·药咖论坛·
INSIDERS FORUM



从靶点机制到临床应用解析抗抑郁药的研发进展

王竹馨[1]，魏宇梅[2]，吴瑛[2]，黄志伟[2]，李华芳[2]，赖水琴[1]，张庆[1*]，沈一峰[2**]

（1. 艾昆纬医药科技（上海）有限公司临床运营卓越中心，上海 200124；2. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心，上海 200030）

[摘要] 近年来，新型抗抑郁药物的开发取得了较大进展，其中一些药物已逐渐应用于临床。单胺氧化酶抑制剂（monoamine oxidase inhibitors, MAOIs）、三环类药物（tricyclic antidepressants, TCAs）、γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid, GABA）/谷氨酸能药物及其他新靶点药物的不断涌现，为抑郁症患者提供了更多治疗选择。综述近几年抗抑郁药的临床研发现状及全球管线情况，通过对不同靶点抗抑郁药的临床意义、市场现状、研发格局及在研管线的详细分析，旨在为相关研究人员和临床医生提供参考。

[关键词] 抑郁症；抗抑郁药；靶点；临床研发

[中图分类号] R971.43 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）06-0401-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250029

Research and Development Progress of Antidepressants from Target Mechanism to Clinical Application

WANG Zhuxin[1], WEI Yumei[2], WU Ying[2], HUANG Zhiwei[2], LI Huafang[2], LAI Shuiqin[1], ZHANG Qing[1], SHEN Yifeng[2]

(1. Center of Clinical Operations Excellence (CCOE), IQVIA RDS (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 200124, China; 2. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200030, China)

[Abstract] In recent years, the development of new antidepressants has made great progress, with some of these drugs having gradually been used in clinical practice. The continuous emergence of monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), tricyclic antidepressants (TCAs), γ-aminobutyric acid (GABA)/glutamatergic drugs and other new target drugs has provided more treatment options for patients with depression. This paper summarizes the current status of clinical research and development of antidepressants and the global pipeline of antidepressants in recent years, and analyzes in detail the clinical significance, market status, research and development landscape and pipeline of antidepressants with different targets, aiming to provide some reference for relevant researchers and clinicians.

[Key words] major depressive disorder; antidepressant; target; clinical development

抗抑郁药的研究与开发一直备受关注。从最初偶然发现的初代抗抑郁药如单胺氧化酶抑制剂（monoamine oxidase inhibitors，MAOIs）和三环类药物（tricyclic antidepressants，TCAs），到基于抑郁症致病机制和分子生物学研究设计的选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitors，SSRIs）以及5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）和去甲肾上腺素抑制剂（serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors，SNRIs）等，再到作用于谷氨酸能和γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）靶点的速效抗抑郁药，抗抑郁药的作用靶点和机制探索日趋丰富。理解不同靶点生理作用及其临床意义，不仅可深化对抑郁症的病理机制的了解、优化临床用药的实践，更有助于开发在疗效和安全耐受性方面更具优势的创新抗抑郁药。本文综述了近几年抗抑郁药的临床研发现状及管线情况，通过对不同靶点抗抑

接受日期：2025-04-15

基金项目：上海申康医院发展中心临床科技创新项目（No. SHDC2024CRX024）；上海市科委生物医药领域科技支撑项目（No. 22S21902300）；徐汇区科委院地合作项目（生命健康领域）（No. 23XHYD-15）

* 通信作者：张庆，临床规划分析副总监

研究方向：药物临床研发策略规划

E-mail：qing.zhang@iqvia.com

** 通信作者：沈一峰，主任医师，硕士生导师

研究方向：精神心理疾病的临床评估和诊治研究

E-mail：shenyifeng@yahoo.com

郁药的临床意义、市场现状、研发格局及在研管线的详细分析，旨在为相关研究人员和临床医生提供参考。

1 抗抑郁药的靶点与临床意义

1.1 单胺氧化酶抑制剂与三环类抗抑郁药

MAOIs 和 TCAs 是最早开发和使用的抗抑郁药物，其核心作用机制均通过非选择性调控单胺递质系统达到抗抑郁效果 [1]。然而，MAOIs 和 TCAs 的非选择性的多靶点特性导致疗效与风险并存。

MAOIs 通过抑制脑内单胺神经递质的代谢提高突触递质浓度，发挥抗抑郁作用。该类药物“广谱增效”的特点使其在治疗顽固性抑郁症及伴焦虑与疼痛的复杂型抑郁症具有独特的优势。然而，MAOIs 的缺点也较明显，如服用 MAOIs 的患者需要避免摄入富含酪胺的食物（如陈年奶酪、红酒、腌制肉类等），因可能会引发严重的高血压反应，其次 MAOIs 与其他药物，包括一些常见的非处方药和处方药有潜在危险的相互作用，这要求患者在使用其他药物前必须咨询医生。此外，MAOIs 常见的不良反应还包括睡眠障碍、恶心和头晕等，非选择性的 MAOIs 还有导致直立性低血压的风险 [2]。上述因素限制了 MAOIs 的临床使用，使其逐步退居为二线用药。

TCAs 通过抑制去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）和 5-HT 的再摄取过程，增强神经递质的可利用性。TCAs 的优势在于治疗慢性和重度抑郁症的效果更好，特别是对于复杂的抑郁症病例可能较有效。然而，TCAs 对 α1 肾上腺素受体、毒蕈碱性乙酰胆碱受体及钠离子通道的拮抗和调节作用，可能导致抗胆碱能反应（口干、便秘）和心脏毒性问题突出，严重时甚至危及生命 [3]，提示临床医生在开具处方时需谨慎评估患者的健康状况和使用风险。与新型抗抑郁药物相比，TCAs 往往需要更长时间才会显现疗效，对于亟待缓解症状的患者而言可能不理想。

1.2 单胺类抗抑郁药

基于单胺假说的深入发展，抑郁症被认为是脑内 5-HT、NE 和多巴胺（dopamine，DA）水平失衡所导致的结果。SSRIs 和 SNRIs 是目前临床上最常用的单胺类抗抑郁药。SSRIs 通过选择性阻断突触前 5-HT 转运蛋白来发挥其治疗作用。相较于 MAOIs 和 TCAs，SSRIs 的靶点精确定位实现了安全性突破，不良反应的发生频率和严重程度均大幅降低，对于孕妇和老年人等脆弱人群也较为安全。然而 SSRIs 也存在临床局限性：1）起效慢，可能需要数周才能显示出显著的抗抑郁效果。2）存在 5-HT 综合征风险，可能引起锥体外系症状，还会导致恶心、胃肠道反应和性功能障碍等不良反应。3）SSRIs 可能导致药物间相互作用，突然停用 SSRIs 可能诱发停药综合征，出现头痛、眩晕、情绪波动等症状，因此需要逐渐减量。

SNRIs 通过协同调节 5-HT 和 NE 通路，其疗效谱系更广。对于 SSRIs 疗效欠佳的抑郁症患者，可从 SNRIs 治疗中获益。相较于 SSRIs，SNRIs 及其代谢物对 CYP 酶的影响较低，不易产生严重的药物间相互作用。此外，SNRIs 和 TCAs 均可同时影响 5-HT 和 NE 通路，二者对抑郁症相关疼痛症状的疗效相似，但 SNRIs 靶点选择度更高，不良反应更少。SNRIs 引起的不良反应与剂量有关，低剂量下 SNRIs 主要阻断 5-HT 再摄取，因此不良反应表现与 SSRIs 相似；中至高剂量下，SNRIs 对 5-HT 和 NE 再摄取均有阻断效果，因阻断 NE 再摄取而产生的不良反应包括出汗、心动过速、震颤、焦虑和高血压等。提示，未来抗抑郁药物研发需突破“单纯递质浓度调节”的局限，转向受体亚型特异性调控，从而实现精准干预。

除 SSRIs 和 SNRIs 外，还有一些作用于单胺神经递质通路但具体靶点不同的药物（见表 1），其中部分药物对于特殊人群（如急性期患者、老年患者）具有更好的疗效，且不良反应相对更少。

1.3 γ-氨基丁酸/谷氨酸能抗抑郁药

研究发现，抑郁症不仅与单胺神经递质有关，还涉及大脑、脑脊髓液和外周组织中其他神经递质的紊乱 [4]。GABA 和谷氨酸是大脑中 2 种重要的神经递质。GABA 是中枢神经系统的主要抑制性神经递质，GABA 合成减少或受体活性减退可导致神经元过度兴奋，影响情绪与认知。谷氨酸是主要的兴奋性神经递质，参与学习、记忆和神经可塑性。

GABA/ 谷氨酸能抗抑郁药物直接作用于大脑中的关键神经递质系统，能够迅速调节神经元的活动，增强突触可塑性，促进新的神经连接的形成，从而快速改善情绪 [5]。这些药物可通过静脉注射、鼻腔喷雾等多种途径给药，增加其使用的灵活性，如艾司氯胺酮通过鼻喷雾剂途径给药，在起效速度方面的临床优势显著，对于急需快速缓解症状的患者，尤其是有自杀风险的患者，具有重要的临床意义 [6-7]。然而，需警惕氯胺酮的分离性幻觉要求严格用药监护，长期神经可塑性改变的安全性仍需验证。提示，新一代抗抑郁药的研发需在“快速起效”与“长期安全”间寻求平衡。

此外，对于一些特殊患者群体，如对传统抗抑郁药物反应不佳的难治性抑郁症患者及患有产后抑郁的妇女，GABA/谷氨酸能抗抑郁药提供了一种新

的治疗选择。2019年美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准了一款突破性产品别孕烯醇酮用于治疗产后抑郁症。别孕烯醇酮通过静脉输注给药，通过正向调节 $GABA_A$ 受体，降低焦虑水平并减轻抑郁症状。一项针对哺乳期健康受试者的Ib期临床研究表明，别孕烯醇酮给药后，四氢孕酮在血浆和母乳中的水平可被快速清除，对婴儿影响较小，实现了母婴安全性平衡[8]。

表1 常见单胺类抗抑郁药的靶点及其临床应用价值

Table 1 Targets and clinical value of common monoamine antidepressants

药品分类	代表药物	靶点	临床应用价值
选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	西酞普兰，舍曲林，帕罗西汀	5-HTT	相较于MAOIs和TCAs，靶点选择性强，不良反应减少；对焦虑症状也有帮助
5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂	文拉法辛，度洛西汀	5-HTT，NET	相较于SSRIs，药物相互作用少；对部分SSRIs治疗失败的患者有效
去甲肾上腺素及多巴胺再摄取抑制剂	安非他酮	DAT，NET，尼古丁乙酰胆碱受体	兼具戒烟效果；对性功能影响较小
去甲肾上腺素和特异性5-羟色胺能抗抑郁药	米氮平	α2肾上腺素受体，$5\text{-}HT_{2A}$，$5\text{-}HT_3$	对抑郁症急性期治疗起效更快；对性功能影响较小
新型多模式抗抑郁药	阿戈美拉汀	MT_1和MT_2，$5\text{-}HT_{2C}$	可有效改善睡眠和快感缺乏的症状；耐受性较高
	维拉唑酮	5-HTT，$5HT_{1A}$	相较于SSRIs和SNRIs，可能起效更快且对性功能影响较小
	伏硫西汀	5-HTT，$5HT_{1A/B/D}$，$5\text{-}HT_3$，$5\text{-}HT_7$	对老年患者疗效较好；可帮助改善认知功能

5-HTT：5-羟色胺转运体；NET：去甲肾上腺素转运体；DAT：多巴胺转运体；5-HT：5-羟色胺；MT：褪黑素；MAOIs：单胺氧化酶抑制剂；TCAs：三环类抗抑郁药；SSRIs：选择性5-羟色胺再摄取抑制剂；SNRIs：去甲肾上腺素抑制剂

2 抗抑郁药物市场现状

根据最新的市场报告，全球抗抑郁药物市场在2024年的规模约为171.1亿美元，将以4.2%的复合年增长率在2025年增长至178.2亿美元；预计抗抑郁药市场规模将在未来几年稳步增长，到2029年市场规模预计将达到202.5亿美元[9]。自2019年2个里程碑式的产品艾司氯胺酮和别孕烯醇酮在美国上市，全球抗抑郁创新药上市速度明显加快，机制靶点和上市地区也更加丰富。

2022—2023年全球共有5个抗抑郁新药上市（见表2）。吉哌隆是首款治疗成人抑郁症的口服选择性 $5\text{-}HT_{1A}$ 受体激动剂，自2002年起曾被美国FDA拒绝上市申请多次，如今终获批准。舒拉诺龙是首个获批治疗产后抑郁症的口服药物，可在3天内改善症状，比目前用于治疗产后抑郁症的抗抑郁药起效更快[10]。舒拉诺龙的获批，标志着目前产后抑郁症的治疗模式发生了重大变化。肠道益生菌Mokbio®可通过调节肠道菌群平衡来减少抑郁症状[11]。Auvelity®（安非他酮+右美沙芬）是美国FDA批准的首个口服速效抗抑郁药，在该复方制剂的组合中，右美沙芬主要作为*N*-甲基-D-天冬氨酸受体（*N*-methyl-D-aspartic acid receptor，NMDAR）拮抗剂，安非他酮可增加右美沙芬的生物利用度，同时抑制NE和DA再摄取[12]。中国也上市了5-HT/NE/DA三重再摄取抑制剂若欣林®（托鲁地文拉法辛）[13]。若欣林®作为首款国产1类创新抗抑郁药，为在创新药领域积极探索的本土企业增加了信心，标志着我国从“快速跟随”向“自主创新”的战略转型。

表2 全球已上市抗抑郁新药（2021年6月至2024年6月）

Table 2 New antidepressants marketed globally (June 2021-June 2024)

全球首次上市年份	药品通用名	药品商品名	靶点	研发公司	上市国家	获批适应证
2023	吉哌隆	Exxua	$5\text{-}HT_{1A}$	Fabre Kramer Pharmaceuticals	美国	重度抑郁症
2023	舒拉诺龙	Zurzuvae®	$GABA_A$	Sage Therapeutics，渤健	美国	产后抑郁
2022	托鲁地文拉法辛	若欣林®	5-HTT/NET/DAT	绿叶制药	中国	抑郁症
2022	右美沙芬+安非他酮	Auvelity®	NMDAR等多靶点	Axsome Therapeutics	美国	重度抑郁症
2022	植物乳杆菌128	Mokbio®		益福生医	墨西哥，加拿大，泰国	焦虑障碍，抑郁症，帕金森病，自闭症谱系障碍

$5\text{-}HT_{1A}$：5-羟色胺1A；$GABA_A$：γ-氨基丁酸A型；5-HTT：5-羟色胺转运体；NET：去甲肾上腺素转运体；DAT：多巴胺转运体；NMDAR：*N*-甲基-D-天冬氨酸受体

基于全球抗抑郁市场的逐渐活跃，中国抗抑郁药市场也呈现诸多积极的态势。在创新药领域，跨国企业已开始注重在中国的布局，如艾司氯胺酮于2019年在美国获批，2023年即在中国上市。此外，

中国本土企业除积极探索创新产品外，也在快速抢占抑郁症仿制药的市场，多个未在中国上市的创新产品的仿制药已获批或进入临床试验。

3 抗抑郁新药的研发格局

截至 2024 年 6 月，全球处于在研状态（近 3 年内存在临床试验记录）的抗抑郁症创新药共计 77 个，约 2/3 的管线处于Ⅱ期临床试验阶段（见表 3）。与过去单胺类主导的研发模式不同，当前抗抑郁症创新药管线呈现“单胺深化 + 多靶点突破”的双轨格局。56% 的管线仍聚焦单胺及 GABA/ 谷氨酸通路，其余管线则探索阿片受体（opioid receptor，OR）和食欲素受体（orexin receptor，OX）等新靶点。基于近几年抑郁症分子病因学的发展，全球有 19 个管线作用于常见神经递质和受体之外的新靶点，甚至涉及神经可塑性、炎症调控等新兴机制。另外，氘代技术通过稳定代谢路径，可延长药物半衰期、减少副作用，成为老药优化的新方向。

表 3 全球在研抗抑郁创新药研发概况

Table 3 Global innovative antidepressants under development

药物类别	最高临床试验阶段药物数量			总计
	Ⅰ期	Ⅱ期	Ⅲ期	
作用于 GABA/ 谷氨酸能神经递质的抗抑郁药	4	13	1	18
作用于单胺神经递质的抗抑郁药	4	18	3	25
作用于阿片受体的抗抑郁药	1	0	2	3
作用于食欲素受体的抗抑郁药	0	1	1	2
其他新靶点抗抑郁药	6	13	0	19
氘代抗抑郁药	2	3	1	6
未披露靶点的抗抑郁药	2	2	0	4
总计	19	50	8	77

4 在研抗抑郁新药管线分析

4.1 作用于 GABA/ 谷氨酸能神经递质的抗抑郁药

传统抗抑郁药多聚焦单胺靶点，而目前作用于氨基酸神经递质系统（GABA 和谷氨酸）的抗抑郁药是研发管线的热门，共有 18 个在研产品，其中有 6 个在中国进行研发（见表 4）。传统单胺类药物（如 SSRIs）需 2~4 周起效，而 GABA/ 谷氨酸能药物（如氯胺酮）通过调节谷氨酸能突触可塑性在临床应用中可以实现快速（数小时内）抗抑郁，然而，其致幻性和成瘾性风险催生了对其结构优化和剂型创新等策略。例如，具有口服活性的氯胺酮结构类似物 GM1020 通过结构修饰，避免了静脉注射氯胺酮和艾司氯胺酮相关的不良反应，已针对重度抑郁症进行了Ⅱ期临床研究。新型长效注射剂通过剂型创新，可实现单次肌肉注射给药用于产后抑郁，提高用药的依从性和便利性，低口服生物利用度避免了母婴暴露，兼顾疗效与安全性。

另外，值得关注的是，在靶向 $GABA_A$ 的管线中 PRAX 114 已进展到Ⅱ/Ⅲ期临床阶段，但在近期 Aria 研究中，尽管 PRAX-114 显示耐受性良好，但其疗效未能满足患者的需求，在主要终点上未达到统计学意义[14]，提示单纯增强 GABA 能活性可能不足以应对抑郁症的多维度病理，需结合其他通路调节。

表 4 全球在研 GABA/ 谷氨酸能神经递质靶点抗抑郁药

Table 4 Global investigational GABA/glutamatergic neurotransmitter-targeted antidepressants

药物名称	研发公司	给药方式	靶点	全球首次试验开始时间	Ⅰ期临床数量	Ⅱ期临床数量	Ⅲ期临床数量	适应证
apimostinel	Gate Neurosciences	口服/静脉注射	NMDAR	2013 年 5 月	3	3		重度抑郁症
osavampator	Takeda	口服	AMPAR	2015 年 8 月	2	2		重度抑郁症
zelquistinel*	Gate Neurosciences	口服	NMDAR	2016 年 12 月	1	2		重度抑郁症
encukalner	Xenon Pharmaceuticals	口服	$KCNQ_2/KCNQ_3$	2017 年 11 月	1	2		重度抑郁症
PRAX 114	Praxis Precision Medicines	口服	$GABA_A$	2019 年 5 月	1	4	2	重度抑郁症
TS-161	Taisho	口服	GRM_2/GRM_3	2019 年 6 月	1	1		重度抑郁症
BI 1569912*	Boehringer Ingelheim	口服	$NMDAR_{2B}$	2020 年 7 月	5	1		重度抑郁症
HS-10353*	江苏豪森药业	口服	$GABA_A$	2021 年 1 月	6	1		产后抑郁，抑郁症

续表 4

药物名称	研发公司	给药方式	靶点	全球首次试验开始时间	Ⅰ期临床数量	Ⅱ期临床数量	Ⅲ期临床数量	适应证
BRII-296*	腾盛博药	肌肉注射	$GABA_A$	2021 年 4 月	2	1		产后抑郁
XW10508	凯瑞康宁	口服	AMPAR/NMDAR	2021 年 7 月	1	1		重度抑郁症
DSP-3456	Sumitomo Pharma	口服	GRM_2/GRM_3	2022 年 5 月	1			难治性抑郁症
itruvone	VistaGen Therapeutics	鼻吸入	$GABA_A$	2022 年 6 月	2	3		重度抑郁症，产后抑郁，自杀意念
BHV-7000	Biohaven	未披露	$KCNQ_2/KCNQ_3$	2022 年 7 月	1	1		重度抑郁症
NBI-1070770	Neurocrine Biosciences	口服	$NMDAR_{2B}$	2022 年 11 月	1	1		重度抑郁症
GM1020	Gilgamesh Pharmaceuticals	口服	NMDAR	2022 年 12 月	1	1		重度抑郁症
BRII-297	腾盛博药	肌肉注射	$GABA_A$	2023 年 5 月	1			产后抑郁
KH607*	成都康弘药业	口服	$GABA_A$	2023 年 10 月	1			抑郁症
GW201*	北京广为医药	口服	NMDAR	2024 年 4 月	1			抑郁症

数据来源于 ClinicalTrials.gov、药物临床试验登记与信息公示平台、企业官方网站公开信息；数据截至 2024 年 6 月 30 日；*：临床试验开展地区包括中国

NMDAR：*N*-甲基-D-天冬氨酸受体；$GABA_A$：γ-氨基丁酸 A 型；AMPAR：α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体；KCNQ：钾电压门控通道亚家族 Q；GRM：谷氨酸代谢型受体

4.2 作用于单胺神经递质的抗抑郁药

目前，全球单胺神经递质靶点相关在研抗抑郁药共 25 个，其中 32% 在中国开展研发（见表 5）。根据多靶点协同调控策略研发的药物包括 5-HT/NE/DA 三重再摄取抑制剂 DB-104（liafensine）、EB-1020、OPC-64005、JS1-1-01 以及 5-HT/NE 双重再摄取抑制剂 NH-102 等，此类药物通过协同调节不同递质系统，在临床应用中可能覆盖更广泛的症状谱，如情感麻木、快感缺失、认知障碍等。除上述多靶点策略外，致幻剂衍生药物的研究开创了“快速抗抑郁 + 神经重塑”的路径。例如 ELE-101 通过 $5\text{-}HT_{2A}$ 受体部分激动/拮抗的分子设计，在保留裸盖菇素快速抗抑郁活性的同时，显著降低致幻作用。类似地，SPL-026 也是通过修饰二甲氧基色胺的侧链保留了抗抑郁活性的同时，减少了幻觉发生。目前国内外研究者正积极探索分子修饰策略，在保留致幻剂快速抗抑郁效果的同时，降低其致幻副作用[15-16]。

表 5 全球在研单胺神经递质靶点抗抑郁药

Table 5 Global investigational monoamine neurotransmitter-targeted antidepressants

药物名称	研发公司	给药方式	靶点	全球首次试验开始时间	Ⅰ期临床数量	Ⅱ期临床数量	Ⅲ期临床数量	适应证
liafensine*	Bristol Myers Squibb	口服	5-HTT/NET/DAT	2008 年 7 月	3	4		难治性抑郁症，抑郁症
ulotaront*	Sumitomo Pharma	口服	$5\text{-}HT_{1A}/TAAR_1$	2014 年 7 月	1	1	1	重度抑郁症
OPC-64005	Otsuka	口服	5-HTT/NET/DAT	2015 年 5 月	1	1		重度抑郁症
阿姆西汀*	石药集团	口服	5-HTT/NET	2017 年 10 月	5	2		重度抑郁症
PF-4995274	Pfizer	口服	$5\text{-}HT_4$	2018 年 5 月	2			抑郁症，难治性抑郁症
mebufotenin-GH001	GH Research	吸入	$5\text{-}HT_{1A}$	2019 年 3 月	4	3		产后抑郁，难治性抑郁症
噻替佐酮*	东阳光药业	口服	5-HTT	2019 年 7 月	3	1	1	重度抑郁症
GW117*	北京广为医药	口服	$5\text{-}HT_{2C}/MTNR_{1A}/MTNR_{1B}$	2020 年 8 月	2	1		抑郁症
JS1-1-01*	天士力医药	口服	5-HTT/NET/DAT	2021 年 1 月	3	1		抑郁症，重度抑郁症
SPL-026	Small Pharma	肌肉/静脉注射	$5\text{-}HT_{2A}$	2021 年 2 月	3	2		重度抑郁症
麦角酸二乙胺	MindBio Therapeutics	口服	$5\text{-}HT_{2A}$	2021 年 4 月	1	3		重度抑郁症
NH-102*	江苏恩华药业	口服	$5\text{-}HT_{2A}$/DAT	2021 年 8 月	2			抑郁症
BPL-003	Beckley Psytech	鼻吸入	$5\text{-}HT_{1A}$	2021 年 9 月	1	2		难治性抑郁症
ALTO-300	Alto Neuroscience	口服	$5\text{-}HT_{2C}/MTNR_{1A}/MTNR_{1B}$	2021 年 12 月		3		重度抑郁症
OSU-6162	Pfizer	口服	DRD2	2022 年 4 月		1		抑郁症

续表 5

药物名称	研发公司	给药方式	靶点	全球首次试验开始时间	Ⅰ期临床数量	Ⅱ期临床数量	Ⅲ期临床数量	适应证
RE104	Reunion Neuroscience	皮下注射	5-HT_{2A}	2022 年 7 月	1	1		产后抑郁
ELE-101	Eleusis	静脉注射	5-HT_{2A}	2022 年 7 月	1	1		重度抑郁症
EB-1020	Otsuka	口服	5-HTT/NET/DAT	2022 年 9 月		1		重度抑郁症
mebufotenin-GH002	GH Research	静脉注射	5-HT_{1A}	2022 年 12 月	1			抑郁症
GM2505	Gilgamesh Pharmaceuticals	静脉注射	5-HT_{2A}	2022 年 12 月	1	1		重度抑郁症
MSP-1014	Mindset Pharma	口服	5-HT_{2A}	2023 年 3 月		1		重度抑郁症
LV232*	苏州旺山旺水生物医药	口服	5-HT_3/5-HTT	2023 年 1 月	2			抑郁症
ALTO-203	Alto Neuroscience	口服	HRH3	2024 年 3 月		1		重度抑郁症
FKB01MD	Fabre Kramer Pharmaceuticals	口服	5-HT_{1A}/5-HT_{1D}/5-HTT	未披露		1		重度抑郁症
SNG-12	心悦生医	未披露	5-HTT	未披露		1	1	重度抑郁症

数据来源于 ClinicalTrials.gov、药物临床试验登记与信息公示平台、企业官方网站公开信息；数据截至 2024 年 6 月 30 日；*：临床试验开展地区包括中国

5-HTT：5-羟色胺转运体；NET：去甲肾上腺素转运体；DAT：多巴胺转运体；5-HT：5-羟色胺；$TAAR_1$：痕量胺相关受体 1；DRD2：多巴胺受体 D2；MTNR：褪黑激素受体；HRH3：组胺受体 H3

目前处于Ⅲ期临床阶段的单胺神经递质靶点抗抑郁药共有 3 个。Ulotaront 是一款具有 5-HT_{1A} 激动剂活性的痕量胺相关受体 1（trace amine-associated receptor 1，$TAAR_1$）激动剂，目前正在美国进行针对重度抑郁症的辅助性治疗的Ⅱ/Ⅲ期临床研究，其独特的机制可能为患者提供更有效的治疗选择，预计其研究结果将于 2025 年公布。喹替佐酮是国内在研该类药物中进展最快的产品之一，自 2021 年 7 月启动Ⅱ/Ⅲ期临床研究以来，已取得显著进展，其快速的研发速度和潜在的疗效，使其备受关注。

4.3 作用于阿片受体和食欲素受体的抗抑郁药

除单胺类及 GABA/谷氨酸能系统等经典通路外，OR 和 OX 等新型神经递质受体在抑郁症病理生理中的作用正受到日益关注。

OR 可通过异二聚化（heterodimerization）与 5-HT 和 DA 受体在功能上产生相互作用 [17]，负向调节神经递质的释放 [18]。临床前和临床研究表明，OR 系统通过调节社交行为、食欲、快感体验、奖赏机制及焦虑反应等多维度影响抑郁发生 [19]。目前全球作用于 OR 的抗抑郁药管线有 3 个（见表 6），其中短效 kappa 型阿片受体（kappa opioid receptor，KOR）拮抗剂 aticaprant 研究进展最快，已在全球开展针对抑郁症、快感缺失、焦虑障碍等适应证Ⅰ~Ⅲ期临床试验，并于 2023 年初获得中国Ⅲ期临床试验的默示许可，显示出其在精神治疗领域的广泛应用潜力。

OX 是重要的神经肽类递质，除调控与抑郁密切相关的睡眠-觉醒、摄食等生理过程外，还可通过双向调节多个脑区的活动直接影响抑郁状态 [20]。早在 2012 年进行的双重 OX 拮抗剂 filorexant 随机、双盲、对照Ⅱ期临床试验，受试者招募困难，且治疗组和安慰剂组的抑郁量表评分未能达到统计学意义上的差异 [21]。目前在研的 2 个 OX 拮抗剂（见表 6）转向选择性拮抗治疗策略，其中，选择性人类食欲素-2（orexin-2，OX_2）受体拮抗剂 seltorexant 在Ⅲ期临床试验 MDD3001 中，作为抗抑郁药的辅助治疗显示出显著的有效性和安全性，尤其对伴有失眠症状的抑郁症患者疗效显著，有望成为“first-in-class”的选择性 OX_2 受体拮抗剂 [22]。

4.4 其他新靶点抗抑郁药

抑郁症的分子病因学和病理生理学机制复杂，受到遗传和环境等因素相互作用的影响。近年来，不同分子水平的大量研究发现，除了单胺和谷氨酸能神经递质及其传导机制外，抑郁症还与一系列人体和环境因素密切相关，如压力水平、神经系统发育、神经营养因子、表观遗传、免疫系统和炎症、肠道菌群等 [23-24]。这些因素中的许多已成为抗抑郁新药研发的新靶点，为抗抑郁药物的临床研发提供了新方向 [25]。表 7 列举了全球范围内针对这些新靶点的 19 个抗抑郁药的临床研发管线，其中，Xanamem® 和 TS-121 通过降低压力水平来缓解抑郁症状；ALTO-100 通过增强神经营养因子效能促进神经网络重构；BI-1358894 借助神经元离子通道调节改善突触传递；ZZ-2103 通过调节肠道迷走神经信号改善中枢神经功能；MET-2 靶向肠道微生物生态系统重塑等。目前，这些针对新靶点的抗抑郁药

物中 68% 处于Ⅱ期临床试验阶段，显示出良好的临床应用前景。

表 6 全球在研阿片受体和食欲素受体靶点抗抑郁药

Table 6 Global investigational opioid receptor and orexin receptor-targeted antidepressants

药物名称	研发公司	给药方式	靶点	全球首次试验开始时间	Ⅰ期临床数量	Ⅱ期临床数量	Ⅲ期临床数量	适应证
aticaprant*	Janssen Pharmaceutica	口服	KOR	2013 年 9 月	5	3	5	重度抑郁症
seltorexant	Johnson & Johnson	口服	OX_2	2014 年 2 月	22	2	4	重度抑郁症
navacaprant	Neumora Therapeutics	口服	KOR	2018 年 6 月	1	1	4	重度抑郁症
JNJ-61393215	Johnson & Johnson	口服	OX_1	2019 年 9 月	1	1		重度抑郁症
icalcaprant	Cerevel Therapeutics	口服	KOR	2021 年 10 月	2			重度抑郁症

数据来源于 ClinicalTrials.gov、药物临床试验登记与信息公示平台、企业官方网站公开信息；数据截至 2024 年 6 月 30 日；*：临床试验开展地区包括中国

KOR：kappa 型阿片受体；OX：食欲素受体

表 7 全球在研其他靶点抗抑郁药

Table 7 Other targeted antidepressants under development worldwide

药物名称	研发公司	给药方式	靶点	全球首次试验开始时间	Ⅰ期临床数量	Ⅱ期临床数量	Ⅲ期临床数量	适应证
TS-121	Taisho	口服	加压素 V_{1B} 受体	2015 年 5 月	1	3		重度抑郁症
JNJ-54175446	Johnson & Johnson	口服	嘌呤能受体 $P2X_7$	2015 年 6 月	7	1		重度抑郁症
NV-5138	Navitor Pharmaceuticals	口服	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白	2018 年 6 月	4	2		难治性抑郁症，重度抑郁症
MET-2	Nubiyota	口服	肠道微生物群 12	2019 年 5 月	1	1		重度抑郁症
SP-624	Arrivo BioVentures	口服	沉默调节蛋白 6	2020 年 9 月		2		重度抑郁症
依布硒啉	Sound Pharmaceuticals	口服	白三烯 B4 受体	2021 年 4 月	1			难治性抑郁
SDI-118	AbbVie	口服	突触囊泡蛋白 2A	2021 年 9 月	1			抑郁症
TAK-041	Takeda	口服	G 蛋白偶联受体 139	2021 年 11 月	1	1		重度抑郁症
ALTO-100	Alto Neuroscience	口服	脑源性神经营养因子	2021 年 12 月		3		重度抑郁症
ZZ-2103	中泽医药	口服	加压素 V_{1A} 受体	2022 年 3 月	1			抑郁症
LiProSal™	Alzamend Neuro	口服	靶向大脑高效输送锂成分	2022 年 5 月	1	2		重度抑郁症
Xanamem®	Actinogen Medical	口服	11β-羟基甾体脱氢酶	2022 年 11 月		1		重度抑郁症，抑郁症
BH-200	HMNC Brain Health	口服	精氨酸加压素受体 1B	2023 年 5 月		1		重度抑郁症，难治性抑郁症
ZG-001*	致根医药	肌肉注射	促甲状腺素受体	2023 年 12 月	1			重度抑郁症
PT00114	Protagenic Therapeutics	皮下注射	精氨酸加压素	2024 年 4 月	1			抑郁症
ropanicant	Suven Life Sciences	口服	烟碱 $\alpha_4\beta_2$ 型受体	2017 年 5 月	2	1		重度抑郁症
BI-1358894	Boehringer Ingelheim	口服	瞬时受体电位通道	2017 年 7 月	12	2		重度抑郁症
MYMD-1	TNF Pharmaceuticals	口服	肿瘤坏死因子	2019 年 6 月	1	2		抑郁症
ABX-002	Autobahn Therapeutics	口服	甲状腺激素受体	2022 年 10 月	1			重度抑郁症

数据来源于 ClinicalTrials.gov、药物临床试验登记与信息公示平台、企业官方网站公开信息；数据截至 2024 年 6 月 30 日；*：临床试验开展地区包括中国

4.5 氘代抗抑郁药

氘代药物作为一种新兴的药物研发方向，凭借其独特的同位素效应，在抗抑郁药物的开发中展现出广泛的应用潜力。目前，全球范围内有 6 个临床在研的氘代抗抑郁药物，其中有 2 个由中国本土企业在中国进行临床研发（见表 8）。氘代技术通过选择性替换药物分子中的氢原子为氘原子（D），显著提高了药物在体内的代谢稳定性，延长了药物半衰期和生物利用度，进而增强了药物的安全性、耐受性和疗效[26–28]。氘代技术在保留原药药理活性的基础上，通过改变代谢路径选择性降低毒性中间体生成，达成“代谢分流”与“毒性隔离”的双重优化目标，实现“老药新用”的迭代升级，不仅减少了相关的药物不良反应，还极大地提升了患者在治疗过程中的用药体验。

表 8 全球在研氘代抗抑郁药

Table 8 Deuterated antidepressants under development worldwide

药物名称	研发公司	给药方式	全球首次试验开始时间	成分临床研发最高进度
氘代卢美哌隆	Intra-Cellular Therapies	舌下给药	2023 年 3 月	Ⅱ期
氘代裸盖菇素类似物	Cybin	口服	2022 年 8 月	Ⅱ期
氘代依替福辛	GABA Therapeutics	口服	2021 年 6 月	Ⅱ期
氘代伏硫西汀 *	江苏吉贝尔药业	口服	2018 年 12 月	Ⅲ期
氘右美沙芬 *	深圳信立泰药业	口服	2022 年 7 月	Ⅰ期
氘代二甲基色胺	Cybin	肌肉/静脉注射	2022 年 6 月	Ⅰ期

数据来源于 ClinicalTrials.gov、药物临床试验登记与信息公示平台、企业官方网站公开信息；数据截至 2024 年 6 月 30 日；*：临床试验开展地区包括中国

5 结语与展望

综上所述，抗抑郁药物的研发在过去几年中取得了显著进展，单胺类药物、GABA/谷氨酸能药物及其他新靶点药物的不断涌现，为抑郁症患者提供了更多的治疗选择。全球抗抑郁药物市场在创新驱动下保持稳健增长，新型药物上市周期明显缩短、作用靶点呈现多维度突破、治疗机制实现多元化创新。这标志着抗抑郁药研发已突破传统“单胺假说”的理论框架，正式迈入多靶点协同、多模态干预的新时代。相较于传统药物，新型抗抑郁药物在起效速度、适应证覆盖和机制创新等方面取得突破性进展。然而，现有药物体系仍面临临床疗效个体差异显著、远期安全性数据不足等关键挑战，提示需建立更精准的生物标志物评价体系。

未来，随着分子病因学和病理生理学研究的深入，更多具有创新靶点的抗抑郁药物有望进入临床应用。特别是在中国，随着本土企业在创新药物研发方面的积极探索和跨国企业的布局，中国抗抑郁药物市场将迎来更多机遇和挑战，中国药企需加强源头创新（如氘代技术、人工智能辅助药物设计等）并进一步深化临床转化研究。期待未来能有更多高效、安全的抗抑郁药物成功问世，为全球抑郁症患者带来康复的希望。

[参考文献]

[1] Pereira V S, Hiroaki-Sato V A. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine[J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2018, 30(6): 307-322.

[2] Krishnan K R. Revisiting monoamine oxidase inhibitors[J]. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68(Suppl 8): 35-41.

[3] Gillman P K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated[J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 151(6): 737-748.

[4] Pan J X, Xia J J, Deng F L, *et al*. Diagnosis of major depressive disorder based on changes in multiple plasma neurotransmitters: a targeted metabolomics study[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 130.

[5] Iadarola N D, Niciu M J, Richards E M, *et al*. Ketamine and other *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2015, 6(3): 97-114.

[6] Ionescu D F, Fu D J, Qiu X, *et al*. Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: results of a phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II)[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021, 24(1): 22-31.

[7] Fu D J, Ionescu D F, Li X, *et al*. Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients who have active suicidal ideation with intent: double-blind, randomized study (ASPIRE I)[J]. *J Clin Psychiatry*, 2020, 81(3): 19m13191.

[8] Wald J, Henningsson A, Hanze E, *et al*. Allopregnanolone concentrations in breast milk and plasma from healthy volunteers receiving brexanolone injection, with population pharmacokinetic modeling of potential relative infant dose[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2022, 61(9): 1307-1319.

[9] Research and Markets. Antidepressants global market report 2025[EB/OL]. (2025-03-31)[2025-04-08]. https://www.researchandmarkets.com/reports/5734971/antidepressants-global-market-report.

[10] Scientific American. First pill for postpartum depression approved[EB/OL]. (2023-08-07)[2024-08-21]. https://www.scientificamerican.com/article/first-pill-for-postpartum-depression-approved.

[11] Ho Y T, Tsai Y C, Kuo T B J, *et al*. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on depressive symptoms and sleep quality in self-reported insomniacs: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2820.

[12] Keam S J. Dextromethorphan/bupropion: first approval[J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(11): 1229–1238.

[13] Vasiliu O. Efficacy, tolerability, and safety of toludesvenlafaxine for the treatment of major depressive disorder-a narrative review[J]. *Pharmaceuticals* (*Basel*), 2023, 16(3): 411.

[14] Praxis Precision Medicines. Praxis precision medicines reports negative results from PRAX-114 phase 2/3 monotherapy aria study in patients with major depressive disorder[EB/OL]. (2022-06-06)[2024-08-23]. https://investors.praxismedicines.com/news-releases/news-release-details/praxis-precision-medicines-reports-negative-results-prax-114.

[15] De Gregorio D, Aguilar-Valles A, Preller K H, *et al*. Hallucinogens in mental health: preclinical and clinical studies on LSD, psilocybin, MDMA, and ketamine[J]. *J Neurosci*, 2021, 41(5): 891–900.

[16] Goodwin G M, Aaronson S T, Alvarez O, *et al*. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(18): 1637–1648.

[17] Pérez de la Mora M, Borroto-Escuela D O, Crespo-Ramírez M, *et al*. Dysfunctional heteroreceptor complexes as novel targets for the treatment of major depressive and anxiety disorders[J]. *Cells*, 2022, 11(11): 1826.

[18] Reeves K C, Shah N, Muñoz B, *et al*. Opioid receptor-mediated regulation of neurotransmission in the brain[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 919773.

[19] Puryear C B, Brooks J, Tan L, *et al*. Opioid receptor modulation of neural circuits in depression: what can be learned from preclinical data?[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 108: 658–678.

[20] Fagan H, Jones E, Baldwin D S. Orexin receptor antagonists in the treatment of depression: a leading article summarising pre-clinical and clinical studies[J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(1): 1–12.

[21] Connor K M, Ceesay P, Hutzelmann J, *et al*. Phase II proof-of-concept trial of the orexin receptor antagonist filorexant (MK-6096) in patients with major depressive disorder[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017, 20(8): 613–618.

[22] Johnson & Johnson. Johnson & Johnson pivotal study of seltorexant shows statistically significant and clinically meaningful improvement in depressive symptoms and sleep disturbance outcomes[EB/OL]. (2024-05-29) [2025-03-03]. https://www.jnj.com/media-center/press-releases/johnson-johnson-pivotal-study-of-seltorexant-shows-statistically-significant-and-clinically-meaningful-improvement-in-depressive-symptoms-and-sleep-disturbance-outcomes.

[23] Pitsillou E, Bresnehan S M, Kagarakis E A, *et al*. The cell of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(1): 753–770.

[24] Fries G R, Saldana V A, Finnstein J, *et al*. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(1): 284–297.

[25] 于泽芳 , 范理菊 , 尹晓玉 , 等 . 新型速效抗抑郁药的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(5): 595–600.

[26] Howland R H. Deuterated drugs[J]. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, 2015, 53(9): 13–16.

[27] Anon. ACNP 61st annual meeting: poster abstracts P271-P540[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47(Suppl 1): 220–370.

[28] Nguyen L, Scandinaro A L, Matsumoto R R. Deuterated (d6)-dextromethorphan elicits antidepressant-like effects in mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2017, 161: 30–37.



[本期栏目主编] 沈一峰：医学博士，主任医师，硕士生导师。现任上海市精神卫生中心药物临床试验机构办主任。美国临床研究专业协会认证研究医生，中国药学会药物临床评价研究专委会副主任委员。Rutgers New Jersey Medical School 高级访问学者（2015–2016 年）。从事精神心理疾病的临床评估和诊治研究 20 余年。以抑郁症和精神分裂症为代表，研发电子化量表和客观评价工具，探讨患者需求和偏好、不同治疗药物的暴露-效应关系、机制验证研究、药物基因组学特征、常见不良反应和相关因素。担任国家“重大新药创制”科技重大专项：精神药物新药临床评价研究技术平台副组长（2008–2020 年），主持科研项目 7 项，发表文章 80 余篇，H 指数 12。