

抑郁症神经元自噬机制及中医药调节作用研究进展

刘燕, 刘俊, 吴耀松, 陈玉龙*, 任闪闪, 尚艺婉, 贺倩文, 桑亚洲
(河南中医药大学 中医药科学院, 河南省中医方证信号传导重点实验室, 郑州 450046)

[摘要] 抑郁症是以情绪持续低落为主要特征的精神疾病,严重威胁人们的健康。近几年来神经元自噬作为应激反应的一个重要方面也被视为抑郁症发病机制假说而提出。相关研究综合表明,自噬不足或过度均会引起神经元损伤,抑郁症动物模型表现出神经元自噬激活或受抑两种状态,因此,神经元自噬可能是参与抑郁症发病的一把双刃剑。中医认为本病的发生与肝郁脾虚密切相关,而中药对抑郁症神经元自噬的调节也呈现出多种多样的方式,其中调节神经元自噬的中药单体均具有保护神经或穿透血脑屏障的功能,而中药复方从其功效来看,多属于疏肝或健脾类方剂,与抑郁症的核心病机肝郁和脾虚相契合。从中医药对抑郁症模型神经元自噬的综合调节作用来看,其治疗抑郁症可能是多靶点、多通路和多系统共同作用的结果。该文基于神经元自噬参与抑郁症的病理学和治疗的新证据对当前研究的局限性进行了讨论,以期为后期同类研究及中医药抗抑郁研究提供思路和借鉴。

[关键词] 抑郁症; 神经元自噬; 发病机制; 治疗机制; 中医药治疗

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)16-0218-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211502

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210609.1702.004.html>

[网络出版日期] 2021-06-11 11:12

Neuronal Autophagy in Depression and Regulatory Effect of Traditional Chinese Medicine: A Review

LIU Yan, LIU Jun, WU Yao-song, CHEN Yu-long*, REN Shan-shan, SHANG Yi-wan,
HE Qian-wen, SANG Ya-zhou

(Henan Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Syndrome and Prescription in
Signal Transduction, Academy of Chinese Medical Sciences,
Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Depression is a mental illness characterized by persistent negative feelings, which has seriously threatened people's health. In recent years, neuronal autophagy, an important stress response, has also been regarded as a hypothesis for the pathogenesis of depression. Relevant studies have shown that either insufficient or excessive autophagy triggers neuronal damage, and activated or inhibited neuronal autophagy can be observed in animal models of depression. Therefore, neuronal autophagy may be a double-edged sword involved in the pathogenesis of depression. It is believed in traditional Chinese medicine (TCM) that the occurrence of this disease is closely related to liver depression and spleen deficiency. Chinese medicine regulates the neuronal autophagy via multiple ways. The TCM monomers that regulate neuron autophagy are capable of protecting nerves or penetrating the blood-brain barrier. TCM compounds designed for soothing liver or

[收稿日期] 20210317(010)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373535,81873285);河南省高校重点科研项目(19A360014);河南中医药大学博士科研基金项目(BSJ2018-03);河南省科技厅河南省重点研发与推广专项(科技攻关)(202102310493);河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG-ZYXKY-2020028)

[第一作者] 刘燕,博士,实验师,从事中医方证信号传导相关研究,Tel:0371-86253082,Email:hnyan@163.com

[通信作者] *陈玉龙,博士,教授,从事中医方证信号传导相关研究,Tel:0371-86253082,Email:cyl72621@163.com

invigorating spleen have been proved effective against this disease, demonstrating that the core pathogenesis of depression lies in liver depression and spleen deficiency. The regulatory effects of TCM on neuronal autophagy in depression models might result from its action on multiple targets, multiple pathways, and multiple systems. This paper discussed the limitations in current research based on the involvement of neuronal autophagy in depression and its treatments, in order to provide ideas for later similar research and that concerning TCM treatment of depression.

[Keywords] depression; neuronal autophagy; pathogenesis; therapeutic mechanism; traditional Chinese medicine (TCM) treatment

抑郁症又称抑郁障碍,以明显而持久的心境低落为主要临床特征,属情感性精神障碍,是全球导致自杀的20个主要原因之首。据世界卫生组织公布数据显示,全球平均发病率在4.4%左右,目前有超过3.5亿人罹患抑郁症,据估算,到2030年抑郁症将成为世界第一大负担疾病,被认为是导致全球非致命性健康损失的最大因素^[1]。

抑郁症的发病机制复杂,纵然有关本病发病的多种假说已被提出,如单胺神经递质失调、谷氨酸功能障碍、神经营养缺乏、下丘脑-垂体-肾上腺轴假说等,然而抑郁症的发病机制仍不甚明确,意味着目前的假说并不能完全概括发病机制,因此寻找抑郁症新的发病机制和有效的药物,将具有重要的学术价值和显著的社会经济效益^[2]。现代医学认为抑郁症的形成与长期的慢性心理应激密切相关,应激源包括来自心理或生理上对机体造成威胁和挑战的事件和经历。应激通常损伤神经系统,由于神经元具有细胞间特殊的通信功能,且大多数神经元不可再生,因此,在应激条件下神经元自噬机制不同于其他器官和组织。所以,近几年来神经元自噬作为应激反应的一个重要方面也被视为抑郁症发病机制假说而提出。

自噬作为一种细胞防御机制普遍存在于真核生物细胞中,是将细胞内受损的细胞器、错误折叠蛋白等胞浆成分运输到溶酶体进行消化和降解,以循环利用来维持机体稳态的一个过程^[3]。细胞自噬是整合应激反应的重要组成部分,主要表现于以下3个方面,首先,单一类型的应激会激活多种信号,这些信号可触发包含自噬在内的多种不同的细胞反应,以达到最佳的细胞修复和适应状态;其次,细胞可通过单个分子事件激活包含自噬在内的多种细胞适应性途径来整合不同的应激反应;再次,不同的细胞应激反应途径,包括自噬,可通过相互作用控制其他应激反应途径^[4-5]。因此,自噬是应激反应的一个重要方面,类似于普通的应激反应,自噬

是一个有益的过程,但是在某些条件下过度活化可能是有害的。如抑郁症造模方式慢性应激可以抑制神经元自噬^[6],而自噬标志物进一步增加并伴行为有效逆转的观察证明,自噬通量常是应激反应的有益组成部分^[7]。然而,也有证据表明慢性不可预知应激引起的自噬诱导可加重大鼠抑郁样行为和认知障碍^[8],而抑制自噬作用被证明可以减弱脂多糖对大鼠抑郁样行为的诱导作用,同时减轻神经炎症水平^[9]。

1 神经元自噬参与抑郁症发生的相关研究

神经元自噬的失调可能导致抑郁。一项严重抑郁症患者的尸检结果显示,其前额皮质中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号受损^[10]。在抑郁症发作期间,短期双向情感障碍患者中发现自噬关键调节基因蛋白激酶B1(Akt1)/mTOR的表达降低了^[11]。小鼠神经元中mTOR激活和核糖体蛋白S6磷酸化与社交互动缺陷有关,而雷帕霉素抑制mTOR通路的治疗能够部分恢复异常的社会行为和神经元肥大^[12]。这些结果都在一定程度上支持神经元自噬在抑郁症中的重要作用。但是,关于自抑抑郁症神经元自噬改变是激活还是受抑,目前的研究报道尚还缺乏一致性的证据。

1.1 神经元自噬激活与抑郁症 已有少量研究提示,神经元自噬激活可能参与抑郁症的发生。如产前压力应激可显著提高雄性后代海马自噬水平^[13]。另外成年期小鼠海马CA1区自噬增加可大大降低N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)受体依赖性诱导的抑郁症发生率^[14]。刘昊等^[15]的研究也发现,抑郁症大鼠海马神经元出现自噬体增多,微管相关蛋白轻链3(LC3) II/LC3 I值和Beclin-1平明显升高,神经元数量减少,凋亡率增加,海马体积萎缩,这说明抑郁症大鼠海马伴有明显的自噬和凋亡现象。凋亡抑制因子Bcl-2与Beclin-1结合可抑制自噬,而临床双相抑郁症患者尸检结果显示,其脑内B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)水平下降^[16]。从以上研究证

据来看,抑郁症可能与神经元自噬诱导有关,那么抑制神经元自噬则可能是部分抗抑郁药物发挥抗抑郁的功效机制。如三环抗抑郁药物氯米帕明可破坏初级解离神经元的自噬体形成和受损细胞器降解,阻止神经元自噬^[17]。氯胺酮代谢产物(2R, 6R)-水氧和氯胺酮(HNK)可通过抑制电惊厥处理的大鼠海马中mTOR信号介导的自噬而产生认知保护^[18]。褪黑素可抑制叉头框蛋白O3(FOXO3)信号介导的神经元自噬,减轻神经元自噬损伤,缓解脂多糖诱导的神经炎症^[9]。另外氟西汀也可通过激活核转录因子E₂相关因子2(Nrf2)依赖性基因表达减轻海马体自噬改善小鼠抑郁样行为^[19]。

1.2 神经元自噬受抑与抑郁症 与神经元自噬激活相反,有大量研究显示抑郁症模型表现出神经元自噬受抑,如慢性不可预知性温和应激(CUMS)可抑制大鼠海马神经元自噬水平和自噬相关蛋白分子的表达^[20],还可以通过腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)/mTOR途径抑制小鼠前额皮质和海马自噬活性^[21]。报道显示,自噬标记物水平在抑郁症小鼠脑组织显著降低,FK-506结合蛋白(FKBP5)与Beclin-1缔合可增强自噬和自噬通量标记,与抗抑郁药物产生协同作用,另外自噬相关基因5(Atg5)的敲除也可诱导小鼠的狂躁行为与过度情绪^[22-23]。此外自噬引发剂Beclin-1的抑制可引出小鼠的抑郁样行为^[24-25]。如前所述,一定程度基础自噬是一种有益的应激反应,对于神经元的正常功能是必须的,那么抑郁症治疗则需通过各种途径增强自噬。研究证明,许多抗抑郁药物可促进自噬。如诺比列汀可通过AMPK信号促进自噬并抑制重组NOD受体蛋白3(NLRP3)活化发挥抗抑郁作用^[26]。抗抑郁药物阿米替林和西酞普兰可增加大鼠神经元中自噬标记物LC3 II和Beclin-1的表达,通过磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)和活性氧(ROS)依赖性途径增加自噬通量,促进神经元自噬^[27]。海藻糖长期给药可使小鼠额叶皮层SQSTM1编码泛素结合蛋白(p62)/Beclin-1的比例降低,增强自噬,减轻抑郁样行为^[28]。值得注意的是,已发现的自噬诱导剂雷帕霉素具有抗抑郁样的作用,其抗抑郁作用与mTOR抑制有关^[29]。

以上研究表明抑郁症的发病机制可能与神经元自噬激活和受抑都有关系(具体调控信号机制见图1)。一部分抗抑郁药物通过影响自噬信号,促进神经元自噬发挥抗抑郁的功效。然而相反的是,另一部分抑郁药物则通过抑制神经元自噬,发挥抗抑

郁活性。自噬作为一种细胞防御机制,其通过适度激活清除细胞内受损细胞器、折叠蛋白质,维持细胞内环境稳定,有利于神经元的存活。一方面,如果基础自噬受抑,则会引起错误折叠蛋白和受损细胞器堆积,致使神经元功能失调甚至死亡;自噬一旦被过度激活,就会降解过多的细胞器或自身蛋白,超过自身的代偿范围而导致神经元损伤或死亡。可见,自噬不足或过度均会引起神经元损伤,因此,抑郁症动物模型表现出神经元自噬激活或受抑两种状态。另一方面,由于神经元突触功能差异,不同神经元自身对自噬程度需求不一致,这可能使得同一抑郁症患者或者动物同时出现神经元自噬激活和受抑的表现,如有报道显示母婴分离可在大鼠海马和前额皮质诱导不同的自噬反应,在海马中可引起自噬受抑,而在前额皮质可引起自噬激活^[30]。以上表明神经元自噬可能是参与抑郁症发病的一把双刃剑。这也可能是导致抑郁症治疗中抗抑郁药物出现正向和负向两种调节方式的重要原因。

mTOR激酶是自噬过程中的关键分子,激活mTOR的通路如Akt和酪氨酸激酶受体B(TrkB)信号通路抑制自噬,负调控mTOR的通路如AMPK, TWIK相关K⁺通道1(TREK-1), NLRP3和FOXO3a信号通路促进自噬。当以上信号调控出现增强或减弱时,神经元自噬就会被过度激活或抑制,进而会影响神经突触的传递功能,导致抑郁症的发生,见图1。

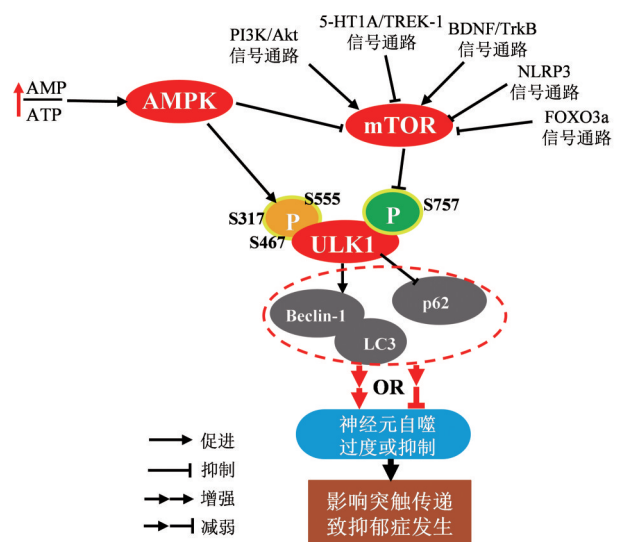


图1 抑郁症神经元自噬信号调控

Fig. 1 Regulation of neuronal autophagy signals in depression

2 中医药对抑郁症神经元自噬的调节作用

抑郁症属于中医“郁证”“脏躁”“百合病”等范

畴,多种情志冲突造成的情志失调是该病形成的主要诱因。中医学认为,情志失调首先伤及肝之疏泄功能,而后对其他各脏腑产生影响。肝属木,脾属土,《金匱要略》云:“夫治未病者,见肝之病,知肝传脾,当先实脾”。肝失疏泄易致脾失健运,而反过来,脾失健运,脾土反侮肝木,导致“土壅木郁”,形成不良因果循环。因此,抑郁症的发生必然存在肝郁脾虚这一核心病机^[31]。而抑郁症临床流行病学调查研究也证实,肝郁气滞证和肝郁脾虚证居抑郁症临床常见证型前2位,其最常见的病位证候要素为肝和脾^[32]。研究者认为神经元自噬激活过度和受抑与肝疏泄太过和不及具有相通性,海马神经元自噬失常是肝主疏泄功能失调的结果^[33]。还有研究者认为,脾主运化与海马调控消化吸收功能相似,研究结果显示,脾虚证的发生与海马神经元线粒体自噬功能减退有关^[34]。因此,从抑郁症的中医核心病机来看,本病的形成与神经元自噬功能障碍密切相关。已有大量研究表明,中药单体和中药复方也能通过调节神经元自噬作用靶点和信号通路发挥抗抑郁作用。

2.1 中药对自噬作用靶点的调节作用 Beclin-1, LC3, p62是评价自噬水平的关键蛋白。中药活性成分可调节不同自噬蛋白影响抑郁症动物和细胞模型神经元自噬保护神经元功能,发挥抗抑郁效应。

2.1.1 Beclin-1 Beclin-1是酵母自噬相关基因Atg6的哺乳动物同源基因,是自噬体形成过程中的必须分子,能够介导其他自噬蛋白定位于吞噬泡,从而调控哺乳动物自噬体的形成与成熟,在自噬过程中Beclin-1水平往往会升高^[35]。例如中药单体远志提取物能上调抑郁症动物皮质中Beclin-1的表达发挥抗抑郁活性^[36],而益母草碱、中药复方宁神灵颗粒通过抑制大鼠海马神经元Beclin-1的表达抑制自噬,改善认知功能^[37-38]。越鞠丸可体外抑制海马PC12细胞中Beclin-1的表达,阻断离体皮质酮神经元模型的过度自噬,发挥神经保护作用^[39]。而复方逍遥散可抑制慢性束缚应激(CIS)大鼠海马CA3区Beclin-1的表达减少神经元自噬,还可以上调CUMS大鼠海马Beclin-1的表达促进神经元自噬,减少凋亡,发挥抗抑郁活性^[40-41]。

2.1.2 LC3 LC3 II是由LC3经过两步转化形成的。首先,LC3在Atg4作用下形成LC3 I,接着LC3 I转化形成LC3 II。LC3 II对于自噬体的形成十分必要,有研究表明去除LC3 II将形成一系列不闭合的自噬体结构^[42]。因LC3 II的数量和自噬体

的数量存在对应的关系,LC3 II被普遍认为是动物自噬体的标记物^[43]。中药成分远志提取物和益母草碱可分别上调抑郁症动物皮质LC3 II的表达,下调大鼠海马LC3 II的表达,通过增加和抑制神经元自噬发挥抗抑郁活性^[36-37]。中药复方宁神灵颗粒、四逆散、四君子汤、右归丸、柴胡舒肝散均可通过抑制抑郁症大鼠海马LC3 II表达,减少神经元自噬损伤,发挥抗抑郁效应^[39,44-46]。逍遥散可分别通过下调CIS大鼠海马CA3区LC3的表达抑制神经元自噬和上调CUMS大鼠海马LC3的表达促进神经元自噬发挥抗抑郁效应^[40-41]。

2.1.3 p62 p62是SQSTM1基因编码的衔接子,在自噬信号传导中起到重要作用^[47]。自噬是p62的消耗过程,给予远志提取物处理后,p62水平显著降低,表明远志提取物可促进抑郁症动物模型前额皮质神经元自噬^[36]。中药复方宁神灵颗粒、四逆散、四君子汤、右归丸则可上调大鼠海马组织p62蛋白的表达,抑制海马神经元自噬,发挥神经保护作用^[38,44-45]。

2.2 中药对自噬信号通路的调节作用 在慢性应激状态下,一些激酶响应外界应激,产生级联反应,调控细胞自噬,在该信号传导途径上下游有多个效应因子协同参与,构成自噬信号通路。

2.2.1 AMPK/mTOR 信号通路 AMPK是丝氨酸/苏氨酸激酶的一员,是维持代谢稳态的关键能量传感器,也是mTOR上游的调节因子。UNC-51样激酶(ULK1)复合物在体内是连接上游mTOR,AMPK和下游自噬体形成的桥梁。在饥饿的条件下,AMPK活化,mTOR失活,活化的AMPK催化ULK1磷酸化促进自噬;而在营养充足的情况下,AMPK失活,mTOR与ULK1结合抑制ULK1-AMPK相互作用,导致ULK1失活,最终关闭自噬信号^[48]。研究显示,与调节AMPK,mTOR信号相关的中药单体主要有芡实提取物、芹菜素、远志提取物、广藿香醇,中药复方主要有越鞠丸和枳实消痞丸。其中芡实提取物可激活AMPK途径,芹菜素和远志提取物可激活AMPK的同时抑制mTOR活性^[36,49-50],枳实消痞丸则可阻断mTOR活性以促进神经元自噬发挥抗抑郁功效^[51]。与之相反,中药单体广藿香醇和复方越鞠丸则通过诱导mTOR活性,激活mTOR信号,抑制神经元自噬,发挥抗抑郁样效应^[39,52]。

2.2.2 PI3K/Akt/mTOR 信号通路 PI3K是真核生物体内重要的信号分子,可分为3类,其中Ⅲ类PI3K可与Beclin-1形成复合物,启动自噬^[53]。Akt

是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是PI3K/Akt信号转导通路的核心。mTOR活性有赖于PI3K/Akt途径的调节^[54]。绿原酸可通过激活Akt/mTOR信号逆转皮质酮诱导的自噬和凋亡发挥抗抑郁效应^[55]。中药复方四逆散可上调PI3K, Akt, mTOR, Raptor mRNA和蛋白表达,调节自噬相关标志物的表达,激活海马PI3K/Akt/mTORC1信号抑制海马神经元过度自噬带来的损伤发挥抗抑郁效应^[44]。

2.2.3 NLRP3炎症小体信号通路 炎症小体激活和自噬在大部分研究中呈相互抑制,如自噬会通过多方面的作用抑制炎症小体激活。在NLRP3炎症小体组装过程中,白细胞介素-1 β 前体(pro-IL-1 β), pro-IL-18, 凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和NLRP3等组件可能会被自噬双层膜识别并吞噬,后形成自噬体,自噬体转移至溶酶体中,与溶酶体融合而成自溶酶体,完成降解,该过程抑制了炎症小体组装活化过程^[56]。如中药单体丹酚酸B可在促进抑郁症大鼠海马自噬的同时诱导NLRP3的清除,发挥神经保护和抗抑郁作用^[57]。穿心莲内酯可降低促炎性介质和细胞因子[一氧化氮(NO), 环氧化酶-2(COX-2), 诱导型一氧化氮合酶(iNOS), IL-1 β , IL-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]的表达、下调核转录因子- κ B(NF- κ B)信号[磷酸化(p)-p65, p-NF- κ B抑制蛋白 α (I κ B α)]及前额叶皮质中的NLRP3炎症小体组装体[NLRP3, ASC, 半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-1(Caspase-1)]的表达,受自噬通量启动激活自噬发挥抗抑郁和抗炎作用^[58]。

2.2.4 其他相关信号通路 脑源性神经营养因子(BDNF)与TrkB结合后,能触发下游系列级联信号转导,通过影响PI3K/Akt等自噬相关信号通路,促进神经元存活,增强其结构与功能的可塑性,如中药单体水飞蓟宾可通过上调BDNF/TrkB途径减轻海马自噬来改善大鼠抑郁样行为^[59]。TREK-1与单胺类递质系统密切相关, TREK-1基因敲除小鼠表现出明显的抗抑郁特性,其可影响BDNF信号调控自噬的主要上游蛋白mTOR,促进神经元自噬^[60]。研究显示,逍遥散可上调自噬标记蛋白Beclin-1及LC3表达,减少神经元凋亡,治疗抑郁症,其机制与其调节5-HT1A受体影响TREK-1通道促进大鼠海马神经元自噬有关^[41]。

可见中药对抑郁症神经元自噬的影响也呈现多种多样的方式。首先,从药物的功效来看,可调节神经元自噬抗抑郁样行为的中药单体均具有保护神经的作用,绝大部分均能穿透血脑屏障或改善

血脑屏障通透性,可直接靶向神经元自噬靶点和信号调节自噬发挥抗抑郁功效。而中药复方从功效来看,多属于疏肝或健脾类方剂,与抑郁症的核心病机肝郁和脾虚相契合,其调节神经元自噬的作用与肝郁和脾虚存在神经元自噬紊乱的假说相吻合,表明调节神经元自噬是疏肝健脾治法抗抑郁的潜在生物学机制之一。其次,从对神经元自噬的调节作用来看,中药单体和复方也都表现出激活和抑制双向调节作用,其机制可能与抑郁症发病存在神经元自噬不足或过度两种机制有关,也可能与神经元的功能差异有关,例如同一种造模方式可使动物海马和前额皮质神经元出现两种不同的自噬状态,抑郁状态下当神经元出现自噬过度或不足时,中药可分别通过抑制或激活自噬将其调节至适度范围。第三,不同的造模方法和对象也是导致中药对神经元自噬出现双向调节的重要原因。如CUMS可激活大鼠海马神经元自噬,还可抑制小鼠海马神经元自噬^[46,50,61],表明不同方法诱导的抑郁样行为其发病机制可能存在差异。再如CIS大鼠海马神经元自噬激活,CUMS大鼠模型海马神经元自噬受抑,而逍遥散能调节这两种自噬状态治疗抑郁样行为,同时也说明中药治疗抑郁症可能是多靶点、多通路和多系统共同作用的结果^[40-41]。如丹酚酸B和穿心莲内酯在促进自噬的同时还可以清除皮质和海马中的炎症小体,绿原酸可同时发挥抑制神经元自噬和凋亡的作用^[55,57]。中药单体成分抗抑郁作用机制见表1,中药复方抗抑郁作用机制见表2。

3 结论和展望

以上研究从多方面为自噬与抑郁症的病理生理及治疗之间的联系提供了证据,也取得了令人瞩目的进展,但是神经元自噬参与抑郁症的机制远未得到了解。尤其是针对抑郁症这种复杂的疾病,要理清其神经元自噬的参与机制,更将是一场认识和实验上的挑战。目前的研究显示,不同造模方法诱导的抑郁症动物模型、相同的造模方法诱导不同种属的抑郁动物模型,以及同一抑郁症动物模型不同脑区的神经元自噬水平均存在很大的差异,表明抑郁症过程中不仅仅是单纯的神经元自噬激活或抑制,而是在抑郁状态下,不同功能神经元紊乱出现自噬激活和抑制并存的状态。抗抑郁药物最终需要通过改变神经元的活动模式发挥治疗效果,这些改变是疾病过渡至健康状态的一个过程。在这些过程中,某些神经元的活动需要减少,而某些神经元的活动需要增加,神经元刺激的变化不仅仅会诱

表 1 中药单体成分抗抑郁作用机制

Table 1 Mechanism of anti-depressive action of Chinese herbal ingredients

干预药物	干预对象	造模方式	调节方式	作用机制	参考文献
芹菜素	小鼠(海马)	束缚应激	促进	上调 AMPK, Unc51, ULK1 水平并抑制 mTOR 的水平, 通过 AMPK/mTOR 途径促进自噬发挥抗抑郁作用	[49]
芡实石油醚提取部位	小鼠(海马)	CUMS	促进	上调 AMPK, ULK1 水平, 通过调节 AMPK 途径激活自噬	[50]
远志提取物	大鼠、小鼠(前额皮质)	慢性束缚应激	促进	增强小鼠皮层和大鼠前额叶皮层中 LC3 II 和 Beclin-1 的表达, 并降低 p62 的水平, 并调节大鼠前额叶皮质(PFC)中 AMPK/mTOR 途径的功能障碍, 促进自噬和抑制神经炎症发挥抗抑郁作用	[36]
丹酚酸 B	大鼠(海马)	LPS 注射	促进	促进自噬并诱导 NLRP3 的清除, 从而导致神经保护和抗抑郁作用	[57]
穿心莲内酯	小鼠(前额皮质)	CUMS	促进	降低促炎性介质和细胞因子(NO, COX-2, iNOS, IL-1 β , IL-6 和 TNF- α)的表达、降低 NF- κ B 信号(p-p65, p-I κ B α)表达及前额叶皮质中的 NLRP3 炎性小体组装体(NLRP3, ASC 和 Caspase-1), 受自噬通量启动激活自噬发挥抗抑郁和抗炎作用	[58]
广藿香醇	大鼠(海马)	CUMS	抑制	通过激活 mTOR 信号通路抑制自噬, 修复突触和恢复海马自噬通量, 从而发挥抗抑郁样作用	[52]
绿原酸	PC12 细胞	皮质酮	抑制	经 Akt/mTOR 信号通路逆转皮质酮诱导的自噬和凋亡发挥抗抑郁效应	[55]
水飞蓟宾	大鼠(海马)	A β 注射	抑制	通过上调 BDNF/TrkB 途径减轻海马自噬来改善焦虑/抑郁样行为	[59]
益母草碱	大鼠(海马)	糖氧剥夺和双侧颈动脉结扎	抑制	下调 LC3 II/LC3 I 和 Beclin-1 的表达比例, 拮抗兴奋性谷氨酸的损伤和抑制自噬来改善认知功能障碍	[37]

表 2 中药复方抗抑郁作用机制

Table 2 Antidepressant action mechanism of Chinese medicine compound

干预药物	干预对象	造模方式	调节方式	作用机制	参考文献
宁神灵颗粒	大鼠(海马)	CUMS	抑制	降低大鼠海马中 LC3 II/LC3 I, Beclin-1 的表达, 增加 p62 的表达抑制自噬	[38]
越鞠丸	PC12 细胞	皮质酮	抑制	上调皮质酮诱导的 mTOR 磷酸化水平, 减少 LC3 II/LC3 I 和 Beclin-1 的表达, 阻断离体皮质酮模型神经细胞的过度自噬, 发挥神经保护作用	[39]
四逆散	大鼠(海马)	CUMS	抑制	上调 PI3K, Akt, mTOR, Raptor mRNA 和蛋白表达, 上调 p62 蛋白水平, 下调 LC3 II/LC3 I 值, 激活海马 PI3K/Akt/mTORC1 信号抑制海马神经元过度自噬带来的损伤发挥抗抑郁效应	[44]
四君子汤	大鼠(海马)	CUMS	抑制	上调海马组织 p62 蛋白表达, 下调 LC3 II/LC3 I 值, 抑制慢性应激诱导的过度自噬发挥抗抑郁效应	[45]
右归丸	大鼠(海马)	CUMS	抑制	上调海马组织 p62 蛋白表达, 下调 LC3 II/LC3 I 值, 抑制慢性应激诱导的过度自噬发挥抗抑郁效应	[45]
逍遥散	大鼠(海马)	慢性束缚应激	抑制	下调海马 CA3 区 Beclin-1 和 LC3 的表达, 从而抑制神经元自噬发挥抗抑郁效应	[40]
柴胡疏肝散	大鼠(海马)	CUMS	抑制	降低细胞凋亡率, LC3 II/LC3 I 值和 Beclin-1 蛋白表达水平, 拮抗海马神经元自噬	[46]
改良逍遥散	小鼠(海马)	CUMS	促进	刺激自噬体的形成并激活 Atg5 和 LC3 II 的表达, 触发自噬来缓解神经细胞凋亡, 从而改善抑郁样行为	[61]
枳实消痞丸	PC12 细胞	皮质酮	促进	通过阻断 mTOR 途径降低皮质酮诱导的 ROS 产生, 增加线粒体膜电位并加速自噬改善抑郁	[51]
逍遥散	大鼠(海马)	CUMS	促进	调节 5-HT1A 受体蛋白, 5-HT1A 受体蛋白再经 TREK-1 通路影响自噬, 上调自噬标记蛋白 Beclin-1 及 LC3 表达, 减少神经元凋亡, 从而治疗抑郁	[41]

导自噬, 也会减少自噬, 而自噬的增加与减少又会影
响突触的传递功能^[43,62], 这也可能是当前抑郁症
动物模型研究出现神经元自噬增强或减低不一致
画面的原因。因此, 针对神经元的具体功能来研究

自噬参与抑郁症的机制可能使研究的结果更加具
体和清晰。目前关于神经元自噬与抑郁症相关性
的研究较稀缺, 而神经元自噬参与抑郁症的假说也
主要是基于抗抑郁药物对自噬的影响而得出的。

从目前的相关研究来看,抗抑郁药物似乎可影响自噬的各种途径,从实验结果显示的相关自噬标志物和信号分子改变来看,确实可对自噬产生显著的影响,但仍缺乏对抗抑郁药物分子相互作用伴侣的了解,因为通过神经元自噬来了解抗抑郁药物的作用机制是一个难题。目前的研究结果都源于动物模型和细胞模型,还缺乏大量的临床证据,然而药物的临床效果可能需要长期的观察才能得到结果,而已知的靶点如神经递质转运蛋白可能瞬间就会发生变化,因此神经元自噬很难完全反应出抗抑郁药物的作用机理。而针对多成分多靶点的中药复方,更不可能单从神经元自噬的角度来完全阐明其抗抑郁的作用机制,其抗抑郁效果可能是多重机制的叠加。所以,日后研究也可以从不同作用环节的相关性入手,如JNK信号介导自噬和凋亡对神经元的影响,NF- κ B信号介导的炎症小体组装和自噬对神经元的影响等。这种相关性的证明不仅可以理清靶点和通路的上下游关系,还有助于阐释药物作用的分子机制^[63]。另外,有研究者认为抗抑郁药物在影响自噬的过程中也可能会影响突触中的膜重组,当自噬和神经传递竞争膜物质时,神经的突触传递可能受限,而当二者之间存在共享的膜物质时,自噬将促进神经传递^[62]。因此从神经突触传递的特异条件和方式来研究自噬参与抑郁症的机制可能会使研究的目标更加具体化,更容易挖掘潜在的靶点。

[参考文献]

[1] VARGHESE S P, FLORENTIN O D, KOOLA M M. Role of spirituality in the management of major depression and stress-related disorders [J]. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*, 2021, doi: 10.1177/2470547020971232.

[2] ULRICH S, RICKEN R, BUSPAVANICH P, et al. Efficacy and adverse effects of tranylecypromine and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a systematic review and comprehensive meta-analysis [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2020, 40(1):63-74.

[3] PATTISON C J, KOROLCHUK V I. Autophagy: 'Self-Eating' your way to longevity [J]. *Subcell Biochem*, 2018, 90(2018):25-47.

[4] KROEMER G, MARINO G, LEVINE B. Autophagy and the integrated stress response [J]. *Mol Cell*, 2010, 40:280-293.

[5] GALLUZZI L, BRAVO-SAN PEDRO J M, LEVINE B, et al. Pharmacological modulation of autophagy:

therapeutic potential and persisting obstacles [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(7):487-511.

[6] MA R D, ZHOU G J, QU M, et al. Corticosterone induces neurotoxicity in PC12 cells via disrupting autophagy flux mediated by AMPK/mTOR signaling [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(2):167-176.

[7] WANG S, WANG S, WANG Y, et al. Hyperforin alleviates the psychiatric disorders of adult rats suffered from early maternal separation via activating autophagy [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 18(750):135750.

[8] ZHANG Z, CAI X, YAO Z, et al. EA ameliorated depressive behaviors in CUMS rats and was related to its suppressing autophagy in the hippocampus [J]. *Neural Plast*, 2020, doi:10.1155/2020/8860968.

[9] ALI T, RAHMAN SU, HAO Q, et al. Melatonin prevents neuroinflammation and relieves depression by attenuating autophagy impairment through FOXO3a regulation [J]. *J Pineal Res*, 2020, 69(2):e12667.

[10] JERNIGAN C S, GOSWAMI D B, AUSTIN M C, et al. The mTOR signaling pathway in the prefrontal cortex is compromised in major depressive disorder [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(7):1774-1779.

[11] MACHADO-VIEIRA R, ZANETTI M V, TEIXEIRA A L, et al. Decreased AKT1/mTOR pathway mRNA expression in short-term bipolar disorder [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(4):468-473.

[12] KOTAJIMA-MURAKAMI H, KOBAYASHI T, KASHII H, et al. Effects of rapamycin on social interaction deficits and gene expression in mice exposed to valproic acid in utero [J]. *Mol Brain*, 2019, 12(1):3.

[13] ZHANG H, SHANG Y, XIAO X, et al. Prenatal stress-induced impairments of cognitive flexibility and bidirectional synaptic plasticity are possibly associated with autophagy in adolescent male-offspring [J]. *Exp Neurol*, 2017, 298(Pt A):68-78.

[14] SHEN H, ZHU H, PANJA D, et al. Autophagy controls the induction and developmental decline of NMDAR-LTD through endocytic recycling [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2979.

[15] 刘昊, 王海涛, 徐爱军, 等. 抑郁症模型大鼠海马神经元自噬变化及其机制 [J]. *吉林大学学报:医学版*, 2013, 39(4):672-675.

[16] KIM H W, RAPAPORT S I, RAO J S. Altered expression of apoptotic factors and synaptic markers in postmortem brain from bipolar disorder patients [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(3):596-603.

[17] CAVALIERE F, FORNARELLI A, BERTAN F, et al.

- The tricyclic antidepressant clomipramine inhibits neuronal autophagic flux [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1) : 4881.
- [18] ZHONG X, OUYANG C, LIANG W, et al. (2R, 6R)-Hydroxynorketamine alleviates electroconvulsive shock-induced learning impairment by inhibiting autophagy [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 297-304.
- [19] GHOSH S, CHOUDHURY S, CHOEDHURY O, et al. Inflammation-induced behavioral changes is driven by alterations in Nrf2-dependent apoptosis and autophagy in mouse hippocampus: role of fluoxetine [J]. *Cell Signal*, 2020, 68: 109521.
- [20] YANG Y, HU Z, DU X, et al. miR-16 and fluoxetine both reverse autophagic and apoptotic change in chronic unpredictable mild stress model rats [J]. *Front Neurosci*, 2017, doi:10.3389/fnins.2017.00428.
- [21] HUANG X, WU H, JIANG R, et al. The antidepressant effects of α -tocopherol are related to activation of autophagy via the AMPK/mTOR pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 1-7.
- [22] GASSEN N C, HARTMANN J, SCHMIDT M V, et al. FKBP5/FKBP51 enhances autophagy to synergize with antidepressant action [J]. *Autophagy*, 2015, 11 (3) : 578-580.
- [23] KARA N Z, FLAISHER-GRINBERG S, ANDERSON G W, et al. Mood-stabilizing effects of rapamycin and its analog temsirolimus: relevance to autophagy [J]. *Behav Pharmacol*, 2018, 29(4) : 379-384.
- [24] ZHAO Z, ZHANG L, GUO X D, et al. Rosiglitazone exerts an anti-depressive effect in unpredictable chronic mild-stress-induced depressive mice by maintaining essential neuron autophagy and inhibiting excessive astrocytic apoptosis [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, doi:10.3389/fnmol.2017.00293.
- [25] JIANG P, GUO Y, DANG R, et al. Salvianolic acid B protects against lipopolysaccharide-induced behavioral deficits and neuroinflammatory response: involvement of autophagy and NLRP3 inflammasome [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1) : 239.
- [26] WANG H, GUO Y, QIAO Y, et al. Nobiletin ameliorates NLRP3 inflammasome-mediated inflammation through promoting autophagy via the AMPK pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(12) : 5056-5068.
- [27] ZSCHOCKE J, ZIMMERMANN N, BERNING B, et al. Antidepressant drugs diversely affect autophagy pathways in astrocytes and neurons-dissociation from cholesterol homeostasis [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(8) : 1754-1768.
- [28] KARA N Z, TOKER L, AGAM G, et al. Trehalose induced antidepressant-like effects and autophagy enhancement in mice [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 229(2) : 367-375.
- [29] CLEARY C, LINDE J A, HISCOCK K M, et al. Antidepressive-like effects of rapamycin in animal models: implications for mTOR inhibition as a new target for treatment of affective disorders [J]. *Brain Res Bull*, 2008, 76(5) : 469-473.
- [30] LIU C, HAO S, ZHU M, et al. Maternal separation induces different autophagic responses in the hippocampus and prefrontal cortex of adult rats [J]. *Neuroscience*, 2018, 374: 287-294.
- [31] 姚玉璞, 张立平, 郭蓉娟, 等. 从抑郁症的主要证型探讨“见肝之病, 知肝传脾” [J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(4) : 1081-1083.
- [32] 徐春燕, 田金洲, 时晶, 等. 抑郁症的中医证候特征研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(4) : 810-813.
- [33] 周江霞, 敖海清. 从肝主疏泄理论探讨海马神经细胞自噬现象对慢性心理应激损伤的影响 [C] // 第九次全国中西医结合基础理论学术研讨会论文集汇编, 北京: 出版社不详, 2013: 50-52.
- [34] 尹文浩, 张家瑞, 王垒钞, 等. 脾气虚大鼠海马神经元线粒体自噬的初步研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(12) : 2650-2652.
- [35] YUE Z, JIN S, YANG C, et al. Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(25) : 15077-15082.
- [36] ZHOU Y, YAN M, PAN R, et al. Radix Polygalae extract exerts antidepressant effects in behavioral despair mice and chronic restraint stress-induced rats probably by promoting autophagy and inhibiting neuroinflammation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, doi: 10.1016/j.jep.2020.113317.
- [37] LIU C, YIN H, GAO J, et al. Leonurine ameliorates cognitive dysfunction via antagonizing excitotoxic glutamate insults and inhibiting autophagy [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(13) : 1638-1646.
- [38] 蔡萧君, 胡杨, 陆振华, 等. 宁神灵颗粒对抑郁模型大鼠海马神经元凋亡、自噬及氧化应激损伤的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(23) : 1766-1769, 1775.
- [39] 陆林玉, 吴蝶, 王凯, 等. 越鞠丸对皮质酮体外模型神经元过度自噬的保护作用研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2019, 21(9) : 1813-1819.
- [40] 王亭晔, 李晓娟, 周雪明, 等. 慢性束缚应激抑郁大鼠海马 Belin-1、LC3 的表达变化及逍遥散的调节作用 [J]. *世界中医药*, 2017, 12(3) : 509-512.

- [41] 万小敏. 基于TREK-1通道探讨5-HT_{1A}受体调节自噬参与肝郁脾虚型抑郁症形成及逍遥散的干预研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2020.
- [42] SOU Y S, WAGURI S, IWATA J, et al. The Atg8 conjugation system is indispensable for proper development of autophagic isolation membranes in mice[J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(11):4762-4775.
- [43] GOMG C, BAUVY C, TONELLI G, et al. Beclin 1 and autophagy are required for the tumorigenicity of breast cancer stem-like/progenitor cells[J]. *Oncogene*, 2013, 32(18):2261-2272.
- [44] 倪慧. 调肝治法介导mTORC1细胞自噬信号通路发挥抗抑郁作用的机理研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2019.
- [45] 倪慧, 张铭珈, 敖海清, 等. 不同治法方药对抑郁模型大鼠海马区自噬的影响[J]. *中药材*, 2019, 42(3):672-675.
- [46] 徐爱军, 刘昊, 田艳霞, 等. 柴胡疏肝散对抑郁症大鼠行为学和海马神经元凋亡及自噬的影响[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2014, 40(4):801-804.
- [47] MOSCAT J, KARIN M, DIAZ-MECO M T. p62 in cancer: signaling adaptor beyond autophagy[J]. *Cell*, 2016, 167(3):606-609.
- [48] GLICK D, BARTH S, MACCLEOD K F. Autophagy: cellular and molecular mechanisms[J]. *J Pathol*, 2010, 221(1):3-12.
- [49] ZHANG X, BU H, JIANG Y, et al. The antidepressant effects of apigenin are associated with the promotion of autophagy via the mTOR/AMPK/ULK1 pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(3):2867-2874.
- [50] HUANG Z, HUANG X, WANG Q, et al. Extract of *Euryale ferox* Salisb exerts antidepressant effects and regulates autophagy through the adenosine monophosphate-activated protein kinase-UNC-51-like kinase 1 pathway[J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(4):300-309.
- [51] GAO S, HUANG Q, TANG X, et al. ZhiShiXiaoPi tang inhibits autophagy induced by corticosterone and functional dyspepsia through blockade of the mTOR pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, doi: 10.1016/j.jep.2019.111836.
- [52] ZHUO J, CHEN B, SUN C, et al. Patchouli alcohol protects against chronic unpredictable mild stress-induced depressant-like behavior through inhibiting excessive autophagy via activation of mTOR signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2020.110115.
- [53] XU H D, QIN Z H. Beclin 1, Bcl-2 and autophagy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206:109-126.
- [54] XU F, NA L, LI Y, et al. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours[J]. *Cell Biosci*, 2020, doi: 10.1186/s13578-020-00416-0.
- [55] SHI X, ZHOU N, CHRNG J, et al. Chlorogenic acid protects PC12 cells against corticosterone-induced neurotoxicity related to inhibition of autophagy and apoptosis[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2019, 20(1):56.
- [56] WANG D, ZANG J, JIANG W, et al. The role of NLRP3-CASP1 in inflammasome-mediated neuroinflammation and autophagy dysfunction in manganese-induced, hippocampal-dependent impairment of learning and memory ability[J]. *Autophagy*, 2017, 13(5):914-927.
- [57] JIANG P, GUO Y, DANG R, et al. Salvianolic acid B protects against lipopolysaccharide-induced behavioral deficits and neuroinflammatory response: involvement of autophagy and NLRP3 inflammasome[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):239.
- [58] GENG J, LIU J, YUAN X, et al. Andrographolide triggers autophagy-mediated inflammation inhibition and attenuates chronic unpredictable mild stress (CUMS)-induced depressive-like behavior in mice[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, doi: 10.1016/j.taap.2019.114688.
- [59] SONG X, LIU B, CUI L, et al. Silibinin ameliorates anxiety/depression-like behaviors in amyloid β -treated rats by upregulating BDNF/TrkB pathway and attenuating autophagy in hippocampus[J]. *Physiol Behav*, 2017, 179(10):487-493.
- [60] ZHOU C H, ZHANG Y H, XUE F, et al. Isoflurane exposure regulates the cell viability and BDNF expression of astrocytes via upregulation of TREK1[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5):7305-7314.
- [61] WANG M, BI Y, ZENG S, et al. Modified Xiaoyao San ameliorates depressive-like behaviors by triggering autophagosome formation to alleviate neuronal apoptosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111:1057-1065.
- [62] GASSEN N C, REIN T. Is There a role of autophagy in depression and antidepressant action? [J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10:337.
- [63] 曹慧, 徐立, 宋文婷. 脑缺血后神经元自噬与凋亡机制及中药干预作用的研究进展[J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(3):441-448.

[责任编辑 周冰冰]