

抗抑郁药的全球管线和研发趋势分析

罗 澜¹,石真玉²,赖水琴²,吴维娟²,魏宇梅¹,沈一峰¹,李华芳¹(1 上海交通大学医学院附属精神卫生中心,上海 200030;2 艾昆纬医药科技(上海)有限公司
临床运营卓越中心,上海 200032)

[摘要] 现有抗抑郁药起效慢、治愈率低,有诸多未满足的临床需求,其研发难度与居高不下的研发成本及当前对于抑郁症发病机制认识的局限性有关。为方便药物研发者及时了解抗抑郁药研发前沿、拓展研究思路,本文综述了抗抑郁药的临床研发现状及管线分析,梳理了当前全球抗抑郁药临床研发趋势及我国抗抑郁药临床研发的发展方向。

[关键词] 抑郁症;抗抑郁药;临床研发

[中图分类号] R971.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)03-0217-07

Analysis of the global pipeline and development trend of antidepressants

LUO Lan¹, SHI Zhen-yu², LAI Shui-qin², WU Wei-juan², WEI Yu-mei¹, SHEN Yi-feng¹, LI Hua-fang¹

(1 Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 2 Center of Clinical Operations Excellence (CCOE), IQVIA RDS (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 200032, China)

[Abstract] There are many unmet clinical needs of antidepressants, such as slow onset of action and low remission rate. The high degree of difficulty in its research and development is related to the high cost of research and the limitations of current understanding of the pathogenesis of major depressive disorder. To facilitate pharmaceutical research and development practitioners and to keep abreast of the frontiers of antidepressant research and expand research ideas, this paper summarizes the clinical research status and pipeline analysis of antidepressants, and sorts out the current global antidepressant clinical research trends and clinical research direction of antidepressants in China.

[Key words] depression; antidepressant; drug development

在我国成人中,抑郁障碍的终生患病率为6.8%,年患病率为3.6%,据估计是导致健康寿命损失的第二大原因,且造成的疾病负担仍在攀升^[1-3]。药物治疗是抑郁症的重要治疗方式,但却存在药物选择不多、起效慢、治愈率低、安全性有待

提高^[4]、患者依从性不足等问题。有关抗抑郁药的诸多未满足的临床需求不仅与新药研发的高时间成本和高经济成本有关,也一定程度上反映了当前对于抑郁症发病机制认识的局限。为方便药物研发者及时了解抗抑郁药研发前沿、拓展研究思路,本文综述了抗抑郁药的临床研发现状及管线分析以供参考。

1 抗抑郁药未满足的临床需求

抗抑郁药未满足的临床需求集中在疗效、安全性、依从性和药物经济学4个方面,此外还需考虑特殊人群的需要。目前常用的抗抑郁药一般需2~4周起效,有效率为50%~60%,缓解率仅为20%~30%^[5-6]。缓解的抑郁症患者中,90%存在残留症状,如睡眠障碍和食欲/体重障碍^[7]。抑郁症的复

[基金项目] 上海市精神心理疾病临床医学研究中心项目(19MC-1911100);创新精神药物的协同研发和学术服务项目(TM202116PT);上海中康医院发展中心医企融合创新支撑技能培训专项项目(SHDC2022-CRS032)

[作者简介] 罗澜,女,博士研究生,研究方向:精神病与精神卫生学。联系电话:(021)34773107,E-mail:lan-luo@foxmail.com。共同第一作者:石真玉,女,临床规划分析师,研究方向:药物临床研发策略。联系电话:(021)24228888,E-mail:zhenyu.shi@iqvia.com。

[通讯作者] 李华芳,女,博士生导师,教授,主要从事精神药理学研究。联系电话:(021)34773107,E-mail:lhfh_5@163.com。

发率很高,1/3~1/2的抑郁症患者停止治疗后1年内再次出现抑郁症状,50%患者会再次或多次发作^[8-9]。不同年龄、性别的患者中,不同抗抑郁药的疗效差别也很大^[10]。故起效更快、有效率及缓解率更高、症状残留更少是抗抑郁药创新研发所需关注的首要疗效需求。此外,还应当探索巩固期和维持期治疗药物的研发,降低复发风险。小症状群如认知症状(执行功能、注意力、记忆力、信息加工速度等方面功能受损)可出现于抑郁症前驱期、急性发作期(发生率为76.9%~94%)及缓解期(发生率为32.4%~44.0%)^[11-12],是抑郁症患者功能损害及症状缓解后未能实现功能恢复的重要原因^[13],也是值得持续投入研发的方向。在安全性方面,需尽可能减少不良反应的发生频率、降低不良反应的严重程度。在药物经济学方面,对于考虑纳入医保的

产品,充分的药物经济学评估可更好地发挥医保的“兜底”作用,更具策略性地把医保基金用于患者急需的具有突破性和创新性的药物。

2 抗抑郁药临床研发现状

目前抑郁症患者诊疗率并不高^[2],随着社会对抑郁症等精神障碍的认知逐渐提高,国家财政投入、医疗资源下沉等政策效果逐渐显现,中国抑郁症诊疗率的提升将是中国抗抑郁药市场规模扩展的主要驱动力之一。然而近10年来抗抑郁药临床研发缓慢,根据美国FDA^[14]、欧洲EMA^[15]及日本医药品医疗器械综合机构(PMDA)^[16]等公布的药品审评结果,自2010年至今,全球仅有6个抗抑郁新药上市(见表1)。对比抗肿瘤药等热门研发领域,抗抑郁药的研发可谓处于瓶颈期。新型抗抑郁药上市速度放缓与市场需求相悖,背后有多重原因。

表1 全球2010年以来上市的抗抑郁新药

全球最早上市年份	英文商品名	英文通用名	中文通用名	剂型
2011	Viibryd [®]	vilazodone	维拉唑酮	片剂
2013	Fetzima [®]	levomilnacipran	左旋米那普仑	胶囊剂
2013	Trintellix [®] /Brintellix [®]	vortioxetine	伏硫西汀	片剂
2015	Resulti [®]	brexipiprazole	布瑞哌唑	片剂
2019	Zulresso [®]	brexanolone	别孕烯醇酮	溶液、注射剂
2019	Spravato [®]	esketamine	艾司氯胺酮	鼻喷剂

2.1 时间与经济成本 新药研发的时间和资金成本巨大,过去的30年间,新药开发的成本飞涨,将新药推向市场所需的时间也几乎翻了1倍。自2000年初氯胺酮的抗抑郁效果被验证,到2019年美国上市的基于氨基酸系统理论的艾司氯胺酮和别孕烯醇酮,20年的时间已经过去。即便是仿制药,在重磅专利到期前,企业也常需提前4~5年布局。据估计,1987年上市的氟西汀研发成本约为2.3亿美元,2004年上市的度洛西汀研发成本超过9亿美元。到2010年,新药的平均开发上市成本已经超过20亿美元^[17]。

2.2 抗抑郁药临床试验失败原因分析 中枢神经系统(CNS)新药研发的成功率与其他疾病领域相比较低,早期临床试验中的夭折率尤其高^[18]。即便进入Ⅲ期临床试验,仍有超过50%的机率无法成功上市,大大高于抗肿瘤药的研发失败率。临床前及早期临床试验阶段常见的失败原因包括靶点不合适、成药性差、缺少合适的动物模型,药动学/药效学(PK/PD)特征不符合预期、剂量选择不合适及毒性问题。进入Ⅱ~Ⅲ期临床试验,46%由于缺少优于

安慰剂的有效性宣告失败^[19],评估工具也是影响试验结果的重要因素^[20]。虽然2019年艾司氯胺酮和别孕烯醇酮的上市代表着抗抑郁药研发的重大突破,但其分子各有独特的药理学性质,成功案例难以复制。与艾司氯胺酮同时期的其他分子包括AZD6765(lanicemine),GLYX-13(rapastinel)及4-CL-KYN(4chlorokynurenine)均在早期研究中展现了潜力,在大规模的验证临床试验中却未能显示明显的症状改善^[21]。zuranolone(SAGE-217)是别孕烯醇酮类似物,但在Ⅲ期临床研究中主要临床终点上也未显示相较于安慰剂的优势。

2.3 抗抑郁药临床研发概况 根据国际临床试验注册平台(ICTRP)收录的临床试验信息,截至2021年12月,全球在研(近5年内存在临床试验记录)抗抑郁新药共78个,最高研发状态为Ⅲ期、Ⅱ期及Ⅰ期临床试验的抗抑郁新药数分别为21,42,15个(见表2)。作用于氨基酸类神经递质靶点的药物共26个,占33.3%;作用于单胺类神经递质靶点的药物共18个,占23.1%。

表 2 2017—2021 年全球在研抗抑郁创新药数量

靶点	最高临床试验进度			总计
	Ⅲ期	Ⅱ期	I期	
单胺神经递质靶点				18
5-HT	2	5	1	8
NE	—	2	—	2
5-HT/DA	—	—	3	3
5-HT/NE	—	1	—	1
5-HT/NE/DA	2	1	1	4
氨基酸神经递质靶点				26
NMDAR	3	5	6	14
AMPA	—	2	—	2
GABAR	2	3	2	7
NMDAR/AMPA	1	1	—	2
mGluR	1	—	—	1
其他靶点				34
OXR	—	1	1	2
OR	2	4	1	7
NR	1	1	—	2
其他	7	16	—	23
总计	21	42	15	78

5-HT:5-羟色胺;NE:去甲肾上腺素;DA:多巴胺;NMDAR:*N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体;AMPA: α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体;GABAR: γ -氨基丁酸受体;mGluR:代谢型谷氨酸受体;OXR:食欲素受体;OR:阿片受体;NR:尼古丁受体

《中国新药注册临床试验现状年度报告(2020年)》显示,中国临床试验迅速发展,2020年度登记的临床试验数较2019年增长9.1%,新药占比57%,但化学药和生物制品临床试验的适应证集中在抗肿瘤药物,远超排名第2的适应证。图1展示了国际临床试验注册平台登记的2011—2021年中国和美国抑郁症领域临床试验数量。在《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》的政策影响下,近5年来(2017—2021年)中国的生物等效性试验占抑郁症相关临床试验总量的70%~80%。中美抑郁症领域临床试验总数虽接近,但除去为支持仿制药上市的生物等效性试验,中美临床试验数差距十分明显。2021年6月绿叶制药公司宣布其自主研发的抗抑郁新药盐酸安舒法辛正式被国家药品监督管理局药品评审中心受理,才有望打破国内多年来一线抗抑郁新药研发的僵局。

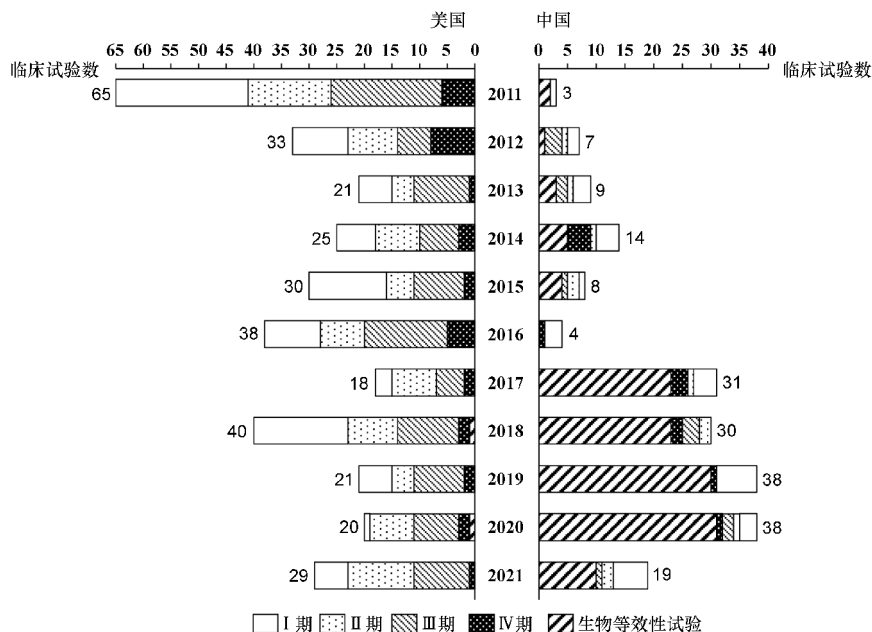


图 1 2011—2021 年美国及中国抑郁症领域临床试验数

3 抗抑郁药病因学进展及研发管线概览

目前常用的抗抑郁药主要针对单胺靶点,此外还有针对谷氨酸、 γ -氨基丁酸(GABA)受体和褪黑素受体等靶点的药物及中药。

3.1 单胺类神经递质靶点

单胺类神经递质假说自提出到现在已有半个世纪,该假说认为抑郁症是大脑中单胺类神经递质5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)和去甲肾上腺素(NE)含量降低和功能缺陷所

致,可通过增加突触间隙的单胺类神经递质浓度治疗。20世纪80年代起,蓬勃发展的抗抑郁药研发主要基于单胺通路,包括选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)和5-HT与NE再摄取抑制剂(SNRIs)。表3和图2汇总了全球近5年基于单胺神经递质靶点的在研产品管线。此类新型抗抑郁药的研发目标正在从单纯阻断单胺再摄取逐渐转向具有多重转运体/受

体的作用机制,发挥更为全面的药理作用。18个在研药物中,有8个药物可对多个神经递质通路同时产生作用。II期临床试验阶段的GH001和MIN117都对5-HT 1A及5-HT 2A型受体有高亲和性。正在进行III期临床试验的lumateperone可作用于5-HT 2A型受体和DA 2型受体。已在中国递交上市申请的安舒法辛为5-HT,NE,DA三重再摄取抑制剂。

表3 2017—2021年全球在研单胺类神经递质靶点抗抑郁创新药

序号	药物名称	剂型	靶点通路	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
1	安舒法辛 ^a	片剂	5-HT/NE/DA	2013年10月	11	1	2	—
2	lumateperone	片剂	5-HT/DA	2020年2月	0	1	4	双相抑郁症
3	嗜替佐酮 ^a	片剂	5-HT	2019年7月	4	0	1	—
4	CTC-501 (pramipexole)	片剂	5-HT/DA	2018年9月	0	1	1	—
5	NRX-101	胶囊剂	5-HT/DA	2018年1月	0	3	3	急性自杀意念/行为,双相抑郁症
6	ABV-1601	未公布	NE	2021年3月	0	1	—	肿瘤合并抑郁症
7	SPL026	注射剂	5-HT	2021年2月	1	1	—	—
8	psilocybin(裸盖菇素)	胶囊剂	5-HT	2019年3月	1	5	—	难治型抑郁,自杀意念,双相抑郁症
9	GH001	吸入剂	5-HT	2019年3月	2	1	—	难治型抑郁
10	阿姆西汀 ^a	片剂	5-HT/NE	2017年10月	2	1	—	—
11	羟哌吡酮 ^a	片剂	5-HT	2016年6月	4	2	—	—
12	MIN-117	胶囊剂	5-HT	2015年6月	1	2	—	—
13	OPC-64005	口服剂型	5-HT/NE/DA	2015年5月	1	1	—	—
14	ABV-1504 ^a	胶囊剂	NE	2012年10月	2	1	—	—
15	NH102 ^a	片剂	5-HT/NE/DA	2021年8月	1	—	—	—
16	LSD + MDMA	酒精溶液剂 + 胶囊剂	5-HT	2021年4月	1	—	—	—
17	JS1-1-01 ^a	片剂	5-HT/NE/DA	2021年1月	2	—	—	—
18	FZ016 ^a	胶囊剂	5-HT	2019年7月	1	—	—	—

药物按所处最高研发阶段及在抑郁症领域首个试验开始时间排序(未计入近5年试验无状态更新者); a:临床试验开展地区包括中国

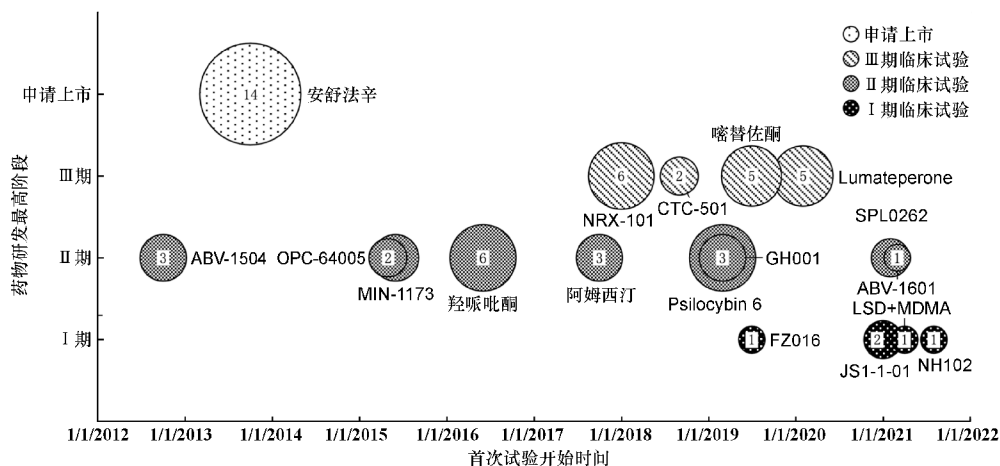


图2 2017—2021年全球在研单胺类神经递质靶点抗抑郁药试验数

此外,一些过去在西方国家存在滥用问题的致幻剂,正在被开发为治疗重症或难治型抑郁的抗抑郁药,包括裸盖菇素(psilocybin)、麦角二乙基酰胺(LSD)和亚甲二氧基甲基苯丙胺(MDMA)等^[22]。此类药物的抗抑郁作用与5-HT_{2A}型受体功能关系密切^[23],起效快、疗效显著,但由于其物质滥用及依赖性问题的,如何认识、开发及应用此类药物在我国尚需讨论。

3.2 氨基酸类神经递质靶点 γ -氨基丁酸(GABA)发现于20世纪50年代,越来越多的证据显示GABA

系统和谷氨酸系统与抑郁症有关。2000年以来,氨基酸系统理论开始得到关注^[24]。2019年3月,美国FDA相继批准别孕烯醇酮(商品名Zulresso[®])和艾司氯胺酮(商品名Spravato[®]),这是自1990年以来全球上市的抗抑郁药中独特的2个作用于氨基酸靶点的药品。表4和图3展示了近5年基于氨基酸神经递质靶点的在研抗抑郁创新药, γ -氨基丁酸受体(GABAR)、*N*-甲基-*D*-天门冬氨酸受体(NMDAR)和 α -氨基羧甲基噁唑丙酸受体(AMPA)都是当下的热门靶点。

表4 2017—2021年全球在研氨基酸神经递质靶点抗抑郁创新药

序号	药物名	剂型	靶点通路	全球首次试验 开始时间	I期	II期	III期	适应证
					临床 数量	临床 数量	临床 数量	
1	SLS-002(外消旋氯胺酮)	鼻喷剂	NMDAR	2019年11月	2	1	1	自杀意念/行为
2	PRAX-114	口服剂型	GABAR	2019年5月	1	3	2	围绝经期抑郁
3	REL-1017	片剂	NMDAR	2018年5月	1	1	2	—
4	NRX-100(氯胺酮)	注射剂	NMDAR	2018年1月	0	2	1	急性自杀意念/行为,双相抑郁症
5	zuranolone	口服液/胶囊	GABAR	2016年12月	0	2	8	产后抑郁
6	AGN-241751 ^a	片剂	NMDAR	2016年12月	1	2	1	—
7	AXS-05(安非他酮+右美沙芬)	片剂	NE/DA,NMDAR	2016年3月	1	7	3	难治型抑郁,自杀意念
8	rapastinel	注射剂	NMDAR	2014年3月	2	6	10	自杀倾向
9	GRX-917	口服剂型	GABAR	2021年6月	1	1	—	—
10	ETX-155	口服剂型	GABAR	2021年4月	2	2	—	围绝经期抑郁
11	PCN-101(R-氯胺酮)	注射剂	NMDAR	2020年2月	1	1	—	难治型抑郁
12	CLE-100(艾司氯胺酮)	片剂	NMDAR	2019年9月	0	1	—	抑郁症辅助治疗
13	MIJ-821	注射剂	NMDAR	2019年2月	0	2	—	难治型抑郁,自杀意念
14	AV-101	胶囊剂	NMDAR	2018年3月	1	1	—	抑郁症辅助治疗
15	ganaxolone	口服剂型	GABAR	2017年6月	0	2	—	产后抑郁
16	R-107 ^a (氯胺酮)	口服剂型	NMDAR	2016年9月	3	2	—	难治型抑郁
17	S-47445(tulrampator)	片剂	AMPA	2016年3月	0	1	—	抗抑郁治疗的残留症状
18	TAK-653	片剂	AMPA	2015年8月	2	2	—	难治型抑郁
19	CERC-301(rislenemdaz)	口服剂型	NMDAR	2013年11月	1	3	—	难治型抑郁,自杀意念
20	NORA-0376 ^a	注射剂	GABAR	批准临床	1	—	—	产后抑郁
21	XW-10508	口服剂型	NMDAR/AMPA	2021年7月	1	—	—	—
22	BRII-296	未公布	GABAR	2021年4月	2	—	—	产后抑郁
23	GATE-101	注射剂	mGluR	2020年10月	1	—	—	—
24	R-氯胺酮 ^a	鼻喷剂	NMDAR	2019年10月	2	—	—	难治型抑郁
25	SHX-001(氯胺酮)	透皮贴剂	NMDAR	2018年12月	1	—	—	难治型抑郁
26	NP-10679	注射剂	NMDAR	2018年4月	2	—	—	—

药物按所处最高研发阶段及在抑郁症领域首个试验开始时间排序(未计入近5年试验无状态更新者);NMDAR为*N*-甲基-*D*-天门冬氨酸受体,AMPA为 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体,GABAR为 γ -氨基丁酸受体,mGluR为代谢型谷氨酸受体;a:临床试验开展地区包括中国

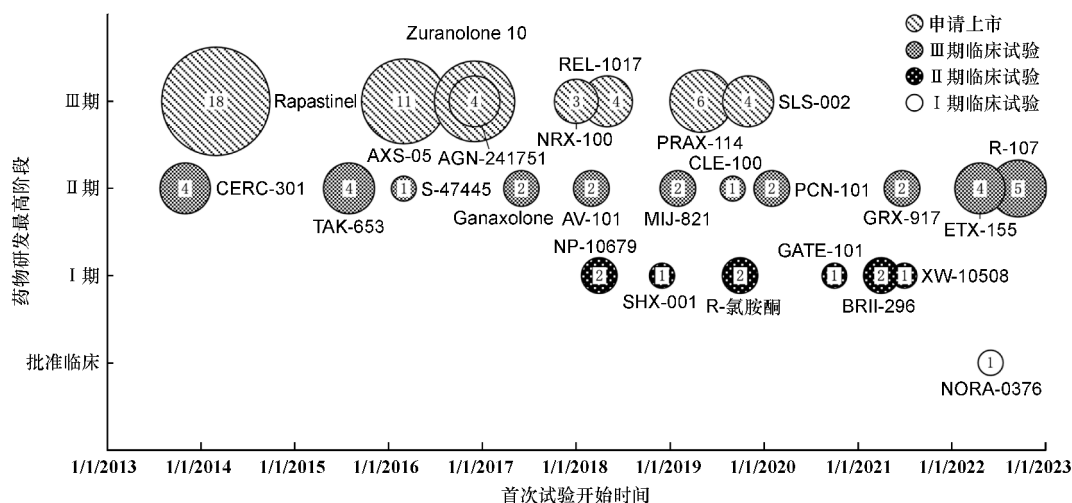


图3 2017—2021年全球在研氨基酸神经递质靶点抗抑郁创新药试验数

靶向 NMDAR 的在研创新药占有氨基酸靶点在研药物的 64.6%。用于治疗难治性抑郁的艾司氯胺酮鼻喷剂是以 NMDAR 为靶点且成功上市的第一款药品。作用于 NMDAR 的在研药物中,第一个潜力分子为老药新用的氯胺酮。研究证明,低剂量的氯胺酮可以在几小时到几天的时间内快速达到可持续的抗抑郁效果,且对难治性抑郁症同样有效^[25-26]。有多家企业正在积极探索氯胺酮以及艾司氯胺酮的不同结构和剂型,在降低依赖性风险的同时,加快起效速度,为难治型抑郁、自杀行为等症状提供更好的治疗。

氨基酸神经递质抗抑郁药靶点中排名第2的是 GABA_A。别孕烯醇酮(商品名 Zulresso[®])是 GABA_A 型受体正变构调节剂,Sage 公司与渤健公司研发的 zuranolone 同样作用于 GABA_A 型受体,用于治疗产后抑郁和重度抑郁症,该药目前正处于 III 期临床试验阶段。另外,作用于氨基酸靶点的创新药物也在探索同时靶向多个受体,如同时具有 NMDAR 拮抗和 AMPAR 激活作用的 XW10508(凯瑞康宁公司)。

3.3 中药在抗抑郁药领域的发展 中医药在抑郁症的治疗与康复调护中发挥了重要作用^[27]。中药复方有多成分、多靶点、多效应、毒副作用小、协同作用强等特点,但抗抑郁机制尚不明确。经国家药品监督管理局正式批准且纳入《中国抑郁障碍防治指南(第二版)》的中药或天然药物包括圣约翰草提取物片、舒肝解郁胶囊和巴戟天寡糖胶囊,主要用于治疗轻中度抑郁障碍。根据我国药物临床试验登记与信息公示平台公布的临床试验信息,目前我国共有

10 项中药/天然药物处于临床在研阶段(见表 5)。

表5 2017—2021年中国在研中药/天然药物抗抑郁药

药物名称	适应证	成分最高进度
柴归颗粒	轻中度抑郁症(肝郁脾虚证)	II 期临床试验阶段
优欣定胶囊	抑郁症(心脾两虚证)	II 期临床试验阶段
颐脑解郁颗粒	抑郁症(肾虚肝郁型)	II 期临床试验阶段
安郁沛勃胶囊	重度抑郁症	III 期临床试验阶段
奥生乐赛特胶囊	重度抑郁症	II 期临床试验阶段
舒郁胶囊	抑郁症(肝气郁结证)	获文号
舒解乐颗粒	轻中度抑郁症(肝郁证)	II 期临床试验阶段
太子神悦胶囊	轻中度抑郁症(气阴不足、心脾两虚证)	III 期临床试验阶段
六味顺激胶囊	肝郁脾虚证	II 期临床试验阶段
郁郁安神胶囊	肝郁化火所致抑郁症	II 期临床试验阶段

4 结论

综上所述,生物医药研发的初衷始终是未被满足的临床需求,中国从基础科研到成果转化的途径和方式尚有较大进步的空间。从临床前到早期临床研究,再到大型多中心 III 期临床试验,各个阶段的药物研发均面临不同挑战。提升从实验室到临床的科研成果转化率是需要研究者、药企、政府监管部门共同思考并携手解决的问题,加大对 CNS 领域基础和转化研究的投入、增加进入临床试验阶段的药物数量,从设计到实施各阶段优化抗抑郁药试验,降低安慰剂效应、改善结局指标的反应度,基于替代终点或有限的临床数据批准新疗法,以上都是可进一步探

索的方向。

在抗抑郁药种类方面,目前氨基酸靶点抗抑郁药的研发热点集中在对难治型抑郁、自杀意念/行为以及产后抑郁的治疗,而单胺靶点药物的研发思路则更多在探索不同新型受体亚型^[28],中药在抑郁症的药物治疗中地位也得到了一定程度的认可。有关方面需紧跟基础科研进展,拓宽研发思路,提升研发管线的多样化,促进良性的市场竞争。

中药是中国传统文化瑰宝,需进一步加大对有效改善患者抑郁状态的活性成分及各类药物之间相互作用关系的探索,使独具特色的传统中医药充分发挥其在治疗抑郁症方面的作用,从而更好地服务于抑郁症患者,满足抑郁症领域不断增长的医疗和市场需求。

中国生物医药已全面进入创新发展阶段,如果企业聚焦于抑郁症领域,需了解具体赛道的市场现状和趋势、针对性的或未满足的临床需求、重要靶点和研发管线、差异性和优劣势,前期诸多的失败经验也具有借鉴意义。

[参 考 文 献]

- [1] HUANG YQ, WANG Y, WANG H, *et al.* Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211–224.
- [2] LU J, XU XF, HUANG YQ, *et al.* Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(11): 981–990.
- [3] VOS T, LIM SS, ABBAFATI C, *et al.* Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204–1222.
- [4] ELIAS E, ZHANG AY, MANNERS MT. Novel pharmacological approaches to the treatment of depression[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(2): 196.
- [5] RAMAKER MJ, DULAWA SC. Identifying fast-onset antidepressants using rodent models[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(5): 656–665.
- [6] FERRIER IN. Treatment of major depression: is improvement enough? [J]. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60(Suppl 6): S10–S14.
- [7] NIERENBERG AA, HUSAIN MM, TRIVEDI MH, *et al.* Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR * D report[J]. *Psychol Med*, 2010, 40(1): 41–50.
- [8] KESSLER RC, BROMET EJ. The epidemiology of depression across cultures[J]. *Annu Rev Public Health*, 2013, 34: 119–138.
- [9] BURCUSA SL, IACONO WG. Risk for recurrence in depression [J]. *Clin Psychol Rev*, 2007, 27(8): 959–985.
- [10] ALEMI F, MIN H, YOUSEFI M, *et al.* Effectiveness of common antidepressants: a post market release study[J]. *EclinicalMedicine*, 2021, 41: 101171.
- [11] WANG G, SI TM, LI LJ, *et al.* Cognitive symptoms in major depressive disorder: associations with clinical and functional outcomes in a 6-month, non-interventional, prospective study in China[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 1723–1736.
- [12] CONRADI HJ, ORMEL J, DE JONGE P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study[J]. *Psychol Med*, 2011, 41(6): 1165–1174.
- [13] PAN ZH, PARK C, BRIETZKE E, *et al.* Cognitive impairment in major depressive disorder[J]. *CNS Spectr*, 2019, 24(1): 22–29.
- [14] Center for Drug Evaluation and Research. New drugs at FDA: CDER's new molecular entities and new therapeutic biological products[EB/OL]. (2022–01–27) [2022–06–15]. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products>.
- [15] European Medicines Agency. Medicines[EB/OL]. [2022–06–15]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
- [16] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. List of Approved Products[EB/OL]. [2022–06–15]. <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0002.html>.
- [17] SI TM, YU X. Current problems in the research and development of more effective antidepressants[J]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2016, 28(3): 160–165.
- [18] DOWDEN H, MUNRO J. Trends in clinical success rates and therapeutic focus [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(7): 495–496.
- [19] KESSELHEIM AS, HWANG TJ, FRANKLIN JM. Two decades of new drug development for central nervous system disorders[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(12): 815–816.
- [20] RABIN JS, DAVIDSON B, GIACOBBE P, *et al.* Neuromodulation for major depressive disorder: innovative measures to capture efficacy and outcomes[J]. *Lancet Psychiatry*, 2020, 7(12): 1075–1080.
- [21] KADRIU B, DENG ZD, KRAUS C, *et al.* Not so fast; recent successes and failures in treating depression[J]. *J Clin Psychiatry*, 2020, 81(4): 19ac13138.
- [22] DOS SANTOS RG, HALLAK JE, BAKER G, *et al.* Hallucinogenic/psychedelic 5HT2A receptor agonists as rapid antidepressant therapeutics: evidence and mechanisms of action[J]. *J Psychopharmacol*, 2021, 35(4): 453–458.
- [23] DAWS RE, TIMMERMAN C, GIRIBALDI B, *et al.* Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression[J]. *Nat Med*, 2022, 28(4): 844–851.
- [24] PEREIRA VS, HIROAKI-SATO VA. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2018, 30(6): 307–322.
- [25] ZARATE CA Jr, SINGH JB, CARLSON PJ, *et al.* A randomized trial of an *N*-methyl-*D*-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(8): 856–864.
- [26] ZARATE CA Jr, BRUTSCHE N, LAJE G, *et al.* Relationship of ketamine's plasma metabolites with response, diagnosis, and side effects in major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 72(4): 331–338.
- [27] 聂泽文, 张文凤, 李倩, 等. 专利视角下中药抗抑郁领域技术机会分析[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(22): 2042–2048.
- [28] 宋文悦, 高明奇, 梁泽怀, 等. 作用于 *N*-甲基-*D*-天门冬氨酸受体的抗抑郁药物的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(15): 1396–1400.

编辑:杨青/接受日期:2022–06–18