

# 二甲双胍抗抑郁作用的研究进展<sup>△</sup>

陶雪<sup>1\*</sup>,龙恩武<sup>1,2#</sup>,熊堉<sup>1</sup>,蒋敏<sup>1</sup>,童荣生<sup>1,2</sup>,边原<sup>1,2</sup>,吴行伟<sup>1,2</sup>(1.电子科技大学医学院,成都 610054; 2.四川省医学科学院·四川省人民医院/电子科技大学附属医院药学部个体化药物治疗四川省重点实验室,成都 610072)

中图分类号 R969.3;R971<sup>\*</sup>.43 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)07-0885-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.07.20

**摘要** 目的:探讨二甲双胍抗抑郁作用的研究进展,为抑郁症尤其是合并2型糖尿病(T2DM)的抑郁症治疗提供新的药物选择。方法:对二甲双胍与T2DM及抑郁症的联系、二甲双胍的抗抑郁机制及其抗抑郁作用的人群和剂量特征的研究进展进行了综述。结果与结论:二甲双胍是治疗T2DM的一线药物,其治疗T2DM的安全性好,并可通过抗糖尿病、抗炎、抗氧化、直接修复受损的海马结构等机制发挥抗抑郁作用。二甲双胍治疗抑郁症的反应性与性别密切相关;其用于改善抑郁症的剂量与治疗T2DM相当,但目前研究样本量较小,国内尚未开展对二甲双胍抗抑郁的大型队列研究。因此,对于二甲双胍改善抑郁症的作用机制及其在中国人中的抗抑郁效果及应用,仍需进一步大规模、高质量的研究证实。

**关键词** 二甲双胍;抑郁症;2型糖尿病;抗抑郁机制

抑郁症是现代社会常见的神经精神障碍疾病之一。临床上传统用于治疗抑郁症的药物包括选择性5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)再摄取抑制剂、5-HT和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药以及单胺氧化酶抑制剂<sup>[1]</sup>。然而,这些抗抑郁药物在临床治疗中均有一些局限性,如单胺类药物可能需要几周甚至几个月时间才能产生治疗反应。研究表明,谷氨酸能药物(如拉莫三嗪、利鲁唑)可以产生更快、更持久的抗抑郁效果,但这些药物疗效有限,在20%~30%的抑郁症患者中会出现耐药性<sup>[2]</sup>。另外,长期服用抗抑郁药物易导致患者代谢异常[如体重增加、高血糖、高空腹血糖、高胰岛素血症、胰岛素抵抗(IR)和脂代谢紊乱等],可能会加重或诱发糖尿病<sup>[3]</sup>。因此,对2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并抑郁症患者选择常规的抗抑郁药物进行治疗,可能对T2DM控制不利,亟需探寻新的药物或方法来治疗抑郁症患者,尤其是抑郁症合并T2DM患者。二甲双胍的药理作用广泛,用于治疗T2DM时可显著改善血糖水平,并且安全性较好,是治疗T2DM的一线药物<sup>[4]</sup>。近期1项基于丹麦人群的大样本队列研究表明,二甲双胍单用或与其他降糖药合用均可降低抑郁症的发生率<sup>[5]</sup>,表明二甲双胍可能具有抗抑郁作用,但其抗抑郁的作用机制尚未完全明确,并且缺乏大规模的中国人研究。鉴于二甲双胍的良好特性,若能找到充分证据说明其具有抗抑郁作用,则可为抑郁症治疗提供新的药物选择。基于此,笔者对二甲双胍抗抑郁作用的研究进展进行了综述,旨在为抑郁症的治疗,尤其是抑郁症合并T2DM的治疗药物选择提供

参考。

## 1 二甲双胍与T2DM及抑郁症

### 1.1 T2DM与抑郁症的联系

T2DM是常见的慢性病之一。有研究表明,T2DM与抑郁症之间具有一定内在联系,T2DM患者患抑郁症风险较健康人群高,而抑郁症患者患T2DM风险也较健康人群更高<sup>[6-7]</sup>。T2DM合并抑郁症共同损害患者的身体健康,并与患者自我管理效率较低、糖尿病并发症风险较高、心血管死亡率和全因死亡率较高相关<sup>[8-9]</sup>。从病理生理学的角度看,T2DM与抑郁症之间的生物学途径存在部分重叠,主要表现在与单纯T2DM患者相比,有抑郁症状的T2DM患者的循环系统炎症标志物会增加<sup>[10-12]</sup>。T2DM的一个核心病理生理特征即IR,而IR也与抑郁症状密切相关<sup>[10,12]</sup>;另外,这两种疾病有许多共同的生活方式和环境风险因素(例如饮食、体力活动等)<sup>[13-14]</sup>。降糖药可通过一系列的不同作用控制血糖,包括改善IR、刺激胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌;同时其对于T2DM合并抑郁症的患者,除了可控制血糖外,还可能对改善抑郁症有益<sup>[10,15]</sup>。因此,若能证实降糖药的抗抑郁作用,不仅为控制抑郁症提供了新的选择,对于T2DM合并抑郁症的患者还能减少用药种类、降低医疗支出、提高生活质量。

### 1.2 二甲双胍与抑郁症

二甲双胍在临床上应用已有50多年,其能有效减少肝脏葡萄糖的生成,在抑制肠道吸收葡萄糖的同时增加外周组织对葡萄糖的摄取,并改善T2DM患者对胰岛素的敏感性,而且不增加体质量,单独使用时通常也不会导致低血糖,安全性较好,是目前治疗T2DM的一线药物<sup>[4]</sup>。另有研究表明,二甲双胍可通过多重作用(如降低血糖、修复受损海马结构、抗炎等)来改善患者的认知功能,用于治疗某些神经系统疾病(如阿尔茨海默病、自闭

△ 基金项目:四川省科技厅重点研发项目(No.2021YFS0197)

\* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:942176757@qq.com

# 通信作者:主任药师,硕士生导师,博士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:dragon984169@126.com

症谱系障碍和脑缺血)<sup>[16-18]</sup>。因此,二甲双胍相较于其他降糖药物,更具有用于治疗抑郁症的潜力。

## 2 二甲双胍抗抑郁的作用机制

二甲双胍主要可通过抗糖尿病,抗炎、抗氧化以及直接修复受损的海马结构等机制发挥抗抑郁作用。

### 2.1 抗糖尿病相关机制

2.1.1 降低血糖 免疫激活与糖尿病和抑郁症的发病机制有关<sup>[19]</sup>。有研究表明,T2DM合并抑郁症患者较单纯糖尿病患者的空腹血糖和糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)水平更高,高血糖与高水平HbA<sub>1c</sub>与抑郁量表得分之间呈正相关,这可能是慢性高血糖在免疫激活中起到了关键作用<sup>[20]</sup>。另一项研究将58例T2DM合并抑郁症患者分为两组,一组采用二甲双胍治疗(治疗组),另一组采用安慰剂治疗24周,并采用蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表(MADRS)和汉密尔顿抑郁症17项评分量表(HRS-D-17)进行评价。结果表明,二甲双胍组能显著降低患者MADRS、HRS-D-17量表得分,改善抑郁症状;与安慰剂组比较,二甲双胍组的HbA<sub>1c</sub>水平更低,血糖得到了较好的控制<sup>[21]</sup>。二甲双胍在降糖方面效果较好,单药使用时可使HbA<sub>1c</sub>水平下降1.0%~2.0%<sup>[22]</sup>。可见,二甲双胍可能是通过降低血糖作用来减少免疫激活,从而减轻抑郁症状。

2.1.2 改善IR 有较多研究发现,胰岛素可通过调节下丘脑垂体肾上腺轴、神经发生(包括神经干细胞的增殖、分裂、分化、迁移、成熟等一系列连续进程)、突触可塑性和神经营养因子,从而在情感调节中发挥有益作用<sup>[23-26]</sup>。多囊卵巢综合征(PCOS)是一种常见的妇科内分泌疾病,代谢紊乱及雄性激素水平会导致IR<sup>[26]</sup>,这与T2DM患者也会出现IR一致。二甲双胍是治疗PCOS的常用处方药,1项前瞻性、多中心、队列研究在沙特阿拉伯和约旦的4家妇科诊所考察了二甲双胍对PCOS患者抑郁和焦虑症状的影响,结果表明,与仅接受生活方式干预(如控制饮食、加强运动等)的33例PCOS患者相比,在进行生活方式干预的同时服用二甲双胍的53例患者患严重抑郁症的概率降低得更明显,表明二甲双胍对PCOS引起的抑郁和焦虑症状有一定的治疗作用<sup>[24]</sup>。有研究表明,在重度抑郁症患者的大脑中存在IR,因此胰岛素信号的受损可能与抑郁症的发病有关<sup>[25]</sup>。1项包含44例PCOS患者的临床研究表明,二甲双胍可成功提高成人和青少年组PCOS患者的胰岛素敏感性,改善IR,并降低成人抑郁症的严重程度,改善抑郁症状<sup>[26]</sup>。可见,二甲双胍的抗抑郁作用可能是通过改善IR来实现的。

2.1.3 降低支链氨基酸水平和刺激5-HT释放 尽管目前尚未确定IR与抑郁症之间关系的神经生物学机制,但目前有几项人群研究表明,循环支链氨基酸(BCAA)的水平与IR呈正相关<sup>[27-29]</sup>。BCAA是蛋白质中的3种常见氨基酸,包括缬氨酸、亮氨酸及异亮氨酸,这3种氨基酸可通过增加胰岛素和生长激素的释放而促进合成代

谢。机体循环中的BCAA水平升高预示着IR的严重性,同时限制了大型中性氨基酸转运蛋白1通过血脑屏障吸收色氨酸进入大脑<sup>[30]</sup>。5-HT系统在增强大脑可塑性中具有有益作用,其神经传递缺陷是T2DM、IR和抑郁症的共同基础<sup>[31]</sup>。有研究表明,BCAA可能会影响5-HT的产生,从而导致焦虑症状<sup>[32]</sup>。二甲双胍是常用的胰岛素增敏剂,已有研究表明其具有神经保护、神经营养的作用<sup>[33]</sup>。有研究表明,在喂食高脂饮食的抑郁症模型小鼠中缝背核中5-HT神经元的电活动受损时,会导致海马细胞外5-HT浓度降低;而使用二甲双胍能降低小鼠循环中BCAA水平、刺激5-HT神经元的兴奋性、增加海马5-HT神经传递,从而缓解小鼠的抑郁症状<sup>[34]</sup>。上述研究结果均提示,二甲双胍的抗抑郁作用可能是通过降低BCAA水平、刺激5-HT释放来实现的。

### 2.2 抗炎、抗氧化机制

2.2.1 抑制外周和中枢NLRP3炎症小体 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体是一种细胞内多蛋白复合体,是核苷酸结合寡聚化结构域样受体(NLRs)家族中的核心蛋白<sup>[35]</sup>。NLRP3炎症小体可被多种危险信号激活,如通过配体受体识别的病原体相关分子模式和在细胞损伤后释放的具有免疫调节活性细胞因子的损伤相关分子模式,都可激活NLRP3炎症小体<sup>[36]</sup>。NLRP3炎症小体的激活导致胱天蛋白酶1(Caspase-1)的成熟及其底物白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和IL-18的加工,最终引发炎症<sup>[37]</sup>。NLRP3炎症小体与许多疾病的病理生理过程有关,其中包括抑郁症和T2DM<sup>[38-39]</sup>。1项研究建立了慢性轻度应激(CMS)小鼠模型并培养了原代巨噬细胞用于筛选抗抑郁的候选药物,结果发现,二甲双胍能显著抑制小鼠外周巨噬细胞和中央海马区NLRP3炎症小体的激活,从而促进Caspase-1裂解以及抑制IL-1 $\beta$ 的分泌,由此减轻CMS诱导的快感缺乏抑郁症模型中的抑郁样行为,表明二甲双胍的抗抑郁作用可能是通过抑制外周巨噬细胞和中央海马区NLRP3炎症小体的激活来实现的<sup>[40]</sup>。

2.2.2 可激活腺苷酸活化蛋白激酶 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是一种进化上保守的丝氨酸/苏氨酸三聚体激酶,是生物体内主要的能量感受器,起着代谢主开关的作用,是维持能量动态平衡所必需的<sup>[41]</sup>。AMPK可通过催化 $\alpha$ 亚基中的苏氨酸172(T172)的磷酸化而被激活,以此响应各种应激(如缺氧、缺糖和氧化应激)<sup>[41-42]</sup>。慢性应激会导致与精神疾病相关的病理生理改变,其中包括抑郁症,而能量代谢障碍是包括抑郁症在内的精神疾病中观察到的最一致的特征之一,因此维持能量动态平衡在抑郁症的控制中至关重要<sup>[41,43]</sup>。二甲双胍在生物体外和体内都是公认的AMPK激活剂<sup>[44]</sup>。研究表明,激活AMPK可改善人体精神压力诱导的记忆缺陷<sup>[45]</sup>。有研究表明,二甲双胍在CMS模型小鼠中具有快速的抗抑郁样作用,并且使用抑制AMPK激活的化合



物或敲除海马 AMPK $\alpha$ 可阻断二甲双胍的抗抑郁作用,提示二甲双胍可能具有通过激活 AMPK 来治疗应激性抑郁症的可行性<sup>[46]</sup>。另有研究表明,二甲双胍可增强慢性社交挫败应激模型小鼠海马组织和原代培养神经元中 AMPK 的磷酸化从而改善抑郁症状,并且抑制 AMPK 激活的化合物在体外可完全阻断二甲双胍的上调组蛋白乙酰化、增加脑源性神经生长因子(BDNF)表达和突触重塑的作用,表明 AMPK 激活可能是抗抑郁治疗的重要机制之一<sup>[47]</sup>。

**2.2.3 抑制环磷酸腺苷反应元件结合蛋白表达和磷酸化** 环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)是大脑发育和神经发生中的主要转录因子,其磷酸化形式为激活状态,多种蛋白激酶可使该转录因子磷酸化并将 CREB 转化为其活性形式<sup>[48]</sup>。CREB 可作用于 DNA 并促使产生 BDNF 蛋白,这对神经发生和神经元的发育很重要<sup>[48]</sup>。磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)可以激活脑细胞中的蛋白激酶 B(Akt),并且在该蛋白激活之后,参与神经变性的糖原合酶激酶 3(GSK3)将被抑制,从而保护细胞免受 GSK3 的神经变性作用<sup>[49]</sup>。有研究表明,二甲双胍可通过调节 CREB/BDNF 和 Akt/GSK3 信号通路抑制 GSK3 水平升高,并使 Akt 蛋白表达和磷酸化水平降低,从而抑制氧化应激和炎症,还可抑制行为变化(如焦虑、抑郁)、认知障碍和运动活动障碍<sup>[50]</sup>。因此,二甲双胍的抗抑郁作用可能是通过上述途径触发了神经保护性屏障的形成。

**2.2.4 其他抗炎、抗氧化机制** 有研究表明,肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平的升高与抑郁症也相关,而二甲双胍可降低 TNF- $\alpha$ 水平<sup>[51]</sup>。近年有报道称,二甲双胍可在慢性温和不可预知应激(CUMS)模型小鼠中通过胰高血糖素样肽 1(GLP-1)依赖机制渗透到脑下垂体、额叶皮质和海马区,从而发挥抗炎和神经保护作用<sup>[52]</sup>。另有研究表明,二甲双胍除了具有增强 GLP-1 活性的作用外,还可能参与了抗氧化防御的激活和抗氧化酶活性的提高,这种类型的激活可能参与了防止某些神经退行性变的神经保护过程<sup>[50]</sup>。此外,有报道称,二甲双胍在口服给药 6 h 后,可在 Wistar 大鼠大脑中达到药物浓度峰值,脑组织与血浆的药物浓度比值为 0.99,表明二甲双胍具有较高的血脑屏障渗透率,能有效到达大脑并发挥药效<sup>[53]</sup>。由此可见,二甲双胍可通过多种渠道发挥抗炎、抗氧化作用,从而改善抑郁症状。

### 2.3 直接修复受损的海马结构

大脑的海马区域是应激反应的作用靶点区域,在情绪反应和学习记忆中发挥着重要的作用,海马区损伤与抑郁症的发生、发展有密切关系<sup>[54]</sup>。在正常情况下,海马神经元结构完整、染色均一、细胞排列整齐;但慢性应激会使海马的功能和形态发生异常改变,表现为海马体积缩小、神经发生减少、神经元回路中断、树突状过程缩回和神经元丧失<sup>[55]</sup>。有研究表明,海马 CA1、CA3 区对慢性应激的反应最为灵敏,抑郁模型大鼠的 CA1 和 CA3

区细胞排列紊乱、数量减少、染色变浅,细胞之间的间隙增大;使用二甲双胍干预后,慢性不可预测性温和 CUMS 抑郁模型大鼠的快感缺乏、绝望无助和认知障碍等抑郁表现得到改善,并通过尼氏染色观察到大鼠海马的异常结构变化有所修复<sup>[54]</sup>。另有研究表明,长期使用二甲双胍可促进小鼠海马神经发生改变,使海马神经逐渐修复,从而改善抑郁症状,提示二甲双胍可以修复抑郁导致的海马形态结构紊乱<sup>[56]</sup>。还有研究表明,AMPK 在体外培养的海马神经元以及体内海马组织中大量表达,二甲双胍可能是通过先激活 AMPK,再进一步修复受损的海马结构<sup>[57]</sup>。由此可见,二甲双胍的抗抑郁作用可能是通过直接修复受损的海马结构、激活 AMPK,或是二者共同作用的机制来实现的。

### 2.4 其他机制

抑郁症的病因复杂,发病机制尚未完全明确。目前,较为公认的发病因素有遗传因素、生化因素和心理素质因素等;其中生化因素以单胺类神经递质学说在抑郁症的发病机制中认可度较高,该假说认为抑郁症与人类情感活动有关的神经递质的变化有关(如 NE、5-HT、DA 含量降低等)<sup>[58]</sup>。有小样本研究表明,二甲双胍在改善 PCOS 患者心理状态和异常情绪的同时,也能改善血清单胺类神经递质的含量,但还需要进一步的研究验证<sup>[59]</sup>。

## 3 二甲双胍抗抑郁作用的人群及剂量特征

鉴于抑郁症治疗的复杂性,目前有关二甲双胍对抑郁症有益作用的证据需要进一步探讨。性别差异是要考虑的一个重要因素,抑郁症患者对治疗的反应与性别密切相关<sup>[60]</sup>。另外,在使用二甲双胍发挥抗抑郁疗效的同时,应尽可能避免潜在的不良反应,故需要关注临床上二甲双胍产生有益效果所需的剂量。研究发现,二甲双胍用于改善抑郁症的剂量与治疗 T2DM 的用法用量相似,都是从小剂量开始,再逐渐增加至维持剂量,且研究期间均未报道有不良反应发生,说明在这种剂量下使用二甲双胍的安全性较好<sup>[21,24,26]</sup>。二甲双胍抗抑郁的人群及剂量特征见表 1。

表 1 二甲双胍抗抑郁的人群及剂量特征

研究对象	例数	年龄,岁	用法用量	不良反应情况	使用时间	文献
T2DM 合并抑郁症患者	58	40~65	起始每天 2 次,每次 0.5 g;服用 1 周后若血糖控制不佳,则第 2 周开始逐渐将剂量增加至每天 3 次,每次 0.5 g,但最大剂量不应超过每天 2.0 g	无	6 个月	[21]
PCOS 患者	53	27.6(均值)	每天 2 次,每次 0.85 g	无	3 个月	[24]
PCOS 患者	44	15~45	第 1 周每天 1 次,每次 0.5 g;第 2 周每天 2 次,每次 0.5 g;此后每天 3 次,每次 0.5 g	无	3 个月	[26]

## 4 结语

目前,有较多临床和动物研究表明,二甲双胍具有抗抑郁作用,其主要的机制包括降低血糖、改善 IR、降低支链氨基酸水平、刺激 5-HT 释放、抗炎、抗氧化以及直接修复受损的海马结构等。因此,对于 T2DM 合并抑郁

症以及有抑郁高风险的T2DM患者可推荐首选二甲双胍进行治疗;对于T2DM合并抑郁症的患者,二甲双胍将来有望替代传统抗抑郁药物治疗;对于非T2DM的抑郁患者,二甲双胍也可能成为新的治疗选择。然而,我国目前尚未开展相关的大型的人群队列研究,关于二甲双胍改善抑郁的机制及在中国人群中的效果及应用,仍需要进一步大规模、高质量的研究证实。

### 参考文献

- [1] 中华医学会精神医学分会抑郁障碍研究协作组. 抑郁症认知症状评估与干预专家共识[J]. 中华精神科杂志, 2020, 53(5): 369-376.
- [2] NEMEROFF C B. Prevalence and management of treatment resistant depression[J]. J Clin Psych, 2007, 68(8): 17-25.
- [3] SHARMA A N, LIGADE S S, SHARMA J N, et al. GLP-1 receptor agonist liraglutide reverses long-term atypical antipsychotic treatment associated behavioral depression and metabolic abnormalities in rats[J]. Metab Brain Dis, 2014, 30(2): 519-527.
- [4] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 2型糖尿病基层诊疗指南: 实践版: 2019[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(9): 810-818.
- [5] KESSING L V, RYTGAARD H C, EKSTRM C T, et al. Antidiabetes agents and incident depression: a nationwide population-based study[J]. Diabetes Care, 2020, 43(12): 3050-3060.
- [6] KHALEDI M, HAGHIGHATDOOST F, FEIZI A, et al. The prevalence of comorbid depression in patients with type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis on huge number of observational studies[J]. Acta Diabetologica, 2019, 56(6): 631-650.
- [7] GRAHAM EVA A, DESCHÊNES SONYA S, KHALIL MARINA N, et al. Measures of depression and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. J Affect Disord, 2020, 265: 224-232.
- [8] POWWER F, SCHRAM M T, IVERSEN M M, et al. How 25 years of psychosocial research has contributed to a better understanding of the links between depression and diabetes[J]. Diabet Med, 2020, 37(3): 383-392.
- [9] FAROOQI A, KHUNTI K, ABNER S, et al. Comorbid depression and risk of cardiac events and cardiac mortality in people with diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 156: 107816.
- [10] MOULTON C D, HOPKINS C W P, ISMAIL K, et al. Repositioning of diabetes treatments for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. Psychoneuroendocrinology, 2018, 94: 91-103.
- [11] ZHENG T, GE B, QIN L, et al. Association of plasma DPP4 activity and brain-derived neurotrophic factor with moderate to severe depressive symptoms in patients with type 2 diabetes: results from a cross-sectional study[J]. Psychosom Med, 2020, 82(4): 350-358.
- [12] MOULTON C D, PICKUP J C, ROKAKIS A S, et al. The prospective association between inflammation and depressive symptoms in type 2 diabetes stratified by sex[J]. Diabetes Care, 2019, 42(10): 1865-1872.
- [13] KOLB H, MARTIN S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes[J]. BMC Med, 2017, 15(1): 131.
- [14] LOTFALIANY M, HOARE E, JACKA F N, et al. Variation in the prevalence of depression and patterns of association, sociodemographic and lifestyle factors in community-dwelling older adults in six low- and middle-income countries[J]. J Affect Disord, 2019, 251: 218-226.
- [15] HOUSHMAND F, BARATI M, GOLAB F, et al. Metformin-induced AMPK activation stimulates remyelination through induction of neurotrophic factors, downregulation of NogoA and recruitment of Olig2<sup>+</sup> precursor cells in the cuprizone murine model of multiple sclerosis[J]. Daru, 2019, 27(2): 583-592.
- [16] LI J, DENG J, SHENG W, et al. Metformin attenuates Alzheimer's disease-like neuropathology in obese, leptin-resistant mice[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2012, 101(4): 564-574.
- [17] PATRONE C, ERIKSSON O, LINDHOLM D. Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(3): 256-262.
- [18] ASADBEGI M, YAGHMAEI P, SALEHI I, et al. Neuroprotective effects of metformin against Aβ-mediated inhibition of long-term potentiation in rats fed a high-fat diet[J]. Brain Res Bull, 2016, 121: 178-185.
- [19] MILLER A H, RAISON C L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target[J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(1): 22-34.
- [20] DE LA ROCA-CHIAPAS J M, HERNANDEZ-GONZALEZ M, CANDELARIO M, et al. Association between depression and higher glucose levels in middle-aged Mexican patients with diabetes[J]. Rev Invest Clin, 2013, 65(3): 209-213.
- [21] GUO M, MI J, JIANG Q M, et al. Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients with diabetes mellitus[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2014, 41(9): 650-656.
- [22] JI L N, HAN P, WANG X Y, et al. Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co-administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Investig, 2016, 7(5): 727-736.
- [23] ZOU X H, SUN L H, YANG W, et al. Potential role of insulin on the pathogenesis of depression[J]. Cell Proliferation, 2020, 53(5): e12806.

- [24] ALHUSSAIN F, ALRUTHIA Y, AL-MANDEEL H, et al. Metformin improves the depression symptoms of women with polycystic ovary syndrome in a lifestyle modification program[J]. *Patient Prefer Adher*, 2020, 14: 737-746.
- [25] GRIGOLON R B, BRIETZKE E, MANSUR R B, et al. Association between diabetes and mood disorders and the potential use of anti-hyperglycemic agents as antidepressants[J]. *Prog Neuro-Psychoph*, 2019, 95: 109720.
- [26] ERENZOY H, NIAFAR M, GHAFARZADEH S, et al. A pilot trial of metformin for insulin resistance and mood disturbances in adolescent and adult women with polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(1): 72-75.
- [27] LACKEY D E, LYNCH C J, OLSON K C, et al. Regulation of adipose branched-chain amino acid catabolism enzyme expression and cross-adipose amino acid flux in human obesity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304(11): E1175-E1187.
- [28] LEE C C, WATKINS S M, LORENZO C, et al. Branched-chain amino acids and insulin metabolism: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(4): 582-588.
- [29] ZHAO X, HAN Q, LIU Y, et al. The relationship between branched-chain amino acid related metabolomic signature and insulin resistance: a systematic review[J/OL]. *J Diabetes Res*, 2016[2020-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27642608/>. DOI: 10.1155/2016/2794591.
- [30] GANNON N P, SCHNUCK J K, VAUGHAN R A. BCAA metabolism and insulin sensitivity: dysregulated by metabolic status? [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(6): e1700756.
- [31] GAEL Q, ALAIN M G, BRUNO P G, et al. The monoaminergic tripartite synapse: a putative target for currently available antidepressant drugs[J]. *Current Drug Targets*, 2013, 14(11): 1277-1294.
- [32] FELLENDORF F T, PLATZER M, PILZ R, et al. Branched-chain amino acids are associated with metabolic parameters in bipolar disorder[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2019, 20(10): 821-826.
- [33] ZHONG K L, CHEN F, HONG H, et al. New views and possibilities of antidiabetic drugs in treating and/or preventing mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(4): 1-10.
- [34] ZEMDEGS J, MARTIN H, PINTANA H, et al. Metformin promotes anxiolytic and antidepressant-like responses in insulin-resistant mice by decreasing circulating branched-chain amino acids[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(30): 5935-5948.
- [35] CHOI ALEXANDER J S, RYTER S W. Inflammasomes: molecular regulation and implications for metabolic and cognitive diseases[J]. *Mol Cells*, 2014, 37(6): 441-448.
- [36] LEMPRIÈRE S. NLRP3 inflammasome activity as biomarker for primary progressive multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(7): 350.
- [37] NAZARIAN-SAMANI Z, SEWELL R, RAFIEIAN-KO-PAEI M. Inflammasome signaling and other factors implicated in atherosclerosis development and progression[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(22): 2583-2590.
- [38] ZHANG Y, LIU L, LIU Y Z, et al. NLRP3 inflammasome mediates chronic mild stress-induced depression in mice via neuroinflammation[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(8): pyv006.
- [39] WU X H, LIU Y, TU D M, et al. Role of NLRP3-inflammasome/caspase-1/galectin-3 pathway on atrial remodeling in diabetic rabbits[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2020, 13(5): 731-740.
- [40] DU R W, BU W G. Metformin improves depressive-like symptoms in mice via inhibition of peripheral and central NF- $\kappa$ B-NLRP3 inflammation activation[J]. *Exp Brain Res*, 2020, 238(11): 2549-2556.
- [41] HARDIE G D. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(10): 774-785.
- [42] JIANG S, LI T, JI T, et al. AMPK: potential therapeutic target for ischemic stroke[J]. *Theranostics*, 2018, 8(16): 4535-4551.
- [43] ZUCCOLI G S, SAIA-CEREDA V M, NASCIMENTO J M, et al. The energy metabolism dysfunction in psychiatric disorders postmortem brains: focus on proteomic evidence[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 493.
- [44] ZHOU G, MYERS R, LI Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(8): 1167-1174.
- [45] KIM D M, LEEM Y H. Chronic stress-induced memory deficits is reversed by regular exercise via AMPK-mediated BDNF induction[J]. *Neuroscience*, 2016, 324: 271-285.
- [46] AI H, FANG W, HU H, et al. Antidiabetic drug metformin ameliorates depressive-like behavior in mice with chronic restraint stress via activation of AMP-activated protein kinase[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(1): 31-43.
- [47] FANG W, ZHANG J, HONG L, et al. Metformin ameliorates stress-induced depression-like behaviors via enhancing the expression of BDNF by activating AMPK/CREB-mediated histone acetylation[J]. *J Affect Disord*, 2019, 260: 302-313.
- [48] TERRANOVA C, RIZZO V, RAJAN T S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation induces neuroprotection via activating CaMKII  $\alpha$ -CREB-Bcl-2 pathway in rat brain[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(4): e146.
- [49] ENDO H, NITO C, KAMADA H, et al. Akt/GSK3 $\beta$  survival signaling is involved in acute brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *Stroke*, 2006, 37(8):



# 调控生物钟的小分子化合物的研究进展<sup>Δ</sup>

凡杰夫\*,何颖,王伟忠,谭兴,张 建,王杨凯<sup>#</sup>(海军特色医学中心海洋生物医药与极地医学研究室,上海200433)

中图分类号 R966 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)07-0890-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.07.21

**摘要** 目的:了解调控生物钟的小分子化合物的研究进展,为生物节律干预策略的研究和相关药物的研发提供参考。方法:对钟基因的调控机制、调控生物钟的小分子化合物[如靶向蛋白激酶、靶向核受体、靶向隐花色素蛋白(CRY)、靶向时钟蛋白(CLOCK)]的作用机制及其筛选和鉴定方法进行综述。结果与结论:生物体内与生物钟的发生和维持相关的基因被称为节律基因,包含钟基因和钟控基因两类。钟基因是维持生物钟节律的关键,其表达受到转录-翻译反馈环路的调控。钟基因表达失调将导致生物钟节律的减弱或紊乱,从而导致多种疾病的发生、发展。生物钟相关蛋白调控小分子化合物可靶向蛋白激酶参与的翻译后修饰,在生物钟的调控中具有重要作用,其突变可能参与了多种由生物钟紊乱所致的疾病;靶向核受体的小分子化合物可对癌细胞产生明显的细胞毒性效果,可为多效抗癌药的研发提供帮助;靶向CRY的小分子化合物可增强CRY稳定性和CRY-周期基因(PER)蛋白复合体对核转运类似蛋白1(BMAL1)-CLOCK的抑制作用,减少关键钟基因的表达,从而使患者胶质母细胞瘤干细胞发生周期停滞,引起凋亡增加;靶向CLOCK的小分子化合物是调控钟基因转录-翻译反馈环路的重要组成部分,其含量和活性能显著影响生物钟的稳定性和振幅强度。目前,对大多数小分子调节物质的研究仍停留在基础实验阶段,还存在对钟蛋白的精确调控存在困难,对BMAL1和PERs等关键钟蛋白的调节物的研究仍处于盲区等不足;而对已知调控生物钟的小分子化合物,进一步的修饰与改造、优化其药动学特性、减轻其不良反应,是该领域重要的研究方向。

**关键词** 生物节律;钟基因;小分子化合物;表型筛选;靶向筛选;生物钟调控

- 2140-2146.
- [50] KESHAVARZI S, KERMANSHAHI S, KARAMI L, et al. Protective role of metformin against methamphetamine induced anxiety, depression, cognition impairment and neurodegeneration in rat: the role of CREB/BDNF and Akt/GSK3 signaling pathways[J]. *Neurotoxicology*, 2019, 72: 74-84.
- [51] DOWLATI Y, HERRMANN N, SWARDFAGER W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(5): 446-457.
- [52] LIU W, LIU J, HUANG Z, et al. Possible role of GLP-1 in antidepressant effects of metformin and exercise in CUMS mice[J]. *J Affect Disord*, 2019, 246: 486-497.
- [53] ŁABUZEK K, SUCHY D, GABRYEL B, et al. Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide[J]. *Pharmacol Rep*, 2010, 62(5): 956-965.
- [54] 李改芬, 赵名, 赵彤, 等. 二甲双胍对慢性应激大鼠抑郁行为的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2019, 35(3): 245-249.
- [55] OWEN R P, ALEXANDER K O, YEVGENIYA V Z, et al. Insulin resistance is associated with smaller brain volumes in a preliminary study of depressed and obese children[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19(5): 892-897.
- [56] JING W, DENIS G R, LOREN M D, et al. Metformin activates an atypical PKC-CBP pathway to promote neurogenesis and enhance spatial memory formation[J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 11(1): 23-35.
- [57] CULMSEE C, MONNIG J, KEMP B E, et al. AMP-activated protein kinase is highly expressed in neurons in the developing rat brain and promotes neuronal survival following glucose deprivation[J]. *J Mol Neurosci*, 2001, 17(1): 45-58.
- [58] 陈昊. 作用于5-羟色胺受体的抗抑郁药物研究进展[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(48): 9473.
- [59] 荣晖, 彭建美, 宋宇, 等. 探讨二甲双胍对多囊卵巢综合征患者的疗效及其心理健康和血清单胺类神经递质浓度的关系[J]. *国际精神病学杂志*, 2017, 44(5): 867-869, 876.
- [60] EL M M, ALAEDDINE L M, ALI L, et al. Metformin: a growing journey from glycemic control to the treatment of Alzheimer's disease and depression[J/OL]. *Curr Med Chem*, 2020[2020-11-30]. [https://www.researchgate.net/publication/344213340\\_Metformin\\_A\\_Growing\\_Journey\\_from\\_Glycemic\\_Control\\_to\\_the\\_Treatment\\_of\\_Alzheimer's\\_Disease\\_and\\_Depression](https://www.researchgate.net/publication/344213340_Metformin_A_Growing_Journey_from_Glycemic_Control_to_the_Treatment_of_Alzheimer's_Disease_and_Depression). DOI: 10.2174/09298673276662-00908114902.

Δ 基金项目: 海军军内科研重点项目(No.16A211)

\* 本科生。研究方向: 特殊环境生理学。E-mail: fanjf6382018037@163.com

<sup>#</sup> 通信作者: 副研究员, 博士。研究方向: 特殊环境生理学。E-mail: wyangkai2005@163.com

(收稿日期: 2020-12-02 修回日期: 2021-01-26)

(编辑: 罗 瑞)