



抑郁症相关受体、细胞因子及信号通路的研究进展

董 栋 王 蕊

华东理工大学药学院,上海市新药设计重点实验室,上海,200237,中国

【摘要】 抑郁症是指某种不愉快的心境和一定身体器官的功能紊乱,是一种精神病理状态,迄今为止对抑郁症的治疗及病因研究已有一定的进展,目前的研究认为五羟色胺、多巴胺等单胺类神经递质与抑郁症的发生和治疗有密切的关系,同时,有研究也发现谷氨酸、糖皮质激素等非单胺类系统也与抑郁症密切相关。大量研究显示,在抑郁症患者脑中细胞外调节蛋白激酶的活性降低,而且抑制该酶的活性在动物模型上可表现出类似抑郁的行为。脑源性神经营养因子在抑郁症患者及抑郁症动物模型血液中的水平与正常对照相比均有明显的下调,而且脑源性神经营养因子在抑郁动物模型上有抗抑郁的作用。该文主要对近期与抑郁症相关的受体、细胞因子及细胞通路研究进行综述。

【关键词】 抑郁症;五羟色胺受体;谷氨酸受体;细胞外调节蛋白激酶;神经营养因子

【中图分类号】 R749.4, R962 **【文献标识码】** A **文章编号:** 2095-1396(2012)-05-0024-007

Progress of Receptors, Cytokine and Signal Pathways about Depression

DONG Dong, WANG Rui

School of Pharmacy, Shanghai Key Laboratory of New Drug Design, East China University of Science and Technology, Shanghai, 200237, China

【ABSTRACT】 Depression is a mental disease with negative mood and dysfunction of organs. The study of the pathogenesis of depression has made great progress. The current research demonstrates that the disorder of serotonin system and dopamine system are related to depression; a close relationship between depression and the disorder of monoaminergic systems has been repeatedly reported. Researchers also find that the glutamatergic system and glucocorticoid system affect the development and progress of depression. The level of brain-derived neurotrophic factor is significantly decreased in the blood of depressed patients and animal models, and brain-derived neurotrophic factor has a therapeutic effect in animal models of depression. Extracellular signal-regulated kinase is also decreased in depressed patients. This review summarizes the recent understanding about the receptors, cytokine and signal pathway that are thought to be involved in the pathophysiology of depression.

【KEY WORDS】 depression; 5-hydroxy tryptamine receptor; glutamate receptor; extracellular regulated protein kinase; neurotrophic factor

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81072627),教育部111项目(No.B07023),浦江人才计划项目(No.11PJ1402300),上海市科学技术委员会上海市新药设计重点实验室项目(No.11DZ2260600),上海市科学技术委员会重点项目(No.12431900901)

作者简介:董栋,男,研究生;研究方向:神经药理学;E-mail: dongdy08@163.com

通讯作者:王蕊,女,教授,博士生导师;研究方向:神经药理学;Tel/Fax: +86-21-64250823, E-mail, ruiwang@ecust.edu.cn

随着分子生物学的发展,对相关受体在抑郁症发病机制和抗抑郁药物治疗作用的研究有了很大的进展。目前的研究认为抑郁症的主要原因是五羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)这些特定神经递质水平过低及受体功能低下。也有研究发现细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)等细胞因子及相关信号通路也与抑郁症的发生有关,且治疗抑郁症的药物对这些细胞因子和信号通路也有影响。本文对与抑郁症有关的部分受体、细胞因子及通路的研究进行综述。

1 5-HT系统

目前,5-HT重摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)是抑郁症治疗的一线药物,5-HT受体在抑郁症的形成和治疗药物的研发中起着重要的作用。迄今,已知的人类5-HT受体至少有7种,分别为5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆、5-HT₇受体,每种又分为几种亚型^[1]。其中与抑郁症相关的受体有5-HT_{1A}、5-HT₂、5-HT₃、5-HT₆、5-HT₇受体。

1.1 5-HT₁受体

5-HT_{1A}受体是Gi/Go蛋白偶联受体,主要分布在海马和脑中缝核,可分布在突触前膜和突触后膜。分布于突触前膜的5-HT_{1A}受体称之为自身受体,控制着5-HT的释放,有假说认为,抑郁症的发生与突触前膜5-HT_{1A}受体超敏有关,突触前膜5-HT_{1A}受体激活可抑制5-HT的释放^[2-3]。SSRI能够对抗5-HT_{1A}受体的超敏,增加胞间5-HT的水平,从而起到治疗抑郁症的作用。关于5-HT_{1A}受体的另外一个假说认为突触后膜5-HT_{1A}受体低敏是导致抑郁症的原因之一,有研究发现,在大鼠强迫游泳实验中5-HT_{1A}受体的激动剂氟辛克生(flesinoxan)能够明显降低大鼠不动的时间;反之,该受体的拮抗剂WAY-100635能够增加不动时间^[4]。Nugent等人称一些精神稳定作用的药物能够增加5-HT_{1A}受体在躁郁症患者体内的表达^[5]。James等人称5-HT_{1B}受体在抑郁症患者体内的表达是下降的,并提出该受体可作为抑郁症治疗的新靶标的观点^[6]。

1.2 5-HT₂受体

5-HT₂受体是Gq蛋白偶联受体,Shelton等人发现抑郁症患者脑组织内的5-HT_{2A}受体的水平比正常人有显著的提高,而5-HT_{1A}和5-HT_{2C}的水平在抑郁症患者脑组织中并无异常变化^[7]。抗抑郁的药物米安色林(mianserin)、米氮平(mirtazapine)等是5-HT_{2C}的拮抗

剂,而且和该受体有较高的亲和力。同时,一些5-HT_{2C}抑制剂在抑郁症动物模型上也有抗抑郁作用^[8],如: Manchishi等人发现禁食能改善小鼠的抑郁症状,而5-HT₂受体的激动剂能够消除禁食对抑郁症状的改善^[9]。该受体的抑制剂和拮抗剂均有对抗抑郁症的作用,提示它们抗抑郁作用机理的复杂性,其药效可能是通过不同的神经网络或信号通路来实现的。

1.3 5-HT₆受体

5-HT₆受体是Gs蛋白偶联受体,主要分布在海马和皮质。Laurent等人称5-HT₆受体的拮抗剂SB-271046能够显著的上调细胞外DA和去甲基肾上腺素的水平,但并未发现对5-HT的神经传递有影响^[10]。Monsma等人称阿米替林(amitriptyline)、米安色林(mianserin)等抗抑郁药与5-HT₆受体有非常高的亲和性^[11]。5-HT₆受体的拮抗剂SB-399885在小鼠强迫游泳和悬尾实验中能显著降低小鼠不动时间^[12],5-HT₆受体的激动剂也可能有抗抑郁的作用。有研究称5-HT₆受体的激动剂2-乙基-5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(2-ethyl-5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine, EMDT)与氟西汀(flouxetine)有类似的抗抑郁作用^[13]。

1.4 5-HT₇受体

5-HT₇受体是Gs蛋白偶联受体,主要分布在下丘脑、丘脑、脑干、海马等脑区。Atheir等人发现5-HT₇受体的拮抗剂氨磺必利(amisulpride)有抗抑郁的作用,而且还发现在强迫游泳和悬尾实验中氨磺必利对5-HT₇受体敲除小鼠并没有起到在正常鼠模型中的抗抑郁作用^[14]。这说明氨磺必利可能是通过5-HT₇受体起到抗抑郁作用的。5-HT₇受体的拮抗剂SB-269970在小鼠悬尾实验中能够减少小鼠不动的时间,而且它与无效剂量的抗抑郁药丙咪嗪(imipramine)共同使用在小鼠强迫游泳实验中起到了显著的抗抑郁作用^[15]。同样,Lindsay N等人发现鲁拉西酮(lurasidone)有5-HT₇拮抗剂的作用,同时在动物实验中发现该化合物有抗抑郁的作用^[16]。

2 DA系统

DA受体有1型(D1、D5)和2型(D2、D3、D4)两种类型,均属于G蛋白偶联受体。1型DA受体位于突触后膜,与Gs蛋白偶联,激活腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC);2型DA受体在突触的前后膜都有分布,与Gi蛋白偶联,抑制腺苷酸环化酶的活性。

在抑郁症的研究中,DA系统的异常已经多次报道。目前的研究认为,DA系统可能与抑郁症的发病机制及抗抑郁药物的调节有密切关系。早期的研究称,抑郁症可能与DA细胞外水平的降低有关^[17];抗抑郁

药物地昔帕明(desipramine)能够增加前额皮质的DA水平^[18]。有研究者发现,DA受体D3缺失的小鼠细胞外DA水平是野生型鼠的两倍^[19],在强迫游泳实验中DA受体D3缺失小鼠对抗抑郁药物的作用更为敏感^[20],这可能与细胞外DA水平的提高有关。近期还有研究者发现,DA受体D3缺失的小鼠经过急性和慢性的应激处理后,悬尾实验中的不动时间与对照组相比并没有明显的变化,而野生型小鼠在同样的实验条件下,不动时间是有明显变化的,DA受体D3缺失的小鼠可能有更好对抗压力的能力^[21]。也有研究称,DA受体D2/D3的激动剂普拉克索(pramipexole)具有抗抑郁的作用^[22]。这些研究都表明,DA系统与抑郁症的发生和治疗有着密切的关系,其可以作为抗抑郁药物的治疗靶点进行深入的研究。

3 谷氨酸系统

谷氨酸受体广泛存在于各种神经元上,分为离子型、代谢型和自身受体三种类型。离子型受体包括N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid,NMDA)受体, α -氨基羟甲基恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid,AMPA)受体以及海人藻酸受体。代谢型受体(metabotropic glutamate receptor,mGluR)是G蛋白偶联受体,经细胞内第二信使系统发挥作用。在抑郁症的研究中,较为关注的是NMDA受体、AMPA受体、代谢型受体1(mGluR1)和代谢型受体5(mGluR5)。

3.1 NMDA受体

NMDA受体是异聚体,有七个亚基,分别为NR1、NR2A、NR2B、NR2C、NR2D、NR3A、NR2B。NMDA受体与学习记忆、神经元的重塑以及一些神经病变都有关系。Anteneh等人发现在抑郁症患者的前额叶皮质脑组织中NMDA受体的亚基NR2A和NR2B的水平显著降低,而NR1的水平并没有变化^[23]。有研究称,鸟苷在强迫游泳和悬尾动物模型上有抗抑郁的作用,而激活NMDA受体能够对抗鸟苷的抗抑郁作用^[24]。Li等人发现NMDA受体的非选择性拮抗剂氯胺酮(phencyclidine)在大鼠强迫游泳实验中能够明显降低大鼠不动的时间^[25]。Machado等人发现高剂量的氯胺酮静脉注射后,对抑郁症患者有较好的治疗效果,而且没有发现不良反应,认为其抗抑郁作用可能与拮抗NMDA受体有关^[26]。Autry等人称NMDA受体的拮抗剂克他命(ketamine)在小鼠动物模型上有抗抑郁的作用,而且该作用与快速合成BDNF有关^[27]。NMDA受体在脑中的分布比较广泛,影响的生理作用也比较复杂,因此该受体的拮抗剂可能会产生一定的副作用。

3.2 AMPA受体

AMPA受体在中枢神经系统中有着较为广泛的分布,介导中枢神经系统的快速兴奋性突触传递。激活AMPA受体可以活化丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases,MAPK)神经营养通路,增加BDNF的表达。Chourbaji等人发现小鼠在敲除AMPA受体的亚基GluR-A后会表现出抑郁症的行为^[28]。Wolak等人研究发现,AMPA受体的激动剂LY392098在强迫游泳等抑郁症动物模型实验中表现出抗抑郁的作用^[29]。Tizabi等人称,低剂量的氯胺酮(ketamine)在大鼠抑郁模型的抗抑郁作用是与增加海马中AMPA受体的密度有关的^[30]。研究还发现抗抑郁药物,氟西汀(fluxetine)能够增加AMPA受体亚基GluR2和GluR4的表达,瑞波西汀(reboxetine)能够增加GluR1和GluR3蛋白的表达^[31]。这些证据提示上述抗抑郁药物的作用机理可能与AMPA受体的激活有关。

3.3 mGluR

mGluR是一类G蛋白偶联受体。mGluR有着多种亚型,可作为突触后成分或者突触前自身受体而调节中枢神经系统快速兴奋性传导。该受体与神经发育、突触可塑性、空间学习能力、神经元死亡、嗅觉、记忆、运动控制等都有关系。Belozertseva等人发现mGluR1和mGluR5的拮抗剂2-甲基-6-苯基乙炔啶(2-methyl-6-phenylethynyl-pyridine,MPEP)、3-[2-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙炔基]吡啶(3-[2-methyl-1,3-thiazole-4-ly] ethynyl] pyrimidine,MTEP)和(3-乙基-2-甲基-喹啉-6-炔基)-(4-甲氧基-环己基)甲酮甲磺酸酯((3-ethyl-2-methyl-quinolin-6-ly)-(4-methoxycyclohexyl)-methanone methanesulfonate,EMQMCM)在大鼠的强迫游泳和小鼠的悬尾实验中能够显著地降低不动时间^[32]。还有研究者称,mGlu5的拮抗剂阿坎酸(acamprosate)在小鼠的悬尾实验中有抗抑郁作用,而且这种作用可以被该受体的激动剂对抗^[33]。mGluR2的拮抗剂LY341495能减少强迫游泳实验中小鼠的不动时间,而且有一定的剂量依赖性^[34]。研究还发现,mGluR7的激动剂AMN082在强迫游泳和悬尾实验中能够降低动物的不动时间^[35-36]。

3.4 犬尿氨酸

犬尿氨酸是一种苯环衍生物,为色氨酸代谢过程中的重要中间产物,其代谢过程会产生许多生物活性物质,其中喹啉酸是NMDA受体激动剂,犬尿喹啉酸是兴奋性氨基酸受体的一种内源性拮抗剂,通过拮抗脑NMDA受体来保护神经系统。研究表明犬尿氨酸及其代谢与精神神经性疾病有一定的关系,Vilma等人

发现在青少年抑郁症患者体内犬尿氨酸与色氨酸的比率与正常对照相比较是升高的^[37]。

4 神经激肽受体

神经激肽(neurokinin, NK)包括神经激肽 P、神经激肽 A 和神经激肽 B,对应的受体分别为 NK1、NK2 和 NK3 受体。在抑郁症的研究中 NK1 受体被较多地关注,它广泛地分布于中枢神经系统和外周神经系统,该受体参与情感障碍的病理生理机制且与 5-HT 神经递质通路有相互作用的关系。研究发现 NK1 受体拮抗剂能较好地改善抑郁症状,而且阻断 NK1 受体能增加大鼠海马 5-HT 的释放^[38]。NK2 受体的拮抗剂 SR248968 和 NK3 受体的拮抗剂 SR2142801 在大鼠强迫游泳实验中也都能明显降低大鼠不动时间^[39]。

5 糖皮质激素受体

下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能亢进是导致抑郁的原因之一,在糖皮质激素的作用下,HPA 轴激活,导致糖皮质激素的分泌,长期作用下会引起内分泌系统紊乱。早期的研究表明,过量的糖皮质激素会对大脑产生损害作用,糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)在海马的表达水平最高,海马是通过糖皮质激素受体抑制应激过程中亢进的肾上腺轴使之恢复到基础水平^[40]。HPA 轴亢奋引起的糖皮质激素持续分泌可能会导致 GR 功能失调,GR 功能的失调可能会进一步负反馈调节 HPA 轴。有研究者对抑郁症患者自杀后的尸检进行分析,发现与正常人相比,抑郁症患者杏仁核中的 GR 基因和蛋白的表达均有较明显的降低^[41]。彭军波等人称可以利用糖皮质激素注射的方法建立小鼠行为抑郁症模型^[42]。在病理条件下,GR 向核的转移和自身的磷酸化等机制会受到影响。在慢性应激大鼠模型中发现,前额皮质细胞质中的 GR 与正常鼠相比有过度的磷酸化,而且发现模型组海马细胞质中的 GR 水平较高^[43]。目前的研究已表明糖皮质激素和抑郁症关系密切,糖皮质激素的持续分泌,HPA 轴的亢进和 GR 功能的失调是抑郁症常见的病理变化。

6 ERK

ERK 是 MAPK 超家族中的重要成员,MAPK 超家族是已知信号转导通路中最主要的分子之一,主要包括 ERKs、JNK/SAPKs、p38、ERK5、ERK7 和 MOK 等,该家族蛋白在细胞外信号向细胞内传导过程中起着重要的作用。ERK 分子中的丝氨酸和丝氨酸残基上有分子被磷酸化而激活,被激活的 ERK 分子使胞浆中的底物磷酸化而发挥作用,或者转移到细胞内使一些转录

因子和蛋白磷酸化而调节细胞内的基因表达。ERK1/2 蛋白存在于大脑皮质、海马、纹状体、下丘脑、脑干和小脑部分神经元的胞体和树突中。Dwivedi 等人发现抑郁症自杀患者前额叶皮层和海马中 ERK1/2 的活性比正常人要显著降低,认为可能是 ERK1/2 活性和表达的改变引起了抑郁症的发生^[44],抑郁症患者脑组织中 ERK1/2 活性和表达的降低可能与抑郁症患者脑内 5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 的表达有关。有研究称,抑制大鼠海马和前额叶皮质中 ERK1/2 通路的激活能够引起大鼠抑郁行为,同时能够降低环腺苷酸响应原件蛋白的磷酸化^[45]。神经营养因子可以改善抑郁症状,其机制是通过胞内 ERK 磷酸化,进而调节脑内神经元的可塑性。抗抑郁药可增加神经营养因子的表达从而活化 ERK 通路, Mercier 等人发现氟西汀能够激活 ERK、p38 的级联反应,在星形胶质细胞中能够诱导脑源性神经影响因子及其受体、神经胶质瘤源性神经因子和脱碘酶的表达。氟西汀对脱碘酶的诱导能够被 ERK 和 p38 的抑制剂所抑制,证明 ERK 和 p38MAPK 参与氟西汀的抗抑郁作用^[46]。也有研究发现抗抑郁药物瑞波西汀能够增加大鼠海马中磷酸化 ERK 的水平^[47]。

7 BDNF

BDNF 在中枢神经系统及周围神经系统等都有分布,海马和皮层含量较高,研究发现,BDNF 和多种疾病的发病和治疗存在相关性,神经营养假说认为人类的抑郁症和脑部的 BDNF 的表达降低及功能下调有关。有研究称,在抑郁症患者的脑组织中,BDNF 有明显的降低,而且经过抗抑郁的治疗它又能恢复到正常水平^[48]。同样,抑郁症患者血液中的 BDNF 的水平也是降低的,而且抗抑郁的治疗也能使之恢复到正常水平^[49]。操军等人研究称,抑郁症自杀未遂者血浆中 BDNF 的水平明显低于无自杀行为的抑郁症患者和正常人^[50]。Bratty 等人称小鼠孤养抑郁模型中 BDNF 的水平与正常鼠相比是降低的^[51],BDNF 的增加,对抑郁症有一定的治疗作用。在强迫游泳实验中 BDNF 能够显著降低小鼠的不动时间^[52], Laura 等人发现姜黄素在大鼠强迫游泳实验中有抗抑郁的作用,同时姜黄素能够增加大鼠海马中 BDNF 的水平,提示其抗抑郁作用可能与 BDNF 有关^[53]。目前的研究能充分地证实 BDNF 参与了抑郁症的发病和治疗过程,但是其药效尚未在患者身上得到验证,而且外源性的 BDNF 很难通过血脑屏障,这给进一步的研究带来了困难。

8 小结

抑郁症的发病机制非常复杂,发病的原因也多种

多样,包括环境、生活习惯、遗传、饮食习惯等多种因素。研究证据比较倾向体内多种神经递质及受体的功能紊乱、神经内分泌和BDNF等方面的异常有关。同时,抑郁症的发生还可能与神经感知功能的缺损及神经电生理学的改变有关。其异常涉及生命活动的多个系统,仅仅从某一方面研究并不能很好地阐明抑郁症的发病机制,但目前尚未阐明其相互关系。与抑郁症相关的各个生物系统之间通过各种神经递质、细胞因子、受体相互作用,而本文中介绍的各种现象和结果可能是这一复杂系统的表现形式。综合各种假说和现象,从中找出关键的交叉点,可能会提供进一步阐明抑郁症的发病机制及抗抑郁药物研发的新思路。

参 考 文 献

- [1] Hoyer D, Martin G. 5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome[J]. *Neuropharmacology*, 1997, 36 (4-5): 419-428.
- [2] Lesch K P, Disselkamp-Tietze J, Schmidtke A. 5-HT_{1A} receptor function in depression: effect of chronic amitriptyline treatment[J]. *J Neural Transm Gen Sect*, 1990, 80 (2): 157-161.
- [3] Paul R Albert. Transcriptional regulation of the 5-HT_{1A} receptor: implications for mental illness[J]. *Philos Trans R Soc Biol Sci*, 2012, 367 (1601): 2402-2415.
- [4] Li Yan, Kasper F Raaby, Connie Sanchez, *et al.* Serotonergic receptor mechanisms underlying antidepressant-like action in the progesterone withdrawal model of hormonally induced depression in rats[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 256 : 520-528.
- [5] Nugent A C, Carlson P J, Bain E E, *et al.* Mood stabilizer treatment increases serotonin type 1A receptor binding in bipolar depression[J]. *J Psychopharmacol*, 2013, 27 (10): 894-902.
- [6] James W Murrough, Shannan Henry, Hu J, *et al.* Reduced ventral striatal/ventral pallidal serotonin 1B receptor binding potential in major depressive disorder[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011, 213 (2-3): 547-553.
- [7] Shelton R C, Sanders-Bush E, Manier D H, *et al.* Elevated 5-HT_{2A} receptors in postmortem prefrontal cortex in major depression is associated with reduced activity of protein kinase A[J]. *Neuroscience*, 2009, 158 (4): 1406-1415.
- [8] Sharon Rosenzweig-Lipson, Annmarie Sabb, Gary Stack, *et al.* Antidepressant-like effects of the novel, selective, 5-HT_{2C} receptor agonist WAY-163909 in rodents[J]. *Psychopharmacology*, 2007, 192 (2): 159-170.
- [9] Li Bing-jin, Zhao Jing, Lv Jia-yin, *et al.* Additive antidepressant-like effects of fasting with imipramine via modulation of 5-HT₂ receptors in the mice[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 48 (3): 199-206.
- [10] Laurent P Lacroix, Lee A Dawson, Jim J Hagan, *et al.* 5-HT₆ receptor antagonist SB-271046 enhances extracellular levels of monoamines in the rat medial prefrontal cortex[J]. *Synapse*, 2004, 51 (2): 158-164.
- [11] Herbert Y Meltzer. Serotonergic mechanisms as targets for existing and novel antipsychotics[M]. *Handb Exp Pharmacol*, 2012, 212 : 87-124.
- [12] Anna Wesołowska, Agnieszka Nikiforuk. Effects of the brain-penetrant and selective 5-HT₆ receptor antagonist SB-399885 in animal models of anxiety and depression[J]. *Neuropharmacology*, 2007, 52 (5): 1274-1283.
- [13] Per Svenningsson, Eleni T Tzavara, Qi Hong-shi, *et al.* Biochemical and behavioral evidence for antidepressant-like effects of 5-HT₆ receptor stimulation [J]. *J Neurosci*, 2007, 27 (15): 4201-4209.
- [14] Atheir I Abbas, Peter B Hedlund, X P Huang, *et al.* Amisulpride is a potent 5-HT₇ antagonist: relevance for antidepressant actions *in vivo*[J]. *Psychopharmacology*, 2009, 205 (1): 119-128.
- [15] Anna Wesołowska, Ewa Tatarczyńska, Agnieszka Nikiforuk, *et al.* Enhancement of the anti-immobility action of antidepressants by a selective 5-HT₇ receptor antagonist in the forced swimming test in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 555 (1): 43-47.
- [16] Lindsay N Cates, Amanda J Roberts, Salvador Huitron-Resendiz, *et al.* Effects of lurasidone in behavioral models of depression. Role of the 5-HT₇ receptor subtype[J]. *Neuropharmacology*, 2013, 70 : 211-217.
- [17] Gavin Lambert, Mats Johansson, Hans Agren, *et al.* Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57 (8): 787.
- [18] Eric Dailly, Frank Chenu, Caroline E Renard, *et al.* Dopamine, depression and antidepressants[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2004, 18 (6): 601-607.
- [19] Song Rui, Zhang Hai-ying, Li Xia, *et al.* Increased vulnerability to cocaine in mice lacking dopamine D3 receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2012, 109 (43): 17675-17680.

- [20] Gian Marco Leggio, Vincenzo Micale, Filippo Drago. Increased sensitivity to antidepressants of D3 dopamine receptor-deficient mice in the forced swim test(FST)[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008, 18(4): 271-277.
- [21] Xing Bo, Liu Peng, Jiang Wen-hui, *et al.* Effects of immobilization stress on emotional behaviors in dopamine D3 receptor knockout mice[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 243(15): 261-266.
- [22] Hirvonen J, Hietala J, Kajander J. Effects of antidepressant drug treatment and psychotherapy on striatal and thalamic dopamine D2/3 receptors in major depressive disorder studied with raclopride PET[J]. *J Psychopharmacol*, 2011, 25(10): 1329-1336.
- [23] Anteneh M Feyissa, Agata Chandran, Craig A Stockmeier, *et al.* Reduced levels of NR2A and NR2B subunits of NMDA receptor and PSD-95 in the prefrontal cortex in major depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33(1): 70-75.
- [24] Luis E B Bettio, Mauricio P Cunha, Josiane Budni, *et al.* Guanosine produces an antidepressant-like effect through the modulation of NMDA receptors, nitric oxide-cGMP and PI3K/mTOR pathways[J]. *Behav Brain Res*, 2012, 234(2): 137-148.
- [25] Li Nan-xin, Lee Bo-young, Liu Rong-Jian, *et al.* mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists[J]. *Science*, 2010, 329(5994): 959-964.
- [26] Rodrigo Machado-Vieira, Giacomo Salvatore, Nancy DiazGranados, *et al.* Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action[J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 123(2): 143-150.
- [27] Anita E Autry, Megumi Adachi, Elena Nosyreva, *et al.* NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses[J]. *Nature*, 2011, 475(7354): 91-95.
- [28] Chourbaji S, Vogt M, Fumagalli F, *et al.* AMPA receptor subunit 1 (GluR-A) knockout mice model the glutamate hypothesis of depression [J]. *FASEB*, 2008, 22(9): 3129-3134.
- [29] Malgorzata Wolak, Agata Siwek, Bernadeta Szewczyk, *et al.* Involvement of NMDA and AMPA receptors in the antidepressant-like activity of antidepressant drugs in the forced swim test[J]. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(991): 991-997.
- [30] Tizabi Y, Bhatti B H, Manaye K F, *et al.* Antidepressant-like effects of low ketamine dose is associated with increased hippocampal AMPA/NMDA receptor density ratio in female Wistar-Kyoto rats[J]. *Neuroscience*, 2012, 213(28): 72-80.
- [31] Alessandro Barbon, Luca Caracciolo, Cesare Orlandi, *et al.* Chronic antidepressant treatments induce a time-dependent up-regulation of AMPA receptor subunit protein levels[J]. *Neurochem Int*, 2011, 59(6): 896-905.
- [32] Belozertseva I V, Kos T, Popik P, *et al.* Antidepressant-like effects of mGluR1 and mGluR5 antagonists in the rat forced swim and the mouse tail suspension tests[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2007, 17(3): 172-179.
- [33] Agnieszka Pałucha-Poniewiera, Andrzej Pilc. Involvement of mGlu5 and NMDA receptors in the antidepressant-like effect of acamprosate in the tail suspension test[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 39(1): 102-106.
- [34] Gene G Kinney, Julie A O'Brien, Wei Lemaire, *et al.* A novel selective positive allosteric modulator of metabotropic glutamate receptor subtype 5 has *in vivo* activity and antipsychotic-like effects in rat behavioral models[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 313(1): 199-206.
- [35] Agnieszka Pałucha-Poniewiera, Piotr Brański, Tomasz Lenda, *et al.* The antidepressant-like action of metabotropic glutamate 7 receptor agonist N,N'-bis(diphenylmethyl)-1,2-ethanediamine (AMN082) is serotonin-dependent [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334(3): 1066-1074.
- [36] Stefania R Bradley, Jason M Uslaner, Rose B Flick, *et al.* The mGluR7 allosteric agonist AMN082 produces antidepressant-like effects by modulating glutamatergic signaling[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 101(1): 35-40.
- [37] Vilma Gabbay, Rachel G Klein, Y Katz, *et al.* The possible role of the kynurenine pathway in adolescent depression with melancholic features[J]. *Child Psychology Psychiatry*, 2010, 51(8): 935-943.
- [38] Pierre Blier, Gabriella Gobbi, N Haddjeri, *et al.* Impact of substance P receptor antagonism on the serotonin and norepinephrine systems: relevance to the antidepressant/anxiolytic response[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2004, 29(3): 208-218.
- [39] Liliane J Dableh, Kiran Yashpal, Joseph Rochford, *et al.* Antidepressant-like effects of neurokinin receptor antagonists in the forced swim test in the rat[J]. *European J*

- Pharmacol, 2005, 507(1):99-105.
- [40] Carmine M Pariante, Stafford L Lightman. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments[J]. Trends Neurosci, 2008, 31(9):464-468.
- [41] Jose M Pérez-Ortiz, Maria S García-Gutiérrez, Francisco Navarrete, *et al.* Gene and protein alterations of FKBP5 and glucocorticoid receptor in the amygdala of suicide victims[J]. Psychoneuroendocrinology, 2013, 38(8): 1251-1258.
- [42] 彭军波, 季丽莉, 金雪花, 等. 糖皮质激素注射建立小鼠行为抑郁症模型[J]. 解剖学研究, 2012, 34(2):86-88.
- [43] Gianluigi Guidotti, Francesca Calabrese, Calabrese Anacker, *et al.* Glucocorticoid receptor and FKBP5 expression is altered following exposure to chronic stress: Modulation by antidepressant treatment[J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(4):616-627.
- [44] Dwivedi Y, Rizavi H S, Roberts R C, *et al.* Reduced activation and expression of ERK1/2 MAP kinase in the post-mortem brain of depressed suicide subjects[J]. J Neurochem, 2001, 77(3):916-928.
- [45] Qi Xiao-li, Lin Wen-juan, Wang Dong-lin, *et al.* A role for the extracellular signal-regulated kinase signal pathway in depressive-like behavior[J]. Behav Brain Res, 2009, 199(2):203-209.
- [46] Gilles Mercier, Anna M Lennon, Benjamin Renouf, *et al.* MAP kinase activation by fluoxetine and its relation to gene expression in cultured rat astrocytes[J]. J Mol Neurosci, 2004, 24(2):207-216.
- [47] Maya First, Irit Gil-Ad, Michal Taler, *et al.* The effects of reboxetine treatment on depression-like behavior, brain neurotrophins, and ERK expression in rats exposed to chronic mild stress[J]. J Mol Neurosci, 2013, 50(1):88-97.
- [48] Eero Castren. Neurotrophic effects of antidepressant drugs[J]. Curr Opin Pharmacology, 2004, 4(1):58-64.
- [49] Felicien Karege, Guido Bondolfi, Nicola Gervasoni, *et al.* Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity[J]. Biological psychiatry, 2005, 57(9):1068-1072.
- [50] 操军, 王俊, 况利, 等. 抑郁症自杀未遂患者血浆脑源性神经营养因子水平及相关分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2013, 39(10):597-601.
- [51] Alessandra Berry, Veronica Bellisario, Sara Capoccia, *et al.* Social deprivation stress is a triggering factor for the emergence of anxiety-and depression-like behaviours and leads to reduced brain BDNF levels in C57BL/6J mice[J]. Psychoneuroendocrinology, 2012, 37(6):762-772.
- [52] Angelucci F, Brene S, Mathe A. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models[J]. Molecular Psychiatry, 2005, 10(4):345-352.
- [53] Laura L Hurley, Luli Akinfiresoye, Evaristus Nwulia, *et al.* Antidepressant-like effects of curcumin in WKY rat model of depression is associated with an increase in hippocampal BDNF[J]. Behav Brain Res, 2013, 239(15):27-30.