

抑郁症相关离子通道研究进展

吴梦瑶, 赵洪庆, 王宇红

湖南中医药大学, 湖南省中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室培育基地, 长沙 410208, 湖南

摘要 抑郁症是以情绪、认知、神经内分泌和躯体功能障碍为特征的中枢系统神经疾病, 是最常见的精神疾病之一。目前, 抗抑郁药的治疗机制主要是以增加脑内 5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺等单胺递质的浓度为主, 但抑郁症仍没有得到充分的治疗。本文以离子通道为切入点, 对目前研究较多的与抑郁症相关的电压门控性离子通道(如钠离子、钾离子和钙离子等)和配体门控性离子通道(如谷氨酸受体、 γ -氨基丁酸受体和 5-羟色胺受体等)分别予以综述, 以期对抗抑郁新药的开发提供新思路。

关键词 抑郁症; 电压门控性离子通道; 配体门控性离子通道; 受体

中图分类号: R743.3

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2018)08-0949-06

doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2018.08.019

抑郁症(depression)是一种慢性中枢神经系统(center nervous system, CNS)疾病, 以显著而持久的情绪低落、快感缺失、思维和认知功能迟缓为主要临床特征^[1], 是最常见的精神疾病, 影响全球超过 3.5 亿人^[2]。据 WHO 数据显示, 全球每年因抑郁症自杀死亡的人数高达 100 万人, 是造成非致命健康损失的最大因素^[3]。目前, 抗抑郁药

的治疗机制主要是以增加脑内 5-羟色胺(5-serotonin, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和多巴胺(dopamine, DA)等单胺递质的浓度为主^[4-5]。虽然抗抑郁药的有效率最高能达到 80%, 但仅有 20% 的患者不再复发。

抑郁症非常普遍且仍没有得到充分的治疗^[6]。近年来, 离子通道逐渐成为抗抑郁研究的新靶标^[7]。离子通道是一类能通透特定离子的、贯穿细胞膜的亲水性蛋白质孔道, 目前发现细胞膜上至少有 400 多种不同类型的离子通道, 可分为电压门控性离子通道、配体门控性离子通道、顺势感受器电位通道、机械敏感性离子通道、质子门控离子通道、缝管连接离子通道、水通道、细胞内膜离子通道等几大类^[8]。许多研究表明, 离子通道活性的调节可以减少动物模型或抑郁患者中的抑郁样行为。因此, 本综述对相关离子通道在抑郁症中作用的研究进展进行介绍, 以期对新型抗抑郁新药的研发提供新的思路与方向。

1 电压门控性离子通道

电压门控性离子通道是由多亚基跨膜蛋白构成的复合体, 大量存在于可兴奋细胞膜上, 通道的开放和关闭受控于细胞膜电位的变化(去极化或超极化), 其特点是对某种离子具有高透过性。电压门控性离子通道主要包括钠、钾、钙等离子通道。

1.1 钠离子(Na^+)通道 Na^+ 通道由内膜蛋白形成, 是膜上存在的允许少量 Na^+ 顺其电化学浓度梯度进入细胞的通道。电压门控性 Na^+ 通道分布在可兴奋细胞膜上, 主要在神经元、肌细胞和内分泌细胞上, 起收缩兴奋、传导兴奋等作用^[9]。研究发现, 拉莫三嗪可通过阻断电压敏感性 Na^+ 通道和稳定神经元膜来抑制谷氨酸释放, 进而在

2018-01-12 收稿 2018-03-23 修回

国家重大新药创制项目(2017ZX09309026); 国家自然科学基金资助项目(81573965)

吴梦瑶, 女, 硕士生, 研究方向: 中药神经药理学。

E-mail: wmyao1995@qq.com

王宇红, 通信作者, 女, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 中药神经药理学。

E-mail: wyh107@126.com

双相抑郁症的急性处理和双相情感障碍的长期治疗中起作用^[10]。钠通道 $\beta 4$ 亚基能改变伏隔核多棘神经元中动作电位的特性来选择性地控制突触长时程抑制^[11]。通过电压敏感性 Na^+ 通道阻断剂河豚毒素阻断钠通道能显著降低大鼠杏仁核谷氨酸的升高,具有神经保护作用^[12]。 Na^+ 通道拮抗剂还能选择性抑制海马神经元中 GABA 释放的谷氨酸盐,抑制兴奋性神经传递,在突触传递方面发挥作用^[13]。

1.2 钾离子(K^+)通道 电压门控性 K^+ 通道广泛存在于各种细胞膜上,种类繁多,构成一个大家庭,为目前发现的亚型最多、功能最丰富的一类离子通道^[14]。许多研究表明,文拉法辛、橙皮苷、硝西泮等均能通过抑制 K^+ 通道来调节神经元兴奋性,并可能通过 L-精氨酸-一氧化氮(NO)-环鸟苷酸(cGMP)途径来发挥其抗抑郁样作用^[15-17]。近年来,双孔结构域钾通道(K2P)家族的两个成员:串联 P 结构域弱内向整流 K^+ (TWIK) 相关 K^+ 通道 1 (TREK-1) 和 TWIK 相关酸敏感 K^+ 通道 3 (TASK-3) 逐渐成为新型抗抑郁药开发的靶标^[18]。研究发现,具有神经保护作用的西帕曲近是一种有效的 TREK-1 拮抗剂,也是一种谷氨酸释放抑制剂,其相关化合物拉莫三嗪已被用于治疗双向抑郁症^[19];选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)艾司西酞普兰能以浓度依赖性的方式可逆地抑制 TREK-1 电流,并降低 TREK-1 基因 mRNA 和蛋白在脑卒中后抑郁(PSD)大鼠海马和前额叶皮质中的表达^[20];此外,spadin 是一种成熟神经降压素受体-3 释放的天然肽,其能特异性阻断 TREK-1 通道并显示出特定的抗抑郁药特性,联合氟西汀治疗能增强小鼠中氟西汀的保护作用^[21]。这些发现表明, TREK-1 通道的阻断剂可能是一种潜在的新型抗抑郁药。

1.3 钙离子(Ca^{2+})通道 Ca^{2+} 通道是跨膜的多亚基蛋白,电压门控性 Ca^{2+} 通道一般分为 L 型(Cav1)、P/Q 型(Cav2.1)、N 型(Cav2.2)、R 型(Cav2.3)和 T 型(Cav3)等亚型,分布于神经元、心肌等部位,参与神经递质释放、心肌动作电位形成。研究发现,抗抑郁药对海马神经发生的刺激作用涉及 G 蛋白偶联受体和电压依赖性钙通道,临床证据表明 L 型钙通道阻断剂能治疗双相型情感障碍、精神分裂症、重度抑郁症等一系列神经精神疾病,Cav1.2 和 Cav1.3 特异性分子与啮齿

动物情绪(焦虑、抑郁)、社交行为、认知和成瘾有关^[22]。有研究发现,用选择性 P 型和 P/Q 型钙通道阻滞剂 ω -恶病毒素-IVA 阻断钙通道可以改变突触传递的效率,证明 P 型和 P/Q 型钙通道参与海马神经元中短时程抑制突触可塑性的调节^[23]。有研究采用全细胞膜片钳记录和 Ca^{2+} 成像技术,研究了在急性脑切片海马 CA1 区锥体神经元中长时间抑制的诱发机制,发现 N 型 Ca^{2+} 通道参与海马锥体神经元中的突触可塑性^[24]。

2 配体门控性离子通道

配体门控性离子通道可分为细胞外配体门控性离子通道和细胞内配体门控性离子通道,前者的内源性配体为神经递质、激素等,包括谷氨酸受体(GluR)、 γ -氨基丁酸受体(GABAR)、甘氨酸受体(GlyR)、5-羟色胺受体(5-HT_{1R})等。后者的内源性配体为环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)、三磷酸肌醇(IP₃)等,又称为第二信使门控通道。本综述就细胞外配体门控性离子通道分别作以下叙述。

2.1 GluR 谷氨酸是 CNS 中主要的兴奋性神经递质, GluR 可分为离子型谷氨酸受体(iGluR)和代谢型谷氨酸受体(mGluR),前者包括 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR),海人藻酸受体(KAR)和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑受体(AMPA),它们与离子通道偶联,形成受体复合物,介导快信号传导;后者与膜内 G 蛋白偶联,激活后通过 G 蛋白效应酶、脑内第二信使等组成的信号转导系统起作用,产生较缓慢的生理反应^[25]。新的研究表明,谷氨酸能系统跟抑郁症的病因密切相关,NMDA 拮抗剂、组 1 mGluR 拮抗剂和 AMPA 激动剂均具有抗抑郁特性,谷氨酸能系统可能是抗抑郁药物开发的靶标^[26]。

2.1.1 NMDAR NMDAR 既受电压门控也受递质门控,是一种独特的双重门控通道,主要分布在神经细胞的突触后膜。其与突触可塑性和学习记忆密切相关,在神经系统发育过程中发挥重要的作用,如调节神经元的存活/调节神经元的树突、轴突结构发育等,在神经元回路的形成中也发挥了重要作用。有研究发现,镁在慢性轻度应激抑郁大鼠模型中表现出抗抑郁样活性,其机制可能与阻断 NMDAR 的离子通道并防止其过度活化有关,因此,NMDAR 可能是抗抑郁药物的潜在靶

标^[27]。研究表明,长期应激状态下,下丘脑-垂体-肾上腺轴亢进,导致 NMDAR 过度激活,一方面胞内谷氨酸堆积并释放到胞外,引起神经性毒性^[28];另一方面大量 Ca^{2+} 内流,触发长时程增强和长时程抑制,影响突触结构和功能可塑^[29-30]。传统的 NMDAR 拮抗剂如氯胺酮具有快速且持久的抗抑郁作用,但这种短潜伏期疗法具有一定副作用,特别是精神病学效应。因此,急需开发可替代的不良反较轻的谷氨酸能抗抑郁药^[31]。目前,临床报道效果可观的 NMDA 拮抗剂有 CP-101 606、MK-0657(选择性 GluN2B 亚基-特异性 NMDA 受体拮抗剂),然而,并非所有的 NMDAR 拮抗剂都能够作为抗抑郁药,临床效果还有待进一步验证。GLYX-43 是一种具有快速抗抑郁作用的新型合成 NMDAR 部分激动剂^[32],可以通过甘氨酸联合激动位点调节 NMDAR 发挥其抗抑郁作用^[33]。NMDAR 共激动剂如 D-丝氨酸和肌氨酸等在临床前模型和临床试验中也具有抗抑郁的效果^[34]。

2.1.2 AMPAR AMPAR 介导 CNS 快速兴奋性突触传递,参与调节学习与记忆活动,在 β -淀粉样蛋白作用下的过度胞吞和裂解能使其在突触后膜缺失,可导致突触损伤和功能障碍。AMPAR 还参与谷氨酸介导的兴奋性损伤,钙可渗透性 AMPAR 亚型的过度激活能导致神经元的功能障碍甚至死亡。有临床前证据表明 AMPAR 依赖性信号传导和可塑性在抑郁症的病理生理和治疗过程中发挥了重要的作用,NMDAR 拮抗剂以及其他抗抑郁药的作用都需要活化 AMPAR^[35]。研究发现,慢性不可预测轻度应激抑郁模型大鼠中 AMPAR 亚基 GluR2/3 的表达和 AMPAR 受体磷酸化(p-AMPAR)水平显著下降,FSL 抑郁模型大鼠海马和前额叶皮质突触后膜 AMPAR 亚基 GluR2/3 的比率也显著降低^[36]。因此,大鼠海马中突触后膜 AMPAR 表达的改变,可能导致大鼠抑郁样表现。而在慢性应激模型大鼠基底外侧杏仁核中定向注射钙可渗透性 AMPAR 局部阻断剂可逆转慢性应激引起的抑郁样行为^[37]。

2.2 GABA γ -氨基丁酸(GABA)是 CNS 中主要的抑制性神经递质,GABA 通过离子型(GABA(A)和 GABA(C))受体和代谢型(GABA(B))受体起作用。GABA 能信号传导和改变的失调与各种 CNS 疾病有关。研究发现,GABA(A)受体拮

抗剂荷包牡丹碱可拮抗出生后期雄性小鼠的焦虑和抑郁样行为^[38]; $\alpha(2)/\alpha(3)$ GABA(A)受体调节剂可以作为新的抗抑郁药,如 TPA023,临床证据显示其优于缺乏镇静作用的传统苯二氮卓类,且大大减少依赖性^[39]。此外,GABA(B)受体拮抗剂也可以作为潜在的抗抑郁药,在用 GABA(B)受体拮抗剂处理的母鼠成年后代中焦虑和抑郁样行为降低,HPA 轴激活降低^[40];临床上用巴氯芬治疗与各种神经障碍有关的痉挛、肌张力障碍等。

2.3 GlyR GlyR 是 CNS 中的一种重要的抑制性离子通道受体,主要分布在中枢神经细胞膜上,可选择性透过氯离子(Cl^-),介导快速抑制性突触反应^[41]。位于突触后膜上的 GlyR 与其配体甘氨酸结合后开放 Cl^- 通道,引起胞外 Cl^- 内流,进而抑制兴奋性神经信号的传导,因此 GlyR 也称为甘氨酸门控氯化物通道。GlyRs 介导整个脊髓和脑干中的抑制性突触传递,其失常与多种 CNS 疾病相关^[42]。研究发现,抗抑郁药如氟西汀、噻萘普汀和米那普仑等可能通过抑制甘氨酸诱导的离子电流来增强场电位进而增强神经元的活性,发挥其抗抑郁作用^[43]。

2.4 P2X7 受体(P2X7R) P2X7R 是一种 ATP 门控选择性阳离子通道,主要存在于小胶质细胞上,少量存在于星形胶质细胞和神经元上^[44]。持续激活时,其离子选择性发生改变,通道孔逐渐扩张,可透过大于 900Da 的分子,导致细胞死亡。P2X7R 可介导 Ca^{2+} 和 Na^+ 的内流以及促炎细胞因子的释放,P2X7 再生循环可增强小胶质细胞和星形胶质细胞的谷氨酸突触传递功能。基于小胶质细胞释放的促炎细胞因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β)可能导致各种 CNS 疾病的假说^[45],P2X7 已经成为潜在的 CNS 药物靶标,其可能通过调节 IL-1 β 的加工和释放来影响神经元细胞的死亡。研究表明,P2X7 基因与重度抑郁和双相精神障碍有关,P2X7 活化可介导抑郁样行为^[46]。焦虑抑郁模型中 P2X7R 基因敲除小鼠表现出抗抑郁样状态;习得性无助抑郁模型中 P2X7R 缺陷小鼠脊柱突触可塑性降低,动物表现出抵抗重复应激^[47]。有研究发现,大黄酚可能通过抑制 P2X7/NF- κ B 信号通路来发挥其抗抑郁作用^[48],P2X7R 拮抗剂 BBG 或 A438079 均能阻止由慢性不可预测应激引起的大鼠抑郁样行为的发展^[49],然而,

目前仍缺少脑渗透性 P2X7R 拮抗剂。

2.5 5-羟色胺受体(5-HT_R) 5-羟色胺(5-HT)又名血清素,在大脑皮质及神经突触内含量很高,是一种抑制性神经递质。5-HT 神经传递与焦虑和抑郁密切相关,选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)是最常用的抗抑郁药物,如盐酸氟西汀是通过抑制中枢神经元对 5-HT 的再吸收,提高脑内 5-HT 水平而起作用^[50]。而 5-HT 对焦虑和抑郁的作用由许多 5-HT 受体介导,研究表明 5-HT_R (主要是 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2C}、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₆ 和 5-HT₇) 在调节抗抑郁活性中发挥关键作用。其中 5-HT₃ 是 5-HT 家族中唯一的离子通道亚型。研究发现 5-HT₃ 受体拮抗剂 HBK-14 和 HBK-15 与氯胺酮合用,能逆转小鼠抑郁样行为并调节皮质酮处理后小鼠海马 BDNF 水平,可增加抗抑郁药反应的速度^[51]。因此 5-HT₃ 受体可作为候选神经元抗抑郁药物的靶点。

3 其他

酸感受离子通道(ASICs)是在整个神经系统中表达的一系列质子感应通道,其活动与各种复杂的行为有关,包括恐惧、焦虑、抑郁、学习和记忆等。研究发现,ASICs 拮抗剂和调节剂对外周神经系统和中枢神经系统疾病有一定作用^[52],在强迫游泳实验、悬尾试验和不可预测的轻度应激下,基因破坏的酸感受离子通道 1a(ASIC1a)小鼠能产生抗抑郁作用;且 ASIC1a 通道在调节组 1 mGlu 受体突触可塑性和内在兴奋性方面具有重要作用^[53]。因此,ASICs 可能是开发有效治疗疼痛和抗抑郁新药的有希望的靶点^[54-55]。

4 结语

抑郁症是以严重的情绪、认知、神经内分泌和躯体功能障碍为特征的脑部疾病,是最常见的精神疾病之一。虽然抗抑郁药物的临床疗效和安全性有所提高,但抑郁症仍没有得到充分的治疗,复发率较高。且目前的大部分抗抑郁药如选择性 5-HT 再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂等的机制是通过间接活化各神经递质受体来发挥其抗抑郁作用,而不是直接作用于相应受体。因此,必须开发新的抗抑郁药物和/或现有的辅助药物。目前,部分靶向离子通道的抗抑郁药物已被用于临床,如拉莫三嗪、艾司西酞普兰等,还有部

分离离子通道拮抗剂或激动剂也处于临床或临床前试验阶段,但其疗效和机制还有待进一步验证。本课题组已基于 NMDA 受体对中药复方的抗抑郁作用机制进行了相关研究,并取得了一定进展。离子通道与神经兴奋传导和 CNS 的调控密切相关,在外周和 CNS 疾病的治疗中均具有重要的作用,靶向离子通道的治疗策略,可以为抗抑郁药物的开发提供新的思路 and 方向。

参考文献

- [1] Yang Y, Wang H, Hu J, et al. Lateral habenula in the pathophysiology of depression [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2017, 48: 90-96.
- [2] Smith K. Mental health: a world of depression [J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 181.
- [3] Jetté N, Amoozegar F, Patten SB. Depression in epilepsy, migraine, and multiple sclerosis: Epidemiology and how to screen for it [J]. *Neurol Clin Pract*, 2017, 7(2): 118-127.
- [4] Dhir A. Investigational drugs for treating major depressive disorder [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(1): 9-24.
- [5] Owens MJ. Selectivity of antidepressants: from the monoamine hypothesis of depression to the SSRI revolution and beyond [J]. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65 Suppl 4: 5-10.
- [6] Lin FB, Hou DR, Tang QP. Research progress of depression and the application of esketamine [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2016, 37(4): 567-in-side back cover.
- [7] Lieve KV, Wilde AA. Inherited ion channel diseases: a brief review [J]. *Europace*, 2015, 17 Suppl 2: ii1-6.
- [8] Neverisky DL, Abbott GW. Ion channel-transporter interactions [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2015, 51(4): 257-267.
- [9] Hull JM, Isom LL. Voltage-gated sodium channel β subunits: The power outside the pore in brain development and disease [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 132: 43-57.
- [10] Prica C, Hascoet M, Bourin M. Antidepressant-like effect of lamotrigine is reversed by veratrine: a possible role of sodium channels in bipolar depression [J]. *Behav Brain Res*, 2008, 191(1): 49-54.
- [11] Ji X, Saha S, Gao G, et al. The sodium channel $\beta 4$ auxiliary subunit selectively controls long-term depression in core nucleus accumbens medium spiny neurons [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 17.
- [12] Wu A, Fujikawa DG. Effects of AMPA-receptor and voltage-sensitive sodium channel blockade on high potassium-induced glutamate release and neuronal death in vivo [J]. *Brain Res*, 2002, 946(1): 119-129.
- [13] Prakriya M, Mennerick S. Selective depression of low-

- release probability excitatory synapses by sodium channel blockers [J]. *Neuron* ,2000 26(3) : 671-682.
- [14] Chen X ,Xue B ,Wang J , et al. Potassium channels: a potential therapeutic target for parkinson 's disease [J]. *Neurosci Bull* ,2018 ,34(2) : 341-348.
- [15] Bortolatto CF ,Jesse CR ,Wilhelm EA , et al. Involvement of potassium channels in the antidepressant-like effect of venlafaxine in mice [J]. *Life Sci* ,2010 ,86 (9/10) : 372-376.
- [16] Donato F ,Borges FC ,Giacomeli R , et al. Evidence for the involvement of potassium channel inhibition in the antidepressant-like effects of hesperidin in the tail suspension test in mice [J]. *J Med Food* ,2015 ,18 (7) : 818-823.
- [17] Nikoui V ,Ostadhadi S ,Azhand P , et al. The effect of nitrazepam on depression and curiosity in behavioral tests in mice: The role of potassium channels [J]. *Eur J Pharmacol* ,2016 ,791: 369-376.
- [18] Borsotto M ,Veyssiere J ,Moha OMH ,et al. Targeting two-pore domain K(+) channels TREK-1 and TASK-3 for the treatment of depression: a new therapeutic concept [J]. *Br J Pharmacol* 2015 ,172(3) : 771-784.
- [19] Tsai SJ. Sipatrigine could have therapeutic potential for major depression and bipolar depression through antagonism of the two-pore-domain K⁺ channel TREK-1 [J]. *Med Hypotheses* 2008 70(3) : 548-550.
- [20] Lin DH ,Zhang XR ,Ye DQ , et al. The role of the two-pore domain potassium channel TREK-1 in the therapeutic effects of escitalopram in a rat model of poststroke depression [J]. *CNS Neurosci Ther* ,2015 ,21(6) : 504-512.
- [21] Vallée N ,Lambrechts K ,De Maistre S , et al. Fluoxetine protection in decompression sickness in mice is enhanced by blocking TREK-1 potassium channel with the " spadin" antidepressant [J]. *Front Physiol* ,2016 7: 42.
- [22] Kabir ZD ,Martínez-Rivera A ,Rajadhyaksha AM. From gene to behavior: L-type calcium channel mechanisms underlying neuropsychiatric symptoms [J]. *Neurotherapeutics* ,2017 ,14(3) : 588-613.
- [23] Mizerna OP ,Fedulova SA ,Veselovskiy MS. Nonuniform distribution and contribution of the P- and P/Q-type calcium channels to short-term inhibitory synaptic transmission in cultured hippocampal neurons [J]. *Fiziol Zh* ,2010 ,56(6) : 3-11.
- [24] Normann C ,Peckys D ,Schulze CH , et al. Associative long-term depression in the hippocampus is dependent on postsynaptic N-type Ca²⁺ channels [J]. *J Neurosci* ,2000 ,20(22) : 8290-8297.
- [25] Jaso BA ,Niciu MJ ,Iadarola ND , et al. Therapeutic modulation of glutamate receptors in major depressive disorder [J]. *Curr Neuropharmacol* ,2017 ,15(1) : 57-70.
- [26] Deutschenbaur L ,Beck J ,Kiyhankhadiv A , et al. Role of calcium ,glutamate and NMDA in major depression and therapeutic application [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016 64: 325-333.
- [27] Pochwat B ,Szewczyk B ,Sowa-Kucma M , et al. Antidepressant-like activity of magnesium in the chronic mild stress model in rats: alterations in the NMDA receptor subunits [J]. *Int J Neuropsychopharmacol* ,2014 ,17(3) : 393-405.
- [28] Weiland NG ,Orchinik M ,Tanapat P. Chronic corticosterone treatment induces parallel changes in N-methyl-D-aspartate receptor subunit messenger RNA levels and antagonist binding sites in the hippocampus [J]. *Neuroscience* ,1997 ,78(3) : 653-662.
- [29] Jalini S ,Ye H ,Tonkikh AA , et al. Raised intracellular calcium contributes to ischemia-induced depression of evoked synaptic transmission [J]. *PLoS One* ,2016 ,11(3) : e0148110.
- [30] Lisman J ,Raghavachari S. Biochemical principles underlying the stable maintenance of LTP by the CaMKII/NMDAR complex [J]. *Brain Res* ,2015 ,1621: 51-61.
- [31] Vasilescu AN ,Schweinfurth N ,Borgwardt S , et al. Modulation of the activity of N-methyl-d-aspartate receptors as a novel treatment option for depression: current clinical evidence and therapeutic potential of rapastinel (GLYX-13) [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat* ,2017 ,13: 973-980.
- [32] Pochwat B ,Paucha-Poniewiera A ,Szewczyk B , et al. NMDA antagonists under investigation for the treatment of major depressive disorder [J]. *Expert Opin Investig Drugs* ,2014 ,23(9) : 1181-1192.
- [33] Moskal JR ,Burch R ,Burgdorf JS , et al. GLYX-13 , an NMDA receptor glycine site functional partial agonist enhances cognition and produces antidepressant effects without the psychotomimetic side effects of NMDA receptor antagonists [J]. *Expert Opin Investig Drugs* ,2014 ,23(2) : 243-254.
- [34] Chan SY ,Matthews E ,Burnet PW. ON or OFF?: Modulating the N-methyl-D-aspartate receptor in major depression [J]. *Front Mol Neurosci* 2016 9: 169.
- [35] Freudenberg F ,Celikel T ,Reif A. The role of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors in depression: central mediators of pathophysiology and antidepressant activity [J]. *Neurosci Biobehav Rev* ,2015 ,52: 193-206.
- [36] Treccani G ,Gaarn dJK ,Wegener G , et al. Differential expression of postsynaptic NMDA and AMPA receptor subunits in the hippocampus and prefrontal cortex of the flinders sensitive line rat model of depression [J]. *Synapse* ,2016 ,70(11) : 471-474.
- [37] Yi ES ,Oh S ,Lee JK ,Leem YH. Chronic stress-induced dendritic reorganization and abundance of synaptosomal PKA-dependent CP-AMPA receptor in the basolateral amygdala in a mouse model of depression [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2017 486(3) : 671-678.
- [38] Salari AA ,Bakhtiari A ,Homberg JR. Activation of GA-

- BA-A receptors during postnatal brain development increases anxiety- and depression-related behaviors in a time- and dose-dependent manner in adult mice [J]. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015 25(8): 1260-1274.
- [39] Brymer KJ, Fenton EY, Kalynchuk LE, et al. Peripheral etanercept administration normalizes behavior, hippocampal neurogenesis, and hippocampal reelin and GABA_A receptor expression in a preclinical model of depression [J]. *Front Pharmacol* 2018, 9: 121.
- [40] Stratton MS, Staros M, Budefeld T, et al. Embryonic GABA(B) receptor blockade alters cell migration, adult hypothalamic structure, and anxiety- and depression-like behaviors sex specifically in mice [J]. *PLoS One* 2014, 9(8): e106015.
- [41] Sun H, Lu L, Zuo Y, et al. Kainate receptor activation induces glycine receptor endocytosis through PKC deSUMOylation [J]. *Nat Commun* 2014, 5: 4980.
- [42] Du J, Lü W, Wu S, et al. Glycine receptor mechanism elucidated by electron cryo-microscopy [J]. *Nature* 2015, 526(7572): 224-229.
- [43] Chang HK, Kim KH, Kang KW, et al. Antidepressants modulate glycine action in rat hippocampus [J]. *J Exerc Rehabil* 2015, 11(6): 311-319.
- [44] Sluyter R. The P2X7 Receptor [J]. *Adv Exp Med Biol* 2017, 1051: 17-53.
- [45] Burnstock G. P2X ion channel receptors and inflammation [J]. *Purinergic Signal* 2016, 12(1): 59-67.
- [46] Wang W, Xiang ZH, Jiang CL, et al. Effects of antidepressants on P2X7 receptors [J]. *Psychiatry Res* 2016, 242: 281-287.
- [47] Otrókócsi L, Kittel Á, Sperlőgh B. P2X7 Receptors Drive Spine Synapse Plasticity in the Learned Helplessness Model of Depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017, 20(10): 813-822.
- [48] Zhang K, Liu J, You X, et al. P2X7 as a new target for chrysophanol to treat lipopolysaccharide-induced depression in mice [J]. *Neurosci Lett* 2016, 613: 60-65.
- [49] Yue N, Huang H, Zhu X, et al. Activation of P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome assembly in hippocampal glial cells mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors [J]. *J Neuroinflammation* 2017, 14(1): 102.
- [50] Yohn CN, Gergues MM, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression [J]. *Mol Brain* 2017, 10(1): 28.
- [51] Pytka K, Gluch-Lutwin M, Kotańska M, et al. Single administration of HBK-15-a triple 5-HT_{1A}, 5-HT₇, and 5-HT₃ receptor antagonist-reverses depressive-like behaviors in mouse model of depression induced by corticosterone [J]. *Mol Neurobiol* 2018, 55(5): 3931-3945.
- [52] Radu BM, Banciu A, Banciu DD, et al. Acid-sensing ion channels as potential pharmacological targets in peripheral and central nervous system diseases [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2016, 103: 137-167.
- [53] Mango D, Braksator E, Battaglia G, et al. Acid-sensing ion channel 1a is required for mGlu receptor dependent long-term depression in the hippocampus [J]. *Pharmacol Res* 2017, 119: 12-19.
- [54] Li WG, Xu TL. Acid-sensing ion channels: a novel therapeutic target for pain and anxiety [J]. *Curr Pharm Des* 2015, 21(7): 885-894.
- [55] Urbano FJ, Lino NG, González-Inchauste CM, et al. Acid-sensing ion channels 1a (ASIC1a) inhibit neuromuscular transmission in female mice [J]. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014, 306(4): C396-406.

Advances of the ion channels related to depression

WU Mengyao, ZHAO Hongqing, WANG Yuhong

State Key Laboratory of Chinese Medicine Powder and Medicine Innovation in Hunan, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China

ABSTRACT Depression is a central nervous system disorder characterized by emotion, cognition, neuroendocrine and somatic dysfunction, and is one of the most common mental diseases. Currently, the treatment mechanism of antidepressants mainly focuses on the concentrations of monoamine neurotransmitters in the brain such as serotonin, norepinephrine and dopamine, but depression is still not fully treated. In this paper, the ion channel as the starting point, the depression-related voltage-gated ion

channels (such as sodium, potassium and calcium ions, etc.) and ligand-gated ion channels (such as glutamic acid receptor, γ -aminobutyric acid receptor and serotonin receptor, etc.) were reviewed respectively, to provide new ideas for the development of new antidepressants.

KEYWORDS depression; voltage-gated ion channels; ligand-gated ion channels; receptors

本文编辑: 李娟