

HCN通道在神经精神疾病中的研究进展

周小洪^{1, 2#} 魏思琦^{1, 2#} 韩爽^{1, 2#} 李自成^{1, 3*}

(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; ²三峡大学健康医学院, 宜昌 443002;

³三峡大学基础医学院, 宜昌 443002)

摘要 超极化激活的环核苷酸门控通道(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels, HCN channels)属于电压门控钾通道超家族, 在控制心率和神经元兴奋性方面起着重要作用。HCN通道在超极化电压下打开, 通透钠离子(Na^+)和钾离子(K^+), 并产生向内电流, 该电流由细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)调节。据报道, HCN通道功能失调与焦虑、抑郁、癫痫、阿尔茨海默病等神经系统疾病有关, 因此该文就HCN通道的分布、结构、功能以及在神经系统疾病中的作用作一综述, 以寻找防治多种神经精神疾病的有效策略。

关键词 HCN通道; 焦虑; 抑郁; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 癫痫; 神经性疼痛

Research Progress on HCN Channels in Neuropsychiatric Disorders

ZHOU Xiaohong^{1, 2#}, WEI Siqi^{1, 2#}, HAN Shuang^{1, 2#}, LI Zicheng^{1, 3*}

(¹Grade III Laboratory of Chinese Materia Medica Pharmacology Under the National Administration of Traditional Chinese Medicine, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; ²College of Health Medicine, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; ³College of Basic Medical Sciences, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract HCN channels (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels), members of the voltage-gated potassium channel superfamily, play pivotal roles in regulating cardiac pacing and neuronal excitability. These channels open under hyperpolarized membrane potentials, are permeable to sodium ions (Na^+) and potassium ions (K^+), and generate an inward current modulated by intracellular cAMP (cyclic adenosine monophosphate). Dysfunction of HCN channels has been implicated in various neurological disorders, including anxiety, depression, epilepsy, and Alzheimer's disease. This review systematically summarizes the tissue distribution, structural features, physiological functions, and pathological contributions of HCN channels in neurological diseases, aiming to explore potential therapeutic strategies for neuropsychiatric disorders.

Keywords HCN channels; anxiety; depression; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; epilepsy; neuropathic pain

20世纪70年代末, 超极化激活电流(hyperpolarization-activated current, I_h)在窦房结细胞和神经元中首次被报道^[1-2], I_h 是由 Na^+ 和 K^+ 携带的混合阳离子电流。与大多数在膜去极化时激活的离子通道不

同, I_h 被超极化激活。此外, 由于HCN通道的生物物理特征很不寻常, 在心脏中由超极化激活的电流被称为 I_f (funny current), 在神经元中被称为 I_q (queer current)^[3]。到20世纪90年代末, 许多研究小组揭示了 I_h

收稿日期: 2025-04-07

接受日期: 2025-05-13

国家自然科学基金(批准号: 81971248、31200814)资助的课题

*共同第一作者

*通信作者。Tel: 13872471482, E-mail: zichengli@ctgu.edu.cn

Received: April 7, 2025

Accepted: May 13, 2025

The work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81971248, 31200814)

*These authors contributed equally to this work

*Corresponding author. Tel: +86-13872471482, E-mail: zichengli@ctgu.edu.cn

的分子身份^[4-6],并在命名上取得了共识,将介导 I_h 的蛋白质亚基命名为超极化激活的环核苷酸门控通道(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels, HCN channels)。

HCN通道参与多种生理过程,包括心脏起搏、睡眠-觉醒周期、记忆和躯体感觉^[7],伊伐布雷定(ivarabradine, Iva)是第一个也是目前唯一一个临床批准的专门针对HCN通道的药物,但该药仅用于伴有冠状动脉疾病且窦性心律正常的慢性稳定型心绞痛患者的对症治疗^[8]。对临床患者和动物模型的研究发现,HCN通道功能失调与焦虑、抑郁、神经性疼痛(neuropathic pain)、癫痫(epilepsy)和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等疾病有关,但目前为止,还未能开发出专门针对HCN通道的神经系统药物。因此本文综述了HCN通道在神经系统疾病中的作用及研究进展,以期研究神经系统疾病的靶向HCN通道药物提供思路。

1 HCN通道的表达、结构与功能

HCN通道在心脏、中枢和外周神经系统中以四种不同的亚型(HCN1~4)表达,在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中,HCN2表达最广泛,存在于大脑的大部分区域。相比之下,HCN1和HCN4的表达在空间上更受限制,HCN1富集于新皮质、海马、小脑皮质和脑干,而HCN4主要存在于丘脑核、基底节区和嗅球。HCN3在心肌和大部分中枢神经系统中表达较低,但在嗅球和部分下丘脑核中表达水平较高。HCN通道同样表达于视网膜神经元(如双极细胞)以及周围神经系统的特定细胞群(如背根神经节神经元)中^[9]。在心脏窦房结中,HCN4是最主要的HCN通道异构体,其他同种异构体在窦房结中的表达要低得多^[10]。

HCN通道在结构上类似于电压门控 K^+ 通道(图1),由4个亚基组装成四聚体,形成阳离子选择性孔道。每个构成孔道的HCN亚基包含6个跨膜 α -螺旋(S1~S6),其中S1~S4螺旋构成位于孔道区外围的电压感应结构域(voltage-sensing domain, VSD)。S4螺旋片段上每3个位置有规律地排列着9个精氨酸或赖氨酸,精氨酸或赖氨酸使S4带正电荷并起电压感应的作用^[11]。S4是可移动的,它的位置随动作电位的变化而变化。连接VSD和孔结构域的氨基酸被称为S4-S5连接体。在一些研究中,S4-S5连接体被认为在

HCN门控机制中起重要作用^[12-13]。S5和S6螺旋之间的环域形成离子选择性过滤器以及孔隙区域^[14]。位于S6之后的结构域被称为C末端结构域,由环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)感应结构域和羧基末端两部分组成。cAMP感应结构域可分为两个功能部分:C-连接体和环磷酸腺苷结合结构域(cyclic nucleotide-binding domain, CNBD)。C-连接体是跨膜结构域C末端与S6之间的连接线。HCN通道独特的反向电压依赖性源于其电压传感器缺乏域交换,以及S4螺旋在超极化条件下诱导的特定构象变化^[15]。

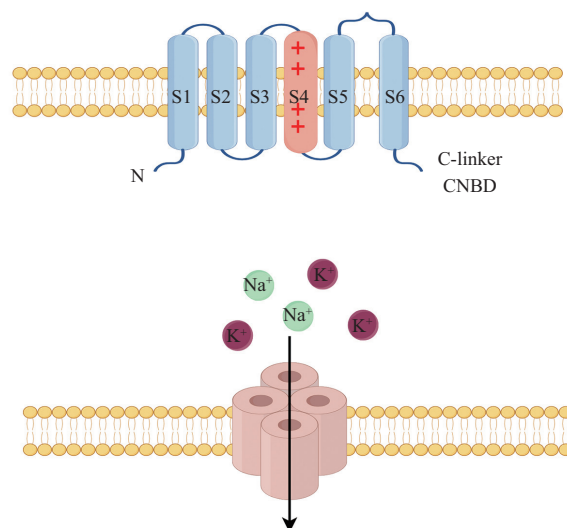
HCN通道通过双重机制进行门控:超极化和环磷酸腺苷结合^[16]。单独的超极化电压可以激活通道,而环磷酸腺苷的结合仅对激活具有调节作用,使HCN通道的电压依赖性激活曲线向去极化方向位移,在给定超极化电位下,电流激活速度加快且振幅增加;在去极化电位下,通道关闭速度减慢。HCN1~4这些亚基在激活动力学和对环磷酸腺苷的依赖性方面存在差异。具体来说,HCN1通道的激活速度最快,激活时间常数为30~300 ms^[17-18],而HCN4激活速度最慢,激活时间常数约几百毫秒到几秒之间^[19-20]。cAMP与通道C末端CNBD的结合促进了HCN通道的激活,生理电压范围内细胞内cAMP浓度的增加导致了HCN通道活性的增加^[21]。HCN2和HCN4对cAMP高度敏感^[19],而HCN1和HCN3对cAMP的敏感性相对较弱^[22]。

HCN通道产生的 I_h 电流已被确定与神经元兴奋性、节律性、突触传递和突触可塑性密切相关,这些都是学习和记忆的基础过程。这些关键功能的失调代表了许多中枢神经系统疾病的一个标志性特征。事实上,HCN通道已成为焦虑障碍(anxiety disorders)、抑郁症(depression)、癫痫、阿尔茨海默病和神经性疼痛等疾病的有希望的治疗靶点^[23](图2)。

2 HCN通道在神经精神疾病中的作用

2.1 HCN通道与焦虑障碍

焦虑障碍作为常见精神疾病,其核心临床特征包括:持续性焦虑情绪及过度恐惧反应、对感知到的威胁刺激产生持续性回避行为以及反复出现的惊恐发作^[24]。流行病学研究显示,焦虑障碍约占全球疾病总负担的3.3%,不仅导致患者生活质量显著下降,更对社会经济生产力和医疗资源分配产生深

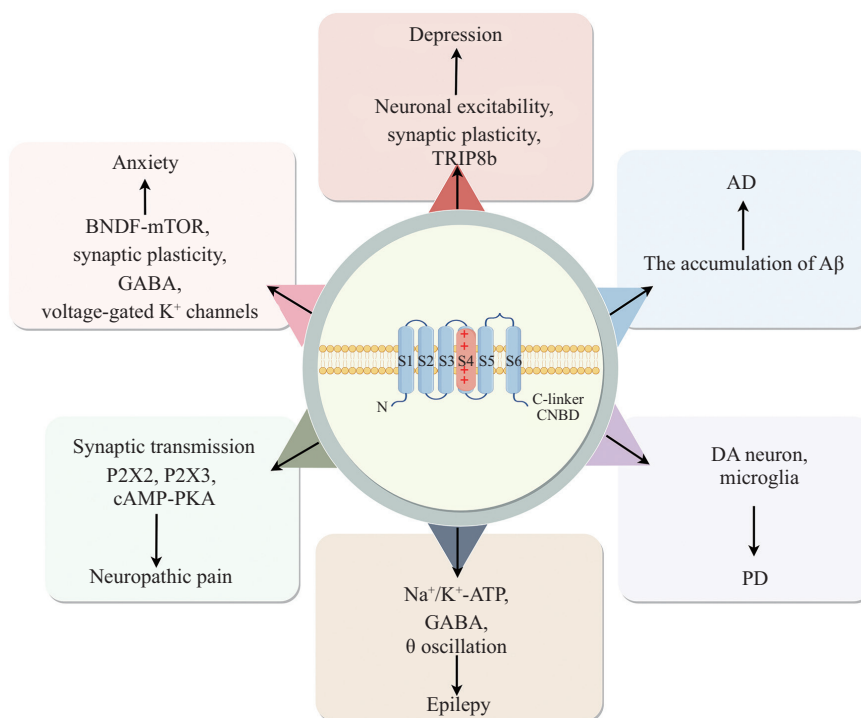


HCN通道是由4个相同亚基组成的四聚体, 每个亚基可分为3个结构域, 即胞质N-端结构域、跨膜结构域和胞质C-端结构域。跨膜结构域由6个跨膜 α 螺旋(S1~S6)组成, 其中S4带正电。

HCN channels are tetramers composed of four identical subunits. Each subunit consists of three structural domains: a cytoplasmic N-terminal domain, a transmembrane domain, and a cytoplasmic C-terminal domain. The transmembrane domain comprises six transmembrane α -helices (S1-S6), among which S4 is positively charged.

图1 HCN通道结构图(根据参考文献[8]修改)

Fig.1 Structural diagram of the HCN channel (modified from the reference [8])



HCN通道通过各种途径调控焦虑障碍、抑郁症、癫痫、阿尔茨海默病和神经性疼痛等。

HCN channels modulate anxiety disorders, depression, epilepsy, Alzheimer's disease, and neuropathic pain through multiple pathways.

图2 HCN通道调控各种神经精神疾病的机制

Fig.2 Regulatory mechanisms of HCN channels in various neuropsychiatric disorders

远影响, 构成重大公共卫生挑战^[25]。焦虑的发病机制较为复杂, 近年来的研究表明, 焦虑障碍以突触病理改变为特征, 包括树突棘形态异常、突触丢失、

信号转导紊乱和可塑性失调^[26-27]。这些病理特征可能涉及突触可塑性相关分子的异常表达, 其中就包括HCN通道。研究表明突触超微结构的改变可

能是由于脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平降低引起的,在前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)中过表达HCN1减少了脑内BDNF mRNA的合成^[28]。阻断HCN1可能通过上调BDNF水平,激活BDNF-mTOR信号通路,进而改善突触可塑性并缓解大鼠的焦虑样行为^[29]。HCN1在基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)神经元中广泛表达,敲低HCN1可以改变BLA神经元的输入阻抗和突触可塑性从而增强BLA神经元的兴奋性,并诱导实验动物表现出焦虑样行为^[30]。在BLA脑区中阻断HCN通道通过抑制 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)能突触传递,使神经元的兴奋性增强,发挥促焦虑作用^[31]。SHAO等^[32]发现BLA锥体神经元中跨膜蛋白74(transmembrane protein 74, Tmem74)的条件性敲除可加剧小鼠焦虑样行为。免疫共沉淀研究证实,Tmem74和HCN1之间存在直接相互作用,Tmem74通过其跨膜结构域与HCN1通道C末端结构域形成稳定复合物,并且Tmem74敲除小鼠表现出与HCN1敲除相同的焦虑样行为^[33]。瑞加滨是一种经食品药品监督管理局批准的钾通道激动剂,用于癫痫的治疗。有研究表明,该药还可通过调节电压门控K⁺通道和HCN通道的相互作用而发挥抗焦虑作用^[34]。上述研究提示,HCN通道可能通过调控BDNF-mTOR信号通路、动态平衡GABA能突触传递、与Tmem74形成功能复合物以及K⁺通道协同作用而在焦虑障碍中发挥关键调控作用。

2.2 HCN通道与抑郁症

抑郁症是一种以情绪低落和快感缺乏为特征的精神障碍,被世界卫生组织认为是世界范围内致残的主要原因^[35]。目前,其主要的治疗措施是应用抗抑郁药物和心理治疗,但是仅不到一半的重度抑郁患者获得完全缓解,许多人对目前的治疗没有反应。与此同时,标准的抗抑郁药需要数周,甚至数月才能达到疗效^[36]。药物疗效的延迟加剧了抑郁症患者的痛苦,并可能危及有自杀念头的重度抑郁症患者的生命^[37]。研究表明,HCN通道在应激反应中调节神经元的兴奋性和可塑性,在慢性社会挫败应激(chronic social defeated stress, CSDS)所致抑郁模型中,易感小鼠腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)多巴胺能神经元过度激活,这种神经元异常兴奋与HCN通道电流 I_h 的增加有关,使用HCN通道阻

滞剂DK-AH269对VTA I_h 电流进行药理学抑制,可使易感小鼠VTA多巴胺能神经元的病理活性正常化,并在1小时内诱导抗抑郁样作用^[38]。有趣的是,ZHONG等^[39]发现暴露于慢性不可预测的轻度应激(chronic mild unpredictable stress, CMS)的小鼠,VTA中 I_h 电流和多巴胺能神经元放电减少。这说明即使在同一脑区的同一神经元上,HCN通道在不同应激反应导致的抑郁模型中的调控机制也具有显著差异性。在CSDS小鼠抑郁模型中,伏隔核(nucleus accumbens, NAc)胆碱能中间神经元(cholinergic interneurons, ChIs)中 I_h 电流减弱并伴随HCN2表达水平下降,利用HSV病毒在ChIs中选择性过表达HCN2,发现其可以诱导ChIs中 I_h 电流和放电速率增加,并改善小鼠的抑郁样行为^[40]。然而,CAO等^[41]发现在双侧外侧缰核(lateral habenula, LHb)脑区中注射选择性HCN通道阻滞剂ZD7288或特异性敲低HCN2通道均可明显降低LHb神经元兴奋性并产生显著的抗抑郁作用。如此矛盾的结果提示HCN2在抑郁病理中的表达水平变化可能具有脑区依赖性。另外,HCN通道辅助亚基TRIP8b(由Pex5l基因编码的脑特异性支架蛋白)最近被发现通过调控HCN通道的膜转运与蛋白稳定性影响抑郁样行为的病理进程。当TRIP8b表达缺失时, I_h 电流减弱,TRIP8b通过其核心结构域(TRIP8b core)与CNBD特异性结合促进了HCN通道的降解,进而使TRIP8b敲除小鼠表现出抗抑郁样行为^[42],这说明HCN通道与TRIP8b形成功能复合物参与抑郁情绪的调控。

2.3 HCN通道与阿尔茨海默病

AD是一种以记忆障碍和认知能力下降为特征的神经退行性疾病^[43]。神经毒性蛋白[特别是淀粉样蛋白- β (amyloid-beta, A β)和tau蛋白]的异常聚集,被认为是导致AD发展的主要原因。 β 分泌酶和 γ 分泌酶依次切割淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)产生的A β_{1-42} 肽段,在皮层形成斑块并沉积于神经元上^[44],引起神经元死亡。神经原纤维Tau蛋白通过微管的破裂而纠缠在一起,最终导致神经元的破坏^[45]。

γ -分泌酶是A β 生成的关键酶,而HCN2是一种 γ -分泌酶相关蛋白,有研究表明,在HEK-APP细胞模型中,siRNA沉默HCN2或者药理学阻断HCN2的功能后导致细胞外A β_{1-42} 水平下降,说明HCN2可以影响APP的加工过程以调节A β 的生成^[46]。X11蛋白是

一种蛋白质运输支架蛋白,可以调节APP的代谢和A β 的生成,ZHANG等^[47]发现*X11/X11L*敲除小鼠内嗅皮层的I_h电流减少,随后通过免疫共沉淀实验证明HCN1与X11/X11L形成复合物,在过表达HCN1后,A β ₁₋₄₀和A β ₁₋₄₂水平均降低,并且ZD7288处理可恢复A β ₁₋₄₀和A β ₁₋₄₂的水平。有研究发现,*Tau35*转基因小鼠皮层神经元中HCN1上调,条件性敲除*Tau35*转基因小鼠HCN1后,A β 斑块沉淀减少了62%,且空间记忆缺陷得到了改善。给予HCN通道阻滞剂Iva治疗4周,能显著降低皮层Tau蛋白水平并恢复突触可塑性。进一步实验证实,Iva通过抑制HCN1介导的I_h电流,有效缓解CA1锥体神经元超兴奋性,从而改善东莨菪碱诱导的记忆障碍及认知缺陷^[48]。综上所述,HCN通道亚型特异性调控A β 生成与代谢、HCN1-Tau互作介导神经退行与突触损伤参与AD的发生与发展,在未来或许可以开发HCN2特异性抑制剂以抑制 γ 分泌酶活性精准阻断A β 生成以及利用HCN1调节剂(如Iva衍生物)恢复突触可塑性来有效控制AD。

2.4 HCN通道与帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种运动障碍,由年龄、遗传和环境引起的黑质多巴胺能神经元变性引起,其特征是大脑黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNpc)中多巴胺能神经元的缓慢和进行性退化,使整个基底神经节网络的功能发生变化。HCN通道存在于各种基底神经节区域,包括纹状体、苍白球(globus pallidus, GP)和丘脑下核(subthalamic nucleus, STN)^[49-50]。多巴胺能神经元中HCN通道的下调导致神经元放电率降低,这与PD的运动功能障碍有关^[51]。多巴胺能神经元上的HCN通道通过驱动自发性低频节律放电来调节多巴胺的释放^[52]。在PD进展期,SNpc中残存的多巴胺能神经元表现出放电异常,包括自发放电频率显著降低、功能性放电神经元数量进行性减少以及突然放电增加^[52]。在大鼠SNpc立体定向注射HCN通道阻滞剂ZD7288或Iva可诱导多巴胺能神经元变性死亡和帕金森病运动表型(如运动迟缓、姿势平衡障碍)^[53]。在PD早期阶段,中枢神经系统表现出持续炎症的迹象,激活的小胶质细胞和炎性细胞因子(IL-1 β 和TNF- α)释放增加^[54],VAY等^[55]发现小胶质细胞表达所有HCN通道亚型,并且小胶质细胞中HCN通道的表达在促炎和抗炎刺激后发生变化,其中HCN2在促炎刺激期间上调,在抗炎刺激期间下调,而HCN3在两种刺激下都下调。

此外,阻断HCN2通道可以抑制小胶质细胞的活化和增殖^[56]。综上,HCN通道可能通过调控多巴胺能神经元兴奋性和放电节律以及神经炎症在PD中扮演核心调控角色,在未来开发HCN通道激动剂以及靶向小胶质细胞HCN2的特异性抑制剂是PD的新型治疗策略。

2.5 HCN通道与癫痫

癫痫是一种由脑部神经元异常放电引起的慢性脑部疾病,其特点是无端及反复发作^[57]。HCN通道在皮层、海马体和丘脑中广泛表达,这些脑区是局灶性和全身性癫痫发作产生的基础。大多数参与癫痫发病机制的基因编码具有离子通道功能的蛋白质,精细地调节神经元放电的活性并促进动作电位的产生^[58]。除了已知在各种形式癫痫的发病机制中发挥作用的离子通道(如钠通道和钾通道^[59])外,HCN通道在过去几年中也被发现与该病有关。AMAKHIN等^[60]发现在癫痫样放电(seizure-like event, SLE)后,神经元内Na⁺浓度升高并通过HCN通道内流驱动Na⁺/K⁺-ATP酶活性上调,从而延长SLE的发作间期,应用HCN通道阻滞剂可使SLE的频率增加。在WAG/Rij大鼠失神癫痫模型中,亚急性给予HCN通道阻滞剂Iva使T型钙通道阻滞剂NNC55-0396的抗癫痫活性显著减弱,使GABA_A受体激动剂Muscimol的致癫痫效应被完全逆转和GABA_A受体拮抗剂Bicuculline的抗癫痫活性消失,这提示HCN通道可能通过影响T型钙通道和GABA_A受体减少癫痫的失神发作^[61]。拉莫三嗪(lamotrigine, LTG)通过减弱海马CA3神经元中GABA能突触传递、抑制CA3和CA1锥体神经元的兴奋性以及降低 θ 振荡强度发挥抗癫痫作用,并且这些作用均会被HCN通道阻滞剂ZD7288阻断^[62]。上述研究提示HCN通道调控癫痫的机制可能涉及离子稳态代偿、调节T型钙通道的电压依赖性激活门控、影响突触后GABA_A受体、动态调节抑制性突触效能、介导 θ 振荡,为开发靶向HCN通道的抗癫痫疗法提供了新的干预策略。

2.6 HCN通道与神经性疼痛

神经性疼痛是由周围或中枢神经系统损伤引起的,表现为痛觉异常、痛觉过敏和自发性疼痛。由于神经性疼痛的机制尚未被完全阐明,一线药物治疗通常效果不理想,神经性疼痛仍然是一个巨大的临床挑战^[63]。背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)感觉神经元异常兴奋是脊髓伤害性通路敏化的重要驱动机制,其病理基础主要源于神经损伤部

位的异位传入性放电活动。这种神经元超兴奋性通过促进中枢敏化级联反应,构成了神经病理性疼痛发生发展的必要条件。有研究表明,HCN1在创伤性大神经元异位放电中发挥了关键作用,在脊髓神经结扎(spinal nerve ligation, SNL)模型中,大直径DRG神经元 I_h 电流密度显著增加,对L5/6 DRGs中四种HCN亚型进行定量PCR比较,发现HCN1亚型的丰度远高于其他亚型^[11]。WANG等^[64]发现前额叶皮层边缘下区(infralimbic medial prefrontal cortex, IL-mPFC)第V层锥体神经元的突触后兴奋性异常增高可诱发机械性痛觉过敏与热痛觉过敏行为表型,该兴奋性增高与HCN通道介导的 I_h 电流强度下降显著相关,同时伴随HCN1蛋白表达下调。这说明,HCN1在神经病理性疼痛中的作用因神经元类型和神经通路不同而存在显著差异。HCN2作为伤害性信号传递的关键调控因子,在DRG中呈现特异性分布与动态调控,也可能是神经性疼痛的潜在治疗靶点。YAN等^[65]发现在腹后外侧核(ventral posterolateral nucleus, VPL)中,无论是通过药理学手段阻断HCN2通道功能,还是利用shRNA-Hcn2病毒载体进行基因敲低,均可显著缓解坐骨神经分支选择性损伤(spared nerve injury, SNI)诱导的痛觉超敏行为。值得注意的是,HCN2的特异性敲低不仅有效降低了丘脑皮层(thalamocortical, TC)神经元的电兴奋性,同时显著降低了VPL至初级体感皮层后肢区(primary somatosensory cortex hindlimb region, SIHL)神经环路的突触传递效率^[65]。在表达 $Na_v1.8$ 的背根神经节神经元中特异性敲除HCN2可以改善慢性收缩损伤模型中的痛觉过敏^[66]。局部注射选择性HCN通道阻滞剂ZD7288可减轻机械性异常痛和热痛觉过敏^[67]。在三种不同的偏头痛动物模型中阻断HCN2都能发挥镇痛作用^[68]。以上研究提示,敲低HCN2或许是改善神经性疼痛的新途径。

LEI等^[69]发现鞘内注射ZD7288不仅产生了镇痛作用,还抑制了慢性缩窄损伤(chronic constriction injury, CCI)大鼠模型DRG中P2X2和P2X3受体的表达,这表明,HCN通道激活后,P2X2和P2X3受体很有可能作为HCN通道的下游分子,并进一步促进周围神经损伤后病理性疼痛的发生。脲佐菌素诱导的糖尿病神经性疼痛(diabetic neuropathic pain, DNP)模型大鼠表现出显著的机械性异常疼痛,脊髓背角中HCN2和HCN4以及PKA的表达水平增加、cAMP

浓度升高,并且这些变化均能被鞘内注射ZD7288逆转^[70],这表明,脊髓背角的HCN通道可能通过调控cAMP-PAK信号通路参与DNP大鼠异常性疼痛的发病机制。

3 总结与展望

HCN通道参与调控多种神经元生理过程,包括感觉信号传递、树突整合、突触可塑性、节律起搏、网络振荡和运动学习等,这些功能的失调正是人类某些神经精神疾病的基础。比如,HCN通道(尤其是HCN1和HCN2亚型)在前额叶皮层和边缘系统(如海马、杏仁核)中的异常表达与情绪障碍密切相关;黑质多巴胺能神经元中HCN2功能缺失导致电节律紊乱,加剧PD的运动症状;脊髓背角中HCN1、HCN2的异常激活可增强伤害性信号传递促进神经性疼痛的发生。尽管研究进展显著,当前领域仍面临以下挑战:(1)多数药理工具缺乏亚型选择性,难以剖析不同HCN亚型在特定疾病中的独立或协同作用;(2)HCN通道在疾病进展中的表达与功能呈现高度动态性,其与神经环路重塑的因果关系尚未明确;(3)现有动物模型与人类疾病的分子保守性差异可能影响靶点是否能成功转化到临床应用。综上,HCN通道毋庸置疑可作为人类神经精神类疾病的治疗靶点,未来还将完善以上研究缺口,深入探讨HCN通道调控神经精神疾病的具体机制及以HCN通道为靶点的药物开发。

参考文献 (References)

- [1] BROWN H F, DIFRANCESCO D, NOBLE S J. How does adrenaline accelerate the heart [J]? *Nature*, 1979, 280(5719): 235-6.
- [2] MACCAFERRI G, MANGONI M, LAZZARI A, et al. Properties of the hyperpolarization-activated current in rat hippocampal CA1 pyramidal cells [J]. *J Neurophysiol*, 1993, 69(6): 2129-36.
- [3] CAO Y, PANG J, ZHOU P. HCN channel as therapeutic targets for heart failure and pain [J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16(16): 1855-61.
- [4] SANTORO B, GRANT S G, BARTSCH D, et al. Interactive cloning with the SH3 domain of N-src identifies a new brain specific ion channel protein, with homology to eag and cyclic nucleotide-gated channels [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(26): 14815-20.
- [5] 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.
- [6] LUDWIG A, ZONG X, JEGLITSCH M, et al. A family of hyperpolarization-activated mammalian cation channels [J]. *Nature*,

- 1998, 393(6685): 587-91.
- [7] PETERS C H, SINGH R K, BANKSTON J R, et al. Regulation of HCN channels by protein interactions [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 928507.
- [8] DEPUYDT A S, PEIGNEUR S, TYTGAT J. Review: HCN channels in the heart [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2022, 18(4): e1567495172.
- [9] POSTEA O, BIEL M. Exploring HCN channels as novel drug targets [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(12): 903-14.
- [10] ISHII T M, TAKANO M, XIE L H, et al. Molecular characterization of the hyperpolarization-activated cation channel in rabbit heart sinoatrial node [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(18): 12835-9.
- [11] LIU F, WUNI G Y, BAHUVA R, et al. Pacemaking activity in the peripheral nervous system: physiology and roles of hyperpolarization activated and cyclic nucleotide-gated channels in neuropathic pain [J]. *Cureus*, 2020, 12(10): e11111.
- [12] COWGILL J, KLENCHIN V A, ALVAREZ-BARON C, et al. Bipolar switching by HCN voltage sensor underlies hyperpolarization activation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(2): 670-8.
- [13] RAMENTOL R, PEREZ M E, LARSSON H P. Gating mechanism of hyperpolarization-activated HCN pacemaker channels [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1419.
- [14] KAZMIERSKA-GREBOWSKA P, JANKOWSKI M M, MACIVER M B. Missing puzzle pieces in dementia research: HCN channels and theta oscillations [J]. *Aging Dis*, 2024, 15(1): 22-42.
- [15] MISHRA P, NARAYANAN R. The enigmatic HCN channels: a cellular neurophysiology perspective [J]. *Proteins*, 2025, 93(1): 72-92.
- [16] KONDAPURAM M, FRIEG B, YÜKSEL S, et al. Functional and structural characterization of interactions between opposite subunits in HCN pacemaker channels [J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 430.
- [17] ISHII T M, TAKANO M, OHMORI H. Determinants of activation kinetics in mammalian hyperpolarization-activated cation channels [J]. *J Physiol*, 2001, 537(Pt 1): 93-100.
- [18] SANTORO B, CHEN S, LUTHI A, et al. Molecular and functional heterogeneity of hyperpolarization-activated pacemaker channels in the mouse CNS [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(14): 5264-75.
- [19] LUDWIG A, ZONG X, STIEBER J, et al. Two pacemaker channels from human heart with profoundly different activation kinetics [J]. *EMBO J*, 1999, 18(9): 2323-9.
- [20] SEIFERT R, SCHOLTEN A, GAUSS R, et al. Molecular characterization of a slowly gating human hyperpolarization-activated channel predominantly expressed in thalamus, heart, and testis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(16): 9391-6.
- [21] HENNIS K, BIEL M, WAHL-SCHOTT C, et al. Beyond pacemaking: HCN channels in sinoatrial node function [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2021, 166: 51-60.
- [22] ALTOMARE C, TERRAGNI B, BRIOSCHI C, et al. Heteromeric HCN1-HCN4 channels: a comparison with native pacemaker channels from the rabbit sinoatrial node [J]. *J Physiol*, 2003, 549(Pt 2): 347-59.
- [23] ZHANG Z, LUO X, JIANG L, et al. How do HCN channels play a part in Alzheimer's and Parkinson's disease [J]? *Ageing Res Rev*, 2024, 100: 102436.
- [24] PENNINX B W, PINE D S, HOLMES E A, et al. Anxiety disorders [J]. *Lancet*, 2021, 397(10277): 914-27.
- [25] REN L, FAN Y, WU W, et al. Anxiety disorders: treatments, models, and circuitry mechanisms [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 983: 176994.
- [26] TOMAR A, MCHUGH T J. The impact of stress on the hippocampal spatial code [J]. *Trends Neurosci*, 2022, 45(2): 120-32.
- [27] KONAKANCHI S, RAAVI V, ML H K, et al. Effect of chronic sleep deprivation and sleep recovery on hippocampal CA3 neurons, spatial memory and anxiety-like behavior in rats [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2022, 187: 107559.
- [28] 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.
- [29] NI L, XU Y, DONG S, et al. Correction: 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): 105.
- [30] 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.
- [31] PÉREZ-GARCÍA E, PYSANENKO K, RIZZI G, et al. Binding of HCN channels to GABA_B receptors in dopamine neurons of the VTA limits synaptic inhibition and prevents the development of anxiety [J]. *Neurobiol Dis*, 2025, 206: 106831.
- [32] PFLEGER C, KUSCH J, KONDAPURAM M, et al. Allosteric signaling in C-linker and cyclic nucleotide-binding domain of HCN2 channels [J]. *Biophys J*, 2021, 120(5): 950-63.
- [33] 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.
- [34] BRACKENBURY W J, ISOM L L. Voltage-gated Na⁺ channels: potential for beta subunits as therapeutic targets [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2008, 12(9): 1191-203.
- [35] GBD 2019 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. *Lancet Psychiatry*, 2022, 9(2): 137-50.
- [36] ANDERSEN K, CARHART-HARRIS R, NUTT D J, et al. Therapeutic effects of classic serotonergic psychedelics: a systematic review of modern-era clinical studies [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2021, 143(2): 101-18.
- [37] AI H, VAN TOL M J, MARSMAN J C, et al. Differential relations of suicidality in depression to brain activation during emotional and executive processing [J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 105: 78-85.
- [38] CAI M, ZHU Y, SHANLEY M R, et al. HCN channel inhibitor induces ketamine-like rapid and sustained antidepressant effects in chronic social defeat stress model [J]. *Neurobiol Stress*, 2023, 26: 100565.
- [39] ZHONG P, VICKSTROM C R, LIU X, et al. HCN2 channels in the ventral tegmental area regulate behavioral responses to chronic stress [J]. *eLife*, 2018, 7: e32420.
- [40] CHENG J, UMSCHWEIF G, LEUNG J, et al. HCN2 channels in cholinergic interneurons of nucleus accumbens shell regulate depressive behaviors [J]. *Neuron*, 2019, 101(4): 662-72.

- [41] CAO X Z, ZHU M Y, XU G, et al. HCN channels in the lateral habenula regulate pain and comorbid depressive-like behaviors in mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(7): e14831.
- [42] HAN Y, LYMAN K A, FOOTE K M, et al. The structure and function of TRIP8b, an auxiliary subunit of hyperpolarization-activated cyclic-nucleotide gated channels [J]. *Channels*, 2020, 14(1): 110-22.
- [43] KELLEHER R R, SHEN J. Presenilin-1 mutations and Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(4): 629-31.
- [44] FROST G R, LI Y M. The role of astrocytes in amyloid production and Alzheimer's disease [J]. *Open Biol*, 2017, 7(12): 170228.
- [45] MANDELKOW E M, MANDELKOW E. Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(7): a6247.
- [46] FRYKMAN S, INOUE M, IKEDA A, et al. Maturation and processing of the amyloid precursor protein is regulated by the potassium/sodium hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated ion channel 2 (HCN2) [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(1): 352-8.
- [47] ZHANG Z, LUO X, JIANG L, et al. How do HCN channels play a part in Alzheimer's and Parkinson's disease [J]? *Ageing Res Rev*, 2024, 100: 102436.
- [48] ASSI A A, ABDELNABI S, ATTAAI A, et al. Effect of iv-abradine on cognitive functions of rats with scopolamine-induced dementia [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 16970.
- [49] PENG J Y, QI Z X, YAN Q, et al. Ameliorating parkinsonian motor dysfunction by targeting histamine receptors in entopeduncular nucleus-thalamus circuitry [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(17): e2078720176.
- [50] QI Z X, SHEN K L, PENG J Y, et al. Histamine bidirectionally regulates the intrinsic excitability of parvalbumin-positive neurons in the lateral globus pallidus and promotes motor behaviour [J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180(10): 1379-407.
- [51] QI Z X, YAN Q, FAN X J, et al. Role of HCN channels in the functions of basal ganglia and Parkinson's disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 135.
- [52] CHEN X Y, LIU C, XUE Y, et al. Changed firing activity of nigra dopaminergic neurons in Parkinson's disease [J]. *Neurochem Int*, 2023, 162: 105465.
- [53] CARBONE C, COSTA A, PROVENSI G, et al. The hyperpolarization-activated current determines synaptic excitability, calcium activity and specific viability of substantia nigra dopaminergic neurons [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 187.
- [54] QI Z X, YAN Q, FAN X J, et al. Role of HCN channels in the functions of basal ganglia and Parkinson's disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 135.
- [55] VAY S U, FLITSCH L J, RABENSTEIN M, et al. The impact of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) and voltage-gated potassium KCNQ/Kv7 channels on primary microglia function [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 100.
- [56] BENZONI P, BERTOLI G, GIANNETTI F, et al. The funny current: even funnier than 40 years ago. Uncanonical expression and roles of HCN/f channels all over the body [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2021, 166: 189-204.
- [57] FISHER R S, ACEVEDO C, ARZIMANOGLOU A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-82.
- [58] WANG J, LIN Z J, LIU L, et al. Epilepsy-associated genes [J]. *Seizure*, 2017, 44: 11-20.
- [59] D'ADAMO M C, CATACUZZENO L, DI GIOVANNI G, et al. K⁺ channelopathy: progress in the neurobiology of potassium channels and epilepsy [J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 134.
- [60] AMAKHIN D V, SINYAK D S, SOBOLEVA E B, et al. HCN channels promote Na/K-ATPase activity during slow afterhyperpolarization after seizure-like events *in vitro* [J]. *J Physiol*, 2025, 603(5): 1197-223.
- [61] TIRYAKI E S, ARSLAN G, GÜNAYDIN C, et al. The role of HCN channels on the effects of T-type calcium channels and GABA_A receptors in the absence epilepsy model of WAG/Rij rats [J]. *Pflugers Arch*, 2024, 476(3): 337-50.
- [62] KAZMIERSKA-GREBOWSKA P, SIWIEC M, SOWA J E, et al. Lamotrigine attenuates neuronal excitability, depresses GABA synaptic inhibition, and modulates theta rhythms in rat hippocampus [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13604.
- [63] YAN Y, ZHU M, CAO X, et al. Thalamocortical circuit controls neuropathic pain via up-regulation of HCN2 in the ventral posterolateral thalamus [J]. *Neurosci Bull*, 2023, 39(5): 774-92.
- [64] WANG X, GAN S, ZHANG Z, et al. HCN-channel-dependent hyperexcitability of the layer V pyramidal neurons in IL-mPFC contributes to fentanyl-induced hyperalgesia in male rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(5): 2553-71.
- [65] YAN Y, ZHU M, CAO X, et al. Thalamocortical circuit controls neuropathic pain via up-regulation of HCN2 in the ventral posterolateral thalamus [J]. *Neurosci Bull*, 2023, 39(5): 774-92.
- [66] EMERY E C, YOUNG G T, BERROCOSO E M, et al. HCN2 ion channels play a central role in inflammatory and neuropathic pain [J]. *Science*, 2011, 333(6048): 1462-6.
- [67] 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.
- [68] TSANTOULAS C, NG A, PINTO L, et al. HCN2 ion channels drive pain in rodent models of migraine [J]. *J Neurosci*, 2022, 42(40): 7513-29.
- [69] LEI X, ZENG J, YAN Y, et al. Blockage of HCN channels inhibits the function of P2X receptors in rat dorsal root ganglion neurons [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(4): 1083-96.
- [70] MA Y, CHEN J, YU D, et al. cAMP-PKA signaling is involved in regulation of spinal HCN channels function in diabetic neuropathic pain [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 750: 135763.