



2014年度浙江大学学术进展

组胺H3受体在缺血性脑损伤中的新作用机制

★★★★★

本研究发现了一种中枢组胺能神经元发挥生物学作用的新模式，为进一步开发利用组胺H3受体拮抗剂用于缺血性脑损伤治疗提供了新依据。

项目负责人：陈忠

缺血性脑损伤是一种致死、致残率高的复杂性难治性疾病，其病理机制复杂，目前临床尚无有效的治疗方法。陈忠教授实验室长期致力于中枢组胺能神经的药理学研究，课题组的前期研究已经发现，中枢组胺能神经可能是一潜在的治疗缺血性脑损伤的重要药物靶点。然而，组胺作为一种内源性物质难以作为药物应用，因此亟需一种替代策略以增加中枢组胺水平。目前已知组胺共有四种受体，其中组胺III型受体（H3R）是一种突触前膜受体，参与负反馈调控组胺的释放，因此



ARTICLE

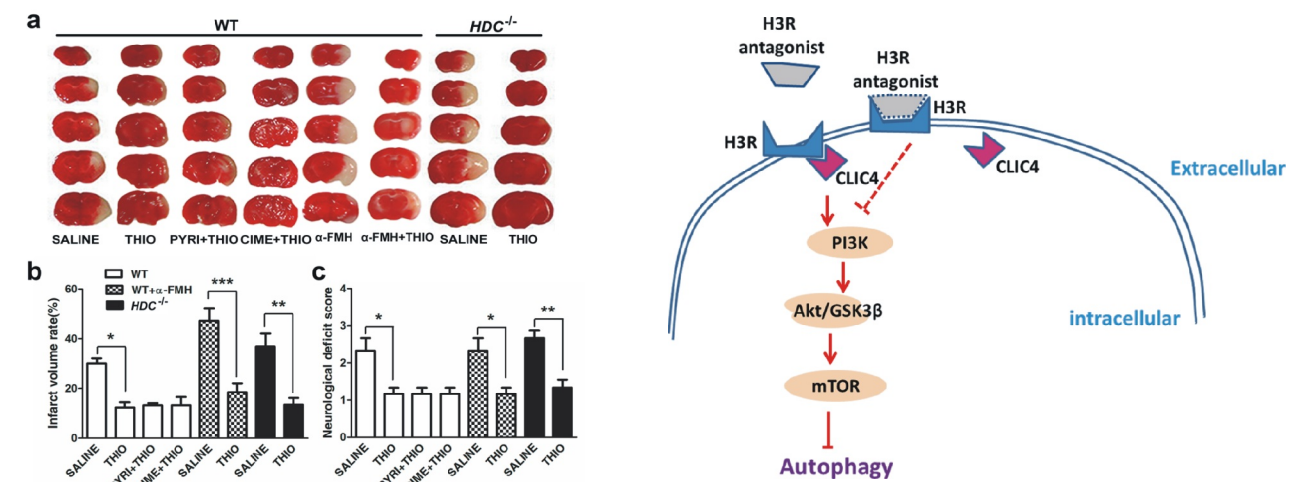
Received 21 Nov 2013 | Accepted 28 Jan 2014 | Published 25 Feb 2014

DOI: 10.1038/ncomms4334

OPEN

Histamine H3 receptors aggravate cerebral ischaemic injury by histamine-independent mechanisms

Haijing Yan^{1,*}, Xiangnan Zhang^{1,2,*}, Weiwei Hu^{1,2,*}, Jing Ma¹, Weiwei Hou¹, Xingzhou Zhang¹, Xiaofen Wang^{1,3}, Jieqiong Gao^{1,3}, Yao Shen^{1,3}, Jianxin Lv³, Hiroshi Ohtsu⁴, Feng Han¹, Guanghui Wang⁵ & Zhong Chen^{1,2}



通过拮抗H3R可以达到增加组胺释放的目的。本研究利用体内外多种缺血性脑损伤模型，结合H3R基因敲除动物，发现H3R拮抗剂可以减少动物局灶性缺血引起的脑梗死以及神经症状评分，具有抗缺血性脑损伤的神经保护作用。然而，利用突触后膜组胺H1R和H2R受体拮抗剂，以及组胺合成必需的组氨酸脱羧酶基因敲除动物，课题组意外地发现H3R拮抗剂的上述神经保护

作用并非通过经典的增加突触前膜组胺释放产生的。进一步的机制研究发现，H3R本身与胞内氯离子通道CLIC4相互结合，而当给予H3R拮抗剂后，这种蛋白之间的相互作用减弱，游离的CLIC4通过启动下游PI3K-Akt-mTOR信号通路启动了细胞自噬，最终发挥了神经保护作用。细胞自噬是细胞利用自身溶酶体系统降解细胞内容物的过程，而课题组的前期研究也首次明确了

在脑缺血复灌过程中，细胞自噬通过清除损伤线粒体，进而减少细胞凋亡，发挥了重要的神经保护作用。因此，本研究不仅明确了H3R在缺血性脑损伤过程中的病理作用，为进一步开发利用组胺H3受体拮抗剂用于缺血性脑损伤治疗提供了新依据，还发现了一种中枢组胺能神经元发挥生物学作用的新模式。上述研究成果发表在《自然通讯》杂志上。