· 药咖论坛 ·

# 靶向下丘脑-垂体-肾上腺轴的抗抑郁药物研究进展

黄钰婧，王茹 *，徐云根 **

（中国药科大学药学院，江苏 南京 211198）

[摘要] 抑郁症是一种与应激密切相关的精神疾病，具有高患病率和高致残率的特征。大量研究表明，下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal axis，HPA 轴）紊乱与抑郁症的发病密切相关。近年来，研究者针对 HPA 轴的不同组成部分开发了多种药物，包括糖皮质激素受体拮抗剂、促肾上腺皮质激素释放激素受体 1 拮抗剂及 FK506 结合蛋白 51 抑制剂。综述了可靶向 HPA 轴的抗抑郁药物的研究进展，旨在为抗抑郁药物的进一步开发提供思路与参考。

[关键词] 抑郁症；下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴；抗抑郁药物

[中图分类号] R971.43 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）11-0942-06

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202506120390

# Research Progress on Antidepressants Targeting the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis

HUANG Yujing, WANG Ru, XU Yungen

*(School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)*

[Abstract] Depression is a mental illness closely associated with stress, characterized by high prevalence and disability rates. Many studies have indicated that dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is closely related to the pathogenesis of depression. In recent years, researchers have developed various drugs targeting different components of the HPA axis, including glucocorticoid receptor antagonists, corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonists, and FK506-binding protein 51 inhibitors. This review summarizes the research progress on antidepressants that can target the HPA axis, aiming to provide insights and references for further development of antidepressant drugs.

[Key words] depression; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; antidepressant

抑郁症作为一类复杂的精神障碍疾病，具有高度的异质性、多因素致病特性，同时伴随显著的疾病负担，表现为高患病率、高致残率及高死亡率。其中，重性抑郁障碍（major depressive disorder，MDD）已成为全球疾病负担的主要因素之一。MDD 的核心症状表现为情绪低落、兴趣缺失、愉悦感丧失、认知迟滞、行为活动减少、情绪调节功能损害、睡眠-觉醒周期紊乱、食欲改变及社交退缩等，病情严重者甚至产生自杀行为 [1]。该病不仅严重困扰患者的正常工作和生活，还给家庭和社会带来沉重的经济负担。流行病学数据显示，全球抑郁症患者已突破 3.5 亿 [2]，每年因抑郁症自杀的患者其数量高达 80 万，且近 10 年发病率以 18% 的增速攀升 [2]。在我国，成人抑郁障碍的终生患病率为 6.8%，其中 MDD 占比 3.4%，患者规模约 9 500 万 [3]。据预测，至 2030 年抑郁症或将跃居全球疾病负担首位 [1]。MDD 的病理机制错综复杂，尽管具体病因尚未被完全阐明，但近年来神经-内分泌-免疫网络的失衡机制日益受到关注。大量研究证据表明，下丘脑-垂体-肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal axis，HPA 轴）的功能紊乱在 MDD 的发病过程中扮演着关键角色。临床检测发现，MDD 患者普遍存在皮质醇（cortisol，COR）水平升高、地塞米松抑制试验异常以及糖皮质激素受体功能下调等 HPA 轴过度激活的特征性表现。本文将系统阐述 HPA 轴与抑郁症的关系，并综述靶向 HPA 轴的新型抗抑郁药物的研究进展。

接受日期：2025-08-30

* 通信作者：王茹，博士

研究方向：靶向和免疫治疗药物的设计合成与成药性优化

E-mail：ruehlyn8866@163.com

** 通信作者：徐云根，教授

研究方向：靶向和免疫治疗药物的设计合成与成药性优化

E-mail：xyg@cpu.edu.cn

## 1 下丘脑-垂体-肾上腺轴

HPA 轴作为神经内分泌系统的核心应激调控系统，由下丘脑、垂体前叶和肾上腺 3 个部分构成，在维持机体内稳态中发挥着关键作用。当机体遭遇应激刺激时，HPA 轴经有序的级联反应被激活（见图 1）：下丘脑分泌的促肾上腺皮质激素释放激素（corticotropin releasing hormone，CRH）作用于垂体前叶，促使其释放促肾上腺皮质激素

（adrenocorticotropic hormone，ACTH），后者进一步刺激肾上腺皮质合成并分泌终末效应物质 COR。COR 作为终末效应分子，通过激活交感-肾上腺髓质系统引发全身性应激反应，包括能量代谢重分配、免疫反应调节等生理过程。在应激源消除后，HPA 轴的激活状态通过精细的负反馈机制及时终止。该负反馈环路由海马区介导：COR 与海马体神经元结合，形成复合物后抑制下丘脑 CRH 神经元的活动，同时下调垂体 ACTH 的分泌，从而恢复系统稳态。

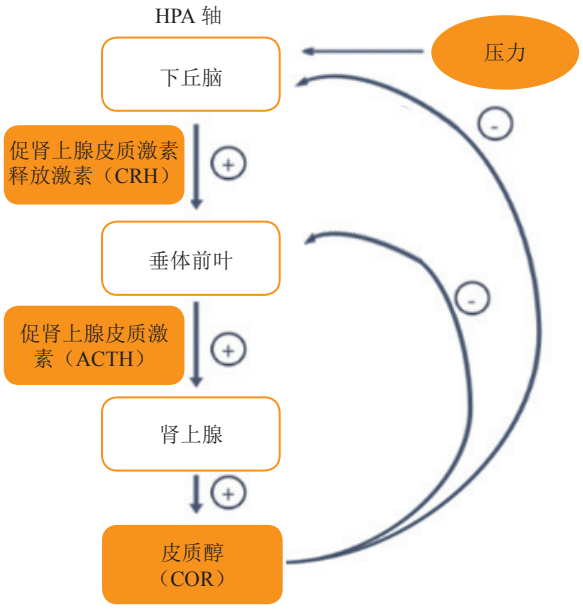



**图 1 下丘脑-垂体-肾上腺轴示意图**

**Figure 1 Schematic diagram of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis**

## 2 下丘脑-垂体-肾上腺轴紊乱与抑郁症

长期应激或病理状态下，糖皮质激素受体（glucocorticoid receptor，GR）蛋白表达水平发生下调，显著削弱了负反馈效能，导致 HPA 轴处于持续过度激活状态。研究表明，HPA 轴的过度激活及负反馈调节功能受损，已构成抑郁症（尤其是 MDD）的核心病理机制之一[4]。临床证据显示，约 40%～60% 的 MDD 患者存在 HPA 轴功能异常[5]，其典型表现包括以下几点。

1）COR 昼夜节律紊乱：生理状态下，COR 分泌呈现昼夜节律性波动，峰值出现在清晨（约 6—8 时），夜间降至最低；而 MDD 患者常出现 COR 分泌相位偏移，表现为傍晚 COR 水平异常升高，昼夜节律振幅减小[6]。这种节律紊乱不仅反映 HPA 轴调节功能失调，还与睡眠-觉醒周期破坏、情绪症状波动密切相关。

2）HPA 轴负反馈敏感性下降：地塞米松抑制试验是评估 HPA 轴负反馈功能的典型标准。MDD 患者对该试验的反应率显著低于健康人群，表现为服药后次日晨间 COR 抑制率不高[7]。这种负反馈抵抗现象与 GR 功能异常直接相关。

3）ACTH-COR 反应增强：外源性 ACTH 刺激试验中，MDD 患者肾上腺皮质对 ACTH 的敏感性增高，导致 COR 分泌峰值显著高于健康人群[8]。该现象提示肾上腺皮质细胞对 ACTH 信号的放大效应，可能源于长期HPA轴激活导致的肾上腺受体敏感性上调。

4）促肾上腺皮质激素释放因子（corticotropin releasing factor，CRF）分泌异常：CRF 是 HPA 轴启动的关键驱动分子，研究发现，MDD 患者下丘脑室旁核分泌的 CRF 呈现过度表达。脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）检测发现，MDD 患者的 CRF 浓度较健康人群升高约 30%~50%，且与抑郁严重程度呈正相关[9]。

HPA 轴功能紊乱会引发慢性 COR 升高，高浓度的 COR 导致抑郁症发作或加剧，HPA 轴功能紊乱对抑郁症的影响主要表现在以下几点。

1）神经元损伤与认知障碍：GR 在维持神经元存活、突触可塑性及维持记忆功能中扮演关键角色[10]。长期 COR 暴露会导致 GR 核转位障碍、基因转录调控异常，最终引发海马 CA1（hippocampal CA1）、海马 CA3（hippocampal CA3）区神经元萎缩、神经发生抑制及树突数量减少[11]。神经影像学研究显示，MDD 患者海马体积较健康人群缩小约 10%～15%，且与记忆功能损害、情绪调节能力下降显著相关[12]。

2）神经递质系统失衡：COR 通过调节色氨酸羟化酶（tryptophan hydroxylase，TPH）活性和 5-羟色胺转运体（serotonin transporter，SERT）表达，影响 5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）能神经元功能。HPA 轴过度激活导致中缝核 5-HT 神经元放电频率降低，突触间隙 5-HT 浓度下降，进而削弱前额叶皮层对边缘系统的情绪调控作用[13]。同时，COR 还干扰多巴胺（dopamine，DA）和去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）系统的稳态，加剧动机缺乏和快感缺失症状。

3）炎症与免疫失衡：HPA 轴与免疫系统存在双向调节关系。慢性 COR 升高不仅抑制抗炎因子白细胞介素（interleukin，IL）-10 的分泌，还通过激活核因子 κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号通路促进小胶质细胞释放 IL-6、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等促炎细胞因子[14]。这些炎症介质可穿过血脑屏障，作用于下丘脑室旁核，进一步激活 CRF 神经元，形成“炎症-HPA 轴-神经

毒性”的恶性循环[15]。

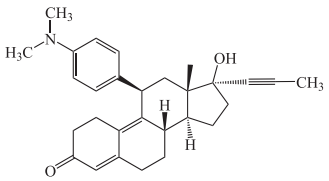
## 3 基于下丘脑-垂体-肾上腺轴调控的抗抑郁治疗策略

HPA 轴通过 COR 的负反馈调节机制维持机体内稳态，该过程不仅依赖 GR 介导的经典负反馈通路，还受到共伴侣蛋白的动态调控。其中，FKBP51 作为重要的共伴侣分子，通过调节 GR 的敏感性及核转位效率，显著影响负反馈调控效能。*FKBP51* 基因多态性与抑郁症易感性密切相关，其表达上调可削弱 GR 介导的负反馈抑制，导致 HPA 轴持续激活[16]。除内在负反馈系统外，HPA 轴活性还受多重外界及其他通路因素的复杂调控，形成多层次的调控网络[17]。

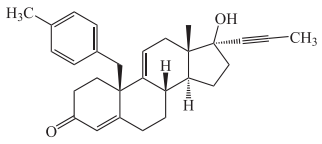
### 3.1 糖皮质激素受体拮抗剂

GR 拮抗剂在 MDD 尤其是伴有精神病性症状特征的 MDD 中展现出独特优势，其作用机制是阻断 COR 与 GR 的结合，从而减轻长期高 COR 血症对神经元的毒性损伤，恢复神经元可塑性。根据化学结构特点，GR 拮抗剂可分为甾体与非甾体两大类。

甾体类 GR 拮抗剂的代表药物是米非司酮（见图 2）。米非司酮作为首个进入临床研究的甾体类 GR 拮抗剂，通过竞争性结合 GR 进而有效拮抗 COR 的病理作用。短期应用 1～2 周即可显著改善精神病性抑郁患者的核心症状[18]。然而，米非司酮对孕激素受体（progesterone receptor，PR）的高亲和力 [ 抑制常数（$K_i$）=1.3 nmol · $L^{-1}$] 会导致严重的生殖系统副作用（包括妊娠终止），严重限制了其临床应用。为提高米非司酮的选择性，Yukio Ago 团队开发了化合物 RU-43044（见图 2），该分子实现了对 GR 的高选择性抑制（GR/PR 选择比＞100）[19]。行为学研究表明，RU-43044 在强迫游泳实验（forced swimming test，FST）中可显著缩短小鼠不动时间，表现出明确的抗抑郁活性。



米非司酮
$K_i$(GR)=16 nmol · $L^{-1}$
$K_i$(PR)=22 nmol · $L^{-1}$

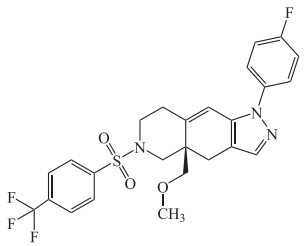


RU43044
$K_i$(GR)=12 nmol · $L^{-1}$
$K_i$(PR)＞1 000 nmol · $L^{-1}$

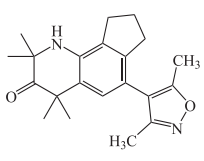
**图 2 甾体类糖皮质激素受体拮抗剂米非司酮和 RU43044 的分子结构**

**Figure 2 Molecular structures of steroidal glucocorticoid receptor antagonists mifepristone and RU43044**

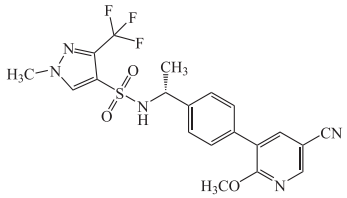
近年来非甾体类GR拮抗剂也取得了显著进展，研究人员通过结构优化设计，成功开发了多个具有高 GR 选择性和拮抗活性的化合物（见图 3）。基于米非司酮的结构改造，Hunt 团队开发了磺酰胺类化合物 ADS-106425，其与 GR 的结合力较强，且具有较好的脑渗透性[20]。Masahiro Eda 团队报道的四氢喹啉类衍生物 QCA-1093[21] 对 GR 具有高选择性和强拮抗活性，其在 FST 实验中可显著减少小鼠不动时间，目前处于临床前研究阶段。Angus R. Brown 团队开发了一系列化合物[22]，其中化合物 **21** 对 GR 的抑制活性与选择性均优于甾体类拮抗剂，且化学合成更简便，还避免了孕激素相关副作用，目前处于临床前研究阶段。上述研究进展表明，非甾体类 GR 拮抗剂在保持高 GR 选择性的同时，展现出良好的药代动力学特性和安全性，为抗抑郁药物的研发开辟了新的方向。



ADS-106425
$K_i$(GR)=0.8 nmol · $L^{-1}$



QCA-1093
$K_i$(GR)=15 nmol · $L^{-1}$



化合物 **21**
$pEC_{50}$(GR)=7.9

**图 3 非甾体类糖皮质激素受体拮抗剂 ADS-106425、QCA-1093 和化合物 21 的分子结构**

**Figure 3 Molecular structures of nonsteroidal glucocorticoid receptor antagonists ADS-106425, QCA-1093 and compound 21**

### 3.2 促肾上腺皮质激素释放激素受体 1 拮抗剂

CRF 的过度激活与 HPA 轴功能失调存在密切关联，是 MDD 的主要诱因之一。临床前研究表明，外源性注射 CRH 可诱发小鼠抑郁样行为表型，而 CRH1 受体拮抗剂能有效阻断此行为反应，为 CRF 系统作为抗抑郁药物靶点提供了直接证据 [23]。CRH1 受体作为 CRF 的主要作用靶点，在中枢神经系统中广泛分布，参与调节情绪应激反应。动物实验显示，敲低 CRH1 受体基因表达可显著改善抑郁样行为，进一步验证了该受体在 MDD 病理机制中的核心作用 [24]。

当前 CRH1 受体拮抗剂的研发以小分子化合物为主导（见图 4）。CRH1 受体拮抗剂的分子结构类型包括噻唑类、吡唑类、吡啶类、嘧啶并吡唑类、三环类和苯并吡唑类等 [25]。噻唑类代表化合物 SSR125543[26] 是由 Neurocrine Biosciences 公司研发的一款 CRH1 受体拮抗剂，其在抑郁症相关的Ⅰ/Ⅱ期临床试验中未能显著改善抑郁症状，公司因而终止了该药在 MDD 领域的开发。嘧啶并吡唑类代表化合物为 NBI30775[27] 和 verucerfont。虽在接受 NBI30775 治疗的 MDD 患者中观察到汉密尔顿抑郁量表评分的显著降低，但因肝毒性问题，该药治疗 MDD 的Ⅱ期临床研究被终止 [28]。Verucerfont 在特定女性焦虑患者群体中展现出对 HPA 轴及杏仁核反应的抗应激作用 [29]，但在Ⅱ期临床试验中未被观察到具有显著抗抑郁疗效，因而被终止开发 [29]。NBI-34041 是在 NBI-30775 基础上进行结构优化所得到的化合物，相比 NBI-30775 有更好的透脑性 [30]。但在临床试验中，NBI-34041 对受试者在特里尔社会应激测试中的主观反应无明显改善作用，未能表现出预期的抗抑郁效果 [31]。吡啶类代表化合物 CP-316311 在治疗 MDD 的Ⅱ期临床研究中未能显著改善抑郁症的核心症状 [32]。吡唑并吡啶类化合物 E2508 对 CRH1 受体表现出高亲和力（$K_i$=11 nmol·L$^{-1}$）和高选择性，代谢稳定性和水溶性较好，该化合物目前已进入 MDD 治疗的Ⅰ期临床评价阶段 [33]。目前大多数小分子 CRH1 受体拮抗剂在临床前研究中展现出积极结果，但在临床试验中未能发挥显著疗效，或具有明显毒副作用，这可能与 CRH1 受体除调控 HPA 轴外，还广泛参与机体其他生理压力反应过程有关 [34]。此外，CRH1 受体存在的个体差异会影响抑郁症患者的认知功能受损程度 [35-36]，这也可能是导致其抑制剂临床疗效不佳的原因之一。

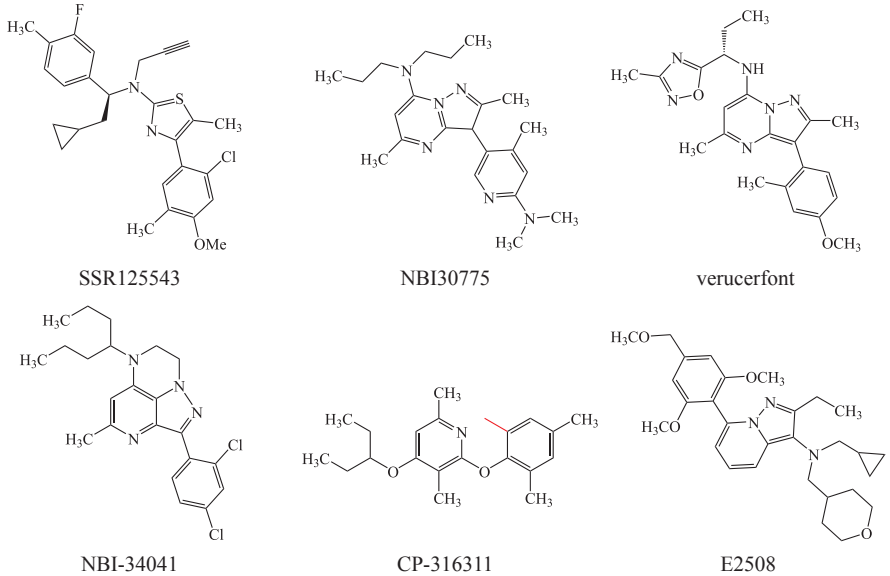



**图 4 代表性促肾上腺皮质激素释放激素 1 受体拮抗剂的分子结构**

**Figure 4 Molecular structures of representative corticotropin-releasing hormone 1 receptor antagonists**

### 3.3 FK506 结合蛋白 51 抑制剂

FK506 结合蛋白 5（FK506 binding protein 5，FKBP5）是 GR 分子的伴侣蛋白之一，包括 FKBP51 和 FKBP52。其中，FKBP51 能够抑制 GR 活性，而 FKBP52 的表达则对 GR 活性无影响 [37]。FKBP51 是应激反应的分子放大器，可影响神经元功能、突触可塑性、自噬和 DNA 甲基化 [38]。FKBP51 通过调节 GR 活性和细胞对 COR 刺激的敏感性，成为 HPA 轴负反馈调节的中心元素。当 GR 被激活后，FKBP51 与 GR 结合，降低 GR 对 COR 的亲和力并阻碍 GR 向细胞核转移，从而形成一个自我抑制的负反馈环路。这一过程会导致 HPA 轴功能亢进，引发 COR 水平的持续升高 [39-40]。临床研究进一步揭示，FKBP51 表达增加不仅会降低 GR 对 COR 的敏感性，

还会导致抗抑郁药物在 MDD 患者中的疗效减弱，提示 FKBP51 抑制剂有望为 MDD 患者提供新的治疗选择 [41]。

Gaali 团队研发了一种 FKBP51 抑制剂——SAFit2，其具有较高的脑渗透性和 FKBP51 选择性 [42]（见图 5）。SAFit2 可通过阻断 FKBP51 与 GR 相互作用，恢复 GR 敏感性，有效降低昼夜节律高峰期的 COR 水平，并在 FST 实验中显著减少小鼠抑郁行为。此外，有研究证实，长期给予 SAFit2 可缓解慢性应激模型动物的焦虑行为，并促进海马神经元分化 [39]。除已报道的 SAFit 系列化合物外，近期研究发现部分传统药物也展现出 FKBP51 抑制潜力，如 Jonathan J Sabbagh 团队 [43] 通过高通量筛选平台首次发现抗胆碱药物苯扎托品具有特异性 FKBP51 抑制活性。这些研究表明，FKBP51 有望成为新的 MDD 治疗靶点。

## 4 结语与展望

本文系统阐述了 HPA 轴紊乱在抑郁症中的作用，并重点介绍了靶向 HPA 轴的相关分子的研究进展。GR 拮抗剂与 CRH1 受体拮抗剂作为两大研发热点，虽在临床试验中展现出快速起效的抗抑郁潜力，但均存在显著局限性。GR 拮抗剂虽能阻断 COR 的负反馈效应，却未能有效降低血浆皮质酮水平；而 CRH1 受体拮抗剂的临床试验均以失败告终，提示单纯阻断 CRH1 信号可能会干扰机体稳态调节机制。FKBP51 抑制剂对 HPA 轴也有较好的调节作用，提示 FKBP51 或可成为新的 MDD 治疗靶点。总之，未来靶向 HPA 轴的抗抑郁药物研发应重点关注多靶点协同调节策略、长期用药的安全性问题，以及生物节律与神经免疫的整合干预，这些研究方向将有助于开发兼具起效速度快与疗效持续时间长的新型抗抑郁药物。

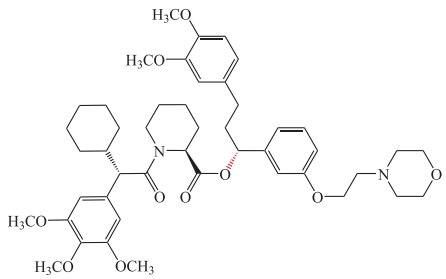



**图 5 FKBP51 抑制剂 SAFit2 的分子结构**

**Figure 5 Molecular structure of the FKBP51 inhibitor SAFit2**

## [ 参考文献 ]


[1] Martinez-Calderon J, García-Muñoz C, Heredia-Rizo A M, *et al*. The prevalence of anxiety and depression in cancer around the world: an overview of systematic reviews evaluating 128 meta-analyses[J]. *J Affect Disord*, 2024, 351: 701–719.

[2] World Health Organization. "Depression: let's talk" says WHO, as depression tops list of causes of ill health[EB/OL].(2017-03-30)[2025-06-30]. https://www.who.int/news/item/30-03-2017-depression-let-s-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health.

[3] Lu J, Xu X, Huang Y, *et al*. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(11): 981–990.

[4] Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23(5): 477–501.

[5] Murphy B E. Steroids and depression[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1991, 38(5): 537–559.

[6] Stetler C, Miller G E. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research[J]. *Psychosom Med*, 2011, 73(2): 114–126.

[7] Hansson P B, Murison R, Lund A, *et al*. Cognitive functioning and Cortisol suppression in recurrent major depression[J]. *Psych J*, 2013, 2(3): 167–174.

[8] Amsterdam J D, Maislin G, Droba M, *et al*. The ACTH stimulation test before and after clinical recovery from depression[J]. *Psychiatry Res*, 1987, 20(4): 325–336.

[9] Arborelius L, Owens M J, Plotsky P M, *et al*. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders[J]. *J Endocrinol*, 1999, 160(1): 1–12.

[10] Anacker C, Zunszain P A, Carvalho L A, *et al*. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment?[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(3): 415–425.

[11] Marques A H, Silverman M N, Sternberg E M. Glucocorticoid dysregulations and their clinical correlates. From receptors to therapeutics[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1179: 1–18.

[12] Lupien S J, Fiocco A, Wan N, *et al*. Stress hormones and human memory function across the lifespan[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2005, 30(3): 225–242.

[13] Sharan P, Vellapandian C. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: unveiling the potential mechanisms involved in stress-induced Alzheimer's disease and depression[J]. *Cureus*, 2024, 16(8): e67595.

[14] Frank M G, Hershman S A, Weber M D, *et al*. Chronic exposure to exogenous glucocorticoids primes microglia to pro-inflammatory stimuli and induces NLRP3 mRNA in the hippocampus[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 40: 191–200.

[15] Kouba B R, de Araujo Borba L, Borges de Souza P, *et al*. Role of inflammatory mechanisms in major depressive disorder: from etiology to potential pharmacological targets[J]. *Cells*, 2024, 13(5): 423.

[16] Zhang Y, Yue W, Li J. The association of FKBP5 gene polymorphism with genetic susceptibility to depression and response to antidepressant treatment- a systematic review[J]. *BMC Psychiatry*, 2024, 24(1): 274.

[17] Robertson-Dixon I, Murphy M J, Crewther S G, *et al*. The influence of light wavelength on human HPA axis rhythms: a systematic review[J]. *Life*, 2023, 13(10): 1968.

[18] Mathew S, Ticsa M S, Qadir S, *et al*. Multiple clinical indications of mifepristone: a systematic review[J]. *Cureus*, 2023, 15(11): e48372.
[19] Ago Y, Arikawa S, Yata M, *et al*. Antidepressant-like effects of the glucocorticoid receptor antagonist RU-43044 are associated with changes in prefrontal dopamine in mouse models of depression[J]. *Neuropharmacology*, 2008, 55(8): 1355−1363.
[20] Clark R D, Ray N C, Williams K, *et al*. 1*H*-Pyrazolo [3, 4-*g*] hexahydro-isoquinolines as selective glucocorticoid receptor antagonists with high functional activity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(4): 1312−1317.
[21] Eda M, Kuroda T, Kaneko S, *et al*. Synthesis and biological evaluation of cyclopentaquinoline derivatives as nonsteroidal glucocorticoid receptor antagonists[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(12): 4918−4926.
[22] Brown A R, Bosies M, Cameron H, *et al*. Discovery and optimisation of a selective non-steroidal glucocorticoid receptor antagonist[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(1): 137−140.
[23] Holsboer F. The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety[J]. *J Psychiatr Res*, 1999, 33(3): 181−214.
[24] Chalmers D T, Lovenberg T W, De Souza E B. Localization of novel corticotropin-releasing factor receptor (CRF2) mRNA expression to specific subcortical nuclei in rat brain: comparison with CRF1 receptor mzRNA expression[J]. *J Neurosci*, 1995, 15(10): 6340−6350.
[25] Gilligan P J, Robertson D W, Zaczek R. Corticotropin releasing factor (CRF) receptor modulators: progress and opportunities for new therapeutic agents[J]. *J Med Chem*, 2000, 43(9): 1641−1660.
[26] Overstreet D H, Griebel G. Antidepressant-like effects of CRF1 receptor antagonist SSR125543 in an animal model of depression[J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 497(1): 49−53.
[27] Tellew J E, Lanier M, Moorjani M, *et al*. Discovery of NBI-77860/GSK561679, a potent corticotropin-releasing factor (CRF1) receptor antagonist with improved pharmacokinetic properties[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(24): 7259−7264.
[28] Zobel A W, Nickel T, Künzel H E, *et al*. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated[J]. *J Psychiatr Res*, 2000, 34(3): 171−181.
[29] Schwandt M L, Cortes C R, Kwako L E, *et al*. The CRF1 antagonist verucerfont in anxious alcohol-dependent women: translation of neuroendocrine, but not of anti-craving effects[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(12): 2818−2829.
[30] Chen C, Wilcoxen K M, Huang C Q, *et al*. Design of 2,5-Dimethyl-3-(6-dimethyl-4-methylpyridin-3-yl)-7-dipropylaminopyrazolo[1,5-*a*] pyrimidine (NBI 30775/R121919) and structure−activity relationships of a series of potent and orally active corticotropin-releasing factor receptor antagonists[J]. *J Med Chem*, 2004, 47(19): 4787−4798.
[31] Ising M, Holsboer F. CRH-sub-1 receptor antagonists for the treatment of depression and anxiety[J]. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2007, 15(6): 519−528.
[32] Spierling S R, Zorrilla E P. Don't stress about CRF: assessing the translational failures of CRF1 antagonists[J]. *Psychopharmacology*, 2017, 234(9/10): 1467−1481.
[33] Takahashi Y, Hibi S, Hoshino Y, *et al*. Synthesis and structure–activity relationships of pyrazolo [1, 5-a] pyridine derivatives: potent and orally active antagonists of corticotropin-releasing factor 1 receptor[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(11): 5255−5269.
[34] Zorrilla E P, Koob G F. Progress in corticotropin-releasing factor-1 antagonist development[J]. *Drug Discov Today*, 2010, 15(9/10): 371−383.
[35] Waters R P, Rivalan M, Bangasser D A, *et al*. Evidence for the role of corticotropin-releasing factor in major depressive disorder[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 58: 63−78.
[36] Davis E G, Keller J, Hallmayer J, *et al*. Corticotropin-releasing factor 1 receptor haplotype and cognitive features of major depression[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 5.
[37] 张家恺, 桑文华, 郭振波, 等. FK506 结合蛋白 5 基因在心境障碍治疗中的应用进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2024, 24(10): 757−760.
[38] Rein T. FK506 binding protein 51 integrates pathways of adaptation: FKBP51 shapes the reactivity to environmental change[J]. *Bioessays*, 2016, 38(9): 894−902.
[39] Codagnone M G, Kara N, Ratsika A, *et al*. Inhibition of FKBP51 induces stress resilience and alters hippocampal neurogenesis[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(12): 4928−4938.
[40] Kolos J M, Voll A M, Bauder M, *et al*. FKBP ligands-where we are and where to go?[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1425.
[41] Göver T, Slezak M. Targeting glucocorticoid receptor signaling pathway for treatment of stress-related brain disorders[J]. *Pharmacol Rep*, 2024, 76(6): 1333−1345.
[42] Gaali S, Kirschner A, Cuboni S, *et al*. Selective inhibitors of the FK506-binding protein 51 by induced fit[J]. *Nat Chem Biol*, 2015, 11(1): 33−37.
[43] Sabbagh J J, Cordova R A, Zheng D, *et al*. Targeting the FKBP51/GR/Hsp90 complex to identify functionally relevant treatments for depression and PTSD[J]. *ACS Chem Biol*, 2018, 13(8): 2288−2299.



**[专家介绍]** 徐云根：中国药科大学药学院二级教授，江苏省药物设计与成药性优化重点实验室副主任。中国药学会药物化学专业委员会委员，《中国药科大学学报》《中国药物化学杂志》《药学进展》等期刊编委。聚焦肿瘤、自身免疫性疾病和神经系统疾病等领域，致力于靶向和免疫治疗小分子药物的发现研究。主持完成国家科技重大专项等国家级项目 10 余项；主持开发的新药（二、三和四类）共有 12 个品种获得新药证书；3 个候选药物实现成果转化。在国内外学术期刊发表论文 230 余篇；获得国内外授权发明专利 80 余件，多项专利技术或产品已产业化，经济效益显著；获评江苏省第六届十大杰出专利发明人。

（责任编辑：杨臻峥）