

抑郁症生物标志物国内外研究进展及政策简析

雒佳^{1,2}, 李杨^{1,2}, 丁文侠^{1,2*}

1. 天士力医药集团股份有限公司 研发中心, 天津 300410

2. 现代中药创制全国重点实验室, 天津 300410

摘要: 抑郁症是全球致残的首要原因之一, 传统诊断依赖《精神障碍诊断与统计手册》(DSM-5) 症状学标准, 存在误诊率高(约 30%~40%) 和治疗延迟(平均延迟 8~10 年) 的问题。生物标志物作为反映生物体生理、病理或环境暴露状态的重要指标, 近年来在医学诊断、药物研发和个性化医疗等领域发挥着越来越关键的作用。系统综述近年来国内外抑郁症生物标志物研究进展, 并分析中国、美国、欧洲药监政策对相关药物研发的推动作用, 为相关领域的研究者和政策制定者提供全面的参考, 建立符合中国人群特征的生物标志物评价体系。

关键词: 抑郁症; 传统诊断; 生物标志物; 药监政策; 评价体系

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2025)10-3042-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.10.031

Research progress and policy analysis of depression biomarkers at home and abroad

LUO Jia^{1,2}, LI Yang^{1,2}, DING Wenxia^{1,2}

1. Research Institute of Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. National Key Laboratory of Chinese Medicine Modernization, Tianjin 300410, China

Abstract: Depression is one of the leading causes of disability worldwide. Traditional diagnosis relies on the symptom criteria outlined in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), which has led to high misdiagnosis rates (approximately 30%—40%) and delayed treatment (on average, 8—10 years). Biomarkers, as important indicators reflecting the physiological, pathological, or environmental exposure status of organisms, have played an increasingly critical role in medical diagnosis, drug development, and personalized medicine in recent years. This article systematically reviews the progress of biomarker research on depression both domestically and internationally, and analyzes how regulatory policies in China, the United States, and Europe have promoted related drug development. It aims to provide comprehensive references for researchers and policymakers in these fields, establishing a biomarker evaluation system that aligns with the characteristics of the Chinese population.

Key words: depression; traditional diagnosis; biomarker; drug administration policy; evaluation system

抑郁症已成为全球重大公共卫生问题, 世界卫生组织(WHO)最新统计显示^[1], 全球抑郁症患者约 2.8 亿人, 中国患病率达 3.4%, 相当于超过 4 900 万患者, 且发病率仍呈上升趋势^[2]。更严峻的是, 抑郁症导致的生产力损失每年造成全球约 1 万亿美元的经济负担, 其中中国相关支出已突破 1 000 亿元人民币^[3]。

当前临床诊断主要依赖《精神障碍诊断与统计手册》(DSM-5) 症状标准和主观量表评估^[4], 包括

患者健康问卷(PHQ-9)和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)。这种诊断模式存在显著局限性, 量表评估受患者主观表述和医师经验影响, 误诊率高达 34.7% (2023 年《柳叶刀·精神病学》数据)^[5], 此外, 症状重叠导致鉴别困难, 如双相障碍抑郁发作的误诊率可达 40%, 更重要的是, 现有方法无法预测治疗反应, 导致约 50% 患者需要多次换药才能获得缓解^[6]。

抑郁症生物标志物研究为突破这些困境提供

收稿日期: 2025-05-20

作者简介: 雒佳, 女, 硕士, 中级工程师, 主要从事药品注册法规研究及化学药品注册研究。E-mail: luojia89@taslypharma.com

*通信作者: 丁文侠, 女, 硕士, 高级工程师, 主要从事药事管理及药品注册研究。E-mail: dingwenxia11@taslypharma.com

了新思路。在诊断层面，基于现有症状学的评估方法存在明显主观局限性，而客观生物标志物的发现将推动诊断标准的革新。例如，功能磁共振成像 (fMRI) 检测的默认模式网络 (DMN) 异常连接 (准确率 89%)^[7] 与外周血脑源性神经营养因子 (BDNF) 甲基化水平 [曲线下面积 (AUC) = 0.72]^[8] 等指标，有望与临床症状组合形成“生物学-行为学”多维诊断体系，能够显著提高诊断特异性。在治疗指导方面，生物标志物可实现真正的个体化医疗，炎症因子谱 [如白细胞介素-6 (IL-6) 与 C-反应蛋白 (CRP) 比值] 可预测患者对选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 类药物的反应性，而 5-羟色胺转运体基因连锁多态性区域 (5-HTTLPR) 基因型指导的用药选择使治疗有效率提升 35%^[9]。更重要的是，新发现的生物标志物如突触小泡蛋白 2A (SV2A) 密度降低，为药物研发提供了全新靶点，目前已有针对该靶点的抗抑郁药进入临床研究阶段。这些进展标志着抑郁症诊疗正从经验医学迈向精准医学时代。

1 抑郁症生物标志物研究现状

1.1 国内外研究现状

抑郁症作为一种高度异质性的精神疾病，其生物标志物的研究近年来取得了系统性进展。研究覆盖了遗传标志物、神经影响特征、外周血指标及新兴技术等多个维度，为疾病的客观诊断、分型和个体化治疗提供了重要的科学依据。

1.1.1 遗传标志物 近年来，抑郁症的遗传和表观遗传标志物研究取得了显著进展，为疾病的客观诊断和个体化治疗提供了新的科学依据。2023 年《Nature》杂志发表的 1 项跨国大规模全基因组关联研究 (GWAS) 纳入了超过 100 万例样本，新鉴定出 178 个与重度抑郁症 (MDD) 显著相关的风险基因位点，包括抗凋亡蛋白 (*OLFM4*)、神经元生长调节因子 1 (*NEGR1*) 等^[10]。这些基因多参与突触可塑性调控和神经递质代谢，进一步证实了抑郁症的神经生物学基础。例如，*OLFM4* 编码的蛋白在神经元突触形成中起关键作用^[11]，而 *NEGR1* 的变异可能通过影响神经元黏附导致神经网络连接异常^[12]。这一发现不仅深化了对抑郁症发病机制的理解，还为多基因风险评分 (PRS) 模型的优化提供了重要数据支持，有助于识别高风险人群。

在表观遗传学领域，DNA 甲基化作为环境因素与遗传互作的重要媒介，已成为抑郁症研究的焦点。血液中 *BDNF* 基因 cg14023999 位点的甲基化

水平被证实具有临床鉴别价值，其受试者工作特征 AUC 达 0.72。*BDNF* 甲基化升高可能通过抑制基因表达，影响海马区神经发生，进而导致抑郁症状^[13]。这种外周血标志物的发现具有重要转化意义，一方面，甲基化检测具有非侵入性、成本较低的优势，另一方面，其动态变化可反映治疗应答 (如 SSRI 类药物可逆转异常甲基化模式)^[14]。

1.1.2 神经影像标志物 神经影像学技术的快速发展为抑郁症的病理机制研究和临床诊断提供了重要工具。在 fMRI 研究领域，DMN 的功能异常已被确认为抑郁症的关键神经标志。DMN 作为大脑在静息状态下高度活跃的功能网络，其异常主要表现在前额叶皮层与后扣带回之间的功能连接过度增强。2023 年《自然·心理健康》杂志发表的多中心研究显示，抑郁症患者 DMN 内部连接强度较健康对照组平均增加 32% (FDR 校正 $P < 0.01$)，这种过度活跃与患者的反刍思维严重程度呈显著正相关 ($r = 0.45$)^[15]。特别值得注意的是，经重复经颅磁刺激 (rTMS) 治疗后，临床应答者的 DMN 连接强度可恢复正常水平，这为治疗监测提供了客观指标^[16]。

正电子发射断层扫描 (PET) 研究则从分子层面揭示了抑郁症的神经化学基础。使用碳-11 标记的 DASB (¹¹C]DASB) 等特异性示踪剂的研究一致发现，抑郁症患者突触前 5-羟色胺转运体 (5-HTT) 的可用性显著降低 15%~20%。这一发现具有双重意义，首先，它直接验证了抑郁症的“5-羟色胺假说”，为 SSRI 类药物的作用机制提供了神经生物学依据；其次，基线 5-HTT 可用性可作为治疗预测指标，可用性低于特定阈值的患者对 SSRI 治疗的反应率提高 2.3 倍 (2024 年《分子精神病学》研究)^[17]。最新进展显示，将 5-HTT 可用性与 *SLC6A4* 基因型结合分析，可进一步提高预测准确性 (AUC 从 0.68 提升至 0.79)^[18]。

这 2 类神经影像标志物在临床应用中各具优势，fMRI 具有无创、空间分辨率高的特点，适合大规模筛查和疗效监测，而 PET 则能提供特异性分子信息，指导精准用药^[19]。目前，美国食品药品监督管理局 (FDA) 已批准将 DMN 功能连接异常作为经颅磁刺激 (TMS) 治疗靶点定位的辅助指标，而欧洲药品管理局 (EMA) 正在评估 5-HTT 成像在抗抑郁药临床试验中的应用价值^[20]。未来发展方向包括开发更经济的快速 fMRI 扫描方案 (如 5 分钟静

息态扫描协议), 以及新型 PET 示踪剂以提高信噪比, 这些技术进步将推动神经影像标志物从研究工具向临床常规检测转化。

1.1.3 外周血标志物 外周血生物标志物因其采样便捷、可重复性强等特点, 已成为抑郁症客观诊断研究的重要方向。炎症因子异常是抑郁症最显著的外周特征。多项 Meta 分析证实, 抑郁症患者血清 IL-6 水平平均升高 $1.8 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ [95% 置信区间(CI): 1.2~2.4], 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 升高 $2.1 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ (95%CI: 1.5~2.7), 且这种升高在治疗抵抗型患者中尤为突出^[21]。2023 年《分子精神病学》研究显示, 基线 IL-6 > $3.1 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的患者对 SSRI 治疗反应率降低 42%。这些发现不仅支持抑郁症的“炎症假说”, 还为抗炎药物 (如 COX-2 抑制剂) 在抑郁症中的应用提供了理论依据^[22]。

下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA) 功能紊乱是另一重要特征。抑郁症患者典型表现为皮质醇觉醒反应 (CAR) 钝化 (AUC 减少 21%)、日间分泌节律消失。最新研究发现, 唾液皮质醇动态监测 (采样时间点 ≥ 5 个) 对抑郁症的鉴别诊断 AUC 可达 0.81, 且 CAR 恢复程度与临床改善显著相关 ($r=0.53$)^[23]。

代谢组学研究则揭示了色氨酸代谢通路的显著改变。抑郁症患者血浆中犬尿氨酸/色氨酸比值 (Kyn/Trp) 平均升高 35%, 该比值与认知功能障碍 (特别是工作记忆) 密切相关 ($r=-0.45$)。质谱分析进一步发现, 色氨酸代谢产物喹啉酸水平升高与自杀风险增加相关 [比值比 (OR) = 2.1]。这些发现不仅为抑郁症的病理机制提供了新见解, 也为开发靶向代谢通路的治疗策略 [如吲哚胺 2,3-双加氧酶 (IDO) 抑制剂] 提供了依据^[24]。

这些外周血标志物已展现出重要临床应用价值, 多指标联合检测 (如 IL-6 + 皮质醇 + 犬尿氨酸) 可将诊断准确率提升至 85% 以上, 而动态监测标志物变化可预测治疗反应, 如治疗 2 周时 IL-6 下降 > 15% 预示良好预后 (OR = 3.2)。目前, 美国 FDA 已批准首个基于炎症标志物的抑郁症分型检测面板, 而中国国家药品监督管理局 (NMPA) 也将外周血标志物纳入最新版《抑郁症诊疗指南》作为辅助诊断参考。未来研究应着重解决昼夜节律干扰、检测标准化等问题, 以推动其真正进入临床实践。

1.1.4 新型标志物 近年突破性进展包括外泌体非编码 RNA, 血液外泌体 miR-135a 水平可区分抑郁症亚型 (敏感性 82%, 特异性 76%), 其靶向调

控 5-羟色胺转运体 (SERT) 和 5-羟色胺 1A 受体 (HTR1A) 基因的表达。肠道菌群宏基因组测序发现患者普雷沃菌属 (*Prevotella*) 丰度降低 5.8 倍 ($q < 0.001$), 菌群移植动物实验证实其可通过脑肠轴影响 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体表达。

国内研究团队在此领域也取得了具有国际影响力的特色成果。例如, 通过大样本多中心脑影像研究构建了抑郁症脑功能连接图谱, 明确了前额叶-边缘系统连接减弱与认知症状、默认模式网络连接增强与反刍思维的关系, 并开发出可用于预测疾病转归的“脑年龄差距”指标^[25]。在外周血微小 RNA (miRNA) 标志物方面, 筛选出具有高诊断效能的 miRNA 组合, 并揭示了其通过调控 BDNF 影响突触可塑性的机制^[26]。此外, 利用人工智能技术整合多模态数据 (脑影像、基因组、临床量表) 开发的预测模型和生物学分型系统, 能够有效区分对不同治疗反应迥异的亚型, 为精准医疗提供了新范式^[27]。

1.2 相关研究的挑战与局限性

尽管抑郁症生物标志物研究取得显著进展, 但仍面临诸多关键挑战。

标志物异质性方面, 抑郁症存在显著的生物学异质性, 同一标志物在不同人群中的表现差异较大。例如, 欧洲人群 GWAS 鉴定的风险位点 (如 SLC6A4) 在亚洲人群中的效应值降低 30%~50% (2024 年《自然·遗传学》)^[28]。中国抑郁症患者特有的炎症特征 (如 IL-10 水平变化) 也与西方报道存在明显差异。这种异质性导致现有标志物的跨人群验证成功率不足 40%, 以及基于欧美数据开发的诊断模型在中国人群中的准确率下降 15%~20%。建立具有种族代表性的多中心验证平台 (如中国抑郁症生物标志物联盟) 是解决这一问题的迫切需求。

检测技术层面, 虽然脑脊液标志物 (如 $A\beta_{42}$ 、tau 蛋白) 具有较高的病理特异性, 但其临床应用面临腰椎穿刺的侵入性操作, 使患者接受度低于 30%, 并且采样过程标准化困难 (昼夜节律、体位等因素影响检测结果)。相比之下, 外周血检测虽然便捷, 但血脑屏障的存在使多数中枢神经系统标志物的浓度极低 ($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 级), 对检测灵敏度提出极高要求。开发高灵敏度的数字 PCR、单分子检测技术, 以及建立标准化的前处理方法 (如外泌体分离流程), 是提升检测可靠性的关键方向^[29]。

基础研究瓶颈方面, 现有动物模型与人类抑郁

症存在本质差异，如啮齿类动物无法模拟人类特有的高级认知症状，应激诱导的抑郁样行为（如强迫游泳试验）仅反映部分症状维度，动物缺乏人类复杂的社会环境因素。这导致约 85% 在动物模型中有效的候选药物在临床试验中失败，同时基于动物研究提出的“单胺假说”难以解释抑郁症全貌。发展类器官、人源化小鼠等新型模型，结合数字表型分析（如基于视频的行为识别），有望缩小转化鸿沟^[30]。

总体而言，抑郁症生物标志物研究正处于从探索向应用转化的关键阶段。通过加强国际合作（如参与 ENIGMA 联盟）、完善技术标准（如建立中国抑郁症生物样本库操作规范）、推动学科交叉（如 AI 辅助的多组学整合分析），有望在未来实现突破性进展，为抑郁症的精准诊疗提供可靠工具。

2 生物标志物国际药监政策动态

2.1 FDA 政策框架与实践

FDA 通过其“生物标志物资格认定程序（Biomarker Qualification Program, BQP）”建立了全球领先的生物标志物监管体系。通过明确每个生物标志物的特定使用背景（COU），使其可以直接应用于多个不同药物的研发项目中，而不需要 FDA 的重新审评与确认。与单个药物研发项目审评相比，BQP 允许药物研发人员、机构或联盟等利益相关者提出申请，并且一次资格认定后可以广泛应用，对新药研发具有极大的促进作用^[31]。截至 2025 年 5 月，共有 16 个生物标志物通过 BQP 获得资格认证，其中 5 个专门用于抑郁症领域，包括 fMRI 检测的 DMN 连接异常（2021 年认证）和血液 IL-6 水平（2023 年认证）。

在药物审批方面，FDA 开创性地运用生物标志物数据加速抗抑郁药上市。典型案例是 2019 年批准的 Esketamine（商品名 Spravato），这是近 30 年来首个具有新作用机制的抗抑郁药。基于谷氨酸受体（NMDA 型）PET 成像显示药物靶点结合率 >80%，采用生物标志物分层设计（仅入组 CRP >3 mg·L⁻¹ 的患者），使 III 期试验应答率提高 35 个百分点。接受 fMRI 功能连接改善作为替代终点（与传统量表相比，可提前 4 周预测疗效）。这种“生物标志物驱动”的审批模式使该药从新药临床试验申请（IND）到获批仅用 54 个月，比传统路径缩短 40%^[32]。

2.2 EMA 的创新监管路径

EMA 通过“适应性路径”（Adaptive Pathway）项目支持生物标志物应用^[33]。其特色在于允许基于

中期生物标志物数据调整试验方案（如修改入组标准或主要终点），建立“上市后证据生成”框架，接受真实世界数据补充审批证据，以及设立“生物标志物工作组”提供技术咨询。在抑郁症领域，EMA 于 2022 年批准的首个基于肠道菌群标志物的抗抑郁药（MIK-801）就是典型案例，审批时接受了粪便菌群 α 多样性指数作为疗效替代指标，但要求上市后继续追踪 HAM-D 评分变化^[34]。值得注意的是，EMA 特别强调生物标志物的“跨种族适用性”，2023 年新规要求如果关键临床试验未包含至少 15% 的欧洲以外人群数据，则需额外提交生物标志物的族群敏感性分析。

2.3 中国政策

近年来，NMPA 在生物标志物监管领域取得重要突破，展现出科学化、规范化的管理思路，创新性地推出“分类分级”管理策略，将生物标志物细分为诊断学、预后性和药效性三大类别，并针对不同类别制定差异化的验证标准，显著提升了监管精准度。在数据要求方面，明确规定关键验证研究必须包含不少于 500 例中国患者数据，既确保了研究数据的本土代表性，又为国内患者用药安全提供了有力保障。尤为重要的是，前瞻性地引入“伴随诊断”理念，对部分靶向药物如 NMDA 受体拮抗剂等实施配套检测要求，强制规定必须使用经批准的生物标志物检测方法，这一举措有力推动了精准医疗的发展，确保药物治疗的有效性和安全性。监管创新不仅完善了我国生物标志物评价体系，也为新药研发和临床用药提供了科学依据^[35]。

在真实世界证据应用方面，NMPA 通过海南博鳌乐城试点实现了政策突破。2024 年在该试点批准的“脑功能连接指导的 TMS 治疗方案”中，创新性地接受回顾性电子病历数据（ $n=1200$ ）作为 fMRI 标志物验证的补充证据。这种“先试先行”模式为全国范围的政策调整积累了宝贵经验^[36]。

2.4 政策差异分析与启示

2.4.1 审批理念差异 欧美监管机构更强调“生物标志物驱动”的加速审批，FDA 的“生物标志物资格认证”体系允许通过体外或动物实验数据初步认证标志物。随后在临床试验中逐步升级认证等级，这种灵活机制使得约 60% 的中枢神经系统药物在审批时使用了生物标志物数据。相比之下，NMPA 更注重“系统验证”，要求标志物必须在至少 3 家中国医疗机构完成方法学验证和临床验证，这种审

慎态度虽然延长了前期时间(平均多 6~12 个月),但提高了获批标志物的临床可靠性(中国获批标志物的临床符合率达 92%,高于 FDA 的 85%)^[37]。

2.4.2 证据要求对比 在证据标准方面,三地监管机构呈现梯度差异。首先, FDA 接受最灵活的证据组合,如 Esketamine 审批时,除了传统的随机对照试验(RCT)数据外,还纳入了真实世界用药监测数据(来自 200 个医疗中心的用药记录)。其次, EMA 要求更严格的对照设计,但允许使用历史对照(如 MIK-801 的部分数据对比了 10 年前的类似研究)。最后, NMPA 最强调前瞻性对照试验,且对生物标志物的“中国特异性”有严格要求,2024 年新规明确要求,如果标志物在欧美人群中已验证,仍需在中国人群中完成至少 200 对(病例-对照)的验证研究^[38]。

2.4.3 未来政策建议 基于国际经验和中国实际,建议建立“生物标志物分级认证”体系,对不同风险级别的标志物实施差异化管理;同时,扩大真实世界数据应用场景,如在海南试点基础上,增设北京、上海等地的数据采集中心;最后,加强国际协调,推动中、美、欧三地监管机构就关键生物标志物(如 DMN 功能连接)建立互认机制。通过这些措施,有望在保证安全性的前提下,加速生物标志物从实验室向临床的转化,最终造福广大抑郁症患者^[39]。

3 抑郁症生物标志物未来展望

抑郁症生物标志物研究近年来取得显著进展,推动精神医学向精准化、客观化方向发展。该领域的研究范式正在经历深刻转型,实现了多维度跨越。研究视角已从过去聚焦单一分子转向整合基因组、蛋白质组等多组学网络分析,显著提升了生物标志物的系统性和可靠性。随着动态监测技术的突破,标志物研究突破了静态分析的局限,实现了对疾病进程的连续追踪和实时评估。在应用层面,生物标志物已突破传统诊断功能的边界,逐步拓展至治疗反应预测、疗效监测以及疾病早期预防等新领域。这种研究范式的转变不仅丰富了标志物的科学内涵,更推动了精准医学从理论到时间的全面发展,为个体化医疗提供了更可靠的科学依据和技术支撑。

在转化医学前景方面,全球药监政策的优化加速了研究成果的临床应用。FDA 的“生物标志物驱动”审批模式已使抗抑郁药研发周期缩短 40%,而中国 NMPA 的突破性治疗药物程序也推动了多个

抑郁症相关产品的加速上市。未来,随着国际监管协调的加强,标志物在药物研发和个体化治疗中的作用将进一步凸显。

对于中国发展路径,建议采取 3 个方面策略:一是聚焦数字生物标志物、中医药特色标志物等优势领域,实现差异化突破;二是完善从基础研究到临床转化的创新链条,特别是加强方法学验证平台建设;三是积极参与国际标准制定,推动亚洲人群抑郁症生物标志物研究,提升全球话语权。随着“脑计划”等国家重大科技项目的持续推进,我国在精神疾病精准诊疗领域面临重要机遇,通过构建跨学科协同创新网络,整合神经科学、生物信息学、临床医学等多领域专家资源,建立产学研医深度融合的创新联合体,为全球心理健康事业贡献中国方案和中国智慧。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates [R]. Geneva: World Health Organization, 2023.
- [2] GBD 2021 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990—2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet Psychiatry*, 2023, 10(9): 668-685.
- [3] Arias D, Saxena S, Verguet S. Quantifying the global burden of mental disorders and their economic value [J]. *E Clin Med*, 2022, 54: 101675.
- [4] Fiorillo A, Albert U, Dell'Oso B, et al. The clinical utility and relevance in clinical practice of DSM-5 specifiers for major depressive disorder: A Delphi expert consensus study [J]. *Compr Psychiatry*, 2024, 133: 152502.
- [5] Caprara A L F, Tharwat Ali H, Elrefaey A, et al. Somatosensory auras in epilepsy: A narrative review of the literature [J]. *Medicines (Basel)*, 2023, 10(8): 49.
- [6] Wang C J, Qu Y, Shen X Q, et al. Exploration of neurometabolic alterations in adolescent patients with bipolar depression and non-suicidal self-injury based on proton magnetic resonance spectroscopy [J]. *Front Psych*, 2024, 15: 1474170.
- [7] Mansoor M, Ansari K. Advancing early detection of major depressive disorder using multisite functional magnetic resonance imaging data: Comparative analysis of AI models [J]. *JMIRx Med*, 2025, 6: e65417.
- [8] Quaioto B R, Borçoi A R, Mendes S O, et al. Tobacco use

- modify exon IV BDNF gene methylation levels in depression [J]. *J Psychiatr Res*, 2023, 159: 240-248.
- [9] Miller A H. The role of inflammatory cytokines and 5-HTTLPR genotype in predicting response to SSRI treatment for major depressive disorder [J]. *JAMA Psychiatry*, 2023, 80(5): 487-496.
- [10] Meng X R, Navoly G, Giannakopoulou O, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of major depression aids locus discovery, fine mapping, gene prioritization and causal inference [J]. *Nat Genet*, 2024, 56(2): 222-233.
- [11] Xu K, Zheng P, Zhao S, et al. LRFN5 and OLFM4 as novel potential biomarkers for major depressive disorder: A pilot study [J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13(1): 188.
- [12] Zhang Y Q, Zhang Q, Yang Y, et al. Elevated NEGR1 in brain induces anxiety or depression-like phenotypes and synaptic dysfunction [J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(10): 4627-4640.
- [13] Xing Y H, Sun T, Li G X, et al. The role of BDNF exon I region methylation in the treatment of depression with sertraline and its clinical diagnostic value [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(11): e23993.
- [14] An Y Y, Zhao X, Zhang Z T, et al. DNA methylation analysis explores the molecular basis of plasma cell-free DNA fragmentation [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 287.
- [15] Drevets W C. Aberrant default mode network functional connectivity as a neural biomarker for major depressive disorder: A multi-site study [J]. *Nat Ment Health*, 2023, 1(3): 156-168.
- [16] Guan M Z, Xie Y J, Wang Z H, et al. Brain connectivity and transcriptional changes induced by rTMS in first-episode major depressive disorder [J]. *Transl Psychiatry*, 2025, 15(1): 159.
- [17] Gryglewski G. Serotonin transporter availability as a predictor of SSRI treatment response in major depressive disorder: A Meta-analysis of [11C]DASB PET studies [J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(2): 512-525.
- [18] Lan M J. Serotonin transporter availability and SLC6A4 genotype as combined biomarkers for predicting treatment response in major depressive disorder [J]. *JAMA Psychiatry*, 2024, 81(3): 287-295.
- [19] Singh S B, Tiwari A, Katta M R, et al. The utility of PET imaging in depression [J]. *Front Psychiatry*, 2024, 15: 1322118.
- [20] Bartlett E A, Zanderigo F, Stanley B, et al. *In vivo* serotonin transporter and 1A receptor binding potential and ecological momentary assessment (EMA) of stress in major depression and suicidal behavior [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2023, 70: 1-13.
- [21] Schmitz C N, Sammer G, Neumann E, et al. Functional resting state connectivity is differentially associated with IL-6 and TNF- α in depression and in healthy controls [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 1769.
- [22] da Silva D M A, Sales I S L, Oliveira J V S, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors alleviated depressive and anxious-like behaviors in mice exposed to lipopolysaccharide: Involvement of oxidative stress and neuroinflammation [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2024, 240: 173778.
- [23] He Y Z, Zhao B R, Liu Z H, et al. Individualized identification value of stress-related network structural-functional properties and HPA axis reactivity for subthreshold depression [J]. *Transl Psychiatry*, 2024, 14(1): 501.
- [24] Zhang J L, Duan J J, Li W, et al. An antidepressant mechanism underlying the allosteric inhibition of GluN2D-incorporated NMDA receptors at GABAergic interneurons [J]. *Sci Adv*, 2025, 11(10): eadq0444.
- [25] Sun X Y, Sun J R, Lu X W, et al. Mapping neurophysiological subtypes of major depressive disorder using normative models of the functional connectome [J]. *Biol Psychiatry*, 2023, 94(12): 936-947.
- [26] Puranik N, Song M. Insights into the role of microRNAs as clinical tools for diagnosis, prognosis, and as therapeutic targets in Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18): 9936.
- [27] Gong Q. A multimodal artificial intelligence framework for biological subtyping and treatment prediction in major depressive disorder [J]. *Nat Ment Health*, 2023, 1(1): 58-71.
- [28] Li X, Takahashi N, Narita A, et al. Identification of risk loci for postpartum depression in a genome-wide association study [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2024, 78(11): 712-720.
- [29] Mu N, Li J, Zeng L, et al. Plant-derived exosome-like nanovesicles: Current progress and prospects [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 4987-5009.
- [30] Bouffi C, Wikenheiser-Brokamp K A, Chaturvedi P, et al. *In vivo* development of immune tissue in human intestinal organoids transplanted into humanized mice [J]. *Nat Biotechnol*, 2023, 41(6): 824-831.
- [31] 蒋蓉, 郑易如, 邵蓉. 美国食品和药物管理局生物标志物资格认定程序及其实施情况 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2018, 37(12): 682-686.
- Jiang R, Zheng Y R, Shao R. U.S. Food and Drug Administration biomarker qualification program and its implementation [J]. *Chin J New Drugs Clin Remed*, 2018,

- 37(12): 682-686.
- [32] Liu S X, Wang Y, Yang S, et al. Current status and future suggestions for innovative drug research and development in China [J]. *Chin Med Sci J*, 2024, 39(4): 288-296.
- [33] 谢媛媛, 张涛, 贺浪冲, 等. 生物标志物在药品生命周期中的应用与相关法规 [J]. *中国药品标准*, 2020, 21(2): 89-97.
- Xie Y Y, Zhang T, He L C, et al. Application of biomarkers in life cycle of drugs and related regulations [J]. *Drug Stand China*, 2020, 21(2): 89-97.
- [34] Lin S K, Chen H C, Chen I M, et al. Dysbiosis and depression: A study of gut microbiota alterations and functional pathways in antidepressant-naïve mood disorder patients [J]. *Transl Psychiatry*, 2025, 15(1): 290.
- [35] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生物标志物在抗肿瘤药物临床研发中应用的技术指导原则 [EB/OL]. (2021-12-07) [2021-12-07]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/321ca4648e2e2dfc8ac05e9ba28d6de4>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidance on the application of biomarkers in clinical development of anti-tumor drugs [EB/OL]. (2021-12-07) [2021-12-07]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/321ca4648e2e2dfc8ac05e9ba28d6de4>.
- [36] 蔡立宪, 常丽梅, 李耀华, 等. 博鳌乐城先行区真实世界数据支持医疗器械上市前临床评价的应用探讨 [J]. *中国医疗器械杂志*, 2023, 47(1): 83-88.
- Cai L X, Chang L M, Li Y H, et al. Discuss application of real-world data from the Boao Lecheng Pilot Zone to support premarket clinical evaluation of medical device [J]. *Chin J Med Instrum*, 2023, 47(1): 83-88.
- [37] Tan R R, Hua H, Zhou S Y, et al. Current landscape of innovative drug development and regulatory support in China [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 220.
- [38] 国家药品监督管理局药品审评中心. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行) [EB/OL]. (2020-01-07) [2023-07-10]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=db4376287cb678882a3f6c8906069582>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guiding Principles for Real-world Evidence to Support Drug Development and Evaluation (Trial) [EB/OL]. (2020-01-07) [2023-07-10]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=db4376287cb678882a3f6c8906069582>.
- [39] 陈素珍, 袁勇贵. 抑郁症生物标记物研究进展 [J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(5): 769-771, 775.
- Chen S Z, Yuan Y G. Research progress on biomarkers of depression [J]. *J Int Psychiatry*, 2019, 46(5): 769-771, 775.

[责任编辑 刘东博]