

## 综述

## 重度抑郁症中自噬通路及其关键标志物的研究进展

李偲媛<sup>1</sup>, 和 申<sup>1</sup>, 李华芳<sup>1,2</sup>

1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心精神科, 上海 200030; 2. 上海市精神心理疾病临床医学研究中心, 上海市重性精神病重点实验室, 上海 200030

**[摘要]** 重度抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 是一种常见且严重的精神障碍, 持续的心境低落是其主要的临床特征。MDD 的病因复杂且具有高度异质性, 目前尚未被完全阐明。抗抑郁药物是 MDD 主要的治疗方式之一, 目前仍存在起效慢、治愈率低、安全性有待提高、患者依从性不足等问题, 也一定程度上也反映了人们对 MDD 发病机制认识的不足。自噬 (autophagy) 是一种重要的维持稳态的细胞降解机制, 与泛素-蛋白酶体系统一起维持细胞正常的新陈代谢。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是细胞自噬的重要调控因子。当细胞处于不良条件时, 可以通过 mTOR 依赖性自噬通路或 mTOR 非依赖性自噬通路激活自噬。监测自噬水平的常用指标包括微管相关蛋白轻链 3-II (microtubule-associated protein light chain 3-II, LC3-II)、Bcl-2 相互作用蛋白 (Bcl-2 interacting coiled-coil protein 1, Beclin-1) 和 p62。近些年来, 越来越多的研究提示, 自噬信号通路异常可能参与了抑郁症的发展, 抗抑郁治疗可能影响自噬, 因此调控自噬信号通路可能是抑郁症有希望的治疗靶点。未来应加强中枢神经系统自噬信号通路的研究, 为抑郁症与抗抑郁药物的机制研究提供更多可靠的证据。该文就 mTOR 依赖性自噬通路及 mTOR 非依赖性自噬通路 with 常见自噬标志物在抑郁症中的研究进展做一综述。

**[关键词]** 重度抑郁症; 自噬; 自噬通路; 自噬标记物

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.10.015 **[中图分类号]** R749 **[文献标志码]** A

## Recent advance in autophagy-related pathways and key biomarkers in major depressive disorder

LI Siyuan<sup>1</sup>, HE Shen<sup>1</sup>, LI Huafang<sup>1,2</sup>1. Department of Psychiatry, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China;  
2. Shanghai Clinical Research Center for Mental Health, Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders, Shanghai 200030, China

**[Abstract]** Major depressive disorder (MDD) is a very common and severe mental disorder. Persistent emotional distress is one of its main clinical symptoms. The etiology of MDD is complex and highly heterogeneous, and has not yet been clarified. Antidepressant is a kind of important method for the treatment of MDD. However, there are still some problems such as slow onset of effect, low cure rate, safety to be further improved, and low compliance, which also reflect people's lack of understanding of the pathogenesis of MDD. Autophagy is a mechanism of cell degradation, which plays an important role in maintaining the stabilization of homeostasis. Mammalian target of rapamycin (mTOR) is an important regulator of autophagy, and adverse conditions can activate autophagy through mTOR-dependent or mTOR-independent autophagy pathways. Microtubule-associated protein light chain 3-II (LC3-II), Bcl-2 interacting coiled-coil protein 1 (Beclin-1) and p62 are common to be used in the measurement of autophagy flux. In recent years, more and more studies have shown that impaired autophagy may be involved in the development of MDD and antidepressant treatment may affect autophagy. Therefore, regulating impaired autophagy pathways may be a promising target of antidepressant treatment. In the future, more attention should be paid to the study of autophagy signaling pathway in the central nervous system to provide more reliable evidence for the mechanism of MDD and antidepressant treatment. This article introduces the roles of common mTOR-dependent autophagy pathways, mTOR-independent autophagy pathways and autophagic markers in the progression and treatment of MDD.

**[Key words]** major depressive disorder (MDD); autophagy; autophagy-related pathway; autophagic biomarker

**[基金项目]** 上海市精神心理疾病临床医学研究中心项目 (19MC1911100); 上海市精神卫生中心院级重点课题 (2022zd02)。

**[作者简介]** 李偲媛 (1998—), 女, 住院医师, 硕士生; 电子信箱: lisy86781@163.com。

**[通信作者]** 李华芳, 电子信箱: lihuafang@smhc.org.cn。

**[Funding Information]** Project of Shanghai Clinical Research Center for Mental Health (19MC1911100); Shanghai Mental Health Center Fund (2022zd02)。

**[Corresponding Author]** LI Huafang, E-mail: lihuafang@smhc.org.cn。

重度抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 是一种常见且严重的精神障碍, 病因复杂且具有高度异质性<sup>[1-3]</sup>。关于抑郁症的病因, 在生物化学、神经内分泌、神经免疫学、睡眠与脑电生理、脑影像学、遗传学、心理社会因素等方面均存在相关假说且结论尚未统一<sup>[4]</sup>。抗抑郁药物属于MDD患者的一线治疗方式, 其作用靶点包括单胺类神经递质靶点、氨基酸类神经递质靶点、褪黑素受体等<sup>[5]</sup>。遗憾的是, 抗抑郁药物治疗作为MDD最常见的治疗手段之一, 仍存在起效慢、治愈率低、安全性有待提高、患者依从性不足等问题, 这一定程度上反映了目前人们对于抑郁症发病机制认识的局限性<sup>[6-7]</sup>。

自噬 (autophagy) 是一个通过溶酶体降解受损大分子和细胞器从而使物质得以循环利用的过程, 它可以被各种应激条件激活, 与泛素-蛋白酶体系统一起维持细胞正常的新陈代谢<sup>[8]</sup>。自噬可分为非选择性自噬和选择性自噬。非选择性自噬又可以根据被降解物运输到溶酶体方式的不同, 分为3种主要类型: 巨自噬 (macroautophagy, 研究最广泛的类型)、微自噬和分子伴侣介导的自噬; 选择性自噬则可以根据自噬发生部位的不同, 分为线粒体自噬、过氧化物酶体自噬、内质网自噬以及核糖体自噬等<sup>[9]</sup>。

近年来, 越来越多的研究报道提示自噬失调与抑郁症关系密切, 自噬相关通路有可能成为抗抑郁治疗的潜在靶点<sup>[2,10-13]</sup>。关于抑郁症与自噬的关系, 研究者逐渐形成这一观点: 自噬是一把双刃剑。一方面, 自噬过度激活可导致神经元和胶质细胞存活率下降、神经元凋亡, 可能促进抑郁症的发生发展, 药物可能通过下调过度激活的自噬发挥抗抑郁治疗作用。另一方面, 也有研究证明抑郁症的神经元间自噬水平降低, 通过药物增强自噬可以改善这一情况, 而且大多数抗抑郁药已被证明其抗抑郁作用可能与自噬水平上调有关<sup>[14-15]</sup>。

尽管目前多数证据基于细胞和动物模型, 仍有临床数据分析发现多个自噬基因 (如 *GPR18*、*PDK4*、*NRG1* 和 *EPHB2* 基因<sup>[16]</sup>) 可能是MDD的潜在诊断标志物, 自噬标志物 [如MDD患者血清 Bcl-2 相互作用蛋白 (Bcl-2 interacting coiled-coil protein 1, Beclin-1)] 的基线表达水平<sup>[17]</sup> 或表达水平的变化是抗抑郁药物潜在的疗效预测标志物。由此可见, 自噬在MDD中起到了重要的作用, 或可为新型抗抑郁

药研发提供思路。下面就自噬信号通路的mTOR依赖性自噬通路及mTOR非依赖性自噬通路与常见自噬标志物做一综述<sup>[18]</sup>。

## 1 自噬相关信号通路

### 1.1 mTOR 依赖性信号通路

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路可通过调节自噬、促进蛋白合成、诱导神经再生发挥神经保护作用<sup>[19]</sup>。在人体内, mTOR可参与形成2种不同形式蛋白复合物, 即哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 及mTORC2, 对多种细胞刺激作出应答<sup>[20]</sup>。mTORC1是自噬的关键分子, 含有RAPTOR (regulatory-associated protein of mTOR) 蛋白, 表现为对雷帕霉素敏感; mTORC2则表现为对雷帕霉素不敏感。mTORC1<sup>[21]</sup>可正调控如蛋白激酶B (protein kinase B, PKB, Akt)、丝裂原激活通路激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等抑制自噬的信号通路分子, 负调控如腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated kinase, AMPK) 等促进自噬的信号通路分子。

一方面, 部分研究证明, 抑郁症的神经元间mTOR依赖性信号通路可能被过度激活, 药物可能通过下调自噬水平发挥抗抑郁疗效。在多种抑郁症动物模型中, 均可以发现mTORC1通路的下调、自噬的过度激活<sup>[22]</sup>, 且激活5-HT6受体 (5-HT6 receptor, 5-HT6R) 可以促进啮齿类动物前额叶皮质的mTOR信号转导<sup>[23]</sup>, 临床研究<sup>[22]</sup>中也发现抑郁症患者前额叶皮质中mTORC1表达水平降低, 突触形成减少。纠正神经元自噬的过度激活可能与抗抑郁药物如氯胺酮的抗抑郁作用有关<sup>[22]</sup>。

另一方面, 也有研究<sup>[24]</sup>证明抑郁症的神经元间自噬可被过度抑制, 药物可能通过上调自噬水平发挥抗抑郁疗效。例如, 在慢性束缚应激大鼠模型<sup>[25]</sup>中, 低于麻醉剂量的速效抗抑郁药物氯胺酮 (ketamine) 可以通过激活前额叶皮质和海马区的小胶质细胞自噬及抑制炎症反应起到神经保护作用, 进而发挥抗抑郁样作用, 具体表现为氯胺酮可以升高前额叶皮质和海马中小胶质细胞的微管相关蛋白轻链3- II

(microtubule-associated protein light chain 3- II , LC3- II ) 水平, 降低 p62 [也称为选择性自噬接头蛋白 (sequestosome 1, SQSTM1)] 表达水平, 使自噬小体数量增多, 同时自噬抑制剂可以阻断氯胺酮的抗抑郁作用。氟西汀也可能通过下调海马中星形胶质细胞内 p-mTOR 表达、促进线粒体自噬发挥抗抑郁作用 [26]。

总的来说, mTORC1 与抑郁症的发病机制及治疗机制关系密切, 下面主要对以下常见的 mTOR 依赖信号通路和抑郁症相关的研究做一总结。

**1.1.1 胰岛素信号通路** 既往研究 [27] 表明, 胰岛素信号通路 (insulin signaling pathway) 在调节自噬中发挥重要作用。胰岛素 (insulin)、胰岛素样生长因子 (insulin receptor substrate 2, IRS2) 主要通过作用于胰岛素受体 (insulin receptor, IR) 下传信号, 激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositide 3-kinase, PI3K) 生成 3, 4, 5-三磷酸磷脂酰肌醇, 后刺激 mTOR 的磷酸化, 最终抑制自噬 [28]。目前, 多种证据提示该通路可能与抑郁症及抗抑郁治疗有关。

胰岛素信号通路可能因活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 增多而被抑制, 从而引起胰岛素抵抗, 而胰岛素抵抗则与包括抑郁症在内的多种脑部疾病相关 [29-30]。

此外, 高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 可以加重 FSL (flinders sensitive line) 大鼠 (抑郁症的一种遗传模型) 的抑郁样行为 [31], 长期 HFD 可以通过分子伴侣介导的自噬途径损害下丘脑的神经元胰岛素信号 [32]。因此 HFD 被认为可能与抑郁障碍有关, 并且可能以依赖自噬的方式损害下丘脑神经元的胰岛素信号。此外, 胍丁胺已被证明可以增强细胞自噬活性 [33], 另有研究提示胍丁胺能够缓解 HFD 引起抑郁、焦虑表现 [34], 但胍丁胺的抗抑郁样作用是否与自噬活性相关目前暂不明确。另外, 也有一种观点认为, 胰岛素信号通路介导了糖皮质激素紊乱引起的抑郁症状。因此可以推测, 自噬通路中的胰岛素信号通路可能被 HFD 饮食、2 型糖尿病、糖皮质激素等的影响而失调, 进而诱发抑郁、焦虑。未来或可关注自噬的胰岛素通路, 开展抑郁症的发展机制、药物研发等相关研究。

**1.1.2 AMPK/mTOR 信号通路** 腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated kinase,

AMPK) 被视为 mTOR 通路的主要调节信号之一, 是一个由 AMP/ATP 比率增加而被激活的一种能量敏感酶, 在调节细胞能量代谢中起着关键作用 [35]。活化的 AMPK 可以磷酸化结节性硬化症蛋白复合体 2, 结节性硬化症蛋白复合体 2 是 mTORC1 的负性调控分子, 因此 AMPK 也被视为自噬的正性调控信号 [15,36]。诸多研究提示, 抑郁症可能与 AMPK/mTOR 信号通路被抑制有关, 抗抑郁药物可能通过 AMPK 信号通路激活自噬发挥抗抑郁效果。

例如, 与正常大鼠相比, 嗅球切除的抑郁症大鼠模型的海马区自噬被显著抑制, 具体表现为 p-mTOR/mTOR 升高和 p-AMPK/AMPK 降低 [37], 并且在 CUMS 诱导的抑郁动物模型的海马和前额叶皮质中也有类似发现 [24], 而氟西汀的治疗可以逆转该信号通路的变化 [15]。再如, 舍曲林可作为一种自噬诱导剂, 可能通过结合并拮抗线粒体电压依赖性阴离子通道 1 (voltage dependent anion channel 1, VDAC1), 降低细胞内 ATP 水平, 激活 AMPK 并抑制 AMPK 下游的 mTOR/核糖体蛋白 S6 激酶 B1 (ribosomal protein S6 kinase B1, RPS6KB1) 信号通路, 进而上调自噬, 不表达 VDAC1 的细胞则会完全失去舍曲林对 AMPK-mTOR 通路的调控作用与自噬诱导活性 [13]。再如,  $\alpha$ -生育酚的抗抑郁作用也与通过调控 AMPK/mTOR 途径激活自噬有关 [38], 通过 AMPK/mTOR 通路增强自噬可能是肥胖抑郁的有效治疗途径 [37]。

另外, 除了抗抑郁药物, 物理治疗也可以引起中枢神经系统自噬水平的改变, 这一改变也与 AMPK 信号通路有关。例如, 给予大鼠连续 10 d、1 次/d 的电抽搐性癫痫发作 (electroconvulsive seizure, ECS), 可增加 AMPK (Thr172) 的磷酸化水平, 激活大鼠额叶皮层中的自噬 [36]。由于额叶皮层是抑郁症发病机制和治疗相关的主要脑区之一, 因此电休克治疗通过 AMPK 信号通路激活自噬也可能是重复电休克治疗的作用机制之一。

**1.1.3 PI3K/AKT/mTOR 信号通路** PI3K 是自噬的一个主要负性调控节点: 接受细胞外刺激, 进而激活下游的自噬关键调节因子 AKT/mTOR。PI3K/AKT/mTOR 信号通路则是一条广泛存在于各种细胞中的经典自噬负性调控通路, 目前研究认为其可以在多个节点调控神经元突触可塑性 [39]。第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin



homolog, PTEN) 是 PI3K/AKT 通路的一个重要负性调控分子,也是自噬的重要正性调控因子。

对于该通路和抑郁症的关联,一种研究观点认为,抑郁状态与海马、前额叶中该通路被抑制有关,抗抑郁药物治疗可恢复该通路正常活性发挥抗抑郁作用,并且抗抑郁作用可被雷帕霉素抑制<sup>[40-41]</sup>。一项抑郁症自杀患者尸检研究提示,抑郁症患者前额叶皮质 PI3K、AKT 酶活性下降,PTEN 蛋白表达下降,且 PTEN 表达下降与 AKT 活性下降有关,因此 PI3K/AKT 信号通路活性的下降可能与 MDD 有关<sup>[40,42]</sup>。另一项研究结果提示,与正常小鼠相比,慢性轻度应激(chronic mild stress, CMS) 组小鼠海马自噬水平升高(Beclin-1、LC3-II 水平升高),且这一作用由 PI3K/AKT/mTOR 信号通路介导<sup>[41]</sup>。例如,抑郁症患者相较于正常人,前额叶、海马中 PI3K/AKT/mTOR 通路活性可见明显下降,PTEN 增加,并且治疗后该通路活性可重新恢复正常<sup>[40]</sup>。例如,miR-16 和氟西汀的干预可以减弱慢性不可预测应激对自噬的抑制(Beclin-1 和 LC3-II 下降),而该作用与 PI3K/AKT/mTOR 通路有关<sup>[43]</sup>,氟西汀联合 7,8-DHF (7,8-dihydroxyflavone) 治疗可能通过上调 PI3K/AKT/mTOR 通路信号进而刺激脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) /酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 信号,发挥缓解围绝经期抑郁的作用,这一过程也伴随海马与皮质区域 LC3-II、Beclin-1 等自噬蛋白表达明显增加<sup>[44]</sup>。再如,快速起效的抗抑郁药氯胺酮介导的 mTORC1 激活、突触形成和抗抑郁作用由谷氨酸信号和 AMPA 受体激活决定,而 AMPA 受体的激活可通过 AKT 和 ERK 信号通路诱导神经元释放 BDNF 和 mTORC1 信号<sup>[45]</sup>。

另一研究观点认为,当患者脑内 PI3K/AKT/mTOR 信号通路被过度激活时,自噬受到抑制反而加重了脑内病理产物沉积,可能是诸多中枢神经系统疾患的病因<sup>[39]</sup>;抑制 AKT/mTOR 通路、激活自噬可能具有抗抑郁作用,因此该通路在抑郁症的发生发展机制中的具体作用仍有待进一步验证。

综上,有关该通路作用的观点更倾向于:当 PI3K/AKT/mTOR 信号通路被过度抑制时,自噬被过度激活,从而损伤神经元的突触可塑性,可能导致抑郁症的发生;而当 PI3K/AKT/mTOR 通路被激活能够

抑制过度的自噬,从而发挥抗抑郁作用。

**1.1.4 MAPK/mTOR 信号通路** MAPK 是一种重要的真核生物所特有的信号转导酶,与自噬联系密切<sup>[46]</sup>。MAPK 信号转导通过 MAPKKK、MAPKK、MAPK 的顺序磷酸化发生。MAPK 是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。C-Jun 氨基端激酶(c-Jun NH2-terminal kinase, JNK) 属于 MAPK 的一种亚型, JNK 通路的上游激酶是 MKK4 和 MKK7 (即 MAP2K), 下游靶点包括转录因子 c-Jun, c-Jun 被激活能够增强其对 Beclin-1 的转录活性、诱导 FoxOs 核定位,并增加其活性,调节其他关键 ATG 基因的转录<sup>[47]</sup>。JNK1 在氨基酸残基磷酸化后可使 Bcl-2 与 Beclin-1 解离,并构成 Beclin-1 相关的 PI3K III 复合物,从而诱导自噬<sup>[47-48]</sup>。因此目前人们普遍认为, MAPK/JNK 是一个 mTORC1 信号的正性调控因子,抑制 MAPK/mTOR 通路可以诱导自噬增强;激活 MAPK/ERK/mTOR 信号通路可以抑制过度的自噬,进而对多种疾病发挥治疗作用<sup>[29]</sup>。另外,已有许多研究表明,抑郁症与 MAPK/ERK 信号介导的级联反应密切相关,也与其他分子过程交织重叠。一项 MDD 患者血样的 RNA 测序数据也提示,抑郁症与健康对照的差异基因显著富集于 MAPK 信号通路<sup>[49]</sup>。

## 1.2 mTOR 非依赖性信号通路

**1.2.1 FOXO 信号通路** 叉头框蛋白 O (forkhead box O, FOXO) 家族蛋白属于转录因子,参与包括自噬在内的许多生物过程<sup>[50]</sup>。FOXO3a 是调节核心自噬信号基因表达的转录因子,也是氧化还原信号转导的关键参与者,可通过直接诱导自噬相关基因促进自噬,而且该自噬方式不需依赖 mTOR 信号。已有研究<sup>[51-52]</sup>提示, FoxO 信号通路可能与抑郁症的发生发展有关,是治疗抑郁症的潜在作用靶点。例如,既往研究证明, FoxO 不仅受神经递质和糖皮质激素的调节,而且可以调节自噬、细胞萎缩、细胞形态和海马神经发生等参与抑郁症发病的生物学过程<sup>[52]</sup>。另外,研究<sup>[50]</sup>发现, FoxO3a 介导的自噬通路受损与脂多糖(lipopolysaccharide, LPS) 诱导的抑郁样行为有关,并且该自噬通路可以接受褪黑素的调控进而影响自噬水平,从而缓解 LPS 诱导的抑郁样行为;同时自噬抑制剂可以消除褪黑素对自噬和 FoxO3a 介导的自

噬通路以及抑郁样行为的影响。此外, FoxO3a 也接受糖皮质激素的翻译后调控, 糖皮质激素、自噬、抑郁症的发生发展三者之间关系密切<sup>[10]</sup>。也有研究认为, 抗抑郁药物也可能通过拮抗糖皮质激素, 调控 FoxO 相关自噬信号通路调节自噬, 改变神经元结构, 进而发挥抗抑郁作用。

**1.2.2 Ca<sup>2+</sup>信号通路** 非 mTOR 依赖性自噬通路中 Ca<sup>2+</sup>信号通路的相关研究较为丰富<sup>[53-54]</sup>。细胞内 Ca<sup>2+</sup>水平升高时主要通过钙蛋白酶 (calpain) 发挥抑制自噬的作用, 钙蛋白酶又可以通过 Gs $\alpha$  激活腺苷酸环化酶, 产生更多环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP), 进而通过 cAMP/ cAMP 活化交换蛋白 (exchange protein directly activated by cAMP, Epac) /磷脂酶 C- $\epsilon$  (phospholipase C- $\epsilon$ , PLC $\epsilon$ ) /三磷酸 (inositol 1, 4, 5-trisphosphate, IP3) 通路调控自噬; 而鸟苷酸结合蛋白  $\alpha$  亚基 (guanine nucleotide binding protein alpha subunit, Gs $\alpha$ ) 又可以通过影响 Ca<sup>2+</sup>水平调节钙蛋白酶活性。因此, I 型 Ca<sup>2+</sup>通道拮抗剂通常为自噬增强剂; 相反, Ca<sup>2+</sup>通道激动剂可通过增加细胞内 Ca<sup>2+</sup>抑制自噬。Ca<sup>2+</sup>的处理是调节线粒体生成 ATP 和线粒体质量控制的基础, 线粒体自噬也可以诱导线粒体内 Ca<sup>2+</sup>水平的变化<sup>[53]</sup>。线粒体自噬增强可能通过保护星形胶质细胞免受内质网应激诱导的细胞凋亡发挥抗抑郁作用<sup>[55]</sup>。目前越来越多研究支持了这一观点, 即线粒体自噬可能与影响抑郁障碍的发展和治理相关, 靶向线粒体自噬的药物可能具有抗抑郁作用<sup>[53]</sup>。然而, Ca<sup>2+</sup>作为一个重要的自噬调控信号, 在正常和应激条件下可能具有完全相反的作用, 具体机制也并不相同<sup>[53-54]</sup>。总的来说, 尽管 Ca<sup>2+</sup>信号通路相关研究已经越来越多, 但具体机制仍有很多争议。

## 2 自噬相关标志物

在自噬与抑郁症相关的文献中, 除了聚焦于自噬通路的相关研究, 也有自噬标志蛋白相关的研究不容忽视, 此外自噬相关基因也受到愈多关注。相关文章的思路包括: 某些自噬关键的基因或者自噬标志物可以作为抑郁症的诊疗标志物、预测抗抑郁药物疗效等。目前, 常用的自噬水平监测指标有: LC3- II、

Beclin-1、p62 等。

### 2.1 LC3- II 与 Beclin-1

LC3- II 与自噬体膜的形成紧密相关, 是自噬体完成的典型标志<sup>[56]</sup>。Beclin-1 是一种重要的 ATG 蛋白, 参与自噬起始及调节自噬过程, 可以通过组成不同的复合物对自噬体的形成与成熟发挥双重调节的作用<sup>[57]</sup>。LC3- II 和 Beclin-1 的表达水平均常用来评估自噬活性。

体内外研究均有发现, 多种抗抑郁药物可能促进上调 LC3- II、Beclin-1, 诱导自噬, 进而发挥抗抑郁作用; 抑制 Beclin-1 则可阻止相应药物抗抑郁作用的发挥, 甚至诱导与 MDD 相似的细胞和行为效应。例如, 氟西汀逆转小鼠的抑郁行为这一过程通常伴随 LC3- II 蛋白表达水平的上调<sup>[58]</sup>; 氟西汀给药可以增加习得性无助 (learned helplessness, LH) 抑郁小鼠模型中 Beclin-1 和线粒体自噬蛋白的表达水平<sup>[59]</sup>, 氟西汀逆转小鼠的抑郁行为伴随着 BDNF 和 LC3- II 水平的上调<sup>[44]</sup>等。再如, 一项体外研究<sup>[60]</sup>表明, 阿米替林和西酞普兰可以促进星形胶质细胞与神经元的自噬进程, 这一过程也伴随 LC3B- II 的增加等。此外, Beclin 抑制剂可以消除抗抑郁药物 (如阿米替林和 D609) 的抗抑郁作用, 并诱导与 MDD 相似的细胞与行为学改变<sup>[61]</sup>。

有研究<sup>[62]</sup>提示, Beclin-1 可能与抗抑郁药物的疗效相关, 血清 Beclin-1 基线水平可能是 MDD 患者抗抑郁疗效的预测标志物, 抑郁症患者对抗抑郁治疗的反应可以通过外周血淋巴细胞中的自噬标志物的变化进行预测。尽管已有诸多研究报道 Beclin-1 与 MDD 的关联, 但是结论尚未统一。例如, 一项西班牙人群小样本的研究<sup>[63]</sup>提示 MDD 患者血液单个核细胞中的自噬基因 Beclin-1 表达升高, 另一项国内研究<sup>[64]</sup>则提示血浆 Beclin-1 水平和 MDD 无关。

### 2.2 p62 蛋白

p62 蛋白可于溶酶体降解底物过程中被一同降解, 因此通常认为其表达水平与自噬活性呈负相关。例如, LPS 或葡聚糖硫酸钠加重小鼠在长期约束应激下诱导的抑郁焦虑样行为, 并且与 LC3-II / I 比值、p62 表达水平下降有关<sup>[65]</sup>。再如, CMS 抑郁症小鼠

模型的一项研究<sup>[26]</sup>提示, CMS小鼠海马中p62水平升高, 氟西汀处理后则显著降低, 伴有LC3增多, 从而验证了这一观点, 即氟西汀可以恢复CMS小鼠体内受阻的自噬, 从而改善抑郁样行为。

值得一提的是, 越来越多植物源性天然化合物也被证明可以改变AMPK、LC3-II或LC3-II/LC3-I比值, Beclin-1等自噬标志物水平或NLRP3炎症小体水平, 调节自噬和神经炎症, 发挥抗抑郁作用<sup>[66]</sup>。

### 3 结论与展望

目前, 自噬通路在抑郁症发生发展中的作用仍值得探索。自噬通路的失调可能通过削弱应激、炎症影响等多种途径参与MDD的病理生理过程, 多种抗抑郁药物也已被发现能够通过调控多条自噬相关通路发挥作用。如, 氟西汀给药可以减轻OBX大鼠海马中AMPK和mTOR通路异常水平等。但各实验条件及模型不同, 临床实验研究不足, 其涉及机制之复杂有待进一步探索明晰。此外, 如何人为调控多种自噬信号通路, 从而治疗抑郁症等脑神经疾病也是一大挑战。一种治疗路径可能作用于mTOR依赖性自噬——雷帕霉素诱导的mTOR抑制是体外试验常见的作用于自噬的方式, 然而由于抑制mTOR不仅会影响其他通路, 且会带来严重的副作用, 因此我们需要更针对自噬过程特定类型和步骤的药物作用靶点。另一种治疗路径可能作用于mTOR非依赖性自噬通路, 目前锂盐就被归为一种mTOR非依赖性自噬的治疗方式。第3种潜

在的治疗路径或许可以基于神经炎症通过影响中枢神经系统自噬水平促进神经退行性变这一发现, 关注神经炎症与自噬之间的关系找到改善MDD患者心理状态的作用分子靶点。

另外, 抗抑郁药物(包括舍曲林、氟伏沙明、艾司西酞普兰、丙咪嗪等)除了针对自噬调控发挥抗抑郁作用, 还可以通过诱导细胞自噬性凋亡而发挥抗肿瘤作用, 这为抗抑郁药物的使用提供了一种新的思路。

综上, 自噬在抑郁症中的重要性, 很大程度上由两类观察结果支持: ①抗抑郁药物可以诱导自噬。②自噬影响突触传导和抑郁样行为。因此, 应当加强中枢神经系统自噬信号通路的研究, 为抑郁症与抗抑郁药物的机制研究提供更多可靠的证据。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

李偲媛撰写了论文初稿, 和申、李华芳审核并指导了论文修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The original manuscript was drafted by LI Siyuan. The revision of the manuscript was reviewed and guided by HE Shen and LI Huafang. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2023-04-10
- Accepted: 2023-06-29
- Published online: 2023-10-28

### 参·考·文·献

- [1] DWYER J B, AFTAB A, RADHAKRISHNAN R, et al. Hormonal treatments for major depressive disorder: state of the art[J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(8): 686-705.
- [2] GASSEN N C, REIN T. Is there a role of autophagy in depression and antidepressant action?[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 337.
- [3] KAMRAN M, BIBI F, REHMAN A U, et al. Major depressive disorder: existing hypotheses about pathophysiological mechanisms and new genetic findings[J]. *Genes*, 2022, 13(4): 646.
- [4] 罗澜, 石真玉, 赖水琴, 等. 抗抑郁药的全球管线和研发趋势分析[J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(3): 217-223.  
LUO L, SHI Z Y, LAI S Q, et al. Analysis of the global pipeline and development trend of antidepressants[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2023, 32(3): 217-223.
- [5] JAROŃCZYK M, WALORY J. Novel molecular targets of antidepressants[J]. *Molecules*, 2022, 27(2): 533.
- [6] GONDA X, DOME P, NEILL J C, et al. Novel antidepressant drugs: beyond monoamine targets[J]. *CNS Spectr*, 2023, 28(1): 6-15.
- [7] WANG Q Z, DWIVEDI Y. Advances in novel molecular targets for antidepressants[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 104: 110041.
- [8] MA Q Q, LONG S H, GAN Z D, et al. Transcriptional and post-transcriptional regulation of autophagy[J]. *Cells*, 2022, 11(3): 441.
- [9] FLEMING A, BOURDENX M, FUJIMAKI M, et al. The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration[J]. *Neuron*, 2022, 110(6): 935-966.
- [10] FRIES G R, SALDANA V A, FINNSTEIN J, et al. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(1): 284-297.
- [11] FLEMING A, RUBINSZTEIN D C. Autophagy in neuronal development and plasticity[J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43(10): 767-779.
- [12] KUIJPERS M, HAUCKE V. Neuronal autophagy controls the axonal endoplasmic reticulum to regulate neurotransmission in healthy neurons[J]. *Autophagy*, 2021, 17(4): 1049-1051.





- [13] HWANG H Y, SHIM J S, KIM D, et al. Antidepressant drug sertraline modulates AMPK-MTOR signaling-mediated autophagy via targeting mitochondrial VDAC1 protein[J]. *Autophagy*, 2021, 17(10): 2783-2799.
- [14] BAR-YOSEF T, DAMRI O, AGAM G. Dual role of autophagy in diseases of the central nervous system[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 196.
- [15] ZHOU Y F, TAO X, WANG Z, et al. Hippocampus metabolic disturbance and autophagy deficiency in olfactory bulbectomized rats and the modulatory effect of fluoxetine[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4282.
- [16] HE S, DENG Z F, LI Z, et al. Signatures of 4 autophagy-related genes as diagnostic markers of MDD and their correlation with immune infiltration[J]. *J Affect Disord*, 2021, 295: 11-20.
- [17] HE S, ZENG D, XU F K, et al. Baseline serum levels of beclin-1, but not inflammatory factors, may predict antidepressant treatment response in Chinese Han patients with MDD: a preliminary study[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 378.
- [18] AL-BARI M A A, XU P Y. Molecular regulation of autophagy machinery by mTOR-dependent and-independent pathways[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1467(1): 3-20.
- [19] 朱翠珍. GLT1-mTOR自噬调节机制在抑郁症和慢性疼痛共病中的机制研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2018.
- ZHU C Z. Mechanisms of GLT1-mTOR autophagy in the comorbidity of major depressive disorder and chronic pain[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2018.
- [20] 高可润. mTOR信号通路基因多态性与精神分裂症易感性及药物效应的相关性探索研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2016.
- GAO K R. The exploratory study of the association between polymorphisms of mTOR pathway genes and susceptibility, the pharmacotherapy effects in schizophrenia[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2016.
- [21] AN X Q, YAO X X, LI B J, et al. Role of BDNF-mTORC1 signaling pathway in female depression[J]. *Neural Plast*, 2021, 2021: 6619515.
- [22] TIAN Q, CHEN L, LUO B, et al. Hydrogen sulfide antagonizes chronic restraint stress-induced depressive-like behaviors via upregulation of adiponectin[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 399.
- [23] CHAUMONT-DUBEL S, DUPUY V, BOCKAERT J, et al. The 5-HT<sub>6</sub> receptor interactome: new insight in receptor signaling and its impact on brain physiology and pathologies[J]. *Neuropharmacology*, 2020, 172: 107839.
- [24] HUANG Z H, HUANG X Y, 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.
- [25] LYU D B, WANG F, ZHANG M K, et al. Ketamine induces rapid antidepressant effects via the autophagy-NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Psychopharmacology*, 2022, 239(10): 3201-3212.
- [26] SHU X D, SUN Y M, SUN X Y, et al. The effect of fluoxetine on astrocyte autophagy flux and injured mitochondria clearance in a mouse model of depression[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 577.
- [27] JEGGA A G, SCHNEIDER L, OUYANG X S, et al. Systems biology of the autophagy-lysosomal pathway[J]. *Autophagy*, 2011, 7(5): 477-489.
- [28] LUMENG C N, SALTIEL A R. Insulin hts on autophagy[J]. *Autophagy*, 2006, 2(3): 250-253.
- [29] BA L N, GAO J Q, CHEN Y P, et al. Allicin attenuates pathological cardiac hypertrophy by inhibiting autophagy via activation of PI3K/Akt/mTOR and MAPK/ERK/mTOR signaling pathways[J]. *Phytomedicine*, 2019, 58: 152765.
- [30] GAO W Q, WANG W, ZHANG J, et al. Allicin ameliorates obesity comorbid depressive-like behaviors: involvement of the oxidative stress, mitochondrial function, autophagy, insulin resistance and NOX/Nrf2 imbalance in mice[J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(5): 1267-1280.
- [31] ABILDGAARD A, ELFVING B, HOKLAND M, et al. Probiotic treatment protects against the pro-depressant-like effect of high-fat diet in Flinders Sensitive Line rats[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 65: 33-42.
- [32] PORTOVEDO M, REGINATO A, MIYAMOTO J É, et al. Lipid excess affects chaperone-mediated autophagy in hypothalamus[J]. *Biochimie*, 2020, 176: 110-116.
- [33] SONG J, LEE B, KANG S, et al. Agmatine ameliorates high glucose-induced neuronal cell senescence by regulating the p21 and p53 signaling[J]. *Exp Neurobiol*, 2016, 25(1): 24-32.
- [34] KALE M, NIMJE N, AGLAWA M M, et al. Agmatine modulates anxiety and depression-like behaviour in diabetic insulin-resistant rats[J]. *Brain Res*, 2020, 1747: 147045.
- [35] XU W, LUO Y, YIN J X, et al. Targeting AMPK signaling by polyphenols: a novel strategy for tackling aging[J]. *Food Funct*, 2023, 14(1): 56-73.
- [36] KIM S H, YU H S, PARK S, et al. Electroconvulsive seizures induce autophagy by activating the AMPK signaling pathway in the rat frontal cortex[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2020, 23(1): 42-52.
- [37] LI Y, CHENG Y J, ZHOU Y, et al. High fat diet-induced obesity leads to depressive and anxiety-like behaviors in mice via AMPK/mTOR-mediated autophagy[J]. *Exp Neurol*, 2022, 348: 113949.
- [38] HUANG X Y, WU H R, JIANG R Z, et al. The antidepressant effects of  $\alpha$ -tocopherol are related to activation of autophagy via the AMPK/mTOR pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 1-7.
- [39] 张治楠, 梁丽艳, 连嘉惠, 等. 中枢神经系统PI3K/AKT/mTOR信号通路研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(5): 689-694.
- ZHANG Z N, LIANG L Y, LIAN J H, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in central nervous system[J]. *Journal of Practical Medicine*, 2020, 36(5): 689-694.
- [40] KAREGE F, PERROUD N, BURKHARDT S, et al. Alterations in phosphatidylinositol 3-kinase activity and PTEN phosphatase in the prefrontal cortex of depressed suicide victims[J]. *Neuropsychobiology*, 2011, 63(4): 224-231.
- [41] XIAO X, SHANG X L, ZHAI B H, et al. Nicotine alleviates chronic stress-induced anxiety and depressive-like behavior and hippocampal neuropathology via regulating autophagy signaling[J]. *Neurochem Int*, 2018, 114: 58-70.
- [42] KAREGE F, PERROUD N, BURKHARDT S, et al. Alteration in kinase activity but not in protein levels of protein kinase B and glycogen synthase kinase-3beta in ventral prefrontal cortex of depressed suicide victims[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(2): 240-245.
- [43] YANG Y, HU Z Y, DU X X, et al. miR-16 and fluoxetine both reverse autophagic and apoptotic change in chronic unpredictable mild stress model rats[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 428.
- [44] AMIN N, XIE S Y, TAN X N, et al. Optimized integration of fluoxetine and 7, 8-dihydroxyflavone as an efficient therapy for reversing depressive-like behavior in mice during the perimenopausal period[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 101: 109939.
- [45] SHIN C, KIM Y K. Ketamine in major depressive disorder: mechanisms and future perspectives[J]. *Psychiatry Investig*, 2020, 17(3): 181-192.
- [46] ZHANG Q, WANG X B, CAO S J, et al. Berberine represses human gastric cancer cell growth *in vitro* and *in vivo* by inducing cytostatic autophagy via inhibition of MAPK/mTOR/p70S6K and Akt signaling pathways[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 128: 110245.
- [47] KALRA P, KHAN H, KAUR A, et al. Mechanistic insight on autophagy modulated molecular pathways in cerebral ischemic injury: from preclinical to clinical perspective[J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(4): 825-843.
- [48] D'ORAZI G, CORDANI M, CIRONE M. Oncogenic pathways activated by pro-inflammatory cytokines promote mutant p53 stability: clue for novel anticancer therapies[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(5): 1853-1860.
- [49] HE J, REN Z K, XIA W S, et al. Identification of key genes and crucial pathways for major depressive disorder using peripheral

- blood samples and chronic unpredictable mild stress rat models[J]. PeerJ, 2021, 9: e11694.
- [50] ALI T, RAHMAN S U, 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.
- [51] CHEN Y, SHI J B, LIU H Y, et al. Plasma microRNA array analysis identifies overexpressed miR-19b-3p as a biomarker of bipolar depression distinguishing from unipolar depression[J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 757.
- [52] RANA T, BEHL T, SEHGAL A, et al. Elucidating the possible role of FoxO in depression[J]. Neurochem Res, 2021, 46(11): 2761-2775.
- [53] PERRONE M, PATERGNANI S, MAMBRO T D, et al. Calcium homeostasis in the control of mitophagy[J]. Antioxid Redox Signal, 2023, 38(7/8/9): 581-598.
- [54] HU Y X, HAN X S, JING Q. Ca(2+) ion and autophagy[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1206: 151-166.
- [55] JI J, LI S Z, JIANG Z K, et al. Activating PPAR $\beta/\delta$  protects against endoplasmic reticulum stress-induced astrocytic apoptosis via UCP<sub>2</sub>-dependent mitophagy in depressive model[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10822.
- [56] PEÑA-MARTINEZ C, RICKMAN A D, HECKMANN B L. Beyond autophagy: lc3-associated phagocytosis and endocytosis[J]. Sci Adv, 2022, 8(43): eabn1702.
- [57] PRERNA K, DUBEY V K. Beclin1-mediated interplay between autophagy and apoptosis: new understanding[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 204: 258-273.
- [58] YE S, FANG L, XIE S Y, et al. Resveratrol alleviates postpartum depression-like behavior by activating autophagy via SIRT1 and inhibiting AKT/mTOR pathway[J]. Behav Brain Res, 2023, 438: 114208.
- [59] TRIPATHI A, SCAINI G, BARICHELLO T, et al. Mitophagy in depression: pathophysiology and treatment targets[J]. Mitochondrion, 2021, 61: 1-10.
- [60] 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.
- [61] KORNHUBER J, GULBINS E. New molecular targets for antidepressant drugs[J]. Pharmaceuticals, 2021, 14(9): 894.
- [62] XIANG H G, ZHANG J F, LIN C C, et al. Targeting autophagy-related protein kinases for potential therapeutic purpose[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(4): 569-581.
- [63] ALCOCER-GÓMEZ E, CASAS-BARQUERO N, NÚÑEZ-VASCO J, et al. Psychological status in depressive patients correlates with metabolic gene expression[J]. CNS Neurosci Ther, 2017, 23(10): 843-845.
- [64] 宁爱玲, 何路遥, 曾端, 等. 抑郁障碍患者血浆 Beclin 1 水平分析[J]. 临床精神医学杂志, 2022, 32(4): 265-267.
- NING A L, HE L Y, ZENG D, et al. Analysis of plasma Beclin 1 levels in patients with major depressive disorder[J]. Journal of Clinical Psychiatry, 2022, 32(4): 265-267.
- [65] YE X X, ZHU M M, CHE X H, et al. Lipopolysaccharide induces neuroinflammation in microglia by activating the MTOR pathway and downregulating Vps34 to inhibit autophagosome formation[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 18.
- [66] MOKHTARI T. Targeting autophagy and neuroinflammation pathways with plant-derived natural compounds as potential antidepressant agents[J]. Phytother Res, 2022, 36(9): 3470-3489.

[本文编辑] 张慧俊