

蔡晓雯, 赖惠芹, 梁开勇, 等. TAAR1, CNS 单胺神经元调控新靶点 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(4): 126-132.

Cai XW, Lai HQ, Liang KY, et al. Trace amine-associated receptor 1 is a new regulating target of monoamine neurons in the central nervous system [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(4): 126-132.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.04.018

TAAR1, CNS 单胺神经元调控新靶点

蔡晓雯^{1#}, 赖惠芹^{3#}, 梁开勇¹, 黄泳^{1,2*}

(1. 南方医科大学中医药学院, 广州 510515; 2. 南方医院门诊针灸科, 广州 510515;
3. 广州中医药大学附属中山中医院肿瘤科, 广东 中山 528400)

【摘要】 痕量胺相关受体 1 (TAAR1) 是神经精神疾病研究的新信号, 在中枢神经系统 (CNS) 功能中具有重要的生理作用。研究发现, TAAR1 的作用发挥除了跟传统配体痕量胺有关, 还与单胺类神经递质有密切关联。本文从 TAAR1 的表达、相关配体、作用机制通路和与单胺类神经递质的关系几个方面, 介绍了 TAAR1 在 CNS 中通过多巴胺能、5-羟色胺能、谷氨酸能神经元, 从而影响细胞内外相关物质水平来调节中枢神经系统功能, 且其激动剂在药理实验中也表现出巨大潜能。TAAR1 的研究在神经精神类疾病上展现的优势越来越明显, 具有较好的研究前景。

【关键词】 痕量胺相关受体 1; 痕量胺; 单胺类神经递质; 中枢神经系统

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 04-0126-07

Trace amine-associated receptor 1 is a new regulating target of monoamine neurons in the central nervous system

CAI Xiaowen^{1#}, LAI Huiqin^{3#}, LIANG Kaiyong¹, HUANG Yong^{1,2*}

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China.
2. Department of Acupuncture, Nanfang Hospital, Guangzhou 510515. 3. Department of Oncology, Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Zhongshan 528400)

【Abstract】 Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) is a new signal in neuropsychiatric research and plays an important physiological role in the central nervous system. Various reports have shown that the role of TAAR1 is closely related to trace amines and monoamine neurotransmitters. We discuss the research on TAAR1 in recent years from the aspects of TAAR1 expression, related ligands, mechanism pathway and the relationship with monoamine neurotransmitters. TAAR1 regulates dopaminergic, serotonergic and glutamatergic neurons in the central nervous system and thus affects the levels of related substances inside and outside the cell. TAAR1 agonists also show great potential for promoting the cognitive function in pharmacological experiments. Targeting this receptor shows increasing advantages and potential for use in neuropsychiatric diseases.

【Keywords】 trace amine-associated receptor 1; trace amines; monoamine neurotransmitter; central nervous system

【基金项目】 国家自然科学基金 (81873359, 82074519); 南方医科大学大学生创新创业训练项目 (201912121041); 广东省第二批中医临床优秀人才研修项目 (粤中医办 2017-267); 深圳市“医疗卫生三名工程”项目资助 (SZZYSM202108013)。

【作者简介】 蔡晓雯 (1994—), 女, 博士研究生, 研究方向: 针灸推拿学。E-mail: cxw0922@126.com;

赖惠芹 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中医肿瘤学。E-mail: lhq2646592073@163.com # 共同第一作者

【通信作者】 黄泳, 女, 医学博士、博士后, 教授、主任医师, 研究方向: 针刺效应的机制研究。E-mail: nanfanglihuang@163.com

痕量胺相关受体 (trace amine-associated receptors, TAARs) 于 2001 年被发现,属于 G 蛋白偶联受体 (G-protein couple receptors, GPCRs) 家族,是聚集在染色体 6q23 的一个 108 kb 的小基因组区域,通过连锁分析,一直被认为是精神分裂症和情感障碍的易感性位点^[1]。人体 TAARs 家族主要包括 6 个基因型,分别为 TAAR1、TAAR2、TAAR5、TAAR6、TAAR8 和 TAAR9,其中 TAAR1 通过与 CNS 单胺神经元传统靶点单胺类物质受体、转运体等发生相互作用,参与调节神经递质释放。TAAR1 最初在大脑中被发现,在哺乳动物的大脑中,TAAR1 可以有效地调节 CNS 单胺能神经元的信息传递,这一发现为 TAAR1 及其配体的功能和治疗意义的研究注入了活力。近年来 TAAR1 在学术和药物研发中越发亮眼的表现让其有可能成为 CNS 单胺神经元调控新靶点^[2-4]。接下来,结合最新的研究报道,我们将从 TAAR1 的表达、相关配体、作用机制通路和与单胺类神经递质的关系几个方面,阐述 TAAR1 可能作为 CNS 单胺神经元调控新靶点的潜在作用。

1 TAAR1 表达

TAAR1 是一种细胞内受体,主要表达于多个外周器官和细胞(如胃、小肠、十二指肠和白细胞)、星形胶质细胞和突触前内的胞内环境(如单胺神经元的轴突末端)^[5-6]。

在人体中,TAAR1 存在于中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 以及脂肪组织、血管、心脏、肾、肝、肺、睾丸中^[7]。在 CNS 中,TAAR1 主要表达于边缘系统和单胺能神经分布的区域,包括多巴胺 (dopamine, DA) 能区的腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA)、黑质 (substantia nigra, SN) 和 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 能区的中缝背侧核 (dorsal raphe nucleus, DRN)^[8-10],以及蓝斑 (locus ceruleus, LC)、尾状核、壳核、伏隔核 (nucleus accumbens, NAc)、海马、下丘脑和杏仁核。除此以外,TAAR1 也在皮层区域表达,特别是在前额叶皮层 (prefrontal cortex, PFC) V 层锥体神经元^[11]。

在哺乳动物体内,TAAR1 分布广泛。在小鼠中,TAAR1 mRNA 存在于大脑多个区域,包括小脑、下丘脑、杏仁核、海马和背根神经节等,同时存在于单胺能神经元区域,包括 SN、VTA、LC 和 DRN 等^[12]。在大鼠中,TAAR1 的 mRNA 在胃、肾、肺等周围组织

中的含量为中低等水平,在大脑中则含量低^[13]。

1.1 VTA

VTA 是 DA 能区,对学习过程以及动机性和成瘾性行为至关重要^[14]。中脑-边缘 DA 神经系统中的 DA 受体 2 (D2R) 不仅介导精神病阳性症状,还参与大脑的奖赏系统功能调节,特别是在被认为是大脑快乐中枢的 NAc 中发挥作用^[15]。TAAR1 的 mRNA 和蛋白被证实在整个 DA 能投射区,如 VTA、腹侧背侧纹状体、黑质均有表达^[16]。在小鼠大脑切片上进行的电生理实验中显示,TAAR1 在 VTA 和 DRN 中均具有功能活性^[17]。还有报道发现 VTA 和黑质致密部 (substantia nigra compact, SNc) 中 TAAR1 mRNA 水平明显高于其他脑区^[18]。有实验表明,抗抑郁药 trananylcypromine (TCP) 能够减少野生型小鼠 SN 内谷氨酸 (Glu) 的释放,但在 TAAR1 基因敲除 (TAAR1-KO) 小鼠上没有效果。此外,用 TCP 处理的自由运动动物的 Glu 测量结果表明,TAAR1 可以阻止在超运动状态下 Glu 在 SN 的积累^[19]。其机制可能与 TAAR1 调节 Glu 转运体 EAAT2 的功能,从而导致 Glu 清除的改变有关,TAAR1 过表达以及 TAAR1 激动剂甲基安非他命都会降低 Glu 清除^[20]。

1.2 PFC

有药理研究表明,TAAR1 激动剂具有促进认知的作用^[21],而 PFC 是认知功能的主导脑区。目前已发现一种新的 TAAR1-KO 大鼠模型在 TAAR1 启动子的控制下表达红色荧光蛋白,可以证明 TAAR1 在 PFC V 层神经元中选择性表达。与这种表达模式一致的是,TAAR1-KO 小鼠 V 层锥体神经元中天冬氨酸 (NMDA) 介导电流的功能缺陷和 NMDA 受体亚基组成的改变,并在行为上表现为冲动和持续性的异常的认知行为。由此可见,TAAR1 在 PFC 中调节 NMDA 受体介导的认知的某些方面发挥着重要作用^[12]。最近在一项使用氯胺酮干预 BALB/cJ 小鼠的研究发现,内侧前额叶皮层 (medial prefrontal cortex, mPFC) 中 5-HT 神经传递激活,与氯胺酮阻断位于 mPFC 中 γ -氨基丁酸 (GABA) 释放中间神经元上的 NMDA-R 子集的假设相一致。Glu 和 GABA 是大脑中主要的抑制性神经递质,减少 GABA 的释放,从而促进 Glu 释放和诱导长时程增强样突触可塑性,在治疗焦虑和抑郁中发挥关键作用^[22]。也有证据称致幻剂 LSD 通过 5-HT_{2A}/AMPA 受体和

mTOR 信号通路增强 mPFC 兴奋性传递,能够选择性地增强社会行为。LSD 在 mPFC 中激活 5-HT_{2A}/AMPA/mTORC1,可用于自闭症谱系障碍、社交焦虑障碍等具有社会行为损伤的精神疾病的治疗^[23]。除此以外,急性口服作用于 TAAR1 靶点的新型精神药物 SEP-363856 后的大鼠立早基因(immediate early genes, IEGs)表达在 PFC 强烈上调,在海马体腹侧也有轻度上调,表明这些区域被激活,与此相呼应的是 SEP-363856 急性给药纠正了亚慢性苯环己哌啶(PCP)给药引起的认知缺陷^[24]。

1.3 DRN

DRN 属于 5-HT 区,参与认知、奖励、疼痛敏感性和昼夜节律的调节^[14]。TAAR1 受体在大脑中密集表达,特别是在 DRN 和 VTA 中^[25]。TAAR1 活性可以影响 DRN 中 5-HT 神经元的兴奋性。有实验证明,TAAR1 的激动剂 RO5256390 和 RO5166017 可以抑制脑中的 5-HT 和 DA 神经元的体外兴奋性,而 TAAR1-KO 小鼠 5-HT 和 DA 神经元的体外兴奋性降低^[26]。但在最近的研究中,与之相矛盾的是 TAAR1 部分激动剂 RO5263397 剂量依赖地增加 VTA 中 DA 神经元和 DRN 神经元 5-HT 的放电率^[27]。目前来看可能还需要更多的研究去探讨 TAAR1 激动剂在这个区域对 5-HT 的影响。

1.4 其他

相关实验证实 TAAR1 在以下脑区分布,值得进一步的研究:下丘脑和视前区,已知调节睡眠和能量消耗^[28-29];NAc,是产生快乐情绪的脑区,有研究发现 TAAR1-KO 小鼠的 NAc 中儿茶酚胺浓度增加,且有数据表明在 NAc 内其特发性、遗传或药物诱导的 Glu 高状态是甲基苯丙胺成瘾易感性的中介^[25,30],此外 NAc 内 DA 水平的升高与海洛因成瘾也密切相关^[31]。

2 TAAR1 配体

TAAR1 可被内源性或外源性单胺类物质激活,但主要激活配体为痕量胺(trace amines, TAs)。TAs 作为一种与生物胺神经递质(例如 DA、5-HT 和去甲肾上腺素 NE)密切相关的内源性物质,自 20 世纪早期就被认为具有生理和神经作用^[8]。目前 TAAR1 已被证明能够与内源性 TAs 结合^[12]。TAs 指的是在生理状态下,一类组织浓度低于 100 ng/g 的胺类物质,经典的 TAs 包括酪胺(tyramine, TYR)、β-苯基

乙胺(β-phenylethylamine, β-PEA)、色胺、3-甲氧基酪胺(3-methoxytyramine, 3-MT)和甲状腺素(如 3-碘甲状腺素。这些单胺类物质是在芳香氨基酸(分别是酪氨酸、苯丙氨酸和色氨酸)的脱羧过程中产生的,由芳香氨基酸脱羧酶催化^[32]。生物胺神经递质稳态失常是多数神经精神性疾病发病的机制之一, TAs 与生物胺神经递质的密切联系,使其在神经精神性疾病发病和治疗中发挥潜在作用^[8]。近年来 DA 代谢物 3-MT 和甲状腺激素代谢物 3-碘甲状腺素胺(3-Iodothyronamine, 3-T1AM)被发现是 TAAR1 的高亲和力和内源性激动剂^[7]。

2.1 TYR

有研究表明,TAAR1-KO 小鼠对 TCP 的抗抑郁反应增强。在 TCP 给药时纹状体酪氨酸大量积累,与野生型小鼠相比,TAAR1-KO 小鼠的 TYR 积累更高,表明 TAAR1 在感知 TYR 水平时存在负反馈机制^[19]。在微生物体内,酪氨酸被酪氨酸转运体(tyrP)吸收并由酪氨酸的酶脱羧产生 TYR,最后通过 tyrP 运输到细胞外空间。有趣的是, TYR 已被证明能刺激回肠快速收缩和神经肽 Y 的释放、以及增加单胺神经递质的合成和分泌并进入循环,这跟最近新兴的研究领域脑-肠道-微生物组轴,即胃肠道微生物参与若干神经精神疾病相关。粪便代谢组学研究也发现,与其他帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者相比,需要更高频率的左旋多巴(L-dopa)日剂量的 PD 患者中,酪氨酸脱羧酶基因及其携带细菌肠球菌的相对丰度更高,因此有学者建议将 TYR 作为 PD 的早期生物标记物^[33]。

2.2 β-PEA

β-PEA 在人类 TAAR1 激活中表现出高效力^[34]。β-PEA 有内源性安非他命之称,在大脑中增加可以促进神经可塑性的变化,例如增加神经营养生长因子、转化为减少应激诱导的促肾上腺皮质激素释放因子的高分泌,并在动物抑郁症研究中试验阳性^[35]。在 TAs 中,β-PEA 和酪胺是 TAAR1 有效的激活剂,但在人和小鼠 TAAR1 中,β-PEA 比酪胺激活效力更强,在大鼠 TAAR1 中则相反^[11]。早期实验就发现,β-PEA 能显著抑制了猕猴和野生型小鼠纹状体中 DA 和 5-HT、以及丘脑突触体中 NE 的摄取和外泄,证明 TAAR1 被 β-PEA 激活后显著抑制了转染细胞中单胺类物质的吸收和诱导流出^[36]。还有证据表明 β-PEA 增加了星形胶质细胞内 cAMP

水平,而 TAAR1 敲低后的 β -PEA 反应的细胞内 cAMP 水平显著降低^[20]。

2.3 3-T1AM

甲状腺激素及其衍生物是近年来精神疾病研究的一个新分支。已知 TAAR1 可以被甲状腺激素衍生物 3-T1AM 激活,并通过 TAAR1 刺激腺苷酸环化酶信号。在用 10 μ mol/L 3-T1AM 刺激 TAAR1 转染的细胞实验中,环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 积累显著高于基础信号传导^[37]。近年来还有研究表明,基于 CaMKII 和蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 的细胞内级联, T1AM 通过 TAAR1 促进背侧纹状体细胞的磷酸化和功能性,增加了野生型小鼠纹状体 DA 释放,而 TAAR1-KO 小鼠和 EPPTB (TAAR1 抑制剂) 则减弱了这种作用,从而支持对 DA 传递的调节影响^[18]。此外,有研究发现侧脑室内注射外源性 T1AM 可产生促学习和抗遗忘作用,降低痛阈,减少非快速眼动睡眠,调节 LC 肾上腺素能神经元的放电率^[34]。

3 TAAR1 的作用通路、途径

TAAR1 作为 CNS 单胺神经元调控的潜在新靶点,通过与传统单胺类物质受体、转运体等发生相互作用,从而展现新的研究潜力。研究表明,TAAR1 可能在细胞质内和质膜上都发挥作用,有证据显示 GPCRs 在核内体腔室和核膜中发出信号^[12]。TAAR1 的激活可触发细胞内 cAMP 的积累,调节 PKA 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 信号通路,并通过 G 蛋白独立机制干扰 β -arrestin2 依赖通路^[11]。这种 TAAR1 激活后的下游效应使突触前细胞 cAMP 水平提高^[38],从而产生多种细胞内反应。有研究证实, cAMP 的主要功能可能是上调细胞胞浆内 TAs 的表达^[39],从而激活细胞内的 TAAR1。此外有研究发现, TAAR1 激动剂甲基安非他命使星形胶质细胞内 cAMP 水平提高,而 TAAR1 敲低显著降低了甲基安非他命的细胞内 cAMP 水平,表明信号通过星形胶质细胞 TAAR1 传递^[20]。

目前, TAAR1 已被证明能够直接控制 DA 和 5-HT 神经元活动和神经递质释放^[11]。细胞内 TAs 与 TAAR1 的结合有助于其与 D2R 的异源二聚,从而导致 TAAR1-D2R 复合物移位到细胞膜上,并在 DA 能神经元中转运到膜上,降低 DA 神经元的放电速率。TAAR1 抑制了 DA 神经传递,可能是通过调节

DA 转运体 (dopamine transporter, DAT) 或与 D2R 相互作用或激活内向性 K^+ 通道来实现,可见 TAAR1 和 D2R 调节之间存在密切的相互作用^[40]。最近文献报道,只转染 TAAR1 的 HEK-293 细胞中, TAAR1 的激活增加了细胞外调节蛋白激酶 ERK 和环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 CREB 的磷酸化水平。在表达 DAT 的 HEK293 细胞中, TAAR1 可介导安非他命诱导的下游 RhoA 蛋白和 cAMP 信号的激活,而不表达 DAT 的细胞则不能,由此可见在 DA 神经元中, TAAR1 是安非他命的直接胞内靶点。有趣的是,在两种不同的 G 蛋白 G13、GS 调节的 TAAR1 激活中,使用安非他命诱导的 TAAR1-G13-RhoA 和 TAAR1-Gs-PKA 信号的激活都依赖于 DAT^[41-42]。

4 TAAR1 与单胺神经递质释放关系

除了 TAs 外,经典单胺神经递质 DA、5-HT 和 NE 与 TAAR1 的关系密切。TAAR1 是传统靶点单胺神经递质的重要调节物,特异性激动剂激活 TAAR1 可以调节大脑中的经典单胺能系统,且数据表明 TAAR1 大脑过表达在体内导致单胺能神经传递的改变^[43-44]。早期报道发现单胺自身受体 (例如 D2R、突触前 $\alpha 2$ 和突触前 5-HT1A) 与 TAAR1 作用相反,两类受体共同调节单胺神经递质的释放^[45]。对于两者的关系,也有人提出了突触前受体平衡的概念,即 TAAR1 和单胺自身受体平衡单胺神经递质活性,前者抑制摄取,后者促进摄取,从而维持单胺神经递质释放平衡的状态^[11]。但 TAs 对 TAAR1 具有高结合亲和性,对单胺自身受体不具有高结合亲和性^[5]。在影像学方面,还有研究证据表明,安非他命和 TAs 抑制单胺再摄取依赖于相关单胺神经元中 TAAR1 共定位的存在^[45]。在恒河猴中已经观察到 TAAR1 与 DAT 的共定位,但 TAAR1 与 NE 转运体 (norepinephrine transporter, NET) 和 5-HT 转运体 (serotonin transporter, SERT) 的共定位仅体现于 mRNA 表达层面^[45]。

4.1 DA

在具有共定位 TAAR1 的神经元中, TAAR1 激动剂提高了突触间隙中相关单胺的浓度,从而增加了突触后受体的结合^[45]。通过直接激活 G 蛋白偶联的内向整流钾通道, TAAR1 可以降低 DA 神经元的放电率,进而阻止高 DA 能状态^[10]。安非他命和 TAs 可通过 DAT 重摄取或直接扩散进入突触前神

神经元^[45]。TAAR1 被 TAs 激活后,通过 PKA 和 PKC 信号,引起 DAT 磷酸化。两种蛋白激酶的磷酸化均可导致 DAT 内化(非竞争性再摄取抑制)^[45]。TAAR1 转基因小鼠身上也表现了相同的情况,数据表明,NAc 内 TAAR1 过表达小鼠的细胞外 DA 和 NE 以及 mPFC 的 5-HT 水平增加,在体外则与异位表达导致的 VTA、DRN 和 LC 单胺能神经元自发电率升高,尽管在基线条件下没有表现出明显的行为异常,但这些数据再次证实 TAAR1 可以降低安非他命的敏感性和改变单胺能神经传递^[43]。此外,TAAR1 可以对 D2R 进行抑制性转录调节,而 D2R 是目前药物成瘾治疗研究最广泛的靶点^[17]。

4.2 5-HT

TAAR1 和 SERT 主要在纹状体共表达^[46]。目前正在 III 期临床研究中的 SEP-363856,不作用于 D2 受体,但在 TAAR1 和 5-HT_{1A} 受体上具有激动剂活性,在治疗精神分裂症的随机试验中表现了比安慰剂更大的精神分裂评估量表总分基线下降,展现 TAAR1 与 5-HT 可能作为精神分裂症患者的治疗靶点的巨大潜力,已被证明通过 TAAR1 和 5-HT_{1A} 介导的 DRN 和 VTA 神经元放电抑制来调节 DA 能和 5-HT 能神经传递^[47]。同时研究还发现使用 SEP-363856 治疗的精神分裂症患者的睡眠质量得到了改善,对于与睡眠障碍有关的一些神经精神疾病的治疗以及对睡眠造成不同的影响的抗精神病药物的使用无疑又提供了新的方向^[48]。

有趣的是,5-HT 能系统和其他神经递质系统(如 DA、NE、Glu 和 GABA)之间的相互作用控制着纹状体神经元的活动,对于理解 PD 的病理和生理学上也值得更多的思考^[49]。例如 LSD 以多效性作用机制作用于脑不同区域的不同位点,涉及 DRN 内 5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}; VTA 内 D2 受体、TAAR1 受体;LC 内 5-HT_{2A} 等。这 3 个位点效力共同投射到 PFC,增强或抑制神经递质的释放,最终治疗精神类效应和认知变化^[15]。有趣的是,低剂量(5~20 μg/kg,静脉注射) LSD 通过 5-HT_{2A} 和 D2R 能够显著降低 DRN 内 5-HT 的激发活性,而高剂量 LSD 对 DA 中边缘神经元的活性则不依赖于 5-HT 的作用^[50]。

4.3 NE

TAAR1 和 NET 主要在丘脑共表达^[46]。有研究发现纹状体对安非他命的反应分析是研究 NE 能神

经元的有用工具。使用 6-羟基多巴胺(6-OHDA)模型的研究显示,NE 和 5-HT 消耗都会导致 PD 模型动物的基底节功能失调。此外,NE 在中枢神经系统中还负责警觉性、注意力和能量等,而疲劳和注意力难以集中是抑郁症的常见症状^[25]。NE 能 PFC 的神经传递在一些精神和神经疾病中常发生改变,而目前最广泛使用的抗抑郁药物是 5-HT 和 NE 抑制剂,由此可见,其与 TAAR1 的联系能够为精神疾病的治疗提供更多的方向^[49]。

5 结语

综上所述,TAAR1 在动物模型、药品、人体随机临床试验已经展现了它在 CNS 中发挥着显著的作用,与精神分裂症、帕金森病精神病等神经精神疾病有着密切联系,可能作为 CNS 单胺能神经元信息调控的新靶点。同时,TAAR1 的作用与传统靶点三大神经递质的释放相互作用,TAAR1 起效可能主要基于对 DA 能系的影响,5-HT 能、NE 能和 Glu 能信号也可能起着重要作用。事实上,这种多模式的作用与 TAAR1 激动剂在改善药物副作用(运动失调、体重增加)、滥用成瘾可能性(特别是 DA 能药物)等方面有关。其激动剂和抑制剂在多种精神类疾病中的作用日益凸显,具有较好的研究价值和前景,为神经精神疾病的治疗提供新思路。

参考文献:

- [1] Rutigliano G, Zucchi R. Molecular variants in human trace amine-associated receptors and their implications in mental and metabolic disorders [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(2): 239–255.
- [2] Asif-Malik A, Hoener MC, Canales JJ. Interaction between the trace amine-associated receptor 1 and the dopamine D₂ receptor controls cocaine's neurochemical actions [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13901.
- [3] Espinoza S, Salahpour A, Masri B, et al. Functional interaction between trace amine-associated receptor 1 and dopamine D2 receptor [J]. *Mol Pharmacol*, 2011, 80(3): 416–425.
- [4] Leo D, Mus L, Espinoza S, et al. TAAR1-mediated modulation of presynaptic dopaminergic neurotransmission: role of D2 dopamine autoreceptors [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 81: 283–291.
- [5] Grandy DK, Miller GM, Li JX. "TAAR getting addiction"-the alamo bears witness to another revolution: an overview of the plenary symposium of the 2015 behavior, biology and chemistry conference [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2016, 159: 9–16.

- [6] Bonner TI, Davenport AP, Foord SM, et al. Trace amine receptor (version 2019.4) in the IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology Database [EB/OL]. [2019 - 08]. <https://doi.org/10.2218/gtopdb/F64/2019.4>.
- [7] Gainetdinov RR, Hoener MC, Berry MD. Trace amines and their receptors [J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(3) : 549-620.
- [8] Grandy DK. Trace amine-associated receptor 1-Family archetype or iconoclast? [J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 116(3) : 355-390.
- [9] Bradaia A, Trube G, Stalder H, et al. The selective antagonist EPPTB reveals TAAR1 - mediated regulatory mechanisms in dopaminergic neurons of the mesolimbic system [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(47) : 20081-20086.
- [10] Revel FG, Moreau JL, Gainetdinov RR, et al. TAAR1 activation modulates monoaminergic neurotransmission, preventing hyperdopaminergic and hypoglutamatergic activity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(20) : 8485-8490.
- [11] Pei Y, Asif-Malik A, Canales JJ. Trace amines and the trace amine-associated receptor 1: pharmacology, neurochemistry, and clinical implications [J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 148.
- [12] Lam VM, Espinoza S, Gerasimov AS, et al. *In-vivo* pharmacology of trace-amine associated receptor 1 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 763: 136-142.
- [13] Borowsky B, Adham N, Jones KA, et al. Trace amines; identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(16) : 8966-8971.
- [14] Zhao H, Zhang BL, Yang SJ, et al. The role of lateral habenula-dorsal raphe nucleus circuits in higher brain functions and psychiatric illness [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 277: 89-98.
- [15] De Gregorio D, Comai S, Posa L, et al. D-lysergic acid diethylamide (LSD) as a model of psychosis: mechanism of action and pharmacology [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(11) : 1953.
- [16] Liu JF, Li JX. TAAR1 in addiction: looking beyond the tip of the iceberg [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 279.
- [17] Kostorzewa RM, Wydra K, Filip M, et al. Dopamine D₂ receptor supersensitivity as a spectrum of neurotoxicity and status in psychiatric disorders [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 366(3) : 519-526.
- [18] Zhang X, Mantas I, Alvarsson A, et al. Striatal tyrosine hydroxylase is stimulated via TAAR1 by 3-iodothyronamine, but not by tyramine or β -phenylethylamine [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 166.
- [19] Mantas I, Vallianatou T, Yang Y, et al. TAAR1-dependent and-independent actions of tyramine in interaction with glutamate underlie central effects of monoamine oxidase inhibition [J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 90(1) : 16-27.
- [20] Cisneros IE, Ghorpade A. Methamphetamine and HIV-1-induced neurotoxicity: role of trace amine associated receptor 1 cAMP signaling in astrocytes [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 85: 499-507.
- [21] Revel FG, Moreau JL, Pouzet B, et al. A new perspective for schizophrenia: TAAR1 agonists reveal antipsychotic- and antidepressant-like activity, improve cognition and control body weight [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(5) : 543-556.
- [22] Pham TH, Gardier AM. Fast-acting antidepressant activity of ketamine: highlights on brain serotonin, glutamate, and GABA neurotransmission in preclinical studies [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 199: 58-90.
- [23] De Gregorio D, Popic J, Enns JP, et al. Lysergic acid diethylamide (LSD) promotes social behavior through mTORC1 in the excitatory neurotransmission [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(5) : e2020705118.
- [24] Begni V, Sanson A, Luoni A, et al. Towards novel treatments for schizophrenia: molecular and behavioural signatures of the psychotropic agent SEP-363856 [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8) : 4119.
- [25] Grinchii D, Dremencov E. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs in mood disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24) : 9532.
- [26] Revel FG, Moreau JL, Gainetdinov RR, et al. TAAR1 activation modulates monoaminergic neurotransmission, preventing hyperdopaminergic and hypoglutamatergic activity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(20) : 8485-8490.
- [27] Goonawardena AV, Morairty SR, Dell R, et al. Trace amine-associated receptor 1 agonism promotes wakefulness without impairment of cognition in *Cynomolgus* macaques [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(8) : 1485-1493.
- [28] Chung S, Weber F, Zhong P, et al. Identification of preoptic sleep neurons using retrograde labelling and gene profiling [J]. *Nature*, 2017, 545(7655) : 477-481.
- [29] Coborn JE, DePorter DP, Mavanji V, et al. Role of orexin-A in the ventrolateral preoptic area on components of total energy expenditure [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(8) : 1256-1262.
- [30] Szumlinski KK, Lominac KD, Campbell RR, et al. Methamphetamine addiction vulnerability: the glutamate, the bad, and the ugly [J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(11) : 959-970.
- [31] 俞发荣, 李建军, 俞鑫, 等. 干预措施对精神依赖药物成瘾生理生化机制的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(6) : 799-803.
- [32] Berry MD. Mammalian central nervous system trace amines. Pharmacologic amphetamines, physiologic neuromodulators [J]. *J Neurochem*, 2004, 90(2) : 257-271.
- [33] Bugda Gwilt-K, González DP, Olliffe N, et al. Actions of trace amines in the brain-gut-microbiome axis via trace amine-associated receptor-1 (TAAR1) [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(2) : 191-201.
- [34] Rutigliano G, Accorroni A, Zucchi R. The case for TAAR1 as a

- modulator of central nervous system function [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 987.
- [35] Ricken R, Ulrich S, Schlattmann P. Tranlycypromine in mind (Part I): Review of pharmacology [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, 27(8): 714–731.
- [36] Xie Z, Miller GM. Beta-phenylethylamine alters monoamine transporter function via trace amine-associated receptor 1: implication for modulatory roles of trace amines in brain [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325(2): 617–628.
- [37] Bräunig J, Dinter J, Höfig CS, et al. The trace amine-associated receptor 1 agonist 3-iodothyronamine induces biased signaling at the serotonin 1b receptor [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 222.
- [38] Lindemann L, Ebeling M, Kratochwil NA, et al. Trace amine-associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors [J]. *Genomics*, 2005, 85(3): 372–385.
- [39] Xie Z, Miller GM. A receptor mechanism for methamphetamine action in dopamine transporter regulation in brain [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330(1): 316–325.
- [40] Leo D, Mus L, Espinoza S, et al. Taar1-mediated modulation of presynaptic dopaminergic neurotransmission; role of D2 dopamine autoreceptors [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 81: 283–291.
- [41] Liu J, Wu R, Li JX. TAAR1 and psychostimulant addiction [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(2): 229–238.
- [42] Underhill SM, Hullihen PD, Chen J, et al. Amphetamines signal through intracellular TAAR1 receptors coupled to $G\alpha_{13}$ and $G\alpha_s$ in discrete subcellular domains [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(4): 1208–1223.
- [43] Revel FG, Meyer CA, Bradaia A, et al. Brain-specific overexpression of trace amine-associated receptor 1 alters monoaminergic neurotransmission and decreases sensitivity to amphetamine [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(12): 2580–2592.
- [44] Xu Z, Li Q. TAAR Agonists [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(2): 257–272.
- [45] Miller GM. The emerging role of trace amine-associated receptor 1 in the functional regulation of monoamine transporters and dopaminergic activity [J]. *J Neurochem*, 2011, 116(2): 164–176.
- [46] Xie Z, Westmoreland SV, Miller GM. Modulation of monoamine transporters by common biogenic amines via trace amine-associated receptor 1 and monoamine autoreceptors in human embryonic kidney 293 cells and brain synaptosomes [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325(2): 629–640.
- [47] Koblan KS, Kent J, Hopkins SC, et al. A Non-D2-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16): 1497–1506.
- [48] Hopkins SC, Dedic N, Koblan KS. Effect of TAAR1/5-HT_{1A} agonist SEP-363856 on REM sleep in humans [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 228.
- [49] Muñoz A, Lopez-Lopez A, Labandeira CM, et al. Interactions between the serotonergic and other neurotransmitter systems in the basal ganglia: role in Parkinson's disease and adverse effects of L-DOPA [J]. *Front Neuroanat*, 2020, 14: 26.
- [50] De Gregorio D, Posa L, Ochoa-Sanchez R, et al. The hallucinogen d-lysergic diethylamide (LSD) decreases dopamine firing activity through 5-HT_{1A}, D₂ and TAAR₁ receptors [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 113: 81–91.

[收稿日期]2021-06-10