

# 度洛西汀治疗重性抑郁障碍有效性与安全性的Meta分析<sup>Δ</sup>

刁云<sup>1\*</sup>, 杨航<sup>2</sup>, 舒云峰<sup>3</sup>, 杜彪<sup>1,4#</sup>(1. 川北医学院药学院, 四川南充 637000; 2. 川北医学院附属医院内科教研室, 四川南充 637000; 3. 西南医科大学药学院, 四川泸州 646000; 4. 重庆三峡中心医院药学部, 重庆404000)

中图分类号 R749 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)24-3443-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.24.24

**摘要** 目的: 系统评价度洛西汀治疗重性抑郁障碍(MDD)的疗效与安全性, 为临床用药提供循证参考。方法: 计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中国知网、中国生物医学文献数据库、维普数据库, 收集度洛西汀(试验组)对比安慰剂(对照组)治疗MDD的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料后采用Cochrane系统评价员手册5.1.0偏倚风险工具对纳入研究进行质量评价, 采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。结果: 共纳入8项RCT, 共计2 772例。Meta分析结果显示, 试验组患者Montgomery-Asberg抑郁评定量表总分减少值[MD=-3.99, 95%CI(-4.75, -3.24),  $P<0.000\ 01$ ], 汉密尔顿焦虑量表总分减少值[MD=-2.12, 95%CI(-3.66, -0.57),  $P=0.007$ ], 临床全球印象-严重程度总分减少值[MD=-0.47, 95%CI(-0.73, -0.21),  $P=0.000\ 4$ ], 临床总体印象改善量表总分减少值[MD=-0.58, 95%CI(-0.92, -0.25),  $P=0.000\ 6$ ], Sheehan残疾量表总分减少值[MD=-2.82, 95%CI(-4.55, -1.09),  $P=0.001$ ]均显著大于对照组; 试验组患者恶心、口干、便秘、呕吐、头晕、嗜睡、失眠、多汗、食欲不振等发生率显著高于对照组( $P<0.05$ ), 两组患者严重不良反应、腹泻、头痛、消化不良等发生率比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论: 度洛西汀治疗MDD的疗效显著, 但会增加常见的轻微不良反应的发生。

**关键词** 度洛西汀; 重性抑郁障碍; 有效性; 安全性; Meta分析

## Efficacy and Safety of Duloxetine in the Treatment of Major Depressive Disorder: a Meta-analysis

DIAO Yun<sup>1</sup>, YANG Hang<sup>2</sup>, SHU Yunfeng<sup>3</sup>, DU Biao<sup>1,4</sup>(1. School of Pharmacy, North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China; 2. Dept. of Internal Medicine, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong, 637000, China; 3. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 4. Dept. of Pharmacy, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of duloxetine in the treatment of major depressive disorder (MDD), and to provide evidence-based reference for clinical drug use. **METHODS:** Retrieved from the Cochrane Library, PubMed, Embase, CNKI databases, CBM and VIP databases, randomized controlled trials(RCTs) about duloxetine (trial group) versus placebo (control group) in the treatment of MDD were collected. After literature screening and data extraction, the quality of included studies was evaluated by using Cochrane systematic evaluator manual 5.1.0. Rev Man 5.3 software was used for Meta-analysis. **RESULTS:** A total of 8 RCTs were included, involving a total of 2 772 cases. Meta-analysis showed that the decrease of Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MD=-3.97, 95%CI(-4.71, -3.24),  $P<0.000\ 01$ ], the decrease of Hamilton Anxiety Rating Scale[MD=-2.12, 95%CI(-3.66, -0.57),  $P=0.007$ ], the decrease of Clinical Global Impression-Severity [MD=-0.47, 95%CI(-0.73, -0.21),  $P=0.000\ 4$ ], the decrease of Clinical Global Impression-Improvement Scale [MD=-0.58, 95%CI(-0.92, -0.25),  $P=0.000\ 6$ ] and the decrease of Sheehan Disability Scale [MD=-2.82, 95%CI(-4.55, -1.09),  $P=0.001$ ] in trial group were significantly more than control group. The incidence of nausea, dry mouth, constipation, vomiting, dizziness, drowsiness, insomnia, hyperhidrosis and anorexia in the trial group was significantly higher than control group ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of serious ADR, diarrhea, headache and dyspepsia between 2 groups ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Duloxetine shows significant therapeutic efficacy for the treatment of MDD, but it will increase the occurrence of common mild ADR.

**KEYWORDS** Duloxetine; Major depressive disorder; Efficacy; Safety; Meta-analysis

Δ 基金项目: 重庆市第四批科技计划项目(No.cstc2017shmsA130-105)

\* 药师, 硕士研究生。研究方向: 循证药学。电话: 023-58103184。E-mail: simi1015@sina.cn

# 通信作者: 主任药师, 硕士生导师。研究方向: 循证药学。电话: 023-58103184。E-mail: dubiao1967@aliyun.com

重性抑郁障碍(Major depressive disorder, MDD)是一种每日至少发作1次、至少持续2周的以离散抑郁发作为特征的损伤性疾病, 主要涉及患者情绪、兴趣、愉悦、认知和神经功能等方面的变化<sup>[1]</sup>。全世界MDD每年

的发病率为6%<sup>[2]</sup>,女性的发病率约为男性的2倍<sup>[3]</sup>。MDD可增加患糖尿病、心脏病和脑卒中等疾病的风险,而进一步增加患者疾病负担<sup>[4]</sup>,严重者甚至导致患者自杀<sup>[5]</sup>。在全世界每年约80万例自杀事件中,约有50%为抑郁症患者,而MDD患者自杀的可能性约为一般人群的20倍<sup>[5]</sup>。

尽管抗抑郁药物可用于治疗MDD,但仅对一小部分患者疗效显著,其可使约50%~67%患者的抑郁症状显著减轻[17项汉密尔顿抑郁评定量表(HAMD17)总分降低50%]、约30%患者的抑郁症状缓解(HAMD17总分≤7分)<sup>[6]</sup>。由于抑郁症状会残留,而致患者复发加快,因此早期有效的治疗对于患者的预后至关重要<sup>[7]</sup>。此外,由于与治疗相关的不良事件,包括体重增加、性功能障碍和睡眠障碍等的发生,使得只有不到50%的MDD患者坚持使用抗抑郁药物<sup>[8]</sup>。因此,对于MDD的治疗,迫切需要疗效和耐受性均较好的改良疗法<sup>[9]</sup>。有研究表明,同时作用于5-羟色胺和去甲肾上腺素能受体的抗抑郁药疗效比仅作用于5-羟色胺的抗抑郁药更加显著<sup>[10]</sup>。度洛西汀是一种选择性的5-羟色胺和去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂,其抗抑郁作用的机制尚未明确,但有研究认为可能与其能够增强中枢神经系统5-羟色胺能和去甲肾上腺素能功能有关,并已在MDD患者的治疗中显示出良好的疗效<sup>[11]</sup>。但目前的研究样本量较少、中心单一、结论可靠性低。基于此,本研究系统评价了度洛西汀治疗MDD的疗效和安全性,旨在为临床合理用药提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT);严格采用盲法;一般资料完整,患者基线可比;语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 纳入患者类型:①符合《精神障碍诊断与统计手册》第4版(DSM-IV)中的相关诊断标准<sup>[12]</sup>;②重度抑郁发作时间持续≥3个月;③性别、国籍和种族不限。排除患者类型:①有明显自杀倾向;②精神药物(包括酒精)依赖或滥用;③合并其他类精神疾病;④合并胃肠道疾病或手术史而影响药物吸收和排泄。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予度洛西汀治疗;对照组患者给予安慰剂治疗。两组患者疗程≥8周。

1.1.4 结局指标 ①Montgomery-Asberg抑郁评定量表(MADRS)总分减少值;②汉密尔顿焦虑量表(HAM-A)总分减少值;③临床全球印象-严重程度(CGI-S)总分减少值;④临床总体印象改善量表(CGI-I)总分减少值;⑤Sheehan残疾量表(SDS)总分减少值;⑥严重不良事件(SAE)发生率;⑦常见不良事件(AE)发生率。

1.1.5 排除标准 ①试验设计不规范;②重复发表、数据相同的文献;③无法提取结局指标的文献。

### 1.2 检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中国知网、中国生物医学文献数据库、维普数据库。中文检索词包括“盐酸度洛西汀”“度洛西汀”“重性抑郁障碍”“抑郁”“随机对照试验”;英文检索词包括“Duloxetine hydrochloride”“Duloxetine”“Major depressive disorder”“Depression”“Randomized controlled trial”。采用主题词结合自由词进行检索。检索时限均为各数据库建库起至2019年3月,同时手工检索临床试验注册网(ClinicalTrials.gov),并追溯纳入文献的参考文献。以PubMed数据库为例,具体检索策略见图1。

```
#1:duloxetine hydrochloride[ab/ti/kw]
#2:duloxetine[ab/ti/kw]
#3:major depressive disorder[ab/ti/kw]
#4:depression[ab/ti/kw]
#5:random*
#6:Randomized Controlled Trial[pt]
#7:controlled clinical trial[pt]
#8:randomized[tiab]
#9:placebo[tiab]
#10:randomly[tiab]
#11:trial[tiab]
#12:groups[tiab]
#13:drug therapy[sh]
#14:#1 OR #2
#15:#3 OR #4
#16:OR #3-#11
#17:#14 AND #15 AND #16
```

图1 检索策略示例

Fig 1 Example for retrieval strategy

### 1.3 文献筛选与资料提取

由两位研究者根据纳入与排除标准通过EndNote X7软件去除重复发表的文献后,阅读文题及摘要,筛选并纳入符合标准的文献,如遇分歧则由第三位研究者协助判断。通过标准的数据抽取表收集数据,具体包括:第一作者、发表年份、国家或地区(多中心)、干预措施、患者例数、年龄、性别、结局指标等。

### 1.4 纳入文献质量评价

按照Cochrane系统评价员手册5.1.0偏倚风险工具对纳入研究的质量进行评价,包括:随机序列产生、隐蔽分组、对患者或试验者施盲、对结局评估者施盲、结果数据不完整、选择性报告结果、其他偏倚。分别以“低风险”“不清楚”“高风险”评价<sup>[13]</sup>。

### 1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。以Q检验和I<sup>2</sup>检验进行异质性检验,连续性变量采用均数差(MD)及其95%置信区间(CI)表示,二分类变量采用M-H法,采用比值比(OR)及其95%CI表示。若各研究间无统计

学异质性 ( $P > 0.05, I^2 \leq 50\%$ ), 采用固定效应模型进行分析; 反之, 则采用随机效应模型进行分析。明显的异质性采用亚组分析或敏感性分析, 或只进行描述性分析。采用倒漏斗图评价发表偏倚。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检获得相关文献 593 篇, 去除重复发表的文献后获得文献 310 篇; 阅读标题及摘要后, 排除综述、病例报道、二次文献、不符合纳入标准的文献, 最终纳入 8 篇文章<sup>[14-21]</sup>, 共计 2 772 例患者, 其中试验组 1 386 例, 对照组 1 386 例。文献筛选流程见图 2; 纳入研究基本信息见表 1。

### 2.2 纳入研究质量

8 项均为 RCT<sup>[14-21]</sup>。6 项研究<sup>[14, 16-20]</sup>随机序列产生方法为低风险; 6 项研究<sup>[14, 16-20]</sup>分配隐藏为低风险, 其中 3 项

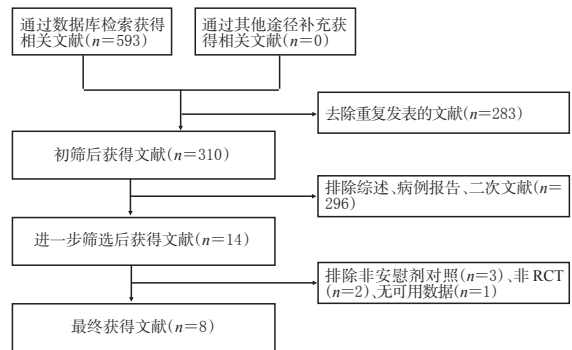


图 2 文献筛选流程

Fig 2 Retrieval flow chart of literatures

为不透光的密封信封<sup>[16-17, 19]</sup>, 2 项为中心分配<sup>[14, 20]</sup>, 1 项为外形相同且有序的药物容器<sup>[18]</sup>; 所有研究对患者、试验者、结局评估者的盲法评价均为低风险; 结果数据完整性、选择性报告均为低风险, 均不清楚是否有其他偏倚来源; 总体研究质量较高、可靠性强, 结果见图 3、图 4。

表 1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	国家/地区 (多中心)	例数		年龄, 岁		男性/女性, 例		干预措施		MADRS 基线评分		结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
Tourian KA 2009 <sup>[14]</sup>	21	157	161	38.9 ± 12.0	39.2 ± 12.7	104/53	94/67	度洛西汀 60 mg/d	安慰剂	30.8 ± 3.4	31.1 ± 3.3	①③⑤⑦
Gaynor PJ 2011 <sup>[15]</sup>	47	262	266	46.2 ± 13.3	45.7 ± 13.1	180/82	184/82	度洛西汀 60 mg/d	安慰剂	29.9 ± 4.9	30.4 ± 5.3	①②④⑤⑥⑦
Baldwin DS 2012 <sup>[16]</sup>	20	155	148	45.3 ± 12.0	43.4 ± 12.5	105/50	103/45	度洛西汀 60 mg/d	安慰剂	31.4 ± 4.2	31.7 ± 4.3	①②③④⑥⑦
Katona C 2012 <sup>[17]</sup>	81	151	145	70.9 ± 5.5	70.3 ± 4.4	100/51	90/55	度洛西汀 60 mg/d	安慰剂	30.5 ± 3.3	30.3 ± 3.2	①②③⑤⑥⑦
Mahableshwarkar AR 2013 <sup>[18]</sup>	47	152	153	42.7 ± 14.4	42.6 ± 13.8	91/61	93/60	度洛西汀 60 mg/d	安慰剂	29.4 ± 4.3	30.0 ± 4.4	①③④⑤⑥⑦
Boulenger JP 2014 <sup>[19]</sup>	72	147	158	45.6 ± 13.6	48.1 ± 13.1	102/45	110/48	度洛西汀 60 mg/d	安慰剂	31.2 ± 3.5	31.5 ± 3.6	①②④⑤⑥⑦
Mahableshwarkar AR 2015 <sup>[20]</sup>	58	152	161	43.4 ± 12.2	42.4 ± 12.6	119/33	116/45	度洛西汀 60 mg/d	安慰剂	32.9 ± 4.4	31.6 ± 4.2	①④⑥⑦
Mahableshwarkar AR 2015 <sup>[21]</sup>	92	210	194	45.7 ± 11.5	45.0 ± 12.1	138/72	119/75	度洛西汀 60 mg/d	安慰剂	31.7 ± 3.8	31.9 ± 3.8	①③⑥⑦

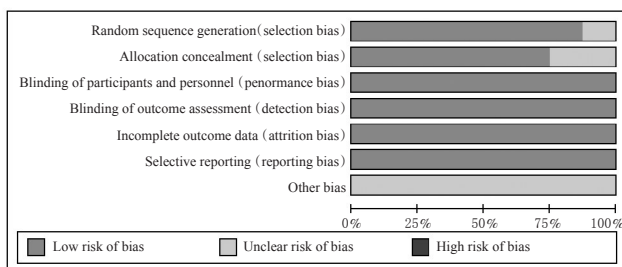


图 3 偏倚风险条形图

Fig 3 Risk of bias graph

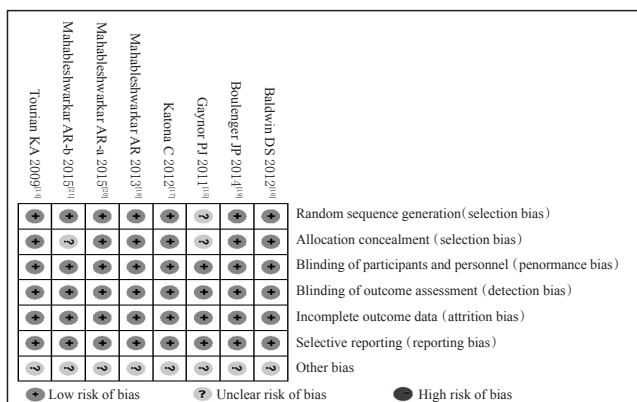


图 4 偏倚风险图

Fig 4 Risk of bias summary

### 2.3 Meta 分析结果

2.3.1 MADRS 总分减少情况 8 项研究<sup>[14-21]</sup>报道了患者 MADRS 总分减少情况。各研究间无统计学异质性 ( $P = 0.08, I^2 = 45\%$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 详见图 5。Meta 分析结果显示, 试验组患者 MADRS 总分减少值显著大于对照组 [MD = -3.99, 95% CI (-4.75, -3.24),  $P < 0.000 01$ ]。

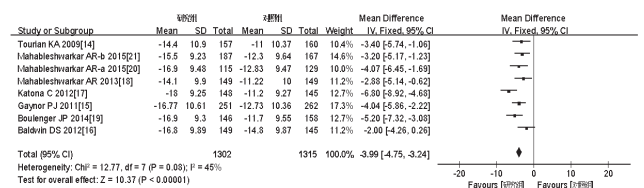


图 5 两组患者 MADRS 总分减少情况的 Meta 分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of MADRS total score reduction in 2 groups

2.3.2 其他疗效指标 试验组患者 HAM-A 总分减少值 [MD = -2.12, 95% CI (-3.66, -0.57),  $P = 0.007$ ]、CGI-S 评分减少值 [MD = -0.47, 95% CI (-0.73, -0.21),  $P = 0.000 4$ ]、CGI-I 评分减少值 [MD = -0.58, 95% CI (-0.92, -0.25),  $P = 0.000 6$ ]、SDS 总分减少值 [MD =

-2.82, 95% CI (-4.55, -1.09),  $P=0.001$ ]均显著大于对照组, 详见表2。

表2 两组患者其他疗效指标的Meta分析结果

Tab 2 Meta-analysis results of other therapeutic indexes in 2 groups

指标	研究数	异质性检验		效应模型	MD(95%CI)	P
		P	I <sup>2</sup> , %			
HAM-A总分减少值	4 <sup>[5-17, 19]</sup>	0.05	63	随机效应模型	-2.12(-3.66, -0.57)	0.007
CGI-S总分减少值	5 <sup>[4, 16, 18, 21]</sup>	0.001	78	随机效应模型	-0.47(-0.73, -0.21)	0.000 4
CGI-I总分减少值	5 <sup>[5-16, 18-20]</sup>	<0.001	88	随机效应模型	-0.58(-0.92, -0.25)	0.000 6
SDS总分减少值	5 <sup>[4-15, 17-19]</sup>	0.003	75	随机效应模型	-2.82(-4.55, -1.09)	0.001

2.3.3 安全性 SAE包括自杀意念、高热、心房颤动、运动功能障碍、非心源性胸痛、脑血管事件、呼吸衰竭等, 两组患者SAE发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。AE中, 试验组患者恶心、口干、便秘、呕吐、头晕、嗜睡、失眠、多汗、食欲不振等发生率均显著高于对照组( $P<0.05$ ), 两组患者腹泻、头痛、消化不良等发生率比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 详见表3。

表3 两组患者不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 3 Meta-analysis results of the incidence of ADR in 2 groups

结局指标	研究数	异质性检验		效应模型	OR(95%CI)	P
		P	I <sup>2</sup> , %			
SAE	8 <sup>[4-21]</sup>	0.35	11	固定效应模型	1.06(0.52, 2.17)	0.87
AE						
恶心	8 <sup>[4-21]</sup>	0.28	19	固定效应模型	4.21(3.39, 5.22)	<0.000 01
口干	8 <sup>[4-21]</sup>	0.03	55	随机效应模型	2.19(1.47, 3.26)	0.000 1
腹泻	8 <sup>[4-21]</sup>	0.71	0	固定效应模型	1.29(0.97, 1.72)	0.08
便秘	6 <sup>[4-18, 20]</sup>	0.53	0	固定效应模型	2.28(1.58, 3.27)	<0.000 01
呕吐	5 <sup>[4-16, 18, 20]</sup>	0.45	0	固定效应模型	4.58(2.39, 8.79)	<0.000 01
消化不良	4 <sup>[4-15, 18, 20]</sup>	0.21	34	固定效应模型	1.47(0.78, 2.76)	0.23
食欲不振	6 <sup>[5-18, 20-21]</sup>	0.80	0	固定效应模型	4.77(2.71, 8.42)	<0.000 01
头痛	8 <sup>[4-21]</sup>	0.34	11	固定效应模型	1.09(0.87, 1.36)	0.45
头晕	8 <sup>[4-21]</sup>	0.32	14	固定效应模型	2.26(1.69, 3.03)	<0.000 01
嗜睡	6 <sup>[4-18, 20]</sup>	0.92	0	固定效应模型	3.30(2.27, 4.81)	<0.000 01
失眠	5 <sup>[4-16, 18, 20]</sup>	0.17	38	固定效应模型	2.46(1.66, 3.65)	<0.000 01
多汗	6 <sup>[5-20]</sup>	0.79	0	固定效应模型	3.41(2.04, 5.69)	<0.000 01

## 2.4 敏感性分析

以MADRS总分减少值为指标, 去除最大权重<sup>[15]</sup>的研究后, 得到Meta分析结果为[MD=-3.96, 95% CI (-4.76, -3.16),  $P<0.000 01$ ]; 去除最小权重<sup>[20]</sup>的研究后, 得到Meta分析结果为[MD=-4.04, 95% CI (-4.81, -3.27),  $P<0.000 01$ ]。与去除前比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 提示结果稳定。

## 2.5 发表偏倚分析

以MADRS总分减少值为指标绘制倒漏斗图, 详见图6。由图6可知, 各研究基本对称地分布在中心线两侧, 提示未发现发表偏倚存在。

## 3 讨论

MDD是一种慢性、易反复发作的重性精神疾病, 而

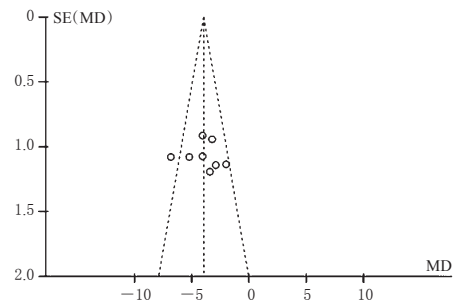


图6 MADRS总分减少的倒漏斗图

Fig 6 Funnel plot of MADRS total score reduction

残余抑郁症状的存在导致患者的生活质量受到严重的影响<sup>[1]</sup>。选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素均为重要的神经递质, 广泛存在于脑干、脊髓等神经中, 而5-羟色胺和去甲肾上腺素的失衡或缺乏已被认为是抑郁症发生、发展的关键因素<sup>[22]</sup>。度洛西汀是一种选择性的5-羟色胺和去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂, 其双重作用机制使其可对5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取均具有较强的抑制作用, 能使大脑和脊髓中维持较高的5-羟色胺和去甲肾上腺素浓度, 从而产生抗抑郁效应<sup>[11, 22]</sup>。

本研究结果显示, 试验组患者治疗后MADRS总分、HAM-A总分、CGI-S评分、CGI-I评分和SDS总分的减少等方面的疗效均显著优于对照组; 安全性方面, 两组患者SAE、腹泻、头痛、消化不良等发生率比较差异均无统计学意义, 但试验组患者的恶心、口干、便秘、呕吐、头晕、嗜睡、失眠、多汗、食欲不振等发生率均显著高于对照组。这提示度洛西汀在有效治疗MDD的同时, 会增加常见的轻微不良反应的发生。

本研究存在一定局限性: (1) 纳入的研究均为英文文献, 无国内研究, 故在种族人群上存在一定的偏倚风险; (2) 某些结局指标进行合并分析时, 异质性较大, 其原因可能与纳入研究的样本量较小、种族人群不同以及患者对该药的敏感性不同有关; (3) 部分研究未采用正确的随机分配和隐藏方法, 可能造成一定的偏倚。因此, 本文结论尚需更多高质量、大样本的RCT进一步验证。

## 参考文献

- [1] OTTE C, GOLD SM, PENNINX BW, et al. Major depressive disorder[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016. DOI: 10.1038/nrdp.
- [2] BROMET E, ANDRADE LH, HWANG I, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode [J]. *BMC Med*, 2011. DOI: 10.1186/1741-7015-9-90.
- [3] SEEDAT S, SCOTT KM, ANGERMEYER MC, et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(7):

- 785-795.
- [ 4 ] WHOOLEY MA, WONG JM. Depression and cardiovascular disorders[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2013. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185526.
- [ 5 ] CHESNEY E, GOODWIN GM, FAZEL S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review[J]. *World Psychiatry*, 2014, 13(2):153-160.
- [ 6 ] ROUILLON F, GORWOOD P. The use of lithium to augment antidepressant medication[J]. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59(Suppl 5):32-39.
- [ 7 ] TRANTER R, O'DONOVAN C, CHANDARANA P, et al. Prevalence and outcome of partial remission in depression [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2002, 27(4):241-247.
- [ 8 ] PAPAKOSTAS GI. The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants[J]. *J Clin Psychiatry*, 2010. DOI:10.4088/JCP.9058se1c.
- [ 9 ] SCHECHTER LE, RING RH, BEYER CE, et al. Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: current and future strategies[J]. *Neuro Rx*, 2005, 2(4):590-611.
- [10] SCHUELER YB, KOESTERS M, WIESELER B, et al. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2011, 123(4):247-265.
- [11] BYMASTER FP, DRESHFIELD-AHMAD LJ, THRELKELD PG, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 25(6):871-880.
- [12] APA. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: 4 ed*[M]. Washington DC: American Psychiatric Association, 2000:347-352.
- [13] HIGGINS JPT, GREEN S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*[EB/OL]. (2011-03)[2019-03-28]. <http://www.cochranehandbook.org>.
- [14] TOURIAN KA, PADMANABHAN SK, GROARK J, et al. Desvenlafaxine 50 and 100 mg/d in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial and a post hoc pooled analysis of three studies[J]. *Clin Ther*, 2009. DOI:10.1016/j.clinthera.
- [15] GAYNOR PJ, GOPAL M, ZHENG W, et al. A randomized placebo-controlled trial of duloxetine in patients with major depressive disorder and associated painful physical symptoms[J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(10):1849-1858.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] MAHABLESHWARKAR AR, ZAJECKA J, JACOBSON W, et al. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(8):2025-2037.
- [22] WANG L, AN J, GAO HM, et al. Duloxetine effects on striatal resting-state functional connectivity in patients with major depressive disorder[J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(11):3338-3346.

(收稿日期:2019-05-28 修回日期:2019-10-21)

(编辑:陈宏)