

生命科学与新药探索

LIFE SCIENCES AND
NEW DRUG DISCOVERY

双相障碍维持期治疗的新选择——钙通道调节剂与微量胺相关受体 1 激动剂的临床前景

韩煜昉

(浙江省立同德医院临床心理科, 浙江 杭州 310012)

【摘要】 双相障碍 (bipolar disorder, BD) 作为一种典型的精神障碍, 其发病机制的确认、治疗药物的迭代以及治疗方式的更新均是值得关注的对象。BD 维持期的治疗应将“防止复发”作为主要治疗目标, 现有治疗药物和方案存在效果有限与副作用显著的局限性, 需结合 BD 发病机制, 寻找新的治疗靶点。围绕 BD 发病机制及治疗策略的新进展, 重点综述 Ca^{2+} 信号通路及微量胺相关受体 1 (trace amine-associated receptor 1, TAAR1) 在 BD 发生发展中的作用, 以及钙通道调节剂和 TAAR1 激动剂等新型治疗策略的研究进展, 并分析两者潜在的协同治疗价值, 旨在为 BD 新型治疗靶点的开发及精准治疗策略的优化提供参考。

【关键词】 钙通道调节剂; 微量胺相关受体 1 激动剂; 双相障碍

【中图分类号】 R971.4; R749.4

【文献标志码】 A

【文章编号】 1001-5094 (2026) 07-0592-07

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202509160713

A New Option for Maintenance Therapy of Bipolar Disorder—Clinical Prospects of Calcium Channel Modulators and Trace Amine-Associated Receptor 1 Agonists

HAN Yufang

(Department of Clinical Psychology, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China)

【Abstract】 Bipolar disorder (BD), as a typical mental disorder, has attracted increasing attention with respect to the elucidation of its pathogenesis, the development of therapeutic agents, and the optimization of treatment strategies. The primary objective of maintenance treatment for BD is the prevention of relapse. However, the currently available therapeutic drugs and treatment regimens are limited by unsatisfactory efficacy and significant adverse effects, highlighting the need to identify novel therapeutic targets based on the pathogenesis of BD. This review summarizes recent advances in the pathogenesis and therapeutic strategies of BD, with a particular focus on the roles of the Ca^{2+} signaling pathway and trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) in the occurrence and development of BD, as well as recent progress in novel therapeutic strategies, including calcium channel modulators and TAAR1 agonists. In addition, the potential synergistic therapeutic value of these two approaches is discussed, with the aim of providing a reference for the development of novel therapeutic targets and the optimization of precision therapeutic strategies for BD.

【Key words】 calcium channel modulators; trace amine-associated receptor 1 agonists; bipolar disorder

双相障碍 (bipolar disorder, BD) 是一种阶段性、异质性的精神障碍, 病程多呈发作性, 躁狂与抑郁可交替或混合出现, 也可不规则发作^[1]。临床已形成“急性期-巩固期-维持期”的全病程治疗共识, 其中维持期的核心在于延缓病程进展、减少复

发并维持社会功能。按照《精神障碍诊断与统计手册 (第五版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5)^[2]分类, BD 主要分为 I 型和 II 型, 另有环性心境障碍亚型, 其表现为持续、反复的轻躁狂症状与轻度抑郁症状交替出现。BD 复发率较高, 易引发患者精神痛苦, 导致疗效下降、认知及社会功能受损, 因此需在维持期进行持续干预^[3]。

近 10 年来, BD 药物研发缺乏机制性突破, 指南推荐的一、二线治疗仍以心境稳定剂及非典型抗

接受日期: 2026-01-06

*通信作者: 韩煜昉, 医师

研究方向: 临床心理学, 精神病学

E-mail: hanyufang9211@163.com

精神病药为主^[4]。现有药物虽可延缓疾病进展，但锂盐可致多尿、震颤及体重增加，长期使用可引起肾毒性；非典型抗精神病药则易诱发代谢紊乱、嗜睡及迟发性运动障碍。因此，基于发病机制探索新型干预靶点以提高疗效与耐受性具有重要意义，近年来以 Ca^{2+} 信号通路及微量胺相关受体 1（trace amine-associated receptor 1, TAAR1）信号通路为代表的新型调控策略逐渐受到关注。本文围绕钙通道调节剂及 TAAR1 激动剂的作用机制及其在 BD 中的研究进展进行综述。

1 BD 治疗新靶点与新药研究进展

近年来，BD 的发病机制研究集中于糖原合成酶激酶-3 β （glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β ）、线粒体功能障碍、神经营养因子调控、 Ca^{2+} 信号通路异常及金属元素（如钙、锌）代谢异常等方面^[5-6]。其中，通道类药物在神经及精神疾病中的潜在价值逐渐受到关注^[7]。在钾通道相关研究中， $\text{K}_{\text{v}}7.2/\text{K}_{\text{v}}7.3$ 钾通道激活被认为是情绪障碍的潜在治疗靶点。作为一种选择性 $\text{K}_{\text{v}}7.2/\text{K}_{\text{v}}7.3$ 钾通道开放剂，BHV-7000 在急性躁狂发作中的关键 III 期试验未达到主要疗效终点，仅显示一定耐受性特征^[8]；在炎症相关通路方面，腺苷三磷酸（adenosine triphosphate, ATP）门控 P2X7 受体（P2X7 receptor, P2X7R）通道拮抗剂 JNJ-55308942 在动物实验及神经炎症模型中可抑制小胶质细胞激活及白细胞介素-1 β （interleukin-1 β , IL-1 β ）释放，并改善类快感缺失样行为表现，提示其具有潜在抗抑郁作用机制^[9]。此外， Ca^{2+} 稳态紊乱在 BD 患者血小板及神经元中普遍存在，并与突触信号传递异常及前额叶、海马区域相关易感基因表达异常相关，提示

钙通道调节可能具有重要的干预价值^[10]。

TAAR1 作为新型 G 蛋白耦联受体（G-protein coupled receptors, GPCR），在物质使用障碍和精神分裂症中展现治疗潜力^[11-12]。遗传学研究显示，BD I 型与精神分裂症的遗传相关性较高，而 II 型更接近抑郁症，反映 BD 的遗传异质性^[13]。TAAR1 可负向调控单胺传递，可能在 BD I 型及 II 型维持期中发挥作用。

2 钙通道调节剂与 BD 维持期治疗

2.1 Ca^{2+} 信号通路

Ca^{2+} 信号通路在 BD 发病机制中具有核心作用。研究表明，BD 患者外周血细胞（如血小板、淋巴细胞）内游离 Ca^{2+} 浓度显著升高。细胞内 Ca^{2+} 持续积聚可损害线粒体功能并触发神经元凋亡，增加复发风险并延缓恢复^[10-14]。动物实验也显示，线粒体 DNA 聚合酶突变小鼠脑内 Ca^{2+} 摄取率较野生型显著增加，并出现活动过度、情绪不稳等类 BD 表现^[15-17]。

电压门控 Ca^{2+} 通道（voltage-gated calcium channel, VGCC）的 α_1 亚单位包括 L 型（ $\text{Ca}_{\text{v}}1.1 \sim 1.4$ ）、N 型（ $\text{Ca}_{\text{v}}2.2$ ）、P/Q 型（ $\text{Ca}_{\text{v}}2.1$ ）、R 型（ $\text{Ca}_{\text{v}}2.3$ ）及 T 型（ $\text{Ca}_{\text{v}}3.1 - 3.3$ ），不同亚型在中枢分布具有区域特异性（见表 1）^[16]。L 型参与海马与前额叶的长时程增强（long-term potentiation, LTP），N 型和 P/Q 型主导突触囊泡释放。配体门控 Ca^{2+} 通道如 N-甲基-D-天冬氨酸（N-methyl-D-aspartate, NMDA）受体在谷氨酸结合后介导 Ca^{2+} 内流并激活下游信号级联，参与神经环路发育与突触重塑。BD 患者 NMDA 受体功能异常与情绪调节障碍密切相关，提示 Ca^{2+} 信号通路的病理改变可能是潜在治疗靶点^[17]。

表 1 电压门控 Ca^{2+} 通道亚型及其分布

通道类型	主要分布
L 型 Ca^{2+} 通道	心肌细胞、平滑肌细胞以及中枢神经系统的神经元，如大脑皮质、海马体等
N 型 Ca^{2+} 通道	交感神经末梢和中枢神经系统的突触前膜
P/Q 型 Ca^{2+} 通道	小脑 Purkinje 细胞和中枢神经系统的突触前膜
R 型 Ca^{2+} 通道	中枢神经系统中广泛分布，参与调节神经元的兴奋性
T 型 Ca^{2+} 通道	神经元和心肌细胞，与细胞的自律性有关

2.2 钙离子通道在神经元中的功能

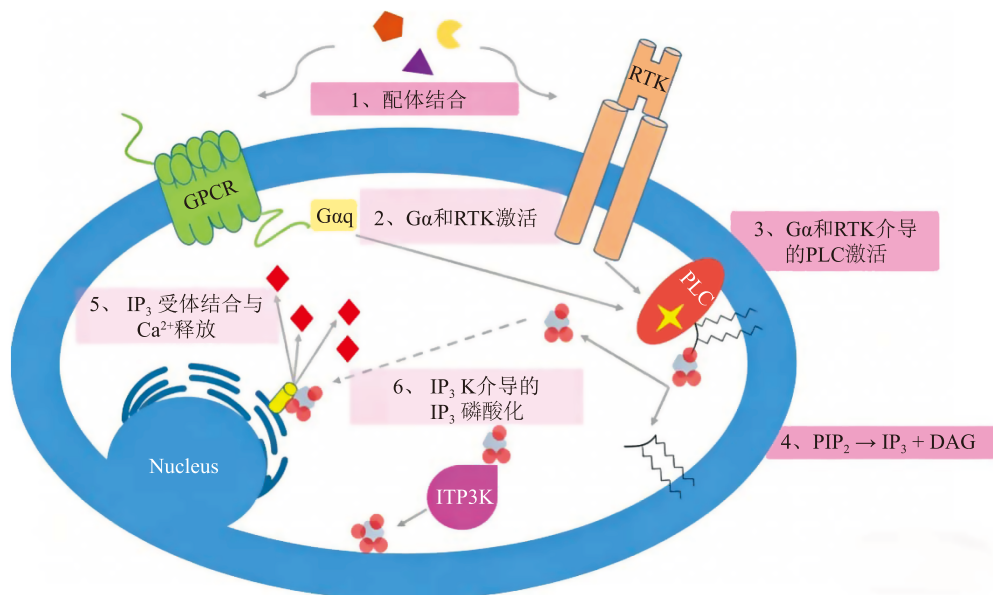
Ca^{2+} 通道在神经元生理活动中发挥多重关键作用。首先， Ca^{2+} 跨膜流动是调控神经元兴奋性的核心环节。膜电位去极化时，VGCC 开放， Ca^{2+} 内流参与动作电位形成并与 Na^{+} 通道协同维持高频放电；其异常可致神经元过度兴奋或反应不足，与情绪波

动及认知障碍相关。其次， Ca^{2+} 通道决定突触递质释放。动作电位抵达突触前膜时，N 型与 P/Q 型 VGCCs 开放，瞬时 Ca^{2+} 内流触发囊泡融合，释放多巴胺、5-羟色胺及谷氨酸等递质，而这些递质失衡被认为是 BD 的核心机制之一。

此外， Ca^{2+} 通道在突触可塑性调节中亦不可或

缺。LTP 与长时程抑制 (long-term depression, LTD) 过程中, NMDA 受体激活引起 Ca^{2+} 大量内流, 继而激活钙调蛋白 (calmodulin, CaM) 依赖性蛋白激酶等信号分子, 促进突触后受体表达与细胞骨架重塑, 增强突触效率^[18]。 Ca^{2+} 同时作为第二信

使, 经各类膜通道 (VGCC、NMDA 受体) 介导内流后, 进一步调控蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等下游通路, 影响基因转录、能量代谢与神经元存活 (见图 1)。



GPCR: G 蛋白耦联受体; $\text{G}\alpha$: $\text{G}\alpha$ 蛋白; RTK: 受体酪氨酸激酶; PLC: 磷脂酶 C; IP_3K : 肌醇 1, 4, 5-三磷酸 3-激酶; PIP_2 : 磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸; IP_3 : 肌醇三磷酸; DAG: 二酰甘油

图 1 神经元中 Ca^{2+} 信号通路示意图

2.3 Ca^{2+} 信号通路在 BD 发病机制中的作用

Ca^{2+} 信号通路在 BD 发病机制中的作用可由肌醇消耗假说和神经元再生假说解释。前者认为, 兴奋性与抑制性神经元失衡导致肌醇代谢紊乱, 进而影响 $\text{IP}_3/\text{Ca}^{2+}$ 信号通路, 引起神经环路微结构改变及情绪障碍; 后者指出, 神经元新生与再生受损会削弱脑可塑性, 导致神经网络功能障碍。 Ca^{2+} 失衡既可作为下游效应放大损伤信号, 也可作为上游诱因触发递质释放和代谢紊乱, 从而引发临床症状。药理学研究证实, 锂盐可抑制肌醇单磷酸酶活性, 降低肌醇水平, 抑制 $\text{IP}_3/\text{Ca}^{2+}$ 通路并减少神经元异常放电, 提示 Ca^{2+} 信号通路可能为情绪稳定剂的重要作用靶点。

临床研究显示^[10], BD 患者血小板及淋巴细胞内 Ca^{2+} 水平整体高于健康对照组 (见表 2), 其中血小板在躁狂期、抑郁期及未用药患者中均表现出稳定升高, 但 I 型与 II 型间无显著差异, 提示 Ca^{2+} 调节异常是 BD 的共同病理基础。细胞内 Ca^{2+} 介导神经元兴奋、可塑性、毒性、存活以及神经递质合成和释放, 其水平异常会影响情绪和行为, 通过阻断 NMDA 受体刺激的 Ca^{2+} 信号传导和增强 B 淋巴细胞

瘤-2 蛋白 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 表达来直接和间接降低 Ca^{2+} , 则可抑制内质网 Ca^{2+} 释放, 增加神经元存活率^[19]。此外, 胞内 Ca^{2+} 作为第二信使参与跨膜信号传导: 适度 Ca^{2+} 内流维持信号稳定, 过量则导致 Ca^{2+} 超载与凋亡, 过低则降低传导效率与神经元稳态, 最终均可能引起情绪与认知障碍。

表 2 BD 患者与健康对照组细胞内 Ca^{2+} 浓度对比

组别	细胞类型	效应大小 (SMD, 95% CI)
总体	血小板、淋巴细胞等	0.55 (0.27 ~ 0.82)
躁狂期	血小板	0.69 (0.36 ~ 1.03)
抑郁期	血小板	1.10 (0.27 ~ 1.93)
未用药	血小板	0.49 (0.28 ~ 0.69)

注: 初步分析涵盖多种细胞类型, 亚组分析显示血小板为在各条件下均表现显著且稳定的核心指标, 故后续只单独列出血小板; SMD: 标准化均数差; 95% CI: 95% 置信区间

2.4 钙通道调节剂在 BD 维持期治疗的作用机制

钙通道调节剂通过与通道蛋白结合改变开放频率与通透性, 从而调控 Ca^{2+} 跨膜流动。研究较多的是 L 型拮抗剂——如维拉帕米和地尔硫草, 能与 α_1 亚

单位结合,降低通道开放频率、缩短开放时间,减少 Ca^{2+} 内流。不同药物对通道亚型具有选择性;例如维拉帕米对心肌与中枢 L 型通道作用突出,为其在精神疾病中的应用提供药理依据。

Ca^{2+} 内流是突触递质释放的关键触发信号。抑制 Ca^{2+} 流入可减少突触前谷氨酸、5-羟色胺和多巴胺的释放,并通过反馈影响递质合成与转运体功能。L 型拮抗剂可降低神经元中神经递质释放,减轻兴奋性毒性,与抗躁狂作用相关^[20];同时能调节多巴胺及辅助抑制 5-羟色胺再摄取,可能改善情绪与抑郁症状^[21-22]。因此,钙通道调节剂通过对多种递质系统的协同调控展现情绪稳定潜力。

此外,降低细胞内 Ca^{2+} 可抑制 CaM 及 Ca^{2+} -钙调蛋白依赖性蛋白激酶 (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase, CaMK),调节神经元形态发生、突触可塑性及转录激活;同时抑制腺苷酸环化酶、降低环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平,进而影响蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 与 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein, CREB) 的表达^[23]。CREB 作为关键转录因子,其活性改变可调节脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) / Bcl-2 等促存活通路,间接缓解 Ca^{2+} 过载的神经毒性并稳定神经网络。

目前 L 型拮抗剂的临床研究以急性躁狂期为主,近年扩展到维持期。包括普瑞巴林和拉莫三嗪都被证实是治疗 BD 的有效药物^[24]。尽管部分随机对照研究提示其对情绪波动有益,但疗效一致性与长期安全性仍有争议。基于上述药理与分子证据,亟需更大样本及长期随访研究,以明确钙通道调节剂在 BD 全病程管理中的定位与联合用药策略。

3 TAAR1 激动剂与 BD 维持期治疗

微量胺是一系列以低纳摩尔级别浓度存在于哺乳动物大脑中的胺类物质,被认为参与包括神经传导和代谢在内的多种生理和行为过程^[25]。TAARs 的研究,特别是针对 TAAR1 的研究,极大地推动了对大脑中微量胺系统功能的认识。越来越多的体内外研究证据显示^[26-27],TAAR1 可以负向调控单胺传递,并在众多精神疾病中,如精神分裂症、物质滥用、抑郁症和焦虑症等,扮演着关键角色。

3.1 TAAR1 的表达

TAAR1 属于 GPCR 家族,主要分布于与情绪调控相关的脑区,如前额叶皮质、伏隔核及中缝核^[28-29]。其内源性配体包括苯乙胺和酪胺等微量胺,

虽含量低,但能显著影响单胺释放与再摄取,参与情绪、思想或感知的调节^[30]。

动物与人体研究显示,TAAR1 激活后可抑制中脑多巴胺能活性和血清素能活性,增强前额叶谷氨酸能功能^[31]。功能异常则导致多巴胺、5-羟色胺等神经递质失衡,而这一变化被认为是 BD 核心病理机制^[32]。因此,TAAR1 在神经递质平衡中具有重要地位,并可能成为 BD 新治疗靶点。

3.2 TAAR1 下游通路对氧化应激的影响

TAAR1 作为 GPCR,其激活在神经元氧化应激调控中具有重要作用。研究表明,TAAR1 与多巴胺受体 D_2 结合,可抑制 GSK-3 β 活化,而 GSK-3 β 是 BD 关键发病信号分子^[33-34]。GSK-3 β 活化可导致 CREB 磷酸化下降,抑制 BDNF 转录与表达;实验显示^[35]CREB 受损可使 BDNF 表达下调,削弱神经元抵御氧化损伤能力。此外,GSK-3 β 还存在于细胞核与线粒体,可磷酸化动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 的 Ser40/Ser44 位点,增强 Drp1 三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 酶活性,诱发线粒体过度分裂,破坏结构并升高活性氧 (reactive oxygen species, ROS)。过量 ROS 打破氧化还原稳态,导致神经细胞凋亡,在氧化应激状态下,降低海马体 CREB 表达,进一步抑制 BDNF 合成,加剧神经炎症和损伤 (见图 2)^[36]。这些机制提示,TAAR1 通过调控 GSK-3 β /CREB/BDNF 通路及线粒体稳态,可能在 BD 神经保护中发挥作用。

3.3 TAAR1 激动剂治疗 BD 的可能性

TAAR1 激动剂作用于受体后,主要与刺激性 G 蛋白 (stimulatory G protein, Gs) 耦联,进而使细胞内 cAMP 水平升高,启动经典的 cAMP/PKA 级联反应^[37]。PKA 可磷酸化多种下游靶蛋白,其中包括转录因子 CREB。被磷酸化的 CREB 可转位入核,结合靶基因启动子区域,促进与神经可塑性、神经元存活及神经递质合成密切相关基因的转录。既往动物实验表明,CREB 磷酸化可使 BDNF 基因表达上调,两者之间可能存在一定正反馈效应,从而改善包括焦虑和抑郁在内的情绪调控,这可能是 TAAR1 激动剂发挥抗抑郁和情绪稳定作用的分子基础之一^[38]。

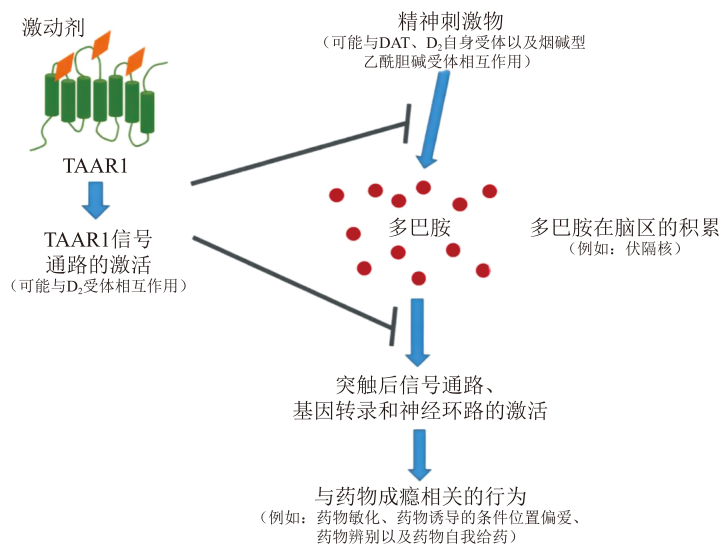
除 cAMP/PKA 通路外,TAAR1 激动剂还可通过多条信号通路共同介导神经保护效应。例如,研究发现^[39],TAAR1 激活可增强细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2) 信号通路,该通路与细胞增殖、分化和存活密切相

关,通过诱导磷酸化和激活转录因子,对抗细胞凋亡。另一方面,TAAR1还可激活内向整流钾通道和 β -抑制蛋白2(β -arrestin 2, β Arr2)通路^[40-41]。这些信号通路在调控神经可塑性和线粒体稳态中具有协同作用,其综合效应可能构成TAAR1激动剂在BD治疗中的关键药理学机制。

3.4 TAAR1 激动剂在 BD 维持期治疗的临床证据

TAAR1 激动剂是新兴神经精神药物,其在BD治疗中的研究仍处探索阶段,但已有初步证据显示潜在价值。以 ulotaront (原 SEP-363856) 为代表的

TAAR1 激动剂,在临床前模型中表现出抗躁狂及抗抑郁样效应,且未出现传统抗精神病药常见的锥体外系反应和代谢异常^[42-44]。一项为期4周的II期随机对照试验纳入120例双相I型或II型躁狂/混合发作患者,ulotaront (20或50 mg)组杨氏躁狂评定量表(Young Mania Rating Scale, YMRS)总分下降12~15分,疗效显著优于安慰剂组,耐受性良好。然而,随后III期临床研究(NCT04449718)未达到预设主要终点,提示疗效稳定性与适应证范围仍需验证。



TAAR1: 微量胺相关受体1; DAT: 多巴胺转运体; D₂: 多巴胺D₂受体

图2 TAAR1 信号通路机制示意图

在维持期治疗方面,目前证据有限,仅有少数开放性随访提示 ulotaront 可能降低复发风险,缺乏大样本随机对照研究支持。其他TAAR1激动剂(如RO5263397)也在研发中,但迄今无BD人群临床数据^[45-46]。总体而言,TAAR1激动剂在BD治疗中具有机制新颖性和潜在临床价值,但疗效确证、长期安全性及与现有心境稳定剂的比较仍需进一步研究。

4 钙通道调节剂与 TAAR1 激动剂联合治疗的可能性

钙通道调节剂和TAAR1激动剂在作用机制上存在显著差异,这种差异为两者联合应用提供了理论基础,可能通过协同作用提高BD维持期治疗的效果。

4.1 联合治疗可以实现互补与协同

钙通道调节剂与TAAR1激动剂在作用机制上可能存在互补性。前者通过调节Ca²⁺内流影响神经

递质释放、细胞内信号及神经可塑性,后者通过激活TAAR1调控多巴胺和5-羟色胺系统及cAMP-PKA通路,两者作用于BD不同环节,可能形成协同^[47]作用。研究显示,钙通道调节剂可减少谷氨酸释放,TAAR1激动剂可调节多巴胺至生理水平,共同实现情绪稳定。在神经细胞调控方面,钙通道调节剂可减少Ca²⁺信号传导过度活跃,抑制神经元激活,TAAR1激动剂可调节多巴胺能和血清素能系统,并影响谷氨酸活性^[48-49]。躁狂期,两者协同抑制神经元放电^[49-50];抑郁期,则可共同提升多巴胺和5-羟色胺,同时调节谷氨酸系统,改善抑郁症状。2条通路可交叉作用,联合干预可显著提升BDNF表达,促进神经可塑性,抑制神经细胞凋亡,增强突触重塑和神经发生,改善神经功能与情绪稳定性,降低复发风险。

4.2 联合治疗的临床研究展望

目前尚无钙通道调节剂与TAAR1激动剂联合治疗BD的临床研究,但基于前述机制与药理学基

础, 两者联合干预具有潜在应用前景, 同时仍面临一定挑战, 因此在临床研究设计中需充分保障科学性与安全性。首先, 在研究对象选择上, 应纳入双相I型或II型维持期治疗患者, 且具有近期复发风险(如过去12个月内出现复发), 同时排除严重躯体疾病、物质滥用或其他可能影响疗效与安全性的因素。其次, 在联合用药方案设计上, 可探索不同剂量及给药时机的最优组合, 例如采用阶梯式给药策略, 初始使用低剂量联合干预, 根据患者反应逐步调整剂量, 以实现疗效与耐受性的平衡。再次, 在疗效评估方面, 除常用精神症状量表外, 应将复发率、复发间隔及社会功能评分等指标纳入分析, 以全面评价联合治疗效果。

【参考文献】

- [1] Sparacino G, Verdolini N, Vieta E, *et al.* Existing and emerging pharmacological approaches to the treatment of *Mania*: a critical overview[J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 169.
- [2] Kaltenboeck A, Winkler D, Kasper S. Bipolar and related disorders in DSM-5 and ICD-10[J]. *CNS Spectr*, 2016, 21(4): 318–323.
- [3] 孙亚麒, 王育梅, 吕全, 等. 双相障碍维持期药物临床疗效的系统评价和网络Meta分析[J]. *中华精神科杂志*, 2020, 53(6): 527–536.
- [4] 方贻儒, 汪作为, 陈俊. 双相障碍近10年临床热点与研究进展[J]. *中华精神科杂志*, 2025, 58(2): 87–93.
- [5] Oliva V, Fico G, De Prisco M, *et al.* Bipolar disorders: an update on critical aspects[J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2025, 48: 101135.
- [6] Machado-Vieira R, Courtes A C, Zarate C A Jr, *et al.* Non-canonical pathways in the pathophysiology and therapeutics of bipolar disorder[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1228455.
- [7] Qiu Q, Yang M, Gong D, *et al.* Potassium and calcium channels in different nerve cells act as therapeutic targets in neurological disorders[J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(5): 1258–1276.
- [8] Perucca E, Tagliatela M. Targeting K_v7 potassium channels for epilepsy[J]. *CNS Drugs*, 2025, 39(3): 263–288.
- [9] Bhattacharya A, Lord B, Grigoleit J S, *et al.* Neuropsychopharmacology of JNJ-55308942: evaluation of a clinical candidate targeting P2X7 ion channels in animal models of neuro-inflammation and anhedonia[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(13): 2586–2596.
- [10] Harrison P J, Hall N, Mould A, *et al.* Cellular calcium in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(8): 4106–4116.
- [11] Li Z, Wan L, Dong J, *et al.* Trace amine-associated receptors as potential targets for the treatment of anxiety and depression[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1598048.
- [12] Kane J M. A new treatment paradigm: targeting trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) in schizophrenia[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2022, 42(5 Suppl 1): S1–S13.
- [13] Li Z, Li D, Chen X. Characterizing the polygenic overlaps of bipolar disorder subtypes with schizophrenia and major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2022, 309: 242–251.
- [14] Dubovsky S L, Marshall D. Calcium channel antagonists for mood disorders[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2022, 42(2): 188–197.
- [15] Kageyama Y, Okura S, Sukigara A, *et al.* The association among bipolar disorder, mitochondrial dysfunction, and reactive oxygen species[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(3): 383.
- [16] Catterall W A, Perez-Reyes E, Snutch T P, *et al.* Voltage-gated calcium channels in GtoPdb v.2021.2[J]. *IUPHAR*, 2021, 2021(2): 1–12.
- [17] Weiss F, Caruso V, de Rosa U, *et al.* The role of NMDA receptors in bipolar disorder: a systematic review[J]. *Bipolar Disord*, 2023, 25(8): 624–636.
- [18] Yoon S, Iqbal H, Kim S M, *et al.* Phytochemicals that act on synaptic plasticity as potential prophylaxis against stress-induced depressive disorder[J]. *Biomol Ther*, 2023, 31(2): 148–160.
- [19] Vecera C M, Jones G, Chong A C, *et al.* Intracellular signaling cascades in bipolar disorder[M]//*Biomarkers in Bipolar Disorders*. Amsterdam: Elsevier, 2022: 331–347.
- [20] Manzar A, Sic A, Banh C, *et al.* Therapeutic potential of calcium channel blockers in neuropsychiatric, endocrine and pain disorders[J]. *Cells*, 2025, 14(14): 1114.
- [21] Nunes E J, Addy N A. L-type calcium channel regulation of dopamine activity in the ventral tegmental area to nucleus accumbens pathway: implications for substance use, mood disorders and co-morbidities[J]. *Neuropharmacology*, 2023, 224: 109336.
- [22] Tully P J, Peters R, Pérès K, *et al.* Effect of SSRI and calcium channel blockers on depression symptoms and cognitive function in elderly persons treated for hypertension: three city cohort study[J]. *Int Psychogeriatr*, 2018, 30(9): 1345–1354.
- [23] Tokumitsu H, Sakagami H. Molecular mechanisms underlying

- Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase signal transduction[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11025.
- [24] Haenen N, Kamperman A M, Prodan A, *et al*. The efficacy of lamotrigine in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *Bipolar Disord*, 2024, 26(5): 431–441.
- [25] de Bruyn K, Diekman E F, van der Ley C P, *et al*. Simultaneous mass spectrometric quantification of trace amines, their precursors and metabolites[J]. *Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2024, 1238: 124098.
- [26] Peng L, Zhang J, Feng J, *et al*. Activation of trace amine-associated receptor 1 ameliorates PTSD-like symptoms[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 228: 116236.
- [27] Biso L, Carli M, Scarselli M, *et al*. Overview of novel antipsychotic drugs: state of the art, new mechanisms, and clinical aspects of promising compounds[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(1): 85.
- [28] 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.
- [29] Imbriglio T, Alborghetti M, Bruno V, *et al*. Up-regulation of the trace amine receptor, TAAR-1, in the prefrontal cortex of individuals affected by schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2024, 50(2): 374–381.
- [30] Shemiakova T S, Efimova E V, Gainetdinov R R. TAARs as novel therapeutic targets for the treatment of depression: a narrative review of the interconnection with monoamines and adult neurogenesis[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(6): 1263.
- [31] Half E F, Rutigliano G, Garcia-Hidalgo A, *et al*. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) agonism as a new treatment strategy for schizophrenia and related disorders[J]. *Trends Neurosci*, 2023, 46(1): 60–74.
- [32] Xu Z, Guo L, Yu J, *et al*. Ligand recognition and G-protein coupling of trace amine receptor TAAR1[J]. *Nature*, 2023, 624 (7992): 672–681.
- [33] Liu J, Wu R, Li J X. TAAR1 as an emerging target for the treatment of psychiatric disorders[J]. *Pharmacol Ther*, 2024, 253: 108580.
- [34] Dalvi S, Bhatt L K. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1): an emerging therapeutic target for neurodegenerative, neurodevelopmental, and neurotraumatic disorders[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2025, 398(5): 5057–5075.
- [35] Krasner H, Ong C V, Hewitt P, *et al*. From stress to synapse: the neuronal atrophy pathway to mood dysregulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(7): 3219.
- [36] Zhang B, Zhao J, Wang Z, *et al*. DL0410 attenuates oxidative stress and neuroinflammation via BDNF/TrkB/ERK/CREB and Nrf2/HO-1 activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106729.
- [37] 孙萌, 张晨琛, 李继涛, 等. 痕量胺相关受体1信号转导通路的研究进展[J]. *生理学报*, 2024, 76(1): 89–96.
- [38] 王芳. 不同强度跑台运动通过调控BDNF/miR-124/p-CREB信号通路改善CUMS小鼠抑郁样行为[J]. *河南师范大学学报(自然科学版)*, 2025, 53(3): 27–34.
- [39] Shi X, Swanson T L, Miner N B, *et al*. Activation of trace amine-associated receptor 1 stimulates an antiapoptotic signal cascade via extracellular signal-regulated kinase 1/2[J]. *Mol Pharmacol*, 2019, 96(4): 493–504.
- [40] Giménez-Palomo A, Vieta E. The potential of TAAR1 agonists in bipolar disorder[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2022, 62: 4–6.
- [41] Harmeier A, Obermueller S, Meyer C A, *et al*. Trace amine-associated receptor 1 activation silences GSK3 β signaling of TAAR1 and D2R heteromers[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(11): 2049–2061.
- [42] Kuvarzin S R, Sukhanov I, Onokhin K, *et al*. Unlocking the therapeutic potential of ulotaront as a trace amine-associated receptor 1 agonist for neuropsychiatric disorders[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(7): 1977.
- [43] Tsukada H, Milanovic S M, Darpo B, *et al*. A randomized, single-dose, crossover study of the effects of ulotaront on electrocardiogram intervals in subjects with schizophrenia[J]. *Clin Transl Sci*, 2023, 16(6): 1063–1074.
- [44] Alnefeesi Y, Murtazina R Z, Gainetdinov R R. Trace amine-associated receptors (TAARs): candidate targets in the treatment of bipolar disorders[J]. *Actas Esp Psiquiatr*, 2025, 53 (5): 1140–1153.
- [45] Tsytsarev V, Vaganova A N, Volnova A, *et al*. Role of glial trace amine associated receptor 1 (TAAR1) and microbiota in schizophrenia[J]. *Neurochem Res*, 2025, 50(5): 273.
- [46] Sun M, Zhang Y, Zhang X Q, *et al*. Dopamine D1 receptor in medial prefrontal cortex mediates the effects of TAAR1 activation on chronic stress-induced cognitive and social deficits[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2024, 49(8): 1341–1351.
- [47] Guan W. The role of trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) in the pathophysiology and treatment of depression [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2026, 24(3): 295–308.
- [48] Leo D, Targa G, Espinoza S, *et al*. Trace amine associated receptor 1 (TAAR1) as a new target for the treatment of cognitive dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7811.
- [49] Dubovsky S L. Applications of calcium channel blockers in psychiatry: pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of treatment of bipolar disorder[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15(1): 35–47.
- [50] Yang S M, Ghoshal A, Hubbard J M, *et al*. TAAR1 agonist ulotaront modulates striatal and hippocampal glutamate function in a state-dependent manner[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2024, 49(7): 1091–1103.