

维拉唑酮:多靶标和新机制抗抑郁药研发的新方向

王肖雲^{1,2}, 洪 浩¹, 李云峰²

(1. 中国药科大学药理学教研室, 江苏 南京 210009; 2. 军事医学科学院毒物药物研究所
新药评定研究室, 北京 100850)

摘要: 维拉唑酮是兼有 5-羟色胺 1A(5-HT_{1A}) 受体部分激动作用和 5-HT 重摄取抑制作用的双重活性药物。该药物的设计是基于特异性加速 5-HT_{1A} 自身受体脱敏的原理, 以达到加快起效和增强疗效的目的。临床前研究结果表明, 维拉唑酮是重组细胞系和正常组织的 5-HT_{1A} 受体的高效的部分激动剂, 能占有并功能性阻断 5-HT 转运蛋白的活性位点, 抑制 5-HT 重摄取; 在多个动物模型中具有抗抑郁和抗焦虑活性。维拉唑酮已经被美国食品药品监督管理局批准用于重度抑郁症的治疗。目前尚无将维拉唑酮与其他抗抑郁药进行直接比较的报道, 但现有临床研究已表明该药物抗抑郁的治疗效果与其他抗抑郁药相当。与 5-HT 重摄取抑制剂一样, 维拉唑酮也存在胃肠道不良反应, 但性功能障碍和体质量增加的不良反应发生率极低, 并且起效可能更快速。维拉唑酮全新的抗抑郁机制, 为重度抑郁症的治疗提供了新的选择。

关键词: 重度抑郁症; 维拉唑酮; 抗抑郁药

中图分类号: R964 文献标志码: A 文章编号: 1000-3002(2013)04-0720-07

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2013.04.020

重度抑郁症是患病率和致残率最高的疾病。据统计, 全球患者约有 1.21 亿^[1]。很多重要的医疗手册都将选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂 [selective (5-hydroxytryptamine, 5-HT) serotonin reuptake inhibitor, SSRI] 列为首选药物^[1]。然而, 这类药物存在明显缺陷, 包括起效延迟和导致性功能障碍等诸多不良反应^[1-2]。

Svensson 等^[3]首次提出, 包括 SSRI 在内的经典抗抑郁药物起效延迟, 原因是负反馈抑制了 5-HT 神经递质传导增强。随后, 多项研究证明, 5-HT_{1A} 自身受体介导的负反馈抑制导致了 SSRI 的起效延迟^[3-5]。这一结论加深了人们对抗抑郁药物介导的 5-HT 系统自身调节控制方面神经可塑性变化的理解, 提出一系列假设来加快经典抗抑郁药物的起效并增强其疗效。讨论焦点是多靶点药理学, 即同时调节 5-HT_{1A} 自身受体和 5-HT 转运蛋白 (serotonin transporter, SERT)^[6]。而 SSRI 所致的过量内源性 5-HT 长时间作用于 5-HT_{1A} 自身受体, 能够导致 5-HT_{1A} 自身受体脱敏, 解除该受体对 5-HT 生成负反馈的抑制作用。因而, 通过寻找一种更迅速、更专一的使 5-HT_{1A} 自身受体脱敏的方法才是解决起效延迟的关键^[7-8]。同时, 这种方法将会同时激动突触后 5-HT_{1A} 同源受体, 该受体参与 5-HT 介导的抗抑郁作用。5-HT_{1A} 受体激动剂在多个临床前抑郁模型中存在抗抑郁活性, 如对经典抑郁模型强迫游泳以及通过调节神经再生和其他相关受体亚型如 5-HT₂ 受体的表达产生间接效果^[8-12]。但是早期的 5-HT_{1A} 受体部分激动剂, 如丁螺环酮 (baspiron)、吉哌隆 (gepirone) 和伊沙哌隆 (ipsapirone) 仅表现出

有限的抗抑郁和抗焦虑活性^[11]。临床研究表明, 5-HT_{1A} 受体部分激动剂吲哚洛尔 (pindolol) 与 SSRI 类抗抑郁药西酞普兰 (citalopram) 合用能够将西酞普兰单独使用时的起效时间缩短 65%^[13]。值得注意的是, 5-HT_{1A} 受体激动剂有助于缓解由 SSRI 治疗抑郁时所导致的性功能不良^[14-15]。

2011 年 1 月 21 日, 维拉唑酮被美国食品药品监督管理局批准用于重度抑郁症的治疗^[16]。盐酸维拉唑酮 (vilazodone) (图 1) 是第一个上市的具有 5-HT_{1A} 受体部分激动和选择性 5-HT 再摄取抑制双重作用的抗抑郁药, 即 5-HT 部分激动和再摄取抑制药 (serotonin partial agonist and reuptake inhibitor, SPARI)^[17]。本文对维拉唑酮的作用机制、临床前药理学研究和临床研究进展进行综述, 为特色新药研发提供新的思路。

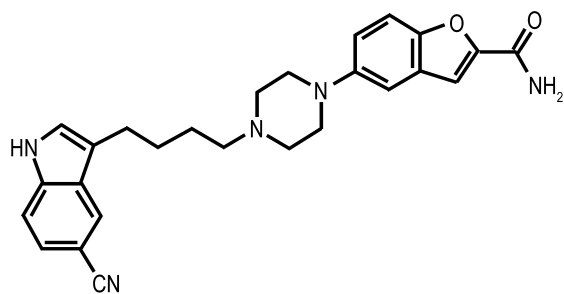


图 1 维拉唑酮的化学结构。

1 维拉唑酮的临床前研究

1.1 化学结构和构效关系

维拉唑酮 (EMD68843; SB-659746A) 化学名为 5-[4-(4-(5-氰基-3-吡啶基)丁基)-丁基]-1-哌嗪基} 苯并咪唑-2-甲酰胺, 属于 SPARI 类抗抑郁药物。该药物是由一系列吲哚烷基-苯基哌嗪类 5-HT_{1A} 受体激动剂修饰而得到的, 吲哚基通过 4 个饱和碳原子连接哌嗪基, 是 5-HT_{1A} 受体高亲和

基金项目: 国家自然科学基金(81102423)

作者简介: 王肖雲(1986-), 硕士研究生, Tel: (010)66931619, E-mail: xiaoyunwang_zzu@hotmail.com, 主要从事神经精神药理学研究。

通讯作者: 李云峰, E-mail: lyf619@aliyun.com, Tel: (010)66930650; 洪 浩, E-mail: haohongchina@hotmail.com, Tel: (025)86185227

力的最佳构象;吡啶环 5 位引入吸电子基团能够增加其对 5-HT_{1A}受体和 SERT 的亲合力,氟基取代所产生的对 SERT 亲合力与氟原子取代相当;通过乙基-5-(哌嗪)苯并咪唑-2-羧酸和 3-(4-氯化丁基)-1-氢-咪唑-5-腈耦合得到终产物维拉唑酮。维拉唑酮的化学合成、合成中间产物以及维拉唑酮和其代谢物的鉴定,都已经有了相关的专利和研究报道^[17-19]。

1.2 靶标活性

Heinrich 等^[18]报道了维拉唑酮的受体结合参数。对人重组细胞 5-HT_{1A}受体和 SERT 的 IC₅₀ 分别为 0.2 和 0.5 nmol·L⁻¹。此外,该药对其他受体也有亲合力,最高为 DA D₃受体 (IC₅₀ = 71 nmol·L⁻¹),其次为 5-HT₄受体 (IC₅₀ = 252 nmol·L⁻¹)。Ashby 等^[20]的研究与该结果一致,维拉唑酮抑制大鼠脑突触体的 5-HT 重摄取 (IC₅₀ = 0.2 nmol·L⁻¹)是氟西汀 (IC₅₀ = 6 nmol·L⁻¹)的 30 倍;在转染人 5-HT_{1A}受体的 CHO 细胞上进行 [³⁵S]GTPγS 结合实验表明,维拉唑酮是一个具有高亲和力的部分激动剂 (EC₅₀ = 1.4 nmol·L⁻¹);5-HT_{1A}受体拮抗剂 WAY100635 浓度分别为 10 和 100 nmol·L⁻¹时,维拉唑酮的 E_{max} 值都不变,但却使其 EC₅₀ 值分别升高到了 110 和 790 nmol·L⁻¹,进一步验证了维拉唑酮对 5-HT_{1A}受体的部分激动作用。Dawson 等^[21]报道,放射配体结合实验中,当使用 5-HT_{1A}受体激动剂 [³H]8-OH-DPAT 为放射配体时,维拉唑酮对人重组细胞和大鼠、豚鼠、小鼠和绒猴的 5-HT_{1A}受体均具有高亲合力 (pK_i ≥ 9.3);相反,当使用拮抗剂 [³H]WAY100635 为放射性配体时,在 [Gpp(NH)p] 存在的情况下,与使用 [³H]8-OH-DPAT 相比,结合值低 2 个数量级 (用 pK_i 表示) (表 1)。数据表明,维拉唑酮优先结合于 5-HT_{1A}受体激动作用高亲合力位点,提示该分子具有部分激动剂活性。据报道,分别使用 [³H]8-OH-DPAT 和 [³H]WAY100635 时维拉唑酮对 5-HT_{1A}受体所表现出不同的亲合力,与其内在激动活性直接相关^[22]。这一假设得到 [³⁵S]GTPγS 结合实验的验证,在转染人 5-HT_{1A}受体的 Sf9 细胞中,单一浓度的维拉唑酮 (100 nmol·L⁻¹)能够产生相当于 5-HT_{1A}受体全激动剂 8-OH-DPAT 激活值的 70%^[23]。在大鼠海马膜蛋白 (5-HT_{1A}受体含量较高)中进行的 [³⁵S]GTPγS 结合实验提示,维拉唑酮是 5-HT_{1A}受体的部分激动剂, pEC₅₀ = 8.1,内在活性值为 0.61;同时, (±)8-OH-DPAT (pEC₅₀ = 7.2)为部分激动剂,内在活性为 0.45;部分激动剂丁螺环酮 (pEC₅₀ = 6.5 ± 0.35),内在活性 0.19^[16]。此外,本实验室的研究也验证了这一结果,在转染人 5-HT_{1A}受体的 HEK293 细胞和大鼠海马膜蛋白中进行的 [³⁵S]GTPγS 结合实验都证明,维拉唑酮属于部分激动剂 (待发表)。总之,以上研究表明,维拉唑酮是一个对 5-HT_{1A}受体具有高亲和力的部分激动剂。

表 1 分别以 [³H]8-OH-DPAT 和 [³H]WAY100635 为竞争配体时维拉唑酮与 5-HT_{1A}受体的亲合力比较^[21]

配体	pK _i			
	人(重组)	大鼠	豚鼠	小鼠
[³ H]8-OH-DPAT	9.7 ± 0.2	9.8 ± 0.1	9.4 ± 0.3	9.6 ± 0.1
[³ H]WAY100635	7.4 ± 0.1	8.1 ± 0.2	7.4 ± 0.1	8.0 ± 0.2

$\bar{x} \pm s, n=3$ 。

然而,一项研究指出,在转染人 5-HT_{1A}受体的 HEK293 细胞中,维拉唑酮是全激动剂,与阳性对照的 5-HT 一样, pEC₅₀ 值为 9.0^[21]。事实上,重组结构的受体储备水平远高于正常组织 (正常组织突触前的 5-HT_{1A}自身受体存在受体储备^[24],正常组织突触后 5-HT_{1A}受体不存在受体储备^[25-26]),这种差异可能是导致表观内在活性不同的原因所在。

5-HT_{1A}受体在海马中突触后水平较高^[27],这正能解释为何维拉唑酮在海马中表现出部分激动剂活性。同时,在体模型研究表明,维拉唑酮对自身受体的亲合力远高于突触后受体,这一观察也支持前述假设。

综上,维拉唑酮对 5-HT_{1A}受体有部分激动作用,但在高受体储备的系统中维拉唑酮通过改善受体-G 蛋白耦联效率能够发挥全激动剂的作用。

1.3 神经化学和电生理学

受体动力学的研究表明,维拉唑酮能够选择性地抑制 SERT 介导的 5-HT 重摄取并对 5-HT_{1A}受体具有部分激动作用。为了进一步研究维拉唑酮对脑内 5-HT 水平变化的影响,及其对突触前 5-HT_{1A}自身受体的作用,有多项研究应用神经化学和电生理技术探索了维拉唑酮的作用特点。

1.3.1 5-HT 重摄取活性

有 2 项研究分别验证了维拉唑酮的 5-HT 重摄取抑制作用。Huges 等^[17]研究表明,根据在体外进行的 SERT 捕获实验提示,维拉唑酮 (1 ~ 10 mg·kg⁻¹, po) 能够剂量依赖性地占有大鼠海马的 SERT,在体内进行的微透析实验与 SERT 捕获实验的结果相一致,即相同剂量的维拉唑酮 (10 mg·kg⁻¹, po) 能够引起大鼠前额皮质 5-HT 水平的增加,最大效应 230% (给药后 5-HT 达到基线水平的百分比);SSRI 帕罗西汀 (paroxetine) 引起最大效应为 144%。

Page 等^[23]应用在体微透析技术评价维拉唑酮的重摄取抑制活性,提示维拉唑酮能够升高大鼠前额皮质和海马腹侧细胞间隙 5-HT 水平。维拉唑酮 (3 mg·kg⁻¹, ip) 急性给药后产生最大效应,前额皮质区 5-HT 水平达基线水平的 527%,海马腹侧区 5-HT 水平达基线水平的 558%;在同一实验中,SSRI 氟西汀 (fluoxetine) 急性给药后在前额皮质和海马腹侧区的相应值分别为 165% 和 273%。

1.3.2 5-HT_{1A}受体作用

5-HT_{1A}受体在脑内多分布于情感调节相关的边缘系统 (特别是海马的 CA1 神经元和齿状回) 和中缝背核。5-HT 在情感调节中的作用可能是由 5-HT_{1A}受体介导的。中缝核群富含突触前 5-HT_{1A}受体 (又称之为 5-HT_{1A}自身受体),这种突触前受体可以反馈调节 5-HT 能神经元的自身活动^[27]。

通过观察不同情况下海马区、前额皮质和中缝背核这 3 个脑区 5-HT 水平的变化可以判断维拉唑酮对 5-HT_{1A}自身受体的作用。Page 等^[23]在分别给予维拉唑酮和氟西汀后,在最大效应已经达到后给予 5-HT_{1A}受体激动剂 8-OH-DPAT (1 mg·kg⁻¹, ip),维拉唑酮组海马区和前额皮质中的 5-HT 水平仅仅有部分且短暂的降低;但相应的处理后,氟西汀组在 vHipp 中产生了相似的降低,但在前额皮质中 5-HT 水平降至了基线。Page 等^[23]指出,维拉唑酮所引起的 5-HT 水平大幅升高,可能与其对 SERT 和部分激动/干扰 5-HT_{1A}自身受体的双重作用有关,与部分激动剂 8-OH-DPAT 合用能够翻转维拉唑酮所引起的 5-HT 水平增加,这是由于 8-OH-DPAT 激动 5-HT_{1A}自身受体,这一受体激活介导的负反馈抑制减少

了 5-HT 的生成,该现象刚好证实了维拉唑酮对 SERT 和部分激动/调节 5-HT_{1A} 自身受体的双重作用的推测。

Hughes 等^[17]研究发现,帕罗西汀与 5-HT_{1A} 受体拮抗剂 WAY100635 联用引起前额皮质 5-HT 水平升高的最大效应为 270%;帕罗西汀与 5-HT_{1A} 受体激动剂 8-OH-DPAT 联用不能增加 5-HT 水平。该研究比较了维拉唑酮单独使用和帕罗西汀/WAY-100635 或 8-OH-DPAT 合用时引发的 5-HT 水平变化效应的不同。结果表明,维拉唑酮单用与帕罗西汀/WAY-100635 合用效果相当;但帕罗西汀/8-OH-DPAT 不能改变 5-HT 水平,同时能够导致前额皮质多巴胺和去甲肾上腺素升高(分别为突触前和突触后 5-HT_{1A} 受体激动剂诱导的标志性效应),而维拉唑酮对多巴胺和去甲肾上腺素的转运体都没有活性。这些数据都无法证明维拉唑酮在体内对突触前或突触后 5-HT_{1A} 受体有活性,但却提示该药物可能阻断了 5-HT_{1A} 受体介导的活性。

为了支持这一假设,Roberts 等^[28]使用实时监测 5-HT 的方法研究维拉唑酮在豚鼠中缝背核引发的效应,发现 SSRI 氟西汀能够增加 5-HT 水平,最大效应 133%;维拉唑酮对 5-HT 水平变化无显著影响;8-OH-DPAT 与氟西汀联用使 5-HT 水平降低到了基线以下;WAY100635 与维拉唑酮联用对 5-HT 水平无显著影响;此外,维拉唑酮能够显著延长中缝背核 5-HT 重摄取的半衰期,能力与氟西汀相当。

Roberts 等^[28]神经化学研究结果还表明,在豚鼠的中缝背核,维拉唑酮没有激动 5-HT_{1A} 受体,但对 SERT 有阻断作用。在中缝背核,维拉唑酮避免了激活 5-HT_{1A} 自身受体,因而没有增加 5-HT 水平,这就为保证前额皮质突触 5-HT 水平最大化提供了可能,恰好可以解释为何在前额皮质和海马区维拉唑酮引起 5-HT 水平的增加效应要大于 SSRI。但也存在另一种解释,维拉唑酮可能作为部分激动剂作用于 5-HT_{1A} 自身受体,加速其脱敏过程;8-OH-DPAT 能够激动 5-HT_{1A} 自身受体,因而与 SSRI 联用发挥的效应与维拉唑酮单独使用相似;WAY100635 能够阻断 5-HT_{1A} 自身受体,与维拉唑酮联用时 5-HT_{1A} 自身受体被拮抗,也处于失活状态,因而引发的效应与维拉唑酮单独使用时相似。

1.3.3 电生理学

Dawson 等^[21]在生物化学和电生理学方面的研究表明,在大鼠和豚鼠大脑皮质中维拉唑酮具有 5-HT 重摄取抑制作用。在表达人 SERT 的 LLCPK 细胞中,维拉唑酮抑制 [³H]5-HT 摄取 $pIC_{50} = 8.80 \pm 0.05$ 。与氟西汀相比要高 1 个数量级,但与帕罗西汀相似。Ashby 等^[20]在电生理学方面的最新研究指出,维拉唑酮给药 4 h 后中缝核群 5-HT 神经元自发放电减少,标志着 5-HT_{1A} 自身受体脱敏,而氟西汀引发这一效应所需的时间超过 24 h;8-OH-DPAT 也通过使 5-HT_{1A} 自身受体脱敏而使 5-HT 神经元失活,但维拉唑酮能够将 8-OH-DPAT 介导这一失活效应的 ID₅₀ 值升高 2~3 倍,即在有激动剂(8-OH-DPAT)存在的情况下维拉唑酮表现出阻断效应,而氟西汀无法改变 8-OH-DPAT 介导的效应,更加证明维拉唑酮对 5-HT_{1A} 自身受体的部分激动作用。可以发现,维拉唑酮和 SSRI 都能通过抑制 5-HT 重摄取显著降低中缝背核神经元的放电,同时维拉唑酮通过激活 5-HT_{1A} 自身受体显著减少中缝背核神经元的放电,即与 SSRI 起效密切相关的 5-HT_{1A} 自身受体脱敏能够由维拉唑酮介导,使脱敏加速。

以上研究结果表明,维拉唑酮对 SERT 具有亲和力,能够抑制 5-HT 重摄取,同时还具有 5-HT_{1A} 受体部分激动作用,即该分子具有新型药理活性:能够快速使 5-HT_{1A} 自身受体脱敏(通过直接激动 5-HT_{1A} 受体),进而间接提高 5-HT 释放;同时通过直接抑制 5-HT 重摄取,进一步增加突触间 5-HT 水平^[21]。

1.4 药效学

给予 5-HT_{1A} 受体激动剂导致一系列经典的行为学症候群,主要包括体态、后肢反应、甩头、震颤、前肢踢踏和举尾反应等方面的变化。维拉唑酮的药效学研究中,有 2 项研究尤其关注 5-HT_{1A} 受体介导的行为和生理学变化。Page 等^[23]分别观察了维拉唑酮与 8-OH-DPAT 对上述指标的影响,2 种药物都选择能够增强皮质 5-HT 水平的剂量。维拉唑酮 ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip) 不引发 5-HT 综合征,8-OH-DPAT 则相反。值得注意的是,用维拉唑酮预处理能够剂量依赖性地阻断 8-OH-DPAT 诱发的症状。相反,用氟西汀预处理不能改变这些诱发症状。

5-HT_{1A} 受体激动剂能够降低大鼠体温,这被认为是突触后受体介导的一种效应^[29]。Bartoszyk 等^[22]使用这一指标对维拉唑酮和氟西汀、WAY100635 以及 8-OH-DPAT 进行了比较。氟西汀 ($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, po)、WAY100635 ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, sc) 和维拉唑酮 ($55 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, po) 都不能导致体温改变。但是 8-OH-DPAT ($0.55 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, sc) 能够引起体温显著降低 2~3°C;WAY100635 能够阻断 8-OH-DPAT 引发的降温反应,但维拉唑酮却无法阻断这一反应。

以上 2 项研究都说明在这些模型中维拉唑酮并不是一个典型的 5-HT_{1A} 受体激动剂。Bartoszyk 等^[22]提出,维拉唑酮是一个优先与突触前受体作用的 5-HT_{1A} 受体激动剂,这一观点与受体动力学研究一致。然而 Hughes 等^[17]的结果不支持这一假设,因为他们没有观察到前额皮质 5-HT 水平减少或多巴胺水平的增加,而这 2 个指标的改变都是 5-HT_{1A} 自身受体介导的效应。

1.4.1 在抗抑郁模型中的活性评价

强迫游泳实验和悬尾实验被广泛用于有潜在抗抑郁作用分子的活性评价,该实验适用于所有类型的抗抑郁药物,三环类、5-HT 和去甲肾上腺素双重重摄取抑制剂和 SSRI、单胺氧化酶抑制剂以及非典型抗抑郁药物,都对基于该模型所致的应激有效^[30]。Page 等^[23]指出,维拉唑酮单剂量 ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip) 对大鼠和小鼠模型都有抗抑郁效果(如缩短不动时间),但是高剂量 ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip) 无效。本实验室应用小鼠强迫游泳和悬尾模型评价了维拉唑酮的抗抑郁活性,与上述结果一致。在上述 2 种模型中,维拉唑酮 ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $3.46 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, po) 急性给药后 30 min 均能产生抗抑郁效应;使用 5-HT_{1A} 受体阻断剂 WAY-100635 预处理能够有效阻断维拉唑酮 ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $3.46 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, po) 急性给药后 60 min 后所产生的抗抑郁活性(待发表)。

1.4.2 在焦虑模型中的活性评价

啮齿类遇险发声实验阐述了 5-HT 在焦虑中发挥的作用,该实验检测与母鼠分离的大鼠仔鼠发出的超声波求救信号。9~11 d 龄仔鼠急性(在行为学实验即将开始之前,较大剂量单次给药)给予 SSRI 后仔鼠求救发声率降低。急性给予 5-HT_{1A} 受体激动剂丁螺环酮、8-OH-DPAT 和伊沙匹隆后也能够降低仔鼠求救发声率,并且不影响自发活动和体温^[31]。在

大鼠分离性超声发声实验中,维拉唑酮($55 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, po)给药后 120 和 210 min 后能够抑制应激诱发的发声。 8-OH-DPAT ($0.55 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, sc)也能产生相似的效果,但是持续时间短,且该活性能够被 WAY100635 所抑制。相反,氟西汀($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, po)只有和 8-OH-DPAT 合用才有效。这些数据提示,在该模型中维拉唑酮通过 5-HT_{1A} 受体激动活性诱导了抗焦虑作用^[21,31]。在电极掩埋实验和高架十字迷宫大鼠焦虑模型中研究维拉唑酮的抗焦虑活性显示,在电极掩埋实验中,维拉唑酮有抗焦虑活性并存在剂量依赖关系,但在高架十字迷宫中没有活性。最后,在天敌诱发应激模型中,将大鼠暴露在猫存在的环境中检测维拉唑酮的抗焦虑活性,发现天敌应激增加了大鼠在高架十字迷宫中的焦虑样行为,并加剧了大鼠对声音的震惊反应。维拉唑酮($20 \sim 40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip),急性或预防性(行为学测试 1 周前)给药,能够改善应激诱发的过度惊吓,但对应激诱发的过度焦虑反应无效。值得注意的是,更低剂量的维拉唑酮($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip)反而加重惊吓反应,提示维拉唑酮对焦虑反应存在双向作用,机制不明,所有能增强惊吓引起应激反应的剂量可能都存在致焦虑作用^[32]。总之,应用更多的动物模型研究维拉唑酮对应激作用的持久后遗症是非常有意义的。

抗抑郁和抗焦虑治疗活性的主要机制可能就是加速突触前 5-HT_{1A} 自身受体脱敏进而导致起效增强。因而,通过模型来模拟此种情况是很有意义的,如啮齿类的社交干预或程序诱导的烦躁进行临床前效能评价,但目前尚无相关数据。

1.4.3 临床前药效学研究

文献报道的维拉唑酮体外实验结果都支持该分子在克隆人重组细胞和天然正常组织中对 5-HT_{1A} 受体和 SERT 具有双重活性。同时,体外实验的结果证明,维拉唑酮是高内在活性的部分激动剂且激动活性等于或高于 5-HT_{1A} 受体激动剂 8-OH-DPAT ,然而体内研究却得到一些不同的结果^[17,21,23]。前文已经提到的 2 个独立的神经化学研究结果显示,维拉唑酮能够增强啮齿类 5-HT 的生成。相反, 8-OH-DPAT 与 SSRI 合用并未导致终端 5-HT 生成增加,但提高了多巴胺和去甲肾上腺素的生成,而维拉唑酮不改变多巴胺和去甲肾上腺素的水平^[17,21],提示其靶标作用机制可能与 8-OH-DPAT 不同。前期研究对 5-HT_{1A} 受体拮抗剂和部分激动剂做了比较,表明内在活性低于维拉唑酮的分子如丁螺环酮($p\text{EC}_{50} = 6.5$,内在活性 0.3)不增强 SSRI 引发的作用^[33]。在行为学方面,维拉唑酮在多个焦虑模型中表现出既能够抗焦虑(高剂量)又有致焦虑(低剂量)的作用,在强迫游泳实验中表现出 U 型量效曲线^[15,20,28]。

上述研究部分结果是矛盾的,一种可能的解释是维拉唑酮是 5-HT_{1A} 受体部分激动剂。 5-HT_{1A} 受体部分激动剂在体内发挥激动作用还是发挥拮抗作用,取决于内源性激动剂 5-HT 的浓度。在 5-HT 不存在的情况下,部分激动剂发挥激动剂的作用,激活靶受体;在 5-HT 存在的情况下,部分激动剂可能成为拮抗剂^[2]。由于维拉唑酮阻断 5-HT 重摄取活性,所以能够导致细胞间隙 5-HT 水平增高。因而维拉唑酮对 5-HT_{1A} 受体的功能性活性就不仅取决于已知系统内源性 5-HT 的生成,而且也取决于维拉唑酮对 SERT 的抑制程度。这就可以解释维拉唑酮在行为学实验中 U 型量效关系,也可以解释为何其神经化学特性与更接近于 5-HT_{1A} 拮抗剂合用

SSEI 引发的效应,而与激动剂合用 SSEI 所引发的效应不同。然而,尽管在体外研究中维拉唑酮与 8-OH-DPAT 对 5-HT_{1A} 的亲力和内在活性相当,但在体内研究中维拉唑酮的特点却不同于 8-OH-DPAT 合用帕罗西汀的特点。所以,维拉唑酮的临床前活性研究具有一定复杂性。由于该药物已经进入临床使用阶段,任何对上述疾病疗效的数据都是非常有意义的。

2 人体药代动力学^[34-35]

维拉唑酮口服 40 mg 后,血药浓度达峰时间(t_{max})约为 4.3 h,平均达峰浓度(c_{max})为 $156 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,24 h 曲线下血药浓度($\text{AUC}_{24 \text{ h}}$)为 $1645 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 。与食物同时服用能够增加维拉唑酮的生物利用度, c_{max} 增加 147% ~ 160%,AUC 增加 64% ~ 85%。维拉唑酮在人体内分布广泛,96% ~ 99% 与蛋白结合。单次给药 20 mg 后分布容积(V_d)为 801 ~ 1312 L。维拉唑酮是主要通过细胞色素 P450 代谢及非细胞色素途径(羧酸酯酶),原型在尿液和粪便中的含量分别为 1% 和 2%。肝同工酶 CYP3A4 是主要的代谢酶,其次还有 2C19 和 2D6 同工酶。除了 2C8 之外,维拉唑酮对其他底物无抑制或诱导作用,同时对 2C19 同工酶可能有轻微的诱导作用。维拉唑酮的消除半衰期约为 25 h。年龄,性别和轻中度肾功能、肝功能不全患者均无需调整剂量。对于重度肾功能和肝功能不全的使用情况尚无数据支持。

3 临床研究

由于维拉唑酮主要有胃肠道不良反应,故临床使用起始剂量为 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,连续 7 d;1 周后给予 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,连续 7 d,最后逐渐递增至 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[36]。使用维拉唑酮 2 周后才能达到 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的推荐剂量。

临床研究中,由 10 名健康男性志愿者参加的双盲、安慰剂对照、交叉试验中,依次检测了服用 20 和 40 mg 维拉唑酮对睡眠脑电图的影响。结果提示,剂量为 40 mg 时,维拉唑酮在体内优先与 5-HT_{1A} 自身受体相结合,而非突触后 5-HT_{1A} 受体^[31,37]。

维拉唑酮的研发公司提供的数据和 FDA 的药品说明书都证明维拉唑酮对重度抑郁症有治疗效果,而且耐受良好,常见不良反应包括腹泻、恶心、呕吐和失眠。有 2 个为期 8 周的随机、安慰剂、双盲、对照试验验证了维拉唑酮对重度抑郁症的疗效^[35]。

在 Rickels 等^[38]进行的为期 8 周的维拉唑酮随机、安慰剂、双盲、对照试验中,年龄为 18 ~ 65 岁的 410 例抑郁症患者参加了该试验。结果表明,维拉唑酮与安慰剂相比,从基线到 8 周末 MADRS 和 HAMD-17 有明显改善,MADRS 和 HAMD-17 量表评分在 1 周即有明显改善,维拉唑酮显效率显著高于安慰剂组。值得注意的是,治疗终点时 ASEX 评分与安慰剂组相比无差异。试验中出现的不良反应有腹泻、恶心和嗜睡,但均为轻度到中度。表明维拉唑酮治疗 MDD 有效且在 1 周时即有改善,剂量耐受性较好,并对性功能无影响。

在 Khan 等^[39]进行的为期 8 周的随机、双盲、安慰剂、对照试验中,入组的 481 例成人重度抑郁症患者(18 ~ 80 岁)均

符合美国精神障碍诊断与统计手册诊断标准,其评价标准与上一试验相同。结果表明,与安慰剂组比较,维拉唑酮组 MADRS 有明显改善,有效率明显高于安慰剂组。维拉唑酮组的 HDRS-17, HDRS-21, HARS, CGI-S 和 CGI-I 的分值从基线与安慰剂比较有明显改善。维拉唑酮组和安慰剂组由于不良反应而中断试验的百分比分别是 5.1% 和 1.7%, 常见不良反应分别为腹泻、恶心和头痛,在以上 2 项 8 周试验中未发现异常体质量增加或代谢不良反应,并且性功能障碍不良反应发生率极低(比安慰剂组高 1%~2%)。

在一项 52 周开放研究试验中,入组 616 名 18~70 岁重度抑郁症患者,在治疗期内 MADRS 得到显著改善。该试验还表明,剂量为 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的维拉唑酮进行为期 1 年的治疗是安全的,并且对重度抑郁症患者的药物耐受性良好^[40]。此外,一篇综述分析了 24 项临床研究数据,这些研究一共包括了使用一个或多个剂量维拉唑酮的 2898 个人类样本,文章指出维拉唑酮和 SSRI 疗效相近,它与同类药物相比的优势还有待进一步研究^[41]。

4 展望

维拉唑酮是兼有 5-HT_{1A} 受体部分激动作用和 5-HT 重摄取抑制作用的双重活性药物。5-HT_{1A} 自身受体介导的负反馈抑制 5-HT 释放是起效延迟的公认机制。该药物的设计是基于特异性加速 5-HT_{1A} 自身受体脱敏的原理,以达到加快起效、增强疗效的目的。临床前研究表明,维拉唑酮是 5-HT_{1A} 受体部分激动剂,并能占有和功能性地阻断 SERT 的活性位点;在焦虑动物模型和抑郁动物模型中均表现出活性。

维拉唑酮已经被美国 FDA 批准用于重度抑郁症的治疗。当经过诊断需用抗抑郁药时,应经过风险/效益评价选择适当的单药治疗。与 SSRI 及 5-HT 和去甲肾上腺素重摄取抑制剂 (serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, SNRI) 等经典药物相比,维拉唑酮作为 SPARI 开创了一个全新的抗抑郁治疗途径,应该被用为一线用药。然而由于医师和患者使用其他药物的习惯,且它们比维拉唑酮使用更方便,胃肠道不良反应发生率低,维拉唑酮很可能将用于 SSRI/SNRI 治疗无效或者无法耐受 SSRI/SNRI 的患者。当患者使用经典抗抑郁药物出现性功能障碍、体质量增加时,应该替换为维拉唑酮。因为维拉唑酮的无效剂量尚不明确,儿童试验和更长期抑郁症复发的预防研究试验也尚未进行,维拉唑酮的使用剂量需要进行深入的研究。

当前临床试验的一个主要缺憾是尚无与经典抗抑郁药物进行疗效对比的数据。维拉唑酮对抑郁症状评分的改变与 SSRI 类药物相似。目前,使用维拉唑酮的患者中很少有性功能障碍不良反应的报道,研究者们也在进一步研究这一优势也许与 5-HT_{1A} 受体的激动作用有关。维拉唑酮在重度抑郁障碍中的作用亟待确定,为了回答这一问题,应进行有关该药物的更深入的临床试验,并推动更多兼有 5-HT_{1A} 受体部分激动作用的 5-HT 重摄取抑制作用双重活性药物的研发。

参考文献:

[1] Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ,

- Frank E, *et al.* Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review [J]. *Lancet*, 2003, **361** (9358):653-661.
- [2] Cruz MP. Guanfacine extended-release tablets (intuniv), a non-stimulant selective alpha (2A)-adrenergic receptor agonist for attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *P T*, 2010, **35** (8):448-451.
- [3] Svensson TH. Attenuated feed-back inhibition of brain serotonin synthesis following chronic administration of imipramine [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1978, **302** (1):115-118.
- [4] Blier P, de Montigny C, Chaput Y. Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1987, **7** (6 Suppl):24S-35S.
- [5] Svensson TH, Usdin T. Feedback inhibition of brain noradrenergic neurons by tricyclic antidepressants: alpha-receptor mediation [J]. *Science*, 1978, **202** (4372):1089-1091.
- [6] Dawson LA, Bromidge SM. 5-HT₁ receptor augmentation strategies as enhanced efficacy: therapeutics for psychiatric disorders [J]. *Curr Top Med Chem*, 2008, **8** (12):1008-1023.
- [7] Hervas I, Vilaro MT, Romero L, Scorza MC, Mengod G, Artigas F. Desensitization of 5-HT_{1A} autoreceptors by a low chronic fluoxetine dose effect of the concurrent administration of WAY-100635 [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2001, **24** (1):11-20.
- [8] Dawson LA, Nguyen HQ, Smith DI, Schechter LE. Effects of chronic fluoxetine treatment in the presence and absence of (+/-) pindolol: a microdialysis study [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, **130** (4):797-804.
- [9] Lucki I. Behavioral studies of serotonin receptor agonists as antidepressant drugs [J]. *J Clin Psychiatry*, 1991, **52** (Suppl):24-31.
- [10] Dawson LA, Nguyen HQ, Smith DL, Schechter LE. Effect of chronic fluoxetine and WAY-100635 treatment on serotonergic neurotransmission in the frontal cortex [J]. *J Psychopharmacol*, 2002, **16** (2):145-152.
- [11] Gartside SE, Umbers V, Hajós M, Sharp T. Interaction between a selective 5-HT_{1A} receptor antagonist and an SSRI *in vivo*: effects on 5-HT cell firing and extracellular 5-HT [J]. *Br J Pharmacol*, 1995, **115** (6):1064-1070.
- [12] Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT_{1A} agonists in the treatment of depression? [J]. *Biol Psychiatry*, 2003, **53** (3):193-203.
- [13] Portella MJ, de Diego-Adeliño J, Ballesteros J, Puigdemont D, Oller S, Santos B, *et al.* Can we really accelerate and enhance the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant effect? A randomized clinical trial and a meta-analysis of pindolol in nonresistant depression [J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, **72** (7):962-969.
- [14] Landén M, Eriksson E, Agren H, Fahlén T. Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1999, **19** (3):268-271.
- [15] Michelson D, Bancroft J, Targum S, Kim Y, Tepner R. Female sexual dysfunction associated with antidepressant administration: a randomized, placebo-controlled study of pharmacologic intervention [J]. *Am J Psychiatry*, 2000, **157** (2):239-243.
- [16] Guay DR. Vilazodone hydrochloride, a combined SSRI and 5-HT_{1A} receptor agonist for major depressive disorder [J]. *Consult Pharm*, 2012, **27** (12):857-867.
- [17] Hughes ZA, Starr KR, Langmead CJ, Hill M, Bartoszyk GD, Hagan JJ, *et al.* Neurochemical evaluation of the novel 5-HT_{1A} receptor partial agonist/serotonin reuptake inhibitor, vilazodone [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, **510** (1-2):49-57.
- [18] Heinrich T, Böttcher H, Schiemann K, Hölzemann G, Schwarz M, Bartoszyk GD, *et al.* Dual 5-HT_{1A} agonists and 5-HT re-uptake inhibitors by combination of indole-butyl-amine and chromenonyl-pi-

- perazine structural elements in a single molecular entity[J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, **12**(18):4843-4852.
- [19] Heinrich T, Böttcher H. A new synthesis of indole 5-carboxylic acids and 6-hydroxy-indole-5-carboxylic acids in the preparation of an *o*-hydroxylated metabolite of vilazodone[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, **14**(10):2681-2684.
- [20] Ashby CR, Kehne JH, Bartoszyk GD, Pierz KA, Renda MJ, Athanasios MC. Electrophysiological assessment of accelerated 5-HT_{1A} autoreceptor desensitization in rats produced by vilazodone, a novel specific serotonin reuptake inhibitor and 5-HT_{1A} receptor partial agonist[C]//Caesar J. Belbel 65th Ann Meet Soc Biol Psychiatry. New Orleans, 2010. 98-99. http://www.edgar_online.com/default.aspx
- [21] Dawson LA, Watson JM. Vilazodone: a 5-HT_{1A} receptor agonist/serotonin transporter inhibitor for the treatment of affective disorders[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2009, **15**(2):107-117.
- [22] Bartoszyk GD, Hegenbart R, Ziegler H. EMD 68843, a serotonin reuptake inhibitor with selective presynaptic 5-HT_{1A} receptor agonistic properties[J]. *Eur J Pharmacol*, 1997, **322**(2-3):147-153.
- [23] Page ME, Cryan JF, Sullivan A, Dalvi A, Saucy B, Manning DR, et al. Behavioral and neurochemical effects of 5-[4-(5-cyano-3-indolyl)-butyl]-1-piperazinyl-benzofuran-2-carboxamide (EMD 68843): a combined selective inhibitor of serotonin reuptake and 5-hydroxytryptamine (1A) receptor partial agonist[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, **302**(3):1220-1227.
- [24] Meller E, Goldstein M, Bohmaker K. Receptor reserve for 5-hydroxytryptamine1A-mediated inhibition of serotonin synthesis: possible relationship to anxiolytic properties of 5-hydroxytryptamine1A agonists[J]. *Mol Pharmacol*, 1990, **37**(2):231-237.
- [25] Alper RH, Nelson DL. Inactivation of 5-HT_{1A} receptors in hippocampal and cortical homogenates[J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, **390**(1-2):67-73.
- [26] Yocca FD, Iben L, Meller E. Lack of apparent receptor reserve at postsynaptic 5-hydroxytryptamine1A receptors negatively coupled to adenylyl cyclase activity in rat hippocampal membranes[J]. *Mol Pharmacol*, 1992, **41**(6):1066-1072.
- [27] Berumen LC, Rodríguez A, Miledi R, García-Alcocer G. Serotonin receptors in hippocampus[J]. *Sci World J*, 2012, **2012**:823493.
- [28] Roberts C, Hagan JJ, Bartoszyk GD, Kew JN. Effect of vilazodone on 5-HT efflux and re-uptake in the guinea-pig dorsal raphe nucleus[J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, **517**(1-2):59-63.
- [29] O'Connell MT, Sarna GS, Curzon G. Evidence for postsynaptic mediation of the hypothermic effect of 5-HT_{1A} receptor activation[J]. *Br J Pharmacol*, 1992, **106**(3):603-609.
- [30] Mayorga AJ, Dalvi A, Page ME, Zimov-Levinson S, Hen R, Lucki I. Antidepressant-like behavioral effects in 5-hydroxytryptamine (1A) and 5-hydroxytryptamine (1B) receptor mutant mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, **298**(3):1101-1107.
- [31] Singh M, Schwartz TL. Clinical utility of vilazodone for the treatment of adults with major depressive disorder and theoretical implications for future clinical use[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2012, **8**:123-130.
- [32] Adamec R, Bartoszyk GD, Burton P. Effects of systemic injections of vilazodone, a selective serotonin reuptake inhibitor and serotonin 1A receptor agonist, on anxiety induced by predator stress in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, **504**(1-2):65-77.
- [33] Dawson LA, Nguyen HQ. Effects of 5-HT_{1A} receptor antagonists on fluoxetine-induced changes in extracellular serotonin concentrations in rat frontal cortex[J]. *Eur J Pharmacol*, 1998, **345**(1):41-46.
- [34] Cruz MP. Vilazodone HCl (Viibryd): a serotonin partial agonist and reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder[J]. *P T*, 2012, **37**(1):28-31.
- [35] Citrome L. Vilazodone 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*, 2012, **66**(4):356-368.
- [36] Rabiner EA, Gunn RN, Wilkins MR, Sargent PA, Mocaer E, Sedman E, et al. Drug action at the 5-HT_{1A} receptor *in vivo*: autoreceptor and postsynaptic receptor occupancy examined with PET and [carbonyl-(11)C]WAY-100635[J]. *Nucl Med Biol*, 2000, **27**(5):509-513.
- [37] Murck H, Frieboes RM, Antonijevic IA, Steiger A. Distinct temporal pattern of the effects of the combined serotonin-reuptake inhibitor and 5-HT_{1A} agonist EMD 68843 on the sleep EEG in healthy men[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2001, **155**(2):187-192.
- [38] Rickels K, Athanasiou M, Robinson DS, Gibertini M, Whalen H, Reed CR. Evidence for efficacy and tolerability of vilazodone in the treatment of major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Psychiatry*, 2009, **70**(3):326-333.
- [39] Khan A, Cutler AJ, Kajdasz DK, Gallipoli S, Athanasiou M, Robinson DS, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week study of vilazodone, a serotonergic agent for the treatment of major depressive disorder[J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, **72**(4):441-447.
- [40] Robinson DS, Kajdasz DK, Gallipoli S, Whalen H, Wamil A, Reed CR. A 1-year, open-label study assessing the safety and tolerability of vilazodone in patients with major depressive disorder[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, **31**(5):643-646.
- [41] Laughren TP, Gobburu J, Temple RJ, Unger EF, Bhattaram A, Dinh PV, et al. Vilazodone: clinical basis for the US Food and Drug Administration's approval of a new antidepressant[J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, **72**(9):1166-1173.

Vilazodone: a new generation of antidepressants with multiple targets and new mechanisms

WANG Xiao-yun¹, HONG Hao¹, LI Yun-feng²

(1. Department of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;

2. Department of New Drug Evaluation, Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: Vilazodone is a specific combined serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and 5-HT_{1A} receptor partial agonist, ie, a serotonin partial agonist and reuptake inhibitor (SPARI), the molecule of which was designed based on the finding

that negative feedback circuitry and mediated via 5-HT_{1A} receptors, limits the acute SSRI-induced enhancements in serotonergic neurotransmission. The *in vitro* and *in vivo* functional assays demonstrated the two components of the action mechanism of vilazodone: SSRI activity compared with the SSRI fluoxetine and agonist activity at the 5-HT_{1A} receptor. Vilazodone was proved to be selective for serotonin *versus* norepinephrine and dopamine reuptake. Vilazodone demonstrated dose-related efficacy in several anxiety animal models and depression animal models, and the latest approved antidepressant available in the United States. It has randomized, controlled empirical data which have guaranteed its approval for treating major depressive disorder (MDD). Although no head-to-head studies against other antidepressants are published, the efficacy data for vilazodone appear comparable to other known antidepressants, with associated gastrointestinal side effects similar to those of SSRI and serotonin norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants, but potentially with a lower incidence of sexual side effects and body mass gain. As a new option for the treatment of MDD, vilazodone, due to its unique SPARI mechanism of action, may hold promise for patients who cannot tolerate or have not responded to previous antidepressant monotherapies.

Key words: major depressive disorder; vilazodone; antidepressants

Foundation item: The project supported by National Natural Science Foundation of China(81102423)

Corresponding authors: LI Yun-feng, Tel: (010)66930650, E-mail: lyf619@aliyun.com; HONG Hao, Tel: (025)86185227, E-mail: haohongchina@hotmail.com

(收稿日期: 2013-04-07 接受日期: 2013-07-30)

(本文编辑: 乔虹)

《中国药理学与毒理学杂志》中图片要求

论文中的各种图片包括病理照片图、曲线图、柱图、电泳图及化学结构式图等,应按以下要求处理。

1. 病理照片图应采用加标尺的方式表示,并在图中配上箭头指示病变区域(图1,图4)。除照片图外,其他图均用灰度图表示。曲线图图例依次为○●△▲□■等,图例字号为6磅字体为Arial。图中统计学分析符号标注依次为*#Δ等。
2. 双栏图大小为:宽与高的比为3:2,宽≤7.5 cm,横、纵坐标的字号为8或9磅字体为Arial;条带图上标注为:M,1,2,3,4,5等。
3. 通栏图大小为:宽≤15 cm。字号为9或8磅。横、纵坐标的字号为8或9磅字体为Arial。
4. 其他有关图表自明的要求见本刊网站 <http://www.cjpt.ac.cn> 下载中心的投稿须知中的第19条和论文模板中的举例。

喜 讯

《中国药理学与毒理学杂志》在第三届中国学术期刊评价中被评为“武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)中国权威学术期刊(A+)”,名列我国2013-2014年学术期刊基础医学学科排行榜第1名。至此,《中国药理学与毒理学杂志》首次成为——国内权威期刊评价体系中的权威期刊。本刊曾在第二届中国学术期刊评价中被评为“RCCSE中国核心学术期刊(A)”,名列我国2011-2012年学术期刊基础医学学科排行榜第4名。