

- [14] 宋新明,范向华,张 蕾,等. 孕前健康风险评估的基础、工具和方法[J]. 中国计划生育学杂志,2006,14(11):655-657.
- [15] 王才康,胡中锋,刘 勇. 一般自我效能感量表的信度和效度研究[J]. 应用心理学,2001,7(1):37-40.
- [16] 檀江燕,李玉红. 认知行为干预对阴道分娩产妇产后出血及分娩结局的影响[J]. 安徽医学,2018,39(5):609-612.
- [17] do Nascimento CS, Dos Santos NFB, Ferreira RCC, et al. Streptococcus agalactiae in pregnant women in Brazil: prevalence, serotypes, and antibiotic resistance[J]. Braz J Microbiol, 2019,50(4):943-952.
- [18] Madhi SA, Izu A, Kwatra G, et al. Association of group B Streptococcus(GBS) serum serotype-specific anticapsular immunoglobulin G concentration and risk reduction for invasive GBS disease in South African infants; an observational birth-cohort, matched case-control study[J]. Clin Infect Dis,2021,73(5):e1170-e1180.
- [19] Li QY, Wang DY, Li HT, et al. Screening-based and risk-based strategy for the prevention of early-onset group B Streptococcus/non-group B Streptococcus sepsis in the neonate: a systematic review and meta-analysis[J]. Pediatr Infect Dis J, 2020,39(8):740-748.
- [20] 李洪英,沈亚娟,余俊峰,等. 妊娠期妇女B族链球菌感染对母儿预后影响的研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,5(8):850-852.
- [21] Furfaro LL, Chang BJ, Payne MS. Detection of group B Streptococcus during antenatal screening in Western Australia: a comparison of culture and molecular methods[J]. J Appl Microbiol, 2019,127(2):598-604.
- [22] 吴丽娟,王飞玲,邹建话,等. 妊娠晚期B族链球菌筛查对妊娠结局的影响[J]. 中华妇产科杂志,2019,54(3):154-159.
- [收稿日期 2021-11-11][本文编辑 潘洪平 韦 颖]

本文引用格式

张婷婷,周丽萍,吴媛媛. 孕前风险评估-咨询-干预保健服务模式及认知行为干预对围生期保健的效果探讨[J]. 中国临床新医学,2023,16(2):182-186.

新进展综述

腺苷受体在情感障碍中的作用机制研究进展

冯 丹, 张 彪, 汤铭志(综述), 刘海静(审校)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81860878); 云南省高校重点实验室建设计划项目(编号:2019YGC04); 云南省高校科技创新团队建设项目(编号:2019YGC04)

作者单位: 650000 昆明,云南中医药大学(冯 丹,汤铭志,刘海静); 553000 贵州,盘州市中医院医务科(张 彪)

作者简介: 冯 丹,在读硕士研究生,研究方向:针灸治疗心身疾病。E-mail:1662911080@qq.com

通信作者: 刘海静,医学博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:针灸治疗心身疾病。E-mail:619198938@qq.com

[摘要] 情感障碍是一种普遍高发的精神障碍类疾病,其发病机制十分复杂。探明情感障碍的相关发病机制对情感障碍的基础研究及临床治疗具有重要意义。腺苷受体在情感障碍中起着重要作用。该文对腺苷受体在抑郁症、焦虑症等情感障碍中作用机制的研究进展作一综述。

[关键词] 腺苷受体; 抑郁症; 焦虑症; 情感障碍

[中图分类号] R 749 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)02-0186-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.02.19

Research progress on the mechanisms of adenosine receptor in affective disorders FENG Dan, ZHANG Biao, TANG Ming-zhi, et al. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650000, China

[Abstract] Affective disorders are a kind of mental disorders with high prevalence, and very complicated pathogenesis. It is of great significance to find out the related pathogenesis of affective disorders for the basic research and clinical treatment of affective disorders. Adenosine receptor plays an important role in affective disorders. This paper reviews the research progress on the mechanisms of adenosine receptor in affective disorders including depression and anxiety.

[Key words] Adenosine receptor(AR); Depression; Anxiety disorder; Affective disorders

情感障碍是一种常见的、以情绪不稳定为主要临床特征的精神疾病综合征,主要包括抑郁症、焦虑症、双相情感障碍及其他精神障碍,具有发病率高、复发率高、病死率高等特点^[1],不仅严重影响患者正常社会功能,也给家庭和社会带来沉重的负担。因此,探明情感障碍的发病机制及找到有效的治疗方法具有重要意义。目前,情感障碍的相关发病机制尚需要进一步研究。有研究表明,嘌呤能系统中腺苷及其受体在情感障碍的病理生理过程中扮演着重要角色,尤其在抑郁症及焦虑症的治疗中发挥重要作用^[2],这说明腺苷及其受体可作为精神疾病潜在的治疗靶点。本文系统地综述了腺苷受体(adenosine receptor, AR)在情感障碍中的作用机制,以期情感障碍的临床治疗提供理论依据。

1 AR 概述

腺苷作为一种内源性神经保护剂,大量存在在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中,临床上被广泛用于治疗情感障碍疾病,其作用机制主要取决于 AR。AR 包括 A₁、A_{2A}、A_{2B} 和 A₃ 四种亚型,属于 G 蛋白偶联受体家族,其中 A₁R 和 A₃R 属于 G 蛋白 Gi 家族, A_{2A}R 和 A_{2B}R 属于 Gs 家族^[3]。

1.1 A₁R 的生物学特性 A₁R 是一种含有 326 个氨基酸的糖蛋白,主要分布于大脑皮层、丘脑、海马、下丘脑、延髓和小脑等结构中^[4]。A₁R 通常通过 Gi 起作用,在突触前膜中激活 A₁R 可与抑制性 Gi 蛋白偶联,通过抑制腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)的活性,降低环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的含量,进而降低 cAMP 激活的蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)的活性^[5]。PKA 是 G 蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptor, GPCR)的主要效应物,可参与调节焦虑、恐惧、学习及记忆等^[5-6]。此外, A₁R 还可以激活磷脂酶 C(phospholipase C, PLC)调节细胞膜的磷脂肌醇代谢,增加 1,4,5-三磷酸肌醇的含量,进一步增加 Ca²⁺ 的释放,并抑制钙通道,使 Ca²⁺ 内流减少,抑制谷氨酸的释放,降低神经传导的兴奋性^[7]。腺苷通过激活 A₁R 可调节多种酶的活性及抑制神经递质的释放,进而降低神经元的兴奋性,介导情感障碍的发生发展过程。

1.2 A_{2A}R 的生物学特性 A_{2A}R 由 410 个氨基酸构成,主要分布于富含多巴胺的纹状体等脑区,在大脑皮层、海马中也有表达^[4]。A_{2A}R 可与 Gs 蛋白偶联上调细胞内 cAMP 的表达,进而激活 PKA 通路,同时上调 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)的表达^[8]。研究表明 CREB 的

激活可上调皮质神经元中脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达,进而调控突触可塑性、神经递质传递及星形胶质细胞增生等通路并增加认知与记忆功能^[9]。A_{2A}R 的激活还可以增加细胞内 cAMP 的浓度并抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)磷酸化,进一步抑制脑缺血损伤引起的炎症反应且改善脑缺血引起的短期记忆障碍。腺苷激活 A_{2A}R 可增强神经元的传导改善情感障碍引起的功能障碍。

1.3 其他 AR 的生理特性 A_{2B}R 由 332 个氨基酸组成,主要分布于海马的 CA1 与 CA3,也有少数分布于丘脑、侧脑室、纹状体。A_{2B}R 激活时,可以通过 Gs 激活 AC 或通过 Gq 激活 PLC。A₃R 是由 320 ~ 340 个氨基酸组成的跨膜糖蛋白,主要分布在海马和小脑。A₃R 激活时,可以通过 Gi 抑制 AC 和 Gq 激活 PLC。在情感障碍的病理生理学中,主要由 A₁R 和 A_{2A}R 起作用^[10-11]。A₁R 和 A_{2A}R 主要影响情绪的稳定性、认知及记忆功能,而 A_{2B}R 和 A₃R 发挥的作用是有限的, A_{2B}R 与 A₃R 可能在脑缺血中发挥保护作用^[12]。关于 A_{2B}R 与 A₃R 在情感障碍类疾病中的作用机制还有待进一步研究。

2 AR 在情感障碍中的作用机制

2.1 AR 在抑郁症中的作用机制 抑郁症是一种常见的情感障碍类疾病,主要的临床症状有情绪低落、兴趣减低、睡眠及饮食障碍。AR 与抑郁症的发生与发展密切相关,咖啡因是一种非选择性的腺苷 A₁ 与 A_{2A} 受体拮抗剂,基于咖啡因消耗与情感障碍类疾病之间的联系,AR 在情感障碍病理生理学中广泛受到关注。Szopa 等^[13]的研究表明,10 mg/kg、20 mg/kg 和 50 mg/kg 剂量的咖啡因可缩短强迫游泳和悬尾实验中小鼠的静止时间,从而表现出抗抑郁活性。30 mg/kg 剂量的咖啡因抗抑郁活性与抗抑郁药丙咪嗪效果相当,其抗抑郁机制是通过增加 CNS 中儿茶酚胺与五羟色胺的神经传递实现的。当咖啡因达到 100 mg/kg 剂量时,会使 CNS 中乙酰胆碱和五羟色胺水平的过度增加失去抗抑郁活性。该研究还证明了 5 mg/kg 剂量的咖啡因会增强无效剂量的丙咪嗪、地昔帕明、氟西汀、帕罗西汀、依他普仑和瑞波西汀等 6 种典型抗抑郁药的抗抑郁活性。其抗抑郁机制除了增强去甲肾上腺素与五羟色胺的信号转导之外,还与药效学或部分药代动力学有关。不同类型的抗抑郁药作用于 AR 通过不同的方式发挥抗抑郁的作用。在肌酸与氯胺酮发挥抗抑郁作用的研究中, Cunha 等^[14]的研究表明,使用非选择性的 A₁R、A_{2A}R 拮抗剂与激动剂

预处理小鼠,然后给小鼠口服肌酸或氯胺酮,在悬尾实验中观察到拮抗剂组出现抑郁样现象,激动剂组肌酸或氯胺酮通过激活 A_1R 、 $A_{2A}R$ 发挥抗抑郁样作用。有研究使用选择性 A_1R 、 $A_{2A}R$ 拮抗剂 DPCPX、DMPX 观察其对抑郁症的影响,结果表明 2 mg/kg 和 4 mg/kg 的 DPCPX、6 mg/kg 和 12 mg/kg 的 DMPX 在强迫游泳和悬尾实验中表现出抗抑郁活性,而 2 mg/kg 的 DPCPX、3 mg/kg 的 DMPX 会通过药效学或部分药代动力学增强无效剂量的丙咪嗪、依他普仑和瑞波西汀的抗抑郁作用,其抗抑郁机制是增加 CNS 中多巴胺、五羟色胺、去甲肾上腺素的转导实现的^[15-16];此外,五羟色胺受体的活性影响 DPCPX 的联合作用,DMPX 联合用药也会影响下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能进而发挥抗抑郁样作用。抑郁可引起大鼠海马损伤及细胞凋亡。Ju 等^[17]的研究表明,快眼动睡眠剥夺和氟西汀联合治疗能逆转以上现象,其主要机制是通过上调 A_1R 、促凋亡基因和 $A_{2A}R$ 的表达以及下调抗凋亡基因 Bcl-2 和磷脂肌醇 3-激酶的表达实现的。还有研究发现,肌苷与 A_1R 、 $A_{2A}R$ 的相互作用可激活细胞外信号调节激酶、丝裂原细胞外信号调节激酶、钙调蛋白依赖性蛋白激酶、PKA 和磷脂肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 以及抑制糖原合成激酶 β 的表达进而发挥抗抑郁样作用^[18]。 A_1R 含量增加、睡眠剥夺、丙咪嗪和氯胺酮的抗抑郁作用机制是通过上调内侧前额叶皮层中 Homer1a 的表达实现的^[19];且海马体中的 A_1R 表达上调可诱导突触蛋白 Homer1a 的表达增加,进而影响海马的长时程增强(long-term potentiation, LTP),从而影响海马区突触可塑性^[20]。适量的 AR 拮抗剂对抑郁症具有治疗作用,而当其半效剂量与不同类型的抗抑郁药联合使用同样具有抗抑郁样作用,其机制是通过药效或药代动力学调节神经递质表达并影响下丘脑-垂体-肾上腺轴功能实现的,AR 也可以通过影响突触可塑性及其他细胞内外信号通路发挥抗抑郁样作用。

2.2 AR 在焦虑症中的作用机制 焦虑症是一种普遍的精神疾病,临床以广泛性焦虑与惊恐障碍为多见。广泛性焦虑是一种慢性心理疾病,以持续的紧张不安,同时伴有自主神经功能紊乱和过分警觉为特征。惊恐障碍是一种急性焦虑障碍,以反复出现心悸、出汗并伴有惊慌不安为主。现代医学研究中焦虑症的发病机制有神经递质变化、内分泌及免疫功能紊乱等^[21]。研究表明,AR 可通过多种方式调控焦虑症的发生与发展,AR 的抗焦虑机制可能涉及不同脑区的突触可塑性及相关炎症反应,例如 A_1R 抑制突触前谷氨酸的释放进而抑制突触的传递,而 $A_{2A}R$ 通过介导突触

处 LTP 以影响突触可塑性;通道蛋白-2 诱导星形胶质细胞活化后可增加细胞外三磷酸腺苷和腺苷的浓度,通过激活腺苷 A_1R 发挥抗焦虑及恐惧作用^[22]。海马是边缘系统的一部分,可调节情绪与记忆行为,而腺苷 A_1R 在海马中含量丰富,可通过抑制神经递质的释放影响海马区的突触传递。Almeida 等^[23]的研究表明鸟苷的抗焦虑作用是通过增加海马区腺苷 A_1R 的表达,进而抑制海马区谷氨酸的释放,进一步降低神经传导的兴奋性实现的。基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)区的兴奋性与可塑性的增强有助于情绪及其相关疾病的发展。Leem 等^[24]的研究表明运动可增强五羟色胺的活性,进而抑制腺苷 $A_{2A}R$ 介导的 PKA 活性,降低了 BLA 区突触可塑性,从而产生抗焦虑作用。 $A_{2A}R$ 还可以激活天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1(caspase-1)并增加大脑中的白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的表达诱导焦虑样作用^[25]。纹状体、海马与大脑皮层与情绪记忆有关, $A_{2A}R$ 在以上 3 者中的分布不同导致其对恐惧反应的作用方式也不同。在纹状体中, $A_{2A}R$ 可与多巴胺受体相互拮抗影响恐惧反应,然而在海马与大脑皮层中, $A_{2A}R$ 影响恐惧反应是通过使 BDNF 的表达降低介导的^[26]。恐惧记忆与杏仁核突触可塑性有关。Simões 等^[27]的研究证实杏仁核谷氨酸能末端存在 $A_{2A}R$ 可增强 LTP 以控制突触可塑性进而改善恐惧记忆。海马中的星形胶质细胞与情景恐惧记忆的形成至关重要。Li 等^[22]的研究中星形胶质细胞的光遗传学激活可减少情境恐惧记忆,但降低星形胶质细胞 Ca^{2+} 活性会增加恐惧记忆,此外星形胶质细胞中的三磷酸腺苷释放可产生腺苷并激活 A_1R 具有减弱恐惧记忆的功能。AR 通过影响不同脑区的神经递质与突触功能进而影响焦虑症的发生与发展,相关研究也证明精神类疾病会引起大脑结构异常^[28],但 AR 通过调控不同大脑区域影响焦虑症的更多机制还需进一步研究。

2.3 AR 在其他情感障碍中的作用机制 双相情感障碍是情感障碍类的疾病之一,包括双相情感障碍 I 型(躁狂症)和双相情感障碍 II 型(轻躁狂与重度抑郁症)^[29],其病因及发病机制十分复杂。AR 在双相情感障碍的病理生理过程中扮演着重要角色。动物实验表明,AR 激动剂具有镇静、抗惊厥、抗攻击和抗精神病样作用。临床研究中,双相情感障碍患者的血清中腺苷水平降低,且腺苷水平与疾病严重程度相关^[30]。尿酸是腺苷的代谢产物。在双相情感障碍患者的血清中发现尿酸水平升高,这可能是腺苷传递减少的标志^[31]。Camerini 等^[32]的研究表明,肌苷给药

可以防止氯胺酮诱导的大鼠躁狂模型中的过度运动,其作用机制是肌苷给药可以诱导 A_1R 激活抑制 AC 从而使 cAMP 的表达水平降低。记忆障碍是情感障碍类疾病中一个常见的临床症状,近年来的研究表明 $A_{2A}R$ 参与记忆障碍的病理过程。Pagnussat 等^[33]的研究表明,东莨菪碱处理小鼠会诱导其产生记忆障碍,而咖啡因作为 $A_{2A}R$ 拮抗剂可预防东莨菪碱引起的记忆障碍。此外,使用慢性不可预测的压力会导致海马突触可塑性与突触蛋白密度降低,进而诱发相关的情绪与记忆功能障碍,但通过阻断 $A_{2A}R$ 可改善情绪与记忆功能^[34]。急性压力通过增加促炎细胞因子的循环水平导致某些记忆功能降低。Towers 等^[35]的研究中,对野生型 caspase-1、白细胞介素-1 受体 1 (interleukin-1 receptor type 1, IL-1R1) 敲除和 IL-1R1 拮抗剂给药的小鼠施加重力、抓颈、针刺等压力,结果表明除野生型外其余小鼠出现了记忆功能减低现象,其记忆损害机制是急性压力使腺苷信号增强以激活 $A_{2A}R$ 、caspase-1,进一步诱导 IL-1 β 的成熟和 IL-1R1 依赖的 LTP 损伤。还有研究表明,脑缺血可激活 MAPK 并诱导促炎细胞因子的分泌导致短期记忆功能障碍,但使用 $A_{2A}R$ 拮抗剂治疗可抑制脑缺血中促炎细胞因子的产生和 MAPK 信号因子的失活来改善短期记忆障碍^[9]。不同的 AR 介导不同的信号通路,进而对情感障碍发挥着不同的作用。

3 结语

在情感障碍的发生发展过程中, A_1R 、 $A_{2A}R$ 的抗抑郁机制主要是通过其药效或药代动力学调节神经递质的表达实现的;而 A_1R 、 $A_{2A}R$ 的表达上调可降低神经传导的兴奋性及增强突触可塑性从而发挥抗焦虑作用。在双相情感障碍患者中,腺苷及其代谢物水平与病情呈正相关,而在其抗精神病药物治疗的患者中发现 A_1R 、 $A_{2A}R$ 的表达上调,抑制 $A_{2A}R$ 的表达具有改善记忆功能的作用。综上, A_1R 、 $A_{2A}R$ 在治疗情感障碍过程中发挥重要作用,但 AR 作为一种治疗情感障碍的潜在靶点还需要进一步研究。 A_1R 、 $A_{2A}R$ 均可影响神经递质的表达,但现有的研究未能说明二者调控的神经递质兴奋抑制平衡是否是治疗情感障碍的一个关键注意点。此外,现存研究多数集中于现象研究,其研究靶点应更集中于分子与基因层面,同时 $A_{2B}R$ 、 A_3R 也是探索研究的重要靶点。

参考文献

[1] Pagnussat N, Almeida AS, Marques DM, et al. Adenosine A_2A receptors are necessary and sufficient to trigger memory impairment in adult mice[J]. Br J Pharmacol, 2015,172(15):3831-3845.

[2] van Calker D, Biber K, Domschke K, et al. The role of adenosine receptors in mood and anxiety disorders[J]. J Neurochem, 2019,151(1):11-27.

[3] Burnstock G. Introduction to purinergic signalling in the brain[J]. Adv Exp Med Biol, 2020,1202:1-12.

[4] Liu YJ, Chen J, Li X, et al. Research progress on adenosine in central nervous system diseases[J]. CNS Neurosci Ther, 2019,25(9):899-910.

[5] Oliveira SLB, Oliveira MGM, Hipolide DC. A_1 adenosine receptors in the striatum play a role in the memory impairment caused by sleep deprivation through downregulation of the PKA pathway[J]. Neurobiol Learn Mem, 2019,160:91-97.

[6] Leem YH, Jang JH, Park JS, et al. Exercise exerts an anxiolytic effect against repeated restraint stress through 5-HT $_{2A}$ -mediated suppression of the adenosine A_{2A} receptor in the basolateral amygdala[J]. Psychoneuroendocrinology, 2019,108:182-189.

[7] Liu G, Zhang W, Guo J, et al. Adenosine binds predominantly to adenosine receptor A_1 subtype in astrocytes and mediates an immunosuppressive effect[J]. Brain Res, 2018,1700:47-55.

[8] Li P, Rial D, Canas PM, et al. Optogenetic activation of intracellular adenosine A_{2A} receptor signaling in the hippocampus is sufficient to trigger CREB phosphorylation and impair memory[J]. Mol Psychiatry, 2015,20(11):1339-1349.

[9] Ko IG, Jin JJ, Hwang L, et al. Adenosine A_{2A} receptor agonist polydeoxyribonucleotide ameliorates short-term memory impairment by suppressing cerebral ischemia-induced inflammation via MAPK pathway[J]. PLoS One, 2021,16(3):e0248689.

[10] Crema LM, Pettenuzzo LF, Schlabit M, et al. The effect of unpredictable chronic mild stress on depressive-like behavior and on hippocampal A_1 and striatal A_{2A} adenosine receptors[J]. Physiol Behav, 2013,109:1-7.

[11] Kaster MP, Budni J, Gazal M, et al. The antidepressant-like effect of inosine in the FST is associated with both adenosine A_1 and A_{2A} receptors[J]. Purinergic Signal, 2013,9(3):481-486.

[12] Pedata F, Dettori I, Coppi E, et al. Purinergic signalling in brain ischemia[J]. Neuropharmacology, 2016,104:105-130.

[13] Szopa A, Poleszak E, Wyska E, et al. Caffeine enhances the antidepressant-like activity of common antidepressant drugs in the forced swim test in mice[J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2016,389(2):211-221.

[14] Cunha MP, Pazini FL, Rosa JM, et al. Creatine, similarly to ketamine, affords antidepressant-like effects in the tail suspension test via adenosine A_1 and A_{2A} receptor activation[J]. Purinergic Signal, 2015,11(2):215-227.

[15] Szopa A, Poleszak E, Bogatko K, et al. DPCPX, a selective adenosine A_1 receptor antagonist, enhances the antidepressant-like effects of imipramine, escitalopram, and reboxetine in mice behavioral tests[J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2018,391(12):1361-1371.

[16] Poleszak E, Szopa A, Bogatko K, et al. Antidepressant-like activity of typical antidepressant drugs in the forced swim test and tail suspension test in mice is augmented by DMPX, an adenosine A_{2A} receptor

- antagonist[J]. *Neurotox Res*, 2019,35(2):344–352.
- [17] Ju X, Wang S, Yan P, et al. Rapid eye movement sleep deprivation combined with fluoxetine protects against depression-induced damage and apoptosis in rat hippocampi via A₁ adenosine receptor[J]. *Front Psychiatry*, 2021,12:599399.
- [18] Gonçalves FM, Neis VB, Rieger DK, et al. Signaling pathways underlying the antidepressant-like effect of inosine in mice[J]. *Purinergic Signal*, 2017,13(2):203–214.
- [19] Serchov T, Clement HW, Schwarz MK, et al. Increased signaling via adenosine A₁ receptors, sleep deprivation, imipramine, and ketamine inhibit depressive-like behavior via induction of Homer1a[J]. *Neuron*, 2015,87(3):549–562.
- [20] Serchov T, Schwarz I, Theiss A, et al. Enhanced adenosine A₁ receptor and Homer1a expression in hippocampus modulates the resilience to stress-induced depression-like behavior[J]. *Neuropharmacology*, 2020,162:107834.
- [21] 陈兆斌, 张博, 刘秀敏, 等. 焦虑症发病机制的研究进展[J]. *天津中医药*, 2018,35(4):316–320.
- [22] Li Y, Li L, Wu J, et al. Activation of astrocytes in hippocampus decreases fear memory through adenosine A₁ receptors[J]. *Elife*, 2020,9:e57155.
- [23] Almeida RF, Comasseto DD, Ramos DB, et al. Guanosine anxiolytic-like effect involves adenosinergic and glutamatergic neurotransmitter systems[J]. *Mol Neurobiol*, 2017,54(1):423–436.
- [24] Leem YH, Jang JH, Park JS, et al. Exercise exerts an anxiolytic effect against repeated restraint stress through 5-HT_{2A}-mediated suppression of the adenosine A_{2A} receptor in the basolateral amygdala[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019,108:182–189.
- [25] Chiu GS, Darmody PT, Walsh JP, et al. Adenosine through the A_{2A} adenosine receptor increases IL-1β in the brain contributing to anxiety[J]. *Brain Behav Immun*, 2014,41:218–231.
- [26] Wei CJ, Augusto E, Gomes CA, et al. Regulation of fear responses by striatal and extrastriatal adenosine A_{2A} receptors in forebrain[J]. *Biol Psychiatry*, 2014,75(11):855–863.
- [27] Simões AP, Machado NJ, Gonçalves N, et al. Adenosine A_{2A} receptors in the amygdala control synaptic plasticity and contextual fear memory[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016,41(12):2862–2871.
- [28] 詹孔才, 邹艳, 周伟强, 等. 慢性精神分裂症患者脑结构异常的MRI线性测量研究[J]. *中国临床新医学*, 2020,13(12):1238–1240.
- [29] McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, et al. Bipolar disorders[J]. *Lancet*, 2020,396(10265):1841–1856.
- [30] Gubert C, Jacintho Moritz CE, Vasconcelos-Moreno MP, et al. Peripheral adenosine levels in euthymic patients with bipolar disorder[J]. *Psychiatry Res*, 2016,246:421–426.
- [31] Bartoli F, Crocamo C, Mazza MG, et al. Uric acid levels in subjects with bipolar disorder: a comparative meta-analysis[J]. *J Psychiatr Res*, 2016,81:133–139.
- [32] Camerini L, Ardais AP, Xavier J, et al. Inosine prevents hyperlocomotion in a ketamine-induced model of mania in rats[J]. *Brain Res*, 2020,1733:146721.
- [33] Pagnussat N, Almeida AS, Marques DM, et al. Adenosine A_{2A} receptors are necessary and sufficient to trigger memory impairment in adult mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2015,172(15):3831–3845.
- [34] Kaster MP, Machado NJ, Silva HB, et al. Caffeine acts through neuronal adenosine A_{2A} receptors to prevent mood and memory dysfunction triggered by chronic stress[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015,112(25):7833–7888.
- [35] Towers AE, Oelschlager ML, Lorenz M, et al. Handling stress impairs learning through a mechanism involving caspase-1 activation and adenosine signaling[J]. *Brain Behav Immun*, 2019,80:763–776.

[收稿日期 2022-07-07][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

冯丹, 张彪, 汤铭志, 等. 腺苷受体在情感障碍中的作用机制研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2023,16(2):186–190.