

· 综 述 ·

磷酸二酯酶 4 抑制剂对阿尔茨海默病、抑郁症及二者共病的潜在治疗作用及其机制研究进展

丛怡帆¹, 宋双双¹, 侯雪芹¹, 张汉霆^{1,2}

[1. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)药学院, 山东 泰安 271016;

2. 青岛大学药学院, 山东 青岛 266073]

摘要: 磷酸二酯酶 4(PDE4)作为 PDE 家族中数量最多的一类成员,特异性水解细胞内第二信使环磷酸腺苷(cAMP),并参与多种生理功能的调节,在中枢神经系统疾病的发生发展中发挥重要作用。近年研究表明,PDE4 是治疗抑郁症及记忆和认知障碍等神经精神疾患的重要靶点。通过调控 PDE4 的活性和表达使脑内 cAMP 表达水平及 cAMP 介导的信号通路恢复正常,将为阿尔茨海默病、抑郁症及二者共病等神经精神疾病提供重要的治疗策略。本文对 PDE4 与这些疾病之间关系的最新研究进展进行综述和讨论,为阿尔茨海默病、抑郁症及二者共病的预防和治疗提供新的思路及对策。

关键词: 磷酸二酯酶 4; 阿尔茨海默病; 抑郁症; 信号通路; 环磷酸腺苷

中图分类号: R964

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2022)11-0838-13

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2022.11.005

磷酸二酯酶(phosphodiesterases, PDE)作为水解细胞内第二信使环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)和环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的超级酶家族,在新陈代谢、记忆与情感、神经递质传递、免疫反应和突触发生等生理过程中起着重要调节作用。根据其底物的专一性,PDE 可分为 11 个家族(PDE1~PDE11);PDE4、7 和 8 特异性水解 cAMP,而 PDE5、6 和 9 特异性水解 cGMP,其余的 PDE 家族能够同时水解 cGMP 和 cAMP。每个 PDE 家族均在不同的细胞、组织中不同程度地表达,参与不同的生物功能调节,从而针对不同的疾病进行治疗。

PDE4 是结构、功能最为复杂的一类 PDE 家族成员,作为阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、抑郁症、特应性皮炎或慢性阻塞性肺病等疾病的潜在治疗靶点已被研究 40 余年。目前,已有 3 种 PDE4 抑制剂获批上市,即罗氟司特(roflumilast, Daxas)、克立鹏罗(crisaborole, Eucrisa)和阿普米司特(阿普斯特, apremilast, Otezla)分别用于

治疗慢性阻塞性肺疾病、特应性皮炎和银屑病关节炎,表明 PDE4 作为药物靶标的重要研究价值和临床应用前景。然而,到目前为止,尚无 PDE4 抑制剂被批准用于治疗神经精神疾病,有关 PDE4 在中枢神经系统方面的功能还需要更加深入研究。

AD 是一种神经系统退行性疾病,主要表现为渐进性记忆力减退和认知功能障碍。此外,AD 与抑郁症密切相关。50% AD 患者伴有抑郁症;抑郁症病史也是 AD 发病的危险因素^[1]。AD 合并抑郁症,即 AD 抑郁共病,因其发病机制尚不明确,缺乏有效的药物作用靶标,目前临床上尚缺乏有效治疗药物。PDE4 抑制剂增强记忆和认知、神经保护、神经再生及调节情绪的有效性已在体内外研究中得到广泛证实^[2-4],但作用机制和 PDE4 介导的下游靶点尚不清楚。除此之外,PDE4 抑制剂引发的恶心、呕吐等不良反应对此类药物的研发造成了挑战,因此有必要了解单个 PDE4 亚型在不同疾病中所扮演的不同角色^[5],有针对性地开发 PDE4 亚型选择性抑制剂。

本文将概述 PDE4 对 AD、抑郁症以及二者共病的独特调节功能以及可能参与的细胞内信号转导机制,讨论 PDE4 抑制剂可能存在的局限性和解决方案,旨在为研发治疗这些疾病的药物提供新的策略和视角。

基金项目: 国家自然科学基金(81773717);国家自然科学基金(82073827)

作者简介: 丛怡帆,硕士研究生,主要从事神经药理学研究。

通讯作者: 侯雪芹, E-mail: xqhou@tsmc.edu.cn; 张汉霆, E-mail: htzhang@qdu.edu.cn

1 PDE4 及其亚型在脑内的分布和主要功能特点

PDE4 是最大的 PDE 家族成员,具有低米氏常数(K_m)及对 cGMP 或 Ca^{2+} /钙调蛋白不敏感的特点。神经细胞内 70%~80% cAMP 均由 PDE4 水解^[6]。PDE4 水平升高可过度水解 cAMP;反之,PDE4 活性下调会因减少 cAMP 水解而使 cAMP 累积。PDE4 由 4 个基因(*PDE4A*, *PDE4B*, *PDE4C* 和 *PDE4D*)编码,分别表达为对应的 4 个亚型。在 PDE4 蛋白结构的 N 端经过对不同部位的剪接后共形成 25 种剪接变异体,包括 6 种 PDE4A,5 种 PDE4B,3 种 PDE4C,11 种 PDE4D。其中 PDE4C 主要分布在外周组织,其他 3 种亚型在中枢神经系统有丰富的表达,但在不同区域存在显著表达差异,提示每种 PDE4 亚型及剪接变异体都可能具有各自独特的功能。研究表明,PDE4A 和 PDE4D 主要参与情绪与记忆功能的调节^[7-9],而 PDE4B 更可能参与多巴胺相关和应激相关的过程^[10]。

PDE4A 在嗅球、皮质深层、杏仁核、下丘脑、海马、梨状皮质和小脑中存在较高的表达^[11]。双相情感障碍患者 PDE4A 表达减少^[12],自闭症患者脑中 PDE4A 的表达在不同脑区发生不同的变化^[13]。在 *PDE4A* 基因敲除小鼠模型上也显示,PDE4A 可能在情绪记忆和焦虑样行为的调节中发挥重要作用^[8]。此外,短暂的睡眠剥夺通过增加 PDE4A5 的表达影响海马功能,进而引起认知障碍^[14]。与此一致的是,PDE4A5 在海马兴奋性神经元中的过度表达可损害突触可塑性和海马依赖的长期记忆^[15]。 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)是 AD 的典型病理特征之一,而抑制 PDE4A 有望减轻 A β_{1-42} 诱导的 AD 神经毒性^[16]。

PDE4B 主要表达于杏仁核、丘脑、下丘脑、白质束、纹状体和海马^[17]。PDE4B 因与神经炎症关系密切而引起了广泛关注^[18]。小鼠经脂多糖刺激后,白细胞中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和 PDE4B 的表达明显增加,而在 PDE4B 缺乏的小鼠中并未观察到 TNF- α 的改变^[19]。PDE4B 还可能参与焦虑和抑郁的调节。*PDE4B* 基因敲除小鼠血浆皮质酮水平升高,表现出类似焦虑症的行为^[10]。精神分裂症和双相情感障碍患者尸检显示,其脑组织中 PDE4B 表达下降^[20]。此外,PDE4B 缺乏可减少 C57BL/6NJ 小鼠和 C57BL/6J 小鼠的酒精摄入量^[21];小鼠摄入酒精可增加脑内 PDE4B 表达,但对 PDE4A 和 PDE4D 的表达则无

明显影响^[22],提示 PDE4B 可能参与酒精成瘾调节。特异性抑制 PDE4B 可能对酗酒者产生有益的效果。然而 PDE4B 可能并不参与认知功能的调节^[23]。

PDE4D 在大脑所有区域中广泛表达,在海马、皮质、丘脑、脑干和小脑表达丰富^[11]。大量研究证实,抑制 PDE4D 具有改善认知和调节情绪的作用。例如,PDE4D 抑制剂 BPN14770^[24-25]、*PDE4D* 基因敲除或敲减^[26-27]都可产生明显的增强记忆作用;*PDE4D* 基因敲除或敲减也可产生抗抑郁样行为^[9,28],但 PDE4D 抑制剂 D159687 和 GREB-7b 均未显示抗抑郁或缓解焦虑的效果^[29-30],这可能是由于基因敲除动物的代偿机制对行为表型产生了间接影响,而选择性抑制剂只会引起 PDE4D 被短暂抑制。然而不幸的是,PDE4D 是 4 个亚型中在脑内延髓呕吐中枢表达水平最高的亚型^[31],*PDE4D* 基因敲除小鼠表现出呕吐样行为^[32]。这种不良反应的产生阻碍了 PDE4D 抑制剂的发展与应用。

2 PDE4 及其亚型对 AD 的调节

慢性进行性认知能力下降是 AD 的标志性症状。随着人口老龄化日益严重,AD 患病人数和发病率正逐年增长,预计到 2050 年全球患病人数将达到 1.315 亿^[33]。然而到目前为止,尚无有效的 AD 治疗方法。AD 对患者本人及其家庭的生活质量产生巨大的负面影响。AD 的两大神经病理学特征分别为微管相关蛋白(microtubule-associated protein tau, Tau)异常磷酸化引起的神经纤维缠结和 A β 沉积引起的老年斑。现阶段临床上使用的药物主要是乙酰胆碱酯酶抑制剂和非竞争性 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸(*N*-methyl-*D*-aspartic acid, NMDA)受体拮抗剂,然而在病程适当阶段给予这些药物治疗只能在一定程度上缓解患者的痴呆症状,改善患者的生活质量,并不能治愈 AD 或阻止其病程的发展^[33]。PDE4 通过特异性水解 cAMP 而调整细胞 cAMP 信号水平,后者对于将信息整合至长期记忆十分重要,尤其是后期巩固阶段。研究表明,PDE4 功能异常通常会导致大脑某些区域 cAMP 信号失调,异常的 cAMP 信号与 AD 及其他神经退行性疾病的认知缺陷密切相关^[34]。

PDE 在认知中的作用首次在 20 世纪 70 年代研究缺乏学习能力的 *PDE4D* 基因缺失的果蝇中发现^[35]。目前,已经有许多 PDE 抑制剂在非临床研究中表现出显著的改善认知的作用,这些 PDE 包括

PDE1^[36-37], PDE2^[38-39], PDE3^[40], PDE4^[41], PDE5^[42], PDE7^[43-44], PDE9^[45-46]和 PDE10^[47], 它们都不同程度地参与认知功能的调节, 在记忆的不同阶段发挥不同作用。现已有>15种 PDE 抑制剂进行了临床试验, 其中 PDE4 抑制剂的作用尤为明显和广泛^[48], 表明 PDE4 是最具潜力的靶点。咯利普兰(rolipram)是经典的 PDE4 抑制剂, 能透过血脑屏障, 显著改善动物的学习记忆能力。近期研究表明, 在物体位置记忆的巩固窗口期间注射 2 次咯利普兰, 可改善老年雄性小鼠的空间记忆缺陷^[49]。在 A β ₂₅₋₃₅^[50]和 A β ₁₋₄₂^[51]诱导的啮齿类动物 AD 模型中, 咯利普兰同样也显示出明显的增强学习记忆的效果。临床研究发现, 健康老年人^[52]和健康年轻人^[2]在口服罗氟司特后语言记忆能力均得到提高。这些发现为 PDE4 抑制剂治疗 AD 提供了实验依据。

虽然 PDE4 抑制剂可能不会直接影响 A β 沉积, 但可通过减少 Tau 蛋白的异常累积促进记忆恢复。选择性 PDE4D 抑制剂 GEBR-7b 和 GEBR-32a 可改善 β 淀粉样前体蛋白/早老素 1 (β -amyloid precursor protein/presenilin 1, APP/PS1) 模型小鼠的认知能力, 但在降低海马 A β 沉积方面无显著效果^[34]。PDE4 抑制剂屈他韦林(drotaverine)可剂量依赖性地逆转 AD 模型小鼠大脑中 A β 和 Tau 的高表达^[53]。AD 小鼠早期使用咯利普兰也可促进蛋白酶体的激活, 使 Tau 积累减少^[54]。此外, 最近的一项报告显示, AD 患者颞叶脑组织中 PDE4D1, PDE4D3 和 PDE4D5 的过表达与神经纤维缠结的严重程度密切相关^[55]。在 AD 发病机制研究中, 虽然大量研究支持 A β 位于 Tau 上游的假说, 并认为 A β 可能触发或促进磷酸化 Tau 的累积^[56], 但也有证据表明, 磷酸化的 Tau 可通过反馈作用增强 A β 的毒性^[57]。因此, PDE4 抑制剂是否通过降低 tau 聚集水平预防或减缓 AD 的神经退行性变化也将是一个有趣的研究方向。

近年来, 随着基因敲除小鼠模型和基因沉默技术(如 RNAi 和 CRISPR-Cas9)的发展, 研究者发现在 PDE4 的 4 种亚型中, PDE4D 或许是介导记忆和认知最主要的亚型。本课题组前期研究表明, 慢病毒微 RNA 诱导的 PDE4D 基因敲减, 特别是 PDE4D 的长型变异体 PDE4D4 和 PDE4D5, 在海马相关的记忆和神经发生中发挥着重要作用^[7]。同样的方法还表明, PDE4D 基因敲减可逆转 A β ₁₋₄₂ 诱导的认知损伤^[26]。另一项研究进一步验证了这一结论, 即敲减小鼠双侧前额皮质中的长型 PDE4D 可显著提高

认知能力, 并且在用咯利普兰抑制其他 PDE4 亚型后, 这一效应并未进一步提高^[58]。这表明长型 PDE4D 可能在认知方面起主导作用, 其机制可能与抗氧化、抗凋亡和神经保护作用有关^[27]。为了特异性地研究 PDE4D5, Bolger 等^[59]培育了 PDE4D5-D556A 转基因小鼠模型。有意思的是, 这种小鼠在 Morris 水迷宫实验中表现出明显的海马依赖性空间学习能力缺陷。出现这种矛盾结果的原因尚不清楚, 可能与 PDE4D5 表达被抑制后, 记忆调节脑区的其他 PDE4D 变异体代偿性上调有关, 需进一步研究解释。确定 PDE4 剪接变异体对 AD 的潜在调节作用, 可能为相关记忆丧失提供一种有前景的治疗策略。

3 PDE4 及其亚型对抑郁症的调节

抑郁症是一种慢性精神疾病, 发病率呈逐年上升趋势, 其特征是持续性的情绪低落、悲观厌世、睡眠障碍, 对日常活动失去兴趣, 且抑郁症患者大多具有严重的自杀倾向。目前, 抑郁症的发病机制尚不清楚, 主要的假说包括单胺假说、受体假说、神经营养假说、炎症反应假说和神经内分泌假说等。抑郁症的治疗临床上最常用的药物有选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、单胺受体拮抗剂和单胺氧化酶抑制剂。而这些药物存在很多局限性, 如有效率不高, 且起效时间较晚, 大部分药物需要数周甚至更长时间才能产生疗效。最近, 美国 FDA 批准的 Auvelity 成为首个用于治疗抑郁症的速效口服 NMDA 受体拮抗剂, 其主要成分是右美沙芬和安非他酮。但目前仍有必要研发其他新型抗抑郁药物。大量证据表明, cAMP 信号通路在抑郁情绪调节中起重要作用^[60]。PDE4 抑制剂可通过提高细胞 cAMP 水平缓解神经炎症, 改善与抑郁症相关的神经突触可塑性, 并提高神经元的存活^[61]。

在未服用和长期服用抗抑郁药物的抑郁症患者大脑中均发现 PDE4 活性发生了变化, 这表明 PDE4 是治疗抑郁症的一个重要潜在靶点^[60, 62]。经典 PDE4 抑制剂咯利普兰不仅在非临床实验中表现出显著的抗抑郁作用, 还曾在早期的临床试验中被用于治疗重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)^[63], 但因其严重的恶心、呕吐等胃肠道不良反应, 不得不终止临床试验。与之相比, 治疗剂量罗氟司特几乎不出现呕吐等不良反应, 引起了人们的特别关注。慢性不可预知的温和应激(chronic

unpredictable mild stress, CUMS) 是一种常用的抑郁动物模型,可在一定程度上模拟人类抑郁症的临床表现。雄性 C57 小鼠经过 16 周的应激后,在旷场、强迫游泳和新奇抑制摄食实验中均表现出抑郁样行为;应用罗氟司特后,这些行为均得到明显改善^[4]。随着人们对 PDE4 生物学功能认识的逐步提高,越来越多的有效 PDE4 抑制剂得到开发。例如,近年报道的 FCPR03^[64]和 FCPE07^[65]等新型选择性 PDE4 抑制剂,在表现出良好的抗抑郁作用的基础上,几乎无致呕吐的不良反应。这为 PDE4 抑制剂未来用于抑郁症的治疗带来了曙光。

炎症反应假说认为,机体通过释放炎症细胞因子而引起神经内分泌和免疫系统功能紊乱,最终导致抑郁症发生^[66]。小胶质细胞作为大脑中有免疫活性的一类细胞,具有监测神经元活动的功能,其过度活化与脑内慢性炎症的产生和神经元的死亡密切相关。最近研究表明,罗氟司特可有效改善 CUMS 诱导的雄性 C57 小鼠抑郁样行为,其机制主要是通过抑制小胶质细胞活化和恢复其形态,表现为小胶质细胞的总突起长度、面积、体积、分支点数目、终点数和总 Sholl 交叉点减少^[4]。PDE4 抑制剂 FCPR16 不仅可使 CUMS 小鼠皮质与海马中促炎细胞因子 [TNF- α 、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 IL-6] 表达减少,抗炎细胞因子 IL-10 表达增加,还诱导小胶质细胞 M1 标志物 mRNA 水平持续下调,而 M2 标志物 mRNA 表达水平上调^[67]。有趣的是,大多数 PDE4 抑制剂都是抗炎药,由此可推测,PDE4 抑制剂的抗抑郁效应与其抗炎作用密不可分。

在 PDE4 的 4 种亚型中,PDE4A 和 PDE4D 可能与抑郁症关系最为密切,而有关 PDE4B 参与抑郁调节的报道相对较少。首先,CUMS 会引起小鼠海马 PDE4D 表达上调,损害海马神经发生^[68]。其次,PDE4D 基因敲除小鼠在多种行为实验中表现出抗抑郁样作用^[6]。再次,敲除前额皮质中的长型 PDE4D 可缓解慢性应激诱导的皮质酮升高和抑郁样行为,而这些效应并不能被咯利普兰增强^[69]。最后,白藜芦醇作为一种天然多酚,以浓度和时间依赖的方式缓解皮质酮诱导的小鼠海马神经元 HT-22 细胞的损伤,白藜芦醇衍生物 RES003 还有效改善慢性应激诱导的小鼠抑郁样行为,这些作用均与抑制 PDE4D 有关^[70-71]。这些结果为 PDE4D 参与抗抑郁治疗提供了有力的证据。另外,由于 PDE4A 在大脑中的分布模式与 PDE4D 相似,因此 PDE4A 可能也参与了抗抑郁作用的调节^[72]。最新的遗传

学证据表明,女性抑郁症的高患病率可能与 PDE4A 基因变异有关^[73]。反式白藜芦醇可能通过下调海马 PDE4A 的表达而改善应激诱导的抑郁症^[74],缺乏 PDE4A 还可以保护小鼠免受遗传或高脂饮食诱导的抑郁样行为^[75]。尽管有研究表明抗抑郁药物或电惊厥治疗可引起 PDE4A 剪接变异体在大鼠的不同脑区差异性上调,但这可能是由于代偿机制引起的,即通过上调 PDE4A 以增强 cAMP 水解,从而使第二信使恢复至正常水平,同时也可以解释抗抑郁药物起效较慢的原因^[76-77]。当然,未来还需要更多的研究阐明 PDE4A 与抑郁症之间的关系。

4 PDE4 对 AD 和抑郁症共病的调节及机制

AD 患者常常伴随着多种精神异常^[78],其中高达 50% 患者在疾病发展过程的某个阶段患有抑郁症;有抑郁症病史的人在晚年也更有可能出现认知衰退^[79],2 种疾病之间存在着实质性的基因重叠^[80]和显著的遗传相关性^[81]。抑郁症可能是 AD 发病前的一个危险因素,或神经退行性改变的早期征兆,亦可能作为伴随症状同时出现。AD 和抑郁共病不仅加速患者认知功能衰退,使护理难度显著增加,也使死亡率大大增加。重叠的大脑区域、病理学特征和细胞信号通路是认知衰退和情绪障碍共病的基础,将 AD 与抑郁症联系起来的生物学机制包括下丘脑-垂体-肾上腺轴失调、糖皮质激素水平异常、脑血管因素、淀粉样蛋白斑块沉积、海马萎缩、慢性炎症、神经生长因子缺乏和兴奋性氨基酸分泌过多^[82]。到目前为止,对其病因尚未达成共识,诊断方法也存在争议^[83]。因此,了解认知衰退及其伴随的情感特征发展的共同神经生物学通路,对于开发 AD 抑郁症共病的潜在治疗方法至关重要。

3xTg-AD 小鼠是通过在 *PS1*_{M146V} 基因敲入小鼠体中显微注射包含 *APP*_{SWE} 和 *Tau*_{P301L} 的共基因序列而建立的 AD 动物模型,能够很好的模拟 AD 的两大神经病理学和行为学特征^[84],是近年来出现的较为理想的 AD 动物模型。9 月龄 3xTg-AD 小鼠与同月龄 C57BL/6 对照小鼠相比,在旷场实验中央区域活动时间百分比、高架十字迷宫实验开放臂停留时间百分比和糖水偏好实验糖水偏好率均明显降低,表现出焦虑样和抑郁样行为^[85]。此外,尸检报告显示,与一生中从未患过抑郁症的 AD 患者相比,有 MDD 病史的 AD 患者海马区显示出更多的神经炎症性斑块和神经纤维缠结,并伴随着认知功能的加速衰退^[86]。轻度认知障碍 (mild cognitive impair-

ment, MCI) 是一种处于正常衰老和痴呆之间的临床状态, 被认为是 AD 的早期阶段^[87]。临床研究发现, MCI 患者的抑郁症患病率较高^[88], 且在 MCI 到 AD 的转变过程中, 抑郁症起到加速器的作用^[89]。MCI 患者中淡漠、抑郁的发病率为 56%, 而痴呆患者中淡漠、抑郁的发病率高达 70%^[90]。深刻理解 MCI, MDD 和 AD 之间的关系, 对于预防疾病发生和延缓疾病进程具有重大意义。

尽管微 RNA 诱导的 *PDE4* 基因敲减或敲除和 *PDE4* 抑制剂产生的效应大致相同, 但仍有一些问题尚未解决。目前, *PDE4* 抑制剂罗氟司特已被证明可有效逆转 10 月龄 APP/PS1 小鼠的认知缺陷和抑郁样行为, 并且减轻神经细胞损伤和凋亡, 这些作用与 *PDE4B* 和 *PDE4D* 的抑制有关^[91]。虽然 *PDE4D* 基因敲减大鼠仅表现出抗抑郁样行为, 而空间学习或记忆并无改善^[28], 但 RNA 干扰介导的前额叶皮质 *PDE4D* 基因敲减小鼠却同时表现出抗抑郁样和认知增强的双重作用^[58, 69], 推测这种行为表现不一致的原因可能与物种有关, 不同动物模型对于研究 *PDE4* 在 AD 和抑郁症共病中的作用发挥着不容小觑的价值。*PDE4D* 抑制剂 GEBR-7b 可明显改善 CUS 诱导的大鼠抑郁样行为^[92], 改善 APP/PS1 小鼠的空间记忆功能^[30]。但另一项研究却表明, 在体内外实验中, *PDE4D* 与 pS214-Tau 水平均呈负相关, GEBR-7b 可引起工作记忆受损^[93]。这可能是由于空间记忆能力主要受海马的调控^[94], 而皮质主要负责调节工作记忆导致的。

4.1 *PDE4* 对 AD 和抑郁症共病的主要信号通路的调节

4.1.1 cAMP-蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)

研究表明, *PDE4* 抑制剂增强 cAMP 信号转导, 激活 PKA, 继而促进 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB) 磷酸化, 调节下游的各种蛋白因子表达水平, 参与 AD 和抑郁症的病理生理变化, 是治疗多种神经精神疾病的重要潜在靶点^[95]。正电子发射断层扫描成像发现 MDD 患者 cAMP 信号级联活性下调, 而经抗抑郁治疗后, cAMP 信号级联活性增强甚至可能恢复到正常水平^[60]。同时, cAMP/PKA/CREB 通路还参与长时程增强, 可有效提高记忆能力^[96]。CREB 一直以来都被认为是学习记忆^[97]和情绪调节^[62]所需的关键。非临床和临床研究均表明, CREB 信号失调在 AD 和抑郁共病中起着重要作用。降低 cAMP 水平导致磷酸化 CREB 水平降低, 从而使突触可塑性降低和记忆减退^[48], 并产生抑郁样行为^[71]。

磷酸化 CREB 的下游靶点十分广泛, 包括炎症细胞因子、神经营养因子和细胞凋亡调节因子等, 其中脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 的作用尤为广泛和重要。BDNF 是大脑功能和结构的关键调节因子, 在维持和修复神经元功能中起着重要作用, BDNF 的减少被认为是与年龄相关的突触密度和认知功能下降的重要因素^[98]。在某些情况下, BDNF 水平甚至与 AD 的严重程度相关^[99]。BDNF 可以调节 A β 在大脑中的聚积, 防止 A β 表达过度所导致的细胞死亡, 有助于修复 A β 引起的一系列损伤^[97]。虽然尸检发现, AD 患者血清或大脑中 BDNF 增加, 但这可能是代偿机制引起的, 或者是由于药物治疗所致^[100]。

此外, 越来越多的临床研究提示, BDNF 水平与抑郁症也密切相关。首先, 抑郁自杀患者脑内 BDNF 水平明显低于正常水平^[101]。其次, 使用药物进行抗抑郁治疗能够逆转 CUMS 诱导的小鼠海马 BDNF 水平降低^[102-103], 在海马或中脑直接注射 BDNF 或外周皮下注射 BDNF 均可产生抗抑郁样效果^[104]。一项数量巨大的临床病理样本检测结果显示, 与单纯痴呆症 (无 MDD) 的老年患者相比, 患有抑郁症和痴呆症的老年人死后脑中 BDNF 表达水平更低^[105]。这些证据表明, BDNF 在对抗 AD 和抑郁症方面起着纽带的作用。

4.1.2 cAMP-cAMP 激活交换蛋白 (exchange protein activated by cAMP, EPAC)

cAMP 含量的增加除了激活 PKA 信号通路外, 还可直接激活 EPAC。EPAC 信号通路自 1998 年被发现以来便得到广泛关注^[106], 作为一种相对较新的 cAMP 效应分子, 其主要功能是作为小 G 蛋白 Rap1 的特异性鸟嘌呤核苷酸交换因子 (guanine nucleotide exchange factor, GEF), 将无活性的 Rap1-GDP 置换为有活性的 Rap1-GTP 而参与多种生理功能的调节, 在增强记忆、神经生长、突触可塑性和调节情绪方面均有重要作用^[107]。EPAC 有 2 种亚型, 即 EPAC1 和 EPAC2, 分别由 *RAPGEF3* 和 *RAPGEF4* 2 种不同的基因编码^[108]。*RAPGEF3* 在大多数组织中均有转录, 因此, EPAC1 分布十分广泛。而 *RAPGEF4* 转录产生的 3 种蛋白 EPAC2A, EPAC2B 和 EPAC2C 以严格的组织特异性模式表达, 主要表达于大脑、肾上腺、胰腺和肝。目前还不清楚参与抗抑郁和改善认知功能的 EPAC 亚型。

睡眠剥夺小鼠在同时注射 *PDE4* 抑制剂咯利普兰和 PKA 抑制剂绿原酸 (chlorogenic acid) 后, 与对照组相比, 依然表现出记忆水平的提高和海马区

磷酸化 CREB 表达增加,提示 PDE4 抑制剂通过 PKA 和 EPAC 双重机制发挥改善记忆的作用^[109]。脑内注射 EPAC 激动剂增强环境依赖的恐惧条件反射记忆,海马 CA1 区的电生理实验也进一步支持了 EPAC 在认知中的作用^[110]。McPhee 等^[111]报道,AD 患者前额皮质和海马 EPAC2 表达显著减少,而 EPAC1 表达增加,后者可能为代偿性变化。这表明,在认知功能的调控方面,EPAC2 可能是主要的亚型。

早期尸检研究发现,抑郁症自杀者前额皮质和海马中 EPAC2 蛋白水平与对照组相比显著升高,而 EPAC1 蛋白表达无差异^[112]。与之相反,一项利用 EPAC 基因敲除小鼠进行的活体研究发现,EPAC2 基因敲除小鼠表现出广泛的情绪障碍,包括在旷场实验中表现出焦虑样行为以及在强迫游泳和蔗糖偏好测试中表现出绝望和冷漠行为,而 EPAC1 基因敲除小鼠无明显行为变化^[113]。另有研究表明,EPAC2 基因敲除小鼠出现社交障碍,但不会引起焦虑,也不改变空间参考记忆或空间工作记忆^[114]。有趣的是,EPAC 基因敲除模型还可能成为阐明男性和女性之间情绪调节差异的一种工具^[115]。如何跨越实验动物模型和人类病理学之间的鸿沟^[33],深入了解 EPAC 的功能将为神经精神疾病的治疗提供有力帮助。

4.2 PDE4 抑制剂对 AD 和抑郁症共病的潜在治疗作用及前景

2011 年,Kobayashi 等^[116]提出了“抑郁-痴呆中间状态”的概念,认为处于这一状态的患者如果能够及时且有效的治疗,或许可以预防或延缓 AD 的进展。现阶段亟须解决的一个问题是能否通过干预 AD 的临床前阶段,即在认知障碍出现之前,通过抑制 PDE4 或其他抗抑郁手段起到预防认知功能减退或促进认知障碍症状延迟的目的。“一盎司的预防”是否值得“一磅的治疗”^[117]? 老年人的抑郁症作为一种可以治疗的疾病,适时的干预和治疗可使患者的生活质量得到极大程度的改善^[78]。因此,可以做这样的假设:PDE4 抑制剂的应用不仅可能降低抑郁症患者患 AD 的风险,还可能减缓 MCI 向 AD 的进展^[118],成为 AD 与抑郁症共病的一种有效治疗手段。

PDE4 抑制剂在治疗中枢神经系统疾病方面具有显著优势的同时,也存在挑战和风险。首先,大脑中 cAMP 信号平衡极其微妙。PDE4 亚家族种类数量繁多,分布于全身各处,参与一系列生理活动的调节,且各异构体的催化位点极其相似,使用非

特异性抑制剂必定会影响到其他系统,导致许多非靶向效应,产生信号调节失调或其他不良影响。虽然 cAMP 的升高增强了海马介导的记忆,但增加杏仁核中的 cAMP 可能会促进类似焦虑的行为或倾向。前额皮质 cAMP 活性的升高也可能会损害工作记忆^[5]。

其次,阐明 PDE4 亚型及其剪接变异体的定位和药理功能对于 PDE4 抑制剂的应用具有极其重要的意义。尽管 PDE4 抑制剂表现出广泛的治疗潜力,但其致呕吐的不良反应使其临床应用受到限制。这种不良反应是由多种复杂的因素造成的,推测主要原因可能与 PDE4D 在延髓化学感受区(极后区和孤束核)的高表达有关。另外,PDE4 抑制剂引起的体温过低与不良反应之间也存在明显的相关性^[119]。因此,有针对性地开发高效且低风险 PDE4 亚型选择性抑制剂是未来研究重点之一。目前针对不良反应主要有 2 种解决方式:一种是开发 PDE4D 的负变构抑制剂如 BPN14770,它不能完全抑制 PDE4D;另一种是开发完整的 PDE4 抑制剂,但其与呕吐相关的 PDE4D 亚型亲和力较低^[120]。

如何避免 PDE4 抑制剂的不良反应一直是 PDE 研究领域的一项难题。联合用药是非常有前景的一种方式,不仅能避免单独用药引起的剂量限制和不良反应,同时还可起到提高认知和增强神经保护的作用^[120]。例如,亚有效剂量的 PDE5 抑制剂伐地那非(vardenafil)与 PDE4 抑制剂咯利普兰联用已被证明对突触可塑性和记忆形成有协同增强作用^[121]。此外,开发既能抑制 PDE4 又能通过经典抗抑郁机制(如抑制去甲肾上腺素或 5-羟色胺再摄取)发挥作用的双重抑制剂将具有重大意义^[72]。与使用单一的 PDE4 抑制剂相比,选择正确的药物组合改善患者的病理状态或许是一种更好的策略^[122]。靶向给药到大脑似乎也是有前景的研究方向,有效的脑靶向药物输送系统可以突破血脑屏障,从而将药物输送到大脑,同时保证对其他部位影响较低^[123-124]。

5 结语

虽然 PDE4 在 cAMP 信号介导的中枢神经系统中的作用已取得了较大的研究进展,PDE4 抑制剂的调节情绪、增强记忆和神经再生等功能被广泛证实,然而其潜在的机制仍不完全清楚,距离开发高治疗指数的 PDE4 抑制剂并将其用于 AD、抑郁症或二者共病的预防与治疗还有很长的路要走。此外,还需要深入分析 PDE4 各个亚型在不同部位的不同

作用,这将有利于加深人们对药物性质和疾病神经生物学机制的理解。从 PDE4 中发掘介导其生物学效应而又避免不良反应的关键亚型和剪接变异体是该领域新药研发的关键。

总之,深入探讨 PDE4 与 AD 及抑郁症之间的关系,运用 PDE4 抑制剂来治疗 AD、抑郁症及二者共病,并克服 PDE4 抑制剂应用方面存在的不良反应是目前研究的重点,这将为 AD、抑郁症及二者共病的治疗提供一种新策略。

参考文献:

- [1] 唐培,蔡玉洁,谭声鸿,等.阿尔茨海默病和抑郁症的共同病理学特征研究进展[J].山东医药(*Shandong Medical Journal*), 2020, 60(9): 93-96.
- [2] Van Duinen MA, Sambeth A, Heckman PRA, *et al.* Acute administration of roflumilast enhances immediate recall of verbal word memory in healthy young adults [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 131: 31-38
- [3] Gong MF, Wen RT, Xu Y, *et al.* Attenuation of ethanol abstinence-induced anxiety- and depressive-like behavior by the phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram in rodents [J]. *Psychopharmacology* (Berl), 2017, 234(20): 3143-3151.
- [4] Xie J, Bi B, Qin Y, *et al.* Inhibition of phosphodiesterase-4 suppresses HMGB1/RAGE signaling pathway and NLRP3 inflammasome activation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 92: 67-77.
- [5] Hansen RT, Zhang HT. Phosphodiesterase-4 modulation as a potential therapeutic for cognitive loss in pathological and non-pathological aging: possibilities and pitfalls [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(3): 291-302.
- [6] Blokland A, Heckman P, Vanmierlo T, *et al.* Phosphodiesterase type 4 inhibition in CNS diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(12): 971-985.
- [7] Li YF, Cheng YF, Huang Y, *et al.* Phosphodiesterase-4D knock-out and RNA interference-mediated knock-down enhance memory and increase hippocampal neurogenesis via increased cAMP signaling [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(1): 172-183.
- [8] Hansen RT, Conti M, Zhang HT. Mice deficient in phosphodiesterase-4A display anxiogenic-like behavior [J]. *Psychopharmacology* (Berl), 2014, 231(15): 2941-2954.
- [9] Zhang HT, Huang Y, Jin SL, *et al.* Antidepressant-like profile and reduced sensitivity to rolipram in mice deficient in the PDE4D phosphodiesterase enzyme [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 27(4): 587-595.
- [10] Zhang HT, Huang Y, Masood A, *et al.* Anxiogenic-like behavioral phenotype of mice deficient in phosphodiesterase 4B (PDE4B) [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(7): 1611-1623.
- [11] Hansen RT, Zhang HT. The past, present, and future of phosphodiesterase-4 modulation for age-induced memory loss [J]. *Adv Neurobiol*, 2017, 17: 169-199.
- [12] Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, *et al.* Phosphodiesterase-4A expression is reduced in cerebella of patients with bipolar disorder [J]. *Psychiatr Genet*, 2008, 18(6): 282-288.
- [13] Braun NN, Reutiman TJ, Lee S, *et al.* Expression of phosphodiesterase 4 is altered in the brains of subjects with autism [J]. *Neuroreport*, 2007, 18(17): 1841-1844.
- [14] Vecsey CG, Baillie GS, Jaganath D, *et al.* Sleep deprivation impairs cAMP signalling in the hippocampus [J]. *Nature*, 2009, 461(7267): 1122-1125.
- [15] Havekes R, Park AJ, Tolentino RE, *et al.* Compartmentalized PDE4A5 signaling impairs hippocampal synaptic plasticity and long-term memory [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(34): 8936-8946.
- [16] Meng J, Chen Y, Bi F, *et al.* Pterostilbene attenuates amyloid-beta induced neurotoxicity with regulating PDE4A-CREB-BDNF pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(10): 6356-6369.
- [17] Tibbo AJ, Baillie GS. Phosphodiesterase 4B: master regulator of brain signaling [J/OL]. *Cells*, 2020, 9(5): 1254 (2020-05-19) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32438615/>. DOI: 10.3390/cells9051254.
- [18] Pearse DD, Hughes ZA. PDE4B as a microglia target to reduce neuroinflammation [J]. *Glia*, 2016, 64(10): 1698-1709.
- [19] Jin SL, Conti M. Induction of the cyclic nucleotide phosphodiesterase PDE4B is essential for LPS-activated TNF- α responses [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(11): 7628-7633.
- [20] Fatemi SH, King DP, Reutiman TJ, *et al.* PDE4B polymorphisms and decreased PDE4B expression are associated with schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2008, 101(1-3): 36-49.
- [21] Jimenez Chavez CL, Bryant CD, Munn-Chernoff MA, *et al.* Selective inhibition of PDE4B reduces binge

- drinking in two C57BL/6 substrains [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5443 (2021-05-21) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34064099/>. DOI: 10.3390/ijms22115443.
- [22] Avila DV, Myers SA, Zhang J, *et al.* Phosphodiesterase 4B expression plays a major role in alcohol-induced neuro-inflammation [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 125: 376-385.
- [23] Rutten K, Wallace TL, Works M, *et al.* Enhanced long-term depression and impaired reversal learning in phosphodiesterase 4B-knockout (PDE4B^{-/-}) mice [J]. *Neuropharmacology*, 2011, 61(1-2): 138-147.
- [24] Wang Y, Gao S, Zheng V, *et al.* A novel PDE4D inhibitor BPN14770 reverses scopolamine-induced cognitive deficits via cAMP/SIRT1/Akt/Bcl-2 pathway [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 599389 (2020-12-10) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33363155/>. DOI: 10.3389/fcell.2020.599389.
- [25] Zhang C, Xu Y, Chowdhary A, *et al.* Memory enhancing effects of BPN14770, an allosteric inhibitor of phosphodiesterase-4D, in wild-type and humanized mice [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(11): 2299-2309.
- [26] Zhang C, Cheng Y, Wang H, *et al.* RNA interference-mediated knockdown of long-form phosphodiesterase-4D (PDE4D) enzyme reverses amyloid- β_{42} -induced memory deficits in mice [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2013, 38(2): 269-280.
- [27] Shi Y, Lv J, Chen L, *et al.* Phosphodiesterase-4D knockdown in the prefrontal cortex alleviates memory deficits and synaptic failure in mouse model of Alzheimer's disease [J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 722580 (2021-09-03) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34539384/>. DOI: 10.3389/fnagi.2021.722580.
- [28] Schaefer TL, Braun AA, Amos-Kroohs RM, *et al.* A new model of PDE4D deficiency: genetic knockdown of PDE4D enzyme in rats produces an antidepressant phenotype without spatial cognitive effects [J]. *Genes Brain Behav*, 2012, 11(5): 614-622.
- [29] Zhang C, Xu Y, Zhang HT, *et al.* Comparison of the pharmacological profiles of selective PDE4B and PDE4D inhibitors in the central nervous system [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40115 (2017-01-05) [2022-04-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28054669/>. DOI: 10.1038/srep40115.
- [30] Sierksma AS, van den Hove DL, Pfau F, *et al.* Improvement of spatial memory function in APPswe/PS1dE9 mice after chronic inhibition of phosphodiesterase type 4D [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 77: 120-130.
- [31] Ricciarelli R, Fedele E. Phosphodiesterase 4D: an enzyme to remember [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(20): 4785-4789.
- [32] Robichaud A, Stamatou PB, Jin SL, *et al.* Deletion of phosphodiesterase 4D in mice shortens α_2 -adrenoceptor-mediated anesthesia, a behavioral correlate of emesis [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(7): 1045-1052.
- [33] Vignon A, Salvador-Prince L, Lehmann S, *et al.* Deconstructing Alzheimer's disease: how to bridge the gap between experimental models and the human pathology? [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8769 (2021-08-16) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34445475/>. DOI: 10.3390/ijms22168769.
- [34] Tibbo AJ, Tejeda GS, Baillie GS. Understanding PDE4's function in Alzheimer's disease; a target for novel therapeutic approaches [J]. *Biochem Soc Trans*, 2019, 47(5): 1557-1565.
- [35] Byers D, Davis RL, Kiger JA, Jr. Defect in cyclic AMP phosphodiesterase due to the *dunce* mutation of learning in *Drosophila melanogaster* [J]. *Nature*, 1981, 289(5793): 79-81.
- [36] Shekarian M, Komaki A, Shahidi S, *et al.* The protective and therapeutic effects of vinpocetine, a PDE1 inhibitor, on oxidative stress and learning and memory impairment induced by an intracerebroventricular (ICV) injection of amyloid beta (A β) peptide [J / OL]. *Behav Brain Res*, 2020, 383: 112512 (2020-04-06) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31991177/>. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112512.
- [37] Shang Y, Wang L, Li Y, *et al.* Vinpocetine improves scopolamine induced learning and memory dysfunction in C57 BL/6J mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(9): 1412-1418.
- [38] Wang L, Xiaokaiti Y, Wang G, *et al.* Inhibition of PDE2 reverses β amyloid induced memory impairment through regulation of PKA/PKG-dependent neuro-inflammatory and apoptotic pathways [J / OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12044 (2017-09-21) [2022-04-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935920/>. DOI: 10.1038/s41598-017-08070-2.
- [39] Gomez L, Breitenbucher JG. PDE2 inhibition:

- potential for the treatment of cognitive disorders [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(24): 6522-6527.
- [40] Yanai S, Endo S. PDE3 inhibitors repurposed as treatments for age-related cognitive impairment [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(6): 4306-4316.
- [41] Xia C, He JP, Feng KW, *et al.* Discovery of novel 3-amino-4-alkoxyphenylketones as PDE4 inhibitors with improved oral bioavailability and safety against spatial memory impairments [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13(3): 390-405.
- [42] Zuccarello E, Acquarone E, Calcagno E, *et al.* Development of novel phosphodiesterase 5 inhibitors for the therapy of Alzheimer's disease [J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 176: 113818 (2020-06-18) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978378/>. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113818.
- [43] Chen Y, Li S, Zhong X, *et al.* PDE-7 inhibitor BRL-50481 reduces neurodegeneration and long-term memory deficits in mice following sevoflurane exposure [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(9): 1353-1358.
- [44] McQuown S, Paes D, Baumgartel K, *et al.* Pharmacological inhibition of phosphodiesterase 7 enhances consolidation processes of spatial memory [J/OL]. *Neurobiol Learn Mem*, 2021, 177: 107357 (2021-01-01) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278592/>. DOI: 10.1016/j.nlm.2020.107357.
- [45] van der Staay FJ, Rutten K, Barfacker L, *et al.* The novel selective PDE9 inhibitor BAY 73-6691 improves learning and memory in rodents [J]. *Neuropharmacology*, 2008, 55(5): 908-918.
- [46] Vardigan JD, Converso A, Hutson PH, *et al.* The selective phosphodiesterase 9 (PDE9) inhibitor PF-04447943 attenuates a scopolamine-induced deficit in a novel rodent attention task [J]. *J Neurogenet*, 2011, 25(4): 120-126.
- [47] Giralt A, Saavedra A, Carreton O, *et al.* PDE10 inhibition increases GluA1 and CREB phosphorylation and improves spatial and recognition memories in a Huntington's disease mouse model [J]. *Hippocampus*, 2013, 23(8): 684-695.
- [48] Wu Y, Li Z, Huang YY, *et al.* Novel phosphodiesterase inhibitors for cognitive improvement in Alzheimer's disease [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(13): 5467-5483.
- [49] Wimmer ME, Blackwell JM, Abel T. Rolipram treatment during consolidation ameliorates long-term object location memory in aged male mice [J/OL]. *Neurobiol Learn Mem*, 2020, 169: 107168 (2020-03-22) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31962134/>. DOI: 10.1016/j.nlm.2020.107168.
- [50] Wang C, Yang XM, Zhuo YY, *et al.* The phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram reverses A β -induced cognitive impairment and neuroinflammatory and apoptotic responses in rats [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15(6): 749-766.
- [51] Xu Y, Zhu N, Xu W, *et al.* Inhibition of phosphodiesterase-4 reverses A β -induced memory impairment by regulation of HPA axis related cAMP signaling [J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 204(2018-05-25) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30087608/>. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00204.
- [52] Blokland A, Van Duinen MA, Sambeth A, *et al.* Acute treatment with the PDE4 inhibitor roflumilast improves verbal word memory in healthy old individuals: a double-blind placebo-controlled study [J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 77: 37-43.
- [53] Nazir S, Anwar F, Saleem U, *et al.* Drotaverine inhibitor of PDE4: reverses the streptozotocin induced Alzheimer's disease in mice [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(7): 1814-1829.
- [54] Myeku N, Clelland CL, Emrani S, *et al.* Tau-driven 26S proteasome impairment and cognitive dysfunction can be prevented early in disease by activating cAMP-PKA signaling [J]. *Nat Med*, 2016, 22(1): 46-53.
- [55] Paes D, Lardenoije R, Carollo RM, *et al.* Increased isoform-specific phosphodiesterase 4D expression is associated with pathology and cognitive impairment in Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 97: 56-64.
- [56] LaFerla FM. Pathways linking A β and tau pathologies [J]. *Biochem Soc Trans*, 2010, 38(4): 993-995.
- [57] Bloom GS. Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(4): 505-508.
- [58] Wang ZZ, Zhang Y, Liu YQ, *et al.* RNA interference-mediated phosphodiesterase 4D splice variants knock-down in the prefrontal cortex produces antidepressant-like and cognition-enhancing effects [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 168(4): 1001-1014.
- [59] Bolger GB, Smoot LHM, van Groen T. Dominant-negative attenuation of cAMP-selective phosphodiesterase PDE4D action affects learning and behavior [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5704 (2020-08-09) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32784895/>. DOI: 10.3390/ijms21165704.
- [60] Fujita M, Richards EM, Niciu MJ, *et al.* cAMP sig-

- nalizing in brain is decreased in unmedicated depressed patients and increased by treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(5): 754-759.
- [61] Garcia AM, Martinez A, Gil C. Enhancing cAMP levels as strategy for the treatment of neuropsychiatric disorders [J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16 (29): 3527-3535.
- [62] Fujita M, Hines CS, Zoghbi SS, *et al.* Downregulation of brain phosphodiesterase type IV measured with ^{11}C - (R) - rolipram positron emission tomography in major depressive disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 72(7): 548-554.
- [63] Fleischacker WW, Hinterhuber H, Bauer H, *et al.* A multicenter double-blind study of three different doses of the new cAMP-phosphodiesterase inhibitor rolipram in patients with major depressive disorder [J]. *Neuropsychobiology*, 1992, 26(1-2): 59-64.
- [64] Yu H, Zou Z, Zhang X, *et al.* Inhibition of phosphodiesterase 4 by FCPR03 alleviates lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors in mice: involvement of p38 and JNK signaling pathways [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 513 (2018-02-01) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29419799/>. DOI: 10.3390/ijms19020513.
- [65] Zhou ZZ, Cheng YF, Zou ZQ, *et al.* Discovery of N-alkyl catecholamides as selective phosphodiesterase-4 inhibitors with anti-neuroinflammation potential exhibiting antidepressant-like effects at non-emetic doses [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(1): 135-146.
- [66] 赖琼, 张海燕, 方洋, 等. 从抑郁症的角度探讨阿尔茨海默病的防治 [J]. *中国新药杂志(Chinese Journal of New Drugs)*, 2016, 25(2): 175-181.
- [67] Zhong Q, Yu H, Huang C, *et al.* FCPR16, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, produces an antidepressant-like effect in mice exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 90: 62-75.
- [68] Huang P, Wei S, Luo M, *et al.* MiR-139-5p has an antidepressant-like effect by targeting phosphodiesterase 4D to activate the cAMP/PKA/CREB signaling pathway [J/OL]. *Ann Transl Med*, 2021, 9 (20): 1594 (2021-10-01) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34790800/>. DOI: 10.21037/atm-21-5149.
- [69] Wang ZZ, Yang WX, Zhang Y, *et al.* Phosphodiesterase-4D knock-down in the prefrontal cortex alleviates chronic unpredictable stress-induced depressive-like behaviors and memory deficits in mice [J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11332 (2015-07-10) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26161529/>. DOI: 10.1038/srep11332.
- [70] Zhu X, Li W, Li Y, *et al.* The antidepressant- and anxiolytic-like effects of resveratrol: involvement of phosphodiesterase-4D inhibition [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 153: 20-31.
- [71] Yu Y, Wang J, Huang X. The anti-depressant effects of a novel PDE4 inhibitor derived from resveratrol [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 418-423.
- [72] Zhang HT. Cyclic AMP-specific phosphodiesterase-4 as a target for the development of antidepressant drugs [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(14): 1688-1698.
- [73] Kang HJ, Park Y, Yoo KH, *et al.* Sex differences in the genetic architecture of depression [J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9927 (2020-06-18) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32555505/>. DOI: 10.1038/s41598-020-66672-9.
- [74] Xu Y, Cui SY, Ma Q, *et al.* Trans-resveratrol ameliorates stress-induced irritable bowel syndrome-like behaviors by regulation of brain-gut axis [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 631 (2018-11-14) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29962949/>. DOI: 10.3389/fphar.2018.00631.
- [75] Vagena E, Ryu JK, Baeza-Raja B, *et al.* A high-fat diet promotes depression-like behavior in mice by suppressing hypothalamic PKA signaling [J/OL]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 141 (2019-05-10) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29962949/>. DOI: 10.3389/fphar.2018.00631.
- [76] Carrol D'Sa, Eisch AJ, Bolger GB, *et al.* Differential expression and regulation of the cAMP-selective phosphodiesterase type 4A splice variants in rat brain by chronic antidepressant administration [J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 22(6): 1463-1475.
- [77] Ye Y, Jackson K, O'Donnell JM. Effects of repeated antidepressant treatment of type 4A phosphodiesterase (PDE4A) in rat brain [J]. *J Neurochem*, 2000, 74(3): 1257-1262.
- [78] Casey DA. Depression in older adults: a treatable medical condition [J]. *Prim Care*, 2017, 44(3): 499-510.
- [79] Kuo CY, Stachiv I, Nikolai T. Association of late life depression, (non-) modifiable risk and protective factors with dementia and Alzheimer's disease: literature review on current evidences, preventive interventions and possible future trends in prevention and treatment of dementia [J/OL]. *Int J Envi-*

- ron Res Public Health, 2020, 17(20): 7475 (2020-10-01) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33066592/>. DOI: 10.3390/ijerph17207475.
- [80] Monereo-Sanchez J, Schram MT, Frei O, *et al.* Genetic overlap between Alzheimer's disease and depression mapped onto the brain [J/OL]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 653130 (2021-07-05) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34290577/>. DOI: 10.3389/fnins.2021.653130.
- [81] Harerimana NV, Liu Y, Gerasimov ES, *et al.* Genetic evidence supporting a causal role of depression in Alzheimer's disease [J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 92(1): 25-33.
- [82] 杜贯涛, 林井然, 刘广军, 等. 阿尔茨海默病与抑郁症共病研究进展 [J]. 神经药理学报(*Acta Neuropharmacologica*), 2016, 6(6): 40-44.
- [83] Novais F, Starkstein S. Phenomenology of depression in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 47(4): 845-855.
- [84] 屈红林, 陈嘉勤. 阿尔茨海默病转基因实验动物模型的构建研究 [J]. 基因组学与应用生物学(*Genomics and Applied Biology*), 2018, 37(3): 1071-1076.
- [85] 王纯, 曹旭, 尹静, 等. 慢性睡眠剥夺加重APP/PS1/tau小鼠学习记忆能力和病理损伤[J]. 生理学报(*Acta Physiologica Sinica*), 2021, 73(3): 471-481.
- [86] Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, *et al.* Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(2): 161-167.
- [87] Rajji TK, Bowie CR, Herrmann N, *et al.* Design and rationale of the PACt-MD randomized clinical trial: prevention of Alzheimer's dementia with cognitive remediation plus transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment and depression [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 76(2): 733-751.
- [88] Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, *et al.* Prevalence of depression in patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(1): 58-67.
- [89] Brendel M, Pogarell O, Xiong G, *et al.* Depressive symptoms accelerate cognitive decline in amyloid-positive MCI patients [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(5): 716-724.
- [90] 杨诗雨, 王艺, 金艳斐, 等. 抑郁与轻度认知障碍的相互作用及干预措施研究进展 [J]. 中国社区医师(*Chinese Community Doctors*), 2022, 38(1): 6-8.
- [91] Wang H, Zhang FF, Xu Y, *et al.* The phosphodiesterase-4 inhibitor roflumilast, a potential treatment for the comorbidity of memory loss and depression in Alzheimer's disease: a preclinical study in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2020, 23(10): 700-711.
- [92] Liu X, Guo H, Sayed MD, *et al.* cAMP/PKA/CREB/GLT1 signaling involved in the antidepressant-like effects of phosphodiesterase 4D inhibitor (GEBR-7b) in rats [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 219-227.
- [93] Leslie SN, Datta D, Christensen KR, *et al.* Phosphodiesterase PDE4D is decreased in frontal cortex of aged rats and positively correlated with working memory performance and inversely correlated with PKA phosphorylation of tau [J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 576723 (2020-10-28) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33192469/>. DOI: 10.3389/fnagi.2020.576723.
- [94] Fritch HA, MacEvoy SP, Thakral PP, *et al.* The anterior hippocampus is associated with spatial memory encoding [J/OL]. *Brain Res*, 2020, 1732: 146696(2020-04-01) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014532/>. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.146696.
- [95] Bhat A, Ray B, Mahalakshmi AM, *et al.* Phosphodiesterase-4 enzyme as a therapeutic target in neurological disorders [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105078 (2020-01-01) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673703/>. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105078.
- [96] Akar F, Mutlu O, Celikyurt IK, *et al.* Effects of rolipram and zaprinast on learning and memory in the Morris water maze and radial arm maze tests in naive mice [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2015, 65(2): 86-90.
- [97] Amidfar M, de Oliveira J, Kucharska E, *et al.* The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease [J/OL]. *Life Sci*, 2020, 257: 118020 (2020-09-15) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603820/>. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118020.
- [98] Aarons T, Bradburn S, Robinson A, *et al.* Dysregulation of BDNF in prefrontal cortex in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 69(4): 1089-1097.
- [99] de Pins B, Cifuentes-Díaz C, Farah AT, *et al.* Conditional BDNF delivery from astrocytes rescues memory deficits, spine density and synaptic properties in the 5xFAD mouse model of Alzheimer disease [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(13): 2441-2458.
- [100] Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and

- therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7777 (2020-10-21) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33096634/>. DOI: 10.3390/ijms21207777.
- [101] Youssef MM, Underwood MD, Huang YY, *et al*. Association of BDNF Val66Met polymorphism and brain BDNF levels with major depression and suicide [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2018, 21(6): 528-538.
- [102] Zhu JX, Hu WQ, Dong SQ, *et al*. Hippocampal BDNF signaling is required for the antidepressant effects of perillaldehyde [J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(3): 430-437.
- [103] Zhang JJ, Gao TT, Wang Y, *et al*. Andrographolide exerts significant antidepressant-like effects involving the hippocampal BDNF system in mice [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22(9): 585-600.
- [104] Bjorkholm C, Monteggia LM. BDNF — a key transducer of antidepressant effects [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 102: 72-79.
- [105] Nunes PV, Nascimento CF, Kim HK, *et al*. Low brain-derived neurotrophic factor levels in post-mortem brains of older adults with depression and dementia in a large clinicopathological sample [J]. *J Affect Disord*, 2018, 241: 176-181.
- [106] de Rooij J, Zwartkruis FJ, Verheijen MH, *et al*. Epac is a Rap1 guanine-nucleotide-exchange factor directly activated by cyclic AMP [J]. *Nature*, 1998, 396(6710): 474-477.
- [107] Whitaker CM, Wei H. An alternate cAMP pathway Epac promotes hippocampal long-term depression [J]. *J Physiol*, 2009, 587(Pt 13): 3067-3068.
- [108] Lee K. Epac: new emerging cAMP-binding protein [J]. *BMB Rep*, 2021, 54(3): 149-156.
- [109] Maher A, El Sayed N, Nafea H, *et al*. Rolipram rescues memory consolidation deficits caused by sleep deprivation: implication of the cAMP / PKA and cAMP/Epac pathways [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2021, 21(7): 631-639.
- [110] Laurent AC, Breckler M, Berthouze M, *et al*. Role of Epac in brain and heart [J]. *Biochem Soc Trans*, 2012, 40(1): 51-57.
- [111] McPhee I, Gibson LC, Kewney J, *et al*. Cyclic nucleotide signalling: a molecular approach to drug discovery for Alzheimer's disease [J]. *Biochem Soc Trans*, 2005, 33(Pt 6): 1330-1332.
- [112] Dwivedi Y, Mondal AC, Rizavi HS, *et al*. Differential and brain region-specific regulation of Rap-1 and Epac in depressed suicide victims [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(6): 639-648.
- [113] Zhou L, Ma SL, Yeung PK, *et al*. Anxiety and depression with neurogenesis defects in exchange protein directly activated by cAMP 2-deficient mice are ameliorated by a selective serotonin reuptake inhibitor, Prozac [J/OL]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(9): e881 (2016-09-06) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27598965/>. DOI: 10.1038 / tp.2016.129.
- [114] Srivastava DP, Jones KA, Woolfrey KM, *et al*. Social, communication, and cortical structural impairments in Epac2-deficient mice [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(34): 11864-11878.
- [115] Aesoy R, Muwonge H, Asrud KS, *et al*. Deletion of exchange proteins directly activated by cAMP (Epac) causes defects in hippocampal signaling in female mice [J / OL]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0200935 (2018-05-25) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30048476/>. DOI:10.1371/journal.pone.0200935.
- [116] Kobayashi T, Kato S. Depression-dementia medius: between depression and the manifestation of dementia symptoms [J]. *Psychogeriatrics*, 2011, 11(3): 177-182.
- [117] Gatchel JR. Late-life depression and Alzheimer's disease pathology: an ounce of prevention, a pound of cure [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2021, 29(5): 458-461.
- [118] Dafsari FS, Jessen F. Depression-an underrecognized target for prevention of dementia in Alzheimer's disease [J/OL]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 160 (2020-05-20) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32433512/>. DOI: 10.1038 / s41398-020-0839-1.
- [119] McDonough W, Rich J, Aragon IV, *et al*. Inhibition of type 4 cAMP-phosphodiesterases (PDE4s) in mice induces hypothermia via effects on behavioral and central autonomous thermoregulation [J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 180: 114158 (2020-01-01) [2022-06-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32702371/>. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114158.
- [120] Prickaerts J, Heckman PRA, Blokland A. Investigational phosphodiesterase inhibitors in phase I and phase II clinical trials for Alzheimer's disease [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(9): 1033-1048.
- [121] Bollen E, Akkerman S, Puzzo D, *et al*. Object memory enhancement by combining sub-efficacious doses of specific phosphodiesterase inhibitors [J].

- Neuropharmacology*, 2015, 95: 361-366.
- [122] Golde TE, DeKosky ST, Galasko D. Alzheimer's disease: the right drug, the right time [J]. *Science*, 2018, 362(6420): 1250-1251.
- [123] Ogawa K, Kato N, Kawakami S. Recent strategies for targeted brain drug delivery [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2020, 68(7): 567-582.
- [124] Richter W, Menniti FS, Zhang HT, *et al*. PDE4 as a target for cognition enhancement [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17(9): 1011-1027.

Potential therapeutic effect and mechanism of phosphodiesterase-4 inhibitors on Alzheimer disease, depression and their co-diseases: a review

CONG Yi-fan¹, SONG Shuang-shuang¹, HOU Xue-qin¹, ZHANG Han-ting^{1,2}

(1. College of Pharmacy, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Tai'an 271016, China; 2. College of Pharmacy, Qingdao University, Qingdao 266073, China)

Abstract: As the largest member of the phosphodiesterase (PDE) family, type 4 PDE (PDE4) specifically hydrolyzes the intracellular second messenger cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and participates in the regulation of various physiological functions, playing an important role in the occurrence and development of central nervous system diseases. Recent studies have shown that PDE4 is an important target for neuropsychiatric disorders such as depression, memory and cognition disorders. By regulating the activity and expression of PDE4, the cellular expression level of cAMP and the signal pathway mediated by cAMP in the brain can be restored to normal, which provides an important therapeutic strategy for neuropsychiatric diseases such as Alzheimer disease (AD), depression, and their co-diseases. This article reviews and discusses the latest research progress in the relationship between PDE4 and these diseases, and offers new ideas and countermeasures for the prevention and treatment of AD, depression, and their co-diseases.

Key words: phosphodiesterase-4; Alzheimer disease; depression; signal pathway; cyclic adenosine monophosphate

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (81773717); and National Natural Science Foundation of China (82073827)

Corresponding author: HOU Xue-qin, E-mail: xqhou@tsmc.edu.cn; ZHANG Han-ting, E-mail: htzhang@qdu.edu.cn

(收稿日期: 2022-06-01 接受日期: 2022-11-07)

(本文编辑: 赵楠)