

速效抗抑郁药的作用靶点研究进展

张宇琛¹, 郑明琳¹, 郭毅¹, 夏琴², 樊萍^{1*}

1. 四川大学华西医院 临床药理学部, 四川 成都 610041

2. 四川大学华西医院上锦医院 药剂科, 四川 成都 611730

摘要: 抑郁症是一种慢性复发性精神疾病, 传统抗抑郁药通常需要连续几周的治疗才能发挥显著的治疗效果。*N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体拮抗剂氯胺酮的上市为速效抗抑郁药物的研发打开了一个全新的视角, 胆碱能受体阻滞剂东莨菪碱、5-HT_{2A}受体激动剂赛洛西宾也表现出快速抗抑郁的作用潜力。归纳了谷氨酸能速效抗抑郁药、胆碱能受体拮抗剂、5-HT_{2A}受体激动剂(致幻剂)速效抗抑郁药的药理学靶点研究, 分析了新靶点的可能策略, 以期对未来抗抑郁药物研究方向有所启示。

关键词: 速效抗抑郁药; 抑郁症; 氯胺酮; 东莨菪碱; 赛洛西宾

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)03-0775-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.041

Research progress on targets of rapid acting antidepressants

ZHANG Yuchen¹, ZHENG Minglin¹, GUO Yi¹, XIA Qin², FAN Ping¹

1. Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

2. Department of Pharmacy, Shangjin Hospital, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 611730, China

Abstract: Depression is a chronic recurrent mental illness, and traditional antidepressants usually require several weeks of continuous use to achieve significant therapeutic effects. The launch of *N*-methyl-*D*-aspartate receptor antagonist ketamine has opened up a new perspective for the development of rapid acting antidepressants. Cholinergic receptor blocker scopolamine and 5-HT_{2A} receptor agonist psilocybine have also shown potential for rapid antidepressant effects. This article summarizes the pharmacological target of rapid acting antidepressants glutamic acid rapid acting antidepressants, cholinergic receptor antagonists, and 5-HT_{2A} receptor agonists (hallucinogens), analyzes possible strategies for new targets, with the aim of providing insights for future research on antidepressants.

Key words: rapid acting antidepressant; depression; ketamine; scopolamine; psilocybine

抑郁症是一种慢性复发性精神疾病, 具有严重的致残率。全球有超 3 亿人患有抑郁症, 给个人、社会和经济带来了巨大的负担, 预计到 2030 年, 抑郁症将在疾病总负担中排名第 1 位^[1-3]。导致抑郁发作的诱因、缓解和复发的神经生物学机制仍不清楚, 尤其是在神经回路层面。传统抗抑郁药包括单胺氧化酶抑制剂、三环化合物、选择性五羟色胺再摄取抑制剂等过去被认为通过调节中枢神经系统中的单胺类物质(如 5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺)来发挥作用。虽然这些抗抑郁药可能有效, 但通常需要连续几周的治疗才能发挥显著的治疗效果^[4-5]。此外, 许多患者容易出现症状复发, 或对

抗抑郁治疗完全无效^[6-7]。与抑郁症的经典单胺能假说相比, 神经可塑性假说是研究抑郁症的新兴进展, 与谷氨酸系统高度相关, 目前被认为是一个充满活力的研究领域^[8]。*N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂氯胺酮的上市为速效抗抑郁药物的研发打开了一个全新的视角^[9-10]。尤其是在突触作用中的靶点探索, 研究发现氯胺酮疗效的机制并不局限于对突触后 NMDA 受体的抑制, 或对 γ -氨基丁酸(GABA)中间神经元的拮抗^[11-12]。因此, 了解氯胺酮抗抑郁作用的神经生物学基础对改进治疗方案、开发更安全可靠的快速抗抑郁疗法尤为重要。此外, 研究发现, 胆碱能受体阻滞剂东莨菪碱、

收稿日期: 2023-10-24

基金项目: 四川省区域创新合作任务(2020YFQ0010)

作者简介: 张宇琛, 男, 药师, 本科。E-mail: 839216361@qq.com

*通信作者: 樊萍, 女, 副主任药师。E-mail: 825370320@qq.com

5-HT_{2A} 受体激动剂赛洛西宾在抑郁小鼠模型和临床研究中也表现出快速抗抑郁的作用潜力^[13-16]。由于它们作用于不同的系统,这似乎提示对抑郁症的治疗更像是多角度治疗的结合,而不仅仅是单一的靶点。本文归纳了谷氨酸能速效抗抑郁药、胆碱能受体拮抗剂、5-HT_{2A} 受体激动剂(致幻剂)速效抗抑郁药的药理学靶点研究,分析了新靶点的可能策略,以期对未来抗抑郁药物研究方向有所启示。

1 谷氨酸能速效抗抑郁药

最为人所熟知的谷氨酸能速效抗抑郁药是氯胺酮,也是目前市面上唯一一款速效抗抑郁药^[9]。研究表明,在抑郁症患者的死后组织和模拟抑郁样症状的啮齿动物应激模型中发现前额叶皮质和海马存在神经元萎缩^[17]。有趣的是,氯胺酮具有快速逆转这些神经元缺陷的独特能力^[18]。经典抗抑郁药长期给药后也能在一定程度上影响神经元的行为,表明突触连接的恢复对于快速抗抑郁反应至关重要^[19]。氯胺酮是 *S*-氯胺酮和 *R*-氯胺酮对映异构体的外消旋混合物,这是一种 NMDA 受体拮抗剂。NMDA 受体由 GluN1、GluN2(A-D)、GluN3(A-B) 几种亚单位按一定的组合结合而成^[20-21]。Zhang 等^[22]通过冷冻电子显微镜和分子动力学模拟发现了 *S*-氯胺酮与 NMDA 受体亚基复合物的冷冻电子显微镜结构,并确定了 GluN2A 上的亮氨酸 642、GluN1 上的天冬酰胺 616 是与氯胺酮相互作用的关键位点,这一发现从结构上显示了氯胺酮如何与人类 NMDA 受体结合并作用,有利于从分子的角度去设计此类药物。

氯胺酮的活性代谢物(2R,6R)-HNK 有着与氯胺酮相似的抗抑郁作用,但缺乏氯胺酮相关的不良反应。(2R,6R)-HNK 不阻断像氯胺酮作用的 NMDA 受体,而是增加了 CA1 投射 Schaffer 侧支传入物的谷氨酸释放可能性,从而促进 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸受体(AMPA)的早期和持续激活^[23-25]。相关研究发现,通过向内侧前额叶皮层内显微注射抗脑源性神经营养因子(BDNF)中和抗体可以阻断(2R,6R)-HNK 的抗抑郁作用。此外,向内侧前额叶皮层内输注位于 BDNF 下游的原肌球蛋白受体激酶 B (TrkB) 或 mTORC1 信号通路的抑制剂也会阻断(2R,6R)-HNK 的作用,这似乎意味着(2R,6R)-HNK 对下游可塑性的调节类似于氯胺酮^[26]。值得注意的是,由于(2R,6R)-HNK 在临床前测试中没有成瘾性,这可能利于其临床应用。

1.1 氯胺酮突触和行为作用的细胞信号通路

氯胺酮对 GABA 中间神经元的抑制是其快速抗抑郁作用所必要的^[27]。该药使用后,前额叶皮质中 GABA 能中间神经元的自发活动降低,这被认为会导致谷氨酸能锥体神经元的去抑制,从而增加这些神经元诱发的谷氨酸释放。释放的谷氨酸结合并激活突触后 AMPAR,从而增强 BDNF 的释放,激活 TrkB 受体,并触发哺乳动物 mTORC1 机械靶点的突触后激活和突触强度增加^[28-29]。进一步研究发现,氯胺酮作用于 GABA 中间神经元上的 *N*-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)亚单位 GluN2B 触发快速抗抑郁作用^[30]。同时氯胺酮可抑制小鼠内侧前额叶皮层中表达生长抑素(Sst)或细小白蛋白(Pvalb)亚型的中间神经元活性,引发树突状去抑制。树突抑制不足使得锥体神经元顶端的树突棘出现更大的突触诱导钙瞬变。对 GABA 亚型的进一步分析发现,Sst 中间神经元中 GluN2B 的细胞特异性减少或缺失阻断了氯胺酮的抗抑郁作用^[31]。通过 GluN2B 敲低调控 NMDAR 信号后,发现氯胺酮的树突状抑制作用对额叶皮层依赖性行为和皮质-皮质连接有影响,这表明树突状去抑制和树突状棘中的钙水平升高是由亚麻醉氯胺酮引起的重要局部回路改变^[32]。

在生理条件下,突触后膜 NMDAR 的通透性在静息状态下被 Mg^{2+} 阻断。当受到刺激时,突触前膜释放的谷氨酸盐作用于 AMPAR,并增强其离子流,释放 Mg^{2+} 。然后大量 Ca^{2+} 进入神经元,导致神经细胞兴奋性毒性和死亡^[33]。有趣的是,氯胺酮作用于 NMDAR,可阻断 Ca^{2+} 内流,从而抑制真核细胞延伸因子 2 (eEF2) 激酶,进而阻止 eEF2 底物的磷酸化。这种效应随后导致 BDNF 的翻译和释放增加,从而激活蛋白质翻译和突触可塑性的信号级联哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)^[34]。值得注意的是,mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,受到上游信号传导激活后,可通过 p70S6 激酶(S6K)调节包括 S6 核糖体亚基在内的下游靶点,促进 BDNF 转录^[35]。或 mTOR 激活使得真核翻译起始因子 4E 结合蛋白(4E-BP)磷酸化^[34],导致 4E-BP 与真核翻译起始因子 4E (eIF4E) 复合物的分离。通过磷酸化 p70S6 激酶和抑制 4E 结合蛋白来最终调节神经发生、树突棘生长、内侧前额叶皮层中突触蛋白(包括 GluA1、PSD95 和突触蛋白 1)的水平增加^[28],导致神经元的存活和突触结构缺陷的逆转^[33, 36]。

此外,糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 也是 mTOR 下游传导的关键途径之一,并且氯胺酮给药后可快速诱导 GSK-3 的抑制性丝氨酸磷酸化。事实上,GSK-3 与 mTOR 参与同一途径,被蛋白激酶 B(Akt) 和 p70S6K 磷酸化,并因此失活,这是氯胺酮快速抗抑郁作用所必需的^[37-38]。在习得性无助模型中,具有阻断 GSK-3 磷酸化的敲入突变的动物对氯胺酮没有表现出抗抑郁样反应,这意味着通过自发神经传递调节蛋白质合成可能是开发速效抗抑郁药的可行治疗靶点^[39-40]。同时,突触后 NMDAR 主要由 GluN2B 组成,这些 NMDAR 被星形胶质细胞中的谷氨酸转运体 1 调控的低水平环境谷氨酸所激活。当它们被抑制时,会解除对 mTORC1 功能的抑制,导致细胞可塑性级联的激活^[41]。

外侧缰核突发放电也与抑郁行为有关^[42]。外侧缰核作为连接前脑边缘系统和 midline 单胺核团的枢纽,是位于海马下方一个小核团,也是脑的“反奖励中枢”,被认为介导了人的大部分负面情绪,如恐惧、紧张、焦虑。外侧缰核神经元突触前作用的增加促进了啮齿动物的抑郁习得性无助行为、过度放电活动和行为绝望^[43]。氯胺酮的抗抑郁作用就与外侧缰核有关联,可抑制外侧缰核特定神经元群的 NMDAR 依赖性高频突发放电。这种突发放电需要 NMDAR 和低电压敏感的 T 型钙通道 (T-VSCC) 参与。因此,外侧缰核中 NMDAR 或 T-VSCC 的局部阻断足以诱导快速的抗抑郁作用。氯胺酮能完全阻断外侧缰核神经元的簇状放电,进而解除对下游单胺类奖赏脑区过度抑制,产生抗抑郁疗效^[44-46]。研究发现,在啮齿动物中,GABA 与谷氨酸从长程基底神经节输入中共同释放,控制了外侧缰核的活性。而氯胺酮对 GABA 与谷氨酸有调节作用,这对于确定负面生活事件对情绪和行为的影响可能很重要^[42]。此外,氯胺酮治疗后还可通过下调外侧缰核部分默认模式网络的异常单发性功能性连接来发挥其强大的抗抑郁功效^[47]。

1.2 氯胺酮作用中的 BDNF-TrKB 级联

BDNF 是大脑和周围组织中表达的微小蛋白质,可调节神经元功能的几个关键方面,包括神经发生、突触可塑性和神经保护^[48]。BDNF 与 TrKB 的结合导致受体细胞内结构域中酪氨酸残基的二聚化和自磷酸化,进而诱导磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 的激活,或诱导有丝分裂原激活蛋白激酶-丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (MEK-

MAPK/ERK) 信号通路的激活。这两条途径通过激活 mTORC1、cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 的表达来驱动蛋白质翻译、突触连接和神经发生^[49]。研究发现,R-氯胺酮通过 ERK 激活增加了原代小胶质细胞培养物中核受体结合蛋白 1 (NRBP1)、CREB 的表达,进而促进了 BDNF 的表达。这些数据表明,在含有 R-氯胺酮的小胶质细胞中存在一种新的 ERK-NRBP1-CREB-BDNF 通路^[50]。此外,氯胺酮给药后能直接与 TrKB 结合,从而促进 TrKB 的突触定位及其被 BDNF 激活^[51]。

在突触调节层面,正五聚蛋白 2(Narp) 是 BDNF 的直接转录靶标。(2R,6R)-HNK 给药会增加 AMPAR 激活、BDNF 表达和下游 TrKB 受体的激活,导致 Narp 表达增加,促进神经元迁移和树突状神经突生长。然而,BDNF 急性戒断会导致 Narp 下调^[52-53]。研究发现,BDNF 的下游转录调节因子甲基 CpG 结合蛋白 2 (MeCP2) 的磷酸化 (pMeCP2) 也诱导了氯胺酮在鼠中的抗抑郁作用^[54]。MeCP2 最初被鉴定为一种与甲基化 CpG 位点结合并与其他转录复合物相互作用的蛋白质。该蛋白通过丝氨酸 421 的磷酸化激活,进而导致神经细胞中 BDNF 的 mRNA 和蛋白质下调^[55]。此外,Nrf2 也通过激活 BDNF、抑制 MeCP2 的表达在鼠中显示出速效抗抑郁药样作用。在慢性社会挫败应激鼠模型中,内侧前额叶皮层和海马体中 Nrf2 和 BDNF 的蛋白质水平低于对照和慢性社会挫败应激弹性鼠。相比之下,慢性社会挫败应激敏感鼠中 MeCP2 水平高于对照和慢性社会挫败应激弹性鼠^[56-57]。此外,在鼠的体内实验中发现,急性氯胺酮治疗后 30 min, pMeCP2 水平没有变化,但在第 7 天增加。然而,这一现象只在海马中发现,在内侧前额叶皮层中没有观察到 pMeCP2 水平的显著变化,表明氯胺酮介导的 pMeCP2 表达变化是区域特异性的,而不是全局性的^[58]。总之,这些结果表明 pMeCP2 是氯胺酮给药后长期调节突触强度所必需的,即 pMeCP2 和相关突触可塑性是氯胺酮抗抑郁作用的重要决定因素。

尽管一些研究表明抑郁症患者脑中 BDNF 水平因损伤或炎症等相关事件下降,并在给药后恢复正常,但许多其他研究 (包括基因关联研究) 未能显示 BDNF 与情绪障碍间的一致关系^[59]。与此同时,血清 BDNF 水平个体间和个体内差异也阻碍了其作为抑郁症诊断标志物的使用^[60],有待进一步突破。

1.3 突触中的腺苷 A1 受体

据报道,睡眠剥夺疗法通过激活星形胶质细胞中的腺苷 A1 受体产生快速抗抑郁效果,并且全身给予腺苷 A1 受体拮抗剂已被证实可以抵消氯胺酮和(2R,6R)-HNK 的抗抑郁样作用^[61]。腺苷 A1 受体几乎只在神经末梢表达,通过 Homer1a 调节突触可塑性。Homer1a 是一种突触蛋白,其上调产生快速抗抑郁样作用^[62]。当在内侧前额叶皮层中敲除 Homer1a 时,腺苷 A1 受体的上调和睡眠剥夺疗法的抗抑郁作用受到抑制^[63]。此外,过量的谷氨酸引起的神经毒性可能与抑郁症有关。Lazarevic 等^[64]将氯胺酮局部应用于腹侧和背侧脑室下或前缘前额叶皮质,发现给药后可立即降低细胞外谷氨酸水平,并激活 AMPAR。AMPA 的激活与突触后诱发的腺苷释放有关,而腺苷释放反过来可能逆行作用于突触前定位的腺苷 A1 受体,并抑制谷氨酸释放。

1.4 代谢型谷氨酸 (mGlu) 受体

内侧前额叶皮层内的代谢性谷氨酸受体被认为是速效抗抑郁药治疗的希望治疗靶点^[65-66]。在靶向代谢性谷氨酸受体的抗抑郁药物中,正构 mGlu2/3 拮抗剂是抗抑郁药开发的最有前途的化合物^[67]。mGluR2、mGluR3 是 II 组 mGluR 家族的成员,它们的激活可抑制谷氨酸从突触前神经末梢释放。此外, mGlu2/3 受体拮抗剂表现出快速和持续的抗抑郁药样作用类似于氯胺酮在啮齿动物中的作用^[68]。在慢性社会挫败应激模型中研究 mGlu2/3 受体拮抗剂 TP0178894 与艾司西酞普兰的抗抑郁样作用时发现, TP0178894 在慢性社会挫败应激模型中显示出速效和持续抗抑郁药样作用,就像氯胺酮一样^[69-70]。此外,在一些啮齿动物模型中, mGlu2/3 受体拮抗剂 LY341495 的急性给药也通过类似于氯胺酮的作用机制发挥抗抑郁样作用。特殊的是,在不可预知慢性应激诱导的抑郁症动物模型中,长期给予 LY341495 引发海马 mTORC1 信号传导的激活和下游相关因子表达,表明 LY341495 的长期抗抑郁作用与海马 mTORC1 信号传导有关^[71]。尽管已有临床前证据表明作用于代谢型谷氨酸受体的药物对抑郁症有疗效,但仍缺乏对这种靶点具体机制的深入探索,而这可能为开发新的个性化方法来缓解抑郁症、促进压力弹性开辟一条途径^[72-73]。

1.5 L 型电压门控钙离子通道

电压门控钙离子通道是通过膜电位去极化激活的跨膜蛋白^[74]。L 型钙通道作为 3 种电压门控钙

通道之一,通过激活电压门控钙通道,在增强谷氨酸介导的神经元兴奋性中起着关键作用^[75]。在突触前膜中, L 型电压门控 Ca^{2+} 通道表达的总体增加可诱导谷氨酸的释放^[76]。某研究评估了慢性束缚应激后大鼠海马体中关键激酶和转录因子的磷酸化和表达水平,发现药物治疗后慢性束缚应激大鼠 L 型钙通道蛋白水平、钙电流幅度显著增加^[77]。此外,抑郁模型小鼠在强迫游泳实验中会展现出抑郁样行为,氯胺酮给药后该抑郁样行为会消失或减弱。如果 L 型钙通道拮抗剂预处理抑郁模型小鼠,再给予氯胺酮,小鼠仍然表现出抑郁样行为。同样,研究发现由氯胺酮给药导致的 BDNF 释放增加可被 AMPAR 阻滞剂或 L 型钙通道拮抗剂阻断^[78]。

对氯胺酮给药后持续作用的研究中发现, *Kcnq2* 基因是腹侧海马谷氨酸能神经元中氯胺酮作用的重要下游调节因子^[79]。NMDAR 抑制或 AMPAR 功能增加可导致 L 型钙通道 (L-VDCC) 活性增加,细胞内钙水平升高。然而, *Kcnq2* mRNA 的转录调控是通过 Akap5-CaM-CaN 复合物实现的。重要的是, *Kcnq2* 的作用是氯胺酮特异性的,不能调节对经典抗抑郁药的反应^[80]。此外, Jin 等^[81]还发现 L 型电压门控钙离子通道是 Ahnak/p11/Anxa2 复合物的效应子,揭示了参与控制抑郁行为的新分子连接。

2 胆碱能受体拮抗剂

东莨菪碱是一种胆碱受体拮抗剂,能产生快速而强大的抗抑郁反应^[82]。东莨菪碱给药后增加了前额叶皮质中 V 层锥体神经元中脊柱突触的数量和功能,其抗抑郁作用与 mTORC1 信号传导有关,类似于 NMDA 受体拮抗剂^[83]。研究表明,慢性束缚应激减少了腹外侧中脑导水管周围灰质中的谷氨酸能传递,诱发抑郁样行为。腹腔注射东莨菪碱逆转了上述作用,而向腹外侧中脑导水管周围灰质内显微注射 L 型电压依赖性钙通道阻断剂、TrkB 受体拮抗剂、mTORC1 抑制剂和 AMPAR 拮抗剂可阻止东莨菪碱诱导的抗抑郁样作用^[84-85]。此外,在慢性应激模型中发现,单次低剂量东莨菪碱给药通过毒蕈碱 M1 受体-SKC (小电导钙激活钾通道) 途径介导其抗抑郁作用^[85]。众所周知,内侧前额叶皮层中 M1 AChR 亚型对东莨菪碱的行为和 mTORC1 信号调节起着重要作用,并且内侧前额叶皮层中的 GABA 能中间神经元和谷氨酸能中间神经均可表达 M1 AChR。东莨菪碱抗抑郁作用的初始细胞触发

因素是抑制内侧前额叶皮层中的 GABA 能中间神经元,从而导致突触可塑性的活动依赖性增加^[86]。在小鼠中,病毒介导的内侧前额叶皮层中 GABA 能神经元中 M1 AChR 的敲低可减弱东莨菪碱的抗抑郁样作用。进一步研究表明,敲除 M1 AChR 对生长抑素中间神经元的抑制作用也阻断了东莨菪碱的作用^[87]。

然而,使用东莨菪碱治疗抑郁症的一个突出缺点是它对认知的有害影响,特别是因为这种影响可能会加剧抑郁症本身发生的认知缺陷。新型毒蕈碱拮抗剂 CJ2100 在减少强迫游泳试验中的不动性方面与东莨菪碱一样有效。然而,在同等或更大的剂量下,通过认知相关行为的分析发现它的破坏性比东莨菪碱小得多^[88]。同时,无效剂量的东莨菪碱和 III 组代谢性谷氨酸受体拮抗剂 CPPG 对小鼠抑郁和焦虑相关行为也有显著改善,表明东莨菪碱和 CPPG 的联合给药是未来抑郁症治疗的可能希望靶点^[89]。不幸的是,最近的临床研究结果显示东莨菪碱对难治性抑郁症的疗效与安慰剂相比没有显著差异^[90-91]。尽管临床试验的结果出现了差异化,但关于东莨菪碱有效性和抗抑郁靶点的研究仍然值得进一步探索。

3 5-HT_{2A} 受体激动剂(致幻剂)

经典致幻剂包括赛洛西宾、麦角酸二乙酰胺、死藤水等,它们都是 5-HT_{2A} 受体的激动剂^[92-93]。近年来,越来越多的研究开始支持迷幻药用于抑郁症的治疗^[94-96]。其中致幻剂赛洛西宾已被美国食品药品监督管理局指定为治疗抵抗性抑郁症的“突破性疗法”^[97]。在支持性心理治疗的背景下,药物联合赛洛西宾治疗抑郁症是有效的^[14]。如通过与经典抗抑郁药氟西汀的 II 期双盲随机对照临床试验发现赛洛西宾具有较好的优势^[98]。此外,1 项涉及难治性抑郁症受试者的 II 期试验中,临床试验结果也显示了赛洛西宾治疗抑郁症的有利性^[99]。在难治性抑郁症患者中,抑郁症状在大剂量治疗后 1 周、3 个月时明显缓解,焦虑和快感缺乏的症状也得到显著和持续改善^[100]。事实上,赛洛西宾辅助治疗的实质性抗抑郁作用可能在某些患者急性干预后持续长达 12 个月^[101]。

研究表明,致幻剂通常通过调节额叶-颞叶-顶叶-枕叶皮层的大脑活动来促进积极情绪^[102]。与海马体相比,赛洛西宾诱导的神经可塑性相关基因表达偏向前额叶皮层^[103]。最初认为,赛洛西宾诱导的

谷氨酸能突触活性的增加是由于刺激位于谷氨酸能丘脑皮质传入纤维上的突触前 5-HT_{2A} 受体引起的^[104]。然而,后续的研究表明,对前额叶皮质深层锥体细胞亚群的突触后 5-HT_{2A} 受体的刺激增加了谷氨酸能复发网络的活性。其结果是以 AMPA、NMDA 两种方式刺激大脑神经可塑性,从而增加前扣带回皮层和内侧前额叶皮层中转录因子 c-Fos 的表达和前额叶皮层 BDNF 的表达^[93, 105-106]。赛洛西宾能诱导持续性突触增加和 5-HT_{2A} 受体密度急剧降低,这可能是赛洛西宾产生抗抑郁作用的重要因素^[107]。此外, Kim 等^[108]通过冷冻电子显微镜确定了 5-HT_{2A} 受体与 25-CN-NBOH(一种原型致幻剂)结合的活性状态结构,还获得了 5-HT_{2A} 受体与抑制素偏向配体麦角酸二乙酰胺或反向激动剂甲硫氨酸复合的 X 射线晶体结构。这些结构揭示了负责 5-HT_{2A} 受体-Gαq 蛋白相互作用的决定因素和参与活性态转变的构象重排。这些发现可能会加速挖掘更具选择性的药物来治疗各种神经精神障碍。Hesselgrave 等^[109]利用 5-HT_{2A/2C} 拮抗剂酮色林预处理均无法预防对赛洛西宾的行为和电生理反应,这可能意味着赛洛西宾的抗抑郁样行为和突触作用独立于 5-HT_{2A} 受体激活。

迷幻剂的抗抑郁作用长期吸引着人们的关注。Lindsay 等^[110]还设计了一种非致幻的伊博格碱类似物 tabernanthalog,并在啮齿动物中发现该药物可促进结构神经可塑性,从而产生抗抑郁药样作用。这项工作表明通过修饰迷幻化合物可能得到更具治疗潜力且安全的非致幻抗抑郁药物。

4 结语与展望

传统抗抑郁药的抗抑郁功效是偶然发现的,这期间不断发现新的作用靶点和新的药物,但基本都作用于单胺能系统。基于单胺能的作用机制形成了半个多世纪来抗抑郁药物开发的基础,而单胺类药物存在的治疗缺陷推动了新药开发和持续研究的需求。在发现亚麻醉氯胺酮具有快速、强效和持续的抗抑郁作用后,抗抑郁作用机制及其起效所需的延迟时间被重新考虑。常规抗抑郁药与快速起效的抗抑郁药(氯胺酮、致幻剂、东莨菪碱等)均在不同程度上参与了可塑性相关机制,恢复了被认为在抑郁症中受损大脑区域的神经元完整性。这些过程涉及 AMPAR 的激活、增加 BDNF 的释放以及 TrkB 受体的激活等途径。

近年来不少研究专注于速效抗抑郁药作用的

靶点和相关新结构抗抑郁药物的研发。以氯胺酮为首的速效抗抑郁药的作用靶点研究目前已经取得相当的进展,如氯胺酮作用于 L 型钙通道中的新发现,对突触中腺苷 A1 受体、代谢型谷氨酸受体靶点的作用等。这些途径的复杂关联对识别新药开发的单个可操作靶点提出了挑战,但用单一化合物靶向一种以上的途径可能是有利的。虽然需要更多的神经回路和相关分子机制的细节,但理性药物开发的大门似乎已经打开。值得注意的是,致幻剂在临床研究中展现出强大的抗抑郁功效,而当非致幻的伊博格碱类似物 *tabernanthalog* 能产生类似的抗抑郁效果时,不由得让人想到,是否致幻剂产生的抗抑郁作用能与致幻效果划分开来?显然,这还需要更多的研究以进行验证。需要对抑郁症的病理生理学和快速抗抑郁作用机制有更好的理解,这将推动治疗抑郁症的新型有效药物疗法的发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Malhi G S, Mann J J. Depression [J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2299-2312.
- [2] COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic [J]. *Lancet*, 2021, 398(10312): 1700-1712.
- [3] Thapar A, Eyre O, Patel V, *et al.* Depression in young people [J]. *Lancet*, 2022, 400(10352): 617-631.
- [4] Cipriani A, Furukawa T A, Salanti G, *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Lancet*, 2018, 391(10128): 1357-1366.
- [5] Jakobsen J C, Katakam K K, Schou A, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *BMC Psychiatry*, 2017, 17(1): 58.
- [6] Fornaro M, Anastasia A, Novello S, *et al.* The emergence of loss of efficacy during antidepressant drug treatment for major depressive disorder: An integrative review of evidence, mechanisms, and clinical implications [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139: 494-502.
- [7] Gaynes B N, Lux L, Gartlehner G, *et al.* Defining treatment-resistant depression [J]. *Depress Anxiety*, 2020, 37(2): 134-145.
- [8] Abdallah C G, Sanacora G, Duman R S, *et al.* Ketamine and rapid-acting antidepressants: A window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics [J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 509-523.
- [9] Krystal J H, Charney D S, Duman R S. A new rapid-acting antidepressant [J]. *Cell*, 2020, 181(1): 7.
- [10] Zheng W, Cai D B, Xiang Y Q, *et al.* Adjunctive intranasal esketamine for major depressive disorder: A systematic review of randomized double-blind controlled-placebo studies [J]. *J Affect Disord*, 2020, 265: 63-70.
- [11] Aleksandrova L R, Phillips A G. Neuroplasticity as a convergent mechanism of ketamine and classical psychedelics [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42(11): 929-942.
- [12] Guglielmo R, Hasler G. The neuroprotective and neuroplastic potential of glutamatergic therapeutic drugs in bipolar disorder [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 142: 104906.
- [13] Daws R E, Timmermann C, Giribaldi B, *et al.* Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression [J]. *Nat Med*, 2022, 28(4): 844-851.
- [14] Davis A K, Barrett F S, May D G, *et al.* Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(5): 481-489.
- [15] Hales C A, Bartlett J M, Arban R, *et al.* Role of the medial prefrontal cortex in the effects of rapid acting antidepressants on decision-making biases in rodents [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(13): 2278-2288.
- [16] Psiuk D, Nowak E M, Dycha N, *et al.* Esketamine and psilocybin-the comparison of two mind-altering agents in depression treatment: Systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11450.
- [17] Ota K T, Liu R J, Voleti B, *et al.* REDD1 is essential for stress-induced synaptic loss and depressive behavior [J]. *Nat Med*, 2014, 20(5): 531-535.
- [18] Mingardi J, La Via L, Tornese P, *et al.* miR-9-5p is involved in the rescue of stress-dependent dendritic shortening of hippocampal pyramidal neurons induced by acute antidepressant treatment with ketamine [J]. *Neurobiol Stress*, 2021, 15: 100381.
- [19] Duman R S. Novel therapeutic approaches beyond the serotonin receptor [J]. *Biol Psychiatry*, 1998, 44(5): 324-335.
- [20] Chou T H, Kang H, Simorowski N, *et al.* Structural insights into assembly and function of GluN1-2C, GluN1-2A-2C, and GluN1-2D NMDARs [J]. *Mol Cell*, 2022, 82(23): 4548-4563.
- [21] Vyklicky V, Korinek M, Smejkalova T, *et al.* Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels [J]. *Physiol Res*, 2014, 63(Suppl 1): S191-S203.

- [22] Zhang Y, Ye F, Zhang T, *et al.* Structural basis of ketamine action on human NMDA receptors [J]. *Nature*, 2021, 596(7871): 301-305.
- [23] Zanos P, Highland J N, Liu X, *et al.* (R)-Ketamine exerts antidepressant actions partly via conversion to (2R,6R)-hydroxynorketamine, while causing adverse effects at sub-anaesthetic doses [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(14): 2573-2592.
- [24] Lumsden E W, Troppoli T A, Myers S J, *et al.* Antidepressant-relevant concentrations of the ketamine metabolite (2R,6R)-hydroxynorketamine do not block NMDA receptor function [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(11): 5160-5169.
- [25] Riggs L M, Thompson S M, Gould T D. (2R,6R)-hydroxy norketamine rapidly potentiates optically-evoked Schaffer collateral synaptic activity [J]. *Neuropharmacology*, 2022, 214: 109153.
- [26] Fukumoto K, Fogaça M V, Liu R J, *et al.* Activity-dependent brain-derived neurotrophic factor signaling is required for the antidepressant actions of (2R,6R)-hydroxynorketamine [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(1): 297-302.
- [27] Duman R S, Sanacora G, Krystal J H. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments [J]. *Neuron*, 2019, 102(1): 75-90.
- [28] Li N, Lee B, Liu R J, *et al.* mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists [J]. *Science*, 2010, 329(5994): 959-964.
- [29] Oh H, Piantadosi S C, Rocco B R, *et al.* The role of dendritic brain-derived neurotrophic factor transcripts on altered inhibitory circuitry in depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(6): 517-526.
- [30] Miller O H, Yang L, Wang C C, *et al.* GluN2B-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine [J]. *Elife*, 2014, 3: e03581.
- [31] Gerhard D M, Pothula S, Liu R J, *et al.* GABA interneurons are the cellular trigger for ketamine's rapid antidepressant actions [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(3): 1336-1349.
- [32] Ali F, Gerhard D M, Sweasy K, *et al.* Ketamine disinhibits dendrites and enhances calcium signals in prefrontal dendritic spines [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 72.
- [33] Autry A E, Adachi M, Nosyreva E, *et al.* NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses [J]. *Nature*, 2011, 475(7354): 91-95.
- [34] Saviuk N, Chong Y, Wang P, *et al.* Loss of 4E-BP converts cerebellar long-term depression to long-term potentiation [J]. *Cell Rep*, 2022, 39(10): 110911.
- [35] Ignácio Z M, Rêus G Z, Arent C O, *et al.* New perspectives on the involvement of mTOR in depression as well as in the action of antidepressant drugs [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(5): 1280-1290.
- [36] Zanos P, Moaddel R, Morris P J, *et al.* NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites [J]. *Nature*, 2016, 533(7604): 481-486.
- [37] Xu Z X, Tan J W, Xu H, *et al.* Caspase-2 promotes AMPA receptor internalization and cognitive flexibility via mTORC2-AKT-GSK3 β signaling [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3622.
- [38] Duda P, Hajka D, Wójcicka O, *et al.* GSK3 β : A master player in depressive disorder pathogenesis and treatment responsiveness [J]. *Cells*, 2020, 9(3): 727.
- [39] Beurel E, Song L, Jope R S. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 is necessary for the rapid antidepressant effect of ketamine in mice [J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(11): 1068-1070.
- [40] Beurel E, Grieco S F, Amadei C, *et al.* Ketamine-induced inhibition of glycogen synthase kinase-3 contributes to the augmentation of α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) receptor signaling [J]. *Bipolar Disord*, 2016, 18(6): 473-480.
- [41] Miller O H, Moran J T, Hall B J. Two cellular hypotheses explaining the initiation of ketamine's antidepressant actions: Direct inhibition and disinhibition [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 100: 17-26.
- [42] Shabel S J, Proulx C D, Piriz J, *et al.* Mood regulation. GABA/glutamate co-release controls habenula output and is modified by antidepressant treatment [J]. *Science*, 2014, 345(6203): 1494-1498.
- [43] Li B, Piriz J, Mirrione M, *et al.* Synaptic potentiation onto habenula neurons in the learned helplessness model of depression [J]. *Nature*, 2011, 470(7335): 535-539.
- [44] Rivas-Grajales A M, Salas R, Robinson M E, *et al.* Habenula connectivity and intravenous ketamine in treatment-resistant depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021, 24(5): 383-391.
- [45] Gould T D, Zarate C A Jr, Thompson S M. Molecular pharmacology and neurobiology of rapid-acting antidepressants [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2019, 59: 213-236.
- [46] Yang Y, Cui Y, Sang K, *et al.* Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression [J]. *Nature*, 2018, 554(7692): 317-322.
- [47] Wang M, Chen X, Hu Y, *et al.* Functional connectivity between the habenula and default mode network and its

- association with the antidepressant effect of ketamine [J]. *Depress Anxiety*, 2022, 39(5): 352-362.
- [48] Nordvall G, Forsell P, Sandin J. Neurotrophin-targeted therapeutics: A gateway to cognition and more? [J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(10): 103318.
- [49] Saw G, Krishna K, Gupta N, et al. Epigenetic regulation of microglial phosphatidylinositol 3-kinase pathway involved in long-term potentiation and synaptic plasticity in rats [J]. *Glia*, 2020, 68(3): 656-669.
- [50] Yao W, Cao Q, Luo S, et al. Microglial ERK-NRBP1-CREB-BDNF signaling in sustained antidepressant actions of (R)-ketamine [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(3): 1618-1629.
- [51] Casarotto P C, Giryh M, Fred S M, et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors [J]. *Cell*, 2021, 184(5): 1299-1313.e19.
- [52] Mariga A, Glaser J, Mathias L, et al. Definition of a bidirectional activity-dependent pathway involving BDNF and Narp [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(9): 1747-1756.
- [53] Ju L, Yang J, Zhu T, et al. BDNF-TrkB signaling-mediated upregulation of Narp is involved in the antidepressant-like effects of (2R,6R)-hydroxynorketamine in a chronic restraint stress mouse model [J]. *BMC Psychiatry*, 2022, 22(1): 182.
- [54] Huang L, He L, Ma R, et al. The role of MeCP2 and the BDNF/TrkB signaling pathway in the stress resilience of mice subjected to CSDS [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2022, 239(9): 2921-2929.
- [55] Zhou Z, Hong E J, Cohen S, et al. Brain-specific phosphorylation of MeCP2 regulates activity-dependent Bdnf transcription, dendritic growth, and spine maturation [J]. *Neuron*, 2006, 52(2): 255-269.
- [56] Yao W, Lin S, Su J, et al. Activation of BDNF by transcription factor Nrf2 contributes to antidepressant-like actions in rodents [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 140.
- [57] Ren H, Han R, Liu X, et al. Nrf2-BDNF-TrkB pathway contributes to cortical hemorrhage-induced depression, but not sex differences [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(12): 3288-3301.
- [58] Kim J W, Autry A E, Na E S, et al. Sustained effects of rapidly acting antidepressants require BDNF-dependent MeCP2 phosphorylation [J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(8): 1100-1109.
- [59] Li W, Ali T, Zheng C, et al. Anti-depressive-like behaviors of APN KO mice involve Trkb/BDNF signaling related neuroinflammatory changes [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(2): 1047-1058.
- [60] Bus B A, Molendijk M L, Tendolkar I, et al. Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time [J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(5): 602-608.
- [61] Hines D J, Schmitt L I, Hines R M, et al. Antidepressant effects of sleep deprivation require astrocyte-dependent adenosine mediated signaling [J]. *Transl Psychiatry*, 2013, 3(1): e212.
- [62] Serchov T, Clement H W, Schwarz M K, et al. Increased signaling via adenosine A1 receptors, sleep deprivation, imipramine, and ketamine inhibit depressive-like behavior via induction of Homer1a [J]. *Neuron*, 2015, 87(3): 549-562.
- [63] Serchov T, Schwarz I, Theiss A, et al. Enhanced adenosine A1 receptor and Homer1a expression in hippocampus modulates the resilience to stress-induced depression-like behavior [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 162: 107834.
- [64] Lazarevic V, Yang Y, Flais I, et al. Ketamine decreases neuronally released glutamate via retrograde stimulation of presynaptic adenosine A1 receptors [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(12): 7425-7435.
- [65] Joffe M E, Santiago C I, Vermudez S A D, et al. Frontal cortex genetic ablation of metabotropic glutamate receptor subtype 3 (mGlu3) impairs postsynaptic plasticity and modulates affective behaviors [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 46(12): 2148-2157.
- [66] Joffe M E, Santiago C I, Oliver K H, et al. mGlu2 and mGlu3 negative allosteric modulators divergently enhance thalamocortical transmission and exert rapid antidepressant-like effects [J]. *Neuron*, 2020, 105(1): 46-59.e3.
- [67] Musazzi L. Targeting metabotropic glutamate receptors for rapid-acting antidepressant drug discovery [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2021, 16(2): 147-157.
- [68] Dogra S, Conn P J. Targeting metabotropic glutamate receptors for the treatment of depression and other stress-related disorders [J]. *Neuropharmacology*, 2021, 196: 108687.
- [69] Dong C, Tian Z, Fujita Y, et al. Antidepressant-like actions of the mGlu2/3 receptor antagonist TP0178894 in the chronic social defeat stress model: Comparison with escitalopram [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2022, 212: 173316.
- [70] Watanabe M, Marcy B, Hiroki A, et al. Evaluation of the safety, tolerability, and pharmacokinetic profiles of TP0473292 (TS-161), A prodrug of a novel orthosteric mGlu2/3 receptor antagonist TP0178894, in healthy subjects and its antidepressant-like effects in rodents [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2022, 25(2): 106-117.
- [71] Seo M K, Lee J A, Jeong S, et al. Effects of chronic LY341495 on hippocampal mTORC1 signaling in mice

- with chronic unpredictable stress-induced depression [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6416.
- [72] Li S H, Abd-Elrahman K S, Ferguson S S G. Targeting mGluR2/3 for treatment of neurodegenerative and neuropsychiatric diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 239: 108275.
- [73] Jing X Y, Wang Y, Zou H W, *et al*. mGlu2/3 receptor in the prelimbic cortex is implicated in stress resilience and vulnerability in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 906: 174231.
- [74] Andrade A, Brennecke A, Mallat S, *et al*. Genetic associations between voltage-gated calcium channels and psychiatric disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3537.
- [75] Le Gratiet K L, Anderson C K, Puente N, *et al*. Differential subcellular distribution and release dynamics of cotransmitted cholinergic and GABAergic synaptic inputs modify dopaminergic neuronal excitability [J]. *J Neurosci*, 2022, 42(46): 8670-8693.
- [76] Giansante G, Marte A, Romei A, *et al*. Presynaptic L-type Ca^{2+} channels increase glutamate release probability and excitatory strength in the hippocampus during chronic neuroinflammation [J]. *J Neurosci*, 2020, 40(36): 6825-6841.
- [77] Moreno C, Hermosilla T, Hardy P, *et al*. Cav1.2 activity and downstream signaling pathways in the hippocampus of an animal model of depression [J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2609.
- [78] Chen Y, Shen M, Liu X, *et al*. The regulation of glutamate transporter 1 in the rapid antidepressant-like effect of ketamine in mice [J]. *Front Behav Neurosci*, 2022, 16: 789524.
- [79] Costi S, Han M H, Murrough J W. The potential of KCNQ potassium channel openers as novel antidepressants [J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(3): 207-216.
- [80] [Lopez J P, Lücken M D, Brivio E, *et al*. Ketamine exerts its sustained antidepressant effects via cell-type-specific regulation of Kcnq2 [J]. *Neuron*, 2022, 110(14): 2283-2298.e9.
- [81] Jin J, Bhatti D L, Lee K W, *et al*. Ahnak scaffolds p11/Anxa2 complex and L-type voltage-gated calcium channel and modulates depressive behavior [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(5): 1035-1049.
- [82] Vaidya S, Guerin A A, Walker L C, *et al*. Clinical effectiveness of muscarinic receptor-targeted Interventions in neuropsychiatric disorders: A systematic review [J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(11): 1171-1206.
- [83] Navarria A, Wohleb E S, Voleti B, *et al*. Rapid antidepressant actions of scopolamine: Role of medial prefrontal cortex and M1-subtype muscarinic acetylcholine receptors [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 82: 254-261.
- [84] Kan H W, Peng W H, Wu C C, *et al*. Rapid antidepressant-like effects of muscarinic receptor antagonists require BDNF-dependent signaling in the ventrolateral periaqueductal gray [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2022, 239(12): 3805-3818.
- [85] Yu H, Li M, Shen X, *et al*. The requirement of L-type voltage-dependent calcium channel (L-VDCC) in the rapid-acting antidepressant-like effects of scopolamine in mice [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2018, 21(2): 175-186.
- [86] Fogaça M V, Wu M, Li C, *et al*. Inhibition of GABA interneurons in the mPFC is sufficient and necessary for rapid antidepressant responses [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(7): 3277-3291.
- [87] Wohleb E S, Wu M, Gerhard D M, *et al*. GABA interneurons mediate the rapid antidepressant-like effects of scopolamine [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(7): 2482-2494.
- [88] Johnson C R, Kangas B D, Jutkiewicz E M, *et al*. Novel antimuscarinic antidepressant-like compounds with reduced effects on cognition [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2021, 377(3): 336-345.
- [89] Ebrahimi-Ghiri M, Khakpai F, Zarrindast M R. Combined treatment of scopolamine and group III mGluR antagonist, CPPG, exerts antidepressant activity without affecting anxiety-related behaviors [J]. *Physiol Behav*, 2020, 224: 113034.
- [90] Park L, Furey M, Nugent A C, *et al*. Neurophysiological changes associated with antidepressant response to ketamine not observed in a negative trial of scopolamine in major depressive disorder [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22(1): 10-18.
- [91] Chen J C C, Sumner R L, Naga V K, *et al*. A randomized controlled trial of intravenous scopolamine versus active-placebo glycopyrrolate in patients with major depressive disorder [J]. *J Clin Psychiatry*, 2022, 83(5): 21m14310.
- [92] Kwan A C, Olson D E, Preller K H, *et al*. The neural basis of psychedelic action [J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25(11): 1407-1419.
- [93] González-Maeso J, Weisstaub N V, Zhou M, *et al*. Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT(2A) receptor-mediated signaling pathways to affect behavior [J]. *Neuron*, 2007, 53(3): 439-452.
- [94] Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, *et al*. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: A randomized placebo-controlled trial [J]. *Psychol Med*, 2019, 49(4): 655-663.

- [95] Hibicke M, Landry A N, Kramer H M, *et al.* Psychedelics, but not ketamine, produce persistent antidepressant-like effects in a rodent experimental system for the study of depression [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(6): 864-871.
- [96] D'Souza D C, Syed S A, Flynn L T, *et al.* Exploratory study of the dose-related safety, tolerability, and efficacy of dimethyltryptamine (DMT) in healthy volunteers and major depressive disorder [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47(10): 1854-1862.
- [97] Reiff C M, Richman E E, Nemeroff C B, *et al.* Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy [J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(5): 391-410.
- [98] Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, *et al.* Trial of psilocybin versus escitalopram for depression [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(15): 1402-1411.
- [99] Goodwin G M, Aaronson S T, Alvarez O, *et al.* Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(18): 1637-1648.
- [100] Carhart-Harris R L, Bolstridge M, Rucker J, *et al.* Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3(7): 619-627.
- [101] Gukasyan N, Davis A K, Barrett F S, *et al.* Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up [J]. *J Psychopharmacol*, 2022, 36(2): 151-158.
- [102] Dos Santos R G, Osório F L, Crippa J A S, *et al.* Classical hallucinogens and neuroimaging: A systematic review of human studies: hallucinogens and neuroimaging [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 71: 715-728.
- [103] Jepsen O H, Elfving B, Wegener G, *et al.* Transcriptional regulation in the rat prefrontal cortex and hippocampus after a single administration of psilocybin [J]. *J Psychopharmacol*, 2021, 35(4): 483-493.
- [104] Marek G J, Wright R A, Gewirtz J C, *et al.* A major role for thalamocortical afferents in serotonergic hallucinogen receptor function in the rat neocortex [J]. *Neuroscience*, 2001, 105(2): 379-392.
- [105] Bêrque J C, Imad M, Mladenovic L, *et al.* Mechanism of the 5-hydroxytryptamine 2A receptor-mediated facilitation of synaptic activity in prefrontal cortex [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(23): 9870-9875.
- [106] Vollenweider F X, Kommer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(9): 642-651.
- [107] Raval N R, Johansen A, Donovan L L, *et al.* A single dose of psilocybin increases synaptic density and decreases 5-HT_{2A} receptor density in the pig brain [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 835.
- [108] Kim K, Che T, Panova O, *et al.* Structure of a Hallucinogen-activated Gq-coupled 5-HT_{2A} serotonin receptor [J]. *Cell*, 2020, 182(6): 1574-1588.e19.
- [109] Hesselgrave N, Troppoli T A, Wulff A B, *et al.* Harnessing psilocybin: Antidepressant-like behavioral and synaptic actions of psilocybin are independent of 5-HT_{2R} activation in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(17): e2022489118.
- [110] Cameron L P, Tombari R J, Lu J, *et al.* A non-hallucinogenic psychedelic analogue with therapeutic potential [J]. *Nature*, 2021, 589(7842): 474-479.

[责任编辑 解学星]