

作用于5-羟色胺受体的抗抑郁药物研究进展

陈 昊

(内蒙古自治区呼伦贝尔市精神卫生中心, 内蒙古 呼伦贝尔 022150)

【摘要】本文简单介绍了5-HT受体, 针对作用于5-羟色胺受体的抗抑郁药物研究进展进行了深入的研究分析, 结合本次研究, 从5-HT受体调节剂、选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRI)、多靶点调节剂等方面出发发表了一些自己的建议看法, 希望能够帮助读者对作用于5-羟色胺受体的抗抑郁药物研究进展有一个全面细致的了解。

【关键词】5-羟色胺; 抗抑郁药物; 抑郁症; 研究进展

【中图分类号】R971

【文献标识码】A

【文章编号】ISSN.2095-8242.2017.48.9473.01

抑郁症主要临床表现为认知功能障碍以及情绪低落, 属于常见的心境障碍, 患有严重抑郁症患者可能会有自杀等行为出现。当前社会节奏不断加快, 人们会受到来自方方面面的压力, 很大程度上增加了抑郁症的发病率。抑郁症的发病机制有着较大的复杂性, 与人体免疫系统、内分泌系统以及神经系统等多个系统有着十分密切的联系。之前认可度最高的假说认为, 抑郁症的出现与大脑中枢神经突触间神经递质水平下降或者功能障碍有着非常密切的联系, 因此, 在抑郁症的治疗方面, 主要以调节脑内5-羟色胺(5-HT)以及甲肾上腺素(NE)为主。当前市场上单一作用位点的抗抑郁药物存在有较多的不良反应, 已经无法满足市场上在这方面的需求, 当前抗抑郁药物主要向着多靶点方向进行, 本文就此进行了研究分析。

1 5-HT受体

5-HT存在于中枢神经系统以及外周神经系统, 与人体多项生理活动息息相关, 比如说情绪变化、胃肠道功能、认知功能等。焦虑症、抑郁症等多种疾病都与5-HT信号扰乱有关。5-HT有着十分复杂的受体亚型, 当前已检测出亚型多达13种。5-HT作用在不同受体亚型引起的人体生理效应各不相同, 就5-HT_{1A}受体而言, 如果出现功能减弱或者受体减少现象, 将会直接导致人体抑郁症的发生, 当前在抗抑郁药物的研究方面, 5-HT_{1A}已经成为主要的分子靶标。对5-HT_{1A}进行深入的研究发现, 其受体之间存在有突触前受体以及突触后受体, 分别位于中缝核与海马体, 在突触前受体方面, 一旦突触间隙的5-HT水平上升, 将会直接导致5-HT的分泌受到影响, 导致人体的抑郁症加重, 在突触后受体方面, 与5-HT结合会很大程度上增加5-HT分泌量, 实现对抑郁症的改善。

2 5-HT受体调节剂研究进展

现阶段已经出现了较多的作用在5-HT受体的抗抑郁药物, 结合不同的靶点以及作用机制, 可以将其分为以下几种: 5-HT拮抗和在

2.1 5-HT受体调节剂

在5-HT_{1A}受体激动剂方面, MKC-242(1)比较有代表性, 可以作为突触前后神经5-HT_{1A}受体激动剂。通过在隔离饲养的老鼠模型进行实验研究发现, MKC-242不仅可以起到抗抑郁效果, 同时还可以起到抗焦虑效果。维拉唑酮在5-HT_{1A}受体方面的亲和力较高, 还有着5-HT再摄取抑制等作用, 与一般的抗抑郁药物相比, 维拉唑酮作用机制较为独特, 同时化学结构也存在较大的差异性, 能显著缩短起效时间, 在2011年, 该药正式被应用在重度抑郁症患者的治疗方面。另外, 在抗抑郁药物的研发方面, 还有着

M100907(4)、SB-616234A(3)、SB-243213(5)等药物, 主要作用在5-HT_{1B}受体以及5-HT₂受体, 其中M100907一般作为工具药物, 实现对5-HT_{2A}受体各项生理功能的研究, 属于5-HT_{2A}受体拮抗剂。有部分研究发现, M100907会导致中枢5-HT的合成受到抑制, 表明5-HT的合成受到5-HT_{2A}受体的影响。

2.2 选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRI)

部分研究表明, 以往一些用于抑郁症治疗的三环类抗抑郁药物, 其治疗效果是通过对单胺递质转运体活性的抑制来实现的。因此, 很多新药研发人员将研究的重点集中在单胺递质转运体药物靶点方面的研究, 出现了有氟西汀等抗抑郁药物。之后还有专家研究出NE与5-HT重摄取抑制剂, 这种药物主要是在SSRIs基础上, 缩短了药物起效时间, 抗抑郁活性更高, 比如说度洛西汀。以上这些研究表明, 5-HT转运体的抑制受到三环类抗抑郁药物、SSRI以及SNRI的共同影响, 并以此为基础起到了抗抑郁的效果。

最开始的SSRI为氟西汀, 以苯海拉明结构为基础进行科学设计所得到。之后又基于氟西汀出现了有西酞普兰等新的抗抑郁治疗药物, 西酞普兰不会影响到NE的重摄取, 属于一种强效SSRI, 但是部分临床研究表明, 如果抑郁症患者长期服用西酞普兰, 会很大程度上导致神经末梢终端5-HT受体功能受到影响。

2.3 多靶点调节剂

作用于情绪调控的神经递质信号在进行传递时有着冗余性的特点, 部分抗抑郁药物只作用于1~2种5-HT受体亚型, 其在认知功能的改变方面会受到其他受体调节机制的影响, 通过这种方式, 实现对体内平衡的维持, 降低抗抑郁效果。因此, 研发针对5-HT、NE、DA等功能的多靶点化合物, 实现对大脑神经网络的有效调节, 属于将来抗抑郁药物的一个主要研究方向。

3 结束语

早在上世纪八十年代, 在抑郁症的治疗方面存在有以SSRI为代表的抗抑郁药物, 但是这些药物在实际的应用中起效较为缓慢, 临床响应值低, 存在有较多的不良反应, 导致其应用受到一定的限制。随着在抑郁症相关靶点、配体结构关系研究的不断深入, 尤其是针对5-HT受体不同亚型等方面的研究表明, 未来抗抑郁药物的主要研究方向集中在开发多靶点以及靶向性药物方面。

参考文献

- [1] 宋传福.5-羟色胺1A受体基因多态性与抑郁症及抗抑郁药疗效关联的研究进展[J].临床精神医学杂志,2015,06:421-423.

本文编辑: 赵小龙