

迁移学习在抗抑郁药物作用与机制研究中的应用进展

贺 野¹, 贾崇宁¹, 谢佳美¹, 赵云昊¹, 郁 磊^{2*}, 田俊生^{1,3*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西大学 复杂系统研究所, 山西 太原 030006

3. 生物医药与健康山西省实验室, 山西 太原 030006

摘要: 随着人工智能技术的快速发展, 机器学习、深度学习及迁移学习等方法在医疗健康领域的应用日益广泛, 尤其为抗抑郁药物研究提供了新的思路 and 策略。现有抗抑郁药物存在起效慢、有效率低、个体差异显著等问题, 其作用机制尚未完全阐明, 传统研究方法受限于样本量小、数据异质性强、跨模态整合困难等瓶颈。迁移学习作为人工智能领域的关键技术, 可通过跨领域、跨任务、跨模态知识迁移, 能够有效应对小样本建模、数据分布差异、特征维度灾难等挑战。系统梳理了迁移学习在抗抑郁药物的药效评价与作用机制等方面的研究现状及未来发展应用趋势, 剖析了迁移学习模型的构建策略及应用范式等关键技术的特点与性能表现, 探讨了其在当前应用实践中面临的挑战、技术瓶颈与临床转化难题。为抑郁症发病机制及抗抑郁药物临床合理有效应用提供新的思路和方法, 助推人工智能在医疗实践中的创新发展与科学应用。

关键词: 迁移学习; 抑郁症; 人工智能; 药物评价; 磁共振成像; 药物基因组学

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)15-6151-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.15.030

Research progress on application of transfer learning effects and mechanisms of antidepressants

HE Ye¹, JIA Chongning¹, XIE Jiamei¹, ZHAO Yunhao¹, YU Lei², TIAN Junsheng^{1,3}

1. Modern Research Center of Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Institute of Complex Systems, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

3. Biomedicine and Health Laboratory in Shanxi Province, Taiyuan 030006, China

Abstract: With the booming development of artificial intelligence (AI), machine learning, deep learning and transfer learning have gained growing applications in healthcare, bringing new perspectives and strategies to antidepressant research. Existing antidepressants present slow onset, low efficacy and marked inter-individual variability, with their underlying mechanisms yet to be fully clarified. Traditional research is hampered by small sample sizes, substantial data heterogeneity and poor cross-modal integration capacity. As a pivotal AI technology, transfer learning realizes cross-domain, cross-task and cross-modal knowledge transfer, and mitigates issues such as small-sample modeling, data distribution discrepancy and the curse of dimensionality. This review systematically elaborates the current status and future trends of transfer learning in antidepressant efficacy evaluation and the exploration of their action mechanisms. We analyze the characteristics and performance of transfer learning models construction strategies and application paradigms, and discuss the challenges, technical limitations and clinical translation barriers in practical application. This study provides novel ideas for exploring depression pathogenesis and optimizing clinical antidepressant use, and further promotes the innovative and standardized application of AI in clinical medicine.

Key words: transfer learning; depression; artificial intelligence; drug evaluation; functional magnetic resonance imaging; pharmacogenomics

收稿日期: 2026-03-15

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82374153); 山西省研究生教育创新计划支持 (2025XS215); 山西省中医药管理局科研课题计划 (2024ZYY2A031)

作者简介: 贺 野, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: heyel@sxu.edu.cn

*通信作者: 郁 磊, 副教授, 从事人工智能与大数据分析。E-mail: yulei@sxu.edu.cn

田俊生, 教授, 博士生导师, 从事中药药理与新药研发。E-mail: jstian@sxu.edu.cn

据世界卫生组织数据报告,全球约有 3 亿人受到抑郁症的困扰,已成为疾病负担的主因之一。2018 年数据显示,抑郁症在疾病负担排行中位列第 3,预计到 2030 年可能升至首位^[1]。尽管单胺类递质调控药物已被广泛应用,但起效延迟、疗效有限、不良反应显著及治疗应答存在明显个体差异等问题仍是其主要短板,也极大地加重了难治性抑郁症的疾病负担^[2]。上述困境的核心根源在于,抑郁症病理机制涉及神经环路、分子遗传、免疫炎症、能量代谢、性激素稳态等方面异常^[3-6],现有研究尚难以系统刻画抑郁症发生及药物作用的动态调控网络,且临床研究普遍面临样本量有限、多中心数据异质性强、跨模态信息难以融合、小样本建模泛化性差等技术瓶颈^[7]。

随着人工智能与生物学大数据的深度融合,机器学习为突破上述瓶颈提供了全新路径。但该领域仍然存在诸多挑战,如数据异质性强、依赖单中心数据、模型泛化性不足等瓶颈^[8]。迁移学习作为人工智能领域的重要研究方向,放宽了传统机器学习对数据独立同分布的要求,能够将源领域习得的知识迁移至目标领域,有效缓解了标注数据稀缺、多源异构数据难以建模等问题,现已在疾病诊断、医学影像分析、药物研发等医疗卫生领域展现出巨大应用潜力。

近年来,迁移学习被逐步用于抗抑郁药物作用机制研究与临床转化,在药物浓度预测、疗效评估、神经机制解析、药物基因组学等方向取得系列进展,为揭示抗抑郁药物的多尺度调控机制、推动精准抗抑郁治疗提供了新技术支撑。本文基于现有研究成果,系统综述迁移学习的基本原理、技术框架及其在抗抑郁药物作用机制研究中的应用现状,分析优势与挑战,并展望未来发展方向,为人工智能技术在精神药理学领域的创新应用提供理论参考

与方法学借鉴。

1 迁移学习的定义与分类

1.1 定义

迁移学习是一种机器学习范式,其核心思想可以概括为“旧知识用于新问题”,借助已有任务中习得的先验知识,求解具有关联性的全新学习任务,从而提高学习效率和效果。通过找到不同但相关的领域之间的域相似性并加以合理利用,该技术能减少在目标领域直接从零学习所需要的数据量,从而降低计算开销、缩短训练时间、提升泛化能力^[9-10]。根据 Pan 等^[9]提出的经典框架,迁移学习被形式化定义为给定源域与源任务、目标域与目标任务,且满足源域 $\neq$ 目标域或源任务 $\neq$ 目标任务。其中,域由特征空间与边缘分布构成,任务由标签空间与条件分布共同决定。

1.2 分类

域和任务是迁移学习中 2 个重要概念,域由特征和特征边缘分布构成,任务由标签空间与条件概率组成。依据域和任务的差异形式,迁移学习可划分为 3 类^[9-10](图 1)。第 1 类为归纳式迁移学习,要求目标任务与源任务不同,需少量目标域标注数据诱导模型,包括多任务学习与自学习 2 种子形式^[9-11];第 2 类为直推式迁移学习,源任务与目标任务相同,源域与目标域分布不同,目标域无标注数据,核心解决分布偏移与领域自适应问题,是临床与药物预测场景的主流范式^[9-12];第 3 类为无监督迁移学习,源域与目标域 2 个域都不存在标注样本,主要面向聚类、降维等无监督任务,目前仍处于探索阶段^[9-10]。

从知识迁移的实现方式,可进一步将迁移学习分为基于样本的迁移学习、基于特征的迁移学习、基于模型的迁移学习和基于关系的迁移学习 4 类^[9-10](图 1)。基于样本的迁移学习方法通过对数据样本进行重用,广泛用于图像识别和处理领域,极少用

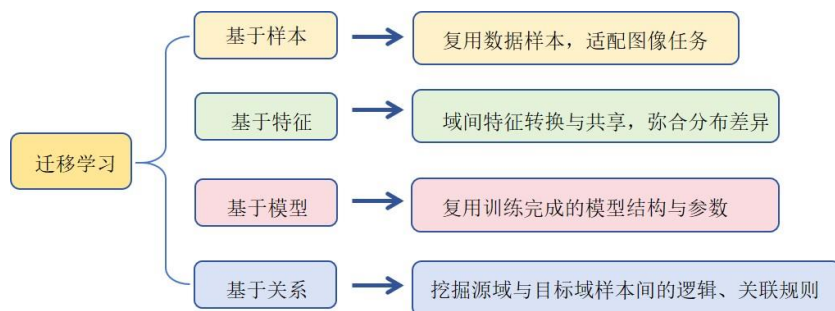


图 1 根据知识迁移的实现方式分类图

Fig. 1 Classification diagram of transfer learning based on implementation methods of knowledge

于序列预测；基于特征的迁移学习通过特征提取，将源域和目标域的数据映射到一个共享的特征空间中，从而缩小或消除不同领域之间的数据分布差异，并提取出具有跨领域泛化能力的共性特征；基于模型迁移的代表性方法是微调，先在源数据集预训练神经网络，再将训练完成的网络参数迁移至目标模型完成先验知识复用，该类方法的基础假设为源域与目标域具备通用底层特征，源域与目标域特征分布、任务语义差异过大，是模型微调负迁移的核心诱因；基于关系的迁移学习通过挖掘源域和目标域中样本的逻辑关系进行类比迁移，目前研究较少。

2 迁移学习在抗抑郁药物研究中的应用

2.1 在药物评价中的应用

当利用机器学习处理多个学习任务时，每个任务都在初始化参数的基础上训练，导致模型的收敛时间过长。考虑不同训练任务的数据之间存在相关性，迁移学习逐渐用于机器学习，利用样本、模型和任务的相似性，将学习过的任务模型，迁移至未学习的任务模型，通过此方式来提高未学习任务模型的估计效率和精度。因此，该技术在药物浓度预测、疗效预测方面展现出较高的应用价值。

在抑郁症治疗中，药物血浆浓度对个体疗效差异较大。抗抑郁药物血药浓度超过实验室警戒值时，如何权衡治疗效果与用药风险成为临床讨论的焦点，临床决策常面临疗效维持与安全性管控的两难困境。研究证实抗抑郁及抗精神病药存在剂量-疗效天花板效应，高剂量下疗效增益有限但耐受性下降，临床需结合患者个体特征综合制定用药方案^[13]。目前已有文献将迁移学习结合机器学习的方法，用于疗效药物检测，对于临床药物浓度的确立具有潜在的指导作用。

传统的机器学习虽能为临床医生制定用药方案提供指导，但机器学习模型的准确度仍需提高^[14]。Fu 等^[15]针对常用抗抑郁药舍曲林，收集 415 例抑郁症患者的 496 份血清浓度样本，采用

XGBoost、LightGBM、随机森林等 9 种机器学习模型构建血药浓度预测模型，以决定系数 (R^2) 为评价指标进行比较。结果表明，XGBoost 模型预测效果最优 ($R^2=0.63$)，模型在舍曲林治疗窗 (10~150 ng/mL) 内的预测准确率为 62.5%。虽然 XGBoost 算法优于其他算法，但目前这种学习算法需要大样本量的原始数据，具有局限性。而迁移学习能够降低样本的依赖性，提高模型的准确率 (表 1)。迁移学习是深度学习领域衍生出的重要学习范式，而深度学习本质是基于多层神经网络的表征学习，脱离神经网络，深度学习便无从谈起。神经网络具有可复用的权重参数，能把源域学到的知识直接迁移到目标域，实现从预训练到微调。浅层前馈神经网络结构简单、参数量少，适配小样本建模场景，结合小样本微调迁移这一经典参数迁移学习策略，可有效复用源域模型习得的特征规律，仅利用目标域少量样本完成模型自适应，成为解决跨人群建模难题的有效思路。de Filippis 等^[16]基于该技术思路构建了跨人群迁移学习模型：以欧洲人群数据训练浅层前馈神经网络作为源域模型，再通过小样本微调方式，将模型适配至东亚、非洲、拉丁美洲人群，开展抗抑郁治疗反应预测，并结合沙普利加性解释 (Shapley additive explanations, SHAP) 解析模型关键预测特征。模型在欧洲人群中受试者工作特征曲线下面积 (area under the receiver operating characteristic curve, AUROC) 达到 0.746，零样本直接迁移至非洲人群时 AUROC 仍维持 0.714；经过小样本微调后，模型跨种族预测性能得到进一步优化。SHAP 分析结果表明，性别、年龄、汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton rating scale for depression, HAMD) 评分及细胞色素 P450 2D6 代谢状态是不同人群间共享的核心预测因子。该研究充分证实，迁移学习能够有效弱化不同种族间的遗传与临床异质性，助力实现跨人群抗抑郁药物反应精准预测。

表 1 传统机器学习和迁移学习性能对比

Table 1 Performance comparison between traditional machine learning and transfer learning

对比维度	传统机器学习	迁移学习
样本需求	依赖数千级大样本，小样本易过拟合	适配百级小样本，大幅降低数据门槛
训练成本	全量参数训练，算力、时间消耗高	仅微调部分参数，计算效率显著提升
泛化能力	跨队列、跨设备表现差，域偏移敏感	依托通用特征，跨人群/多中心泛化性更强
知识复用	任务独立，无法复用已有模型经验	共享源域知识，同类任务可快速迭代
适用场景	数据充足的基础研究	临床小样本、抗抑郁疗效预测、罕见精神疾病研究

2.2 在抗抑郁药物作用机制中的应用

抑郁障碍作为全球致残主要原因,其抗抑郁药物疗效存在显著个体异质性。迁移学习通过将源域学习到的特征与知识迁移至目标域,可突破小样本、跨人群、跨模态建模瓶颈,为揭示抗抑郁药物作用通路、解析疗效差异机制提供全新技术路径,已在神经电生理、神经影像、药物基因组学等研究场景中展现出核心应用价值。

2.2.1 基于脑电图研究抗抑郁药物效应与机制 脑电图是评估大脑与行为之间关系最常用的方法之一,通过放置在头皮特定位置的电极实时记录大脑内部的神经活动。可实时反映大脑神经电活动,是刻画抗抑郁药物对脑功能调控效应的核心手段。其凭借无创、经济、高时间分辨率的优势,已成为抑郁症辅助诊断、病理机制解析、抗抑郁疗效预测与个体化用药的核心客观生物标志物,相关研究从传统特征提取逐步演进至深度学习与多模态融合建模阶段^[17]。迁移学习的思想在脑电图信号分类领域迅速发展。由于脑电图信号具有显著的个体特异性,训练数据和测试数据往往不遵循同一分布,导致模型在同一类型受试者间的分类效果不稳定。迁移学习通过从其他领域中学习知识,能够有效缓解这一问题,提升跨受试者分类检测的性能。因此,迁移学习方法为基于脑电信号的抗抑郁药物研究提供了新的解决思路。

在早期研究中,传统机器学习被广泛用于选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)类抗抑郁药物疗效预测,Khodayari-Rostamabad 等^[18]采集抑郁症患者脑电图数据,使用手工提取脑电图时域、频域特征,采用逻辑回归、支持向量机(support vector machine, SVM)、线性判别分析等传统机器学习算法,构建 SSRI 类抗抑郁药治疗应答预测模型;研究采用数据集内部交叉验证评估模型效能。这种方法为脑电图在抑郁症精准用药中的应用提供了早期证据。然而,当样本数量增加、模型架构由单一浅层模型扩增到多类深度网络时,传统模型在处理复杂的非线性关系和建模复杂时序方面,显现出一定的局限性。

随着人工智能技术的发展,迁移学习有效解决了抑郁症患者脑电图样本量小、模型泛化性差的问题。Sadat Shahabi 等^[19]基于 19 通道静息态信号脑电图,通过连续小波变换将一维脑电信号转化为时

频二维图像,利用 ImageNet 预训练卷积权重实现参数迁移,经脑电图时频图谱适配微调完成跨域知识复用,并通过多迁移网络集成提升 SSRI 类抗抑郁药疗效预测精度。该研究证实,迁移学习可自动提取脑电图时频域中与药物应答相关的隐性特征,揭示了 SSRI 类药物通过调控全脑神经振荡时空模式发挥疗效的机制,突破传统方法需人工提取特征的局限。

除了基于模型迁移学习,基于特征的迁移学习也是迁移学习的核心分类之一。Binnie 等^[20]将基于大样本脑电图数据训练的性别预测深度学习模型,通过迁移学习适配重度抑郁障碍患者舍曲林、文拉法辛等抗抑郁药物干预的缓解状态预测任务,实现跨任务、跨人群的知识迁移,验证了神经电生理特征在不同抗抑郁药物效应解析中的通用性。此类研究表明,迁移学习能够捕捉抗抑郁药物作用下神经振荡的共性调控规律,为阐释药物对脑电活动的重塑机制提供客观依据。

在基于脑电图的抗抑郁药研究中,传统方法主要依赖人工提取特征的传统机器学习模型或基础的深度学习模型。这些方法通常需要针对每个新受试者或特定数据集进行个体化校准和从头训练,且大多将抑郁症作为简单的二分类问题处理,这样难以衡量严重程度或区分具体治疗反应。相比之下,迁移学习能够适应更具体的下游预测任务,如准确预测认知功能、区分药物反应与安慰剂效应等。通过微调预训练的基础模型,研究人员可以在仅有少量标记数据的情况下,识别出具有独特治疗反应特征的抑郁症神经生理学亚型。这有助于提前预判患者对 SSRI 等药物的反应,为制定个性化的抗抑郁治疗方案提供客观依据。

2.2.2 基于磁共振图像研究抗抑郁药物效应与机制 已有研究表明,脑功能网络失衡是重性抑郁症的核心神经病理基础,默认模式网络(default mode network, DMN)、额顶叶控制网络、突显网络与背侧注意网络等大尺度脑网络的连接异常,共同介导了抑郁核心症状的发生^[21]。功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)对抑郁症疗效预测的研究是一个可行的研究领域,它不仅能从宏观层面可视化药物如何修复大脑的功能网络,还能在用药早期识别出哪些患者对特定药物有效,从而指导精准医疗^[22]。在抗抑郁药物研究中,全脑网络特征已成为疗效预测、机制解析与靶点控

掘的关键生物标志物。依托全脑网络连接特征构建的模型,可高效解码运动准备、执行与奖赏等神经活动状态,为理解药物调控脑网络的动态过程提供方法学支撑^[23]。

fMRI 为抑郁症患者对于不同机制抗抑郁药物治疗抑郁症时的脑结构及脑功能改变提供了重要的影像学证据,也是预测不同机制抗抑郁药物治疗抑郁症临床疗效的重要手段^[24]。然而,大部分研究存在样本量小且跨中心数据差异大问题。一方面由于受试者招募过程烦琐且扫描耗时较长,很难在单一中心收集到大量样本。另一方面,神经影像数据通常由多个不同的中心采集,这导致了巨大的跨中心差异,这些差异主要包括扫描仪硬件、软件及环境方面的不同^[25-27]。基于以上问题,传统的机器学习如逻辑回归和 SVM 等模型难以有效地表征跨中心 fMRI 数据^[28]。正是在这一背景下,融合 fMRI 技术与迁移学习方法,可以很好地解决以上问题。

与机器学习模型不同,迁移学习在适配跨中心数据差异和提升模型泛化能力方面具有明显的优势。在 Su 等^[29]的一项研究中,构建用于自相互作用蛋白预测的稀疏池化图卷积网络,采用留一站点迁移学习方案,使用多站点数据预训练、单站点微调适配数据偏差。根据 33 个中心共 3 335 例大样本抑郁静息 fMRI 数据验证,该迁移模型最优分类准确率可达 70.14%,显著优于 SVM、普通图卷积等传统机器学习算法,为抗抑郁药物的机制研究提供了新的思路。

在神经精神疾病研究中,fMRI 和脑电图是研究重度抑郁症神经生物学的关键工具^[30]。fMRI 通过测量神经活动引发的血流动力学反应,生成具有高空间分辨率的脑功能图像,从而识别出与精神疾病相关的脑区^[31]。同时,脑电图能够记录神经活动产生的电振荡,具备良好的时间分辨率。二者结合,能够更加深刻地揭示抑郁症的神经回路机制^[32]。Jiao 等^[33]基于临床抗抑郁应答调节因子与生物标志物,建立研究多中心随机对照临床试验的舍曲林/安慰剂重度抑郁患者静息 fMRI+ α 频段脑电图数据,搭建双分支图神经网络多模态融合模型,通过最大化跨模态隐特征关联实现脑网络信息互补,筛选出舍曲林、安慰剂各自专属关键脑区与脑环路标志物,既可基于基线脑指标预测 8 周后 HAMD 抑郁评分降幅,还能只用低成本脑电图完成药效预测,为抑郁症个体化选药、抗抑郁神经机制解析提供影

像与算法支撑。

如果说多模态数据融合挖掘了 fMRI 与脑电图的互补优势,那么引入迁移学习技术,便能进一步突破多中心数据异质性、小样本建模等现实瓶颈。因此现有研究既依托于多模态神经影像解析药物作用机制,也可尝试借助迁移学习优化模型性能,若能同时融合多模态数据与迁移学习算法,则有望从多维度综合评价抗抑郁药物的疗效与作用通路。

2.2.3 基于基因组学研究抗抑郁药物效应与机制在药物计算领域,药物反应和疾病表型已经通过连通性计算、网络分析等方法与潜在的病理过程相关联,这些方法可以推断出转录变化的主要原因,一般需要整合其他异构数据及信号调控通路。传统药物基因组学聚焦于吸收、分布、代谢与排泄相关基因、药靶基因及精神疾病易感基因的遗传变异,阐释基因多态性与抗抑郁药代谢、疗效及不良反应的关联,但难以刻画药物反应的多基因、多通路、多维度复杂调控模式^[34-35]。深度学习技术的引入实现了从单基因关联分析到全基因组、表观调控与多组学融合的范式升级,可从非编码调控区域高效识别功能变异,解析药物-基因-表观基因组的交互作用,显著提升药效标志物挖掘的效率与准确性^[36]。

抗抑郁药物反应受遗传变异调控,而药物基因组学研究存在样本量小、种族异质性强等问题,迁移学习可实现跨人群、跨表型的遗传知识迁移,解码药物作用的遗传机制。Cheng 等^[37]提出基于迁移学习的药物基因组学多基因风险评估模型统计迁移学习方法,基于大样本疾病全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)基因组数据迁移单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)权重,在小样本药物基因组数据集同步优化基因型主效应与基因-药物交互效应,有效提升调脂类药物应答多基因评分预测精度与患者分层能力。该方法虽以调血脂类药物为研究对象,但其研究思路可为抗抑郁药物的机制研究提供借鉴。值得注意的是,这种方法的临床试验数据,使用二维惩罚梯度下降的统计迁移算法,构建包含基因型主效应、基因-药物交互效应的多基因评分,指标是药效 R^2 、交互 P 值、不同多基因风险评估分组的调脂幅度,并未整合基因互作、信号通路等生物学信息,难以从分子层面阐明药物内在作用机制。然而,药理通路解析是精准药学研究不可或缺的核心内容。反观 Bang 等^[38]构建了条件特异性基

因-注意力模块跨层级深度迁移学习框架,该方法先在大规模转录组数据库预训练药物诱导的动态基因互作网络,再迁移至细胞药敏数据集预测半数抑制浓度。根据注意力权重与通路富集分析可定位关键调控基因,从分子互作、通路扰动层面还原药物作用逻辑,这套兼具预测能力与生物学可解释性的迁移范式,也为抗抑郁药物基因组相关研究提供可行的参考思路。

3 迁移学习在中医药研究中的应用

前文主要聚焦于迁移学习在抗抑郁药物中的研究。值得一提的是,在中药领域迁移学习也发挥着重要作用。在中药多组分复杂体系的全基因组调控预测领域,Wang 等^[39]提出了 SETComp 模型,依托标准化单一小分子转录组学大数据开展迁移预训练,再以黄芪、党参等天然产物小样本转录数据微调网络,实现细胞特异性、基因上调/下调定向预测,模型在未见药材数据集仍具备优异泛化性能,完整证实迁移学习可突破复杂药物体系标注匮乏、跨分布建模困难的核心限制。该研究为多靶点抗抑郁复方、天然抗抑郁单体的研究提供了良好的思路,二者均可以海量标准化单药公共数据为源域储备基础生物特征,通过参数迁移适配样本稀缺、组分交互复杂的多组分药物目标任务,也为后续利用多组学数据系统解析各类多组分药物的分子调控网络提供成熟参考思路

在中药天然产物新药研发领域,各类萜、内酯类活性单体虽蕴藏大量靶向先导骨架,但存在活性标注样本稀少、传统筛选改造效率低下等突出难题,迁移学习凭借跨域知识复用能力,从数据补足、模型泛化、研发降维三方面重塑中药分子挖掘技术路径。在 Lin 等^[40]的研究中构建融合迁移学习的门控循环单元生成模型 TransGenGRU,先依托海量通用类药分子完成预训练以学习分子结构通用规律,再利用少量中药来源 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 抑制萜类分子微调模型,定向生成愈创木内酯类天然衍生物。经活性筛选与系统结构优化得到高活性化合物 E1,其可不可逆结合 NLRP3 蛋白 Cys28 位点发挥广谱抗炎作用,体内实验证实低剂量即可缓解炎症模型病证,同时具备良好成药安全性。验证迁移生成模型能够高效突破中药天然产物筛选与骨架改造的传统瓶颈,为中药来源靶向抗炎先导化合物智能化发掘提供可行技术方案。

因此,迁移学习适配中药研究的完整应用路径具备较强参考价值。首先,该方法能够借助大量公共生物、化学数据弥补中药实验样本短缺的短板,适配复方多成分交织的复杂作用特征;其次,这套跨域知识复用思路既可用于解析药材全基因组调控规律,也能定向生成特色天然活性分子,覆盖机制阐释与新药研发过程。因此,将此类研究思路迁移用于中药抗抑郁相关研究具备可观的参考价值,有望助力厘清抗抑郁复方的多靶点调控网络,同时为高效抗抑郁天然活性先导物的筛选发掘提供可行思路。总体而言,参考现有中药迁移学习研究建立标准化分析流程,能够大幅简化传统实验流程、提升挖掘效率;唯有如此,才能借助人工智能手段高效推进中医药在抗抑郁方面的研究。

4 迁移学习的优势与面临的挑战

迁移学习的核心是将大规模源域数据中学习到通用知识迁移至样本有限的抑郁症诊疗与抗抑郁药物疗效预测任务中,以此摆脱传统深度学习对海量标注临床数据的依赖,该技术的落地应用依托成熟的理论体系与多领域专业知识。面对抑郁临床数据采集难度大、样本数量偏少的现实问题,迁移学习主要采用源域预训练结合目标域微调的运行机制,先依托自然图像、公开脑电数据集、全基因组关联分析汇总数据等大规模样本完成模型预训练,让网络习得脑电时频特征、脑网络连接模式、遗传位点规律等通用表征,再利用抑郁症少量临床数据仅对模型顶层网络进行微调,大幅降低任务对目标域样本的需求。而实现这一过程需要掌握迁移学习基础理论、参数迁移与特征迁移规则、分层微调策略,同时也要了解卷积神经网络等经典预训练模型的特征提取逻辑,及正则化、早停等抑制过拟合的小样本学习方法。

在药物疗效预测环节,迁移学习依靠跨域特征对齐与多源信息融合机制,自动挖掘脑电、功能磁共振影像、遗传数据及临床量表中的深层特征,规避人工特征设计的局限性,整合多维度数据完成抗抑郁药物应答状态判别,并结合集成学习思路降低模型方差、提升预测稳定性。该部分研究要求研究者掌握神经影像、脑电、遗传数据的预处理与特征提取技术,熟悉跨模态特征对齐、信息融合方法,同时具备机器学习模型性能评估、偏差与方差调控等相关知识。

在临床转化层面,迁移学习通过复用预训练模

型底层通用特征，减少模型从零训练产生的算力、时间与调参成本，搭配模型轻量化技术还可适配便携式检测设备与基层医疗场景，并且能够实现不同抗抑郁药物、不同干预手段之间的知识复用，加快个体化用药模型的迭代优化，这就要求研究者掌握深度学习模型训练优化、模型压缩与知识蒸馏等工程技术，及跨任务领域适配的相关方法。

同时，迁移学习在实际应用中仍存在客观约束，源域与目标域数据分布差异易引发负迁移、小样本场景下分类模块易出现过拟合、不同模态数据特征空间异质性高导致融合困难。想要应对上述问题，还需要掌握领域自适应、负迁移抑制、多模态

数据降噪与权重优化、模型鲁棒性验证等相关知识，从而保障迁移学习在抑郁症相关研究中稳定、有效地发挥作用。

5 结语与展望

迁移学习作为一种能够利用源领域知识解决目标领域新问题的机器学习范式，为解决抗抑郁药物研发与临床转化中面临的“小样本、高异质、多模态”核心技术瓶颈提供了极具前瞻性的解决方案（图2）。它不仅能够缓解标注数据稀缺的现实困境，还能有效应对跨中心、跨种族数据分布不一致的挑战，为精神药理学从“经验医学”向“精准医学”的跨越提供了关键的方法学支撑。



图2 迁移学习在抗抑郁药物中的应用研究

Fig. 2 Research progress of transfer learning in antidepressant studies

在临床应用层面，针对抗抑郁药物治疗中存在的血药浓度个体差异大、疗效响应不一等难题，迁移学习能够利用源域（如大规模公开数据集或相关疾病数据）预训练模型习得的通用特征，通过微调策略快速适配至目标域（如特定抗抑郁药物临床队列）。这种机制使得模型在仅依赖有限临床样本的情况下，仍能实现对抗抑郁药物血药浓度、代谢特征及治疗反应的精准预测。如通过将欧洲人群数据中学习到的药物反应规律迁移至东亚或非洲人群，迁移学习有效克服了种族遗传背景差异带来的模型性能下降问题，支持了跨药物、跨中心、跨人群的泛化推演。这不仅大幅降低了构建高精度预测模型对大规模标注数据的依赖，更为未来制定个体

化给药方案、规避药物不良反应以及实现精准用药提供了坚实的量化支撑与可行路径。

在机制解析层面，迁移学习突破了传统研究方法依赖人工先验特征、特征提取片面及模型泛化能力不足的局限。抗抑郁药物的作用机制涉及脑功能网络重塑、神经振荡模式改变及复杂的遗传调控通路，这些高维隐性特征往往难以通过传统统计方法捕捉。迁移学习结合深度学习技术，能够从多模态神经影像（如fMRI、脑电图）、多组学（如基因组、转录组）及神经功能数据中自主挖掘与药物效应相关的深层表征。通过跨模态特征对齐与知识迁移，研究者可以动态刻画抗抑郁药物对大脑默认网络、突显网络等关键环路的干预模式，解析药物如何通

过调控特定基因表达或神经递质系统发挥疗效。这种从“数据驱动”到“知识发现”的范式转变,为揭示抗抑郁药物的多尺度调控机制提供了全新的视角。更为重要的是,基于统计回归、深度学习与多组学融合的迁移学习框架已逐步形成标准化范式,能够适配抑郁症研究中异质性强、模态多样、样本稀缺的现实挑战。未来通过提升模型泛化能力、增强其可解释性,迁移学习必将进一步推动抗抑郁药物机制解析、疗效预判与精准诊疗向更高效、更泛化、更可解释的方向迈进,为精神药理学的前沿突破与临床转化提供重要支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rong J, Wang X Q, Cheng P, *et al.* Global, regional and national burden of depressive disorders and attributable risk factors, from 1990 to 2021: Results from the 2021 Global Burden of Disease study [J]. *Br J Psychiatry*, 2025, 227(4): 688-697.
- [2] McIntyre R S, Alsuwaidan M, Baune B T, *et al.* Treatment-resistant depression: Definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions [J]. *World Psychiatry*, 2023, 22(3): 394-412.
- [3] Yuan Z W, Quan J, Cui Y T, *et al.* A circuit-based framework for depression: Reshaping the pathological attractor [J]. *Neuron*, 2026, doi: 10.1016/j.neuron.2026.04.009.
- [4] Maes M, Almulla A F, You Z L, *et al.* Neuroimmune, metabolic and oxidative stress pathways in major depressive disorder [J]. *Nat Rev Neurol*, 2025, 21(9): 473-489.
- [5] 张卫健. 同位素稀释 UPLC-MS/MS 同时测定大鼠体内 17 种性激素的方法及柴归颗粒的干预作用研究 [D]. 太原: 山西大学, 2025.
- [6] Zhao Y H, Wang Q, Wu Z N, *et al.* Modified Xiaoyaosan rescues depression-like behavior via remodeling gut microbiota and leucine metabolism [J]. *Phytomedicine*, 2025, 147: 157241.
- [7] Zhukovsky P, Trivedi M H, Weissman M, *et al.* Generalizability of treatment outcome prediction across antidepressant treatment trials in depression [J]. *JAMA Netw Open*, 2025, 8(3): e251310.
- [8] Koppe G, Meyer-Lindenberg A, Durstewitz D. Deep learning for small and big data in psychiatry [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 46(1): 176-190.
- [9] Pan S J, Yang Q. A survey on transfer learning [J]. *IEEE Trans Knowl Data Eng*, 2010, 22(10): 1345-1359.
- [10] Weiss K, Khoshgoftaar T M, Wang D D. A survey of transfer learning [J]. *J Big Data*, 2016, 3(1): 9.
- [11] Thrun S, Pratt L. Learning to learn: Introduction and overview [A] // *Learning to Learn* [M]. Boston, Springer US, 1998: 3-17.
- [12] Guo W B, Dong Y W, Hao G F. Transfer learning empowers accurate pharmacokinetics prediction of small samples [J]. *Drug Discov Today*, 2024, 29(4): 103946.
- [13] 果伟, 张玲, 王刚.《中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识 (2022 年版)》解读与展望 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2024, 22(11): 13-18.
- [14] 詹世鹏, 马攀, 刘芳. 机器学习在治疗药物监测与个体化用药中的应用 [J]. *中国药房*, 2023, 34(1): 117-121.
- [15] Fu R, Hao X, Yu J, *et al.* Machine learning-based prediction of sertraline concentration in patients with depression through therapeutic drug monitoring [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1289673.
- [16] de Filippis R, Al Foysal A. Cross-population transfer learning for antidepressant treatment response prediction: A SHAP-based explainability approach using synthetic multi-ethnic data [J]. *OALib*, 2026, 13(1): 1-16.
- [17] Acharya U R, Oh S L, Hagiwara Y, *et al.* Automated EEG-based screening of depression using deep convolutional neural network [J]. *Comput Meth Programs Biomed*, 2018, 161: 103-113.
- [18] Khodayari-Rostamabad A, Reilly J P, Hasey G M, *et al.* A machine learning approach using EEG data to predict response to SSRI treatment for major depressive disorder [J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(10): 1975-1985.
- [19] Sadat Shahabi M, Shalhaf A, Maghsoudi A. Prediction of drug response in major depressive disorder using ensemble of transfer learning with convolutional neural network based on EEG [J]. *Biocybern Biomed Eng*, 2021, 41(3): 946-959.
- [20] Binnie H, Griffiths K, Gordon E, *et al.* Task independent transfer learning in EEG deep-learning classification tasks: Sex classification and anti-depressant response prediction [J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(6): 1736.
- [21] Kaiser R H, Andrews-Hanna J R, Wager T D, *et al.* Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: A Meta-analysis of resting-state functional connectivity [J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(6): 603.
- [22] 赵鹏, 史家波, 姚志剑. 磁共振成像在抑郁症疗效预测中的作用 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2017, 26(7): 661-665.
- [23] DePass M, Falaki A, Quessy S, *et al.* A machine learning approach to characterize sequential movement-related states in premotor and motor cortices [J]. *J Neurophysiol*,

- 2022, 127(5): 1348-1362.
- [24] 邵慧林, 沈宗霖, 许秀峰, 等. 抗抑郁药治疗抑郁症前后脑影像学的改变及对疗效预测的研究进展 [J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46(4): 601-603.
- [25] Friedman L, Stern H, Brown G G, *et al.* Test-retest and between-site reliability in a multicenter fMRI study [J]. *Hum Brain Mapp*, 2008, 29(8): 958-972.
- [26] Yu M C, Linn K A, Cook P A, *et al.* Statistical harmonization corrects site effects in functional connectivity measurements from multi-site fMRI data [J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(11): 4213-4227.
- [27] Moyer D, Ver Steeg G, Tax C M W, *et al.* Scanner invariant representations for diffusion MRI harmonization [J]. *Magn Reson Med*, 2020, 84(4): 2174-2189.
- [28] De Martino F, Valente G, Staeren N, *et al.* Combining multivariate voxel selection and support vector machines for mapping and classification of fMRI spatial patterns [J]. *NeuroImage*, 2008, 43(1): 44-58.
- [29] Su J P, Qin J, Shen H, *et al.* Multi-site transfer classification of major depressive disorder: An fMRI study in 3 335 subjects [J]. *Adv Sci*, 2026, 13(19): e02817.
- [30] Klooster D, Voetterl H, Baeken C, *et al.* Evaluating robustness of brain stimulation biomarkers for depression: A systematic review of magnetic resonance imaging and electroencephalography studies [J]. *Biol Psychiatry*, 2024, 95(6): 553-563.
- [31] Logothetis N K. What we can do and what we cannot do with fMRI [J]. *Nature*, 2008, 453(7192):869-876.
- [32] Cohen M X. Where does EEG come from and what does it mean? [J]. *Trends Neurosci*, 2017, 40(4): 208-218.
- [33] Jiao Y, Zhao K H, Wei X X, *et al.* Deep graph learning of multimodal brain networks defines treatment-predictive signatures in major depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(9): 3963-3974.
- [34] Pereira L P, Köhler C A, Stubbs B, *et al.* Imaging genetics paradigms in depression research: Systematic review and Meta-analysis [J]. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 86: 102-113.
- [35] Lin E, Lin C H, Lane H Y. Precision psychiatry applications with pharmacogenomics: Artificial intelligence and machine learning approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 969.
- [36] Kalinin A A, Higgins G A, Reamaroon N, *et al.* Deep learning in pharmacogenomics: From gene regulation to patient stratification [J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 19(7): 629-650.
- [37] Cheng Y S, Zhai S, Zhong W J, *et al.* Improving polygenic risk score-based drug response prediction using transfer learning [J]. *NPJ Genom Med*, 2025, 10:74.
- [38] Bang D M, Koo B, Kim S. Transfer learning of condition-specific perturbation in gene interactions improves drug response prediction [J]. *Bioinformatics*, 2024, 40(Suppl1): i130-i139.
- [39] Wang B Y, Pan B Y, Zhang T Y, *et al.* Transfer learning and permutation-invariance improving predicting genome-wide, cell-specific and directional interventions effects of complex systems [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(46): e09456.
- [40] Lin W J, Wang P, Zhang Y S, *et al.* AI-driven transfer learning and generative model (TransGenGRU) enables the drug discovery of novel natural guaianolide sesquiterpene derivatives as potent NLRP3 inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2025, 68(20): 21534-21559.

[责任编辑 赵慧亮]