

8-羟基脱氧鸟苷与抑郁症相关性的研究进展

王丽娜 潘伟刚 马辛

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病
诊断与治疗北京市重点实验室

通信作者: 马辛, Email: maxinanding@vip.163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.12.001

【摘要】 抑郁症是最常见的精神障碍之一,病理生理学机制复杂。近年来,抑郁症的氧化应激假说备受关注,8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)作为氧化应激造成DNA损害的生物学标志物,已有研究发现抑郁症患者体内8-OHdG水平升高。现就8-OHdG与抑郁症的相关性研究进行综述,为抑郁症的发病机制研究提供参考。

【关键词】 抑郁症; 氧化应激; 8-羟基脱氧鸟苷; 综述

基金项目:北京市保健委员会项目(京18号);北京市属医院科研培育计划项目(PX2017056)

Research progress on the correlation between 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and depression Wang Lina, Pan Weigang, Ma Xin

The National Clinical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China

Corresponding author: Ma Xin, Email: maxinanding@vip.163.com

【Abstract】 Depression is one of the most common mental disorders with complex pathophysiological mechanism. In recent years, the oxidative stress hypothesis of depression has attracted much attention. Many studies have found that patients with depression have increased levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), which is considered as a biological marker of DNA damage caused by oxidative stress. This paper reviews the research on the correlation between 8-OHdG and depression, and provides references for the research on the pathogenesis of depression.

【Key words】 Depressive disorder; Oxidative stress; 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; Review

Fund Programs: Project of Beijing Municipal Health Commission (NO.18, Beijing); Cultivation Program of Beijing Municipal Medical Management Bureau (PX2017056)

抑郁症是最常见的精神障碍之一,对机体功能和生活质量均产生深远影响。由于抑郁症的病因及发病机制尚未完全阐明,且其病理生理学机制复杂,目前研究主要聚焦于神经递质受体功能异常、大脑单胺能神经递质传递的改变等^[1]。近年来,抑郁症的氧化应激假说备受关注,氧化系统和抗氧化系统失衡,氧化应激与内源性抗氧化物质功能的减退对抑郁症的发病起着重要的作用^[2]。8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)作为氧化应激造成DNA损害的生物学标志物,近年来已有不少学者发现抑郁症患者体内8-OHdG水平升高。现就8-OHdG与抑郁症的相关性研究进行综述,为抑郁症的发病机制研究提供参考。

一、8-OHdG与氧化应激

氧化应激是指机体在遭受各种体内外有害刺激

时,体内高活性分子如活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)产生过多,氧化程度超出氧化物的清除,氧化系统和抗氧化系统失衡,从而导致组织损害的过程。人体内细胞的正常代谢及致癌物的活化代谢均可产生大量的活性氧自由基,ROS在许多慢性疾病的发生、发展及演变过程中起着至关重要的作用^[3]。适量的ROS有利于维持人体内环境稳态及正常功能,一旦过量的ROS在细胞内积聚,则会影响核酸结构和代谢,引起DNA损伤。并且由于ROS在体内的高反应活性以及ROS的半衰期短,很难测定其在体内的活性,通常可以研究脂质或DNA的氧化损伤效应来评估氧化应激的程度。

8-OHdG是ROS攻击DNA分子中的鸟嘌呤碱基第8位碳原子而形成的产物,在多种DNA损伤产物中其半衰期长且非常稳定,一旦生成后将不再

被人体进一步代谢,并且其生成不受饮食等因素的影响^[4]。它可以在8-羟基鸟嘌呤DNA糖苷酶等特异性DNA修复酶的作用下被修复切除,生成游离的8-OHdG经肾脏随尿液排泄,因而易被检测。尿8-OHdG是目前公认的反应氧化应激DNA损伤的敏感、可靠的指标^[5-7]。此外,8-OHdG在体液、细胞、组织中均有表达,尿液和血浆、血清具有易收集、创伤小、稳定性高等优点,目前在临床上应用相当广泛。

如前所述,过多的自由基对细胞膜、蛋白质以及DNA等结构造成损害以及长时间暴露于氧化应激会导致细胞功能障碍和细胞死亡^[8],而8-OHdG是氧化应激造成DNA损伤的标志物。

二、氧化应激与抑郁症

目前多项研究支持氧化应激与抑郁症发病相关,氧化应激与内源性抗氧化物质功能的减退对抑郁症的发病起着重要的作用^[2]。部分研究提到临床抑郁症患者血液中自由基水平升高,总抗氧化能力下降,并且有效抗抑郁治疗后患者血液中可见到自由基和脂质过氧化水平下降,提示抑郁症的发生与“氧化-抗氧化应激”系统存在密切联系^[9-10]。Pandya等^[11]的研究同样证明包括抑郁症等精神疾病均存在氧化应激的增加。此外,Palta等^[12]分析了不同氧化应激标志物研究的数据,发现抑郁症患者体内会有氧化应激的增加和抗氧化防御系统的降低。

普遍认为,心理应激与神经递质代谢异常是抑郁症发生氧化应激的主要原因^[13]。其中,心理应激是导致抑郁症发生的重要危险因素,心理应激激活交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)和下丘脑-垂体-肾上腺轴(the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA轴),分别通过快速的应激反应释放儿茶酚胺(肾上腺素、去甲肾上腺素),以及较慢的应答反应激活免疫应答与炎症反应系统,通过各种相互作用产生自由基,最终造成组织或细胞缺血、缺氧^[13-15]。另一方面,单胺氧化酶降解单胺类神经递质和谷氨酸的活性增加,是神经递质异常引起抑郁症氧化应激反应的另一重要原因。抑郁症神经递质异常主要表现为5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺、谷氨酸等的异常及其受体功能的紊乱。在抑郁症心理应激时单胺氧化酶表达增加,在降解单胺类神经递质的过程中产生过氧化氢,从而造成氧化损伤。抑郁症中谷氨酸水平增高,其与N-甲基-D-天冬氨酸受体通道开放以及活化磷脂酶A2所触发的一系列生化改变,产生前列腺素E2、超氧化物基团等最终导致自由基产生增多^[13, 16-19]。

上述两方面的原因使得抑郁症患者体内自由基增多。通常情况下,体内存在抗氧化系统,清除过多的氧化物,维持机体的正常功能。然而研究表明,抑郁症患者中枢与外周的抗氧化物质的水平有下降^[20],而提高抗氧化物质水平有潜在改善抑郁症状的作用,说明内源性抗氧化物质功能的减退对抑郁症的发病同样起着重要的作用^[13]。体内的抗氧化物质大致包括非酶或酶类抗氧化剂,均可消除ROS,前者包括锌、谷胱甘肽、维生素A、C和E、辅酶Q10、高密度脂蛋白等,而目前已有相关文献报道抑郁症患者中存在此类物质的减少。酶类抗氧化剂包括过氧化氢酶、超氧化物歧化酶等也被发现在抑郁症患者中存在异常^[21]。因此,最终ROS的产生(或暴露)与抗氧化剂防御之间的失衡引起了抑郁症氧化应激反应的发生。

关于氧化应激引起抑郁症的机制目前尚不清楚。有研究指出由于脑组织耗氧量高、多不饱和脂肪酸含量大、区域性高铁以及抗氧化能力低等特性,大脑特别容易受到氧化应激的影响^[22],杏仁核和海马体尤其敏感^[23]。在病理条件下,氧化应激可以通过各种机制诱导神经退行性变,引起细胞凋亡以及轴突损伤等^[24]。抑郁症动物模型显示存在氧化应激对线粒体的损害,脑皮层、海马等区域均有神经细胞的凋亡^[25]。Luca等^[26]指出氧化应激促进抑郁症状以及增加抗抑郁药物治疗耐药性的潜在的生物学机制可能是通过增加神经退化来实现的。另外,有研究发现氧化应激可能与认知障碍有关^[27],大脑功能和神经可塑性发生的明显改变可以解释抑郁症患者记忆力、注意力损害的表现^[28]。

三、8-OHdG与抑郁症

目前8-OHdG与抑郁症的相关性研究几乎均来自国外的少数研究,并且有研究提到8-OHdG可能作为潜在的生物标志物帮助诊断抑郁症^[29]。国内尚缺乏相关研究。下面对现有的8-OHdG与抑郁症相关性研究做一介绍。

Forlenza和Miller^[30]的研究纳入84例抑郁症患者与85名健康对照者,结果显示抑郁症患者组较健康对照组氧化DNA损伤的程度更高,重度抑郁症患者血清中8-OHdG水平明显高于轻度抑郁症。并且,反复发作的抑郁症比仅发作一次抑郁症者血清中8-OHdG水平升高更明显,而仅发作一次抑郁症者血清8-OHdG水平又比健康对照组高。一项分析8-OHdG与卒中后抑郁(指卒中1个月 after 出现抑郁症)的相关性研究发现,卒中后抑郁患者血清中

8-OHdG水平升高,并且其水平与汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)得分呈正相关,从而得出血清8-OHdG水平可能是卒中后抑郁发生的独立预测因子^[31]。此外,Lindqvist等^[32]的研究发现抑郁症组较健康对照组血浆中8-OHdG的水平明显升高,抑郁症组经选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)治疗8周后,治疗无效组血浆中8-OHdG水平显著升高,而在治疗有效组中并未有此发现。目前关于抗抑郁药物对人类8-OHdG影响的干预研究尚少,但一项动物研究表明,文拉法辛治疗可以降低应激小鼠血清和海马区8-OHdG水平^[33]。一项纳入10项研究的Meta分析发现抑郁症患者体内8-OHdG水平升高^[34],但是由于其所纳入的各研究之间有相当大的异质性,其结果需谨慎解读。

另外一些研究,Iida等^[35]对处于不同月经周期中的57名青年女性测定其尿中8-OHdG的水平,结果发现月经周期与尿8-OHdG水平并无显著相关,而调整月经周期的影响因素后,抑郁症状组[抑郁自评量表(SDS)≥53分]尿中8-OHdG水平明显高于对照组。Irie等^[36]的研究指出抑郁组的流调中心抑郁量表得分与外周血8-OHdG水平呈显著正相关,尤其在女性患者中。一项横断面研究中,Hirose等^[37]研究了95例40~60岁的中年女性(更年期健康相关生活质量问卷至少存在一项症状),分析了不同的健康相关参数(年龄、体重、体脂温度、更年期状态、汉密尔顿焦虑量表评分、汉密尔顿抑郁量表评分等)与尿8-OHdG的关系,结果发现中年女性尿8-OHdG水平高者HAMD得分更高。

虽然8-OHdG与抑郁症的关系在上述一些研究中已经得到证实,然而在另一些研究中却得出了相反的结论。这可能与各种研究中采取不同的纳入标准、检测方法,以及年龄、性别、吸烟、运动量、抗抑郁药物使用等的因素有关。有研究发现抑郁症状与尿中8-OHdG水平之间并无显著相关性,且无性别差异^[38]。同样,Shimano等^[39]的研究发现,压力(自我评价问卷评估)与尿中8-OHdG水平相关,进一步调整体力活动因素后,这种联系稍减弱,表明显著相关可能是受到这一因素的调节或混淆,并且研究发现抑郁症状与尿中8-OHdG无明显相关。此外,Black等^[40]的队列研究发现,调整抽样、生活方式等因素后,抑郁和(或)焦虑组比对照组血浆8-OHdG水平更低,但是在进一步调整抗抑郁药使用因素后,这两组间的差异消失,表明抗抑郁药物的使用与较低的DNA氧化损伤水平有关,抗抑郁药物可能具有

抗氧化作用。所以在今后的研究中应尽可能的注意控制上述混杂因素对研究结果的影响。

四、总结与展望

虽然抑郁症的氧化应激机制尚不清楚,但是有研究发现抑郁症患者存在氧化应激标志物8-OHdG水平的升高,且8-OHdG升高水平有可能反映抑郁症的严重程度,提示8-OHdG可能为抑郁症的发病机制研究提供新方向。目前,8-OHdG与抑郁症相关性的临床应用研究尚处于探索阶段,现有研究缺乏严谨的临床设计,因此应谨慎分析两者的关系。未来的科研实践中,有待进一步开展8-OHdG与抑郁症相关性的随访研究,建立抑郁症演变过程中氧化应激标志物的评估系统,探寻抑郁症发病机制以及新的干预策略。

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 文章构思、文献整理、撰写论文为王丽娜,文章选题、质量控制及审校为潘伟刚,马辛对文章整体负责,监督管理

参 考 文 献

- [1] Chopra K, Kumar B, Kuhad A. Pathobiological targets of depression [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(4): 379-400. DOI: 10.1517/14728222.2011.553603.
- [2] Galecki P, Szemraj J, Bieńkiewicz M, et al. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment [J]. *Pharmacol Rep*, 2009, 61(3): 436-447. DOI: 10.1016/S1734-1140(09)70084-2.
- [3] Sato Y, Ogino K, Sakano N, et al. Evaluation of urinary hydrogen peroxide as an oxidative stress biomarker in a healthy Japanese population [J]. *Free Radic Res*, 2013, 47(3): 181-191. DOI: 10.3109/10715762.2012.759218.
- [4] Cooke MS, Evans MD, Dove R, et al. DNA repair is responsible for the presence of oxidatively damaged DNA lesions in urine [J]. *Mutat Res*, 2005, 574(1/2): 58-66. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2005.01.022.
- [5] Yoshino M, Haneda M, Naruse M, et al. Prooxidant activity of curcumin: copper-dependent formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA and induction of apoptotic cell death [J]. *Toxicol In Vitro*, 2004, 18(6): 783-789. DOI: 10.1016/j.tiv.2004.03.009.
- [6] Patel PR, Bevan RJ, Mistry N, et al. Evidence of oligonucleotides containing 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in human urine [J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 42(4): 552-558. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.11.025.
- [7] Pilger A, Ivancsits S, Germadnik D, et al. Urinary excretion of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine measured by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2002, 778(1/2): 393-401. DOI: 10.1016/S0378-4347(01)00449-2.
- [8] van Velzen LS, Wijdeveld M, Black CN, et al. Oxidative stress and brain morphology in individuals with depression, anxiety and healthy controls [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 76: 140-144. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.02.017.
- [9] Kotan VO, Sarandol E, Kirhan E, et al. Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major

- depressive disorder: a 24-week follow-up study[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(5): 1284-1290. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.03.021.
- [10] Liu T, Zhong S, Liao X, et al. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0138904. DOI: 10.1371/journal.pone.0138904.
- [11] Pandya CD, Howell KR, Pillai A. Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 46(4): 214-223. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.017.
- [12] Palta P, Samuel LJ, Miller ER 3rd, et al. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies [J]. *Psychosom Med*, 2014, 76(1): 12-19. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000099.
- [13] 钟静玫, 郭强, 武绍远, 等. 抑郁症与氧化应激[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2011, 20(7): 665-666. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1674-6554.2011.07.031.
- [14] Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression[J]. *Nature*, 2008, 455(7215): 894-902. DOI: 10.1038/nature07455.
- [15] Rada B, Leto TL. Oxidative innate immune defenses by Nox/Duox family NADPH oxidases[J]. *Contrib Microbiol*, 2008, 15: 164-187. DOI: 10.1159/000136357.
- [16] Mattson MP. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1144(1): 97-112. DOI: 10.1196/annals.1418.005.
- [17] Khanna S, Parinandi NL, Kotha SR, et al. Nanomolar vitamin E alpha-tocotrienol inhibits glutamate-induced activation of phospholipase A2 and causes neuroprotection[J]. *J Neurochem*, 2010, 112(5): 1249-1260. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06550.x.
- [18] Adibhatla RM, Hatcher JF. Phospholipase A(2), reactive oxygen species, and lipid peroxidation in CNS pathologies[J]. *BMB Rep*, 2008, 41(8): 560-567. DOI: 10.5483/bmbrep.2008.41.8.560.
- [19] Yagami T. Cerebral arachidonate cascade in dementia: Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2006, 4(1): 87-100. DOI: 10.2174/157015906775203011.
- [20] Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, et al. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2007, 22(2): 67-73. DOI: 10.1002/hup.829.
- [21] Czamy P, Wigner P, Galecki P, et al. The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 80(Pt C): 309-321. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.036.
- [22] Noseworthy MD, Bray TM. Effect of oxidative stress on brain damage detected by MRI and in vivo 31P-NMR[J]. *Free Radic Biol Med*, 1998, 24(6): 942-951. DOI: 10.1016/s0891-5849(97)00383-3.
- [23] Wang X, Michaelis EK. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain[J]. *Front Aging Neurosci*, 2010, 2: 12. DOI: 10.3389/fnagi.2010.00012.
- [24] Chiurchiù V, Orlandi A, Maccarrone M. Is Modulation of Oxidative Stress an Answer? The State of the Art of Redox Therapeutic Actions in Neurodegenerative Diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 7909380. DOI: 10.1155/2016/7909380.
- [25] Bachis A, Cruz MI, Nosheny RL, et al. Chronic unpredictable stress promotes neuronal apoptosis in the cerebral cortex[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 442(2): 104-108. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.06.081.
- [26] Luca M, Luca A, Calandra C. Accelerated aging in major depression; the role of nitro-oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 230797. DOI: 10.1155/2013/230797.
- [27] Johnson AW, Jaaro-Peled H, Shahani N, et al. Cognitive and motivational deficits together with prefrontal oxidative stress in a mouse model for neuropsychiatric illness[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(30): 12462-12467. DOI: 10.1073/pnas.1307925110.
- [28] Michel TM, Pülschen D, Thome J. The role of oxidative stress in depressive disorders [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(36): 5890-5899. DOI: 10.2174/138161212803523554.
- [29] Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, et al. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 48: 102-111. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.017.
- [30] Forlenza MJ, Miller GE. Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression[J]. *Psychosom Med*, 2006, 68(1): 1-7. DOI: 10.1097/01.psy.0000195780.37277.2a.
- [31] Liu Z, Cai Y, He J. High serum levels of 8-OHdG are an independent predictor of post-stroke depression in Chinese stroke survivors[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: 587-596. DOI: 10.2147/NDT.S155144.
- [32] Lindqvist D, Dhabhar FS, James SJ, et al. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 76: 197-205. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.031.
- [33] Abdel-Wahab BA, Salama RH. Venlafaxine protects against stress-induced oxidative DNA damage in hippocampus during antidepressant testing in mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011, 100(1): 59-65. DOI: 10.1016/j.pbb.2011.07.015.
- [34] Black CN, Bot M, Scheffer PG, et al. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 51: 164-175. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.09.025.
- [35] Iida T, Inoue K, Ito Y, et al. Comparison of urinary levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine between young females with and without depressive symptoms during different menstrual phases[J]. *Acta Med Okayama*, 2015, 69(1): 45-50. DOI: 10.18926/AMO/53121.
- [36] Irie M, Miyata M, Kasai H. Depression and possible cancer risk due to oxidative DNA damage[J]. *J Psychiatr Res*, 2005, 39(6): 553-560. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2005.01.009.
- [37] Hirose A, Terauchi M, Akiyoshi M, et al. Depressive symptoms are associated with oxidative stress in middle-aged women: a cross-sectional study [J]. *Biopsychosoc Med*, 2016, 10: 12. DOI: 10.1186/s13030-016-0066-4.
- [38] Yi S, Nanri A, Matsushita Y, et al. Depressive symptoms and oxidative DNA damage in Japanese municipal employees[J]. *Psychiatry Res*, 2012, 200(2/3): 318-322. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.05.035.
- [39] Shimano C, Hara M, Nishida Y, et al. Perceived Stress, Depressive Symptoms, and Oxidative DNA Damage[J]. *Psychosom Med*, 2018, 80(1): 28-33. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000513.
- [40] Black CN, Bot M, Scheffer PG, et al. Oxidative stress in major depressive and anxiety disorders, and the association with antidepressant use; results from a large adult cohort[J]. *Psychol Med*, 2017, 47(5): 936-948. DOI: 10.1017/S0033291716002828.

(收稿日期: 2019-10-26)

(本文编辑: 戚红丹)