

# 新型快速抗抑郁药 YH-200 简介

## 研究背景

1. **抑郁症治疗临床现状:** 抑郁症是一种常见的精神疾病，自杀倾向非常严重，自杀率15%左右，全球抑郁症患者多达3.5亿人，其中我国患者数量占总人口的7.3%。据WHO估计，全球仅有约1/4的患者获得有效的治疗，我国的就诊率尚不足10%。抑郁症的发病机理复杂，临床症候多样，具体表现为兴趣丧失、忧伤、悲观、绝望。而快感丧失也是抑郁病人常见症状之一。躯体症状主要表现为，食欲减退、睡眠障碍、性功能低下和心境昼夜波动等病理特征。以单胺能系统为靶点的传统抗抑郁药需要数周乃至数月的持续使用才开始起效缓解抑郁症状，并且对约半数患者效果不明显，特别是对占比约30%的难治性抑郁症患者无效。传统抗抑郁药起效慢、易复发是导致难治性抑郁症，因此开发基于新机制、作用于新靶点的快速起效的新型抗抑郁药已成为迫切需求。

2. **潜在市场规模:** 目前全球最畅销的几种抗抑郁药等，总销售额超过全球抗抑郁药市场80%。近年来，医院销售额每年同比增长15-20%。预计我国抗抑郁药市场将迎来爆发式成长期。这也将有助于化解新型快速抗抑郁药YH-200潜在的市场风险，预计YH-200上市也会产生可观的经济和社会效益。

3. **YH-200的核心竞争力:** YH-200的抗抑郁作用起效快、机制新颖，不具有药物滥用风险，具有显著成药性，有望开发成可避免产生类似氯胺酮和东莨菪碱的兴奋、致幻、麻木、耐药等不良反应的快速抗抑郁新药，以抑郁症的绝望、快感丧失及睡眠障碍等为治疗指征，主要用于难治性抑郁症的治疗。

## 项目简介

**1. 快速抗抑郁机制假说：**一直以来，研究者都在探索抑郁症发病相关的新机制，目前最受关注的神经可塑性假说认为，情绪等高级神经功能的结构基础是神经元与突触传递，而抑郁症的关键病理机制是谷氨酸能系统改变引起的神经元功能受损及突触传递障碍。早在2000年，Berman等就在临床研究发现，单次静脉注射亚麻醉剂量的氯胺酮（ketamine）能够在数小时内显著减轻患者的抑郁症状，并且对抑郁症状的改善作用持续一周。除了快速起效、持久有效外，氯胺酮还对大部分难治性抑郁症患者有效。然而氯胺酮的致精神病样副作用和成瘾性风险限制了它的临床应用。氯胺酮的抗抑郁机制尚未完全明确，一般认为可能与对谷氨酸能N-甲基-D-天冬氨酸（N-methyl-D-aspartic acid, NMDA）受体的拮抗作用有关。2010年Duman等发现谷氨酸受体下游的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）信号传导通路调控的神经可塑性是氯胺酮介导抗抑郁作用的关键，支持了抑郁症的神经可塑性假说。2019年美国食品药品监督管理局（FDA）批准氯胺酮的一种S-构型对映异构体艾氯胺酮（esketamine）鼻腔喷雾剂用于重度抑郁症的治疗，成为近40年来首个基于新机制作用于新靶点的抗抑郁药。基于神经可塑性假说，以谷氨酸能系统为靶点的新型抗抑郁药已展现出巨大的潜力，成为近10年来抑郁症治疗研究领域的热点。

**2. YH-200快速抗抑郁机制新颖：**YH-200是由天然产物结构优化而获得的，具有快速治疗抑郁症的绝望、兴趣丧失、睡眠障碍等多种核心症状的化药1.1类新型抗抑郁药。YH-200与已上市的快速抗抑郁药ES氯胺酮（俗称K粉），以及具有快速抗抑郁作用的东莨菪碱的作用都可被谷氨酸能-AMPA受体拮抗剂NBQX所阻断，表明三者的快速抗抑郁效应具有相同的AMPA下游机制，而相重合的机制可能是YH-200、氯胺酮以及东莨菪碱产生快速抗抑郁的共通机制，但三者具有不同的作用靶点和AMPA上游机制特征。据推测ES氯胺酮可能是通过阻断NMDA受体（尚未完全阐明），而东莨菪碱的作用靶点可能与其阻断胆碱毒蕈碱受体M<sub>1</sub>和M<sub>2</sub>相关。YH-200的作

用则可能与其阻断胆碱毒蕈碱受体M<sub>1</sub>相关。正因为上游作用靶点与氯胺酮和东莨菪碱不同，且**YH-200**对NMDA受体没有直接阻断作用，**YH-200**极有可能开发成为不具有药物滥用风险、不产生类似氯胺酮和东莨菪碱的兴奋、致幻、麻木、耐药等不良反应的快速抗抑郁新药。

**YH-200**、东莨菪碱与ES氯胺酮作用特征、机制及不良反应见表1。**YH-200**的快速抗抑郁作用机制可能是通过阻断胆碱毒蕈碱受体M<sub>1</sub>，提升谷氨酸的转运能力、改善兴奋性谷氨酸-抑制性GABA系统代谢，恢复谷氨酸能NMDA-AMPA系统功能，激活神经营养因子BDNF及其受体TRKB-mTOR通路，增强神经突触可塑性调节，修复神经元损伤，从而发挥快速抗抑郁效应（图1）。另外，**YH-200**还可有效抑制抑郁模型动物前额叶皮层脑部炎症反应，修复神经损伤，起到神经保护作用，有助于发挥快速抗抑郁效应。

**3. 项目具有明确的自主创新特征：****YH-200**已获得美国发明专利（附件1）和国内专利（附件2）授权，是拥有自主知识产权的创新药物（化药1.1类），以天然产物为原料一步合成，工艺简单、得率高、原料价廉易得，已完成公斤级合成。**YH-200**抗抑郁作用机制新颖，安全、有效，具有显著成药特性。

**4. 临床应用指征：**本项目将以抑郁症的绝望、快感丧失及睡眠障碍等为治疗指征，主要用于难治性抑郁症的治疗。

## 项目负责人简介

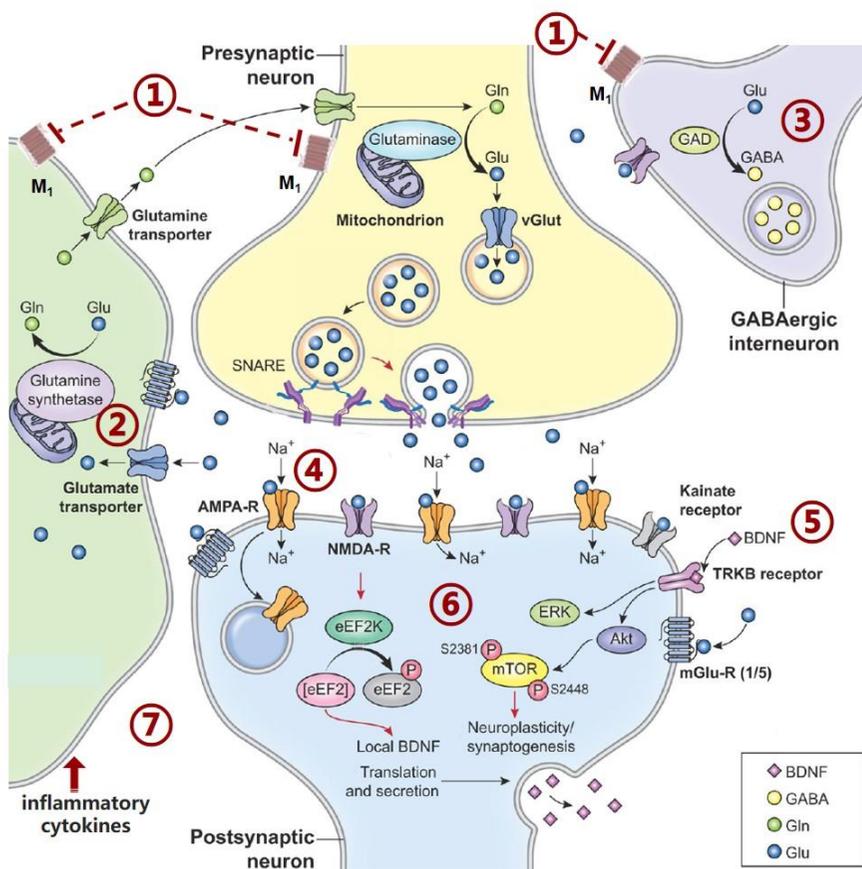
**张永鹤教授**，北京大学基础医学院药理学系神经精神药理学研究室。兼任中国生命科学学会联合体副秘书长；中国药理学会秘书长/常务理事，教学与科普专业委员会主任委员；中国民族医药学会药理学与毒理学分会执行会长。多年来致力于抗抑郁新机制、新治疗靶点研究和新型快速抗抑郁药物研发。

网址 [https://sbms.bjmu.edu.cn/jsdw/bssds/Yonghe\\_Zhang.html](https://sbms.bjmu.edu.cn/jsdw/bssds/Yonghe_Zhang.html)，手机：13681362460；E-mail: [zhyh@hsc.pku.edu.cn](mailto:zhyh@hsc.pku.edu.cn)。

**表 1. YH-200 与其他抗抑郁药比较**

	YH-200 (口服)	东莨菪碱 (iv) Scopolamine	ES-氯胺酮 (鼻喷剂) ES-ketamine	阿戈美拉汀 (口服) Agomelatine	经典抗抑郁药
受体选择性	选择性阻断胆碱M <sub>1</sub> /M <sub>4</sub> 受体	非选择性阻断胆碱M <sub>1</sub> /M <sub>2</sub> /M <sub>3</sub> /M <sub>4</sub> /M <sub>5</sub> 受体	NMDA受体非选择性阻断剂	非选择性褪黑素受体MT <sub>1</sub> /MT <sub>2</sub> 激动剂, 5-HT <sub>2C</sub> 和5-HT <sub>2B</sub> 拮抗剂	单胺系统
作用靶点	阻断 M <sub>1</sub> 受体	阻断 M <sub>1</sub> /M <sub>2</sub> 受体	阻断 NMDA 受体	激动褪黑素受体拮抗 5-HT <sub>2C</sub> 受体	单胺递质调节
作用机制	阻断星形胶质细胞、GABA 能中间神经元以及锥体谷氨酸能神经突触前的 M <sub>1</sub> 受体, 调节 GABA-谷氨酸水平, 维持兴奋性和抑制性突触平衡, 激活突触后 NMDA-AMPA 系统, 活化 BDNF-TRKB-mTOR 信号通路, 修复神经突触可塑性, 突触数量和功能增加; 抑制炎症反应。	启动了与氯胺酮相似的下游分子和细胞作用, 东莨菪碱能迅速增加谷氨酸的瞬时爆发、BDNF 活性升高、mTOR 激活以及增强神经元突触可塑性和功能。	可能通过直接和间接作用抑制星形胶质细胞、中间神经元和锥体神经元 NMDA 受体, 使 GABA 中间神经元去抑制, 增强 AMPA 受体的突触前谷氨酸释放和谷氨酸能分泌, 从而持续增强兴奋性突触功能, 维持抗抑郁效应; 激活 BDNF 及其受体 TRKB-mTOR 信号通路, 增强突触可塑性。此外, 氯胺酮的快速抗抑郁作用可能需要激活阿片系统。	可能是通过激动下丘脑视交叉上核 (SCN) 的褪黑素受体, 同时阻断 5-HT <sub>2C</sub> 受体, 促进前额叶皮层去甲肾上腺素和多巴胺释放。也可能是使昼夜节律同步化, 扭转抑郁症的相位延迟, 发挥抗抑郁作用。	单胺系统功能增强, 抗抑郁。
效应特征	快速起效 改善睡眠	快速起效	快速起效	起效慢 改善睡眠	起效慢 睡眠障碍
副作用	无致幻作用、不形成耐药、无滥用风险、无肝毒性	滥用、致幻、空间学习记忆缺陷等诸多不良反应	滥用、兴奋、致幻、成瘾、依赖	肝损伤	多种不良反应

\*可以改善东莨菪碱引起的  
的学习记忆损伤



- 1 作用于胆碱M<sub>1</sub>受体
- 2 提升谷氨酸转运能力
- 3 改善兴奋性谷氨酸-抑制性GABA平衡
- 4 恢复谷氨酸能NMDA-AMPA系统功能
- 5 激活BDNF-TRKB-mTOR通路
- 6 增强神经突触可塑性
- 7 抑制炎症反应

## 图 1. 新型抗抑郁药 YH-200 快速抗抑郁作用机制

附件 1: 美国发明专利证书 (保护 8 个同类衍生物)



US009169268B2

(12) **United States Patent**  
Zhang et al.

(10) **Patent No.:** US 9,169,268 B2  
(45) **Date of Patent:** Oct. 27, 2015

(54) **USE OF 7-ALKOXY FANGCHINOLINE COMPOUNDS IN PREVENTING, ALLEVIATING AND/OR TREATING DEPRESSION**

*C07D 498/16* (2006.01)  
*A61K 31/4748* (2006.01)  
(52) **U.S. CL.**  
CPC ..... *C07D 498/16* (2013.01); *A61K 31/4748* (2013.01)

(71) Applicant: **Peking University, Beijing (CN)**

(58) **Field of Classification Search**  
CPC ..... *C07D 498/16*; *A61K 31/4748*  
USPC ..... 514/308, 279; 549/348; 546/37  
See application file for complete search history.

(72) Inventors: **Yonghe Zhang, Beijing (CN); Xueqiong Zhang, Beijing (CN); Zhaofu Sheng, Beijing (CN)**

(73) Assignee: **Peking University, Beijing (CN)**

(56) **References Cited**

(\*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

**U.S. PATENT DOCUMENTS**

6,617,335 B1 \* 9/2003 Wang et al. .... 514/308

(21) Appl. No.: **14/507,584**

**FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

(22) Filed: **Oct. 6, 2014**

CN 102274227 \* 12/2011

\* cited by examiner

(65) **Prior Publication Data**

US 2015/0025099 A1 Jan. 22, 2015

**Related U.S. Application Data**

(63) Continuation-in-part of application No. PCT/CN2012/084998, filed on Nov. 22, 2012.

**Foreign Application Priority Data**

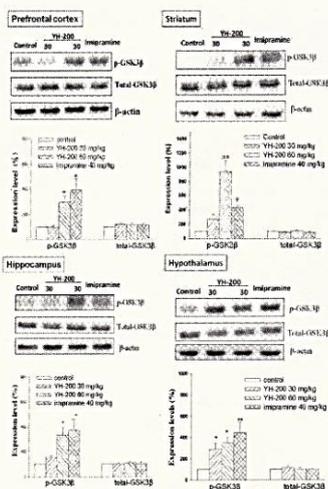
Apr. 6, 2012 (CN) ..... 2012 1 0099615

(51) **Int. Cl.**  
*A61K 31/47* (2006.01)  
*C07D 323/00* (2006.01)

(57) **ABSTRACT**

The present invention provides a method of preventing, alleviating and/or treating depression, comprising the step of administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a 7-alkoxy fangchinoline compound or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

**15 Claims, 5 Drawing Sheets**



附件 2: 中国发明专利证书 (保护 8 个同类衍生物)

证书号第 4239074 号



# 发明专利证书

发明名称: 7-烷氧基防己诺林碱类化合物在制备治疗和改善抑郁症状的药物中的用途

发明人: 张永鹤;张雪琼;盛兆福

专利号: ZL 2014 1 0437058.2

专利申请日: 2014 年 09 月 01 日

专利权人: 北京大学

地址: 100871 北京市海淀区颐和园路 5 号

授权公告日: 2021 年 02 月 05 日      授权公告号: CN 105362273 B

国家知识产权局依照中华人民共和国专利法进行审查, 决定授予专利权, 颁发发明专利证书并在专利登记簿上予以登记。专利权自授权公告之日起生效。专利权期限为二十年, 自申请日起算。

专利书记载专利权登记时的法律状况。专利权的转移、质押、无效、终止、恢复和专利权人的姓名或名称、国籍、地址变更等事项记载在专利登记簿上。



局长  
申长雨

申长雨



第 1 页 (共 2 页)

其他事项参见背面