

基于慢性温和不可预知应激模型内源性代谢物变化探讨抑郁症病理机制

李金兵^{1,2}, 李翼鹏^{1,2}, 田俊生¹, 周玉枝^{1*}, 秦雪梅¹

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西大学化学化工学院, 山西 太原 030006

摘要: 代谢组学是对某一生物或细胞所有低相对分子质量代谢产物进行定性和定量分析的一门新学科, 由于其应用前景广泛, 目前已成为系统生物学的重要组成部分。采用代谢组学技术发现慢性温和不可预知应激(CUMS)模型诱导的抑郁症病理机制与多种内源性代谢物有关, 按化学类别该内源性代谢物可以分为氨基酸、脂肪酸、糖类、核苷酸、脂蛋白、*N*-乙酰糖蛋白、苯丙乙酰甘氨酸、胆碱、胆酸、溶血磷脂酰胆碱等物质; 按代谢途径可以分为氨基酸代谢、能量代谢、肠微生物代谢、酮体代谢等途径。抑郁症病理机制不是某个代谢途径异常或某个特定区域单独受到扰动的结果, 而是多个代谢途径异常或者多个区域的联合效应。对基于代谢组学技术分析 CUMS 诱导的抑郁症发病机制的研究进展进行综述。

关键词: 慢性温和不可预知应激; 抑郁症发病机制; 氨基酸; 酮体; 肠微生物

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)01-0108-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.01.020

Pathological study on depression mechanism based on endogenous metabolite changes of chronic unpredictable mild stress model

LI Jin-bing^{1,2}, LI Yi-peng^{1,2}, TIAN Jun-sheng¹, ZHOU Yu-zhi¹, QIN Xue-mei¹

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

Key words: chronic unpredictable mild stress; mechanism of depression; amino acids; ketone bodies; gut microflora

抑郁症是一种常见的精神疾病,其确切的病因、病机至今尚未阐明。借助疾病动物模型研究疾病的病理机制是现代医学的基础,慢性温和不可预知应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)模型是一种经典抑郁动物模型,其常与孤养模型相结合,制作轻度不可预见的应激抑郁模型,其理论依据与人类抑郁症中慢性、低水平的应激源导致抑郁症的发生并加速抑郁症发展的机制更为接近,利用孤养模拟人类失去社会和家庭支持的孤独状态,轻度不可预见应激模拟抑郁症发病的压力源,造成孤养动物的抑郁状态,该模型已得到广泛认可^[1-3]。

采用 CUMS 模型研究抑郁症的发病机制可以分为两类途径,一类为神经生物化学方法途径,即分析模型动物中神经系统、免疫系统、内分泌系统某些与

生理功能相关的内源性生化分子的变化,从而阐明疾病的病机。大量的研究资料表明,抑郁症的病理改变主要涉及中枢神经系统功能、免疫功能、神经内分泌功能及神经可塑性等。由此建立的假说主要有单胺假说、神经递质受体假说、情感性精神障碍的神经肽假说、神经内分泌功能假说、脑/神经细胞和信号水平异常、免疫功能异常假说等神经生物学争论^[4]。另一类为系统生物学方法途径,通过基因组学、蛋白质组学、代谢组学研究抑郁症的发病机制。由于代谢组学技术是研究机体已发生的生物状态,近年被用于研究疾病病机的研究迅速增加^[1-3,5],在抑郁症方面应用 CUMS 模型发现的内源性代谢产物很多。而这些内源性代谢物可能参与神经生化机制,借助这些代谢物质的变化,来研究抑郁症发病机制。因此,本文就近年

收稿日期: 2012-09-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30901960, 31070295); 国家“重大新药创制”科技重大专项课题资助(2012ZX09103201-035); 国家国际科技合作项目(2011DFA32630)

作者简介: 李金兵(1986—),男,黑龙江克东县人,硕士研究生,研究方向为中药药效物质基础研究。

Tel: (0351)7011202 E-mail: lijingbing2010@163.com

*通信作者 周玉枝 Tel: (0351)7011202 E-mail: zhoyuzhi@sxu.edu.cn

来基于代谢组学技术分析 CUMS 诱导的抑郁症发病机制的研究进展进行综述。

1 与抑郁症相关的内源性代谢产物

目前通过 NMR、GC-MS、UPLC-MS、HPLC-荧光检测器等多种先进分析技术来检测 CUMS 大鼠血浆、尿液、脑的代谢产物，发现大鼠体内多种

生物化学物质相对空白组发生显著变化，这些内源性生化代谢产物被认为是潜在生物标志物，其相应代谢途径及其化学类别归类见图 1 和表 1^[5-8]。

2 代谢途径分析

2.1 氨基酸代谢途径

氨基酸代谢途径是机体重要的代谢途径，目前

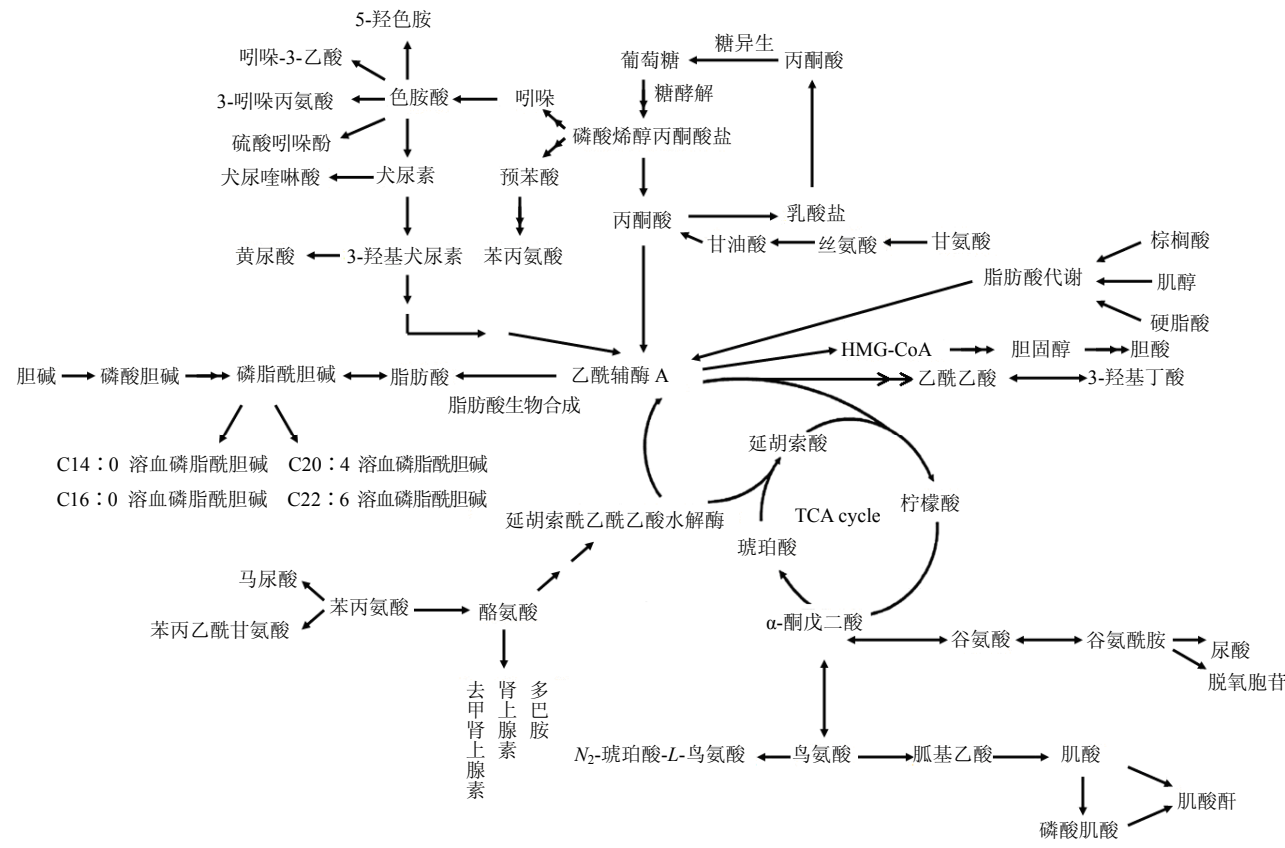


图 1 主要代谢产物代谢途径与抑郁症相关性的示意图

Fig. 1 Correlation between metabolic pathway of main metabolites and depression

表 1 主要代谢产物与相应的代谢途径	
Table 1 Main metabolites and corresponding metabolic pathway	
化学类别	代谢途径
氨基酸类	氨基酸代谢途径
糖类	能量代谢途径
脂肪酸类	酮体与能量代谢途径
吲哚类	肠微生物
苯丙乙酰甘氨酸	肠微生物
脂蛋白	其他
核苷酸	其他
溶血磷脂酰胆碱	其他
单胺类神经递质	神经生化途径

发现多种氨基酸（图 1 和表 2）涉及到抑郁症病理机制，其中抑郁症病理机制涉及最多的是色氨酸、苯丙氨酸、谷氨酸-谷氨酰胺平衡以及支链氨基酸。

2.1.1 色氨酸及其代谢物 色氨酸及其代谢物犬尿喹啉酸（KA）、黄尿酸（XA）的量在 CUMS 大鼠体内发生显著变化。色氨酸是必需的氨基酸并且有 2 个主要的代谢途径，即 5-羟色胺（5-HT）途径和犬尿素（KYN）途径。吲哚-2, 3-双加氧化酶（IDO）是 KYN 途径的第 1 个酶，能使色氨酸转变成犬尿素，据报道抑郁症与促炎细胞因子增加有关，而其能激活 IDO^[12]。激活 IDO 可以产生两方面的效果：一方面，通过 KYN 途径能使色氨酸浓度降低，这与抑郁病人尿液中色氨酸的浓度降低是一致的^[13]。

表2 与氨基酸代谢途径相关的内源性代谢物

Table 2 Endogenous metabolites related with amino acid metabolic pathway

生物标志物	样 品	检测技术	作 用
色氨酸 (Tre) ^[5-7,9]	血浆、尿液	GC-MS、UPLC-MS	降低 5-HT
苯丙氨酸 (Phe) ^[5-6,8]	血浆、尿液	GC-MS、UPLC-MS	可能降低去甲肾上腺素 (NE)、多巴胺 (DA)、 肾上腺素 (AD)
酪氨酸 (Tyr) ^[5-7,9]	血浆	GC-MS	
甘氨酸 (Gly) ^[7-10]	血浆、尿液	GC-MS、NMR	抑制性神经递质
丙氨酸 (Ala) ^[8,11]	血浆、尿液	GC-MS、NMR	兴奋性神经递质
缬氨酸 (Val) ^[5,8,11]	血浆、尿液	GC-MS、NMR	支链氨基酸
亮氨酸 (Leu) ^[11]	血浆	NMR	迅速通过血脑屏障
异亮氨酸 (Ile) ^[11]	血浆	NMR	维持脑内氮原子平衡
谷氨酰胺 ^[5,7,9-10]	血浆、尿液	GC-MS、NMR	弥补谷氨酸诱导神经毒性
谷氨酸 (Glu) ^[7-9]	血浆、尿液	GC-MS	兴奋性神经递质
犬尿喹啉酸 (KA) ^[6]	尿液	UPLC-MS	色氨酸的代谢物, 犬尿喹啉酸的前体
黄尿酸 (XA) ^[6]	尿液	UPLC-MS	引起神经毒性和氧化效应

抑郁症病人具有较低浓度的色氨酸或者色氨酸与中性氨基酸 (Val、Ile、Leu、Tyr 和 Phe) 比值^[14]。由于色氨酸是神经递质 5-HT 的前体, 色氨酸的浓度降低限制 5-HT 生物合成, 特别是脑内 5-HT 功能的缺失, 5-HT 浓度降低与抑郁症单胺类神经递质的假说有关。临床试验也表明抑郁症病人死后脑组织中 5-HT 和 5-羟基吲哚乙酸 (5-HIAA) 相对于空白组显著降低^[15]。提示 5-HT 和色氨酸的功能异常与抑郁症有关。另一方面, 激活 KYN 途径能使下游的 KA 和 XA 增加, XA 在 CUMS 大鼠中增加使其前体神经毒性的 3-羟基犬尿素增加, 3-羟基犬尿素能产生氧化效应和引起神经细胞的死亡^[16], 而这些均与抑郁症发病机制有关。由于抑郁症能促进促炎细胞因子的产生, 而且临床和实验结果已经证明细胞因子与抑郁症有关, 因此细胞因子的治疗能够适当改善抑郁病人的症状。

2.1.2 苯丙氨酸及其代谢物 苯丙氨酸是必需氨基酸且在 CUMS 大鼠血浆和尿液中都显著增加。苯丙氨酸一个重要的代谢途径是在其羟化酶的作用下转化成酪氨酸。一些研究结果显示在抑郁病人血浆中苯丙氨酸与酪氨酸比例显著增加, 表明苯丙氨酸羟化酶活性较低^[17]。研究发现四氢生物嘌呤 (BH4) 在抑郁症病人的血浆中量明显降低, 而 BH4 是苯丙氨酸羟化酶必须的辅助因子。BH4 的量降低导致苯丙氨酸羟化酶活性降低并且阻止苯丙氨酸转化为酪氨酸, 结果使酪氨酸的代谢物 (去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺) 显著降低。

2.1.3 谷氨酸-谷氨酰胺平衡及支链氨基酸 谷氨酰胺是兴奋性神经递质谷氨酸的前体, 谷氨酰胺与谷氨酸的循环对谷氨酰胺的平衡以及神经递质谷氨酸的产生和循环是非常重要的。谷氨酸诱导的神经毒性牵涉到抑郁症神经生物学, 而血浆中谷氨酰胺增加可以弥补适应谷氨酸诱导的神经毒性^[18]; 同时也表明经过 CUMS 后影响谷氨酸和谷氨酰胺的生物合成。在假设谷氨酸代谢成 α -酮戊二酸时, 谷氨酸在丙氨酸转移酶的作用下与丙氨酸进行相互转化, 由于 CUMS 大鼠血浆谷氨酸不足导致兴奋性神经递质丙氨酸的合成降低^[11]。亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸为支链氨基酸在 CUMS 大鼠血浆中明显降低 (Leu/Ile 降低)。这些支链氨基酸作为脑内谷氨酸的合成主要供体能够快速通过血脑屏障。最近研究表明支链氨基酸, 特别是亮氨酸最有助于谷氨酸和谷氨酰胺星形胶质细胞的形成, 能维持脑内氮原子的平衡^[19]。神经递质 5-HT 对支链氨基酸的浓度特别敏感, 它们通过相同的载体系统转运, 因此血浆中支链氨基酸浓度降低干扰脑内 5-HT 释放, 而脑内 5-HT 释放与中枢疲劳密切相关。提示 CUMS 大鼠血浆中支链氨基酸的降低能破坏谷氨酸平衡和反映中枢疲劳。

2.1.4 单胺类神经递质 氨基酸对 5-HT、DA、NE、AD 等神经递质特别敏感, 有许多氨基酸可以直接或者间接代谢成这些神经递质, 如色氨酸是 5-HT 的前体, 酪氨酸可以代谢成 DA、NE、AD。而 CUMS 确实能改变这些神经递质的水平, CUMS 能使大鼠皮质内的 5-HT、DA、NE 和海马内的 5-HIAA 量降

低^[20], 也能使小鼠大脑的 DA 水平降低^[21]。另外 CUMS 应激还能降低大鼠血浆中的 5-HT 和 NE 水平^[22]。提示这些神经递质的紊乱与抑郁症有关。

2.2 能量代谢途径

能量代谢途径是机体最为重要的一个代谢途

径, 人生命活动所需要的能量来自食物中的糖类、脂肪和蛋白质。目前 CUMS 模型检测的与能量代谢途径相关的潜在标志物涉及到脂肪酸、糖类以及和三羧酸循环 (TCA) 和细胞能量转移相关的内源性代谢物质 (图 1 和表 3)。

表 3 与能量代谢途径相关的内源性代谢物

Table 3 Endogenous metabolites related with energy metabolic pathway

生物标志物	样品	检测技术	作用
葡萄糖 ^[5,7,9]	血浆	GC-MS、UPLC-MS	糖酵解增加, 产能降低
果糖 ^[7,9]	血浆	GC-MS	
乳酸盐 ^[5]	血浆	NMR	能量缺乏引起老鼠活跃度降低、疲劳等相关症状
棕榈酸 ^[7,9]	血浆	GC-MS	
亚油酸盐 ^[7,9]	血浆	GC-MS	乳酸盐与厌氧细胞呼吸有关
硬脂酸 ^[7,9]	血浆	GC-MS	
柠檬酸 ^[6,10]	尿液	UPLC-MS、NMR	脂肪酸代谢紊乱
α -酮戊二酸 ^[6]	尿液	UPLC-MS	磷酸肌酸-肌酸系统与细胞皮能量转移有关
琥珀酸 ^[7,9]	血浆	GC-MS	
丙酮酸 ^[10,23]	尿液	NMR	
肌酸酐 ^[6,23]	尿液	NMR、UPLC-MS	

2.2.1 脂肪酸和糖类 脂肪酸和糖类通过乙酰辅酶 A 的 β 位氧化参与机体的供能。CUMS 模型大鼠中棕榈酸、亚油酸盐、脂肪酸的量相对空白组显著降低, 脂肪酸水平的降低能导致疲劳, 疲劳是抑郁症最代表的症状, 提示脂肪酸代谢功能的紊乱与抑郁症有关。乳酸盐量的增加说明糖类的酵解增加, 产能降低。其次乳酸盐还与厌氧细胞的呼吸有关, 也是一种能量代谢途径。另外大多数研究发现糖类的量增加与 NE 和 5-HT 缺少相关, 同时还发现抑郁症病人体内的肾上腺皮质激素或者其代谢物的量增加, 而肾上腺皮质激素的增加能使血浆内糖类的量增加^[7], 提示糖量的增加与抑郁症有关。但是有的学者检测到 CUMS 大鼠体内葡萄糖的量降低^[5], 另外还有对缬氨酸、丙氨酸等在 CUMS 大鼠体内量变化的争议^[5,8,11], 这可能由于大鼠个体的差异, 或不同检测技术带来的误差。但不管量降低还是升高, 都说明抑郁症大鼠体内的糖类、氨基酸等内源性代谢物代谢紊乱^[5,8,11]。

2.2.2 与 TCA 循环和细胞能量转移相关的内源性代谢物 α -酮戊二酸、柠檬酸、琥珀酸都是 TCA 循环中关键的中间代谢物, 在能量代谢中起到重要的作用, CUMS 模型大鼠中这些中间代谢物质的量与空白组相比显著变化, 提示 TCA 循环的功能缺失或发生紊乱。肌酸酐是肌酸和磷酸肌酸非酶分解产物, 而肌

酸-磷酸肌酸系统在细胞能量转移中起到关键的作用, 肌酸酐量降低是引起疲劳的重要因素^[24], 而能量的缺失或疲劳是抑郁病患者最代表性抑郁症状^[5]。

2.3 肠微生物代谢途径

越来越多的文献报道抑郁病发病机制与肠微生物有关, 其涉及的生物标志物见图 1 和表 4。色氨酸、苯丙氨酸和精氨酸都是体内重要的氨基酸, 也是 CUMS 模型中重要的生物标志物。它们通过肠内微生物代谢成各种物质, 色氨酸代谢成吲哚-3-乙酸、硫酸吲哚酚和 3-吲哚丙氨酸; 苯丙氨酸代谢成马尿酸和苯丙乙酰甘氨酸; 精氨酸代谢成 N_2 -琥珀酰-L-鸟氨酸。这些通过肠内微生物代谢成的代谢物在 CUMS 模型中的量相对于空白组都具有显著性差异, 其中吲哚-3-乙酸的量降低能引起食欲不振, 食欲不振是抑郁症病人的核心症状^[6]。提示 CUMS 模型引起大鼠体内代谢物质量的变化与肠内微生物有关, 肠菌类改变能导致抑郁症病人的胃肠综合征, 这与文献报道抑郁症与肠道易激综合征有关是一致的^[25]。越来越多的证据表明脑和肠是双向交流的, 其中包括神经、免疫和内分泌途径。这些双向途径为抑郁症和肠内微生物架起了一个连接, 肠内微生物群的变化为抑郁症提供一个崭新的治疗目标。益生菌双歧杆菌的抗抑郁潜在性能和益生菌作为抑郁

表4 与肠微生物代谢途径相关的内源性代谢物

Table 4 Endogenous metabolites related with metabolic pathway of gut microflora

生物标志物	样品	检测技术	作用
吡啶-3-乙酸 ^[6]	尿液	UPLC-MS	食欲不振
硫酸吡啶酚 ^[6]	尿液	UPLC-MS	
3-吡啶丙氨酸 ^[5]	血浆	UPLC-MS	
马尿酸 ^[6]	尿液	UPLC-MS	
苯丙乙酰甘氨酸 ^[6]	尿液	UPLC-MS	
N ₂ -琥珀酰-L-鸟氨酸 ^[6]	尿液	UPLC-MS	

症的辅助治疗已有报道^[26]。

2.4 酮体代谢途径

研究表明经过抗抑郁剂如舍曲林治疗后, 抑郁病人酮体的浓度增加, 表明抑郁症肯定与酮体有关^[27], 涉及到的潜在生物标志物见图1和表5。CUMS 应激确实能影响酮体的形成, 如3-羟基丁酸和乙酰乙酸盐, 这两种酮体在 CUMS 大鼠血浆中的量明显

表5 与酮体代谢途径相关的内源性代谢物

Table 5 Endogenous metabolites related with metabolic pathway of ketone body

生物标志物	样品	检测技术	作用
3-羟基丁酸 ^[5]	血浆	NMR	脂肪酸氧化
乙酰乙酸盐 ^[5]	血浆	NMR	产能降低

降低, 酮体产生能促进 γ -氨基丁酸产生, 而 γ -氨基丁酸在抑郁病人的血浆中降低, 与酮体的变化趋势是一致的^[28]。这两种酮体同时也是脂肪酸, 它们量的降低, 则暗示出通过脂肪酸氧化产能降低。提示酮体代谢的紊乱与抑郁症密切相关。

2.5 其他代谢途径

抑郁症病理机制除了涉及到与氨基酸代谢、能量代谢、肠微生物和酮体相关的内源性代谢物外, 还涉及到胆碱、胆酸、溶血磷脂酰胆碱、核苷酸、脂蛋白等其他的一些内源性代谢物(图1和表6), 提示其可能还涉及到其他的一些代谢途径。

2.5.1 胆酸、胆碱及溶血磷脂酰胆碱 胆酸是肠内

表6 其他生物标志物代谢途径

Table 6 Metabolic pathway of other biomarker

生物标志物	样品	检测技术	作用
胆碱 ^[5]	血浆	UPLC-MS	为膜磷脂组成成分
N-乙酰糖蛋白 ^[5]	血浆	UPLC-MS	炎症反应
高密度脂蛋白(HDL) ^[11]	血浆	NMR	磷脂酰胆碱是 HDL 组成成分
低密度脂蛋白(LDL) ^[11]	血浆	NMR	
超低密度脂蛋白(VLDL) ^[11]	血浆	NMR	
磷脂酰胆碱 ^[11]	血浆	NMR	
C 20:4 溶血磷脂酰胆碱 ^[5]	血浆	UPLC-MS	磷脂酶 A ₂ 活性增加
C 20:6 溶血磷脂酰胆碱 ^[5]	血浆	UPLC-MS	发生氧化效应
C 14:0 溶血磷脂酰胆碱 ^[5]	血浆	UPLC-MS	胆固醇酰基转移酶活性降低
C 16:0 溶血磷脂酰胆碱 ^[5]	血浆	UPLC-MS	
胆酸 ^[5]	血浆	UPLC-MS	促进肠内脂溶性营养物质吸收
脱氧胞苷 ^[5]	血浆	UPLC-MS	涉及核苷代谢
尿酸 ^[5]	血浆	UPLC-MS	尿酸是非酶抗氧化剂, 与氧化效应有关
牛磺酸 ^[23]	尿液	NMR	引起肝损伤
甜菜碱 ^[23]	尿液	NMR	

消化吸收食物脂肪和脂溶性维生素必不可缺的胆汁酸, 胆酸的增加表明抑郁模型大鼠肠内脂溶性营养物质吸收紊乱^[5]。胆碱是膜磷脂重要的组成部分, 并且对细胞的完整性起到重要的作用。CUMS 模型大鼠血浆中胆碱量的增加反映出 CUMS 应激改变膜磷脂的组成。磷脂酰胆碱分别在磷脂酶 A₂ 和胆固醇酰基转移酶作用下形成不饱和溶血磷脂酰胆碱(C 20:4 和

C 22:6) 和饱和溶血磷脂酰胆碱(C 14:0 和 C 16:0), 在 CUMS 模型大鼠中饱和的溶血磷脂酰胆碱显著降低, 而不饱和的显著增加, 表明胆固醇酰基转移酶的活性降低, 与文献报道抑郁病人此酶活性降低是一致的^[29]; 同时还表明磷脂酶 A₂ 的活性增加且氧化效应增强, 而氧化效应是抑郁症的典型特征^[30]。提示 CUMS 大鼠血浆中溶血磷脂酰胆碱量的变化, 导致氧

化效应增强和胆固醇酰基转移酶活性降低。

2.5.2 *N*-乙酰糖蛋白和脂蛋白 *N*-乙酰糖蛋白是急性期反应血浆糖蛋白, 如 α 1-酸糖蛋白、触珠蛋白和纤维蛋白原。而抑郁症伴有急性期反应, 抑郁症大鼠血浆中 *N*-乙酰糖蛋白量的增加为抑郁症伴有炎症反应提供证据^[5]。脂蛋白根据粒径大小分为 HDL、LDL 和 VLDL, 相比于空白对照组, CUMS 大鼠血浆具有较高水平的 HDL 和较低水平的 LDL/VLDL。另外, 磷脂酰胆碱是 HDL 重要组成部分, 磷脂酰胆碱在 CUMS 大鼠血浆中量较高, 这与抑郁模型大鼠具有较高的 HDL 是一致的^[11]。

2.5.3 核苷酸、牛磺酸和甜菜碱 代谢物脱氧胞苷和尿酸涉及到核苷酸的代谢, 尿酸是重要的非酶抗氧化剂, 其水平的降低表明抗氧化性缺失, 而氧化效应在抑郁症中起到重要的作用^[31]。研究表明由于氧化反应肝损伤引起的谷胱甘肽的消耗使牛磺酸的量增加^[32], 甜菜碱是 *S*-腺苷甲硫氨酸的重要前体, 其量的降低表明甜菜碱高半胱氨酸-*S*-甲基转移酶活性增加^[23]。提示在 CUMS 大鼠尿液中牛磺酸的量增加和甜菜碱量降低可能引起肝损伤。

3 讨论

传统的神经生物化学途径仅仅分析 5-HT、DA、NE 等单胺类神经递质, 采用的是少数几个或单一因素来研究疾病机制, 不是对整个代谢网络进行综合分析。而代谢组学突破单一因素探讨疾病发生和治疗过程, 采用一种全景式的研究理念, 系统化地描述机体全局性代谢网络, 通过全局性的量化描述来客观认识机体生理和病理变化的实质, 为临床诊断和药物治疗及其干预提供客观指导。

代谢组学技术研究抑郁症大多是通过单一的分析技术检测单一的样品来分析大鼠体内的内源性代谢物质或探讨抑郁症的病理机制^[1,6,9,23], 由于每一种单一的技术或样品都有各自内在的缺陷, 不能全面准确反映抑郁症的病理机制。本文综述了 NMR、GC-MS、UPLC-MS 等多种分析技术检测多个样品(血浆、尿液、脑等)来分析 CUMS 模型大鼠体内内源性代谢物质, 研究抑郁症病理机制, 避免单一技术或单一样品所带来的误差, 能更加全面地反映抑郁症的病理机制。然而, 抑郁症是一种复杂的精神疾病, 采用代谢组学技术和思路仅仅是探索抑郁症复杂病理机制的一种手段。对抑郁症病理机制研究还需要多学科相结合, 进行全面研究和分析, 最终为清楚地认识、更好地控制和治疗抑郁症奠定基础。代谢组学技术发现的内源性代谢物成分较宽泛, 还不可能全面深入研究每一个代谢物具体的代谢途径, 而且许多内源性代谢物都是第 1 次报道, 所以针对这些内源性代谢物还有待进一步的考察和验证。总的来说代谢组学作为新兴的理论和技術, 在理论基础、技术方法及应用方面还需要进一步深化, 在医学和药學上应用还不够成熟, 尚需医药學及相关领域的专家学者进一步发展。

代谢组学技术与基因组学、蛋白质组学等系统生物学(图 2)数据整合在一起, 将成为一种有力的工具, 它们之间相互补充, 整合在一起可以比各自本身提供更多的信息。但是如何将整个系统生物学整合在一起, 并给出生物学功能的解释将是最大的挑战。它们的整合不仅需要强大的数据库, 更需要多种先进的数学分析方法。

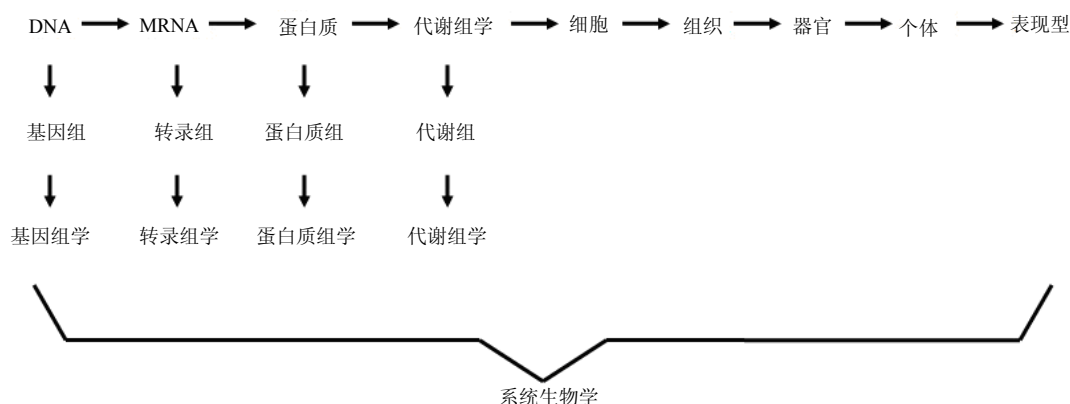


图 2 生物信息的流向以及基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学之间的关系

Fig. 2 Biological information flow and relationship among genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics

4 展望

代谢组学技术和思路是基于细胞和生物样品的综合表现所有代谢物的全局观点,有以下4个特点^[33]:(1)基因和蛋白表达的微小变化会在代谢物水平上得到放大;(2)代谢组学的研究不需要进行全基因组的测序或建立大量表达序列标签的数据库;(3)代谢物的种类少于基因和蛋白质的数目;(4)生物液体的代谢物分析可以反映机体系统的生理和病理状态。代谢组学的优势在于通过观察机体受到扰动后所引起的内源性代谢物的变化,可以推测体内生化过程和状态的变化,进而推断疾病病理机制,利用代谢物的终端性信息寻找或阐明药物作用的靶点或者药物的受体。因此,代谢组学技术和思路能应用于抑郁症或是相关复杂疾病发病机制的研究,以及中药复杂物质基础的发现^[34],而且前景非常广阔。本文简要地利用代谢组学研究结果对抑郁症病理机制进行初步探讨,还有待更深层次的研究。而代谢组学技术作为一门新兴的学科,仍处于不断发展和逐步完善阶段,在研究领域、研究思路和技术方法上还有待开拓和创新。

参考文献

- [1] Dai Y T, Li Z Y, Qin X M, *et al.* Metabolomics study on the anti-depression effect of xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128(2): 482-489.
- [2] Luo D D, An S C, Zhang X. Involvement of hippocampal serotonin and neuropeptide Y in depression induced by chronic unpredicted mild stress [J]. *Brain Res B*, 2008, 77(1): 8-12.
- [3] Mao Q Q, Huang Z, Zhong X M, *et al.* Effect of SYJN, a Chinese herbal formula, on chronic unpredictable stress-induced changes in behavior and brain BDNF in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128(2): 336-341.
- [4] 陈金兰, 张 敏, 刘秀丽. 中药抗抑郁活性成分药理学研究进展 [J]. 中国医药导刊, 2009, 11(11): 1875-1876.
- [5] Zheng S N, Zhang S S, Li F M, *et al.* An ¹H NMR and UPLC-MS-based plasma metabonomic study to investigate the biochemical changes in chronic unpredictable mild stress model of depression [J]. *Metabolomics*, 2011, 7(3): 413-423.
- [6] Zheng S N, Yu M Y, Lu X M, *et al.* Urinary metabonomic study on biochemical changes in chronic unpredictable mild stress model of depression [J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(3/4): 204-209.
- [7] Gao X X, Zheng X Y, Qin X M, *et al.* Metabonomic study on chronic unpredictable mild stress and intervention effects of Xiaoyaosan in rats using gas chromatography coupled with mass spectrometry [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1): 690-699.
- [8] Zhou Y Z, Zheng X Y, Qin X M, *et al.* Metabonomic analysis of urine from chronic unpredictable mild stress rats using gas chromatography-mass spectrometry [J]. *Chromatographia*, 2012, 75(3/4): 157-164.
- [9] Li Z Y, Zheng X Y, Qin X M, *et al.* Study of plasma metabolic profiling and biomarkers of chronic unpredictable mild stress rats based on gas chromatography/mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2011, 24(24): 3539-3546.
- [10] Li Z Y, Liu X J, Qin X M, *et al.* Urinary metabonomic study using a CUMS rat model of depression [J]. *Magn Reson Chem*, 2012, 50(3): 187-192.
- [11] Liu X J, Zhou Y Z, Qin X M, *et al.* Anti-depressant effects of Xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress: A plasma metabonomics study based on NMR spectroscopy [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 64(4): 578-588.
- [12] Schiepers O J, Wichers M C, Maes M. Cytokines and major depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, 29(2): 207-217.
- [13] Wood K, Harwood J, Swade C, *et al.* Decreased tryptophan excretion by depressive patients [J]. *Clin Chim Acta*, 1978, 88(1): 57-61.
- [14] Maes M, Wauters A, Verkerk R, *et al.* Lower serum L-tryptophan availability in depression as a marker of a more generalized disorder in protein metabolism [J]. *Neuropsychopharmacology*, 1996, 15(3): 243-251.
- [15] Owens M J, Nemeroff C B. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter [J]. *Clin Chem*, 1994, 40(2): 288-295.
- [16] Okuda S, Nishiyama N, Saito H, *et al.* 3-Hydroxy-kynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity [J]. *J Neurochem*, 1998, 70(1): 299-307.
- [17] Hoekstra R, Fekkes D, Bruijn J A, *et al.* Effect of electroconvulsive therapy on bipterin and large neutral amino acids in severe, medication-resistant depression [J]. *Psychiatry Res*, 2001, 103(2/3): 115-23.
- [18] Zheng S N, Zhang S S, Li F M, *et al.* An ¹H NMR and UPLC-MS-based plasma metabonomic study to investigate the biochemical changes in chronic unpredictable mild stress model of depression [J]. *Metabolomics*, 2011, 7(3): 413-423.
- [19] Shimomura Y, Harris R A. Metabolism and physiology

- function of branched-chain amino acids: discussion of session [J]. *J Nutr*, 2006, 136(1): 232S-233S.
- [20] 熊静悦, 曾南, 刘小帅, 等. 逍遥散对 CUMS 大鼠行为学及脑内单胺类神经递质的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(11): 1635-1639.
- [21] 管家齐, 孙燕, 陈文东. 百合地黄汤对抑郁模型小鼠内单胺类神经递质的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(9): 131-133.
- [22] 贾光成, 周玉枝, 秦雪梅, 等. 逍遥散对 CUMS 模型大鼠行为学及血浆内单胺类神经递质的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(6): 136-140.
- [23] Zhou Y Z, Lu L L, Qin X M, *et al*. Antidepressant-like effects of the fractions of Xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1): 236-244.
- [24] Sahlin K, Tonkonogi M, Söderlund K. Energy supply and muscle fatigue in humans [J]. *Acta Physiol Scand*, 1998, 162(3): 261-266.
- [25] Mine K, Matsumoto K, Kanazawa F, *et al*. The relation between irritable bowel syndrome and a major depression [J]. *Nihon Rinsho*, 1992, 50(11): 2719-23.
- [26] Paige L A, Mitchell M W, Krishnan K R, *et al*. Preliminary metabonomic analysis of older adults with and without depression [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007, 22(5): 418-423.
- [27] Daikhin Y, Yudkoff M. Ketone bodies and brain glutamate and GABA metabolism [J]. *Dev Neurosci*, 1998, 20(4/5): 358-364.
- [28] Bell J D, Brown J C, Nicholson J K, *et al*. Assignment of resonances for 'acute-phase' glycoproteins in high resolution proton NMR spectra of human blood plasma [J]. *FEBS Lett*, 1987, 215(2): 311-315.
- [29] Bilici M, Efe H, Uydu H A, *et al*. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: Alterations by antidepressant treatments [J]. *J Affective Disord*, 2001, 64(1): 43-51.
- [30] Maes M, Delange J, Ranjan R, *et al*. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: Modulation by psychotropic drugs [J]. *Psychiatry Res*, 1997, 66(1): 1-11.
- [31] Chaudhari K, Khanzode S, Dakhale G, *et al*. Clinical correlation of alteration of endogenous antioxidant-uric acid level in major depression disorder [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2010, 25(1): 77-81.
- [32] Bollard M E, Contel N R, Ebbels T M, *et al*. NMR-based metabolic profiling identifies biomarkers of liver regeneration following partial hepatectomy in the rat [J]. *J Proteome Res*, 2010, 9(1): 59-69.
- [33] 陈海彬, 周红光, 愈晓忆, 等. 代谢组学在中药现代化研究中的应用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 831-835.
- [34] 杨杰, 黄丹雪, 鹿秀梅, 等. 小柴胡汤化学成分及其在抑郁模型大鼠体内代谢成分的分析 [J]. 中草药, 2012, 43(9): 1691-1698.