

· 综 述 ·

# 神经酰胺与抑郁症的相关性研究进展

孔维星, 李功迎\*

(济宁医学院精神卫生学院, 山东 济宁 272067)

\* 通信作者: 李功迎, E-mail: ligongying2005@126.com)

**【摘要】** 抑郁症病因至今尚未完全阐明, 越来越多的证据表明神经酰胺参与细胞存活、增殖、分化、凋亡等基础生命过程, 突破以往惰性脂质的观点, 目前神经酰胺作为活跃的第二信使引起广泛关注, 其可能是联络抑郁症中枢脑功能损伤与外周炎症、氧化应激之间的重要环节。然而, 神经酰胺与抑郁症之间的确切关联机制尚不明确, 本文通过对神经酰胺与抑郁症相关的研究进展进行综述, 为抑郁症病因的探索提供新思路。

**【关键词】** 神经酰胺; 酸性鞘磷脂酶; 抑郁症

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2019.01.017

## Progress in the study of the correlation between ceramide and depression

Kong Weixing, Li Gongying\*

(Department of Psychiatry, Jining Medical University, Jining 272067, China)

\* Corresponding author: Li Gongying, E-mail: ligongying2005@126.com)

**【Abstract】** The etiology of depression has not been fully elucidated. There is an increasing evidence that ceramide is involved in cell survival, proliferation, differentiation, apoptosis and other basic life processes, which break through the previous view of inert lipid. At present, ceramide, as an active second messenger, may be an important link between central brain dysfunction, peripheral inflammation and oxidative stress in depression. However, the exact relationship between ceramide and depression is not clear. This paper reviewed the progress of ceramide and depression research, and provided a new idea to explore the etiology of depression.

**【Keywords】** Ceramide; Acid sphingomyelinase; Depression

抑郁症是指由多种可能的原因引起的、以显著而持久的心境低落为主要临床特征的一类疾病。抑郁症给社会带来沉重的经济负担, 已成为全球疾病负担最重的精神障碍之一。世界卫生组织预计, 到 2030 年, 抑郁症将成为全球疾病致残的主要原因<sup>[1-2]</sup>。抑郁症病因复杂, 至今尚未阐明。研究者在动物模型或抑郁症患者中观察到异常的鞘脂类代谢, 特别是神经酰胺浓度的改变, 提出神经酰胺可能是联络抑郁症中枢脑功能损伤与外周炎症、氧化应激之间的重要环节<sup>[3-5]</sup>。故神经酰胺和其他鞘脂类代谢产物在抑郁症发病机制中的作用值得深入研究。本文通过对神经酰胺及酸性鞘磷脂酶与抑郁症相关性的研究进行综述, 为抑郁症病因的研究提供新思路。

### 1 酸性鞘磷脂酶/神经酰胺系统概述

大脑中决定细胞基本功能的一类重要分子是脂

质, 其中, 鞘脂类对维持脑细胞膜的完整性及信号传递有重要意义。鞘脂类包括神经酰胺类、鞘磷脂类、脑苷脂类和神经节苷脂类等。虽然在数值上鞘脂类只构成细胞膜很小的一部分, 但鞘脂类可改变细胞膜的稳定性及膜受体的稳定性和功能, 在抑郁症等精神疾病中发挥重要作用<sup>[6-7]</sup>。神经酰胺处于鞘脂类代谢产物的中心, 在多种代谢酶的作用下维持含量的动态平衡, 参与细胞多种基础生命过程。神经酰胺通常聚集于细胞膜的特定区域, 被称为神经酰胺富集区, 通过允许受体的寡聚, 放大或修饰细胞信号, 从而影响各种疾病状态, 包括抑郁症、肺癌和肺炎等<sup>[7-9]</sup>。酸性鞘磷脂酶是鞘脂类代谢的关键酶, 能水解鞘脂类生成神经酰胺, 调节神经酰胺动态平衡。酸性鞘磷脂酶/神经酰胺系统在细胞存活、增殖、分化、凋亡等多个重要的生理过程中发挥作用<sup>[10-12]</sup>。

### 2 酸性鞘磷脂酶/神经酰胺系统与抑郁症

关于抑郁症发病机制的假说, 既往普遍被接纳的是单胺类神经递质失衡假说。但随着研究的逐步深入, 发现该假说存在许多不足: 第一, 噻奈普汀与 SSRI 类药物的药理机制相反, 其促进 5-羟色胺的

项目基金: 国家自然科学基金项目(81571334); 山东省自然科学基金(ZR2011HM023); 山东省研究生教育创新计划项目(SDY15012); 山东省本科高校教学改革研究项目(2015M049)

再摄取,却能够产生抗抑郁效果;第二,神经递质在突触间隙浓度升高的快速性与应用抗抑郁药 2~4 周才缓慢起效的延迟性不相符<sup>[6,10]</sup>;第三,降低体内炎症水平有助于减轻抑郁症状。以上三点仅用单胺类神经递质失衡假说显然无法解释。且抑郁症患者普遍存在炎症因子水平升高、氧化应激、HPA 轴失调等<sup>[13-17]</sup>,提示抑郁症不仅是一种精神障碍,更是一种系统性疾病,其发病机制有待进一步探索。而神经酰胺在细胞膜分布广泛,调控细胞信号分子的传递,在神经元的存活与凋亡中发挥重要作用<sup>[9]</sup>;在海马体中,新生的、未成熟的神经元会迁移到颗粒细胞层中分化成熟,这一过程大约需要 3~4 周,这个时间段与许多抗抑郁药物起效的延迟时间基本吻合<sup>[18]</sup>。神经酰胺还可能作用于免疫-炎症因子系统进而引发抑郁症<sup>[9]</sup>。故酸性鞘磷脂酶/神经酰胺系统很可能在抑郁症发生发展中起到至关重要的作用,但确切机制尚未被完全阐明。以下将从临床研究和临床前研究两个阶段介绍酸性鞘磷脂酶/神经酰胺系统与抑郁症的研究进展。

## 2.1 临床证据

Kornhuber 等<sup>[3]</sup>研究显示,重度抑郁症患者外周血单个核细胞的酸性鞘磷脂酶活性升高,并且与汉密尔顿抑郁量表 17 项版(Hamilton Depression Scale 17-item, HAMD-17)评分呈正相关。此研究间接表明抑郁症患者外周血单个核细胞中神经酰胺含量增加,且神经酰胺浓度的升高与抑郁症严重程度存在一定的相关性。Rhein 等<sup>[19]</sup>研究中,重度抑郁症患者血细胞中 SMPD1 基因编码的选择性剪接发生的频率较正常对照组低。该课题组曾得出“对 SMPD1 基因的选择性剪接增加,将会导致酸性鞘磷脂酶活性降低”的结果<sup>[20]</sup>,结合目前研究,得出与 Kornhuber 等一致的结论:重度抑郁症患者的外周血中酸性鞘磷脂酶活性增加,神经酰胺浓度升高,血液生化改变与抑郁症严重程度之间具有相关性。Demirkan 等<sup>[21]</sup>在一项样本量较大( $n = 742$ )的研究中得出了特异性的神经酰胺种类与抑郁症相关的结果:C18:0 与流调中心用抑郁量表(Center for Epidemiological Studies - Depression Scale, CES-D)评分呈正相关,C20:0 与医院焦虑抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression Scales, HADS)评分呈正相关,尽管最终此研究并未得出有统计学意义的结果,但由于样本量较大,对神经酰胺与抑郁症之间的关联仍有一定的提示作用。

万方数据

## 2.2 临床前证据

### 2.2.1 抗抑郁剂作用于酸性鞘磷脂酶/神经酰胺系统

基于对抑郁症患者外周血的研究,酸性鞘磷脂酶/神经酰胺系统得到广泛关注,此系统被认为可以作为抗抑郁药物作用的靶点。由于人类种族的特殊性,对酸性鞘磷脂酶/神经酰胺系统的进一步探究更多的是在抑郁症动物模型中展开。Gulbins 等<sup>[4]</sup>应用抗抑郁药阿米替林和氟西汀降低了慢性不可预测性抑郁模型小鼠(以下简称抑郁模型小鼠)海马体内酸性鞘磷脂酶活性和神经酰胺浓度,结果与预测相同,阿米替林与氟西汀增加了神经细胞的增殖、存活和成熟,并改善了抑郁模型小鼠的抑郁行为。将抗抑郁剂阿米替林及氟西汀施加于抑郁症患者来源的体外培养神经细胞,效果相似,抗抑郁药使神经细胞的增殖、存活及成熟明显增加。抑郁模型小鼠过表达酸性鞘磷脂酶、用神经酰胺代谢阻滞剂治疗或直接在小鼠海马区注射 C16 类神经酰胺,均使神经酰胺浓度升高,神经细胞增殖、成熟和存活的比率均较对照组低。Gulbins 等<sup>[4]</sup>证明了神经酰胺确实在抑郁症患者中起到重要作用,能引起神经发生的衰减;抗抑郁剂可以通过抑制酸性鞘磷脂酶发挥抗抑郁效果。研究显示,褪黑素通过抑制酸性鞘磷脂酶/神经酰胺系统,降低小鼠海马神经酰胺浓度而发挥其抗抑郁作用,改善了应激小鼠的抑郁行为;在酸性鞘磷脂酶缺乏的小鼠中,抗抑郁作用则缺失<sup>[22-23]</sup>。多种抗抑郁药物似乎是酸性鞘磷脂酶的功能性抑制剂<sup>[4,22-24]</sup>,能够逆转应激对野生型和过表达酸性鞘磷脂酶抑郁模型小鼠的抑郁行为,但在酸性鞘磷脂酶基因缺失的小鼠中没有逆转,抑郁行为没有改善,表明酸性鞘磷脂酶是抗抑郁作用起效的靶点<sup>[4,9]</sup>。

### 2.2.2 其他非抗抑郁剂或精神活性物质作用于酸性鞘磷脂酶/神经酰胺系统

将芬地林(一种酸性鞘磷脂酶的抑制剂而没有报道为抗抑郁剂)分别应用于野生型小鼠和酸性鞘磷脂酶基因缺陷的转基因小鼠<sup>[4]</sup>。结果显示在野生型小鼠中,芬地林与阿米替林和氟西汀的作用非常相似,芬地林降低了酸性鞘磷脂酶活性和神经酰胺的浓度,导致其海马体中神经元增加,并促进了神经元的成熟与存活,而在酸性鞘磷脂酶基因缺陷小鼠中则没有这一系列的改变。与 Gulbins 等<sup>[4,9]</sup>的研究结论相似,酸性鞘磷脂酶过度表达的小鼠在旷场试验、光暗盒试验及强迫游泳试验中均表现出

抑郁症状。此外, Müller 等<sup>[25]</sup> 研究显示, 抑郁状态下主动选择饮酒的行为能重建小鼠伏隔核内鞘脂质和单胺类物质的稳态, 产生抗抑郁作用。因此, 多种非抗抑郁剂可能具有抑制酸性鞘磷脂酶的作用, 有望作为缓解抑郁症状的辅助性用药。

### 3 酸性鞘磷脂酶/神经酰胺系统参与抑郁症的可能机制

#### 3.1 神经元细胞凋亡与可塑性障碍

抑郁症患者多存在海马神经元发生、存活与成熟障碍, 神经元可塑性不及正常人<sup>[19]</sup>。抑郁症患者血液生物化学研究及动物模型均显示神经酰胺在神经元发生、存活及成熟等多方面均发挥重要作用, 且与抑郁症状相关<sup>[3-5]</sup>。海马神经元细胞凋亡是抑郁症发生的关键, 中间环节可能与应激激活线粒体进而促成细胞凋亡有关<sup>[26-27]</sup>。在细胞凋亡中, 各种通路的交叉使线粒体成为细胞凋亡最重要的细胞器<sup>[28]</sup>, 而神经酰胺是一种重要的凋亡信号分子, 纯化的线粒体内含有多种参与神经酰胺代谢的酶, 故线粒体可能是一种细胞内神经酰胺“代谢池”<sup>[29]</sup>。线粒体很可能是神经酰胺致凋亡效应的靶位点, 神经酰胺与线粒体共同参与神经元细胞凋亡与可塑性调节, 在抑郁症的发生发展中发挥作用。

#### 3.2 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴 (HPA 轴) 紊乱

HPA 轴紊乱可能是神经酰胺参与抑郁症的一个机制。大部分抑郁症患者 HPA 轴过度活跃, 血浆中皮质醇浓度升高<sup>[30]</sup>。HPA 轴主要负责生物体对压力刺激的反应, HPA 轴的失调可能导致过度适应或过度补偿, 继而引发不必要的细胞损伤和死亡<sup>[31]</sup>。HPA 轴部分由海马体调控, 而海马体被认为对 HPA 轴有负的调控作用<sup>[32]</sup>。因此, 可能是神经酰胺浓度升高引起海马体神经发生的衰减和可塑性障碍, 进而抑制了海马对 HPA 轴的负性调控作用, 最终导致 HPA 轴的过度活跃。糖皮质激素是参与压力应激反应的重要分子, 其浓度一方面受 HPA 轴负性调节, 另一方面抑郁症患者体内糖皮质激素的过量分泌, 可能进一步抑制神经发生<sup>[31]</sup>。由此, 机体出现恶性循环, 即神经酰胺浓度升高, 海马体萎缩, HPA 轴过度活跃增加糖皮质激素的浓度, 激素浓度的升高又抑制海马神经发生, 抑郁症状逐渐加重。具体复杂的调控过程有待进一步探索。

#### 3.3 炎症机制

抑郁症中另一个普遍现象是炎症水平升  
万方数据

高<sup>[13-15]</sup>, 多表现为促炎细胞因子浓度升高和急性期 C 反应蛋白 (CRP) 水平偏高<sup>[33-34]</sup>。这种关联是否具有因果关系还有待确定。神经酰胺可能通过上调促炎细胞因子引起神经炎症甚至神经退化性改变<sup>[9]</sup>。可见神经酰胺很可能通过作用于免疫 - 炎症系统进而引发抑郁症。

### 4 小结与展望

酸性鞘磷脂酶/神经酰胺系统可能在抑郁症的发生发展过程中发挥重要作用。酸性鞘磷脂酶/神经酰胺系统主要是通过调节细胞信号传导、细胞的增殖与凋亡, 或通过调节线粒体功能, 从而诱发神经炎症、神经退行性改变或引起 HPA 轴调节障碍, 进而引发抑郁症。目前已有作用于酸性鞘磷脂酶/神经酰胺系统的候选药物<sup>[24]</sup>, 如酸性鞘磷脂酶功能性抑制剂 (Functional inhibitors of acid sphingomyelinase, FIASMA) 已被批准用于多种疾病的治疗, 不久的将来很可能被用于治疗抑郁症。未来应进一步深入研究酸性鞘磷脂酶/神经酰胺系统与抑郁症的因果关联, 促进新型抗抑郁剂的开发, 以提高疗效、改善抑郁症患者生活质量。

### 参考文献

- [1] Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, et al. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010) [J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(2): 155 - 162.
- [2] Huang TL, Lin CC. Advances in biomarkers of major depressive disorder [J]. *Adv Clin Chem*, 2015, 68: 177 - 204.
- [3] Kornhuber J, Medlin A, Bleich S, et al. High activity of acid sphingomyelinase in major depression [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2005, 112(11): 1583 - 1590.
- [4] Gulbins E, Palmada M, Reichel M, et al. Acid sphingomyelinase - ceramide system mediates effects of antidepressant drugs [J]. *Nat Med*, 2013, 19(7): 934 - 938.
- [5] Kornhuber J, Reichel M, Tripal P, et al. The role of ceramide in major depressive disorder [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2009, 259(Suppl 2): 199 - 204.
- [6] Wang YM, Seibenhener ML, Vandenplas ML, et al. Atypical PKC zeta is activated by ceramide, resulting in coactivation of NF - kappaB/JNK kinase and cell survival [J]. *J Neurosci Res*, 1999, 55(3): 293 - 302.
- [7] Müller CP, Reichel M, Mühle C, et al. Brain membrane lipids in major depression and anxiety disorders [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(8): 1052 - 1065.
- [8] 戴芳芳. 1 - 磷酸鞘氨醇与肺部疾病的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(1): 111 - 117.
- [9] Kornhuber J, Müller CP, Becker KA, et al. The ceramide system as a novel antidepressant target [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014,

- 35(6): 293–304.
- [10] 黄琰, 吴隼, 张媛, 等. 神经酰胺参与 II 型 CD20 抗体诱导的细胞程序性死亡[J]. 中南大学学报(医学版), 2015, 40(12): 1292–1297.
- [11] Gulbins A, Grassmé H, Hoehn R, et al. Regulation of neuronal stem cell proliferation in the hippocampus by endothelial ceramide[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(2): 790–801.
- [12] 吕冰洁, 杨阳, 张建初. 鞘磷脂代谢物与肺癌关系的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2014, 43(5): 603–605.
- [13] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A Meta-analysis of cytokines in major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(5): 446–457.
- [14] Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, et al. Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(5): 4195–4206.
- [15] Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression[J]. *J Affect Disord*, 2012, 139(3): 230–239.
- [16] Palta P, Samuel LJ, Miller ER, et al. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies[J]. *Psychosom Med*, 2014, 76(1): 12–19.
- [17] Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research[J]. *Psychosom Med*, 2011, 73(2): 114–126.
- [18] Grassme H, Jekle A, Riehle A, et al. CD95 signaling via ceramide-rich membrane rafts[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(23): 20589–20596.
- [19] Rhein C, Reichel M, Kramer M, et al. Alternative splicing of SMPD1 coding for acid sphingomyelinase in major depression[J]. *J Affect Disord*, 2017, 209: 10–15.
- [20] Rhein C, Tripal P, Seebahn A, et al. Functional implications of novel human acid sphingomyelinase splice variants[J]. *Plos One*, 2012, 7(4): e35467.
- [21] Demirkan A, Isaacs A, Ugocsai P, et al. Plasma phosphatidylcholine and sphingomyelin concentrations are associated with depression and anxiety symptoms in a Dutch family-based lipidomics study[J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(3): 357–362.
- [22] Kaminski-Hartenthaler A, Nussbaumer B, Forneris CA, et al. Melatonin and agomelatine for preventing seasonal affective disorder[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 11(11): CD011271.
- [23] Hoehn R, Monse M, Pohl E, et al. Melatonin acts as an antidepressant by inhibition of the acid sphingomyelinase/ceramide system[J]. *Neurosignals*, 2016, 24(1): 48–58.
- [24] Kornhuber J, Tripal P, Reichel M, et al. Functional Inhibitors of Acid Sphingomyelinase (FIASMs): a novel pharmacological group of drugs with broad clinical applications[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 26(1): 9–20.
- [25] Müller CP, Kalinichenko LS, Tiesel J, et al. Paradoxical antidepressant effects of alcohol are related to acid sphingomyelinase and its control of sphingolipid homeostasis[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(3): 463–483.
- [26] Kempton MJ, Salvador Z, Munafo MR, et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2011, 68(7): 675–690.
- [27] 钟静玫, 郭强, 武绍远, 等. 抑郁症与氧化应激[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2011, 20(7): 665–666.
- [28] Luanpitpong S, Chanvorachote P, Nimmannit U, et al. Mitochondrial superoxide mediates doxorubicin-induced keratinocyte apoptosis through oxidative modification of ERK and Bcl-2 ubiquitination[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(12): 1643–1654.
- [29] Birbes H, El Bawab S, Obeid LM, et al. Mitochondria and ceramide: intertwined roles in regulation of apoptosis[J]. *Adv Enzyme Regul*, 2002, 42: 113–129.
- [30] Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research[J]. *Psychosom Med*, 2011, 73(2): 114–126.
- [31] Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments[J]. *Trends Neurosci*, 2008, 31(9): 464–468.
- [32] Snyder JS, Soumier A, Brewer M, et al. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour[J]. *Nature*, 2011, 476(7361): 458–461.
- [33] Adibfar A, Saleem M, Lanctot KL, et al. Potential biomarkers for depression associated with coronary artery disease: a critical review[J]. *Curr Mol Med*, 2016, 16(2): 137–164.
- [34] Liu CS, Adibfar A, Herrmann N, et al. Evidence for inflammation-associated depression[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017, 31: 3–30.

(收稿日期:2018-11-30)

(本文编辑:陈霞)