

• 综 述 •

PI3K/Akt 信号通路在抑郁症及抗抑郁中药作用机制研究中的进展

吴 丹^{1,2}, 高 耀^{1,2}, 向 欢³, 邢 婕^{1,2}, 田俊生^{1,2*}, 秦雪梅^{1,2*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西 太原 030006

3. 山西大学体育学院, 山西 太原 030006

摘 要: 磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路是调节机体内细胞存活、分化及凋亡的重要信号通路之一, 在癌症、糖尿病、神经系统疾病等的发生及相关药物作用机制研究中具有重要作用。近年来, 人们逐渐开始关注该通路在抑郁症以及抗抑郁中药作用机制研究中的作用。对 PI3K/Akt 信号通路关键靶标与抑郁症的关系、PI3K/Akt 信号通路在抑郁症中的作用以及 PI3K/Akt 信号通路在抗抑郁中药作用机制研究中的进展进行综述, 为抑郁症的治疗及抗抑郁药物研发提供参考依据。

关键词: PI3K/Akt 信号通路; 抑郁症; 中药; 作用机制; 抗抑郁

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)18-4461-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.18.028

Research progress on depression and mechanism of anti-depressant Chinese materia medica based on PI3K/Akt signaling pathway

WU Dan^{1,2}, GAO Yao^{1,2}, XIANG Huan³, XING Jie^{1,2}, TIAN Jun-sheng^{1,2}, QIN Xue-mei^{1,2}

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

2. Shanxi Key Laboratory of Active Constituents Research and Utilization of TCM, Taiyuan 030006, China

3. School of Physical Education, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

Abstract: The phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway is one of the important signaling pathways for regulating cell survival, differentiation and apoptosis *in vivo*, which plays an important role in the occurrence of cancer, diabetes, nervous system diseases and the mechanisms of related drugs. In recent years, attention has been paid to the role of PI3K/Akt signaling pathway in the study of depression and the mechanism of antidepressant traditional Chinese medicine. This article reviews the relationship between key targets of PI3K/Akt signaling pathway and depression, the role of PI3K/Akt signaling pathway in depression and PI3K/Akt signaling pathway in the study of mechanism of antidepressant traditional Chinese medicine, which provides a reference for the treatment of depression and the discovery of antidepressant drugs.

Key words: PI3K/Akt signaling pathway; depression; Chinese materia medica; mechanism; anti-depressant

抑郁症是一种常见的情感性精神障碍疾病。随着人们生活压力的与日俱增, 抑郁症发病率逐年上升。世界卫生组织调查结果显示, 截至 2015 年, 全球有 3.22 亿人患有抑郁症 (约占全球总人口的

4.4%), 我国有 0.54 亿人患有抑郁症 (约占我国总人口的 4.2%)^[1]。抑郁症给家庭和社会带来沉重的负担, 预计到 2030 年, 其将成为居于首位的疾病负担^[2-3]。

收稿日期: 2019-02-03

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2017ZX09301047); 山西省科技重点研发计划 (201603D3113013); 山西省科技重点研发计划 (201603D321077); 山西省科技重点研发计划 (201701D121137); 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室项目 (201605D111004); 山西省科技创新重点团队项目 (201605D131045-18)

作者简介: 吴 丹 (1992—), 女, 硕士生, 研究方向为中药药理。Tel: 18406593071 E-mail: 18406593071@163.com

***通信作者** 田俊生, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药药理与新药研发。Tel: (0351)7019297 E-mail: jstian@sxu.edu.cn
秦雪梅, 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药质量控制与活性成分研究, 中医药代谢组学研究。
Tel: (0351)7018379 E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

尽管关于抑郁症的众多假说(单胺类神经递质假说、神经营养素缺乏假说、下丘脑-垂体-肾上腺轴假说等)的提出为抑郁症发病机制的研究提供了方向,且在此基础上开发了疗效确切的抗抑郁药物。但是,抑郁症的发病机制尚不完全明确,且目前的一些抗抑郁化学药物仍存在不良反应明显、有效率低、患者依从性差等问题^[4-7],为此,许多专家和学者开始关注信号通路的作用,了解抑郁症涉及的信号转导通路、蛋白或基因,对于阐明抑郁症的作用机制和研发新型、快速起效、不良反应少的抗抑郁药物至关重要^[8]。中药能够显著改善抑郁症核心症状,且能改善一些抑郁症兼症,不良反应较少而受到国内外学者的关注^[9-10]。

磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路是脑源性神经营养因子(BDNF)/酪氨酸激酶受体 B(TrkB)的下游信号通路,广泛存在于细胞中,是介导多种生长因子促存活的重要通路,被认为是治疗抑郁症的重要级联信号通路^[11-13]。课题组前期采用网络药理学的方法阐释了柴胡的抗抑郁作用机制,提示 PI3K/Akt 信号通路可能在柴胡抗抑郁过程中发挥着枢纽作用^[14]。对栀子豉汤抗抑郁作用机制的网络药理学研究同样也发现 PI3K/Akt 信号通路发挥重要作用^[15]。因此,本文对 PI3K/Akt 信号通路关键靶标与抑郁症的关系、PI3K/Akt 信号通路在抑郁症中的作用以及 PI3K/Akt 信号通路在抗抑郁中药作用机制研究中的进展进行综述,以期对抑郁症的治疗及抗抑郁药物研发提供参考依据。

1 PI3K/Akt 信号通路关键靶标与抑郁症的关系

PI3K/Akt 信号通路为重要的细胞信号通路之一,其广泛存在于细胞中,是介导多种生长因子促存活的重要通路,在抑郁症及抗抑郁药物作用机制的研究中逐渐受到关注。

PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶,最早由 Whitman 等发现,是生长因子超家族信号传导过程中的重要分子。PI3K 能够特异性地催化磷脂酰肌醇 3 位的羟基磷酸化,催化磷脂酰肌醇二磷酸(PIP₂)为 PIP₃。PIP₃通过与下游靶点分子 Akt 的 PH 结构域结合,引发 Akt 分子从细胞质转位到细胞膜并促使其构象发生改变,进而磷酸化 Akt 分子第 308 位的苏氨酸和 473 位的丝氨酸,使其活化。

1.1 Akt 与抑郁症的关系

Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,为 PI3K 下游的一个重要靶标。Akt 有 Akt1、Akt2、Akt3 3

种亚型(Akt1 为最重要的亚型),在抑郁症中发挥着重要的作用。研究表明,重度抑郁症自杀患者脑组织中 Akt 蛋白活性明显降低,Akt 可以增强海马干细胞的功能,促进抗抑郁药物的疗效^[16-17]。

Akt1 的多态性在抑郁症的研究中受到关注,其与抑郁患者的抑郁严重程度、焦虑症状、工作、活动、自杀倾向等相关^[18]。Losenkov 等^[19]对西伯利亚(白种人)抑郁患者的 Akt1 基因多态性 rs1130214 和 rs3730358 进行研究,发现 rs1130214 与抑郁患者的治疗反应有关。李剑虹等^[20]研究发现 rs3001371 多态性与重症抑郁障碍的认知功能损伤相关,且 G/G 基因型患者认知功能损害较严重。

1.2 Akt 下游关键靶标与抑郁症的关系

活化的 Akt 进一步调节其下游的因子糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、叉头转录因子 O(FoxO)而发挥作用。

1.2.1 GSK-3 β 与抑郁症的关系 其中,GSK-3 β 为一种丝氨酸/苏氨酸激酶,其在整个中枢神经系统中广泛表达,在抑郁症的研究中受到广泛的关注。研究表明,GSK-3 β 活性与 5-羟色胺(5-HT)调节有关^[21],GSK-3 β 基因变异在选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRI)抗抑郁治疗反应中发挥作用^[22],提示调节 GSK-3 β 活性的药物可能成为治疗抑郁症的新策略。

GSK-3 β 多态性与抑郁症发病、风险等相关^[23-24]。GSK-3 β 基因中的 SNP rs6782799 对抑郁患者有重要影响,并且当与 BDNF 基因结合时,患抑郁症的风险可能进一步增加^[25]。GSK-3 在氯胺酮发挥抗抑郁作用过程中发挥重要的作用^[26]。提示 GSK-3 β 可能为快速抗抑郁的关键靶标。

1.2.2 mTOR 与抑郁症的关系 mTOR 是一种保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,可整合多种细胞外信号,参与蛋白质的合成和突触可塑性。尸检研究发现重度抑郁症患者前额叶皮质中 mTOR 有严重损伤^[27]。抑郁症患者接受氯胺酮治疗后,外周单核细胞 mTOR 磷酸化水平持续提高^[28]。mTOR 突触的形成是 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)拮抗剂发挥快速抗抑郁作用的基础,mTOR 可作为开发速效抗抑郁药物一个潜在的靶点^[12]。

1.2.3 FoxO 与抑郁症的关系 FoxO 家族是 Fox 基因家族中的一个亚族,能与 DNA 上的反应元件结合,激活靶基因,参与细胞增殖、分化、代谢、调亡等过程。尽管 FoxO 磷酸化的蛋白激酶已有较多的研究,PI3K/Akt 信号通路在 FoxO 调节过程中发

挥着重要的作用^[29-30]。FoxO3a 在抑郁症发生过程中发挥重要的作用^[31]。研究表明, FoxO3a 基因缺陷型小鼠表现出抑郁样行为^[32]。抗抑郁药物氟西汀^[8] (fluoxetine)、文拉法辛^[33] (venlafaxine) 均可以通过调节 FoxO3a 发挥抗抑郁作用。

PI3K/Akt 信号通路关键靶标 (Akt、GSK-3 β 、mTOR、FoxO) 与抑郁症密切相关。PI3K 激活下游关键靶标 Akt, 活化的 Akt 进一步激活下游的 GSK-3 β 、mTOR、FoxO 而发挥作用。其中, Akt1 与抑郁患者的抑郁严重程度、焦虑症状、工作、活动、自杀倾向等相关; GSK-3 β 多态性与抑郁症发病、风险等相关; GSK-3 β 、mTOR 与抗抑郁药物快速起效有关。

2 PI3K/Akt 信号通路在抑郁症中的作用

PI3K/Akt 信号通路关键靶标与抑郁症患病风险、严重程度以及抗抑郁药物快速起效密切相关, 为了进一步深入了解其与抑郁症发病机制的关系, 本文对其在抑郁症中的作用进行综述。

2.1 促进神经营养因子释放

BDNF 是哺乳动物脑内分布最广、含量最高的神经营养因子家族成员, BDNF 分泌减少或与 BDNF 相关的信号通路受损是抑郁症发生的关键环节^[34-36]。BDNF 与特异性的受体酪氨酸激酶 (TrkB) 结合后可启动细胞内多条信号通路: 钙调蛋白激酶 (CaMK) 通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路、PI3K/Akt 信号通路^[37], 其中 PI3K/Akt 信号通路是近年来研究抗抑郁药作用机制的重要通路之一^[38]。此外, 该通路与 BDNF 之间存在循环通路, 能够通过调节下游的环磷酸腺苷效应原结合蛋白 (CREB), 进一步调控 BDNF 的表达而发挥作用。

2.2 调节谷氨酸能系统功能

长期以来, 对抑郁障碍病因的生化研究主要集中在神经元之间的神经递质信号传递、单胺类神经递质含量及功能失调紊乱, 随着对抑郁障碍神经生物学病因机制的深入探讨, 兴奋性氨基酸谷氨酸及其受体的作用日益突显。

谷氨酸受体作为 PI3K/Akt 信号通路的上游发挥着重要的作用^[39]。研究还表明 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路在谷氨酸摄取和谷氨酸受体转运过程中发挥着重要的作用^[13,40], PI3K/Akt/mTOR 通路在 M1 乙酰胆碱受体 (M1R) 调节 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 受体亚基的过程中起重要作用^[41]。提示 PI3K/Akt 信号通路与谷氨酸能系统之间存在着循环通路。

2.3 抑制海马神经元凋亡

凋亡 (apoptosis) 是由基因和各种细胞因子控制的细胞自主、有序的死亡, 是为更好地适应生存环境而主动死亡的过程。抑郁患者海马的损伤与海马神经细胞凋亡增加有关^[42]。解剖学研究已证实海马区域神经元的萎缩和凋亡在抑郁症发病中起着重要作用, 而有效的抗抑郁治疗可逆转这一损伤^[43-45]。

近年来, Bcl-2 及其家族作为 PI3K/Akt 信号通路下游靶标, 已成为凋亡的研究热点。正常情况下, 抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白处于动态平衡中, 一旦抗凋亡蛋白增多, 则容易抑制细胞凋亡, 反之亦然^[46]。此外, PI3K/Akt 信号通路抑制细胞凋亡的可能机制还包括: (1) 通过抑制糖原合成酶激酶-3 (GSK3) 的活性, 抑制细胞凋亡^[47]; (2) 通过活化核转录因子 (NF- κ B), NF- κ B 进入细胞核后, 促进细胞增殖^[48], 抑制细胞凋亡; (3) 活化的 Akt 能够抑制线粒体释放细胞色素 C 及凋亡因子, 从而抑制细胞凋亡^[49]。

2.4 改善线粒体功能异常

线粒体产生的能量在维持细胞正常功能中发挥重要作用, 一旦线粒体功能异常, 就会导致各条通路失调, 进而干扰细胞的正常功能^[50]。研究表明^[51], 缺乏活力、注意力下降、心境低落和易疲劳等抑郁症状可能与线粒体功能受损减少了 ATP 利用有关。

线粒体功能的改善可能与上调 PI3K/Akt 信号通路中 Akt 磷酸化位点 Thr308 水平, 下调 PI3K/Akt 信号通路下游底物 GSK-3 β 蛋白表达有关^[52]。研究还显示 PI3K/Akt 信号通路与线粒体活性氧的清除有关: FoxO3a 能够提高锰超氧化物歧化酶 (Mn-SOD) 和过氧化氢酶的水平, 发挥线粒体活性氧清除作用^[53]。mTOR 信号通路参与调控线粒体功能, 并且可以通过调控自噬, 清除老化线粒体, 减少活性氧的产生, 促进线粒体更新^[54-55]。

2.5 调节糖和脂质代谢紊乱

大量研究显示, 抑郁症的发生发展与糖脂代谢密切相关。PI3K/Akt 信号通路是胰岛素调控血糖平衡的关键通路之一, 其与糖、脂质代谢的关系已有较多的研究。研究表明, PI3K 对调节糖脂代谢具有重要的调节作用^[56-59]。Akt2 在胰岛素抵抗和 2 型糖尿病中发挥着重要的作用^[60]。

此外, GSK 活性的抑制, 可以减少肝糖原的合成, 减轻胰岛 β 细胞损伤, 从而使葡萄糖的摄取增加, 脂类的代谢增强, GSK 还可以影响糖异生过程^[61]。FoxO1 作为胰岛素信号通路的重要分子, 受

PI3K/Akt 信号通路调节, 广泛表达于胰岛素作用的靶器官和组织, 并且在肝脏中主要参与糖异生和极低密度脂蛋白的合成, 在肝脏糖脂代谢过程中发挥重要的作用^[62]。

2.6 促进脑血管新生

血管内皮生长因子 (VEGF) 是一种特异地作用于血管内皮细胞的多功能细胞因子, 在血管内皮细胞的增生分化、血管形成等许多生理和病理情况下发挥着重要的调控作用, 普遍分布于神经系统, 为一种主要的促血管新生因子, 在抑郁症的治疗中发挥重要的作用^[63]。

研究表明, 抑郁大鼠海马 VEGF 表达减少, 抗抑郁药物治疗后 VEGF 表达增加^[64-65], PI3K/Akt 信

号通路在 VEGF 调控血管新生的过程中发挥重要的作用^[66]。VEGF 主要通过作用于血管内皮细胞膜上的酪氨酸受体 VEGFR-1 和 VEGFR-2, 激活 PI3K/Akt 信号通路促进新生血管的形成^[67], 而 PI3K/Akt/mTOR 通路能够诱导缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 的表达, 进一步促进 VEGF 表达上调^[68]。提示 VEGF 与 PI3K/Akt 信号通路之间存在着循环通路。

PI3K/Akt 信号通路关键靶标 (Akt、GSK-3 β 、mTOR、FoxO 等) 通过参与神经营养因子释放、谷氨酸能系统功能、海马神经元凋亡、线粒体功能、糖和脂质代谢、脑血管新生等过程参与抑郁症的发生 (图 1)。

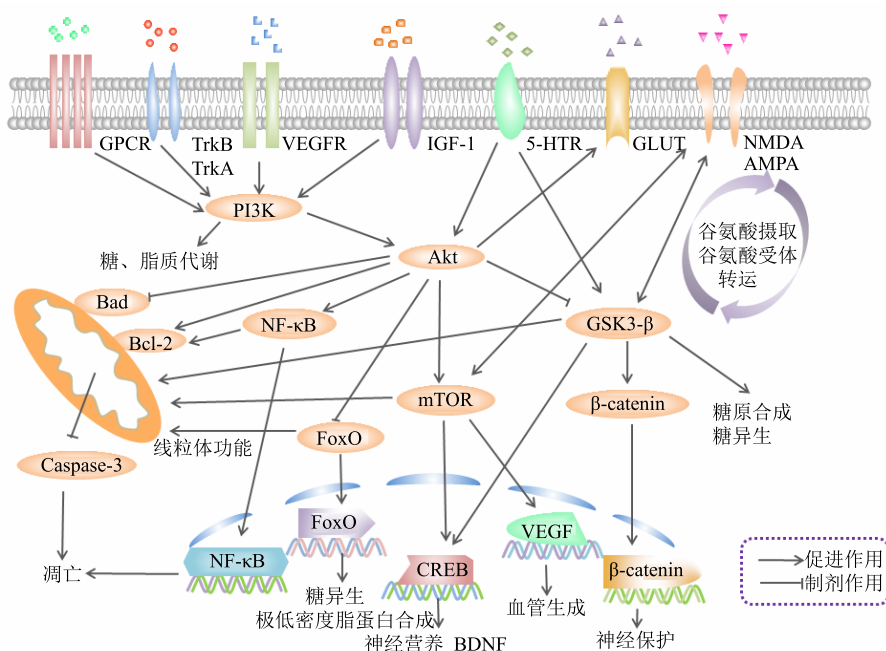


图 1 PI3K/Akt 信号通路在抑郁症中的机制

Fig. 1 Mechanism diagram of PI3K/Akt signaling pathway in depression

3 PI3K/Akt 信号通路在抗抑郁中药作用机制中的研究进展

抗抑郁中药可以通过调节 PI3K/Akt 信号通路进而影响上述过程, 从而发挥抗抑郁作用。本文从中药复方/制剂、单味药、提取物、单体成分的角度对 PI3K/Akt 信号通路在抗抑郁中药作用机制中的研究进行综述。

3.1 中药复方/制剂

小柴胡汤可以通过调节慢性温和不可预知性应激抑郁模型 (CUMS) 大鼠海马 BDNF 和神经生长因子 (NGF) 及其受体 TrkB 和 TrkA 表达, 并

且激活受体下游 PI3K/Akt/CREB 通路来发挥抗抑郁作用^[69]。逍遥散可以通过调节慢性束缚应激 (CRS) 大鼠肝脏 PI3K/Akt/Glut 信号通路调节肝郁脾虚大鼠能量代谢异常^[70]。开心散可以通过调节 CUMS 大鼠海马 PI3K、Akt、CREB、BDNF 的表达水平发挥抗抑郁作用^[71]。越鞠甘麦大枣汤能通过调节慢性孕前应激诱导的母鼠海马 Akt/mTOR 信号通路的蛋白表达发挥抗抑郁作用, 并且还能通过上调产后抑郁子代模型小鼠海马 Akt 和 mTOR 表达, 快速缓解子代抑郁样行为^[72-73]。

百事乐胶囊 (中药制剂) 可以通过调节 CUMS

大鼠海马 PI3K、Akt 的表达发挥抗抑郁作用^[74]。解郁胶囊为一种现代复方中药制剂, 可以通过调节 CUMS 小鼠海马 BDNF 蛋白及 CREB、Akt、GSK-3 β 的磷酸化水平发挥抗抑郁作用^[75]。

3.2 单味中药

五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 可以通过促进 CUMS 小鼠海马 TrkB/CREB/ERK 和 PI3K/Akt/GSK-3 β 通路, 进而增加 BDNF 水平来发挥抗抑郁作用^[76]。石菖蒲 *Rhizoma Acori Tatarinowii* 可以通过调节 CUMS 大鼠海马 mTOR 信号通路相关蛋白 (Akt、mTOR、p70S6K 和 eIF-4E) 表达从而发挥抗抑郁作用^[77]。

3.3 中药提取物

柴胡水提物 (*Bupleuri Radix extract*) 可以通过激活 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路发挥抗抑郁作用^[78]。柴胡总皂苷 (提取物) 可以通过调节皮质酮 (CORT) 诱导的小鼠海马 GluR1 Ser 845 (AMPA 受体亚单位) 及其下游调节因子细胞外信号调节激酶 (ERK)、Akt 和 mTOR 的海马磷酸化表达发挥抗抑郁作用^[79]。

3.4 中药单体成分

白藜芦醇 (resveratrol) 是一类从葡萄、藜芦、虎杖等植物中提取的天然多酚类化合物, 可以通过调节 CUMS 大鼠海马、前额叶皮质 Akt 和 mTOR 磷酸化水平发挥抗抑郁作用^[80]。研究还发现, 白藜芦醇可以通过调节 CUMS 大鼠海马 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路, 且可以调节 GSK-3 β 下游炎症细胞因子和凋亡因子 (Bcl-2、Bax) 发挥抗抑郁作用^[81]。五味子素 (schisandrin) 是五味子中主要的木脂素成分之一, 可以通过调节 CUMS 小鼠海马和皮层 PI3K/Akt/NOX 信号通路发挥抗抑郁作用^[82]。研究还发现, 五味子素 B 可以调节强迫游泳实验 (FST) 诱导的抑郁小鼠胶质谷氨酸转运蛋白 -1 (GLT-1) 修复以及激活 PI3K/Akt/mTOR 通路发挥抗抑郁作用^[83]。甘草素 (liquiritigenin) 是从甘草中提取出的类黄酮, 可以通过调节 CUMS 小鼠海马 BDNF/TrkB 介导的 PI3K/Akt/mTOR 通路发挥抗抑郁作用^[84]。大花八角醇 (macranthol) 是一种从八角茴香中分离出的木酚素, 能够通过调节 BDNF/TrkB 及其下游 PI3K/Akt/Bcl-2/Caspase-3 通路, 抑制海马神经元的凋亡, 发挥抗抑郁作用^[85]。大黄素 (emodin) 为一种存在于多种植物根茎中的蒽醌类物质, 可以通过调节 CUMS 大鼠海马 PI3K/Akt/GSK-3 β 发挥抗抑郁作用^[86]。苦参碱 (matrine) 是从苦参根中提取的喹啉类生物碱, 可

以通过调节 CUMS 小鼠 PI3K/Akt/mTOR 信号通路发挥抗抑郁作用^[87]。开心散活性单体 tenuifolioside A 可以通过调节 CORT 所致神经胶质瘤细胞 (C6 细胞) PI3K、Akt、GSK-3 β 、CREB、BDNF 的表达水平, 发挥神经营养与神经保护作用^[70,88]。

4 结语与展望

抗抑郁中药可以通过调节 PI3K/Akt 信号通路发挥抗抑郁作用 (图 2)。(1) 抗抑郁中药一方面可以通过调节神经营养因子及其受体进而影响 PI3K/Akt 信号通路发挥抗抑郁作用, 另一方面 PI3K/Akt 信号通路又可以影响下游 CREB 水平, 进而影响神经营养因子的表达来发挥作用。(2) 抗抑郁中药能够通过影响谷氨酸受体/转运蛋白, 进一步影响 PI3K/Akt 信号通路发挥抗抑郁作用。PI3K/Akt 信号通路又可以对谷氨酸受体、谷氨酸转运产生影响, 提示抗抑郁中药可能通过调节谷氨酸能系统发挥抗抑郁作用。然而, 在抗抑郁中药作用机制的研究中, 鲜有抑制 PI3K/Akt 信号通路会影响谷氨酸受体/转运蛋白的报道。(3) 抗抑郁中药能够通过调节 PI3K/Akt 信号通路进而抑制海马神经元凋亡发挥作用。(4) 抗抑郁中药可以通过调节 PI3K/Akt 信号通路进而调节能量代谢发挥抗抑郁作用。然而, 抗抑郁中药调节 PI3K/Akt 信号通路, 究竟是影响了哪些代谢物, 调控了哪些关键酶发挥抗抑郁作用, 以及抑制 PI3K/Akt 信号通路可以回调哪些代谢物, 外源补充这些代谢物是否可以回调 PI3K/Akt 信号通路等问题尚不明确。

此外, 中药具有多成分-多靶点-多途径的特点, 抗抑郁中药治疗抑郁症兼病/共病 (异病同治) 以及不同抗抑郁中药作用机制 (同病异治) 的研究也逐渐受到关注。糖尿病合并抑郁症与 PI3K/Akt 信号通路密切相关^[89]。本课题组基于网络药理学研究表明^[90], 开心散和逍遥散均可以通过调节 Akt1、CREB、Bcl-2 等关键靶标发挥抗抑郁作用, 但是在作用于 PI3K/Akt 信号通路上又有所不同。

本文对 PI3K/Akt 信号通路在抑郁症以及抗抑郁中药作用机制的研究进行了综述。但是, 上述研究仍然存在着一些不足。首先, 关于 PI3K/Akt 信号通路在抑郁症以及抗抑郁中药作用机制的研究主要集中于关键蛋白/基因表达水平的变化, 然而, 随着网络药理学、代谢组学、转录组学等多种技术的发展, 关键基因/蛋白水平的变化如何与这些技术进行完美的整合仍是一个挑战。其次, PI3K/Akt 信号通

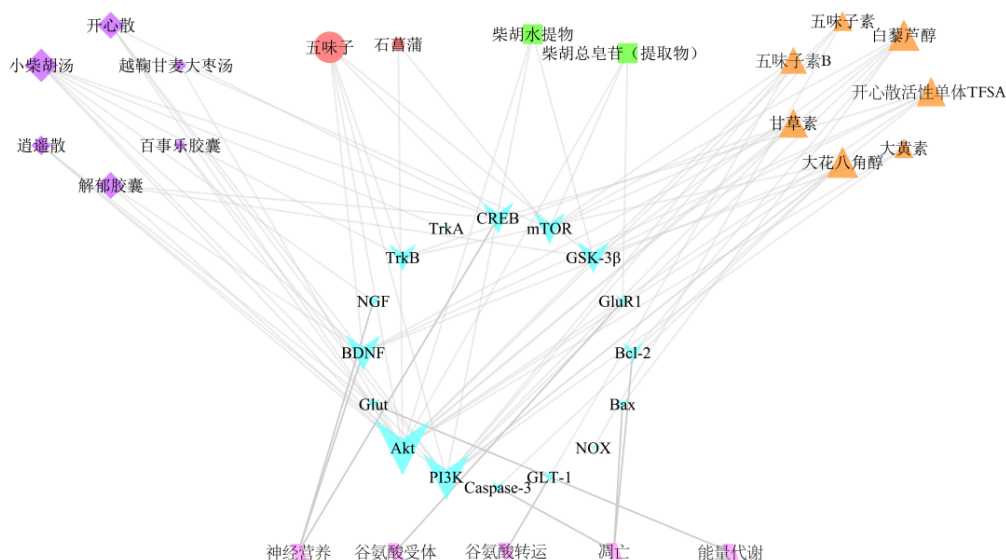


图 2 基于 PI3K/Akt 信号通路抗抑郁中药的作用机制

Fig. 2 Mechanism of anti-depressant CMM based on PI3K/Akt signaling pathway

路在抗抑郁中药作用机制中的研究仍以雄性动物模型为主,不同模型、不同性别、不同年龄的抑郁动物在通路水平上的区别需要进一步研究。对某一抗抑郁中药的研究主要以 GSK-3 β 、mTOR、FoxO 中的一个为主,而某一抗抑郁中药调节 PI3K/Akt 信号通路下游关键靶标中的一个还是几个的研究较少。最后,PI3K/Akt 信号通路作为 BDNF 下游重要的通路之一,如何与其他的几条通路相互作用发挥作用,是协同还是竞争关系,尚不完全明确。

课题组前期在中药抗抑郁的代谢组学方面进行了大量的研究,在网络药理学、转录组学、分子生物学等方面也有一定的研究,随后课题组引入稳定同位素示踪技术对代谢通路进行深入探讨,以期整合多种技术从代谢物、基因、蛋白等水平阐释中药抗抑郁作用机制。相信,随着分子生物学技术的不断发展,特异性抑制剂的不断优化与发展,分子生物学技术与其他技术的整合,将更有利于 PI3K/Akt 信号通路的深入研究,为抑郁症及抗抑郁药物的研发提供参考依据。

参考文献

- [1] Mokdad A H, Forouzanfar M H, Daoud F, *et al.* Global burden of diseases, injuries, and risk factors for young people's health during 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2016, 387(10036): 2383-2401.
- [2] World Health Organization. Depression: A Global Crisis [R]. Geneva: World Health Organization, 2012.
- [3] Ng M, Fleming T, Robinson M, *et al.* Global, regional,

and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2014, 384(9945): 766-781.

- [4] Duman R S, Aghajanian G K. Synaptic dysfunction in depression: Potential therapeutic targets [J]. *Science*, 2012, 338(6103): 68-72.
- [5] 王小党,何丽云,刘艳骄.抗抑郁药物治疗抑郁症的研究概况 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(6): 50-53.
- [6] 朱建峰,金卫东.抗抑郁药物的不良反应 [J]. 医药导报, 2018, 37(10): 1198-1202.
- [7] 冯光明,田俊生,张丽增,等.抑郁症患者服药依从性研究进展 [J]. 山西医科大学学报, 2013, 44(4): 313-316.
- [8] 曾冰清. PI3K/Akt/FoxO3a 信号通路和 PKA/CREB 信号通路在氟西汀保护皮质酮诱导 PC12 细胞损伤中的作用 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [9] 张 潇,田俊生,刘 欢,等.抗抑郁中药新药研发进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(1): 29-33.
- [10] 贺栋业,张 萍,罗新星,等.抗抑郁药用植物研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(13): 2552-2558.
- [11] Pazini F L, Cunha M P, Rosa J M, *et al.* Creatine, similar to ketamine, counteracts depressive-like behavior induced by corticosterone via PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 6818-6834.
- [12] Li N, Lee B, Liu R J, *et al.* mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists [J]. *Science*, 2010, 329(5994): 959-964.
- [13] Duman R S, Voleti B. Signaling pathways underlying the

- pathophysiology and treatment of depression: Novel mechanisms for rapid-acting agents [J]. *Trend Neurosci*, 2012, 35(1): 47-56.
- [14] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. 基于网络药理学的柴胡抗抑郁作用机制研究 [J]. *药学学报*, 2018, 53(2): 210-219.
- [15] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. 基于网络药理学的栀子豉汤抗抑郁作用机制研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(7): 1594-1602.
- [16] Meyer K D, Morris J A. Immunohistochemical analysis of Disc1 expression in the developing and adult hippocampus [J]. *Gene Expr Patterns*, 2008, 8(7): 494-501.
- [17] Karege F, Perroud N, Burkhardt S, *et al.* Alteration in kinase activity but not in protein levels of protein kinase B and glycogen synthase kinase-3 β in ventral prefrontal cortex of depressed suicide victims [J]. *Biol Psychiat*, 2007, 61(2): 240-245.
- [18] Yang C, Sun N, Ren Y, *et al.* Association between AKT1 gene polymorphisms and depressive symptoms in the Chinese Han population with major depressive disorder [J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(3): 235-239.
- [19] Losenkov I S, Vyalova N M, Simutkin G G, *et al.* An association of AKT1 gene polymorphism with antidepressant treatment response [J]. *World J Biol Psych*, 2016, 17(3): 239-242.
- [20] 李剑虹, 王磊, 张克让, 等. AKT1 基因多态性与重性抑郁障碍认知功能的关联分析 [J]. *中国药物与临床*, 2011, 11(10): 1116-1118.
- [21] Li X, Zhu W, Roh M S, *et al.* *In vivo* regulation of glycogen synthase kinase-3 β (GSK3 β) by serotonergic activity in mouse brain [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(8): 1426-1431.
- [22] Tsai S J, Liou Y J, Hong C J, *et al.* Glycogen synthase kinase-3 β gene is associated with antidepressant treatment response in Chinese major depressive disorder [J]. *Pharmacog J*, 2008, 8(6): 384-390.
- [23] Inkster B, Nichols T E, Saemann P G, *et al.* Association of GSK3 β polymorphisms with brain structural changes in major depressive disorder [J]. *Arch Gen Psych*, 2009, 66(7): 721-728.
- [24] Guo H, Cao X, Cheng C, *et al.* A combined study of GSK3 β polymorphisms and brain network topological metrics in major depressive disorder [J]. *Psych Res*, 2014, 223(3): 210-217.
- [25] Zhang K, Yang C, Xu Y, *et al.* Genetic association of the interaction between the BDNF and GSK3B genes and major depressive disorder in a Chinese population [J]. *J Neural Transm*, 2010, 117(3): 393-401.
- [26] Beurel E, Song L, Jope R S. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 is necessary for the rapid antidepressant effect of ketamine in mice [J]. *Mol Psychiatr*, 2011, 16(11): 1068-1070.
- [27] Jernigan C S, Goswami D B, Austin M C, *et al.* The mTOR signaling pathway in the prefrontal cortex is compromised in major depressive disorder [J]. *Prog Neuro-Psychoph*, 2011, 35(7): 1774-1779.
- [28] Yang C, Zhou Z, Gao Z, *et al.* Acute increases in plasma mammalian target of rapamycin, glycogen synthase kinase-3 β , and eukaryotic elongation factor 2 phosphorylation after ketamine treatment in three depressed patients [J]. *Biol Psychiat*, 2013, 73(12): e35-e36.
- [29] Boccitto M, G Kalb R. Regulation of Foxo-dependent transcription by post-translational modifications [J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(9): 1303-1310.
- [30] Woodgett J R. Recent advances in the protein kinase B signaling pathway [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, 17(2): 150-157.
- [31] Wang H, Quirion R, Little P J, *et al.* Forkhead box O transcription factors as possible mediators in the development of major depression [J]. *Neuropharmacology*, 2015, 99: 527-537.
- [32] Polter A, Yang S, Zmijewska A A, *et al.* Forkhead box, class O transcription factors in brain: Regulation and behavioral manifestation [J]. *Biol Psychiat*, 2009, 65(2): 150-159.
- [33] Wang H, Zhou X, Huang J, *et al.* The role of Akt/FoxO3a in the protective effect of venlafaxine against corticosterone-induced cell death in PC12 cells [J]. *Psychopharmacology*, 2013, 228(1): 129-141.
- [34] Yoshii A, Constantine-Paton M. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease [J]. *Dev Neurobiol*, 2010, 70(5): 304-322.
- [35] 刘文学. BDNF-TrkB 信号通路在氯胺酮抗抑郁中的作用 [D]. 南京: 南京大学, 2016.
- [36] 齐卫卫, 钟正灵, 郭亚鹏, 等. BDNF 信号通路在天然抗抑郁药中的研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(9): 1068-1073.
- [37] Koike H, Fukumoto K, Iijima M, *et al.* Role of BDNF/TrkB signaling in antidepressant-like effects of a group II metabotropic glutamate receptor antagonist in animal models of depression [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 238(2): 48-52.
- [38] Mathew S J, Manji H K, Charney D S. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(9): 2080-2092.
- [39] Ichikawa T, Nakahata S, Tamura T, *et al.* The loss of NDRG2 expression improves depressive behavior through increased phosphorylation of GSK3 β [J]. *Cell*

- Signal*, 2015, 27(10): 2087-2098.
- [40] Guillet B A, Velly L J, Canolle B, *et al.* Differential regulation by protein kinases of activity and cell surface expression of glutamate transporters in neuron-enriched cultures [J]. *Neurochem Int*, 2005, 46(4): 337-346.
- [41] 葛艳慧. mTOR 信号通路在 M1 毒蕈碱型乙酰胆碱受体调控 AMPA 受体 GluA1 亚基中的作用及机制 [D]. 上海: 上海交通大学, 2016.
- [42] Magarin A M, McEwen B S. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: comparison of stressors [J]. *Neuroscience*, 1995, 69(1): 83-88.
- [43] Malkesman O, Austin D R, Tragon T, *et al.* Targeting the BH3-interacting domain death agonist to develop mechanistically unique antidepressants [J]. *Mol Psychiatr*, 2012, 17(8): 770-80.
- [44] Pittenger C, Duman R S. Stress, depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(1): 88-109.
- [45] Krishnan V, Nestler E J. The molecular neurobiology of depression [J]. *Nature*, 2008, 455(7215): 894-902.
- [46] Hers I, Vincent E E, Tavaré J M. Akt signalling in health and disease [J]. *Cell Signal*, 2011, 23(10): 1515-1527.
- [47] Gai M, Bo Q, Qi L. Epigenetic down-regulated DDX10 promotes cell proliferation through Akt/NF- κ B pathway in ovarian cancer [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2016, 469(4): 1000-1005.
- [48] Dou L, Wang S, Sui X, *et al.* MiR-301a Mediates the effect of IL-6 on the AKT/GSK pathway and hepatic glycogenesis by regulating PTEN expression [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(4): 1413-1424.
- [49] Gibson E M, Henson E S, Haney N, *et al.* Epidermal growth factor protects epithelial-derived cells from tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by inhibiting cytochrome c release [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(2): 488-496.
- [50] Tobe E H. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and major depressive disorder [J]. *Neuropsych Dis Treat*, 2013, 9(4): 567-573.
- [51] Dantzer R, O'Connor J C, Freund G G, *et al.* From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(1): 46-56.
- [52] 龚小钢. 从 DJ-1 调控 PI3K/Akt 信号通路探讨大补阴丸对帕金森病细胞模型线粒体功能保护的作用机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [53] 刘颖. 人参皂苷 Rg₁ 调控 FoxO3a 相关信号通路抑制人脐血源基质细胞氧化应激损伤的研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.
- [54] Cunningham J T, Rodgers J T, Arlow D H, *et al.* mTOR controls mitochondrial oxidative function through a YY1-PGC-1 α transcriptional complex [J]. *Nature*, 2007, 450(7170): 736-740.
- [55] Bellot G, Garcia-Medina R, Gounon P, *et al.* Hypoxia-induced autophagy is mediated through hypoxia-inducible factor induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3 domains [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(10): 2570-2581.
- [56] 迟毓婧, 李晶, 管义飞, 等. PI3K-Akt 信号传导通路对糖代谢的调控作用 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2010, 26(10): 879-885.
- [57] Winnay J N, Dirice E, Liew C W, *et al.* p85 α deficiency protects β -cells from endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. *P Nat Acad Sci USA*, 2014, 111(3): 1192-1197.
- [58] Nelson V L B, Jiang Y P, Dickman K G, *et al.* Adipose tissue insulin resistance due to loss of PI3K p110 α leads to decreased energy expenditure and obesity [J]. *Am J Physiol-Endoc M*, 2014, 306(10): E1205-E1216.
- [59] Sopasakis V R, Liu P, Suzuki R, *et al.* Specific roles of the p110 α isoform of phosphatidylinositol 3-kinase in hepatic insulin signaling and metabolic regulation [J]. *Cell Metab*, 2010, 11(3): 220-230.
- [60] Taniguchi C M, Kondo T, Sajan M, *et al.* Divergent regulation of hepatic glucose and lipid metabolism by phosphoinositide 3-kinase via Akt and PKC ζ [J]. *Cell Metab*, 2006, 3(5): 343-353.
- [61] Lochhead P A, Coghlan M, Rice S Q J, *et al.* Inhibition of GSK-3 selectively reduces glucose-6-phosphatase and phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression [J]. *Diabetes*, 2001, 50(5): 937-946.
- [62] 祝红梅, 陈秋. 核转录因子 FoxO1 在肝糖脂代谢中的作用 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(24): 4609-4611.
- [63] Greene J, Banasr M, Lee B, *et al.* Vascular endothelial growth factor signaling is required for the behavioral actions of antidepressant treatment: pharmacological and cellular characterization [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(11): 2459-2468.
- [64] Sun R, Li N, Li T. VEGF regulates antidepressant effects of lamotrigine [J]. *Eur Neuropsychopharm*, 2012, 22(6): 424-430.
- [65] Nowacka Chmielewska M M, Paul Samojedny M, Bielecka Wajdman A M, *et al.* Alterations in VEGF expression induced by antidepressant drugs in female rats under chronic social stress [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(2): 723-730.
- [66] Suzuma K, Naruse K, Suzuma I, *et al.* Vascular endothelial growth factor induces expression of connective tissue growth factor via KDR, Flt1, and phosphatidylinositol 3-kinase-akt-dependent pathways in

- retinal vascular cells [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(52): 40725-40731.
- [67] 赵丽静, 刘亢丁. 血管内皮细胞生长因子治疗缺血性脑卒中的新思路 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(7): 2022-2025.
- [68] Choi Y K, Kim C K, Lee H, *et al.* Carbon monoxide promotes VEGF expression by increasing HIF-1 α protein level via two distinct mechanisms, translational activation and stabilization of HIF-1 α protein [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(42): 32116-32125.
- [69] 苏光悦. 小柴胡汤抗抑郁作用及其调节脑内神经递质、神经营养因子和雌性激素的相关机制研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2014.
- [70] 潘秋霞. 肝郁脾虚证大鼠肝脏能量代谢紊乱的机制及逍遥散的调节作用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [71] 汪婷婷, 董宪喆, 刘婉婉, 等. 人参皂苷 Rb₁, Rg₁ 和 Re 调控 Raf-CREB, Akt-CREB, CaMK II -CREB 信号转导通路的体外研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(11): 2065-2070.
- [72] 夏宝妹, 陈 畅, 张海楼, 等. 越鞠甘麦大枣汤对产后抑郁小鼠海马 AKT/mTOR 信号通路的影响 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(1): 119-122.
- [73] 吴如燕, 陆 彩, 陶伟伟, 等. 越鞠甘麦大枣汤对抑郁子代小鼠海马 Akt 及 m-TOR 分子表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(7): 1022-1026.
- [74] 孟 盼, 杜 青, 张秀丽, 等. 百事乐胶囊对慢性应激抑郁大鼠海马磷脂酰肌醇-3 激酶信号通路相关因子的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(8): 41-45.
- [75] Zhao H, Liang B, Yu L, *et al.* Anti-depressant-like effects of Jieyu chufan capsules in a mouse model of unpredictable chronic mild stress [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 1086-1094.
- [76] Yan T, He B, Wan S, *et al.* Antidepressant-like effects and cognitive enhancement of *Schisandra chinensis* in chronic unpredictable mild stress mice and its related mechanism [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6903.
- [77] 王 鹏, 吴贻明. 石菖蒲对抑郁模型大鼠海马组织 mTOR 信号通路相关蛋白表达的影响 [J]. 中国临床医学, 2016, 23(5): 625-628.
- [78] Seo M K, Song J C, Lee S J, *et al.* Antidepressant-like effects of *Bupleuri Radix* extract [J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 4(4): e392-e399.
- [79] Sun X, Li X, Pan R, *et al.* Total saikosaponins of *Bupleurum yinchowense* reduces depressive, anxiety-like behavior and increases synaptic proteins expression in chronic corticosterone-treated mice [J]. *BMC Complement Altern M*, 2018, 18(1): 117-125.
- [80] 柳 松. 白藜芦醇通过调节 CUMS 大鼠氧化应激和 mTOR 通路发挥抗抑郁作用 [D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [81] Shen J, Qu C, Xu L, *et al.* Resveratrol exerts a protective effect in chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behavior: Involvement of the AKT/GSK3 β signaling pathway in hippocampus [J]. *Psychopharmacology*, 2019, 236(2): 591-602.
- [82] Wan S, Xu M, Hu L, *et al.* Schisandrin rescues depressive-like behaviors induced by chronic unpredictable mild stress via GDNF/ERK1/2/ROS and PI3K/AKT/NOX signaling pathways in mice [J]. *Psychiat Res*, 2017, 257: 230-237.
- [83] Xu M, Xiao F, Wang M, *et al.* Schisantherin B improves the pathological manifestations of mice caused by behavior desperation in different ages-depression with cognitive impairment [J]. *Biomol Ther*, 2019, 27(2): 160-167.
- [84] Tao W, Dong Y, Su Q, *et al.* Liquiritigenin reverses depression-like behavior in unpredictable chronic mild stress-induced mice by regulating PI3K/Akt/mTOR mediated BDNF/TrkB pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 308(7): 177-186.
- [85] Luo L, Liu X L, Li J, *et al.* Macranthol promotes hippocampal neuronal proliferation in mice via BDNF-TrkB-PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 762(9): 357-363.
- [86] 张 腾. 慢性应激诱导的青年雄性抑郁大鼠的脑蛋白质组学研究及大黄素干预 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2017.
- [87] Wu Z, You Z, Chen P, *et al.* Matrine exerts antidepressant-like effects on mice: Role of the hippocampal PI3K/Akt/mTOR signaling [J]. *Int J Neuropsychoph*, 2018, 21(8): 764-776.
- [88] 余冰颖. 开心散治疗 CMS 抑郁模型大鼠的作用机制及活性成分 Tenuifolioside A 基于 ERK 和 PI3K 通路介导的神经保护机制研究 [D]. 张家口: 河北北方学院, 2013.
- [89] 李 娜, 刘 群, 李晓娟, 等. 中药与糖尿病合并抑郁症及 BDNF 信号通路的关系 [J]. 吉林中医药, 2014, 34(9): 865-868.
- [90] 高 耀, 吴 丹, 田俊生, 等. 逍遥散和开心散“同病异治”抑郁症的网络药理学作用机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(15): 3483-3492.