

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00539

## 多肽药物酰米菲肽抗抑郁作用研究

付晓菲<sup>1</sup>,徐风华<sup>1\*</sup>,苏欢欢<sup>1</sup>,宋立娟<sup>1</sup>,陈建<sup>2</sup>

1. 解放军总医院药品保障中心,北京 100853

2. 蚌埠医学院药理学系,蚌埠 233000

**[摘要]** **目的** 评价多肽药物酰米菲肽(XMT)的抗抑郁作用。**方法** 采用小鼠悬尾实验和小鼠强迫游泳实验研究 XMT 的抗抑郁作用,采用 5-羟色氨酸(5-HTP)诱导小鼠甩头实验与小鼠育亨宾毒性增强实验探讨其可能的作用机制。**结果** 在小鼠悬尾实验中,采用 XMT 连续皮下注射 5 d,其中 0.3~10 mg/kg 剂量范围的 XMT 可明显缩短悬尾不动时间,与生理盐水对照组相比差异有统计学意义( $P<0.05$ );小鼠强迫游泳实验中,采用 XMT 连续皮下注射 5 d,其中 0.3~5.0 mg/kg 剂量范围的 XMT 可明显缩短游泳不动时间,与生理盐水对照组相比差异有统计学意义( $P<0.05$ )。以 0.3~5.0 mg/kg 作为 XMT 的有效剂量,未显示出中枢兴奋作用。给予小鼠连续 5 d 皮下注射 0.3~10 mg/kg 剂量的 XMT,其中 5.0、1.0 mg/kg 剂量可减少 5-HTP 诱导的小鼠甩头行为,与生理盐水对照组相比差异有统计学意义( $P<0.01, P<0.05$ );而 0.3~10 mg/kg 剂量的 XMT 对育亨宾毒性均无明显增强作用,与生理盐水对照组相比差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** XMT 在行为绝望动物抑郁模型上具有抗抑郁作用,其机制可能与拮抗 5-羟色胺 2 受体(5-HT<sub>2</sub>受体)等多种途径相关。

**[关键词]** 奈米菲肽;酰米菲肽;抗抑郁药;5-羟色胺

**[中图分类号]** R 971.43

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2014)05-0539-05

### Effects of a polypeptide drug—XMT on depression mouse models

FU Xiao-fei<sup>1</sup>, XU Feng-hua<sup>1\*</sup>, SU Huan-huan<sup>1</sup>, SONG Li-juan<sup>1</sup>, CHEN Jian<sup>2</sup>

1. Department of Pharmaceutical Care, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

2. Faculty of Pharmacy, Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui, China

**[Abstract]** **Objective** To study the antidepressant effect of a polypeptide drugs—XMT. **Methods** Using the suspension test, forced swim test, 5-hydroxy-L-tryptophan (5-HTP) induced head twitch response test and yohimbine induced lethality test in mice, the antidepressant effect and the possible mechanisms of XMT were measured. **Results** In the tail suspension test, repeated administration (0.3-10 mg/kg, sc) with XMT for 5 d reduced the immobility time in mice ( $P<0.05$  vs the normal saline control). XMT (0.3-5.0 mg/kg, sc for 5 d) can reduced the immobility time in the forced swim test in mice ( $P<0.05$  vs the normal saline control), while there was no central stimulated effect during the effective doses (0.3-5.0 mg/kg). Furthermore, XMT in repeated doses (5.0 and 1.0 mg/kg, sc for 5 d) decreased the 5-HTP induced head twitch response in mice ( $P<0.01, P<0.05$  vs the normal saline control), while it had no effect on the yohimbine toxicity ( $P>0.05$  vs the normal saline control). **Conclusion** XMT has antidepressant effect which may be related to the property of inhibition the 5-HT<sub>2</sub> receptor, etc.

**[Key words]** nemifitide; XMT; antidepressant; serotonin

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(5): 539-543]

抑郁症是一种常见的情感性精神障碍,具有患病率、复发率及患者自杀率高的特点。世界卫生组织预测,到 2030 年抑郁症对患者和社会造成的负担将位居各类疾病榜首<sup>[1]</sup>。抑郁症的发病机制复杂,多认为与脑内单胺类神经递质去甲肾上腺素(NE)、

5-羟色胺(5-HT)失衡有关。目前,临床常用的抗抑郁药主要通过调节脑内单胺递质水平起作用,但大都存在起效慢、毒副作用大等缺点。因此,研制疗效好、起效快、副作用小的抗抑郁新药成为当前研究的热点。近年来,一些神经肽类家族在抗抑郁新药领

**[收稿日期]** 2014-01-12

**[接受日期]** 2014-05-08

**[作者简介]** 付晓菲,硕士生。E-mail: fuxiaofeilove@126.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 010-66937817, E-mail: xufh@yahoo.com

域越来越受到关注,并且显示出广阔的前景<sup>[2-3]</sup>。美国 Innapharma 公司的抗抑郁新药奈米菲肽目前已进行到Ⅲ期临床试验,初步研究结果显示其具有起效快、疗效好、副作用小等特点。在临床前研究中,奈米菲肽能缩短正常大鼠与 FSL 遗传抑郁模型大鼠的游泳不动时间,结果呈现 U 型量效曲线,并且与阳性对照药比较具有起效快、药效持续时间久的特点<sup>[4]</sup>;奈米菲肽还可减少大鼠由于嗅球切除而导致的活动量增加的现象。在临床研究中,奈米菲肽对抑郁患者具有良好的抗抑郁效果,同时表现出起效快(给药 3~5 d 起效)、维持时间长(给药 1~2 周,可维持疗效 3~6 个月)、副作用小(在 360 mg/kg 的高剂量下除个别受试者皮下注射部位红肿外无明显不良反应)的特点<sup>[5-8]</sup>。

本研究的目标化合物酰米菲肽(XMT)是奈米菲肽的结构修饰产物,在保留了奈米菲肽活性基因的基础上进行了肽类结构的改造。本研究采用经典的小鼠行为绝望模型评价 XMT 的抗抑郁作用,并通过药物诱发抑郁模型探讨其可能的作用机制。

## 1 材料和方法

1.1 实验动物 SPF 级雄性 ICR 小鼠(体质量 18~22 g)购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物生产许可证号:SCXK(京)2007-001。饲养条件:自由摄食饮水,饲养温度 20~23℃,湿度 50%~60%,8:00~20:00 光照。实验前适应性饲养 3 d。

1.2 药品 XMT 由解放军总医院多肽实验室提供,批号 20130702,使用时用生理盐水溶解配制;地昔帕明(desipramine, Dmi)、5-羟色氨酸(5-hydroxy-L-tryptophan, 5-HTP)和育亨宾均购自美国 Sigma 公司;氟西汀(flouxetine, Flu)分散片购自礼来苏州制药有限公司。

1.3 小鼠悬尾实验 参照 Steru 等<sup>[9]</sup>建立的方法并进行改进:悬尾箱大小 25 cm×25 cm×35 cm,顶板中心固定一个夹子,在距小鼠尾端 2 cm 处粘上白胶带,用夹子夹住胶布,使小鼠倒悬于箱格中,其头部距离箱底面约 5 cm,观察 6 min,记录后 4 min 小鼠的悬挂累计不动时间。判断不动的标准是动物停止挣扎,身体呈倒悬状态,静止不动。小鼠随机分为 7 组,每组 10 只。阴性对照组和 XMT 不同剂量组小鼠分别连续 5 d 皮下注射生理盐水和相应浓度(20、

10、5.0、1.0、0.3 mg/kg)的 XMT,最后一次给药 30 min 后进行悬尾实验;阳性对照组小鼠单次腹腔注射 Dmi(20 mg/kg),30 min 后进行悬尾实验。

1.4 小鼠强迫游泳实验 参照 Porsolt 等<sup>[10]</sup>建立的方法,在高 20 cm、直径 12 cm 的烧杯中加入 25℃ 的自来水,水深 10 cm,将小鼠置于水中游泳,观察 6 min,记录后 4 min 的游泳累计不动时间。判断不动的标准是小鼠在水中停止挣扎呈现漂浮状态,或仅有细小的肢体运动维持平衡。小鼠随机分为 7 组,每组 10 只。阴性对照组和 XMT 不同剂量组小鼠分别连续 5 d 皮下注射生理盐水和相应浓度(20、10、5.0、1.0、0.3 mg/kg)的 XMT,最后一次给药 30 min 后进行小鼠的强迫游泳实验;阳性对照组小鼠单次腹腔注射 Dmi(20 mg/kg),30 min 后进行强迫游泳实验。

1.5 小鼠 5-HTP 诱导甩头实验 小鼠随机分为 5 组,每组 10 只。参考文献方法<sup>[11]</sup>,阴性对照组和 XMT 不同剂量组小鼠分别连续 5 d 皮下注射生理盐水和高、中、低剂量(5.0、1.0、0.3 mg/kg) XMT,最后一次给药 30 min 后,腹腔注射 5-HTP(150 mg/kg),并立即开始观察,计数 30 min 内各组小鼠的甩头次数。阳性对照组小鼠单次灌胃 Flu(15 mg/kg),1 h 后腹腔注射 5-HTP 并立即进行观察计数。

1.6 小鼠育亨宾毒性增强实验 小鼠随机分为 5 组,每组 10 只。参考文献方法<sup>[12]</sup>,阴性对照组和 XMT 不同剂量组小鼠分别连续 5 d 皮下注射生理盐水和高、中、低剂量(5.0、1.0、0.3 mg/kg)的 XMT,最后一次给药 30 min 后皮下注射亚致死量的育亨宾(30 mg/kg),观察并记录 24 h 内各组动物的死亡数。阳性对照组小鼠单次腹腔注射 Dmi(20 mg/kg),30 min 后皮下注射育亨宾,观察并记录 24 h 内动物的死亡数。

1.7 小鼠自发活动实验 小鼠随机分为 5 组,每组 10 只。阴性对照组和 XMT 不同剂量组小鼠分别连续 5 d 皮下注射生理盐水和高、中、低剂量(5.0、1.0、0.3 mg/kg) XMT,最后一次给药 30 min 后使用 Digbehav 动物自发活动视频分析系统(中国上海吉量软件科技有限公司研制)观察记录 20 min 内小鼠的活动总距离。阳性对照组单次腹腔注射 Dmi(20 mg/kg),30 min 后观察记录 20 min 内小鼠的活动总距离。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计学分析,实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本的双侧  $t$  检验,检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 XMT 对小鼠悬尾不动时间的影响 进行悬尾实验时,各组小鼠均首先表现出拼命挣扎、试图逃脱的状态,但当无法逃脱时就停止挣扎、静止不动,即表现为绝望状态。通过比较小鼠悬尾不动时间发现,单次给予阳性对照药 Dmi(20 mg/kg)可明显缩短悬尾不动时间,与生理盐水阴性对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );连续 5 d 给予 XMT,其中 0.3~10 mg/kg 剂量范围内的 XMT 同样能明显缩短悬尾不动时间,与阴性对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 20 mg/kg 剂量的 XMT 不能缩短悬尾不动时间,具体数据见表 1。上述结果说明 0.3~10 mg/kg XMT 表现出减轻小鼠绝望状态的抗抑郁作用。

表 1 连续 5 d 皮下注射酰米菲肽对小鼠悬尾不动时间的影响  
Tab 1 Effect of repeated administration of XMT (sc, for 5 d) on the immobility time in the tail suspension test in mice

$n=10, \bar{x} \pm s$		
Group	Dose(mg · kg <sup>-1</sup> )	Immobility time $t/s$
Normal saline control		107.50 ± 41.48
Desipramine control	20	26.50 ± 22.25**
XMT	20	85.88 ± 30.34
	10	57.00 ± 34.78*
	5.0	54.86 ± 25.63*
	1.0	61.75 ± 32.07*
	0.3	72.00 ± 16.91*

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs normal saline control

2.2 XMT 对小鼠游泳不动时间的影响 进行强迫游泳实验时,各组小鼠均首先表现出停止逃脱的不动状态,后表现为绝望状态。通过比较小鼠游泳不动时间发现,单次给予阳性对照药 Dmi(20 mg/kg)可明显缩短小鼠游泳不动时间,与生理盐水阴性对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );连续 5 d 给予 XMT,其中 0.3~10 mg/kg 剂量范围内的 XMT 同样也可明显缩短不动时间( $P < 0.05$ ),而 20 mg/kg 剂量的 XMT 不能缩短游泳不动时间,具

体数据见表 2。上述结果说明 XMT 在小鼠强迫游泳模型中同样具有抗抑郁作用。

表 2 连续 5 d 皮下注射酰米菲肽  
对小鼠强迫游泳不动时间的影响

Tab 2 Effect of repeated administration of XMT (sc, for 5 d) on the immobility time in the forced swim test in mice

$n=10, \bar{x} \pm s$		
Group	Dose(mg · kg <sup>-1</sup> )	Immobility time $t/s$
Normal saline control		170.17 ± 37.99
Desipramine control	20	71.83 ± 45.42**
XMT	20	128.00 ± 38.78
	10	154.43 ± 36.09
	5.0	96.33 ± 53.92*
	1.0	108.38 ± 39.37*
	0.3	109.38 ± 48.75*

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs normal saline control

2.3 XMT 对 5-HTP 诱导小鼠甩头行为的影响 单次给予选择性 5-HT 重摄取抑制剂(SSRI) Flu(15 mg/kg)可明显增加 5-HTP 诱导的小鼠甩头次数,与生理盐水阴性对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );连续 5 d 皮下注射 XMT,在 5.0、1.0 mg/kg 剂量下能明显减少小鼠的甩头次数,与生理盐水阴性对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01, P < 0.05$ ),而 0.3 mg/kg 的 XMT 对小鼠的甩头次数无明显影响,具体数据见表 3。上述结果提示 XMT 的抗抑郁作用机制与 SSRI 不同。

表 3 连续 5 d 皮下注射酰米菲肽  
对 5-HTP 诱导小鼠甩头次数的影响

Tab 3 Effect of repeated administration of XMT (sc, for 5 d) on the 5-HTP induced head twitch response in mice

$n=10, \bar{x} \pm s$		
Group	Dose(mg · kg <sup>-1</sup> )	Number of head twitches
Normal saline control		18.80 ± 7.27
Fluoxetine control	15	51.10 ± 14.55**
XMT	5.0	8.20 ± 3.94**
	1.0	10.90 ± 7.16*
	0.3	19.40 ± 9.77

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs normal saline control

2.4 XMT 对育亨宾毒性的影响 生理盐水阴性对

照组小鼠皮下注射育亨宾后 24 h 内死亡率为 0/10, 低、中、高剂量(0.3、1.0、5.0 mg/kg)XMT 组小鼠的死亡率均为 1/10, 两组间差异无统计学意义。阳性对照药物 Dmi(20 mg/kg)能够明显增强育亨宾的毒性, 小鼠死亡率为 10/10。结果见表 4。上述结果提示 XMT 的抗抑郁作用可能与增强脑内 NE 神经功能无关。

表 4 连续 5 d 皮下注射酰米菲肽对小鼠育亨宾毒性的影响  
Tab 4 Effect of repeated administration of XMT (sc, for 5 d) on the yohimbine toxicity in mice

<i>n</i> =10, $\bar{x}\pm s$		
Group	Dose(mg · kg <sup>-1</sup> )	Ratio of death in 24 h
Normal saline control		0/10
Desipramine control	20	10/10**
XMT	5.0	1/10
	1.0	1/10
	0.3	1/10

\*\* *P*<0.01 vs normal saline control

2.5 XMT 对小鼠自发活动的影响 由于中枢兴奋剂可能在以上实验中呈现假阳性的结果, 因此我们通过检测小鼠的自发活动以排除假阳性。由表 5 可见, 与生理盐水阴性对照组比较, 有效剂量(0.3、1.0、5.0 mg/kg)的 XMT 对小鼠 20 min 内的自发活动无明显影响, 提示 XMT 无中枢兴奋作用。

表 5 连续 5 d 皮下注射酰米菲肽对小鼠自发活动的影响  
Tab 5 Effect of repeated administration of XMT (sc, for 5 d) on the locomotor activity in mice

<i>n</i> =10, $\bar{x}\pm s$		
Group	Dose(mg · kg <sup>-1</sup> )	Instance of activity in 20 min l/cm
Normal saline control		3 335.50±950.76
Desipramine control	20	3 062.54±397.21
XMT	5.0	2 738.69±488.98
	1.0	3 483.54±764.35
	0.3	3 422.17±951.64

### 3 讨 论

预测新药的抗抑郁活性主要依靠抑郁动物模型的建立及其行为学检测。目前抑郁动物模型包括行

为绝望模型、获得性无助模型、慢性不可预知性应激模型和慢性不可预知性温和应激模型。初步筛选抗抑郁药物时, 一般选用行为绝望模型, 即小鼠悬尾实验、大/小鼠强迫游泳实验<sup>[13]</sup>。因此, 我们采用经典的行为绝望模型对 XMT 的药效进行初步评价。前期预实验结果表明, 动物单剂量皮下注射 XMT 后在小鼠悬尾、大/小鼠强迫游泳模型中与阴性对照组比较具有一定的抗抑郁作用, 但效果不佳(资料未发表)。文献报道, FSL 大鼠连续 5 d 皮下注射 XMT 前体药物——奈米菲肽后进行强迫游泳实验, 可显著缩短大鼠累计不动时间<sup>[4]</sup>, 提示需进一步评价 XMT 多剂量给药后的抗抑郁效果。本实验结果示, 小鼠连续 5 d 皮下注射 XMT(0.3~10 mg/kg)后, 在悬尾实验和强迫游泳实验中的累计不动时间明显缩短, 且药理效应无明显剂量依赖性, 而是呈 U 型曲线量效关系, 即在中间剂量 5 mg/kg 时表现出最佳的抗抑郁作用, 随着剂量的增加或减小抗抑郁作用也相应降低或消失, 该结果与奈米菲肽在临床前及临床实验中的量效关系特点相似, 提示二者通过相似的途径发挥作用。

抑郁症发病机制复杂, 至今尚未阐明。经典的“单胺假说”认为脑内 5-HT 与 NE 等单胺类神经递质的缺乏是抑郁症发生的主要原因, 目前临床抗抑郁药多为单胺重摄取抑制剂, 通过增加突触间隙的递质水平而发挥作用。据体内、外研究报道, 奈米菲肽及其活性代谢物与大脑海马、前额皮质区的 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、NPY1 等受体具有高亲和力, 同时可拮抗 5-HT<sub>2A</sub> 受体激动剂 2,5-二甲氧基-4-碘苯基丙烷(DOI)所致的动物升温作用, 表现出 5-HT<sub>2A</sub> 受体拮抗剂的性质; 另外, 奈米菲肽与选择性 5-HT 再摄取抑制剂 d-芬氟拉明在体内的相互作用, 提示其作用机制可能与脑内 5-HT 能系统相关<sup>[14]</sup>, 结合其临床前及临床 U 型量效曲线特点, 推断奈米菲肽通过不止一条途径发挥抗抑郁作用, 但其明确的机制目前尚不清楚。因此, 本研究先采用经典的药物相互作用模型, 初步探究 XMT 的抗抑郁作用机制。育亨宾是 α<sub>2</sub> 受体拮抗剂, 与突触前膜受体结合后可使 NE 大量释放, 与具有 NE 神经活化作用的抗抑郁药合用时, 可显著增强育亨宾的致死作用。本研究结果显示, XMT 在有效剂量范围内没有明显增加育亨宾的毒性, 说明 XMT 的抗抑郁作用可能与 NE 能

无关。我们进一步采用 5-HTP 诱导小鼠甩头实验考察了 XMT 对 5-HT 能系统的作用。给予小鼠 5-HT 的前体 5-HTP,可增加脑内突触间隙的 5-HT 水平,通过激动 5-HT<sub>2</sub> 受体引起甩头反应。Flu 属于选择性 5-HT 重摄取抑制剂,可抑制突触间 5-HT 的重摄取,显著提高间隙 5-HT 水平,从而增加甩头次数<sup>[15]</sup>;与 Flu 相反,XMT 高、中剂量(5.0、1.0 mg/kg)明显减少了 5-HTP 诱导的小鼠甩头行为,表现出 5-HT<sub>2</sub> 受体拮抗剂的性质,而低剂量 XMT (0.3 mg/kg)与生理盐水阴性对照组比较甩头次数差异无统计学意义,综合考虑 XMT 的 U 型量效曲线关系与奈米菲肽多途径作用的可能性,推测 XMT 也可能是通过多条途径起作用。

综上所述,XMT,一个在奈米菲肽活性基团的基础上改造的新药,在行为绝望动物抑郁模型上表现出抗抑郁作用。根据文献报道,一些抗抑郁新药(如由于肝毒性于 2003 年退出欧美市场的奈法唑酮)兼具 5-HT 重摄取抑制及 5-HT<sub>2A</sub> 受体拮抗的双重作用,并在临床表现出与奈米菲肽相同的起效快、疗效好等特点<sup>[16]</sup>,这为 XMT 的作用机制研究提供了新思路。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

[1] World Health Organization, Depression: A Global Crisis [EB/OL]. [2012-10-10]. [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/wfmh\\_paper\\_depression\\_wmhd\\_2012.pdf](http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf).

[2] Kormos V, Gaszner B. Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: From animals to humans [J]. *Neuropeptides*, 2013, 47: 401-419.

[3] Rotzinger S, Lovejoy D A, Tan L A. Behavioral effects of neuropeptides in rodent models of depression and anxiety [J]. *Peptides*, 2010, 31: 736-756.

[4] Overstreet D H, Hlavka J, Feighner J P, Nicolau G, Freed J S. Antidepressant-like effects of a novel pentapeptide, nemifitide, in an animal model of depression [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2010, 175: 303-309.

[5] Montgomery S A, Feighner J P, Sverdlov L, Shrivastava R K, Cunningham L A, Kiev A, et al. Efficacy and safe-

ty of 30 mg/d and 45 mg/d nemifitide compared to placebo in major depressive disorder [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2006, 9: 517-528.

- [6] Feighner J P, Sverdlov L, Hlavka J, Nicolau G, Cartwright K, Freed J S. Clinical effect of nemifitide, a novel pentapeptide antidepressant, in the treatment of severely depressed refractory patients [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2008, 23: 29-35.
- [7] Feighner J P, Ehrensing R H, Kastin A J, Patel A, Sverdlov L, Hlavka J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of INN 00835 (netamifitide) in the treatment of outpatients with major depression [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2001, 16: 345-352.
- [8] Feighner J P, Nicolau G, Abajian H, Marrico N C, Morrison J, Sverdlov L, et al. Clinical pharmacokinetics studies with INN 00835 (nemifitide), a novel pentapeptide antidepressant [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2002, 23: 33-39.
- [9] Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1985, 85: 367-370.
- [10] Porsolt R D, Bertin A, Jalfre M. Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressant [J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1977, 229: 327-336.
- [11] Goodwin G M, Green A R, Johnson P. 5-HT<sub>2</sub> receptor characteristics in ontal cortex and mediated head-twitch behavior following antidepressant treatment to mice [J]. *Br J Pharmacol*, 1984, 83: 235-242.
- [12] Bourin M. Is it possible to predict the activity of a new antidepressant in animals with simple psychopharmacological test [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 1990, 4: 49-64.
- [13] 薛瑞, 张有志, 李云峰. 单胺重摄取抑制剂抗抑郁作用评价策略和体系 [J]. *中国药理学通报*, 2011, 27: 1636-1640.
- [14] Feighner J P. Preclinical and clinical overview of nemifitide, a novel antidepressant [J]. *Eur Neuropsychopharmacology*, 2002, 12: 144-145.
- [15] 陈红霞, 徐晓丹, 薛瑞, 袁莉, 杨日芳, 李云峰. 5-HT<sub>1A</sub> 受体激动和 5-HT 重摄取抑制双靶标新药 YL-0919 抗抑郁作用的药效学评价 [J]. *军事医学*, 2011, 35: 676-680.
- [16] 薛瑞, 张有志, 邹立波. 快速起效抗抑郁药物的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2008, 24: 1558-1561.