

伏硫西汀对抑郁症治疗效果的Meta分析

何如东 周欢

511483 广州市番禺区第三人民医院精神卫生科

通信作者: 何如东, Email: herudong1977@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.10.006

【摘要】 目的 系统评价伏硫西汀对抑郁症的治疗效果。方法 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网数据库(CNKI)、万方数据库,检索时间均为建库至2019年3月,纳入伏硫西汀治疗抑郁症的随机安慰剂对照试验并进行Meta分析。结果 13个随机对照试验共6 261例抑郁患者符合纳入标准。Meta分析结果显示,对照安慰剂与5 mg伏硫西汀组有效率的差异有统计学意义($RR=1.31$, $95\%CI=1.15 \sim 1.49$, $P < 0.01$),与10 mg伏硫西汀组有效率差异有统计学意义($RR=1.39$, $95\%CI=1.26 \sim 1.54$, $P < 0.01$),临床治愈率差异有统计学意义($RR=1.37$, $95\%CI=1.19 \sim 1.57$, $P < 0.01$),与20 mg伏硫西汀组有效率差异有统计学意义($RR=1.51$, $95\%CI=1.20 \sim 1.90$, $P < 0.01$),临床治愈率差异有统计学意义($RR=1.55$, $95\%CI=1.15 \sim 2.10$, $P < 0.01$)。结论 伏硫西汀对照安慰剂对抑郁症有较好的治疗效果,但结果需要更多较长观察时间的试验验证。

【关键词】 抑郁症; Meta分析; 伏硫西汀; 疗效

Efficacy of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: A Meta-analysis He Rudong, Zhou Huan

Psychiatry Department, the Third People's Hospital of Panyu District, Guangzhou 511483, China

Corresponding author: He Rudong, Email: herudong1977@163.com

【Abstract】 Objective To systematically review the efficacy of vortioxetine in the treatment of depressive disorder. **Methods** We conducted a Meta-analysis comparing vortioxetine versus placebo in the treatment of depressive disorder. The randomized controlled trials (RCT) were searched up to March 2019 in PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI and Wanfang database. **Results** A total of 13 RCTs involving 6 261 patients with depressive disorder were identified. The response rate with vortioxetine was significantly higher for 5 mg ($RR=1.31$, $95\%CI=1.15-1.49$, $P < 0.01$), 10 mg ($RR=1.39$, $95\%CI=1.26-1.54$, $P < 0.01$), 20 mg doses ($RR=1.51$, $95\%CI=1.20-1.90$, $P < 0.01$) compared to placebo. Remission rates were significantly higher for the 10 mg group ($RR=1.37$, $95\%CI=1.19-1.57$, $P < 0.01$) and the 20 mg group ($RR=1.55$, $95\%CI: 1.15-2.10$, $P < 0.01$) compared to placebo. **Conclusions** Vortioxetine was significantly more effective than placebo for acute treatment of depressive disorder. Nonetheless, more clinical studies of longer observation duration are needed to validate our result.

【Key words】 Depressive disorder; Meta-analysis; Vortioxetine; Efficacy

抑郁症是世界范围内疾病负担与致残的重要原因之一^[1]。药物治疗目前仍是最重要的抑郁症治疗方法,但药物治疗效果并不乐观^[2],高复发率与难治性是抑郁症治疗的巨大挑战,抑郁症治疗领域需要开发与探索新型的药物。伏硫西汀(vortioxetine)是一种新型抗抑郁药,它是强效5羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂,也是5-HT_{1A}、5-HT_{1B}受体部分激动剂及5-HT₃、5-HT_{1D}及5-HT₇受体拮抗剂,伏硫西汀的多模式(multimodal)药效活性在抑郁症治疗效果与改

善认知功能上有潜在的独特作用^[3],是欧美洲近年处方量增加最快的抗抑郁药物。作为一种新型的抗抑郁药物,临床上有多项伏硫西汀对抑郁症治疗效果的试验,但并不是所有的试验都得出阳性的治疗效果^[4-5],因此现对伏硫西汀治疗抑郁症的效果进行系统评价。

一、资料与方法

1.文献纳入与排除标准:纳入标准:(1)随机对照试验(randomized controlled trials, RCT);(2)试验对

象符合抑郁症诊断标准; (3) 治疗药物为伏硫西汀, 对照物为安慰剂; (4) 纳入的试验要有具体治疗效果评定工具、结局指标、退出原因说明。排除标准: (1) 重复的试验; (2) 数据与结局指标不完整的试验; (3) 数据不能转化为可合并数据的试验; (4) 未发表论文、综述、会议摘要、个案报道、信件等数据。

2. 文献检索: 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网数据库(CNKI)、万方数据库收录的已发表文献。检索年限均为建库至2019年3月。英文检索关键词: vortioxetine、vortioxetine (LuAA21004)、Brintellix、depression、major depressive disorder、Antidepressant; 中文检索关键词: 伏硫西汀或沃替西汀(两者是同一药物)、抑郁症、抗抑郁药。

3. 文献筛选与质量评价: 2名研究人员独立检索和阅读文献, 根据纳入与排除标准确定纳入分析的文献, 交叉审核拟选择文献, 若此过程中产生异议, 则进行小组讨论或采取第三方意见。用 Cochrane 协作网偏倚风险评估工具 5.1.0 版评估文献质量, 文献偏倚风险评估包括几个方面: (1) 选择性偏倚, 包括随机序列生成与分配隐藏; (2) 实施偏倚, 指对受试者与试验人员实施盲法; (3) 测量偏倚, 指对试验结局评估者实施盲法; (4) 随访偏倚, 指结局数据不完整程度; (5) 报告偏倚, 指试验者是否有选择性报告结果; (6) 其他偏倚, 指是否有其他引起的偏倚。按评估工具的具体指引进行风险评估, 判断结果分别为低偏倚风险、高偏倚风险及偏倚风险不确定, 低偏倚风险说明文献数据可信度高, 偏倚风险不确定指文献没有具体的描述或难以判断。

4. 结局指标: 结局指标采用有效率与临床治愈率, 有效率定义为蒙哥马利抑郁评定量表或汉密尔顿抑郁评定量表减分率 $\geq 50\%$; 临床治愈率定义为蒙哥马利抑郁评定量表 ≤ 10 分或汉密尔顿抑郁评定量表 ≤ 7 分, 为系统评价药物剂量的效果, 对伏硫西汀各个剂量组进行独立评价。

5. 统计学方法: 采用 Revman 5.3 软件进行数据处理和统计学分析。二分类数据合并效应量用相对危险度(risk ratio, *RR*)与95%可信区间(confidence intervals, *CI*)表示, 采用 *Q* 检验和 I^2 分析各研究间的异质性, 如各研究间有统计学同质性时($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$)用固定效应模型(fixed effects model)进行 Meta 分析; 如各研究间有统计学异质性时($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$)用随机效应模型(random effects model)进行 Meta 分析。检验水平为 $\alpha = 0.05$, 双侧检验。

二、结果

1. 文献检索结果: 英文检索出 642 篇文献标题与摘要, 排除了重复试验、开放标签试验、非安慰剂对照试验、综述、个案报道、数据不完整试验, 初步筛选出 49 篇伏硫西汀治疗抑郁症文献, 最后纳入 13 个试验进行评价^[4-16]。中文检索出 47 篇文献标题与摘要, 未发现伏硫西汀或沃替西汀治疗抑郁症随机安慰剂对照试验的中文文献。

2. 纳入试验的人口学特征与质量评价: 见表 1、2。13 个试验共纳入 6 261 例抑郁症对象, 4 162 例对象接受伏硫西汀治疗与 2 099 例对象接受安慰剂治疗。试验均为双盲随机安慰剂对照设计, 观察时间 6 ~ 8 周, 药物剂量 1 ~ 20 mg。

3. 数据选择: 纳入试验中 1 个试验^[6]统计了 1 mg 伏硫西汀的治疗效果与 2 个试验^[7-8]统计了 2.5 mg 伏硫西汀的治疗效果与安慰剂比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 因此不对这 2 个治疗剂量组作系统评价, 只评价 5 ~ 20 mg 的伏硫西汀与安慰剂的对照结果。纳入试验评定工具采用蒙哥马利抑郁量表评估, 但有 2 个试验的有效率统计是采用汉密尔顿抑郁量表减分率作结局指标^[8-9]。对各试验的治疗效果观察终点均采用末次观测值结转法(last observation carried forward, LOCF)。

4. Meta 分析结果: (1) 5 mg 伏硫西汀组: 见图 1。8 个试验统计了有效率, 各研究间有异质性(*Q* 检验 $P = 0.04$, $I^2 = 52\%$), 采用随机效应模型作 Meta 分析, 合并效应量示 5 mg 伏硫西汀组对照安慰剂有效率差异有统计学意义($RR = 1.31$, $95\%CI = 1.15 \sim 1.49$, $P < 0.01$)。8 个试验统计了临床治愈率, 各研究间有异质性(*Q* 检验 $P = 0.02$, $I^2 = 58\%$), 采用随机效应模型作 Meta 分析, 合并效应量示 5 mg 伏硫西汀组对照安慰剂临床治愈率差异无统计学意义($RR = 1.21$, $95\%CI = 0.99 \sim 1.48$, $P > 0.05$)。 (2) 10 mg 伏硫西汀组: 见图 2。8 个试验统计了有效率, 各研究间无异质性(*Q* 检验 $P = 0.12$, $I^2 = 39\%$), 采用固定效应模型作 Meta 分析, 合并效应量示 10 mg 伏硫西汀组对照安慰剂有效率差异有统计学意义($RR = 1.39$, $95\%CI = 1.26 \sim 1.54$, $P < 0.01$)。8 个试验统计了治愈率, 各研究间无异质性(*Q* 检验 $P = 0.19$, $I^2 = 30\%$), 采用固定效应模型作 Meta 分析, 合并效应量示 10 mg 伏硫西汀组对照安慰剂临床治愈率差异有统计学意义($RR = 1.37$, $95\%CI = 1.19 \sim 1.57$, $P < 0.01$)。 (3) 15 mg 伏硫西汀组: 见图 3。3 个试验统计了有效率, 各研究间有异质性(*Q* 检验 $P = 0.03$, $I^2 = 71\%$), 采用随

表1 伏硫西汀对抑郁症治疗效果的文献特征

作者	年份	地区	例数 (VORT/PBO)	性别 (例,男/女)	年龄 (岁)	试验主要人种比例 (%, VORT/PBO)	疗程 (周)	药物剂量 (mg)	Jadad评分 (分)
Alvarez等 ^[10]	2012	欧亚洲11国	208/105	108/205	18~65	白种人: 91.3/93.3	6	5/10	4
Baldwin等 ^[7]	2012	欧亚洲20国	463/148	194/417	18~75	白种人: 77.2/77.7 亚洲人: 21.1/22.3	8	2.5/5/10	4
Henigsberg等 ^[6]	2012	欧亚非洲	420/140	209/351	18~75	白种人: 86.4/85.2 亚洲人: 11.41/10.0	8	1/5/10	4
Katona等 ^[11]	2012	欧美洲7国	156/145	104/197	60~88	白种人: 94.1/95.9	8	5	4
Jain等 ^[9]	2013	美国	300/300	250/350	18~75	白种人: 69.7/72.0 黑种人: 27.0/26.0	6	5	4
Mahableshwarkar等 ^[8]	2013	美国	306/153	162/297	18~75	白种人: 71.9/79.1 黑种人: 18.3/22.9	8	2.5/5	4
Boulenger等 ^[12]	2014	欧非洲13国	302/158	162/298	18~74	白种人: 98.0/98.7	8	15/20	4
McIntyre等 ^[13]	2014	欧美非洲12国	402/196	202/396	18~65	白种人: 93.4/95.9	8	10/20	5
Mahableshwarkar等 ^[4]	2015	美国	309/160	140/329	18~74	白种人: 71.9/79.1 黑种人: 24.5/18.3	8	10/15	4
Mahableshwarkar等 ^[5]	2015	美国	301/161	128/334	19~75	白种人: 76.1/75.8 黑种人: 22.3/23.0	8	15/20	4
Jacobsen等 ^[14]	2015	美国	305/157	127/335	18~75	白种人: 66.6/76.4 黑种人: 30.2/23.6	8	10/20	4
Nishimura等 ^[15]	2018	欧亚洲14国	448/152	225/375	18~75	白种人: 69.2/68.4 亚洲人: 30.8/31.6	8	5/10/20	4
Inoue等 ^[16]	2018	日本	242/124	195/171	20~75	日本人: 100/100	8	5/10	4

注: VORT 伏硫西汀; PBO 安慰剂

表2 文献的质量评估(Cochrane协作网偏倚风险评估工具)

文献作者	随机序列	分配隐藏	实施偏倚	测量偏倚	结果数据不完整	选择性报告	其他偏倚
Alvarez等 ^[10]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Baldwin等 ^[7]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Henigsberg等 ^[6]	不确定	不确定	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Katona等 ^[11]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Jain等 ^[9]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Mahableshwarkar等 ^[8]	不确定	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Boulenger等 ^[12]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
McIntyre等 ^[13]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Mahableshwarkar等 ^[4]	不确定	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Mahableshwarkar等 ^[5]	不确定	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Jacobsen等 ^[14]	不确定	不确定	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Nishimura等 ^[15]	不确定	不确定	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Inoue等 ^[16]	低风险	不确定	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定

机效应模型作Meta分析, 合并效应量示15 mg伏硫西汀组对照安慰剂有效率差异无统计学意义($RR=1.32, 95\%CI=0.98 \sim 1.78, P > 0.05$)。3个试验统计了临床治愈率, 各研究间有异质性(Q 检验 $P=0.05, I^2=66\%$), 采用随机效应模型作Meta分析, 合并效应量示15 mg伏硫西汀组对照安慰剂临床治愈率差异无统计学意义($RR=1.25, 95\%CI=0.85 \sim 1.85, P > 0.05$)。(4)20 mg伏硫西汀组: 见图4。5个试验统计了有效率, 各研究间有异质性(Q 检验 $P=0.006,$

$I^2=72\%$), 采用随机效应模型作Meta分析, 合并效应量示20 mg伏硫西汀组对照安慰剂有效率差异有统计学意义($RR=1.51, 95\%CI=1.20 \sim 1.90, P < 0.01$)。5个试验统计了临床治愈率, 各研究间有异质性(Q 检验 $P=0.02, I^2=67\%$), 采用随机效应模型作Meta分析, 合并效应量示20 mg伏硫西汀组对照安慰剂临床治愈率差异有统计学意义($RR=1.55, 95\%CI=1.15 \sim 2.10, P < 0.01$)。

5.异质性处理: 为评估异质性来源, 对纳入试

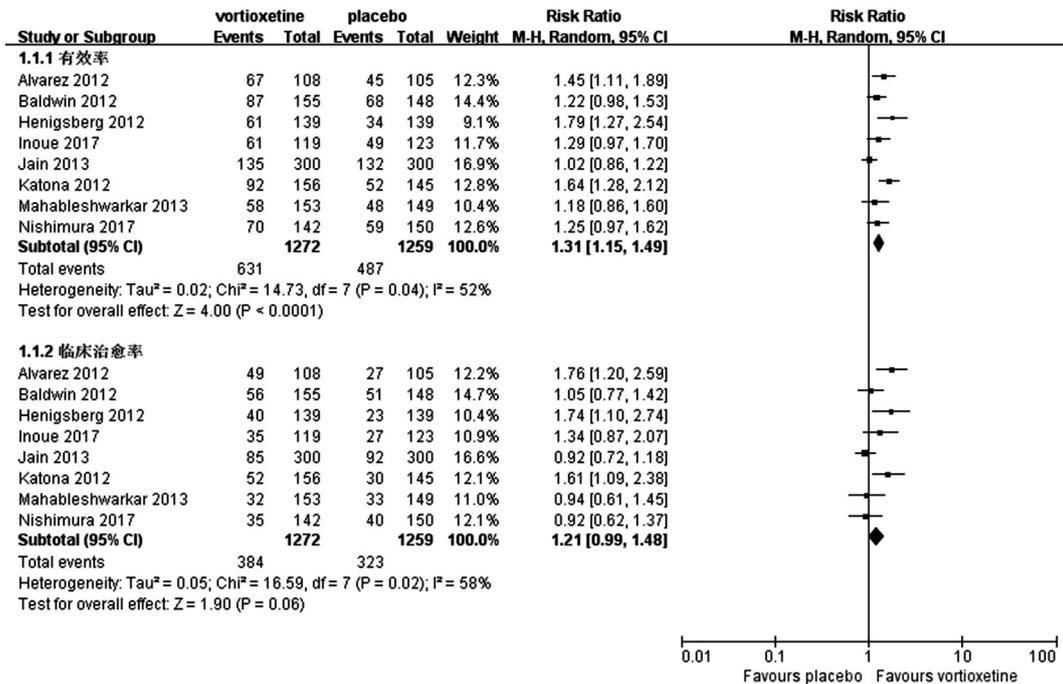


图1 5 mg 伏硫西汀组对照安慰剂有效率与临床治愈率 Meta 分析森林图

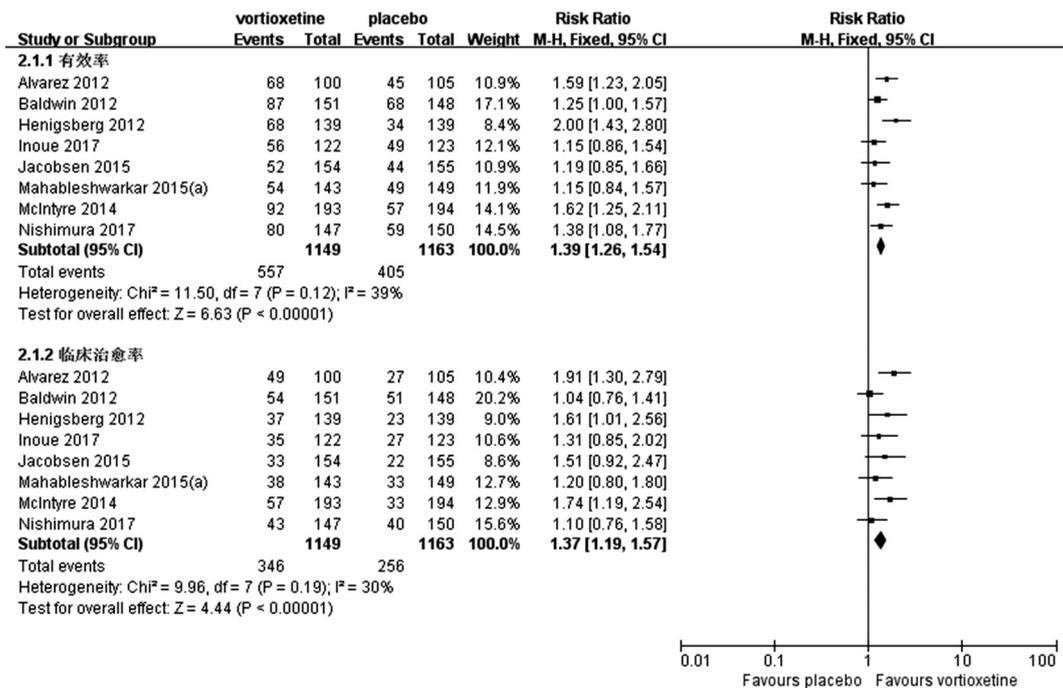


图2 10 mg 伏硫西汀组对照安慰剂有效率与临床治愈率 Meta 分析森林图

验对象的症状基线水平、年龄、性别、地区、种族、评估工具、退出率等变量进行组间比较。年龄变量中有1个试验的对象是老年抑郁症^[11]，其他试验间无年龄差异，症状基线水平、性别、评估工具、退出率变量各试验间无差异。分析地区与种族变量可能是引起临床异质性的原因，因为从单个试验观察大部分在美国进行的试验结果提示伏硫西汀对照安慰

剂疗效无差异，而与地区相关的种族变量示在美国进行的试验对象主要由白种人构成，同时有一部分黑种人(18.3%~30.2%)，非美国地区(主要是欧洲国家)试验对象主要绝大部分是白种人^[6, 10-11, 13]，这两个变量相互关联，因此对合并效应量有统计学意义的伏硫西汀剂量组按地区划分为非美国组与美国组作亚组分析，结果显示非美亚组所有伏硫西汀剂量

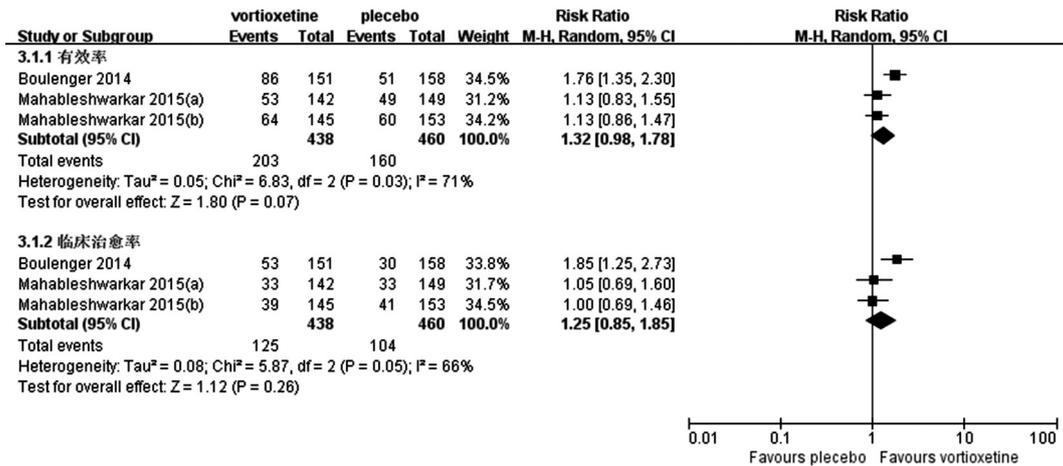


图3 15 mg 伏硫西汀组对照安慰剂有效率与临床治愈率 Meta 分析森林图

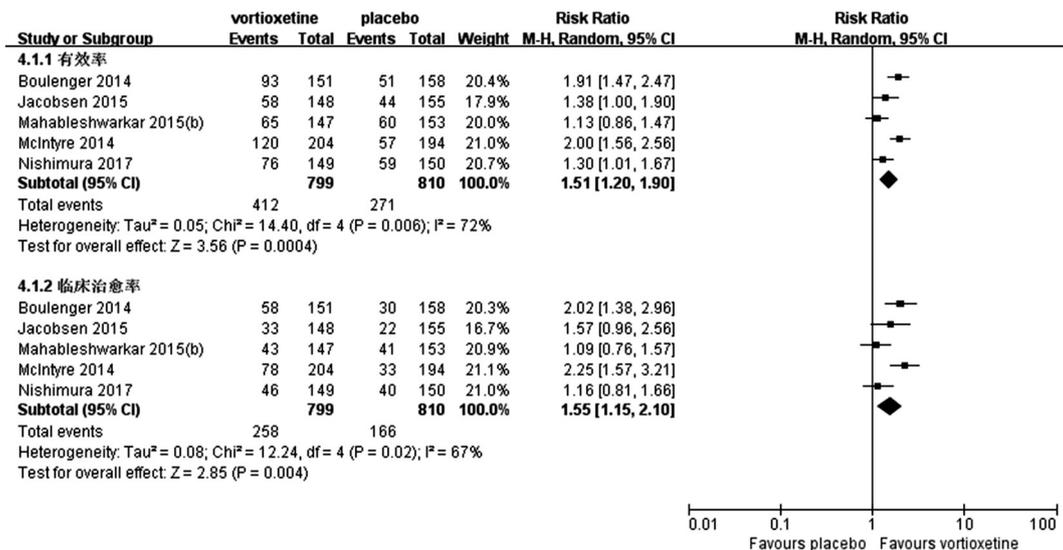


图4 20 mg 伏硫西汀组对照安慰剂有效率与临床治愈率 Meta 分析森林图

组与安慰剂对照后合并效应量均有统计学意义 ($P < 0.05$), 而美国亚组所有伏硫西汀剂量组与安慰剂对照后合并效应量均无统计学意义 ($P \geq 0.05$), 亚组分析后 5 mg 组伏硫西汀由中度异质性下降到轻度异质性 ($I^2 < 50%$), 森林图结果见表 3。为评估合并效应量的稳定性与异质性, 对合并效应量有统计学意义伏硫西汀剂量组采用逐个剔除纳入试验的考察法进行敏感性分析, 结果显示剔除法前后合并效应量差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 在 5 mg 有效率组剔除 Jain 试验^[9]后异质性下降 (Q 检验 $P = 0.31$, $I^2 = 15%$)。

讨论 本 Meta 分析按剂量分组评价伏硫西汀对抑郁症的治疗效果, 荟萃结果显示对照安慰剂: 5 mg、10 mg、20 mg 伏硫西汀组有效率差异有统计学意义, 10 mg、20 mg 伏硫西汀组临床治愈率差异

有统计学意义。5 mg 为伏硫西汀起始滴定剂量, 在 6~8 周的短周期内治疗是有效的, 但临床治愈率与 10 mg、20 mg 有差异, 提示伏硫西汀可能存在量效关系。10 mg 是伏硫西汀一个很好的起始剂量选择, 而 10~20 mg 是伏硫西汀合理的治疗剂量区间。另外荟萃结果显示 15 mg 伏硫西汀组对照安慰剂治疗效果无差异, 15 mg 伏硫西汀组的有效率与临床治愈率分别为 46.3% (203/438) 与 28.5% (125/438), 间接对比抑郁症序贯治疗 (sequenced treatment alternatives to relieve depression, STAR*D) 首次治疗效果 (有效率与治愈率分别为 47% 与 33%)^[17], 并不能认为 15 mg 是完全失败的剂量, 急性期抑郁症的安慰剂治疗效应有可能是引起抗抑郁药物疗效不明显的一个原因^[18], 15 mg 组对象来源于 3 个试验, 2 个试验地区为美国, 样本数量较少, 15 mg 组荟萃结果有待

表3 合并效应量有统计学意义伏硫西汀剂量组的亚组分析

亚组	剂量(mg)	指标	例数	RR值	95%CI	P值	Q检验P值	I ² 值(%)
非美 ^[6-7, 10-11, 15-16]	5	有效率	VORT 438/819, PBO 307/810	1.40	1.24 ~ 1.58	<0.01	0.30	18
美国 ^[8-9]	5	有效率	VORT 193/453, PBO 180/449	1.06	0.91 ~ 1.24	>0.05	0.44	0
非美 ^[6-7, 10, 13, 15-16]	10	有效率	VORT 451/852, PBO 312/859	1.46	1.31 ~ 1.62	<0.01	0.11	44
美国 ^[4, 14]	10	有效率	VORT 106/297, PBO 93/304	1.17	0.93 ~ 1.47	>0.05	0.88	10
非美 ^[6-7, 10, 13, 15-16]	10	临床治愈率	VORT 275/852, PBO 201/859	1.38	1.18 ~ 1.61	<0.01	0.09	47
美国 ^[4, 14]	10	临床治愈率	VORT 71/297, PBO 55/304	1.33	0.97 ~ 1.81	>0.05	0.48	0
非美 ^[12-13, 15]	20	有效率	VORT 289/504, PBO 167/502	1.71	1.30 ~ 2.33	<0.01	0.03	71
美国 ^[5, 14]	20	有效率	VORT 123/295, PBO 104/308	1.23	1.00 ~ 1.51	0.05	0.34	0
非美 ^[12-13, 15]	20	临床治愈率	VORT 182/504, PBO 103/502	1.74	1.15 ~ 2.62	0.01	0.02	74
美国 ^[5, 14]	20	临床治愈率	VORT 76/295, PBO 63/308	1.26	0.89 ~ 1.79	>0.05	0.24	27

注: VORT 伏硫西汀; PBO 安慰剂

以后增加样本量加以分析。

合并效应量有统计学意义的5 mg与20 mg伏硫西汀组试验间存在中度异质性,影响临床异质性的因素包括研究对象基线水平、研究对象所代表的群体特征、研究机构的类型与研究工具、研究人员的临床实践、干预措施的组合方式与持续时间、患者的治疗依从性等多方面因素相关。13个试验症状基线水平无差异,从文献中未发现研究方法与实践的差异,因此从研究对象的群体差异探讨异质性来源。亚组分析的结果显示药物治疗效果存在地区差异,由于与地区关联的种族变量示非美国国家的白种人比例更高,种族差异可能是引起药物效果差异的一个原因,因为种族基因多态性会影响抗抑郁药物的治疗效果,白种人的5-羟色胺转运体基因启动子区多态性(serotonin transporter gene promoter polymorphism, 5-HTTLPR)对5-羟色胺再摄取抑制剂有更好的治疗应答^[19]。一项旨在研究伏硫西汀药效动力学与疗效的荟萃分析发现^[20],美国试验研究对象药物口服清除率(oral clearance)比非美国试验对象高30%,该研究虽然未能阐明口服清除率差异的原因,但指出口服清除率的差异引起血药浓度的差异可能是药物效果地区差异的原因,该研究结论认为地区差异是引起药效学差异的确定因素,进一步验证本研究中亚组分析的目的与结果。20 mg组有效率与临床治愈率亚组分析后未见异质性变化,20 mg组对象来源于5个试验,试验数量相对少,其统计学异质性有待于增加试验数量加以分析。通过敏感性分析剔除对象是老年抑郁症的试验^[11]后并没有改变合并效应量结果,这一单组年龄变量差异不影响荟萃结果的稳定性。

本Meta分析检索时间至2019年,纳入的试验均

为双盲随机安慰剂对照试验,设计方案严谨,样本量达到6 261例,敏感性分析也证明分析结果可靠。评估各固定剂量的治疗效果,由于伏硫西汀潜在量效关系,临床实践中由低剂量滴定至中高剂量可能增加治疗效果,纳入的试验观察时间在6~8周,如果治疗时间延长可能也会增加治疗效果^[16],提示伏硫西汀治疗抑郁症比安慰剂对抑郁症有更好的治疗效果。

本Meta分析存在以下不足:首先为了直观评价效果,采用了二分类数据有效率与临床治愈率作为评价指标,未进行连续变量数据的分析。其次纳入的随机对照试验观察时间较短,一些长期的开放标签试验未纳入分析^[21],所以临床试验偏少,结果仍需要更多较长观察时间的试验验证。

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 试验设计与统计分析为何如东,数据收集与资料整理为何如东、周欢,论文的撰写与修改为何如东,周欢审核

参 考 文 献

- [1] Hay SI, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. Lancet, 2017, 390(10100): 1260-1344. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32130-X.
- [2] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis[J]. Lancet, 2018, 391(10128): 1357-1366. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
- [3] McIntyre RS, Florea I, Tonnoir B, et al. Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Functioning in Working Patients With Major Depressive Disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2017, 78(1): 115-121. DOI: 10.4088/JCP.16m10744.
- [4] Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the

- efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine in adults with major depressive disorder[J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(5): 583-591. DOI: 10.4088/JCP.14m09337.
- [5] Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, et al. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, 232(12): 2061-2070. DOI: 10.1007/s00213-014-3839-0.
- [6] Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder[J]. *J Clin Psychiatry*, 2012, 73(7): 953-959. DOI: 10.4088/JCP.11m07470.
- [7] Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD) [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 22(7): 482-491. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.11.008.
- [8] Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder[J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(3): 217-226. DOI: 10.1185/03007995.2012.761600.
- [9] Jain R, Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(2): 313-321. DOI: 10.1017/S1461145712000727.
- [10] Alvarez E, Perez V, Dragheim M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15(5): 589-600. DOI: 10.1017/S1461145711001027.
- [11] Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2012, 27(4): 215-223. DOI: 10.1097/YIC.0b013e3283542457.
- [12] Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2014, 29(3): 138-149. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000018.
- [13] McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(10): 1557-1567. DOI: 10.1017/S1461145714000546.
- [14] Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder[J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(5): 575-582. DOI: 10.4088/JCP.14m09335.
- [15] Nishimura A, Aritomi Y, Sasai K, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy, safety, and tolerability of 5, 10, and 20 mg/day vortioxetine in adults with major depressive disorder[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 72(2): 64-72. DOI: 10.1111/pcn.12565.
- [16] Inoue T, Nishimura A, Sasai K, et al. Randomized, 8-week, double-blind, placebo-controlled trial of vortioxetine in Japanese adults with major depressive disorder, followed by a 52-week open-label extension trial[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 72(2): 103-115. DOI: 10.1111/pcn.12623.
- [17] 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.aip.163.1.28.
- [18] Trivedi MH, South C, Jha MK, et al. A Novel Strategy to Identify Placebo Responders: Prediction Index of Clinical and Biological Markers in the EMBARC Trial[J]. *Psychother Psychosom*, 2018, 87(5): 285-295. DOI: 10.1159/000491093.
- [19] Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 22(4): 239-258. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.10.003.
- [20] Naik H, Chan S, Vakilynejad M, et al. A Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Meta-Analysis of Vortioxetine in Patients with Major Depressive Disorder[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 118(5): 344-355. DOI: 10.1111/bcpt.12513.
- [21] Jacobsen PL, Harper L, Chrones L, et al. Safety and tolerability of vortioxetine (15 and 20 mg) in patients with major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2015, 30(5): 255-264. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000081.

(收稿日期: 2019-09-07)

(本文编辑: 戚红丹)