

## 速激肽及其受体与抑郁症的研究进展

相丹 王高华 刘忠纯

430061 武汉大学人民医院精神卫生中心

通信作者: 王高华, Email: wgh6402@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.03.020

**【摘要】** 速激肽及其受体广泛分布于大脑中枢神经系统中,特别是与情绪相关的边缘系统中。已有大量研究证据表明速激肽及其受体与抑郁症的发病密切相关。现对速激肽及其受体与抑郁症关系的研究进展进行综述,为明确抑郁症的发病机制及治疗靶点提供新方向。

**【关键词】** 抑郁症; 速激肽类; 受体,速激肽; 综述

**基金项目:** 国家重点研发计划(2018YFC1314600); 国家自然科学基金(81771472)

### Research progress on the relationship between tachykinin/ tachykinin receptors and depression

Xiang Dan, Wang Gaohua, Liu Zhongchun

Department of Psychiatry, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430061, China

Corresponding author: Wang Gaohua, Email: wgh6402@163.com

**【Abstract】** The tachykinin/ tachykinin receptors are widely distributed in the central nervous system of the brain, especially in the limbic system associated with emotion. Accumulating evidence has indicated that the tachykinin/ tachykinin receptors may contribute to the pathophysiology of depression. This article reviews the research on the relationship between tachykinin/ tachykinin receptors and depression, and it may enrich the understanding of the pathological processes of depression and provide insights into therapeutic approaches for its treatment.

**【Key words】** Depressive disorder; Tachykinins; Receptors, tachykinin; Review

**Fund programs:** National Key R&D Program of China (2018YFC1314600); National Natural Science Foundation of China (81771472)

速激肽家族包括P物质(substance P, SP)、神经激肽A(neurokinin A, NKA)和神经激肽B(neurokinin B, NKB),广泛分布于哺乳动物外周及中枢神经系统<sup>[1]</sup>。SP早在1931年就被发现,从马的肠道及大脑中提取,是可以引起肠道平滑肌收缩的一种物质。随后,在哺乳动物神经系统中发现了与SP相似的神经营物质,包括NKA和NKB。SP、NKA和NKB选择性地与速激肽受体NK1、NK2和NK3结合,从而发挥生理作用,而且SP、NKA和NKB对3种速激肽受体表现出不同的亲和力,对于NK1受体,SP > NKA > NKB; NK2受体, NKA > NKB > SP; NK3受体, NKB > NKA > SP<sup>[2]</sup>。速激肽受体属于视紫红质样,包含7次跨膜区域的G蛋白耦联受体。速激肽与其受体结合,通过磷脂酶C、肌醇三磷酸和二酰甘油信号级联,导致细胞内Ca<sup>2+</sup>升高,从而发挥生理学作用。除此之外,还有研究表明,速激肽受体被快速激活后,会刺激腺苷酸环化酶,导致环磷酸腺苷的增加<sup>[3]</sup>。

抑郁症是一种常见的,以情绪低落、兴趣丧失、意志活动减退为特点的精神障碍。在世界范围内,抑郁症是危害人类健康及致残的主要原因,目前有超过3亿人患有抑郁症,2005—2015年抑郁症的患病率增加超过18%以上,给社会及个人带来严重的负担<sup>[4]</sup>。然而,抑郁症的发病机制尚不明确。既往大量研究表明速激肽及其受体分布于应激相关的脑区,它们作为神经调节因子,或者与其他神经递质系统相互作用,参与调节抑郁症的发生、发展<sup>[5-6]</sup>。本文主要回顾速激肽及其受体在抑郁症发病中的研究进展,表明速激肽及其受体可能作为新的研究靶点,为明确抑郁症的发病机制及治疗策略提供新方向。

一、速激肽及其受体在中枢神经系统中的分布

应用免疫组化及原位杂交实验技术发现在哺乳动物大脑中,SP表达丰富,广泛分布于前脑、中脑及脑干区域中,与应激、焦虑和情绪调节相关的脑区,如扣带回皮质、尾状壳核、伏隔核、海马、杏仁

核、下丘脑区域,以及中脑导水管周围灰质、中缝背核、蓝斑、臂旁核和孤束核<sup>[7]</sup>。与SP相比,其他速激肽在中枢神经系统中的表达量较低。NKA与SP存在高度的共表达现象,然而它们在不同大脑区域表达比例不同。例如,纹状体或黑质中SP的表达量比NKA高出多倍,而海马区域此比例较为平衡<sup>[8]</sup>。NKB与SP也存在一些共表达现象,如部分大脑皮质区、伏隔核、海马、杏仁核、下丘脑、中脑导水管周围灰质等脑区。然而在有些脑区NKB与SP之间的表达存在显著差异,例如在黑质纹状体和中缝核中SP表达量较高,然而NKB几乎没有表达<sup>[9]</sup>。关于速激肽受体的分布研究也较多,研究表明,在哺乳动物全脑中NK1受体、NK3受体广泛表达,然而,NK2受体只在少数特别脑区中表达,包括一些皮质区、海马、伏隔核、部分丘脑和外侧核<sup>[10]</sup>。NK2受体表达于一些与情绪调节相关的边缘结构中,表明此受体可能参与调控情绪处理过程。同样地,NK1和NK3受体也广泛表达于一些参与焦虑及应激反应的脑区,比如前额叶皮层、海马、尾状壳核、杏仁核、多种丘脑与下丘脑核团、中脑导水管周围灰质、中缝背核和蓝斑。总之,速激肽及其受体在大脑边缘系统中广泛分布,表明速激肽及其受体可能在情绪调节中发挥重要作用。

## 二、速激肽及其受体与抑郁症

目前,已经存在大量研究集中于SP/NK1受体与抑郁症的关系,SP/NK1受体已经被证实与抑郁症的发生、发展密切相关。关于NKA、NKB激活NK2和NK3受体发挥生理作用逐渐成为抑郁症药物治疗新的研究靶点,然而这方面研究仍较少,且存在一定局限性。

1. SP/NK1受体与抑郁症: SP对NK1受体表现出高亲和力,大量研究探讨了SP通过激活NK1参与调节抑郁症的发病过程。研究表明抑郁模型大鼠的理毛行为增多,且某些脑区中SP的表达量增高,然而,敲除编码SP或NK1受体的基因会产生抗抑郁作用<sup>[11]</sup>。为了进一步验证SP通过激活NK1受体发挥作用,多种动物学的行为学实验中应用了不同种类的NK1受体拮抗剂,来检测对动物抑郁样行为的影响。一项应用慢性不可预见性应激方法建立抑郁症大鼠模型的实验中,应激大鼠表现出糖水消耗率降低,给予应激大鼠5周的NK1受体拮抗剂NKP608处理,发现糖水消耗率恢复至正常<sup>[12]</sup>。强迫游泳实验中的不动时间也是一种反映动物抑郁样行为的指标,给予小鼠NK1受体拮抗剂GR205171处理,

可以缩短小鼠强迫游泳的不动时间<sup>[13]</sup>。在沙鼠的悬尾实验中,给予GR205171处理,对动物的行为学无改变。然而,其他NK1受体拮抗剂,如MK-869和L-733060,在沙鼠的悬尾实验中都表现出抗抑郁作用<sup>[14-15]</sup>。除此之外,已经有大量研究证实应激是导致抑郁症发生的主要因素,应激可以明显影响海马神经元的发生,且抑郁症患者海马体积缩小。暴露于35 d应激之下的雄性树鼯海马体积缩小,细胞增殖减慢,给予28 d的NK1受体拮抗剂L-760735可以缓解应激所致的海马体积缩小及细胞增殖减慢现象<sup>[16-17]</sup>。总之,这些临床前的动物学研究充分表明了SP/NK1受体与抑郁症相关,NK1受体拮抗剂具有抗抑郁作用。

还有一些研究来探讨应激对人体内速激肽的影响。研究表明,长期处于应激环境下的人血清中SP的水平增高<sup>[18]</sup>。也有研究表明,与健康对照组相比,抑郁症患者脑脊液、血清或者汗液中SP的水平升高<sup>[19]</sup>。而且,氟西汀、米氮平等抗抑郁药物缓解抑郁症状之后,脑脊液或血清中SP的表达未受影响。在临床试验中,NK1受体拮抗剂MK-869也被证实具有抗抑郁效果。一项随机、双盲临床对照研究中,213例抑郁症患者被随机分为安慰剂组、帕罗西汀组及MK-869组,应用汉密尔顿抑郁量表评估其疗效,结果发现MK-869与帕罗西汀具有相近的抗抑郁效果,而且MK-869产生不良反应的概率较低,特别是与帕罗西汀相比,MK-869较少产生性功能紊乱<sup>[20-21]</sup>。但MK-869在随后的试验性临床应用中未获得成功,可能主要原因是其较高的安慰剂效应。另一种NK1受体拮抗剂L-759274被应用于抑郁症患者6周后,汉密尔顿抑郁量表评分也显著降低<sup>[22]</sup>。总之,NK1受体拮抗剂在某些患者群体中可能具有与已应用于临床的抗抑郁药相似的疗效,其不良反应更小。

2. NKA/NK2受体与抑郁症: NKA主要通过与其NK2受体的结合发挥生物学作用,NK2受体主要分布于皮层、海马、下丘脑和伏隔核等大脑结构中,在这些大脑边缘系统结构中,提示其可能在情绪的调节过程中发挥重要作用。有研究发现,在抑郁模型大鼠NKA的表达存在变化,如Husum等<sup>[23]</sup>发现,与健康对照组相比,抑郁模型大鼠的前额叶皮层NKA的表达量上调,而且在母爱剥夺大鼠中,中脑导水管周围灰质和皮质区域NKA的表达量也上调。在一项大鼠强迫游泳实验中,NK2受体拮抗剂SR48968可以缩短大鼠强迫游泳的不动时间。在另一项研究中,应激抑郁模型大鼠行为学检测数据表明NK2受体的拮抗剂沙瑞度坦具有明显的抗抑郁作

用,其疗效与氟西汀相近<sup>[24]</sup>。在一项抑郁症遗传动物模型中也同样证实沙瑞度坦具有抗抑郁作用,并且与地昔帕明联用具有更强的抗抑郁效果<sup>[25]</sup>。此外,还有研究表明沙瑞度坦不但能有效改善大鼠抑郁样情绪,而且不会损害大鼠的认知功能<sup>[26-27]</sup>。

目前,一项关于NK2受体拮抗剂沙瑞度坦的临床试验已经完成,该试验为一项为期8周的抑郁症患者服用沙瑞度坦的疗效及安全性评估研究。而且,另外2项多中心、双盲临床试验研究评估了抑郁症患者中沙瑞度坦与帕罗西汀或艾司西酞普兰联合应用的疗效、安全性及耐受性<sup>[28]</sup>。然而,以上临床试验的研究结果均无具体定论。总之,NK2拮抗剂在动物实验中被证实具有抗抑郁作用,然而,其临床应用具有一定局限性,尚需进一步研究探讨。

3. NKB/NK3受体与抑郁症: NKB主要选择性地与NK3受体结合,关于NK3受体在抑郁症中的研究较少。早期动物学研究给予小鼠NK3受体激动剂Senktide可以缩短小鼠强迫游泳的不动时间,表明NK3受体激活可以产生抗抑郁作用<sup>[29]</sup>。然而,之后的一些动物学研究中表明拮抗NK3受体可以产生抗抑郁作用,NK3受体拮抗剂SR142801的抗抑郁效果与在同一系列试验测试中的NK1及NK2受体拮抗剂或地昔帕明的抗抑郁效果相近<sup>[30]</sup>。此外,在沙土鼠的脑室内注射选择性NK3受体激动剂Senktide,可以诱导的脚叩击次数呈剂量依赖性增加,这是一种与恐惧相关的反应,这种反应可以被选择性NK3受体拮抗剂阻断<sup>[31]</sup>。然而,NK3受体的基因敲除实验不支持NK3受体在抑郁相关行为中的作用,因为NK3受体基因敲除小鼠与健康对照组小鼠相比,强迫游泳试验结果没有明显差异<sup>[32]</sup>。目前,关于NK3受体在调节情绪过程中的研究尚不完整,临床前动物实验研究结果存在矛盾,而这方面尚未进行临床试验。因此,为明确NK3受体与抑郁症的关系,需要进一步研究。

### 三、速激肽及其受体与其他神经递质的关系

大量研究证据表明抑郁症患者存在单胺系统功能紊乱,而且速激肽及其受体与5-羟色胺(serotonin, 5-HT)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)等神经递质密切相关,它们之间的相互作用可能阐明了速激肽及其受体参与抑郁症发生的病理机制。

最初探讨速激肽及其受体与单胺系统相互关系来自一项解剖学研究,发现在中缝背核及蓝斑等单胺能神经核团中,速激肽及其受体高密度表达。有研究表明NK1受体直接影响5-HT神经元的激活率,

通过基因敲除或者给予NK1受体拮抗剂,可以使中缝背核5-HT神经元激活增加,促进5-HT释放<sup>[33]</sup>。因此,有学者提出,NK1受体拮抗剂的抗抑郁作用可能是由于中枢5-HT的释放增加,这种作用类似于选择性5-HT再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)的抗抑郁机制。目前虽然关于NK2受体与5-HT的关系研究较少,但有明确证据表明NK2受体可以调节结肠黏膜5-HT的释放<sup>[34]</sup>。关于NK3受体与5-HT系统的关系研究发现在中缝核、脚间核5-HT神经元区域,NK3受体广泛分布。在小鼠体内给予NK3受体激动剂senktide和L-363851,可以诱导出典型的与5-HT刺激相关的行为<sup>[31,35]</sup>。

速激肽及其受体与位于蓝斑的NA神经元激活亦相关。蓝斑NA神经元被速激肽神经纤维支配,而且速激肽受体,特别是NK1及NK3受体广泛表达于该脑区,NK1和NK3受体可调节蓝斑NA神经元的激活率。NK1受体拮抗剂可增加蓝斑神经末梢前额叶皮层及海马区NA的释放。而且与健康对照组小鼠相比,NK1受体基因敲除小鼠蓝斑NA神经元的激活率较高,前额叶皮层NA的释放增加<sup>[36-37]</sup>。除此之外,给予沙鼠或者豚鼠NK3受体激动剂Senktide可导致蓝斑NA神经元激活增加,并引起前额叶皮层NA的释放增加,应用NK3受体拮抗剂SR142801预处理则可完全消除senktide的作用<sup>[38]</sup>。

### 四、小结

综上所述,大量研究证据表明速激肽及其受体与抑郁症的发病密切相关。神经解剖学研究表明速激肽及其受体主要分布于与抑郁情绪相关的脑区,提示速激肽及其受体可能参与调节抑郁症的发病机制。而且,大量临床前动物学研究及临床试验结果进一步证实了此结论。一方面,大量临床前动物学实验应用速激肽受体拮抗剂或者基因敲除动物,观察对动物抑郁样行为的影响,来证实速激肽及其受体调节抑郁症的发生、发展。另一方面,在前期动物学基础上进行了一些临床试验,应用速激肽受体(特别是NK1及NK2受体)拮抗剂来评估其对抑郁症患者的疗效、安全性及耐受性。尽管最终的临床试验结果尚无定论,然而,NK1及NK2受体拮抗剂的抗抑郁效果不可置否。显然,这方面需要更多的研究证据支持。除此之外,速激肽及其受体参与抑郁症发病的可能机制是其与单胺系统之间存在密切的相互作用。速激肽受体(特别是NK1及NK3受体)可影响5-HT及NA神经元的激活,从而影响到5-HT及NA的释放,这可能直接参与了抑郁症的发病机制。

值得注意的是,前期动物学实验已经证实NK1及NK2受体拮抗剂的抗抑郁效果,而且将它们已经应用于临床试验,且完成了临床Ⅲ期试验,然而可能由于一些负性结果和不良影响,使这方面的实验结果无定论。因此,这方面可能需要更多的实验研究,开发新的速激肽受体拮抗剂,为抑郁症的治疗提供新的治疗靶点。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 论文构思框架、文献收集和撰写为相丹,修订为王高华、刘忠纯

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Ruzza C, Rizzi A, Malfacini D, et al. Pharmacological characterization of tachykinin tetrabranch derivatives[ J ]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(17): 4125-4137. DOI: 10.1111/bph.12727.
- [ 2 ] Pennefather JN, Lecci A, Candenas ML, et al. Tachykinins and tachykinin receptors: a growing family[ J ]. *Life Sci*, 2004, 74(12): 1445-1463. DOI: 10.1016/j.lfs.2003.09.039.
- [ 3 ] Steinhoff MS, von Mentzer B, Geppetti P, et al. Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease[ J ]. *Physiol Rev*, 2014, 94(1): 265-301. DOI: 10.1152/physrev.00031.2013.
- [ 4 ] Kolovos S, Bosmans JE, Riper H, et al. Model-Based Economic Evaluation of Treatments for Depression: A Systematic Literature Review[ J ]. *Pharmacoecon Open*, 2017, 1(3): 149-165. DOI: 10.1007/s41669-017-0014-7.
- [ 5 ] Garcia-Recio S, Gascón P. Biological and Pharmacological Aspects of the NK1-Receptor[ J ]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 495704. DOI: 10.1155/2015/495704.
- [ 6 ] Munoz M, Covenas R. Involvement of substance P and the NK-1 receptor in human pathology[ J ]. *Amino Acids*, 2014, 46(7): 1727-1750. DOI: 10.1007/s00726-014-1736-9.
- [ 7 ] Schank JR, Heilig M. Substance P and the Neurokinin-1 Receptor: The New CRF[ J ]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 136: 151-175. DOI: 10.1016/bs.im.2017.06.008.
- [ 8 ] Satake H, Kawada T. Overview of the primary structure, tissue-distribution, and functions of tachykinins and their receptors[ J ]. *Curr Drug Targets*, 2006, 7(8): 963-974. DOI: 10.2174/138945006778019273.
- [ 9 ] Merchenthaler I, Maderdrut JL, O'Harte F, et al. Localization of neurokinin B in the central nervous system of the rat[ J ]. *Peptides*, 1992, 13(4): 815-829. DOI: 10.1016/0196-9781(92)90192-6.
- [ 10 ] Saffroy M, Torrens Y, Glowinski J, et al. Autoradiographic distribution of tachykinin NK2 binding sites in the rat brain: comparison with NK1 and NK3 binding sites[ J ]. *Neuroscience*, 2003, 116(3): 761-773. DOI: 10.1016/s0306-4522(02)00748-0.
- [ 11 ] McLean S. Do substance P and the NK1 receptor have a role in depression and anxiety[ J ]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11(12): 1529-1547. DOI: 10.2174/1381612053764779.
- [ 12 ] File SE. NKP608, an NK1 receptor antagonist, has an anxiolytic action in the social interaction test in rats[ J ]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2000, 152(1): 105-109. DOI: 10.1007/s002130000513.
- [ 13 ] Zocchi A, Varnier G, Arban R, et al. Effects of antidepressant drugs and GR 205171, an neurokinin-1 (NK1) receptor antagonist, on the response in the forced swim test and on monoamine extracellular levels in the frontal cortex of the mouse[ J ]. *Neurosci Lett*, 2003, 345(2): 73-76. DOI: 10.1016/S0304-3940(03)00305-7.
- [ 14 ] Bilkei-Gorzo A, Racz I, Michel K, et al. Diminished anxiety- and depression-related behaviors in mice with selective deletion of the Tac1 gene[ J ]. *J Neurosci*, 2002, 22(22): 10046-10052. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-22-10046.2002.
- [ 15 ] Varty GB, Cohen-Williams ME, Hunter JC. The antidepressant-like effects of neurokinin NK1 receptor antagonists in a gerbil tail suspension test[ J ]. *Behav Pharmacol*, 2003, 14(1): 87-95. DOI: 10.1097/01.fbp.0000055962.09493.e9.
- [ 16 ] van Kampen M, Kramer M, Hiemke C, et al. The chronic psychosocial stress paradigm in male tree shrews: evaluation of a novel animal model for depressive disorders[ J ]. *Stress*, 2002, 5(1): 37-46. DOI: 10.1080/102538902900012396.
- [ 17 ] van der Hart MG, Czéh B, de Biurrun G, et al. Substance P receptor antagonist and clomipramine prevent stress-induced alterations in cerebral metabolites, cytochrome in the dentate gyrus and hippocampal volume[ J ]. *Mol Psychiatry*, 2002, 7(9): 933-941. DOI: 10.1038/sj.mp.4001130.
- [ 18 ] Frick A, Áhs F, Palmquist ÅM, et al. Alterations in the serotonergic and substance P systems in posttraumatic stress disorder[ J ]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(10): 1323. DOI: 10.1038/mp.2016.159.
- [ 19 ] Xie R, Xie H, Krewski D, et al. Plasma concentrations of neurotransmitters and postpartum depression[ J ]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2018, 43(3): 274-281. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.03.007.
- [ 20 ] Herpfer I, Lieb K. Substance P receptor antagonists in psychiatry: rationale for development and therapeutic potential[ J ]. *CNS Drugs*, 2005, 19(4): 275-293. DOI: 10.2165/00023210-200519040-00001.
- [ 21 ] Kramer MS, Cutler N, Feighner J, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors[ J ]. *Science*, 1998, 281(5383): 1640-1645. DOI: 10.1126/science.281.5383.1640.
- [ 22 ] Kramer MS, Winokur A, Kelsey J, et al. Demonstration of the efficacy and safety of a novel substance P (NK1) receptor antagonist in major depression[ J ]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(2): 385-392. DOI: 10.1038/sj.npp.1300260.
- [ 23 ] Husum H, Vasquez PA, Mathé AA. Changed concentrations of tachykinins and neuropeptide Y in brain of a rat model of depression: lithium treatment normalizes tachykinins[ J ]. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 24(2): 183-191. DOI: 10.1016/S0893-133X(00)00198-6.
- [ 24 ] Tamburella A, Leggio GM, Micale V, et al. Behavioural and neurochemical changes induced by stress-related conditions are counteracted by the neurokinin-2 receptor antagonist saredutant [ J ]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(4): 813-823. DOI: 10.1017/S1461145712000612.
- [ 25 ] Micale V, Tamburella A, Leggio GM, et al. Behavioral effects of saredutant, a tachykinin NK2 receptor antagonist, in experimental models of mood disorders under basal and stress-related conditions[ J ]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2008, 90(3): 463-469. DOI: 10.1016/j.pbb.2008.04.003.

# 神经调节蛋白1在髓鞘生成中的相关调控因子研究进展

李旭光 刘丹 井珊珊 钟镛

150081 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 钟镛, Email: dityan@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.03.021

**【摘要】** 髓鞘是包裹在神经轴突外面的一层髓磷脂膜,对于神经电信号的快速传导有着重要作用。自轴突和细胞外基质的信号参与髓鞘的生成并发挥关键性作用。研究表明,神经轴突及施万细胞可分泌神经调节蛋白1(NRG1),且NRG1对于施万细胞的分化、增殖、迁移及髓鞘形成、修复存在重要作用。但NRG1与其他参与髓鞘形成的信号蛋白(层黏连蛋白-211、Maf、Gab1、E-钙黏蛋白)的相互调控尚不完全清楚。现主要对此作一综述,以进一步诠释髓鞘生成中的分子机制。

**【关键词】** 神经调节蛋白1; 髓鞘生成; 调控; 信号蛋白; 综述

- 
- [ 26 ] Overstreet DH, Naimoli VM, Griebel G. Saredutant, an NK2 receptor antagonist, has both antidepressant-like effects and synergizes with desipramine in an animal model of depression [ J ]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010, 96(2): 206-210. DOI: 10.1016/j.pbb.2010.05.006.
- [ 27 ] Rogacki N, Lopez-Grancha M, Naimoli V, et al. The neurokinin NK2 antagonist, saredutant, ameliorates stress-induced conditions without impairing cognition [ J ]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011, 98(3): 405-411. DOI: 10.1016/j.pbb.2010.11.017.
- [ 28 ] Ebner K, Sartori SB, Singewald N. Tachykinin receptors as therapeutic targets in stress-related disorders [ J ]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(14): 1647-1674. DOI: 10.2174/138161209788168074.
- [ 29 ] Dableh LJ, Yashpal K, Rochford J, et al. Antidepressant-like effects of neurokinin receptor antagonists in the forced swim test in the rat [ J ]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 507(1-3): 99-105. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.11.024.
- [ 30 ] Hassanzadeh P, Hassanzadeh A. Involvement of the neurotrophin and cannabinoid systems in the mechanisms of action of neurokinin receptor antagonists [ J ]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, 21(12): 905-917. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.01.002.
- [ 31 ] Sundqvist M, Kristensson E, Adolfsson R, et al. Senktide-induced gerbil foot tapping behaviour is blocked by selective tachykinin NK1 and NK3 receptor antagonists [ J ]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 577(1/3): 78-86. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.08.042.
- [ 32 ] Siuciak JA, McCarthy SA, Martin AN, et al. Disruption of the neurokinin-3 receptor (NK3) in mice leads to cognitive deficits [ J ]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007, 194(2): 185-195. DOI: 10.1007/s00213-007-0828-6.
- [ 33 ] Gobbi G, Blier P. Effect of neurokinin-1 receptor antagonists on serotonergic, noradrenergic and hippocampal neurons: comparison with antidepressant drugs [ J ]. *Peptides*, 2005, 26(8): 1383-1393. DOI: 10.1016/j.peptides.2005.03.032.
- [ 34 ] Kojima S, Tohei A, Ikeda M, et al. An Endogenous Tachykinergic NK2/NK3 Receptor Cascade System Controlling the Release of Serotonin from Colonic Mucosa [ J ]. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13(6): 830-835. DOI: 10.2174/1570159X13666150825220524.
- [ 35 ] Nordquist RE, Durkin S, Jacquet A, et al. The tachykinin NK3 receptor agonist senktide induces locomotor activity in male Mongolian gerbils [ J ]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 600(1/3): 87-92. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.10.011.
- [ 36 ] Fisher AS, Stewart RJ, Yan T, et al. Disruption of noradrenergic transmission and the behavioural response to a novel environment in NK1R-/- mice [ J ]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(4): 1195-1204. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05369.x.
- [ 37 ] Herpfer I, Hunt SP, Stanford SC. A comparison of neurokinin 1 receptor knock-out (NK1-/-) and wildtype mice: exploratory behaviour and extracellular noradrenaline concentration in the cerebral cortex of anaesthetised subjects [ J ]. *Neuropharmacology*, 2005, 48(5): 706-719. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2004.12.016.
- [ 38 ] Jung M, Michaud JC, Steinberg R, et al. Electrophysiological, behavioural and biochemical evidence for activation of brain noradrenergic systems following neurokinin NK3 receptor stimulation [ J ]. *Neuroscience*, 1996, 74(2): 403-414. DOI: 10.1016/j.neuroscience.1996.07.011.

(收稿日期: 2019-01-26)

(本文编辑: 戚红丹)