

## 5-羟色胺及其受体与抑郁症

秦娟娟<sup>1,2</sup>, 刘振华<sup>2</sup>, 梁艳<sup>2</sup>, 刘鹰<sup>2</sup>, 张黎明<sup>1</sup>, 李云峰<sup>1</sup>

**[摘要]** 抑郁症作为情感性精神障碍性疾病具有高患病率、高自杀率和低治疗率等特点,其神经生物学机制远未阐明。目前一线抗抑郁药主要基于“单胺策略”而研发,主要包括单胺重摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂和单胺受体配体药物等。尽管效应明确,但也存在有效率不高、起效延迟等较严重缺陷。长期研究证实,抑郁症与 5-羟色胺(5-HT) 神经系统功能低下密切相关(经典单胺假说);现代单胺理论认为 5-HT 及其单胺自身受体(如 5-HT<sub>1A</sub>等)的适应性和可塑性调节与抑郁症治疗密切相关。近些年对 5-HT 及其转运蛋白和受体研究取得了系列进展,如对 5-HT 转运体连锁区域中短(S)等位基因在情绪及认知方面积极作用的发现,5-HT 相关受体新拮抗剂或激动剂药理学作用的发现等。5-HT 能药物研究也取得了重要突破(如 2011 年在美国上市的 5-HT<sub>1A</sub>部分激动和 5-HT 重摄取抑制双靶标新药维拉唑酮)。本文就近年来 5-HT 神经调节与抑郁症之间关系研究的相关进展进行综述。

**[关键词]** 抑郁症; 5-羟色胺; 5-羟色胺受体; 转运体

**[中图分类号]** R971.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-0440(2012)05-0409-05

## Serotonin, its receptors and depression

QIN Juan-juan<sup>1,2</sup>, LIU Zhen-hua<sup>2</sup>, LIANG Yan<sup>2</sup>, LIU Ying<sup>2</sup>, ZHANG Li-ming<sup>1</sup>, LI Yun-feng<sup>1</sup>

(1. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100085, China;

2. Department of Pharmacy, General Hospital of Armed Police Forces, Beijing 100039, China)

**[Abstract]** Depression is an affective disorder with high prevalence, high suicide rate and low treatment rate, its neurobiological mechanism remains unclear. Most of current first-line antidepressants are based on the "monoamine hypothesis", including monoamine reuptake inhibitors, monoamine oxidase inhibitors and monoamine receptor ligand drugs. Although their therapeutic effect is definite, there are still serious defects, such as low response and delayed onset. It has been widely confirmed that depression is closely related to low serotonin(5-hydroxytryptamine, 5-HT) neurotransmission function (classical monoamine hypothesis), while modern monoamine theory suggests that the adaptability and plasticity regulation of 5-HT and its autoreceptors (such as 5-HT<sub>1A</sub>) are closely related to the treatment of depression. There are a series of new progress in recent years in the studies of 5-HT transporter proteins and 5-HT receptors, such as the positive role of S allele of the 5-HT transporter chain area in emotion and cognition, and the discoveries of the pharmacological basement of some new 5-HT-related receptor antagonists or agonists. There are also important breakthroughs in serotonergic drug research and development (such as vilazodone, which approved by the US FDA in 2011, is a dual-target drug of 5-HT<sub>1A</sub>partial agonist and 5-HT reuptake inhibitor). In this review, the recent research progress on the relationship of 5-HT neuromodulation and depression is summarized.

**[Key words]** depression; 5-hydroxytryptamine; receptor; transporter; 5-hydroxytryptamine

21 世纪人类已进入“精神疾病时代”,世界卫生组织(WHO)也将 21 世纪的第 1 年(2001 年)定为“精神卫生年”,21 世纪也被称为“抑郁症的世纪”。抑郁症具有高发病、高自杀、高复发、高致残等特点,而识别率、就诊率和治疗率却较低,作为严重的公共卫生问题和突出社会问题已成为国际社会的共识。

WHO 预计到 2020 年,抑郁症将在“全球疾病负担”排名中居第 2 位<sup>[1]</sup>。目前关于抑郁症的发病机制尚不明确,随着经典单胺理论和现代单胺理论不断发展,“非单胺、多靶标”也逐渐成为抗抑郁药的研究热点,但目前只有很少的药物上市,“单胺策略”指导的新药研发依旧是目前的主流方向之一。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81102423);军队心理卫生科研项目(12XLZ336)

作者简介:秦娟娟,女,在读博士研究生,研究方向:精神药理学, E-mail: annie.7\_@163.com

作者单位:1. 100850 北京,军事医学科学院毒物药物研究所一室(秦娟娟,张黎明,李云峰);2. 100039 北京,武警总医院药剂科(秦娟娟,刘振华,刘鹰,梁艳)

通讯作者:李云峰,男,博士,研究员,研究方向:精神药理学, E-mail: lyf619@yahoo.com.cn

其中 5-羟色胺(5-HT) 重摄取抑制剂(SSRI) 是目前抑郁症治疗的一线用药, 5-HT 受体成为单胺特异受体药物研发的热点和重点。因此本文对 5-HT 转运体(serotonin transporters, SERT)、5-HT 受体与抑郁症及抗抑郁药物的关系、以及近年来的相关研究进展进行综述。

### 1 5-HT 转运体

目前认为, 抑郁症是易感基因与环境因素相互作用的结果。SERT 基因位于 17q11.1-12, 主要分布于突触前膜, 主要作用为重摄取突触间隙中的 5-HT, 它是 SSRI 的作用靶点。其基因启动子区域有一个功能性多肽 5-HT 转运体连锁区域(5-HTTLPR), 位于其转录起始位点上游约 1 kb 处, 负责基因转录。主要有 2 种等位基因: 分别为短(S) 等位基因和长(L) 等位基因, 在个体中出现 3 种组合方式, 即 LL、SS 和 LS。

S 等位基因限制 5-HT 转运体基因启动子的转录活性, 并可导致 5-HT 转运体的低表达<sup>[2]</sup>。S 等位基因携带者更有可能陷入长时间的警觉、威胁和反思状态, 增加对应激事件或环境因素的易感性<sup>[3]</sup>。Joiner 等<sup>[4]</sup>通过研究 47 名志愿者对家族抑郁和自杀问卷的回答结果, 发现携带 SS 基因型的个体更可能有 2 个或更多的一级亲属曾患抑郁症, 甚至有自杀家族史。但近年来有些研究表明, S 等位基因携带者在增加对负面刺激易感性的同时, 对良性刺激(如社会支持) 也很敏感, 同时 S 等位基因可能有促认知的功能<sup>[5]</sup>。

有报道显示 L 等位基因携带者服用 SSRI 可产生更好的抗抑郁疗效<sup>[6]</sup>, 提示机体对药物的敏感性与是否携带易感基因有关。

### 2 5-HT 受体与抑郁症的关系

目前认为, 5-HT 受体在抑郁症的发病和抗抑郁药作用机制中起重要作用, 已知人类至少有 7 种 5-HT 受体, 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 受体亚型与抑郁症及抗抑郁药的作用有关还未完全清楚, 大量研究证实, 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>6</sub> 和 5-HT<sub>7</sub> 受体与抑郁症密切相关, 其简要特征见表 1。

#### 2.1 5-HT<sub>1A</sub> 受体

大量证据支持 5-HT 能神经传递降低与抑郁症发生有关<sup>[7]</sup>。控制 5-HT 能神经传导一个非常重要的机制就是由 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体介导的自我反馈调节。突触前膜 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体主要位于脑干中缝

表 1 5-HT 受体家族与抑郁症相关的主要受体特性

受体	类型	信号通路	主要分布
5-HT <sub>1A</sub>	Gi/Go 蛋白偶联	↓ cAMP	脊髓/海马、皮质
5-HT <sub>2A</sub>	Gq11 蛋白偶联	激活 PLC	前额皮质
5-HT <sub>2C</sub>	Gq11 蛋白偶联	激活 PLC	前额皮质
5-HT <sub>3</sub>	配体门控 Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 离子通道	细胞膜去极化	皮质、杏仁核
5-HT <sub>6</sub>	Gs 蛋白偶联	↑ cAMP	海马、皮质
5-HT <sub>7</sub>	Gs 蛋白偶联	↑ cAMP	视交叉上核

注: PLC: 磷脂酶 C; cAMP: 环磷酸腺苷; ↑: 表达上调; ↓: 表达下调

核的 5-HT 能神经元细胞体树突, 它的激活抑制了 5-HT 能神经元的电活动, 减少了神经递质释放和蛋白激酶活化<sup>[8]</sup>。

与慢性给予 SSRI 抗抑郁作用效果类似, 5-HT<sub>1A</sub> 受体激动剂也可使突触前膜 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体脱敏, 从而发挥抗抑郁作用<sup>[9]</sup>, 延迟起效时间大约为 3~7 周。据研究表明, 5-HT<sub>1A</sub> 受体部分激动剂(如丁螺环酮、坦度罗酮) 和 5-HT 重摄取抑制剂联合用药能够增强 5-HT 重摄取抑制剂的抗抑郁效果<sup>[9-10]</sup>, 可能由于这两种药物能协同作用使 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体脱敏。因此, 兼有这两种作用效果的化合物将有良好的研发前景。这类化合物能够快速起效并且药效可能比单用 5-HT<sub>1A</sub> 受体激动剂和 SSRI 显著。2011 年美国上市的新药维拉唑酮就是 5-HT<sub>1A</sub> 部分激动和 5-HT 重摄取抑制双靶标药物, 该药 1 周起效, 并且没有性功能障碍等不良反应。同时兼有 5-HT<sub>1A</sub> 受体拮抗和 5-HT 重摄取抑制作用的化合物也有良好的抗抑郁效果, 因为 5-HT<sub>1A</sub> 受体拮抗作用能直接、快速阻断突触前膜 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体介导的对 5-HT 能神经元的抑制作用。据报道, 一种兼有 5-HT<sub>1A</sub> 受体拮抗和 5-HT 重摄取抑制作用的新化合物 WAY-211612 (图 1), 已经作为一种新的临床前候选抗抑郁药<sup>[11]</sup>。

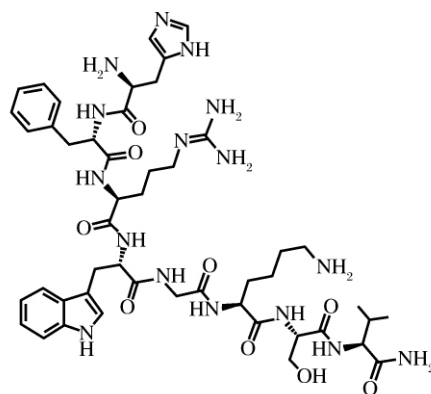


图 1 WAY-211612 的化学结构

突触后膜 5-HT<sub>1A</sub> 受体主要位于海马、杏仁核、前额皮质。据报道,反复给予 5-HT<sub>1A</sub> 受体激动剂对其敏感性无影响<sup>[12]</sup>。

## 2.2 5-HT<sub>2</sub> 受体

5-HT<sub>2</sub> 受体在带状核、嗅结节、新皮质、梨状皮质及嗅前核表达丰富,在丘脑、海马区、脑干、延髓、小脑和脊髓则表达很低或没有表达<sup>[13]</sup>。其中,关于 5-HT<sub>2A</sub> 和 5-HT<sub>2C</sub> 受体在抑郁症成因和抗抑郁药作用机制中的研究更为集中。

据报道,慢性给予啮齿类动物不同种类的抗抑郁药(包括 SSRI) 能降低前额皮质 5-HT<sub>2A</sub> 受体密度。抑郁症患者脑内 5-HT<sub>2A</sub> 受体密度显著增加<sup>[14]</sup>。在嗅球切除大鼠模型上,慢性给予 5-HT<sub>2A</sub> 受体拮抗剂 BIP-1 在强迫游泳、蔗糖饮水测试、社交行为和开场活动检测中都表现出了抗抑郁作用<sup>[15]</sup>。5-HT<sub>2A</sub> 受体拮抗剂和 SSRI 类药物合用能增强 SSRI 的抗抑郁作用,这种作用可能与增加了细胞外 5-HT 的水平有关<sup>[16]</sup>。5-HT<sub>2A</sub> 受体拮抗剂可能还通过调节其他神经递质的释放起到抗抑郁效果,如它能阻止大脑皮质多巴胺、谷氨酸盐的释放<sup>[17]</sup>。

某些抗抑郁药包括米安色林、米氮平、曲唑酮和萘法唑酮,都和 5-HT<sub>2C</sub> 受体有高亲和力结合。5-HT<sub>2C</sub> 受体拮抗剂具有抗抑郁活性,如抗抑郁药米安色林、米氮平就是有效的 5-HT<sub>2C</sub> 受体拮抗剂。2009 年在欧洲上市的阿戈美拉汀( agomelatine) 是一种褪黑激素受体( MT<sub>1</sub> 和 MT<sub>2</sub>) 激动剂同时也是 5-HT<sub>2C</sub> 受体拮抗剂,它具有抗抑郁作用同时引起脑内特定区域多巴胺和去甲肾上腺素升高<sup>[18]</sup>。同时也有报道,5-HT<sub>2C</sub> 受体激动剂 Ro-60-0175、Ro-60-0332、WAY-161503 和 WAY-163909 在大鼠强迫游泳、社会应激模型、嗅球切除模型上也有抗抑郁作用<sup>[19]</sup>。其激动剂、拮抗剂表现出相同的行为学结果可能有着不同的神经生化机制,如 SSRI 类似药物,5-HT<sub>2C</sub> 受体激动剂可能通过直接激活突触后膜 5-HT<sub>2C</sub> 受体起到抗抑郁效果;而 5-HT<sub>2C</sub> 受体拮抗剂可能通过促进其他神经递质(如去甲肾上腺素和多巴胺)的释放起到抗抑郁效果<sup>[20]</sup>。

## 2.3 5-HT<sub>3</sub> 受体

5-HT<sub>3</sub> 受体属配体门控离子通道偶联受体。激活 5-HT<sub>3</sub> 受体可以开放阳离子通道而触发细胞快速去极化,导致胞浆内 Ca<sup>2+</sup> 浓度迅速升高,继而诱发神经元释放递质。5-HT<sub>3</sub> 受体在脑内背侧迷走神经区有高表达,同时大量存在于脑内海马、杏仁核、皮质。5-HT<sub>3</sub> 受体通过激活  $\gamma$ -氨基丁酸( GABA) 中间神经元间接抑制锥体神经元的兴奋性。近年来

5-HT<sub>3</sub> 受体作为抗抑郁药研究的靶点越来越受到重视。有临床前研究表明 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂托烷司琼和昂丹司琼在小鼠悬尾和大鼠强迫游泳、嗅球切除等试验中表现出了抗抑郁作用<sup>[21]</sup>。另外,合用昂丹司琼能够增强阈下剂量 SSRI 类药物在小鼠强迫游泳中的抗抑郁作用<sup>[22]</sup>。而且临床前研究表明,5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂能够增强记忆力,在焦虑、疼痛、痴呆的治疗方面都有较好的潜在应用价值。关于 5-HT<sub>3</sub> 受体激动剂的研究较少,有报道发现 5-HT<sub>3</sub> 受体激动剂 1-(3-氯苯基)-双胍( m-chlorophenylbiguanide, mCPBG) 在大鼠强迫游泳实验中能减弱抗抑郁药的效应<sup>[23]</sup>,关于其在抗抑郁研究中的作用还有待于进一步深入。

## 2.4 5-HT<sub>6</sub> 受体

研究显示,5-HT<sub>6</sub> 受体在脑内纹状体、伏核、嗅球、大脑皮质呈现高表达,同时在海马、杏仁核、下丘脑、丘脑和小脑也有表达。研究表明 5-HT<sub>6</sub> 受体激动剂和拮抗剂均可以促进啮齿类动物的认知功能<sup>[24]</sup>。目前 5-HT<sub>6</sub> 受体拮抗剂,如 SB-271046、SGS-518 以及葛兰素-史克公司的 742457 等(图 2) 正在进行临床试验,用于治疗阿尔茨海默病型痴呆、认知损害并伴随精神分裂症、肥胖等<sup>[25]</sup>。

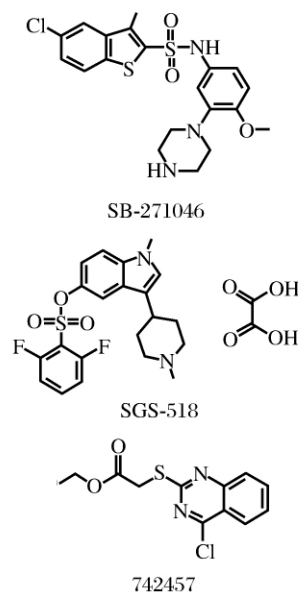


图 2 5-HT<sub>6</sub> 受体拮抗剂的化学结构

5-HT<sub>6</sub> 受体激动剂、拮抗剂均可以作为潜在的抗抑郁药<sup>[26]</sup>,可能因为其激动剂、拮抗剂表现出相同的行为学结果却有着不同的神经生化机制。5-HT<sub>6</sub> 受体拮抗剂 SB-399885 在小鼠悬尾、强迫游泳模型上均表现出了抗抑郁作用,这种效果可能与增强脑内去甲肾上腺素能和多巴胺能神经传递有关,而这

神经传递功能的增强可能是通过选择性 D1-D2-样受体和  $\alpha_2$ -肾上腺素受体作用而实现的<sup>[27]</sup>。研究发现 5-HT<sub>6</sub>受体激动剂 EMDT 能够降低小鼠悬尾的不动时间<sup>[28]</sup>。5-HT<sub>6</sub>受体激动剂能够增加胞外 GABA 水平、降低谷氨酸能传导的激活,提示 5-HT<sub>6</sub>受体激动剂可能具有抗抑郁作用(尤其是在谷氨酸盐病理性升高的情况下)<sup>[29]</sup>。另有实验发现 5-HT<sub>6</sub>受体激动剂 WAY-181187 和 WAY-208466 急性给药后在大鼠新异环境抑制摄食模型上有抗焦虑作用<sup>[30]</sup>。该急性作用具有较好的潜在意义,因为 SSRI 在此实验中只有长期给药后才有抗焦虑作用<sup>[31]</sup>。

## 2.5 5-HT<sub>7</sub>受体

5-HT<sub>7</sub>受体偶联 Gs 蛋白,激活 cAMP-CREB 通路。其主要分布于下丘脑、丘脑、脑干、海马和视交叉上核等脑区。一些抗精神病药和抗抑郁药与 5-HT<sub>7</sub>受体有高亲和力,并且其抗抑郁效应是通过 5-HT<sub>7</sub>受体介导的。如已报道的非典型性抗精神病药氨磺必利和阿立哌唑<sup>[32-33]</sup>。

急、慢性应激能够增加 5-HT<sub>7</sub>受体的数量,长期给予抗抑郁药治疗能下调这些受体<sup>[34]</sup>。虽然目前还不知道 5-HT<sub>7</sub>受体拮抗剂作用的精细机制,但是其单独使用或与一些抗抑郁药联用都起到了很好的抗抑郁效果。据报道,单独使用 5-HT<sub>7</sub>受体拮抗剂 SB-269970 能够降低小鼠悬尾的不动时间,但是不改变大鼠前额皮质 5-HT 浓度。低剂量的 SB-269970 和低剂量的抗抑郁药西酞普兰联用有显著抗抑郁作用,而且这种联用能够增加大鼠前额皮质 5-HT 浓度<sup>[35]</sup>。另外,5-HT<sub>7</sub>受体拮抗剂 SB-269970 与无效剂量的抗抑郁药丙米嗪、地昔帕明和吗氯贝胺合用能够降低小鼠强迫游泳的不动时间,表现出显著的抗抑郁活性<sup>[36]</sup>。

## 3 结语

本文从动物行为学及分子生物学方面概述了 5-HT 转运体及受体在抑郁症成因及抗抑郁药研究中的可能作用。5-HT 转运体在抗抑郁研究中有着重要作用,对其 5-HT 转运体连锁区域上基因多态性的研究有助于加强对抑郁症病因的了解。5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>6</sub>和 5-HT<sub>7</sub>受体配体药物在行为学上都表现出了抗抑郁作用。似乎矛盾的是,某些受体的激动剂和拮抗剂均表现出抗抑郁效应,但它们可能通过不同的神经生化机制而表现出相同的药效。并且 5-HT 激动剂或拮抗剂在与一些抗抑郁药合用时还可能增强这些药物的抗抑郁效果。

综上所述,5-HT 转运体及受体等 5-HT 系统广泛参与抑郁症的各种作用机制,目前对其研究很多还是局限于假说与推测的水平上,还有大量的未知领域有待进一步的研究与探讨,对 5-HT 系统的进一步研究可将有助于了解其在抑郁症中具体作用机制,从而为此类疾病的治疗开创新的前景。

## 【参考文献】

- [1] World Health Organization. Annual report. Mental Health: New Hopes, New Perspectives [R]. Geneva, Switzerland: WHO, 2001.
- [2] 武力勇,魏 镜,李舜伟. 5-羟色胺转运蛋白基因多态性与抑郁症发病及抗抑郁治疗关系的研究进展[J]. 中华精神科杂志,2006,39(4):244-246.
- [3] Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders[J]. *Biol Psychiatry*,2000,48(8):813-829.
- [4] Joiner TE Jr,Johnson F,Soderstrom K,et al. Is there an association between serotonin transporter gene polymorphism and family history of depression? [J]. *J Affect Disord*,2003,77(3):273-275.
- [5] Homberg JR,Lesch KP. Looking on the bright side of serotonin transporter gene variation [J]. *Biol Psychiatry*,2011,69(6):513-519.
- [6] Yu YW,Tsai SJ,Chen TJ,et al. Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders [J]. *Mol Psychiatry*,2002,7(10):1115-1119.
- [7] Elhwuegi AS. Central monoamines and their role in major depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*,2004,28(3):435-451.
- [8] Normann C,Clark K. Selective modulation of Ca<sup>2+</sup> influx pathways by 5-HT regulates synaptic long-term plasticity in the hippocampus [J]. *Brain Res*,2005,1037(1-2):187-193.
- [9] Appelberg BG,Syvalahti EK,Koskinen TE,et al. Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study [J]. *J Clin Psychiatry*,2001,62(6):448-452.
- [10] Nishikawa H,Inoue T,Izumi T,et al. Synergistic effects of tandospirone and selective serotonin reuptake inhibitors on the contextual conditioned fear stress response in rats [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*,2007,17(10):643-650.
- [11] Beyer CE,Lin Q,Platt B,et al. Preclinical characterization of WAY-211612: a dual 5-HT uptake inhibitor and 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonist and potential novel antidepressant [J]. *Br J Pharmacol*,2009,157(2):307-319.
- [12] Blier P,Ward NM. Is there a role for 5-HT<sub>1A</sub> agonists in the treatment of depression? [J]. *Biol Psychiatry*,2003,53(3):193-203.
- [13] 刘效巍. 5-羟色胺受体与抑郁症 [J]. 临床精神医学杂志,2002,12(6):375-376.
- [14] Shelton RC,Sanders-Bush E,Manier DH,et al. Elevated 5-

- HT<sub>2A</sub> receptors in postmortem prefrontal cortex in major depression is associated with reduced activity of protein kinase A [J]. *Neuroscience* , 2009 , 158( 4 ) : 1406-1415.
- [15] Pandey DK , Mahesh R , Kumar AA , et al. A novel 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist exhibits antidepressant-like effects in a battery of rodent behavioural assays: approaching early-onset antidepressants [J]. *Pharmacol Biochem Behav* , 2010 , 94( 3 ) : 363-373.
- [16] Boothman LJ , Mitchell SN , Sharp T. Investigation of the SSRI augmentation properties of 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonists using *in vivo* microdialysis [J]. *Neuropharmacology* , 2006 , 50( 6 ) : 726-732.
- [17] Pehek EA , Nocjar C , Roth BL , et al. Evidence for the preferential involvement of 5-HT<sub>2A</sub> serotonin receptors in stress-and drug-induced dopamine release in the rat medial prefrontal cortex [J]. *Neuropsychopharmacology* , 2006 , 31( 2 ) : 265-277.
- [18] Goodwin GM , Emsley R , Rembray S , et al. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized , double-blind , placebo-controlled trial [J]. *J Clin Psychiatry* , 2009 , 70( 8 ) : 1128-1137.
- [19] Rosenzweig-Lipson S , Sabb A , Stack G , et al. Antidepressant-like effects of the novel , selective , 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist WAY-163909 in rodents [J]. *Psychopharmacology( Berl)* , 2007 , 192( 2 ) : 159-170.
- [20] Dekeyne A , Mannoury la Cour C , Gobert A , et al. S32006 , a novel 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist displaying broadbased antidepressant and anxiolytic properties in rodent models [J]. *Psychopharmacology( Berl)* , 2008 , 199( 4 ) : 549-568.
- [21] Mahesh R , Rajkumar R , Minasri B , et al. Potential antidepressants: pharmacology of 2-( 4-methyl piperazin-1-yl ) -1 , 8-naphthyridine-3-carbonitrile in rodent behavioural models [ J ]. *Pharmazie* , 2007 , 62( 12 ) : 919-924.
- [22] Ramamoorthy R , Radhakrishnan M , Borah M. Antidepressant-like effects of serotonin type-3 antagonist , ondansetron: an investigation in behaviour-based rodent models [J]. *Behav Pharmacol* , 2008 , 19( 1 ) : 29-40.
- [23] Nakagawa Y , Ishima T , Takashima T. The 5-HT<sub>3</sub> receptor agonist attenuates the action of antidepressants in the forced swim test in rats [J]. *Brain Res* , 1998 , 786( 1/2 ) : 189-193.
- [24] Fone KC. An update on the role of the 5-HT<sub>6</sub> receptor in cognitive function [J]. *Neuropharmacology* , 2008 , 55( 6 ) : 1015-1022.
- [25] Kwon MO , Fischer F , Matthisson M , et al. List of drugs in development for neurodegenerative diseases. Update June 2004 [J]. *Neurodegener Dis* , 2004 , 1( 2/3 ) : 113-152.
- [26] Marcos B , Aisa B , Ramirez MJ. Functional interaction between 5-HT<sub>6</sub> receptors and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: cognitive implications [J]. *Neuropharmacology* , 2008 , 54( 4 ) : 708-711.
- [27] Wesolowska A. Study into a possible mechanism responsible for the antidepressant-like activity of the selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist SB-399885 in rats [J]. *Pharmacol Rep* , 2007 , 59( 6 ) : 664-671.
- [28] Svenningsson P , Tzavara ET , Qi H , et al. Biochemical and behavioral evidence for antidepressant-like effects of 5-HT<sub>6</sub> receptor stimulation [J]. *J Neurosci* , 2007 , 27( 15 ) : 4201-4209.
- [29] Schechter LE , Lin Q , Smith DL , et al. Neuropharmacological profile of novel and selective 5-HT<sub>6</sub> receptor agonists: WAY-181187 and WAY-208466 [ J ]. *Neuropsychopharmacology* , 2008 , 33( 6 ) : 1323-1335.
- [30] Carr GV , Schechter LE , Lucki I. Antidepressant and anxiolytic effects of selective 5-HT<sub>6</sub> receptor agonists in rats [J]. *Psychopharmacology( Berl)* , 2011 , 213( 2/3 ) : 499-507.
- [31] Bechtolt AJ , Valentino RJ , Lucki I. Overlapping and distinct brain regions associated with the anxiolytic effects of chlordiazepoxide and chronic fluoxetine [J]. *Neuropsychopharmacology* , 2008 , 33( 9 ) : 2117-2130.
- [32] Abbas A , Hedlund PB , Huang XP , et al. Amisulpride is a potent 5-HT<sub>7</sub> antagonist: relevance for antidepressant actions *in vivo* [J]. *Psychopharmacology( Berl)* , 2009 , 205( 1 ) : 119-128.
- [33] Berman RM , Fava M , Thase ME , et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind , placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants [J]. *CNS Spectr* , 2009 , 14( 4 ) : 197-206.
- [34] Knight JA , Smith C , Toohey N , et al. Pharmacological analysis of the novel , rapid , and potent inactivation of the human 5-HT<sub>7</sub> receptor by risperidone , 9-OH-risperidone , and other inactivating antagonists [J]. *Mol Pharmacol* , 2009 , 75( 2 ) : 374-380.
- [35] Bonaventure P , Kelly L , Aluisio L , et al. Selective blockade of 5-HT<sub>7</sub> receptors enhances 5-HT transmission , antidepressant-like behavior , and rapid eye movement sleep suppression induced by citalopram in rodents [J]. *J Pharmacol Exp Ther* , 2007 , 321( 2 ) : 690-698.
- [36] Wesolowska A , Tatarczynska E , Nikiforuk A , et al. Enhancement of the anti-immobility action of antidepressants by a selective 5-HT<sub>7</sub>-receptor antagonist in the forced swimming test in mice [J]. *Eur J Pharmacol* , 2007 , 555( 1 ) : 43-47.

( 收稿日期: 2012-05-02 修回日期: 2012-08-17)