

基于表观遗传修饰探究中医药防治 抑郁症认知障碍研究进展

林珊珊,陈雅茹,刘依婷,林泓睿,杨鹤鑫,林 玥,谢丽霞,沈建英*

(福建中医药大学,福建 福州 350122)

摘要:抑郁症是全球发病率最高的精神疾病之一,认知障碍可发生在抑郁症病程的任何一个阶段。大量研究表明抑郁症认知障碍的发病机制大多以海马突触可塑性损伤和神经再生障碍为基础。基于中医学与表观遗传学的相关性,通过对近年来中医药干预疗法调控表观遗传修饰改善抑郁症认知障碍的相关文献进行分析总结,以期防治抑郁症认知障碍提供新视角。

关键词: 中医药;表观遗传修饰;抑郁症;认知障碍;研究进展

DOI:10.11954/ytctyy.202501039

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

中图分类号:R277.7

文献标识码:A

文章编号:1673-2197(2025)01-0196-04



Research Progress of Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment of Cognitive Impairment in Depression Based on Epigenetic Modification

Lin Shanshan, Chen Yaru, Liu Yiting, Lin Hongrui, Yang Hexin, Lin Yue, Xie Lixia, Shen Jianying*

(Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China)

Abstract: Depression is one of the most common mental diseases in the world, and cognitive impairment can occur at any stage of the course of depression. A large number of studies have shown that the pathogenesis of cognitive impairment in depression is mostly based on the damage of hippocampal synaptic plasticity and nerve regeneration disorders. Based on the correlation between traditional Chinese medicine (TCM) and epigenetics, this paper analyzed and summarized the relevant literature on the improvement of cognitive impairment in depression by TCM intervention therapy in recent years, in order to provide a new perspective for the prevention and treatment of cognitive impairment in depression.

Keywords: Traditional Chinese Medicine; Epigenetic Modification; Depression; Cognitive Impairment; Research Progress

抑郁症 (Depression) 是一类慢性精神障碍性疾病,其临床表现为情绪低落、意志减退、兴趣缺乏、认知障碍,甚至出现自杀行为等。近年来,抑郁症合并认知障碍越来越受到关注,逐渐被确立为抑郁症的核心诊断标准之一^[1]。抑郁症患者存在多个认知领域的功能受损^[2],包括空间知觉、执行功能、神经运动、学习记忆等方面。抑郁症认知障碍的发病机制复杂,已知的单胺类神经递质、HPA轴、神经可塑性与神经营养因子、炎性细胞因子、兴奋性氨基酸和肠道菌群等机制大多参与了海马突触可塑性损伤和神经再生障碍的过程^[3-5],至今未被完全阐明。主流的

观点认为抑郁症的发病是遗传、环境和社会等因素协同作用的结果^[6]。表观遗传学 (Epigenetics) 作为 21 世纪新兴的遗传学说,指在 DNA 上添加化学修饰及对基因表达的调控过程。与传统遗传学不同的是,表观遗传学更重视环境因素可逆调节基因表达以影响生物学表型^[7],这为抑郁症认知障碍的治疗提供了新靶标。

中医学与表观遗传学的研究理念具有相关性。中医学中的“辨证论治”“证同治同,证异治异”的理念与表观遗传学的诸多修饰方式及多靶点共同调节基因网络的实质相契合,两者都从多角度探寻治疗

收稿日期:2024-04-03

基金项目:国家自然科学基金项目(82174248);福建省大学生创新创业训练计划(S202210393026);福建省大学生创新创业训练计划(S202310393022);国家级大学生创新创业训练计划(202310393012)

作者简介:林珊珊(2001-),女,福建中医药大学在读生,研究方向为内分泌疾病。

通讯作者:沈建英(1982-),女,博士,福建中医药大学助理研究员,研究方向为内分泌疾病。E-mail:25739559@qq.com

疾病的方法。中医学认为体质是由先天禀赋决定且受后天环境影响的个体特质,其所蕴含的“天人合一”的整体观与表观遗传学中的“遗传—环境”的理念相契合,两者都重视环境对疾病的影响。中医“体质可调论”中采取中药和非药物疗法纠正抑郁症患者的体质偏颇,恢复阴平阳秘的状态,也与表观遗传学中添加或移除化学修饰可逆调控基因表达从而改变生物学性状的理念相吻合,两者都从动态观看待疾病的发生、发展及转归。由此可知,中医学与表观遗传学相互渗透为运用中医药干预疗法防治抑郁症认知障碍提供了强有力的理论支撑。现就抑郁症认知障碍研究进展进行综合分析。

1 抑郁症认知障碍的中医学认识

1.1 传统理论基础

抑郁症属于中医“郁证”“百合病”“脏躁”等范畴。肝主疏泄的中心环节是调畅气机,肝气疏泄能使情志调和,肝气疏泄不畅易致情志抑郁。总结古代医家相关论述,郁证病因多为情志内伤,病位主要在肝,病机多为肝郁气滞。中医古籍虽然没有对认知障碍进行明确阐述,但据其临床表现,可将其纳入“健忘”的范畴。肾为先天之本,藏精生髓,上充于脑,脑为元神之府。肾精充盛则脑髓充盈,耳聪目明;肾精亏虚,则髓海失养,乱而善忘。肝郁日久,久病及肾,肝肾同源,肾精不足,髓海空虚,故可发生除情志抑郁以外的认知功能减退的表现^[8]。然而,传统的“肝郁肾虚”学说往往存在以偏概全的弊端。

1.2 现代理论创新

抑郁症认知障碍的病机因素非常复杂,至今仍处于不断发展的阶段。颜红教授在临床辨治抑郁症时始终关注抑郁症患者的认知功能,将此病的病机总结为“气郁神伤,虚实夹杂”,即情志不遂,气机不畅,气血运行受阻,再加上思虑过度,暗耗心脾,气血生化乏源,致使脑失所养、神机失用,提出治疗要在疏肝解郁的同时,佐以调理脾胃、养心安神的药^[9]。五脏神的活动受制于脑神的调控,而五脏神所产生的气血精液为脑神提供物质基础。唐启盛等基于中医精气神与五脏神的理论,认为抑郁症多由神不安、魂不守、魄不宁所致,并提出养心安神、柔肝镇魂、益肾(肺)定魄、宣肺畅魄的治法,从而使五脏平和,神有所藏泄,神机得化,病症得治^[10-11]。学者对抑郁症认知障碍病机因素的阐释愈发丰富和深入,以便为更好地认识和辨治精神症状与躯体症状并存的复杂的抑郁症提供参考依据。

2 抑郁症认知障碍的现代医学认识

认知是感知、评估和存储复杂信息以及对随后的相关刺激作出适应性反应的能力,与认知功能密

切相关的是海马角(CA1-CA3区)的突触可塑性和海马齿状回(DG区)、粒下(SGZ区)及室下(SVZ区)的神经再生。突触是实现神经元之间或神经元与非神经元之间信息传递的基本结构。突触可塑性动态调节突触强度使大脑存储信息并形成新的记忆。神经再生是指DG区等部位的干细胞分化成神经细胞,从而帮助学习和记忆。

2.1 脑源性神经营养因子

脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)由大脑的神经元产生,可调控神经前体细胞的选择、终末树突分化和突触连接,参与神经再生修复。朱晓平^[12]证实BDNF与原肌球蛋白受体激酶B(Tropomyosin-related kinase B, TrkB)受体高亲和力结合导致ERK1/2和PI3K/AKT途径激活以维持细胞的生存和突触可塑性。BDNF/TrkB受体信号级联触发提高突触素(Synaptophysin, SYP)和突触后致密蛋白(Postsynaptic density protein-95, PSD-95)的表达,维持长时程增强(Long-term potentiation, LTP),从而改善突触超微结构和传递效能^[13]。ZHANG K等^[14]研究发现皮质酮诱导的抑郁小鼠模型中过度激活的神经元自噬会耗尽BDNF导致成年海马神经再生障碍。且有研究证实BDNF的表观遗传改变会影响抑郁症认知功能^[15]。

2.2 Notch信号通路

Notch信号通路是一种广泛存在于动物细胞中的细胞间信号传导机制。Notch基因通过受体(Notch1、Notch2、Notch3、Notch4)与配体(DLL1、DLL3、DLL4、JAG1、JAG2)之间的相互作用而激活,调控中枢神经细胞增殖分化,维持神经干细胞(Neural stem cell, NSC)平衡,亦可协同BDNF参与调控神经发育中神经元的可塑性。研究发现,胚胎中的Notch1激活时可阻止NSC向神经元方向分化,失活时,促使其分化成神经元,而成年人中Notch1失活可减少NSC数量,早熟分化,从而耗尽NSC储存池^[16]。Notch1信号通路传导异常与抑郁症认知障碍的发生密切相关。研究发现,小鼠海马DG区的Notch1缺失会降低突触传递的特异性,使小鼠出现焦虑抑郁症状和认知功能障碍^[16]。

3 中医药干预疗法的表观遗传机制

认知功能的形成涉及基因转录、蛋白质合成等一系列的分子、细胞、神经环路的变化,且巩固与维持需要合成新的蛋白质和RNA。表观遗传修饰可逆性调控基因表达以应对各种内外部刺激,因而被认为是调节突触可塑性和神经再生的理想方式。近年来,中医在治疗抑郁症等慢性精神障碍性疾病上发挥了“多靶点、多途径、简便廉验、无依赖性”的独

特优势^[17]。基于中医学与表观遗传学的研究理念的相关性,探究抑郁症认知障碍的发病机制和靶向治疗颇为重要,值得深入探讨。

3.1 组蛋白修饰

组蛋白修饰是目前较清楚的一种染色质重塑机制,即在相关酶的催化下,对组蛋白氨基末端进行乙酰化、甲基化、磷酸化等共价修饰,改变细胞核中染色质的构象,正向或负向调节基因的转录^[18]。乙酰化修饰是最常见的修饰形式^[19],由乙酰转移酶(Histone acetyltransferase, HAT)和去乙酰化酶(Histone deacetylase, HDAC)共同协调。乙酰化修饰数量越多,组蛋白与DNA结合就越疏松,转录因子和RNA聚合酶也就越容易接近DNA,对基因表达的促进作用就越强。

组蛋白乙酰化机制可以在多种情况下参与BDNF表达的调控。BDNF组蛋白乙酰化程度与海马CA1区锥体神经突触可塑性相关,可考虑作为抑郁症认知障碍严重程度和治疗效果的评估指标。动物实验表明,针刺百会穴、印堂穴能够负向调节海马组蛋白HDAC2的表达,促进海马组蛋白H3K9的乙酰化,提高记忆相关分子BDNF的蛋白及mRNA表达水平,减轻抑郁症大鼠海马神经元损伤,从而提高学习记忆能力,改善认知功能状况^[20]。

3.2 DNA修饰

DNA甲基化是在DNA甲基转移酶家族(DNA methyltransferases, DNMTs)或甲基CpG结合蛋白家族(Methyl-CpG binding proteins, MeCPs)作用下,胞嘧啶的第5位碳原子被添加甲基,形成5-甲基胞嘧啶(5mC),主要发生在胞嘧啶-鸟嘌呤二核苷酸(CpG)中。人类基因组中CpG位点的分布不均,且大部分呈现未甲基化状态,大量CpG集中出现的区域称为CpG岛,若启动子中CpG岛发生高甲基化,就很难被转录因子识别,则基因转录沉默,反之CpG岛发生低甲基化,则基因表达激活。

CpG岛甲基化可作为中医药干预疗法重要的表观遗传靶标。动物实验表明,中药单体原花青素可延长小鼠跳台实验中的潜伏期,减少其错误次数,能够减少小鼠八臂迷宫实验总探究时间,减少工作记忆错误和参考记忆错误的数量,提升表观遗传修饰关键分子甲基CpG结合蛋白2(MeCP2)的表达,提高小鼠海马组织中BDNF的表达,进而减轻抑郁症所致的海马体损伤,从行为学及分子学层面上均能有效改善抑郁小鼠的认知障碍^[21]。此外,Notch1信号系统与抑郁状态下海马神经重塑障碍有关。从研究可推测逍遥散可能影响Notch1信号通路上关键基因Hes5启动子区部分片段的CpG位点甲基化来

发挥抑郁症大鼠海马神经元保护的作用^[22-23]。

3.3 mRNA修饰

mRNA修饰参与mRNA的剪接、核输出和翻译起始等机制。mRNA中常见的修饰包括N6-甲基腺苷(m6A)、N1-甲基腺苷(m1A)、5-甲基胞嘧啶(m5C)、N7-甲基鸟苷(m7G)等。目前研究集中在m6A上。N6-甲基腺苷(m6A)是真核生物RNA中常见且可逆的mRNA修饰,与神经发育、大脑功能和行为过程相关。m6A甲基化主要存在于mRNA的蛋白质编码区和3'端非翻译区,影响mRNA分子的表达水平,需要编码器(METTL3、METTL14、WTAP等)、擦除器(FTO、ALKBH5等)和阅读蛋白(YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3、YTHDC1、YTHDC2等)三者共同协调。

m6A修饰逐渐成为研究抑郁症认知障碍发病机制的热点。研究发现,METTL3、METTL14及WTAP单核苷酸多态性与焦虑、迟缓和认知障碍等症密切相关^[24]。研究表明,m6A甲基化修饰可能通过FTO/YTHDF1协同调控使得Notch信号通路的关键基因表达下降从而导致海马内源性神经再生减少,产生认知功能障碍,而中药复方柴胡疏肝散可能逆转m6A甲基化修饰,减轻肝气郁结对海马神经元造成的损伤^[25-26]。

3.4 非编码RNA调控

微小RNA(microRNA, miRNA)通过碱基配对的原则识别并结合靶基因的mRNA的3'UTR端。它们对mRNA的转录进行调节,从而调节靶基因的表达水平,发挥调控下游的作用。中医药干预疗法可通过调节miRNA的表达,阻止mRNA的转录或是招募相关蛋白酶体来降解mRNA编码的蛋白,从而抑制靶基因的表达水平,发挥抗抑郁认知障碍的作用。一种miRNA可调控多种mRNA,一种mRNA亦可接受多种miRNA的调控^[19],形成复杂的应激-miRNA-mRNA调控网络。范大华等^[27]发现柴胡疏肝散可以抑制海马神经元内miR-124的表达,促进cAMP反应元件结合蛋白(Cyclic-AMP response binding protein, CREB)磷酸化,进而提高BDNF的表达,从而提高海马神经元的可塑性。另外,罗武龙等^[28]发现加味四逆散通过REST-SCP1环路亦可调控miR-124含量进而促进海马DG区神经再生。WANG G等^[29]发现中药单体人参皂苷Rb1通过miR-134介导的BDNF信号通路增强慢性应激抑郁小鼠模型的突触可塑性,具有抗抑郁认知障碍的作用。

长编码RNA(Long non-coding RNA, LncRNA)可能是通过与mRNA的靶向作用参与抑郁症的发病机制,但具体机制尚不明确。何军^[30]发现Ln-

circRNA NPTN-IT1-201 可竞争性结合 miR-142-5p,降低 miR-142-5p 对靶蛋白 BDNF 表达的抑制,减少脑组织炎症和神经元细胞凋亡,从而缓解抑郁症认知障碍。环状 RNA(Circular RNA, circRNA)在诊断和治疗抑郁症认知障碍上具有生物标志物的价值。孔令明等^[31]发现抑郁症患者认知功能与 circRNA 密切相关, circRNA-002143 表达水平与汉密尔顿抑郁量表中的注意因子评分呈负相关, circRNA-103636/100679/104953 的表达水平与注意、延迟记忆呈正相关。ZHANG Q 等^[32]发现中药三七叶中提取的总皂苷可升高抑郁症小鼠中 mmu-cir-0001223 的表达,促进 BDNF 升高,改善认知障碍。

4 结论

近年来,表观遗传修饰参与抑郁症认知障碍的发病机制及中医药干预疗法发挥疗效的表观遗传机制逐步被发掘,主要涉及组蛋白修饰、DNA 修饰、mRNA 修饰、非编码 RNA 调控等机制。但目前表观遗传修饰共同调节基因表达的相关研究仍较少,存在不能充分反映中医药多靶点治疗的局限。未来的研究应着力于高分辨率、高通量分析技术的发展,对多种表观遗传机制进行综合性研究,以期进一步阐明抑郁症认知障碍的表观遗传机制,并为中医药防治抑郁症认知障碍提供更加多元的靶点。

参考文献:

[1] 林锦. 抑郁症认知功能障碍的相关因素分析及中医方证研究[D]. 天津:天津中医药大学,2023.

[2] 张静,余林. 老年抑郁与认知功能下降[J]. 中国健康心理学杂志,2020,28(11):1754-1760.

[3] 尹一淑,刘军莲,王佳平,等. 抑郁症相关发病机制研究进展[J]. 医学综述,2022,28(12):2368-2372.

[4] 韩兴玲,王惠玲. 老年抑郁症证候分布与 Notch 信号通路的相关性研究[J]. 国际老年医学杂志,2020,41(3):176-180.

[5] 魏乐,黄欣怡,唐中秋,等. 海马神经元突触可塑性在抑郁症防治机制中的研究进展[J]. 湖北民族大学学报(医学版),2021,38(3):73-76.

[6] 唐金蕾. 大学新生重型抑郁障碍复发遗传与环境因素的交互作用研究[D]. 济宁:济宁医学院,2022.

[7] 毛前程,田轩赫,潘瑾,等. 基于表观遗传修饰探究中医药防治抑郁作用机制研究现状[J]. 中华中医药学刊,2023,41(5):93-98.

[8] 吴欣蕾,陈俊逾. 抑郁伴认知功能障碍的中西医研究进展[J]. 新疆中医药,2022,40(2):71-74.

[9] 高雅,颜红. 颜红教授治疗抑郁症经验[J]. 长春中医药大学学报,2012,28(1):57.

[10] 曲森,唐启盛,孙文军,等. “神、魂、魄”理论在精神疾病辨治中的应用[J]. 北京中医药大学学报,2013,36(7):437-440.

[11] 唐启盛. 抑郁障碍中西医研究进展述评[J]. 北京中医药大学学报,2022,45(9):871-877.

[12] 朱晓平. BDNF-TrkB 通路对缺血性脑卒中大鼠突触可塑性的影响[D]. 长春:吉林大学,2022.

[13] WANG C S, KALI E T, MONTEGGIA L M. BDNF signaling

in context: from synaptic regulation to psychiatric disorders[J]. Cell,2022,185(1):62-76.

[14] ZHANG K, WANG F, ZHAI M, et al. Hyperactive neuronal autophagy depletes BDNF and impairs adult hippocampal neurogenesis in a corticosterone-induced mouse model of depression[J]. Theranostics,2023,13(3):1059-1075.

[15] 何嘉丽,赖顺凯,钟舒明,等. 抑郁症认知功能损害与脑源性神经营养因子的基因遗传研究进展[J]. 中华精神科杂志,2021,54(1):45-49.

[16] 常哲瀚,张晓璐,谢雅彬,等. Notch1 在神经再生过程中作用的研究进展[J]. 神经解剖学杂志,2021,37(3):371-374.

[17] 毛宇宏,秦晓光,杨敏,等. 近十年中医治疗抑郁症的研究进展[J]. 实用中医内科杂志,2023,37(10):22-25.

[18] 姚开云,丁虹琬,曹琳玉,等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂的抗抑郁前景[J]. 药学报,2021,56(1):29-36.

[19] 赵智婕,包金凤. 表观遗传修饰在抑郁症发生发展中的作用[J]. 生理科学进展,2019,50(5):339-342.

[20] 张旭辉. 基于表观遗传学及 PKA 信号通路探讨针对 BDNF 蛋白及基因表达的影响[D]. 北京:北京中医药大学,2016.

[21] 师超峰,张敏,李彦,等. 原花青素对抑郁小鼠认知功能改善的表观遗传机制[J]. 武警后勤学院学报(医学版),2018,27(11):889-893.

[22] 陈鑫鑫,于斌,黄世敬. Notch 信号通路和中医药治疗抑郁症相关性的研究进展[J/OL]. 辽宁中医药大学学报:1-18[2024-09-04]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20240308.1349.004.html>.

[23] 沈建英,梁文娜,陈惠芳,等. 围绝经期抑郁症大鼠海马 Notch1 信号通路基因的表达与甲基化水平研究[J]. 中国实验动物学报,2023,31(9):1133-1139.

[24] DU T, RAO S, WU L, et al. An association study of the m6A genes with major depressive disorder in Chinese Han population[J]. Journal of Affective Disorders,2015,183:279-286.

[25] 沈建英,林玲,郑志斌. Notch 信号通路在脑生发区神经干细胞维持与神经再生中的作用[J]. 中国细胞生物学学报,2015,37(4):588-593.

[26] 吴忱,任秋萍,蔡晓诗,等. 柴胡疏肝散对围绝经期肝郁证大鼠神经环路变化的影响[J]. 中医药学报,2023,51(5):27-32.

[27] 范大华,刘琼,孙珂焕,等. 柴胡疏肝散通过 miR-124 调控海马神经元内 p-CREB、BDNF 表达的机制研究[J]. 四川中医,2017,35(3):47-50.

[28] 罗武龙,陆文君,李惠珍,等. 加味四逆散增强 CUMS 大鼠应激弹性的 miR-124-海马神经发生机制研究[J]. 时珍国医国药,2021,32(11):2602-2608.

[29] WANG G, AN T, LEI C, et al. Antidepressant-like effect of ginsenoside Rb1 on potentiating synaptic plasticity via the miR-134-mediated BDNF signaling pathway in a mouse model of chronic stress-induced depression[J]. Journal of Ginseng Research,2022,46(3):376-386.

[30] 何军. LncRNA NPTN-IT1-201/miR-142-5p/BDNF 调控轴在青少年女性重度抑郁症发病机制中作用的研究[D]. 贵阳:贵州医科大学,2022.

[31] 孔令明,牛威,朱晓丽,等. 抑郁症患者外周血 circRNA 表达水平与认知功能障碍的相关性研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2018,27(11):1001-1005.

[32] ZHANG Q, LI X, GAO X, et al. Total saponins from stems and leaves of *Panax quinquefolius* L. ameliorate podophyllotoxin-induced myelosuppression and gastrointestinal toxicity[J]. Biomedical Chromatography,2022,36(2):5266.

(编辑:梅雯惠)