

作用于 5-羟色胺受体的抗抑郁药物研究进展

莫贤炜, 张 雷, 关 溯, 颜金武, 李 晶*

(华南理工大学生物科学与工程学院, 广州 510006)

摘 要 抑郁症的病因与发病机制复杂, 调控 5-羟色胺信号传导过程是目前大多数上市抗抑郁药物的作用机制之一。近年来的研究表明, 除 5-羟色胺转运体外, 其他多种 5-羟色胺受体亚型对抑郁症的治疗也发挥着重要作用, 已成为当前抗抑郁药物开发的热点之一。本文对 5-羟色胺受体的研究现状, 近年来文献中报道的作用于 5-羟色胺受体的新结构及部分构效关系研究进行综述, 为抗抑郁新药的研发提供借鉴。

关键词 抑郁症; 5-羟色胺; 5-羟色胺受体; 构效关系; 研究进展

中图分类号 R971 **文献标志码** A **文章编号** 1000–5048(2016)06–0639–09

doi:10.11665/j.issn.1000–5048.20160602

引用本文 莫贤炜, 张雷, 关溯, 等. 作用于 5-羟色胺受体的抗抑郁药物研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(6): 639–647.

Cite this article as: MO Xianwei, ZHANG Lei, GUAN Su, et al. Advances in antidepressants based on the regulation of serotonin receptors[J]. *J China Pharm Univ*, 2016, 47(6): 639–647.

Advances in antidepressants based on the regulation of serotonin receptors

MO Xianwei, ZHANG Lei, GUAN Su, YAN Jinwu, LI Jing*

School of Bioscience and Bioengineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China

Abstract The etiology and pathogenesis of depression is complex, the regulation of serotonin signaling pathway is one of the most important mechanisms for commercially available antidepressants. In addition to serotonin transporter, recent studies have shown many other serotonin receptor subtypes also play an important role in the treatment of depression, which has become one of the hot topics of antidepressants. Therefore, the progress of serotonin receptors and new structure with the activity of regulating serotonin receptors as well as part of the structure-activity relationships are reviewed in this paper in order to provide reference for the further research and development of antidepressants.

Key words depression; serotonin; serotonin receptor; structure-activity relationship; advances

This study is supported by the Science and Technology Project of Guangdong Province (No. 2015A020211005) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2015ZM176)

抑郁症是一种常见的心境障碍, 以显著而持久的情绪低落和认知功能障碍为主要临床特征, 严重者可出现自杀的念头与行为。随着现代生活节奏的不断加快, 抑郁症的发病率正急剧上升, 据世界卫生组织统计, 到 2020 年抑郁症在“全球疾病负担”排名将会上升至第 2 位^[1]。

抑郁症的发病机制非常复杂, 涉及神经、内分泌、免疫等多方面的病变。传统的单胺递质假说是

目前较为公认的假说, 该假说认为抑郁症的发生与大脑中枢神经突触间的神经递质如去甲肾上腺素 (NE)、5-羟色胺 (5-HT) 和多巴胺 (DA) 等水平下降及相应的受体数量减少或功能低下密切相关。因此, 通过调节脑内 NE、5-HT 的含量可以达到治疗效果。至 20 世纪 50 年代的异烟肼问世以来, 抗抑郁药物的发展已经历了三环类及四环类药物, 并随着作用于 5-HT 受体的一系列新药的发现, 揭开

了抗抑郁药物研究的新篇章。单一作用位点的抗抑郁药因不良反应多已经不能满足市场需求,多靶点作用逐渐成为新药研发的主要方向。本文拟对 5-HT 受体的研究现状及作用于 5-HT 受体的抗抑郁药物的研究进展进行综述。

1 5-HT 受体

5-HT 在中枢和外周神经系统广泛参与多种生理过程,包括胃肠道和血小板功能、引起食欲、认知功能以及情绪变化等。研究表明,5-HT 信号扰乱涉及多种疾病如肠易激综合征、焦虑症、强迫症和抑郁症等^[2]。5-HT 受体亚型复杂,到目前为止,已在人类检出 7 个 5-HT 受体亚家族,13 种亚型,且均已被克隆。5-HT 作用于不同受体亚型后产生的生理效应不尽相同,普遍认为 5-HT_{1A}受体减少和功能降低是导致抑郁症发生的重要原因,已成为抗抑郁药物研究的重要分子靶标。但深入研究发现 5-HT_{1A}受体存在突触前受体(自身受体)和突触后受体:突触前受体位于中缝核,当突触间隙 5-HT 升高,会负反馈抑制 5-HT 的分泌,加重抑郁症状;而突触后受体位于海马体,5-HT 与其结合会激活 5-HT 的分泌,极大

地改善抑郁症状。此外 5-HT_{1B}和 5-HT₄受体的激活以及 5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₃和 5-HT₇受体的拮抗均可产生抗抑郁的效果^[3-4]。近期研究发现,除腺苷酸环化酶信号通路外,5-HT₆受体还与 Fyn-酪氨酸激酶和钾通道、ERK1/2 信号通路、mTOR 信号通路相关,参与调节其他神经递质如 NE、乙酰胆碱、谷氨酸等介导的认知、情绪调控过程,被认为对于降低中枢神经系统药物不良反应有一定的研究价值^[5]。

5-HT 转运体(5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT, 又称 serotonin transporter, SERT)也可被认为是广义的 5-HT 受体,该受体属于溶解性载体 6(solute carrier 6, SLC6)基因家族,也称为神经递质/钠协转运体家族。近期, SERT 与 S-西酞普兰及帕罗西汀相互作用的晶体结构分别被解析,有利于进一步揭示抗抑郁药的作用机制(图 1)。该研究发现 SERT 不仅具有底物结合位点,还存在一个变构位点。当该位点被占据, SERT 活性发生改变,激活或抑制。S-西酞普兰除了能结合 SERT 活性中心,还能松散地结合在变构位点,使该蛋白保持“向外打开”的状态,这也解释 S-西酞普兰良好的临床治疗效果^[6]。

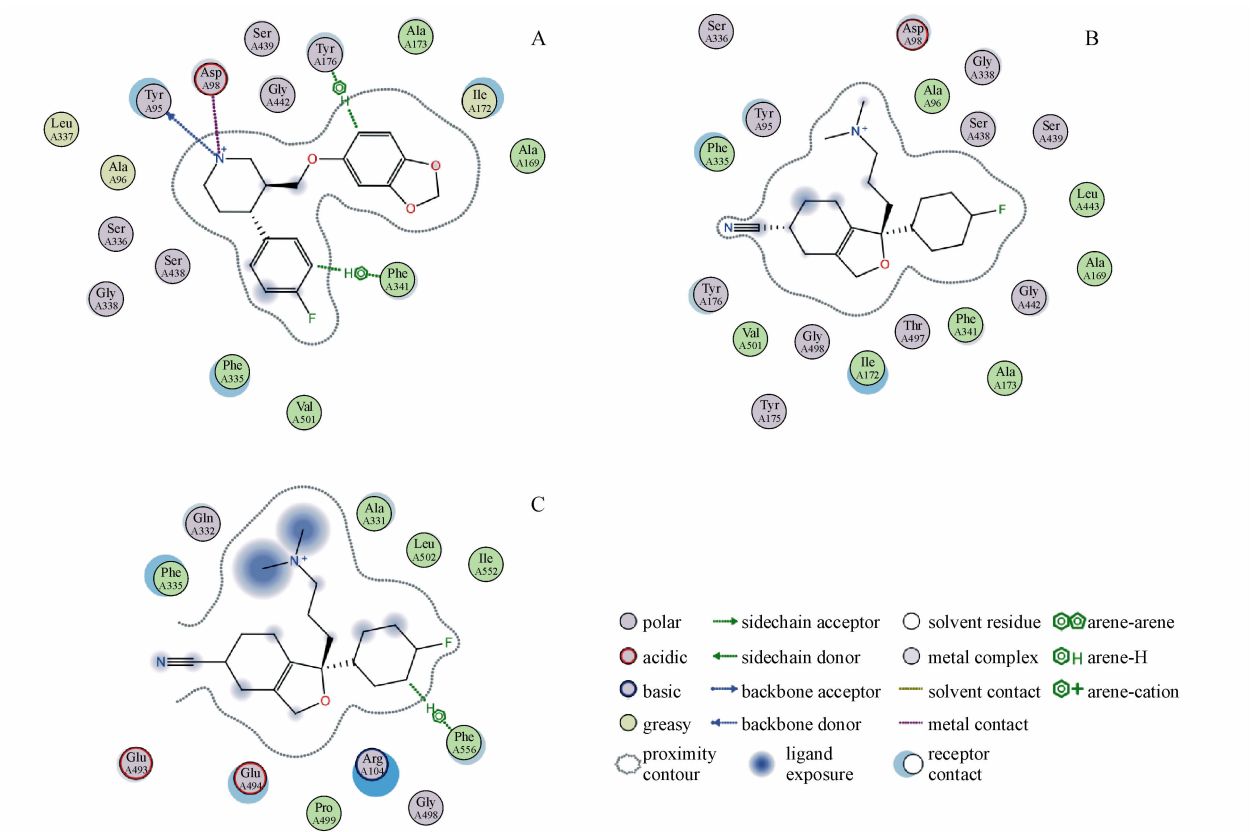


图 1 帕罗西汀与 SERT 中心位点(A)及西酞普兰与 SERT 中心位点(B),变构位点(C)的结合模式^[6]

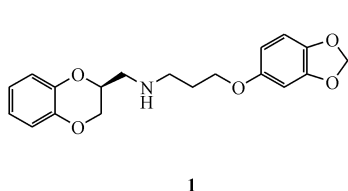
2 5-HT 受体调节剂的研究进展

目前,已报道了多种作用于 5-HT 受体的抗抑郁药物及化合物,根据作用靶点及作用机制的不同,可分为 5-HT 受体调节剂、选择性 5-HT 再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)、多靶点调节剂如 5-HT/NE 再摄取抑制剂(serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, SNRI)、5-HT/NE/DA 三重再摄取抑制剂、5-HT 受体激动/拮抗和再摄取抑制剂等。

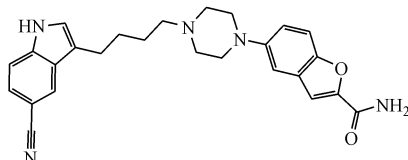
2.1 5-HT 受体调节剂

MKC-242(**1**)为代表性的 5-HT_{1A}受体激动剂,其既是突触前神经元 5-HT_{1A}受体的激动剂,又是突触后 5-HT_{1A}神经元部分激动剂。隔离饲养的小鼠和大鼠模型研究表明 MKC-242 具有抗抑郁和抗焦虑双重作用^[7]。维拉唑酮(vilazodone,**2**)对 5-HT_{1A}受体

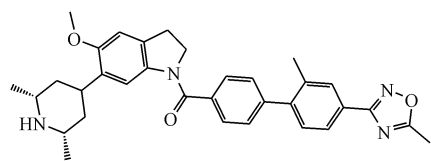
有很高的亲和力($EC_{50} = 2.1 \text{ nmol/L}$),同时兼有 5-HT 再摄取抑制作用($IC_{50} = 1.6 \text{ nmol/L}$),它作用机制新颖并且化学结构不同于一般的抗抑郁药,起效时间较经典抗抑郁药物缩短约 1 周,2011 年被批准用于重度抑郁症的治疗^[8]。作用于 5-HT_{1B}和 5-HT₂受体的化合物 SB-616234A(**3**)、M100907(**4**)和 SB-243213(**5**)等也处于抗抑郁症的药物研发中,其中 M100907 是 5-HT_{2A}受体拮抗剂,常作为工具药研究 5-HT_{2A}受体的生理功能。有研究表明 M100907 能减少中枢 5-HT 的合成,证明神经末端 5-HT_{2A}受体参与 5-HT 合成的调节,且是通过 5-HT_{2A}受体的拮抗来实现的^[9]。基于 5-HT 受体存在二聚或者低聚现象,Shashack 等^[10]合成了 M100907 二聚体(**6**),中间以聚醚连接。经活性评价,连接臂的原子以 12 ~ 18 个为最佳, IC_{50} 在 28 ~ 34 nmol/L 之间。



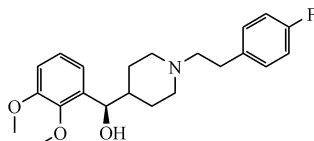
1



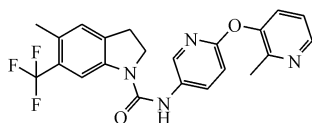
2



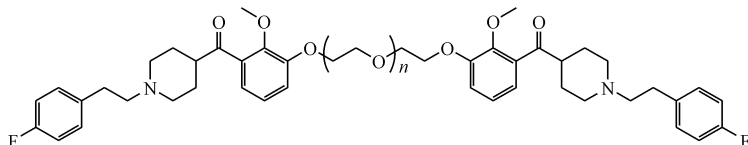
3



4



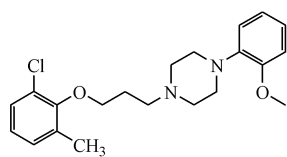
5



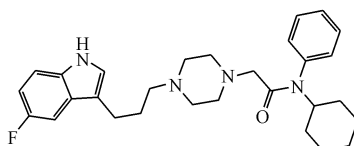
6

Kubacka 等^[11]合成一系列 2-甲氧基苯基哌嗪衍生物,1-[3-(2-氯-6-甲基苯氧基)丙基]-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪(**7**)显示出良好的抗抑郁与抗焦虑的活性。它是 5-HT_{1A}受体的部分激动剂($K_i = 0.5 \text{ nmol/L}$),这是其发挥抗抑郁作用的关键,此外,化合物 **7** 还是 5-HT_{2A}受体拮抗剂($K_i = 138.5 \text{ nmol/L}$),并对 5-HT₇受体有高亲和力($K_i = 34 \text{ nmol/L}$)。Xu 等^[12]基于 5-HT_{1A}受体的分子结

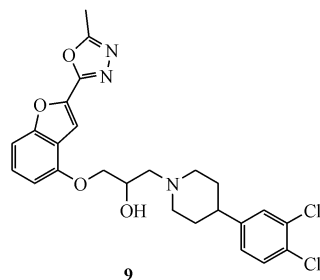
构,经动态虚拟筛选发现新型 5-HT_{1A}受体激动剂 FW01(**8**),其对 5-HT_{1A}受体具有较强的激动作用($K_i = 51.9 \text{ nmol/L}$, $EC_{50} = 7 \text{ nmol/L}$)。同时,其建立的 5-HT_{1A}受体模型和动态药效团模型也可用于将来设计和发现新型 5-HT_{1A}受体激动剂。Pellegrini 等^[13]发现苯氧丙胺类化合物 **9** 对 5-HT_{1A}受体具有选择性拮抗作用以及 5-HT 再摄取抑制作用,能够减轻抑郁症状。



7



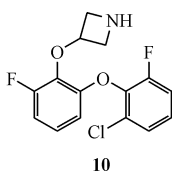
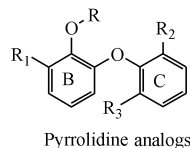
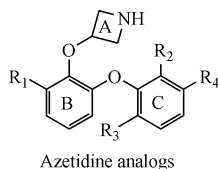
8



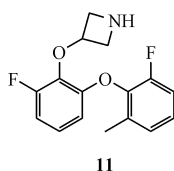
9

Petterson 等^[14]设计并合成了氮杂环丁烷以及吡咯烷系列化合物,均具有 5-HT_{1A}受体部分激动效应及 NE 重摄取抑制作用,可为注意力缺陷、抑郁症和焦虑症提供新的治疗方案。对系列氮杂环丁烷化合物进行构效关系分析,发现在 B、C 环上引入 F 可以提高其对 5-HT_{1A}受体的亲和力,如化合物 **10** 和 **11**,对 5-HT_{1A}受体 K_i 分别为 1 和 3 nmol/L,并对 NE 再摄取转运体有一定的亲和力, K_i 分别为 138 和 116 nmol/L。化合物 **13**(S 构型)为吡咯烷系列中活性最好的化合物,其对 5-

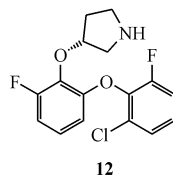
HT_{1A}受体和 NE 再摄取转运体 K_i 分别为 1 和 110 nmol/L,大约是 R 型异构体 **12** 的 10 倍 [K_i (5-HT_{1A}) = 13 nmol/L, K_i (NE) = 1 010 nmol/L],消旋体的 2 ~ 3 倍 [K_i (5-HT_{1A}) = 3 nmol/L, K_i (NE) = 226 nmol/L]。在 5-HT_{1A} GTPγS 功能性试验与 10 mg/kg 的皮下给药的体内结合实验中,化合物 **10**, **11** 和 **13** 对 5-HT_{1A}受体的内在活性都很高,激动效应分别达到 88%、84% 和 79%。在犬药代动力学研究中显示出良好的口服药物暴露量,具有一定的临床开发前景。



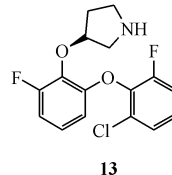
10



11



12



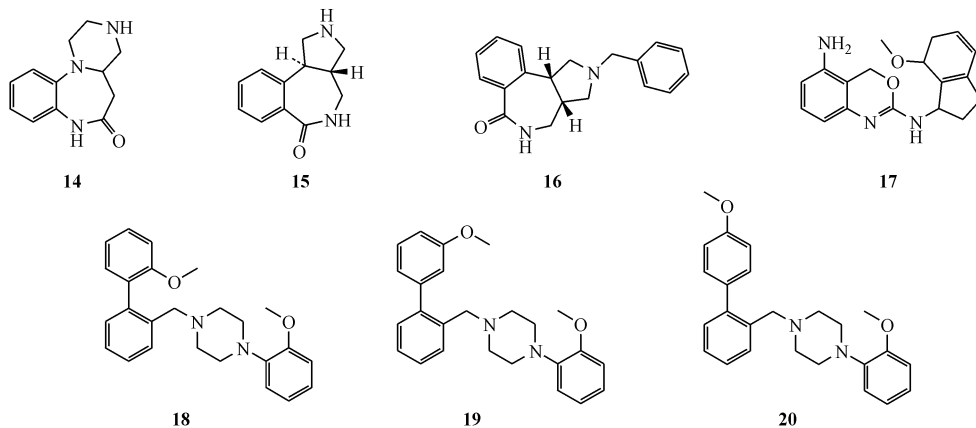
13

Wang 等^[15]报道一系列吡啶并苯并二氮杂□化合物及其生物电子等排体对 5-HT_{2B}、5-HT_{2C} 和 5-HT₆ 受体具有调节作用。其中,化合物 **14** 在放射性配体结合实验中显示对 5-HT_{2C} 受体的 K_i 为 0.086 μmol/L。Akritopoulou-Zanze 等^[16]发现苯并一氮杂□并脱氢吡咯类化合物对 5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₆ 受体有激动作用。其中,化合物 **15** 和 **16** 对 5-HT_{2C} 受体的 K_i 分别为 0.022 和 0.000 575 μmol/L。Kolczewskii 等^[17]发现与合成一系列 5-取代的 1,3-苯并□类 5-HT_{5A}受体拮抗剂,如化合物 **17** 对重组人 5-HT_{5A} 受体的 K_i 为 0.057 μmol/L。Kim 等^[18]以联苯-2-甲基哌嗪为骨架寻找 5-HT₇ 受体的配体,发现与 5-HT₇ 受体呈高亲和力的化合物 **18** (2-OCH₃)、**19** (3-OCH₃) 以及 **20** (4-OCH₃), K_i 分别为 43.0、77 和 46.0 nmol/L。构效关系与分子对接

研究表明 5-HT₇ 受体有两个显著的疏水性结合位点,一个与芳基哌嗪的 2-OCH₃ 结合,另一个与联二苯甲氧基结合。

2.2 选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRI)

临床研究发现,经典的三环类抗抑郁药(如丙咪嗪)的治疗效果主要归功于对单胺递质转运体的抑制活性,新药研究人员把研究重点转移到了单胺递质转运体这一潜在药物靶点,开发出了 SSRI (如氟西汀和西酞普兰)。后来出现了 NE 与 5-HT 重摄取抑制剂,它被认为是在 SSRI 的基础上进一步提高抗抑郁活性以及缩短起效时间,如文拉法辛和度洛西汀。因此,可以认为对 5-HT 转运体的抑制是三环类、SSRI 和 SNRI 的共同作用特征,是发挥抗抑郁作用的基础^[19]。



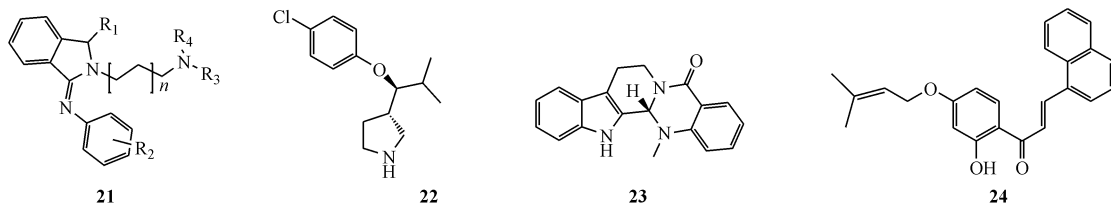
氟西汀是第 1 个 SSRI,它是在苯海拉明的结构基础上通过合理药物设计获得的。以氟西汀为基础又开发出了西酞普兰,西酞普兰是强效的 SSRI,且对 NE 重摄取无显著效果,但也有研究表明长期使用西酞普兰会降低神经末梢终端 5-HT 受体的功能^[20]。已上市的 SSRI 药物还包括帕罗西汀、氟伏沙明、舍曲林等。氟伏沙明是一个强效且高选择性的 SSRI,几乎不参与其他单胺重摄取机制,耐受性好,但有低的自杀风险、性功能障碍和戒断症状;舍曲林因兼具抗抑郁和抗焦虑的作用^[21],临床上广泛使用。因药效显著、安全指数高且易被患者接受,SSRI 在近几十年内成为治疗抑郁症的一线药物。

2.3 多靶点调节剂

由于参与情绪调控的神经递质信号传输系统的冗余性,只作用于 1~2 种 5-HT 受体亚型的化合物对认知功能的影响可能被其他受体的调节机制所抵消,从而维持体内平衡,使其抗抑郁作用有限且多变。因此,开发调节 5-HT 及 NE 与 DA 功能的多靶点化合物,达到综合调节大脑海

经网络的效应,可能成为未来抗抑郁药物的发展趋势^[22-23]。

2.3.1 5-HT/NE 再摄取抑制剂 Yang 等^[24]发现以异吲哚啉为母核(**21**),当 R_1 是羰基氧原子或羟基, R_2 是 H 等, R_3 和 R_4 是 C_{1-4} 烷烃, $n=2$ 或 3 时,显示对 5-HT 和 NE 的双重再摄取抑制作用,并在小鼠悬尾及强迫游泳实验中表现出一定的抗抑郁作用。Saito 等^[25]成功制备了(3*S*)-3-[(1*S*)-1-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙基]吡咯烷(**22**),经检测其对 5-HT 及 NE 再摄取抑制的 pIC_{50} 均大于 8.0,有潜在的应用价值。Wang 等^[26]通过慢性不可预见性抑郁模型、利血平致抑郁模型等试验证明吴茱萸碱(**23**)具有抗抑郁作用,其作用机制是升高海马区脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达以及增加海马区 5-HT 和 NE 含量。Guan 等^[27]用小鼠强迫游泳实验以及悬尾实验评价查尔酮类化合物的抗抑郁活性,其中化合物 Chalcone-1203(**24**)在口服给药后表现出显著的抗抑郁效果,起效机制与增加中枢神经系统的 5-HT 与 NE 有关。

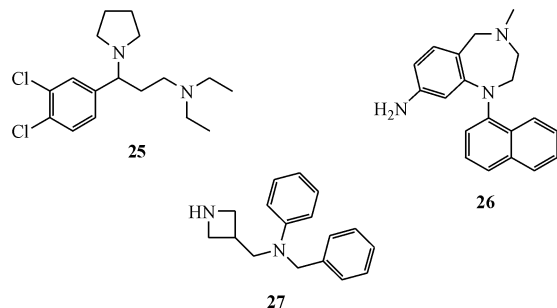


2.3.2 5-HT/NE/DA 三重再摄取抑制剂 有研究认为多巴胺重摄取抑制能够减轻单独使用 SSRI 带来的快感缺失和性功能障碍^[28],因此,如果能够选取一个合适的比例来同时抑制 5-HT/NE/DA 这 3 种神经递质转运体则能在增强抗抑郁效果的同时

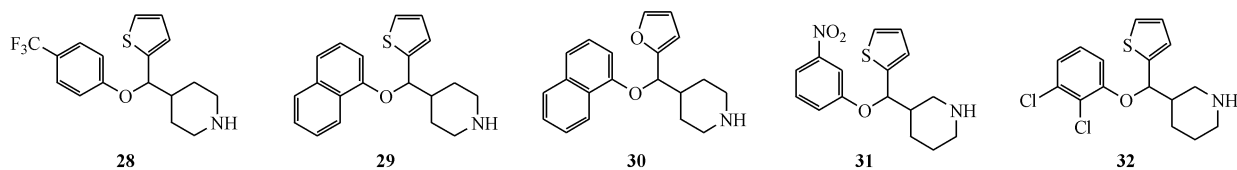
更好地减轻 SSRI 的不良反应。

Li 等^[29]发现了一系列具有抗抑郁活性的芳烷二胺类衍生物,10 $\mu\text{mol/L}$ 的化合物 **25** 对 5-HT、NE 及 DA 的重摄取抑制率分别为 98.2%、101.2% 和 100.9%。Kurimura 等^[30]发现苯并二氮杂 \square 化

合物 **26** 对 5-HT、NE 及 DA 转运体的 IC_{50} 分别为 0.7、1.4 和 18.3 nmol/L。Han 等^[31] 合成 3-氨基氮杂环丁烷系列化合物, 其中化合物 **27** 对 5-HT、NE 和 DA 表现出良好的抑制活性。



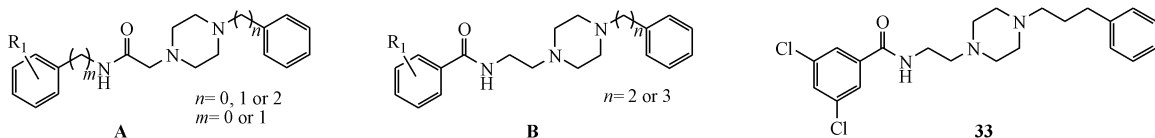
Guo 等^[32] 合成了一系列[(芳氧基)(杂芳基)]



Han 等^[33] 根据分子碎片分析法, 从 4 种有抗抑郁活性的含哌嗪结构的化合物出发, 合成了 A、B 两个系列的 1,4-取代的哌嗪衍生物。在神经递质摄取试验中, B 系列显示出对 5-HT、NE 和 DA 重摄取更高的抑制活性, 其中 10 $\mu\text{mol/L}$ 的化合物 **33**

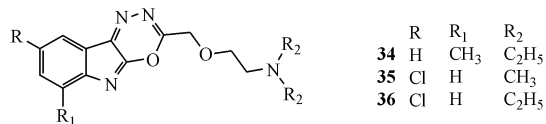
甲基哌啶衍生物, 10 $\mu\text{mol/L}$ 的化合物 **28** 和 **29** 对 5-HT、NE 和 DA 3 种单胺递质再摄取具有较强的抑制活性, 其中化合物 **28** 对 5-HT、NE 和 DA 的抑制率分别为 96.9%、99.5% 和 83.4%, **29** 对 5-HT、NE 和 DA 的抑制率分别为 116%、85.3% 和 119.8%。它们对 5-HT 再摄取抑制的活性与度洛西汀相当(100%), 但对 NE 和 DA 的重摄取抑制作用明显强于度洛西汀(60.3% 和 30.1%)。在小鼠悬挂实验和强迫游泳实验中, 30 mg/kg 的化合物 **29**、**30**、**31**、**32** 抗抑郁效果与 40 mg/kg 的度洛西汀相当, 说明该系列化合物具有较强的抗抑郁活性, 且可能较度洛西汀等具有更广的适应证及更少的不良反应。

对 5-HT、NE 和 DA 重摄取的抑制率可达 91%, 91% 和 88%。构效关系分析认为哌嗪中心与终端取代苯环的间隔长度对 B 系列化合物活性有重要影响, $n=3$ 时为佳。



Venkatesham 等^[34] 合成了二烷基-[2-(1-氧-3,4,9-三氮杂茚-2-甲氧基乙基)胺类化合物 **34**、**35**、**36**。小鼠强迫游泳实验以及悬尾实验证明, 该类化合物相对于空白组显著减少不动时间, 表明其具有潜在的抗抑郁活性。在长期不可预知压力模型中, 长期服用上述化合物能提高大脑皮质及海马体中 5-HT、NE 等水平。如在大脑皮质区, 氟西汀、化合物 **34**、**35** 和 **36** 对 5-HT 增加量分别为 46.01%、43.37%、42.95% 和 32.05%; 对 NE 的增加量分别为 32.68%、22.07%、14.44% 和 0.79%; 对 DA 的增加量分别为 23.49%、24.79%、21.95% 和 9.43%。在海马体, 氟西汀、化合物 **34**、**35** 对 5-HT 增加量分别为 35.65%、56.07% 和 40.12%; 对 NE 的增加量分别为 33.94%、34.81% 和 16.57%; 对 DA

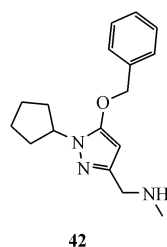
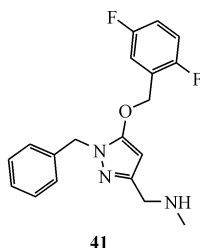
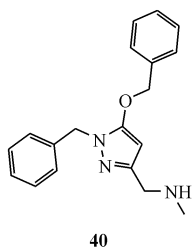
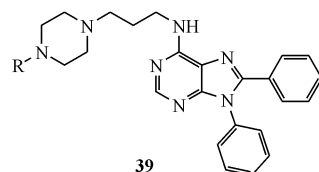
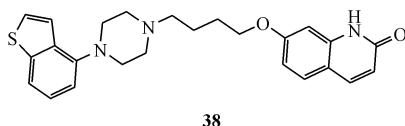
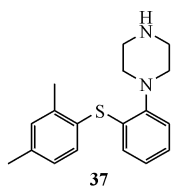
的增加量分别为 97.02%、117.94% 和 93.42%。化合物 **36** 对 5-HT 的增加量为 31.55%, 对 NE、DA 的增加不显著。



2.3.3 5-HT 受体激动/拮抗和再摄取抑制剂 沃替西汀(**37**)是由丹麦灵北制药和日本武田制药联合研发的一种新型的抗抑郁药, 于 2013 年被美国 FDA 批准上市用于重度抑郁症的治疗。它不仅是 SERT($K_i = 1.6$ nmol/L), 还是 5-HT₃、5-HT₇、5-HT_{1D} 受体拮抗剂 [K_i (5-HT₃) = 3.7 nmol/L, K_i (5-HT₇) = 19 nmol/L, K_i (5-HT_{1D}) = 54 nmol/L], 5-

HT_{1B}受体部分激动剂($K_i = 33$ nmol/L)和 5-HT_{1A}受体激动剂($K_i = 15$ nmol/L),但对 NE 转运体和 DA 转运体几乎没有亲和力^[35]。与 SSRI 相比,沃替西汀的不良反应进一步降低。在双盲实验中,唯一比安慰剂显著的不良反应是恶心,并有效防止抑郁复发。此外,沃替西汀不影响驾驶或产生任何相关的精神活动损伤,相反它还具有增强认知的作用,在老年人群中的耐受性好^[36]。依匹哌唑(**38**)是大冢制药公司研制的一种用于重度抑郁症与精神分裂症患者辅助治疗的新药,于 2015 年 7 月 10 日被 FDA 批准上市。其对 5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、多巴胺 D₂ 受体、去甲肾上腺素 α_{1B} 和 α_{2C} 有高的亲和力($K_i < 1$ nmol/L),对 5-HT_{2B}、5-HT₇、多巴胺 D₃ 受体以及去甲肾上腺素 α_{1A} 和 α_{1D} 受体也有亲和力($K_i < 5$ nmol/L),对组胺 H₁ 受体只有中等亲和力($K_i = 19$ nmol/L)以及对胆碱 M₁ 受体的亲和力极低

($K_i > 1\ 000$ nmol/L)。总体上表现为对 5-HT_{1A}、D₂ 和 D₃ 受体的部分激动作用以及对 5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT₇、 α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} 和 α_{2C} 受体的拮抗作用。大鼠强迫游泳实验以及 Vogel 冲突实验表明,依匹哌唑可以增强氟西汀的抗抑郁效果以及减轻焦虑^[37]。另外, Lee 等^[38]报道噻吩取代的芳基哌嗪化合物 **39** 体外评价中对 5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 受体及 SERT 有亲和力,小鼠的强迫游泳实验表明其具有一定的抗抑郁活性。Sasaki 等^[39]发现 3-取代吡唑甲胺系列化合物 **40** 和 **41** 在 [³H]-西酞普兰竞争性饱和实验中对 SERT 的抑制常数 K_i 分别为 4.9 和 0.34 nmol/L,在 [³H]-美舒麦角竞争性饱和实验中对 5-HT_{2C} 受体的抑制常数 K_i 分别为 26 和 2.9 nmol/L,逆转 5-HT_{2C} 激动效应分别为 -86% 和 -115%。之后他们又公开了吡唑衍生物 **42** 显示出良好的 5-HT 重摄取抑制活性与逆转 5-HT_{2C} 的激动效应。



3 结语与展望

自 20 世纪 80 年代以来,许多以 SSRI 为代表的抗抑郁药物进入市场,但它们的缺点也日益突出:①起效缓慢,完全发挥抗抑郁的功效往往需要 3~6 周的治疗或者更长;②临床响应值不高,现有抗抑郁药物对约 30% 的患者没有治疗效果^[40];③不良反应较多。如恶心、呕吐、口干、腹泻、睡眠障碍及性功能障碍等。

2013 年以来,先后有多篇研究探讨抗抑郁药物起效缓慢的原因。Ring 等^[41]发现卡普托胺(5-HT_{2C} 受体拮抗剂, σ_1 和多巴胺 D₃ 受体激动剂)可调节 BDNF 的表达,且与增强突触蛋白的表达有关,暗示长期诱导致下丘脑突触结构可塑性的机

制。Guilloux 等^[42]发现 21 d 的沃替西汀治疗能刺激小鼠海马齿状回区域的亚粒状的不成熟颗粒细胞,使其成熟。14 d 高剂量的沃替西汀治疗能增加树突长度和树突分支点的数量,表明沃替西汀能促进神经元的成熟。Rantamäki 等^[43]发现抗抑郁药氯胺酮的快速起效与其调节神经元的兴奋性,增加突触蛋白的翻译,促进 BDNF 的释放,激活 TrkB-mTOR-p70S6k 信号通路,提高大脑前额的突触生成能力有关。因此,促进新神经元的生成可能是快速和慢速起效的抗抑郁药都包含的机制,增加成熟海马体的新神经细胞生成可能是抗抑郁治疗的基础。

此外,5-HT 的调节作用还与其他信号通路调控及受体自身存在负反馈抑制机制有关。如 Qian

等^[44]发现蛋白激酶 C 的激活能改变 SERT 表面丰度,降低 SERT 活性,从而抑制 5-HT 重摄取。西地那非通过激活 cGMP/蛋白激酶 G 通路增强 SERT 的活动^[2]。在大鼠模型中,阿米替林的 5-HT_{1A} 受体激动作用和沃替西汀的 5-HT₃ 受体拮抗作用能够有效对抗黄体酮戒断而产生的抑郁状态,提示 5-HT 参与“激素-抑郁”调节过程^[45]。5-HT_{1A} 突触前受体属于自身受体,突触间隙 5-HT 的升高会负反馈抑制 5-HT 分泌,但长期治疗会使 5-HT_{1A} 突触前受体敏感性降低,负反馈调节也随之减少,5-HT 释放正常。

随着对抑郁症相关的靶点与配体作用的构效关系研究的深入,特别是 5-HT 受体各个亚型以及多个与抑郁症有关的信号通路的不断研究与阐明,开发多靶点、靶向性药物有望得到疗效更好的抗抑郁药。另一方面,针对现有药物进行药学性质优化,可进一步提高患者依从性,延长药物的市场寿命。笔者所在课题组运用前药等优化策略对沃替西汀进行多方面药学性质优化,目前已获得长效化合物,生物活性研究正在进行中,此外,还开展了降低不良反应、提高脑靶向性、多靶点拼合的化合物设计,其合成和生物活性研究正在进行中。

参考文献

- [1] Zhao HJ, Shi YJ, Liu K, *et al.* The kind and tendency of the antidepressant drug[J]. *Hebei Chem Engineer Ind* (河北化工), 2010, **33**(2): 24–26.
- [2] Zhu CB, Hewlett WA, Francis SH, *et al.* Stimulation of serotonin transport by the cyclic GMP phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil[J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, **504**(1/2): 1–6.
- [3] Artigas F. Serotonin receptors involved in antidepressant effects[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, **137**(1): 119–131.
- [4] Carr GV, Lucki I. The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011, **213**(2/3): 265–287.
- [5] Karila D, Freret T, Bouet V, *et al.* Therapeutic potential of 5-HT₆ receptor agonists[J]. *J Med Chem*, 2015, **58**(20): 7901–7912.
- [6] Coleman JA, Green EM, Gouaux E. X-ray structures and mechanism of the human serotonin transporter[J]. *Nature*, 2016, **532**(7599): 334–339. doi:10.1038/nature17629.
- [7] Matsuda T. Neuropharmacologic studies on the brain serotonin_{1A} receptor using the selective agonist osetozotan[J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, **36**(12): 1871–1882.
- [8] Wang SM, Han CJ, Lee S, *et al.* Vilazodone for the treatment of major depressive disorder: focusing on its clinical studies and mechanism of action[J]. *Psychiatry Investig*, 2015, **12**(2): 155–163.
- [9] Hasegawa S, Fikre-Merid M, Diksic M. 5-HT_{2A} receptor antagonist M100907 reduces serotonin synthesis: an autoradiographic study[J]. *Brain Res Bull*, 2012, **87**(1): 44–49.
- [10] Shashack MJ, Cunningham K, Seitz PK, *et al.* Synthesis and evaluation of dimeric derivatives of 5-HT_{2A} receptor (5-HT_{2A} R) antagonist M-100907[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2011, **2**(11): 640–644.
- [11] Kubacka M, Mogilski S, Bednarski M, *et al.* Antidepressant-like activity of aryloxyalkyl derivatives of 2-methoxyphenylpiperazine and evidence for the involvement of serotonin receptor subtypes in their mechanism of action[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2016, **141**: 28–41. doi:10.1016/j.pbb.2015.11.013.
- [12] Xu L, Zhou S, Yu K, *et al.* Molecular modeling of the 3D structure of 5HT_{1A}R; discovery of novel 5HT_{1A}R agonists via dynamic pharmacophore-based virtual screening[J]. *J Chem Inf Model*, 2013, **53**(12): 3202–3211.
- [13] Pellegrini L, Karabelas A, Luthringer R. Methods of use of phenoxypipylamine compounds to treat depression: US, 20140206722[P]. 2014-07-24[2016-05-20].
- [14] Pettersson M, Campbell BM, Dounay AB, *et al.* Design, synthesis, and pharmacological evaluation of azetidine and pyrrolidine derivatives as dual norepinephrine reuptake inhibitors and 5-HT_{1A} partial agonists[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, **21**(2): 865–868.
- [15] Wang Y, Brewer JT, Akritopoulou-Zanze I, *et al.* Preparation of pyrazinobenzodiazepines, pyridobenzazepines, pyrazinobenzazepines, pyrazinobenzoxazepines, and pyrazinopyrido-diazepines as therapeutic modulators of 5-HT receptors: US, 20110130382[P]. 2011-06-02[2016-05-20].
- [16] Wang Y, Jason TB, Irini AZ, *et al.* Preparation of compounds containing a pyrrole-based fused ring system as therapeutic modulators of 5-HT receptors: WO, 2010124042[P]. 2010-10-28[2016-05-20].
- [17] Sabine K, Olivier R, Lucinda S, *et al.* Preparation of 5-substituted-1,3-benzoxazine compounds as 5-HT receptor antagonist for therapeutic applications: WO, 2010026112[P]. 2010-03-11[2016-05-20].
- [18] Kim Y, Kim J, Tae J, *et al.* Discovery of aryl-biphenyl-2-ylmethylpiperazines as novel scaffolds for 5-HT(7) ligands and role of the aromatic substituents in binding to the target receptor[J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, **21**(9): 2568–2576.
- [19] Andersen J, Kristensen AS, Bang-Andersen B, *et al.* Recent advances in the understanding of the interaction of antidepressant drugs with serotonin and norepinephrine transporters[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2009, **25**: 3677–3692.
- [20] Blier P, Chaput Y, de Montigny C. Long-term 5-HT reuptake blockade, but not monoamine oxidase inhibition, decreases the

- function of terminal 5-HT autoreceptors; an electrophysiological study in the rat brain[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1988, **337**(3):246–254.
- [21] Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, **27**(1):85–102.
- [22] Leiser SC, Li Y, Pehrson AL, *et al*. Serotonergic regulation of prefrontal cortical circuitries involved in cognitive processing: a review of individual 5-HT receptor mechanisms and concerted effects of 5-HT receptors exemplified by the multimodal antidepressant vortioxetine[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2015, **6**(7):970–986.
- [23] Imadisetty K, Geffert LM, Surratt CK, *et al*. New design strategies for antidepressant drugs[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2013, **8**(11):1399–1414.
- [24] Yang GZ, Wen H, Zhang J. Preparation of isoindoline-type compound useful as antidepressant: CN, 104098503[P]. 2014-10-15 [2016-05-20].
- [25] Daisuke Roland S, Miroslav R. Preparation of crystalline form of (3S)-3-[(1S)-1-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropyl] pyrrolidine hydrochloride as 5-HT and NE reuptake inhibitor: WO, 2012006205[P]. 2012-01-12 [2016-05-20].
- [26] Wang YW, Chen X, Jiang M. Application of evodiamine in antidepressant: CN, 103340872[P]. 2013-10-09 [2016-05-20].
- [27] Guan LP, Tang LM, Pan CY, *et al*. Evaluation of potential antidepressant-like activity of chalcone-1203 in various murine experimental depressant models[J]. *Neurochem Res*, 2014, **39**(2):313–320.
- [28] Shao L, Li W, Xie Q, *et al*. Triple reuptake inhibitors: a patent review (2006-2012)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2014, **24**(2):131–154.
- [29] Li JQ, Zheng YY, Liao YF, *et al*. Preparation of aralkyldiamine derivatives as antidepressants: WO, 2011140998[P]. 2011-11-17 [2016-05-20].
- [30] Kurimura M, Ito N, Yamauchi T, *et al*. Substituted benzo[1,4]diazepine derivatives as antidepressants and their preparation: JP, 2011116663[P]. 2011-06-16 [2016-05-20].
- [31] Han HG, Han MS, Song CM, *et al*. Preparation of 3-aminomethylazetidine compounds for the treatment of depression, mental disorder, premature ejaculation and neuropathic pain: KR, 2015047861[P]. 2015-05-06 [2016-05-20].
- [32] Guo Q, Zhao S, Sun JQ, *et al*. Use of [(aryloxy)(heteroaryl)] methylpiperidine derivatives in manufacture of medicaments for treatment of depression: WO, 2015131814[P]. 2015-09-11 [2016-05-20].
- [33] Han M, Han Y, Song C, *et al*. The design and synthesis of 1,4-substituted piperazine derivatives as triple reuptake inhibitors[J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2012, **33**(8):2597–2602.
- [34] Venkatesham A, Rao JV, Kumar KV, *et al*. Effect of dialkyl-[2-(1-oxa-3,4,9-triaza-fluoren-2-yl-methoxy)ethyl] amines on biogenic amines: new potential antidepressants[J]. *Can J Physiol Pharm*, 2012, **90**(12):1585–1590.
- [35] Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data[J]. *Pharmacol Ther*, 2015, **145**:43–57.
- [36] Katona CL, Katona CP. New generation multi-modal antidepressants: focus on vortioxetine for major depressive disorder[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, **10**:349–354.
- [37] McKeage K. Adjunctive brexpiprazole: a review in major depressive disorder[J]. *CNS Drugs*, 2016, **30**(2):91–99. doi: 10.1007/s40263-016-0320-0.
- [38] Lee JH, Park EJ, Kang SY, *et al*. Arylpiperazine-containing purine derivatives and uses thereof: WO, 2011059207[P]. 2011-05-19 [2016-05-20].
- [39] Sasaki I, Toyoda T, Yoshinaga H, *et al*. Preparation of (pyrazol-3-yl) methanamine derivatives as serotonin reuptake inhibitors having 5-HT_{2C} antagonism: WO, 2012008528[P]. 2012-01-19 [2016-05-20].
- [40] Moltzen EK, Bang-Andersen B. Serotonin reuptake inhibitors: the cancer stone in treatment of depression for half a century—A medicinal chemistry survey[J]. *Curr Top Med Chem*, 2006, **6**(17):1801–1823.
- [41] Ring RM, Regan CM. Captodiamine, a putative antidepressant, enhances hypothalamic BDNF expression *in vivo* by synergistic 5-HT_{2C} receptor antagonism and sigma-1 receptor agonism[J]. *J Psychopharmacol*, 2013, **27**(10):930–939.
- [42] Guilloux JP, Mendez-David I, Pehrson A, *et al*. Antidepressant and anxiolytic potential of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) assessed by behavioural and neurogenesis outcomes in mice[J]. *Neuropharmacology*, 2013, **73**:147–159.
- [43] Rantamäki T, Yalcin I. Antidepressant drug action — From rapid changes on network function to network rewiring[J]. *Prog Neuro Psychopharmacology Biol Psychiatry*, 2016, **64**:285–292. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.001.
- [44] Qian Y, Galli A, Ramamoorthy S, *et al*. Protein kinase C activation regulates human serotonin transporters in HEK-293 cells via altered cell surface expression[J]. *J Neurosci*, 1997, **17**(1):45–47.
- [45] Li Y, Raaby KF, Sánchez C, *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.