

· 综述 ·

Nrf2介导的信号通路在抑郁症炎症反应与氧化应激中的研究进展

刘婉莹 刘晓华

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心精神科

通信作者: 刘晓华, Email: drliuxiaohua@gmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.05.021

【摘要】 抑郁症存在氧化应激与免疫方面的异常,确切机制尚不明确。核因子E2相关因子(Nrf2)是抗氧化系统与免疫炎症反应的共同转录因子,其介导的通路失调会引起氧化和炎症反应的内在失调,可能在抑郁症的发生中起关键作用。现针对Nrf2介导的抗氧化应激及免疫炎症调控作用在抑郁症病因与治疗机制中的研究进展作简要综述,为今后进一步丰富该病因提供新的理论依据。

【关键词】 抑郁症; 炎症; Nrf2; 氧化应激; 综述

Research progress on the effect of Nrf2-mediated signaling pathway on inflammatory response and oxidative stress in major depressive disorder

Liu Wanying, Liu Xiaohua

Department of Psychiatry, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Liu Xiaohua, Email: drliuxiaohua@gmail.com

【Abstract】 Evidence has demonstrated that some pathways involved in oxidative stress and inflammation are altered in depressive disorder, but the exact mechanism is still unclear. The nuclear factor erythroid-2-related factor 2(Nrf2) is the common transcription factor of the inflammatory response and antioxidant pathways, which may lead to an intrinsic imbalance between the two and thus play a key role in the pathophysiology of depressive disorder. This article reviews the research progress of the role of Nrf2-mediated anti-oxidative stress and immuno-inflammatory regulation in the etiology and treatment mechanism of depression, so as to provide new theoretical basis for further development of the etiology of this disease.

【Key words】 Depressive disorder; Inflammation; Nrf2; Oxidative stress; Review

抑郁症确切的病理生理学机制目前尚不清楚,研究表明炎症反应和氧化应激可能起关键作用^[1]。核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)是抗氧化系统与免疫炎症反应的共同转录因子,动物实验研究已经发现Nrf2相关信号通路失调引起的氧化和炎症系统内在失调在抑郁症的发生发展中发挥着重要作用^[2]。最近的研究表明Nrf2激活剂可能是抑郁症的潜在治疗药物^[3]。本文将对Nrf2介导的抗氧化应激及免疫炎症调控作用在抑郁症病因与治疗机制中的研究进展进行综述。

一、氧化应激在抑郁症中的作用

氧化应激是氧化剂产生与抗氧化机制不平衡导致氧化损伤的结果,包括脂质过氧化和DNA氧化。临床试验数据表明,抑郁症患者许多关键的抗氧化剂包括谷胱甘肽(glutathione, GSH)、维生素E、

辅酶Q10等的血浆浓度显著降低^[4]。同时在抑郁大鼠模型中发现Cu-Zn超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidases, GPxs)等抗氧化酶水平降低^[1],提示抗氧化酶可能是抑郁症的标志物。活性氧(reactive oxygen species, ROS)主要由线粒体和过氧化物酶体细胞内的生理代谢产生,高水平的氧化应激会导致线粒体功能紊乱。而线粒体功能障碍常见于抑郁症,并与抑郁症的临床表现相关^[5]。ROS具有调节HPA轴的能力,能够减弱糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)负反馈系统。相反,应激后GCs水平的升高可能会促进ROS的产生以及NO的增加,进而发生氧化/亚硝化应激(oxidative and nitrosative stress, O&NS)^[6]。O&NS的产物如犬尿氨酸可引起神经细胞凋亡增加以及神经再生和可塑性的降低,这些影

响会增加抑郁症复发和慢性抑郁状态的可能。动物研究表明, 各类抗抑郁药可以降低氧化应激标志物的水平, 而一些氧化还原调节剂似乎具有作为抑郁症辅助治疗的前景^[7]。综上所述, 一些重要的氧化应激标志物及抗氧化酶水平的变化可进一步反映抑郁症机体内的氧化应激水平及抗氧化应激的能力, 提示氧化应激可能参与抑郁症的病理生理学机制。

二、炎性反应在抑郁症中的作用

越来越多的证据表明炎性反应参与抑郁症的病理生理学过程^[8-10]。最近的一项 Meta 分析显示, 与健康对照组相比, 未服药或经药物治疗的抑郁症患者血液中促炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-6、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) 水平升高^[11]。Rush 等^[12]的研究结果还发现, 除了有促炎细胞因子的升高, 血浆中包括 C-反应蛋白、触珠蛋白、趋化因子、黏附分子和补体因子在内的急性期蛋白水平也显著升高, 提示抑郁症患者的炎性通路处于激活状态。而脂多糖(lipopolysaccharides, LPS) 作为一种免疫激活剂, 可以激活小胶质细胞以及促炎细胞因子的产生, 小胶质细胞是中枢神经系统的主要免疫细胞, 在启动和介导神经炎症中起重要作用, 其异常活化也可能产生高水平的炎性因子^[13]。在啮齿动物中的研究已经报道了 LPS 全身给药可诱导小鼠出现炎性反应并导致抑郁样行为的发生, 进一步提示促炎性介质可能在抑郁样行为发生中起重要作用^[14]。目前常用的抗抑郁药物选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRIs) 如艾司西酞普兰可以显著阻断 LPS 诱导的血清促炎细胞因子 TNF- α 的水平升高, 提升抗炎因子 IL-10 的水平, 从而发挥抗抑郁效应^[15]。由此可以看出, 炎性反应可能在啮齿动物的抑郁样表现中发挥作用, 而抗炎药物可能通过改变炎性通路显示出抗抑郁作用。

三、Nrf2 参与氧化应激与炎性反应过程

Nrf2 是 Cap'n-Collar(CNC) 家族的重要成员, 广泛表达于中枢神经系统及外周组织中。Nrf2 含有 Neh1 ~ Neh6 6 个高度保守的结构域, 是细胞氧化应激反应中的关键因子, 在 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein-1, Keap1) 的调控下, 通过与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE) 结合并相互作用, 对下游多个抗氧化蛋白和解毒酶的表达起调控作用, 是氧化应激的调节中枢。动物研究表明, Nrf2 信号参与抑郁模型

大鼠前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC) 中的 O&NS 损伤, 且抗抑郁药物可通过 Nrf2 信号途径减少慢性温和应激(chronic mild stress, CMS) 诱导的氧化损伤起到治疗作用^[16]。同样地, Mendez-David 等^[17]的研究显示 SSRIs 氟西汀可通过激活皮质和海马中 Nrf2 信号起到逆转雄性小鼠焦虑/抑郁的作用。以上证据提示 Nrf2 信号作为氧化应激重要的防御系统参与细胞内的氧化应激过程。目前已证实 Nrf2 信号还参与减轻炎性反应, Nrf2 基因敲除的小鼠表现出抑郁样表现, 其血清中促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-6、IL-10 和 IL-1 β 水平升高^[18]。而用抗感染药罗非昔布治疗可逆转 Nrf2(-/-) 小鼠的抑郁样行为, 表明 Nrf2 参与了炎性级联的诱导^[19]。由此 Nrf2 通路被认为是迄今为止发现的最重要的内源性抗氧化应激通路, 同时在抗应激、抗感染、抗凋亡、神经保护等方面也发挥着重要功能^[20]。

四、Nrf2 相关的信号传导途径在抑郁症中的作用

1. Keap1-Nrf2 信号传导作用: Keap1 是促进 Nrf2 泛素化的阻遏物分子, 人 Keap1 蛋白含有 27 个半胱氨酸残基, 其中一些作为氧化应激的传感器。正常条件下, Nrf2 作为与 Keap1 结合的无活性复合物保存在细胞质中, 其间接介导 Nrf2 的蛋白酶体降解。当细胞受到亲电子试剂或 ROS 攻击时, Nrf2 从 Keap1 中释放转移到细胞核, 形成具有小 Maf 蛋白的异二聚体, 与 ARE 结合并启动编码具有细胞保护作用的蛋白质的基因转录^[16]。Lukic 等^[21]研究表明, Keap1-Nrf2 系统可以维持抑郁症患者外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC) 中高水平的抗氧化酶如锰 SOD 和锌-铜 SOD、过氧化氢酶(catalase, CAT) 等, 可见 Keap1-Nrf2 的信号传导途径在抗氧化应激和细胞防御中起关键作用。来自斯坦利医学研究所神经病理学联盟的尸检大脑样本数据表明, 精神病患者顶叶皮质中的 Keap1 和 Nrf2 蛋白水平降低, 而最近的一项尸脑研究发现, 抑郁症患者背外侧前额叶皮质中 Keap1 和 Nrf2 的表达也降低, 提示 Keap1-Nrf2 的信号途径可能与抑郁症的发生发展有关^[22-23]。同样地, 具有抑郁样表现的小鼠 PFC、海马 CA3 和齿状回中 Keap1 和 Nrf2 蛋白水平也显著低于对照组^[24]。Bouvier 等^[25]的纵向研究证明了低脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 水平阻止 Nrf2 充分易位至细胞核, 导致依赖性内源性抗氧化过氧化物酶/硫化毒素防御机制的激活, 产生氧化应激状态, 导致抑郁症的发生。一种 TrkB 激动剂可以激活 PFC、海

马(CA3和齿状回)中的BDNF-TrkB信号,使Nrf2(-/-)小鼠表现抗抑郁样行为,表明降低的Keap1-Nrf2信号传导可能导致上述脑区中的BDNF-TrkB信号减少而产生抑郁样表型^[26]。总之,越来越多的数据表明,Keap1-Nrf2信号传导途径在抑郁症病理生理学中可能起重要作用。

2. 核因子- κ B-Nrf2信号传导作用:核因子 κ B(nucleus factor- κ B, NF- κ B)是调节细胞对炎性反应的关键转录因子,一旦被LPS刺激,NF- κ B的抑制剂(inhibitor of NF- κ B, I κ B)发生磷酸化,NF- κ B与I κ B解离,NF- κ B易位至细胞核调节炎性细胞因子的表达。缺乏Nrf2会增加NF- κ B的活性,导致细胞因子增加,而NF- κ B可调节Nrf2转录及其活性。根据这一发现,最近一项研究检测到抑郁症患者PBMC细胞质中NF- κ B水平升高以及促炎性反应增强^[21]。动物实验数据表明Nrf2通过抗感染机制参与抑郁症,尽管没有明确的证据表明Nrf2可以直接抑制NF- κ B信号传导,但据报道NF- κ B可以直接抑制转录水平的Nrf2信号传导^[27]。Nrf2靶基因p62通过介导Keap1的自噬体降解来增强Nrf2活性,其寡聚化能力可促进泛素化和TNF- α 受体相关因子6(TNF- α receptor-associated factor 6, TRAF6)的激活,增强神经生长因子(nerve growth factor, NGF)介导的NF- κ B信号传导^[28]。可见,NF- κ B和Nrf2传导途径及其下游抗氧化和炎性信号与抑郁症密切相关。

3. 蛋白激酶-Nrf2信号传导作用:除了Keap1的修饰,Nrf2上游多种激酶可能诱导Nrf2磷酸化发生核转位,如蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇-3-激酶/Akt(phosphatidylinositol-3-kinase/Akt, PI3K/Akt)。PI3K/Akt途径可以激活Nrf2,能上调Nrf2转录过程。慢性温和应激(chronic mild stress, CMS)诱导的抑郁大鼠模型显示前额叶皮质中Nrf2及其激活剂PI3K/Akt的mRNA水平降低,而抗抑郁药可以恢复PI3K/Akt蛋白水平,这些结果提示该CMS抑郁模型中存在O&NS损伤,同时Nrf2激活剂(PI3K/Akt途径)可能成为治疗抑郁症的新候选药物^[29]。糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)是Nrf2信号的一种抑制剂,可使Nrf2发生磷酸化改变,诱发一种非Keap1依赖的Nrf2降解。研究表明,老年抑郁症患者血小板中GSK-3 β 活性较高^[30]。因此,靶向抑制GSK-3 β 和激活Nrf2信号传导途径可能为抑郁症的治疗提供客观依据。

五、总结与展望

综上所述,抑郁症作为最常见的心境障碍之一,明确其发病机制,对于抑郁症的诊断和治疗至关重要。近年来抑郁症生物学基础的概念化更加强调整体免疫炎性与氧化应激的耦合作用。正如前所述,抑郁症伴随着免疫炎性过程水平的升高以及氧化应激通路激活的迹象。转录因子Nrf2作为抗炎性反应与抗氧化应激最重要的参与者之一,其介导的相关信号传导途径通过有效的抗感染在抑郁样表型中发挥关键作用,其抗氧化应激能力已成为针对抑郁症的一种有前途的神经保护方法。随着对Nrf2及其信号通路研究的不断深入,Nrf2信号的激活或将成为治疗抑郁症的新靶标,其激活剂可能是炎症或氧化应激相关抑郁的潜在预防或治疗药物。现有研究已证实,大量的天然产物具有显著的抗抑郁功效,如姜黄素、三七皂苷R1、萝卜硫素等化合物可通过激活Nrf2信号增加对细胞的抗氧化保护和抗感染作用,进而发挥抗抑郁的功效。因此,Nrf2及其介导的信号通路在抑郁症炎性反应和氧化应激的机制研究可能为今后阐明该病病因、新药物的研发提供新的理论依据。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献收集与整理、论文撰写为刘婉莹,论文修订为刘晓华

参 考 文 献

- [1] Patki G, Solanki N, Atrooz F, et al. Depression, anxiety-like behavior and memory impairment are associated with increased oxidative stress and inflammation in a rat model of social stress[J]. Brain Res, 2013, 1539: 73-86. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.09.033.
- [2] Zhang M, An C, Gao Y, et al. Emerging roles of Nrf2 and phase II antioxidant enzymes in neuroprotection[J]. Prog Neurobiol, 2013, 100: 30-47. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.09.003.
- [3] Zhang JC, Yao W, Dong C, et al. Prophylactic effects of sulforaphane on depression-like behavior and dendritic changes in mice after inflammation[J]. J Nutr Biochem, 2017, 39: 134-144. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.10.004.
- [4] Anderson G, Maes M. Oxidative/nitrosative stress and immunoinflammatory pathways in depression: treatment implications[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(23): 3812-3847. DOI: 10.2174/13816128113196660738.
- [5] Nierenberg AA, Kansky C, Brennan BP, et al. Mitochondrial modulators for bipolar disorder: a pathophysiologically informed paradigm for new drug development[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2013, 47(1): 26-42. DOI: 10.1177/0004867412449303.
- [6] Freitas AE, Egea J, Buendia I, et al. Agmatine, by Improving Neuroplasticity Markers and Inducing Nrf2, Prevents Corticosterone-Induced Depressive-Like Behavior in Mice[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(5): 3030-3045. DOI: 10.1007/s12035-015-9182-6.

- [7] Moylan S, Berk M, Dean OM, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 45: 46-62. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.05.007.
- [8] Hashimoto K. Inflammatory biomarkers as differential predictors of antidepressant response [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(4): 7796-7801. DOI: 10.3390/ijms16047796.
- [9] Mechawar N, Savitz J. Neuropathology of mood disorders: do we see the stigmata of inflammation? [J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(11): e946. DOI: 10.1038/tp.2016.212.
- [10] Miller AH, Haroon E, Felger JC. Therapeutic Implications of Brain-Immune Interactions: Treatment in Translation [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 334-359. DOI: 10.1038/npp.2016.167.
- [11] Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, et al. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(5): 4195-4206. DOI: 10.1007/s12035-017-0632-1.
- [12] Rush G, O'Donovan A, Nagle L, et al. Alteration of immune markers in a group of melancholic depressed patients and their response to electroconvulsive therapy [J]. *J Affect Disord*, 2016, 205: 60-68. DOI: 10.1016/j.jad.2016.06.035.
- [13] Fedoce ADG, Ferreira F, Bota RG, et al. The role of oxidative stress in anxiety disorder: cause or consequence? [J]. *Free Radic Res*, 2018, 52(7): 737-750. DOI: 10.1080/10715762.2018.1475733.
- [14] Ma M, Ren Q, Zhang JC, et al. Effects of Brilliant Blue G on Serum Tumor Necrosis Factor-alpha Levels and Depression-like Behavior in Mice after Lipopolysaccharide Administration [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2014, 12(1): 31-36. DOI: 10.9758/cpn.2014.12.1.31.
- [15] Dong C, Zhang JC, Yao W, et al. Effects of escitalopram, R-citalopram, and reboxetine on serum levels of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10, and depression-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2016, 144: 7-12. DOI: 10.1016/j.pbb.2016.02.005.
- [16] Martín-Hernández D, Bris ÁG, MacDowell KS, et al. Modulation of the antioxidant nuclear factor (erythroid 2-derived)-like 2 pathway by antidepressants in rats [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 103: 79-91. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.11.029.
- [17] Mendez-David I, Tritschler L, Ali ZE, et al. Nrf2-signaling and BDNF: A new target for the antidepressant-like activity of chronic fluoxetine treatment in a mouse model of anxiety/depression [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 597: 121-126. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.04.036.
- [18] Strawbridge R, Arnone D, Danese A, et al. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(10): 1532-1543. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.007.
- [19] Bakunina N, Pariante CM, Zunszain PA. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression [J]. *Immunology*, 2015, 144(3): 365-373. DOI: 10.1111/imm.12443.
- [20] Li L, Du J, Lian Y, et al. Protective Effects of Coenzyme Q10 Against Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress in PC12 Cell: The Role of Nrf2 and Antioxidant Enzymes [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(1): 103-111. DOI: 10.1007/s10571-015-0224-4.
- [21] Lukic I, Mitic M, Djordjevic J, et al. Lymphocyte levels of redox-sensitive transcription factors and antioxidative enzymes as indicators of pro-oxidative state in depressive patients [J]. *Neuropsychobiology*, 2014, 70(1): 1-9. DOI: 10.1159/000362841.
- [22] Zhang JC, Yao W, Dong C, et al. Keap1-Nrf2 signaling pathway confers resilience versus susceptibility to inescapable electric stress [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 268(8): 865-870. DOI: 10.1007/s00406-017-0848-0.
- [23] Martín-Hernández D, Caso JR, Javier Meana J, et al. Intracellular inflammatory and antioxidant pathways in postmortem frontal cortex of subjects with major depression: effect of antidepressants [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 251. DOI: 10.1186/s12974-018-1294-2.
- [24] Hashimoto K. Essential Role of Keap1-Nrf2 Signaling in Mood Disorders: Overview and Future Perspective [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1182. DOI: 10.3389/fphar.2018.01182.
- [25] Bouvier E, Brouillard F, Molet J, et al. Nrf2-dependent persistent oxidative stress results in stress-induced vulnerability to depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(12): 1701-1713. DOI: 10.1038/mp.2016.144.
- [26] Yao W, Zhang JC, Ishima T, et al. Role of Keap1-Nrf2 signaling in depression and dietary intake of glucoraphanin confers stress resilience in mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30659. DOI: 10.1038/srep30659.
- [27] Liu GH, Qu J, Shen X. NF-kappaB/p65 antagonizes Nrf2-ARE pathway by depriving CBP from Nrf2 and facilitating recruitment of HDAC3 to MafK [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1783(5): 713-727. DOI: 10.1016/j.bbamer.2008.01.002.
- [28] Wardyn JD, Ponsford AH, Sanderson CM. Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF-kappaB response pathways [J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43(4): 621-626. DOI: 10.1042/bst20150014.
- [29] Martín-Hernández D, Caso JR, Bris ÁG et al. Bacterial translocation affects intracellular neuroinflammatory pathways in a depression-like model in rats [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 103: 122-133. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.12.003.
- [30] Rosa JM, Pazini FL, Cunha MP, et al. Antidepressant effects of creatine on amyloid beta1-40-treated mice: The role of GSK-3beta/Nrf2 pathway [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 86: 270-278. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.05.001.

(收稿日期: 2019-03-25)

(本文编辑: 戚红丹)