

HCN通道在焦虑中作用的研究进展

王清^{1,2} 赵航^{1,2} 吴凡^{1,2} 舒渝茜^{1,2} 章帆^{1,2} 鲁娇^{1,2} 何治^{1,2*}

(¹三峡大学国家中医药管理局中药药理科研三级实验室, 宜昌 443002; ²三峡大学医学院, 宜昌 443002)

摘要 超极化激活环核苷酸门控(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated, HCN)通道具有重要的生理功能, 尤其是在静息膜电位、树突整合、神经元起搏和动作电位阈值的建立等方面作用明显。研究发现, HCN通道的失调可能会引起焦虑, 该通道介导焦虑作用的机制可能受脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)/哺乳动物雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)、谷氨酸(glutamate, Glu)、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、单胺类神经递质、突触可塑性等的调节。现就HCN通道的结构、分布、调节及介导焦虑作用可能的机制进行综述, 以期为焦虑症的预防和治疗提供药物治疗靶点。

关键词 焦虑; HCN通道; BDNF/mTOR; Glu; GABA; 单胺类神经递质; 突触可塑性

Research Progress in the Role of HCN Channel in Anxiety

WANG Qing^{1,2}, ZHAO Hang^{1,2}, WU Fan^{1,2}, SHU Yuqian^{1,2}, ZHANG Fan^{1,2}, LU Jiao^{1,2}, HE Zhi^{1,2*}

(¹Third-Grade Pharmacological Laboratory on Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; ²Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract HCN (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated) channels have important physiological functions, especially in aspects of resting membrane potentials, dendritic integration, neuronal pacing and the establishment of action potential thresholds. Studies have found that the disorder of this channel may cause anxiety. The mechanism of HCN channel mediated anxiety may be affected by BDNF (brain-derived neurotrophic factor)/mTOR (mammalian target of rapamycin), Glu (glutamate), GABA (γ -aminobutyric acid), monoamine neurotransmitters, synaptic plasticity, etc. This article reviews the structure, distribution, regulation and possible mechanisms of HCN channels that mediate anxiety, and provides drug treatment targets for the prevention and treatment of anxiety.

Keywords anxiety; HCN channel; BDNF/mTOR; Glu; GABA; monoamine neurotransmitter; synaptic plasticity

焦虑症是最常见的精神障碍疾病, 影响全球约7.3%的人口^[1], 大约四分之一的成年人会在一生中的某个阶段患上焦虑症, 焦虑症会引起严重的身体和情绪不适, 并与大多数慢性病如抑郁症、精神分裂症、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、心血管疾病等并存。目前对焦虑症的治疗包括心理治疗

和药物治疗, 其治愈率却只有50%^[2-3]。常用药物主要有苯二氮草类、选择性5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)再摄取抑制剂、三环类等, 由于其具有戒断症状且会引起失眠、恶心、紧张、性功能障碍等不良反应, 因此近年来其使用率明显降低^[4-5]。因此迫切需要推出新的抗焦虑药物来降低不良反应。

收稿日期: 2021-11-29

接受日期: 2022-01-14

国家自然科学基金面上项目(批准号: 82073824)资助的课题

*通讯作者。Tel: 13886722006, E-mail: 20843935@qq.com

Received: November 29, 2021

Accepted: January 14, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82073824)

*Corresponding author. Tel: +86-13886722006, E-mail: 20843935@qq.com

超极化激活环核苷酸门控(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated, HCN)通道, 由四个亚型(HCN1~4)组成, 是在心脏和大脑的起搏细胞中被发现的^[6], 它们在调节节律性电振荡中发挥着独特的作用, 在神经元和心肌细胞中, HCN通道能促进神经冲动传递和激发心脏起搏器活性, 阻断HCN通道减慢心率, 目前HCN阻滞剂主要用于治疗心绞痛^[7-8]。超极化激活电流(hyperpolarization-activated currents, I_h)首次是在心脏窦房结组织中检测到的^[6], 后来在海马CA1区锥体神经元中也被确认存在^[9], 通过控制 Na^+ 和 K^+ 来调节细胞活动。其也是一种膜超极化激活电流, 在细胞兴奋性控制、突触传递、树突整合和可塑性等方面发挥重要的作用^[10], 这种电流是由HCN通道介导的^[11], 四种HCN亚型介导 I_h 电流的差异主要在于激活时间常数, 它们的时间常数顺序为 $\text{HCN1} < \text{HCN2} < \text{HCN3} < \text{HCN4}$ ^[12]。

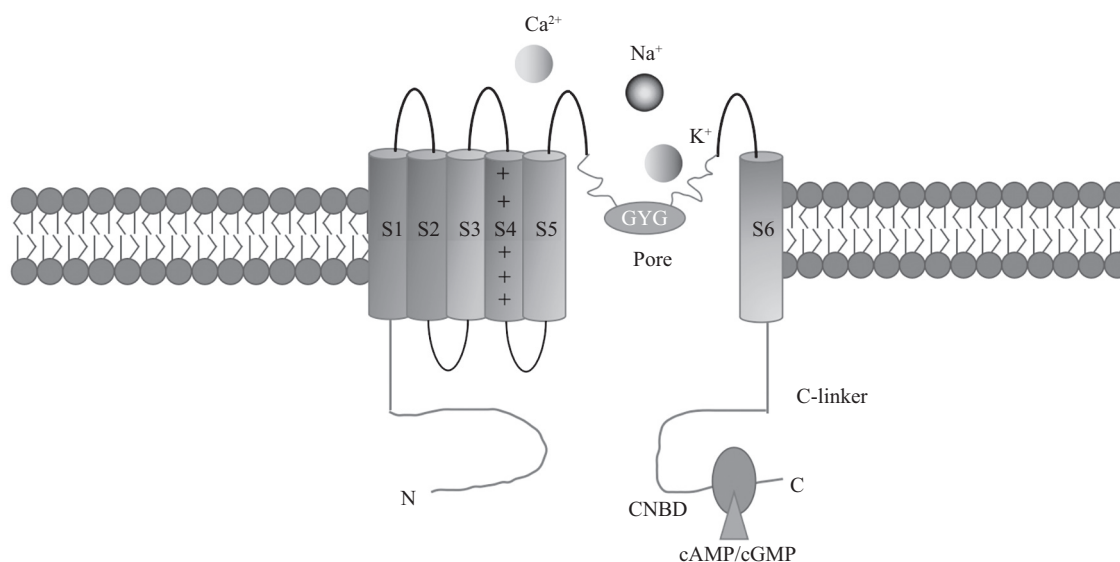
HCN通道与大脑中广泛的生理过程, 如起搏器活动、突触传递和膜电压的调节有关^[13]。此外, 还与中枢神经系统(central nervous system, CNS)的病理过程如癫痫、抑郁症等相关^[14]。目前发现HCN通道活动调节不当会导致神经和心理障碍, 包括疼痛、癫痫、成瘾和焦虑^[15]。研究还表明, 阻断HCN通道会导致类似焦虑或抑郁的行为的发展^[16]。因此, HCN通道可能为探索新的抗焦虑药物靶点打开一扇窗户。

1 HCN通道

1.1 HCN通道的结构与分布

HCN通道是一种膜蛋白, 是电压门控孔环路通道超家族的成员, 它是由膜电压的超极化激活的^[17]。目前已鉴定出四种哺乳动物亚型(HCN1~4), 均由四聚体组成。每个亚型包含一个N-端跨膜区、一个跨膜核心区、一个C-端胞内区。跨膜核心由六个跨膜螺旋结构域(S1~S6)组成, 其中S1~S4构成电压传感器结构域, 连接到孔域(螺旋S5和S6)。带正电荷的电压传感器(S4)在S5和S6之间携带甘氨酸-酪氨酸-甘氨酸(GYG)基序的孔隙区域, 形成对 K^+ 离子具有高选择性的过滤器, 胞内C末端有一个环核苷酸结合域(cyclic nucleotide-binding domain, CNBD), CNBD通过一段八十个氨基酸的C-接头(C-linker)连接到S6跨膜区上, 通过环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)进行调节^[8,17-19](图1)。2017年在*Cell*杂志上发表的题为“Structures of the human HCN1 hyperpolarization-activated channel”的文章, 首次报道了人HCN1通道结构, 其含有一种靠近S1~S4的N-端区域的新型细胞溶质HCN结构域(HCN domain, HCND)^[20]。

HCN通道表达于CNS神经元、外周感觉神经元以及心脏组织。在CNS中, 四种亚型在各区域中的表达水平各不相同, 表达水平最高的是HCN1亚单位, 其大量分布在大脑皮层、小脑皮层、海马、



HCN通道结构由S1~S6构成, C-linker和CNBD连接到S6跨膜结构域上。

HCN channel structure consists of S1-S6, C-linker and CNBD connected to S6 across membrane structure on the domain.

图1 HCN通道的结构示意图(根据参考文献[19]修改)

Fig.1 Schematic diagram of the structure of the HCN channel (modified from reference [19])

及脑中, HCN2亚单位主要存在于中脑和丘脑, HCN3亚单位在大脑中的水平非常低, 只在嗅球和下丘脑的一些区域中被检测到, 而HCN4亚单位只存在于丘脑和嗅球中^[21-22]。

1.2 中枢神经系统HCN通道的调控分子

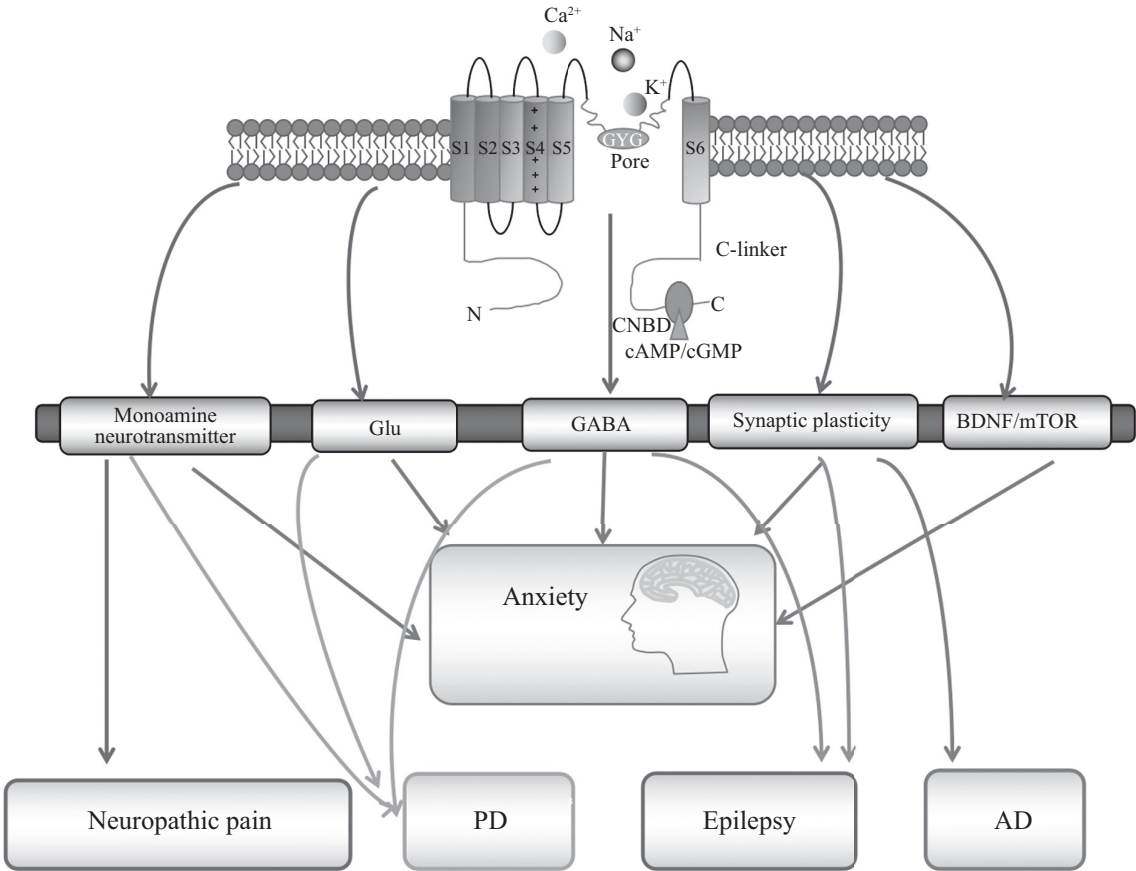
1.2.1 调节HCN通道的分子 HCN通道主要受环核苷酸类的调节, 如cAMP的电压调控, 使 I_h 的激活曲线向正值位移, 促进通道电压依赖性激活。其中HCN2和HCN4对cAMP敏感性较高, 电压依赖性激活向正方向位移约17 mV, 位移较大, 且促进通道的开放。而HCN1对cAMP敏感性较弱, 仅使HCN1的激活曲线位移2~4 mV, HCN3不被cAMP调节^[23], 并且磷脂酰肌醇4,5-二磷酸、胆固醇、 H^+ 和 Cl^- 的变构调节, Src、丝裂原激活蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶、蛋白激酶C和 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白激酶II的磷酸化也会影响HCN通道的活性^[21], 另外一些辅助蛋白如编码MinK相关肽1蛋白、细丝蛋白、TRIP8b、Caveolin 3、Tamalin、Mint2、S-SCAM、Nedd4-2和KCR1等可以通过改变 I_h 电流的特性调节HCN通道活动^[10]。调控HCN的蛋白很多, 其中研究最多的是TRIP8b(含TPR的Rab8b相互作用蛋白), TRIP8b是一种脑特异性蛋白, 到目前为止, 已经鉴定出九种TRIP8b亚型。不同的TRIP8b亚型对上调或下调HCN1的表达起着不同的作用, 根据对脑组织的实时PCR和Western blot分析, TRIP8b(1a-4)和TRIP8b(1a)为两种含量较高的异构体, TRIP8b(1b-2)的表达水平较低, 研究发现TRIP8b(1a-4)增强了HCN1的表达能力, 而TRIP8b(1a)防止了HCN1在轴突中的错误表达^[24]。尽管TRIP8b有多种亚型, 但实验数据表明, 在大脑中该蛋白都是通过增强 I_h 促进HCN通道表达的^[25]。HAN等^[26]发现, 恢复海马中TRIP8b足以逆转TRIP8b敲除引起的受损HCN通道转运和抗抑郁样行为, 并且进一步发现了海马中TRIP8b突变减弱了HCN通道的转运能力, 并增加了TRIP8b敲除小鼠的抗抑郁类行为表型。因此, 调节TRIP8b-HCN相互作用双向影响HCN通道转运和抗抑郁样行为。

1.2.2 HCN通道可能影响的下游信号 HCN1通道可调节T-(Cav3.2)型钙通道活动, HCN1的表达水平降低了Cav3.2电流密度, 增加了Cav3.2的失活时间常数。FAN等^[27]研究发现, Cav3通道功能失调干扰正常神经元放电, 因此导致多种通道疾病, 如慢性疼痛和癫痫, Cav3.2通道在功能上与HCN通道相关

联, HCN1的表达可能抑制膜上的Cav3.2通道, 从而降低Cav3.2通道的电流密度。NI等^[23]发现给予HCN通道阻滞剂ZD7288后, 前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)和海马中的脑源性神经营养因子/哺乳动物雷帕霉素靶点(brain-derived neurotrophic factor-mammalian target of rapamycin, BDNF/mTOR)信号通路和突触传递被激活, 这改善了大鼠的创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)行为。淀粉样蛋白 β (amyloid beta, A β)的增多通过改变神经元的兴奋性在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发病机制中起重要作用。SAITO等^[28]发现HCN1^{-/-}小鼠, HCN1通道活性功能失调增强了神经元的兴奋性, 从而增加了A β 的生成, 诱发了AD, 并导致了癫痫的发作, 证明HCN通道是AD中癫痫发作和A β 生成的潜在联系点。ESLAMIZADE等^[29]研究表明, 双侧额叶皮质注射A β 后海马CA1锥体神经元 I_h 通道电流增强, 引起大鼠神经元中HCN1 mRNA表达水平的升高。因此他们推测, HCN通道可能调控Cav3.2通道、BDNF/mTOR信号通路以及A β 蛋白的表达。

1.3 HCN通道与焦虑

HCN通道参与很多神经精神疾病如焦虑症、神经性疼痛、PD、AD、癫痫等, 并且研究发现HCN通道可能通过相同途径参与上述疾病^[30-34](图2)。除此之外, HCN通道对癫痫、血管性痴呆、外周神经痛、PTSD等疾病导致的焦虑样行为有区域特异性作用^[23,35-37]。KIM等^[38]研究发现, 背侧海马CA1区经注射慢病毒shRNA-HCN1敲除HCN1蛋白的大鼠在旷场实验中, 与shRNA对照组相比, shRNA-HCN1感染的大鼠在旷场中心区域进入次数、持续时间和行走距离显著增加, 在高架十字迷宫实验中进入开放臂的时间和次数明显增加, 这些行为学数据说明背侧海马CA1区注射慢病毒shRNA-HCN1的大鼠表现出抗焦虑样行为。在慢性疼痛导致的焦虑中, 前扣带回皮质(anterior cingulate cortex, ACC)的突触前形式(presynaptic form, pre-LTP)介导了由慢性疼痛引发的焦虑信号, 在ACC中注射微量的ZD7288既能抗焦虑又能镇痛^[35]。雷替加宾, 一种FDA批准的用于治疗癫痫的钾通道开放剂, 有研究者发现, 其可以通过调节PFC中电压门控 K^+ 通道和HCN通道的相互作用来减轻焦虑样行为^[36]。在杏仁核中, 杏仁基底外侧核(basolateral amygdala, BLA)作为核心区域在焦虑中起着关键作用, 焦虑被认为主要受到BLA神



HCN通道通过单胺类神经递质、谷氨酸、 γ -氨基丁酸、突触可塑性、脑源性神经营养因子/雷帕霉素等途径介导焦虑,其通过相同途径参与神经性疼痛、帕金森病、癫痫、阿尔茨海默病等。
HCN channel mediated anxiety by single amine neurotransmitter, glutamic acid, gamma-aminobutyric acid, synaptic plasticity, brain-derived neurotrophic factor/mammalian target of rapamycin pathway, and through the same pathways involved in neuropathic pain, Parkinson's disease, Epilepsy, Alzheimer's disease.

图2 HCN通道介导焦虑和其他神经精神疾病的共同途径
Fig.2 HCN channel mediated anxiety and other diseases of the nervous spirit way together

神经元兴奋性的影响。PARK等^[37]研究发现, HCN1通道在BLA主神经元中大量表达, 阻断HCN通道可通过改变BLA主神经元的输入电阻和突触整合来增强神经元的兴奋性, 通过靶向BLA注射ZD7288来阻断HCN通道, BLA主神经元的电兴奋性显著增强, 产生焦虑样行为。SHAO等^[39]发现, BLA锥体神经元中*Tmem74*基因敲除(*Tmem74*^{-/-})导致小鼠的焦虑样行为, 免疫共沉淀数据显示*Tmem74*和HCN1之间有直接的相互作用, *Tmem74*直接作用于HCN1通道调节其功能, 并且*Tmem74*^{-/-}小鼠和HCN1通道损伤导致的焦虑行为一致, 在*Tmem74*^{-/-}小鼠BLA中, HCN1通道的表达水平也较低, 促使其产生焦虑行为, 恢复BLA中*Tmem74*的表达足以逆转HCN通道损伤, 使BLA过度兴奋转为正常, 减轻*Tmem74*^{-/-}小鼠的焦虑表型。因此, 背侧海马CA1区和BLA区的HCN1通道

可能与焦虑相关, 而HCN通道在ACC、PFC区域导致的焦虑到底是由哪种亚型引起的还需要进一步探索。

2 HCN通道介导焦虑作用的可能机制

2.1 HCN通道激活BDNF/mTOR信号通路介导焦虑作用

BDNF可能是焦虑及其他神经精神疾病的一种潜在标志物。BDNF的降低可能与焦虑和抑郁有关, 实验证明水飞蓟宾具有抗焦虑作用, 可能是由于其增加了BDNF表达、抑制了海马区自噬起到了作用^[40]。在怀孕大鼠海马齿状回中注射慢病毒载体过表达BDNF, 逆转了新生小鼠隔离诱导的焦虑样行为。敲除怀孕大鼠齿状回的BDNF后, 出现新生小鼠隔离诱导焦虑表型的增加^[41]。HOU等^[42]研究表明, 氯胺

酮通过抑制HCN1的表达来上调BDNF蛋白水平,从而减轻PTSD的焦虑和抑郁症状。乙醇戒断后导致焦虑的原因可能由海马和伏隔核中HCN1表达水平增加引起BDNF表达量减少,导致突触超微结构的改变^[43]。这些结果表明,与HCN1相关的BDNF在焦虑发病机制中可能起着至关重要的作用,且脑内BDNF水平与HCN1呈负相关。

焦虑症与抑郁症的共患率很高,有许多相似的症状,包括注意力不专注、失眠、疲劳乏力、易觉醒及精神运动障碍。基础研究、临床研究和流行病学发现,两者同时发病的患病率高达60%~90%^[44]。在抑郁症模型中哺乳动物的雷帕霉素(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路受损,HCN通道激活mTOR,使突触信号蛋白、树突、棘突和突触形成迅速增加,进一步触发突触神经传递的长时程增强(long-term potentiation, LTP),产生快速抗抑郁作用^[10]。据报道,在背部海马局部沉默HCN1基因,海马CA1区突触传递增加、活性升高,海马区BDNF/mTOR信号转导作用增强,产生抗焦虑和抗抑郁的行为^[38]。KIM等^[23]报道,BDNF可能是mTOR的上游激活剂,海马中沉默HCN1离子通道导致BDNF/mTOR信号转导途径的激活,从而发挥抗焦虑和抗抑郁的作用。

2.2 HCN通道调节Glu神经传递介导的焦虑作用

谷氨酸(glutamate, Glu)属于兴奋性氨基酸,在焦虑症的病理生理学中起关键作用。谷氨酸能受体有离子型(ionotropic receptors, iGlu)和代谢型(metabotropic glutamate, mGlu)两种。iGlu受体有三种: *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体(*N*-methyl-*D*-aspartic acid-receptor, NMDAR)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑(a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid-receptor, AMPAR)受体和红藻氨酸(kainic acid-receptor, KAR)受体^[45]。目前发现与焦虑症关系密切的是NMDAR, NMDAR分子结构是异四聚体,通常含有两个NR1亚基和另外两个亚基,包括NR2(A、B、C和D)或NR3(A和B)^[46],在CNS中NMDAR-2A和NMDAR-2B的分布最多, NMDAR-2A和NMDAR-2B在焦虑、抑郁、精神分裂症、癫痫等CNS疾病中扮演重要的角色^[47]。

神经肽S(neuropeptide S, NPS)是一种内源性抗焦虑神经肽,激活其受体可抑制HCN通道的 I_h 电流。研究证明,慢性收缩神经损伤模型大鼠通过激活

HCN通道或者NMDA受体,抑制 Ca^{2+} 通道活性抑制突触前Glu的释放,降低NPS的活性,并表现出焦虑行为,因此, NPS可能通过抑制HCN通道和降低 I_h 电流强度,增加Glu含量,从而起到抗焦虑作用^[48]。氯胺酮是一种非竞争性的iGlu能NMDAR阻断剂,阻断突触前HCN通道,降低内嗅皮层第三层神经元的微小兴奋性突触后电流,增加Glu的释放,从而可以治疗抑郁症^[10]。因此推测抑制HCN通道可能导致Glu的增多,从而治疗焦虑和抑郁样行为。然而有趣的是,抑制HCN通道也有可能降低Glu的水平,缓解焦虑样行为, KOGA等^[35]研究发现, pre-LTP作为慢性疼痛相关焦虑的细胞底物, HCN通道在皮质pre-LTP中发挥着关键性和特异性作用,并证明了HCN通道介导的皮质pre-LTP与慢性疼痛触发的焦虑有关,在ACC中给予选择性HCN通道阻滞剂ZD7288来消除pre-LTP,可以降低突触前Glu释放,对慢性神经病理性疼痛条件下的焦虑行为具有缓解作用。在HCN的亚型中, HCN2作为治疗病理疼痛的潜在镇痛药的靶标,在疼痛导致的焦虑中也有一定作用。LIU等^[49]研究证明,在奥沙利铂诱导的神经病理性疼痛的大鼠模型中的HCN2表达上调, NR2B水平增加,鞘内注射ZD7288,可降低HCN2水平和NR2B水平从而削弱神经疼痛行为,减轻疼痛导致的焦虑等症状。然而除了NMDAR,其他两种Glu受体在HCN通道中是否介导焦虑作用还需要进一步探讨。

2.3 HCN通道调节GABA神经递质导致焦虑作用

γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)是在大脑中分布最广的抑制性神经递质,对平衡过多的Glu起着重要作用。HCN与GABA受体可以共同调节脑区的神经元兴奋性,在CNS中,有GABA_A、GABA_B和GABA_C三种受体^[50]。

GABA被认为在调节杏仁核整体兴奋性方面起着关键作用。HCN通道对中间神经元轴突静息电位的去极化作用可能会增加GABA的释放,抑制BLA神经元的兴奋性,从而减轻焦虑。给予ZD7288阻断HCN通道导致BLA的神经元过度兴奋,减少GABA的表达量,会使动物模型产生焦虑和情绪障碍^[37]。

2.4 HCN通道调节单胺类神经递质介导的焦虑作用

生化研究表明,5-HT、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和多巴胺(dopamine, DA)代谢产物在大脑海马、杏仁核、PFC中浓度发生改变,对焦虑症

患者的情绪和行动调节有重要作用^[44]。另外,这三种神经递质系统是相互调节的,刺激轴突末梢上的 $\alpha 2$ -肾上腺素受体($\alpha 2$ -adrenergic receptors, $\alpha 2$ -ARs)可以抑制5-HT的释放,刺激内侧PFC的5-HT_{1A}可增强中脑腹侧被盖区和中脑皮质DA神经元的活动,5-HT或NE表达量的增加或减少都会影响DA功能^[44]。

研究表明,HCN通道在控制中脑边缘DA神经元的放电模式中起着重要作用,局部向腹侧被盖区内注入ZD7288可维持DA能神经元的活力,在慢性束缚应激小鼠中产生快速的抗抑郁样行为效应^[10]。已有研究表明,胍法辛是一种 $\alpha 2A$ -AR激动剂,通过HCN通道作用于终纹床核突触后 $\alpha 2A$ -AR,产生抗抑郁和抗焦虑作用^[51]。

2.5 HCN通道调节突触可塑性介导的焦虑作用

HCN通道在控制突触电位的树突状整合和突触传递中起着基础性作用,突触传递的LTP是CNS中突触可塑性的主要形式,LTP主要有两种形式:pre-LTP和突触后形式(postsynaptic form, post-LTP)。ACC的pre-LTP介导了慢性疼痛引发的焦虑信号,慢性疼痛导致的焦虑是一种突触机制,主要受LTP的突触表达的影响,而LTP又受HCN通道的调节。实验证明,抑制体内ACC中HCN通道的信号转导作用,减少LTP的突触表达,可减轻慢性疼痛条件下产生的焦虑作用^[35]。HOU等^[43]研究发现,HCN1蛋白的高表达可下调脑BDNF mRNA的合成。突触超微结构的改变可能是由较低的BDNF引起的,酒精依赖后的戒断与焦虑有关。酒精戒断焦虑时突触超微结构的延伸可能受HCN1相关BDNF mRNA表达的调节。KIM等^[38]的研究表明,在背侧海马区局部沉默HCN1基因,可导致个体CA1神经元生理特性的改变,增加突触传递,刺激过程中海马CA1区活动增强,上调BDNF/mTOR信号的表达,并在大鼠体内产生抗焦虑行为效应。

3 总结与展望

焦虑症是全球范围内一种常见的精神疾病,在我国患病率居高不下,它不仅给患者和家庭带来痛苦,也给社会资源带来巨大的负担,并引起抑郁症等其他疾病的产生,极大地影响了人们的日常生活质量,且针对焦虑症目前仍然没有令人满意的药物。目前,对于HCN通道影响焦虑症的作用机制研究有了一些进展,如抑制HCN1上调BDNF和mTOR

蛋白及激活BDNF/mTOR信号转导可减轻焦虑症状;HCN通道通过调节Glu、GABA、单胺类神经递质来缓解焦虑症或抑郁症;抑制体内ACC中的HCN通道活性,减少LTP的突触表达水平,可减轻慢性疼痛条件下产生的焦虑作用。这些机制之间既是独立的又是相互联系的,如BDNF是调节大脑在突触可塑性中的关键分子之一^[45]。GABA-A受体可能会改变海马和mPFC中BDNF的表达,影响成年后行为及认知功能^[52],Glu可与NMDAR结合,两者在突触可塑性中起重要作用^[45]。纹状体的DA释放受到GABA的抑制,并通过GABA受体起作用^[53],可以看出HCN通道在改善焦虑样行为中可能有一定的作用,因此其会成为治疗焦虑症的新靶点。针对HCN通道治疗焦虑症研究的新方向应:(1)探究HCN通道在不同脑区的特异性作用以及其与下游分子信号通路之间的相互作用;(2)探究不同亚型的HCN通道介导焦虑作用的机制;(3)基于HCN通道治疗焦虑症,从而提供更可靠的临床证据。

参考文献 (References)

- [1] LIN S, LI X, CHEN Y H, et al. Social isolation during adolescence induces anxiety behaviors and enhances firing activity in BLA pyramidal neurons via mGluR5 upregulation [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(6): 5310-20.
- [2] ROBINSON O J, PIKE A C, CORNWELL B, et al. The translational neural circuitry of anxiety [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(12): 1353-60.
- [3] MURROUGH J W, YAQUBI S, SAYED S, et al. Emerging drugs for the treatment of anxiety [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2015, 20(3): 393-406.
- [4] GARAKANI A, MURROUGH J W, FREIRE R C, et al. Pharmacotherapy of anxiety disorders: current and emerging treatment options [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 595584.
- [5] WESTON N M, GIBBS D, BIRD C, et al. Historic psychedelic drug trials and the treatment of anxiety disorders [J]. *Depress Anxiety*, 2020, 37(12): 1261-79.
- [6] BROWN H F, DIFRANCESCO D, NOBLE S J. How does adrenaline accelerate the heart [J]? *Nature*, 1979, 280(5719): 235-6.
- [7] MARINI C, PORRO A, RASTETTER A, et al. HCN1 mutation spectrum: from neonatal epileptic encephalopathy to benign generalized epilepsy and beyond [J]. *Brain*, 2018, 141(11): 3160-78.
- [8] TANGUAY J, CALLAHAN K M, D'AVANZO N. Characterization of drug binding within the HCN1 channel pore [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 465.
- [9] HALLIWELL J V, ADAMS P R. Voltage-clamp analysis of muscarinic excitation in hippocampal neurons [J]. *Brain Res*, 1982, 250(1): 71-92.
- [10] LUO P, HE G, LIU D. HCN channels: new targets for the design of an antidepressant with rapid effects [J]. *J Affect Disord*, 2019,

- 245: 764-70.
- [11] GAUSS R, SEIFERT R, KAUPP U B. Molecular identification of a hyperpolarization-activated channel in sea urchin sperm [J]. *Nature*, 1998, 393(6685): 583-7.
 - [12] HE J T, LI X Y, ZHAO X, et al. Hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated channel proteins as emerging new targets in neuropathic pain [J]. *Rev Neurosci*, 2019, 30(6): 639-49.
 - [13] ROBINSON R B, SIEGELBAUM S A. Hyperpolarization-activated cation currents: from molecules to physiological function [J]. *Annu Rev Physiol*, 2003, 65: 453-80.
 - [14] KIM C S, JOHNSTON D. A possible link between HCN channels and depression [J]. *Chronic Stress*, 2018, doi: 10.1177/24705-47018787781.
 - [15] DING W, YOU Z, SHEN S, et al. Inhibition of HCN channel activity in the thalamus attenuates chronic pain in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 631: 97-103.
 - [16] PARK Y G, PARK H Y, LEE C J, et al. Ca(V)3.1 is a tremor rhythm pacemaker in the inferior olive [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(23): 10731-6.
 - [17] PORRO A, SAPONARO A, GASPARRI F, et al. The HCN domain couples voltage gating and cAMP response in hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels [J]. *eLife*, 2019, 8: e49672.
 - [18] HE C, CHEN F, LI B, et al. Neurophysiology of HCN channels: from cellular functions to multiple regulations [J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 112: 1-23.
 - [19] YANG Q, KUZYK P, ANTONOV I, et al. Hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated cation channels in *Aplysia*: contribution to classical conditioning [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(52): 16030-5.
 - [20] LEE C H, MACKINNON R. Structures of the human HCN1 hyperpolarization-activated channel [J]. *Cell*, 2017, 168(1/2): 111-20.
 - [21] RAMIREZ D, ZUNIGA R, CONCHA G, et al. HCN channels: new therapeutic targets for pain treatment [J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 2094.
 - [22] TSANTOULAS C, MOONEY E R, MCNAUGHTON P A. HCN2 ion channels: basic science opens up possibilities for therapeutic intervention in neuropathic pain [J]. *Biochem J*, 2016, 473(18): 2717-36.
 - [23] NI L, XU Y, DONG S, et al. The potential role of the HCN1 ion channel and BDNF-mTOR signaling pathways and synaptic transmission in the alleviation of PTSD [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 101.
 - [24] PISKOROWSKI R, SANTORO B, SIEGELBAUM S A. TRIP8b splice forms act in concert to regulate the localization and expression of HCN1 channels in CA1 pyramidal neurons [J]. *Neuron*, 2011, 70(3): 495-509.
 - [25] LEWIS A S, SCHWARTZ E, CHAN C S, et al. Alternatively spliced isoforms of TRIP8b differentially control h channel trafficking and function [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(19): 6250-65.
 - [26] HAN Y, HEUERMANN R J, LYMAN K A, et al. HCN-channel dendritic targeting requires bipartite interaction with TRIP8b and regulates antidepressant-like behavioral effects [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(3): 458-65.
 - [27] FAN J, GANDINI M A, ZHANG F X, et al. Down-regulation of T-type Cav3.2 channels by hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 1 (HCN1): evidence of a signaling complex [J]. *Channels*, 2017, 11(5): 434-43.
 - [28] SAITO Y, INOUE T, ZHU G, et al. Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated channels: a potential molecular link between epileptic seizures and Abeta generation in Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2012, 7: 50.
 - [29] ESLAMIZADE M J, SAFFARZADEH F, MOUSAVI S M, et al. Alterations in CA1 pyramidal neuronal intrinsic excitability mediated by I_h channel currents in a rat model of amyloid beta pathology [J]. *Neuroscience*, 2015, 305: 279-92.
 - [30] POOLOS N P. Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-Gated (HCN) ion channelopathy in epilepsy [D]. Bethesda: National Center for Biotechnology Information, 2012.
 - [31] NOAM Y, BERNARD C, BARAM T Z. Towards an integrated view of HCN channel role in epilepsy [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2011, 21(6): 873-9.
 - [32] CHANG X, WANG J, JIANG H, et al. Hyperpolarization-Activated cyclic nucleotide-gated channels: an emerging role in neurodegenerative diseases [J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 141.
 - [33] HE J T, LI X Y, ZHAO X, et al. Hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated channel proteins as emerging new targets in neuropathic pain [J]. *Rev Neurosci*, 2019, 30(6): 639-49.
 - [34] HAO X M, XU R, CHEN A Q, et al. Endogenous HCN channels modulate the firing activity of globus pallidus neurons in parkinsonian animals [J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 190.
 - [35] KOGA K, DESCALZI G, CHEN T, et al. Coexistence of two forms of LTP in ACC provides a synaptic mechanism for the interactions between anxiety and chronic pain [J]. *Neuron*, 2015, 85(2): 377-89.
 - [36] KU S M, HAN M H. HCN channel targets for novel antidepressant treatment [J]. *Neurotherapeutics*, 2017, 14(3): 698-715.
 - [37] PARK K, YI J H, KIM H, et al. HCN channel activity-dependent modulation of inhibitory synaptic transmission in the rat basolateral amygdala [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 404(4): 952-7.
 - [38] KIM C S, CHANG P Y, JOHNSTON D. Enhancement of dorsal hippocampal activity by knockdown of HCN1 channels leads to anxiolytic- and antidepressant-like behaviors [J]. *Neuron*, 2012, 75(3): 503-16.
 - [39] SHAO L X, JIANG Q, LIU X X, et al. Functional coupling of Tmem74 and HCN1 channels regulates anxiety-like behavior in BLA neurons [J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(10): 1461-77.
 - [40] SONG X, LIU B, CUI L, et al. Silibinin ameliorates anxiety/depression-like behaviors in amyloid beta-treated rats by upregulating BDNF/TrkB pathway and attenuating autophagy in hippocampus [J]. *Physiol Behav*, 2017, 179: 487-93.
 - [41] BAHİ A. Hippocampal BDNF overexpression or microR124a silencing reduces anxiety- and autism-like behaviors in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 326: 281-90.
 - [42] HOU L, QI Y, SUN H, et al. Applying ketamine to alleviate the PTSD-like effects by regulating the HCN1-related BDNF [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 86: 313-21.
 - [43] HOU L, GUO Y, LIAN B, et al. Synaptic ultrastructure might be involved in HCN(1)-related BDNF mRNA in withdrawal-anxiety after ethanol Dependence [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 215.
 - [44] LIU Y, ZHAO J, GUO W. Emotional roles of mono-aminergic

- neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders [J]. *Front Psychol*, 2018, 9: 2201.
- [45] MIRA R G, CERPA W. Building a bridge between NMDAR-mediated excitotoxicity and mitochondrial dysfunction in chronic and acute diseases [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41(7): 1413-30.
- [46] HSIEH C P, CHANG W T, CHEN L, et al. Differential inhibitory effects of resveratrol on excitotoxicity and synaptic plasticity: involvement of NMDA receptor subtypes [J]. *Nutr Neurosci*, 2021, 24(6): 443-58.
- [47] REN W, LIU X, CHENG L, et al. Embryonic ketamine produces a downregulation of prefrontal cortex NMDA receptors and anxiety-like behavior in adult offspring [J]. *Neuroscience*, 2019, 415: 18-30.
- [48] ZHANG S, YOU Z, WANG S, et al. Neuropeptide S modulates the amygdaloidal HCN activities (I_h) in rats: implication in chronic pain [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 105: 420-33.
- [49] LIU X, ZHANG L, JIN L, et al. HCN2 contributes to oxaliplatin-induced neuropathic pain through activation of the CaMKII/CREB cascade in spinal neurons [J]. *Mol Pain*, 2018, 14: 2070385030.
- [50] CHEN C, ZHOU X, HE J, et al. The roles of GABA in ischemia-reperfusion injury in the central nervous system and peripheral organs [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 4028394.
- [51] HARRIS N A, ISAAC A T, GUNTHER A, et al. Dorsal bNST alpha2A-adrenergic receptors produce HCN-dependent excitatory actions that initiate anxiogenic behaviors [J]. *J Neurosci*, 2018, 38(42): 8922-42.
- [52] NADERIPOOR P, AMANI M, ABEDI A, et al. Alterations in the behavior, cognitive function, and BDNF level in adult male rats following neonatal blockade of GABA-A receptors [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 169: 35-42.
- [53] ROBERTS B M, DOIG N M, BRIMBLECOMBE K R, et al. GABA uptake transporters support dopamine release in dorsal striatum with maladaptive downregulation in a parkinsonism model [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4958.