

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.052

精氨酸加压素与抑郁症的研究进展 *

刘惟靖 邬素萍[△] 高 静 周洪海 王晓红

(哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:抑郁症是目前最为常见的情感性精神障碍,以情绪及应激的行为反应失调为主要特征。迄今为止,抑郁症的病因及发病机制不明,但相关的神经生化假说很多。精氨酸加压素(Arginine vasopressin, AVP)作为一种神经肽,因其在抑郁症中改变明显而越来越受关注。加压素系统包括丘脑大细胞性神经元、丘脑视上核和室旁核小细胞性神经元、视交叉上核(Suprachiasmatic nucleus, SCN)及下丘脑外边缘脑区。AVP在大脑区域分布不同,对大脑功能的调节机制也不一样。本文从加压素系统及血浆 AVP 在抑郁症中的研究进展、AVP 受体拮抗剂在抗抑郁治疗方面的研究现状进行综述。

关键词:抑郁症;AVP;加压素系统; AVP 受体拮抗剂

中图分类号:B849;R395;R749.42 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)11-2188-03

Advances in Arginine Vasopressin and Depression*

LIU Wei-qing, WU Su-ping[△], GAO Jing, ZHOU Hong-hai, WANG Xiao-hong

(The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Depression is the most common affective disorder at present, characterized by imbalance of behavioral responses to emotion and stress. The etiology and pathogenesis of depression haven't been known, but there are numerous relevant neurochemical hypotheses. As a neuropeptide, AVP accepts more and more attention because of its significant changes in depression. Vasopressin system includes the large magnocellular neurons of hypothalamus, the small parvocellular neurons in supraoptic nucleus and paraventricular nucleus, the suprachiasmatic nucleus, and the limbic area out of the hypothalamus. While AVP distributing in different brain regions, its regulatory mechanisms on brain functions are distinctive. This paper reviewed the vasopressin system, advanced research between central as well as plasma AVP and depression, the status of AVP receptor antagonist in antidepressant treatment etc.

Key words: Depression; AVP; Vasopressin system; AVP receptor antagonist

Chinese Library Classification(CLC): B849; R395; R749.42 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)11-2188-03

前言

抑郁症是目前最为常见的情感性精神障碍,以情绪及应激的行为反应失调为主要特征,具有高患病率、高自杀率和高致残率等特点。迄今为止,抑郁症的病因及其发病机制不明,但相关的神经生化假说很多,神经肽方面的研究成为当前的热点。精氨酸加压素(Arginine vasopressin, AVP)不仅可以调节外周循环系统,还能调控应激、学习、记忆、生理节律、思维及情感活动等,在抑郁症的发病过程中起着重要的作用^[1-5]。近年来关于加压素系统和血浆 AVP 与抑郁症的关系,以及 AVP 受体拮抗剂抗抑郁治疗作用等方面的研究成果为从另外一个角度来理解抑郁症的神经生化机制提供了依据。

1 概述

大脑中 AVP 主要分布于四个脑区,包括丘脑大细胞性神

经元、丘脑视上核和室旁核的小细胞性神经元、视交叉上核(Suprachiasmatic nucleus, SCN)及下丘脑外边缘脑区。前者合成的 AVP 释放到外周循环系统扮演神经垂体激素的作用,后三者释放的 AVP 投射到大脑皮层区域^[6],作为神经递质或神经调质参与应激、学习、记忆、认知、情绪、社会行为及生理节律功能调节。

AVP 受体分为三个亚型,包括 AVP V1a, AVP V1b(AVP V3)及 AVP V2 受体。其中,V1a 及 V1b 受体广泛分布于中枢神经系统(Central nervous system, CNS)如下丘脑、海马、终纹床核、侧间隔、皮质及杏仁核等脑区^[7]。此外,V1b 受体还可以表达在腺垂体中。

2 加压素系统与抑郁症

有文献报道抑郁症患者存在大脑 AVP 表达异常,并且分布于不同脑区的 AVP 在抑郁症的发病过程中所起的作用也不

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30971045;C090302)

作者简介:刘惟靖(1987-),女,硕士研究生,主要研究方向:抑郁症、孤独症,电话:18249507939, E-mail: weiqingliu0412@126.com

△ 通讯作者:邬素萍, E-mail: wsping01@126.com

(收稿日期:2014-07-28 接受日期:2014-08-21)

一样^[8]。既往的研究支持抑郁症患者应激、生理节律及思维、情绪及社会行为等活动发生了改变,大量研究结果显示 AVP 能够调控这些高级大脑功能。

2.1 视上核及室旁核 AVP 增加—HPA 轴功能亢进

应答应激反应时,导致 HPA 轴异常的基础是促皮质素释放因子(Corticotropin releasing factor, CRF)分泌过多,并且可能与 5-羟色胺能及去甲肾上腺素能系统失调有关。然而,Romero 等人^[1]认为 HPA 轴对应激的应答机制主要取决于应激的类型,如急性生理性应激刺激时主要是通过促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin-releasing hormone, CRH)促进促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)释放而激活 HPA 轴;而当面对慢性心理社会应激时,精氨酸加压素能系统显著激活。此外,抑郁症动物模型显示,AVP 在应对慢性应激时能够激活 HPA 轴^[1],提示刺激 ACTH 释放增加的主要因素由 CRH 变为 AVP。

有研究认为 AVP 主要通过协同 CRH 易化调节 HPA 轴的功能^[19]。AVP 在下丘脑室旁核、视上核的小细胞性神经元内合成后,经由正中隆突释放入垂体门脉系统,通过垂体血液循环转运至垂体前叶,此处与 V1b 受体结合后协同加强 CRH 对 ACTH 的刺激效应,进一步作用于肾上腺,从而促进皮质醇释放增加。AVP 还可以通过补偿慢性应激所导致的 CRF 受体钝化,维持充分的 HPA 轴激活作用^[1]。Stemmelin 等人^[10]发现抑郁症患者室旁核中 AVP 表达神经元数目、AVP 水平以及垂体 AVP 的反应性增加,而抑郁症患者视上核 AVP mRNA 表达也明显增加^[11],反之,被敲除 AVP 基因的 Brattleboro 鼠 HPA 轴对应激的反应能力降低,同时焦虑及抑郁样行为减少,提示下丘脑室旁核及视上核 AVP 改变可能是抑郁症发病的基础。

2.2 视交叉上核 AVP 减少—生理节律紊乱

下丘脑 SCN 作为生物钟调节中枢,主要负责调节应激系统的节律变化。有研究认为抑郁症患者的心境及睡眠质量随季节而波动,这与视交叉上核神经元活动的昼夜节律和季节变化有关,而生物钟基因多态性似乎也与心境障碍及昼夜节律紊乱存在关联性^[12,13],提示 SCN 功能变化可能与抑郁症发病相关。

AVP 是 SCN 中主要的神经肽之一,以日周期节律合成和释放,并通过激活 AVP 受体来调节生物钟活动^[14]。SCN 中 AVP 神经元占据了三分之一^[15],并且彼此之间广泛连接。通过研究发现,抑郁症患者 SCN 中 AVP 免疫反应性神经元数目增加,而 mRNA 总数及 AVP 的合成和释放均减少,从而导致生物钟功能活动受损^[16]。另外,Kishi 还发现先天缺乏 AVP 的 Brattleboro 鼠出现昼夜节律失调^[17]。上述研究结果表明视交叉上核合成的 AVP 可以调节生物钟活动,若减少或功能不足可以导致抑郁症患者生理节律紊乱。

2.3 下丘脑外边缘脑区 AVP 异常—思维、情绪及社会行为失调

下丘脑外边缘脑区包括海马、杏仁核、隔区、终纹床核、侧间隔等等,它们可以调节学习、记忆、情绪、思维及社会行为等,部分还可以参与应激相关行为的调控。

Hallbeck 等人^[18]应用放射性同位素标记的原位杂交技术对

鼠的大脑 AVP 神经元进行追踪,首次在海马、内嗅皮质、梨状皮质等处发现了表达 AVP mRNA 的神经元。这些神经元共同构成皮质—海马回路,从而影响学习和记忆过程。另外,研究还发现除了下丘脑外,位于鼠前脑的终纹床核及内侧杏仁核中的 AVP mRNA 表达神经元最为密集,并且可以广泛投射到侧间隔等脑区。Stemmelin 等人在强迫游泳试验中将 V1b 受体拮抗剂注入小鼠的大脑侧间隔,发现可以明显缩短游泳不动时间^[10],提示产生了一种抗抑郁样效应。Bosch^[16,17]等人将 V1a 受体拮抗剂注入哺乳期小鼠的终纹床核及杏仁核内,结果小鼠的攻击行为及焦虑相关行为减少。此外,臂旁核 AVP 神经元还可以作为 CRH 神经元的靶点参与应激反应。这些研究结果均表明下丘脑外边缘脑区 AVP 可以调节高级思维活动、情绪、社会行为及应激应答等,从而可能与抑郁症的发生发展密切相关。然而,关于这部分脑区的 AVP 研究不多,且较少实验能重复上述结果,目前尚需大量的实验研究去证实。

3 血浆 AVP 与抑郁症

大脑中的加压素系统可能作为抑郁症的发病基础而备受关注,但因涉及医学伦理问题,研究结果多为尸检或动物实验所得,其临床实用性尚有待于考证。有观点认为脑脊液(Cerebrospinal fluid, CSF)中的 AVP 水平是对垂体门脉循环的间接测量,并且不受血浆渗透压的影响,从而可以反映中枢 AVP 的分泌^[11]。然而因同样涉及伦理问题,近年来关于这方面的研究仍较少,且结果也不一致^[11,18]。为了方便、快捷地研究 AVP 对抑郁症的影响,人们更倾向于寻找血浆 AVP 与抑郁症的相关性。

关于血浆 AVP 水平与抑郁症之间的关系目前仍备受争议,多数研究者认为血浆 AVP 水平可以影响垂体前叶的功能以及心境,从而与抑郁症的发病存在关联性。一些研究发现抑郁症患者血浆 AVP 水平较健康对照组明显升高^[19,20],且与疾病的严重程度相关,随着抑郁症状的改善,血浆 AVP 水平趋于正常。De Winter 等人^[19]认为焦虑—迟滞型抑郁症患者血浆 AVP 水平较无焦虑、迟滞的抑郁症患者及正常对照组偏高,且以往曾有自杀未遂史患者的血浆 AVP 浓度更高,这表明血浆 AVP 不但可以影响抑郁症的发病,还可能与焦虑、迟滞、自杀等症状密切相关。这一观点随后得到 Goekoop 等人的验证^[20]。此外,Goekoop 等人还发现家族性抑郁症患者中血浆 AVP 水平明显升高。

然而,在研究血浆 AVP 与抑郁症关系过程中,还有些问题亟待解决。首先,在已知的知识体系中,血浆 AVP 主要来源于室旁核、视上核的大细胞性神经元,起着调节血浆渗透压、循环血量及动脉血压等作用,血浆 AVP 升高是否受其它因素如血浆渗透压等影响? Bruuner 等人^[11]研究发现当抑郁症患者血浆 AVP 升高时,其血浆渗透压及钠离子浓度并没有发生相应的改变,表明抑郁症患者血浆 AVP 水平与血浆渗透压无关。其次,外周血 AVP 水平明显低于中枢,它能否反映中枢 AVP 的合成、释放及其功能? Purba 早在 1996 年就提出抑郁症患者的血浆 AVP 水平可能是大脑中枢的一种反映。随后,de Kloet 等

人^[22]研究发现在应对心理应激时血浆 AVP 水平升高,表明外周 AVP 至少部分反映了来自下丘脑小细胞性神经元或者边缘系统神经元 AVP 的分泌。然而,目前仍缺乏直接证据来证明抑郁症患者血浆与中枢的 AVP 水平之间的关系。第三,由于血脑屏障的存在,血浆 AVP 很难再回到大脑发挥作用,那么血浆 AVP 如何影响抑郁症患者的大脑功能?究竟是抑郁症导致血浆 AVP 水平升高,还是血浆 AVP 升高导致抑郁症发生?关于这些问题目前尚无明确的答案。尽管如此,因血浆中的 AVP 较大脑加压素系统及 CSF 容易测得,若能进一步研究得出其在抑郁症中的特异性,将有助于抑郁症的临床前期诊断。

4 AVP 受体拮抗剂—新一代抗抑郁剂

随着 AVP 与抑郁症的相关性成为探索热点,AVP 受体拮抗剂的研究也逐渐广泛深入。动物模型显示^[23-25],V1a 受体参与焦虑及抑郁样行为的形成,而 V1b 受体被视为抑郁症较高价值的潜在治疗靶点,理论上认为若将二者之一阻断,则可以起到有效的抗抑郁作用。

目前进行研发的 AVP 受体拮抗剂有很多,然而这些化合物几乎都无法透过血脑屏障^[27],因而已经研发成功并应用于临床治疗的 AVP 受体拮抗剂抑郁症药物尚无。SSR149415 作为首个被研究的选择性 V1b 受体拮抗剂,能够抑制慢性应激状态下 AVP 所引发的 ACTH 分泌增加,因而在嗅球切除小鼠服用 7-14 天后,可以逆转嗅球切除所导致的 HPA 轴过度活跃,减少啮齿类动物的抑郁及焦虑样行为,并且停用一周后效应仍存在^[27,28]。由于临床实用性所限,该化合物目前已退出实验研究。SRX246 是一种新型的选择性 V1a 受体拮抗剂^[29],不仅在心境障碍的动物模型中有效,而且是第一个进入人体临床试验的化合物,这表明 AVP 受体拮抗剂的研究跨越了一个新的时代。另一个 V1a 受体拮抗剂 SRX251 如今也已完成 I 期临床研究。目前认为 V1a 受体拮抗剂是最有希望替代抑郁症现行治疗药物而成为新一代抗抑郁剂。

5 结论

最近十年,学者们关于 AVP 与抑郁症的大量研究表明 AVP 与抑郁症关系密切,可能成为诊断抑郁症的重要生物学标志物。随着抑郁症发病率逐年攀升,传统抗抑郁药的效果还有待于改善。AVP 受体拮抗剂作为一种潜在的新型抗抑郁剂,有着比传统抗抑郁药更为精准的靶向治疗作用。未来应更着重于研究 AVP 的特异性作用靶点,揭示 AVP 的病理生理及分子机制,并深入研究 V1a 受体拮抗剂,以期找到一种能使其有效透过血脑屏障并进入 CNS 发挥作用的方法,从而更好地为抑郁症的生物学诊断及有效治疗提供依据。

参考文献(References)

- [1] Aguilera G, Subburaju S, Young S, et al. The parvocellular vasopressinergic system and responsiveness of the hypothalamic pituitary adrenal axis during chronic stress [J]. Prog Brain Res, 2008, 170:29-39
- [2] Neumann ID & Landgraf R. Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors [J]. Trends Neurosci, 2012, 35(11): 649-659
- [3] Yang J, Pan YJ, Yin ZK, et al. Effect of arginine vasopressin on the behavioral activity in the behavior despair depression rat model [J]. Neuropeptides, 2012, 46(3): 141-149
- [4] Zhou JN, Riemersma RF, Unmehopa UA, et al. Alterations in arginine vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus in depression [J]. Arch Gen Psychiatry, 2001, 58(7): 655-662
- [5] Hallbeck M, Hermanson O, Blomqvist A. Distribution of preprovasopressin mRNA in the rat central nervous system [J]. J Comp Neurol, 1999, 411(2): 181-200
- [6] Surget A, Belzung C. Involvement of vasopressin in affective disorders [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 583(2-3): 340-349
- [7] Manning M, Misicka A, Olma A, et al. Oxytocin and Vasopressin Agonists and Antagonists as Research Tools and Potential Therapeutics [J]. J Neuroendocrinol, 2012, 24(4): 609-628
- [8] Bao AM & Swaab DF. Corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in depression focus on the human postmortem hypothalamus. Vitamins and Hormones [J]. Vitam orm, 2010, 82:339-365
- [9] Landgraf R. The brain vasopressin system is a final common pathway in trait anxiety and depression-like behavior [J]. Neuropeptides, 2006, 40(2): 142-143
- [10] Stemmelin J, Lukovic L, Salome N, et al. Evidence that the lateral septum is involved in the antidepressant-like effects of the vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415 [J]. Neuropsychopharmacology, 2005, 30(1): 35-42
- [11] Brunner J, Keck ME, Landgraf R, et al. Vasopressin in CSF and plasma in depressed suicide attempters: preliminary results [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2002, 12(5): 489-494
- [12] Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, et al. Association study of clock gene (CLOCK) and schizophrenia and mood disorders in the Japanese population [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2009, 259(5): 293-297
- [13] Shi J, Wittke-Thompson JK, Badner JA, et al. Clock genes may influence bipolar disorder susceptibility and dysfunctional circadian rhythm [J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2008, 147B9(7): 1047-1055
- [14] Franc J, Kaur G, Glass JD. Roles of light and serotonin in the regulation of gastrin-releasing peptide and arginine vasopressin output in the hamster SCN circadian clock [J]. Eur J Neurosci, 2010, 32(7): 1170-1179
- [15] Reghunandanan V, Reghunandanan R. Neurotransmitters of the suprachiasmatic nuclei [J]. J Circadian Rhythms, 2006, 4(1): 1-20
- [16] Bosch OJ, Pfäfersch J, Beiderbeck DI, et al. Maternal behaviour is associated with vasopressin release in the medial preoptic area and bed nucleus of the stria terminalis in the rat [J]. J Neuroendocrinol, 2010, 22(5): 420-429
- [17] Bosch OJ, Neumann ID. Vasopressin released within the central amygdala promotes maternal aggression [J]. Eur J Neurosci, 2010, 31(5): 883-891

- [19] 陶明,施慎逊,顾牛范.5-羟色胺受体的研究现状[J].中国精神科杂志,1998,31(3):184-186
Tao Ming, Shi Shen-xun, Gu Niu-fan. The current research status of 5-HT receptors [J]. Chinese journal of psychiatry, 1998, 31 (3): 184-186
- [20] Guo JD, Hammack SE, Hazra R, et al. Bi-directional modulation of bed nucleus of stria terminalis neurons by 5-HT: molecular expression and functional properties of excitatory 5-HT receptor subtypes[J]. Neuroscience, 2009, 164: 177-193
- [21] Jaime M, Month, Daniel Monti. Role of dorsal raphe nucleus serotonin 5HT1A receptor in the regulation of REM Sleep [J]. Life Sciences, 2000, 66(21): 1999-2012
- [22] Jaime M, Monti, Héctor Jantos, et al. Activation of serotonin 5-HT1B receptor in the dorsal raphe nucleus affects REM sleep in the rat[J]. Behavioural Brain Research, 2010, 206: 8-16
- [23] Al-Shamma HA, Anderson C, Chuang E, et al. Nelotanserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine2A inverse agonist for the treatment of insomnia [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 332: 281-290
- [24] Xiong Y, Ullman B, Choi JS. Synthesis and in vivo evaluation of phenethylpiperazine amides: selective 5-hydroxytryptamine (2A) receptor antagonists for the treatment of insomnia [J]. J Med Chem, 2010, 53(15): 5696-706
- [25] Kostyalik D, Katai Z, Vas S, et al. Chronic escitalopram treatment caused dissociative adaptation in serotonin (5-HT) 2C receptor antagonist-induced effects in REM sleep, wake and theta wave activity[J]. Exp Brain Res, 2014, 232(3): 935-946
- [26] Zhong YJ, Zhang C, Wang GF. Effects of 5-HT2 agonist/antagonist on sleep apnea in Sprague-Dawley rats [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2010, 33(5): 350-353
- [27] Rothe B, Guldner J, Hohlfeldt E, et al. Effects of 5HT3 receptor antagonism by tropisetron on the sleep EEG and on nocturnal hormone secretion [J]. Neuropsychopharmacology, 1994, 11 (2): 101-106
- [28] Monti JM, Jantos H. The role of serotonin 5-HT7 receptor in regulating sleep and wakefulness [J]. Res Neurosci, 2014, 25 (3): 429-437
- [29] Monti JM, Jantos H, Schechter LE. The effects of systemic and local microinjection into the central nervous system of the selective serotonin 5-HT6 receptor agonist WAY-208466 on sleep and wakefulness in the rat[J]. Behav Brain Res, 2013, 249: 65-74
- [30] Jaime M. Monti The role of dorsal raphe nucleus serotonergic and non-serotonergic neurons, and of their receptors, in regulating waking and rapid eye movement (REM) sleep [J]. Sleep Medicine Reviews, 2010, 14: 319-327
- [31] Patricia Gaspar, Christina Lillesaar .Probing the diversity of serotonin neurons Phil[J]. Trans R Soc B, 2012, 367: 2382-2394

(上接第 2190 页)

- [18] Lipinska S, Ebrowska-Badalla A, Lipinska J. Vasopressin and oxytocin release into CSF after sympathetic stimulation in rat [J]. Endocr Regul, 2008, 42(2-3): 77-78
- [19] De Winter, Remco FP. Anxious-retarded depression: Relation with plasma vasopressin and cortisol: Correction [J]. Neuropsychopharmacology, 2003, 28(3): 610
- [20] Goekoop J, de Winter R, Wolterbeek R, et al. Support for two increased vasopressinergic activities in depression at large and the differential effect of antidepressant treatment [J]. J Psychopharmacol, 2011, 25(10): 1304-1312
- [21] Goekoop JG, de Winter RP, de Rijk R, et al. Depression with above-normal plasma vasopressin: validation by relations with family history of depression and mixed anxiety and retardation[J]. Psychiatry Res, 2006, 141(2): 201-211
- [22] de Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, et al. Elevated plasma arginine vasopressin levels in veterans with posttraumatic stress disorder [J]. J Psychiatr Res, 2008, 42(3): 192-198
- [23] Simon NG, Guillon C, Fabio K, et al. Vasopressin Antagonists as Anxiolytics and Antidepressants: Recent Developments [J]. Recent Patents on CNS Drug Discovery, 2008, 3(2): 77-93
- [24] Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al. Vasopressin v1a and v1b receptors: from molecules to physiological systems [J]. Physiol Rev, 2012, 92(4): 1813-1864
- [25] Egashira N, Mishima K, Iwasaki K. New Topics in Vasopressin Receptors and Approach to Novel Drugs: Role of the Vasopressin Receptor in Psychological and Cognitive Functions [J]. J Pharm Sci, 2009, 109(1): 44-49
- [26] Simon NG, Guillon C, Fabio K, et al. Vasopressin antagonists as anxiolytics and antidepressants: recent developments [J]. Recent Pat CNS Drug Discov, 2008, 3(2): 77-93
- [27] Breuer ME, van Gaalen MM, Wernet W, et al. SSR149415, a non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, has long-lasting antidepressant effects in the olfactory bulbectomy-induced hyperactivity depression model [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2009, 379(1): 101-106
- [28] Chen J, Young S, Subburaju S, et al. Vasopressin does not mediate hypersensitivity of the hypothalamic pituitary adrenal axis during chronic stress [J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1148: 349-359 (doi: 10.1196/annals.1410.037)
- [29] Fabio KM, Guillon CD, Lu SF, et al. Pharmacokinetics and metabolism of SRX246: A potent and selective vasopressin 1a antagonist[J]. J Pharm Sci, 2013, 102(6): 2033-2043