

·综述·

抑郁障碍与氧化应激及其生物标志物的研究进展

朴兴强, 胡建

作者单位
哈尔滨医科大学附
属第一医院精神卫
生中心四病房
哈尔滨 150001
基金项目
国家自然科学基金
(No. 81070962)
收稿日期
2019-10-30
通讯作者
胡建
hujian0451@163.
com

摘要 抑郁障碍作为常见的精神疾病之一,其发病率逐年增加,但其病因和病理生理机制尚未明确。近年来,研究认为氧化应激可能是导致抑郁障碍的重要发病因素。现对抑郁障碍与氧化应激及其生物标志物的国内外研究结果进行归纳性介绍。
关键词 抑郁障碍;氧化应激;丙二醛;8-羟基脱氧鸟苷;抗氧化物
中图分类号 R741;R741.02;R749 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20191454
本文引用格式:朴兴强, 胡建. 抑郁障碍与氧化应激及其生物标志物的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(12): 740-742.

抑郁障碍是由多种因素引起的一种常见的精神类疾病,其主要的临床表现包括心境低落、兴趣丧失和快感缺乏,严重者可出现自伤自杀行为^[1]。抑郁障碍的发病机制一直以来都是精神病学领域的研究热点,其与心理、社会、环境、生物等多种因素相关。有学者认为机体的氧化应激异常对抑郁障碍的发病起着关键作用^[2]。寻找与其相应的氧化应激生物标志物,有可能为抑郁障碍的早期干预和诊疗提供一个新的方向。本文就抑郁障碍与氧化应激及其生物标志物的研究现状做一简要综述。

1 抑郁障碍与氧化应激

氧化应激是指机体在遭受有害刺激时,体内的高活性物质如活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生过多,机体氧化程度超过氧化物的清除能力,氧化与抗氧化系统失衡,导致组织损伤的过程^[3]。国内外学者认为氧化应激在抑郁障碍病理机制中发挥重要作用:神经系统的氧化应激水平升高会导致脂质过氧化作用增强以及增加细胞基因、蛋白等的损伤,这些均可影响神经细胞功能,导致神经元变性、神经细胞凋亡及神经元可塑性改变^[3,4]。抑郁障碍患者多数存在氧化应激损伤,包括脂质过氧化作用增强、DNA链断裂或位点突变及ROS水平升高,同时机体的抗氧化能力减弱^[5]。1篇纳入了23项临床研究的Meta分析显示,与健康对照组相比,抑郁障碍患者的氧化应激指标存在异常,包括脂质过氧化产物丙二醛、DNA损伤产物8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)及一氧化氮水平升高,并且患者的抗氧化物水平降低^[6]。另一项Meta分析也证实了抑郁障碍患者存在丙二醛水平升高及抗氧化物水平降低^[7]。国外学者Sarandol等^[8]通过一项大样本研究发现,与健康对照组相比,抑郁障碍患者的血浆丙二醛水平和红细胞氧化敏感性显著升高。以上结果提示,氧化应激可能是导致抑郁障碍的重要因素之一,氧化应激生物标志物可能是抑郁障碍潜在的生物学标记。

2 抑郁障碍与氧化应激生物标志物的研究现状

2.1 氧化应激相关产物

2.1.1 丙二醛 丙二醛是自由基攻击细胞膜而产生的脂质过氧化产物,能够反映机体脂质过氧化水平,从而间接地反映体内受到氧化应激损伤的程度。Camkurt等^[9]研究发现抑郁障碍患者丙二醛水平显著升高,其水平还与汉密尔顿抑郁量表评分具有较高的相关性,提示丙二醛水平可能与抑郁的严重程度有关,可能是抑郁障碍良好的生物标志物。另一项研究发现,与对照组相比,无论是首发还是复发抑郁障碍患者的丙二醛水平均显著升高,而且复发患者丙二醛水平要明显高于首发患者^[10]。Lancotot等^[11]在一项针对抑郁障碍患者脂质过氧化标志物的Meta分析中发现,抑郁障碍患者丙二醛水平较高,患者的抑郁发作严重程度与其脂质过氧化水平存在线性关系。提示丙二醛不仅是脂质过氧化标志物,或许可以作为抑郁障碍的一种生物学标记。此外,国外学者在一项针对双相障碍与抑郁障碍氧化应激途径的差异性研究中发现,与双相障碍I型和II型组相比,抑郁障碍患者组丙二醛水平显著升高,其主要原因可能与相关酶活性不足有关,并且抑郁症状严重程度与脂质过氧化物水平显著相关^[12]。以上提示丙二醛水平不仅可以反应抑郁障碍患者的氧化应激水平,也可能反应抑郁障碍的疾病进程,还可能对抑郁障碍与双相障碍的鉴别提供帮助。

2.1.2 8-OHdG 8-OHdG是DNA氧化损伤的产物。由于8-OHdG在体内稳定、不易受环境影响以及半衰期较长而被许多学者认为是DNA氧化损伤的标志物,并且它会随尿液排出体外,有利于临床或实验的检测^[13]。由于氧化应激会导致DNA受损,所以8-OHdG也可能与机体的氧化应激程度密切相关,有证据显示抑郁障碍患者存在高水平的8-OHdG^[14]。Forlenza等^[15]的研究中纳入了84例抑郁障碍患者及与之相匹配的85名健康对照者,结果发现随着患者抑郁症状的加重其8-OHdG水平也随

之升高,并且复发患者的8-OHdG水平高于首发患者。Maes等^[16]同样发现抑郁障碍患者的尿液中8-OHdG水平明显升高,并且与抑郁症状严重程度相关。以上结果提示复发抑郁障碍患者的DNA损伤更严重,同时8-OHdG水平可能与其病情严重程度有关。国外的一项对中年妇女抑郁症状与氧化应激关系的横断面研究显示,尿液中8-OHdG水平较高的中年妇女,其抑郁量表评分也较高,进一步的说明了抑郁症状严重程度可能与8-OHdG水平相关^[17]。目前对于8-OHdG的研究仍较少,还需要更大样本、更高质量的研究来证实其与抑郁症的关系。

2.2 酶类抗氧化物质

2.2.1 超氧化物歧化酶(super-oxide dismutase, SOD)

SOD是抑郁障碍中最常被提及的抗氧化酶,包括铜锌超氧化物歧化酶(Cu/Zn-SOD)、锰超氧化物歧化酶(Mn-SOD)和铁超氧化物歧化酶(Fe-SOD)3种类型^[18]。SOD作为体内重要的抗氧化酶,主要通过催化自由基生成氧气和过氧化氢,从而维持机体氧化与抗氧化系统的动态平衡。Kotan等^[19]在对抑郁障碍患者氧化应激水平的研究中发现,患者的红细胞SOD活性显著增高,经过抗抑郁药物治疗后其活性降低。国外学者通过对首发及复发抑郁障碍患者的氧化应激水平的进一步研究发现,抑郁障碍患者血清SOD活性显著降低,脂质过氧化标志物丙二醛显著升高,与首发患者相比,复发的抑郁障碍患者SOD特异性活性明显降低^[10]。以上研究结果提示SOD活性可能与抑郁障碍疾病进程有关。患者抑郁发作通常伴有不同程度的焦虑症状,焦虑也可能影响机体的氧化应激水平。近期一项研究显示,广泛性焦虑(generalized anxiety disorder, GAD)患者的SOD水平明显高于其他精神障碍的患者,同时抑郁与焦虑共病的患者的脂质过氧化及氧化应激程度均显著升高,提示SOD水平可能与焦虑症状严重程度相关^[20]。另外,国外的一项研究显示抑郁障碍患者的SOD水平明显高于双相障碍患者,并且双相II型的SOD水平最低^[12]。铜作为Cu/Zn-SOD的重要成分,与机体的抗氧化功能有关,并且其含量会影响SOD的活性^[21]。通常抑郁障碍患者体内的铜含量较高,且铜含量与SOD活性呈正相关,但当其含量过多时,SOD活性反而降低^[18]。由此提示抑郁障碍患者SOD活性的研究结果不一致可能与铜介导的抗氧化作用有关,未来可以通过对患者体内微量元素水平的变化进一步的研究SOD与抑郁障碍之间的关系。

2.2.2 谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)

GPx是体内的一种抗氧化酶,不仅可以降低脂质过氧化物水平,还可以减少神经元与DNA受到的氧化损伤,缺乏GPx可能会导致神经退行性疾病。国外学者在抑郁障碍患者的一项尸检研究中发现,死亡患者大脑额叶的GPx水平明显降低^[22]。Jana等^[23]的病例对照研究中纳入了35例首发未用药的抑郁障碍患者和35名与抑郁障碍患者一般情况相匹配的健康对照者,结果显示抑郁障碍组的GPx活性降低,并且其活性与谷胱甘肽水平呈正相关。此外,Stefanescu^[10]和Kotan^[19]的研究进一步证实抑郁障碍患者的GPx活性显著降低,并且发现复发患者比首发患者GPx活性降低更明显,提示GPx活性可能与疾病发展有关。有

证据显示无论是否伴有创伤后应激障碍,患者抑郁发作时GPx活性均降低,而且与抑郁症状严重程度呈负相关^[24]。这说明GPx活性可能与疾病严重程度相关,GPx活性越低,抑郁症状越重。

2.2.3 过氧化氢酶(catalase, CAT)

CAT也是体内一种重要的抗氧化酶,它可以通过分解过氧化氢,来减少体内氧化物蓄积对机体造成的损害。研究发现抑郁障碍患者红细胞的CAT活性明显升高,在经过氟西汀治疗后患者红细胞CAT活性并无明显改变^[2]。目前多数观点认为双相障碍与CAT水平关系密切,而抑郁障碍的CAT水平及活性的研究结果并不一致。Tsai等^[25]研究中发现,抑郁障碍患者血清CAT的活性明显高于健康对照者。而另一项研究表明,首发未用药抑郁障碍患者的血清CAT活性与健康对照组相比无明显差异^[9]。此外,Khan等^[26]研究发现慢性轻度应激抑郁小鼠的脑组织中SOD及CAT水平均降低,经过具有抗氧化作用药物治疗后,小鼠脑组织抗氧化酶水平升高,其抑郁行为也有所缓解。上述研究结果存在的差异可能与研究的样本量、检测CAT的方法及患者的治疗情况不同有关。CAT的水平及活性在抑郁障碍患者中的具体变化仍需要进一步探索。

2.3 非酶类抗氧化物质

人体内还存在一些非酶类抗氧化物,如尿酸、谷胱甘肽(glutathione, GSH)等。尿酸是人体嘌呤代谢的最终产物,能够间接反应嘌呤代谢的水平,并且具有一定的抗氧化作用。现有的部分研究结果显示抑郁障碍患者尿酸水平显著低于对照组,并且抑郁症状的严重程度及持续时间与尿酸水平呈负相关^[27,28]。近期一项神经影像学的研究首次发现,抑郁障碍患者血清尿酸水平的变化可能与脑白质连接异常有关,其原因可能是脑白质比脑灰质更易受到氧化应激的损伤^[29],提示抑郁障碍的发病可能与血清尿酸水平变化导致的氧化应激损伤有关。GSH是人体重要的非酶类抗氧化物,主要是通过清除内源性自由基来保护细胞及其成分免受氧化应激过度损伤。一项针对青少年抑郁障碍患者脑皮质GSH的研究中发现患者枕叶的GSH较低^[30]。越来越多的证据表明抑郁障碍患者存在抗氧化物水平降低,包括辅酶Q₁₀、维生素E、白蛋白等,提示它们或许可以作为抑郁障碍的氧化应激标志物^[31,32]。虽然这些指标在临床上方便检测,但也有不足之处,它们易受年龄、生活习惯以及躯体健康情况等因素的影响。对非酶类抗氧化物与抑郁障碍更深入的研究可能会对疾病的治疗和预后康复有一定程度的帮助。

3 结语

目前抑郁障碍的病理生理机制尚未完全清楚,越来越多的证据表明氧化应激可能在抑郁障碍的发生发展中起到至关重要的作用。目前对于抑郁障碍的诊断还是以症状学为主,具有一定的局限性,所以对生物标志物的探索就显得尤为重要。它不仅能够更直观、更准确的诊断、鉴别疾病,还有助于选择更佳的治疗方案。但目前国内外学者对于氧化应激标志物的研究结果并不一致,原因可能是相关研究样本较少;患者的一般情况,包

括年龄、种族、吸烟饮酒史、躯体疾病等影响氧化应激的因素不一致等。因此,我们需要更大样本的相关研究。其次,应该缩小入组对象的年龄、病程、疾病严重程度等方面的差异,以及排除有可能影响机体氧化应激水平的相关躯体疾病,如心血管疾病、代谢性疾病等。未来我们可以更深入的研究氧化应激与抑郁障碍各阶段及其临床症状(例如自杀观念、自杀行为等)之间的关系,也可以将氧化应激生物标志物与脑影像学联系起来,从而为疾病的早期预警、诊断和治疗提供一个新的方向。

参考文献

- [1] 王明月, 王玉莲, 许苑南, 等. 抑郁症诊断技术分析及应用[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 7: 357-359.
- [2] Galecki P, Szmraj J, Biełkiewicz M, et al. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment[J]. Pharmacological Reports, 2009, 61: 436-447.
- [3] 钟静玫, 郭强, 武绍远, 等. 抑郁障碍与氧化应激[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2011, 7: 665-666.
- [4] Michel TM, Pülschen D, Thome J. The role of oxidative stress in depressive disorders[J]. Curr Pharm Des, 2012, 18: 5890-5899.
- [5] Vaváková M, Ďuračková Z, Trebatická J. Markers of oxidative stress and neuroprogression in depression disorder[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 898393.
- [6] Palta P, Samuel LJ, Miller ER, et al. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies[J]. Psychosom Med, 2014, 76: 12-19.
- [7] Liu T, Zhong S, Liao X, et al. A Meta-Analysis of oxidative stress markers in depression[J]. PLoS One, 2015, 10: e0138904.
- [8] Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, et al. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidant systems[J]. Hum Psychopharmacol, 2007, 22: 67-73.
- [9] Camkurt MA, Findikli E, İzci F, et al. Evaluation of malondialdehyde, superoxide dismutase and catalase activity and their diagnostic value in drug naïve, first episode, non-smoker major depression patients and healthy controls[J]. Psychiatry Res, 2016, 238: 81-85.
- [10] Stefanescu C, Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression[J]. J Affect Disord, 2012, 143: 34-38.
- [11] Mazereeuw G, Herrmann N, Andreazza AC, et al. A meta-analysis of lipid peroxidation markers in major depression[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015, 11: 2479-2491.
- [12] Maes M, Landucci Bonifacio K, Morelli NR, et al. Major differences in neurooxidative and neuronitrosative stress pathways between major depressive disorder and types I and II bipolar disorder[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56: 141-156.
- [13] 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: 58-66.
- [14] Maes M, Galecki P, Chang YS, et al. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, 35: 676-692.
- [15] Forlenza MJ, Miller GE. Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression[J]. Psychosom Med, 2006, 68: 1-7.
- [16] Maes M, Mihaylova I, Kubera M, et al. Increased 8-hydroxy-deoxyguanosine, a marker of oxidative damage to DNA, in major depression and myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2009, 30: 715-722.
- [17] 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.
- [18] 刘滔, 贾艳滨, 钟舒明. 铜介导的氧化-抗氧化作用对抑郁症的调节机制[J]. 中华精神科杂志, 2014, 47: 315-317.
- [19] 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: 1284-1290.
- [20] Maes M, Bonifacio KL, Morelli NR, et al. Generalized anxiety disorder (gad) and comorbid major depression with GAD are characterized by enhanced Nitro-oxidative stress, increased lipid peroxidation, and lowered Lipid-Associated antioxidant defenses[J]. Neurotox Res, 2018, 34: 489-510.
- [21] Ergaz Z, Shoshani-Dror D, Guillemin C, et al. The effect of copper deficiency on fetal growth and liver anti-oxidant capacity in the Cohen diabetic rat model[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 265: 209-220.
- [22] Gawryluk JW, Wang JF, Andreazza AC, et al. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2011, 14: 123-130.
- [23] Kodydková J, Vávrová L, Zeman M, et al. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women[J]. Clin Biochem, 2009, 42: 1368-1374.
- [24] Ogłodek EA, Just MJ, Szromek AR, et al. Assessing the serum concentration levels of NT-4/5, GPX-1, TNF- α , and L-arginine as biomediators of depression severity in first depressive episode patients with and without posttraumatic stress disorder[J]. Pharmacol Rep, 2017, 69: 1049-1058.
- [25] Tsai MC, Huang TL. Increased activities of both superoxide dismutase and catalase were indicators of acute depressive episodes in patients with major depressive disorder[J]. Psychiatry Res, 2016, 235: 38-42.
- [26] Khan K, Najmi AK, Akhtar M. A Natural Phenolic Compound Quercetin Showed the Usefulness by Targeting Inflammatory, Oxidative Stress Markers and Augment 5-HT Levels in One of the Animal Models of Depression in Mice[J]. Drug Res (Stuttg), 2019, 69: 392-400.
- [27] Kesebir S, Tatlıdil Yaylacı E, Süner O, et al. Uric acid levels May be a biological marker for the differentiation of unipolar and bipolar disorder: the role of affective temperament[J]. J Affect Disord, 2014, 165: 131-134.
- [28] Black CN, Bot M, Scheffer PG, et al. Uric acid in major depressive and anxiety disorders[J]. J Affect Disord, 2018, 225: 684-690.
- [29] Sohn H, Kwon MS, Lee SW, et al. Effects of Uric Acid on the Alterations of White Matter Connectivity in Patients with Major Depression[J]. Psychiatry Investig, 2018, 15: 593-601.
- [30] Freed RD, Hollenhorst CN, Weiduschat N, et al. A pilot study of cortical glutathione in youth with depression[J]. Psychiatry Res Neuroimaging, 2017, 270: 54-60.
- [31] Maurya PK, Noto C, Rizzo LB, et al. The role of oxidative and nitrosative stress in accelerated aging and major depressive disorder[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2016, 65: 134-144.
- [32] Wigner P, Czarny P, Galecki P, et al. The molecular aspects of oxidative & nitrosative stress and the tryptophan catabolites pathway (TRYCATs) as potential causes of depression[J]. Psychiatry Res, 2018, 262: 566-574.

(本文编辑:唐颖馨)