

549-564.

- [21] Srimanee D, Bhidayasiri R, Phanthumchinda K. Extrapontine myelinolysis in preoperative sellar region tumor: report of two cases. *J Med Assoc Thai*, 2009, 92(11): 1548-1553.
- [22] Sugaya N. Influenza-associated encephalopathy in Japan: pathogenesis and treatment. *Pediatr Int*, 2000, 42(2): 215-218.
- [23] Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev*, 1997, 19(2): 81-92.
- [24] Haktanir A. MR imaging in novel influenza A (H1N1) associated meningoencephalitis. *AJNR*, 2010, 31(3): 394-395.
- [25] Sechi GP, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 2007, 6(5): 442-455.
- [26] Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol*, 2009, 44(2): 155-165.
- [27] Halavaara J, Brander A, Lyytinen J, et al. Wernicke's encephalopathy: is diffusion-weighted MRI useful. *Neuroradiology*, 2008, 45(8): 519.
- [28] Da Costa Mod D, Spitz M, Bacheschi LA, et al. Wilson's disease: two treatment modalities. Correlations to pretreatment and post treatment brain MRI. *Neuroradiology*, 2009, 51(10): 627-633.
- [29] Smith AB, Smirniotopoulos JG, Rushing EJ, et al. Bilateral thalamic lesions. *Am J Roentgenol*, 2009, 192(2): W53-62.
- [30] Collie DA, Summers DM, Sellar RJ, et al. Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the pulvinar sign: MR imaging finding in 86 neuropathologically confirmed cases. *Am J Neuroradiol*, 2003, 24(8): 1560-1569.
- [31] Matsue E, Kinoshita T, Sugihara S, et al. White matter lesions in panencephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob disease: MR imaging and pathologic correlations. *AJNR*, 2004, 25(6): 910-918.
- [32] Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*, 2000, 355(9213): 1412-1418.
- [33] Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR*, 2006, 26(6): 1551-1562.
- [34] Benke T, Karner E, Sepp IK, et al. Subacute dementia and imaging correlates in a case of Fahr's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(8): 1163-1165.
- [35] Oliveira JR, Spiteri E, Sobrido MJ, et al. Genetic heterogeneity in familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease). *Neurology*, 2004, 63(11): 2165-2167.

## 脑内 5-羟色胺受体的分布和功能

袁伟杰 综述 陈峻严 审校

福建医科大学附属第二医院/第二临床医学院神经外科,福建省泉州市 362000

**摘要:** 5-羟色胺(5-HT)作为神经递质,需与 5-HT 受体(5-HTR)结合才能发挥正常的生理功能。5-HTR 可分为 7 大类,并可进一步分为 14 个亚型。研究发现几乎所有的 5-HTR 类型在脑内均有表达,但它们的分布区域、密度及作用特点各不相同,故它们的主要生理功能也不尽相同。目前证实许多疾病,如抑郁症、偏头痛和精神分裂等与 5-HT 某些受体亚型的异常有关。本综述主要对 5-HTR 亚型在脑内的分布情况及可能具备的功能作简要介绍,为进一步研究提供参考。

**关键词:** 5-羟色胺; 5-羟色胺受体; 脑组织; 分布; 功能

5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)又称血清素,主要分布于胃肠道、脾脏、血液和中枢神经

系统(CNS)。约占全身总量 90% 的 5-HT 合成和分布于肠嗜铬细胞内。仅有 1%~2% 的 5-HT 分

收稿日期:2011-04-18;修回日期:2011-07-17

作者简介:袁伟杰(1983-),男,在读硕士研究生,主要从事颅脑创伤基础与临床研究。

通讯作者:陈峻严,副教授,硕士生导师。E-mail:13905980777@139.com。

布于 CNS。从细胞颗粒释放的 5-HT 弥散到血液, 会被血小板摄取和储存, 储存量约占 8%。脑内 5-HT 神经元胞体主要集中于低位脑干网状结构的中缝核内, 调节痛觉、睡眠、体温、性行为及精神情绪等生理活动; 而脑组织中的 5-HT 作为神经递质只有与 5-HT 受体 (5-HT receptor, 5-HTR) 结合后方能发挥相应的调节功能。5-HTR 是分型最多的一类受体, 不同类型的 5-HTR 在人脑中的分布及功能不尽相同, 参与对多种精神行为活动的调节。

## 1 5-HTR 的分型

迄今已发现 7 类 5-HTR, 即 5-HT<sub>1</sub>R ~ 5-HT<sub>7</sub>R。这 7 种类型又可进一步分出若干亚型, 5-HT<sub>1</sub>R 有 5-HT<sub>1A</sub>R、5-HT<sub>1B</sub>R、5-HT<sub>1D</sub>R、5-HT<sub>1E</sub>R、5-HT<sub>1F</sub>R 五种亚型, 5-HT<sub>2</sub>R 可分出 5-HT<sub>2A</sub>R、5-HT<sub>2B</sub>R 和 5-HT<sub>2C</sub>R (以前称为 5-HT<sub>1C</sub>R), 5-HT<sub>5</sub>R 又可分为 5-HT<sub>5A</sub>R 和 5-HT<sub>5B</sub>R 两种亚型; 而 5-HT<sub>1D</sub>R 又可进一步分为 5-HT<sub>1Dα</sub>R 和 5-HT<sub>1Dβ</sub>R, 由于 5-HT<sub>1Dβ</sub>R 与 5-HT<sub>1B</sub>R 完全同源, 故 5-HT<sub>1B</sub>R 也称为 5-HT<sub>1Dβ</sub>R, 因此 5-HT<sub>1D</sub>R 实际是指 5-HT<sub>1Dα</sub>R。而这些受体中除了 5-HT<sub>3</sub>R 属配体门控离子通道偶联型受体, 其余 6 类受体均为 G 蛋白偶联型受体。

## 2 脑内 5-HTR 的分布和功能

### 2.1 脑内 5-HT<sub>1A</sub>R 的分布和功能

5-HT<sub>1A</sub>R 可分为突触前膜受体和突触后膜受体两类。突触前膜受体定位于脑干中缝核的 5-HT 神经元胞体和树突上, 介导 5-HT 能神经系统的负反馈调节<sup>[1]</sup>。突触后 5-HT<sub>1A</sub>R 主要分布于大脑的边缘区, 如海马、隔区和内嗅皮质。该受体因与抑郁症关系密切而备受关注, 目前 5-HT<sub>1A</sub>R 配体如奥氮平、利培酮等, 在治疗抑郁症方面取得了较好的疗效。最新的实验还发现高剂量的 5-HT<sub>1A</sub> 受体激活剂可通过诱导神经发生而改善癫痫合并抑郁症状<sup>[2]</sup>。也有不少相关文献报道该受体与老年痴呆 (AD)、精神分裂及帕金森病均有关联。此外, 研究发现 5-HT<sub>1A</sub>R 可影响大鼠的学习记忆<sup>[3]</sup>, 且该受体激动剂可改善精神分裂患者的认知水平<sup>[4]</sup>, 故认为 5-HT<sub>1A</sub>R 与认知功能密切相关。

### 2.2 脑内 5-HT<sub>1B</sub>R 的分布和功能

脑组织内的 5-HT<sub>1B</sub>R 是突触前受体, 定位于轴突末梢。该受体在基底神经节特别苍白球和黑质中有着较高的密度, 在上丘、脚间核和中脑导水管周围灰质存在中等量的表达, 而在大脑皮质、下丘脑、杏仁体和脊髓背角中的表达量较低。除作为非

5-HT 能神经元突触前异受体, 5-HT<sub>1B</sub>R 还表达于中缝核的 5-HT 能神经元的轴突末梢作为自受体而调控 5-HT 的释放<sup>[5]</sup>。免疫细胞化学显示在人脑动脉壁的平滑肌上存在着致密的 5-HT<sub>1B</sub>R<sup>[6]</sup>, 故认为第一代曲坦类抗偏头痛药 (如舒马曲坦) 除作用于 5-HT<sub>1D</sub>R 外也可能作用于 5-HT<sub>1B</sub>R。另有研究发现 5-HT<sub>1B</sub>R 也参与学习和记忆过程, 其机制可能与该受体对胆碱能神经元的调控有关。

### 2.3 脑内 5-HT<sub>1D</sub>R 的分布和功能

应用标记配体<sup>[3H]</sup> 5-HT 发现人 5-HT<sub>1D</sub>R 在基底神经节和黑质中均有较高的表达<sup>[7]</sup>。而在大鼠和小鼠的基底神经节和皮质第 IV 层也发现有 5-HT<sub>1D</sub>R mRNA, 但表达量相对较低<sup>[8]</sup>。5-HT<sub>1D</sub>R 在人脑中的分布较局限, 而在脑干三叉神经脊束中三叉神经纤维上却能检测到 5-HT<sub>1D</sub>R<sup>[9]</sup>, 考虑与颅面感觉调节有关。虽然目前还不清楚偏头痛是血管因素还是一种神经功能障碍, 但 5-HT<sub>1D</sub>R 激动剂曲坦类药物 (如舒马曲坦) 在偏头痛的治疗中取得了较好的疗效。

### 2.4 脑内 5-HT<sub>1E</sub>R 的分布和功能

5-HT<sub>1E</sub>R 存在于人类和豚鼠体内, 但在大鼠和小鼠体内却未发现存在有此受体。5-HT<sub>1E</sub>R 在人脑中主要分布在皮质第 II ~ IV 层和海马 CA3、CA4 区, 且在下托和内嗅皮质 5-HT<sub>1E</sub>R 密度最高, 而在脉络丛中没有检测到 5-HT<sub>1E</sub>R 表达<sup>[10]</sup>。另通过原位杂交组织化学法显示在尾状核、壳核、杏仁核也存在 5-HT<sub>1E</sub>R 的表达<sup>[8]</sup>。5-HT<sub>1E</sub>R 脑内分布情况显示其可能与认知记忆有关<sup>[11]</sup>, 但尚无相关研究报道; 因至今仍未发现满意的 5-HT<sub>1E</sub>R 特异性配体, 故对其功能研究还尚少。

### 2.5 脑内 5-HT<sub>1F</sub>R 的分布和功能

通过对人脑的放射自显影显示 5-HT<sub>1F</sub>R 在脑内的表达水平如下: 苍白球 = 黑质 > 皮质 > 壳核 > 海马<sup>[12]</sup>。另一对脑干的研究发现该受体主要分布于黑质, 但在延髓、三叉神经脊束核、胶状质、孤束核及导水管周围灰质也存在较高的表达<sup>[13]</sup>。大量研究表明 5-HT<sub>1F</sub>R 也是抗偏头痛药的一个作用靶点<sup>[14]</sup>, 且 5-HT<sub>1F</sub>R 激动剂在治疗偏头痛方面有着较好的疗效和较少的不良反应。

### 2.6 脑内 5-HT<sub>2A</sub>R 的分布和功能

5-HT<sub>2A</sub>R 在人脑组织中分布广泛。额叶和颞叶皮质中的 5-HT<sub>2A</sub>R 密度最高, 顶叶和运动区的密度相对较低; 基底节中存在中等量的 5-HT<sub>2A</sub>R; 而在

丘脑,较低密度的 5-HT<sub>2A</sub>R 主要表达于感觉性和非特异性神经元中。C-神经纤维和神经节后根也发现存在 5-HT<sub>2A</sub>R,且激活该受体可产生镇痛作用<sup>[15]</sup>。通过对人脑 PET 扫描显示 5-HT<sub>2A</sub>R 存在于疼痛相关情感改变的脑区<sup>[16]</sup>,故考虑其也可能参与疼痛相关的情感变化。也有研究表明 5-HT<sub>2A</sub>R 在前额叶谷氨酸介导的认知功能方面发挥一定的调节作用<sup>[17]</sup>。此外,实验发现 6-羟多巴胺(6-OH-DA)损伤大鼠的 5-HT<sub>2A</sub>R 是下调的<sup>[18]</sup>,由此认为该受体的下调与帕金森病的进展有关。

## 2.7 脑内 5-HT<sub>2B</sub>R 的分布和功能

5-HT<sub>2B</sub>R 在哺乳动物体内主要分布于肝脏、肾脏、胃底和肠道内,心血管和肺部也有中等量表达;而在脑内仅有较低的密度,却分布于大脑的多个区域,并可能与触感和毒品成瘾有关<sup>[19]</sup>。目前对该受体的研究主要是在心血管方面;不少文献报道 5-HT<sub>2B</sub>R 拮抗剂有望用于慢性心脏病的治疗<sup>[20]</sup>。另有实验发现敲除 5-HT<sub>2B</sub>R 基因的小鼠胚胎会发生严重缺陷甚至死亡<sup>[21]</sup>,考虑该受体也可能在生殖发育方面起着重要作用。此外,5-HT<sub>2B</sub>R 在耳蜗及下丘脑也有分布,并发现其与年龄相关性听力丧失有关<sup>[22]</sup>,故 5-HT<sub>2B</sub>R 可能参与了正常听觉的形成。

## 2.8 脑内 5-HT<sub>2C</sub>R 的分布和功能

5-HT<sub>2C</sub>R 广泛分布于整个大脑,包括皮质、杏仁核、基底核、海马及丘脑<sup>[23]</sup>;且在脉络丛中存在较高的密度,故认为 5-HT<sub>2C</sub>R 参与调节脑组织与脑脊液间的离子交换。实验发现大鼠脑内与认知功能相关的前额叶皮质有较高密度的 5-HT<sub>2C</sub>R<sup>[24]</sup>,表明 5-HT<sub>2C</sub>R 也可能参与认知过程。还有就是 5-HT<sub>2C</sub>R 在调节焦虑的杏仁核也有较高的表达,且 5-HT<sub>2C</sub>R 激动剂可增强杏仁核的功能<sup>[25]</sup>,故考虑该受体与焦虑有关<sup>[26]</sup>。此外,5-HT<sub>2C</sub>R 分布于介导饮食调节的相关脑区<sup>[27]</sup>,该受体基因敲除小鼠会出现肥胖和饮食调节紊乱<sup>[28]</sup>,故 5-HT<sub>2C</sub>R 激动剂将有望用于肥胖的治疗。概括而言,阻断 5-HT<sub>2C</sub>R 具有抗抑郁和抗焦虑作用,而激活 5-HT<sub>2C</sub>R 则有改善精神分裂症状和控制肥胖的作用。

## 2.9 脑内 5-HT<sub>3</sub>R 的分布和功能

5-HT<sub>3</sub>R 在脑干的极后区和孤束核内有高密度的表达;在前脑则主要分布于内嗅区、额叶、扣带回皮质、海马和杏仁核<sup>[29]</sup>。5-HT<sub>3</sub>R 为配体门控离子通道偶联受体,激活该受体可开启离子通道,

进而调控 CNS 内多种递质的释放,如 Ach、DA 和 GABA 等<sup>[30]</sup>。自上世纪 90 年代,5-HT<sub>3</sub>R 拮抗剂(如昂丹司琼)便被用于治疗化疗引起的呕吐,而阿洛司琼则被用于腹泻型肠易激综合征的临床治疗。值得注意的是,5-HT<sub>3</sub>R 拮抗剂也有改善地西泮、尼古丁、可卡因及酒精戒断后行为异常<sup>[31]</sup>和抗焦虑的作用<sup>[32]</sup>;并且 5-HT<sub>3</sub>R 拮抗剂在治疗贪食症和搔痒,改善记忆和认知功能,缓解纤维肌痛方面均有一定疗效<sup>[33]</sup>;但因缺少有效的临床实验证据,故未用于上述疾病的治疗。

## 2.10 脑内 5-HT<sub>4</sub>R 的分布和功能

5-HT<sub>4</sub>R 在中枢和外周组织均有表达,在人脑主要分布于基底节、皮质、海马和黑质。该受体较高表达于海马,能激活与之偶联的 cAMP 和 PKA,并通过调节海马 CA1 区锥体细胞钙激活钾通道而提高细胞兴奋性,与该区域长时程抑制(LTD)有关<sup>[34]</sup>。5-HT<sub>4</sub>R 激动剂具有改善学习和记忆的作用,从而有望改善 AD 患者的部分症状<sup>[35]</sup>。而备受瞩目的是,肠嗜铬细胞和肠道神经元中的 5-HT<sub>4</sub>R 激活可促使乙酰胆碱释放和结肠松弛<sup>[36]</sup>,故临床上 5-HT<sub>4</sub>R 激动剂西沙必利、莫沙必利被用于治疗胃肠道动力失调如便秘和便秘型肠易激综合征。

## 2.11 脑内 5-HT<sub>5</sub>R 的分布和功能

5-HT<sub>5</sub>R 有 5-HT<sub>5A</sub>R 和 5-HT<sub>5B</sub>R 两种亚型。研究发现 5-HT<sub>5B</sub>R 表达于大鼠和小鼠体内;但在人体因提前出现的终止密码子而终止了 5-HT<sub>5B</sub>R 的表达,故人体内仅存在 5-HT<sub>5A</sub>R。人 5-HT<sub>5A</sub>R 在颈动脉体的神经元和神经元样细胞中均有表达,但其主要分布于 CNS。应用原位杂交组织化学法显示 5-HT<sub>5A</sub>R 主要分布于大脑皮质、海马和小脑<sup>[37]</sup>。研究发现小脑受 5-HT 能传入神经的弥散性支配,而 5-HT<sub>5A</sub>R 在小脑齿状核 Purkinje 细胞中有较高表达,故认为 5-HT<sub>5A</sub>R 可能在 5-HT 介导的小脑功能中发挥着重要作用。此外,5-HT<sub>5A</sub>R 也可能与昼夜节律、情绪及认知功能有关,然而因缺少特异性配体,对该受体的许多功能仍需进一步的研究证实。

## 2.12 脑内 5-HT<sub>6</sub>R 的分布和功能

目前发现 5-HT<sub>6</sub>R 只存在于 CNS,并在纹状体、尾状核、皮质和嗅结节中有高密度的表达;海马、丘脑、杏仁体、下丘脑和小脑中也有分布。相关研究发现 5-HT<sub>6</sub>R 拮抗剂可增强胆碱能神经元的传导,也可调节大脑皮质及海马区谷氨酸的释放<sup>[38]</sup>,并可促进学习和记忆<sup>[39]</sup>,这些均表明了 5-

HT<sub>6</sub>R 与认知功能关系密切。近些年,5-HT<sub>6</sub>R 配体已成为改善认知障碍药物的研究方向<sup>[40,41]</sup>。另有实验发现 5-HT<sub>6</sub>R 拮抗剂有阻断 5-HT 选择性再摄取抑制剂 (SSRIs) 抗抑郁效应的作用,且 5-HT<sub>6</sub>R 激动剂存在抗抑郁样作用<sup>[42]</sup>,故该受体亦与抑郁症有关。

### 2.13 脑内 5-HT<sub>7</sub>R 的分布和功能

脑内 5-HT<sub>7</sub>R 主要分布于下丘脑、丘脑、海马和大脑皮质。动物实验显示 5-HT<sub>7</sub>R 基因敲除小鼠在强迫游泳实验中较野生对照组小鼠不动性降低<sup>[43]</sup>,这与抗抑郁效应是类似的;而最近的一些研究进一步证实 5-HT<sub>7</sub>R 与焦虑抑郁有关<sup>[44]</sup>。另有报道称 5-HT<sub>7</sub>R 拮抗剂可影响大鼠的快动眼睡眠<sup>[45]</sup>,且视交叉上核 (SCN) 存在 5-HT<sub>7</sub>R 的表达,故考虑 5-HT<sub>7</sub>R 可能也参与昼夜生物节律及睡眠的调节。此外,5-HT<sub>7</sub>R 部分拮抗剂可阻断豚鼠和大鼠 5-HT 介导的低体温效应<sup>[46]</sup>,且给予 5-HT<sub>7</sub>R 基因敲除小鼠 5-HT 或 5-HT<sub>7</sub>R 激动剂均不能诱导其出现低体温<sup>[47]</sup>,由此认为 5-HT<sub>7</sub>R 还可能参与体温调节。

### 3 讨论与展望

综上所述,5-HTR 参与了许多精神行为活动的调节,并与多种疾病的发生密切相关。经国内外学者 60 余年的努力,5-HT 系统不少功能现已明确,并开发出大量 5-HTR 配体用于实验研究和疾病治疗,但由于 5-HT 神经元和其他神经元相互作用的复杂性、5-HTR 的异质性、5-HTR 配体的非特异性及其他原因导致实验结果的差异性,均在一定程度上使得 5-HTR 功能研究有些混乱。为了使 5-HT 及其各受体亚型在体内的分布情况及功能特点越来越清晰明确,我们除需研发出高选择性的 5-HTR 配体和应用先进、客观的实验方法外,最重要的是要持有严谨认真的科学态度。近些年来,我国脑外伤后认知障碍及老年痴呆 (AD) 的患病人群呈现逐年增长的趋势,故对认知功能的研究备受关注;而目前发现 5-HT 系统与认知功能密切相关,所以,有必要对 5-HT 系统在认知功能方面的作用做更深入的研究。

#### 参 考 文 献

[1] Laurence L, Michel H. 5-HT<sub>1</sub> receptors. Current drug targets. CNS Neurol Dis, 2004, 3 (1): 1-10.  
[2] 杨萍,孙美珍,杨小燕,等. 5-羟色胺 1A 受体激动剂

8-OH-DPAT 对癫痫合并抑郁神经发生的研究. 国际神经病学神经外科学杂志, 2011, 38 (1): 14-18.

[3] Berta B, Fink H, Rothe J, et al. Learning and memory in 5-HT<sub>1A</sub>-receptor mutant mice. Beh Brain Res, 2008, 195 (1): 78-85.  
[4] Meltzer HY, Sumiyoshi T. Does stimulation of 5-HT<sub>1A</sub> receptors improve cognition in schizophrenia? Beh Brain Res, 2008, 195 (1): 98-102.  
[5] Sari Y. Serotonin 1B receptors: from protein to physiological function and behavior. Neurosci Biobehav Rev, 2004, 28 (6): 565-582.  
[6] Nilsson T, Longmore J, Shaw D, et al. Contractile 5-HT<sub>1B</sub> receptors in human cerebral arteries: pharmacological characterization and localization with immunocytochemistry. Br J Pharmacol, 1999, 128 (6): 1133-1140.  
[7] Waeber C, Dietl MM, Hoyer D. Visualization of a novel serotonin recognition site (5-HT<sub>1D</sub>) in the human brain by autoradiography. Neurosci Lett, 1988, 88 (1): 11-16.  
[8] Bruinvels AT, Hoyer D, Palacios JM, et al. Localization of 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> and. Neuropharmacology 1994, 33 (3-4): 367-386.  
[9] Harriott AM, Gold MS. Serotonin type 1D receptors (5-HT<sub>1D</sub>) is differentially distributed in nerve fibres innervating craniofacial tissues. Cephalgia, 2008, 28 (9): 933-944.  
[10] Barone P, Jordan D, Atger F, et al. Quantitative autoradiography of 5-HT<sub>1D</sub> and 5-HT<sub>1E</sub> binding sites labelled by [<sup>3</sup>H]5-HT, in frontal cortex and the hippocampal region of the human brain. Brain Res, 1994, 638 (1-2): 85-94.  
[11] Klein MT, Teitler M. Guinea pig hippocampal 5-HT<sub>1E</sub> receptors: a tool for selective drug development. J Neurochem, 2009, 109 (1): 268-274.  
[12] Pascual J, del Arco C, Romon T, et al. [<sup>3</sup>H]Sumatriptan binding sites in human brain: regional dependent labelling of 5-HT<sub>1D</sub> and 5-HT<sub>1F</sub> receptors. Eur J Pharmacol, 1996, 295 (2-3): 271-274.  
[13] Castro ME, Pascual J, Romón T, et al. Differential distribution of [<sup>3</sup>H]sumatriptan binding sites (5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> and 5-HT<sub>1F</sub> receptors) in human brain: focus on brainstem and spinal cord. Neuropharmacology, 1997, 36 (4-5): 535-542.  
[14] Ramadan NM, Skljarevski V, Johnson KW, et al. 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonists in acute migraine treatment: a hypothesis. Cephalgia, 2003, 23 (8): 776-785.  
[15] Van Steenwinkel J, Bernard R, Conrath M, et al. Role of spinal serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor in 2', 3'-dideoxycytidine-induced neuropathic pain in the rat and the mouse. Pain, 2007, 137 (1): 66-80.  
[16] Kupers R, Frokjaer VG, Naert A, et al. A PET [<sup>18</sup>F]al-

- tanserin study of 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding in the human brain and responses to painful heat stimulation. *NeuroImage*, 2009, 44(3): 1001-1007.
- [17] Gozzi A, Crestan V, Turrini G, et al. Antagonism at serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptors modulates functional activity of fronto-hippocampal circuit. *Psychopharmacology*, 2010, 209(1): 37-50.
  - [18] Li Y, Huang XF, Deng C, et al. Alterations in 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Binding in Various Brain Regions Among 6-Hydroxydopamine-Induced Parkinsonian Rats. *Synapse*, 2010, 64(3): 224-230.
  - [19] Lin Z, Walther D, Drgon T, et al. The human serotonin receptor 2B: coding region polymorphisms and association with vulnerability to illegal drug abuse. *Pharmacogenetics*, 2004, 14(12): 805-811.
  - [20] Shyu KG. Serotonin 5-HT<sub>2B</sub> receptor in cardiac fibroblast contributes to cardiac hypertrophy: a new therapeutic target for heart failure? *Circ Res*, 2009, 104(1): 1-3.
  - [21] Nebigil CG, Launay JM, Maroteaux L, et al. Serotonin 2B receptor is required for heart development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(17): 9508-9513.
  - [22] Tadros SF, D'Souza M, Frisina RD, et al. Serotonin 2B receptor: upregulated with age and hearing loss in mouse auditory system. *Eurobiol Aging*, 2007, 28(23): 1112-1123.
  - [23] Jensen NH, Cremers TI, Sotty F. Therapeutic potential of 5-HT<sub>2C</sub> receptor ligands. *Sci World J*, 2010, 10: 1870-1885.
  - [24] Noelle C, Maria FE, Marcy J, et al. Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor protein expression is enriched in synaptosomal and post-synaptic compartments of rat cortex. *Neurochem*, 2010, 113(6): 1504-1515.
  - [25] Hackler EA, Turner GH, Gresch PJ, et al. 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptor contribution to m-chlorophenylpiperazine and N-methyl-beta-carboline-3-carboxamide-induced anxiety-like behavior and limbic brain activation. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 320(3): 1023-1029.
  - [26] Harada K, Yamaji T, Matsuoka N, et al. Anxiolytic activity of a novel potent serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist FR260010: a comparison with diazepam and buspirone. *Eur J Pharmacol*, 2006, 553(1-3): 171-184.
  - [27] Berthoud HR. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev*, 2002, 26(4): 393-428.
  - [28] Somerville EM, Lee MD, Clifton PG, et al. 5-HT(2C) receptor activation inhibits appetitive and consummatory components of feeding and increases brain c-fos immunoreactivity in mice. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(10): 3115-3124.
  - [29] Miquel MC, Emerit MB, Nosjean A, et al. Differential sub-cellular localization of the 5-HT<sub>3</sub>-AS receptor subunit in the rat central nervous system. *Eur J Neurosci*, 2002, 15(3): 449-457.
  - [30] 杨世杰. 药理学(供8年制及7年制临床医学等专用). 人民卫生出版社, 2005年8月.
  - [31] Engleman EA, Rodd ZA, Bell RL, et al. The Role of 5-HT<sub>3</sub> Receptors in Drug Abuse and as a Target for Pharmacotherapy. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2008, 7(5): 454-467.
  - [32] Hensler JG, Hodge CW, Overstreet DH. Reduced 5-HT<sub>3</sub> receptor binding and lower baseline plus maze anxiety in the alcohol-preferring inbred fawn-hooded rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004, 77(2): 281-289.
  - [33] Thompson AJ, Lummis SCR. The 5-HT receptor as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets*, 2007, 11(4): 527-540.
  - [34] Mlinar B, Morini R, Corradetti R, et al. 5-HT<sub>4</sub> receptor activation induces long-lasting EPSP-spike potentiation in CA1 pyramidal neurons. *Eur J Neurosci*, 2006, 24(3): 719-731.
  - [35] Russo O, Cachard-Chastel M, Rivière C, et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of New 5-HT<sub>4</sub> Receptor agonists: application as amyloid cascade modulators and potential therapeutic utility in Alzheimer's Disease. *J Med Chem*, 2009, 52: 2214-2225.
  - [36] Irving HR, Chetty N, Coupar IM, et al. Comparison of 5-HT<sub>4</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptor expression and function in the circular muscle of the human colon. *Life Sci*, 2007, 80(13): 1198-1205.
  - [37] Pasqualetti M, Cassano GB, Marazziti D, et al. Distribution of the 5-HT<sub>5A</sub> serotonin receptor mRNA in the human brain. *Mol Brain Res*, 1998, 56(1-2): 1-8.
  - [38] Dawson LA, Nguyen HQ, Li P. In vivo effects of the 5-HT<sub>6</sub> antagonist SB-271046 on striatal and frontal cortex extracellular concentrations of noradrenaline, dopamine, 5-HT, glutamate and aspartate. *British J Pharmacol*, 2000, 130(1): 23-26.
  - [39] Hirst WD, Stean TO, Rogers DC, et al. SB-399885 is a potent, selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist with cognitive enhancing properties in aged rat water maze and novel object recognition models. *Eur J Pharmacol*, 2006, 553(1-3): 109-119.
  - [40] Schaffhauser H, Mathiasen JR, DiCamillo A, et al. Dimebolin is a 5-HT<sub>6</sub> antagonist with acute cognition enhancing activities. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(8): 1035-1042.
  - [41] RosséG, Schaffhauser H. 5-HT<sub>6</sub> Receptor Antagonists as Potential Therapeutics for Cognitive impairment. *Curr Top Med Chem*, 2010, 10(2): 207-221.

- [42] Svenningsson P, Tzavara ET, Greengard P, et al. Biochemical and behavioral evidence for antidepressant-like effects of 5-HT<sub>6</sub> receptor stimulation. *J Neurosci*, 2007, 27(15): 4201-4209.
- [43] Guscott M, Bristow LJ, Hadingham K, et al. Genetic knock-out and pharmacological blockade studies of the 5-HT<sub>7</sub> receptor suggest therapeutic potential in depression. *Neuropharmacology*, 2005, 48(4): 492-502.
- [44] Marcello Leopoldo, Enza Lacivita, Francesco Berardi, et al. Serotonin 5-HT<sub>7</sub> receptor agents: Structure-activity relationships and potential therapeutic applications in central nervous system disorders. *Pharmacol Therap*, 2010, 129(2): 120-148.
- [45] Monti JM, Jantos H. Effects of the 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonist SB-269970 microinjected into the dorsal raphe nucleus on REM sleep in the rat. *Behav Brain Res*, 2006, 167: 245-250.
- [46] Guscott MR, Egan E, Cook GP, et al. The hypothermic effect of 5-HT in mice is mediated through the 5-HT<sub>7</sub> receptor. *Neuropharmacology*, 2003, 44(8): 1031-1037.
- [47] Hedlund PB, Danielson PE, Thomas EA, et al. No hypothermic response to serotonin in 5-HT<sub>7</sub> receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci*, 2003, 100(3): 1375-1380.

## DNA 拷贝数变异与神经系统疾病相关性研究进展

李冠男 综述 王建华, 杨健 审校  
首都儿科研究所, 北京市 100020

**摘要:** DNA 拷贝数变异 (CNVs) 是指与基因组参考序列相比, DNA 片段大小范围从 kb 到 Mb 的亚微观突变。近年来 CNVs 作为一种新的疾病易感标志的 DNA 多态性, 其变异引起的基因剂量改变可导致表型的改变, 且与很多疾病的发病机制有关, 尤其是神经系统疾病, 已成为当今研究的热点。本文就 CNVs 与神经系统疾病的研究进展进行综述, 以期为深入研究这类复杂性疾病发病的分子机制和遗传基础提供参考。

**关键词:** 拷贝数变异; 神经系统疾病; 相关性

全基因组拷贝数变异 (copy number variations, CNVs) 图谱的绘制完成成为人类继续深入探索基因组学开启了一扇大门, 随着 CNVs 的大量发现, 从根本上改变了早期研究做出的在人的基因组中任何两个个体基因的差异约为 0.01% 的估计。目前已经发现 CNVs 与某些疾病有相关性, 在复杂性遗传疾病研究过程中发现 CNVs 决定了不同个体对于相同外界刺激具有不同反应以及对于相同疾病具有不同易感性<sup>[1]</sup>。神经系统疾病是受遗传和环境等多重因素共同影响的复杂性疾病<sup>[2]</sup>, 其发病机制的复杂性及临床症状的多样性都为其诊断与治疗造成困难, CNVs 的研究为深入理解这类复杂性疾病的分子机制和鉴定易感基因、对遗传变异和疾病表型关系的认识具有重要意义。

### 1 CNVs

#### 1.1 CNVs 的概念

DNA 拷贝数变异是指 DNA 片段大小范围从 kb 到 Mb 的亚微观突变, 包括这些拷贝片段的缺失、复制、倒置等的变异, 但不包括由转座子的插入和缺失引起的基因突变 (如 0 ~ 6 kb Kpn I 重复)<sup>[3, 4]</sup>。早在 70 多年以前, 在果蝇 Bar 基因的相关遗传研究中就已经发现, 由 CNVs 造成的表型变异及基因作用显示一定的剂量效应, 它通过扰乱和改变基因含量来影响基因的表达从而导致表型的差异<sup>[5]</sup>。2004 年, Iafrate 和 Sebat 各自所在的研究小组首次在人类基因组中描述了拷贝数变异 (CNVs) 的存在<sup>[6, 7]</sup>。2007 年, Stranger 等<sup>[8]</sup>在《Science》上发表了一篇文章, 首次报道了在全基因组

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81070491)

**收稿日期:** 2011-07-08; **修回日期:** 2011-11-18

**作者简介:** 李冠男 (1983-), 女, 硕士研究生, 主要从事神经管畸形相关分子生物学方面的研究。

**通讯作者:** 杨健 (1960-), 男, 副所长, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事小儿神经病学和神经电生理方面的研究。E-mail: yangjian1306@sina.com。