

# 5-羟色胺受体与抑郁症

刘效巍(综述) 许晶(审校)

中图分类号: G43; R749.4 文献标识码: A 文章编号: 1005-3220(2002)06-0375-02

国外报道抑郁症的男性终生患病率为 5% ~ 12%, 女性为 10% ~ 20%, 其中 50% ~ 85% 可反复发作; 每年有 15% 的抑郁症患者自杀<sup>[1]</sup>。5-羟色胺受体(5-HT<sub>R</sub>)在抑郁症的病因和抗抑郁剂的药理机制中发挥着重要作用。

人类至少存在 7 种 5-HT<sub>R</sub> 即: 5-HT<sub>1R</sub>、5-HT<sub>2R</sub>、5-HT<sub>3R</sub>、5-HT<sub>4R</sub>、5-HT<sub>5R</sub>、5-HT<sub>6R</sub>、5-HT<sub>7R</sub>, 且大部分已被克隆, 7 种类型又进一步分为若干亚型。哪些 5-HT<sub>R</sub> 亚型与抑郁症及抗抑郁剂的作用有关还远未完全清楚, 可能为 5-HT<sub>1A</sub>R、5-HT<sub>1C</sub>R、5-HT<sub>2R</sub>、5-HT<sub>3R</sub>。

## 1 5-HT<sub>1A</sub>受体

5-HT<sub>1A</sub>R 含有 421 个氨基酸, 属 G 蛋白偶联受体家族。人类 5-HT<sub>1A</sub>R 遗传基因位于第 5 号染色体 q11.2-q13 区域。突触前膜 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体主要位于脑中中缝背核的 5-羟色胺能神经元胞体-树突, 它的激活抑制了 5-羟色胺(5-HT)神经元的电活动, 使前额叶皮层 5-HT 神经递质释放减少。突触后膜 5-HT<sub>1A</sub>R 主要位于海马、杏仁核、额叶皮层, 调节 5-HT 释放。5-HT<sub>1A</sub>R 传导机制主要是偶联 G 蛋白, 抑制腺苷酸环化酶(AC)。虽然有许多 5-HT<sub>1A</sub>R 与抑郁症的报道, 但未获一致的肯定。一组基础研究报道急性和慢性不可预见性应激增加血浆糖皮质激素, 并下调 5-HT<sub>1A</sub>R 结合和 5-HT<sub>1A</sub>R 的 mRNA 水平<sup>[2,3]</sup>。Sargent<sup>[4]</sup> 采用 [<sup>11</sup>C] WAY-100635 PET 法测定脑中 5-HT<sub>1A</sub>R 发现: 重症抑郁患者额叶皮层、颞叶皮层、边缘皮层 5-HT<sub>1A</sub>R 结合广泛下降。Stockmeier 等<sup>[5]</sup> 报道自杀的抑郁症患者脑中中缝核区 [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT 结合的突触前膜 5-HT<sub>1A</sub>R 明显升高。这些证据支持抑郁症时突触前膜的 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体高敏, 而突触后膜 5-HT<sub>1A</sub> 受体低敏的观点, 但也有不同观点。尸检研究报道自杀的抑郁症患者脑区 5-HT<sub>1A</sub> 受体结合无变化<sup>[6]</sup>。Bluer<sup>[7]</sup> 认为大多数抗抑郁剂的

作用是提高 5-HT 神经传递功能。三环类抗抑郁药通过增加突触后膜 5-HT 受体的敏感性发挥抗抑郁作用。5-HT 再摄取抑制剂(SSRI)使突触前膜 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体脱敏, 从而发挥抗抑郁作用。5-HT<sub>1A</sub> 自身受体拮抗剂可提高 SSRI 的抗抑郁效果, 明显缩短抗抑郁药起效时间。丁螺环酮与吲哚洛尔合用选择性激动突触后膜 5-HT<sub>1A</sub>R, 有显著的抗抑郁作用。

## 2 5-HT<sub>1C</sub>受体

5-HT<sub>1C</sub>R 由 465 个氨基酸组成, 属 G 蛋白偶联受体家族。5-HT<sub>1C</sub>R 分布于脑室脉络丛、丘脑下部、黑质、中缝核、网状核、蓝斑。5-HT<sub>1C</sub>R 传导机制是通过磷脂酰肌醇(PI)系统完成。由于该受体的传导机制与 5-HT<sub>2R</sub> 相同, 因而也称为 5-HT<sub>2C</sub>R。

有研究表明, 抗抑郁剂疗效与 5-HT<sub>1C</sub>R 有关。动物试验证明长期用丙咪嗪治疗可以引起鼠脑内的 5-HT<sub>1C</sub>R 密度增加。亦有人报道 5-HT<sub>1C</sub>R 基因与情感性精神障碍有关, 但尚无定论。

## 3 5-HT<sub>2</sub>受体

5-HT<sub>2R</sub> 分为 5-HT<sub>2A</sub>R、5-HT<sub>2B</sub>R 和 5-HT<sub>2C</sub>R, 其中 5-HT<sub>2A</sub>R 在抑郁症病因和抗抑郁剂机制中研究最多。Kao 等克隆出人脑的 5-HT<sub>2R</sub> 基因的 cDNA 序列, 由 471 个氨基酸组成。Julius 等从鼠脑中克隆出 5-HT<sub>2R</sub> 基因的 cDNA 序列, 两者有 90% 的相似性。人的 5-HT<sub>2R</sub> 基因位于第 13 号染色体。5-HT<sub>2R</sub> 在中枢的高密度区包括带状核、嗅结节、新皮层、梨状皮层及嗅前核, 丘脑、海马、脑干、延髓、小脑和脊髓则很少或无 5-HT<sub>2R</sub> 属 G 蛋白偶联受体家族, 其传导机制是通过激活磷脂酶 C(PLC)促进 PI 的水解。

5-HT<sub>2R</sub> 与抑郁症的研究较为活跃, 但尚未获得肯定的结论。对自杀的抑郁症患者、无抑郁症病史自杀者及自然死亡的抑郁症患者尸检, 测定脑中的 5-HT<sub>2R</sub> 结合力, 结论不一。死因不同、死亡时间的差异, 生前抗抑郁药物的使用情况, 对照组、研究组的年龄、性别、脑萎缩等配对异常, 脑组织处理的是否及时, 放射性配体的选择均有可能是造成差异的

因素。利用正电子发射计算机扫描(PET)技术观察抑郁症患者脑区 5-HT<sub>2</sub>R 结合电位,目前也未得到一致的结果<sup>8~10</sup>,但是随着高选择性、适合于体内成像的放射性示踪剂的发现,SPECT 和 PET 势必将成为研究抑郁症患者中枢 5-HT 受体的有效手段。

因为中枢 5-HT<sub>2A</sub>R 与血小板中 5-HT<sub>2A</sub>R 的药理学特性极为相似,且均与 PLC 第二信使系统相关,基因水平的研究也表明:血小板中和脑中 5-HT<sub>2A</sub>R 的基因相似,所以将血小板视为研究 5-HT<sub>2A</sub>R 变化的理想外周模型<sup>[11]</sup>。Pandey<sup>[11]</sup>认为血小板 5-HT<sub>2A</sub>R 是自杀的生物学标志,有自杀倾向者外周血小板 5-HT<sub>2A</sub>R 结合增高,与病因类型无关。Biegon<sup>[12]</sup>等报道:抑郁症患者血小板 5-HT<sub>2A</sub>R 较正常对照组增高两倍,有显著差异。抗抑郁剂治疗后增高的 5-HT<sub>2A</sub>R 水平降至正常,抑郁症状缓解,故推测抑郁症患者外周血小板 5-HT<sub>2A</sub>R 密度增高可能是抑郁症的状态指标。为探讨 5-HT<sub>2A</sub>R 究竟是抑郁症的状态性改变或特征性异常,Plein<sup>[13]</sup>等用 5-HT 刺激的血小板内 Ca<sup>2+</sup> 浓度变化来反映 5-HT<sub>2</sub>R 的敏感性,比较电休克治疗前后抑郁症患者外周血小板 5-HT<sub>2A</sub>R 功能变化。结果显示抑郁症患者电休克治疗后,汉密尔顿抑郁量表分下降,5-HT<sub>2A</sub>R 敏感性下降,故得出结论 5-HT<sub>2A</sub>R 敏感性升高是重症抑郁的状态标志。Du<sup>[14]</sup>报道:重症抑郁症患者外周血小板 5-HT<sub>2A</sub>R 密度变化是抑郁症的特征性指标,而非状态指标,且与 5-HT<sub>2A</sub>R 的 102C 等位基因相关。5-HT<sub>2A</sub>R 与抗抑郁剂疗效关系密切。动物研究表明大鼠经三环类抗抑郁药物长期治疗后,其大脑皮层 [<sup>3</sup>H] 螺环哌啶酮标定的 5-HT<sub>2</sub>R 结合下降。Ferreotti<sup>[15]</sup>报道慢性应激使大鼠大脑皮层 5-HT<sub>2</sub>R 密度增加,阿米替林治疗后降低大脑皮层 5-HT<sub>2</sub>R 密度。

#### 4 5-HT<sub>3</sub> 受体

5-HT<sub>3</sub>R 含有 487 个氨基酸,属离子通道偶联家族。5-HT<sub>3</sub>R 在整个中枢系统中均有分布。人类 5-HT<sub>3</sub>R 的遗传基因位于第 11 号染色体。近年来不少细胞遗传学方面的研究结果显示:双相情感障碍的遗传标志是第 11 号染色体的 q22 部位易位,故猜测 5-HT<sub>3</sub>R 可能与双相情感障碍有关。

综上所述,5-HT 受体与抑郁症及抗抑郁剂疗效密切相关。对 5-HT 受体的深入研究将为抑郁症的临床早期诊断、临床疗效的评定、新型抗抑郁剂的发展提供有力的理论依据。

#### 参 考 文 献

- 1 Nemeroff CB. The neurobiology of depression. *Scientific American*, 1998, 278: 42
- 2 Maines LW, Keck BJ, Smith JE, et al. Corticosterone regulation of serotonin transporter and serotonin 1A receptor expression in the aging brain. *Synapse*, 1999, 32: 58
- 3 Fujita M, Charney DS, Innis RB. Imaging serotonergic neurotransmission in depression: hippocampal pathophysiology may mirror global brain alterations. *Biol Psychiatry*, 2000, 48: 801
- 4 Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ, et al. Brain serotonin 1A receptor binding measured by positron emission tomography with [<sup>11</sup>C] WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57: 174
- 5 Stockmeier CA, Shapiro IA, Dilley GE, et al. Increase in serotonin 1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression—post-mortem evidence for decreased serotonin activity. *J Neurosci*, 1998, 18: 7394
- 6 Yates M, Ferrier IN. 5-HT<sub>1A</sub> receptors in major depression. *J Psychopharmacol*, 1990, 4: 69
- 7 Blier P, De Montigny C, Chaput Y. A role for the serotonin system in the mechanism of action of antidepressant treatments: preclinical evidence. *J Clin Psychiatry*, 1990, 51(suppl): 14
- 8 Mayer JH, Kapur S, Houle S, et al. Prefrontal cortex 5-HT<sub>2</sub> receptors in depression: An [<sup>18</sup>F] setoperone PET imaging study. *Am J Psychiatry*, 1999, 156: 1029
- 9 Meltzer CC, Price JC, Mathis CA, et al. PET imaging of serotonin type 2A receptors in late-life neuropsychiatric disorders. *Am J Psychiatry*, 1999, 156: 1871
- 10 Yatham LN, Liddle PF, Shiar IS, et al. Brain serotonin 2 receptors in major depression: A Positron Emission Tomography study. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57: 850
- 11 Pandey GN, Pandey SC, Dwivedi Y, et al. Platelet serotonin 2A receptors: A potential biological marker for suicidal behavior. *Am J Psychiatry*, 1995, 152: 853
- 12 Biegon A, Weizman A, Karp L, et al. Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors binding on blood platelets—A peripheral marker for depression. *Life Science*, 1987, 41: 2485
- 13 Plein H, Berk M. Changes in the platelet intracellular calcium response to serotonin in patients with major depression treated with electroconvulsive therapy: State or trait marker status. *Int Clin Psychopharmacol*, 2000, 15: 93
- 14 Du L, Bakish D, Lapierre YD, et al. Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder. *Am J Med Genet*, 2000, 96: 56
- 15 Ferreotti C, Blengio M, Gamaleto SR, et al. Biochemical and behaviour changes induced by acute stress in a chronic variable stress model of depression: the effect of amitriptyline. *Eur J Pharmacol*, 1995, 280: 19

(收稿: 2002-04-10)