

· 综述与专论 ·

脂质代谢异常与抑郁症发展的关联及机制的研究进展

李欣悦¹ , 吴民民¹, 朱路文^{2, 3*}

1.150040 黑龙江省哈尔滨市, 黑龙江中医药大学

2.150001 黑龙江省哈尔滨市, 黑龙江中医药大学附属第二医院康复中心

3.150000 黑龙江省哈尔滨市, 黑龙江省脑功能与神经康复重点实验室

*通信作者: 朱路文, 教授/博士生导师; E-mail: zhuluwen1983@126.com

【摘要】 脂质代谢是人体关键的生理过程, 其紊乱与抑郁症的发生和发展密切联系。尽管如此, 目前对这些联系的系统性整理尚不充分。本文综合探讨了抑郁症患者的脂质代谢变化, 并详细阐述了脂质代谢紊乱与抑郁症共病关系的疾病, 如超重、肥胖以及代谢综合征。另外, 本文总结了 5 个脂质代谢异常与抑郁症发展相关的内在机制: SNCA 基因的过表达和 α -Syn 的异常积聚、铁死亡、肠道菌群失调、线粒体质量控制系统障碍以及慢性应激。最后, 本文提出了未来研究方向, 旨在为抑郁症的早期诊断与治疗提供了新的视角和研究基础。

【关键词】 抑郁症; 脂类代谢; 机制; α -突触核蛋白; 多不饱和脂肪酸

【中图分类号】 R 749.41 R 349.11 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0233

Exploration of the Association and Mechanism between Abnormal Lipid Metabolism and Depressive Development

LI Xinyue¹, WU Minmin¹, ZHU Luwen^{2, 3*}

1.Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2.Rehabilitation Center, the Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, China

3.Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Brain Function and Neurorehabilitation, Harbin 150000, China

*Corresponding author: ZHU Luwen, Professor/Doctoral supervisor; E-mail: zhuluwen1983@126.com

【Abstract】 Lipid metabolism is a key physiological process in the human body, and its disruption is closely linked to the onset and development of depression. Nevertheless, a systematic collation of these associations is currently inadequate. This article comprehensively explores the changes in lipid metabolism in patients with depression and elaborates on disorders in which disorders of lipid metabolism are co-morbidly associated with depression, such as overweight, obesity, and metabolic syndrome. In addition, the article summarises five intrinsic mechanisms by which abnormalities in lipid metabolism are associated with the development of depression: overexpression of SNCA genes and abnormal accumulation of α -Syn, iron death, dysbiosis of gut microbiota, impairment of mitochondrial quality control systems, and chronic stress. Finally, this article suggests future research directions aimed at providing a new perspective and research basis for the early diagnosis and treatment of depression.

【Key words】 Depression; Lipid metabolism; Mechanism; Alpha-synuclein; Polyunsaturated fatty acids

抑郁症是一种严重的心理健康障碍, 其特征包括情绪低落、兴趣缺失、睡眠障碍等, 严重干扰个人的日常功能和生活质量, 甚至可能导致自杀。WHO 称该病影响全球约 2.8 亿人, 占人口的 3.8%, 是全球发病和致残的主要原因之一^[1]。预计到 2030 年, 抑郁症对全球人

群的疾病负担将进一步加重^[2]。抑郁症的主要病理学特点涉及多个层面, 包括神经生物学、神经化学、神经内分泌、遗传学和心理社会因素等。最近有研究发现, 抑郁症的发生和发展与脂质代谢异常之间存在一定的关系, 其过程涉及 α -突触核蛋白基因 (SNCA) 的过表

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82174477); 黑龙江省重点研发项目 (2022ZX06C24)

引用本文: 李欣悦, 吴民民, 朱路文. 脂质代谢异常与抑郁进程的关联及机制的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2024. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0233. [Epub ahead of print] [www.chinagp.net]

LI X Y, WU M M, ZHU L W. Exploration of the association and mechanism between abnormal lipid metabolism and depressive development [J]. Chinese General Practice, 2024. [Epub ahead of print].

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

达和 α -突触核蛋白(α -Syn)的异常积聚^[3]、铁死亡^[4]、肠道菌群紊乱^[5]、线粒体质量控制系统障碍^[6]和慢性应激^[7]等多方面。但目前有关脂质代谢异常对抑郁症发生和发展影响的相关研究较少,且其在抑郁症发病中的相关机制尚不清楚,因此,本文回顾并总结了脂质代谢异常和抑郁症的相关研究,试图阐述脂质代谢异常对抑郁症进程的影响及其内在机制,为抑郁症的早期诊断、进展延缓、预后改善提供可能的思路与方法。

1 抑郁症患者的脂质代谢变化

脂质是细胞膜的重要组成部分,在髓鞘形成、神经传递、突触可塑性、能量代谢和炎症反应等一系列过程中发挥作用,对于维持生物体的正常生理功能非常重要。脂质代谢异常指的是机体内脂质的合成、分解、转运或利用等过程出现异常,导致脂质在体内的水平、分布或功能发生变化,进而对身体各个系统的健康产生负面影响,其中包括导致脑功能受损和神经精神疾病的发展^[8]。

脂质代谢异常最明显的特征是体质量的变化。部分抑郁症患者会出现体质量增加,这可能与情绪性进食、缺乏运动和药物的不良反应有关,而还有一部分的抑郁症患者会出现体质量减轻,这可能与食欲下降、嗜睡和焦虑、抑郁状态导致的代谢率增加有关^[9]。抗抑郁药的使用是导致抑郁症患者体质量变化的一个潜在原因,ANDRES 等^[9]的荟萃分析表明抗抑郁药如米氮平、帕罗西汀和阿米替林会导致患者体质量增加,而氟西汀和安非他酮与体质量减轻相关。GAFOOR 等^[10]前瞻性研究了 10 年来初级保健电子健康记录的数据,发现服用抗抑郁药与体质量增加之间存在很强的关联,并且由抗抑郁药引起的体质量增加风险将至少持续 5 年,其中米氮平具有体质量增加的最高发生率比。体质量变化可以预测抑郁症患病风险,在一项基于 110 万人的回顾性队列研究分析中得出:体质量变化与抑郁症风险之间呈 U 型关联,体质量变化稳定在 -5%~5% 时抑郁症患病风险最低^[11]。

与其他组织相比,大脑中含有多种脂质成分,脂质在神经元功能中起着重要作用,大脑的脂质组成变化会影响感知和情绪行为,从而导致抑郁情绪。脑中大量的脂质用于构建和维护髓鞘,在许多精神疾病中可以观察到髓鞘形成和少突胶质细胞功能障碍。在重度抑郁症(MDD)患者中可以观察到髓鞘形成减少,此外还会出现脂质和多不饱和脂肪酸(PUFA)的失调^[12]。临床血脂测量显示,与正常人相比,MDD 患者三酰甘油(TG)水平升高,血清总胆固醇(TC)和极低密度脂蛋白(VLDL)水平显著降低^[13]。同时在 MDD 患者中,较低水平的高密度脂蛋白(HDL)、TC 和较高水平的 TG 意味着抑郁程度高,预后较差^[14]。而在涉及更广

泛的脂质类别的非临床脂质组学研究中,MDD 患者的磷脂水平 and 酰基肉毒碱水平降低,神经酰胺水平增加,同时神经酰胺 C18:0 和 C20:0 可作为诊断抑郁症潜在的标志物^[15]。PUFA 包括 ω -3 PUFA 和 ω -6 PUFA 两类,研究表明,与正常人相比,抑郁症患者血液和组织中的 ω -3 PUFA 水平较低,同时 ω -6/ ω -3 比值偏高^[16]。此外 PUFA 可作为抑郁症症状严重程度的判断指标,低水平的 ω -3 PUFA 常提示抑郁症症状加重^[17]。抗抑郁药物会引起血脂成分的变化,对脂质代谢有复杂影响,如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)治疗后,抑郁症患者血液 TC、TG 和低密度脂蛋白(LDL)水平升高,导致非酒精性脂肪性肝病等代谢疾病的患病风险增加^[18]。在另一方面,HUMMEL 等^[14]证明,抗抑郁药物治疗后患者症状的改善伴随着 LDL/HDL 比值的改善,从而降低了动脉粥样硬化的发生。然而多数研究没有将治疗后的抑郁症患者与健康对照组进行比较,这阻碍了抗抑郁药物治疗对脂质代谢影响的研究^[19]。综上,抑郁症患者体质量以及体内脂质水平、分布和功能会发生明显的变化,这些变化可能与抑郁症的进程和严重性相关。

2 脂质代谢相关疾病的抑郁症症状

研究表明,超重、肥胖和代谢综合征(MetS)会通过慢性炎症^[20]、免疫失调^[21]、神经递质紊乱^[22]等机制增加抑郁症的风险并加剧抑郁症的进程,同时其带来的并发症也会影响抑郁症的恢复。反之,抑郁症也可能通过影响进食行为增加超重、肥胖和 MetS 的风险。脂质代谢相关疾病与抑郁症症状之间存在密切的关系,二者经常相互影响并形成共病关系,在此,本文将简要论述超重、肥胖和 MetS 与抑郁症之间的联系。

2.1 超重、肥胖与抑郁症

超重是指个体的 BMI 在 25.0~29.9 kg/m²,肥胖是指 BMI \geq 30.0 kg/m²。虽然 BMI 不能准确地衡量个体脂肪分布和肌肉质量,但是大部分高 BMI 患者会伴随脂肪的异位聚集,即脂肪在对人体有害的地方如动脉、肝脏聚集。这种脂肪的异常积累会引起炎症反应和免疫系统异常,而这被认为是超重和肥胖患者抑郁症的主要诱因^[7]。同时脂肪会干扰血清素(5-HT)的合成,5-HT 是与抑郁症发展有关的重要脑神经递质^[22]。啮齿类动物研究已经揭示,长期的高脂饮食导致的肥胖会增加与大脑奖赏回路中的神经适应相关的焦虑和抑郁样行为^[23]。而在人类研究中,饮食诱导的肥胖与抑郁症发生发展的因果关系是间接的,人体饱和脂肪的摄入量与急性期反应物 C 反应蛋白(CRP)的血浆水平呈正相关^[24],而 CRP 会通过上调体内的促炎细胞因子水平引起外周炎症从而增加抑郁症风险。研究表明,即使是轻

度的外周炎症也会导致神经炎症反应和免疫失调,从而产生抑郁样行为^[21]。除此之外,肥胖可能导致社会歧视、自我否定和社交障碍等心理社会问题,这些因素会增加抑郁症风险。同时,抑郁情绪可能会影响个体的饮食选择和进食行为,形成恶性循环。

2.2 MetS 与抑郁症

MetS 是一种临床上常见的脂质代谢性疾病,通常表现为一组因素的集合,包括肥胖(尤其是腹部肥胖)、高血压、高血糖、高 TG 和低高密度脂蛋白胆固醇。研究发现, MetS 和抑郁症存在双向关系, MetS 患者的抑郁症风险在横断面研究和队列研究中比正常对照组高 1.27 倍和 1.49 倍,相反,在横断面研究和队列研究中,抑郁症分别使 MetS 风险增加 34% 和 52%^[25]。MetS 和抑郁症之间的关联可能归因于共同的病理生理学机制。研究表明, 抑郁症患者的 HPA 活性增加, HPA 轴的失调可能通过影响脂质代谢和血压调节来影响 MetS。例如, HPA 轴的过度激活会导致皮质醇和可的松水平升高,使脂肪组织重新分布从而导致向心性肥胖^[26]。自主神经系统调节紊乱也是 MetS 和抑郁症共病中的一个重要的交叉点, 交感神经系统(SNS)过度活跃通过提高脂肪酸释放和抑制胰岛素释放增加 MetS 的发生风险,同时 SNS 的过度活跃可能导致神经递质的释放和再摄取紊乱,从而增加抑郁症的风险^[27]。此外,慢性低级别的炎症反应中炎症介质如白细胞、CRP 等通过调节神经传导、内分泌功能和细胞信号传递影响炎症反应,间接影响身体和心理健康^[20]。

3 脂质代谢参与抑郁症发生及进展的机制

脂质代谢与抑郁症进程的关联是复杂且多方面,脂质代谢紊乱可以通过多种途径对抑郁症进程产生影响。下面将从 SNCA 基因的过表达和 α -Syn 异常积聚、铁死亡、肠道菌群紊乱、线粒体质量控制系统障碍和慢性应激等 5 个方面深入探讨这种关联的机制。

3.1 脂质代谢与 SNCA 基因的过表达和 α -Syn 异常积聚

α -Syn 是一种是由 SNCA 基因编码的,由 140 个氨基酸组成的亲脂性神经元蛋白,主要在突触前端聚集,参与调节神经元突触传递和突触可塑性。近年来研究表明, SNCA 基因不仅影响帕金森等神经退行性疾病的发展,还参与抑郁症等情绪障碍的发生,在 MDD 患者和抑郁动物模型中均可观察到 SNCA 表达上调和 α -Syn 异常积聚^[3]。脂质膜的组成和结构对 α -Syn 的结合具有重要影响,特定脂质如磷脂(PL)、神经酰胺、鞘脂(SL)、胆固醇等与 α -Syn 的结合会影响 α -Syn 的构象,并促进其异常积聚,加速神经元损伤和抑郁进程。研究表明,神经酰胺和某些 PL 成分如磷酸甘油酯、磷酸肌

醇可以参与细胞信号转导,通过激活或抑制蛋白激酶 C (PKC)、PI3K/AKT 等信号通路,影响转录因子的活性,进而调节 SNCA 基因的转录和表达^[28]。SL 中包括较多的二十碳 SL 和较少的十六碳 SL, α -Syn 与脂质膜的结合受 SL 含量的影响,脂质膜上二十碳 SL 的比例越高, α -Syn 更容易结合并形成较大的聚集体^[29]。胆固醇能够调节脂质膜的流动性和稳定性,其含量对 α -Syn 的结合也有影响,胆固醇含量较高的脂质膜能促进 α -Syn 与膜的结合,并且有助于形成稳定的聚集体^[30]。此外还发现,脂质膜的酸碱性(pH)可以通过调节膜表面的电荷状态影响 α -Syn 与膜的结合方式和亲和力。在低 pH 条件下,脂质膜表面带有更多的正电荷,更容易与带有负电荷的 α -Syn 结合^[29]。脂质代谢异常通过以上方式导致 α -Syn 的病理性积聚和胶质增生,进而损害杏仁核和海马的功能。在杏仁核和海马中,神经细胞核内过表达的 α -Syn 和脂质代谢异常会影响突触蛋白的水平,降低突触末端的突触蛋白 1 (Syn1)、突触蛋白 2 (Syn2)和囊泡相关膜蛋白 2 (Vamp2)的水平,导致突触丢失和神经元细胞死亡^[31]。同时 SNCA 的过表达会激活补体系统,诱导胶质细胞特别是小胶质细胞的增生。小胶质细胞的增生进一步导致促炎细胞因子如白介素(IL-1 β 、IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的产生增加,诱导神经炎症,影响神经元的存活^[3]。

研究表明哈氏疏肝健脾汤可以通过下调 α -Syn 水平和升高 Syn1 水平治疗围绝经期抑郁症^[32];硬脂酰辅酶 A 去饱和酶(SCD)抑制剂通过减少油酸的产生可以减少 α -Syn 细胞毒性^[33],基于此,靶向参与脂质代谢的酶或脂质转运蛋白可以减少 α -Syn 的异常积聚从而发挥抗抑郁作用的潜在策略。脂质代谢异常通过介导 SNCA 的过表达和 α -Syn 异常积聚,在抑郁症的发生和进展中发挥作用,此外,脂质组学分析可以作为一种研究抑郁症脂质变化的有用工具,评估其对 α -Syn 依赖性突触活性的影响,并帮助预测和改善抑郁症的预后。

3.2 脂质代谢与铁死亡

铁死亡是指细胞因铁离子的异常积累而引起的细胞死亡现象。研究发现,在抑郁症患者中,铁元素在海马和前额叶皮层(PFC)的含量会出现异常增加^[34]。此外,抑郁症患者还会出现与铁代谢紊乱相关的脂质代谢异常,包括脂质结构和组成的改变、脂质过氧化反应增加等,这提示铁死亡可能参与抑郁症的发病过程^[4]。铁的异常积聚会导致血清中脂蛋白含量和比例的改变,脂蛋白在脑内发挥重要作用,其含量和比例改变会影响脑部脂质代谢和神经功能,从而影响抑郁症的发生和发展^[35]。同时,脂蛋白是胆固醇的主要运载蛋白,通过改变胆固醇水平影响神经细胞膜的稳定性和功能维持,

进而引起情绪的变化。脂质过氧化是铁死亡的主要特征之一,脂质过氧化物的过度积累主要通过两种机制发生:酶促和非酶促途径。酶促途径涉及脂肪酸酶催化 PUFA 转化为磷脂氢过氧化物 (PLOOH),由谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 调控的 GPX4 通路通过清除细胞内过氧化脂质,维持细胞膜的完整性,当 GPX4 活性受到抑制或失活时,过氧化脂质的清除能力下降,使得细胞膜的损伤加剧,最终导致细胞死亡^[36]。PUFA 由于其化学结构中含有多个不饱和双键,在铁死亡过程中是最敏感的脂质,更容易受到氧化损伤^[37],这解释了在抑郁症患者中 PUFA ω -3 和 ω -6 水平较低^[16]。此外,PUFA 的氧化产物可以是 GPX4 的底物,因此 PUFA 的氧化程度会影响 GPX4 通路的活性。非酶促途径为铁代谢紊乱导致的芬顿反应,游离 Fe^{2+} 通过芬顿反应促进氧自由基的生成,进而引发脂质过氧化反应,这会导致体内如氧化脂质醛、羟基脂质等氧化脂质代谢产物水平增加,引起脂质的氧化损伤,破坏细胞膜的完整性和稳定性,最终导致细胞死亡^[37]。因此,抑制铁死亡可能会对抑郁症的治疗有效,铁死亡抑制剂可以通过减少游离 Fe^{2+} 和抑制脂质过氧化物的沉积发挥抗抑郁作用。目前研究发现硫氢化钠可以减少铁沉积和脂质过氧化,增加 GPX4 和谷氨酸逆向转运蛋白 SLC7A11 的表达,显著减轻 1 型糖尿病引起的小鼠抑郁样行为^[38]。铁离子螯合剂去铁胺可以明显逆转小鼠由慢性不可预知温和刺激 (CUMS) 引起的损伤^[39]。自由基清除剂依达拉奉可以通过增加铁死亡相关蛋白沉默信息调节因子 1 (Sirt1)、核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)、血红素加氧酶 1 (HO-1) 和 GPX4 的表达,改善慢性社会失败应激 (CSDS) 小鼠抑郁样行为^[40]。综上,铁死亡通过改变脂质结构与组成、通过酶促和非酶促途径增加脂质过氧化反应促进抑郁症的发生与发展,铁死亡抑制剂能为抑郁症的治疗提供新思路。

3.3 脂质代谢与肠道菌群失调

基于“脑-肠轴”理论,肠道菌群的数量、构成及代谢发生变化,会通过肠神经系统、自主神经系统、内分泌系统、免疫系统等通路调节大脑的情绪。抑郁症患者与正常人相比,体内毛螺菌科、乳杆菌科、链球菌科、丹毒丝菌科和瘤胃球菌科发生紊乱,菌群多样性降低^[5]。脂质代谢紊乱会导致肠道菌群失调,进而影响抑郁症的发生发展。ZOU 等^[41]发现,经过 6 周高胆固醇饮食的小鼠体内嗜粘蛋白阿克曼菌 (AKK) 相对丰度下降,并出现抑郁样行为。在人类研究中发现,在严重肥胖患者中,可以观察到拟杆菌丰度降低,并且与血清谷氨酸水平呈负相关,较高水平的谷氨酸通过改变神经递质的代谢和神经元兴奋性产生抑郁情绪^[42]。相反,肠道菌群失调也会影响脂质代谢,导致抑郁症的发生发展。啮齿

类动物研究表明,AKK 能减少脂肪堆积、改善血脂水平、增加脂肪氧化等,对脂质代谢具有正向调节作用^[43]。同时,AKK 能显著改善小鼠的抑郁样行为,并恢复抑郁相关神经递质,如 5-HT、皮质酮、多巴胺 (DA) 和脑源性神经营养因子 (BDNF) 等异常变化^[44]。JIANG 等^[45]发现卒中后抑郁大鼠的肠道微生物出现紊乱,其中厚壁菌门属变化最为显著,这会促使大鼠体内短链脂肪酸 (SCFAs) 发生变化进而影响 PFC 中的脂质代谢,其中甘油磷脂 (GP) 中的磷脂酰胆碱 (PC) 和甘油酯 (GL) 中的 TG 变化最为显著,通过“厚壁菌门-SCFAs-脂质代谢”机制最终诱导了抑郁样行为。CHEN 等^[46]发现在老年抑郁症患者中,患者的抑郁程度和认知功能与 Akk 菌呈正相关,Akk 菌与非酯化脂肪酸 (FFA) 呈负相关,并且通过中介分析得出,Akk 菌通过介导 FFA 使 G 蛋白偶联受体过度活化从而诱导神经炎症反应,对抑郁进程产生影响。此外,脂质中的一些脂肪酸和胆汁酸具有抗菌活性,例如 PUFA 中的 ω -3、中链脂肪酸中的辛酸和胆汁酸中的胆酸、胆酮,可以抑制肠道致病菌和腐败菌等有害菌的生长,维持肠道微生物群落的稳态^[47]。这提示饮食结构在脂质稳态中起着重要作用,包含水果、坚果、蔬菜和鱼类的地中海饮食因其富含 ω -3 PUFA、抗氧化剂、多酚、膳食纤维和花青素等,能够在体内形成良好的肠道菌群环境,从而有助于维持健康的脂质代谢并降低抑郁症的风险。基于“脑-肠轴”理论,通过以上脂质代谢异常与肠道菌群失调的相互作用,可以对抑郁情绪和心理健康产生负面影响,而健康的饮食结构有助于抑郁情绪的恢复。

3.4 脂质代谢与线粒体质量控制系统障碍

线粒体质量控制系统包括线粒体生物发生、线粒体自噬、线粒体修复等,对钙稳态、神经可塑性、细胞存活和神经系统发育至关重要^[48]。研究表明,线粒体质量控制系统的紊乱,如线粒体生物发生减少、线粒体自噬障碍以及线粒体结构破坏等,会导致编码线粒体蛋白的基因表达受损、线粒体膜蛋白和脂质受损、电子传递链 (ETC) 中断、线粒体结构的氧化程度增加等,最终导致抑郁症^[6]。线粒体生物发生是在细胞内形成新线粒体的过程,核基因组和线粒体基因组有助于该生物合成功能的实现。PGC-1 α 等被称为“线粒体生物发生的主要调节因子”,通过调节线粒体相关基因的转录,从而影响线粒体的生物合成和功能,在抑郁症的病因学中起着重要作用。YANG 等^[49]研究发现,高脂饮食可以通过影响海马线粒体生物发生和抑制 cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) /PGC-1 α 信号通路诱导小鼠抑郁样行为。线粒体自噬是神经细胞保护的早期反应,通过清除受损和老化的线粒体来适应细胞应激^[50]。PTEN 诱导的 PINK1/Parkin 系统是最为熟知的线粒体自噬机制,线

粒体受损后, PINK1 会迅速发生自身磷酸化, 并通过涉及 Parkin 激活的前馈机制诱导去极化线粒体自噬^[51]。载脂蛋白 E (ApoE) 在脂质代谢中扮演重要的角色, 影响胆固醇的运输、代谢和清除, 同时 ApoE4 等位基因与抑郁症的风险增加有关。研究表明 ApoE4 小鼠的 p62、Parkin1 增加, P-AMPK α 和 LC3B II 减少, 说明对线粒体功能产生不利影响, 此外还发现 ApoE4 首先引起线粒体功能障碍, 使其容易受到刺激进而导致线粒体自噬缺陷, 增加抑郁症的发生风险^[52]。线粒体修复是指对受损的线粒体进行修复和维护的过程, 以恢复其正常结构和功能。但当线粒体出现脂质代谢严重紊乱、严重氧化损伤、重度 DNA 损伤、内外膜结构的严重破坏等情况是难以修复的。CHEN 等^[53]在具有抑郁样行为猕猴的肠道中发现脂肪酰基、SL 和 GP 的显著代谢紊乱, 这与线粒体功能紊乱密切相关, 此外, 还发现存在线粒体结构破坏, 这是由于向线粒体供应磷脂酰乙醇胺 (PE) 的磷脂酰丝氨酸脱羧酶 (PSD) 途径受到抑制, 从而导致 PE 含量降低, 肠内稳态遭到破坏, 对线粒体功能造成致死性损伤。

白藜芦醇作为一种天然的多酚抗氧化剂, 能够增加 CUMS 小鼠 PGC-1 α 水平和 mtRNA 的表达, 进而促进线粒体生物发生并发挥抗抑郁作用^[54]。程文静等^[55]研究发现针刺上星、风府穴可以通过 PINK1/Parkin 通路介导自噬以消除受损线粒体从而改善 CUMS 大鼠的抑郁样行为。综上, 线粒体质量控制系统障碍会导致脂质代谢异常, 并且在抑郁症的发生与发展中发挥了重要作用, 因此维持线粒体质量控制系统稳定能为抑郁症的治疗提供新的思路与方法。

3.5 脂质代谢与慢性应激

慢性应激导致抑郁症的发生主要通过两个途径: HPA 轴的过度活化和炎症反应的加剧^[7]。脂质的变化会影响与慢性应激有关的神经递质的合成、释放和再摄取, 通过调节神经递质的水平影响 HPA 轴的活化。啮齿类动物研究表明, 长期的高脂饮食会触发与中脑边缘 DA 功能迟钝相关的神经行为缺陷并增加 HPA 反应, 引起代谢功能障碍并增加抑郁样行为^[7]。KIM 等^[56]研究发现给抑郁症大鼠补充 ω -3 PUFA 可以调节脑磷脂脂肪酸浓度, 增加 BDNF、CREB、5-HT 和糖皮质激素受体的表达并调节 HPA 轴, 起到抗抑郁的作用。另一方面, 脂质代谢异常可以导致炎症反应的加剧, 小鼠肝脏脂肪中低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、TC、TG 显著增加会上调外周炎症因子如 IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 和 IL-17A 等神经炎症因子^[41]。过量的炎症因子会增加磷脂酶 A2 (PLA2) 的水平, PLA2 活性增强加速亚油酸向花生四烯酸 (AA) 的转化, AA 进一步诱导脂质过氧化产生促炎介质, 如前列腺素 (PG)

和白三烯 (LT)^[57], 最终加剧炎症反应。实验研究表明, 长期高脂饮食会增加大脑中的饱和脂肪酸 (SFA) 水平, 并显著降低 PUFA 水平^[58], 较低水平的 ω -3 PUFA 在人类和啮齿类动物中被证明能刺激神经炎症并增加抑郁症风险, 而补充 ω -3 PUFA 可以抑制神经炎症并减轻情绪缺陷的行为指标^[17]。因此, ω -3 PUFA 既可以影响神经递质系统又可以减少神经炎症来减轻抑郁症状。WANG 等^[53]发现, 长期食用油炸食品会使 SL 和 PL 代谢失调, 具体表现为: PE 和 PC 的显著增高和磷脂酰丝氨酸的显著降低, 导致脂质过氧化和氧化应激, 从而诱发脑脂质代谢紊乱和脑神经炎症, 这一机制在抑郁症状的发展中起着重要作用。

研究表明, 甘草苷可以通过调节大鼠 AA、GP 和 SL 代谢, 抑制炎症、维持膜结构和渗透压、恢复海马神经对 HPA 轴的控制, 从而发挥抗抑郁作用^[59]。黄蜀葵花总黄酮可以通过调节小鼠 GP 代谢途径抑制 TNF- α 等炎症因子发挥抗抑郁作用^[60]。因此, 脂质代谢紊乱可以通过过度活化 HPA 轴和加剧炎症反应两个途径引起慢性应激从而诱导抑郁症的发生与发展, 而动物实验表明, 某些中药成分可以通过脂质代谢途径减轻慢性应激从而逆转抑郁进程。

4 未来方向

本文总结归纳了脂质代谢异常影响抑郁进程的 5 个内在联系机制, 并发现其中存在一些局限性, 因此未来还可以加强以下 5 个方面的研究: (1) 目前关于 α -Syn 的多数研究集中在 α -Syn 140 亚型上, 大脑中的其他主要亚型 α -Syn 112 和 α -Syn 98 以及 α -Syn 片段 α -Syn 1-96 和 α -Syn 65-140 与不同类别脂质的关系仍处于起步阶段, 需要进一步的研究以确定不同类型的 α -Syn 形式与脂质的相互作用。(2) 目前关于铁死亡抑制剂治疗抑郁症的相关研究较少, 且均为动物实验, 接下来为研究铁死亡抑制剂抗抑郁作用的可行性和安全性, 更多的动物实验和临床实验是必要的。(3) 笔者发现 PINK1/Parkin 通路中相关自噬蛋白的表达水平对线粒体自噬水平的影响尚不明确, 需要进行深入研究。(4) 已在患有抑郁症的患者、猴和啮齿类动物中发现存在 GP 代谢紊乱, 并且已经在啮齿类动物中证明黄蜀葵花总黄酮可以通过 GP 代谢通路发挥抗抑郁作用, 未来 GP 代谢可能是抑郁症治疗的一个潜在靶点, 需要开展更多的脂质组学研究来探明 GP 通路的抗抑郁作用。(5) 未来可以开展相关实验靶向参与脂质代谢的酶或脂质转运蛋白, 以研究对脂质水平的调节作用, 为抑郁症患者提供新的治疗策略。

5 总结

虽然脂质是神经生理学和病理学的核心参与者,但其对于抑郁症的潜在影响较少受到关注。因此,本文首先探讨了抑郁症患者的脂质代谢变化,其次阐述了脂质代谢相关疾病包括超重、肥胖以及代谢综合征与抑郁症的共病关系,接着总结归纳了脂质代谢异常参与抑郁症发展进程的5个内在联系机制,具体来说是脂质代谢异常可以通过 SNCA 基因的过表达和 α -Syn 异常积聚、铁死亡、肠道菌群紊乱、线粒体质量控制系统障碍和慢性应激等机制对抑郁进程产生影响,最后提出了未来研究方向。脂质代谢组学是当今的一大热点,也是探索精神病学分子通路的一种宝贵工具,本文为抑郁症的诊断和治疗方案提供了新的可行性视角,为未来进一步探索脂质代谢与抑郁症之间的关系提供理论基础。

作者贡献:李欣悦负责文章的构思与设计、论文撰写;吴民民负责论文修订、文章的质量控制;朱路文负责资金支持、项目管理、监督管理。

本文无利益冲突。

李欣悦 : <https://orcid.org/0009-0009-4313-669X>

参考文献

- [1] 世界卫生组织. “抑郁障碍(抑郁症)” [EB/OL]. (2023-03-31) [2024-07-31]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
- [2] ESTRELA M, HERDEIRO M T, FERREIRA P L, et al. The use of antidepressants, anxiolytics, sedatives and hypnotics in Europe: focusing on mental health care in Portugal and prescribing in older patients [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17 (22): 8612. DOI: 10.3390/ijerph17228612.
- [3] DU T F, LI G X, LUO H Y, et al. Hippocampal alpha-synuclein mediates depressive-like behaviors [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 95: 226-237. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.03.020.
- [4] ZHANG G H, LV S M, ZHONG X, et al. Ferroptosis: a new antidepressant pharmacological mechanism [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1339057. DOI: 10.3389/fphar.2023.1339057.
- [5] LIU L X, WANG H Y, CHEN X Y, et al. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment [J]. *EBioMedicine*, 2023, 90: 104527. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104527.
- [6] JIANG M R, WANG L Y, SHENG H. Mitochondria in depression: the dysfunction of mitochondrial energy metabolism and quality control systems [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30 (2): e14576. DOI: 10.1111/cns.14576.
- [7] FULTON S, DÉCARIE-SPAIN L, FIORAMONTI X, et al. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33 (1): 18-35. DOI: 10.1016/j.tem.2021.10.005.
- [8] YOON J H, SEO Y, JO Y S, et al. Brain lipidomics: from functional landscape to clinical significance [J]. *Sci Adv*, 2022, 8 (37): eade9317. DOI: 10.1126/sciadv.ade9317.
- [9] TREVIÑO-ALVAREZ A M, SÁNCHEZ-RUIZ J A, BARRERA F J, et al. Weight changes in adults with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *J Affect Disord*, 2023, 332: 1-8. DOI: 10.1016/j.jad.2023.03.050.
- [10] GAFOOR R, BOOTH H P, GULLIFORD M C. Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study [J]. *BMJ*, 2018, 361: k1951. DOI: 10.1136/bmj.k1951.
- [11] KIM E Y, LEE Y B, LEE G N, et al. Associations between body weight change and incidence of major depressive disorder in patients with type 2 diabetes mellitus: a nationwide longitudinal follow-up cohort study of 1.1 million [J]. *Psychol Med*, 2024: 1-9. DOI: 10.1017/S0033291724000515.
- [12] LING J J, KEILP J G, GALFALVY H C, et al. Plasma phospholipid polyunsaturated fatty acid associations with neurocognition [J]. *Nutrients*, 2023, 15 (21): 4542. DOI: 10.3390/nu15214542.
- [13] BHARTI V, BHARDWAJ A, HOOD K, et al. A systematic review and meta-analysis of lipid metabolomic signatures of Major Depressive Disorder [J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 139: 197-205. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.05.036.
- [14] HUMMEL J, WESTPHAL S, WEBER-HAMANN B, et al. Serum lipoproteins improve after successful pharmacologic antidepressant treatment: a randomized open-label prospective trial [J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72 (7): 885-891. DOI: 10.4088/JCP.09m05853blu.
- [15] ZORKINA Y, USHAKOVA V, OCHNEVA A, et al. Lipids in psychiatric disorders: functional and potential diagnostic role as blood biomarkers [J]. *Metabolites*, 2024, 14 (2): 80. DOI: 10.3390/metabo14020080.
- [16] VAN DER HEIJDEN A R, HOUBEN T. Lipids in major depressive disorder: new kids on the block or old friends revisited? [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1213011. DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1213011.
- [17] CUSSOTTO S, DELGADO I, ORIOLO G, et al. Low omega-3 polyunsaturated fatty acids predict reduced response to standard antidepressants in patients with major depressive disorder [J]. *Depress Anxiety*, 2022, 39 (5): 407-418. DOI: 10.1002/da.23257.
- [18] AYYASH A, HOLLOWAY A C. Fluoxetine-induced hepatic lipid accumulation is mediated by prostaglandin endoperoxide synthase 1 and is linked to elevated 15-deoxy- Δ 12, 14 PGJ2 [J]. *J Appl Toxicol*, 2022, 42 (6): 1004-1015. DOI: 10.1002/jat.4272.
- [19] PINTO B, CONDE T, DOMINGUES I, et al. Adaptation of lipid profiling in depression disease and treatment: a critical review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (4): 2032. DOI: 10.3390/ijms23042032.
- [20] DREGAN A, RAYNER L, DAVIS K A S, et al. Associations between depression, arterial stiffness, and metabolic syndrome among adults in the UK biobank population study: a mediation analysis [J]. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77 (6): 598-606. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.4712.
- [21] CHAN K L, POLLER W C, SWIRSKI F K, et al. Central regulation of stress-evoked peripheral immune responses [J].

- Nat Rev Neurosci, 2023, 24 (10): 591–604. DOI: 10.1038/s41583-023-00729-2.
- [22] BREMNER J D, MOAZZAMI K, WITTBRODT M T, et al. Diet, stress and mental health [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (8): 2428. DOI: 10.3390/nu12082428.
- [23] CLARK T D, CREAN A J, SENIOR A M. Obesogenic diets induce anxiety in rodents: a systematic review and meta-analysis [J]. *Obes Rev*, 2022, 23 (3): e13399. DOI: 10.1111/obr.13399.
- [24] FARLEY G, RIGGS D W, BHATNAGAR A, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids modify the inverse association between systemic inflammation and cardiovascular fitness [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40 (6): 4097–4105. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.006.
- [25] PAN A, KEUM N, OKEREKE O I, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (5): 1171–1180. DOI: 10.2337/dc11-2055.
- [26] ZHANG M, CHEN J, YIN Z Q, et al. The association between depression and metabolic syndrome and its components: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11 (1): 633. DOI: 10.1038/s41398-021-01759-z.
- [27] CHAN K L, POLLER W C, SWIRSKI F K, et al. Central regulation of stress-evoked peripheral immune responses [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2023, 24 (10): 591–604. DOI: 10.1038/s41583-023-00729-2.
- [28] SVANBERGSSON A, EK F, MARTINSSON I, et al. FRET-based screening identifies p38 MAPK and PKC inhibition as targets for prevention of seeded α -synuclein aggregation [J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18 (3): 1692–1709. DOI: 10.1007/s13311-021-01070-1.
- [29] SARCHIONE A, MARCHAND A, TAYMANS J M, et al. Alpha-synuclein and lipids: the elephant in the room? [J]. *Cells*, 2021, 10 (9): 2452. DOI: 10.3390/cells10092452.
- [30] BATTIS K, XIANG W, WINKLER J. The bidirectional interplay of α -synuclein with lipids in the central nervous system and its implications for the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (17): 13270. DOI: 10.3390/ijms241713270.
- [31] PAN Y, ZONG Q L, LI G X, et al. Nuclear localization of alpha-synuclein induces anxiety-like behavior in mice by decreasing hippocampal neurogenesis and pathologically affecting amygdala circuits [J]. *Neurosci Lett*, 2023, 816: 137490. DOI: 10.1016/j.neulet.2023.137490.
- [32] 张林凤. 哈氏疏肝健脾汤治疗围绝经期抑郁的疗效研究及对 α -突触核蛋白、突触素 1 的影响 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
- [33] INGÓLFSSON H I, CARPENTER T S, BHATIA H, et al. Computational lipidomics of the neuronal plasma membrane [J]. *Biophys J*, 2017, 113 (10): 2271–2280. DOI: 10.1016/j.bpj.2017.10.017.
- [34] BERTHOUC C, ILIOU J P, BARBA D. Iron, neuro-bioavailability and depression [J]. *EJHaem*, 2021, 3 (1): 263–275. DOI: 10.1002/jha2.321.
- [35] REICHERT C O, DE FREITAS F A, SAMPAIO-SILVA J, et al. Ferroptosis mechanisms involved in neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (22): 8765. DOI: 10.3390/ijms21228765.
- [36] CAPELLETTI M M, MANCEAU H, PUY H, et al. Ferroptosis in liver diseases: an overview [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (14): 4908. DOI: 10.3390/ijms21144908.
- [37] ANGELOVA P R, CHOI M L, BEREZHN OV A V, et al. Alpha synuclein aggregation drives ferroptosis: an interplay of iron, calcium and lipid peroxidation [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27 (10): 2781–2796. DOI: 10.1038/s41418-020-0542-z.
- [38] WANG Y, WANG S W, XIN Y, et al. Hydrogen sulfide alleviates the anxiety-like and depressive-like behaviors of type 1 diabetic mice via inhibiting inflammation and ferroptosis [J]. *Life Sci*, 2021, 278: 119551. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119551.
- [39] ZHANG W X, YU M Q, ZHANG Q Y, et al. DFO treatment protects against depression-like behaviors and cognitive impairment in CUMS mice [J]. *Brain Res Bull*, 2022, 187: 75–84. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.06.016.
- [40] DANG R Z, WANG M Y, LI X H, et al. Edaravone ameliorates depressive and anxiety-like behaviors via Sirt1/Nrf2/HO-1/Gpx4 pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19 (1): 41. DOI: 10.1186/s12974-022-02400-6.
- [41] ZOU L L, TIAN Y L, WANG Y F, et al. High-cholesterol diet promotes depression- and anxiety-like behaviors in mice by impact gut microbe and neuroinflammation [J]. *J Affect Disord*, 2023, 327: 425–438. DOI: 10.1016/j.jad.2023.01.122.
- [42] AGUS A, CLÉMENT K, SOKOL H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders [J]. *Gut*, 2021, 70 (6): 1174–1182. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323071.
- [43] HIGARZA S G, ARBOLEYA S, ARIAS J L, et al. Akkermansia muciniphila and environmental enrichment reverse cognitive impairment associated with high-fat high-cholesterol consumption in rats [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13 (1): 1–20. DOI: 10.1080/19490976.2021.1880240.
- [44] GUO H J, LIU X X, CHEN T, et al. Akkermansia muciniphila improves depressive-like symptoms by modulating the level of 5-HT neurotransmitters in the gut and brain of mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61 (2): 821–834. DOI: 10.1007/s12035-023-03602-6.
- [45] JIANG W X, CHEN J J, GONG L, et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids may participate in post-stroke depression by regulating host's lipid metabolism [J]. *J Psychiatr Res*, 2023, 161: 426–434. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2023.03.032.
- [46] CHEN Y, LI J R, LE D S, et al. A mediation analysis of the role of total free fatty acids on pertinence of gut microbiota composition and cognitive function in late life depression [J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23 (1): 64. DOI: 10.1186/s12944-024-02056-6.
- [47] DE VOS W M, TILG H, VAN HUL M, et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights [J]. *Gut*, 2022, 71 (5): 1020–1032. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326789.
- [48] SURMA M, ANBARASU K, DUTTA S, et al. Enhanced mitochondrial biogenesis promotes neuroprotection in human pluripotent stem cell derived retinal ganglion cells [J]. *Commun*

- Biol, 2023, 6 (1): 218. DOI: 10.1038/s42003-023-04576-w.
- [49] YANG C X, SUI G H, LI D, et al. Exogenous IGF-1 alleviates depression-like behavior and hippocampal mitochondrial dysfunction in high-fat diet mice [J]. *Physiol Behav*, 2021, 229: 113236. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.113236.
- [50] LOU G F, PALIKARAS K, LAUTRUP S, et al. Mitophagy and neuroprotection [J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26 (1): 8-20. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.07.002.
- [51] SONG Y, CAO H, ZUO C C, et al. Mitochondrial dysfunction: a fatal blow in depression [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 167: 115652. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115652.
- [52] LI W F, ALI T, HE K W, et al. ApoE4 dysregulation incites depressive symptoms and mitochondrial impairments in mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28 (7): e18160. DOI: 10.1111/jcmm.18160.
- [53] CHEN X P, LIU Y Y, PU J C, et al. Proteomics reveals mitochondrial dysfunction and energy metabolism disturbance of intestine in a nonhuman primate model of depression [J]. *J Affect Disord*, 2023, 333: 562-570. DOI: 10.1016/j.jad.2023.04.031.
- [54] SHEN J D, ZHANG Y W, WANG B Y, et al. Effects of resveratrol on the levels of ATP, 5-HT and GAP-43 in the hippocampus of mice exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 735: 135232. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135232.
- [55] 程文静, 李鹏, 陈文婕, 等. 针刺对抑郁大鼠海马 PINK1-Parkin 信号通路介导线粒体自噬表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38 (1): 361-366.
- [56] KIM E Y, CHOI J E, KIM M, et al. N-3 PUFA have antidepressant-like effects via improvement of the HPA-axis and neurotransmission in rats exposed to combined stress [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57 (9): 3860-3874. DOI: 10.1007/s12035-020-01980-9.
- [57] WANG B, WU L J, CHEN J, et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1): 94. DOI: 10.1038/s41392-020-00443-w.
- [58] DEMERS G, ROY J, MACHUCA-PARRA A I, et al. Fish oil supplementation alleviates metabolic and anxiodepressive effects of diet-induced obesity and associated changes in brain lipid composition in mice [J]. *Int J Obes*, 2020, 44 (9): 1936-1945. DOI: 10.1038/s41366-020-0623-6.
- [59] 杨吉娜. 甘草苷抗抑郁作用靶点向代谢组学和脂质组学研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2020.
- [60] 周巧. 基于甘油磷脂代谢探讨黄葵总黄酮治疗伴抑郁状态溃疡性结肠炎机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2023.
- (收稿日期: 2024-05-16; 修回日期: 2024-07-18)
(本文编辑: 贾萌萌)