

5-羟色胺与缝隙连接的交互作用与抑郁症发病的关系及中药干预研究进展

田志锋^{1,2}, 曾璇^{1,2}, 严子涵^{1,2}, 王宏彬^{1,2}, 林玉婷^{1,2}, 艾启迪^{1,2}, 林美好^{1,2}, 阳松威^{1,2*}, 杨岩涛^{1,2*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

2. 湖南省中药饮片标准化及功能工程技术研究中心, 湖南 长沙 410208

摘要: 抑郁症是一种常见的精神疾病, 其发病机制至今尚未完全阐明。近年来, 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 与缝隙连接的交互作用在抑郁症发病中的关键作用逐渐受到关注。通过总结关于 5-HT 和抑郁症的现有发现、缝隙连接与抑郁症的关系、中药调控 5-HT 和缝隙连接相关机制的研究进展, 对当前关于 5-HT 与缝隙连接在抑郁症发病过程中的交互作用的研究进展进行综述, 为进一步探索抑郁症的发病机制提供有益参考。

关键词: 5-羟色胺; 缝隙连接; 神经细胞; 抑郁症; 神经递质; 调控机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)21-7539-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.21.031

Relationship between interaction of 5-hydroxytryptamine and gap junction and incidence of depression and Chinese medicine intervention

TIAN Zhifeng^{1,2}, ZENG Xuan^{1,2}, YAN Zihan^{1,2}, WANG Hongbin^{1,2}, LIN Yuting^{1,2}, AI Qidi^{1,2}, LIN Meiyu^{1,2}, YANG Songwei^{1,2}, YANG Yantao^{1,2}

1. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Hunan Engineering Technology Center of Standardization and Function of Chinese Herbal Decoction Pieces, Changsha 410208, China

Abstract: Depression is a common mental illness, and its pathogenesis has not been fully elucidated. In recent years, the key role of the interaction between 5-hydroxytryptamine (5-HT) and gap junction in the pathogenesis of depression has been gradually paid attention. By summarizing the existing findings on 5-HT and depression, the relationship between gap junction and depression, and the research progress on the mechanism related to the regulation of 5-HT and gap junction by traditional Chinese medicine, the current research progress on the interaction between 5-HT and gap junction in the pathogenesis of depression was reviewed, providing a useful reference for further exploration of the pathogenesis of depression.

Key words: 5-hydroxytryptamine; gap connection; nerve cells; depression; neurotransmitter; regulation mechanism

抑郁症是一种常见的精神障碍, 其发病机制复杂且尚不完全清楚。研究表明, 多种因素相互作用可导致抑郁症的发生。5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 是一种重要的神经递质, 在调控情绪、睡眠、食欲和认知等具有重要作用, 而与 5-HT 相关的缝隙连接承载着神经递质的传递, 是神经元之间信息传递的关键环节。目前, 在抑郁症病理机

制的研究中, 5-HT 与缝隙连接间的联系尚不完全清楚, 探索二者间的交互作用可以为阐明抑郁症的发病机制及研发更为安全有效的治疗药物提供新的思路。

1 5-HT 在抑郁症的作用

1.1 5-HT 和 5-HT 受体与抑郁症的联系

5-HT 是一种重要的神经递质, 其生理作用是由

收稿日期: 2024-03-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82304750); 国家自然科学基金资助项目 (82130109); 国家自然科学基金资助项目 (U2202214); 湖南省自然科学基金 (2022JJ40313, 2021JJ30512); 湖南省教育厅科研基金优秀青年项目 (22B0352); 湖南省中医药管理局科研基金 (B2023139); 湖南中医药大学科研项目 (2021XJJ028)

作者简介: 田志锋, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: 1023502646@qq.com

***通信作者:** 阳松威, 讲师, 从事中药神经精神药理学研究。E-mail: 646972015@qq.com

杨岩涛, 教授, 硕士生导师, 从事中药神经精神药理学研究。E-mail: xdyt1@163.com

5-HT 受体介导的,这些受体分为 7 大家族(5-HT1~5-HT7 受体家族)。除了 5-HT3 受体是一个配体门控离子通道,其他所有受体都是 G 蛋白偶联受体^[1]。大量证据表明,参与抑郁症发病的 5-HT 受体至少包括 5 种,分别为 5-HT1A、5-HT1B、5-HT4、5-HT6 和 5-HT7。这些受体的表达与抑郁症的一些行为特征的发生发展有关^[2-3],但其具体机制尚不清楚,需要更多的研究进行阐明。

Wang 等^[4]研究发现姜黄中的主要活性成分姜黄素可通过介导 5-HT (1A/1B) 和 5-HT (2C) 受体的相互作用对抑郁模型大鼠发挥抗抑郁作用。Nitzan 等^[5]将山楂、小麦、百合和红枣果实以冻干颗粒形式溶解在含有 1%二甲基亚砷的生理盐水中制备的混合溶液 iv 于抑郁模型小鼠,发现其可通过激活 5-HT1A 受体,升高海马体及前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)的脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平产生抗抑郁作用。此外, Qiao 等^[6]研究发现钩藤提取物可通过调节神经递质和神经内分泌激素的水平,包括 5-HT、5-羟基吲哚乙酸、多巴胺、3,4-二羟基苯基乙酸、同型香草酸、皮质酮、促肾上腺皮质激素释放激素和促肾上腺皮质激素及拮抗 5-HT1A 受体从而改善慢性不可预知温和刺激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)诱导的小鼠抑郁样行为。Wang 等^[7]研究证明了舒郁胶囊 0.408 g/kg 可通过增加 5-HT1AR 蛋白水平和激活 5-HT1AR 介导的海马神经元环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/蛋白激酶 A/环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)信号通路发挥抗抑郁作用。Xia 等^[8]研究发现枳壳-厚朴药对可通过增加抑郁行为大鼠海马 CA1 区 5-HT1A mRNA 和蛋白表达从而发挥其抗抑郁作用。研究还表明,抑郁症患者往往存在脑内 5-HT 水平的异常^[9]。因此,保持脑内 5-HT 的正常水平对于改善抑郁症状至关重要。

1.2 5-HT 的合成、释放与再摄取机制功能异常与抑郁症的发生有关

5-HT 参与调节中枢神经系统的多种功能,阐明 5-HT 的合成、释放和再摄取机制对于深入探索抑郁症的发病机制具有重要意义。5-HT 的合成主要通过色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)催化色氨酸转化为 5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP),然后再由羟色胺氧化酶催化 5-HTP 转化为

5-HT。Reibring 等^[10]在使用正电子发射断层扫描检查人脑中 5-HT 的摄取利用研究中,采用[β -11C]5-HTP 对 5-HT 的直接前体 5-HTP 进行标记,发现 5-HTP 在纹状体和额叶皮层的利用率均高于周围大脑,表明人脑对 5-HT 的摄取利用主要集中在纹状体和额叶皮层。此外, Reith 等^[11]研究发现,当神经元膜电位达到一定阈值时,电压门控 Ca^{2+} 通道打开,促使细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,促进 5-HT 的突触囊泡与细胞膜融合,进而释放 5-HT 到突触间隙。5-HT 的再摄取是指在 5-HT 释放后,通过转运蛋白将其重新吸收到神经元内,以维持大脑神经突触间隙的 5-HT 浓度平衡。5-HT 是通过 TPH1 和 TPH2 的作用合成的^[12],这 2 种酶分别存在于内皮细胞和神经元中,5-HT 通过 5-HT 再摄取转运体(serotonin reuptake transporter, SERT)的转运进入肠细胞或神经元而失活。

SERT 的功能异常可能与抑郁症的发生有关,朱维煜等^[13]研究证明了抗抑郁药处方定志小丸 100、200、500 mg/L 可通过上调抑郁模型大鼠海马区 miR-16 的表达水平抑制 SERT 的表达,从而抑制 5-HT 的再摄取并提高脑内 5-HT 的水平而发挥抗抑郁作用。Huang 等^[14]研究发现合欢皮中的木脂素苷可以通过诱导 SERT 向外封闭状态的构象转变,降低位于细胞外底物渗透途径中的半胱氨酸残基的可及性来发挥其抗抑郁作用。此外, Zhang 等^[15]研究发现石菖蒲提取物 100 $\mu\text{g/mL}$ 可显著提高 SERT 活性,在 50~100 $\mu\text{g/mL}$ 质量浓度下,其可显著抑制 SERT 活性,表明石菖蒲提取物可通过双向调节 SERT 活性发挥其抗抑郁作用。综上,5-HT 的合成、释放和再摄取机制功能异常与抑郁症发病机制密切相关,因此阐明其生物学过程对探索抑郁症的发病机制具有重要意义。

1.3 目前针对 5-HT 治疗抑郁症的治疗策略

选择性 5-HT 再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)类药物是目前常用的抗抑郁药物之一,主要通过抑制 5-HT 的再摄取和增加 5-HT 在突触间隙的释放发挥作用,从而恢复患者体内 5-HT 的平衡,进而缓解抑郁症状。Alboni 等^[16]研究发现 SSRIs 对抑郁样表型的影响是由药物诱导和环境驱动,而不是药物本身决定,该发现可能有助于解释在临床实践中所描述的 SSRIs 可变效应,提示控制环境条件可提高抗抑郁疗效。此外,5-HT 和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin and

noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs) 类药物与 SSRIs 类药物相似, 但其作用机制更加复杂, 其不仅能够抑制 5-HT 的再摄取, 还能抑制去甲肾上腺素的再摄取, 从而在调节情绪和缓解抑郁症状方面具有双重作用。SSRIs^[17] (如舍曲林) 和 SNRIs (如文拉法辛缓释片) 仍是治疗抑郁症的一线药物。此外, 5-HT 受体拮抗剂除了增加 5-HT 水平外, 还可以通过调节 5-HT 受体活性达到治疗抑郁症的效果。据研究报道, 5-HT_{1A} 和 5-HT₂ 受体的激动剂可以提高抑郁患者的情绪状态, 而 5-HT₃ 受体拮抗剂则可以减轻抑郁症状^[18]。

研究发现, 藏红花精油的抗抑郁机制主要依赖于对丝裂原活化蛋白激酶/CREB1/BDNF 信号通路的调控作用影响抑郁模型小鼠血清中 5-HT 水平, 且 4% 的藏红花精油剂量通过吸入给药的方式效果最好^[19]。中药配方左金丸 1.4 g/kg 可通过 TPH2 通路调节 TPH2 泛素化, 从而提高 CUMS 小鼠海马中 BDNF、5-HT 和 TPH2 的表达, 改善其抑郁样行为^[20]。Zhang 等^[21]研究证明, 传统中药方剂小柴胡汤可通过改善下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) /下丘脑-垂体-卵巢轴功能并且增强 PFC、下丘脑 TPH2 和雌激素受体 α 和 β 的表达恢复 5-HT 及相关激素的水平来减轻小鼠抑郁样行为。Jia 等^[22]研究发现黄芩苷 50、25 mg/kg 可改善小鼠认知功能并具有抗抑郁作用, 其作用机制可能与激活海马区 BDNF、细胞外调节蛋白激酶、cAMP 反应元件结合蛋白信号通路等有关。Tian 等^[23]研究证明地黄 1.8、7.2 g/kg 可改善 CUMS 大鼠的抑郁样行为和海马 CA1、CA3 区神经元的病理改变, 其机制可能与调节海马 5-HT 神经递质合成、转运和代谢有关。张涛等^[24]研究发现, 复方柴归方可显著回调 CUMS 大鼠异常的 5-HT 水平, 其作用机制可能与调控 5-HT 代谢途径有关。杨帅等^[25]研究发现, 交泰丸对抑郁模型大鼠具有明显的抗抑郁作用, 其作用机制与上调脑内单胺类神经递质水平有关。上述相关研究对进一步探索治疗抑郁症的新方向提供了潜在研究思路。

2 缝隙连接在抑郁症的作用

2.1 缝隙连接结构功能与抑郁症的联系

缝隙连接是细胞间连接的一种形式, 由 2 个相对应的半通道组成, 每个半通道由 6 个蛋白亚基构成, 通过细胞内和细胞外区室之间的离子和分子交换进行自分泌/旁分泌信号传导^[26]。且每个蛋白亚基

内含 4 个跨膜片段, 形成 1 个通道孔道, 这些组成通道的特殊蛋白质称为缝隙连接蛋白 (connexins, Cxs)。缝隙连接允许细胞之间直接传递小分子物质, 如离子、代谢产物和小分子信号, 有助于维持邻近细胞之间的紧密联系, 促进细胞的协调工作。研究发现, 不同连接蛋白的差异主要体现在其胞质 COOH 末端尾部的长度和序列上, 如 Cx43 的 COOH 末端部分被翻译为独立的短亚型, 参与各种细胞信号级联并调节细胞功能^[27]。且有研究表明, 抑郁症患者脑内 Cx43 表达下调^[28], 而 Cx43 的功能障碍也会诱导其抑郁样行为。有研究发现^[29], 电信号传导可通过缝隙连接快速传递到相邻细胞, 并促进神经元与相邻细胞间的信号传递。此外, 胞质多胺调节神经元兴奋性传导电信号的过程也与缝隙连接密切相关, 胞质多胺在调节渗透阳离子 (如电压门控 Na^+ 和 Ca^{2+} 通道, 离子型谷氨酸和烟碱受体) 保持静息膜电位和调节神经元放电速率 (如向内整流器 K^+ 通道) 的过程中具有重要作用, 其水平对神经元兴奋性的影响取决于大脑任何给定区域中膜受体和 Cxs 的特定集合和比例^[30]。此外, 胞质多胺调节的 K^+ 通道与抑郁症之间存在关联性, 而 K^+ 通道的作用过程又与缝隙连接存在关联。如在双相情感障碍患者中, 位于 *KCNJ2190547* 基因附近的 2 个单核苷酸序列改变会影响抑郁症发作的次数^[31]。以上所述进一步论证了抑郁症的发病与缝隙连接有着密切的联系。

2.2 缝隙连接功能的改善可能是抑郁症治疗的潜在靶点

抑郁症是一种复杂的心理疾病, 常与大脑网络的连接与功能异常有关。缝隙连接是神经元之间传递信息的重要通道, 其在神经递质的释放和信号传导中具有关键作用。显著的压力暴露和精神抑郁与星形胶质细胞在特定脑区域的形态学、生化和生理学紊乱有关, 表明星形胶质细胞之间的通讯可能和缝隙连接有关^[32]。另有研究表明, 相较于正常组, 慢性应激下的大鼠大脑 PFC 中的星形胶质细胞 Cx43 和 Cx30 水平极低^[33]。在诱导成年小鼠抑郁样行为的压力动物模型实验中发现^[34], 经长期压力后, 髓鞘形成相关的标志物水平特异性降低, 而部分抗抑郁药或髓磷脂促进剂可逆转这一过程, 该结果与患有抑郁症的人类受试者的 PFC 的发现一致^[35]。最近, 在抑郁症患者前扣带皮层中也观察到星形胶质细胞和少突胶质细胞之间缝隙连接耦合减少的高度提示性证据, 这表明缝隙连接功能的改变

与抑郁症密切相关^[36]。

Xia 等^[37]研究发现人参皂苷 Rg₁ 10 μmol/L 可缓解皮质酮诱导的大鼠 PFC 和海马中星形胶质细胞缝隙连接功能障碍,这在抑郁症治疗中具有意义。此外,He 等^[38]研究发现十大功劳生物碱可通过调控 miR-205/Cx43 轴改善大鼠缝隙连接功能障碍诱导的抑郁症。Zheng 等^[39]研究发现高丽红参可以通过改善大鼠 PFC 中星形胶质细胞缝隙连接功能从而有效缓解抑郁症状。刘克洪等^[40]研究发现,酸枣仁汤可减轻抑郁模型大鼠神经细胞损伤,并通过降低大鼠大脑皮质星形胶质细胞胶质原纤维酸性蛋白和 Cx43 表达来发挥抗抑郁作用。总而言之,改善缝隙连接功能障碍可能是未来抑郁症治疗的重要方向之一。

2.3 缝隙连接的异常变化对抑郁症发病的影响

缝隙连接的异常变化是指在大脑的神经环路中出现了连接不正常或较弱的情况,可能会导致神经系统中信息传递的障碍,由此影响大脑对情绪的调节和正常环节的运作,介导抑郁症的发生^[41]。Sun 等^[33]发现星形胶质细胞缝隙连接的功能和超微结构改变及 PFC 中 Cx43 表达和 Cx43 点密度的降低会加重抑郁病程,而经过抗抑郁药氟西汀、度洛西汀或糖皮质激素受体拮抗剂米非司酮的有效治疗可逆转这一过程;该研究还表明 PFC 中缝隙连接阻滞剂卡宾诺酮和 Cx43 模拟肽诱导的缝隙连接解偶联会产生抑郁样行为,但是并没有产生神经胶质消融,提示 PFC 中星形胶质细胞缝隙连接功能的失调会加重抑郁样行为。

Li 等^[42]研究发现复方中药五灵胶囊可通过增强抑郁模型大鼠海马 Cx43 mRNA 和蛋白表达水平发挥其抗抑郁作用。凌佳等^[43]研究结果表明,左归降糖解郁方可通过调控海马神经血管单元结构蛋白、胶质纤维酸性蛋白和 Cx43 的表达发挥抗抑郁作用。值得注意的是,缝隙连接的异常变化并不是抑郁症发病的唯一原因,它是由多种因素相互作用的结果,缝隙连接与其他抑郁症发病因素相互作用的深入研究可能有助于探索抑郁症的发病机制。

3 5-HT 与缝隙连接的交互作用

3.1 5-HT 调节缝隙连接的机制

为了阐明 5-HT 调节缝隙连接的机制,Rörig 等^[44]在对新生 7~10 d 的 SD 乳鼠大脑皮层缝隙连接偶联的影响研究中发现,5-HT 通过激活 5-HT₂ 类受体抑制缝隙连接偶联。5-HT 对发育的调节功能不

仅涉及化学突触传递,还涉及新皮层分化过程中对缝隙连接通信系统的调节。因此,5-HT 可能是通过调节不同的新皮层神经元之间的缝隙连接来影响 SD 乳鼠早期发育过程中大脑皮质的可塑性。Wang 等^[4]通过抑郁模型大鼠的行为学实验发现姜黄中的活性成分姜黄素具有抗抑郁作用,其抗抑郁作用机制与 5-HT (1A/1B) 和 5-HT (2C) 受体的相互作用介导有关。总的来说,5-HT 通过激活 5-HT 类受体参与缝隙连接功能的调控,该过程的深入探究可能为阐明抑郁症的发病机制提供新思路。

3.2 缝隙连接异常对 5-HT 信号传导的影响

缝隙连接异常可以对 5-HT 信号传导产生影响。缝隙连接是神经元之间的通信通道,研究表明缝隙连接通道有利于代谢物如二磷酸腺苷、葡萄糖、谷氨酸、谷胱甘肽、次级信使(如 cAMP)、三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP₃)和其他物质间的交换^[45],促进电信号在组织的细胞间扩散。由于缝隙连接异常,神经元之间的信号传导可能会受到阻碍,这可能导致 5-HT 信号的传递受到干扰,影响情绪调节和认知功能。有报道称,分离的缝隙连接导致连接蛋白半通道活动增加,导致信号传递的不稳定,使 5-HT 信号的传递出现突发性递增或递减^[46]。总体而言,缝隙连接异常可能会干扰 5-HT 信号传导的正常功能。然而,具体的影响会因个体差异和异常类型而有所不同,这些问题需要更多的研究来进一步阐明。

4 5-HT 与缝隙连接在抑郁症发病中的相互关系和作用

5-HT 与缝隙连接在抑郁症发病中扮演着重要角色。研究发现,5-HT 对缝隙连接的解偶联作用被 5-HT₂ 受体激动剂激活,并被 5-HT₂ 受体拮抗剂利坦色林抑制,表明 5-HT 通过激活 5-HT₂ 受体抑制缝隙连接偶联^[44,47]。为了进一步阐明 5-HT 对缝隙连接通讯系统的调节机制,Smith 等^[48]采用全细胞膜片钳技术通过膜片钳移液管将 IP₃ 受体拮抗剂引入泪腺腺泡细胞后发现,细胞内 Ca²⁺依赖电流并无显著变化,结果表明 5-HT 的调节作用涉及 IP₃ 受体介导的细胞内 Ca²⁺释放且 IP₃ 受体刺激显著归因于 5-HT 对缝隙连接的解偶联作用,因此 5-HT 参与调节缝隙连接信号传递过程^[44,49]。正常情况下,5-HT 被释放到缝隙连接通道后会与 5-HT 受体结合,起到调节神经递质的作用。然而,在抑郁症患者中却发现 5-HT 的含量和运转异常,即缝隙连接中的

5-HT 浓度显著降低^[10,11,50]。Ma 等^[51]研究表明,小柴胡汤通过抑制 5-HT 转运体的表达,降低单胺类神经递质降解酶 A (monoamine oxidase A, MAOA) 的表达,从而上调抑郁模型小鼠缝隙连接中的 5-HT 水平实现抗抑郁作用。Park 等^[52]研究发现,中药马尾藻通过激活细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) / CREB/BDNF 信号通路,增加缝隙连接中的 5-HT 水平而有效改善抑郁模型小鼠的抑郁样行为。Oh 等^[53]研究证明,牛蒡叶抗抑郁作用可能与调节 HPA 轴、糖皮质激素、血清素转换(如 TPH2、SERT、

MAOA)、单胺类神经递质浓度、ERK 和蛋白激酶 B 磷酸化活性,对抑郁模型小鼠产生神经保护作用有关。Wang 等^[54]研究发现,中药方剂逍遥散可能通过减少小胶质细胞数量和吲哚胺-2,3-双加氧酶 1 的表达来提高抑郁模型小鼠缝隙连接中 5-HT 浓度,从而改善小鼠的抑郁样行为。5-HT 与缝隙连接之间的交互作用和抑郁症之间的关系是复杂的,而且二者的相互作用可能是抑郁症发病的关键机制之一。综上,深入揭示 5-HT 和缝隙连接之间的交互作用对抑郁症发生发展的影响有助于挖掘治疗抑郁症的新靶点(图 1)。

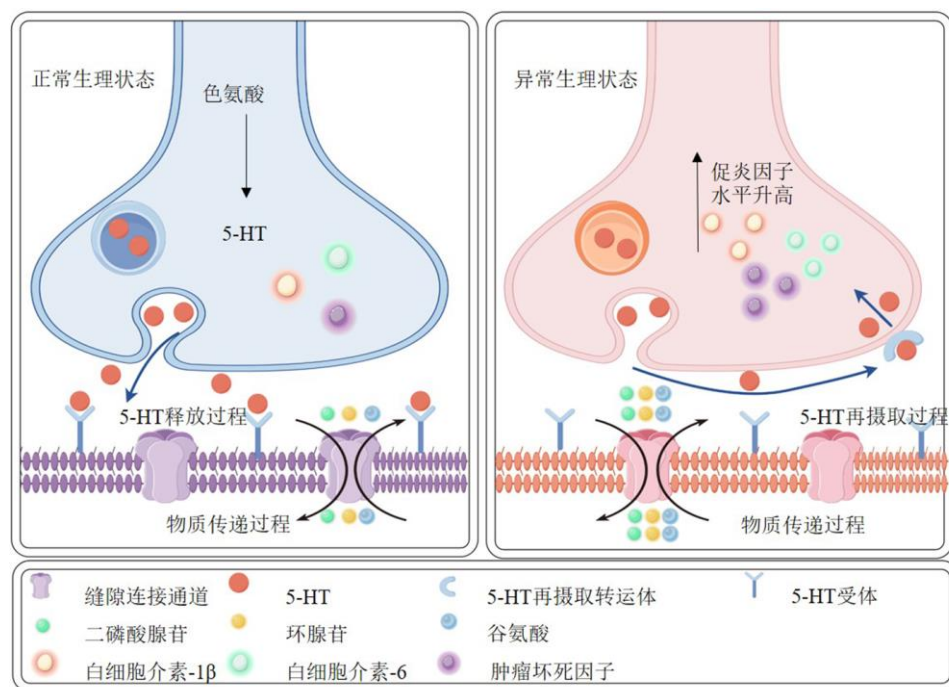


图 1 5-HT 与缝隙链接交互作用机制

Fig. 1 Diagram of interaction mechanism between 5-HT and gap junction

5 结语与展望

抑郁症是一种常见且严重影响生活质量的精神障碍^[55-60], 尽管抗抑郁药物的研究取得了一定的进展, 但仍有 10%~30% 的患者在单次或多次治疗后无反应, 并且有反应的患者中抑郁症的复发率非常高。5-HT 作为一种主要的神经递质, 其与缝隙连接的交互作用被认为在情绪调节和认知功能中起着重要的作用。本文聚焦于 5-HT 与缝隙连接的交互作用同抑郁症发病的关联及中药干预的进展, 具有突出的原创性和创新点。通过将 5-HT 与缝隙连接置于抑郁症发病机制中进行综合考量, 拓展了该领域的研究视野, 与现有研究相较, 其独特贡献在于更

系统深入地剖析了二者交互作用与抑郁症的关系, 构建了更为全面的理论体系, 同时在中药干预方面的研究总结为中药干预治疗抑郁症提供了新的研究思路。5-HT 与缝隙连接在抑郁症的发病机制中呈现出复杂的交互作用关系, 5-HT 的水平异常在抑郁症的形成中具有关键作用, 影响着情绪、认知等方面, 而缝隙连接通过对细胞间通讯和信号传递的调节, 在神经系统功能中占据重要地位, 其功能的改变可能对神经元兴奋性和神经网络活动产生影响, 进而与抑郁症的发生发展紧密相连, 二者相互交织, 共同在抑郁症的病理过程中发挥作用。在中药干预方面, 一些中药成分被发现能够通过调节 5-HT 系统

及缝隙连接的功能来表现出抗抑郁效果,如增加 5-HT 的合成、释放或再摄取,同时对缝隙连接的表达或活性进行影响,从而优化神经网络的功能。这一系列的研究进展对于抑郁症临床治疗具有重大的潜在意义和广阔的应用前景,为找寻更多有效治疗抑郁症的靶点研究提供策略,为开发出更具针对性和有效性的中药方剂或单体药物提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] David D J, Gardier A M. The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response [J]. *Encephale*, 2016, 42(3): 255-263.
- [2] Yohn C N, Gergues M M, Samuels B A. The role of 5-HT receptors in depression [J]. *Mol Brain*, 2017, 10(1): 28.
- [3] Tanaka K F, Samuels B A, Hen R. Serotonin receptor expression along the dorsal-ventral axis of mouse hippocampus [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2012, 367(1601): 2395-2401.
- [4] Wang R, Xu Y, Wu H L, *et al.* The antidepressant effects of curcumin in the forced swimming test involve 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 578(1): 43-50.
- [5] Nitzan K, David D, Franko M, *et al.* Anxiolytic and antidepressant effect of *Crataegus pinnatifida* (Shan Zha): Biochemical mechanisms [J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 208.
- [6] Qiao Y L, Zhou J J, Liang J H, *et al.* *Uncaria rhynchophylla* ameliorates unpredictable chronic mild stress-induced depression in mice via activating 5-HT_{1A} receptor: Insights from transcriptomics [J]. *Phytomedicine*, 2021, 81: 153436.
- [7] Wang X L, Gao J, Wang X Y, *et al.* Treatment with Shuyu Capsule increases 5-HT_{1A}R level and activation of cAMP-PKA-CREB pathway in hippocampal neurons treated with serum from a rat model of depression [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 3575-3582.
- [8] Xia Z A, Zhang C H, Du Y H, *et al.* The effect of traditional Chinese medicine Zhike-Houpu herbal pair on depressive behaviors and hippocampal serotonin 1A receptors in rats after chronic unpredictable mild stress [J]. *Psychosom Med*, 2019, 81(1): 100-109.
- [9] Rink L, Adams A, Braun C, *et al.* Dose-response relationship in selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder: A Meta-analysis and network Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Psychother Psychosom*, 2022, 91(2): 84-93.
- [10] Reibring L, Agren H, Hartvig P, *et al.* Uptake and utilization of [β -¹¹C]5-hydroxytryptophan in human brain studied by positron emission tomography [J]. *Psychiatry Res*, 1992, 45(4): 215-225.
- [11] Reith M E, Zimanyi I, O'Reilly C A. Role of ions and membrane potential in uptake of serotonin into plasma membrane vesicles from mouse brain [J]. *Biochem Pharmacol*, 1989, 38(13): 2091-7.
- [12] Gershon M D, Tack J. The serotonin signaling system: From basic understanding to drug development for functional GI disorders [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1): 397-414.
- [13] 朱维煜, 冯霞, 王瑾, 等. 定志小丸对 miR-16 及 5-HT 重摄取的影响 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(17): 3513-3518.
- [14] Huang B S, Liu H H, Wu Y Y, *et al.* Two lignan glycosides from *Albizia julibrissin* Durazz. noncompetitively inhibit serotonin transporter [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(3): 344.
- [15] Zhang F H, Wang Z M, Liu Y T, *et al.* Bioactivities of serotonin transporter mediate antidepressant effects of *Acorus tatarinowii* Schott [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 241: 111967.
- [16] Alboni S, van Dijk R M, Poggini S, *et al.* Fluoxetine effects on molecular, cellular and behavioral endophenotypes of depression are driven by the living environment [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(4): 552-561.
- [17] Szuhany K L, Simon N M. Anxiety disorders: A review [J]. *JAMA*, 2022, 328(24): 2431-2445.
- [18] Barnes N M, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function [J]. *Neuropharmacology*, 1999, 38(8): 1083-1152.
- [19] Chen Z W, Gu J P, Lin S S, *et al.* Saffron essential oil ameliorates CUMS-induced depression-like behavior in mice via the MAPK-CREB1-BDNF signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300: 115719.
- [20] Wang Y, Huang Y Z, Zhao M, *et al.* Zuojin Pill improves chronic unpredictable stress-induced depression-like behavior and gastrointestinal dysfunction in mice via the theTPH2/5-HT pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155067.
- [21] Zhang K, Wang Z Q, Pan X, *et al.* Antidepressant-like effects of Xiaochaihutang in perimenopausal mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248: 112318.
- [22] Jia Z X, Yang J L, Cao Z Q, *et al.* Baicalin ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depression through the BDNF/ERK/CREB signaling pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 414: 113463.
- [23] Tian P, Zhang W, Li K Y, *et al.* Effect of *Rehmanniae Radix*

- on depression-like behavior and hippocampal monoamine neurotransmitters of chronic unpredictable mild stress model rats [J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(17): 4691-4697.
- [24] 张涛, 赵芳, 张潇, 等. 复方柴归方抗抑郁作用及其调控 5-羟色胺代谢途径机制研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(6): 1338-1344.
- [25] 杨帅, 潘晔, 宋彦奇, 等. 交泰丸对抑郁大鼠行为学及脑内单胺类神经递质的影响 [J]. *中草药*, 2016, 47(23): 4218-4223.
- [26] Yang D, Chen M Y, Yang S J, *et al.* Connexin hemichannels and pannexin channels in toxicity: Recent advances and mechanistic insights [J]. *Toxicology*, 2023, 488: 153488.
- [27] Pohl U. Connexins: Key players in the control of vascular plasticity and function [J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(2): 525-572.
- [28] Zhang N N, Zhang Y, Wang Z Z, *et al.* Connexin 43: Insights into candidate pathological mechanisms of depression and its implications in antidepressant therapy [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(10): 2448-2461.
- [29] Nagy JI, Pereda AE, Rash JE. Electrical synapses in mammalian CNS: Past eras, present focus and future directions [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2018, 1860(1): 102-123.
- [30] Limon A, Mamdani F, Hjelm B E, *et al.* Targets of polyamine dysregulation in major depression and suicide: Activity-dependent feedback, excitability, and neurotransmission [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 66: 80-91.
- [31] Fabbri C, Serretti A. Genetics of long-term treatment outcome in bipolar disorder [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 65: 17-24.
- [32] Miguel-Hidalgo J J. Astroglia in the vulnerability to and maintenance of stress-mediated neuropathology and depression [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 869779.
- [33] Sun J D, Liu Y, Yuan Y H, *et al.* Gap junction dysfunction in the prefrontal cortex induces depressive-like behaviors in rats [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(5): 1305-1320.
- [34] Liu J, Dietz K, DeLoyht J M, *et al.* Impaired adult myelination in the prefrontal cortex of socially isolated mice [J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(12): 1621-1623.
- [35] Honer W G, Falkai P, Chen C, *et al.* Synaptic and plasticity-associated proteins in anterior frontal cortex in severe mental illness [J]. *Neuroscience*, 1999, 91(4): 1247-1255.
- [36] Tanti A, Lutz P E, Kim J, *et al.* Evidence of decreased gap junction coupling between astrocytes and oligodendrocytes in the anterior cingulate cortex of depressed suicides [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(12): 2099-2111.
- [37] Xia C Y, Chu S F, Zhang S, *et al.* Ginsenoside Rg1 alleviates corticosterone-induced dysfunction of gap junctions in astrocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 208: 207-213.
- [38] He J H, Li D M, Wei J, *et al.* Mahonia alkaloids (MA) ameliorate depression induced gap junction dysfunction by miR-205/Cx43 axis [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(12): 3761-3776.
- [39] Zheng Q L, Zhu H Y, Xu X, *et al.* Korean red ginseng alleviate depressive disorder by improving astrocyte gap junction function [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 114466.
- [40] 刘克洪, 孙建伟, 胡晓华. 酸枣仁汤对抑郁大鼠大脑皮质星形胶质细胞胶质原纤维酸性蛋白和缝隙连接蛋白 43 作用的研究 [J]. *新中医*, 2019, 51(10): 13-16.
- [41] Zheng Z W, Guo C, Li M, *et al.* Hypothalamus-habenula potentiation encodes chronic stress experience and drives depression onset [J]. *Neuron*, 2022, 110(8): 1400-1415.
- [42] Li D Q, Li X J, Duan J F, *et al.* Wuling Capsule promotes hippocampal neurogenesis by improving expression of connexin 43 in rats exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *J Chin Integr Med*, 2010, 8(7): 662-669.
- [43] 凌佳, 柳卓, 刘检, 等. 左归降糖解郁方对模拟糖尿病并发抑郁症环境下海马 NVU 结构蛋白的作用及机制研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(7): 1089-1092.
- [44] Rörig B, Sutor B. Serotonin regulates gap junction coupling in the developing rat somatosensory cortex [J]. *Eur J Neurosci*, 1996, 8(8): 1685-1695.
- [45] Orellana J A, Martinez A D, Retamal M A. Gap junction channels and hemichannels in the CNS: Regulation by signaling molecules [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 75: 567-582.
- [46] Jiang H, Zhang Y, Wang Z Z, *et al.* Connexin 43: An interface connecting neuroinflammation to depression [J]. *Molecules*, 2023, 28(4): 1820.
- [47] Roerig B, Feller M B. Neurotransmitters and gap junctions in developing neural circuits [J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2000, 32(1): 86-114.
- [48] Smith P M, Gallacher D V. Thapsigargin-induced Ca^{2+} mobilization in acutely isolated mouse lacrimal acinar cells is dependent on a basal level of Ins(1,4,5)P3 and is inhibited by heparin [J]. *Biochem J*, 1994, 299(Pt 1): 37-40.
- [49] Takahashi M, Tanzawa K, Takahashi S. Adenophostins, newly discovered metabolites of *Penicillium*

- brevicompactum*, act as potent agonists of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(1): 369-372.
- [50] Fakhoury M. Revisiting the serotonin hypothesis: Implications for major depressive disorders [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(5): 2778-2786.
- [51] Ma J, Wang F, Yang J Y, *et al.* Xiaochaihutang attenuates depressive/anxiety-like behaviors of social isolation-reared mice by regulating monoaminergic system, neurogenesis and BDNF expression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 208: 94-104.
- [52] Park I, Kim J, Kim M, *et al.* *Sargassum horneri* extract attenuates depressive-like behaviors in mice treated with stress hormone [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(10): 1841.
- [53] Oh D R, Yoo J S, Kim Y, *et al.* *Vaccinium bracteatum* leaf extract reverses chronic restraint stress-induced depression-like behavior in mice: Regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis, serotonin turnover systems, and ERK/Akt phosphorylation [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 604.
- [54] Wang M M, Huang W L, Gao T T, *et al.* Effects of Xiao Yao San on interferon- α -induced depression in mice [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 139: 197-202.
- [55] 冯渝梅, 李惠珍, 艾志福, 等. 柴胡防治精神神经疾病的共有物质基础及其生物学机制系统解析 [J]. *中草药*, 2024, 55(1): 307-319.
- [56] 谢正, 谢春雨, 史晓红, 等. 甜梦口服液联合氟西汀治疗抑郁症的临床研究及对低动力症状的影响 [J]. *中草药*, 2023, 54(10): 3216-3220.
- [57] 刘晓节, 刘欢乐, 卫拂晓, 等. 逍遥类方联合帕罗西汀治疗抑郁症的 Meta 分析 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(1): 132-143.
- [58] Huang B S, Wu Y Y, Li C, *et al.* Molecular basis and mechanism of action of *Albizia julibrissin* in depression treatment and clinical application of its formulae [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(2): 201-213.
- [59] Zhao W D, Ji C, Zheng J, *et al.* Effects of Xiaoyao San on exercise capacity and liver mitochondrial metabolomics in rat depression model [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(1): 132-142.
- [60] Yang W S, Yin H, Wang Y C, *et al.* New insights into effects of Kaixin Powder on depression via lipid metabolism related adiponectin signaling pathway [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(2): 240-250.

[责任编辑 赵慧亮]