

腺苷的抗抑郁作用及其相关研究

王尔茜, 左萍萍

[摘要] 腺苷作为中枢神经系统(CNS)的重要信号分子,它以磷酸化形式(腺苷三磷酸,ATP)与神经递质一起包装在突触囊泡中被释放。扩散于突触间隙的腺苷与其 A₁、A₂、A₃ 三类受体结合,启动 G 蛋白介导的信号通路,产生广泛、灵活而多变的生物效应。近年发现,腺苷具有一定的抗抑郁疗效,但机理尚未阐明。本文就腺苷及其受体在抗抑郁作用等方面的研究进行综述。

[关键词] 腺苷;腺苷受体;抗抑郁;综述

Advance in Anti-depression of Adenosine (review) WANG Er-qian, ZUO Ping-ping. Department of Pharmacology, Institute of Basic Medical Sciences, School of Basic medicine, PUMC & CAMS, Beijing 100005, China

Abstract: Adenosine is an important signaling molecule of the central nervous system (CNS). Adenosine typically released in the phosphorylated form(ATP), together with neurotransmitter, both of which are encapsulated in the synaptic vesicles. Once released into the synaptic space, adenosine molecules will bind to their three categories of receptors, namely A₁ receptor (A₁R), A₂ receptor (A₂R), A₃ receptor (A₃R), and therefore start G protein mediated signaling pathways, resulting in various and extensive biological effects. It has been discovered in recent years that adenosine has a certain level of anti-depression effect, although its mechanisms are yet to be elucidated. This review summarized the researches focusing on anti-depression roles of both adenosine and its receptors.

Key words: adenosine; adenosine receptors; anti-depression; review

[中图分类号] R395 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2010)04-0332-03

[本文著录格式] 王尔茜,左萍萍.腺苷的抗抑郁作用及其相关研究[J].中国康复理论与实践,2010,16(4):332—334.

据世界卫生组织报告,抑郁症在全世界的发病率约 11%, 目前已成为世界第四大疾患,到 2020 年抑郁症可能成为仅次于心脏病的第二大疾病。抑郁症又是严重危及生命安全的疾病,同时给患者家属带来严重的精神痛苦和经济损失。传统抗抑郁药的机理是基于单胺理论,其中三环类药能抑制突触前膜对单胺类的再摄取;而单胺氧化酶抑制剂则能阻止单胺类灭活,增加脑内单胺类递质含量,呈现抗抑郁作用。但存在 3 个主要缺陷:①综合分析显示临床的总有效率仅为 50% 左右,仍有约 1/3 的重症抑郁患者症状不能被这些药物缓解,且复发率高^[1];②药物的特异性不强,如三环类具有抗胆碱作用,因此不可避免地产生恶心、血压升高、心动过速、性功能减退等副作用;③这些药物通过影响基因转录,促进神经营养因子的表达以及边缘系统神经元的塑造和存活起效,因此起效较慢。目前市场对新型抗抑郁药物的需求十分迫切。近年来,关于抑郁症发病机制新的假说和非传统的抗抑郁药不断涌现,为发现新的治疗药物提供线索。2004 年,Kaster 等的实验首次证明,作为神经调质或代谢分解产物——腺苷(adenosine)对小鼠的抑郁症状具有缓解作用^[2]。

1 腺苷及其受体

1.1 腺苷代谢 腺苷普遍存在于包括中枢神经系统(CNS)在内的人体各种组织中,它来源于腺苷单磷酸(AMP)的分解,或 S-腺苷高半胱氨酸(S-adenosylhomocystein)的水解。在细胞外,腺苷三磷酸(ATP)、腺苷二磷酸(ADP)、cAMP 都可以降解为 AMP,然后被 5'-核苷酶分解为磷酸和腺苷。在细胞内,除了 AMP 分解产生腺苷,还有少量来源于 S-腺苷高半胱氨酸的水解。腺苷的去路主要与 3 种酶相关:一是腺苷激酶,它在细胞内外均有分布,其 K_m 值在生理浓度范围内;二是腺苷脱氨酶,主要分布于细胞内,其 K_m 值超过 5 mM;此外,当细胞内 S-高半胱氨酸(S-homocystein)浓度较高时,S-腺苷高半胱氨酸水

解酶可以催化其与腺苷合成 S-腺苷高半胱氨酸;反之则催化分解 S-腺苷高半胱氨酸,重新生成腺苷。细胞膜上的核苷转运体可介导细胞内外的腺苷双向转运,以维持细胞内外腺苷浓度的均衡^[3],见图 1。在神经细胞静息条件下,腺苷的胞外浓度维持在较低水平,随着神经细胞的兴奋和放电,腺苷可在胞外迅速积累起来:一方面,细胞内大量消耗 ATP 并产生 AMP,后者分解产生腺苷,并被双向核苷转运体转运到细胞外;另一方面,在神经元放电时,神经末梢中与递质共存于突触小泡的 ATP 被一同释放,ATP 在胞外转变为腺苷。除神经元外,胶质细胞囊泡中的 ATP 也可以被释放,参与腺苷的合成^[4]。

1.2 腺苷受体及其信号转导 腺苷通过激活其受体而发挥作用。迄今,已用药理学方法区分出三类腺苷受体:A₁R、A₂R 和 A₃R,而 A₂R 又分为 A_{2A}R 和 A_{2B}R 两个亚型,目前认为腺苷是靠经典的 G 蛋白通路发挥其生物学效应的,它们广泛分布于中枢和外周的各种组织中。在 CNS 中,A₁R 分布于大脑皮层、小脑、海马、丘脑等部位,它可以位于突触前膜或突触后膜。A_{2A}R 则主要分布于纹状体 GABA 能神经元的突触后膜及投射到纹状体的神经末梢上。A_{2B}R 数量并不多。而 A₃R 仅在动物小脑和海马有少量分布^[6]。

已知 G 蛋白受体是 7 次跨膜受体,其效应特点缓慢而复杂,通过胞内第二信使的浓度,赋予反应系统敏感性、灵活性和多样化。其中 A₁R 和 A₃R 主要与 G_i 耦联,而 A_{2A}R 和 A_{2B}R 都与 G_s 耦联,因此 A₁R 和 A₃R 的激活可抑制腺苷酸环化酶使细胞内 cAMP 浓度下降,从而 PKA 活性下降,而 A₂R 具有相反的作用^[5]。PKA 下游有众多作用靶点,如 PKA 催化 CREB 磷酸化,磷酸化的 CREB 可启动一系列基因包括脑源性神经营养因子(BDNF)的表达^[5]。除经典的 G 蛋白通路外,关于 A_{2A}R 的众多研究还发现,其较长的 C 端可结合多种蛋白,继而启动腺苷受体下游的非经典途径^[4]。

必须指出的是,腺苷系统在脑内并非孤立存在,它可与多种受体形成二聚体并产生功能上的联系^[7]。广为人知的是纹状体 GABA 能神经元树突表面的腺苷 A₂ 受体-多巴胺 2 型受体(A_{2A}R-D2R)二聚体,A_{2A}R 与 G_s 结合,D2R 与 G_i 结合,两者的作用相互拮抗,如 A_{2A}R 激动剂可以激活 G_s,从而抑制 D2R 产生的 G_i 下游效应。不仅如此,纹状体 A_{2A}R 还可与亲代谢性

基金项目:科技部重大新药创制科技专项项目(2009ZX09303)。

作者单位:中国医学科学院基础医学研究所药理室,北京市 100005。作者简介:王尔茜(1985-),女,北京市人,博士研究生,主要研究方向:神经药理学。通讯作者:左萍萍。

谷氨酸受体-5(mGlu5R)形成二聚体,后者也是 G 蛋白耦联受体,可与 Gq 结合,从而与 A_{2A}R 形成协同作用,其激活可与 A_{2A}R 的激活一道,共同拮抗 D2R 的效应。而在突触前膜上,有 A_{2A}R 和 A1R 形成的受体二聚体,二者在 G 蛋白通路上起拮抗作用;纹状体的类大麻素受体(CB1)也可能与 A_{2A}R 形成二聚体^[4]。在 Bilbao 等的实验中,A_{2A}R 敲除的小鼠很难产生吗啡

戒断症状,这提示阿片类受体的作用依赖于 A_{2A}R,尽管尚不清楚阿片受体是否与 A_{2A}R 形成二聚体^[8],A_{2A}R 与兴奋性 NM-DA 受体也可能存在相互作用^[9]。上述发现表明,腺苷在作用于 A_{2A}R 的同时,也影响到 CNS 内的多巴胺、GABA、谷氨酸、阿片、CB1 等多个系统。

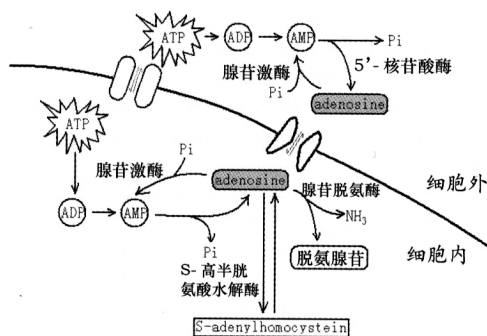


图 1 腺苷在细胞内、外的代谢

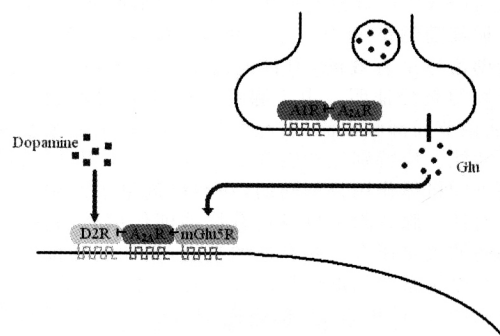


图 2 腺苷受体与其它受体的相互作用

1.3 腺苷受体的生理作用 迄今对腺苷受体生理作用的研究主要集中在 A1R 和 A_{2A}R 上。A1R 是一种抑制性受体,其激活可以减少突触前膜对 Ca²⁺ 的摄取,从而减少递质的释放,还可以使神经元超极化从而减少神经元的放电频率。A_{2A}R 则是兴奋性受体,主要在纹状体 GABA 能神经元发挥其作用。A_{2A}R 存在于投射到此类神经元的皮质神经纤维末梢上,其激活可以与 mGlu5R 一起拮抗 A1R 的抑制作用,从而增加谷氨酸能递质释放;在 GABA 能神经元树突形成的突触后膜上的 A_{2A}R 和 mGlu5R 被激活又可拮抗 D2R,从而增加谷氨酸能递质对突触后膜的兴奋作用,而此兴奋作用将增加抑制性神经递质 GABA 的释放。因此无论腺苷受体的种类如何,其介导的生理过程最终都是抑制性的。关于 A_{2B}R 和 A3R 的研究相对较少,其生理意义尚不明确^[4]。

2 腺苷的抗抑郁作用

2.1 腺苷潜在抗抑郁作用的经典证据 很早以前,人们就将金丝桃属植物作为抗抑郁药物使用。后来通过对其提取物的成分进行分析,发现对腺苷受体、GABA-A/B 受体都有很高亲和力^[10]。2004 年,Kaster 等^[2]进行的实验发现腺苷能明显改善抑郁小鼠的行为表现。实验采用 30~40 g 的雄性及雌性瑞士小鼠,分组进行腺苷和盐水的腹腔注射及脑室内注射。在游泳实验中,腹腔注射腺苷(10 mg/kg)后小鼠的不动时间比对照组缩短 20% 左右;而脑室内注射腺苷(0.1 μg/site)后也可以使小鼠的不动时间比对照组缩短 20% 左右。在悬尾实验中,腹腔内注射腺苷(10 mg/kg)后小鼠的不动时间比对照组缩短 30% 以上。上述实验是证明腺苷抗抑郁作用最早而且最直接的证据。实验还通过使用腺苷受体特异性拮抗剂,证明其抗抑郁作用与 A1R 和 A_{2A}R 关系密切。

2.2 腺苷可能的抗抑郁作用机制 目前关于腺苷的抗抑郁机制尚无统一的认识。Kaster 等进行了一系列研究,先后提出多种假说,认为腺苷的抗抑郁机制可能是多方面的。首先,Kaster 最早在动物身上证实腺苷能改善抑郁症状,并提出其作用是由 A1R 和 A_{2A}R 所介导的。接着,他们又提出腺苷抗抑郁作用是通过抑制 NO-cGMP 通路实现的^[11]。后来,他们的实验又提示,抑制这一通路的下游作用可能是阻断 K⁺ 通道^[12]。此外,他们认为腺苷的抗抑郁作用有赖于阿片系统的激活^[13]。然而,这些从不同角度观察的结果尚不能圆满解释腺苷的抗抑郁作用。我们结合文献对抑郁症发病机制假说的理解,试述腺苷的抗抑郁作用可能与以下几方面相关联:①基于传统抗抑郁药物的单胺理论可以部分解释腺苷的抗抑郁作用。从腺苷的来源

看,传统抗抑郁药物氟西汀和去甲替林都有改变 ATP 代谢从而改变细胞外腺苷浓度的作用^[14];甲状腺激素用于治疗抑郁可能也是基于提高代谢水平、增加三磷酸核苷(NTP)的原理^[15];此外各类能提高细胞内 cAMP 浓度的传统抗抑郁药物都能通过分解、转运来增加胞外的腺苷水平。从腺苷的去路看,早在 1985 年,就有人提出非三环类抗抑郁药曲唑酮是一种腺苷脱氨酶抑制剂^[16],通过抑制该酶活性来提高细胞外的腺苷浓度,可能是曲唑酮抗抑郁机制的一个方面;氟西汀和去甲替林也可以改变核苷酸酶活性,从而改变细胞外腺苷浓度^[17]。②腺苷的生物代谢与能量代谢相关,而能量代谢又与睡眠需要相关,并涉及抑郁症的睡眠障碍问题。腺苷作为影响睡眠的因素早已有关注,当腺苷通过微透析进入猫的脑室时增加了猫的睡眠。当剥夺睡眠 6 h 后,基底前脑区腺苷水平达到基线的 200%,只有当睡眠恢复后含量才会恢复。腺苷对睡眠的影响被认为是众多神经递质与调质参与发动的复合行为^[18]。③A_{2A}R 的激活促进海马结构中脑源性神经营养因子(BDNF)的生成。由于海马与抑郁发生关系密切,甚至抑郁动物的海马存在结构性改变^[19],因此腺苷很可能是通过增加 BDNF 生成来促进海马神经细胞的可塑性及存活,从而改善抑郁症状。④A_{2A}R 的激活可以增加 GABA 的释放。有人提出抑郁症的发生与脑内 GABA 不足有关^[21],腺苷可能是通过激活纹状体 GABA 能神经元树突上的 A_{2A}R,增加脑内的 GABA 水平,从而达到的缓解抑郁症状的效果。⑤腺苷可以经 A1R 和 A_{2A}R 介导升高脑内阿片系统的活性。阿片肽大量存在于与情绪调节密切相关的边缘系统,曾有人报道抑郁症患者内源性阿片类物质活性低下,此外,临床试验提示阿片类化合物如 β-内啡肽和丁丙诺啡均有抗抑郁作用^[13]。因此腺苷还可能通过增加脑内阿片系统活性来缓解改善抑郁患者的情绪。

2.3 腺苷抗抑郁理论的不确定性 尽管 Kaster 等的实验确实获得了腺苷抗抑郁有效的证据,但仍有一些报道认为 A_{2A}R 拮抗剂具有抗抑郁作用^[20]。拮抗 A_{2A}R 取得抗抑郁效果可以从 A_{2A}R 与 D2R 的拮抗关系以及 A_{2A}R 与 mGlu5R 的协同关系得到解释,因为根据单胺理论多巴胺的增加确实可以缓解抑郁,而谷氨酸的过多激活也可以导致抑郁^[21]。无论怎样解释,A_{2A}R 拮抗剂与激动剂都可以抗抑郁的实验结果表面来看是矛盾的,其差异可能与以下因素相关:首先是实验所用的动物模型不同;其次 A_{2A}R 拮抗剂的剂量可能对结果产生影响;此外,腺苷的剂量也会影响其抗抑郁作用。事实上,Kaster 等的游泳和悬尾实验中,腺苷仅在一定剂量范围内(1~10 mg/kg, i. p.)缩

短小鼠的不动时间,当腺苷的剂量达到 50 mg/kg 时,反而会引起小鼠不动时间的延长^[2]。这就引出腺苷受体选择性的问题。以上现象说明,虽然已有证据表明腺苷可能成为潜在的抗抑郁药物,但仍存在某些不确定性。

3 腺苷作为抗抑郁药物的前景

新近有临床报道,给严重抑郁障碍患者静脉或肌肉注射腺苷甲硫氨酸(SAM-e)观察到比安慰剂有明显疗效,甚至相当于三环类抗抑郁药的作用^[22]。尽管初步证据支持 SAM-e 作为抗抑郁的辅助治疗是有效的,但目前尚缺乏对该药安全性、有效性和耐受性的充分证明。由于腺苷对脑功能的可能作用非常之广泛,从调节局部脑血流(引起血管舒张)到影响细胞的代谢和神经元功能。应特别注意腺苷的生理病理作用,即对健康或疾病条件下的机体作用是不同的,在治疗剂量下的副作用还需要进一步论证。腺苷除了自身具有抗抑郁作用外,其受体与各类抗抑郁药的关系还有一些有趣的报道,例如三环抗抑郁药阿米替林对心血管系统的毒性是通过腺苷受体介导的,因为预先使用腺苷受体 A₁R 和 A_{2A}R 的阻断剂可明显逆转阿米替林的心血管毒性^[23];此外,在豚鼠心脏试验中可以观察到,选择性抑制 5-羟色胺摄取的抗抑郁药氟西汀对心脏的负性肌力作用是腺苷 A₁R 介导的^[24]。以上提示腺苷研究中还存在需要进一步解疑的问题。此外,对兼有抑郁的癫痫患者,使用抗抑郁药噻奈普汀更安全,因为实验表明噻奈普汀明显延迟小鼠的致惊潜伏期,其作用正是通过腺苷 A₁R 介导的^[25],这是腺苷受体亚型作为治疗癫痫兼抑郁患者特异性药物靶点的优势证明。

有研究认为,腺苷 A_{2A}R 和 A₁R 在生理条件下对睡眠和觉醒、认知、记忆、学习方面具有重要调节作用,反之,在病理条件下(如帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、中风、癫痫、药物成瘾、疼痛、精神分裂症、抑郁),ARs 操纵着治疗的时间窗。据认为某些依赖于治疗时间窗的事件在早期使用 A_{2A}R 激动剂是有利的,而在后期,若干病理学证明使用 A_{2A}R 拮抗剂是有益的。目前临床正在观察使用选择性 A_{2A}R 和 A₁R 拮抗剂对若干疾病进行干预的效果,时间将验证这些受体在改变神经或精神疾患中的作用,以此给那些被疾病折磨的患者带来新的希望^[26]。

【参考文献】

- [1] Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2009, 374: 609—619.
- [2] Kaster MP, Rosa AO, Rosso MM, et al. Adenosine administration produces an antidepressant-like effect in mice: evidence for the involvement of A₁ and A_{2A} receptors[J]. *Neurosci Lett*, 2004, 355:21—24.
- [3] Latini S, Pedata F. Adenosine in the central nervous system: release mechanisms and extracellular concentrations[J]. *J Neurochem*, 2001, 79:463—484.
- [4] Schiffmann SN, Fisone G, Moresco R, et al. Adenosine A_{2A} receptors and basal ganglia physiology[J]. *Prog Neurobiol*, 2007, 83:277—292.
- [5] Fredholm BB, Chern Y, Franco R, et al. Aspects of the general biology of adenosine A_{2A} signaling[J]. *Prog Neurobiol*, 2007, 83:263—276.
- [6] Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, et al. Nomenclature and classification of adenosine receptors[J]. *Pharmacol Rev*, 2001, 53:527—552.
- [7] Fuxe K, Marcellino D, Rivera A, et al. Receptor-receptor interactions within receptor mosaics. Impact on neuropsychopharmacology[J]. *Brain Res Rev*, 2008, 58: 415—452.
- [8] Bilbao A, Cippitelli A, Martin AB, et al. Absence of quasinormorphine withdrawal syndrome in adenosine A_{2A} receptor knockout mice[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006, 185: 160—168.

- [9] Jackson SN, Wang HY, Yergey A, et al. Phosphate stabilization of intermolecular interactions[J]. *J Proteome Res*, 2006, 5:122—126.
- [10] Butterweck V. Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known? [J]. *CNS Drugs*, 2003, 17:539—562.
- [11] Kaster MP, Rosa AO, Santos AR, et al. Involvement of nitric oxide-cGMP pathway in the antidepressant-like effects of adenosine in the forced swimming test[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2005, 8:601—606.
- [12] Kaster MP, Budni J, Binfare RW, et al. The inhibition of different types of potassium channels underlies the antidepressant-like effect of adenosine in the mouse forced swimming test[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31:690—696.
- [13] Kaster MP, Budni J, Santos AR, et al. Pharmacological evidence for the involvement of the opioid system in the antidepressant-like effect of adenosine in the mouse forced swimming test[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 576:91—98.
- [14] Pedrazza EL, Senger MR, Rico EP, et al. Fluoxetine and nortriptyline affect NTPDase and 5'-nucleotidase activities in rat blood serum[J]. *Life Sci*, 2007, 81:1205—1210.
- [15] Iosifescu DV, Bolo NR, Nierenberg AA, et al. Brain bioenergetics and response to triiodothyronine augmentation in major depressive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63: 1127—1134.
- [16] Sheid B. Trazodone, a nontricyclic antidepressant, is an inhibitor of adenosine deaminase[J]. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 1985, 47:149—152.
- [17] Pedrazza EL, Rico EP, Senger MR, et al. Ecto-nucleotidase pathway is altered by different treatments with fluoxetine and nortriptyline[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 583:18—25.
- [18] Bjorness TE, Greene RW. Adenosine and sleep[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2009, 7:238—245.
- [19] Campbell S, Macqueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2004, 29:417—426.
- [20] El Yacoubi M, Ledent C, Parmentier M, et al. Adenosine A_{2A} receptor antagonists are potential antidepressants: evidence based on pharmacology and A_{2A} receptor knockout mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2001, 134:68—77.
- [21] Kugaya A, Sanacora G. Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders[J]. *CNS Spectr*, 2005, 10: 808—819.
- [22] Papakostas GI. Evidence for S-adenosyl-L-methionine (SAM-e) for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2009, 70(Suppl 5):18—22.
- [23] Kalkan S, Aygoren O, Akgun A, et al. Do adenosine receptors play a role in amitriptyline-induced cardiovascular toxicity in rats? [J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2004, 42: 945—954.
- [24] Pousti A, Deemyad T, Malihi G, et al. Involvement of adenosine in the effect of fluoxetine on isolated guinea-pig atria[J]. *Pharmacol Res*, 2006, 53:44—48.
- [25] Uzbay TI, Kayir H, Ceyhan M. Effects of tianeptine on onset time of pentylenetetrazole-induced seizures in mice: possible role of adenosine A₁ receptors[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32: 412—416.
- [26] Sebastião AM, Ribeiro JA. Adenosine receptors and the central nervous system[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2009, (193): 471—534.

(收稿日期:2010-03-18)