

DOI: 10.13376/j.cbbls/20250129

文章编号: 1004-0374(2025)10-1339-11

CaMKII在精神疾病中的研究进展

黄文兵^{1,2}, 舒 尹^{1,2}, 魏思琦^{1,3}, 闵邓君^{1,3}, 李自成^{1,2*}

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

2 三峡大学基础医学院, 宜昌 443002; 3 三峡大学健康医学院, 宜昌 443002)

摘 要: 常见的精神疾病包括抑郁、焦虑、双相情感障碍和精神分裂症等。伴随现代社会高速发展, 社会压力与日俱增, 精神疾病的发病率亦呈明显上升趋势。钙 / 钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) 可通过作用于钙信号级联反应途径, 参与调控体内生物学功能或疾病发生发展。目前, CaMKII 相关研究越来越广泛且深入, 其在神经精神疾病中的调控作用受到广泛关注。本文将对 CaMKII 在焦虑、抑郁等精神疾病中的研究进展及相关病理生理机制进行综述。

关键词: 钙 / 钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II; 精神疾病; 焦虑症; 抑郁症; 神经环路

中图分类号: R749 **文献标志码:** A

Research progress of CaMKII in mental disorders

HUANG Wen-Bing^{1,2}, SHU Yin^{1,2}, WEI Si-Qi^{1,3}, MIN Deng-Jun^{1,3}, LI Zi-Cheng^{1,2*}

(1 Third-Grade Pharmacological Laboratory on Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 2 Basic Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 3 College of Medicine and Health Sciences, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract: Common mental disorders include depression, anxiety, bipolar disorder, and schizophrenia, among others. The rapid development of modern society and its accompanying social pressures have led to a marked increase in the prevalence of mental disorders. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) can participate in the regulation of various biological functions or the development of diseases by acting on the calcium signaling cascade pathway. Currently, research on CaMKII is growing, and its role in regulating neuropsychiatric diseases is gaining increasing attention. This article reviews the research progress and related pathophysiological mechanisms of CaMKII in anxiety, depression, and other mental disorders.

Key words: calcium/calmodulin-dependent protein kinase II; mental disorders; anxiety disorder; depression; neural circuit

精神疾病包括抑郁、焦虑、创伤后应激障碍、双相情感障碍和精神分裂症等, 现已成为严峻的全球性公共卫生问题, 据世界卫生组织报道, 目前全球有近 10 亿人患有精神障碍^[1-3]。当前, 精神疾病的治疗药物有限、副作用多, 因此研究相关发病机制、寻找新的治疗靶点具有重要意义。钙 / 钙调蛋白依赖性蛋白激酶 (calcium/calmodulin-dependent protein kinases, CaMKs) 是钙信号级联反应途径中的重要蛋白, 包括钙 / 钙调蛋白依赖性蛋白激酶 I (CaMKI)、钙 / 钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMKII)、

真核延伸因子 2 激酶 (eEF2K/CaMKIII) 和钙 / 钙调蛋白依赖性蛋白激酶 IV (CaMKIV), 它们在调控机体生物学功能中发挥重要作用, 如参与调控神经环路构建、突触可塑性调节和神经营养因子分泌等^[4-6]。其中, CaMKII 在神经元中高表达, 并在调控神经元功能方面起关键作用^[7,8]。更重要的是,

收稿日期: 2025-04-27; 修回日期: 2025-06-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(81971248, 31200814)

*通信作者: E-mail: zichengli@ctgu.edu.cn

CaMKII 与焦虑、抑郁等神经精神疾病密切相关, 有研究表明, LT-102 (AMPA 型谷氨酸受体调节剂) 可以通过激活 CaMKII/CREB/BDNF 信号通路, 缓解睡眠剥夺引起的抑郁样行为和突触可塑性损伤; CaMKII α 的表达水平与焦虑状态呈正相关, 前脑中 CaMKII α 表达上调可导致焦虑样行为增加^[4,9-11]。本文总结了 CaMKII 在精神疾病中的研究进展、作用机制及相关神经环路, 以期对精神疾病相关研究和诊疗提供新的思路。

1 CaMKII概述

大脑中有关 CaMKII 的首次报道可以追溯到 1978 年^[12], 研究发现它是一种丝氨酸 / 苏氨酸激酶, 在脑组织中高度富集, 并且是 Ca^{2+} 信号转导协调和执行的核心理^[13,14]。在哺乳动物中, CaMKII 有 4 种亚型, 由不同的基因编码, 分别为 *CAMK2A* (CaMKII α)、*CAMK2B* (CaMKII β)、*CAMK2G* (CaMKII γ) 和 *CAMK2D* (CaMKII δ) ; 在成人神经系统中, CaMKII 以 α 和 β 亚型为主, 并以 α 亚型的同源多聚体或 α 和 β 亚型的异源多聚体形式存在, 而 α 亚型最具脑特异性, 因此 α 亚型在神经元中的功能研究最为广泛和深入^[15,16]。

1.1 CaMKII的结构与分布

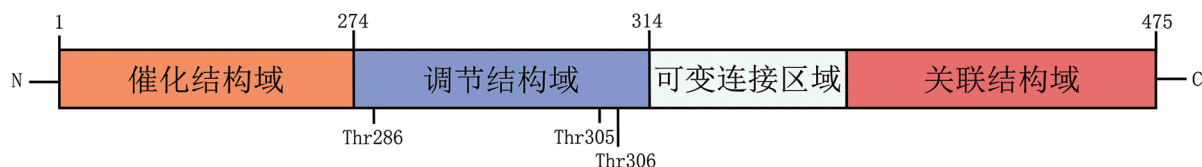
CaMKII 是典型的 ATP 依赖性蛋白激酶, 由 12 个亚基组成 2 个相互堆叠的六聚体环, 最终可形成一个类似于六边形的花瓣状的十二聚体全酶, 具有旋转对称性和平面对称性^[17,18]。CaMKII α 、 β 、 γ 、 δ 以及其他通过可变剪接产生的约 40 种异构体的相对分子质量为 25~72 kDa, CaMKII 全酶约 700 kDa^[19,20]。另外, CaMKII 每个亚单位都拥有相同的基本结构域: 一个 N 端催化结构域, 该结构域包含一个 ATP 结合位点; 一个调节结构域, 包含丝氨酸 (Ser) / 苏氨酸 (Thr) 特异性激酶结构域和钙 / 钙调素复合物

(Ca^{2+} /calmodulin, Ca^{2+} /CaM) 结合位点; 调节结构域再通过一个灵活的连接子连接到 C 端的关联结构域。以上几个结构域共同作用, 对 CaMKII 活性进行复杂调控^[7,14,16,21,22]。CaMKII 结构域的线性二维结构如图 1^[4,23,24] 所示。

CaMKII α 、 β 、 γ 、 δ 几乎在体内所有组织中都表达, 并发挥不同的作用^[25]。目前发现 CaMKII α 、 β 亚型主要存在于神经系统中, 在海马 (hippocampus) 中约占其总蛋白的 2%, 而在整个大脑中约占总蛋白的 1%^[7,21,26]。CaMKII α 主要表达于海马和皮层 (cortex) 的兴奋性神经元中, 也在小脑 (cerebellum) 浦肯野细胞 (Purkinje cells)、纹状体 (striatum) 中等多棘神经元 (medium spiny neurons, MSNs) 等抑制性神经元中表达^[18,27]。

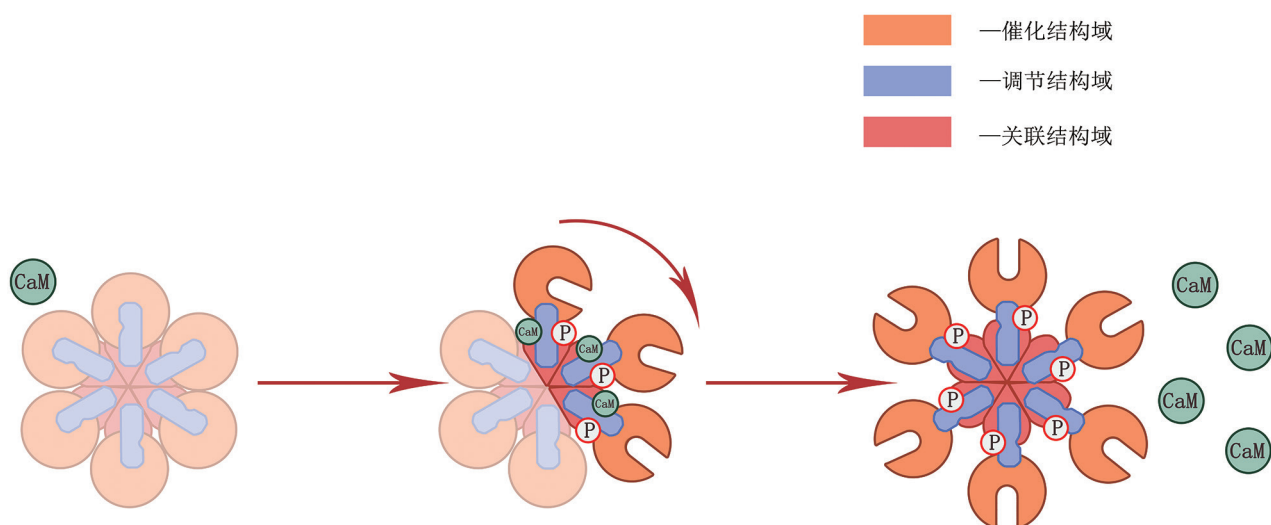
1.2 CaMKII的病理生理功能

每个 CaMKII 亚基在调节结构域中有 3 个自磷酸化位点 (如 CaMKII α 中的位点为 T286、T305、T306)^[25], 在暴露于 Ca^{2+} /CaM 之前 CaMK II 是完全无活性的, 其构象呈封闭状态。当细胞内 Ca^{2+} 浓度升高时, Ca^{2+} /CaM 可与 CaMKII 调节结构域结合, 并在 T286 位点触发自磷酸化, 激活 CaMKII, 随后 Ca^{2+} /CaM 与 CaMKII 解离。但是, 解离后的 CaMKII 仍能通过自磷酸化保持活性, 每个亚基会将构象从封闭变为开放; 同时, 自磷酸化使 CaMKII 对 Ca^{2+} /CaM 的亲合力提高约 1 000 倍, 导致 CaM 的解离速率极低, 极大地延长了 CaMKII 的激活状态。总之, 上述这种自磷酸化机制将短暂的 Ca^{2+} 变化转为持续的化学信号, 是细胞功能出现持续性变化的必要条件。然而, T305 和 T306 也是自磷酸化位点, 这些位点的磷酸化会阻止 Ca^{2+} /CaM 与 CaMKII 的结合, 从而抑制 Ca^{2+} 信号对 CaMKII 的过度激活^[18,21,28,29]。CaMKII 的多聚体全酶结构及其活化过程如图 2^[19,30,31] 所示。



(1)催化结构域: CaMKII的核心功能区, 可结合ATP执行激酶的磷酸化功能。(2)调节结构域: 激酶结构域维持激酶处于自抑制状态; Ca^{2+} /CaM结合位点关键的钙信号传感器, 与 Ca^{2+} /CaM复合物结合后解除激酶结构域的自抑制作用, 激活激酶。(3)可变连接区域: 连接调节结构域和关联结构域, 参与构象变化。(4)关联结构域: CaMKII寡聚化的核心, 并参与调节结构域T286位点的自磷酸化及钙非依赖性自主活性。

图1 CaMKII结构域线性二维结构示意图



(1) CaMKII构象呈封闭状态; (2)与 $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ 结合后在T286位点触发自磷酸化激活, CaMKII亚基构象从封闭状态变为开放状态; (3) $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ 与CaMKII解离, CaMKII表现出钙非依赖性自主活性。

图2 CaMKII多聚体全酶结构及其活化过程示意图

CaMKII常通过对多种蛋白质的磷酸化来调控机体神经生物学功能,包括神经元兴奋性改变、神经环路构建、神经递质合成和胞吐,以及影响突触可塑性、学习记忆等^[4,6,18,32-35]。

2 CaMKII与精神疾病

精神疾病在某种程度上也可以被称作心理健康问题,它通常由各种压力或损害引起,在临床上表现为个体认知、情绪调节或行为的严重紊乱^[1,36,37]。流行病学研究证据表明,不利的社会心理工作条件作为精神疾病发作的危险因素,在抑郁症、自杀行为等病理过程中起着重要作用^[38,39]。CaMKII已被发现参与短暂性、局灶性或全身性缺血,以及神经元死亡、阿尔茨海默病、癫痫、组织损伤引起的持续疼痛和帕金森病等多种神经病理过程^[4,15]。近年来,有不少研究表明CaMKII通过直接或间接的方式,作用于与精神障碍相关的各脑区,影响其信号通路、神经环路等,参与调节以抑郁、焦虑、精神分裂等为代表的一系列精神疾病的发生发展^[10,15,39-41]。

2.1 CaMKII在焦虑症中的作用

2.1.1 相关脑区中CaMKII对焦虑的调节及机制

现有研究表明,CaMKII在多个脑区中对焦虑相关行为具有调节作用^[42-44]。例如,Misrani等^[45]发现在以束缚应激(restraint stress, RS)或睡眠剥夺(sleep deprivation, SD)建立的焦虑小鼠模型中,其前额叶皮层(prefrontal cortex)中CaMKII水平升高;经藏式颂钵发出的单一、低频振动声音的治疗,小

鼠的焦虑样行为有所改善,并且其前额叶皮层的CaMKII水平降低。此外,急性束缚应激(acute restraint stress, ARS)是焦虑动物造模常用的方法之一。Du等^[46]和Suenaga等^[47]发现,ARS可能通过影响大脑中钙依赖性信号转导,改变海马体中磷酸化CaMKII的水平,急性或短期(4 d)的束缚应激可增加海马体中磷酸化CaMKII水平,但不会影响海马体中总CaMKII的水平。

Cao等^[48]发现,小鼠内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)中II/III层的钙离子浓度增加与CaMKII神经元激活相互作用,可加重紫杉醇化疗后所导致的焦虑症状。Tran等^[49]则观察到,在大鼠基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)中微注射5,7-二羟基色胺(5,7-DHT)后,磷酸化CaMKII α 及Glu/AMPA受体亚基A1(GluA1)的表达增加,同时大鼠在旷场实验(open field test, OFT)中表现出焦虑样行为,活动减少;敲低大鼠BLA中的CaMKII α 可减少其在OFT中的焦虑样行为,并降低BLA中GluA1的表达。这表明BLA区5-羟色胺耗竭可诱导CaMKII α 磷酸化增加,进而上调BLA区GluA1表达,最终使BLA区过度兴奋,导致焦虑相关情绪障碍。此外,一项动物实验表明,使用化学遗传学方法抑制BLA中的CaMKII神经元可有效降低紫杉醇化疗处理小鼠的焦虑水平^[50]。也有相关动物实验发现,与杂合子对照组小鼠相比,同型纯合子间隙连接蛋白36(connexin 36, Cx36)KO小鼠在旷场实验中活动增加,但在明暗箱实验

(light-dark box, LDB) 中表现出明显的焦虑样行为, 并且 KO 小鼠纹状体中 CaMKII 水平下降。推测以上差异可能与同型纯合子 Cx36 KO 小鼠中间神经元之间的缝隙连接受损、脑区特异性以及不同的行为学测试引起的应激反应变化有关^[51]。

近年来研究还发现, 经过可卡因暴露的未成年小鼠在成年期会表现出焦虑样行为, 在激活其屏状核 CaMKII 阳性神经元时, 成年小鼠的焦虑水平增加, 这一过程可能由多巴胺 1 型受体 (dopamine receptor 1, D1R) 介导^[52,53]。在此之前, Niu 等^[54] 研究发现, 通过化学遗传学方法抑制小鼠屏状核中的 CaMKII 阳性神经元可以减轻其应激诱导的焦虑样表现。此外, 可溶性环氧化物水解酶 (soluble epoxide hydrolase, sEH) 基因敲除小鼠焦虑相关行为增加, 并伴随磷酸化 CaMKII 水平升高^[55]。一项关于 N-甲基-D-天冬氨酸谷氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate glutamate receptor, NMDAR) 的研究发现, 氯胺酮可通过预防抗 NMDAR 脑炎患者突触受体耗竭, 缓解 NMDAR 介导的 CaMKII 信号转导障碍, 并减轻其因自身抗体引发的焦虑^[56]。

综上所述, 在大部分动物实验中, 各脑区中 CaMKII 磷酸化及表达水平升高, 或 CaMKII 相关分子通路和 CaMKII 神经元激活, 将导致实验动物焦虑样行为增加, 但在纹状体等脑区则有相反的情况出现。这表明 CaMKII 作为与焦虑相关的核心调节分子, 其作用具有显著的脑区特异性和方向复杂性。

2.1.2 CaMKII与神经可塑性参与对焦虑的调节

目前有研究表明, 由于神经可塑性受影响而引起的 CaMKII 功能失调可能是多种与焦虑等情绪相关的神经精神疾病的发病基础^[56-58]。例如, CaMKII α 过表达以及 CaMKII 磷酸化水平增加会导致小鼠焦虑样行为, 并且总 CaMKII α 水平增加与苯二氮卓类药物戒断期间的谷氨酸能神经可塑性改变有关, 其特征之一就是焦虑表现更加明显^[58]。此外, 2023 年的一项动物实验发现, 小鼠经历社交挫败应激 (social defeat stress) 后, 其海马腹侧齿状回 (ventral dentate gyrus, vDG) 中 Tau (神经元中的微管相关蛋白, 主要功能是稳定微管、促进微管聚合) 和 Tau 异构体的表达明显增加, 同时 CaMKII α 以及 CaMKII β 表达上调, 这将促进 Tau 过度磷酸化, 从而破坏海马 vDG 中颗粒细胞的树突结构可塑性, 并通过 PI3K-AKT 信号通路抑制海马 vDG 神经元的增殖和成熟, 进而加剧小鼠的应激反应及焦虑样行为^[59]。

综上所述, CaMKII α 及 CaMKII β 表达的增加可能通过破坏神经可塑性, 从而参与焦虑症状的产生。

2.1.3 CaMKII神经元介导与焦虑相关的神经环路

临床上慢性疼痛患者往往表现出与焦虑症共病的特征^[60]。作为杏仁核的一部分, BLA 参与了对痛觉过敏和焦虑的调节^[61,62]。近期, 为了探究与焦虑相关的神经环路, Chen 等^[63] 进行了一系列研究, 结果表明存在从 BLA 到额叶前扣带回皮层 (rostral anterior cingulate cortex, rACC) 的 CaMKII 神经元投射 (BLA-rACC); 并且对神经损伤 (spared nerve injury, SNI) 手术建立的慢性神经性疼痛小鼠模型进行研究发现, 与假手术组相比, SNI 小鼠 BLA CaMKII 神经元中 c-Fos 的共表达率降低, 表明 SNI 小鼠的机械性痛觉过敏和焦虑样行为可能与 BLA 中 CaMKII 神经元活动降低有关。而利用化学遗传学方法激活 SNI 小鼠 BLA^{CaMKII}-rACC, 可以减轻其机械性痛觉过敏和焦虑样行为; 抑制 BLA^{CaMKII}-rACC 则可以诱导假手术组小鼠机械性痛觉过敏和焦虑样行为, 同时还可阻断 2Hz 电针 (EA) 治疗 SNI 小鼠所产生的镇痛及抗焦虑作用。以上研究结果表明, BLA-rACC CaMKII 神经元投射在慢性疼痛和焦虑中起关键调节作用, 而电针治疗可能通过调节 BLA CaMKII 神经元活动来发挥其治疗疼痛与焦虑的作用。

2.2 CaMKII在抑郁症中的作用

2.2.1 相关脑区中CaMKII对抑郁的调节及机制

在 BLA 中, Asim 等^[64] 研究发现, 厌恶刺激 (如悬尾试验、足部电击) 可提高小鼠兴奋性 BLA 神经元 (BLA CaMKII 神经元) 的活性, 以光遗传学方法激活 BLA CaMKII 神经元可促进其抑郁样行为, 抑制这些神经元则减轻其抑郁样行为; BLA 中 GABA 能神经元的化学遗传学抑制会增加 BLA CaMKII 神经元的放电频率, 介导抑郁样表型, 而 BLA 中 GABA 能神经元的化学遗传学激活则降低 BLA CaMKII 神经元的活性, 并减轻小鼠的抑郁样行为。但另一项研究发现, 注射脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 可诱导小鼠出现抑郁样行为, 提高前扣带回皮层 (ACC) CaMKII 神经元活性可以改善由 LPS 诱导的抑郁样行为^[65]。

有动物实验研究表明, 酒精戒断大鼠常表现出明显的抑郁样症状, 并且其外侧缰核 (lateral habenula, LHb) 中的 AMPARs 和 CaMKII 增加, 而抑制 LHb AMPARs、CaMKII 活性和 LHb 神经元活动显著减少抑郁样行为以及饮酒和寻求饮酒行为。

因此, LHB-CaMKII-AMPA 信号通路可能是治疗抑郁症的潜在靶点^[66]。在此之前, Li 等^[67]同样发现 CaMKII 在 LHB 中参与调节抑郁症, 其研究着眼于 CaMKII β 。CaMKII β 在抑郁症动物模型如先天性习得性无助 (congenitally learned helplessness, cLH) 大鼠的 LHB 中表达显著上调, 使用抗抑郁药丙咪嗪治疗后下调。同时, LHB 中 CaMKII β 的表达水平增加, 的确足以使大鼠出现明显的抑郁症状, 包括快感缺失和绝望行为, 而下调 CaMKII β 或抑制其活性则可以逆转其抑郁症状。此外, Song 等^[68]研究发现, 应激诱导海马 CA1 区域 CaMKII β 上调, 导致 p38 MAPK 及转录因子 2 (ATF2) 磷酸化, 并伴随 COX-2/PGE2 通路活性增强, 最终导致抑郁症状。这表明 CaMKII β 可能通过激活 CA1 区域内的神经炎症通路参与对抑郁症的调节。此外, 转录因子 Δ FosB 与伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) CaMKII α 基因启动子结合, 并在可卡因暴露的情况下诱导大鼠 NAc CaMKII α 表达上调^[69]。在此基础上, Robison 等^[70]发现, 在小鼠暴露于慢性社交性挫败应激 (chronic social defeat stress, CSDS) 导致抑郁后, 转录因子 Δ FosB 与 NAc 中 CaMKII α 基因启动子的结合增加, 但是 NAc 中 CaMKII α 的表达未发生明显变化; 抗抑郁药氟西汀慢性治疗可阻断 Δ FosB 与 CaMKII α 启动子的结合, 并减少 NAc 中 CaMKII α 的表达。

Novak 等^[71]采集重度抑郁症患者死亡后的额叶脑皮层组织样本, 发现与健康对照组相比, 抑郁症患者脑组织中 CaMKII α 和 CaMKII β 的表达显著升高。

综上所述, CaMKII 活性或表达水平升高在抑郁样行为的产生中发挥重要作用, 其可通过调控 AMPARs、神经炎症、转录因子等参与抑郁病理过程, 抑制其活性或表达通常能缓解抑郁症状。

2.2.2 CaMKII与突触可塑性参与对抑郁的调节

在大脑中, CaMKII 功能障碍参与多种神经精神疾病的发生, 包括抑郁症^[30]。目前已发现, 突触可塑性变化与抑郁症的病理生理学以及抗抑郁药的作用机制有关, 并且抗抑郁药信号通路中的效应分子之一是 CaMKII^[72-74]。重度抑郁症患者表现出与海马体积减小相关的认知功能下降, 这种表现与神经元数量减少以及突触可塑性改变有关^[75,76]。值得一提的是, 删除编码 CaMKII 的基因或抑制 CaMKII 的活性会阻断突触形成, 这表明神经元之间的突触连接需要 CaMKII 的参与, 而抗抑郁药可

通过促进神经发生和连接在海马中发挥作用^[30]。Barbiero 等^[77]的研究则提示, 抗抑郁药 (如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂及去甲肾上腺素再摄取抑制剂) 会上调海马和前额叶/额叶皮层 (prefrontal/frontal cortex, P/FC) 突触小泡中 CaMKII 的活性, 并诱导海马突触小泡中 CaMKII α 表达增加, 而突触膜中 CaMKII α 表达降低, 进而通过抑制谷氨酸释放促进突触可塑性修复。近年来研究发现, LPS 腹腔注射可导致小鼠海马体突触外 CaMKII α 磷酸化水平显著升高, 这将进一步使突触外 GluN2B (一种 NMDAR 亚型) 的定位和磷酸化紊乱, 从而影响突触可塑性, 诱导抑郁样行为; 此外, 海马体中突触外 CaMKII α 可通过下调 LPS 诱导的小鼠抑郁模型中的 GluN2B 受体, 参与氯胺酮的抗抑郁作用^[78]。

2.2.3 CaMKII神经元介导与抑郁相关的神经环路

如前所述, 在抑郁症的复杂病因中, 各种压力应激是其主要的危险因素, 压力可导致细胞、分子和神经环路功能障碍^[37]。肠道菌群及其代谢产物胆汁酸也可能在重度抑郁症的发生和发展中发挥重要作用^[79-81]。有研究人员利用慢性社交性挫败应激 (CSDS) 和慢性束缚应激 (CRS) 建立抑郁小鼠模型, 发现其下丘脑外侧区 (lateral hypothalamic area, LHA) GABA 能神经元特异性地支配背侧海马 CA3 (dCA3) CaMKII α 神经元, 进而介导抑郁样行为; 同时, LHA GABA 能 TGR5 (胆汁酸 TGR5 膜型受体) 通过解除对投射到背外侧隔核 (dorsolateral septum, DLS) 的 dCA3 CaMKII α 神经元的抑制, 发挥抗抑郁样作用^[79]。Ni 等^[82]使用慢性束缚应激 (CRS) 小鼠建立重度抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 模型, 然后预先注射肉毒杆菌毒素 A 型 (botulinum toxin type A, BoNT/A) 到单侧触须固有肌 (whisker intrinsic musculature, WIM) 中, 再进行强迫游泳实验 (forced swimming test, FST) 及蔗糖偏好实验 (sucrose preference test, SPT)。他们的研究表明, 预先注射 BoNT/A 减轻了 CRS 小鼠的绝望和快感缺失, 并且利用跨突触逆行和单突触顺行病毒进行神经环路示踪, 再结合 c-Fos 脑图谱绘制以及神经标志物共染色观察到, 在面部预注射 BoNT/A 3 周后, 导水管周围灰质腹外侧区 (ventrolateral periaqueductal grey, vlPAG) 中由 CRS 诱导的 c-Fos 和 CaMKII 双阳性神经元的表达下调, 其中 CaMKII 双阳性神经元向支配触须的面运动神经元 (whisker-innervating facial motoneurons, wFMNs) 发出传入纤维。此外, 通过化学遗传学方法对 vlPAG 中投射到 wFMNs 的

CaMKII 阳性神经元进行靶向抑制,可模拟 BoNT/A 预处理的抗抑郁样作用;相反,对其进行反复化学遗传学激活则消除了 BoNT/A 所产生的抗抑郁样作用。

以上研究揭示了 CaMKII 神经元在一系列特定神经环路中对抑郁的调节,以光遗传学、化学遗传学方法激活或抑制 CaMKII 神经元相关的神经环路可产生促抑郁或抗抑郁的双向作用。

2.3 CaMKII在其他精神疾病中的作用

2.3.1 CaMKII与精神分裂症及周期性神经精神症状

在表现出认知障碍和行为异常的神经精神疾病小鼠模型中,其海马区域出现了未成熟齿状回 (immature dentate gyrus, iDG) 这一神经病理学特征,同时,在精神分裂症患者的尸检中也发现了未成熟齿状回的病理学特征^[83,84]。Yamasaki 等^[85]研究发现, CaMKII α 缺失突变杂合子小鼠会表现出严重的行为失调和齿状回 (dentate gyrus, DG) 中神经元发育受损,这与未成熟齿状回相关,其导致的异常包括严重的短期记忆缺陷和夸张的亚日节律,与在精神分裂症 (schizophrenia)、双相情感障碍 (bipolar disorder, BD) 和其他精神疾病中观察到的症状相似。另一项研究发现,缺乏 CaMKII 锚定蛋白 densin-180 的实验动物表现出与精神分裂症一致的行为表型,如短期记忆受损、筑巢能力下降、攻击性增加^[86]。近期研究还表明,在 CaMKII 表达的兴奋性神经元中, dysbindin-1 (精神分裂症易感基因 *DTNBP1* 编码的蛋白质) 缺乏会导致 NMDAR 介导的行为、认知功能受损,以及海马锥体细胞形态和兴奋性传递的改变,这也与精神分裂症的病理过程相关^[87]。CaMKII β 可能也参与了精神分裂症的病理过程,研究表明在精神分裂症动物模型 (如产后母爱剥夺) 中, CaMKII β 的 mRNA 水平升高^[27]。一项病例对照研究发现,包括 *CAMK2G*、*has-miR-219*、*GRIN2B*、*GRIN3A* 在内的基因多态性相互作用可能与中国汉族人群中精神分裂症的易感性相关^[88]。

Dwyer 等^[89]报道了一例 *CAMK2B* 基因突变病例,患者表现为全身发育迟缓和周期性神经精神症状发作,如意识混乱、头痛、失语、行为改变、躁动等,而缓解其症状的药物 (如维拉帕米) 或加重其症状的药物 (如帕罗西汀) 可能是通过削弱或增强 CaMKII 活性和相关钙信号转导发挥作用。

如前所述,目前认为在精神分裂症等多种精神疾病中都伴随着工作记忆受损、认知功能障碍, CaMKII 则在学习、记忆、认知功能等方面发

挥作用^[18,90,91]。有研究表明, CaMKII α 杂合子敲除 (CaMKII $\alpha^{+/-}$) 小鼠的工作记忆严重受损,并且表现出严重的行为失调,这是精神分裂症和其他精神疾病的内表型,而该敲除小鼠海马体、mPFC 和杏仁核的神经元活动在其工作记忆发挥作用期间受到抑制,这一成果已在精神疾病患者中得到证实^[92,93]。

综上所述, CaMKII α 基因敲除或参与发挥其作用的蛋白质缺乏、CaMKII β 的 mRNA 水平升高等可能促进了包括行为失调、记忆受损、认知功能障碍等在内的精神分裂症相关症状的产生。

2.3.2 CaMKII与双相情感障碍

特定疾病相关的基因往往相互作用,并编码形成一个紧密的蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络^[94,95]。为了深入了解双相情感障碍 (BD) 的遗传和病理生理基础, Li 等^[96]对从全基因组关联研究和外显子测序研究中筛选出的 184 个 BD 风险基因进行了 PPI 分析,发现了 CaMKII α 与临床上使用的抗躁狂 BD 药物 (如卡马西平) 的靶点 (HRH1、SCN5A 和 CACNA1E) 存在直接 PPI;此外,使用培养的大鼠原代皮层神经元,研究人员发现卡马西平治疗以剂量依赖性方式诱导 CaMKII α 磷酸化。Ament 等^[97]通过对来自 41 个 BD 多发家系的 200 名个体进行基因组测序,并针对 26 个候选基因在额外 3 014 例患者和 1 717 例对照中进行靶向测序,证实了 *CAMK2A* 在内的 7 个基因具有罕见变异关联性,表明神经元兴奋性基因中的罕见变异是 BD 的重要遗传风险因素。此前, Molnar 等^[98]采用 BD 死亡患者的脑组织样本进行研究,发现其 CaMKII α -mRNA 表达显著升高。这些证据均表明, CaMKII α (*CAMK2A*) 与 BD 患病风险息息相关。

2.3.3 CaMKII与注意力缺陷多动障碍

注意力缺陷多动障碍 (attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD) 是一种临床异质性神经发育障碍综合征,可表现为注意力不集中、多动和冲动性增强,并与多种精神障碍显著相关^[99,100]。Lee 等^[101]利用化学遗传学方法调控小鼠下丘脑后部 (posterior hypothalamus, PH) 中的 CaMKII 阳性神经元,发现激活 PH 内 CaMKII 阳性神经元会导致小鼠运动活动增强、社交互动减少以及出现与焦虑或回避无关的冲动行为,而这一系列行为和表现与注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 的特征有显著相似性。这一研究结果表明,在 PH 中, CaMKII 阳性神经元的激活可能诱导了 ADHD 样行为的出现。

ADHD 还涉及前额叶皮层 (PFC) 多巴胺能功能障碍^[102,103], 钠钙交换蛋白 ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, NCX) 也与多种神经精神疾病相关^[104-106]。在此基础上, 研究人员发现腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 多巴胺能投射到包括 PFC 在内的皮层边缘区域, NCX3 基因敲除小鼠 (NCX3^{+/-} 小鼠) 表现出与前额叶多巴胺能功能障碍相关的 ADHD 样症状, 而 VTA 多巴胺能神经元中 NCX3 基因敲低会诱导磷酸化 CaMKII 与多巴胺转运蛋白 (dopamine transporter, DAT) 之间强烈的相互作用, 导致出现异常的多巴胺内流, 破坏 PFC 中的多巴胺清除作用, 导致细胞外多巴胺水平升高, 这可能是 NCX3^{+/-} 小鼠表现出多巴胺 D1 受体信号通路激活, 从而促进多动、认知缺陷以及 ADHD 相关的社交功能障碍的原因^[107]。

3 总结与展望

CaMKII 作为一种多功能的丝氨酸 / 苏氨酸激酶, 在多种神经精神疾病中发挥重要作用。本综述详细阐述了 CaMKII 在焦虑、抑郁、精神分裂症和双相情感障碍、注意力缺陷多动障碍等精神疾病中的研究进展及其病理生理机制, 总结了 CaMKII 在这一系列精神疾病中所展现出的复杂调控作用 (图 3)。尽管目前 CaMKII 在精神疾病中的作用已被广泛研究, 但其中仍有许多科学问题亟须进一步探索和解决。

首先, CaMKII 在不同脑区和不同分子通路中对精神疾病的具体调节机制仍需进一步阐明。在 CaMKII 对焦虑、抑郁的调节中, 甚至出现了相互矛盾的研究结果, 这表明 CaMKII 对情绪行为的调控可能因脑区、作用时间、分子通路的不同而产生特异性。(1) 脑区与神经微环路差异。例如, 在 BLA 或 ACC 区内部, 可能存在基于连接投射模式、

功能角色的不同的特异性神经元群体或微环路, 从而在激活或抑制时对焦躁、抑郁等精神疾病产生不同的作用。(2) 时间动态性差异。CaMKII 急性激活可能产生即时的短暂性反应, 慢性或持续激活则可能产生更持久的适应性改变, 导致在精神疾病发生的不同阶段, 展现出不同的病变特点。(3) 分子效应或 CaMKII 亚型差异。不同的个体或动物模型、不同的精神疾病类型、不同的药物处理方式, 可能影响 CaMKII 的不同亚型, 并通过其复杂的下游分子通路产生治疗性或损害性作用。在今后的研究中, 需要进一步探究上述差异和矛盾背后更深层次的病理机制。

其次, 可将 CaMKII 作为治疗以焦虑、抑郁等为代表的精神障碍的作用靶点。同前所述, 调节脑中 CaMKII 神经元活性或表达水平, 能够显著改善焦虑、抑郁等精神疾病的症状。这表明若以 CaMKII 作为治疗靶点, 可进行脑区特异性以及 CaMKII 亚型特异性的药物开发, 或进行相关神经环路及其下游分子通路的干预。此外, CaMKII 在精神疾病中的个体差异 (如性别、年龄) 或许也应该予以重视, 以便为不同人群提供更加合理、个性化的治疗方案。

最后, 鉴于 CaMKII 在精神疾病中的作用复杂多样, 仍需要更加详尽地揭示其在不同精神疾病中的具体调控机制。随着 CaMKII 相关分子生物学、药理学、遗传学等基础研究的深入, 以及新兴神经科学技术, 例如迷走神经刺激术 (vagus nerve stimulation, VNS) 的开展与成熟, 在汇集相关临床研究成果的基础上, 有望为多种精神疾病的诊断和治疗提供新的思路和方法。

[参 考 文 献]

[1] Zhen Z, Sun X, Yuan S, et al. Psychoactive substances for

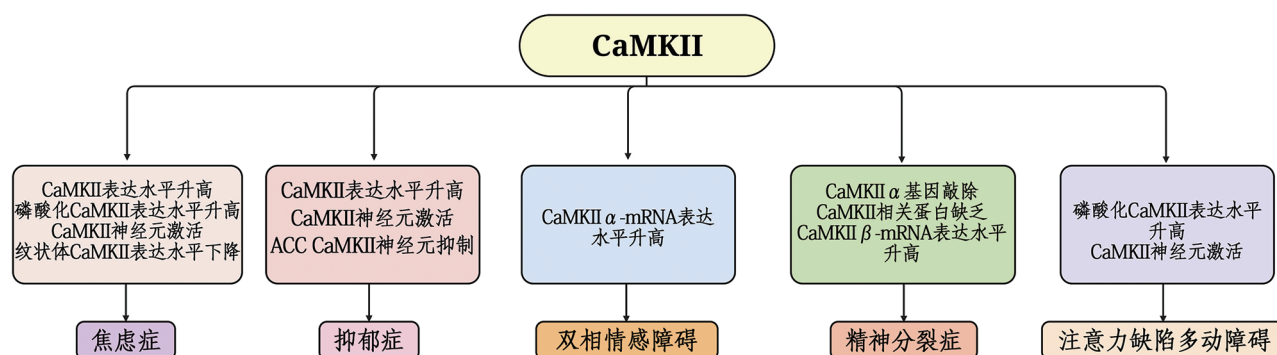


图3 CaMKII在精神疾病中的作用简图

- the treatment of neuropsychiatric disorders. *Asian J Psychiatr*, 2024, 101: 104193
- [2] Charlson F, van Ommeren M, Flaxman A, et al. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2019, 394: 240-8
 - [3] Baingana F, al'Absi M, Becker AE, et al. Global research challenges and opportunities for mental health and substance-use disorders. *Nature*, 2015, 527: S172-7
 - [4] Kong L, Yang J, Yang H, et al. Research advances on CaMKs-mediated neurodevelopmental injury. *Arch Toxicol*, 2024, 98: 3933-47
 - [5] Soltani H, Sadat-Shirazi MS, Pakpour B, et al. Toxic effect of calcium/calmodulin kinase II on anxiety behavior, neuronal firing and plasticity in the male offspring of morphine-abstinent rats. *Behav Brain Res*, 2020, 395: 112877
 - [6] Anderson D, Robison AJ. Commentary: untangling the structural and enzymatic roles of CaMKII at the synapse. *Cell Calcium*, 2023, 116: 102813
 - [7] Rostas JAP, Skelding KA. Calcium/calmodulin-stimulated protein kinase II (CaMKII): different functional outcomes from activation, depending on the cellular microenvironment. *Cells*, 2023, 12: 401
 - [8] Huang J, Sun C, Zhu Q, et al. Phenotyping of FGF12A^{V52H} mutation in mouse implies a complex FGF12 network. *Neurobiol Dis*, 2024, 200: 106637
 - [9] Zheng Y, Yu X, Wei L, et al. LT-102, an AMPA receptor potentiator, alleviates depression-like behavior and synaptic plasticity impairments in prefrontal cortex induced by sleep deprivation. *J Affect Disord*, 2024, 367: 18-30
 - [10] Wu Z, Shen Z, Xu Y, et al. A neural circuit associated with anxiety-like behaviors induced by chronic inflammatory pain and the anxiolytic effects of electroacupuncture. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 30: e14520
 - [11] Hasegawa S, Furuichi T, Yoshida T, et al. Transgenic up-regulation of alpha-CaMKII in forebrain leads to increased anxiety-like behaviors and aggression. *Mol Brain*, 2009, 2: 6
 - [12] Schulman H, Greengard P. Stimulation of brain membrane protein phosphorylation by calcium and an endogenous heat-stable protein. *Nature*, 1978, 271: 478-9
 - [13] Hudmon A, Schulman H. Neuronal Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II: the role of structure and autoregulation in cellular function. *Annu Rev Biochem*. 2002, 71: 473-510
 - [14] Özden C, MacManus S, Adafia R, et al. Ca²⁺/CaM dependent protein kinase II (CaMKII) α and CaMKII β hub domains adopt distinct oligomeric states and stabilities. *Protein Sci*, 2024, 33: e4960
 - [15] Takemoto-Kimura S, Suzuki K, Horigane SI, et al. Calmodulin kinases: essential regulators in health and disease. *J Neurochem*, 2017, 141: 808-18
 - [16] Bayer KU, Schulman H. CaM kinase: still inspiring at 40. *Neuron*, 2019, 103: 380
 - [17] Myers JB, Zaegel V, Coultrap SJ, et al. The CaMKII holoenzyme structure in activation-competent conformations. *Nat Commun*, 2017, 8: 15742
 - [18] Yasuda R, Hayashi Y, Hell JW. CaMKII: a central molecular organizer of synaptic plasticity, learning and memory. *Nat Rev Neurosci*, 2022, 23: 666-82
 - [19] Hudmon A, Schulman H. Structure-function of the multifunctional Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II. *Biochem J*, 2002, 364: 593-661
 - [20] Stratton MM, Chao LH, Schulman H, et al. Structural studies on the regulation of Ca²⁺/calmodulin dependent protein kinase II. *Curr Opin Struct Biol*, 2013, 23: 292-301
 - [21] Swilius MT, Waxham MN. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinases. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65: 2637-57
 - [22] Rosenberg O S, Deindl S, Sung RJ, et al. Structure of the autoinhibited kinase domain of CaMKII and SAXS analysis of the holoenzyme. *Cell*, 2005, 123: 849-60
 - [23] Rokita AG, Anderson ME. New therapeutic targets in cardiology: arrhythmias and CaMKII. *Circulation*, 2012, 126: 2125-39
 - [24] Brown CN, Bayer KU. Studying CaMKII: tools and standards. *Cell Rep*, 2024, 43: 113982
 - [25] Gauger SJ, Lie MEK, Wallaard I, et al. CaMKII α hub ligands are unable to reverse known phenotypes in angelman syndrome mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2025, 136: e14112
 - [26] Erondur N, Kennedy M. Regional distribution of type II Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase in rat brain. *J Neurosci*, 1985, 5: 3270-7
 - [27] Nicole O, Pacary E. CaMKII β in neuronal development and plasticity: an emerging candidate in brain diseases. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 7272
 - [28] Hunter T, Schulman H. CaMKII structure--an elegant design. *Cell*, 2005, 123: 765-7
 - [29] Bredow M, Monaghan J. Cross-kingdom regulation of calcium-and/or calmodulin-dependent protein kinases by phospho-switches that relieve autoinhibition. *Curr Opin Plant Biol*, 2022, 68: 102251
 - [30] Miranda-Riestra A, Cercós MG, Trueta C, et al. Participation of Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase II in the antidepressant-like effects of melatonin. *Mol Pharmacol*, 2024, 106: 107-16
 - [31] Nicoll RA, Schulman H. Synaptic memory and CaMKII. *Physiol Rev*, 2023, 103: 2897-945
 - [32] Coultrap SJ, Bayer KU. CaMKII regulation in information processing and storage. *Trends Neurosci*, 2012, 35: 607
 - [33] Tullis JE, Bayer KU. Distinct synaptic pools of DAPK1 differentially regulate activity-dependent synaptic CaMKII accumulation. *iScience*, 2023, 26: 106723
 - [34] Rumian NL, Barker CM, Larsen ME, et al. LTP expression mediated by autonomous activity of GluN2B-bound CaMKII. *Cell Rep*, 2024, 43: 114866.
 - [35] Khan R, Kulasiri D, Samarasinghe S. Functional repertoire of protein kinases and phosphatases in synaptic plasticity and associated neurological disorders. *Neural Regen Res*, 2021, 16: 1150-7
 - [36] Als TD, Kurki M, Grove J, et al. Depression pathophysiology, risk prediction of recurrence and comorbid psychiatric

- disorders using genome-wide analyses. *Nat Med*, 2023, 29: 1832-44
- [37] Seo JS, Wei J, Qin L, et al. Cellular and molecular basis for stress-induced depression. *Mol Psychiatry*, 2017, 22: 1440-7
- [38] Conway PM, Erlangsen A, Grynderup MB, et al. Self-reported workplace bullying and subsequent risk of diagnosed mental disorders and psychotropic drug prescriptions: a register-based prospective cohort study of 75,252 participants. *J Affect Disord*, 2025, 369: 1-7
- [39] Zhong Z, Liu J, Luo Y, et al. Jujuboside a regulates calcium homeostasis and structural plasticity to alleviate depression-like behavior via Shh signaling in immature neurons. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 4565-84
- [40] Salvi S S, Pati S, Chaudhari PR, et al. Acute chemogenetic activation of CamKII α -positive forebrain excitatory neurons regulates anxiety-like behaviour in mice. *Front Behav Neurosci*, 2019, 13: 249
- [41] Turan I, Sayan Ozacmak H, Ozacmak VH, et al. The effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonist (exenatide) on memory impairment, and anxiety- and depression-like behavior induced by REM sleep deprivation. *Brain Res Bull*, 2021, 174: 194-202
- [42] Sałaciak K, Koszałka A, Żmudzka E, et al. The calcium/calmodulin-dependent kinases II and IV as therapeutic targets in neurodegenerative and neuropsychiatric disorders. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 4307
- [43] Zhuang ZF, Wu HY, Song YY, et al. N-methyl D-aspartate receptor subtype 2B/Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II signaling in the lateral habenula regulates orofacial allodynia and anxiety-like behaviors in a mouse model of trigeminal neuralgia. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 981190
- [44] Xu X, Xuan S, Chen S, et al. Increased excitatory amino acid transporter 2 levels in basolateral amygdala astrocytes mediate chronic stress-induced anxiety-like behavior. *Neural Regen Res*, 2024, 20: 1721-34
- [45] Misrani A, Tabassum S, Wang T, et al. Vibration-reduced anxiety-like behavior relies on ameliorating abnormalities of the somatosensory cortex and medial prefrontal cortex. *Neural Regen Res*, 2023, 19: 1351-9
- [46] Du J, Szabo ST, Gray NA, et al. Focus on CaMKII: a molecular switch in the pathophysiology and treatment of mood and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004, 7: 243-8
- [47] Suenaga T, Morinobu S, Kawano K, et al. Influence of immobilization stress on the levels of CaMKII and phospho-CaMKII in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004, 7: 299-309
- [48] Cao J, Liu X, Liu JX, et al. Inhibition of glutamatergic neurons in layer II/III of the medial prefrontal cortex alleviates paclitaxel-induced neuropathic pain and anxiety. *Eur J Pharmacol*, 2022, 936: 175351
- [49] Tran L, Keele NB. CaMKII α knockdown decreases anxiety in the open field and low serotonin-induced upregulation of GluA1 in the basolateral amygdala. *Behav Brain Res*, 2016, 303: 152-9
- [50] Liu J, Li D, Huang J, et al. Glutamatergic neurons in the amygdala are involved in paclitaxel-induced pain and anxiety. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 869544
- [51] Zlomuzica A, Viggiano D, Degen J, et al. Behavioral alterations and changes in Ca/calmodulin kinase II levels in the striatum of connexin36 deficient mice. *Behav Brain Res*, 2012, 226: 293-300
- [52] Chen L, Liu Z, Zhao Z, et al. Dopamine receptor 1 on CaMKII-positive neurons within claustrum mediates adolescent cocaine exposure-induced anxiety-like behaviors and electro-acupuncture therapy. *Theranostics*, 2023, 13: 3149-64
- [53] Zhao Z, Liu Z, Wang J, et al. Fine-regional role of the claustrum in anxiety and higher sensitivity to cocaine in adolescent cocaine-exposed male mice during adulthood. *J Neurosci*, 2024, 44: e0884232023
- [54] Niu M, Kasai A, Tanuma M, et al. Claustrum mediates bidirectional and reversible control of stress-induced anxiety responses. *Sci Adv*, 2022, 8: eabi6375
- [55] Lee HT, Lee KI, Lin HC, et al. Genetic deletion of soluble epoxide hydroxylase causes anxiety-like behaviors in mice. *Mol Neurobiol*, 2019, 56: 2495-507
- [56] Villéga F, Fernandes A, Jézéquel J, et al. Ketamine alleviates NMDA receptor hypofunction through synaptic trapping. *Neuron*, 2024, 112: 3311-28
- [57] Michaelson SD, Tapia APM, McKinty A, et al. Contribution of NPY Y5 receptors to the reversible structural remodeling of basolateral amygdala dendrites in male rats associated with NPY-mediated stress resilience. *J Neurosci*, 2020, 40: 3231-49
- [58] Michalak A, Wnorowski A, Berardinelli A, et al. Diazepam and SL-327 synergistically attenuate anxiety-like behaviours in mice-possible hippocampal MAPKs specificity. *Neuropharmacology*, 2020, 180: 108302
- [59] Liu H, Yang Z, Yu C, et al. Tau aggravates stress-induced anxiety by inhibiting adult ventral hippocampal neurogenesis in mice. *Cereb Cortex*, 2023, 33: 3853-65
- [60] Deng M, Zou W. Noncoding RNAs: novel targets for opioid tolerance. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21: 1202-13
- [61] Luo Z Y, Huang L, Lin S, et al. Erbin in amygdala parvalbumin-positive neurons modulates anxiety-like behaviors. *Biol Psychiatry*, 2020, 87: 926-36
- [62] Neugebauer V, Mazzitelli M, Cragg B, et al. Amygdala, neuropeptides, and chronic pain-related affective behaviors. *Neuropharmacology*, 2020, 170: 108052
- [63] Chen Y, Tong S, Xu Y, et al. Involvement of basolateral amygdala-rostral anterior cingulate cortex in mechanical allodynia and anxiety-like behaviors and potential mechanisms of electroacupuncture. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30: e70035
- [64] Asim M, Wang H, Chen X, et al. Potentiated GABAergic neuronal activities in the basolateral amygdala alleviate stress-induced depressive behaviors. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 30: e14422
- [65] He Y, Wang Y, Yu H, et al. Protective effect of Nr4a2 (Nurr1) against LPS-induced depressive-like behaviors via

- regulating activity of microglia and CamkII neurons in anterior cingulate cortex. *Pharmacol Res*, 2023, 191: 106717
- [66] Shor C, Zuo W, Eloy JD, et al. The emerging role of LHB CaMKII in the comorbidity of depressive and alcohol use disorders. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 8123
- [67] Li K, Zhou T, Liao L, et al. β CaMKII in lateral habenula mediates core symptoms of depression. *Science*, 2013, 341: 1016-20
- [68] Song Q, Fan C, Wang P, et al. Hippocampal CA1 β CaMKII mediates neuroinflammatory responses via COX-2/PGE2 signaling pathways in depression. *J Neuroinflammation*, 2018, 15: 338
- [69] Robison AJ, Vialou V, Mazei-Robison M, et al. Behavioral and structural responses to chronic cocaine require a feedforward loop involving FosB and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in the nucleus accumbens shell. *J Neurosci*, 2013, 33: 4295-307
- [70] Robison AJ, Vialou V, Sun HS, et al. Fluoxetine epigenetically alters the CaMKII α promoter in nucleus accumbens to regulate Δ FosB binding and antidepressant effects. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 39: 1178-86
- [71] Novak G, Seeman P, Talerico T. Increased expression of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II β in frontal cortex in schizophrenia and depression. *Synapse*, 2006, 59: 61-8
- [72] Adaikkan C, Taha E, Barrera I, et al. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II and eukaryotic elongation factor 2 kinase pathways mediate the antidepressant action of ketamine. *Biol Psychiatry*, 2018, 84: 65-75
- [73] Zhang H, Sun Y, Huang Z, et al. Jiawei-Xiaoyao pill elicits a rapid antidepressant effect, dependent on activating CaMKII/mTOR/BDNF signaling pathway in the hippocampus. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318: 117016
- [74] Gao Z, Lu C, Zhu Y, et al. Merazin hydrate produces rapid antidepressant effects by activating CaMKII to promote neuronal activities and proliferation in hippocampus. *Brain Res*, 2024, 1822: 148665
- [75] Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*, 2012, 338: 68-72
- [76] Yong J, Song J. CaMKII activity and metabolic imbalance-related neurological diseases: focus on vascular dysfunction, synaptic plasticity, amyloid β accumulation, and lipid metabolism. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116688
- [77] Barbiero VS, Giambelli R, Musazzi L, et al. Chronic antidepressants induce redistribution and differential activation of α CaM kinase II between presynaptic compartments. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32: 2511-9
- [78] Tang XH, Zhang GF, Xu N, et al. Extrasynaptic CaMKII α is involved in the antidepressant effects of ketamine by downregulating GluN2B receptors in an LPS-induced depression model. *J Neuroinflammation*, 2020, 17: 181
- [79] Li XY, Zhang SY, Hong YZ, et al. TGR5-mediated lateral hypothalamus-dCA3-dorsolateral septum circuit regulates depressive-like behavior in male mice. *Neuron*, 2024, 112: 1795-814
- [80] Sun N, Zhang J, Wang J, et al. Abnormal gut microbiota and bile acids in patients with first-episode major depressive disorder and correlation analysis. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2022, 76: 321-8
- [81] MahmoudianDehkordi S, Bhattacharyya S, Brydges CR, et al. Gut microbiome-linked metabolites in the pathobiology of major depression with or without anxiety—a role for bile acids. *Front Neurosci*, 2022, 16: 937906
- [82] Ni L, Chen H, Xu X, et al. Neurocircuitry underlying the antidepressant effect of retrograde facial botulinum toxin in mice. *Cell Biosci*, 2023, 13: 30
- [83] Featherstone RE, Shimada T, Crown LM, et al. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II α heterozygous knockout mice show electroencephalogram and behavioral changes characteristic of a subpopulation of schizophrenia and intellectual impairment. *Neuroscience*, 2022, 499: 104-17
- [84] de Koning A, Walton NM, Shin R, et al. Derivation of neural stem cells from an animal model of psychiatric disease. *Transl Psychiatry*, 2013, 3: e323
- [85] Yamasaki N, Maekawa M, Kobayashi K, et al. Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. *Mol Brain*, 2008, 1: 6
- [86] Robison AJ. Emerging role of CaMKII in neuropsychiatric disease. *Trends Neurosci*, 2014, 37: 653-62
- [87] Bhardwaj SK, Nath M, Wong TP, et al. Loss of dysbindin-1 in excitatory neurons in mice impacts NMDAR-dependent behaviors, neuronal morphology and synaptic transmission in the ventral hippocampus. *Sci Rep*, 2024, 14: 15239
- [88] Zhang Y, Fan M, Wang Q, et al. Polymorphisms in microRNA genes and genes involving in NMDAR signaling and schizophrenia: a case-control study in Chinese Han population. *Sci Rep*, 2015, 5: 12984
- [89] Dwyer BK, Veenma DCM, Chang K, et al. Case report: developmental delay and acute neuropsychiatric episodes associated with a *de novo* mutation in the *CAMK2B* gene (c.328G>a p.Glu110Lys). *Front Pharmacol*, 2022, 13: 794008
- [90] Chen Y, Chen J, Liang L, et al. Compound heterozygous mutations of NTNG2 cause intellectual disability via inhibition of the CaMKII signaling. *J Genet Genomics*, 2024, 51: 1204-14
- [91] Aguirre JM, Díaz Dellarossa C, Barbagelata D, et al. Cognitive function at first episode in patients subsequently developing treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res*, 2025, 276: 178-84
- [92] Matsuo N, Yamasaki N, Ohira K, et al. Neural activity changes underlying the working memory deficit in alpha-CaMKII heterozygous knockout mice. *Front Behav Neurosci*, 2009, 3: 20
- [93] Amann LC, Gandal MJ, Halene TB, et al. Mouse behavioral endophenotypes for schizophrenia. *Brain Res Bull*, 2010, 83: 147-61
- [94] Rossin EJ, Lage K, Raychaudhuri S, et al. Proteins

- encoded in genomic regions associated with immune-mediated disease physically interact and suggest underlying biology. *PLoS Genet*, 2011, 7: e1001273
- [95] Li C, Tian H, Li R, et al. Molecular mechanisms of quetiapine bidirectional regulation of bipolar depression and mania based on network pharmacology and molecular docking: evidence from computational biology. *J Affect Disord*, 2024, 355: 528-39
- [96] Li H, Zhou DS, Chang H, et al. Interactome analyses implicated *CAMK2A* in the genetic predisposition and pharmacological mechanism of bipolar disorder. *J Psychiatr Res*, 2019, 115: 165-75
- [97] Ament SA, Szelinger S, Glusman G, et al. Rare variants in neuronal excitability genes influence risk for bipolar disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112: 3576-81
- [98] Molnar M, Potkin SG, Bunney WE, et al. mRNA expression patterns and distribution of white matter neurons in dorsolateral prefrontal cortex of depressed patients differ from those in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*, 2003, 53: 39-47
- [99] Song P, Zha M, Yang Q, et al. The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: a global systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*, 2021, 11: 04009
- [100] Jacobsson P, Granqvist T, Hopwood CJ, et al. How do personality dysfunction and maladaptive personality traits predict time to premature discontinuation of pharmacological treatment of ADHD? *J Atten Disord*, 2025, 29: 351-62
- [101] Lee C, Woo C, Ma GR, et al. Involvement of posterior hypothalamic CaMKII-positive neurons in ADHD-like behaviors in mice. *Mol Brain*, 2024, 17: 51
- [102] Areal LB, Blakely RD. Neurobehavioral changes arising from early life dopamine signaling perturbations. *Neurochem Int*, 2020, 137: 104747
- [103] DiMaio S, Grizenko N, Joober R. Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci*, 2003, 28: 27-38
- [104] Sirabella R, Sisalli MJ, Costa G, et al. NCX1 and NCX3 as potential factors contributing to neurodegeneration and neuroinflammation in the A53T transgenic mouse model of Parkinson's disease. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 725
- [105] Bastioli G, Piccirillo S, Graciotti L, et al. Calcium deregulation in neurodegeneration and neuroinflammation in Parkinson's disease: role of calcium-storing organelles and sodium-calcium exchanger. *Cells*, 2024, 13: 1301
- [106] Boikov SI, Karelina TV, Sibarov DA, et al. Selective inhibitor of sodium-calcium exchanger, SEA0400, affects NMDA receptor currents and abolishes their calcium-dependent block by tricyclic antidepressants. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1432718
- [107] Inagaki R, Kita S, Niwa N, et al. Aberrant extracellular dopamine clearance in the prefrontal cortex exhibits ADHD-like behavior in NCX3 heterozygous mice. *FEBS J*, 2025, 292: 426-44