

李梦瑶,高枫,郑帆帆,等. 应用基因修饰动物模型研究抑郁症进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(12): 1610-1616.

Li MY, Gao F, Zheng FF, et al. Progress in depression research using genetically modified animal models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(12): 1610-1616.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.12.012

应用基因修饰动物模型研究抑郁症进展

李梦瑶,高枫,郑帆帆,何盟泽,何昭,李优磊*

(延安大学医学院,陕西 延安 716000)

【摘要】 抑郁症是一种多基因遗传的复杂性精神疾病,其发病率高,严重者伴有轻生行为。近年来,人们对抑郁症临床表征及发病机制的认识不断提高。随着基因编辑技术的不断进步,基因敲除动物构建效率大幅提高且成本随之降低,因此越来越多的基因敲除动物被应用于抑郁症基础研究和药物研发领域,为揭示抑郁症发病机制提供有力工具。本文综述了近年来应用基因敲除鼠模型研究抑郁症候选致病基因作用及机制方面的研究进展。

【关键词】 抑郁症;基因敲除;单胺能系统;脑源性神经营养因子;谷氨酸;下丘脑-垂体-肾上腺轴

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 12-1610-07

Progress in depression research using genetically modified animal models

LI Mengyao, GAO Feng, ZHENG Fanfan, HE Mengze, HE Zhao, LI Youlei*

(Medical School of Yan'an University, Yan'an 716000, China)

Corresponding author: LI Youlei. E-mail: liyoulei@yau.edu.cn

【Abstract】 Depression is a complex mental disease with polygenic inheritance and a high incidence. Our understanding of the clinical manifestations and pathogenesis of depression has recently improved. Continuous progress in gene-editing technologies has increased the construction efficiency and reduced the cost of gene-knockout animals, leading to their increasing use in the fields of basic research and drug development for depression and providing a powerful tool for revealing the pathogenesis of depression. In this review, we summarize recent progress in understanding the roles and mechanisms of candidate genes in depression using knockout model mice.

【Keywords】 depression; gene knockout; monoamine system; brain-derived neurotrophic factor(BDNF); glutamic acid; HPA axis

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

随着社会的发展,人们的生活节奏越来越快,随之而来的压力潜移默化地影响着人们,致使抑郁症患病率逐年提高,已成为目前社会中常见的情绪障碍^[1]。抑郁症是一种多基因遗传的复杂性精神疾病,表现为社交能力障碍、情绪低落、食欲不振等特点,严重时可有自杀行为^[2-3]。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报道,2021 年约有 3.8% 人口患抑郁症,其中 5% 为成年人^[4-5]。

中国精神卫生调查显示,我国抑郁症患病率为 3.4%,患病人数高达 9500 万^[6-7],且发病群体逐渐呈年轻化。但目前还存在治疗效果不明显、治疗周期长、低收入和中等收入国家超过 75% 患者得不到治疗等问题^[8]。目前抑郁症发病机制尚不明确,关于其分子、生理和病理机制的假说,包括有单胺假说、神经营养假说、谷氨酸假说、皮质类固醇假说等。证明这些假说有效性的方法是调控这些病理

【基金项目】 陕西省教育厅科学研究计划项目(22JK0613),延安大学博士科研启动项目(YDBK2021-07)。

Funded by the Scientific Research Program of Shaanxi Provincial Education Department (22JK0613), Doctoral Research Program of Yan'an University (YDBK2021-07).

【作者简介】 李梦瑶(2000—),女,在读硕士研究生,研究方向:中枢神经损伤与修复研究。Email:limengyao0312@163.com

【通信作者】 李优磊(1993—),男,讲师,博士,研究方向:代谢性疾病发生的分子机制研究。Email:liyoulei@yau.edu.cn

生理过程中相关基因的表达,并研究在抑郁症病理生理学中的作用。基因敲除鼠模型是研究基因功能和动物表型的有力工具,随着基因工程的不断进步,Cre-LoxP 技术以及 CRISPR-Cas9 技术的相继出现且逐渐成熟,基因敲除小鼠可在较短时间内构建成功^[9],这为研究人员提供了很大的便利条件。在本综述中,总结了近年来抑郁症常用的基因敲除鼠模型,以及基因敲除诱发抑郁症致病机制的研究进展。

1 抑郁症假说及相关基因敲除鼠模型

1.1 基因敲除使单胺能系统失衡

情绪在日常生活中起着至关重要的作用,影响着社交活动、精神状态以及睡眠质量,但抑郁症患者的信息处理和情绪调节会出现改变。单胺神经递质调节情绪、睡眠、社交行为,这些神经递质在单胺能系统中合成^[10-12]。单胺假说是抑郁症最广泛的病因学理论,一直被认为与单胺能神经传递受损有关,尤其是 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺(dopamine, DA)的缺乏^[10-12]。

首先,抑郁症发生涉及 5-HT 系统的长期失调,其中,轴突蛋白(neurexin, Nrnx)基因编码突触前细胞粘附分子,这些分子对调节突触神经递质释放尤为重要,当 5-HT 神经元 Nrnx 缺失,会导致小鼠出生后早期 5-HT 神经元数量减少,转运体表达降低等情况的发生,且小鼠社交能力降低,抑郁样行为增加,说明 Nrnx 在 5-HT 神经传递、5-HT 神经元存活和复杂行为执行中发挥重要作用^[13]。此外,5-HT_{1A} 受体基因是调节 5-HT 活性的关键节点,主要功能为通过其体细胞树突状自身受体抑制 5-HT 神经元的放电,Cc2d1a 基因敲除导致了 5-HT_{1A} 自身受体的过表达,抑制神经元放电,与 5-HT_{1A} 自身受体依赖性焦虑/抑郁表型以及 5-HT_{1A} 自身受体依赖性抗抑郁表型有关,提示 Cc2d1a 基因是 5-HT 功能和行为的关键转录因子,影响着抑郁症的发生发展^[14]。另外,5-羟色胺 2A 受体在整个中枢神经系统中广泛表达,由 Htr2a 基因编码的 5-羟色胺 2A 受体与重度抑郁症之间也存在关联,敲除 Htr2a 基因小鼠出现了较低的神经传递,在不同行为学实验(悬尾实验、强迫游泳实验、蔗糖偏好实验、高架十字迷宫实验)中表现出焦虑、抑郁样表型^[15]。5-HT 神经传递关键调节因子是血清素再摄取转运蛋白

(serotonin re-uptake transporter, SERT),胚胎发育期间在许多大脑区域短暂表达,在 SERT 敲除小鼠和大鼠中进行的研究一致显示其焦虑样症状^[16]。前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)中单胺能系统失衡可导致多种神经与精神疾病,研究显示,SERT 缺乏会导致腹侧海马和前额叶皮层中 BDNF 表达总体降低,在背侧海马和背侧 PFC 中,实施慢性母体分离(chronic maternal separation, CMS)后神经营养蛋白基因表达显著增加,特别是在杂合 SERT 敲除大鼠中,这些发现可能为调节神经营养因子功能提供新的线索,其失调可能导致多种精神疾病的发生^[17]。其次,去甲肾上腺素的水平也影响着抑郁症的发生发展。EP4 受体相关蛋白(EP4 receptor-related proteins, EPRAP)是一种新发现的调节巨噬细胞活化的分子,研究显示,Eprap 基因敲除小鼠在强迫游泳测试中抑郁样行为显著增加,并发现 Eprap 基因敲除鼠大脑中的去甲肾上腺素水平降低,表明 Eprap 基因敲除后可能通过影响 NE 水平导致单胺能系统失衡而引起抑郁症的发生^[18]。去甲肾上腺素转运蛋白(norepinephrine transporter, NET)也称为溶质载体家族 6 成员 2(solute vector family 6 members 2, SLC6A2),可以重吸收突触去甲肾上腺素维持体内去甲肾上腺素水平,因此,大脑 NET 水平变化导致的去甲肾上腺素失衡可能与抑郁症的发生有关^[19]。去甲肾上腺素转运蛋白调节大脑和交感神经系统中去甲肾上腺素能信号传导的突触 NE 可用性。研究表明,Net 基因敲除杂合子雄性小鼠显示 Net 蛋白水平降低 50%,且表现出抗抑郁表型,Net-KO 小鼠还观察到血清素系统和多巴胺相关基因的表达也发生变化,Htr2c 受体基因在 Net-KO 小鼠额叶皮质中表达升高,但在海马齿状回中表达降低^[20]。最后,多巴胺也可通过影响前额叶皮层和皮质丘脑功能调节抑郁症。多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT)参与突触前末端的多巴胺再摄取,DAT 缺失导致高多巴胺能表型^[21]。DAT 缺失的基因工程雌性大鼠在 PFC 中存在神经退行性表型,伴有青春期早期谷氨酸能神经传递和神经胶质激活的改变,且谷氨酸与神经胶质细胞都与抑郁症密切相关,提示该基因缺乏可能影响抑郁症的发生^[22]。另外,DAT 基因敲除小鼠多巴胺水平升高,DAT 的表达增强可能损坏皮质丘脑回路,从而导致异常的回避行为以及抑郁样行为^[23]。

综上,单胺能系统主要调节情绪,与人体情绪

相关的脑区以前额叶皮层和海马为主,当 5-HT、NE、DA 发生变化,神经递质传递受损,小鼠出现了抑郁样行为,通过检测基因敲除鼠相关脑区上述标志物的变化,从分子水平和行为学水平验证其是否患有抑郁症。此外,基因敲除鼠的构建也为抑郁症发病机制的研究提供了良好的生物工具,并为以后药物研发提供了有效靶点和线索。

1.2 基因敲除使 BDNF 失调

脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 对大脑中神经元成熟,突触形成和突触可塑性等过程发挥关键作用^[24]。“神经营养假说”认为中枢神经系统中的 BDNF 表达水平改变后,神经元失去营养从而萎缩,突触可塑性降低,脑功能失调,从而引起抑郁症^[25]。抑郁症患者在 BDNF 水平和功能方面表现出区域特异性改变,BDNF 上调发生在患者伏隔核,下调发生在海马体和内侧前额叶皮层^[26]。BDNF 是抑郁症病理生理学和抗抑郁药治疗机制不可或缺的一部分,在抑郁症死后脑样本中发现海马体和 PFC 中 BDNF 蛋白水平降低,抑郁症大鼠 PFC 中的 BDNF 水平以及海马体的 CA3 和 DG 显著降低^[27]。研究显示,在 BDNF 杂合子敲除 (*BDNF*^{+/-}) 动物中,BDNF 水平长期处于野生型水平的 50% 低水平状态,强烈影响丘脑回路中的谷氨酸能和 GABA 能突触传递^[28],但没有显示出抑郁样行为的改变,表明 BDNF 水平降低本身不会直接影响抑郁症相关行为发生,在遭受慢性社会挫败应激 (chronic social defeat stress, CSDS) 之后,BDNF 杂合子敲除小鼠出现了抑郁样行为,证明了 BDNF 相关机制可能参与压力的作用,共同作用导致抑郁样行为^[25]。最近 *Morc1* 基因被 DNA 甲基化和全基因组关联研究确定为与啮齿动物、灵长类动物和人类早期生活压力相关的抑郁症候选基因,*Morc1*^{-/-}小鼠在强迫游泳实验 (forced swimming test, FST) 中表现出更多的不动,结合习得的无助实验 (learned helplessness experiment, LH) 的结果,*Morc1*^{-/-}小鼠的抑郁样行为明显增加,且在前额叶皮层和杏仁核中 BDNF 有减少的趋势,再次证明 BDNF 变化对抑郁症的发生发展至关重要^[29]。*Morc1*^{-/-}小鼠可能是一种有前途的表现遗传学验证的小鼠模型,可用于与早期生活压力相关的抑郁症研究。此外,BICD2 是一种运动激活衔接蛋白,为神经元迁移所必需,*Bicd2* 调节脑源性神经营养因子的亚细胞分布和 mRNA 局部翻译,与对照组小鼠相

比,表达 *Bicd2* shRNA 的小鼠海马 BDNF 蛋白水平显著上调。TrkB 是 BDNF 的主要高亲和力受体,*Bicd2* 敲低海马体中的磷酸化程度高于对照海马体,表明 BDNF 信号通路被激活。这些结果表明,BDNF 信号通路很可能是 *Bicd2* 敲低在抑郁样行为小鼠海马中发挥抗抑郁作用的基础^[30]。脂联素 (adiponectin, APN) 是一种脂肪细胞分泌的循环激素,具有抗糖尿病和葡萄糖/脂质调节能力,在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 存在的条件下, κ B 抑制因子激酶 (inhibitor of κ B kinase, IKK) 抑制剂 Bay11-7082 处理恢复了 APN-KO 小鼠大脑皮层中 p-NF- κ B 的表达,APN-KO 小鼠显示细胞因子增加 (抗炎),伴有脂联素受体表达受损 (mRNA/蛋白质水平) 和 LPS 处理的 APN-KO 小鼠大脑皮层和初级小胶质细胞中的 IBA-1 水平降低,且 APN-KO 小鼠的抗抑郁作用被原肌球蛋白相关激酶 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 拮抗剂 K252a 和 IKK 抑制剂 Bay11-7082 所消除,提示 TrkB/BDNF 信号通路与 NF- κ B 在抑郁症中存在交互作用^[31]。上述研究显示 NF- κ B 诱发的 BDNF 变化可能是 LPS 诱导的抑郁症发病机制的原因,其中 APN 可能是重度抑郁症的替代治疗靶点。另外,虽然 BDNF 对于抗抑郁药物发挥作用是必要的,但 BDNF 不容易穿过血脑屏障,由于 BDNF 与 TrkB 受体具有高亲和力,因此,对 TrkB 信号传导的小分子的开发产生了兴趣^[32]。对抑郁症患者研究发现,患者脑组织 BDNF mRNA 和蛋白质水平均降低。此外,这些个体 TrkB mRNA 和蛋白水平也出现降低,说明可通过调节 TrkB 来影响 BDNF^[33]。纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 在重度抑郁症发病机制中的作用可能也来自神经营养假说,BDNF 起源于前体 BDNF,被组织型纤溶酶原激活剂 (tPA)-纤溶酶原系统蛋白水解,产生成熟蛋白 BDNF。*PAI-1*^{-/-}小鼠导致明显的抑郁样表型与 tPA-BDNF 轴无关,但 5-HT 和 DA 的浓度降低,且 *PAI-1*^{-/-}小鼠为重度抑郁症的耐药 SSRI 遗传模型^[34],这表明 PAI-1 也有可能是开发重度抑郁症新药的靶点。

综上,BDNF 主要通过神经元损伤调控抑郁症,抑郁症患者 BDNF 在不同脑区的变化不同,主要表现在前额叶皮层、杏仁核、海马以及伏隔核,且抑郁样行为可能是 BDNF 变化和压力共同作用导致脑功能失调的结果,也与 TrkB 信号转导密切相关,且还可能调控单胺能系统相关因子从而诱发抑郁症。

1.3 基因敲除使谷氨酸堆积

目前主要研究方向为神经胶质细胞假说,即在抑郁症早期由于应激刺激和基因的相互作用使神经胶质细胞受损,从而使突触间隙中的谷氨酸清除障碍,导致过多谷氨酸堆积加速了神经元细胞死亡,最终引起了抑郁症。谷氨酸受体 1 (glutamate receptor 1, GluR1) 在啮齿动物多个大脑区域均表达,包括大脑皮层、海马体、杏仁核、纹状体、伏隔核、外侧僵核、背侧中缝核等^[35-36], *GluR1-KO* 小鼠在 FST 行为学实验中表现出抑郁样行为, 药物研究发现与抑郁症相关大脑区域中的 5-羟色胺浓度增加可能是 *GluR1-KO* 小鼠异常行为的原因^[37]。I 型 mGluR 激活 TRPC1 通道会暂时去极化培养物中的海马神经元并改变其兴奋性, 在体内, 缺乏 *Trpc1* 会损害这些过程, 海马体中 *Trpc1* 基因缺失会损害 I 型 mGluR 诱导的信号通路, 从而降低 mGluR-长期抑郁, I 型 mGluR-长期抑郁发生在许多大脑区域, 包括中脑、纹状体和小脑, 这些大脑区域功能异常均可能诱发长期抑郁症^[38-39]。Bax 基因被称为细胞死亡的有效调节因子, 是 Bcl-2 基因家族的成员, 其促凋亡 Bcl 相关 X 蛋白 (Bax) 被认为在调节神经元发育过程中以及损伤后的细胞凋亡中发挥着至关重要的作用, Bax 敲除 (*Bax-KO*) 小鼠被用来研究神经元死亡。*Bax-KO* 小鼠破坏了细胞的程序性死亡, 且在 FST 行为学实验中表现出更长时间的不动, 为抑郁样表型^[40]。此研究说明了发育早期细胞的存活和死亡之间的良好平衡对于以后正常大脑功能至关重要。此外, 神经胶质细胞是一组神经系统细胞, 在中枢神经系统中通常分为大胶质细胞 (主要包括星形胶质细胞和少突胶质细胞) 和小胶质细胞^[41]。 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR) 是一种主要在中枢神经系统小胶质细胞中表达的离子受体, 在调节炎症中小胶质细胞功能的中枢抗炎过程中起重要作用。 $\alpha 7$ nAChR-KO 大鼠小胶质细胞形态多为阿米巴样活化, 当 $\alpha 7$ nAChR 的表达上调, 产生抗炎从而产生抗抑郁作用^[42]。神经连接素在谷氨酸能突触中定位于突触后, 神经连接素 3 (neuroconnectin 3, NLGN3) 是一种 X 连锁神经配素基因, 可以改变网络结构且同步影响神经元网络中的信息处理^[43]。研究显示, 对 *Nlgn3-KO* 小鼠实施慢性温和和不可预测性应激 (chronic mild and unpredictable stress, CUMS) 后 GFAP 和 Iba-1 表达升高, GFAP 和 IBA-1

是星形胶质细胞和小胶质细胞的重要标志, 敲除 *Nlgn3* 可以减少胶质细胞的活化, 从而改善 CUMS 诱导的抑郁样行为, 证明 *Nlgn3* 可以被视为开发针对抑郁症发展的有效治疗策略的潜在靶标^[44]。甾醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c) 是精神分裂症患者的易感基因, 该基因敲除小鼠表现出抑郁样行为, 发现其海马体和内侧前额叶皮层中 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 受体亚型和谷氨酸脱羧酶的 mRNA 水平降低^[45], γ -氨基丁酸是主要的抑制性神经递质, 海马体或 PFC 中 GABA 能中间神经元的缺失可以诱导神经元的去抑制, 使大脑区域活动增加, 谷氨酸脱羧酶的表达减少会引起小鼠的情绪异常包括抑郁样行为^[46]。细胞周期蛋白依赖性激酶样 5 (cyclin-dependent kinase-like 5, Cdkl5) 基因突变会导致严重的神经发育障碍, 研究发现该基因敲除小鼠的焦虑样行为显著增加, 抑郁样行为被改变, Cdkl5 还控制海马体中含 GluN2B 的 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体的突触后定位, 当 NMDA 受体被破坏会导致谷氨酸堆积引起抑郁样行为^[47]。

综上, 该假说认为抑郁症主要与神经元细胞死亡相关, 其原因主要包括基因和应激刺激的共同作用使神经胶质细胞受损以及受体的破坏导致了谷氨酸的堆积。基因敲除后影响了神经胶质细胞的活化, 致使相关大脑区域异常, 最终导致了焦虑和抑郁样行为的出现。提示神经元细胞功能的完整性可能参与抑郁症发生发展。

1.4 基因敲除使 HPA 轴紊乱

关于皮质类固醇假说认为, 抑郁症主要由下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 功能异常引起, 应激使 HPA 轴紊乱, 糖皮质激素水平升高, 海马神经元功能障碍和结构改变^[48]。研究显示, 海马齿状回神经再生能力下降参与应激诱导的抑郁样行为, NOD 样受体家族热蛋白结构域 6 (NOD-like receptor family heat protein domain 6, NLRP6) 在海马齿状回的神经干细胞中大量表达, 是神经干细胞增殖所必需的, 以维持海马神经发生和增长过程中的应激恢复能力。当 *Nlrp6* 基因敲除后发现小鼠皮质酮 (应激因子) 水平显著升高, 易受应激的影响, 更易出现抑郁样行为, 但 *Nlrp6* 基因过表达时可阻断该现象, 同时与抑郁症相关的海马神经再生能力提高^[49]。应激反应的关键步骤是激活

神经肽促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH) 或因子, CRH 通过与 G 蛋白偶联受体家族成员 CRH 受体-1 和 CRH 受体-2 结合起作用^[50]。*Crh*^{-/-}小鼠 HPA 轴活性显著降低,且在重复应激 *Crh* 基因敲除鼠的 CRH-R1 mRNA 显著降低^[51]。*Crh*-KO 小鼠的基础糖皮质激素水平在应激期间非常低,表现出焦虑相关行为(焦虑是抑郁症患病率最高的主要症状)以及正常的应激诱导的行为改变,*Crhr1* 和 *Crhr2* 基因在海马体中的表达水平与杏仁核相似,而杏仁核是 CRH 作用的主要区域之一^[52]。*Crhr1* 基因敲除小鼠在杏仁核中环境诱导的情况下有抗焦虑的作用,缺乏 CRH 受体 1 的小鼠在应激下表现出 HPA 轴活动改变,导致焦虑减少^[53]。有研究表明,类固醇受体共激活剂 (steroid receptor coactivators, SRC-1) 作为 HPA 轴上突触核受体 (nuclear receptor, NR) 中的糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptors, GR) 的主要共同调节因子,不仅在海马体、大脑皮层和下丘脑中广泛表达,还调节促肾上腺皮质激素释放激素的转录^[54]。*Src-1* 基因敲除小鼠抑制了 CUMS 诱导的 GR 的表达,更容易受到 CUMS 的影响,糖皮质激素受体表达改变,在 FST 和 TST 行为学实验中表现出抑郁样行为^[55]。另外,下丘脑-垂体-肾上腺应力轴与昼夜节律密切相关,HPA 轴异常导致昼夜节律失调,与抑郁症密切相关^[56]。下丘脑 (hypothalamus, HPA) 通过调节肾上腺皮质对糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 的敏感性与 HPA 轴相连,HPA 轴活动由生物钟调节,哺乳动物生物钟的主要控制器在下丘脑的视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN)^[57],由 SCN 中的一组基因调节如 *Per2* 基因,这些基因在转录-翻译反馈环中工作,以稳定和协调日常生理节律,包括昼夜皮质酮周期。*Per2*^{-/-}小鼠昼夜节律周期缩短,昼夜皮质酮紊乱,破坏了昼夜节律系统,HPA 应力轴失调,且在 FST 行为学实验中表现出抑郁样行为增加^[58]。昼夜节律异常引起的睡眠障碍是抑郁症的主要症状和危险因素之一,褪黑素 (melatonin, MT) 也是一种调节昼夜节律的激素,ASMT 是 MT 合成的关键限速酶,*Asmt*-KO 小鼠出生时具有较低的 ASMT 活性和 MT 缺乏,*Asmt* 敲除增加了与运动相关的神经元的兴奋性,可能是由于相关基因表达水平的改变^[59]。

综上,HPA 轴的紊乱主要影响了糖皮质激素的水平,常与应激刺激共同作用。另外,昼夜节律在

抑郁症中也发挥着至关重要的作用,HPA 轴受生物钟调节,人类的诸多生理功能都存在生物节律现象,因基因缺失导致抑郁症动物模型中也可观察到昼夜节律的改变,提示当发生抑郁症时,HPA 轴的紊乱也可能是昼夜节律失调引起的,要双重考虑其致病机制。

2 总结与展望

抑郁症是一种病因复杂的精神疾病,本文总结了抑郁症相关候选基因的研究进展,这些假说认为抑郁症发病机制主要包括单胺能系统失衡、BDNF 失调、谷氨酸堆积和 HPA 轴紊乱等因素。其中所涉及的基因敲除鼠为之后药物的研发提供了动物模型,而这些候选基因也为临床早期抑郁症的筛查提供了参考。目前抑郁症靶向药物的研发主要针对的是单基因引起的抑郁症,而在现实情况中抑郁症是多基因遗传的复杂性精神疾病,未来可以在明确多重病因的前提下考虑联合用药,这将会使抑郁症治疗效果得到改善。

参 考 文 献 (References)

- [1] Ibrahim AK, Kelly SJ, Adams CE, et al. A systematic review of studies of depression prevalence in university students [J]. J Psychiatr Res, 2013, 47(3): 391-400.
- [2] Rogers ML, Ringer FB, Joiner TE. The association between suicidal ideation and lifetime suicide attempts is strongest at low levels of depression [J]. Psychiatry Res, 2018, 270: 324-328.
- [3] Ordaz SJ, Goyer MS, Ho TC, et al. Network basis of suicidal ideation in depressed adolescents [J]. J Affect Disord, 2018, 226: 92-99.
- [4] Castaldelli-Maia JM, Bhugra D. Analysis of global prevalence of mental and substance use disorders within countries: focus on sociodemographic characteristics and income levels [J]. Int Rev Psychiatry, 2022, 34(1): 6-15.
- [5] World Health Organization. Depressive disorder (depression) [R]. Geneva: World Health Organization; 2023.
- [6] 傅小兰, 张侃, 陈雪峰, 等. 心理健康蓝皮书: 中国国民心理健康发展报告(2021-2022) [M]. 北京: 社会科学文献出版社; 2023.
- [7] Fu XL, Zhang K, Chen XF, et al. Mental Health Blue Book: Report on the development of national mental health in China (2021 - 2022) [M]. Beijing: Social Sciences Literature Press; 2023.
- [8] Lu J, Xu X, Huang Y, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. Lancet Psychiatry, 2021, 8(11): 981-990.
- [9] Evans-Lacko S, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from

- the WHO World Mental Health (WMH) surveys [J]. Psychol Med, 2018, 48(9): 1560–1571.
- [9] Klimke A, Güttler S, Kuballa P, et al. Use of CRISPR/Cas9 for the modification of the mouse genome [J]. Methods Mol Biol, 2019, 1953: 213–230.
- [10] Shao X, Zhu G. Associations among monoamine neurotransmitter pathways, personality traits, and major depressive disorder [J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 381.
- [11] Perez-Caballero L, Torres-Sánchez S, Romero-López-Alberca C, et al. Monoaminergic system and depression [J]. Cell Tissue Res, 2019, 377(1): 107–113.
- [12] Tritschler L, Gaillard R, Gardier AM, et al. Consequences of the monoaminergic systems cross-talk in the antidepressant activity [J]. Encephale, 2018, 44(3): 264–273.
- [13] Cheung A, Konno K, Imamura Y, et al. Neurexins in serotonergic neurons regulate neuronal survival, serotonin transmission, and complex mouse behaviors [J]. Elife, 2023, 12: e85058.
- [14] Smith ALW, Harmer CJ, Cowen PJ, et al. The serotonin 1A (5-HT1A) receptor as a pharmacological target in depression [J]. CNS Drugs, 2023, 37(7): 571–585.
- [15] Petit AC, Quesseveur G, Gressier F, et al. Converging translational evidence for the involvement of the serotonin 2A receptor gene in major depressive disorder [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 54: 76–82.
- [16] Mohammad F, Ho J, Woo JH, et al. Concordance and incongruence in preclinical anxiety models: systematic review and meta-analyses [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 68: 504–529.
- [17] Calabrese F, van der Doelen RH, Guidotti G, et al. Exposure to early life stress regulates Bdnf expression in SERT mutant rats in an anatomically selective fashion [J]. J Neurochem, 2015, 132(1): 146–154.
- [18] Fujikawa R, Higuchi S, Ikeda T, et al. Behavioral abnormalities and reduced norepinephrine in EP4 receptor-associated protein (EPRAP)-deficient mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 486(2): 584–588.
- [19] Pan Y, Cheng Q, Shan MS, et al. Association between polymorphism of the norepinephrine transporter gene rs2242446 and rs5669 loci and depression disorders [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 18837–18842.
- [20] Solich J, Kolasa M, Kusmider M, et al. Norepinephrine transporter knock-out alters expression of the genes connected with antidepressant drugs action [J]. Brain Res, 2015, 1594: 284–292.
- [21] Manoni G, Puzzo C, Gigantesco A, et al. Behavioral phenotype in heterozygous DAT rats: transgenerational transmission of maternal impact and the role of genetic asset [J]. Brain Sci, 2022, 12(4): 469.
- [22] Illiano P, Leo D, Gainetdinov RR, et al. Early adolescence prefrontal cortex alterations in female rats lacking dopamine transporter [J]. Biomedicines, 2021, 9(2): 157.
- [23] Sekiguchi H, Pavey G, Dean B. Altered levels of dopamine transporter in the frontal pole and the striatum in mood disorders: a postmortem study [J]. J Affect Disord, 2023, 320: 313–318.
- [24] Brigadski T, Lessmann V. The physiology of regulated BDNF release [J]. Cell Tissue Res, 2020, 382: 15–45.
- [25] Chou D, Huang CC, Hsu KS. Brain-derived neurotrophic factor in the amygdala mediates susceptibility to fear conditioning [J]. Exp Neurol, 2014, 255: 19–29.
- [26] Chan SW, Harmer CJ, Norbury R, et al. Hippocampal volume in vulnerability and resilience to depression [J]. J Affect Disord, 2016, 189: 199–202.
- [27] Chauhan VS, Khan SA, Kulhari K. Correlation of brain-derived neurotrophic factor with severity of depression and treatment response [J]. Med J Armed Forces India, 2023, 79(4): 451–457.
- [28] Laudes T, Meis S, Munsch T, et al. Impaired transmission at corticothalamic excitatory inputs and intrathalamic GABAergic synapses in the ventrobasal thalamus of heterozygous BDNF knockout mice [J]. Neuroscience, 2012, 222: 215–227.
- [29] Schmidt M, Brandwein C, Luoni A, et al. Morc1 knockout evokes a depression-like phenotype in mice [J]. Behav Brain Res, 2016, 296: 7–14.
- [30] Xiu J, Li J, Liu Z, et al. Elevated *BICD2* DNA methylation in blood of major depressive disorder patients and reduction of depressive-like behaviors in hippocampal *Bicd2*-knockdown mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(30): e2201967119.
- [31] Li W, Ali T, Zheng C, et al. Anti-depressive-like behaviors of APN KO mice involve Trkb/BDNF signaling related neuroinflammatory changes [J]. Mol Psychiatry, 2022, 27(2): 1047–1058.
- [32] Casarotto PC, Giryh M, Fred SM, et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors [J]. Cell, 2021, 184(5): 1299–1313.
- [33] Kouba BR, Torrá ACN, Camargo A, et al. The antidepressant-like effect elicited by vitamin D₃ is associated with BDNF/TrkB-related synaptic protein synthesis [J]. Metab Brain Dis, 2022, 38(2): 601–611.
- [34] Party H, Dujarrier C, Hébert M, et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) deficiency predisposes to depression and resistance to treatments [J]. Acta Neuropathol Commun, 2019, 7(1): 153.
- [35] Wang T, Bai Y, Zheng X, et al. Sapap4 deficiency leads to postsynaptic defects and abnormal behaviors relevant to hyperkinetic neuropsychiatric disorder in mice [J]. Cereb Cortex, 2023, 33(4): 1104–1118.
- [36] Hepp R, Hay YA, Aguado C, et al. Glutamate receptors of the delta family are widely expressed in the adult brain [J]. Brain Struct Funct, 2015, 220(5): 2797–2815.
- [37] Nakamoto C, Kawamura M, Nakatsukasa E, et al. GluD1 knockout mice with a pure C57BL/6N background show impaired fear memory, social interaction, and enhanced depressive-like behavior [J]. PLoS One, 2020, 15(2): e0229288.

- [38] Shin S, Gombiedza FC, Awuah Boadi E, et al. Reduction of TRPC1/TRPC3 mediated Ca^{2+} -signaling protects oxidative stress-induced COPD [J]. *Cell Signal*, 2023, 107: 110681.
- [39] Yerna X, Schakman O, Rathbi I, et al. Role of the TRPC1 channel in hippocampal long-term depression and in spatial memory extinction [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1712.
- [40] Krahe TE, Medina AE, Lantz CL, et al. Hyperactivity and depression-like traits in Bax KO mice [J]. *Brain Res*, 2015, 1625: 246–254.
- [41] He X, Song J, Gao H, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and glial cell-derived neurotrophic factor in patients with first-episode depression at different ages [J]. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2023, 27(2): 118–126.
- [42] Chen Y, Zhang Y, Wang J, et al. Anti-neuroinflammation effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation against depression-like behaviors via hypothalamic $\alpha 7\text{nAChR}/\text{JAK2}/\text{STAT3}/\text{NF-}\kappa\text{B}$ pathway in rats exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(9): 2634–2644.
- [43] Muellerleile J, Vnencak M, Ippolito A, et al. Neuroligin-3 regulates excitatory synaptic transmission and EPSP-spike coupling in the dentate gyrus *in vivo* [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(2): 1098–1111.
- [44] Li ZQ, Yan ZY, Lan FJ, et al. Suppression of NLRP3 inflammasome attenuates stress-induced depression-like behavior in NLGN3-deficient mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501(4): 933–940.
- [45] Lee S, Kang S, Ang MJ, et al. Deficiency of sterol regulatory element-binding protein-1c induces schizophrenia-like behavior in mice [J]. *Genes Brain Behav*, 2019, 18(4): e12540.
- [46] Miyata S, Kakizaki T, Fujihara K, et al. Global knockdown of glutamate decarboxylase 67 elicits emotional abnormality in mice [J]. *Mol Brain*, 2021, 14(1): 5.
- [47] Kosuke O, Keizo T, Aya W, et al. Comprehensive behavioral analysis of the Cdk15 knockout mice revealed significant enhancement in anxiety- and fear-related behaviors and impairment in both acquisition and long-term retention of spatial reference memory [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0196587.
- [48] Jacobson L. Forebrain glucocorticoid receptor gene deletion attenuates behavioral changes and antidepressant responsiveness during chronic stress [J]. *Brain Res*, 2014, 1583: 109–121.
- [49] Tang C, Wang Q, Shen J, et al. Neuron stem cell NLRP6 sustains hippocampal neurogenesis to resist stress-induced depression [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(5): 2017–2038.
- [50] Stanton LM, Price AJ, Manning EE. Hypothalamic corticotrophin releasing hormone neurons in stress-induced psychopathology: Revaluation of synaptic contributions [J]. *J Neuroendocrinol*, 2023, 35(4): e13268.
- [51] Klenerova V, Kvetnansky R, Hynie S. The effect of acute and repeated stress on CRH-R1 and CRH-R2 mRNA expression in pituitaries of wild type and CRH knock-out mice [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(1): 163–169.
- [52] Koutmani Y, Gampierakis IA, Polissidis A, et al. CRH promotes the neurogenic activity of neural stem cells in the adult hippocampus [J]. *Cell Rep*, 2019, 29(4): 932–945.
- [53] Gray JM, Vecchiarelli HA, Morena M, et al. Corticotropin-releasing hormone drives anandamide hydrolysis in the amygdala to promote anxiety [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(9): 3879–3892.
- [54] Bian C, Huang Y, Zhu H, et al. Steroid receptor coactivator-1 knockdown decreases synaptic plasticity and impairs spatial memory in the hippocampus of mice [J]. *Neuroscience*, 2018, 377: 114–125.
- [55] Wu Q, Wang B, Ntim M, et al. SRC-1 deficiency increases susceptibility of mice to depressive-like behavior after exposure to CUMS [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(7): 1830–1843.
- [56] Rao RT, Androulakis I. The physiological significance of the circadian dynamics of the HPA axis: Interplay between circadian rhythms, allostasis and stress resilience [J]. *Horm Behav*, 2019, 110: 77–89.
- [57] Kinlein SA, Karatsoreos IN. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a substrate for stress resilience: interactions with the circadian clock [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2020, 56: 100819.
- [58] Russell AL, Miller L, Yi H, et al. Knockout of the circadian gene, *Per2*, disrupts corticosterone secretion and results in depressive-like behaviors and deficits in startle responses [J]. *BMC Neurosci*, 2021, 22(1): 5.
- [59] Liu W, Huang Z, Xia J, et al. Gene expression profile associated with *Asmt* knockout-induced depression-like behaviors and exercise effects in mouse hypothalamus [J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(7): BSR20220800.

[收稿日期] 2023-07-03