，包括 5 个临床研究，收集到重度抑郁患者 1 675 例，均是 1~3 种抗抑郁药治疗后效果不佳。2 篇 Jadad 评分为 7 分，产生偏倚风险较低，2 篇 Jadad 评分为 3 分，偏倚风险较高；4 篇一般资料齐全，基线具有可比性。疗效方面，Meta 分析显示依匹哌唑组 MADRS 总分治疗末期减分显著高于安慰剂组，但当依匹哌唑用量 1 mg 时，依匹哌唑组与安慰剂组相当，提示 MADRS 总分减少与依匹哌唑存在量效关系^[9]；依匹哌唑组的有效率和缓解率分别为 27.4%、17.9%，均高于安慰剂组的 18.3%、12%，差异有统计学意义。3 个疗效指标的分析证明依匹哌唑添加治疗重度抑郁的疗效较好。

在安全性方面，依匹哌唑严重不良反应发生率（0.63%）与安慰剂组的（0.83%）相当，两组比较差异无统计学意义，依匹哌唑组严重不良反应包括：晕厥、骨折、腹痛、肺炎、癫痫^[9-10]。没用证据显示上述不良反应的发生与依匹哌唑有关；对于常见不良反应的分析显示：依匹哌唑组静坐不能、体质量增加的发生率均显著高于安慰剂组，分别为 9.2% vs 2.8%、7.7% vs 1.9%，但都被认为是轻度至

中度，不影响后续治疗。导致依匹哌唑组静坐不能和体质量增加发生率较高的原因可能与依匹哌唑激动多巴胺 D₂ 受体以及同时作用于多个受体有关，然而一项 Meta 分析显示阿立哌唑添加治疗重度抑郁时静坐不能的发生率高于依匹哌唑（9.2% vs 22.5%）；失眠与头痛发生率分析表明依匹哌唑组与安慰剂组相当，差异无统计学意义^[18]。此外，仅有 2 名患者出现了与代谢相关的不良反应（血脂异常、高胆固醇血症），治疗期间患者催乳素没有明显的升高，仅有 1 名女性患者出现了高催乳素血症^[9]。对于不良反应的分析证明依匹哌唑虽较安慰剂静坐不能和体质量增加的发生率高，但患者耐受性较好，安全性较高。

尽管本研究通过收集、分析文献，扩大了研究样本量，使结论更可靠，但仍存在以下不足：①由于依匹哌唑为上市时间较短的新药，相关临床试验较少，本研究仅纳入 4 篇 RCT，样本量较少，同时 2 篇 RCT 随机分组方法、盲法措施及分配隐藏不清楚，产生偏倚风险较高；②语种限定为中、英文，对其他语种国家的研究没有纳入，可能存在发表偏倚；③所有临床研究的患者均来自国外，未涉及中国患者，系统评价的适用性降低；④本研究中依匹哌唑与其他抗抑郁药联合应用，各结局指标只能得出大致的结果，各药品联合应用的区别较难体现，同时治疗随访时间短，无法确定依匹哌唑的长期疗效和安全性。

由此可见，添加依匹哌唑治疗重度抑郁有较好的疗效，不良反应发生率低，安全性较高。鉴于本系统评价存在的不足，结论仍需更多高质量、大样本量、随访时间长的研究证实，临床使用时应密切结合具体情况。

参考文献

- [1] Garbett K A, Vereczkei A, Kálmán S, et al. Fibroblasts from patients with major depressive disorder show distinct transcriptional response to metabolic stressors [J].

- Transl Psychiatry, 2015, 10: e523. doi: 10.1038/tp.2015.14.
- [2] 石张鹏, 董 晴, 陈明苍. 抑郁症线粒体异常的研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(1): 30-34.
- [3] Connolly K R, Thase M E. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies [J]. Drugs, 2011, 71(1): 43-64.
- [4] Millen B A, Campbell G M, Beasley C M. Weight changes over time in adults treated with the oral or depot formulations of olanzapine: a pooled analysis of 86 clinical trials [J]. J Psychopharm, 2011, 25(5): 639-645.
- [5] Pae C U, Sohi M S, Seo H J, et al. Quetiapine X R: current status for the treatment of major depressive disorder [J]. Prog Neuropsychopharm Biol Psych, 2010, 34(7): 1165-1173.
- [6] Pae C U, Forbes A, Patkar A A. Aripiprazole as adjunctive therapy for patients with major depressive disorder: overview and implications of clinical trial data [J]. CNS Drugs, 2011, 25(2): 109-127.
- [7] Sarah L. Greig. Brexpiprazole: First Global Approval [J]. Drugs, 2015, 75(14): 1687-1697.
- [8] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary [J]. Control Clin Trial, 1996, 17(1): 1-12.
- [9] Thase M E, James M, Youakim, et al. Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder: a phase 3, randomized, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants [J]. J Clin Psych, 2015, 76(9): 1224-1231.
- [10] Thase M E, James M, Youakim J M, et al. Adjunctive brexpiprazole 1 and 3 mg for patients with major depressive disorder following inadequate response to antidepressants [J]. J Clin Psych, 2015, 76(9): 1232-1240.
- [11] Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization. Study of the safety and efficacy of OPC-34712 as adjunctive therapy in the treatment of patients with major depressive disorder [EB/OL]. (2016-02-29) [2017-08-10]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00797966?term=00797966&rank=1>.
- [12] Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization. Study of the safety and efficacy of OPC-34712 as adjunctive therapy in the treatment of patients with major depressive disorder (STEP-D222) [EB/OL]. (2016-02-29) [2017-08-10]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01052077?term=01052077&rank=1>.
- [13] 张春媛, 侯明桥. 抑郁症治疗研究进展 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2016, 19(8): 1253-1255.
- [14] Frankel J S, Schwartz T L. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole [J]. Ther Adv Psychopharm, 2017, 7(1): 29-41.
- [15] Hedlund P, Huitron-Resendiz S, Henriksen S, et al. 5-HT₇ Receptor inhibition and inactivation induce antidepressant-like behavior and sleep pattern [J]. Biol Psych, 2005, 58: 831-837.
- [16] Amada N, Maeda K, Akazawa H, et al. Brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator: *in vivo* evaluation of its antipsychotic-like profile // Society of Biological Psychiatry 69th Annual Meeting [C]. New York City, 2014 May 8-10.
- [17] Hirose T, Maeda K, Stensbl T B, et al. Synergistic effects of Brexpiprazole with SSRI/SNRI/diazepam on force swim test and marble burying behaviour in mice [J]. Bio Psychiatry, 2014, 9(75): 132S.
- [18] Spielmans G I, Berman M I, Linardatos E, et al. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a Meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes [J]. PLoS Med, 2013, 10(3): e1001403.