



生理科学进展

Progress in Physiological Sciences

ISSN 0559-7765, CN 11-2270/R

《生理科学进展》网络首发论文

题目: 5-HT 递质系统调节帕金森病精神症状和认知障碍的研究进展
作者: 喇雪梅, 郭媛, 刘健, 李小颖, 张莉
DOI: 10.20059/j.cnki.pps.2022.12.1103
收稿日期: 2022-09-28
网络首发日期: 2022-12-26
引用格式: 喇雪梅, 郭媛, 刘健, 李小颖, 张莉. 5-HT 递质系统调节帕金森病精神症状和认知障碍的研究进展[J/OL]. 生理科学进展.
<https://doi.org/10.20059/j.cnki.pps.2022.12.1103>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

综述

5-HT 递质系统调节帕金森病精神症状和认知障碍的研究进展*

喇雪梅¹, 郭媛¹, 刘健¹, 李小颖^{2△}, 张莉^{1△}

(¹ 西安交通大学医学部生理学与病理生理学系; ² 西安交通大学医院; 陕西西安 710061)

摘要 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是中老年人群最常见的神经退行性疾病之一, 以运动障碍为主要表现, 常合并有自主神经功能紊乱、嗅觉缺失、睡眠失调、精神症状 (抑郁、焦虑) 和认知功能障碍等非运动症状, 而精神症状和认知功能障碍是最常见的 PD 相关非运动症状。截止目前, PD 相关非运动症状的病理生理学机制尚不清楚。5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 递质系统参与多种脑功能以及神经精神障碍的病理生理学过程, 与 PD 相关非运动症状有密切的联系。本文基于前期的相关研究成果, 对 5-HT 递质系统在 PD 精神症状及认知障碍中的作用研究进展做一综述, 详细阐述脑内 5-HT 递质系统的分布与功能, 以及 PD 状态下 5-HT 递质系统的变化, 为 PD 相关精神症状及认知障碍机制的阐明和治疗提供研究资料。

关键词 帕金森病; 5-羟色胺; 抑郁; 焦虑; 认知障碍

中图分类号 Q426; R338

Advances in the Role of 5-HT Neurotransmitter System in Psychiatric Symptoms and Cognitive Impairment Associated with Parkinson's Disease*

LA Xue-Mei¹, GUO Yuan¹, LIU Jian¹, LI Xiao-Ying^{2△}, ZHANG Li^{1△} (¹ Department of Physiology and Pathophysiology, Medical School of Xi'an Jiaotong University; ² Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative diseases in the elderly, which is mainly characterized by dyskinesia and is often accompanied by non-motor

收稿日期: 2022-09-28; 修回日期: 2022-11-23; 接受日期: 2022-11-23

*陕西省自然科学基金项目 (NO. 2022JM-442; NO. 2019JM-439; NO. 2022JM-570) 资助课题

△通信作者 li.xiaoying@xjtu.edu.cn; zhangli1998@xjtu.edu.cn

symptoms (NMS) such as autonomic nervous dysfunction, anosmia, sleep disorders, psychiatric symptoms (depression and anxiety) and cognitive dysfunction. Psychiatric symptoms and cognitive dysfunction are the most common NMS. So far, the mechanisms involved in the pathophysiology of the NMS have been unclear. The serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) transmitter system contributes to the pathophysiology of various brain functions and neuropsychiatric disorders, and is closely related to the NMS of PD. This article reviews the research progress in the role of the 5-HT transmitter system in psychiatric symptoms and cognitive impairment associated with PD, expounds the distribution and function of the 5-HT transmitter system in the brain, and illustrates the changes of the 5-HT transmitter system under PD, attempting to provide research data for the understanding and treatment of PD-related psychiatric symptoms and cognitive impairment.

Key words Parkinson's disease; serotonin; depression; anxiety; cognitive impairment

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种多见于中老年人的、进行性中枢神经系统变性疾病, 其主要病理变化是黑质致密部 (substantia nigra pars compacta, SNc) 多巴胺 (dopamine, DA) 能神经元变性坏死。虽然 PD 是以运动功能障碍为主要症状, 但 PD 患者表现出一系列非运动症状 (non-motor symptom, NMS), 包括自主神经功能紊乱、嗅觉缺失、睡眠失调、抑郁、焦虑等精神改变和认知功能障碍等。而且, 这些 NMS 可以发生于 PD 的任何时期, 甚至在运动症状出现之前数年。这些 NMS 严重影响 PD 患者的生活质量。截至目前, 很多 PD 相关 NMS 的病理生理学机制还不清楚。5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 通过 14 种 5-HT 受体亚型发挥效应, 参与多种脑功能以及神经精神障碍的病理生理学过程, 与 PD 相关 NMS 有密切的联系。因此, 本文将总结和探讨 5-HT 系统在 PD 相关精神症状和认知障碍中的作用, 为 PD 相关 NMS 的机制和治疗提供资料。

一、脑内 5-HT 递质系统的分布与功能

5-HT 在中枢主要存在于 5-HT 能神经元末梢的囊泡内。在脑内, 5-HT 能神经元主要位于脑干中缝核内, 其传出纤维投射到黑质、纹状体、苍白球、下丘脑、丘脑和皮质等部位。5-HT 纤维还投射至室管膜和软脑膜, 与脑脊液有直接接触, 并可能通过脑脊液到达其他脑区。研究发现, 5-HT 参与许多生理功能的调节, 在睡眠/觉醒、摄食、痛觉、认知和情绪等调节中起重要作用^[1,2]。5-HT 的作用是通过多种不同的 5-HT 受体实现的。自从 1957 年在外周组织中首次发现了两种 5-HT 受体后, 随着药理学和分子生物学研究技术的发展, 根据其

化学结构及药理学特性的不同，5-HT 受体可分为 7 大家族（5-HT₁~5-HT₇），包括至少 14 种受体亚型。除 5-HT₃ 受体是离子型受体外，其他 5-HT 受体均为 G 蛋白耦联受体^[1, 3]。除了 5-HT_{1E}、5-HT_{2C} 和 5-HT₆ 受体主要在中枢神经系统表达外，其余所有 5-HT 受体亚型都存在于大脑和外周组织中。从细胞定位来看，5-HT 受体主要表达于神经元，关于其在神经胶质细胞中的表达仍存在争议，有待于进一步证实。所有的 5-HT 受体均可以表达于突触后，而 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 受体还表达于突触前，通过自身受体的作用，分别抑制和促进 5-HT 的释放。尽管 5-HT 受体各亚型经常有重叠分布，但是每一种 5-HT 受体亚型在大脑中都有其独特的分布模式。这种差异分布模式提示不同的 5-HT 受体亚型与不同的中枢神经系统功能相关^[4, 5]。表 1 概括了 5-HT 受体各亚型在中枢神经系统的分布及其功能。

表 1 5-HT 受体的分型、分布与功能

受体分型	信号转导通路	受体亚型	分布	功能
5-HT ₁	G _{i/o} → AC ↓ → cAMP ↓	5-HT _{1A}	额叶皮层、海马、外侧隔、中缝背核、脊髓前角	与焦虑、酒精依赖、冲动行为、双相情感性精神障碍和精神分裂症等有关
		5-HT _{1B}	纹状体（主）、基底节、黑质、下丘脑、垂体及新皮层	突触前自身受体，与个体对酒精的敏感性及伴发的冲动行为有关
		5-HT _{1D}	基底节及新皮层区	参与神经源性炎症和偏头痛等相关头痛
		5-HT _{1E}	弥散分布于大脑皮层	可能与各种精神活动有关
		5-HT _{1F}	大脑额叶第 5 层的大锥体细胞（主）、感觉运动区、海马等部位的锥体细胞层和颗粒层	参与视觉和认知功能的调节。此外，激活该受体对偏头痛有一定的疗效
5-HT ₂	G _{q/11} → PLC ↑	5-HT _{2A}	带状核、嗅结节、新皮层和内侧隔斜角带复合体	与精神障碍和认知功能障碍等有关
		5-HT _{2B}	小脑、杏仁核、隔核、丘脑及下丘脑	可能与神经发育过程中 5-HT 诱导的有丝分裂效应有关
		5-HT _{2C}	边缘系统、基底神经节、下丘脑及脑室脉络丛	参与调节焦虑、厌食和阴茎勃起等行为
5-HT ₃	非选择性阳离子通道		分布广泛，包括皮质、海马、尾状核、下丘脑、小脑和脊髓后角等	与焦虑和认知障碍的发病机制有关
5-HT ₄	G _s → AC ↑ → cAMP ↑		海马和基底节（主）、大脑皮层、中隔和杏仁核	与抑郁、焦虑和认知障碍的发病机制有关

5-HT ₅	G _{i/o}	5-HT _{5A}	分布广泛，包括大脑皮层、海马、伏隔核、杏仁核和下丘脑	与情绪、情感障碍及认知功能有关；在精神分裂症和情绪障碍中也发挥作用
		5-HT _{5B}	中缝背核、海马以及缰核（见于大鼠和小鼠，人脑中尚无发现）	
5-HT ₆	G _s →AC↑→ cAMP↑		皮质、纹状体、伏核和嗅结节（主）、杏仁核、下丘脑、丘脑、小脑和海马	可能参与认知功能以及神经精神疾病，如焦虑、抑郁和精神分裂症等的调节
5-HT ₇	G _s →AC↑→ cAMP↑		丘脑、下丘脑、额叶皮质、海马和杏仁核	参与情绪调节、昼夜节律和睡眠障碍等的调节

二、PD 状态下 5-HT 递质系统的变化

（一）PD 状态下 5-HT 含量的变化 动物实验发现，PD 模型大鼠基底节包括尾状核、壳核、苍白球、黑质和丘脑中 5-HT 浓度显著降低，而且在额叶、扣带回和海马中 5-HT 的含量也有显著降低^[6]。临床研究表明，PD 患者血浆、大脑和脑脊液中 5-HT 浓度显著降低^[7, 8]。尸检发现，PD 患者尾状核、额中回、下顶叶和视觉联络皮层中的 5-HT 普遍降低，5-HT 转运体（serotonin transporter, SERT）的变化与 5-HT 相似，但杏仁核、海马、楔前叶和带状前回中 5-HT 与 SERT 含量无明显改变^[9]。PD 状态下 5-HT 的减少可能与中缝背核（dorsal raphe nucleus, DRN）中 5-HT 神经元的丢失有关，因为 PD 状态下中缝核可见 Lewy 小体和相关的神经元死亡、5-HT 神经元的活性升高等变化（Halliday 等. 1990; Wang 等. 2009; Huot 等. 2013）。而且，有报道提出伴有抑郁症状的 PD 患者 DRN 的神经元丢失似乎比非抑郁 PD 患者更严重，提示 5-HT 与 PD 患者情绪障碍之间的关系更加密切^[10]。

（二）PD 状态下 5-HT 受体的变化 关于 PD 状态下 5-HT 受体的研究涉及到 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₄ 和 5-HT₇ 受体亚型，其中研究较为充分的是 5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A} 受体，而 5-HT_{2C}、5-HT₄ 和 5-HT₇ 受体亚型近年来也受到极大关注。

尽管 5-HT_{1A} 受体在 PD 状态下的表达变化研究较多，但是目前结果并不一致。有研究发现，新生大鼠脑室注射 6-羟基多巴胺（6-hydroxydopamine, 6-OHDA）损毁黑质纹状体多巴胺能神经元，成年后其纹状体内 5-HT_{1A} 受体的 mRNA 和蛋白质水平均没有变化（Numan, 等. 1995; Radja 等. 1993）。本课题组研究发现，在 6-OHDA 损毁建立的 PD 模型大鼠，DRN 中小清蛋白（parvabumin, PV）阳性神经元、内侧前额叶皮层（medial prefrontal cortex, mPFC）中边缘前皮质（prelimbic cortex, PrL）的 PV 阳性神经元和谷氨酸神经元上 5-HT_{1A} 受体的表达降低^[11]。在帕金森病猕猴模型中，5-HT_{1A} 受体在运动皮层和前运动皮层中间层上调，而

在运动皮层和前运动皮层外层下调；长期左旋多巴治疗后尾状核基质中 5-HT_{1A} 受体表达增加^[10]。人脑 PET 研究显示 PD 患者前扣带皮层、脑岛、尾状核的 5-HT_{1A} 受体水平与对照组相比显著降低；伴有抑郁症状的 PD 患者颞叶和眶额叶皮层、杏仁核内 5-HT_{1A} 受体水平下降（Ballanger 等. 2011）。PD 患者尸检的研究发现眶额叶皮层（BA₁₁）和颞下叶皮层（BA₂₁）中的 5-HT_{1A} 受体水平增加（Chen 等. 1998）；而 PD 伴发抑郁和痴呆患者的尸检结果显示其颞叶皮层 BA₃₆ 而不是 BA₂₀ 脑区内 5-HT_{1A} 受体水平增加（Sharp 等. 2008）。综上所述，目前的研究提示 5-HT_{1A} 受体在 PD 状态下的表达变化十分复杂，存在显著的部位差异，且和 PD 相关症状有密切关系。

动物研究结果显示，PD 状态下 5-HT_{2A} 受体的表达改变在不同区域有所不同。在成年大鼠中，6-OHDA 损毁黑质纹状体通路可导致纹状体中 5-HT_{2A} 受体 mRNA 水平升高^[12]。而另一项研究显示，6-OHDA 损毁大鼠纹状体、扣带、岛叶、前额叶和初级躯体感觉皮层中的 5-HT_{2A} 受体水平降低（Li 等. 2010）。本课题组研究发现，6-OHDA 单侧毁损内侧前脑束（medial forebrain bundle, MFB）的 PD 模型大鼠内侧隔-斜角带复合体（medial septum-diagonal band, MS-DB）中 PV 阳性神经元 5-HT_{2A} 受体表达下调^[13]。在临床研究中的结果也不一致，如有研究显示，特发性 PD 患者颞叶皮层中的 5-HT_{2A} 受体水平降低（Maloteaux et al. 1988）；而伴有视幻觉的 PD 患者颞皮层、双侧枕下回、右侧梭状回、双侧背外侧前额叶皮层、内侧眶额叶皮层和脑岛中 5-HT_{2A} 受体水平升高（Ballanger 等. 2010）；还有研究显示 PD 患者大脑中 5-HT_{2A} 受体密度不变（Mann 等. 2018）。PD 状态下 5-HT_{2A} 受体的表达部位差异可能与不同脑区的功能相关，需要结合功能学研究进行深入分析。

目前对 5-HT_{2C} 受体在 PD 中的作用研究较少。研究发现，在 6-OHDA 损毁大鼠纹状体内 5-HT_{2C} 受体的 mRNA 水平降低^[12]；在有运动障碍的 PD 患者中，黑质中 5-HT_{2C} 受体的水平升高（Fox 等. 2000）。本课题组的研究发现 6-OHDA 损毁可使大鼠 mPFC 中 5-HT_{2A/2C} 受体功能下调（Wang 等. 2009），使外侧缰核（lateral habenular nucleus, LHb）谷氨酸神经元 5-HT_{2C} 受体功能上调（Han 等. 2015）。而且基底外侧杏仁核（basolateral amygdaloid nucleus, BLA）的 γ -氨基丁酸（ γ -aminobutyric Acid, GABA）中间神经元对 5-HT_{2A/2C} 受体激动剂的反应性也降低^[14]。可见，6-OHDA 损毁大鼠 5-HT_{2C} 受体的变化也存在部位差异，这同样可能与该部位的功能和神经元类型有关。因为 5-HT_{2C} 受体参与调节黑质-纹状体通路的 DA 释放，所以它可能是一个潜在治疗 PD 的靶点，值得进行深入研究。

5-HT₄ 受体是近年来受到关注的 5-HT 受体亚型，因为其在纹状体含量丰富并调节 DA 的释放，因此可能参与 PD 的运动和非运动症状的调节。有研究发现 6-OHDA 损毁的大鼠尾

侧纹状体、尾壳核尾端和苍白球 5-HT₄ 受体表达增加 (Compan 等. 1996), 其功能可能与 PD 运动障碍有关。本课题组近期的研究发现, 6-OHDA 损毁所致的 PD 模型大鼠 LHb 和背侧海马中 5-HT₄ 受体表达上调, 其功能分别与 PD 相关认知功能障碍^[15]和抑郁^[16]密切相关。关于 5-HT₄ 受体在 PD 中的作用目前多集中在对胃肠功能的调节方面, 对 PD 相关运动和非运动症状的研究有待深入进行。

5-HT₇ 受体是最晚发现的 5-HT 受体亚型。本课题组的研究发现黑质纹状体通路受损可以导致 mPFC 锥体神经元对 5-HT₇ 受体激动剂的反应性下降 (Fan 等. 2011), 而使 mPFC 内 GABA 能中间神经元上的 5-HT₇ 受体功能上调, 可导致中间神经元上 5-HT₇ 受体对其激动剂的反应性增高 (惠艳娉等. 2022)。一些实验研究表明 5-HT₇ 受体可能是神经退行性疾病的一个可行的治疗靶点, 因为 5-HT₇ 受体激动剂可通过减少兴奋毒性和氧化应激, 发挥神经保护作用, 同时还参与突触重塑、调节神经营养因子或免疫调节等^[17]。但是目前还没有针对神经退行性疾病治疗的 5-HT₇ 受体特异性药物的相关临床实验, 也很少有研究通过实验评估其潜在的治疗效果, 关于 5-HT₇ 受体的临床应用潜能, 还需要进行更多的实验和临床研究。

三、5-HT 递质系统在 PD 精神症状及认知障碍中的作用及其可能机制

(一) 脑内 5-HT 递质系统与 PD 精神症状 焦虑和抑郁是 PD 较常见的精神症状, 常发生在运动症状出现之前, 这些精神症状的发生可能会加快运动症状的病程^[18]。大量研究表明, 几乎所有 5-HT 受体亚型都参与抑郁或焦虑的调节^[19]。下面将结合以往的研究报道和本课题组近几年的研究结果小结 5-HT 受体亚型在 PD 相关焦虑和抑郁中的作用及其可能机制。

1. 焦虑: 焦虑是 PD 的早期症状, 大约 67% 的 PD 患者被诊断伴有焦虑, 而且常与抑郁和运动障碍并存。目前认为, 单胺类递质系统紊乱在焦虑的病理生理学过程发挥重要作用^[20]; 选择性血清素再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) 以及血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) 均为临床焦虑治疗的一线用药, 从临床疗效上证实了 5-HT 和去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 系统参与焦虑的调节^[21]。

5-HT_{1A} 受体是在焦虑中研究较多的受体亚型。有研究发现, 惊恐障碍患者前脑和中缝核中 5-HT_{1A} 受体减少 (Nash 等. 2008); 社交焦虑障碍患者也被发现杏仁核中 5-HT_{1A} 受体减少 (Lanzenberger 等. 2007), 提示 5-HT_{1A} 受体参与焦虑样行为的调节。目前, 5-HT_{1A} 受体被认为是治疗焦虑的靶点之一, 丁螺环酮是一种 5-HT_{1A} 受体的部分激动剂, 已被 FDA 批

准用于焦虑症治疗，主要用于广泛性焦虑障碍的 SSRIs 或 SNRIs 的辅助治疗^[20]。杏仁核可能在焦虑的调节中发挥重要作用，其机制主要是通过复杂的神经环路参与对单胺类递质的调节。杏仁核接受来自 DRN 的 5-HT 能纤维投射，也发出纤维到 DRN（Retson 等. 2013）。杏仁中央核（central nucleus of the amygdala, CeM）是杏仁核的主要输出核团，以 GABA 能神经元为主，并广泛表达 5-HT_{1A} 受体，这为 CeM 参与焦虑调节提供了形态学基础。本课题组的研究发现 PD 模型大鼠在出现焦虑样行为的同时，伴有 CeM 的过度激活；而激活 CeM 中 5-HT_{1A} 受体可以通过抑制 CeM 中 GABA 能神经元的放电频率，对下游脑区产生去抑制作用，从而引起杏仁核、腹侧海马和 mPFC 内 DA 和 5-HT 水平增加以及腹侧海马和 mPFC 中 NE 的减少，最终发挥抗焦虑作用^[22]。关于 5-HT_{1A} 受体调节焦虑的机制目前认为涉及突触前自身受体和突触后受体作用。大多数研究显示，激活突触前 5-HT_{1A} 受体产生抗焦虑样效应；但是关于突触后 5-HT_{1A} 受体的作用目前尚无定论^[19]。

其他 5-HT 受体亚型在焦虑尤其是 PD 相关焦虑中的作用研究较少，详见表 2。这些受体亚型在焦虑调节中的作用涉及到 mPFC 与焦虑相关核团如中缝核群和杏仁核之间的纤维联系，可能通过调节这些脑区的兴奋性和单胺类递质的释放参与焦虑尤其是 PD 相关焦虑的调节。

表 2 5-HT 受体亚型在焦虑中的作用研究小结

5-HT 受体亚型	结果	文献
5-HT _{2A} 受体	5-HT _{2A} 受体激动剂 DOI 增加焦虑样行为；米氮平（5-HT _{2A} 受体拮抗剂/5-HT _{1A} 受体激动剂）可以改善化疗诱导的大鼠焦虑样行为	[23]
5-HT ₃ 受体	选择性 5-HT ₃ 受体拮抗剂如昂丹西酮、托司琼或扎必利可在常见的焦虑模型啮齿动物中发挥抗焦虑作用	Barne 等. 1992
5-HT ₄ 受体	敲除小鼠 5-HT ₃ 受体基因后，小鼠表现出抗焦虑样行为 5-HT ₄ 受体敲除小鼠在旷场实验和蔗糖偏好实验中表现出焦虑和抑郁样行为 mPFC 局部注射 5-HT ₄ 受体激动剂 BIMU8 或拮抗剂 GR113808 均改善 PD 模型大鼠的焦虑样行为	Kelley 等. 2003 [24] [25]
5-HT ₆ 受体	BLA 注射 5-HT ₆ 受体激动剂 WAY208466 和 5-HT ₆ 受体拮抗剂 SB258585 在 PD 模型大鼠均产生抗焦虑样作用	[26]
5-HT ₇ 受体	激活与抑制 PrL 中 5-HT ₇ 受体均可改善 PD 模型大鼠的焦虑样行为	[27]

2. 抑郁：抑郁是 PD 的主要精神症状之一，对 PD 患者及护理人员的生活质量产生巨大影响。单胺类递质在原发性抑郁症和 PD 相关抑郁样行为中起重要作用^[28]。有研究显示，抑郁症患者 DRN 的神经元丢失比非抑郁症患者明显。而黑质纹状体 DA 系统的退行性变，进

而引起 5-HT 分泌减少是 PD 相关抑郁症发生的原因之一^[29]。

许多研究表明，5-HT_{1A} 受体激动剂 8-OH-DPAT 具有抗抑郁样作用，此作用可被 5-HT_{1A} 受体拮抗剂逆转^[30]。对 5-HT_{1A} 受体调节抑郁样行为的机制研究显示，突触前 5-HT_{1A} 自身受体和突触后 5-HT_{1A} 受体在其中发挥不同的作用。阻断突触前 5-HT_{1A} 自身受体可产生类似抗抑郁的效果^[31]。SSRIs 的抗抑郁作用被认为与 DRN 内 5-HT_{1A} 自身受体有关，快速脱敏或下调 DRN 内的 5-HT_{1A} 自身受体可以加强抗抑郁药物的治疗效果（Watson 等. 2007; Ferrés-Coy 等. 2013）。最近的研究发现，慢性不可预知的轻度应激（chronic unpredictable mild stress, CMS）选择性增加小鼠 DRN 中的 SERT-神经元一氧化氮合酶（neuronal nitric oxide synthase, nNOS）复合体，而 DRN 中 SERT-nNOS 相互作用的增强导致了 CMS 诱导的抑郁行为。SERT-nNOS 相互作用阻断剂可以通过增强 SERT 功能而消除 DRN 内的 5-HT_{1A} 自身受体的作用，从而增强 DRN 内 5-HT 能神经元电活动，发挥抗抑郁作用，并且该阻断剂没有目前单胺类抗抑郁药的缺点，为今后抗抑郁药的开发提供了新思路^[32]。

而激活突触后 5-HT_{1A} 受体也可产生类似抗抑郁的效果^[33]。我们前期的研究发现，6-OHDA 损毁 SNc 后，大鼠 mPFC 的锥体神经元呈过度激活状态（尤雪梅等. 2011），这可能与其 D₁ 和 D₂ 受体的表达变化有关，因为已有研究证实黑质纹状体通路受损后，mPFC 中 D₁ 和 D₂ 受体表达减少（Wang 等. 2005），D₂ 受体表达的减少可能导致 mPFC 锥体神经元去抑制而过度激活。本课题组的研究表明，PrL 中 5-HT_{1A} 受体的激活可以改善假手术和 PD 模型大鼠抑郁样行为，而阻断该受体可以增强两组大鼠的抑郁样行为（Hui 等. 2014）。前额叶皮层中的 5-HT_{1A} 受体主要存在于锥体神经元上，激活这些受体会激活 G 蛋白耦联 K⁺ 通道，使细胞膜超极化，从而降低相关神经元的兴奋性（Araneda 等. 1991; Santana 等. 2004）；而 mPFC 直接或间接地与抑郁相关的边缘和边缘相关结构（如中缝核、杏仁核和海马）相联系，并调节这些下游脑区神经元的活动（Krishnan 等. 2008）。因此，PrL 中 5-HT_{1A} 受体的激活可能是通过抑制 mPFC 的锥体神经元活动，继而影响下游抑郁相关脑区的神经元活动或单胺类递质释放，最终调节 PD 相关抑郁行为。

其他 5-HT 受体亚型在抑郁调节中的作用小结见表 3，这些 5-HT 受体亚型对抑郁尤其是 PD 相关抑郁样行为的调节同样涉及到 mPFC、海马和 LHb 与中缝核群等之间的直接或间接神经通路活动的变化，以及抑郁相关的边缘和边缘相关脑区的 DA 和 5-HT 水平的变化。

表 3 5-HT 受体亚型在抑郁中的作用研究小结

5-HT 受体亚型	结果	文献
5-HT _{2A} 受体	阻断 5-HT _{2A} 受体产生抗抑郁样作用	[34]
5-HT _{2B} 受体	激活 5-HT _{2B} 受体产生抗抑郁样作用	[37]

5-HT _{2C} 受体	阻断 5-HT _{2C} 受体产生抗抑郁样作用	[35]
	激活 5-HT _{2C} 受体加重 PD 模型大鼠的抑郁样行为	Hui 等. 2015
5-HT ₃ 受体	阻断 5-HT ₃ 受体产生抗抑郁样作用	[36]
5-HT ₄ 受体	激活 5-HT ₄ 受体产生抗抑郁样作用	[38]
	激活或抑制 5-HT ₄ 受体均可以改善 PD 模型大鼠的抑郁样行为	[39]
5-HT ₆ 受体	激活 5-HT ₆ 受体加重 PD 模型大鼠的抑郁样行为	Liu 等. 2015
5-HT ₇ 受体	激活 5-HT ₇ 受体加重 PD 模型大鼠的抑郁样行为	Zhang 等. 2015; Han 等. 2016

（二）脑内 5-HT 递质系统与 PD 认知障碍 认知功能障碍是一种常见的 PD 非运动症状，从程度上可分为轻度认知功能障碍和痴呆。PD 的认知功能障碍，包括注意力、工作记忆和执行功能、语言和情景记忆障碍，其中执行功能障碍与工作记忆障碍是 PD 患者出现认知功能障碍的最主要表现。本课题组的研究表明，6-OHDA 单侧损毁所致的 PD 模型大鼠在 T 迷宫实验中选择正确率降低，表明 PD 模型大鼠存在工作记忆障碍^[15, 40, 41]。

5-HT 与学习、短时记忆和长时记忆等高级认知功能密切相关，它通过调节乙酰胆碱、谷氨酸、GABA 和 DA 等神经递质直接或间接影响认知功能^[42]。如前所述，PD 模型动物和 PD 患者 5-HT 递质系统发生明显变化。目前 5-HT 递质系统对生理和病理状态下认知功能的调节研究较多的是 5-HT_{1A} 受体，近年 5-HT₄ 受体也受到较多关注。研究发现，5-HT_{1A} 受体可通过影响大脑皮层、海马和 MS-DB 谷氨酸能、胆碱能和 GABA 能神经元的活性，影响陈述性和非陈述性记忆功能^[43, 44]。在啮齿类动物中，突触后 5-HT_{1A} 受体的激活通过减弱神经元活动而损害情绪记忆，而突触前 5-HT_{1A} 受体的激活可以通过减少 5-HT 的释放，在被动回避保留中产生改善认知的效应^[45]。多数研究认为 5-HT₄ 受体激活有改善认知功能的作用^[44, 46, 47]，其机制可能涉及对神经递质释放的影响，以及对细胞内信号级联反应相关蛋白功能和神经可塑性的调节。5-HT₄ 受体激活可以增加 mPFC 和海马神经递质如乙酰胆碱、DA 和 5-HT 的释放^[44, 46]，增加海马和杏仁核长时程增强（Bockaert 等. 2006）。5-HT₄ 受体通过激活 Gs-cAMP-PKA 信号途径，增加脑源性神经生长因子的表达和 cAMP 效应元件结合蛋白的磷酸化，同时上调 β -Catenin，而 Wnt- β -Catenin 信号通路 with 活动相关的神经可塑性有关^[48]。本课题组近期的研究发现激活或抑制 LHb^[15]或背侧海马^[49]中的 5-HT₄ 受体均改善 PD 模型大鼠的工作记忆，其机制涉及到 mPFC、海马等认知相关脑区单胺类递质的改变。

其他 5-HT 受体亚型在认知中的作用研究较少，小结见表 4，其机制同样涉及到 mPFC、海马和 LHb 的直接或间接神经通路电活动变化，以及抑郁相关的边缘和边缘相关脑区的 DA

和 5-HT 水平的变化。关于 5-HT 其他亚型受体在 PD 相关认知障碍的作用研究鲜有报道。

表 4 5-HT 受体亚型在认知功能调节中的作用研究小结

5-HT 受体亚型	结果	文献
5-HT _{1B} 受体	阻断 5-HT _{1B} 受体促进学习和改善记忆障碍	[47]
5-HT _{2A} 受体	激活 5-HT _{2A} 受体促进学习和改善记忆障碍	[47]
	MS-DB 中 5-HT _{2A} 受体的激活可改善 PD 模型大鼠的工作记忆	[13]
5-HT _{2C} 受体	激活 5-HT _{2C} 受体促进学习和改善记忆障碍	[47]
5-HT ₃ 受体	阻断 5-HT ₃ 受体促进学习和改善记忆障碍	[47]
5-HT ₆ 受体	激活和阻断背侧海马中的 5-HT ₆ 受体均可改善 PD 大鼠工作记忆	[40]

四、展望

PD患者的NMS症状是影响患者及其家庭成员生活质量的主要因素。现在临床使用的药物多以针对PD的运动症状为主，而有些药物长期服用会产生非自主运动障碍等副作用，随着研究的深入，5-HT递质系统在PD相关NMS中的作用将进一步明晰。因此，5-HT递质系统是未来PD治疗的一个靶点，对于5-HT递质系统在NMS中的病理机制应更加精准化，以便于优化以5-HT受体为靶点的药物，尽可能在减缓症状的同时减少副作用，最大程度地改善患者的生存质量。

参 考 文 献

1 Hannon J, Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors. Behav Brain Res, 2008, 195: 198 ~ 213.

2 Charnay Y, Leger L. Brain serotonergic circuitries. Dialogues Clin Neurosci, 2010, 12: 471 ~ 487.

3 Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. Pharmacol Biochem Behav, 2002, 71: 533 ~ 554.

4 Sharp T, Barnes NM. Central 5-HT receptors and their function; present and future. Neuropharmacology, 2020, 177: 108155.

5 Barnes NM, Ahern GP, Becamel C, et al. International union of basic and clinical pharmacology. CX. classification of receptors for 5-hydroxytryptamine; pharmacology and function. Pharmacol Rev, 2021, 73: 310 ~ 520.

6 Kamińska K, Lenda T, Konieczny J, et al. Depressive-like neurochemical and behavioral markers of Parkinson's disease after 6-OHDA administered unilaterally to the rat medial forebrain bundle. Pharmacol Rep, 2017, 69: 985 ~ 994.

- 7 Wichit P, Thanprasertsuk S, Phokaewvarangkul O, et al. Monoamine levels and Parkinson's disease progression: Evidence from a high-performance liquid chromatography study. *Front Neurosci*, 2021, 15: 605887.
- 8 Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, et al. Cerebrospinal fluid biochemical studies in patients with Parkinson's disease: toward a potential search for biomarkers for this disease. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 369.
- 9 Buddhala C, Loftin SK, Kuley BM, et al. Dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic deficits in Parkinson disease. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015, 2: 949 ~ 959.
- 10 Huot P, Fox SH, Brotchie JM. The serotonergic system in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, 2011, 95: 163 ~ 212.
- 11 Hou C, Xue L, Feng J, et al. Unilateral lesion of the nigrostriatal pathway decreases the response of GABA interneurons in the dorsal raphe nucleus to 5-HT1A receptor stimulation in the rat. *Neurochem Int*, 2012, 61: 1344 ~ 1356.
- 12 Zhang X, Andren PE, Svenningsson P. Changes on 5-HT2 receptor mRNAs in striatum and subthalamic nucleus in Parkinson's disease model. *Physiol Behav*, 2007, 92: 29 ~ 33.
- 13 Li LB, Zhang L, Sun YN, et al. Activation of serotonin2A receptors in the medial septum-diagonal band of Broca complex enhanced working memory in the hemiparkinsonian rats. *Neuropharmacology*, 2015, 91: 23 ~ 33.
- 14 Sun Y, Li L, Zhang Q, Hui YP, et al. The response of juxtacellular labeled GABA interneurons in the basolateral amygdaloid nucleus anterior part to 5-HT2A/2C receptor activation is decreased in rats with 6-hydroxydopamine lesions. *Neuropharmacology*, 2013, 73: 404 ~ 414.
- 15 Guo Y, Zhang L, Zhang J, et al. Activation and blockade of serotonin4 receptors in the lateral habenula improve working memory in unilateral 6-hydroxydopamine-lesioned Parkinson's rats. *Neurol Res*, 2019, 41: 585 ~ 593.
- 16 Wang JW, Gao F, Wang ZL, et al. Activation and blockade of dorsal hippocampal serotonin4 receptors produce antidepressant effects in the hemiparkinsonian rats. *Brain Res*, 2021, 15: 147426.
- 17 Quintero-Villegas A, Sergio Iván Valdés-Ferrer SI. Central nervous system effects of 5-HT 7 receptors: a potential target for neurodegenerative diseases. *Mol Med*, 2022, 28: 70.
- 18 Szatmari S, Illigens BM, Siepmann T, et al. Neuropsychiatric symptoms in untreated Parkinson's

- disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 815 ~ 826.
- 19 Żmudzka E, Sałaciak K, Sapa J, et al. Serotonin receptors in depression and anxiety: Insights from animal studies. *Life Sci*, 2018, 210: 106 ~ 124.
 - 20 Khatri DK, Choudhary M, Sood A, et al. Anxiety: An ignored aspect of Parkinson's disease lacking attention. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110776.
 - 21 Garakani A, Murrough JW, Freire RC, et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 595584.
 - 22 Sun Y, Wang T, Wang Y, et al. Activation of 5-HT_{1A} receptors in the medial subdivision of the central nucleus of the amygdala produces anxiolytic effects in a rat model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*, 2015, 95: 181 ~ 191.
 - 23 Nakamura Y, Kitamura Y, Sumiyoshi Y, et al. Involvement of 5-HT_{2A} receptor hyperfunction in the anxiety-like behavior induced by doxorubicin and cyclophosphamide combination treatment in rats. *J Pharmacol Sci*, 2018, 138: 192 ~ 197.
 - 24 Amigó J, Díaz A, Pilar-Cuellar F, et al. The absence of 5-HT₄ receptors modulates depression- and anxiety-like responses and influences the response of fluoxetine in olfactory bulbectomised mice: Adaptive changes in hippocampal neuroplasticity markers and 5-HT_{1A} autoreceptor. *Neuropharmacology*, 2016, 111: 47 ~ 58.
 - 25 刘怡玮, 麻焕玉, 高凤, 等. 激活和阻断内侧前额叶皮质PrL区5-HT₄对帕金森病大鼠焦虑行为的改善作用. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47: 25 ~ 34.
 - 26 Sun YN, Yao L, Li LB, et al. Activation and blockade of basolateral amygdala 5-HT₆ receptor produce anxiolytic-like behaviors in an experimental model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*, 2018, 137: 275 ~ 285.
 - 27 Du CX, Guo Y, Zhang QJ, et al. Involvement of prefrontal 5-HT₇ receptors in the regulation of anxiety-like behaviors in hemiparkinsonian rats. *Neurol Res*, 2018a, 40: 847 ~ 855.
 - 28 Lian T, Guo P, Zuo L, et al. An investigation on the clinical features and neurochemical changes in Parkinson's disease with depression. *Front Psychiatry*, 2019, 9: 723.
 - 29 Castrioto A, Thobois S, Carnicella S, et al. Emotional manifestations of PD: Neurobiological basis. *Mov Disord*, 2016, 31: 1103 ~ 1113.
 - 30 Pytka K, Podkowa K, Rapacz A, et al. The role of serotonergic, adrenergic and dopaminergic receptors in antidepressant-like effect. *Pharmacol Rep*, 2016, 68: 263 ~ 274.

- 31 Pytka K, Głuch-Lutwin M, Kotańska M, et al. HBK-15 protects mice from stress-induced behavioral disturbances and changes in corticosterone, BDNF, and NGF levels. *Behav Brain Res*, 2017, 333: 54 ~ 66.
- 32 Sun N, Qin YJ, Xu C, et al. Design of fast-onset antidepressant by dissociating SERT from nNOS in the DRN. *Science*, 2022, 378: 390 ~ 398.
- 33 Assié MB, Bardin L, Auclair AL, et al. F15599, a highly selective post-synaptic 5-HT(1A) receptor agonist: in-vivo profile in behavioural models of antidepressant and serotonergic activity. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010, 13:1285 ~ 1298.
- 34 Aznar S, Hervig MES. The 5-HT_{2A} serotonin receptor in executive function: implications for neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 64: 63 ~ 82.
- 35 McCorvy JD, Harland AA, Maglathlin R, et al. A 5-HT_{2C} receptor antagonist potentiates a low dose amphetamine-induced conditioned place preference. *Neurosci Lett*, 2011, 505: 10 ~ 13.
- 36 Gupta D, Prabhakar V, Radhakrishnan M. 5HT₃ receptors: Target for new antidepressant drugs. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 64: 311 ~ 325.
- 37 Hamati R, Mansari MEI, Blier P. Serotonin-2B receptor antagonism increases the activity of dopamine and glutamate neurons in the presence of selective serotonin reuptake inhibition. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45: 2098 ~ 2105.
- 38 Madsen K, Torstensen E, Holst KK, et al. Familial risk for major depression is associated with lower striatal 5-HT₄ receptor binding. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 18: pyu034.
- 39 Guo Y, Zhang L, Zhang J, et al. Activation and blockade of serotonin-4 receptors in the lateral habenula produce antidepressant effects in the hemiparkinsonian rat. *Neuropsychobiology*, 2021, 80: 52 ~ 63.
- 40 Liu KC, Jun YL, Wen X, et al. Activation and blockade of serotonin₆ receptors in the dorsal hippocampus enhance T maze and hole-board performance in a unilateral 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease. *Brain Res*, 2016, 1650: 184 ~ 195.
- 41 Du CX, Liu J, Guo Y, et al. Lesions of the lateral habenula improve working memory performance in hemiparkinsonian rats. *Neurosci Lett*, 2018b, 662: 162 ~ 166.
- 42 Bombardi C, Grandis A, Pivac N, et al. Serotonin modulation of hippocampal functions: From anatomy to neurotherapeutics. *Prog Brain Res*, 2021, 261: 83 ~ 158.
- 43 Ogren SO, Eriksson TM, Elvander-Tottie E, et al. The role of 5-HT_{1A} receptors in learning and

memory. Behav Brain Res, 2008, 195: 54 ~ 77.

- 44 Štrac DS, Pivac N, Mück-Šeler D. The serotonergic system and cognitive function. Transl Neurosci, 2016, 7: 35 ~ 49.
- 45 Stiedl O, Pappa E, Konradsson-Geuken Å, et al. The role of the serotonin receptor subtypes 5-HT1A and 5-HT7 and its interaction in emotional learning and memory. Front Pharmacol, 2015, 6: 162.
- 46 King MV, Marsden CA, Fone KC. A role for the 5-HT1A, 5-HT4 and 5-HT6 receptors in learning and memory. Trends Pharmacol Sci, 2008, 29: 482 ~ 492.
- 47 Pourhamzeh M, Morave FG, Arabi M, et al. The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders. Cell Mol Neurobiol, 2022, 42:1671 ~ 1692.
- 48 Pascual-Brazo J, Castro E, Diaz A, et al. Modulation of neuroplasticity pathways and antidepressant-like behavioural responses following the short-term (3 and 7 days) administration of the 5-HT(4) receptor agonist BIMU8. Int J Neuropsychopharmacol, 2012, 15: 631 ~ 643.
- 49 Wang JW, Liu J, Wang ZL, et al. Activation and blockade of 5-HT4 receptors in the dorsal hippocampus enhance working and hippocampus-dependent memories in the unilateral 6-hydroxydopamine lesioned rats. Behav Brain Res, 2022, 431: 113952.