



# 快速起效抗抑郁药物研究进展

潘利彪<sup>1</sup>, 何洋<sup>2,3</sup>, 王贯<sup>1</sup>, 沈敬山<sup>2,3\*</sup>

1. 苏州旺山旺水生物医药股份有限公司, 苏州 215009

2. 中国科学院上海药物研究所原创新药研究国家重点实验室, 上海 201203

3. 中国科学院大学, 北京 100049

\*通讯作者, E-mail: shenjingshan@simm.ac.cn

收稿日期: 2025-05-28; 接受日期: 2025-07-23; 网络版发表日期: 2025-08-05

科技创新2030-“脑科学与类脑”研究重大项目(编号: STI2030-Major Projects 2021ZD0200900)资助

**摘要** 抑郁症作为一种全球性健康危机, 其高患病率以及致残性等特征使得现有临床治疗体系承受着巨大压力。传统抗抑郁药物大多基于单胺类神经递质假说, 因其起效慢、缓解率低和治疗周期长等问题, 临床需求远未满足。因此, 亟需开发传统神经递质调节机制以外、兼具速效性与安全性的新型治疗手段。以N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂氯胺酮为先驱的谷氨酸能药物, 因其可在数小时内显著缓解抑郁症状, 成为抗抑郁治疗新方向的代表。本文聚焦当前快速起效抗抑郁药物的研发前沿, 系统介绍艾司氯胺酮鼻喷剂、单胺-谷氨酸多靶点调节药物AXS-05和以裸盖菇素为代表的致幻剂类药物, 并梳理分析其突触可塑性调节作用、多靶点协同效应和各自的局限性, 以期对新型速效抗抑郁药物研究的思路及研发策略有所裨益。

**关键词** 抑郁症, 快速起效抗抑郁, NMDA受体, 氯胺酮, AXS-05

## 1 引言

抑郁症(major depressive disorder, MDD)是一种以持续性情绪低落、快感缺失、认知功能障碍以及自杀倾向为特征的常见精神疾病, 目前已成为全球范围内的重大公共卫生挑战。据世界卫生组织(WHO)统计, 全球抑郁症患者数量已超过3.5亿<sup>[1]</sup>。抑郁症的干预措施包括药物治疗、心理治疗、物理治疗(如电休克治疗和经颅磁刺激)以及生活方式干预等。其中, 抗抑郁药物治疗仍是当前临床上最常用的治疗手段。

经典的抗抑郁药物类型主要包括: 单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)、三环类抗抑郁药(TCAs)、四环类抗抑

郁药(TeCAs)、选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRIs)、5-HT和去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂(SNRIs)、多巴胺(DA)和NE再摄取抑制剂(DNRIs)、5-HT再摄取抑制剂和5-HT受体调节剂(SARIs)等。这些经典的抗抑郁药物主要通过调节单胺能系统的功能实现抗抑郁药效, 如抑制突触前膜对5-HT、NE或DA的再摄取以增加突触间隙递质浓度, 或通过直接调节不同5-HT受体亚型影响突触传递。然而, 这类药物普遍存在安全性问题, 如MAOIs与TCAs存在心脏毒性, 而SSRIs和SNRIs常引发恶心、性功能障碍、失眠及体重增加等不良反应, 且突然停药易诱发戒断综合征(表现为头晕、焦虑、易激惹等症状), 这些副作用导

引用格式: Pan L, He Y, Wang G, Shen J. Recent advances in rapid-acting antidepressants. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 2439–2451, doi: 10.1360/SSC-2025-0157

致治疗依从性下降<sup>[2]</sup>。另外,经典的单胺类抗抑郁药物存在疗效滞后性(通常需2~6周起效)且对约1/3的抑郁症患者无效<sup>[3,4]</sup>,导致高复发风险与难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)的激增,进而引发药物滥用、自残及自杀等风险<sup>[5]</sup>。这一现状凸显了研发快速起效且低毒副作用的新型抗抑郁治疗药物的迫切性,促使研究者探索单胺能系统之外的新型靶点与作用通路,以期开发兼具疗效与安全性优势的抗抑郁药物。

近年来,随着抑郁症发病机制研究的不断深入,抗抑郁药物的研发已经超越了传统单胺假说的局限。特别是NMDA受体拮抗剂氯胺酮(ketamine)抗抑郁作用的发现,为开发新型速效抗抑郁药物带来了新的视角和可能性。氯胺酮通过阻断NMDA受体、激活突触可塑性信号通路等作用,可在数小时内显著缓解抑郁症状并维持数周疗效<sup>[6,7]</sup>,并在传统药物无效的TRD患者中展现出突破性疗效<sup>[7]</sup>。然而,氯胺酮的致幻等副作用及滥用风险仍制约其广泛应用,研究者于是从多个维度深入探索研发抗抑郁药物的新策略。例如,AXS-05复方制剂通过谷氨酸能与单胺类递质系统的协同调控作用,在临床试验中展现出优于传统药物的快速应答特征,在2022年获美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗成人重度抑郁症<sup>[8]</sup>;而5-HT<sub>2A</sub>受体激动剂裸盖菇素,在临床试验中展现出快速且持续的症状改善作用,并已被FDA认定为难治性抑郁症的突破性疗

法<sup>[9]</sup>。本文聚焦以氯胺酮、AXS-05和裸盖菇素为代表的速效抗抑郁药物及在研药物,系统解析其在谷氨酸能信号转导、5-HT<sub>2A</sub>受体激活及突触可塑性调节等层面的分子机制,为研制快速起效的新型抗抑郁药物提供参考。

## 2 代表性的快速起效抗抑郁药物

### 2.1 氯胺酮

氯胺酮是一种非竞争性NMDA受体拮抗剂,具有强效镇痛和分离麻醉作用(意识与痛觉分离)。1965年Domino等<sup>[10]</sup>开始将氯胺酮用于临床麻醉,20世纪70年代,该药被正式批准上市,主要用于静脉麻醉与镇痛。因其具有血流动力学稳定性高、呼吸抑制风险低等优势,氯胺酮逐渐取代苯环己哌啶(phencyclidine, PCP, 图1)成为广泛使用的麻醉药,尤其适用于儿童手术和危重病患者<sup>[11]</sup>。2019年,强生公司研发的盐酸艾司氯胺酮(esketamine, 氯胺酮的S-对映异构体, 图1)鼻喷雾剂(商品名: Spravato<sup>®</sup>)获FDA批准,用于TRD及伴有急性自杀倾向的重度抑郁症(MDD)患者<sup>[12]</sup>。艾司氯胺酮凭借其可在数小时内缓解抑郁症状的快速起效特性成为近年来抗抑郁治疗领域的重要突破。研究显示氯胺酮R-对映体(R-氯胺酮)同样具备相似快速起效特性,且诱发拟精神病反应的风险更低,抗抑郁效应更持久,但R-氯胺酮的疗效和安全性仍需通过大量临床试验进

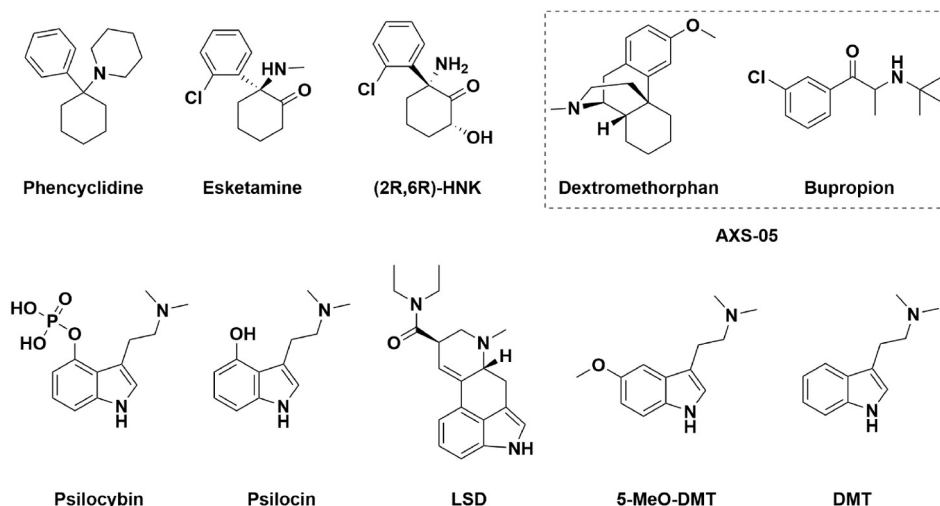


图1 苯环己哌啶、艾司氯胺酮、AXS-05和裸盖菇素等的化学结构

Figure 1 Chemical structures of phencyclidine, esketamine, AXS-05, psilocybin and others.

一步验证<sup>[12,13]</sup>.

早在1975年, Robert D. Sofia和James J. Harakal的研究就已经关注到氯胺酮的抗抑郁作用, 而系统性的氯胺酮抗抑郁研究则始于20世纪90年代. Trullas和Skolnick<sup>[14]</sup>提出NMDA受体通路可能介导应激诱导的行为异常, 并通过动物实验初步证实NMDA受体拮抗剂可改善应激动物的抑郁样症状, 这为探索氯胺酮的潜在抗抑郁作用奠定了基础. 后续的研究也证实氯胺酮在动物模型中表现出显著的抗抑郁作用<sup>[15]</sup>. 而关于氯胺酮抗抑郁作用的临床研究则始于21世纪初, 耶鲁大学的Berman团队<sup>[6]</sup>通过随机双盲试验证实单次静脉注射亚麻醉剂量(0.5 mg/kg)氯胺酮可在4 h内显著改善抑郁症状, 并在72 h达到峰值疗效, 该药物的快速起效特性彻底改变了传统抗抑郁治疗模式. 随后, Zarate

等<sup>[7]</sup>在18名TRD患者中进行了一项随机、双盲、安慰剂对照试验, 单剂量静脉输注氯胺酮(0.5 mg/kg) 2 h后, 与安慰剂(盐水)相比, 氯胺酮组患者的抑郁症状得到了显著改善. 氯胺酮输注的药效峰值出现在输注后第24 h, 其抗抑郁效果可持续3~7天. 后续开展的更大样本量的一系列临床研究进一步在MDD、TRD、双相情感障碍(BD)和创伤后应激障碍(PTSD)等多种精神性疾病的情绪障碍中观察到氯胺酮的显著抗抑郁作用<sup>[16~19]</sup>.

氯胺酮的快速抗抑郁机制复杂, 但其核心药理基础应是由NMDA受体拮抗所介导的突触可塑性调节. 其涉及的神经环路和分子机制可归纳为以下五种假说(图2).

(1) 去抑制假说. 该假说认为, 氯胺酮优先拮抗皮

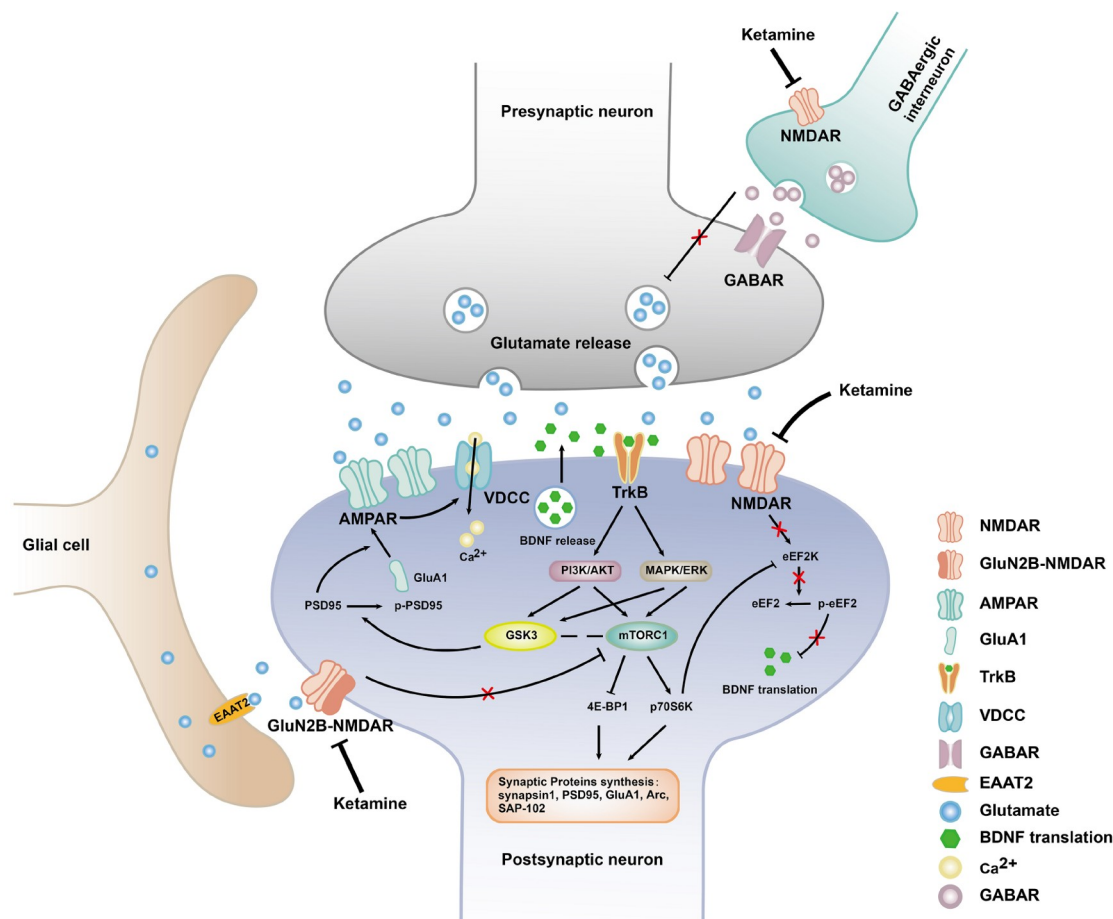


图2 (网络版彩图)氯胺酮抗抑郁作用的分子机制

Figure 2 (Color online) Proposed mechanisms of action of ketamine.

层或海马中GABA能中间神经元上的NMDA受体,从而解除对兴奋性锥体神经元(pyramidal neurons, PNs)的抑制<sup>[20,21]</sup>。氯胺酮的这一作用可促使突触前谷氨酸瞬时释放增加,激活突触后AMPA受体,并使Ca<sup>2+</sup>通过L型电压依赖性钙通道(VDCC)流入细胞,进而诱导脑源性神经营养因子(BDNF)的释放<sup>[22]</sup>。BDNF与其高亲和力受体TrkB结合后,激活下游PI3K/Akt和ERK信号通路<sup>[23]</sup>,继而通过mTORC1信号轴调控p70核糖体S6激酶(p70S6K)的磷酸化、抑制eIF4E结合蛋白(4E-BP),从而增强突触相关蛋白(如突触素1、PSD9和GluA1)的翻译和表达,促进突触形成<sup>[23~27]</sup>。此外,研究表明氯胺酮还可通过抑制糖原合成酶激酶3 (GSK3)上调AMPA受体亚基GluA1,进一步增强兴奋性突触传递<sup>[28,29]</sup>,并激活mTORC1通路,增加突触棘密度,从而发挥快速和持续的抗抑郁作用<sup>[21,28,30,31]</sup>。

(2) 阻断静息状态下NMDA受体介导的突触传递。氯胺酮可阻断静息状态下NMDA受体介导的Ca<sup>2+</sup>内流和自发兴奋性突触后电流(mEPSCs),抑制真核细胞延伸因子2激酶(eukaryotic elongation factor 2 kinase, eEF2K)的活性,导致eEF2去磷酸化并解除其对翻译的抑制,从而增强BDNF的合成发挥抗抑郁作用<sup>[32,33]</sup>。

(3) 抑制突触外GluN2B-NMDA受体。在抑郁状态下,胶质细胞功能障碍和EAAT2表达减少导致谷氨酸清除受阻<sup>[34~37]</sup>,激活突触外NMDA受体,尤其是富含GluN2B的亚型,诱导Ca<sup>2+</sup>过度流入,引发兴奋性毒性、突触萎缩<sup>[38,39]</sup>和神经元功能障碍<sup>[20]</sup>。有研究认为,氯胺酮通过拮抗这些突触外GluN2B-NMDAR,发挥抗抑郁效应。选择性敲除皮层神经元GluN2B可阻断氯胺酮诱导的mTOR激活,并抑制BDNF、突触相关蛋白102 (SAP-102)和AMPA亚基GluA1的表达,从而抑制其抗抑郁行为效应<sup>[40]</sup>。

(4) 抑制外侧缰核(lateral habenula, LHb)簇状放电。LHb被认为是调控负性情绪的重要中枢,其过度活跃与抑郁情绪密切相关<sup>[41]</sup>。研究表明,氯胺酮可阻断LHb神经元的NMDA受体依赖的爆发样放电,解除其对下游单胺能系统的抑制,从而快速提升奖赏通路活性,改善负性情绪状态<sup>[42]</sup>。

(5) 氯胺酮还可能通过影响阿片类、单胺类、胆碱能(毒蕈碱型)系统、P物质和sigma受体等多个神经递质和受体系统,协同调控神经环路可塑性,从而发挥抗抑郁作用<sup>[43]</sup>。

临床前及临床研究已充分证实氯胺酮在MDD和TRD中的快速起效优势,但其仍伴有滥用、致幻、认知损伤及心血管毒性等安全性风险。氯胺酮药理作用的多靶点特性(涉及谷氨酸、阿片受体及单胺类递质系统等信号通路的交互作用)在协同发挥抗抑郁疗效的同时,也可能成为不良反应的重要来源。尽管氯胺酮及其对映体(*R*-或*S*-氯胺酮)在抑郁症治疗中取得了突破性进展,临床应用仍需严格评估相关风险,并依据患者的临床指征制定个体化治疗方案。此外,氯胺酮口服生物利用度较低,也是其临床应用受限的一个重要因素。

## 2.2 右美沙芬-安非他酮复方(AXS-05)

氯胺酮/艾司氯胺酮应用的局限性促使人们进一步探索开发收益风险比更高的速效抗抑郁药物。AXS-05是Axxsome Therapeutics研发的一种复方缓释片剂,含有右美沙芬(dextromethorphan)和安非他酮(bupropion)两种药物活性成分(图1)。该药物于2022年获得美国FDA批准(商品名: Auvelity<sup>®</sup>),用于治疗成人重度抑郁症,成为首个获批上市的速效口服抗抑郁药物,标志着抑郁症临床治疗领域的重大进展<sup>[8]</sup>。AXS-05的右美沙芬组分作为非竞争性NMDA受体拮抗剂,同时具有5-HTT抑制作用和sigma-1受体激动作用。体外实验显示,右美沙芬对NMDA受体的拮抗活性和对sigma-1受体的激动效力均高于氯胺酮,药效学研究表明其具有一定的抗抑郁作用<sup>[44]</sup>。然而,由于右美沙芬易被细胞色素P450酶CYP2D6快速代谢失活,口服给药难以达到或维持治疗所需的体内暴露量,限制了其单药治疗抑郁症的临床应用<sup>[45]</sup>。AXS-05中的安非他酮组分通过抑制CYP2D6,提高了右美沙芬的口服生物利用度;同时,安非他酮作为NE和DA再摄取抑制剂,本身也具备抗抑郁作用,而且早在1985年便获FDA批准用于治疗抑郁症和尼古丁依赖。

AXS-05获批的关键临床证据来自两项为期6周的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT): III期GEMINI研究和II期ASCEND研究。GEMINI研究显示,与安慰剂组( $n = 162$ )相比,AXS-05组( $n = 156$ )从第1周起即显著改善抑郁症状(第1周和第6周 $P < 0.01$ ,第2~4周 $P < 0.001$ );至第6周时,其缓解率和临床反应率分别高达39.5%和54.0%,显著优于安慰剂组的17.3%和34.0%。此外,在几乎所有观察时间点,AXS-05治疗组



在多数次要终点上均显示出较安慰剂组的统计学优势<sup>[8]</sup>。ASCEND研究进一步验证了AXS-05的疗效优势, 在97例MDD患者中, 相较于单用105 mg安非他酮盐酸盐组( $n = 37$ ), AXS-05组( $n = 43$ )从第2周起即可显著改善患者的抑郁症状, 第6周时AXS-05组的缓解率为46.5%, 显著高于安非他酮组的16.2% ( $P < 0.01$ )<sup>[46]</sup>。安全性方面, 两项临床试验中AXS-05组均未观察到拟精神病样症状、体重增加或性功能障碍等风险, 最常见的不良事件包括头晕、恶心、食欲下降等, 发生率与同类药物相当。这些数据为AXS-05的获批提供了坚实的循证基础, 并凸显了其在速效抗抑郁治疗中的潜力。

尽管NMDA受体拮抗被认为是右美沙芬-安非他酮药物组合抗抑郁作用的核心机制, 安非他酮对去甲肾上腺素和多巴胺再摄取的抑制作用, 以及右美沙芬对5-羟色胺再摄取的潜在抑制, 也可能在抗抑郁作用中发挥协同效应。此外, 右美沙芬作为sigma-1受体激动剂, 可能会通过调节谷氨酸和单胺类信号通路进一步增强其抗抑郁活性。总体而言, 右美沙芬与安非他酮的组合整合了谷氨酸能系统与传统单胺通路的优势, 其口服给药方式相较于氯胺酮更具便利性和临床可接受性。

### 2.3 裸盖菇素

裸盖菇素(psilocybin, 图1)是一种主要存在于裸盖菇属蘑菇中的生物碱。裸盖菇素是一种磷酸酯类前药, 在体内被代谢为具有生物活性的psilocin (图1), 从而发挥药理作用。临床试验表明, 其可快速、持续缓解抑郁症状, 因而成为近年来最受关注的快速起效抗抑郁潜力药物之一。作为一种经典致幻剂, 裸盖菇素是一种能够显著改变感知、情绪及多种认知过程的精神活性物质。口服30 min后, 裸盖菇素可引发包括幻觉在内的神经心理效应, 部分使用者报告出现幸福感等积极情绪<sup>[47]</sup>。裸盖菇素、麦角酸二乙酰胺(LSD, 图1)及含有 $N,N$ -二甲基色胺(DMT, 图1)的死藤水等经典致幻剂, 均通过激活5-HT<sub>2A</sub>受体发挥作用, 其中对裸盖菇素的研究最为广泛和深入。多项临床研究表明, 裸盖菇素在治疗MDD和TRD中展现出快速且持久的抗抑郁效应, 并有助于改善患者的情绪调节能力与情感联结<sup>[48,49]</sup>。鉴于其在难治性抑郁症治疗中的显著潜力, 裸盖菇素已被FDA认定为突破性疗法, 并进入III期临床试验阶段。

裸盖菇素作为一种具有致幻作用的天然生物碱, 其抗抑郁研究可追溯至20世纪早期对精神活性物质的探索, 但系统性抗抑郁临床研究直至近十年才取得较大进展。初期针对临终焦虑和抑郁患者的小规模临床试验证实了致幻剂在情感障碍治疗中的显著药效, 推动了其用于MDD治疗的进一步开发<sup>[50]</sup>。随后在TRD治疗中, 致幻类化合物展现多重优势: 耐受性良好、成瘾风险低、改善物质滥用共病、无需长期用药且对生活质量具有多维改善潜力。II期临床试验证实, 裸盖菇素的制剂COMP360对TRD和MDD的治疗均有显著药效。一项纳入233例TRD患者的II期RCT显示, 单次25 mg裸盖菇素剂量组在第3周的疗效显著优于1和10 mg剂量组<sup>[51]</sup>; 另一项针对104例MDD患者的研究亦表明, 单次25 mg裸盖菇素剂量组在第6周的疗效优于安慰剂组<sup>[52]</sup>。针对TRD和MDD的III期研究正在进行, 预计将于近期公布临床试验结果<sup>[53]</sup>。值得注意的是, 一项纳入59例患者的随机对照试验比较了裸盖菇素与艾司西酞普兰(escitalopram)的疗效, 尽管在主要终点上二者无显著差异, 但在多个次要终点上, 裸盖菇素治疗组展现出更明显的临床获益<sup>[54]</sup>。除此之外, 超过20项裸盖菇素相关的临床试验正在进行中, 以进一步验证其抗抑郁药效, 包括重度抑郁以及其他病理相关的继发性抑郁。除裸盖菇素外, 其他致幻类化合物亦受到关注, 包括DMT和5-甲氧基- $N,N$ -二甲基色胺(5-MeO-DMT, 图1)。值得一提的是, 5-MeO-DMT通过雾化吸入途径给药可在数分钟内起效, 致幻状态持续时间小于2 h, 较裸盖菇素(致幻状态持续时间 $\geq 6$  h)更具安全性和临床操作便利性, 这为抑郁治疗带来了新的可能性<sup>[55]</sup>。

尽管裸盖菇素与氯胺酮的作用机制不同, 但二者均可通过激活特定细胞内信号通路, 诱导突触功能与结构的重塑, 这被认为是其抗抑郁效应的共同生物学基础。研究证实, 裸盖菇素可激活前额叶皮层锥体神经元突触后5-HT<sub>2A</sub>受体, 促进谷氨酸的释放并持续增强AMPA受体的信号传导。上述过程可进一步激活突触生成相关的信号级联反应, 促进突触蛋白表达与新突触形成, 从而发挥抗抑郁作用<sup>[56]</sup>。有研究表明, 单次给予裸盖菇素(1 mg/kg)可在24 h内促进小鼠内侧前额叶皮层的树突棘新生, 该效应可持续1个月以上, 并可改善谷氨酸系统的失衡以及缓解抑郁样行为<sup>[57]</sup>。此外, 裸盖菇素还可降低杏仁核等情绪相关脑区的异常脑血

流量, 从而抑制过度负性情绪的加工过程<sup>[58,59]</sup>。

裸盖菇素已成为传统单胺类药物的突破性替代方案, 特别是在针对TRD患者的治疗中。然而, 以裸盖菇素为代表的致幻剂的临床应用仍面临一些挑战。首先, 其滥用风险不容忽视, 致幻剂可能产生强烈的心理效应, 导致使用者产生依赖或滥用行为; 其次, 部分致幻剂可能诱发精神分裂样症状等副作用, 这更增加了临床应用的难度; 此外, 由于并非所有致幻剂都具备抗抑郁活性, 因此需要谨慎筛选和评估。为了克服这些局限, 非致幻衍生物的研发今后将成为一个重要方向。总之, 致幻类化合物的抗抑郁研究至少需要关注如下两点: 一是借助结构生物学等新技术优化药物的选择性, 以提升药物的疗效并降低副作用; 二是探索脑区特异性递送技术, 以精准调控特定脑区和神经环路, 在实现治疗效果的同时确保患者用药的安全性。

### 3 其他上市及临床在研快速起效抗抑郁药物

#### 3.1 神经活性类固醇

布瑞诺龙(Brexanolone, 商品名: Zulresso<sup>®</sup>, 图3)由美国Sage Therapeutics公司研发, 于2019年获FDA批准, 成为全球首个针对产后抑郁症(postpartum depression, PPD)的突破性治疗药物<sup>[60]</sup>。作为一种内源性孕烷类神经活性类固醇, 布瑞诺龙通过正性变构调节突触及突触外 $\gamma$ -氨基丁酸A型(GABA<sub>A</sub>)受体, 改善产后GABA<sub>A</sub>受体系统功能紊乱, 恢复其与NMDA受体之间的动态平衡, 从而快速缓解抑郁症状。然而, 该药物需通过连续60 h静脉输注, 且可能引发镇静过度等不良反应, 临床应用受到一定限制<sup>[61]</sup>。此外, 祖拉诺酮(Zuranolone, 商品名: Zurzuvae<sup>®</sup>, 图3)作为布瑞诺龙的口服衍生药物, 由Sage Therapeutics与渤健(Biogen)联合开发, 于2023年8月获FDA批准, 成为首个口服治疗PPD的药物<sup>[62]</sup>。祖拉诺酮同样作用于GABA<sub>A</sub>受体, 作为正性变构调节剂发挥快速抗抑郁效应。临床数据表明, 其治疗组患者的抑郁症状缓解率显著优于安慰剂组, 且较传统抗抑郁药起效更快。相较于布瑞诺龙, 其口服给药方式极大提高了治疗便捷性与患者依从性, 但仍需关注嗜睡、头晕及镇静等不良反应风险。

#### 3.2 NMDA受体变构调节剂

GLYX-13 (Rapastinel, 图3)是基于单克隆抗体

B6B21序列信息设计的四肽<sup>[63]</sup>化合物。作为一种NMDA受体变构调节剂, 其通过增强NMDA受体介导的突触可塑性, 表现出快速且持久的认知增强及抗抑郁作用。在动物实验中, 单次给药24 h后, 海马及内侧前额叶皮层的成熟树突棘密度显著增加。GLYX-13通过激活电压依赖性钙通道, 进而触发TrkB-Rac1信号通路并上调BDNF表达, 被认为是其快速且持久抗抑郁作用的核心机制之一<sup>[64-68]</sup>。与氯胺酮不同, GLYX-13用药后未观察到拟精神病样反应, 如不抑制前脉冲抑制(PPI), 也不增强5-HT<sub>2A</sub>受体激动剂诱导的甩头行为等。这一差异可能源于GLYX-13和氯胺酮在调控5-HT<sub>2A</sub>受体敏感性皮层环路上的作用机制存在显著不同<sup>[69]</sup>。然而, GLYX-13 III期临床试验未达到主要终点, 推测可能与临床试验方案设计有关, 后续需通过优化试验设计进一步验证其抗抑郁治疗潜力<sup>[70]</sup>。

#### 3.3 NMDA受体亚基选择性拮抗剂

NMDA受体是由两个必需的GluN1亚基与两个GluN2 (2A/2B/2C/2D)或GluN3 (3A/3B)亚基通过可变组合形成的一种四聚体离子通道复合物<sup>[71,72]</sup>。研究表明, 脑内多数NMDA受体由两个GluN1和两个GluN2亚基组成, 而GluN3亚基的表达相对较少<sup>[73]</sup>。GluN1亚基在神经发育过程中发挥关键作用, 且在全脑范围内均匀表达; 相比之下, GluN2亚基则呈现出明显的区域特异性和发育阶段依赖性的表达模式。GluN2A和GluN2B是大脑皮层和海马区域中主要的GluN2亚基, 而GluN2C和GluN2D在成年脑中表达水平较低。GluN2A的表达在出生后逐渐上升并维持至成年期, 而GluN2B则在出生早期即广泛表达, 并迅速达到峰值<sup>[74,75]</sup>。研究证实, GluN2B亚基在突触生成与成熟过程中发挥关键调节作用<sup>[76]</sup>。在皮层兴奋性神经元GluN2B基因敲除的小鼠中, 氯胺酮诱导的mTOR激活和突触蛋白合成显著受阻, 其对抑郁样行为的改善效应也被明显削弱, 提示GluN2B亚基在氯胺酮抗抑郁机制中具有关键性作用<sup>[40]</sup>。与非选择性NMDA受体阻断剂相比, 选择性GluN2B拮抗剂表现出更佳的安全性特征, 因此成为潜在替代方案的重要研究方向。临床研究表明, GluN2B拮抗剂曲索罗地(Traxoprodil/CP-101606, 图3)单次静脉输注可使帕罗西汀治疗无效的重度抑郁患者在一周内实现显著症状缓解, 但药效弱于氯胺酮。神经影像学研究进一步发现, Traxoprodil可增强海

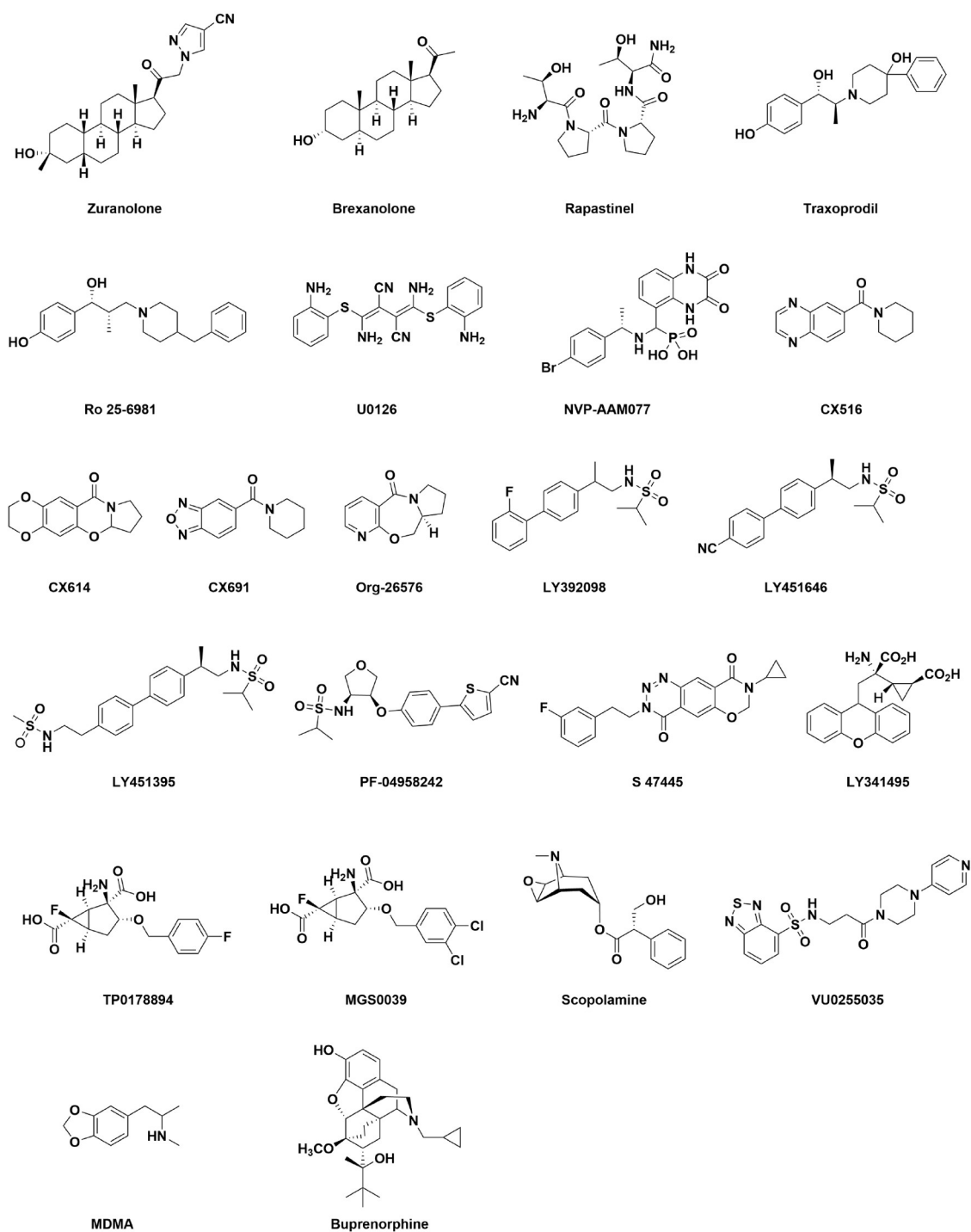


图 3 其他相关化合物的化学结构

Figure 3 Chemical structures of other relevant compounds.

马与前额叶之间的功能连接, 但其增强幅度仅为氯胺酮的约三分之一, 这可能部分解释其弱于氯胺酮的抗

抑郁效应<sup>[77,78]</sup>. 另一种GluN2B选择性拮抗剂Ro 25-6981 (图3)在动物实验中表现出快速且持久的抗抑郁



作用, 该效应可被ERK抑制剂(U0126, 图3)阻断, 提示ERK通路激活在其机制中发挥重要作用<sup>[79]</sup>。尽管临床前研究支持GluN2B选择性拮抗剂作为新型抗抑郁药的治疗潜力, 但目前临床数据仍不充分, 其长期使用的安全性、持续治疗效果及最佳剂量与用药方案仍有待更多高质量临床试验进一步验证与优化。

目前, GluN2A在抑郁症中的具体作用尚未被系统阐明, 但已有研究提示其在突触可塑性调控中的功能可能与抑郁症的病理机制存在关联。例如, GluN2A可调节海马的长期突触可塑性, 而突触可塑性异常被认为是抑郁症的重要病理机制之一<sup>[80-82]</sup>。Francija等<sup>[83]</sup>的研究表明, 在小鼠中选择性敲除GluN2A基因可阻断炎症诱导的抑郁样行为。值得关注的是, 近期中国学者的研究进一步发现, 氯胺酮的快速抗抑郁作用依赖于GluN2A而非GluN2B, 且其诱发的拟精神病样副作用与GluN2A无关。该发现提示, 靶向GluN2A有望开发出不产生精神副作用的快速起效抗抑郁药物<sup>[84]</sup>。此外, 选择性GluN2A拮抗剂NVP-AAM077 (图3)在动物实验中也显示出抗抑郁活性。然而, GluN2A拮抗剂是否具备快速起效的抗抑郁潜力, 仍需更多临床前及临床研究予以验证。

### 3.4 AMPA受体正变构调节剂

AMPA受体作为离子型谷氨酸受体的重要亚型, 介导中枢神经系统中的突触传递, 并通过调控突触可塑性在学习、记忆及情绪调节中发挥关键作用<sup>[85,86]</sup>。有研究发现, 氯胺酮的快速抗抑郁效应与其间接激活AMPA受体密切相关, 这提示靶向AMPA受体的调节剂具有重要的治疗潜力。目前已开发出多代AMPA受体的正变构调节剂(positive allosteric modulators, PAMs), 包括CX516、CX614、CX691、CX731、Org 26576、LY392098和LY451646 (图3)等<sup>[87]</sup>。临床研究发现, Org 26576可显著降低MDD患者的MADRS评分, 且具有良好的耐受性<sup>[88]</sup>。此外, LY451395、PF-04958242及S47445 (图3)等调节剂也已进入临床试验阶段, 部分化合物表现出良好的安全性和耐受性。然而, AMPA受体过度激活可能引发神经元兴奋性毒性, 使此类药物面临狭窄的钟型量效关系(如CX516仅在特定浓度范围内有效)及癫痫发作阈值降低等安全性挑战<sup>[89]</sup>。未来研究应聚焦于开发具有亚型选择性或亚细胞定位特异性的新型PAMs, 并结合精准给药策略

(如局部缓释制剂), 以优化疗效并降低神经兴奋性风险。

### 3.5 代谢型谷氨酸受体调节剂

谷氨酸在中枢神经系统的突触可塑性调控与抑郁症病理过程中具有双向调节作用: 过量释放可引发兴奋性毒性, 而信号减弱或功能失调则可能导致突触连接异常(如抑郁症患者前额叶皮层的突触减少)。氯胺酮可通过短暂增强谷氨酸能传递(如短暂激活AMPA受体), 逆转慢性应激诱导的突触缺失。有研究认为, 其抗抑郁效应部分依赖于mGluR2/3受体介导。代谢型谷氨酸受体(mGluRs)属于G蛋白偶联受体, 其中mGluR2/3主要分布于谷氨酸能突触前膜, 参与调控谷氨酸稳态及突触可塑性, 从而参与调控情绪障碍的病理过程<sup>[90]</sup>。mGluR2/3拮抗剂被认为是具有较高开发潜力的抗抑郁化合物<sup>[91]</sup>。一方面, mGluR2激动剂可通过抑制谷氨酸过量释放发挥神经保护作用; 另一方面, mGluR2/3拮抗剂则可通过增加突触谷氨酸水平, 增强AMPA受体介导的突触传递及单胺类递质释放。例如, LY341495 (图3)等拮抗剂在慢性应激动物模型中表现出与氯胺酮相似的快速、持久的抗抑郁效应, 其机制涉及mTOR通路(mTOR/p70S6K/4E-BP1)的激活及突触蛋白(PSD-95、GluA1)的表达上调<sup>[92]</sup>。部分mGluR2/3拮抗剂(如TP0178894、MGS0039, 图3)已进入临床试验阶段, 但目前仍缺乏足够的临床疗效证据以支持其广泛应用。此外, mGluR1和mGluR5拮抗剂虽在动物模型中显示出一定的抗抑郁活性<sup>[93,94]</sup>, 但其临床研究数据仍较匮乏。值得一提的是, 由中国科学院上海药物研究所研发的mGluR5负向变构调节剂DC561043在临床前研究中表现出良好的活性、选择性、动物药效及安全性, 目前其针对抑郁症的研究已进入I期临床试验阶段。总体而言, 代谢型谷氨酸受体调节剂在抑郁症治疗领域展现出重要的研究与开发价值, 但其疗效与安全性仍需通过更多临床研究予以验证。

### 3.6 胆碱能受体拮抗剂

东莨菪碱(Scopolamine, 图3)是一种非选择性毒蕈碱受体(即M胆碱能受体)拮抗剂。近年研究表明, 单次静脉注射东莨菪碱(4 μg/kg)可在短期内(3~5天)快速缓解抑郁症状<sup>[95]</sup>。尽管氯胺酮和东莨菪碱作用于不同的



初级靶点(分别为NMDA受体和M<sub>1</sub>受体),但其下游信号机制在多个层面呈现一致性.与氯胺酮类似,东莨菪碱可能通过阻断GABA能中间神经元上的M<sub>1</sub>受体,解除其对谷氨酸能神经元的抑制,从而激活AMPA受体和mTORC1信号通路.该过程可促使前额叶皮层中Akt、mTOR及p70S6K的磷酸化,进而产生抗抑郁效应.此外,有研究表明,选择性M<sub>1</sub>受体拮抗剂VU0255035 (图3)同样可激活前额叶的mTORC1信号通路,产生快速抗抑郁效应.mTORC1抑制剂、AMPA受体拮抗剂及L型钙通道阻断剂可完全阻断东莨菪碱的抗抑郁效应<sup>[96-103]</sup>,进一步支持其作用机制的上述推测.然而,近期临床研究并未观察到东莨菪碱诱导氯胺酮相关的神经生理标志物变化(如脑磁图中的伽马波功率提升、血浆BDNF水平升高),且在主要疗效终点上与安慰剂相比并未表现出显著差异<sup>[104]</sup>.尽管目前东莨菪碱的临床研究结果存在不一致性,但其潜在作用靶点及相关抗抑郁机制仍值得进一步深入探索.

## 4 总结与展望

近年来,快速起效抗抑郁药物的研究领域取得了较大突破,为抑郁症患者提供了更有效的治疗选择.传统抗抑郁药物主要基于单胺类神经递质假说,其机制在于提升脑内单胺类神经递质水平来发挥抗抑郁作用.然而,这类药物通常需数周才能起效,且对约1/3的难治性抑郁患者无明显疗效,极大地限制了其在临床中的应用.为了克服这一局限,研究人员持续探索新的药物靶点和治疗策略.其中,NMDA受体拮抗剂(如氯胺酮)在临床前和临床研究中展现出了显著的抗抑郁效应,NMDA受体已成为快速起效抗抑郁药物开发的核心靶点之一.然而,氯胺酮的致幻副作用及滥用风险对其临床应用构成挑战,促使研究人员致力于开发更安全可控的NMDA受体拮抗剂.此外,其他作用于谷氨酸系统的药物(如AMPA受体正变构调节剂、代谢型谷氨酸受体调节剂)同样表现出快速起效抗抑郁的特性.除了单一靶点药物的开发,多靶点药物或者复方联用策略也展现出了巨大潜力.例如,口服右美沙芬-安非他酮复方制剂通过多靶点协同作用,不仅产生类似氯胺酮的快速抗抑郁效应,还显著降低了副作用.多靶点药物或组合用药策略有望为抑郁症治疗提供更全面、有效的治疗方案.此外,近年来一些传统精神活

性物质(如致幻剂裸盖菇素)在抑郁症治疗领域也展现出显著的潜力与研究价值.

未来,快速起效抗抑郁药物的研究将持续聚焦于新靶点的发现和新机制的探索.例如,氯胺酮的活性代谢产物(2*R*,6*R*)-羟基去甲氯胺酮((2*R*,6*R*)-HNK,图1)近年来受到广泛关注.研究表明,其快速抗抑郁效应并非依赖于NMDA受体拮抗作用,而是通过激活AMPA受体诱导突触可塑性增强实现<sup>[121]</sup>.该特性有望避免NMDA受体拮抗导致的副作用,为基于氯胺酮代谢产物的新型抗抑郁药物开发提供了新的研究方向.与此同时,基于对氯胺酮快速抗抑郁机制的深入理解,研究人员也在尝试靶向其拮抗NMDA受体后激活的下游信号通路(如mTORC1、BDNF-TrkB通路).这种绕过NMDA受体、直接调控神经可塑性的策略,有望开发出兼具快速起效与更低毒副作用的新型抗抑郁药物<sup>[105]</sup>.此外,越来越多的研究表明,神经炎症在抑郁症的发生和进展中起着重要作用.其中,NLRP3炎症小体与抑郁症关系最为密切.NLRP3炎症小体的激活会促进IL-1 $\beta$ 和IL-18的分泌,这些炎症因子的水平升高可反映抑郁症的严重程度.近期的研究发现,氯胺酮可通过抑制NLRP3炎症小体的激活发挥抗抑郁作用;同时,多种其他抑制NLRP3炎症小体的药物在研究中也展现出显著的抗抑郁作用<sup>[106-109]</sup>.总之,抗炎药物将成为今后抑郁症治疗的重要研究方向之一,特别是NLRP3炎症小体的功能调节有望成为未来一种极具前景的治疗策略.

另一方面,随着裸盖菇素在临床前和临床研究中展现出的快速抗抑郁作用,其他致幻类化合物如麦角酸二乙胺、DMT和5-MeO-DMT的相关研究也受到广泛关注,并被系统性推进<sup>[110]</sup>.这些研究不仅有助于阐明致幻类化合物的抗抑郁机制,也将为其临床转化奠定理论基础.除致幻剂外,其他精神活性物质,如苯丙胺类中枢兴奋剂3,4-亚甲二氧基甲基苯丙胺(MDMA,图3)亦显示出快速起效的抗抑郁潜力.此外,鉴于阿片受体在大脑中广泛分布且对情绪有重要调节作用,加之抑郁症患者普遍存在内源性阿片系统失调,因此阿片类药物在抗抑郁领域的研究正日益受到关注.近期研究发现,阿片受体拮抗剂可显著抑制氯胺酮的快速抗抑郁作用<sup>[111]</sup>.同时,内源性阿片肽 $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -endorphin)以及阿片受体部分激动剂丁丙诺啡(buprenorphine,图3)等,都在研究中展现出了快速抗抑郁作用.

总之,越来越多的证据表明, $\mu$ 、 $\delta$ 和 $\kappa$ 阿片受体的调节药物具有快速起效抗抑郁的潜力<sup>[112]</sup>。尽管上述精神活性物质可能伴随精神副作用及滥用风险,但是这些研究将为新型抗抑郁药物的开发提供重要的线索和思路。未来,通过深入解析这些精神活性物质与其靶点受体的相互作用机制,并借助结构生物学等新兴技术,研

究人员有望设计出成药性优异的新型化合物,为抑郁症患者提供更安全有效的用药选择。此外,针对特定脑区和神经环路的精准递送技术也将成为研究热点,以实现更具个体化和靶向性的治疗效果,进一步提升抗抑郁药物的疗效和安全性。这些都将作为未来研究的重要方向。

## 参考文献

- Malhi GS, Mann JJ. *Lancet*, 2018, 392: 2299–2312
- Demyttenaere K, Enzlin P, Dewé W, Boulanger B, De Bie J, De Troyer W, Mesters P. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62(S22): 30–33
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M. *Am J Psychiatry*, 2006, 163: 28–40
- Kennedy SH, Rizvi SJ. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2009, 14: 439–453
- Isacsson G, Rich CL. *Pediatr Drugs*, 2014, 16: 115–122
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. *Biol Psychiatry*, 2000, 47: 351–354
- Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63: 856
- Iosifescu DV, Jones A, O’Gorman C, Streicher C, Feliz S, Fava M, Tabuteau H. *J Clin Psychiatry*, 2022, 83: 21m14345
- Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, Kalin NH, McDonald WM. *Am J Psychiatry*, 2020, 177: 391–410
- Domino EF, Chodoff P, Corssen G. *Clin Pharma Ther*, 1965, 6: 279–291
- Li L, Vlisides PE. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10: 612
- Hashimoto K. *Biochem Pharmacol*, 2020, 177: 113935
- Jelen LA, Young AH, Stone JM. *J Psychopharmacol*, 2021, 35: 109–123
- Trullas R, Skolnick P. *Eur J Pharmacol*, 1990, 185: 1–10
- Garcia LS, Comim CM, Valvassori SS, Réus GZ, Andreazza AC, Stertz L, Fries GR, Gavioli EC, Kapczinski F, Quevedo J. *Basic Clin Pharma Tox*, 2008, 103: 502–506
- Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, Kammerer WA, Quezado Z, Luckenbaugh DA, Salvatore G, Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67: 793–802
- Zarate Jr. CA, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, Selter J, Marquardt CA, Liberty V, Luckenbaugh DA. *Biol Psychiatry*, 2012, 71: 939–946
- Feder A, Parides MK, Murrough JW, Perez AM, Morgan JE, Saxena S, Kirkwood K, aan het Rot M, Lapidus KAB, Wan LB, Iosifescu D, Charney DS. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71: 681
- Feder A, Costi S, Rutter SB, Collins AB, Govindarajulu U, Jha MK, Horn SR, Kautz M, Corniquel M, Collins KA, Bevilacqua L, Glasgow AM, Brallier J, Pietrzak RH, Murrough JW, Charney DS. *Focus*, 2023, 21: 296–305
- Miller OH, Moran JT, Hall BJ. *Neuropharmacology*, 2016, 100: 17–26
- Zanos P, Gould TD. *Mol Psychiatry*, 2018, 23: 801–811
- Lepack AE, Fuchikami M, Dwyer JM, Banasr M, Duman RS. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18: pyu033
- Hoeffler CA, Klann E. *Trends Neurosci*, 2010, 33: 67–75
- Duman RS. *Depress Anxiety*, 2014, 31: 291–296
- K V A, Mohan AS, Chakravarty S. *Brain Res Bull*, 2020, 163: 170–177
- Jourdi H, Hsu YT, Zhou M, Qin Q, Bi X, Baudry M. *J Neurosci*, 2009, 29: 8688–8697
- Klann E, Dever TE. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5: 931–942
- Beurel E, Song L, Jope RS. *Mol Psychiatry*, 2011, 16: 1068–1070
- Beurel E, Grieco SF, Amadei C, Downey K, Jope RS. *Bipolar Disord*, 2016, 18: 473–480

- 30 Zhou W, Dong L, Wang N, Shi J, Yang J, Zuo Z, Zhou Z. *Neuroimmunomodulation*, 2014, 21: 183–188
- 31 Liu RJ, Fuchikami M, Dwyer JM, Lepack AE, Duman RS, Aghajanian GK. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38: 2268–2277
- 32 Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng P, Kavalali ET, Monteggia LM. *Nature*, 2011, 475: 91–95
- 33 Monteggia LM, Gideons E, Kavalali ET. *Biol Psychiatry*, 2013, 73: 1199–1203
- 34 Guo H, Lai L, Butchbach ME, Stockinger MP, Shan X, Bishop GA, Lin CL. *Hum Mol Genet*, 2003, 12: 2519–2532
- 35 Kim K, Lee S, Kegelman TP, Su Z, Das SK, Dash R, Dasgupta S, Barral PM, Hedvat M, Diaz P, Reed JC, Stebbins JL, Pellicchia M, Sarkar D, Fisher PB. *J Cell Physiol*, 2011, 226: 2484–2493
- 36 Green JL, dos Santos WF, Fontana ACK. *Biochem Pharmacol*, 2021, 193: 114786
- 37 Rajkowska G, Miguel-Hidalgo J. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2007, 6: 219–233
- 38 Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, Krystal JH. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 509–523
- 39 Hardingham GE, Bading H. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11: 682–696
- 40 Miller OH, Yang L, Wang CC, Hargroder EA, Zhang Y, Delpire E, Hall BJ. *eLife*, 2014, 3: e03581
- 41 Proulx CD, Hikosaka O, Malinow R. *Nat Neurosci*, 2014, 17: 1146–1152
- 42 Yang Y, Cui Y, Sang K, Dong Y, Ni Z, Ma S, Hu H. *Nature*, 2018, 554: 317–322
- 43 Kim JW, Suzuki K, Kavalali ET, Monteggia LM. *Annu Rev Med*, 2024, 75: 129–143
- 44 Taylor CP, Traynelis SF, Siffert J, Pope LE, Matsumoto RR. *Pharmacol Ther*, 2016, 164: 170–182
- 45 Stahl SM. *CNS Spectr*, 2019, 24: 461–466
- 46 Tabuteau H, Jones A, Anderson A, Jacobson M, Iosifescu DV. *Am J Psychiatry*, 2022, 179: 490–499
- 47 Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. *Psychopharmacology*, 2006, 187: 268–283
- 48 Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, Bloomfield M, Rickard JA, Forbes B, Feilding A, Taylor D, Pilling S, Curran VH, Nutt DJ. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3: 619–627
- 49 Roseman L, Demetriou L, Wall MB, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. *Neuropharmacology*, 2018, 142: 263–269
- 50 Yaden DB, Nayak SM, Gukasyan N, Anderson BT, Griffiths RR. *Curr Top Behav Neurosci*, 2022, 56: 169–184
- 51 Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Arden PC, Baker A, Bennett JC, Bird C, Blom RE, Brennan C, Brusch D, Burke L, Campbell-Coker K, Carhart-Harris R, Cattell J, Daniel A, DeBattista C, Dunlop BW, Eisen K, Feifel D, Forbes MK, Haumann HM, Hellerstein DJ, Hoppe AI, Husain MI, Jelen LA, Kamphuis J, Kawasaki J, Kelly JR, Key RE, Kishon R, Knatz Peck S, Knight G, Koolen MHB, Lean M, Licht RW, Maples-Keller JL, Mars J, Marwood L, McElhiney MC, Miller TL, Mirow A, Mistry S, Mletzko-Crowe T, Modlin LN, Nielsen RE, Nielson EM, Offerhaus SR, O’Keane V, Páleníček T, Printz D, Rademaker MC, van Reemst A, Reinholdt F, Repantis D, Rucker J, Rudow S, Ruffell S, Rush AJ, Schoevers RA, Seynaeve M, Shao S, Soares JC, Somers M, Stansfield SC, Sterling D, Strockis A, Tsai J, Visser L, Wahba M, Williams S, Young AH, Ywema P, Zisook S, Malievskaia E. *N Engl J Med*, 2022, 387: 1637–1648
- 52 Raison CL, Sanacora G, Woolley J, Heinzerling K, Dunlop BW, Brown RT, Kakar R, Hassman M, Trivedi RP, Robison R, Gukasyan N, Nayak SM, Hu X, O’Donnell KC, Kelmendi B, Sloshower J, Penn AD, Bradley E, Kelly DF, Mletzko T, Nicholas CR, Hutson PR, Tarpley G, Utzinger M, Lenocho K, Warchol K, Gapasin T, Davis MC, Nelson-Douthit C, Wilson S, Brown C, Linton W, Johnson MW, Ross S, Griffiths RR. *J Am Med Assoc*, 2023, 330: 843
- 53 Lucido MJ, Dunlop BW. *Brain Sci*, 2025, 15: 161
- 54 Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, Martell J, Blemings A, Erritzoe D, Nutt DJ. *N Engl J Med*, 2021, 384: 1402–1411
- 55 Reckweg JT, Uthaug MV, Szabo A, Davis AK, Lancelotta R, Mason NL, Ramaekers JG. *J Neurochem*, 2022, 162: 128–146
- 56 Aleksandrova LR, Phillips AG. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42: 929–942
- 57 Shao LX, Liao C, Gregg I, Davoudian PA, Savalia NK, Delagarza K, Kwan AC. *Neuron*, 2021, 109: 2535–2544.e4
- 58 Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, Tanner M, Kaelen M, McGonigle J, Murphy K, Leech R, Curran HV, Nutt DJ. *Sci Rep*, 2017, 7: 13187
- 59 Wong JJ, Wong NML, Chang DHF, Qi D, Chen L, Lee TMC. *Commun Biol*, 2022, 5: 574
- 60 Edinoff AN, Odisho AS, Lewis K, Kaskas A, Hunt G, Cornett EM, Kaye AD, Kaye A, Morgan J, Barrilleaux PS, Lewis D, Viswanath O, Urits I. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 699740
- 61 Wang S, Zhang W, Liu Z, Zhang T, Wang Y, Li W. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1332329



- 62 St. Onge E, Patel P, Whitner C. *J Pharmacy Tech*, 2025, 41: 32–37
- 63 Moskal JR, Burgdorf JS, Stanton PK, Kroes RA, Disterhoft JF, Burch RM, Khan MA. *Curr Neuropharmacol*, 2017, 15: 47–56
- 64 Moskal JR, Burch R, Burgdorf JS, Kroes RA, Stanton PK, Disterhoft JF, Leander JD. *Expert Opin Investal Drugs*, 2014, 23: 243–254
- 65 Donello JE, Banerjee P, Li YX, Guo YX, Yoshitake T, Zhang XL, Miry O, Kehr J, Stanton PK, Gross AL, Burgdorf JS, Kroes RA, Moskal JR. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22: 247–259
- 66 Preskorn S, Macaluso M, Mehra DV, Zammit G, Moskal JR, Burch RM. *J Psychiatric Pract*, 2015, 21: 140–149
- 67 Burgdorf J, Zhang X, Weiss C, Gross A, Boikess SR, Kroes RA, Khan MA, Burch RM, Rex CS, Disterhoft JF, Stanton PK, Moskal JR. *Neuroscience*, 2015, 308: 202–211
- 68 Kato T, Fogaça MV, Deyama S, Li XY, Fukumoto K, Duman RS. *Mol Psychiatry*, 2018, 23: 2007–2017
- 69 Liu RJ, Duman C, Kato T, Hare B, Lopresto D, Bang E, Burgdorf J, Moskal J, Taylor J, Aghajanian G, Duman RS. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42: 1231–1242
- 70 Kato T, Duman RS. *Pharmacol Biochem Behav*, 2020, 188: 172827
- 71 Hansen KB, Wollmuth LP, Bowie D, Furukawa H, Menniti FS, Sobolevsky AI, Swanson GT, Swanger SA, Greger IH, Nakagawa T, McBain CJ, Jayaraman V, Low CM, Dell'Acqua ML, Diamond JS, Camp CR, Perszyk RE, Yuan H, Traynelis SF. *Pharmacol Rev*, 2021, 73: 298–478
- 72 Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14: 383–400
- 73 Chazot PL, Stephenson FA. *J Neurochem*, 1997, 69: 2138–2144
- 74 Akazawa C, Shigemoto R, Bessho Y, Nakanishi S, Mizuno N. *J Comp Neurol*, 1994, 347: 150–160
- 75 Monyer H, Burnashev N, Laurie DJ, Sakmann B, Seeburg PH. *Neuron*, 1994, 12: 529–540
- 76 Wang CC, Held RG, Chang SC, Yang L, Delpire E, Ghosh A, Hall BJ. *Neuron*, 2011, 72: 789–805
- 77 Becker R, Gass N, Kußmaul L, Schmid B, Scheuerer S, Schnell D, Dorner-Ciossek C, Weber-Fahr W, Sartorius A. *Psychopharmacology*, 2019, 236: 3451–3463
- 78 Preskorn SH, Baker B, Kolluri S, Menniti FS, Krams M, Landen JW. *J Clin PsychoPharmacol*, 2008, 28: 631–637
- 79 Pochwat B, Rafał-Ulińska A, Domin H, Misztak P, Nowak G, Szweczyk B. *Neuropharmacology*, 2017, 125: 333–342
- 80 Jiménez-Sánchez L, Campa L, Auberson YP, Adell A. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39: 2673–2680
- 81 Sakimura K, Kutsuwada T, Ito I, Manabe T, Takayama C, Kushiya E, Yagi T, Aizawa S, Inoue Y, Sugiyama H, Mishina M. *Nature*, 1995, 373: 151–155
- 82 Lundbye CJ, Toft AKH, Banke TG. *J Physiol*, 2018, 596: 5017–5031
- 83 Francija E, Lukic I, Petrovic Z, Brkic Z, Mitic M, Radulovic J, Adzic M. *Behav Brain Res*, 2022, 417: 113625
- 84 Su T, Lu Y, Fu C, Geng Y, Chen Y. *Nat Neurosci*, 2023, 26: 1751–1761
- 85 Derkach VA, Oh MC, Guire ES, Soderling TR. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8: 101–113
- 86 Lynch G. *Curr Opin Pharmacol*, 2004, 4: 4–11
- 87 Kadri B, Musazzi L, Johnston JN, Kalynchuk LE, Caruncho HJ, Popoli M, Zarate Jr CA. *Drug Discov Today*, 2021, 26: 2816–2838
- 88 Nations KR, Dogterom P, Bursi R, Schipper J, Greenwald S, Zraket D, Gertsik L, Johnstone J, Lee A, Pande Y, Ruigt G, Ereshefsky L. *J Psychopharmacol*, 2012, 26: 1525–1539
- 89 Kunugi A, Tanaka M, Suzuki A, Tajima Y, Suzuki N, Suzuki M, Nakamura S, Kuno H, Yokota A, Sogabe S, Kosugi Y, Awasaki Y, Kaku T, Kimura H. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44: 961–970
- 90 Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. *Neuroscientist*, 2009, 15: 525–539
- 91 Musazzi L. *Expert Opin Drug Discov*, 2021, 16: 147–157
- 92 Dwyer JM, Lepack AE, Duman RS. *Int J Neuropsychopharm*, 2012, 15: 429–434
- 93 Tatarczyńska E, Kłodzińska A, Chojnacka-Wójcik E, Pałucha A, Gasparini F, Kuhn R, Pilc A. *Br J Pharmacol*, 2001, 132: 1423–1430
- 94 Belozertseva I, Kos T, Popik P, Danysz W, Bepalov A. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2007, 17: 172–179
- 95 Furey ML, Drevets WC. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63: 1121
- 96 Ghosal S, Bang E, Yue W, Hare BD, Lepack AE, Girgenti MJ, Duman RS. *Biol Psychiatry*, 2018, 83: 29–37
- 97 Voleti B, Navarria A, Liu RJ, Banasr M, Li N, Terwilliger R, Sanacora G, Eid T, Aghajanian G, Duman RS. *Biol Psychiatry*, 2013, 74: 742–749
- 98 Kan HW, Peng WH, Wu CC, Wang DW, Lee MT, Lee YK, Chu TH, Ho YC. *Psychopharmacology*, 2022, 239: 3805–3818
- 99 Anacker C. *Biol Psychiatry*, 2018, 83: e5–e7

- 100 Fogaça MV, Wu M, Li C, Li XY, Picciotto MR, Duman RS. *Mol Psychiatry*, 2021, 26: 3277–3291
- 101 Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, Li XY, Aghajanian G, Duman RS. *Science*, 2010, 329: 959–964
- 102 Wohleb ES, Wu M, Gerhard DM, Taylor SR, Picciotto MR, Alreja M, Duman RS. *J Clin Invest*, 2016, 126: 2482–2494
- 103 Navarria A, Wohleb ES, Voleti B, Ota KT, Dutheil S, Lepack AE, Dwyer JM, Fuchikami M, Becker A, Drago F, Duman RS. *Neurobiol Dis*, 2015, 82: 254–261
- 104 Park L, Furey M, Nugent AC, Farmer C, Ellis J, Szczepanik J, Lener MS, Zarate Jr. CA. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22: 10–18
- 105 Zelek-Molik A, Litwa E. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1544795
- 106 Xia CY, Guo YX, Lian WW, Yan Y, Ma BZ, Cheng YC, Xu JK, He J, Zhang WK. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106625
- 107 Shao BZ, Cao Q, Liu C. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 320
- 108 Miller AH, Raison CL. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16: 22–34
- 109 Lyu D, Wang F, Zhang M, Yang W, Huang H, Huang Q, Wu C, Qian N, Wang M, Zhang H, Zheng S, Chen J, Fu Y, Zhang C, Li Z, Hong W. *Psychopharmacology*, 2022, 239: 3201–3212
- 110 Gonda X, Dome P, Neill JC, Tarazi FI. *CNS Spectr*, 2023, 28: 6–15
- 111 Williams NR, Heifets BD, Bentzley BS, Blasey C, Sudheimer KD, Hawkins J, Lyons DM, Schatzberg AF. *Mol Psychiatry*, 2019, 24: 1779–1786
- 112 Jelen LA, Stone JM, Young AH, Mehta MA. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 140: 104800

## Recent advances in rapid-acting antidepressants

Libiao Pan<sup>1</sup>, Yang He<sup>2,3</sup>, Guan Wang<sup>1</sup>, Jingshan Shen<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup> Vigonvita Life Sciences Co., Ltd., Suzhou 215009, China

<sup>2</sup> State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

<sup>3</sup> University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

\*Corresponding author (email: [shenjingshan@sim.ac.cn](mailto:shenjingshan@sim.ac.cn))

**Abstract:** Major depressive disorder (MDD) is a major global health challenge due to its high prevalence and substantial disability burden, which pose considerable challenges to existing clinical interventions. Traditional antidepressants rooted in the monoamine hypothesis exhibit limited efficacy, often with delayed therapeutic onset, suboptimal remission rates, and prolonged treatment durations. These limitations underscore the urgent need for therapeutic innovations that transcend classical neurotransmitter modulation paradigms, emphasizing rapid efficacy and enhanced safety profiles. Glutamatergic modulators, exemplified by the *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) receptor antagonist ketamine, have emerged as a novel therapeutic approach, demonstrating significant symptom relief within hours of administration. This review provides a comprehensive analysis of recent advancements in rapid-acting antidepressants, focusing on intranasal esketamine, the monoamine-glutamate multi-target modulator AXS-05, and psychedelic compounds such as psilocybin. By assessing their mechanisms in regulating synaptic plasticity, exploring multi-target synergies, and analyzing their respective limitations, this study aims to provide insights and guidance for the research and development strategies of novel rapid-acting antidepressants.

**Keywords:** major depressive disorder (MDD), rapid-acting antidepressants, NMDA receptor, ketamine, AXS-05

**doi:** 10.1360/SSC-2025-0157