



WIE-biotech

立效生物

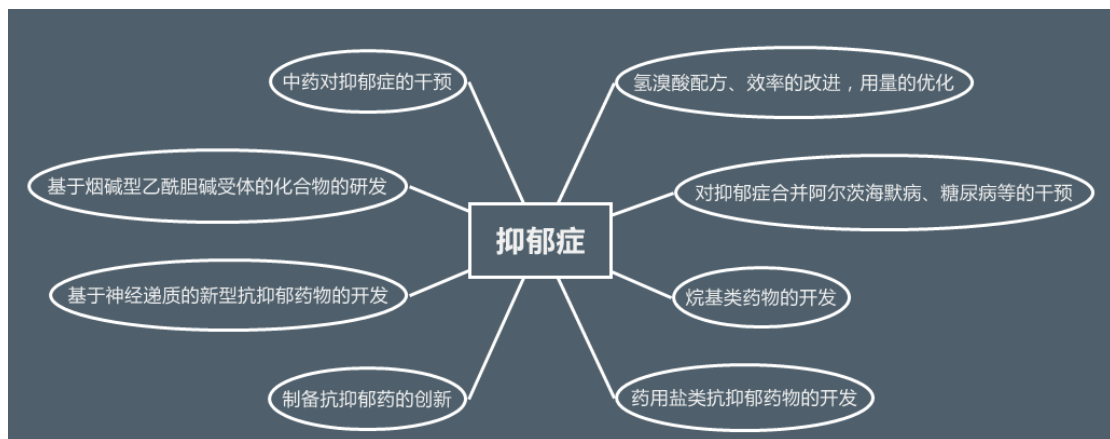
抑郁症

干货版

方案组

2023/10/24

一、抑郁症的研究热点问题



二、靶标药物



三、抑郁症神经生物学发病机制

➤ 单胺类

抑郁症病理生理学中的单胺类假说已被科学界所接受。单胺氧化酶抑制剂和三环抗抑郁药促进单胺神经传递支持了这一理论。然而，仍有 1/3 ~ 2/3 的抑郁症患者对初始抗抑郁药物治疗不满意，甚至高达 15% ~ 40% 的患者对几种药物均无反应。因此，抑郁症的潜在发病机制远远不止单胺机制。

➤ 压力应答性 HPA 轴

约 40%-60% 的抑郁症患者 HPA 轴紊乱，包括高皮质醇血症、心律失常和皮质醇水平升高。有报道称，皮质醇水平的升高与抑郁的严重程度有关。此外，治疗后 HPA 轴未正常化的抑

郁症患者的临床反应和预后较差。然而调节 HPA 轴的治疗如糖皮质激素受体拮抗剂并不能减轻抑郁症患者的症状。

➤ 谷氨酸信号通路

谷氨酸是大脑突触释放的主要兴奋性神经递质，它参与突触可塑性、认知、奖赏和情绪过程。谷氨酸系统与抑郁症的发生有关，阻断 NMDARs 的功能具有抗抑郁作用，可保护海马神经元免受应激引起的形态改变。氯胺酮等 NMDAR 拮抗剂对动物模型和抑郁症患者的主要症状均有明显且快速的抗抑郁作用。

➤ γ -氨基丁酸 (GABA)

与谷氨酸相反，GABA 是主要的抑制性神经递质。大量研究表明抑郁症患者存在 GABA 的神经传递或功能缺陷。GABA 和谷氨酸系统的功能失衡参与了抑郁症的病理生理学，GABA 系统的激活可能诱发抗抑郁活性，GABAA 受体介质 $\alpha 2/\alpha 3$ 被认为是潜在的抗抑郁候选药物。

➤ 神经营养素家族

神经营养因子家族在神经可塑性和神经发生中起着关键作用。抑郁症的神经营养假说认为，神经营养支持的缺失会导致神经元萎缩、神经新生的减少和胶质支持的破坏，而抗抑郁药物会减弱或逆转这些病理生理过程。其中，最广为接受的假说涉及脑源性神经营养因子(BDNF)，与 BDNF 系统相关的药物有抗抑郁作用。

➤ 神经炎症

免疫-炎症假说认为炎症通路与神经回路和神经递质的相互作用参与了抑郁症的发病机制和病理生理过程。抑郁症患者表现出免疫炎症反应的主要特征，即外周血和脑脊液中促炎细胞因子及其受体、趋化因子和可溶性粘附分子浓度升高。外周免疫炎症反应标志物不仅改变大脑免疫激活状态，还可作为抗抑郁治疗的评价指标或生物学指标。促炎细胞因子和抗炎细胞因子的失衡可能参与了抑郁症的病理生理过程。

➤ 微生物群-肠-脑轴

微生物-肠-脑轴在调节大脑情绪、行为和神经元传递方面发挥着重要作用。抑郁症和胃肠道疾病合并症很常见。一些抗抑郁药物可以减轻肠易激综合征和饮食失调患者的症状。有报道称，肠道微生物组的改变与抑郁样行为和大脑功能有关。其潜在机制可能是肠道菌群可以通过多种途径或系统与大脑相互作用，包括 HPA 轴、神经内分泌系统、自主神经系统和神经免疫系统。

➤ 其他

其他几个系统或信号通路也参与抑郁症的病理生理学，如氧化-抗氧化失衡，线粒体功能障碍和昼夜节律相关基因以及氧化应激和炎症之间的相互作用。抑郁症的发病机制是复杂的，应该综合考虑各种系统和信号通路之间的许多相互作用。