

安非他酮临床药理及应用新进展

黄璐璐^{1,2,3}, 于洋⁴, 韩晓雨^{1,2,3}, 肖云^{1,2,3}, 张永杰⁵, 刘方兰², 何佳珂^{1,2,5,6*}

¹南昌大学第二附属医院药学部 江西南昌

²南昌大学临床药理研究所 江西南昌

³南昌大学药学院 江西南昌

⁴南昌大学第二附属医院医务处 江西南昌

⁵中国药科大学基础医学院和临床药学院 江苏南京

⁶南昌县人民医院药剂科 江西南昌

【摘要】作为新型氨基酮类抗抑郁药，安非他酮通过阻滞多巴胺和去甲肾上腺素再摄取以发挥疗效。安非他酮体内过程复杂，CYP2B6、羧基还原酶、UGT2B7 和 UGT1A 等参与其体内立体选择性代谢，影响临床疗效的发挥。该文通过查阅国内外相关文献，就安非他酮药理作用机制、体内过程、相互作用、抗抑郁、戒除烟瘾以及减肥治疗的有效性和安全性做一综述，以期为临床安全、合理、有效用药提供参考。

【关键词】安非他酮；作用机制；体内过程；抗抑郁；减肥；戒烟

【基金项目】国家自然科学基金（82060677，82160707），江西省自然科学基金青年重点项目（20202ACB216005），江西省主要学科学术和技术带头人培养计划-青年人才项目（20204BCJL23053）。

【收稿日期】2024 年 5 月 12 日

【出刊日期】2024 年 6 月 27 日

【DOI】10.12208/j.imrf.20240009

Progress for clinical pharmacology and application of bupropion

Lulu Huang^{1,2,3}, Yang Yu⁴, Xiaoyu Han^{1,2,3}, Yun Xiao^{1,2,3}, Yongjie Zhang⁵, Fanglan Liu², Jiake He^{1,2,5,6*}

¹Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi

²Institute of Clinical Pharmacology, Nanchang University, Nanchang, Jiangxi

³Department of Pharmacy, Nanchang University, Nanchang, Jiangxi

⁴Department of Service, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi

⁵Department of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu

⁶Department of Pharmacy, Nanchang County People's Hospital, Nanchang, Jiangxi

【Abstract】 Bupropion is an aminoketone antidepressant, which exerts its effects mainly by inhibiting dopamine and norepinephrine. Bupropion is stereoselective metabolized by CYP2B6, carbonyl reductase, UGT2B7 and UGT1A in vivo which affect its clinical efficacy. Based on published researches, a systematic review was conducted focusing mainly on the pharmacological mechanisms, in-vivo disposition, drug-drug interaction, safety, and effectiveness of bupropion in antidepressant therapy, weight loss and smoking cessation, providing guidelines for clinical practice.

【Keywords】 Bupropion; Mechanism; ADME; Antidepressant; Weight loss; Smoking cessation

安非他酮（BUP）是新型多巴胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂^[1]。通常用于治疗重度抑郁症、季节性情感障碍以及戒烟^[2]。临床观察研究表明，BUP 还可用于抗抑郁药物引起的性功能障碍，双相情感障碍抑郁症，儿童注意缺陷多动障碍（ADHD），BUP

和纳洛酮的复方制剂可用于减肥^[2,3]。

本文对 BUP 药理作用机制、体内过程、临床药物相互作用、抗抑郁、戒除烟瘾以及减肥治疗的有效性和安全性做一综述，以期为临床安全、合理、有效用药提供参考。

作者简介：黄璐璐（1998-）女，硕士研究生，研究方向：临床药理学；

*通讯作者：何佳珂，副主任药师，研究方向：临床药物代谢动力学。

1 BUP 作用机制

抑郁症已成为近年来最常见的精神疾病, 其发病率逐年上升, 病因尚不明确, 主要表现为体内 5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺能低下。在化学结构上, BUP 为新型氨基酮类抗抑郁药, 不属于三环类抗抑郁药(TCAs)、五羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)或其他已知的抗抑郁药。BUP 有 3 种口服剂型, 即释放剂(IR)、持续释放剂(持释剂, SR)和缓释剂(ER/XR)/调节释放剂(调释剂, XL), 且 3 种剂型等效^[1]。目前, BUP 的抗抑郁作用具体机制尚不明确。BUP 不影响单胺氧化酶的摄取, 但是对多巴胺再摄取有较强的抑制作用, 同时抑制去甲肾上腺素再摄取, 阻断机体回收, 增加多巴胺和去甲肾上腺素传导, 进而发挥临床作用。新近研究表明 BUP 还可通过增加脊髓背角多巴胺与去甲肾上腺素浓度, 对神经损伤所致神经病理性疼痛具有明显的镇痛作用^[4]。

对于不良反应, 由于 BUP 不影响 5-羟色胺、组胺、乙酰胆碱及肾上腺素受体, 因此几乎没有显著镇静、认知、胃肠道抗胆碱、低血压等^[5]方面的副作用。但是 BUP 可能诱发癫痫^[6,7], 禁用于癫痫发作患者^[8]; 同左旋多巴联用, 不良反应发生率可能升高^[9]; 在过量使用或与其他 5-羟色胺类药物联合使用时, 可能会引起血清素综合征^[10]。动物研究表明单胺氧化酶抑制剂苯乙肼增加 BUP 的急性毒性, 因此服用间隔至少为 14 天^[9]。

2 BUP 体内过程

BUP 口服用药后仅小部分吸收, 临床常用剂量 300 mg/天, 通常需要服用 2 周后才能出现明显的疗效。体外实验表明 BUP 口服吸收迅速, 浓度为 200 μg/mL 时的血浆蛋白结合率为 84%, 表达分布容积为 20-47 L/kg, 分布半衰期为 3-4 h^[11]。BUP IR、SR、ER 三种制剂的最大血药浓度时间点(T_{max})分别为 2、3、5 h, 药效持续 1-2 天。BUP 在人体内处置过程复杂: 主要通过肝脏细胞色素(CYP)450 中的 CYP2B6 以及羧基还原酶代谢生成活性代谢产物羟基安非他酮(HBUP), 赤式羟化安非他酮(EBUP)以及苏式羟化安非他酮(TBUP)^[12,13]。HBUP 是最主要的活性代谢物(半衰期($t_{1/2}$)大约 20 h)^[14]。此外尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)2B7 和 UGT1A 也参与 BUP 体内立体选择性代谢(图 1)^[15,16]。BUP 87%经肾排泄, 10%经粪便排泄, 其中

以原形排泄的 BUP 少于 1%^[17]。BUP 长期给药, 活性代谢产物在体内蓄积, BUP、HBUP、EBUP 和 TBUP 血浆末端半衰期分别约为 21 h、20-21 h、33 h、37 h^[2], HBUP 和 TBUP 的稳态血浆浓度比 BUP 高 7-17 倍^[16,18]。BUP 活性代谢产物抗抑郁疗效约为原药的 20-50%。临床实践发现 BUP 抗抑郁和戒烟的疗效个体差异大^[19,20]。虽然尚不明确 BUP 临床疗效差异的原因, 但普遍认为 BUP 及其活性代谢产物体内处置过程发生改变是可能的机制之一^[15-18]。因此, 及时监测 BUP 及其活性代谢产物的浓度并以此进行剂量优化将有助于临床安全合理用药, 减少不良反应。

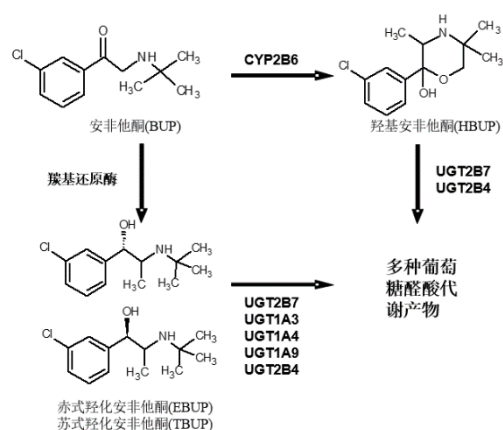


图 1 BUP 的体内过程

3 BUP 相关临床相互作用

BUP 是 CYP2B6 的经典底物^[21], CYP2B6 基因多态性影响安非他酮及其代谢物的体内过程^[12]。BUP 与其他影响 CYP2B6 同功酶药物(诱导剂或抑制剂)也存在潜在的交互作用。在健康男性志愿者的试验中, BUP 同氯吡格雷(75 mg, qd)或噻氯匹定(250 mg, bid)联合给药, 由于两药抑制 CYP2B6 对 BUP 的羟化代谢, 氯吡格雷使 BUP 最大血药浓度(C_{max})和药时曲线下面积(AUC)分别增加 40%和 60%, HBUP C_{max} 和 AUC 分别减少 50%和 52%; 噻氯匹定使 BUP C_{max} 和 AUC 分别增加 38%和 85%, HBUP C_{max} 和 AUC 分别减少 78%和 84%^[18]。普拉格雷是较弱的 CYP2B6 抑制剂, 同 BUP 联用时, BUP C_{max} 和 AUC 分别增加 14%和 18%, 活性代谢物 HBUP C_{max} 和 AUC 分别减少 32%和 24%^[22]。抗病毒药物利托那韦、洛匹那韦是 CYP2B6 诱导剂。在健康受试者中, 利托那韦(100 mg, bid)给药,

BUP AUC 和 C_{max} 分别降低 22 % 和 21 %, 代谢产物 HBUP、TBUP、EBUP 暴露量分别减少 23 %, 38 % 和 48 %; 而利托那韦 (600 mg, bid) 给药, BUP AUC 和 C_{max} 分别降低 66 % 和 62 %, 代谢产物 HBUP、TBUP、EBUP 暴露量分别减少 78 %, 50 % 和 68 %^[23]。另一项在健康志愿者进行的临床试验发现, 洛匹那韦/利托那韦 (400 mg/100 mg, bid) 给药, BUP AUC 和 C_{max} 降低 57 %, HBUP AUC 和 C_{max} 分别下降 50 % 和 31 %^[24]。BUP 及其代谢产物 HBUP、EBUP、TBUP 是 CYP2D6 抑制剂^[25]。一项纳入 15 名 CYP2D6 快代谢男性受试者的临床研究指出, BUP 每天 300 mg 给药, 随后单剂量口服 CYP2D6 底物地昔帕明 (50 mg), 地昔帕明 C_{max} 、AUC 和 $t_{1/2}$ 分别增加 2、5 和 2 倍。当 BUP 停药 7 天后, 该抑制效应^[14,20,26]仍然存在。心血管药物美托洛尔也是如此, 预测合并用药导致美托洛尔血浆浓度增加 4-6 倍^[26,27]。

此外, Kirby 等率先在临床试验中偶然观察到单剂量口服 BUP, 24 h 后给予地高辛, 地高辛的肾脏清除率 (CL_r) 增加了 80 %, 同时其血浆 AUC 降低 40 %^[28]。我们后续研究发现, 在大鼠中, BUP 与地高辛 (DIG) 联用显著增加 DIG CL_r , 但是不影响其血药浓度^[29]; 在食蟹猴中, 长期给药 BUP, DIG 肾脏清除率增至 2.6 倍^[30], 这是罕见的导致 DIG 暴露量降低的药物相互作用, 但目前其程度和机制仍在进一步探索中。

因此, BUP 与 CYP2B6 的抑制剂、诱导剂和底物以及地高辛、美托洛尔等存在药物相互作用, 联合用药时需加强血药浓度监测。

4 BUP 抗抑郁的有效性和安全性

BUP 主要用于抑郁症的治疗, 与其他一线抗抑郁药相当^[31]。Clayton 等进行了 1 项纳入 785 名受试者的随机对照临床试验 (RCT) ^[32], 对比 BUP XL (300-450 mg/天, N=276)、艾司西酞普兰 (10-20 mg/天, N=281)、安慰剂 (N=273) 的抗抑郁疗效, BUP XL 和艾司西酞普兰的 17 项汉密尔顿抑郁量表 (HAMD-17) 总分无统计学差异 ($p=0.260$ 研究 1; $p=0.833$ 研究 2; $p=0.533$ 汇总数据集)。与安慰剂相比, 接受 BUP XL 和艾司西酞普兰的符合 HAMD-17 缓解或应答标准的患者比例更高 (BUP 43 %、艾司西酞普兰 45 %、安慰剂 34 %)。在临床总体印象-严重程度量表 (GGI-S) 评分变化中 BUP XL 和艾司西酞普兰之间无统计学差异 ($p=0.862$ 研究 1;

$p=0.306$ 研究 2; $p=0.576$ 汇总数据集)。BUP 同舍曲林的疗效对比研究发现^[33,34], 在治疗终点, BUP 和舍曲林 HAMD 评分分别为 5.9 ± 3.3 和 5.8 ± 3.6 , BUP 和舍曲林精神焦虑降低 (BUP 7.06 ± 5.14 vs 舍曲林 7.43 ± 4.80) ($P=0.326$) 或躯体焦虑降低 (BUP 2.71 ± 3.03 vs 舍曲林 2.71 ± 3.44) ($P=0.547$) 均未观察到显著差异^[35]。HAMD-17 和抑郁症状快速自评量表 (QIDS-SR-16) 评估的缓解率分别为缓释安非他酮 21.3 % 和 25.5 %, 舍曲林 17.6 % 和 26.6 %。缓释安非他酮的 QIDS-SR-16 应答率为 26.1 %, 舍曲林为 26.7 %, 无统计学差异^[36], 二者疗效相当, 明显优于安慰剂^[33-36]。Feighner 等率先进行了小样本 (N=119) 和较短的治疗周期 (6 周) 的 BUP 和氟西汀疗效对比的 RCT, 结果显示两药在 HAMD、CGI-S、临床总体印象-总体改善量表 (CGI-I) 评分以及应答率 (BUP 62.5 % v.s. 氟西汀 58.3 %) 方面无统计学差异^[37]。Coleman 等随后纳入 456 名抑郁患者进行 8 周治疗, 也发现 BUP、氟西汀和安慰剂组抗抑郁应答率分别为 56 %、57 %、50 %, BUP 组和氟西汀组之间不存在显著差异。各组抑郁缓解率分别为 47 %、40 %、32 %, BUP 组^[38]显著大于氟西汀组。BUP (剂量高达 450 mg) 和文拉法辛 (剂量高达 225 mg) 抗抑郁活性相当, 两药在 MADRS (蒙哥马利抑郁症评定量表) 总分 ($P=0.006$, $P=0.001$)、CGI-I ($P<0.001$, $P=0.009$)、GGI-S ($P=0.003$, $P<0.001$)、HAMA ($P=0.019$ 和 $P<0.001$) 评分同安慰剂相比有显著差异^[39]。Rosso 等比较了 BUP (300 mg/天) 和度洛西汀 (120 mg/天) 治疗 6 周的疗效, 发现均能显著降低 HAMD (治疗前 BUP 27.8 ± 4.7 , 度洛西汀 28.4 ± 4.7 vs 治疗后 12.76 ± 6.2 , 12.3 ± 5.9 , $P=0.793$) 和 CGI-S (治疗前 BUP 5 ± 0.5 , 度洛西汀 5 ± 0.9 vs 治疗后 BUP 2.0 ± 1.1 , 度洛西汀 1.9 ± 0.9 , $P=0.653$) 评分, 两组之间没有差异^[34]。BUP 同米氮平相比, 治疗抑郁症的疗效相当, 且能减重 0.4-2.4 kg^[40]。

此外, 一项双盲试验指出, 艾司西酞普兰和 BUP 联合治疗, 起效速度优于任何一种单药治疗^[41]。Dan V. Iosifescu 等进行了针对重性抑郁障碍 (MDD) 患者的 3 期试验, 评估口服 N-甲基安非他酮 AXS-05 (右美沙芬-安非他酮) 的疗效和安全性, 结果显示, 与安慰剂相比, 右美沙芬-BUP 治疗开始后 1 周抑郁症状显著改善, 并且耐受性良好^[42]。

因此, 安非他酮的抗抑郁效果与多种药物的疗效相当, 如艾司西酞普兰、舍曲林、氟西汀等, 不良反应风险在可接受范围内。

5 BUP 减肥的有效性和安全性

BUP-纳曲酮的口服复方缓释制剂于 2014 年 9 月上市, 作为成人结合低热量饮食及体育锻炼治疗肥胖的辅助药物, 用于体质指数 (BMI) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ (超重) 或者 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (肥胖) 且有相关合并症如 II 型糖尿病、高血压或血脂异常的患者^[3]。BUP 抑制多巴胺和去甲肾上腺素再摄取, 纳曲酮是阿片受体拮抗剂。两药分别作用于大脑多巴胺回路中心和下丘脑食欲调节中心, 发挥协同作用, 降低体重。针对复方制剂疗效评价的 4 项随机、双盲、安慰剂对照、多中心 III 期临床试验 (COR-I^[43]、COR-II^[44]、COR-BMOD^[45] 和 COR-Diabetes^[46]), 研究结果表明: 1. 对合并 1 种或者多种并发症的肥胖或者超重患者, 复方制剂显著降低体重, 疗效优于安慰剂; 2. 复方制剂有效率 (体重减少 $\geq 5\%$ 或 $\geq 10\%$) 更高; 3. 复方制剂显著改善心血管代谢紊乱的危险因素; 4. 在超重或肥胖的 II 型糖尿病患者中, 复方制剂比安慰剂更好的控制血糖; 5. 耐受性良好, 轻度至中度的恶心是最常见的不良事件。

近年 Elvira 等做了一项评估 BUP-纳曲酮在改善暴食症 (BED) 患者病理饮食行为和减肥方面功效的研究^[47], 肥胖的暴食症患者和肥胖的非暴食症患者的体重减轻明显相似, 病理性进食行为 (即暴饮暴食、放牧、情绪化进食、对碳水化合物的渴望和餐后进食)、BES (躯体自信量表) 评分和 YFAS (耶鲁食物成瘾量表) 严重程度显著改善, 尤其是在暴食症患者中, 纳曲酮-BUP SR 的耐受性良好, 退出率低。表明 BUP-纳曲酮治疗是改善肥胖暴食症患者病理饮食行为和减肥的良好选择。Weizma 等研究单用 BUP 对长期服用奥氮平或利培酮的超重人群的减重效果^[48]。结果表明, BUP 组可明显减轻体重, 而安慰剂组体重无明显变化, 与安慰剂组相比, BUP 组治疗 8 周后 BMI 的下降更明显, 而 BUP 组和安慰剂组的 PANSS (阳性和阴性综合征量表) 基线评分和 CGI-S 没有显著差异。

因而, 安非他酮可以减轻因服药超重人群的体重, BUP 与纳曲酮复方制剂有效减重, 耐受性良好。

6 BUP 戒烟的有效性和安全性

BUP 是用于戒烟的第一种非尼古丁替代治疗

(NRT) 的处方药。虽然尚不清楚 BUP 戒烟的作用机制, 但推测可能是 BUP 抑制大脑“奖赏中枢”神经元对多巴胺和去甲肾上腺素的再摄取, 产生同吸烟类似的刺激效果, 减少对尼古丁的渴求^[49]。此外, BUP 阻断 α_4 、 β_2 等几种尼古丁受体^[50], 并且拮抗乙酰胆碱受体^[51]。张锦等对 BUP 戒除心血管疾病吸烟患者烟瘾有效性与安全性进行荟萃分析, 发现 BUP 治疗对心血管疾病吸烟患者是安全的, 可提高 3 个月的点戒烟率, 但不能提高长期戒烟率^[52]。Mills EJ 等指出 BUP 戒烟不会增加心血管病事件风险 (风险比 (RR): 0.98), 95% 置信区间 (CI): 0.54-1.73), 且对主要不良心血管事件有保护作用 (RR: 0.45; 95% CI: 0.21-0.85)^[53]。Hughes JR 等对抗抑郁药物戒烟疗效的 90 项 RCT 进行了系统评价和荟萃分析^[54]: 1. BUP 单药治疗能够显著增加长期戒烟率 (44 项 RCT; N=13728; RR: 1.62; 95% CI: 1.49-1.76); 2. 尚不明确 NRT 合并使用 BUP (12 项 RCT; N=3487; RR: 1.9; 95% CI: 0.94-1.51) 是否有长期获益; 3. 基于目前有限的头对头临床试验数据, BUP (4 项 RCT; N=1644; RR: 1.21; 95% CI: 0.94-1.55) 同 NRT 戒烟效果相当; 4. 服用 BUP 的戒烟患者中途退出临床试验比例显著低于伐尼克兰组 (4 项 RCT; N=1810; RR: 0.68; 95% CI: 0.56-0.83); 5. 使用 BUP 不会显著增加严重不良事件发生率; 6. 1/1000 的癫痫发作与同服用 BUP 有关。BUP 可能增加自杀风险, 但尚不清楚是否有因果关系。近期研究表明, BUP-伐尼克兰复方制剂戒烟效果优于伐尼克兰, 但是需要进一步的安全性评价以考查复方制剂是否导致额外的精神系统不良反应^[55,56]。

Tyler Yan 发现在治疗期内 BUP 有效提高青少年吸烟者戒烟率, 但尚不明确长期疗效^[57]。BUP 对戒烟的积极结果也出现在无抑郁症的人中。FDA 批准联合 NRT 与单一 NRT 和 BUP 联合用于戒烟^[58]。意大利烟草学会指南建议采用以下联合治疗方法: 长期使用尼古丁贴片 (超过 14 周) 加上一个短期 NRT 产品 (口香糖或喷雾剂) 或尼古丁贴片加上 BUP SR。BUP SR 可作为伴有心血管疾病的戒烟者的第二选择, 或伐尼克兰+BUP SR/ BUP SR+NRT^[51]。并且, BUP 可提高长期戒烟率 (RR 1.64, 95% CI: 1.52 至 1.77; $I^2=15\%$; 45 项研究, 17866 名受试者)。但是 BUP 也会增加包括精神不良反应在内的不良事件的发生^[59], 和尼古丁透皮贴剂合用可能导致高血压,

需严密监测^[60]。

因此, BUP 能够提高心血管吸烟患者的点戒烟率并且不增加心血管病事件风险, 也能有效提高青少年的戒烟率。BUP-伐尼克兰复方制剂的效果优于单药, 也会存在不良事件的发生。

7 小结

总的来说, BUP 通过抑制多巴胺和去甲肾上腺素的再摄取发挥临床作用, 与 CYP2B6 诱导剂和抑制剂、CYP2D6 的底物药物存在相互作用。BUP 能够有效抗抑郁、减肥和戒烟, 耐受性良好, 具备广泛而良好的应用前景。

参考文献

- [1] Wilkes S. Bupropion[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2006, 42(10): 671-681.
- [2] Lakshmi NY, Sidney HK, Sagar VParikh, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder[J]. *Bipolar Disord*, 2018, 20(2): 97-170.
- [3] Greig SL, Keating GM. Naltrexone ER/Bupropion ER: A Review in Obesity Management[J]. *Drugs*, 2015, 75(11): 1269-1280.
- [4] 朱谦. 多巴胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂安非他酮治疗神经病理性疼痛的脊髓机制研究[D]. 北京协和医学院, 2022, 58(3): 1-58.
- [5] Khan SR, Berendt RT, Ellison CD, et al. Bupropion Hydrochloride[J]. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 2016, 41: 1-30.
- [6] Shepherd G, Velez LI, Keyes DC. Intentional bupropion overdoses[J]. *J Emerg Med*, 2004, 27(2): 147-151.
- [7] Stassinis GL, Klein-Schwartz W. Bupropion "Abuse" Reported to US Poison Centers[J]. *J Addict Med*, 2016, 10(5): 357-362.
- [8] 喻东山. 安非他酮的不良反应[J]. *临床精神医学杂志*, 2016, 26(6): 427-428.
- [9] 盐酸安非他酮片药品说明书[Z]. 2012年6月14日版.
- [10] 英国警示安非他酮及其联合使用其他 5-羟色胺类药物的血清素综合征风险[J]. *中国药物评价*, 2020, 37(6): 421.
- [11] Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, et al. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor[J]. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2004, 6(4): 159-166.
- [12] Evan DK, Amanda C. Common polymorphisms of CYP2B6 influence stereoselective bupropion disposition[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(1): 142-152.
- [13] Ma H, Zhang WP, Yang XY, et al. effects of Genetic Polymorphisms of CYP2B6 on the Pharmacokinetics of Bupropion and Hydroxybupropion in Healthy Chinese Subjects[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2158-2163.
- [14] Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for major depressive disorder: Pharmacokinetic and formulation considerations[J]. *Clin Ther*. 2005 ,27(11):1685-95.
- [15] Gufford BT, Lu JB, Metzger IF, et al. Stereoselective Glucuronidation of Bupropion Metabolites In Vitro and In Vivo[J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(4): 544-553.
- [16] Ranjeet PD, Rana R, Nuggehally RS, et al. Chirality and neuropsychiatric drugs: an update on stereoselective disposition and clinical pharmacokinetics of bupropion[J]. *Xenobiotica*, 2018, 48(9): 945-957.
- [17] Andrea RM, Brandon TG, Jessica BLL, et al. Chiral Plasma Pharmacokinetics and Urinary Excretion of Bupropion and Metabolites in Healthy Volunteers[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 358(2): 230-238.
- [18] Farid NA, Small DS, Li YG, et al. Effect of Prasugrel, a Novel Thienopyridine, on CYP2B6 Activity in Healthy Subjects as Determined by Bupropion Hydroxylation[c]. 14th ISSX meeting.
- [19] Park J, Vousden M, Brittain C, et al. Dose-related reduction in bupropion plasma concentrations by ritonavir[J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(10): 1180-1187.
- [20] Kristine H, Marianne A, Espen M, et al. Dose-Dependent Inhibition of CYP2D6 by Bupropion in Patients With Depression[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2021, 41(3): 281-285.
- [21] 于洋, 何佳珂, 熊爱珍, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定大鼠血浆中安非他酮及其活性代谢产物的浓度[J]. *南昌大学学报·医学版*, 2019, 59(1): 1-6, 12.
- [22] Farid NA, Small DS, Li YG, et al. Effect of Prasugrel, a Novel Thienopyridine, on CYP2B6 Activity in Healthy Subjects as Determined by Bupropion Hydroxylation[c]. 14th ISSX meeting.
- [23] Park J, Vousden M, Brittain C, et al. Dose-related reduction in bupropion plasma concentrations by ritonavir[J]. *J Clin*

- Pharmacol, 2010, 50(10):1180-1187.
- [24] Hogeland GW, Swindells S, McNabb JC, et al. Lopinavir/ritonavir reduces bupropion plasma concentrations in healthy subjects[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007,81(1):69-75.
- [25] Reese MJ, Wurm RM, Muir KT, et al. An in vitro mechanistic study to elucidate the desipramine/bupropion clinical drug-drug interaction[J]. *Drug Metab Dispos*, 2008,36(7): 1198-1201.
- [26] Molden E, Spigset O. Interaksjoner mellom metoprolol og antidepressive legemidler [Interactions between metoprolol and antidepressants[J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2011 Sep 20;131(18):1777-9. Norwegian.
- [27] Spina E, Trifirò G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants[J]. *CNS Drugs*. 2012 Jan 1;26(1):39-67.
- [28] Kirby BJ, Collier AC, Kharasch ED, et al. Complex drug interactions of the HIV protease inhibitors 3: effect of simultaneous or staggered dosing of digoxin and ritonavir, nelfinavir, rifampin, or bupropion[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(3): 610-616.
- [29] He JK, Yu Y, Prasad B, et al. Mechanism of an unusual, but clinically significant, digoxin-bupropion drug interaction[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2014, 35(5): 253-263.
- [30] Shen Y, Yu Y, Lai W, et al. Evaluation of a potential clinical significant drug-drug interaction between digoxin and bupropion in cynomolgus monkeys[J]. *Pharm Res*, 2018,36(1):1.
- [31] Andrea C, Toshi AF, Georgia S, 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.
- [32] Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies[J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(5): 736-746.
- [33] Yuen-Siang A, Roselinde K, Thilo D, et al. Pretreatment reward sensitivity and frontostriatal resting-state functional connectivity are associated with response to bupropion after sertraline non-response[J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 88(8): 657-667.
- [34] Rosso G, Rigardetto S, Bogetto F, et al. A randomized, single-blind, comparison of duloxetine with bupropion in the treatment of SSRI-resistant major depression. *J Affect Disord*. 2012 Jan;136(1-2):172-176.
- [35] Rush A, Trivedi M, Carmody T, et al. Response in relation to baseline anxiety levels in major depressive disorder treated with bupropion sustained release or sertraline [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 25(1): 131-138.
- [36] Rush A, Trivedi M, Wisniewski S, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(12): 1231-1242.
- [37] Feighner J, Gardner E, Johnston J, et al. Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients[J]. *J Clin Psychiatry*, 1991, 52(8): 329-335.
- [38] Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine[J]. *Clin Ther*, 2001 Jul, 23(7):1040-1058.
- [39] Hewett K, Chrzanowski W, Schmitz M, et al. Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR[J]. *J Psychopharmacol*, 2010, 24(8):1209-1216.
- [40] Sean W, Lilian R, Kristin JS, et al. Medications that cause weight gain and alternatives in Canada: a narrative review[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2018, 11:427-438.
- [41] Zuilhof Z, Norris S, Blondeau C, et al. Optimized regimens of combined medications for the treatment of major depressive disorder: a double-blind, randomized-controlled trial[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Nov 22; 14:3209-3218.
- [42] Iosifescu DV, Jones A, O'Gorman C, Streicher C, Feliz S, Fava M, Tabuteau H. Efficacy and Safety of AXS-05 (Dextromethorphan-Bupropion) in Patients With Major Depressive Disorder: A Phase 3 Randomized Clinical Trial (GEMINI) [J]. *J Clin Psychiatry*. 2022 May 30;83(4):21m14345.
- [43] Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9741): 595-605.
- [44] Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase

- 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II)[J]. *Obesity*, 2013, 21(5): 935-943.
- [45] Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial[J]. *Obesity*, 2011, 19(1): 110-120.
- [46] Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al. Effects of naltrexone sustained-release/ bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12): 4022-4029.
- [47] Carbone EA, Caroleo M, Rania M, et al. An open-label trial on the efficacy and tolerability of naltrexone/bupropion SR for treating altered eating behaviours and weight loss in binge eating disorder[J]. *Eat Weight Disord*. 2021 Apr;26(3):779-788.
- [48] Weizman S, Shelef A, Bloemhof Bris E, Stryjer R. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Bupropion Add-on to Olanzapine or Risperidone in Overweight Individuals With Schizophrenia[J]. *J Clin Psychopharmacol*. 2021 Nov-Dec 01;41(6):629-631.
- [49] Zyban®[Z]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline LLC, 2017.
- [50] Rafaela C, Nuno GO, Ricardo JD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of bupropion: integrative overview of relevant clinical and forensic aspects[J]. *Drug Metab Rev*, 2019, 51(3):293-313.
- [51] Giulietti F, Filipponi A, Rosettani G, et al. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020 Oct;27(5):349-362.
- [52] 张锦, 何智余, 杨琳, 等. 安非他酮戒除心血管疾病吸烟患者烟瘾有效性与安全性的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(3): 292-298.
- [53] Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, et al. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis[J]. *Circulation*, 2014, 129(1): 28-41.
- [54] Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, et al. Antidepressants for smoking cessation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (1): CD000031.
- [55] Vogeler T, McClain C, Evoy KE. Combination bupropion SR and varenicline for smoking cessation: a systematic review[J]. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2016, 42(2): 129-139.
- [56] Daniel K, Colin S, Wolfgang V, et al. Cardiovascular and neuropsychiatric safety of varenicline and bupropion compared with nicotine replacement therapy for smoking cessation: study protocol of a retrospective cohort study using the QResearch general practice database[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(8): e005281.
- [57] Yan T, Goldman RD. Bupropion for smoking cessation in adolescents[J]. *Can Fam Physician*. 2021 Oct;67(10):743-745.
- [58] Piper ME, Smith SS, Schlam TR, et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies[J]. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(11):1253-62.
- [59] Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, et al. Antidepressants for smoking cessation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 22;4(4):CD000031.
- [60] Australian Government Department of Health. Therapeutic Goods Administration. Bupropion and serious cardiovascular adverse events[J]. *Medicines Safety Update*, 2014, 5(5): 168.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS