

海马 5羟色胺系统与抑郁症

潘玉芹 林文娟

抑郁症是危害全球人类心理健康的主要疾病之一。伴随着神经递质假说和受体假说的提出, 5羟色胺 (5hydroxytryptamine, 5HT)系统功能紊乱受到人们的关注。海马 5HT系统, 特别是 5HT受体的功能改变在抑郁症脑机制和抗抑郁治疗中具有重要作用。其中 5HT_{1A}受体功能失调是目前研究热点之一。5HT_{1A}受体通过/受体G蛋白/环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)信号传导系统, 或者丝裂原蛋白激酶 (mitogenactivated protein kinase, MAPK)通路发生改变, 影响海马突触可塑性和长时程增强 (longterm potentiation, LTP)的产生, 成为抗抑郁治疗的主要靶点。而且 5HT系统功能紊乱可能使应激初期即出现的皮质激素维持在高水平。在抑郁症患者中海马区体积选择性缩小, 这种缩小与抑郁症的复发次数、持续时间及用药史有关^[1], 并且海马区的功能活动与抑郁症的症状有关。故本文选择海马 5HT系统作为切入点, 综述海马 5HT系统与抑郁症的关系。

一、海马 5HT系统

很多研究表明抑郁症中 5HT系统神经传导降低而抗抑郁治疗中增加色氨酸也是一种有效手段。色氨酸能神经传递增加可以提高海马神经元活动, 并且在成人中枢神经系统中 5HT在神经元和突触可塑性中有重要作用^[2]。而神经元和突触可塑性的改变被认为是抑郁症的生物学基础^[3]。5HT受体作为 5HT系统的重要组成部分, 在海马中广泛分布, 并且是抗抑郁治疗的主要靶点。5HT受体共有 7种亚型。5HT_{1AB}, 5HT_{2AC}, 5HT₃, 5HT₄, 5HT_{5AB}, 5HT₆, 5HT₇海马中均有包括。其中 5HT_{1A}受体是目前被认为与抑郁症最有关的受体, 近年来受到很多研究者的重视。

1. 5HT_{1A}受体: 5HT_{1A}受体主要分布在海马 0 20 层锥体细胞以 CA1区最多。5HT_{1A}受体分布在突触前膜和后膜, 位于 5HT能神经元胞体前膜的 5HT_{1A}受体是自身受体。有研究认为抑郁症与 5HT_{1A}自身受体超敏有关。在抑郁症中, 5HT_{1A}自身受体超敏, 抑制钙通道的活性, 使钙电流减少而缩短动作电位时程, 5HT的释放量相应减少。^[4]选择性 5HT_{1A}受体拮抗剂 WAY100635与选择性 5HT重摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)联合应用与只应用 SSRI相比, 胞外 5HT水平提高一倍, 抗抑郁治疗的延迟时间也缩短, 这种增强作用可能是由于拮抗剂阻止了抗抑郁药对 5HT细胞冲动的抑制^[5]。氟西汀 (fluoxetine)使海马胞体树突 5HT_{1A}自身受体脱敏, 中缝核区 5HT_{1A}受体G蛋白偶联减少, 提示 5HT_{1A}自身受体超敏是内源性的, 可能与 G蛋白偶联有关。

突触后膜 5HT_{1A}受体低敏是另一假设。位于突触后膜的 5HT_{1A}受体也是 Gi/G蛋白偶联受体。很多研究者认为在抑郁症中, 海马突触后膜的 5HT_{1A}受体低敏状态可能是通过/5HT_{1A}受体G蛋白偶联/2cAMP信号转导系统介导的。因为在海马细胞中腺苷酸环化酶 (adenylyl cyclase, AC)的表达类型不

同, 主要是表达 0 型 AC, 它不被 G蛋白的 Ai和 Ao亚基抑制, 而是被 BC亚基激活, 活化的 AC催化 ATP形成 cAMP, cAMP与蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)结合, 磷酸化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (cyclic adenosine monophosphate response element binding protein, CREB)的 Ser133位点, 使其形成具有转录活性的 pCREB 通过基因转录表达, 致脑源性神经营养因子 (brainderived neurotrophic factor, BDNF)生成增加。BDNF在急性应激所致的抑郁行为动物模型中具有抗抑郁效应, 并在突触可塑性、神经发生和海马的 LTP中具有正性作用。^[6] Sa2 gent采用 [¹¹C]way2 100635PET法测定脑中 5HT_{1A}受体发现重症抑郁症患者海马 5HT_{1A}受体结合广泛下降^[7], 三环抗抑郁药和电抽搐休克治疗后突触后 5HT_{1A}受体敏感性增高。Shen等认为长期应用抗抑郁药后突触后 5HT_{1A}受体功能性敏感性升高的原因可能是受体G蛋白偶联的增加。在抑郁动物模型中微透析技术研究发现在自由活动大鼠中 5HT_{1A}受体介导的 cAMP形成上升, 抗抑郁药治疗能够上调 cAMP通路元件, CREB, pCREB和随后需要结合的 CRE区都增加, 由 CREB调节的两个基因, BDNF和它的受体 trkB也都上调。由于在海马区 5HT_{1A}受体主要偶联的是 Go蛋白, 抗抑郁药可能使 Go蛋白解离的 BC亚基增多, 增加 AC的激活, 使 cAMP形成增加而发挥疗效。因为三环类抗抑郁药能使 Go蛋白解离水平增高^[8]。但也有人报道, 抗抑郁治疗并没有使一些细胞的 cAMP水平上调, 可能是通过 MAPK信号通路发挥作用, 这一通路的激活是不依赖于 cAMP通路的^[3]。抗抑郁药诱导受体内化, 与 Arr结合, 作为可溶性酪氨酸激酶 Src的适配蛋白, 直接使结合蛋白 Shc和 Gab磷酸化, 而使 Ras活化, 随后激活 MAPK, 这一通路解释了 5HT_{1A}受体虽然与 cAMP负性偶联, 但可以越过 cAMP通路, 上调 MAPK通路, 处于激活状态的 MAPK能够调节和激活细胞内的多种底物蛋白, 特别是细胞外调节蛋白激酶 (Extracellular regulated protein kinases, ERK)通路, 即 ERK/MAPK通路, 从而介导海马神经可塑性和 LTP的形成。但这种作用通路具有细胞特异性。有研究报道, CHO细胞 5HT_{1A}受体在被抗抑郁治疗调节后, 活化 MAPK通路, 可能就是通过这一通路^[9]。即刻早基因 Arc是 ERK的下游底物, 被认为在 LTP和突触可塑性中发挥作用, 长期应用抗抑郁药可以使海马 CA1区 ArcmRNA表达显著升高, 提示抗抑郁药可能直接通过 ERK/MAPK通路发挥疗效。另外, 海马突触后 5HT_{1A}受体活化, 增加局部胆碱能和多巴胺能神经传导^[10], 这与抑郁症也有一定关系。但这些 5HT_{1A}受体学说尚未得到抑郁症自杀患者的尸检研究的支持^[11]。

5HT_{1A}受体还与神经发生 (neurogenesis)有关, 系统应用 d 12fenflurane(5HT_{1A}受体激动剂)引发成年大鼠有效的齿状核锥体细胞有丝分裂效应, 并且这种效应也可被特定 5HT_{1A}受体拮抗剂阻断。在随后的研究中证明: 这种有丝分裂效应确实是一种神经发生效应, 并且 5HT_{1A}受体激活可以提高新生细胞的存活率。这可能解释了海马萎缩的一个原因是由于海马区 5HT_{1A}受体功能紊乱导致成年大鼠齿状回锥体细胞分化的显著减少, 使海马萎缩。由于齿状回锥体细胞分化是陈述记忆的基

基金项目: 国家自然科学基金 (30370482)

作者单位: 100101 北京, 中国科学院心理研究所脑行为研究中心

通讯作者: 林文娟, E2mail linw@psych.ac.cn

础,故海马萎缩的抑郁患者也常见伴有记忆障碍。

2 其他受体:除 $5HT_{1A}$ 受体外,海马区其他 $5HT$ 受体的活性也被报道与抑郁症有关。 $5HT_{1B}$ 受体是 G_i Go 蛋白偶联受体,作用机制和功能与 $5HT_{1A}$ 自身受体相似。在抑郁症中, $5HT_{1B}$ 自身受体超敏。治疗前给予抑制剂,能加强 SSRIs 的抗抑郁效应,在动物模型中 $5HT_{1B}$ 受体基因敲除的小鼠出现抗抑郁行为^[9]。另外, $5HT_{1B}$ 受体还与 MAPK 的活化偶联,可能与神经发生有关^[12],但尚需进一步的证据。

$5HT_2$ 受体家族均为 G_q 蛋白偶联受体,通过唤醒 (fring) 调节,激活 G 蛋白,使磷脂酶 C (phospholipase PLC) 分解产生三磷酸肌醇 (inositol triphosphate IP₃),开放钙通道,使膜去极化。在抑郁症中 $5HT_2$ 受体与 G 蛋白的偶联效能增加, $5HT_2$ 受体超敏, / G_q 蛋白 2PLC2IP₃Ca²⁺ 0 通道活化增加,胞内钙水平升高,造成神经毒性并且抑制 BDNF 的合成,损伤神经保护机制和突触可塑性,使工作记忆功能受损。在抑郁症自杀患者尸检研究中, $5HT_{2A}$ 受体的亲和力增强,PLC 水解增加,IP₃ 水平升高。海马区 $5HT_{2A}$ 受体激活,抑制 BDNF 合成,抗抑郁治疗后,大脑皮层 $5HT_2$ 受体敏感性下降, BDNF 水平上升^[13]。但由于 $5HT_2$ 受体家族在大脑皮层广泛分布,很多抗抑郁研究都是针对大脑皮层,对于海马区的研究较少,还需要进一步的证据证明海马区 $5HT_2$ 受体家族在抑郁症中的作用。

$5HT_3$ 受体是 $5HT$ 受体家族唯一的非 G 蛋白偶联受体。它是离子通道偶联受体,与钠离子通道偶联,活化后,使膜去极化,促进胆碱能和谷氨酸能神经传导,阻滞 $5HT_3$ 受体会减少工作记忆效应。 $5HT_3$ 受体在抑郁症中的作用目前还不明确,不同的抗抑郁治疗对 $5HT_3$ 受体活化不同,重复电抽搐休克治疗后,抑郁症大鼠海马 CA 区 $5HT_3$ 受体功能增强,而抗抑郁药减弱 $5HT_3$ 受体活性。

$5HT_4$ 受体、 $5HT_6$ 受体和 $5HT_7$ 受体均为 G_s 偶联受体,受体活化提高了第二信使 cAMP 的合成。 $5HT_4$ 受体对 $5HT$ 神经传导具有正性调节作用,并介导海马区的 LTP。在抑郁症中 $5HT_4$ 受体敏感性下降。三环抗抑郁药和电抽搐休克治疗增加海马区 $5HT_4$ 受体活性。海马 $5HT_6$ 受体拮抗剂提高兴奋性神经传导,而实际应用的有些抗抑郁药如 mianserin 对 $5HT_6$ 受体有拮抗作用。 $5HT_7$ 受体活化使海马神经元活动同步。原位杂交研究发现,应激使海马 $5HT_7$ 受体 mRNA 上调^[14],长期应用抗抑郁药也发现 $5HT_7$ 受体下调。

二、 $5HT$ 系统与皮质激素在抑郁症中的作用

慢性应激是造成抑郁症的重要原因之一,慢性应激可以造成皮质激素水平升高,海马不仅是应激毒性效应最敏感的区域,而且皮质激素受体密集,因此很多研究者认为高水平皮质激素是造成抑郁症的主要生化基础。但是持续的慢性应激也导致了 $5HT$ 系统的功能紊乱,如 $5HT$ 合成减少, $5HT_{1A}$ 受体敏感性失调, $5HT_{2A}$ 受体超敏等。同时, $5HT_2$ 受体调节下丘脑 2 垂体 2 肾上腺轴 (hypothalamo-pituitary-adrenal axis, HPA 轴) 的活性,局部应用 $5HT_{2A}$ 受体拮抗剂能降低由性刺激引起的下丘脑激素的应答,并且 $5HT$ 系统的紊乱对海马的损害也使海马对 HPA 轴的负反馈受损,导致皮质激素水平升高。在海马和海马细胞培养中, $5HT_7$ 受体可调节糖皮质激素受体的活性。在某些抑郁症患者中,地塞米松实验并不敏感,甚至脑脊液中 CRH 水平下降,但 $5HT$ 系统传导低下。并且,在急性应激期和连续昼夜工作后,糖皮质激素也会增高,因此,糖皮质激素的增高可能只是应激状态的一种现象,并不一定是造成抑郁症的生理病理基础。抗抑郁治疗中,很多有效的抗抑郁治疗主要是针对 $5HT$

HT 系统的功能紊乱,虽然糖皮质激素受体 mRNA 也会增高,但只是一个次要因素,随着病情的好转它也会逐渐恢复正常^[15]。另外, BDNF 是抗抑郁中的一个重要因子,而应用皮质激素对 CA₁ 和 CA₃ 区 BDNF mRNA 的生成毫无影响,只是齿状核区的 BDNF mRNA 稍微减少,肾上腺切除也并不能阻断齿状核的 BDNF 下调,但是具有 $5HT_{2A}$ 受体拮抗活性的药物可以阻断 BDNF 下调。因此,皮质激素高水平可能并不是造成抑郁症的主要生理病理基础,只是一个现象或应激指标,而 $5HT$ 系统功能紊乱可能是导致抑郁症的直接原因之一。

参考文献

- 1 Philippe F. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *European Neuropsychopharmacology*, 2004, 14: 5032-510
- 2 Barry L. Adult brain neurogenesis and depression. *Brain, Behavior and Immunity*, 2002, 16: 602-609
- 3 Mitsuhiko Y, Misa Y, Teruhiko H, et al. Antidepressant 2-elicited changes in gene expression: Remodeling of neuronal circuits as a new hypothesis for drug efficacy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2005, 29: 999-1009.
- 4 Claus N, Kristin C. Selective modulation of Ca²⁺ influx pathways by 5HT regulates synaptic long-term plasticity in the hippocampus. *Brain Research*, 2005, 1037: 187-193
- 5 Hjordt S, Bengtsson H, J Kullberg A, et al. Serotonin autoreceptor function and antidepressant drug action. *Journal of Psychopharmacology*, 2000, 14: 177-185.
- 6 Shuji M, Hiroki I, Yoshihiro M, et al. Chronic stress as well as acute stress reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neuroscience Research*, 2005, 15: 1211.
- 7 Sargent PA, Kjaer KH, Bend C, et al. Brain serotonergic neurotransmission in depression: hippocampal pathophysiology mirrors global brain alteration. *Bio Psychiatry*, 2000, 48: 801-812.
- 8 Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ, et al. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54: 497-608.
- 9 Menz J, Kadia TM, Somayajulu PK, et al. Differential coupling of serotonin 5HT_{1A} and 5HT_{1B} receptor to activation of ERK2 and inhibition of adenylyl cyclase in transfected CHO cells. *J Neurochemistry*, 1999, 73: 1622-168.
- 10 Sakaue M, Sombonthum P. Postsynaptic 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor activation increases in vivo dopamine release in rat prefrontal cortex. *J Pharmacology*, 2000, 129: 1028-1034.
- 11 Craig A. Involvement of serotonin in depression: evidence from post-mortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. *Journal of Psychiatric Research*, 2003, 37: 357-373.
- 12 Pularkat SR, Mysels DJ, Tan M, et al. Coupling of serotonin 5HT_{1B} receptors to activation of mitogen-activated protein kinase (ERK2) and p70 S6 kinase signaling systems. *J Neurochemistry*, 1998, 71: 1059-1067.
- 13 Pinar RU, Belen A, Luis S, et al. Altered 5HT_{2A} binding sites and second messenger inositol triphosphate (IP₃) levels in hippocampus but not in frontal cortex from depressed suicide victims. *Psychiatry Research*, 2000, 99: 173-181.
- 14 Peter BH, Gregor J. Functional molecular and pharmacological advances in 5HT₇ receptor research. *Trends in Pharmacological Science*, 2004, 25: 481-486.
- 15 Van Praag HM. Can stress cause depression? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2004, 28: 891-907.

(收稿日期: 2005- 05- 31)

(本文编辑: 冯学泉)