

· 药咖论坛 ·

INSIDERS FORUM



· 评述 ·

抗抑郁药物研发的创新实践与未来展望

李华芳

(上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030)

[中图分类号] R971.43

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2025) 11-0929-03

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202511080875

1 抗抑郁药物研发现状和策略

自 20 世纪 60 年代以来, 以单胺假说为基础的抗抑郁药 [如三环类抗抑郁药 (tricyclic antidepressant, TCA)、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 及 5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI) 等] 长期占据临床应用主流。但其起效相对缓慢、总体临床痊愈率有限、不良反应较多以及部分患者出现治疗抵抗等问题, 促使研究者重新审视抑郁症的多维病理机制并寻求新的治疗靶点。近年, 抗抑郁药研发格局正从单胺类机制, 向涵盖谷氨酸能、 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能及多靶点协同干预的多元化方向演进。目前在研管线呈现“单胺深化 + 多靶点突破”的双轨态势: 约半数以上项目正在围绕单胺及 GABA/ 谷氨酸通路进行优化, 其余则在探索阿片受体、食欲素受体, 以及炎症调控与自噬等新兴机制。

谷氨酸通路的进展尤为引人注目。氯胺酮及其 *S*-异构体艾司氯胺酮通过调节谷氨酸相关的突触可塑性, 在数小时至数天内即可产生显著抗抑郁效应, 打破了“抗抑郁必须以单胺为主”的既有范

式并实现快速起效。2019 年, 艾司氯胺酮鼻喷剂 (Spravato[®]) 作为首个以拮抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 (*N*-methyl-*D*-aspartate receptor, NMDAR) 为主要机制的药物获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准, 与口服药物联合, 用于治疗成人难治性抑郁症 (treatment-resistant depression, TRD), 随后适应证亦有扩展, 目前美国 FDA 已批准单药也可治疗 TRD。然而, 氯胺酮类药物虽具快速起效优势, 却伴随解离、致幻、短暂血压心率升高及潜在滥用等安全问题, 并存在成本与药物管控方面的挑战。因此, 业界主要沿两条路线进行改进: 一是通过结构与剂型优化 (如去甲氯胺酮、羟基代谢物、缓释制剂或替代给药方式) 以降低峰浓度相关不良反应; 二是更精细地调控靶点与下游通路 [如 GluN2B 亚基选择性拮抗、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR) 正向变构、代谢型谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptor, mGluR) 2/3 调节等], 以期在更可控的条件下诱导神经可塑性并维持疗效。同时, “单药多靶点”策略也在兴起, 例如尝试将 NMDAR 抑制与 AMPAR 激活整合于一体的分子 (如



【专家介绍】李华芳: 主任医师, 上海交通大学医学院博士生导师, 现任上海市精神卫生中心临床研究中心主任、国家药物临床试验机构执行主任。作为 PI 开展百余项新药临床试验, 近年来牵头 20 余种创新精神药物的多中心临床试验以及首次人体试验 (FIH) 和早期探索性试验。自 2008 年起作为课题组负责人, 连续 3 次主持“十一五”、“十二五”和“十三五”“重大新药创制”科技重大专项课题——“精神药物新药临床评价研究技术平台”(精神药物 GCP 平台)。主要社会任职: 上海市药学会药物临床研究专委会名誉主任委员、国家药品监督管理局 CDE 咨询专家、《中国新药与临床》副主编。

XW10508)，旨在减少联合用药的复杂性并实现协同效应。

快速起效策略并不限于谷氨酸能系统。GABA能通路方面也已取得突破：brexanolone (Zulresso®) 作为首个 GABA_A 受体正向变构调节剂在产后抑郁症 (postpartum depression, PPD) 中显示出快速疗效。另外，zuranolone (SAGE-217) 作为口服的同类化合物也已被美国 FDA 批准用于 PPD 的治疗。与此同时，基于单胺靶点的创新并未停滞，而是向“多靶点、多机制”方向演进：新一代单胺类候选药物强调同时作用于多个再摄取转运体或兼具受体调节功能，以覆盖更广的症状谱并增进疗效与提升耐受性。例如一些已获批或在研的药物 (如托鲁地文拉法辛，以及 liafensine 等候选分子) 正通过协同调节不同单胺能系统来改善快感缺失与认知功能受损等难以用传统 SSRI 和 SNRI 完全解决的状况。

总体而言，抗抑郁药研发呈现出不同且互补的并行路径：一方面以谷氨酸与 GABA 为代表的“快速可塑性”路线追求速效与神经网络重塑，另一方面以多靶点单胺策略实现药效的长期维持与症状谱覆盖。这些研发工作基于患者分型实现分层应用，或将是未来快速、安全、可持续缓解抑郁症的关键。值得注意的是，基于 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)_{2A} 受体的致幻药 (如裸盖菇素) 等在抑郁症治疗中也展现出独特潜力，能在单次给药后产生持久改善。然而，这类药物的临床应用仍面临治疗标准化与安全性评估等关键挑战。

2 抗抑郁药物研发的核心挑战

尽管取得显著进展，抗抑郁药物研发仍面临多重系统性瓶颈。核心难题在于抑郁症的高度异质性：由于缺乏可靠的生物标志物和精准的临床分型，不同病理机制驱动的患者常被纳入同一临床试验。例如，谷氨酸调节剂在存在突触可塑性缺陷的患者中可能疗效显著，但可能在以免疫炎症为主的亚型中则疗效有限，患者群体的异质性会导致整体有效率被稀释，造成 III 期临床试验的高失败率，使得本可能对特定亚型有效的药物被误判为无效。此外，临床转化率低，现有动物模型也存在局限性：传统行为学测试 [如强迫游泳实验 (forced swimming test, FST)、悬尾实验 (tail suspension test, TST)] 对单胺类药物筛选具有预测价值，但对谷氨酸和 GABA 等新靶点的临床转化价值有限。更关键的是，啮齿

类动物缺乏人类前额叶皮层的高级认知网络，难以模拟负性认知、自杀意念、快感缺失等人类的抑郁症状，导致部分在动物实验中阳性的候选药物在临床验证阶段未能重复其疗效。

3 本期文章点评

本期《药学进展》“抗抑郁药物研发的挑战与突破”专题邀请了抗抑郁药物研究领域多位专家撰写综述，旨在梳理新型抗抑郁药物研发的脉络与思路。由烟台大学药学院田京伟教授和刘宗亮副教授团队撰写的《抗抑郁药物研究进展》系统回顾了抗抑郁药物的迭代变迁，涵盖从第一代单胺氧化酶抑制剂 (monoamine oxidase inhibitor, MAOI) / TCA 到后续 5-羟色胺、去甲肾上腺素与多巴胺再摄取抑制剂 (serotonin, norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor, SNDRI) 以及可作用于 GABA 能系统 / 谷氨酸能系统的药物等，详述了各代表性药物的作用机制、安全性和研发历程，指出临床试验面临的困难和未来发展方向。由复旦大学药学院邵黎明教授团队撰写的《靶向谷氨酸能受体的快速起效抗抑郁药研发进展》一文，对已上市和在研的靶向谷氨酸能受体的抗抑郁药物进行了系统综述，总结了该类化合物的研究现状、存在问题及研发难点。由中国药科大学药学院徐云根教授团队撰写的《靶向下丘脑-垂体-肾上腺轴的抗抑郁药物研究进展》论述了下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA 轴) 紊乱对抑郁症的影响，重点介绍了糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 拮抗剂和促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH) 1 拮抗剂的研究进展和局限性，并指出 FK506 结合蛋白 5 (FK506 binding protein 5, FKBP5) 1 在调节 HPA 轴方面具有成为抑郁症治疗新靶点的潜力。

4 展望

抗抑郁药物研发已步入跨越性的新时代，紧密结合临床未满足需求，在机制和靶点上突破了传统单胺假说的局限，朝新型靶点和多靶点协同干预方向发展。近年来，作用于 GABA 能系统 / 谷氨酸能系统等靶标的创新药物的出现，在起效速度、适应证覆盖和机制创新方面实现了突破，并在一定程度上缩短了药物开发周期。然而，显著的个体疗效差异暴露出两大核心挑战：一是缺乏可用于临床的

精准生物标志物体系，二是对抑郁症多种病理通路间相互作用的认知仍不充分。尽管神经营养假说、炎症假说等理论为靶点发现提供了方向，但各通路间的动态关联及其在患者亚群中的特异性调控机制尚未明确，致使靶点发现效率低下，且传统“单一靶点”模式难以匹配这一多基因复杂疾病的治疗需求。

为此，需要在未来对抑郁症病理机制继续深入探究和阐明，并在研发中聚焦药物精准化：通过多组学（基因组、转录组、表观遗传组、蛋白组和代谢组）与影像学等手段，来实现对患者的精细分层或生物分型。在临床试验设计上，鼓励采用生物标志物驱动适应性人群富集设计，同时，推进伴随诊断工具的临床验证，以便于药物和诊断试剂的协

同研发，从而提升药物治疗有效率，促进精准治疗。在临床前转化方面，需要开发更精准模型体系，例如人源诱导多能干细胞（induced pluripotent stem cell, iPSC）衍生的神经元或类脑器官，以补充传统动物模型的不足；并利用人工智能和大数据加速靶点发现、患者分层与剂量优化。临床评价体系也需从症状量表向整合客观生物指标与多维结局的评估体系转变，以更好匹配速效和高痊愈率的抗抑郁药开发需求。最后，产学研医需深度协同，提升临床转化率，缩短研发周期和减小成本，兼顾临床试验方法学革新，推动抗抑郁治疗从“缓慢起效”向“快速且安全”，从“症状改善”向“机制靶向”的范式升级，从而为抑郁症患者提供更快、更有效、更安全且更精准的治疗选择。

（责任编辑：杨臻峥）