

谷氨酸及其受体在抑郁症病机和治疗中的作用研究进展

王晓龙 张惠云

抑郁症是当前一种常见精神疾病,以情绪异常低落、思维迟滞和意志减退为主要表现,伴有多种精神、躯体症状,其中高达15%的患者具有自杀倾向,严重影响患者生活质量。关于抑郁症的病机假说众多,目前尚无统一论。临床上常用的抗抑郁药大多基于抑郁症发病机制“生物胺假说”所研制,在药理作用、临床研究和不良反应等方面有相似之处,存在起效慢、复发率高、缓解率低和长期用药等不足。近年来,大量的研究表明谷氨酸受体调节剂在抗抑郁方面发挥重要作用,关于谷氨酸受体在抑郁症发病及治疗中作用的研究越来越受到人们的关注。

一、谷氨酸能系统与抑郁症

谷氨酸是哺乳动物脑内重要的兴奋性神经递质,在中枢神经系统分布不均,高密度的谷氨酸神经元分布在皮质和皮质亚结构如海马、尾状核、丘脑核以及小脑。正常情况下,脑中枢细胞外间隙存在低浓度的谷氨酸($<1\mu\text{mol/L}$),细胞外谷氨酸水平增高可诱发靶神经元的严重损伤,其浓度通过再摄取过程被调控,大部分被毗邻的胶质细胞摄取,其余部分被突触前神经末梢摄取,迅速终止其作用。

谷氨酸能神经调节异常是诱发抑郁症状的关键因素之一,这种异常包括体内谷氨酸水平改变和谷氨酸受体变异。研究发现,N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体可能是抗抑郁作用最后的共同通路,提示直接针对NMDA受体能够产生一个快速的抗抑郁作用,促使人们对传统抗抑郁药物作用机制开始重新认识。随后,一系列抗抑郁药物调控其他类型谷氨酸受体发挥疗效的研究报道相继出现。临床数据也表明,抑郁症患者外围(血清)和中枢(脑、脑脊液)组织中的谷氨酸水平长期显

著高于基础值,抑郁症患者和正常人的谷氨酸代谢水平也存在着不同,而长期接受抗抑郁药物治疗可消除这种差异。总的来说,抑郁症患者存在谷氨酸系统的异常,而异常的程度及范围仍需要被明确。

二、谷氨酸受体与抑郁症

谷氨酸受体分为两类,一种是离子型受体,包括N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-异恶唑-4-丙酸(α -aminocyclo-Pen-tane-1,3-dicarboxylate, AMPA)受体和红藻氨酸(kainic acid, KA)受体,这些受体都是非选择性的阳离子通道,介导谷氨酸快速兴奋性突触传递;另一种是代谢型受体,与膜内G蛋白偶联,这些受体可以激活脑组织内磷脂酰肌醇水解及后续的信号转导通路,进而产生较缓慢的生理反应。

1. 离子型受体

(1) NMDA受体: NMDA受体至少包括2种亚基, NMDA R1(NR1)和NMDA R2(NR2A-D)。NMDA受体是由NR1和NR2组成的异聚体,其中NR1(核心亚基)是必需的组分, NR2(强化亚基)的介入则修饰了整个受体的功能特性。不同脑区NR1与NR2A-D的分布和功能不同,不同部位NMDA受体的功能也各不相同。机体许多复杂的生理、病理反应机制都有NMDA受体的参与,如学习与记忆、神经可塑性、应激损伤导致的兴奋性神经毒性等。应激是机体对内外环境刺激因素所做出的适应性反应,过度或持续的应激可能对机体产生有害的影响,引起学习与记忆损伤、情绪和行为异常等问题,导致应激相关障碍。研究发现应激相关障碍与中枢谷氨酸神经系统,特别是与NMDA受体功能异常密切相关。有文献报道^[1],慢性不可预知轻度刺激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)后,大鼠额叶皮质和海马中NR2A和NR2B表达减少。选择性NMDA受体拮抗剂如MK-801、GMP、CGP37849等在动物试验中均显示出良好的抗抑郁作用^[2],如能缩短小鼠在悬尾试验(tail suspension test, TST)中的悬尾不动时间和强迫游泳

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81173163, 81173151, 81173162)

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:张惠云,教授,博士生导师,电子信箱:zhuiyun@163.com

实验(forced swimming test, FST)中的不动时间。

非竞争性 NMDA 受体拮抗剂氯胺酮近年来引起人们的重视,具有快速稳定的抗抑郁作用。氯胺酮作用于 NMDA 受体的 PCP 结合位点,阻滞兴奋性氨基酸与 NMDA 受体的结合。有文献报道^[3],氯胺酮腹腔注射 0.5h 后 FST 中大鼠不动时间明显减少,并认为氯胺酮的抗抑郁作用主要与拮抗 NMDAR 和激活 AMPAR 有关。Li 等^[4]研究氯胺酮能够增加前额叶皮质突触神经小体中突触前蛋白 synapsin I 及突触后蛋白 PSD95 和 GluR1 的表达,选择性雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂雷帕霉素(rapamycin)可降低这些突触蛋白的表达水平,提示除 AMPA 信号外 mTOR 信号通路可能也参与氯胺酮的抗抑郁作用。研究还发现,氯胺酮能有效缓解难治性抑郁症(major depressive disorder, MDD)患者(尤其是有自杀企图与行为者)的抑郁症状^[5]。

临床疗效观察显示选择性作用于 NR2B 亚型的药物如依利罗地(eliprodil)、苜哌酚醇(ifenprodil)在发挥良好抗抑郁作用的同时,很大程度地避免了肌肉松弛、镇静、共济失调、学习和记忆损伤等不良反应的发生。NMDAR-2B 拮抗剂 Ro25-6981 能剂量依赖性的减少 FST 中小鼠的不动时间,与氯胺酮类似,其发挥快速抗抑郁作用也是通过调节 AMPA 和 mTOR 信号通路的方式^[6]。此外,NMDAR-2B 拮抗剂 CP-101,606 可快速有效治疗 MDD 患者,关于其他 NMDAR-2A 和 2B 拮抗剂(包括 AZD6765 和 EVT101)的临床研究正在进行^[7]。

(2) AMPA 受体: AMPA 受体由 4 个亚型构成 [Glu(A1)~Glu(A4)],主要介导中枢神经系统的快速兴奋性传递,通过神经元去极化,可解除 NMDA 受体的电压依赖性的阻断作用。与多种信号转导元件如 G 蛋白、有丝分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等偶联,与学习和记忆功能、突触可塑性等有关。

Barton 等^[8]慢性长期给予大鼠两种不同抗抑郁药氟西汀(FLX)和瑞波西汀(RBX)发现这两种药物均能时间依赖性的增加前额/额叶皮质和海马中特定 AMPAR 亚基的表达,结果显示 FLX 主要诱导 GluA2 和 GluA4 亚基表达,RBX 主要诱导 GluA1 和 GluA3 亚基表达。此研究还表明,两种抗抑郁药物可能造成前额/额叶皮质内 GluA2 亚基 mRNA 精氨酸 R/甘氨酸 G 位点编辑水平的微小变化从而诱发谷氨酸能神经传递的微调。另有文献报道^[9]抗抑郁药噻奈普汀

(tianeptine)能快速增加海马 AMPA 受体 Ser831 - GluA1 和 Ser845 - GluA1 位点的磷酸化,增强与突触可塑性相关的几个信号级联反应。此过程中诱导 AMPAR 应答的关键信号分子 PKA 和 CaMK II 被激活,使用噻奈普汀后磷酸化状态的 Ser217/221 - MEK 和 Thr183 / Tyr185 - p42MAPK 也增加了,提示噻奈普汀通过 p38, p42/44 MAPK 和 JNK 通路激活 PKA 和 CaMK II 从而增强 AMPA 受体功能产生抗抑郁作用。AMPA 激动剂 LY451646 在小鼠 FST 和 TST 中能够减少不动时间,它的抗抑郁作用机制目前还不清楚,但最近有文献指出^[10]BDNF 信号分子的激活在 AMPAR 激动剂 LY451646 抗抑郁机制中并不起关键作用。这些研究结果都说明 AMPAR 功能异常与抑郁症的发病相关。

(3) KA 受体:编码红藻氨酸受体亚型 GluK4 的基因 Grik4,其遗传性变异将会对抑郁症,双相情感障碍和精神分裂症等疾病的易感性产生影响。Catches 等^[11]进行了 Grik4 基因敲除(Grik4 -/-)小鼠的“O”迷宫(the elevated zero-maze)、大理石埋藏(the marble-burying)、陌生异物诱导进食抑制(test of novelty-induced suppression of feeding)、强迫游泳及糖水偏好实验,结果显示基因敲除鼠的焦虑、抑郁样表现较正常对照组显著减少。同时还测试了 Grik4 消融是否影响海马苔状纤维(MF)的可塑性,发现由于 KAR 调节苔状纤维轴突兴奋性缺失而导致了突触传递长时程增强(LTD)明显衰减。提示 KA 受体亚单位在情绪障碍发病过程中占有重要地位。另有文献^[12]报道杏仁核神经元中 KARs 位于突触前膜,激活这些受体将通过蛋白激酶 A(PKA)信号通路减少谷氨酸的释放。

2. 代谢型谷氨酸受体:代谢型谷氨酸受体是 G 蛋白偶联受体,广泛分布于大脑突触前和突触后神经元细胞以及神经胶质细胞中,分为 3 类:组 I (mGluR1 和 mGluR5),具有激活磷脂酰肌醇的特性;组 II (mGluR2 和 mGluR3),可抑制腺苷酸环化酶的活性;组 III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 和 mGluR8),也可以抑制腺苷酸环化酶的活性。(1)组 I mGluRs: mGluR1 拮抗剂和 mGluR5 拮抗剂:目前对于组 I mGluR 的研究主要集中在 mGluR1 和 mGluR5。mGluR1 拮抗剂 EMQMCM 能明显减少 FST 中大鼠的不动时间;mGluR1 拮抗剂 AIDA,对大鼠 FST 没有影响,但在 TST 中能够减少小鼠的不动时间^[13]。mGluR5 拮抗剂 MPEP、MTEP 在小鼠 FST 和 TST 中均

显示出抗抑郁作用,在小鼠 FST 中 MTEP (0.3mg/kg) 的抗抑郁活性被 NMDA 受体激动剂 N - methyl - D - aspartic acid (NMDA, 75mg/kg, 腹腔内注射) 显著抑制,而 AMPA 受体拮抗剂 NBQX (10mg/kg, 腹腔内注射) 对其没有影响^[14],提示 FST 中 MTEP 的抗抑郁活性与 NMDA 受体而非 AMPA 受体相关, mGlu5 受体和 NMDA 受体相互作用在 mGluR5 拮抗剂的抗抑郁作用机制中发挥着重要作用。另外 mGluR5 变构拮抗剂 RO4917523 用于治疗抵抗型抑郁症的临床观察也正在进行中。由于与现有的抗抑郁药的效果相比似乎还有一定的差距,组 I 代谢型谷氨酸受体拮抗剂潜在的抗抑郁活性还需要进一步研究。

(2) 组 II mGluRs: mGluR2/3 拮抗剂和激动剂: 组 II 代谢型谷氨酸受体与 Gi 偶联, 激活后抑制腺苷酸环化酶的信号转导通路, 抑制兴奋性神经递质外流, 并且调节谷氨酸的传递。研究显示, 组 II 代谢型谷氨酸受体拮抗剂在啮齿类动物模型中显示有抗抑郁样作用。Ago 等^[15] 研究了 mGluR2/3 拮抗剂对慢性皮质酮诱导的抑郁症模型小鼠的影响。MGS0039 (1.0mg/kg, 腹腔内注射) 和 LY341495 (0.3mg/kg, 腹腔内注射) 可显著减少小鼠在 FST 中的不动时间, 而去甲丙咪嗪 (30mg/kg, 腹腔内注射) 和氟西汀 (30mg/kg, 腹腔内注射) 没有显示出此作用。由于肾上腺皮质酮能明显增强前额叶皮质高 K⁺ 诱导的多巴胺释放, 对 5 - 羟色胺或谷氨酸并没有影响, 使用 MGS0039 和 LY341495 后, 正常小鼠及慢性肾上腺皮质酮处理过的小鼠前额叶皮质谷氨酸、多巴胺和 5 - 羟色胺基础释放量均没有变化。提示 MGS0039 和 LY341495 可阻断多巴胺这种神经化学物质的变化, 前额叶皮质多巴胺能系统参与了 mGluR2/3 拮抗剂在小鼠慢性皮质酮诱导抑郁模型中的抗抑郁作用。结果还表明, 慢性肾上腺皮质酮处理过的小鼠, 可作为 MDD 的动物模型, 而 mGluR2/3 激动剂可能只在结合现有抗抑郁药物的基础上才产生抗抑郁作用。mGluR2/3 激动剂 LY379268, 在大鼠 FST 中没有表现出任何抗抑郁样作用, 但却能够诱导 BDNF mRNA 在小鼠大脑皮质和海马结构的表达^[16]。虽然 mGluR2/3 拮抗剂和激动剂的作用有所不同, 这些配体却各自显示出抗抑郁样作用以及增强现有抗抑郁药疗效的作用。

此外, 在许多脑区包括杏仁核, 组 II 代谢型谷氨酸受体是众所周知的诱导突触传递长时程抑制 (LTD) 的受体。组 II mGluR 诱导啮齿类动物杏仁核

突触传递 LTD 可能是这些受体抗抑郁作用的基础。然而, 受体亚型 mGluR2 和 mGluR3 各自所扮演的角色不能很好地解释。据此, 最近有研究^[17] 得出结论, 无论是 mGluR2 还是 mGluR3 的激活, 均能够诱导突触 LTD 而产生抗抑郁作用。

(3) 组 III mGluRs: mGluR4、mGluR6、mGluR7 及 mGluR8 激动剂: 组 III mGluRs 激动剂 ACPT - I 在大鼠 FST 中表现出抗抑郁作用, 且呈剂量依赖性^[18]。选择性 mGluR6 激动剂 AMPA 在抑郁症动物模型中没有表现出抗抑郁的效果, 可能是由于 mGluR6 在大鼠海马中的低密度表达, 相对 mGluR6, 组 III mGluRs 中 mGluR4、mGluR7、mGluR8 在大鼠海马中表达较为广泛。mGluR4 激动剂 PHCCC 单独使用不能够减少 FST 中大鼠的不动时间, 将其与非有效剂量的 ACPT - I 联合用药则表现出抗抑郁疗效^[19]。mGluR7 激动剂 AMN082 在小鼠 FST 和 TST 中以及大鼠 FST 中均显示出抗抑郁作用, 最近文献提示^[20], 其作用机制至少在某种程度上调节了海马内 AMPAR 和 NMDAR 的磷酸化水平, 从而调节其活性而发挥疗效。

三、展 望

本综述总结了各类谷氨酸受体及其调节剂抗抑郁作用的最新研究进展, 明确了不同亚型谷氨酸受体在抗抑郁作用机制上存在差异。为后续研究抑郁症发病机制提供新的思路, 也为研制以谷氨酸受体为靶点的新型抗抑郁药提供充分的理论依据。

鉴于起效缓慢、不良反应以及非应答者的存在, 目前可用的抗抑郁药并不能完全满足医疗, 以不同类型谷氨酸受体为靶点将有望开发出新型抗抑郁药物。NMDA 受体拮抗剂如氯胺酮, 起效迅速, 尤其针对 MDD 患者疗效优于现有的抗抑郁药。mGluR5 拮抗剂治疗抵抗型抑郁症可能将会满足非应答者的用药需求。将谷氨酸受体调节剂与现有的抗抑郁药物联合用药也为临床治疗抑郁症提供了一条新的思路。目前的研究中同时也存在争议, 即抑郁症动物模型中 NMDA 受体及其亚基水平的变化, 因此更为深入的临床前研究将有助于明确 NMDA 受体拮抗剂的抗抑郁机制。此外, 除临床前研究外, 广泛开展大样本临床研究将会为今后研制起效迅速、疗效可靠、安全性好的新型抗抑郁药提供充分的理论依据。

参考文献

- 1 Lou JS, Li CY, Yang XC, *et al.* Protective effect of gan mai da zao decoction in unpredictable chronic mild stress - induced behavioral and biochemical alterations[J]. *Pharm Biol*, 2010, 48(12):1328 - 1336

- 2 Skolnick P, Popik P, Trullas R. Glutamate - based antidepressants: 20 years on[J]. Trends Pharmacol Sci, 2009, 30(11):563 - 569
- 3 Owen RT. Glutamatergic approaches in major depressive disorder: focus on ketamine, memantine and riluzole [J]. Drugs Today (Barcelona), 2012, 48(7):469 - 478
- 4 Li N, Lee B, Liu RJ, *et al.* mTOR - dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists [J]. Science, 2010, 329(5994):959 - 964
- 5 Aanheth RM, Collins KA, Murrough JW, *et al.* Safety and efficacy of repeated - dose intravenous ketamine for treatment - resistant depression [J]. Biol Psychiatry, 2010, 67(2):139 - 145
- 6 Hashimoto K. Role of mTOR signaling pathway in the rapid antidepressant action of ketamine [J]. Expert Rev Neurother, 2011, 11(1):33 - 36
- 7 Machado - Vieira R, Zarate CA Jr. Proof of concept trials in bipolar disorder and major depressive disorder: a translational perspective in the search for improved treatments [J]. Depress Anxiety, 2011, 28(4):267 - 281
- 8 Barbon A, Caracciolo L, Orlandi C, *et al.* Chronic antidepressant treatments induce a time - dependent up - regulation of AMPA receptor subunit protein levels [J]. Neurochem Int, 2011, 59(6):896 - 905
- 9 Szegedi V, Juhász G, Zhang X, *et al.* Tianeptine potentiates AMPA receptors by activating CaMKII and PKA via the p38, p42/44 MAPK and JNK pathways [J]. Neurochem Int, 2011, 59(8):1109 - 1122
- 10 Lindholm JS, Autio H, Vesa L, *et al.* The antidepressant - like effects of glutamatergic drugs ketamine and AMPA receptor potentiator LY451646 are preserved in *bdnf*^{+/-} heterozygous null mice [J]. Neuropharmacology, 2012, 62(1):391 - 397
- 11 Catches JS, Xu J, Contractor A. Genetic ablation of the GluK4 kainate receptor subunit causes anxiolytic and antidepressant - like behavior in mice [J]. Behav Brain Res, 2012, 228(2):406 - 414
- 12 Negrete - Díaz JV, Duque - Feria P, Andrade - Talavera Y, *et al.* Kainate receptor - mediated depression of glutamatergic transmission involving protein kinase A in the lateral amygdala [J]. J Neurochem, 2012, 121(1):36 - 43
- 13 Smolders I, Clinckers R, Meurs A, *et al.* Direct enhancement of hippocampal dopamine or serotonin levels as a pharmacodynamic measure of combined antidepressant - anticonvulsant action [J]. Neuropharmacology, 2008, 54(6):1017 - 1028
- 14 Pomierny - Chamiodo L, Poleszak E, Pilc A, *et al.* NMDA but not AMPA glutamatergic receptors are involved in the antidepressant - like activity of MTEP during the forced swim test in mice [J]. Pharmacol Rep, 2010, 62(6):1186 - 1190
- 15 Ago Y, Yano K, Araki R, *et al.* Metabotropic glutamate 2/3 receptor antagonists improve behavioral and prefrontal dopaminergic alterations in the chronic corticosterone - induced depression model in mice [J]. Neuropharmacology, 2013, 65(2):29 - 38
- 16 Di Liberto V, Bonomo A, Frinchi M, *et al.* Group II metabotropic glutamate receptor activation by agonist LY379268 treatment increases the expression of brain derived neurotrophic factor in the mouse brain [J]. Neuroscience, 2010, 165(3):863 - 873
- 17 Lucas SJ, Bortolotto ZA, Collingridge GL, *et al.* Selective activation of either mGlu2 or mGlu3 receptors can induce LTD in the amygdala [J]. Neuropharmacology, 2013, 66(3):196 - 201
- 18 Stachowicz K, Klodzińska A, Palucha - Poniewiera A, *et al.* The group III mGlu receptor agonist ACPT - I exerts anxiolytic - like but not antidepressant - like effects, mediated by the serotonergic and GABA - ergic systems [J]. Neuropharmacology, 2009, 57(3):227 - 234
- 19 Kłak K, Palucha A, Brański P, *et al.* Combined administration of PHCCC, a positive allosteric modulator of mGlu4 receptors and ACPT - I, mGlu III receptor agonist evokes antidepressant - like effects in rats [J]. Amino Acids, 2007, 32(2):169 - 172
- 20 Bradley SR, Uslaner JM, Flick RB, *et al.* The mGluR7 allosteric agonist AMN082 produces antidepressant - like effects by modulating glutamatergic signaling [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2012, 101(1):35 - 40

(收稿日期:2013 - 03 - 28)

(修回日期:2013 - 04 - 08)

脂联素与慢性阻塞性肺疾病的研究进展

符沙沙 欧宗兴

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以气流受限为特征的慢性炎症反应性疾病。COPD 具有很高的发生率和病死率, 据统计目前居全球死亡原因的第 4 位, 预计 2030 年将

跃居第 3 位^[1]。我国 40 岁以上人群的 COPD 患病率为 8.2%^[2]。COPD 已成为全球重要的公共卫生问题。因此, 深入研究认识 COPD 意义重大。脂联素是一种由脂肪组织分泌的脂肪细胞因子, 具有广泛生物学效应, 是目前研究的热点之一。近年研究发现, 脂联素参与 COPD 的发生、发展, 本文将对脂联素与 COPD 的相关研究进行综述。

作者单位: 570208 海南省海口市人民医院呼吸内科
 通讯作者: 欧宗兴, 主任医师, 电子信箱: ouzongxing@163.com