

抗抑郁药物作用靶点的研究进展[△]

曹莉莎^{1*}, 叶云¹, 罗文², 王继生^{2#} (1. 泸州医学院药学院, 四川 泸州 646000; 2. 绵阳市第三人民医院, 四川 绵阳 621000)

中图分类号 R964;R971⁺.43 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)13-1227-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.13.27

摘要 目的:介绍抗抑郁药物作用靶点的研究进展,为新型抗抑郁药物的研发方向提供借鉴。方法:以“抑郁症”“抗抑郁药物”“抗抑郁药物作用靶点”“抗抑郁药物研究进展”等为关键词,在PubMed、中国期刊全文数据库等检索源中检索相关文献,筛选2003—2013年有效文献对抗抑郁药物作用靶点进行综述。结果与结论:抗抑郁药物目前主要的作用靶点有单胺类受体、非单胺类受体、神经肽受体和激素系统等。其中单胺类受体中包括多重摄取抑制剂、5-羟色胺受体;非单胺类受体中包括乙酰胆碱受体、 γ -氨基丁酸受体、谷氨酸受体、组胺受体;神经肽受体中包括孤啡肽受体、神经激肽受体、 σ 受体;激素系统中包括下丘脑-垂体-肾上腺轴、雌激素、褪黑素;另外还包括新发现的脑源性神经营养因子、细胞因子等。针对上述靶点研制新型抗抑郁药物将是研发的新方向。
关键词 抗抑郁药物;作用靶点;研究进展

抑郁症是临床常见的精神障碍性疾病,全球范围内复发率、自杀率和致残率较高,2020年将可能成为全球范围内重要的致死因素之一^[1]。目前对于抑郁症发病机制尚不完全清楚,仅仅知道其与大脑某些区域及其神经递质有关^[2]。因此,深入阐明抑郁症发病机制,寻找有效治疗抑郁的药物具有十分重

要的意义。近年来,随着对抑郁症研究的深入,研究者发现了大量的抗抑郁治疗的新靶点,包括单胺类受体、非单胺类受体、神经肽受体和激素系统。为了使抗抑郁治疗更安全、有效、经济,本文从抗抑郁药物治疗靶点的角度,介绍了目前新型抗抑郁药物的研发方向。

表4 供试品细菌内毒素检查结果

Tab 4 Results of bacterial endotoxins test of samples

批号		供试品质量浓度,mg/ml	NPC	PPC	PC	NC
鲎试剂	供试品					
1212282 (湛江)	120101	0.83	--	++	++	--
	120901	0.83	--	++	++	--
	130301	0.83	--	++	++	--
1301642 (湛江)	120101	0.83	--	++	++	--
	120901	0.83	--	++	++	--
	130301	0.83	--	++	++	--
11082712 (福州)	120101	0.83	--	++	++	--
	120901	0.83	--	++	++	--
	130301	0.83	--	++	++	--
12071212 (福州)	120101	0.83	--	++	++	--
	120901	0.83	--	++	++	--
	130301	0.83	--	++	++	--

数、抗干扰能力等方面也会有一定的差异,故本试验选择不同厂家相同灵敏度的鲎试剂进行反应,可对试验结果进行对比^[10]。

综上所述,笔者通过使用2个不同厂家的鲎试剂,取3个批次的丹皮酚磺酸钠注射液,按照2010年版《中国药典》(二部)附录中细菌内毒素检查法进行试验研究,得出结论为丹皮酚磺酸钠注射液稀释至质量浓度0.83 mg/ml及以下时不干扰细菌内毒素检查。由此表明丹皮酚磺酸钠注射液采用细菌内毒

素检查法中凝胶法进行内毒素检查是切实可行的,细菌内毒素法可替代家兔法用于丹皮酚磺酸钠注射液的热原检查。

参考文献

- [1] 杨正生,彭振辉,姚青海,等.丹皮酚的药理作用研究进展[J].中国药物与临床,2011,11(5):545.
- [2] 湛曦,黄传兵,张皖东,等.四妙散加减合丹皮酚磺酸钠治疗急性痛风性关节炎临床研究[J].中国中医药信息杂志,2011,18(4):67.
- [3] 冯旌,潘爱梅,沈飞,等.丹皮酚磺酸钠注射液的含量测定[J].中国医药指南,2011,9(6):194.
- [4] 厉青,陈娟红,陆金花.注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸内毒素检查方法的建立[J].中国药房,2013,24(25):2376.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录XIE、XIXM.
- [6] 丁选胜.中药注射剂安全应用手册[M].北京:化学工业出版社,2010:500.
- [7] 金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂.丹皮酚磺酸钠注射液说明书[S].2007-03-22.
- [8] 周梅,武谷.注射用盐酸吉西他滨细菌内毒素检查方法的研究[J].中国药房,2013,24(1):77.
- [9] 陈琪,许姿敏.注射用盐酸胺碘酮细菌内毒素检查法研究[J].中国当代医药,2013,20(8):73.
- [10] 汪伟.注射用丹参多酚酸盐细菌内毒素检查[J].中国药师,2012,15(5):687.

(收稿日期:2013-06-24 修回日期:2013-09-25)

△ 基金项目:四川省卫生厅2012年科研课题(No.120320)

* 药师,硕士。研究方向:神经药理学和蛋白质组学。E-mail: 28571439@qq.com

通信作者:副主任药师,博士。研究方向:神经药理学和蛋白质组学。电话:0816-2992950。E-mail:24475434@qq.com

1 文献来源与方法

本文以“抑郁症”“抗抑郁药物”“抗抑郁药物作用靶点”“抗抑郁药物研究进展”等为关键词,检索PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)等检索源,共检索出了147 765条相关文献。筛选2003—2013年以抗抑郁药物作用机制、作用靶点、研究进展为标准的文献214条,然后针对抗抑郁药物作用靶点进行综述。

2 单胺类受体

单胺类神经递质是人类中枢神经系内兴奋性递质,主要包括5-羟色胺(5-Hydroxy tryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)、多巴胺(Dopamine, DA),这些神经递质主要通过作用于大脑回路有关的受体来调节人的情绪反应。单胺系统作为抗抑郁药物的作用靶点可直接对这些回路进行功能调节,这种调节效果最明显表达在大脑边缘和额皮质区域,大量研究已证明这种功能在治疗抑郁症时起到了关键的作用^[9]。目前选择性的单胺类抗抑郁药物大多数只作用于一类受体,如5-HT再摄取抑制剂、NE再摄取抑制剂,虽然这类抑制剂能缓解患者的抑郁症状,但不能有效避免再次复发,并且还存在着起效慢、需长期用药的缺点。因此研究人员在此基础上尝试对单胺类调节系统进行优化,希望得到疗效更好的药物。

2.1 多重重摄取抑制剂

临床研究表明,将选择性5-HT再摄取抑制剂(Selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)与NE/DA重摄取抑制剂联用,可同时作用于5-HT和NE/DA,起到药物治疗效果加快、患者耐受性增加的目的。Lavretsky H等^[10]将西酞普兰与苯哌啶醋酸甲酯联合使用,治疗起效速度明显加快。如果一个药物能够同时有效抑制5-HT、NE、DA重摄入突触前末端,即三重重摄取抑制,就可能成为抗抑郁药物作用靶点的研究热点。目前三重重摄取抑制剂的化合物DOV216303^[9]在临床前研究中已显示了抗抑郁活性并且其安全性和耐受性均较好。但需要注意的是抗抑郁的同时,DA水平升高会引起锥体外系反应等问题发生,因此需对安全性进行进一步研究。

2.2 5-HT受体

5-HT作为神经递质,主要分布于松果体和下丘脑。中枢神经系统5-HT含量和功能的异常可能与精神疾病的发病有关。而5-HT必须通过相应的受体的介导方能产生作用。

2.2.1 5-HT_{1A}受体。5-HT_{1A}受体位于突触前膜,广泛地分布于整个大脑。研究发现SSRI和5-HT/NE再摄取抑制剂(SNRI)起效延迟,可能是因为需要时间来降低细胞自身5-HT_{1A}的敏感性所致^[6]。Richardson-Jones JW等^[7]通过配对设计比较发现转基因小鼠比野鼠的中缝核5-HT_{1A}自受体的表达低,在5-HT_{1A}受体高表达的情况下发现小鼠在绝望状态下表现很迟钝,抗抑郁药物治疗无效;相反在5-HT_{1A}受体低敏情况下,抗抑郁药物的治疗明显改变了小鼠的行为学反应。

咪唑洛尔作为β受体阻滞药、5-HT_{1A}受体部分拮抗药、5-HT再摄取抑制剂,显示出具有可减少SSRI起效时间的作用,其作用机制可能是通过使5-HT_{1A}受体失活,从而阻滞对5-HT神经元的负反馈作用^[8]。

2.2.2 5-HT_{2A}受体。5-HT_{2A}受体拮抗药因其具有高度选择性而使之广泛地用于精神疾病的治疗,Mestre TA等^[9]经临床调查发现5-HT_{2A}受体拮抗药主要在两大类精神疾病治疗中有巨大潜能,一是精神分裂症和心境障碍类疾病;另一类是神经退行性疾病。

2.2.3 5-HT_{2C}受体。在调查研究中发现5-HT_{2C}受体也是治疗精神分裂症的一个靶点。有明确的报道显示,中脑腹侧被盖区激活5-HT_{2C}受体会抑制DA神经元从而减弱SSRI刺激多巴胺传递的能力。SSRI药物西酞普兰能够持续性地抑制DA神经细胞在中脑腹侧被盖区的放电频率,而5-HT_{2C}拮抗药B242084^[10]则可能通过封杀5-HT的转运和5-HT_{2C}受体来增强边缘系统DA神经传递的稳定性。

2.2.4 5-HT₇受体。5-HT₇受体能够缩短药物起效时间,是一种特征不明显的G蛋白偶联受体,功能涉及生理节奏和沮丧情绪。在有关大鼠的抑郁模型实验中,5-HT₇受体拮抗药与氟西汀联用能起到快速的抗抑郁作用^[11]。这都提示了拮抗5-HT₇受体可能缩短其他抗抑郁药物起效时间,提高患者的依从性。

3 非单胺类受体

3.1 乙酰胆碱受体

流行病学调查中发现抑郁症患者较非抑郁患者有较高的吸烟率,且有抑郁症病史的吸烟者较非抑郁患者更难戒烟。动物拟胆碱模型可表现出类似的抑郁行为^[12]。20世纪70年代发现,乙酰胆碱的胆碱能信号能够诱导抑郁症状的发生,于是提出了抗胆碱能治疗抑郁症的假说。但因为当时药物安全性和耐受性的问题使得这个领域的相关研究被废弃。如今,随着分子靶向技术的发展,乙酰胆碱抗抑郁性能再度受到关注。Lippiello PM等^[13]发现TC-5214(美加明)、N₁胆碱受体阻滞药能够改善大鼠在强迫游泳及行为学绝望实验的测试结果,减少大鼠的不动时间。TC-5214与西酞普兰联用比西酞普兰单用更能显著降低患者抑郁、易怒、无能等症^[14]。虽然目前临床数据有限,但强大的临床前数据支持着乙酰胆碱受体对抑郁症的治疗效果。在抗抑郁药物的新药开发中,其已经作为一个很重要的方向,值得加以研究。

3.2 γ-氨基丁酸(GABA)受体

GABA是中枢神经系统和外周神经系统中重要的抑制性神经递质,其通过介导下游的离子型GABA_A和GABA_C受体以及代谢型GABA_B受体发挥生理功效。GABA_B由GABA_{B1}亚基和GABA_{B2}亚基组成。其中GABA_{B1}亚基在蛋白质水平上存在GABAB_{1a}和GABAB_{1b}两种亚型。研究者们通过利用GABAB_{1a}或GABAB_{1b}基因敲除的小鼠,发现了GABA_{B1}的两种亚型在认知过程中行使不同的功能。GABA_{1b}受体拮抗药在临床前研究中已被证明有抗抑郁的性能^[15]。临床研究也显示长期服用抗抑郁药的患者GABA_B受体功能增强,并可伴有其数目增加。因此GABA_B也可能成为一个新的治疗抑郁症靶点。

3.3 谷氨酸受体

谷氨酸是中枢神经系统主要的兴奋性氨基酸,其受体主要包括两种亚型:离子型[N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体、α-氨基-3-羧基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(AMPA)受体和海马藻酸受体]和促代谢型(G蛋白偶联受体)。离子型谷氨酸受体拮抗药能够减轻应激造成的海马神经元损伤,促进神经元再生,具有抗抑郁效应^[16]。氯胺酮是一种非竞争性NMDA受体拮抗药,在20世纪60年代主要用于全身麻醉,在随后的临床研究及动物抑郁模型中发现低剂量的氯胺酮能够发挥抗抑郁的效果,其抗抑郁最大的优势是起效快,在给药2小时后便能明显改善抑郁症状,并且效果持续时间较长^[17]。但氯胺酮的不良反应也很严重,如拟精神病效应、药物的依赖性,及在部分患者和动物中出现的加速细胞凋亡。因此氯胺酮作为抗抑郁的药物前景并不广阔。

另一类谷氨酸受体,亲代谢型谷氨酸受体 mGluRs 广泛分布于神经元和胶质细胞突触前膜或突触后膜上,现已经克隆出8个mGluRs亚型。按照其氨基酸序列和在不同的信号激活通路中的作用分为3组:组1(mGluR1、mGluR5),组2(mGluR2、GluR3),组3(mGluR4、mGluR6、mGluR7、mGluR8)。mGluR5拮抗药MPEP和mGluR1拮抗药EMQMCM^[18]在小鼠强迫游泳和悬尾实验中显示出抗抑郁作用。组2 mGluR拮抗药LY-341495^[19]能在不影响攀爬行为的基础上剂量依赖性减少大鼠的不动时间和增加游泳行为。组3 mGluR的受体拮抗药LY-341495^[20]在大鼠在强迫游泳实验中表现出抗抑郁的作用。

3.4 组胺受体

组胺H₃受体是G蛋白偶联受体超家族成员之一,调节组胺及脑内乙酰胆碱、DA和5-HT等多种神经递质的合成和释放。Brioni JD等^[21]发现中枢神经系统H₃受体与觉醒、认知关系密切。Stocking EM等^[22]通过动物实验证实了中枢内的H₃受体拮抗药在强迫游泳实验中有抗抑郁的作用。

4 神经肽受体

4.1 孤啡肽受体

孤啡肽在脑内与NE、肾上腺素(AD)和DA相互作用,且与抑郁症中占重要地位的大丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴功能密切相关。目前研究显示孤啡肽可抑制5-HT、DA、NE等神经递质的释放及转运^[23]。Gavioli EC等^[24]报道了两种化学结构不同的孤啡肽受体拮抗药(肽类 Nphe1 N/OFQ 1-13 NH₂ 和非肽类 J-113397)均能减少小鼠在强迫游泳中的不动行为的持续时间。进一步的研究还发现孤啡肽类拮抗药UFP-101也能在不同种属的动物实验中产生抗抑郁样效能^[25]。目前国外相关研究多侧重于基础研究,且限于动物实验,但大量研究结果提示脑内孤啡肽信号传导途径参与抑郁症的中枢神经递质相互作用。孤啡肽可能是新型抗抑郁药的潜在作用靶点。

4.2 神经激肽受体

神经激肽也称速激肽,主要分布于神经系统和胃肠道上皮细胞内,参与痛觉、心血管等功能的调节。目前有3类与G蛋白偶联的神经激肽受体为人所知,其分别是NK₁(又称P物质)、NK₂(神经激肽A)和NK₃(神经激肽B)。其中NK₁分布最广,与P物质的选择性最高,结合能力最强,因此也被称为P物质受体。Ebner K等^[26]发现NK₁、NK₂、NK₃在大脑内部与压力机制、情绪调控、脑部情绪的处理有密切的关系,并且NK₁受体拮抗药L-759274、NK₂受体拮抗药SR248968、NK₃受体拮抗药SR2142801在动物模型上都显示出抗抑郁作用。明确神经激肽与情绪调节的相互关系,将有可能为抗抑郁治疗提供又一新型靶点。

4.3 σ受体

σ受体参与调节脑内多种神经递质包括NE、NMDA和DA,因此该受体的拮抗药伊格美新在临床抗抑郁治疗中也显示出相应的优势,该受体也可能成为抗抑郁治疗的新靶点^[27]。

5 激素系统

5.1 HPA轴

有研究表明,抑郁症患者中有约50%存在HPA轴的功能紊乱^[28]。由此提示调节HPA轴功能正常的药物可能都具有抗抑郁作用。抑郁症患者血液中的呈现高糖皮质激素水平。HPA轴的皮质激素免疫调节性反馈环路可有效抑制抑郁症患者血液中较多的促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的分泌。

研究表明,以CRH受体糖皮质激素受体(GR)为靶标的抗抑郁药能使HPA轴的负反馈作用减弱,从而达到抗抑郁的目的^[29]。近期的实验数据显示抗抑郁药物的作用依赖于GR的作用^[30],因此,有可能将针对这种变化开发新型抗糖皮质激素受体的抗抑郁药物。

5.2 雌激素

雌激素受体在大脑边缘系统呈高表达,且与HPA轴相互作用,参与情绪的调节。Clayton AH等^[31]研究发现,女性抑郁症的发病率是男性的1.5~3倍,这种差异主要体现在青春期和围绝经期,同时在女性生育前后也是抑郁症的高发期。Ryan J等^[32]通过激素测定的方法指出围绝经期抑郁症与雌激素和卵泡刺激素水平波动性变化有关。雌激素对中枢神经递质具有多种作用,如具有调节中枢神经递质的作用。明确雌激素在抑郁症中的作用,将有可能开发出用于女性抑郁症的特异性的雌激素受体调节药。

5.3 褪黑素(MT)

MT在脑内由松果体分泌,参与调节睡眠觉醒节律。近年来,研究人员发现MT与抑郁症密切相关。MT的生物合成和分泌主要受NE的调节,MT水平的高低可提示中枢神经系统NE活性的高低。同时5-HT是MT的前体,抑郁症患者脑内5-HT含量的降低可以致MT合成减少^[33]。首个褪黑素受体(MR)激动药阿戈美拉汀(商品名Valdoxan)于2009年2月获得欧盟上市许可,用于抑郁症成人患者的治疗。多项临床研究证实阿戈美拉汀能增加海马部位神经元的可塑性及神经元再生,具有明显的抗抑郁作用,且起效较快,对抑郁以及伴随的焦虑症状均有较好的疗效^[34]。MT与抑郁症的关系较为复杂,MT在抑郁症发病机制还未明确,因此需要今后更进一步的深入研究。

6 其他

6.1 脑源性神经营养因子(BDNF)

研究发现,对神经起营养作用的BDNF减少时可损伤海马等情绪中枢的突触可塑性,其对研究抑郁症的病因和治疗有着重要的意义。在应激相关的心境障碍中,BDNF与抑郁的发病机制密切相关。目前有研究已经发现抑郁症患者海马部位及前额叶皮层部位BDNF水平明显减少^[35]。Shi Y等^[36]研究24例抑郁症患者血浆BDNF水平发现其明显比对照组低;经过6周的抗抑郁药物治疗后,抑郁症患者血浆BDNF水平升高,且比基础水平高。BDNF水平的改善或许是治疗抑郁症的新方向,可以为抗抑郁药物的研发提供新的思路。

6.2 细胞因子

细胞因子学说起源于细胞因子与抑郁症的关联。抑郁症时炎症应答系统激活,释放大量的前炎性细胞因子,这就提示了致炎因子与抑郁症的发生可能存在关联。临床上也发现,接受细胞因子治疗的患者常出现抑郁样症状,给予C型肝炎和部分癌症干扰素α(IFN-α)会引起厌食、记忆力减退等抑郁样症状,并且上述症状在治疗停止后即刻消失。抑郁症患者同时伴有各种行为学、神经生化及神经内分泌的变化。临床研究发现,抑郁症患者外周血中肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素1(IL-1)、IL-6等细胞因子表达水平升高^[37]。动物实验中,外周或中枢给予细胞因子或炎症诱导剂也可引发动物抑郁样行为,且可被抗抑郁药阻断;而将细胞因子阻断或使其受体缺失则可产生抗抑郁作用^[38]。因此,从细胞因子这一角度入手,开发新的抗抑郁药物,也是当前的研究热点之一。

6.3 非甾体抗炎药

抗风湿药物英利昔单抗在治疗克罗斯恩病时,可以缓解抑郁情绪和抑郁行为。研究发现,非甾体抗炎药可能通过抑制RhoA活性促进神经元轴突的生长,也可能选择性抑制环氧酶2(COX-2)降低炎症反应,从而缓解大鼠的抑郁行为^[39-40]。这些均引起了研究者对这类药物在抑郁症中疗效的兴趣。

7 结语

抑郁症是严重危害人类身心健康的精神疾患,普遍认为其发病是心理因素、遗传因素、社会环境多方面作用的结果。目前对于抑郁症的治疗最普遍的是采用给予SSRI和SNRI等药物治疗。然而这类药物具有治疗起效慢、症状缓解不彻底、长期用药、复发率高的缺点,使抑郁症的治疗不彻底。随着研究者对抑郁症病理机制的不断深入研究,各种不同的抗抑郁治疗的药物靶点被发现,抗抑郁药物的研发也有了新的方向,给抑郁症的治疗带来了新的希望。期望经过研究者不断地探索,优化这些以新型药物靶点为基础的抗抑郁药物,并将其运用到临床上,给患者带来起效快、副作用小、效果好的新型抗抑郁药。

参考文献

[1] 郭秋平,高英,李卫民.百合皂苷对抑郁模型大鼠HPA轴的影响[J].中国药理学通报,2010,26(5):699.

[2] Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 45(8):54.

[3] Artigas F. Developments in the field of antidepressants, where do we go now?[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 4(13):144.

[4] Lavretsky H, Kim MD, Kumar A, et al. Combined treatment with methylphenidate and citalopram for accelerated response in the elderly: an open trial[J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64(12):1 410.

[5] Prins J, Kenny PJ, Doornik I, et al. The triple reuptake inhibitor DOV 216303 induces long-lasting enhancement of brain reward activity as measured by intracranial self-stimulation in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 693(1/3):51.

[6] Lanfumey L, Mongeau R, Cohen-Salmon C, et al. Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32(6):1 174.

[7] Richardson-Jones JW, Craige CP, Guiard BP, et al. 5-HT_{1A} autoreceptor levels determine vulnerability to stress and response to antidepressants[J]. *Neuron*, 2010, 65(1):40.

[8] Portella MJ, de Diego-Adelino J, Ballesteros J, et al. Can we really accelerate and enhance the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant effect? A randomized clinical trial and a meta-analysis of pindolol in non-resistant depression[J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72(7):962.

[9] Mestre TA, Zurowski M, Fox SH. 5-Hydroxytryptamine 2A receptor antagonists as potential treatment for psychiatric disorders[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22(4):411.

[10] Dremencov E, El Mansari M, Blier P. Effects of sustained

serotonin reuptake inhibition on the firing of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2009, 34(3):223.

[11] Mnie-Filali O, Faure C, Lambás-Señas L, et al. Pharmacological blockade of 5-HT₇ receptors as a putative fast acting antidepressant strategy[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(6):1 275.

[12] 于欣.新型抗抑郁药物的研发方向[J].中国处方药,2006(55):6.

[13] Lippiello PM, Beaver JS, Gatto GJ, et al. TC-5214 (S-(+)-mecamylamine): a neuronal nicotinic receptor modulator with antidepressant activity[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2008, 14(4):266.

[14] Lindsley CW. (S)-(+)-mecamylamine (TC-5214): a neuronal nicotinic receptor modulator enters phase III trials as an adjunct treatment for major depressive disorder (MDD) [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2010, 1(8):530.

[15] Ghose S, Winter MK, McCarson KE, et al. The GABA_B receptor as a target for antidepressant drug action[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162(1):1.

[16] Kotani N, Wakita M, Shin MC, et al. Effects of halothane on GABAergic and glutamatergic transmission in isolated hippocampal nerve-synapse preparations[J]. *Brain Res*, 2012(1 473):9.

[17] Price RB, Nock MK, Charney DS, et al. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 66(5):522.

[18] Belozertseva IV, Kos T, Popik P, et al. Antidepressant-like effects of mGluR1 and mGluR5 antagonists in the rat forced swim and the mouse tail suspension tests[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2007, 17(3):172.

[19] Dwyer JM, Lepack AE, Duman RS. mTOR activation is required for the antidepressant effects of mGluR blockade [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15(4):429.

[20] Beshpalov AY, van Gaalen MM, Sukhotina IA, et al. Behavioral characterization of the mGlu group II/III receptor antagonist, LY-341495, in animal models of anxiety and depression[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 529(2):96.

[21] Brioni JD, Esbenshade TA, Garrison TR. Discovery of histamine H₃ antagonists for the treatment of cognitive disorders and Alzheimer's disease[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 336(1):38.

[22] Stocking EM, Letavic MA, Bonaventure P, et al. Exploration of structure-activity relationships for dual serotonin transporter reuptake inhibitors-histamine H₃ receptor antagonists[J]. *Curr Top Med Chem*, 2010, 10(5):596.

[23] Olanas MC, Dedoni S, Boi M, et al. Activation of nociceptin/orphanin FQ-NOP receptor system inhibits tyrosine hydroxylase phosphorylation, dopamine synthesis, and dopamine D(1) receptor signaling in rat nucleus accumbens and dorsal striatum[J]. *J Neurochem*, 2008, 107(2):544.

[24] Gavioli EC, Calo' G. Nociceptin/orphanin FQ receptor an-

泡腾制剂技术的研究进展

周青^{1,2*}, 彭净^{1,3}, 刘卫^{1#} (1.解放军第88医院药剂科, 山东泰安 271000; 2.泰山医学院, 山东泰安 271000; 3.沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)13-1231-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.13.28

摘要 目的:综述泡腾制剂技术的研究进展。方法:以“泡腾”+“制剂”等为关键词,检索2008—2013年在中国知网、PubMed上的相关文献,去除针对单纯泡腾制剂的文献,就泡腾制剂技术应用于脂质体、粉雾剂和滴丸剂的优缺点进行综述。结果与结论:结合泡腾制剂技术,泡腾前脂质体可提高药物的靶向性、生物相容性等,但生产成本较高;泡腾粉雾剂可提高药物的患者依从性、生物利用度等,但制备条件要求较高,尚无其用于人体的安全性评价报道;泡腾滴丸可提高药物的生物利用度、稳定性等,携带使用方便。结合泡腾制剂技术的各种新型制剂改变了药物的释放行为,使之更好地发挥疗效。

关键词 泡腾制剂技术;脂质体;粉雾剂;滴丸剂;文献综述

泡腾制剂技术是指在药物制剂中加入碳酸盐与有机酸,遇水后产生二氧化碳气体而调节释药行为的一种技术^[1],随着药用高分子材料和制剂技术的发展,泡腾制剂技术在释药系统中应用越来越广泛^[2]。为了促进泡腾制剂技术的发展,笔者综述了泡腾制剂技术的研究现状,以期改变药物的释放行为提供参考。

1 文献来源与方法

以“泡腾”+“制剂”等为关键词,检索2008—2013年在中国

知网、PubMed上的相关文献,去除针对单纯泡腾制剂的文献,就泡腾制剂技术主要应用于脂质体、粉雾剂、滴丸剂3个方面的优缺点进行综述。

2 在脂质体中的应用

2.1 泡腾前脂质体

脂质体是利用磷脂双分子层膜所形成的囊泡包裹药物分子而形成的制剂。Cipolla D等^[3]将脂质体雾化用于治疗肺部感染,已有产品进入后期临床开发,但将脂质体干粉雾化的关

- tagonists as innovative antidepressant drugs[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 140(1):10.
- [25] Volta M, Viaro R, Trapella C, et al. Dopamine nociceptin/orphanin FQ interactions in the substantia nigra reticulata of hemiparkinsonian rats: involvement of D2/D3 receptors and impact on nigro-thalamic neurons and motor activity[J]. *Exp Neurol*, 2011, 228(1):126.
- [26] Ebner K, Sartori SB, Singewald N. Tachykinin receptors as therapeutic targets in stress-related disorders[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(14):1647.
- [27] Brust P, Deuther-Conrad W, Lehmkuhl K, et al. Molecular imaging of σ_1 receptors in vivo: current status and perspectives[J]. *Curr Med Chem*, 2013, 8(23):145.
- [28] 董瑞婕,吴爱勤.糖皮质激素受体在抑郁症病理机制中的地位[J].上海精神医学,2008,20(4):64.
- [29] 王佩青,焦玉梅,王立伟.抑郁症的药物治疗进展[J].精神医学杂志,2010,23(3):228.
- [30] Anacker C, Zunszain PA, Cattaneo A, et al. Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor[J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(7):738.
- [31] Clayton AH, Ninan PT. Depression or menopause? Presentation and management of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women[J]. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2010, 12(1):747.
- [32] Ryan J, Burger HG, Szoek C, et al. A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women[J]. *Menopause*, 2009, 16(3):509.
- [33] 张红霞,黄荣清,肖炳坤,等.褪黑素在抑郁症中的研究[J].科学与技术,2010,10(1):160.
- [34] 戴雯姬,司天梅.阿戈美拉汀的药理机制及临床疗效[J].中国心理卫生杂志,2012,26(3):193.
- [35] Taliya D, Stall N. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis[J]. *Mol Psychiatry*, 2010(15):80.
- [36] Shi Y, You J, Yuan Y, et al. Plasma BDNF and tPA are associated with late-onset geriatric depression[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, 64(3):249.
- [37] Hayley S. Toward an anti-inflammatory strategy for depression[J]. *Front Behav Neurosci*, 2011(5):19.
- [38] Kaster MP, Gadotti VM, Calixto JB, et al. Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor- α in mice[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(1):419.
- [39] 喻锦成,黄仕雄,谢屏东,等.非甾体类抗炎药促进神经元轴突生长机制研究[J].海南医学,2013,24(7):940.
- [40] 罗文,马庆阳,韦丽佳,等.美洛昔康对慢性应激大鼠抑郁行为的影响[J].中国药理学通报,2012,28(1):123.

(收稿日期:2013-09-10 修回日期:2014-01-22)