

5-HT_{2C} 受体与抑郁症相关性研究进展

薄 蓓 薛 玲

抑郁症是一种严重影响人类身心健康的情感障碍性疾病,在中医辨证中大致属于“郁证”的范畴^[1]。祖国医学普遍认为本病的发生,多因郁怒等七情所伤,导致肝失疏泄,脏腑阴阳气血失调而成。乔明琦等^[2]认为郁怒是导致郁征的主要因素,对抑郁及其相关症状产生起重要作用。已有研究表明抑郁症与 5-羟色胺(5-HT)在体内的调节失调有关,5-HT 能神经功能系统发生紊乱可能导致一系列不良情绪如:焦虑、抑郁、恐惧等^[3]。目前有关 5-HT_{2A} 基因多态性与抑郁症的关系研究较多,5-HT_{2C} 受体与抑郁方面的相关研究报道则很少,为进一步探讨 5-HT_{2C} 受体在抑郁情绪中的作用,为相关药物的开发与临床应用提供思路,现对 5-HT_{2C} 受体的研究现状和对抑郁情绪的影响做一综述如下。

一、5-HT_{2C} 受体与抑郁情绪

5-HT 是一个重要的情绪性行为的调节因子,广泛分布于中枢神经系统中的延髓、脑桥和中脑的中缝核群。大量研究认为 5-HT 及其代谢产物水平异常,5-HT 数量的减少是导致抑郁症发病的关键因素,而传统抗抑郁药通过增加 5-HT 的数量发挥抗抑郁作用,也从侧面支持了这一理论。

5-HT 的受体有多种亚型,分别在不同的效应部位起中介作用。目前国际药理学会将 5-HT 受体分为 7 种类型(5-HT₁₋₇),与抑郁症密切相关的 5-HT 受体有 5-HT₁、5-HT₂、5-HT₆ 和 5-HT₇,其中研究最多的受体是 5-HT₂ 受体,可分为 5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C} 受体亚型^[4]。有关 5-HT_{2A} 受体与精神情感障碍的研究较多,主要探讨其与自杀、抑郁及精神分裂症的关系,但结论不一。而 5-HT_{2B} 受体

主要分布在周围组织,人脑内分布很少,其功能尚未阐明,仅在心脏功能失常方面略有研究^[5,6]。

5-HT_{2C} 受体在啮齿类动物中枢神经系统内分布较广,自体放射照片研究表明,5-HT_{2C} 除大量分布于脉络丛外(该位置仅有此一种亚型),在下丘脑、纹状体、额区皮质、海马、杏仁核等均有表达^[7,8]。5-HT_{2C} 在一些脑区可以抑制去甲肾上腺素和多巴胺的释放,从而对情绪进行调节^[9,10]。有关基因芯片研究结果显示:郁怒模型动物脑中 5-HT_{2C} 基因表达差异性增高,且已有的报道显示,该基因与焦虑、易激惹、狂躁易怒、抑郁均有关^[11]。高鹏等^[12]研究表明与正常大鼠比较,郁怒大鼠下丘脑中 5-HT_{2C} mRNA 和蛋白相对水平均极显著性降低,说明 5-HT_{2C} 基因与郁证相关,进而对抑郁情绪产生作用。

研究表明,有些自杀者在前额叶皮质有含量异常高的 5-HT_{2C}。Alda 等^[13]在正常对照组、非自杀抑郁症组和自杀组符合哈一温遗传平衡的预期下证实了 5-HT_{2C} 受体的密度增加可能是自杀的标记并由遗传决定的观点。阿戈美拉汀(一种褪黑激素的激动剂以及 5-HT_{2C} 受体的拮抗剂)对 5-HT_{2C} 的抑制作用则可以使多巴胺和去甲肾上腺素在额叶皮质的活动增加^[14]。Alex 等^[15]通过体内微量透析的方法研究显示 5-HT_{2C} 受体可以抑制黑质纹状体多巴胺(DA)能神经递质传递,且黑质纹状体系可被定位于背侧纹状体的 5-HT_{2C} 受体调节。

二、5-HT_{2C} 受体与抑郁症

Tohda^[16]对 5-HT_{2C} 前体 mRNA 的编辑和抑郁症之间的关系进行研究,发现 5-HT_{2C} mRNA 在编辑过程中可诱导脱氨酶的病理状态发生改变,导致抑郁症的病理靶点也随之改变(如腺苷鸟苷、胞苷尿嘧啶),这表明 5-HT_{2C} mRNA 的编辑参与抑郁症疾病的发病机制。

施梅等^[17]应用聚合酶链式反应扩增技术与限制性片段长度多态性技术(PCR-RFLP),对 132 例单相抑郁症患者和 180 名正常对照组进行关联分析;采用汉密顿抑郁量表(HAMD)评定病例组症状群,分析

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)基金资助项目(2011CB505102);国家自然科学基金资助项目(30930110);国家自然科学基金面上项目(30973688);山东省科技发展计划项目(2010GSF10290)

作者单位:250355 济南,山东中医药大学中医药经典理论教育部重点实验室

通讯作者:薛玲,教授,硕士生导师,电子信箱:xxueling@163.com

单相抑郁症症状群与基因型的关联性。结果发现病例组与对照组的基因型总体分布差异有显著性,表明 5-HT_{2C}受体基因 cys23ser 多态性可能与中国汉族人单性抑郁症有关联。

陆峥等^[18]应用 PCR-RFLR 技术测定难治性抑郁症患者及正常 5-HT_{2C}受体基因的基因型和等位基因。结果显示难治性抑郁症组-759 野生型频率明显低于对照组,-759 野生型/-690 野生型频率也显著低于正常。结论-759 野生型可能与难治性抑郁症的发病存在一定的相关性,5-HT_{2C}受体对难治性抑郁症易感性可能存在一定的关系。

三、5-HT_{2C}基因多态性

5-HT_{2C}受体能抑制额叶皮质和大脑边缘系统多巴胺能神经的活性,从而参与精神分裂症的病理机制。非典型抗精神病药通过对 5-HT_{2C}受体的拮抗,增强额叶皮质的 DA 释放来改善病理症状。刘毅君等^[19]对 179 例首发精神分裂症患者接受利培酮或氯氮平治疗,以 PCR 技术检测 5-HT_{2C}受体基因 2759C/T 及 2697G/C 多态性,结果显示女性患者携带 2759C 等位基因的总疗效较 2759T 好,C/C 基因型的阴性症状改善及总疗效优于 C/T 及 T/T 基因型,没有发现男性组和女性组 697C/G 各基因型与疗效存在关联。说明 5-HT_{2C}受体基因 759C/T 基因多态性可能与非典型抗精神病药的疗效相关。

IwamotoK 研究发现,5-HT_{2C}基因 cys23ser 多态性在遗传表达和 RNA 编辑中的变化可能会影响临床病程,导致精神病和老年痴呆症及抑郁症。这种多态性在细胞和动物模型 RNA 编辑中被证明。在动物模型中 5-HT_{2C}缺陷的小鼠显示的一些行为改变,如摄食行为异常,增强探索一个新的环境,提高灵敏度的运动功能,可卡因的刺激作用,失调的睡眠模式等,这些结果强烈支持这种基因参与精神障碍的病理生理。

四、与 5-HT_{2C}相关的抗抑郁药

1. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs):SSRIs 是一类具有高度选择性的抑制 5-HT 再摄取的药物,主要通过选择性抑制中枢神经元突触前膜 5-HT 泵对 5-HT 的再摄取,从而使突触间隙 5-HT 含量上升,增强 5-HT 系统功能,达到抗抑郁目的,对 NE 受体、M 胆碱受体和组胺 H₁ 受体等无影响。目前在临床应用的主要有氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰和氟伏沙明。5-HT_{2C}受体拮抗剂可以增加羟色胺释放 SSRIs 类药物的影响。对于由选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)和 5-HT 和去甲肾上腺素

再摄取抑制剂(SNRI)如舍曲林、帕罗西汀、文拉法辛等药物引起的不良反应,被激活的 5-HT_{2C}具有不可推卸的责任。一些病人在服用 SSRIs 类药物初期患有焦虑症是由于 5-HT_{2C}的过度兴奋。经过 1~2 周的时间,受体开始下调,同时伴随着 5-HT_{2A}R,5-HT_{1A}R,以及其他 5-HTR 的下调,这种下调与发病后服用 SSRIs 类药物有关。

氟西汀作为一个直接的 5-HT 再吸收抑制剂,通过控制突触前膜对 5-HT 的再吸收,增加神经细胞间隔单胺类递质的浓度,间接刺激 5-HT_{2C}活动,这一特性对临床的意义非常大。Miledi 早在很久之前就研究发现,氟西汀在爪蟾卵母细胞表达克隆 5-HT_{2C}受体,迅速抑制 5-HT 引起的电流,但没有阻止细胞克隆 5-HT₂R 或自身 5-HT 使用相同的受体通道偶合途径介导的血清受体卵母细胞的反应。证明氟西汀的治疗效果可能是 5-HT 转运和 5-HT_{2C}受体阻断的结果。

Thomas 在 5-HT_{2C}受体基因突变影响 5-HT 水平的研究中使用西酞普兰和氟西汀治疗的突变小鼠,发现 5-HT_{2C}受体基因突变提高氟西汀引起的额叶外羟色胺水平皮质的突变,但不拮抗剂自己也不改变 5-HT 水平。Renal 发现氟西汀鞘内应用程序中存在一种选择性 5-HT_{2C}受体拮抗剂 RS-102221,因此氟西汀引起的 5-HT_{2C}可控反射的抑制作用是由于抑制 5-HT_{1A}受体,激活 5-HT_{2C}受体,以抵消其抑制作用。

2. 5-HT_{2C}受体拮抗剂类:大量的研究表明 5-HT 受体拮抗剂具有抗抑郁作用,并且明显改善抑郁病人的攻击性行为。阿戈美拉汀是一种新型抗 5-HT_{2C}受体拮抗剂,是法国 Servier 公司研发的第 1 个褪黑激素类抗抑郁药。阿戈美拉汀对 5-HTR_{2C}的抑制作用可以使多巴胺和去甲肾上腺素在额叶皮质的活动增加,对重度抑郁症疗效明显。大鼠慢性轻微压力(CMS)的抑郁动物模型试验提示,连续周持续给予阿戈美拉汀(10 和 50mg/kg 腹腔注射)可逆转由 CMS 诱导的食糖量减少,其效应呈剂量依赖性、以同等剂量给药(10mg/kg 腹腔注射)时阿戈美拉汀作用强度和持续时间与丙咪噻或氟西汀相似。针对大鼠强迫游泳的另一项抑郁动物模型试验提示,单次或 13 日内持续给予阿戈美拉汀均能减少模型鼠的不动时间。持续给药时阿戈美拉汀能显示出剂量依赖性的抗抑郁效应。研究显示,阿戈美拉汀可改善患者的睡眠质量,同时提高患者日间觉醒状态,这可能是阿

戈美拉汀治疗抑郁性失眠疗效优于其他抗抑郁药物的原因。

Nanna 在弗林德斯敏感线大鼠报告显示 DA 水平下降是由于重复的抗抑郁药治疗恢复 5-HT_{2C}受体的功能而减少 DA 的传输,SSRIs 类药物抑制 DA 在腹侧盖盖区的活动,效果归结为 5-HT_{2C}受体的刺激。同时在啮齿类动物中展示的抗抑郁作用强迫游泳实验评估中显示,SB-206533(混合 5-HT_{2B/2C}受体拮抗剂)阻止双向 161503 和 SSRIs 的抗抑郁样作用,进一步支持 5-HT_{2C}受体激动作用具有潜在的治疗抑郁症前景。

五、结 语

综上所述,5-HT_{2C}受体与抑郁情绪密切相关,其在抑郁症的发生及治疗中所起的重要作用已得到医学界的普遍关注。5-HT_{2C}受体拮抗剂与 SSRIs 类药物的联合应用,也在一定程度上减少大多数抗抑郁药的不良反应,从而有可能增加患者的依从性,达到较好的抗抑郁作用。当然抑郁症的发病是多因素共同作用的结果,5-HT_{2C}受体的研究只是诸多研究因素中的一个方面,其结构、生理特性及发病机制还需要更深入的研究。相信随着集约化基因芯片的大规模运用,同时对大批量样本和大批候选基因进行筛选分型及其相互作用的分析,5-HT_{2C}受体与抑郁症的关系一定会得到进一步揭示,进而为临床药物治疗以及新型抗抑郁药物的研发提供科学依据。

参考文献

- 1 张小丽,陈少玫.中医药治疗抑郁症的研究进展[J].黑龙江中医药,2007,1:60-63
- 2 乔明琦,张惠云,王海军.愤怒和郁怒与经前期综合征肝气逆证肝气郁证相关性研究[J].陕西中医,2006,27(11):1359-1361
- 3 Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms[J]. Neuropsychopharmacology, 2008,33(1): 88-109
- 4 赵后锋,胡存昆.5-HT_{2C}受体基因多态性与抑郁症的关联[J].临床精神医学杂志 2008,18(6):373-375
- 5 朱庆春.抑郁症病因中 5-HT_{1A}受体的研究进展及临床意义[J].河南医学研究,2011,20(1):111-112
- 6 Shyu KG. Serotonin 5-HT_{2B} receptor in cardiac fibroblast contributes to cardiac hypertrophy: a new therapeutic target for heart failure[J]. Circ Res,2009,104(1):113-123
- 7 Heather JY. Endogenous serotonin acts on 5-HT_{2C}-Like receptors in key vocal areas of the brain stem to initiate vocalizations in xenopus laevis[J]. Neurophysiol,2010,103(2): 648-658
- 8 陈鹏宇,胡泽卿.5-羟色胺能系统在抑郁症中的研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2008,8(4):325-327
- 9 Claudia S. The roles of phospholipase C activation and alternative ADAR1 and ADAR2 pre-mRNA splicing in modulating serotonin 2C receptor editing *in vivo*[J]. RNA,2010,16: 1779-1785
- 10 Alex KD. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission[J]. Pharmacol Ther,2007,113(2): 296-320
- 11 王杰琼,张惠云.愤怒、郁怒反应模型大鼠海马 5-HT_{2C}的基因表达[J].中国药理学通报,2011,27(3):325-328
- 12 高鹏,张惠云.调肝方药对愤怒、郁怒模型大鼠下丘脑 5-HT_{2C}基因表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(13):120-123
- 13 Alda M, Hrdina PD. Distribution of platelet 5-HT(2A) receptor densities in suicidal and non-suicidal depressives and control subjects[J]. Psychiatry Res,2000,94(3):273-377
- 14 Rohmer JG. Agomelatine: the evidence for its place in the treatment of depression [J]. Elsevier Masson SAS,2009,35(6):611
- 15 Alex KD, Yavanian GJ, McFarlane HG, et al. Modulation of dopamine release by striatal 5-HT_{2C} receptors [J]. Synapse,2005, 55(4):242-251
- 16 Tohda M. Molecular pathopharmacology of 5-HT_{2C} receptors and the RNA editing in the brain[J]. Pharmacol Sci,2006,100(5):427-432
- 17 施梅,刘薇.单相抑郁症与 5-HT_{2C}受体候选基因的关联研究[J].中国行为医学科学,2008,17(10):896-898
- 18 陆峥,蔡军.5-HT_{2A}、5-HT_{2C}受体基因多态性与难治性抑郁症的关联分析[J].临床精神医学杂志,2005,15(4):193-194
- 19 刘毅君.5-HT_{2C}受体基因多态性与抗精神病药物疗效的关联分析[J].国际精神病学杂志,2009,32(4):196-199

(收稿:2011-10-24)

(修回:2011-10-26)

欢迎订阅

欢迎赐稿