

精氨酸加压素在睡眠-觉醒及焦虑、抑郁情绪调控中的作用

唐铭阳¹, 陈长瑞², 朱亚楠³, 蔡李佳¹, 张亚男¹综述, 王赞¹审校

摘要: 精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP), 又称抗利尿激素, 是由下丘脑视上核或室旁核分泌的高度保守的神经肽, 具有复杂的生理功能。本文对 AVP 的生理学特性进行了简单概述, 阐述 AVP 可能通过下丘脑泌素能系统和去甲肾上腺素能系统参与睡眠-觉醒调控, 并通过促进视交叉上核神经元细胞间耦合来维持昼夜节律稳态; 并描述了 AVP 在焦虑和抑郁情绪调控的可能作用。

关键词: 精氨酸加压素; 睡眠-觉醒; 昼夜节律; 焦虑; 抑郁

中图分类号: R338.63 **文献标识码:** A

Role of arginine vasopressin in the regulation of sleep-arousal, anxiety and depression TANG Mingyang, CHEN Changrui, ZHU Yanan, et al. (Department of Neurology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract: Arginine vasopressin (AVP), also known as antidiuretic hormone, is a highly conserved neuropeptide secreted by the supraoptic or paraventricular nucleus of the hypothalamus and has complex physiological functions. This article reviews the physiological properties of AVP and elaborates on the possible involvement of AVP in sleep-arousal regulation via the hypothalamic orexinergic and noradrenergic systems and the role of AVP in maintaining circadian homeostasis by facilitating intercellular coupling of suprachiasmatic nucleus neurons, as well as the potential role of AVP in the regulation of anxiety and depression.

Key words: Arginine vasopressin; Sleep-arousal; Circadian rhythm; Anxiety; Depression

精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP), 又称为抗利尿激素、血管升压素, 是一种由 9 个氨基酸组成的高度保守的神经肽^[1]。目前研究已证实 AVP 有着多种生理功能, 在渗透平衡、血压调节、钠稳态、肾功能^[1]、应激、脂质代谢、维持葡萄糖稳态和调节社会行为^[2]方面发挥着重要作用。但关于 AVP 在睡眠-觉醒调控和焦虑、抑郁发病机制中的作用目前尚未得到广泛关注。本文在此通过等方面对 AVP 在睡眠-觉醒及焦虑、抑郁情绪调控中作用的研究进展进行综述。

1 精氨酸加压素概述

1.1 AVP 的合成及调节 AVP 在人体中同时发挥神经激素和神经递质作用。发挥神经激素作用的 AVP 主要由下丘脑视上核及室旁核(paraventricular nucleus of hypothalamus, PVN)的大细胞神经元合成, 通过下丘脑-垂体束转运至垂体后叶并储存, 在必要时通过垂体后叶释放入血, 发挥相应作用^[1]。AVP 也释放于脑脊液中, 研究表明, 血浆 AVP 含量与脑脊液中 AVP 呈正相关^[3]。而发挥神经递质作用的 AVP 则主要通过视上核及 PVN 的小细胞神经元向正中隆起发出的纤维投射来促进垂体前叶激素的释放^[4]。研究表明, 视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)、下丘脑室周区、外侧区和后区、终纹床核、隔区、松果体、杏仁核、视网膜、蓝斑、脊髓灰质等部位也有少量 AVP 神经元表达^[2,3,5]。

AVP 的释放受多种机制调节, 血浆渗透压的变化是最显著的调控因素; 血压的变化也影响 AVP 的释放, 但正常情况下血压下降超过 10% 才可能刺激

AVP 的释放; 低氧血症和低血糖等应激事件同样会增加 AVP 的释放^[6]。AVP 同样参与疼痛、体温调节; 也在认知和社交行为等高级功能中发挥作用^[3]。

1.2 AVP 的受体亚型及分布 AVP 的受体分为 V1a(V1)、V2、V1b(V3)3 类, 均属于 G 蛋白偶联受体家族。其中 V1a 广泛分布于心脏、肾脏、肝脏、血小板, 主要分布于血管平滑肌。而 V1a 同样广泛分布于中枢神经系统中的嗅球、外侧隔核、伏隔核、海马齿状回、中央杏仁核、终纹床核、SCN、中脑上丘、中脑导水管周围灰质和脉络丛等部位^[7]; V2 则主要分布于肾脏集合管系统, 通过调节集合管对水的通透性来调节尿量; V1b 主要分布于脑垂体前叶的促肾上腺皮质激素细胞, 也分布于海马、杏仁核、嗅球、大脑皮质、SCN、小脑等位置, 主要调控促肾上腺皮质激素和 β-内啡肽的释放^[3,4]。AVP 受体在外周与中枢神经系统的广泛分布为 AVP 复杂的生理作用提供了结构基础。

1.3 AVP 的测量手段 血浆中 AVP 的含量通常在 1~5 pg/ml 之间, 并且血浆中的 AVP 浓度存在昼夜节律变化, 其在夜间的浓度大约是日间水平 2 倍; AVP 通过肝脏和肾脏代谢, 其失活非常迅速, 半衰期

收稿日期:2023-09-10; 修订日期:2023-10-21

基金项目:国家自然科学基金(82071489)

作者单位:(1. 吉林大学白求恩第一医院神经内科, 吉林 长春 130021; 2. 上海复旦大学生命学院药理研究室, 上海 200233; 3. 吉林省中医药科学院, 吉林 长春 130022)

通信作者:王赞, E-mail:wangzan@jlu.edu.cn

在5~20 min之间^[6]。AVP的生理浓度过低,降解较快,并且其测量还会受到其他蛋白质的干扰,因此对AVP含量的测量也存在一定的技术困难;目前临床上依然采用传统的放射线免疫法来测量血浆中以及尿液中的AVP含量^[8]。而和肽素(copeptin)是AVP前体蛋白末端的C末端肽,在AVP合成过程中与AVP等摩尔分泌,因此可视为AVP水平的敏感标志物,并且和肽素在血液中更为稳定,测量更加简便,临床上目前已考虑将和肽素水平来作为AVP含量的替代物^[9],目前已应用于尿崩症的病因鉴别中^[10]。目前也有研究者尝试通过液相色谱-串联质谱法来测量AVP的含量^[11],但目前暂未进行大规模的临床应用,而最新的关于颅内AVP受体荧光探针的探索则有助于进一步明确AVP在中枢系统中的动态变化以及探究其复杂的功能^[12]。

2 AVP在睡眠-觉醒调控中的作用及相应机制

睡眠-觉醒周期的正常运转是人进行正常生命活动的基础,其调控机制十分复杂。目前研究表明,AVP也参与了睡眠-觉醒调控过程,AVP可能通过去甲肾上腺素能系统和下丘脑泌素能系统参与了REM睡眠和觉醒的调节,并通过SCN参与了昼夜节律的调控。

2.1 AVP参与调节睡眠和维持觉醒 AVP本身在社会活动、应激等功能中发挥重要作用,而这些功能均依托于睡眠-觉醒状态与外在环境的协调一致。研究表明,静脉注射AVP可以剂量依赖性地造成REM睡眠的减少,但当输注量超过生理剂量上限后REM睡眠的减少程度不再增加^[13],提示AVP在生理状态下参与对睡眠的调控,而在慢性失眠患者中也出现了血清中和肽素水平的升高,并且与其入睡困难相关^[14],但也有研究给出了相反的结果,通过鼻腔给予AVP改善了老年人的睡眠,增加了慢波睡眠的时间^[15]。而AVP基因敲除的布拉特尔伯勒大鼠也表现出了REM睡眠的减少,但这种减少可以在静脉补充AVP或静脉注射生理需要量的水后被纠正^[16],这提示了可能并非AVP的缺乏本身,而是AVP缺乏引起夜间频繁饮水导致的睡眠中断造成了REM睡眠减少。总之,AVP在睡眠调控方面的具体作用可能存在剂量依赖性变化,还需要更多的临床和动物研究来进一步明确。

研究表明向小鼠脑室内注射AVP或AVP受体激动剂可以显著增加其觉醒时间,而注射AVP抗体或AVP受体拮抗剂则使觉醒维持时间减少,这提示了AVP参与维持觉醒^[17]。Islam等人^[18]通过研究证实利用光遗传或化学遗传手段激活PVN的AVP神经元可以显著增加小鼠的觉醒,而AVP基因的敲除显著减弱了光遗传刺激的觉醒效应,进一步证实了AVP在觉醒维持中的作用,同时该研究显示,AVP可能是通过激活下游的下丘脑泌素神经元来发挥促觉醒作用,对下丘脑泌素神经元的阻断降低了AVP神经元的促觉醒效应,但具体机制仍需要进一步研究。AVP也可能通过去甲肾上腺素能系统维持觉醒。AVP本身调控促肾上腺皮质激素(adrenocortic-

tropic hormone, ACTH)的释放,从而间接促进肾上腺皮质激素的释放。AVP还可以和促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)协同作用,显著增加下丘脑-垂体-肾上腺(the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴的激活^[7]。而去甲肾上腺素能系统在维持觉醒中的显著作用已被证实^[19]。

2.2 AVP在维持昼夜节律稳态中发挥作用 哺乳动物的昼夜节律由SCN进行调控,AVP是SCN中最早发现的神经递质之一,AVP在维持昼夜节律稳态中发挥重要作用,这主要通过SCN上的V1a受体来实现^[20]。研究表明,AVP神经元功能性缺失的小鼠昼夜节律出现了周期的延长和显著的不稳定性,而AVP神经元的过表达则引起了昼夜节律周期的缩短,这提示AVP神经元可能参与了SCN对昼夜节律周期长度的调控^[21]。而对SCN上V1a受体的特异性敲除则证实AVP参与调节受到时差干扰后的内部昼夜节律与外界时间线的再同步速度,提示AVP在抗外部环境对昼夜节律的干扰中发挥重要作用^[22]。研究表明,光对视网膜神经节细胞的刺激可以使SCN中AVP的释放增加,而AVP含量的升高可以诱导SCN中时钟基因*per1*和*per2*的表达增加,从而使机体昼夜节律与外界昼夜节律相一致;并且AVP可能参与了SCN神经元的钙稳态调节,从而促进了SCN神经元的细胞间耦合,帮助其正常发挥昼夜节律起搏器的功能^[20]。AVP及其相应受体可能成为昼夜节律紊乱的下一个治疗靶点,但AVP在昼夜节律调节中的作用仍需进一步探索。

3 AVP在焦虑、抑郁情绪调控中的作用

AVP已被证实在应激、认知、社交、亲密关系等行为调控中发挥重要作用,AVP也参与HPA轴的功能调控,并且杏仁核、伏隔核、终纹床核等情绪相关核团均存在AVP神经元^[2,3],以上均为AVP参与焦虑、抑郁情绪调控提供了功能和结构基础。

3.1 AVP与抑郁 Meynen等人^[23]利用原位杂交技术检测了抑郁症患者死后脑组织中AVP mRNA的含量,结果显示抑郁症患者视上核中AVP mRNA的表达较健康对照组明显增多。而另一项研究表明,产后抑郁患者血浆中的AVP水平显著增高,并且AVP水平与产后抑郁严重程度呈正相关^[23]。对重度抑郁症患者的研究也发现重症抑郁患者血浆内AVP水平显著升高,并且血浆AVP水平与其心理韧性呈负相关,即重度抑郁患者血浆AVP水平越高,其应对外界压力和面对困难的能力越差^[24]。以上研究均表明AVP在抑郁情绪调控中发挥着重要作用。长期处于高应激状态导致的HPA轴的过度激活已被证实是抑郁症发病的关键机制^[25]。而研究表明在面对慢性心理社会应激时,AVP系统显著激活,并替代CRH成为激活HPA轴的主要因素,同时AVP能够补偿慢性应激所导致的CRH受体钝化,充分维持HPA轴的激活^[26],从而促进抑郁情绪的产生。

3.2 AVP与焦虑 AVP也在焦虑调控中发挥作用,但动物模型显示AVP在不同脑区发挥着不同的调控焦虑作用,并且这种调控作用受性别影响。

雄性小鼠在敲低外侧隔核中的 AVP V1a 受体后出现了焦虑行为的减少,但雌性小鼠并未出现这一表现^[2]。损毁 PVN 中所有表达 AVP 的神经元后雄性小鼠的焦虑行为增加,但雌性小鼠的社会调查行为增加^[27]。但也有研究表明在高度焦虑状态的雄性大鼠中, PVN 中 AVP 的表达增加^[2]。这提示了 PVN 中 AVP 神经元在焦虑调控方面可能存在着更为复杂的机制,可能有部分共表达 AVP 和其他神经递质的神经元参与其中。早期生活压力可以使雄性大鼠 PVN 和视上核中 AVP 能大细胞神经元向中央杏仁核 GABA 能神经元的纤维投射增多,并且通过外界压力激活这些大细胞神经元或向中央杏仁核注射低剂量 AVP 均可以引起大鼠的焦虑样行为^[28,29],并且 V1a 受体拮抗剂可以逆转焦虑样行为的增加。这表明 AVP 参与了中央杏仁核环路对外界压力诱发焦虑的调控。虽然上述研究证实了 AVP 在焦虑调控中发挥着重要作用,但 AVP 调控焦虑的作用机制尚未完全明确,尚需要进一步探索。

4 小结

现有研究结果显示, AVP 可能通过下丘脑泌素能系统和去甲肾上腺素能系统来参与觉醒维持和睡眠调控^[7,18]; AVP 可能通过促进 SCN 神经元的细胞间耦合来维持昼夜节律稳态^[20,22]; AVP 还可能通过调控 HPA 轴的功能和激活外侧隔核、中央杏仁核等核团来发挥焦虑、抑郁情绪调控作用^[2,26,29]。但关于 AVP 在睡眠-觉醒与焦虑、抑郁情绪调控中的作用机制仍未完全阐明,并且相关研究目前主要集中于动物模型,而不能明确 AVP 是否在人群中仍发挥相同效应,尚缺乏相关临床试验研究,有研究试图将 AVP 受体拮抗剂作为昼夜节律紊乱^[20]和焦虑、抑郁情绪的新的治疗靶点^[26],但仍需更多的动物和临床试验研究来进一步验证。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 唐铭阳负责起草论文及修改;陈长瑞、朱亚楠负责文献收集、确定论文框架;蔡李佳、张亚男指导撰写文章、协助修改;王赞负责指导撰写并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Ali F, Guglin M, Vaitkevicius P, et al. Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists[J]. *Drugs*, 2007, 67(6): 847-858.
- [2] Rigney N, de Vries GJ, Petrulis A. Modulation of social behavior by distinct vasopressin sources [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1127792.
- [3] 辛培源,王博强,田 帅,等. 精氨酸加压素在中枢神经系统中的作用及机制[J]. *神经解剖学杂志*, 2017, 33(2): 225-228.
- [4] Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems [J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(4): 1813-1864.
- [5] Pyner S. Neurochemistry of the paraventricular nucleus of the hypothalamus: implications for cardiovascular regulation [J]. *J Chem Neuroanat*, 2009, 38(3): 197-208.
- [6] Holt NF, Haspel KL. Vasopressin: a review of therapeutic applications[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2010, 24(2): 330-347.
- [7] Caldwell HK, Lee HJ, MacBeth AH, et al. Vasopressin: behavioral roles of an original neuropeptide[J]. *Prog Neurobiol*, 2008, 84(1): 1-24.
- [8] El-Farhan N, Hampton D, Penney M. Measurement of arginine vasopressin[J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 1065: 129-139.

- [9] Abdelmageed M, Güzelgöl F. Copeptin: up-to-date diagnostic and prognostic role highlight[J]. *Anal Biochem*, 2023, 673: 115181.
- [10] Refardt J, Atila C, Chifu I, et al. Arginine or hypertonic saline-stimulated copeptin to diagnose AVP deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(20): 1877-1887.
- [11] Takiwaki M, Nomura F, Satoh M, et al. Development of a sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for quantification of human plasma arginine vasopressin [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1181: 122903.
- [12] Wirth U, Raabe K, Kalaba P, et al. Photoswitchable probes of oxytocin and vasopressin [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(21): 14853-14865.
- [13] Born J, Kellner C, Uthgenannt D, et al. Vasopressin regulates human sleep by reducing rapid-eye-movement sleep [J]. *Am J Physiol*, 1992, 262(3 Pt 1): E295-E300.
- [14] 胡 婷,宋 璇,葛义俊,等. 慢性失眠患者血清交感神经活性标志物水平与睡眠质量和认知功能的相关性研究[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(5): 335-340.
- [15] Perras B, Wagner U, Born J, et al. Improvement of sleep and pituitary-adrenal inhibition after subchronic intranasal vasopressin treatment in elderly humans[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2003, 23(1): 35-44.
- [16] Danguir J. Sleep deficits in rats with hereditary diabetes insipidus [J]. *Nature*, 1983, 304(5922): 163-164.
- [17] Arnauld E, Bibene V, Meynard J, et al. Effects of chronic icv infusion of vasopressin on sleep-waking cycle of rats [J]. *Am J Physiol*, 1989, 256(3 Pt 2): R674-R684.
- [18] Islam MT, Rumpf F, Tsuno Y, et al. Vasopressin neurons in the paraventricular hypothalamus promote wakefulness via lateral hypothalamic orexin neurons [J]. *Curr Biol*, 2022, 32(18): 3871-3885.
- [19] Brown RE, Basheer R, McKenna JT, et al. Control of sleep and wakefulness [J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(3): 1087-1187.
- [20] Reghuanandan V. Vasopressin in circadian function of SCN [J]. *J Biosci*, 2020, 45: 140.
- [21] Yamaguchi Y, Maekawa Y, Kabashima K, et al. An intact pituitary vasopressin system is critical for building a robust circadian clock in the suprachiasmatic nucleus [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(43): e2308489120.
- [22] Mieda M, Okamoto H, Sakurai T. Manipulating the cellular circadian period of arginine vasopressin neurons alters the behavioral circadian period [J]. *Curr Biol*, 2016, 26(18): 2535-2542.
- [23] Meynen G, Unmehopa UA, van Heerikhuizen JJ, et al. Increased arginine vasopressin mRNA expression in the human hypothalamus in depression: a preliminary report [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(8): 892-895.
- [24] Abdel Mawella SM, Hussein HA, Zyada F, et al. Psychoendocrinology: arginine vasopressin and resilience in patients with major depressive disorder [J]. *CNS Spectr*, 2023, 28(1): 41-45.
- [25] Malhi GS, Mann JJ. Depression [J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2299-2312.
- [26] 刘惟婧,郭素萍,高 静,等. 精氨酸加压素与抑郁症的研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(11): 2188-2190, 2194.
- [27] Rigney N, Whylings J, de Vries GJ, et al. Sex differences in the control of social investigation and anxiety by vasopressin cells of the paraventricular nucleus of the hypothalamus [J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(6): 521-535.
- [28] Hernández-Pérez OR, Crespo-Ramírez M, Cuza-Ferrer Y, et al. Differential activation of arginine-vasopressin receptor subtypes in the amygdaloid modulation of anxiety in the rat by arginine-vasopressin [J]. *Psychopharmacology*, 2018, 235(4): 1015-1027.
- [29] Hernández VS, Hernández OR, Perez d la Mora M, et al. Hypothalamic vasopressinergic projections innervate central amygdala GABAergic neurons: implications for anxiety and stress coping [J]. *Front Neural Circuits*, 2016, 10: 92.

引证本文:唐铭阳,陈长瑞,朱亚楠,等. 精氨酸加压素在睡眠-觉醒及焦虑、抑郁情绪调控中的作用 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(11): 1054-1056.