· 药咖论坛 ·

抗抑郁药物研究进展

许恒位[1,2]，叶亮[2,3]，刘宗亮[1,2*]，田京伟[1,2**]

（1. 烟台大学药学院，山东 烟台 264005；2. 山东绿叶制药有限公司先进药物递释系统全国重点实验室，山东 烟台 264003；3. 滨州医学院公共卫生与管理学院，山东 烟台 256603）

[摘要] 重性抑郁障碍（major depressive disorder，MDD）作为抑郁症最常见且典型的临床表现形式，是全球致残的主要原因之一，给社会与个体带来沉重负担。当前临床常用的抗抑郁药物普遍存在起效慢、应答率低及不良反应多等局限，亟需开发更安全、高效的创新疗法。在这一背景下，抗抑郁药物的研发历程经历了 4 代的演进。第 1 代药物为单胺氧化酶抑制剂（monoamine oxidase inhibitor，MAOI）和三环类抗抑郁药（tricyclic antidepressant，TCA），此类药物虽具开创性，但因严重的不良反应而临床应用受限。为提升安全性，以选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitor，SSRI）、5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂（serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor，SNRI）及去甲肾上腺素与多巴胺再摄取抑制剂（norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor，NDRI）为代表的第 2 代药物应运而生，但仍面临响应不足和性功能障碍等挑战。在此基础上，以基于单胺再摄取抑制与受体调节的多模式抗抑郁药物及 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）为代表的第 3 代药物，在改善快感缺失、认知功能障碍等核心症状和加速起效方面显示出一定优势。近年来，研究突破催生了基于新机制的第 4 代药物。其中，作用于谷氨酸能系统的艾司氯胺酮、AXS-05 与作用于 γ-氨基丁酸能系统的祖拉诺龙展现出快速、良好的抗抑郁效果，有效满足了快速缓解症状、降低自杀风险的迫切临床需求。系统回顾了抗抑郁药物自偶然发现到合理设计，乃至超越单胺假说的迭代发展历程，深入剖析了各代药物的研发背景、作用机制、临床优势与局限，旨在为新型药物的研发提供参考与启示。

[关键词] 抑郁症；单胺能系统；γ-氨基丁酸能系统；谷氨酸能系统；药物迭代

[中图分类号] R971.43 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2025）11-0932-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202506260486

Research Progress in Antidepressant Drugs

XU Hengwei[1,2], YE Liang[2,3], LIU Zongliang[1,2], TIAN Jingwei[1,2]

(1. School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005, China; 2. State Key Laboratory of Advanced Drug Delivery and Release Systems, Shandong Luye Pharmaceutical Co., Ltd., Yantai 264003, China; 3. School of Public Health and Management, Binzhou Medical University, Yantai 256603, China)

[Abstract] Major depressive disorder (MDD), as the most common and typical clinical manifestation of depression, is one of the leading causes of disability worldwide, imposing a significant burden on both society and individuals. Currently, commonly used antidepressants in clinical practice are characterized by limitations such as slow onset of action, low response rates, and numerous adverse effects, underscoring an urgent need for the development of safer and more effective innovative therapies. Against this backdrop, the research and development of antidepressants have undergone four generations of evolution. The first-generation drugs includes monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) and tricyclic antidepressants (TCAs). While these drugs were groundbreaking, their clinical application has been limited due to severe adverse effects. To enhance safety, the second generation of drugs emerged, represented by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), and norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors (NDRIs). However, these drugs still face challenges such as inadequate response and sexual dysfunction. Building on this, the third-generation drugs, characterized by multimodal antidepressants that combine monoamine reuptake inhibition with receptor modulation, as well as serotonin, norepinephrine, and dopamine reuptake inhibitors (SNDRIs), have shown certain advantages in improving core symptoms such as anhedonia and cognitive dysfunction, and accelerating onset of action. In recent years, research breakthroughs have given rise to the fourth-generation drugs based on novel mechanisms. Among these, esketamine and AXS-05, which act on the glutamatergic system, and zuranolone, which targets the GABAergic system, have demonstrated rapid and robust antidepressant effects, effectively addressing the urgent clinical need for rapid symptom relief and reduction of suicide risk. This review systematically traces the iterative development of antidepressant drugs, from serendipitous discovery to rational design and beyond the monoamine hypothesis. It provides an thoroughly analysis of the R&D background, mechanisms of action, clinical advantages, and limitations of each generation of drugs, aiming to provide references and insights for the development of novel drugs.

[Key words] depression; monoamine system; GABAergic system; glutamatergic system; drug iteration

接受日期： 2025-08-12

基金项目： 国家“重大新药创制”科技重大专项（No. 2018ZX09303015）；国家自然科学基金资助项目（No. 81473188）

*** 通信作者：** 刘宗亮，副教授 **研究方向：** 小分子药物设计 **E-mail：** liuzongliang@luye.com

**** 通信作者：** 田京伟，教授 **研究方向：** 分子药理学与药物评价 **E-mail：** tianjingwei@luye.com

全球约有近 10 亿人受精神健康问题的影响，其中抑郁症是导致残疾的主要疾病。作为抑郁症最常见且典型的临床表现形式，重性抑郁障碍（major depressive disorder，MDD）所致疾病负担占全球疾病总负担的 4% 以上，预计到 2030 年将成为全球致残的首要原因 [1]。

MDD 病理机制复杂，当前公认的发病机制是以 5-羟色胺（5-hydroxytryptamine 或 serotonin，5-HT）、去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）和多巴胺（dopamine，DA）缺乏为核心的单胺假说 [2]。一线药物如选择性 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）存在起效慢、有效性不足等缺陷 [3]。艾司氯胺酮（esketamine）和 AXS-05 等新型抗抑郁药物的获批上市，极大地改善了抑郁症治疗的不足，加快了新型抗抑郁药物的研发进程。

本文聚焦抗抑郁药物的研发迭代过程，详细分析每一代抗抑郁药物的研发背景、临床应用局限性，旨在为新型抗抑郁药物的研发提供新的思路。

1 作用于单胺能系统的抗抑郁药物

由于 MDD 的病理机制极为复杂，现有的诊断方法与药物治疗策略仍显不足。当前，单胺假说仍是解释其病理的主流理论之一，该假说认为患者脑内 5-HT、NE 及 DA 等神经递质缺乏是导致抑郁的核心因素 [4]。

基于单胺假说，第 1 代的单胺氧化酶抑制剂（monoamine oxidase inhibitor，MAOI）、三环类抗抑郁药（tricyclic antidepressant，TCA）和第 2 代的 SSRI、SNRI、去甲肾上腺素与多巴胺再摄取抑制剂（norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor，NDRI）的共同机制均是通过提升突触间隙的单胺递质浓度来发挥疗效。第 3 代药物的发展则实现了重要突破：以多模式药物为代表，其策略从单纯的再摄取抑制扩展至对神经元受体的直接调节；与此同时，以 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）为代表的三重再摄取抑制剂，则是在单胺假说基础上为满足更广泛临床需求而进行的深度创新。

1.1 第 1 代抗抑郁药物

1.1.1 单胺氧化酶抑制剂 20 世纪 50 年代，为治疗结核病而研发的异丙烟肼（iproniazid，见图 1）在临床应用中被意外发现具有显著的情绪改善效果。后续研究证实，异丙烟肼是一种 MAOI[5]，其作用机制是通过抑制单胺氧化酶的活性，从而提高突触间隙中 5-HT、NE 及 DA 等神经递质的浓度，达到抗抑郁的目的。

然而，MAOI 的临床应用受到极大限制。一方面，它要求患者严格遵守饮食禁忌，以避免因摄入富含酪胺的食物而诱发高血压 [6]；另一方面，其常见的副作用还包括口干、头晕和体位性低血压等。鉴于这些严重的安全隐患，MAOI 已较少作为抑郁症的一线治疗选择。值得一提的是，近期有研究表明 [7]，MAOI 在治疗双相抑郁障碍时，其疗效和安全性可能优于治疗单相抑郁障碍。

1.1.2 三环类抗抑郁药 20 世纪 50 年代，瑞士精神科医生 Roland Kuhn 在精神分裂症的临床研究中，意外发现化合物 G22355 能够显著改善患者的抑郁症状，该化合物即成为首个上市的 TCA——丙米嗪（imipramine，见图 1）。

TCA 的作用机制缺乏特异性。它们在通过抑制 5-HT 和 NE 再摄取发挥抗抑郁疗效的同时，还会非选择性地阻断胆碱能 M 受体和组胺 H1 受体等多个靶点。这种广泛的受体阻断效应也导致了口干、嗜睡及 QTc 间期延长等诸多不良反应。此外，TCA 的治疗窗窄，一旦过量服用，极易引发严重的心脏毒性。正是由于其显著的副作用和潜在的心脏安全风险，TCA 的临床应用受到严格限制，例如丙米嗪目前多作为 MDD 的二线治疗药物 [8]。

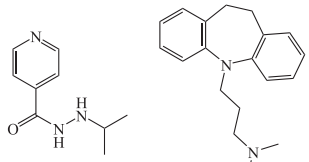


图 1 异丙烟肼和丙米嗪结构

Figure 1 Chemical structures of iproniazid and imipramine

1.2 第 2 代抗抑郁药物

1.2.1 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 TCA 的临床局限性促使科学家们探寻靶点更精准、安全性更高的抗抑郁药物。1969 年，Lapin 等 [9] 提出，5-HT 系统可能在抑郁症状的调控中发挥着关键作用，这一论述为后来的药物研发指明了方向。同年，Carlsson 等 [10] 的研究为该方向提供了重要线索，他们发现抗组胺药苯海拉明（diphenhydramine，见图 2）能够高效且选择性地抑制 5-HT 的再摄取，对 5-HT 转运体（serotonin transporter，SERT）的抑制率高达 64%，而对去甲肾上腺素转运体（norepinephrine

transporter，NET）则无明显作用。苯海拉明对SERT的高选择性为后续氟西汀（fluoxetine，见图2）的发现奠定了结构优化的基础。这些发现确立了选择性抑制5-HT再摄取作为抗抑郁新策略的药理学基石，其核心机制在于通过精准抑制突触前膜的SERT，提高突触间隙的5-HT浓度[11]，从而有效减少脱靶效应所致的副作用。在上述理论的指引下，礼来公司于1970年启动了SSRI的研发计划。经过筛选，化合物LILLY-110140脱颖而出，并被成功开发为首个SSRI类药物——氟西汀。氟西汀于1987年获得美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准上市，正式开启了以SSRI为代表的第2代抗抑郁药时代。此后，辉瑞公司的舍曲林（sertraline，见图2，1991年获批）、帕罗西汀（paroxetine，见图2，1992年获批）、氟伏沙明（fluvoxamine，见图2，1994年获批）以及西酞普兰（citalopram，见图2，1998年获批）也相继获批上市。作为西酞普兰的*S*-对映异构体，艾司西酞普兰（escitalopram）于2002年获批上市。在SSRI中，艾司西酞普兰对SERT的选择性极高，其独特的结合模式，即同时占据SERT的中心结合位点和变构位点，极大地增强了抑制效果，其与SERT的复合物晶体结构已于2016年由*Nature*杂志报道[12]。

SSRI已成为MDD急性期的一线治疗选择[13]。一项由Cipriani等[14]开展的大型Meta分析，系统回顾了包含116 477名成年MDD患者的522项试验，结果证实21种主流抗抑郁药的急性期疗效均优于安慰剂。在该分析中，艾司西酞普兰在所有SSRI中展现出最佳的疗效-安全性平衡特征。需要注意的是，临床用药需考虑个体差异，不同治疗人群的首选药物也有所不同。例如，在儿童及青少年抑郁症的治疗中，多项临床试验和Meta分析的结果均指向氟西汀是18岁以下患者群体中的首选药物[15]。

SSRI的疗效与TCA相当[16]。在安全性方面，SSRI相较于TCA有显著改进，其抗胆碱能效应、心血管风险及强镇静作用均大为减弱。尽管如此，SSRI仍会引起一些与TCA相似的中枢神经系统及胃肠道不良反应。此外，性功能障碍是SSRI一个突出的副作用，据报道其发生率为15%~80%[17]，并已成为导致患者依从性差、提前停药的首要原因之一。

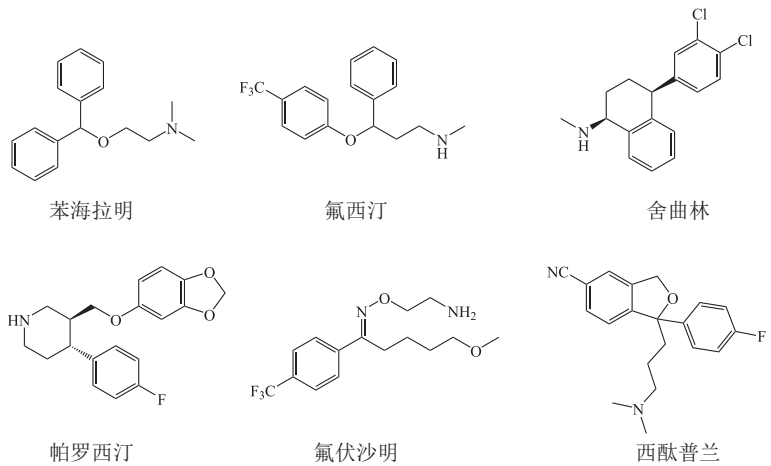


图2 苯海拉明及SSRI类抗抑郁药物的结构

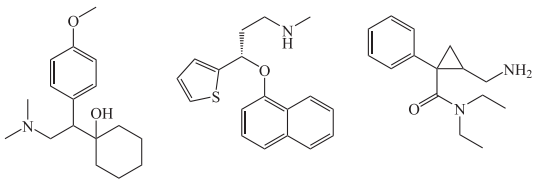
Figure 2 Chemical structures of diphenhydramine and SSRI antidepressants

1.2.2 5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂 尽管SSRI的上市极大地改变了抗抑郁治疗的格局，但其临床疗效的局限性也日益凸显。数据显示，仍有相当比例的患者对SSRI应答不足[18]，近半数患者无法通过单一SSRI治疗达到临床缓解[19]。这种未被满足的治疗需求，直接驱动了SNRI类抗抑郁药物的研发。

SNRI的作用机制是在选择性抑制SERT的基础上，增加了对NET的抑制作用，通过同时提升突触间隙中5-HT和NE这2种神经递质的浓度，以期获得更强的抗抑郁效果。1993年，文拉法辛（venlafaxine，见图3）获FDA批准，成为首个上市的SNRI类药物。此后，度洛西汀（duloxetine，2004年获批，见图3）、米那普仑（milnacipran，2009年获批，见图3）及其左旋异构体左旋米那普仑（levomilnacipran，2013年获批）也相继上市。

目前，SNRI同样被广泛用于MDD的一线治疗。由于不同药物对SERT和NET的抑制效力存在差异，其临床应用也各有侧重。例如，度洛西汀因其作用特点，对伴有明显躯体化症状或共病疼痛的MDD患者可能更具优势[20]。然而，由于SNRI作用于肾上腺素能系统，在高剂量下可导致血压升高等心血管系统不良反应。此外，部分药物还存在特定的安

全风险，如度洛西汀的药品说明书中标明其存在肝毒性风险（发生率 0.5%~3%）[21]。



文拉法辛　　度洛西汀　　米那普仑

图 3 SNRI 类抗抑郁药的结构

Figure 3 Chemical structures of SNRI antidepressants

1.2.3 去甲肾上腺素与多巴胺再摄取抑制剂　尽管 TCA 和 MAOI 是有效的抗抑郁药物，但广泛且严重的副作用导致其无法成为理想的临床治疗选择。这一局限性驱动了研究人员对新型药物的探索，其目标是寻找一种在结构和药理机制上均不同于传统药物且不具备拟交感神经效应、抗胆碱能作用及单胺氧化酶抑制活性的新药。在此背景下，安非他酮（bupropion）应运而生。作为一种 NDRI，安非他酮能够提升突触间隙中 NE 和 DA 的浓度，同时几乎不影响 5-HT 系统。

1985 年，安非他酮获美国 FDA 批准上市，可作为 MDD 急性期的一线治疗药物。由于其独特的 5-HT 系统豁免机制，安非他酮引发性功能障碍的风险极低 [22]。然而，癫痫发作是其一个罕见但严重的不良反应，该风险曾导致其速释剂型一度撤出市场。后经过剂型改良，其缓释和控释制剂的安全性得到显著提升并重获成功。数据显示，缓释制剂（100~300 mg·d^{-1}）的癫痫发作风险仅为 0.1%[23]，低于早期速释剂型（300~450 mg·d^{-1}）的 0.4%。

安非他酮的成功，关键在于其首次将多巴胺系统有效地引入抗抑郁治疗，这不仅为患者提供了新的选择，也为后续三重再摄取抑制剂的研发奠定了重要的理论和实践基础。

1.3 第 3 代抗抑郁药物

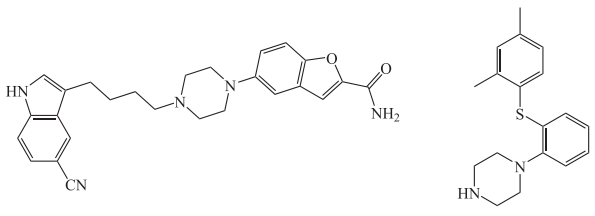
第 1 代和第 2 代抗抑郁药的核心机制，是通过抑制单胺神经递质转运体的活性，提高突触间隙中相应递质的浓度，从而达到抗抑郁效果。然而，这些药物在 MDD 的临床治疗中仍存在显著的局限性，主要体现在两方面：一是起效缓慢 [24]，通常需要 2~4 周才能显效；二是对快感缺失、认知功能障碍等核心残留症状的改善效果不足 [25]。

为应对这些挑战，药物研发的策略开始演进，从单一的再摄取抑制模式，转向了再摄取抑制与受体直接调节相结合的多模式作用机制。

1.3.1 基于单胺再摄取抑制与受体调节的多模式抗抑郁药物　第 3 代抗抑郁药的研发突破了单一的再摄取抑制模式，其代表药物包括 2011 年获美国 FDA 批准上市的维拉佐酮（vilazodone，见图 4）和 2013 年获批的沃替西汀（vortioxetine，见图 4）[26]。

维拉佐酮的作用机制为 5-HT 再摄取抑制与 5-HT$_{1A}$ 受体部分激动相结合，其临床抗抑郁效果与西酞普兰相当 [27]。然而，在一项关键的随机双盲试验（NCT02372799）[28] 中，维拉佐酮组的不良反应发生率（67.4%）显著高于安慰剂组（50%）及氟西汀组（49.5%）。最常见的不良反应为恶心、呕吐等胃肠道症状，这一较高的副作用发生率限制了维拉佐酮的广泛使用，因此该药常作为二线治疗选择。相比之下，沃替西汀是“合理药物设计”理念的典范。为满足快速起效和改善认知功能等临床需求，丹麦灵北制药的科学家们将其结构设计为西酞普兰（SSRI）、丁螺环酮（5-HT$_{1A}$ 受体部分激动剂）和昂丹司琼（5-HT$_3$ 受体拮抗剂）关键药效团的集合体，其详细研发历程于 2010 年发表在《药物化学杂志》（*J Med Chem*）上 [29]。这种设计赋予了沃替西汀独特的多靶点作用机制 [30]：除了抑制 SERT，它还能部分激动 5-HT$_{1A/1B}$ 受体，并拮抗 5-HT$_3$/5-HT$_7$/5-HT$_{1D}$ 受体。

多项临床研究证实了沃替西汀设计的成功。一项 2023 年发表的真实世界 Meta 分析显示 [31]，沃替西汀治疗的预估应答率和缓解率分别高达 66.4% 和 58.0%。沃替西汀最突出的临床优势在于改善认知功能，多项大型研究及 Meta 分析均证实 [32]，该药在这方面的表现优于西酞普兰和阿米替林。此外，沃替西汀的另一大优势是性功能障碍发生率低于多数 SSRI[33]。尽管沃替西汀最常见的不良反应仍为恶心等胃肠道症状，但其独特的临床获益使其成为 MDD 治疗的重要选择。



维拉佐酮　　沃替西汀

图 4 维拉佐酮和沃替西汀的结构

Figure 4 Chemical structures of vilazodone and vortioxetine

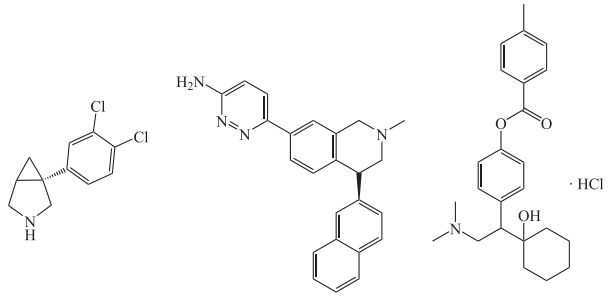
1.3.2 5-羟色胺、去甲肾上腺素与多巴胺再摄取抑制剂　越来越多的证据表明，DA 在改善 MDD 核心症状（如快感缺失和认知障碍）方面扮演着关键角色 [34]。因此，在 SNRI 的药理基础上，通过增加对多巴胺转运体（dopamine transporter，DAT）的抑制活性来实现三重再摄取抑制，被认为是一种极具潜力的临

床治疗新策略。

SNDRI 的研发历程充满了挑战。21 世纪初，作为早期代表的阿米发定（amifetamine，见图 5）因临床疗效不足而终止开发。另一款由 BMS/AMRI 合作研发的利阿芬辛（liafensine，见图 5），其针对 MDD 的临床研究也于 2013 年宣告失败。然而，索元生物在 2017 年获得其权益后，将研究方向转向难治性抑郁，并最终通过精准医疗的思路使该药物“起死回生”。2022 至 2024 年的研究证实，在携带特定全新基因组标志物 4（denovo genomic marker 4，DGM4）的难治性抑郁症（treatment-resistant depression，TRD）患者中，利阿芬辛展现出具有统计学和临床双重意义的显著疗效 [35]。随后该生物标记物被证实为锚蛋白 3（ankyrin-3，ANK3）[36]。

绿叶制药在 SNDRI 领域迈出了重要的一步。其自主研发的盐酸托鲁地文拉法辛（toludesvenlafaxine hydrochloride，见图 5）于 2022 年 11 月获得中国国家药品监督管理局（National Medical Products Administration，NMPA）批准上市。这不仅是中国首个自主研发的 1 类抗抑郁创新药，也是全球首款获批上市的 SNDRI 类药物，填补了现有药物在改善快感缺失等症状方面的空白。该药作用于 DAT 的机制也得到了验证：2024 年，上海交通大学沈一峰教授团队等证实 [37]，该药物能与大鼠及健康受试者脑内的 DAT 结合，并有效提高大鼠脑内 DA 水平。

托鲁地文拉法辛的临床价值已获得充分证实。一项关键的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究（NCT04853407）结果表明，该药物疗效显著、安全性与耐受性良好，且能显著改善快感缺失等核心症状 [38]。2024 年，北京大学孙凤教授团队等发表的一项包含 22 种抗抑郁药的网状 Meta 分析指出，托鲁地文拉法辛在综合疗效上优于其他多种抗抑郁药物，展现出显著优势 [39]。



阿米发定　　利阿芬辛　　盐酸托鲁地文拉法辛

图 5 SNDRI 类抗抑郁药的结构

Figure 5 Chemical structures of SNDRI antidepressants

2 作用于 γ-氨基丁酸能系统的抗抑郁药物

以单胺能系统为靶点的传统抗抑郁药虽已广泛应用，但其固有的局限性日益凸显 [40]：起效缓慢常导致自杀风险升高；应答率偏低使大量患者无法获益；性功能障碍等不良反应严重影响了患者的治疗依从性。因此，临床上迫切需要起效更快、疗效更佳、耐受性更好的新型抗抑郁药物，这驱动着科学家将目光投向全新的作用机制 [41]。

近年来，γ-氨基丁酸（gama-aminobutyric acid，GABA）能系统功能障碍在 MDD 病理中的作用备受关注。大量证据揭示，MDD 患者脑内（尤其是在前额叶皮层等关键区域）存在显著的兴奋 / 抑制（excitation/inhibition，E/I）失衡 [42]，其核心原因之一便是抑制性神经递质 GABA 的水平不足 [43]。对这一机制的深入探索，直接推动了靶向 GABA 能系统的新型药物——$GABA_A$ 受体正向变构调节剂（$GABA_A$ receptor-positive allosteric modulator，$GABA_A$R-PAM）的研发。

$GABA_A$R-PAM 的作用机制独特，它们并非直接激活 $GABA_A$ 受体，而是在变构位点与之结合，增强内源性 GABA 的亲和力与效能。这会促进氯离子通道的开放，使氯离子内流增加，导致神经元细胞膜超极化。最终，通过增强时相性和强直性这 2 种抑制电流，$GABA_A$R-PAM 能够有效降低神经元的过度兴奋性，从而恢复大脑的 E/I 平衡 [44]。

2.1 已获批上市的 $GABA_A$ 受体正向变构调节剂

2019 年，由 Sage Therapeutics 公司研发的 $GABA_A$R-PAM——布瑞诺龙（brexanolone，见图 6）获美国 FDA 批准，作为首创药物用于治疗产后抑郁症（postpartum depression，PPD）。然而，布瑞诺龙的给药方式极为不便，需要长达 60 h 的静脉滴注。更重要的是，其在用药期间存在过度镇静或意识丧失的风险 [45]，因此必须在严格的“风险评估与缓解策略”（risk evaluation and mitigation strategy，REMS）监控下使用，这些因素极大地限制了该药的临床可及性。

为克服上述局限，Sage Therapeutics 与 Biogen 公司合作开发了同类口服药物——祖拉诺龙（zuranolone，见图 6），该药于 2023 年成功获批用于治疗 PPD。临床研究证实，祖拉诺龙疗效显著，可在用药第 3 天就快速起效，且整体耐受性良好 [46]。尽管如此，美国 FDA 仍对其添加了黑框警告，提示该药物可能损害患者的驾驶能力 [47]。然而，祖拉诺龙在更广泛的适应证 MDD 上遭遇了挫折。尽管早期研究显示出一定疗效 [48]，但 FDA 审查后认为，现有数据尚不足以充分证明该药在 MDD 治疗中的

有效性。最终，FDA 通过发布完整回复函（complete response letter，CRL）拒绝了祖拉诺龙用于该适应证的上市申请，并要求申办方补充额外的临床研究数据以支持其获批 [49]。

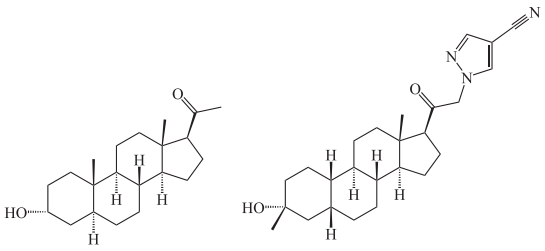


图 6 $GABA_A$ 受体正向变构调节剂的结构

Figure 6 Chemical structures of $GABA_A$ receptor-positive allosteric modulators

2.2 $GABA_A$ 受体正向变构调节剂临床在研管线

根据相关数据库检索结果，截至 2025 年 6 月，全球抗抑郁症药物领域的 $GABA_AR$-PAM 共有 8 个主要临床在研项目。其中，国外项目包括 PRAX-114（Ⅱ/Ⅲ期临床）、加奈索酮（ganaxolone，Ⅱ期临床）以及 LYT-300（Ⅱ期临床）。

国内方面，则有 LY03021、NRT023、KH-607 等多个项目处于Ⅰ期临床，而 HS-10353 和 BRII-296 已进入Ⅱ期临床。在这些本土创新药中，LY03021 的设计尤为引人瞩目。它在调节 $GABA_AR$ 的基础上，创新性地引入了对 NET 和 DAT 的抑制活性，形成了独特的三靶点作用机制。由于目前全球范围内尚未有相同机制的公开在研产品，LY03021 具有成为同类首创药物的巨大潜力。

临床前研究数据进一步揭示了 LY03021 的治疗优势。药效学研究显示，单次给药 24 h 后即可显著改善抑郁模型动物的症状，且连续给药的药效可稳定维持 3 周，展现出快速起效与长效维持相结合的治疗潜力。同时，LY03021 具有良好的安全性，其引发意识丧失毒性的剂量为有效剂量的 50 倍，预示着该药在未来临床应用中可能有更好的耐受性，从而更好地满足患者需求。

3 作用于谷氨酸能系统的抗抑郁药物

谷氨酸是中枢神经系统主要的兴奋性神经递质，其功能失调与 TRD 的病理机制密切相关 [50]。谷氨酸能系统内的关键药物靶点包括 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体（*N*-methyl-*D*-aspartate receptor，NMDAR）、*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）及代谢型谷氨酸受体（metabotropic glutamate receptor，mGluR）。其中，NMDAR 的功能障碍被认为是抑郁症的关键病理环节之一 [51]。NMDAR 的过度激活会导致钙离子大量涌入神经元，引发细胞内钙超载，并最终触发兴奋性毒性级联反应，造成神经元损伤和功能异常。

3.1 已上市的 NMDAR 拮抗剂

氯胺酮（ketamine）作为一种 NMDAR 拮抗剂，早期被广泛用于镇痛与麻醉。基于其快速抗抑郁的潜力，其 *S*-对映异构体艾司氯胺酮的鼻喷剂于 2019 年获美国 FDA 批准上市，用于治疗 TRD 及伴有急性自杀意念或行为的 MDD。艾司氯胺酮的核心优势在于其数小时内即可起效的快速抗抑郁作用，且长期使用数据表明其具有良好的安全性和耐受性 [52]。

另一款靶向 NMDAR 的创新药物是 Axsome Therapeutics 公司研发的复方制剂 AXS-05，该药于 2022 年获美国 FDA 批准用于治疗成人 MDD。AXS-05 由 2 种成分组成：右美沙芬（dextromethorphan），一种兼具 NMDAR 拮抗和 σ_1 受体（σ_1 receptor，σ1R）激动活性的传统止咳药；安非他酮（bupropion），一种 NDRI 类抗抑郁药，同时也是右美沙芬主要代谢酶 CYP2D6 的强抑制剂。二者联用，可通过抑制代谢来显著提高右美沙芬的生物利用度，从而增强其在中枢神经系统的药理作用 [53]。临床数据显示，AXS-05 能在一周左右快速改善抑郁症状，并表现出良好的安全性和耐受性 [54]。

AXS-05 的成功上市，不仅再次印证了调节谷氨酸能系统是治疗抑郁症的有效策略，其独特的双重作用机制也提示，激动 σ_1R 可能在抗抑郁治疗中具有重要潜力。

3.2 作用于谷氨酸能系统的其他抗抑郁药物

根据相关数据库检索结果，作用于谷氨酸能系统的其他抗抑郁药物处于临床研究阶段或已终止研发。例如，NMDAR 激动剂 NRX-1074[55] 目前处于Ⅱ期临床试验（NCT06400121），而 AZD-2066 的Ⅱ期临床研究则已终止。此外，雷帕霉素机械靶标复合物 1（mechanistic target of rapamycin complex 1，mTORC1）激动剂（如 NV-5138）也展现出抗抑郁作用。

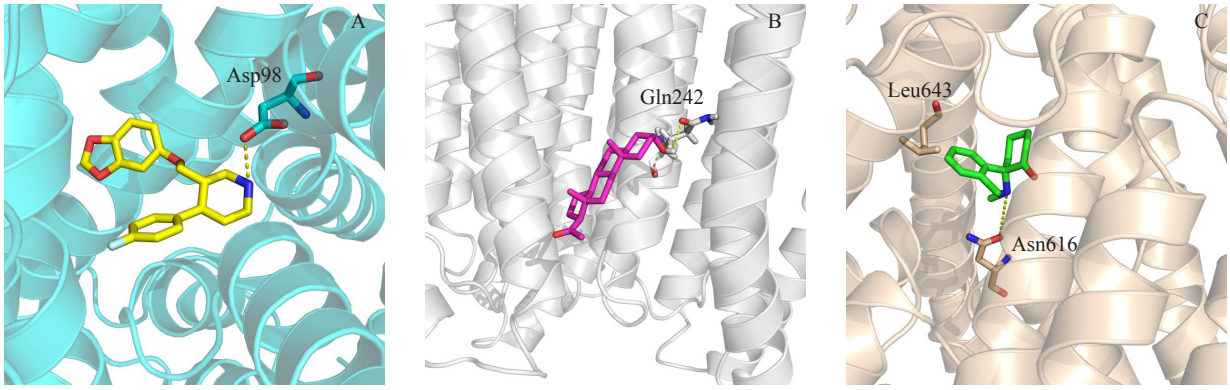
4 靶点作用模式分析

目前，MDD 的一线治疗药物主要为选择性 SSRI 和 SNRI。这类分子具有共同的关键药效团特征，即一个可质子化的胺基和一个疏水性芳环结构。以 SSRI 药物帕罗西汀为例（见图 7A），其与靶点人 SERT（human SERT，hSERT）的关键结合模式为：哌啶环上的仲胺质子化后，与 Asp98 形成离子相互

作用，从而锚定在蛋白的中心口袋位置。

基于帕罗西汀-hSERT 晶体复合物 [protein data bank（PDB） ID：5I6X] 的结构模板，通过分子对接技术进行多构象结合模式分析。结果表明，SNRI 和 SNDRI 类药物与 hSERT 的 Asp98 的作用模式与帕罗西汀一致。人 NET（human NET，hNET）和人 DAT（human DAT，hDAT） 与 hSERT 具有高度同源性，其对应的关键氨基酸分别为 Asp75 和 Asp79。这两者均可与药物分子中的可质子化胺基形成离子相互作用。

$GABA_AR$-PAM 布瑞诺龙的作用位点位于 $GABA_AR$ 的 α 和 β 亚基界面 [56]。其 3 位羟基与 Gln342 形成关键氢键（见图 7B）。艾司氯胺酮与 NMDAR 的结合主要通过其胺基与 Asn616 形成氢键，此外其芳环结构与 Leu643 形成疏水作用 [57]（见图 7C）。



黄色：帕罗西汀
PDB ID：5I6X

玫红色：布瑞诺龙
PDB ID：8SI9

绿色：艾司氯胺酮
PDB ID：7EU8

A：帕罗西汀与 hSERT 的作用模式；B：布瑞诺龙与 $GABA_AR$ 的作用模式；C：艾司氯胺酮与 NMDAR 的作用模式

图 7 抗抑郁药物与相关靶点蛋白的共晶结构

Figure 7 Cocrystal structures of antidepressants with related target proteins

5 结语与展望

当前，抗抑郁药物的研发正处于一个积极变革期。现有治疗方法存在起效慢、有效性不足等问题，尚无法完全满足临床需求；而新兴药物如艾司氯胺酮则存在致幻、意识分离及滥用等风险。未来发展趋势将聚焦于快速起效、全面改善快感缺失等核心症状，并持续提升药物的安全性和耐受性。

靶向 GABA 能系统和谷氨酸能系统的新兴药物的共同特点是快速起效。其目标已不再是简单地补充脑内神经递质，而是从传统的“神经化学”模型转向“神经环路和神经可塑性”模型，以期从根本上修复和重塑大脑环路。

以赛洛西宾（psilocybin）为代表的致幻剂类药物，已被美国 FDA 授予治疗 TRD 的“突破性疗法”资格。2025 年 6 月 23 日，Compass Pathways 公司最新报道显示，赛洛西宾治疗 TRD 的首个Ⅲ期临床试验已成功达到主要终点。其另一项大型Ⅲ期临床试验结果预计于 2026 年下半年公布。首个Ⅲ期临床试验的成功，不仅标志着 TRD 治疗取得新突破，也意味着致幻剂类药物的临床开发迈入新阶段。

结合成熟靶点与创新靶点的多靶点疗法，在临床前及临床试验中均展现出治疗抑郁症的巨大潜力。例如，绿叶制药聚焦于脑神经环路的多靶点调节，其自主研发的靶向 NET、DAT 和 $GABA_AR$ 的抗抑郁药物 LY03021，目前正处于Ⅰ期临床研究阶段。作为国内外首款具有同类首创（First-in-Class，FIC）潜质的 1 类创新药，LY03021 通过协同调控上述 3 个靶点在抑郁症病理过程中的作用，有望快速发挥抗抑郁效应。此外，AXS-05 的获批上市，充分彰显了靶向 NMDAR、σ_1R、NET 和 DAT 多靶点疗法的治疗优势。多靶点疗法正在开启抗抑郁治疗的新时代，加速探索成熟靶点与创新靶点相结合的多靶点疗法，有望对未来抑郁症治疗产生深远影响。

当前，抗抑郁药物临床试验面临诸多挑战，其中安慰剂效应作为方法学难题尤为突出。起效时间慢、TRD 患者对安慰剂的反应差异等挑战相互交织，形成了抗抑郁药物研究领域发展的一大障碍，并显著增加了临床试验失败的风险。同时，鉴于 MDD 和 TRD 的高度异质性，未来亟需寻找可靠的生物标志物，以促进患者分层和治疗反应预测，最终实现精准治疗。相信随着科技与医疗手段的快速创新发展，新型抗抑郁药物将不断涌现，助力患者实现快速、持久的康复。

[参考文献]

[1] UNDP HIV and Health Group. Mental health conditions and tobacco use[EB/OL]. [2025-06-30]. https://www.undp.org/sites/g/files/zskgke326/files/2025-03/undp-rbap-issue-brief-on-mental-health-and-tobacco-use.pdf.

[2] Cui L, Li S, Wang S, *et al*. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9: 30.

[3] Wang S, Tang S, Huang J, *et al*. Rapid-acting antidepressants targeting modulation of the glutamatergic system: clinical and preclinical evidence and mechanisms[J]. *Gen Psych*, 2022, 35(6): e100922.

[4] Pastis I, Santos M G, Paruchuri A. Exploring the role of inflammation in major depressive disorder: beyond the monoamine hypothesis[J]. *Front Behav Neurosci*, 2024, 17: 1282242.

[5] Hirschfeld R M. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression[J]. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61(Suppl 6): 4–6.

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

[7] Kim T T, Amsterdam J D. Effectiveness and safety of monoamine oxidase inhibitor treatment for bipolar depression versus unipolar depression: an exploratory case cohort study[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2023, 147(2): 198–204.

[8] StatPearls. Tricyclic antidepressants[EB/OL] (2023-08-17)[2025-06-30]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK557791/.

[9] Lapin I P, Oxenkrug G F. Intensification of the central serotoninergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect[J]. *Lancet*, 1969, 293(7586): 132–136.

[10] Carlsson A, Lindqvist M. Central and peripheral monoaminergic membrane-pump blockade by some addictive analgesics and antihistamines[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1969, 21(7): 460–464.

[11] Singer N K, González L, Monari A. Molecular photoswitches regulating the activity of the human serotonin transporter[J]. *J Phys Chem Lett*, 2023, 14(46): 10333–10339.

[12] Coleman J A, Green E M, Gouaux E. X-ray structures and mechanism of the human serotonin transporter[J]. *Nature*, 2016, 532(7599): 334–339.

[13] 李凌江, 马辛. 中国抑郁障碍防治指南 [M]. 北京 : 中华医学电子音像出版社, 2015: 56–59.

[14] Cipriani A, Furukawa T A, 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.

[15] Janas-Kozik M H, Słopień A, Remberk B, *et al*. The place of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of depressive disorders in children and adolescents. Recommendations of the Main Board of the Polish Psychiatric Association. Part 1- Clinical efficacy and areas of application[J]. *Psychiatr Pol*, 2023, 57(5): 899–916.

[16] Frank D, Gruenbaum B F, Zlotnik A, *et al*. Pathophysiology and current drug treatments for post-stroke depression: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15114.

[17] Lalegani E, Eissazade N, Shalbafan M, *et al*. Safety and efficacy of drug holidays for women with sexual dysfunction induced by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) other than fluoxetine: an open-label randomized clinical trial[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(10): 1397.

[18] Oliveira-Maia A J, Bobrowska A, Constant E, *et al*. Treatment-resistant depression in real-world clinical practice: a systematic literature review of data from 2012 to 2022[J]. *Adv Ther*, 2024, 41(1): 34–64.

[19] Cleare A J, Kerr-Gaffney J, Goldsmith K, *et al*. Clinical and cost-effectiveness of lithium versus quetiapine augmentation for treatment-resistant depression: a pragmatic, open-label, parallel-group, randomised controlled superiority trial in the UK[J]. *Lancet Psychiatry*, 2025, 12(4): 276–288.

[20] Alvarez-Mon M A, García-Montero C, Fraile-Martinez O, *et al*. Current opinions about the use of duloxetine: results from a survey aimed at psychiatrists[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(2): 333.

[21] Kovich H, Kim W, Quaste A M. Pharmacologic treatment of depression[J]. *Am Fam Physician*, 2023, 107(2): 173–181.

[22] Patel K, Allen S, Haque M N, *et al*. Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant[J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2016, 6(2): 99–144.

[23] Dhillon S, Yang L P H, Curran M P. Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder[J]. *Drugs*, 2008, 68(5): 653–689.

[24] Yao H, Wang X, Chi J, *et al*. Exploring novel antidepressants targeting G protein-coupled receptors and key membrane receptors based on molecular structures[J]. *Molecules*, 2024, 29(5): 964.

[25] Ahern E, White J, Slattery E. Change in cognitive function over the course of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neuropsychol Rev*, 2025, 35(1): 1–34.

[26] Deardorff W J, Grossberg G T. A review of the clinical efficacy, safety and tolerability of the antidepressants vilazodone, levomilnacipran and vortioxetine[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(17): 2525–2542.

[27] Chauhan M, Parry R, Bobo W V. Vilazodone for major depression in adults: pharmacological profile and an updated review for clinical practice[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18: 1175–1193.

[28] Findling R L, McCusker E, Strawn J R. A randomized, double-blind,

placebo-controlled trial of vilazodone in children and adolescents with major depressive disorder with twenty-six-week open-label follow-up[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2020, 30(6): 355−365.

[29] Bang-Andersen B, Ruhland T, Jørgensen M, *et al*. Discovery of 1-[2-(2, 4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl] piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(9): 3206−3221.

[30] Daneshmend A, Gould A, Hudson S, *et al*. Analytically confirmed intentional overdose of the antidepressant vortioxetine[J]. *J Med Toxicol*, 2024, 20(4): 422−426.

[31] Li Z, Liu S, Wu Q, *et al*. Effectiveness and safety of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in the real world: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2023, 26(6): 373−384.

[32] Baune B T, Brignone M, Larsen K G. A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the digit symbol substitution test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2018, 21(2): 97−107.

[33] Adamo D, Calabria E, Coppola N, *et al*. Vortioxetine as a new frontier in the treatment of chronic neuropathic pain: a review and update[J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2021, 11: 20451253211034320.

[34] Zhu H, Wang W, Sha C, *et al*. Pharmacological characterization of toludesvenlafaxine as a triple reuptake inhibitor[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 741794.

[35] Spear M, Wang G, Aguado M, *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial using the novel predictive genetic biomarker DGM4 for liafensine in treatment-resistant depression[PP/OL]. Research Square(2024-12-13)[2025-05-21]. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5569323/v1.

[36] Luo W, Wang G, Whitaker W J, *et al*. Discovery of a novel pharmacogenomic biomarker on *ANK3*gene for liafensine, a triple reuptake inhibitor for treatment-resistant depression[PP/OL]. Research Square(2025-06-02)[2025-07-12]. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-6736436/v1.

[37] Huang Z, Wu J, Guan Y, *et al*. PET/CT study of dopamine transporter (DAT) binding with the triple reuptake inhibitor toludesvenlafaxine in rats and humans[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(9): 2638−2648.

[38] Mi W, Di X, Wang Y, *et al*. A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial to verify the efficacy and safety of ansofaxine (LY03005) for major depressive disorder[J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13: 163.

[39] Zhou S, Li P, Lyu X, *et al*. Efficacy and dose–response relationships of antidepressants in the acute treatment of major depressive disorders: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Chin Med J*, 2025, 138(12): 1433−1438.

[40] Zelek-Molik A, Litwa E. Trends in research on novel antidepressant treatments[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1544795.

[41] Lucido M J, Dunlop B W. Emerging medications for treatment-resistant depression: a review with perspective on mechanisms and challenges[J]. *Brain Sci*, 2025, 15(2): 161.

[42] Fogaça M V, Duman R S. Cortical GABAergic dysfunction in stress and depression: new insights for therapeutic interventions[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 87.

[43] Oh H, Newton D, Lewis D, *et al*. Lower levels of GABAergic function markers in corticotropin-releasing hormone-expressing neurons in the sgACC of human subjects with depression[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 827972.

[44] Luscher B, Maguire J L, Rudolph U, *et al*. $GABA_A$ receptors as targets for treating affective and cognitive symptoms of depression[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(9): 586−600.

[45] Garafola S, Shiferaw E, Dev V. Safety of brexanolone in adults with postpartum depression: postmarketing surveillance data[J]. *Drugs Real World Outcomes*, 2023, 10(3): 351−356.

[46] Singhal M, Modi N, Bansal L, *et al*. The emerging role of neurosteroids: novel drugs brexanalone, sepranolone, zuranolone, and ganaxolone in mood and neurological disorders[J]. *Cureus*, 2024, 16(7): e65866.

[47] Haris M, Mukhtar S, Mohiuddin M, *et al*. FDA-approved zuranolone: first oral treatment for postpartum depression, ushering in a new era of hope; a narrative review[J]. *Health Sci Rep*, 2025, 8(3): e70513.

[48] Raja A, Ahmed S, Basit Ali Siddiqui M, *et al*. Evaluating the safety and efficacy of zuranolone in the management of major depressive disorder and postpartum depression, with or without concurrent insomnia: a rigorous systematic review and meta-analysis[J]. *Front Psychiatry*, 2024, 15: 1425295.

[49] Businesswire. FDA approves ZURZUVAE™ (zuranolone), the first and only oral treatment approved for women with postpartum depression, and issues a complete response letter for major depressive disorder[EB/OL]. (2023-08-04)[2025-06-30]. https://businesswire.com/news/home/20230804482500/en/FDA-Approves-ZURZUVAE-zuranolone-the-First-and-Only-Oral-Treatment-Approved-for-Women-with-Postpartum-Depression-and-Issues-a-Complete-Response-Letter-for-Major-Depressive-Disorder.

[50] Kim J, Kim T E, Lee S H, *et al*. The role of glutamate underlying treatment-resistant depression[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2023, 21(3): 429−446.

[51] Chen M, Jin J, Bi H, *et al*. Advances in the study of NMDA receptors

in depression pathogenesis and the antidepressant efficacy of their antagonists[J]. *Asian J Psychiatr*, 2025, 108: 104502.

[52] Song H, Luo Y, Fang L. Esketamine nasal spray: rapid relief for TRD and suicide prevention: mechanisms and pharmacodynamics[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2024, 20: 2059-2071.

[53] Tabuteau H, Jones A, Anderson A, *et al*. Effect of AXS-05 (dextromethorphan-bupropion) in major depressive disorder: a randomized double-blind controlled trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2022, 179(7): 490-499.

[54] Akbar D, Rhee T G, Ceban F, *et al*. Dextromethorphan-bupropion for the treatment of depression: a systematic review of efficacy and safety in clinical trials[J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(10): 867-881.

[55] Park M, Niciu M J, Zarate C A. Novel glutamatergic treatments for severe mood disorders[J]. *Curr Behav Neurosci Rep*, 2015, 2(4): 198-208.

[56] Legesse D H, Fan C, Teng J, *et al*. Structural insights into opposing actions of neurosteroids on $GABA_A$ receptors[J]. *Nat Commun*, 2023, 14: 5091.

[57] Zhang Y, Ye F, Zhang T, *et al*. Structural basis of ketamine action on human NMDA receptors[J]. *Nature*, 2021, 596(7871): 301-305.



[专家介绍] 刘宗亮：烟台大学药学院副院长、副教授，硕士研究生导师，博士。主要从事新型抗阿尔茨海默病药物和抗肿瘤药物的设计、合成和构效关系等方面的工作，在计算机辅助药物设计以及运用组合化学方法构建化合物库方面有较深入研究；除在大学从事基础科研工作经历外还有近 10 年的企业新药研发和药物工艺路线开发经验。主持国家自然科学基金青年项目 1 项、发表高水平 SCI 论文 30 多篇，申请发明专利 5 项，授权发明专利 2 项，作为药化负责人参与的新药项目有多项已进入临床试验。



[专家介绍] 田京伟：烟台大学药学院教授，博士研究生导师，博士。担任烟台大学药学院院长、“分子药理和药物评价”教育部重点实验室主任、绿叶制药创新研究院常务副院长等职务，山东省泰山产业领军人才。主持 8 项 1 类新药、4 项 505 (b)(2) 类别新药的发现、筛选、评价和研制。其中抗抑郁药物托鲁地文拉法辛（若欣林®）于 2022 年获批上市，成为我国第一个（目前唯一）抗抑郁化药 1 类新药；另有 1 项进入Ⅲ期临床、2 项进入Ⅱ/Ⅲ期临床、2 项进入Ⅰ期临床。主持筛选评价推出的抗精神分裂症创新药注射用利培酮长效微球（瑞可妥®，Rykindo®）和棕榈酸帕利哌酮长效微晶（美比瑞®，Erzofri®）在中国和美国均获批上市。获得 2023 年度“第三届药物创新济世奖”之“年度药物创新成就奖”和“年度十大药物创新研究团队”奖励。主持国家科技重大专项、国家自然科学基金等国家级课题 5 项，山东省重大科技创新工程 1 项、重大基础研究项目 1 项。在药物设计、药物评价研究领域发表 SCI 收录论文 150 篇，总被引用 3 800 次，作为第一发明人获发明专利授权 9 项。

（责任编辑：杨臻峥）