

抑郁症的分子生物学探究

陈紫昕 刘祚铭 石欣雨 王子豪 王倩 陈小静 张蕊^[通讯作者]

(沈阳药科大学 110016)

[摘要]抑郁症目前是一种常见的精神障碍,目前常用的研究手段没有办法研究出抑郁症的研究机制。我们通过不断地查阅文献,解释了抑郁症的分子生物学方向的机制。同时我们又列举了常见的几种基于分子生物学机制的药物。

[关键词]抑郁症;生物学机制;

1.关于抑郁症分子机制及神经生理学机制

现有关于抑郁症奖赏回路的分子机制、神经生理学机制阐述,这些理论对解释抑郁症的发生有着很大的帮助。重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)是一种发病机制复杂的疾病,其发生涉及到患者的认知功能、情绪状态以及生理状态等。因此,确定 MDD 的病因极具挑战性。目前有研究认为,大多数 MDD 患者经历的快感丧失现象都与大脑奖赏途径上的细胞核异常有关。

慢性生理、社会心理上的压力源会增加中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)内多巴胺神经元的活性,从而促生抑郁样行为。动物实验表明,在经历慢性社交失败压力(chronic social defeat stress, CSDS)后,压力易感动物的 VTA 多巴胺神经元显示有明显增大的放电现象,且该现象在应激终止后仍持续数周。

多巴胺神经元的兴奋性也受细胞膜上表达受体、细胞内信号分子的调节。如脑蓝斑核释放的去甲肾上腺素可作用于多巴胺神经元上的肾上腺素能受体,以调节神经元的兴奋性和 CSDS 易感性。通过对蓝斑核神经元进行重复激活,可促进作用于 VTA 多巴胺神经元上 α_1 、 β_1 受体的 CSDS 的恢复力^[1]。

2.抑郁症常见的药物治疗

2.1 单胺氧化酶抑制剂

MAO 是单胺类化合物(5-HT、DA、NE)降解过程中的一种重要酶,以两种形式的异构体存在,分别是 MAO-A 和 MAO-B。这两种酶在全身细胞组织均有分布,但具有分布比例侧重。前者主要存在于肝脏、胃肠道、呼吸道上皮中;后者主要存在于血小板中。两者通过降解多巴胺和酪胺,使得心血管系统的工作效率降低,表现有心率减慢、传导速度降低等。其中 MAO-A 有额外的使血清素、去甲肾上腺素、褪黑素失活的作用。

MAOIs 常用于治疗“非典型抑郁症”(临床表现为体重显著增加、嗜睡、四肢沉重),且相比于三环类抗抑郁药,具有更大的优势。

许多的随机对照试验表明,MAOIs 可以有效治疗社交焦虑障碍(社交恐惧症)或创伤后应激障碍(Post-traumatic stress Disorder, PTSD)患者。

MAOIs 在治疗强迫症(Obsessive-compulsive Disorder, OCD)方面也有着一定的作用。一项双盲研究显示,使用苯乙哌或氯丙咪嗪的患者,强迫症症状得到了明显改善。但因为目前临床试验较少,展现出明显药效的 MAOIs 也较少。

除上述几项适应症外,还有研究显示 MAOIs 对双相情感障碍、躁狂症的治疗均有帮助^[3,4]。

2.2 三环类抗抑郁药(TCAs)

三环类抗抑郁药(Tricyclic antidepressants, TCA)和单胺氧化酶抑制剂一样,均为第一代抗抑郁药物。其药理作用系阻断去甲肾上腺素(NA)和 5-羟色胺(5-HT)能神经末梢对 NA 和 5-HT 的重摄取,以增加突触间隙中单胺递质的浓度。除此之外,TCAs 还可以同时拮抗突触后膜 α_1 受体、组胺 H1 受体。代表药物有氯米帕明(Clomipramine)、多塞平(Doxepin)、阿米替林(Amitriptyline)、普罗替林(Protriptyline)等。TCAs 不仅广泛应用于抑郁症治疗,还可用于强迫状态、惊恐发作、神经病理性疼痛的治疗^[5]。

2.3 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)

自上世纪 80 年代以来,第二代抗抑郁药陆续上市,SSRIs 便是其中一种。SSRIs 是当前治疗抑郁症的一线药物,临床上我国使用

的 SSRIs 类代表药物有帕罗西汀(Paroxetine)、氟西汀(Flooxetine)、氟伏沙明(Fluvoxamine)、舍曲林(Sertraline)、艾司西酞普兰(Escitalopram)和西酞普兰(Citalopram)等。该类药物能通过有效降低突触前 5-HT 再摄取泵的活性来提高 5-羟色胺神经递质的含量,从而增强了 5-羟色胺神经相关的功能,进而起到治疗抑郁作用^[6]。这一类药物对 NE 的影响较小,且不影响 DA 的再摄取。其中,帕罗西汀对胆碱能受体有轻微拮抗作用,其他药物对胆碱能受体、 α -肾上腺素能受体或组胺受体均没有显著影响。

近年来的研究表明,引起抑郁症的主要原因主要为中枢去甲肾上腺素(NE)和 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)等神经递质的含量过低及其受体功能低下^[7]。目前临床使用的抗抑郁药主要从 5-HT、NE 和 DA 入手。抗抑郁药的作用机制一般为增加突触体的 5-HT 或 NE 的浓度,或 5-HT 和 NE 两者的浓度,或 5-HT、NE 和 DA 三者的浓度。

2.4 选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)

SNRIs 类药物相比 SSRIs 出现较晚,其机制系选择性抑制 NA 的重摄取,对 5-HT、DA 影响较小,对单胺氧化酶 A(MAO-A)无抑制作用。代表药物有瑞伯西汀(Reboxetine)、阿托西汀(Atomoxetine)、维洛沙嗪(Viloxazine)等。临床上,瑞伯西汀疗效较好,可作为成人广泛性焦虑症的一线治疗药物以及 SSRIs 药物治疗困难时的辅助药物。该类药物常见不良反应有口干、便秘、排尿困难等^[8]。

参考文献

- [1] Dean J, Keshavan M, Asian J. *Psychiatr*. 2017 Jun;27:101-111. doi: 10.1016/j.ajp.2017.01.025. Epub 2017 Jan 29.
- [2] Fox ME, Lobo MK. The molecular and cellular mechanisms of depression: a focus on reward circuitry. *Mol Psychiatry*. 2019 Dec;24(12):1798-1815. doi: 10.1038/s41380-019-0415-3. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30967681; PMCID: PMC6785351.
- [3] Chamberlain, S. R., & Baldwin, D. S. (2021). Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs) in Psychiatric Practice: How to Use them Safely and Effectively. *CNS Drugs*, 35(7), 703 - 716.
- [4] Suchting Robert et al. Revisiting monoamine oxidase inhibitors for the treatment of depressive disorders: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2021.
- [5] Dosenovic S, Jelicic Kadic A, Miljanovic M, Biocic M, Boric K, Cavar M, Markovina N, Vucic K, Puljak L. Interventions for Neuropathic Pain: An Overview of Systematic Reviews. *Anesth Analg*. 2017 Aug;125(2):643-652. doi: 10.1213/ANE.0000000000001998. PMID: 28731977.
- [6] 赵婕, 谢健. 抑郁症和慢性疼痛的药物治疗[J]. *医药导报*, 2019, 38(5):622-625.
- [7] Li, H.-D.; Zhu, Y.-G.; Yi, Q.-H. *Foreign Medical Sciences Section of Pharmacy* 1998, 25, 228 (in Chinese). (李焕德, 朱运贵, 易清华, 国外医学药学分册, 1998, 25, 228.)
- [8] Strawn JR, Geracioti L, Rajdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Jul;19(10):1057-1070. doi:10.1080/14656566.2018.1491966. PMID: 30056792; PMCID: PMC6340395.