

综述

5-羟色胺 2C 受体作为精神分裂症治疗靶点的研究进展

汪也微，张晨

上海交通大学医学院附属精神卫生中心生化研究室，上海 200030

[摘要] 随着第2代抗精神病药物引起体重增加和心血管不良反应的报道越来越多，研究者近年来开始将关注点投向治疗精神分裂的新靶点——5-羟色胺2C受体（5-HT2C受体）。一方面，有研究表明激动5-HT2C受体具有降低黑质纹状体多巴胺的作用，推测其潜在的抗精神病作用；另一方面，第2代抗精神病药物对5-HT2C受体的拮抗作用是其引起患者体重增加的重要因素，反之激动5-HT2C受体则可能具有降低体重的效应。该文以文献综述的形式就5-HT2C受体的抗精神病效应和与之相关的体重增加不良反应进行阐述。

[关键词] 5-羟色胺2C受体；精神分裂症；抗精神病药所致的体重增加；基因多态性；戊卡色林

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.07.016 **[中图分类号]** R749.3 **[文献标志码]** A

Progress in 5-HT2C receptor as a therapeutic target for treatment of schizophrenia

WANG Ye-wei, ZHANG Chen

Biochemical Laboratory, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

[Abstract] With an increasing number of reports on side effects including antipsychotic induced weight gain and cardiovascular risks, interest of the researchers has been transferred to a new target for the treatment of schizophrenia—serotonin 2C receptor (5-HT2C receptor). On one hand, activation on 5-HT2C receptors can lead to decrease of dopamine in the nigrostriatum, which presents its potential antipsychotic effect; on the other hand, the second-generation of antipsychotics' antagonism on the 5-HT2C receptors is an important factor of patients' weight gain. Conversely, agonism on the 5-HT2C receptors may result in weight loss efficacy. This paper introduced the potential therapeutical effect of 5-HT2C receptor on schizophrenia and the relation between the receptor and correlated weight gain.

[Key words] serotonin 2C receptor (5-HT2C receptor); schizophrenia; antipsychotic induced weight gain; gene polymorphism; vabicaserin

精神分裂症是一种重性精神疾病，以阳性症状、阴性症状和认知障碍为主要临床特征；抗精神病药物是治疗该病的主要手段^[1]。第1代抗精神病药物通过阻断多巴胺D2受体起效，但易导致锥体外系不良反应并且可能加重阴性症状。第2代抗精神病药物研发焦点集中于5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）受体系统^[2]。近年来，5-HT2C受体被广泛关注。本文就5-HT2C受体作为精神分裂症治疗靶点的研究进展做一综述。

1 5-HT2C受体

5-HT2C受体是7次跨膜G蛋白偶联受体超家族的重

要一员。既往的研究^[3-5]表明5-HT2C受体信号通路是通过Gq/11蛋白激活相应的下游细胞内效应分子，比如磷脂酶C（phospholipase C, PLC），而PLC的活性取决于磷酸肌醇和（或）胞内钙离子浓度，以及蛋白激酶C（protein kinase C, PKC）。PLC催化4,5-二磷酸磷脂酰肌醇水解成为三磷酸肌醇（inositol triphosphate, IP3）和二酰甘油（diacyl glycerol, DAG）。IP3能够促进细胞内钙库释放钙离子，使细胞质内的钙离子浓度升高，钙离子与细胞质内的PKC结合并聚集至质膜。DAG、磷脂酰丝氨酸及钙离子共同激活PKC，继而引起各种相应的生物学效应^[6-7]。

5-HT2C受体基本上只分布于中枢神经系统。5-HT2C受体的mRNA存在于脉络丛（唯一存在于此部位的5-HT

[基金项目] 国家自然科学基金（81000581, 81471358, 81771450）；国家临床重点专科—上海市精神卫生中心（卫计委医政司2011-873）；上海市科学技术发展基金（12140904200）；上海市教育委员会高峰高原学科建设计划（20152530）（National Natural Science Foundation of China, 81000581, 81471358, 81771450; National Key Clinical Discipline at Shanghai Mental Health Center, OMA-MH 2011-873; Shanghai Science and Technology Development Fund, 12140904200; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20152530）。

[作者简介] 汪也微（1993—），女，硕士生；电子信箱：yuhanwang801@163.com。

[通信作者] 张晨，电子信箱：zhangchen645@gmail.com。



受体亚型)、额叶皮层、海马、下丘脑核团、腹侧被盖区、黑质致密部(SNc)和网状部,也存在于黑质纹状体和中脑边缘多巴胺能通路,即纹状体和伏核^[8-9]。

2 与5-HT2C受体相关的抗精神病效应研究

2.1 5-HT2C受体的潜在抗精神病效应

5-HT2C受体通过Gq/11蛋白激活一些细胞内信号分子(如PLC、DAG、IP3、PKC等),进而引起一系列生物化学过程。既往研究^[10]表明5-HT2C受体基因被敲除后的小鼠无法表达5-HT2C受体,继而观察发现其SNc的多巴胺受体水平升高以及背侧纹状体(DSt)神经元的胞外多巴胺基础水平升高;说明5-HT2C受体缺失时,SNc和DSt区域的多巴胺水平升高,但是其调节黑质纹状体多巴胺通路功能的机制尚不清楚。根据上述研究结果,可推测5-HT2C受体激动剂会对多巴胺系统的活性产生抑制作用,可导致中脑边缘区域等脑区多巴胺水平的下降;而5-HT2C受体拮抗剂对多巴胺系统的活性具有激动作用,可导致伏核等脑区多巴胺水平的升高。由于5-HT2C受体表达于与精神分裂症有关的多个脑区,比如前额叶皮层和纹状体,并且对黑质纹状体多巴胺通路有调节作用,又由于激动5-HT2C受体可导致纹状体多巴胺水平的降低,这是其发挥抗精神病作用的药理学基础,因此它被认为是治疗精神分裂症的潜在靶点。精神分裂症的阳性症状与脑内多巴胺功能亢进密切相关。由上可知5-HT2C受体激动剂具有降低脑区内多巴胺水平的作用,它可通过拮抗多巴胺功能亢进而发挥抗精神病效应,因此许多新型抗精神病药物的开发者将注意力转向5-HT2C受体激动剂^[10-13]。与5-HT2C受体激动剂药理作用相反的5-HT2C受体拮抗剂可导致脑内多巴胺、5-HT水平的升高,因此5-HT2C受体拮抗剂常用于以脑功能降低为主要病理改变的精神障碍,如抑郁症的治疗,而不用以脑功能亢进为主要改变的精神障碍,如物质成瘾、精神分裂症等的治疗^[12-14]。

2.2 5-HT2C受体激动剂的临床应用现状

目前关注度最高的特异性5-HT2C受体激动剂主要有2种,即氯卡色林(lorcaserin)和戌卡色林(vabicaserin)。
2.2.1 氯卡色林 氯卡色林对5-HT2C受体的选择性比对5-HT2A受体的选择性高约15倍,比5-HT2B受体高约100倍。因此氯卡色林引起与5-HT2A受体激动相关的幻觉症状和心血管病变风险的可能性较特异性5-HT2C受体激动剂有所降低,而引起与5-HT2B受体激动相关的心血管病变和肺动脉高压的可能性则大大降低。在前临床研究

和临床研究中发现,氯卡色林(APD356)有剂量依赖性的降低体质量的效应;因此该药物在2012年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗肥胖症^[15-16]。

2.2.2 戎卡色林 另一种特异性5-HT2C受体激动剂戎卡色林(SCA-136)可完全激动5-HT2C受体,而对5-HT2A、5-HT2B受体几乎没有激动作用^[17]。2014年,Shen等^[18]首次对戎卡色林用于成人急性精神分裂症治疗的效果、安全性和耐受性开展临床试验研究。该实验将289个受试者随机分到安慰剂组(n=71)、200 mg/d戎卡色林组(n=77)、400 mg/d戎卡色林组(n=70)和15 mg/d奥氮平组(n=70)。受试的精神分裂症急性发作患者在服药6周后,200 mg/d戎卡色林组和15 mg/d奥氮平组患者相较于安慰剂组在阳性和阴性综合征量表中的阳性量表(PANSS-PSS)表现出显著改善的趋势,并且戎卡色林的剂量无论是200 mg/d或400 mg/d均可被安全耐受,且无体质量增加。由此可见,戎卡色林对于治疗急性精神分裂症具有良好的疗效,且不引起体质量增加和其他心血管病变风险;戎卡色林的不良反应较少,使它比第2代抗精神病药更具临床应用价值。

目前,已应用于临床或处于临床试验阶段的5-HT2C受体激动剂主要包括Arena公司开发的氯卡色林(FDA已批准上市)、Pfizer公司开发的戎卡色林(处于2期临床试验)和Proximagen公司开发的PRX00933(处于2期临床试验),其中戎卡色林主要用于治疗精神分裂症,而其他两者均用于治疗肥胖症^[19]。

3 与5-HT2C受体相关的抗精神病药所致的体质量增加

3.1 与5-HT2C受体相关的抗精神病药所致的体质量增加的前临床研究

相比第1代抗精神病药物,第2代药物锥体外系不良反应发生率相对较低,但抗精神病药所致的体质量增加(antipsychotic-induced weight gain, AIWG)发生率明显上升,这是此类药物的严重不良反应,可导致患者的死亡率、发病率升高,治疗依从性下降。以奥氮平为例,它是目前处方量最大并且疗效显著的第2代抗精神病药物,但其可引起明显的体质量增加及其他代谢障碍,使其临床应用受到限制。Lord等^[20]开展了一项关于奥氮平是否通过5-HT2C受体引起体质量增加的研究。该研究以C57BL/6雌鼠为受试对象,将其随机分到实验组和对照组,实验组以添加奥氮平的食物喂养,对照组饮食中不添加奥氮平;喂养6周后,分别测其体质量、机体组分和空腹血糖胰岛素



水平, 发现实验组较对照组体质量增加、体内脂肪量增加以及空腹胰岛素水平显著升高(提示胰岛素抵抗可能)。由此可见, 长期的奥氮平治疗可以引起肥胖和糖耐量异常。当食物不限量喂养时, 饮食中添加奥氮平的小鼠较对照组表现出摄食过量, 并且前者的体质量较后者明显增加。为了明确摄食增加是否是导致小鼠体质量增加的主要因素, 研究者进行了配对喂养。对饮食中添加奥氮平的小鼠进行食量限制, 使其进食量少于对照组小鼠, 避免其摄食过量; 结果提示配对喂养奥氮平的小鼠与对照组相比, 体质量增加量相似。由此推测, 摄食过量是奥氮平引起体质量增加的必要因素。在上述实验基础上, 研究者又利用基因敲除技术将 C57BL/6 小鼠转变为 5-HT2C 受体基因敲除 (*Htr2c-null*) 小鼠, 然后按前述实验方法分组、喂养 6 周后, 测体质量, 发现实验组小鼠相较于对照组体质量仅有少许增加, 说明奥氮平对 *Htr2c-null* 小鼠体质量增加的影响作用明显减弱。之后, 研究者用 *Htr2c-null* 小鼠进行代谢笼分析, 发现饲喂奥氮平的 *Htr2c-null* 小鼠并未出现摄食过量。上述实验表明奥氮平对小鼠进食量和体质量增加的影响作用都需通过 5-HT2C 受体而产生。

3.2 不同人种中 5-HT2C 受体基因多态性与 AIWG 的关联

药理遗传学研究指出 5-HT2C 受体基因 (*Htr2c*) 是预测 AIWG 的重要基因。许多已经发现的 *Htr2c* 基因的单核苷酸多态性位点位于基因启动子 -759C/T、-697C/G、-997G/A 和 -1 165A/G 区域。在这些基因启动子单核苷酸多态性位点中, 研究最为深入的是 -759C/T 基因启动子多态性位点。有研究^[21-22] 表明它与多种人群的体质量增加有关联, 但也有研究^[23-24] 表明它与体质量增加无关。许多研究表明 -759C/T 基因多态性是引起 AIWG 的重要因素, 而不同人种的 -759C/T 基因多态性研究结果不同。

在一项纳入诊断为精神病性障碍或心境障碍的研究^[22] 中, 仅使用奥氮平进行治疗。该研究招募了 124 个受试者, 其中有 73 名受试者接受了至少 4 周的奥氮平治疗, 然后对其中 56 名患者的 -759C/T 位点进行基因型测定, 发现其中有 39 名受试者携带纯合 *HTR2C*-759C 等位基因, 包括 C/C 纯合子 (C/C-homozygotes) 和 C 半合子 (C-hemizygotes), 经过 4 周的治疗后, 患者体质量较基础值平均增加 3.9%; 另外还有 17 名受试者携带 *HTR2C*-759T 等位基因, 包括 C/T 杂合子 (C/T-heterozygotes)、T/T 纯合子 (T/T-homozygotes)、T 半合子 (T-hemizygotes), 他们的体质量平均增加 0.9%。由此可见, 携带纯合或者杂合 C 等位基因的患者体质量增加的风险明显较高。研究者收集了这 56 名患者的基础体质量、治疗 4 周后的体

质量、体质量绝对增加量、基础体质量指数 (BMI)、治疗 4 周后的 BMI、BMI 的绝对增加值、体质量增加百分比, 经统计分析提示携带 C 等位基因的纯合子或杂合子是体质量增加的一个显著影响因素 (体质量, $P=0.008$; BMI, $P=0.009$)。几个既往的同类研究^[25-28] 表明基因多态性是体质量增加的影响因素, 而非奥氮平的血药浓度或治疗剂量。另一项纳入 113 名服用奥氮平治疗超过 1 年的韩国精神分裂症患者的横断面研究^[24] 结果提示: 在所有纳入研究的患者中, BMI 增加比例超过 7% 与未超过 7% 的患者相比, 其 -759T 等位基因频率差异无统计学意义 ($P=0.195$)。此外, 研究者还按性别进行了亚组分析, 发现无论是男性还是女性患者, 其 BMI 增加比例是否超过 7% 与其是否携带 -759T 等位基因均无显著关联 (男性, $P=0.051$; 女性, $P=0.676$)。2008 年中南大学湘雅二医院精神病研究所发表了一项首发精神分裂症的中国汉族人群 *HTR2C* 基因多态性与 AIWG 的关联性研究^[21]。该研究纳入了 170 名首发精神分裂症的中国汉族人, 采用病例匹配对照研究方法, 若体质量增加比 $\geq 7\%$ 分至研究组 ($n=85$), 体质量增加比 $<7\%$ 分至对照组 ($n=85$)。该研究结果提示研究组男性患者中携带 *HTR2C*-759C 杂合子和女性患者中携带 *HTR2C*-759C/C 纯合子的比例显著高于对照组, 研究组等位基因 C 频率也显著高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。该研究表明在诊断为精神分裂症的中国汉族人群中, 携带 -759C 等位基因与 AIWG 之间存在关联。虽然上述研究的结果并不完全一致, 但 -759C/T 基因多态性与 AIWG 之间存在显著关联的观点在很多研究中都有体现, 即携带 *HTR2C*-759C 等位基因的患者更可能发生 AIWG。

另一个与 AIWG 有关的基因多态性位点为 *HTR2C*-697G/C。一项针对首发精神分裂症的中国汉族人群的研究^[29] 提示, 携带 *HTR2C*-697G 的男性患者和携带 *Htr2c*-697C/G 或 G/G 的女性患者服用抗精神病药物后体质量增加的危险性分别较携带 *HTR2C*-697C 的男性患者和携带 *HTR2C*-697C/C 的女性患者明显增高^[21]。一项纳入 205 名患有精神分裂症的德国柏林人、美国北部人的研究^[23] 结果提示, 携带 *HTR2C*-697G 的患者与携带 *HTR2C*-697C/C 的患者体质量增加量的差异无统计学意义 ($P=0.057$)。

4 结语

5-HT2C 受体表达于与精神分裂症相关的多个脑区, 当激动 5-HT2C 受体可以抑制纹状体多巴胺的升高, 这可以提示其潜在的抗精神病作用; 此外, 研究表明 5-HT2C 受体



激动剂具有降低体质量的效应，由此可见 5-HT2C 受体激动剂具有抗精神病效应却不会引起 AIWG 和心血管病变风险，这是其优于第 2 代抗精神病药物的原因。但是目前对于治疗精神分裂症的 5-HT2C 激动剂研究较少，且已研发的戌卡色林的疗效较奥氮平、氯氮平还是有限。第 2 代抗精神病药物引起的体质量增加使其临床应用受限。越来越

多的研究表明 5-HT2C 受体与 AIWG 相关：动物实验研究提示敲除 *Htr2c* 基因的小鼠表现出摄食过量和体质量增加；药理遗传学研究提示 *Htr2c* 基因多态性（主要是 -759C/T 和 -697G/C）与 AIWG 有关。要将上述基因多态性作为 AIWG 的预测基因应用于临床，还需要在不同人种中做重复试验，以进一步确定上述基因多态性与 AIWG 增加的关联。

参·考·文·献

- [1] Tandon R, Gaebel W, Barch DM, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5[J]. *Schizophr Res*, 2013, 150(1): 3-10.
- [2] Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, et al. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(1): 1-6.
- [3] Heifetz A, Storer RI, McMurray G, et al. Application of an integrated GPCR SAR-modeling platform to explain the activation selectivity of human 5-HT2C over 5-HT2B[J]. *ACS Chem Biol*, 2016, 11(5): 1372-1382.
- [4] Spoida K, Masseck OA, Deneris ES, et al. Gq/5-HT2c receptor signals activate a local GABAergic inhibitory feedback circuit to modulate serotonergic firing and anxiety in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(17): 6479-6484.
- [5] Campden R, Audet N, Hebert TE. Nuclear G protein signaling: new tricks for old dogs[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(2): 110-122.
- [6] Del Castillo N, Zimmerman MB, Tyler B, et al. 759C/T variants of the serotonin (5-HT2C) receptor gene and weight gain in children and adolescents in long-term risperidone treatment[J]. *Clin Pharmacol Biopharm*, 2013, 2(2): 110.
- [7] Chagraoui A, Thibaut F, Skiba M, et al. 5-HT2C receptors in psychiatric disorders: a review[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 66: 120-135.
- [8] Meltzer HY, Roth BL. Lorcaserin and pimavanserin: emerging selectivity of serotonin receptor subtype-targeted drugs[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(12): 4986-4991.
- [9] Bombardi C. Neuronal localization of the 5-HT2 receptor family in the amygdaloid complex[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 68.
- [10] Abdallah L, Bonsera SJ, Hopf FW, et al. Impact of serotonin 2C receptor null mutation on physiology and behavior associated with nigrostriatal dopamine pathway function[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(25): 8156-8165.
- [11] Canal CE, Morgan D, Felsing D, et al. A novel aminotetralin-type serotonin (5-HT) 2C receptor-specific agonist and 5-HT2A competitive antagonist/5-HT2B inverse agonist with preclinical efficacy for psychoses[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 349(2): 310-318.
- [12] Browne CJ, Fletcher PJ. Decreased incentive motivation following knockout or acute blockade of the serotonin transporter: role of the 5-HT2C receptor[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(10): 2566-2576.
- [13] Cheng J, Giguere PM, Onajole OK, et al. Optimization of 2-phenylcyclopropylmethylamines as selective serotonin 2C receptor agonists and their evaluation as potential antipsychotic agents[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(4): 1992-2002.
- [14] Pogorelov VM, Rodriguez RM, Cheng J, et al. 5-HT2C agonists modulate schizophrenia-like behaviors in mice[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(11): 2163-2177.
- [15] Smith SR, Prosser WA, Donahue DJ, et al. Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT2C agonist, reduces body weight in obese men and women[J]. *Obesity*, 2009, 17(3): 494-503.
- [16] Rouquet G, Moore DE, Spain M, et al. Design, synthesis, and evaluation of tetrasubstituted pyridines as potent 5-HT2C receptor agonists[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2015, 6(3): 329-333.
- [17] Liu J, Ogden A, Comery TA, et al. Prediction of efficacy of vabicaserin, a 5-HT2C agonist, for the treatment of schizophrenia using a quantitative systems pharmacology model[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2014, 3: e111.
- [18] Shen JH, Zhao Y, Rosenzweig-Lipson S, et al. A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled, comparator referenced trial of vabicaserin in acute schizophrenia[J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 53: 14-22.
- [19] Rosenzweig-Lipson S, Comery TA, Marquis KL, et al. 5-HT2C agonists as therapeutics for the treatment of schizophrenia[M]. Berlin & Heidelberg: Springer, 2012: 147-165.
- [20] Lord CC, Wyler SC, Wan R, et al. The atypical antipsychotic olanzapine causes weight gain by targeting serotonin receptor 2C[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(9): 3402-3406.
- [21] 邵平, 赵靖平, 陈晋东, 等. 5-羟色胺 2C 受体基因 -759C/T 和 -697G/C 多态性与抗精神病药物所致体质量增加的关联[J]. 中南大学学报(医学版), 2008, 33(4): 312-315.
- [22] Laika B, Leucht S, Heres S, et al. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome[J]. *Pharmacogenomics J*, 2010, 10(1): 20-29.
- [23] Gradinariu RC, Andreescu NI, Nussbaum LA, et al. -759C/T polymorphism of the *HTR2C* gene is not correlated with atypical antipsychotics-induced weight gain, among Romanian psychotic patients[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2016, 57(4): 1343-1349.
- [24] Kang SH, Lee JI, Han HR, et al. Polymorphisms of the leptin and *HTR2C* genes and clozapine-induced weight change and baseline BMI in patients with chronic schizophrenia[J]. *Psychiatric Genetics*, 2014, 24(6): 249-256.
- [25] Daray FM, Rodante D, Carosella LG, et al. -759C>T polymorphism of the *HTR2C* gene is associated with second generation antipsychotic-induced weight gain in female patients with schizophrenia[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2017, 50(1): 14-18.
- [26] Ryu S, Cho EY, Park T, et al. -759 C/T polymorphism of 5-HT2C receptor gene and early phase weight gain associated with antipsychotic drug treatment[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(3): 673-677.
- [27] Ellingrod VL, Perry PJ, Ringold JC, et al. Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005, 134B(1): 76-78.
- [28] Zhang JP, Lencz T, Zhang RX, et al. Pharmacogenetic associations of antipsychotic drug-related weight gain: a systematic review and meta-analysis[J]. *Schizophr Bull*, 2016, 42(6): 1418-1437.
- [29] Sicard MN, Zai CC, Tiwari AK, et al. Polymorphisms of the *HTR2C* gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis[J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(11): 1561-1571.

[收稿日期] 2017-11-27

[本文编辑] 翟麟平

