

多巴胺受体在精神分裂症认知受损中的作用研究进展

谢筠 李美娟

【摘要】 精神分裂症是重性精神疾病之一,临床症状表现为阳性症状、阴性症状、认知症状、攻击敌意和焦虑、抑郁,其中认知症状被认为是疾病的原发性损害,影响患者社会功能的恢复,目前此症状发生的机制不清,研究范围涉及各种神经递质、激素、免疫等方面,现就神经递质多巴胺的受体在精神分裂症认知受损中的作用研究进展进行简要综述,供临床参考。

【关键词】 精神分裂症; 认知受损; 机制; 多巴胺受体; 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.09.016

Advances in effect of dopamine receptors on cognitive impairment in schizophrenia XIE Jun, LI Meijuan. Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China

【Key words】 Schizophrenia; Cognitive impairment; Mechanism; Receptors, dopamine; Reviews

精神分裂症是重性精神疾病之一,临床表现为知觉、思维、情感和行为等多方面的障碍,严重影响患者的生活。我国1998年发表的七省流调数据显示该病在我国的终生患病率为6.55%^[1],天津市在2012年完成了精神疾病的流调工作,最新的统计数字为精神分裂症终生患病率7%^[2]。目前对于精神分裂症的病因并不清楚,治疗存在困难,据报道约有20%的患者长期存在精神症状,80%的患者由于认知功能受损或者被歧视而无法获得工作^[3],给家庭和社会造成了沉重的负担。

认知受损症状是精神分裂症的核心症状之一,存在于疾病各期,包括前驱期、急性期以及缓解期,是患者的原发性损害,对于患者的功能康复和社会回归具有重要意义^[4],有研究表明认知受损越重,患者的功能结局越差^[5]。提高精神分裂症患者的认知功能是使患者功能恢复的重要突破点,然而目前对认知受损的机制并不清楚,尚无药物被批准用于治疗精神分裂症认知受损症状,本文就多巴胺受体在精神分裂症患者认知受损的作用研究进展做一简要综述,供临床参考。

1 认知概述

认知功能涉及多个领域,临床常用量表作为评测的工具。美国国立精神卫生研究院2003年启动了改善精神分裂症认知功能的测量与治疗研究(Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia, MATRICS)工作,经由此研究项目专家共识,编制了精神分裂症认知评

测的成套测验(the MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB)。MCCB作为目前主要针对精神分裂症认知功能的评测工具,应用广泛,美国食品药品监督管理局(FDA)批准将其用于评价治疗精神分裂症患者认知缺陷新药的临床疗效。MCCB从90多个认知测验中选定了10个分测验,几乎涵盖了所有的认知领域,包括7个部分,分别是信息处理速度,词语学习,工作记忆,推理和问题解决,视觉学习,社会认知以及注意/警觉性^[6]。国内的MCCB版本包涵9个分测验,由于文化差异,剔除了字母数字广度测验,由国内于欣教授团队建立了中国常模,进行了信效度测试^[7]。有研究显示精神分裂症患者在上述7个领域均存在不同程度的受损,其中最具鉴别性的两个方面为信息处理速度和社会认知^[8],这两个认知领域与多巴胺系统关联较强,下文将重点讨论。

2 多巴胺与认知

2.1 多巴胺及其受体 多巴胺(Dopamine, DA)是重要的中枢神经递质之一,主要起源于中脑的黑质和腹侧被盖区,投射到前额叶皮质、基底前脑、纹状体及伏隔核等多个脑区,DA神经递质传递与运动、愉快、奖赏感受、认知和精神病性症状等多个功能有关^[9]。目前发现DA有5种受体亚型,均为G蛋白耦联受体,分别是多巴胺受体1(D1R)、多巴胺受体2(D2R)、多巴胺受体3(D3R)、多巴胺受体4(D4R)和多巴胺受体5(D5R)。其中D1R和D5R为D1样受体,与DA结合后增加细胞内的环磷酸腺苷(cAMP)水平,D2R、D3R、D4R为D2样受体,与DA结合后降低cAMP水平^[10],不同的受体介导不同的生理功能。精神分裂症的DA假说认为患者存在中脑边缘通路的DA功能亢进^[10]和前额叶的DA功能降低^[11],近期

作者单位: 300222 天津市安定医院

通讯作者: 李美娟 Email: meijuanli82@163.com

的研究认为精神分裂症的DA机制是十分复杂的,在不同脑区,不同的突触位置,DA有着不同的变化^[12],虽然机制尚不清晰,但DA系统在精神分裂症中的作用是得到肯定的。既往对DA受体研究较多的为D1R和D2R,近年来对D3R的研究逐渐增多,新药卡拉利嗪作为D3R的部分激动剂对精神分裂症症状以及认知功能均有较好的临床效果^[13-14],为临床提供了新的思路。

2.2 D1R和D5R D1R分布比较广泛,主要在皮质和纹状体,部分分布在海马,D5R主要分布在海马和皮质,与D1R分布比较相似,D1样受体能够调节神经细胞的兴奋性以及突触可塑性,与工作记忆、灵活性、决策、有目的的行为以及学习等均有关^[15]。研究认为精神分裂症患者背外侧前额叶皮质(DLPEC)DA减少介导认知功能受损^[16],在前额叶分布较多的为D1R,动物研究显示适当的D1R激活能够改善认知^[17],而高剂量的D1R则产生认知损害^[18]。由于D1R能够调节兴奋性神经递质谷氨酸和抑制性神经递质 γ -氨基丁酸的水平,故而DA与D1R结合后起到的是“兴奋”还是“抑制”作用并非固定,目前认为前额叶D1R对认知的影响为倒U形^[19],即低量和过量的D1R介导的均为认知损害。目前对于D1R研究较多集中于前额叶区域,但无针对人类前额叶D1R和D5R激动的可靠性试验。一般认为典型抗精神病药物由于对DA的阻断作用,对精神分裂症患者的认知受损存在负性影响,而非典型抗精神病药物可以通过对5-羟色胺2a受体的阻断,起到促进前额叶DA释放的作用,进而起到部分改善精神分裂症患者的认知症状的作用,但效果有限^[20]。

2.3 D2R D2R主要分布在纹状体,也分布在海马,极少分布在前额叶,与活动、灵活性、有目的的行为以及决策和记忆均有关。精神分裂症患者在脑中边缘系统存在DA活动过度,突触后的D2R传导增加,导致患者出现明显的阳性症状,如幻觉、妄想、病理性注意增强等。幻觉妄想等精神病性症状对患者的认知存在着不同程度的负性影响。研究显示精神分裂症患者PANSS阳性症状评分与以下认知测试呈负相关,包括霍普金斯词语测试、简易视觉空间记忆、威斯康星卡片分类错误应答数、Stroop颜色、符号编码、迷宫和持续操作相同配对。实验性记忆障碍和老龄大鼠纹状体的DAT、D2R分布降低,在皮层等区域也出现了不同程度的降低^[21]。阿立哌唑作为D2/D3部分激动剂,能够双向调节DA的水平,对认知功能的有改善作用^[22]。

2.4 D3R D3R主要分布在纹状体,为D2样受体,与D2R和D4R具有同源性,尤其与D2R高度同源,目前认为D3R与注意、运动、灵活性有关。研究认为D3R过度增加不会导致认知损害,适度的激活可以改善认知损害^[22]。近期有选择性的D3R药物研

发成功,D3R部分激动剂卡拉利嗪已经在2015年经过美国FDA批准用于治疗精神分裂症。临床前和临床研究均显示卡拉利嗪能够有效改善精神分裂症患者的认知功能^[13-14]。由于D3R在前额叶几乎不存在,有推测认为D3R是通过调节乙酰胆碱的释放和调节谷氨酸受体起到对认知的调控作用,进而起到改善认知的作用,是今后药物研发的新靶点^[24-25]。

2.5 D4R D4R主要分布在前额叶和海马,未见纹状体分布,抗精神病药氯氮平对D4R有很高的亲和力和,但对于D4R的具体功能并不清楚,针对性研究较少,认为D4R与回避,记忆和探索行为有关。有研究报道称D4R基因多态性对健康人群的认知水平有一定影响,提示D4R与认知有相关性^[26],但未见与精神分裂症认知相关的研究。

神经递质在一定水平内波动能够增强或者减弱某项功能,当其波动范围超过“边界”,无论是增强还是减少都将造成以“损害”为主体的结局。部分激动剂具有“双向调节”的功能,是今后药物研发的重点。精神分裂症认知功能受损越来越得到业界的重视,相当一部分患者,认知受损似乎只有起点,而终点未知。认知功能受损对患者社会功能的恢复起着明显的阻抗作用。改善患者的认知功能,提高患者的生存质量是临床治疗十分需要解决的问题,而目前对于精神分裂症患者认知受损的机制仍处于探索阶段,缺乏相应的药物,仍需要更多的研究探索,以便更能有效地治疗精神分裂症患者的认知症状,从而提高预后,提高患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] 赵靖平,施慎逊. 精神分裂症防治指南[M].2版.北京:中华医学电子音像出版社,2015:5.
- [2] Yin H, Xu G, Tian H, et al. The prevalence, age-of-onset and the correlates of DSM-IV psychiatric disorders in the Tianjin Mental Health Survey (TJMHS) [J]. Psychol Med, 2017: 1-7.
- [3] Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia[J]. Lancet, 2016, 388(10 039): 86-97.
- [4] Green MF. Impact of cognitive and social cognitive impairment on functional outcomes in patients with schizophrenia[J]. J Clin Psychiatry, 2016, 77 Suppl 2: 8-11.
- [5] Lin A, Wood SJ, Nelson B, et al. Neurocognitive predictors of functional outcome two to 13 years after identification as ultra-high risk for psychosis[J]. Schizophr Res, 2011, 132(1): 1-7.
- [6] Green MF, Nuechterlein KH, Kern RS, et al. Functional coprimary measures for clinical trials in schizophrenia: results from the MATRICS Psychometric and Standardization Study[J]. Am J Psychiatry, 2008, 165(2): 221-228.
- [7] 于欣. MCCC中国常模手册[M].北京:北京大学医学出版社,2014:33-86.
- [8] 姚明荣,胡健波.精神分裂症认知功能成套测验在首发精神分裂症患者中的应用研究[J].中国现代医生,2015,(21): 14-17; 20.
- [9] 司天梅,黄继忠,于欣.精神药理学精要-神经科基础与临床应用[M].3版.北京:北京大学医学出版社,2011:228-238.
- [10] 沈渔邨.精神病学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2009:505; 830.

慢性酒精中毒性肌病发病机制的研究进展

张亚楠 王剑锋

【关键词】 慢性酒精中毒性肌病； 肌萎缩； 发病机制； 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.09.017

Advances in pathogenesis of chronic alcoholic myopathy ZHANG Ya-nan, WANG Jian-feng. Dalian Municipal Central Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Dalian 116033, China

【Key words】 Chronic alcoholic myopathy; Muscular atrophy; Pathogenesis; Reviews

人体活动离不开骨骼肌的正常功能，它直接影响着机体的力量和耐力。慢性酒精中毒性肌病患者的肌肉质量下降，临床上表现为四肢肌肉无力和萎缩，严重者影响生活质量。病理上以非特异性 II 型肌纤维萎缩为主。本文将对慢性酒精中毒性肌病的发病机制做一综述。

作者单位：116033 大连医科大学附属大连市中心医院

通讯作者：王剑锋 Email: jfwang06@aliyun.com

1 长期饮酒对肌肉蛋白质合成的影响

1.1 酒精对 mTOR 信号通路的影响 在哺乳动物细胞内，雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路依赖于两种蛋白质复合体：mTORC1 和 mTORC2，其中 mTORC1 在调节蛋白质合成、细胞能量代谢和自噬等方面起重要作用。核糖体 S6 蛋白激酶-1(S6K1) 和真核细胞翻译起始因子 4E 结合蛋白-1(4E-BP1) 是 mTORC1 的两个重要底物。S6K1 被激活后可促进核糖体蛋白 S6(rpS6) 磷酸化，加速蛋白质的合成；4E-BP1 被磷酸

- [11] Yoon JH, Minzenberg MJ, Raouf S, et al. Impaired prefrontal-basal ganglia functional connectivity and substantia nigra hyperactivity in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(2): 122-129.
- [12] Weinstein JJ, Chohan MO, Slifstein M, et al. Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(1): 31-42.
- [13] Citrome L. Cariprazine for the Treatment of Schizophrenia: A Review of this Dopamine D3-Preferring D3/D2 Receptor Partial Agonist[J]. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 2016, 10(2): 109-119.
- [14] Leggio GM, Bucolo C, Platania CB, et al. Current drug treatments targeting dopamine D3 receptor[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 165: 164-177.
- [15] Floresco SB, Magyar O, Ghods-Sharifi S, et al. Multiple dopamine receptor subtypes in the medial prefrontal cortex of the rat regulate set-shifting[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(2): 297-309.
- [16] Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms[J]. *Trends Cogn Sci*, 2012, 16(1): 27-34.
- [17] Arnsten AF, Cai JX, Murphy BL, et al. Dopamine D1 receptor mechanisms in the cognitive performance of young adult and aged monkeys[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1994, 116(2): 143-151.
- [18] Zahrt J, Taylor JR, Mathew RG, et al. Supranormal stimulation of D1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance[J]. *J Neurosci*, 1997, 17(21): 8 528-8 535.
- [19] Abi-Dargham A, Moore H. Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia[J]. *Neuroscientist*, 2003, 9(5): 404-416.
- [20] Guo X, Zhai J, Wei Q, et al. Neurocognitive effects of first- and second-generation antipsychotic drugs in early-stage schizophrenia: a naturalistic 12-month follow-up study[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 503(2): 141-146.
- [21] 林岩松, 丁时禹, 陈正平, 等. 老龄鼠与记忆障碍模型大鼠脑内多巴胺系统的研究[J]. *中华核医学杂志*, 2002, 22(5): 281-283.
- [22] Topolov MK, Getova DP. Cognitive Impairment in Schizophrenia, Neurotransmitters and the New Atypical Antipsychotic Aripiprazole[J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2016, 58(1): 12-18.
- [23] Simpson EH, Winiger V, Biezonski DK, et al. Selective overexpression of dopamine D3 receptors in the striatum disrupts motivation but not cognition[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(10): 823-831.
- [24] Gross G, Drescher K. The role of dopamine D3 receptors in antipsychotic activity and cognitive functions[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2012, 213: 167-210.
- [25] Sokoloff P, Leriche L, Diaz J, et al. Direct and indirect interactions of the dopamine D3 receptor with glutamate pathways: implications for the treatment of schizophrenia[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2013, 386(2): 107-124.
- [26] 赵连生, 王英成, 韦锦学, 等. 性别、年龄、教育年限及多巴胺受体 4 基因多态性与成人认知功能的关联研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2015, 32(3): 391-394.

(收稿日期: 2017-08-12)