·抑郁症专题·

SIRT1调控miR-124抗抑郁的机制研究进展

恽琪 崔玥 顾猛
213001 江苏省常州市儿童医院检验科
通信作者：顾猛，Email：932335114@qq.com
DOI：10.3969/j.issn.1009-6574.2021.06.007

【摘要】 抑郁症是一类严重危害人类身心健康的重性精神疾病，其病理生理学机制极其复杂。沉默信息调节因子2相关酶Ⅰ(Sirtuin 1，SIRT1)的抗抑郁作用被广泛论证，但其作用机制仍不明确。同时研究发现miR-124的调控作用在抑郁发病中也具有重要意义。现旨在介绍SIRT1如何调控miR-124，缓解下丘脑－垂体－肾上腺轴(HPA轴)功能亢进及神经营养因子缺乏的病理改变，发挥抗抑郁的功能，该机制的阐述可以给抑郁症发病机制研究和药物研发提供重要线索。

【关键词】 抑郁症； Sirtuin 1； miR-124； HPA轴； 综述

Research progress of the mechanism of miR-124 against depression regulated by SIRT1 *Yun Qi, Cui Yue, Gu Meng*

Department of Laboratory, Changzhou Children's Hospital, ChangZhou 213001, China
Corresponding author: Gu Meng, Email: 932335114@qq.com

【**Abstract**】 Depression is a kind of severe mental illness that seriously endangers human physical and mental health, and its pathophysiological mechanism is extremely complex. The antidepressant effect of SIRT1 (Sirtuin 1, Silent Information Regulator Factor 2-related enzyme I) has been widely demonstrated, but its mechanism is still unclear. The regulatory role of miR-124 has also been found to be important in the onset of depression. The purpose of this paper is to introduce how SIRT1 regulates miR-124, alleviates the pathological changes of hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) hyperfunction and neurotrophic factor deficiency, exerts antidepressant function. The elucidation of this mechanism could provide important clues for depression pathogenesis research and drug development.

【**Key words**】 Depressive disorder； Sirtuin 1； miR-124； HPA axis； Review

抑郁症是一类以持续的情绪低落和情感障碍为特征，可伴有认知功能损伤的重性精神疾病，发病人群和年龄不限，发病起初因症状不明显较易被忽视，而不及早干预将会严重危害患者的身心健康，甚至引发自残、自杀等恶性后果[1]。近年来，随着社会生活方式的改变，人们面对的内外源性应激事件与日俱增，抑郁症的发病率也逐年升高，并呈现低龄化趋势。因此，深入探究抑郁症的病理生理学机制，寻求抑郁症潜在的调控靶点，进而研发新型安全、毒副作用小的抗抑郁药已是迫在眉睫。

抑郁症病因学大致可分为遗传因素、生物化学因素和社会心理因素[2]，而下丘脑－垂体－肾上腺轴(HPA轴)功能亢进和神经营养因子缺乏是较为显著的神经生物化学改变[3-4]。近年来研究发现，微小RNA(microRNAs，miRNAs或miRs)广泛参与精神疾病的调控，其中miR-124在抑郁症的发病中扮演着重要角色，它通过调控相关蛋白表达而改变神经生物化学稳态进而影响抑郁症的发病进程[5-7]。遗传学研究资料表明，沉默信息调节因子2相关酶Ⅰ(Sirtuin 1，SIRT1)基因与抑郁和焦虑存在密切联系[8]，SIRT1作为一种高度保守的组蛋白去乙酰化酶，其抗抑郁作用也被广泛论证，而具体作用机制仍不清楚[9]。那么miR-124是否能够作为抑郁症的潜在调控靶点？而SIRT1与miR-124是否存在调控关系，进而发挥抗抑郁作用？现就此作一综述。

一、miR-124

miRNAs是一类小的非编码RNA，长约为22个核苷酸，可直接与目的基因的mRNAs 3’非翻译区(3’UTR)序列互补结合，调节其表达[10]。研究资料表明，miRNAs广泛参与体内器官组织的发生发育以及各种系统调节，并可能在神经发生、神经元发育及可塑性和神经元凋亡等病理生理进程中发挥

关键作用[11]。miR-124 作为大脑中表达最丰富的 miRNA 之一，在抑郁症的发生和发展中起着重要作用[12]。有研究结果表明，经过抗抑郁药物治疗后抑郁患者外周血中高水平的 miR-124 会发生显著下调[13]。因此深入研究 miR-124 在抑郁症中的潜在作用，可以为其机制研究提供新方向。

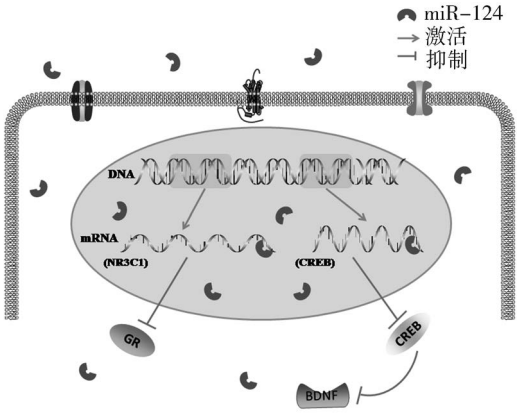
二、miR-124 与下丘脑－垂体－肾上腺(HPA)轴功能亢进的关系

在抑郁症中，HPA 轴功能亢进是重要的病理改变之一，这可能与机体长期处于内外源性应激状态有关[14]。而 HPA 轴功能调控的高级中枢海马，在抑郁症患者或动物模型中都存在显著的病理改变[15]，海马区域表达的糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor，GR)水平降低，HPA 轴负反馈信号无法传递，出现 HPA 轴功能亢进，导致体内糖皮质激素始终处于较高水平，加重了对机体的内源性应激损伤[16]。在利用不同方法诱导的抑郁动物模型中，血清皮质酮水平也会出现不同程度的升高，机体表现出 HPA 轴功能亢进的内分泌改变[17]，同时伴随海马组织 GR 表达量的下降。在 GR 敲除的转基因小鼠上也同样出现了抑郁样的行为学和 HPA 轴亢进的神经内分泌学改变[18]。与此同时，miR-124 作为 GR 的上游调控因子，可以直接与 GR(Nr3c1)mRNA 的 3’ UTR 区域结合而负调控 GR 的表达[7]。有研究结果表明，通过皮质酮注射诱导的大鼠抑郁模型中，其脑内 miR-124 显著上调，海马区域 GR 表达量降低，而给予 miR-124 拮抗剂后，可以显著提高海马 GR 表达水平，改善其抑郁样的表现[19]。由此可以推断抑郁症患者表现出的 HPA 轴功能亢进的病理改变可能是由于海马区域 miR-124 上调，通过负向调控 GR，导致其表达量降低而引起(图 1)。

三、miR-124 与神经营养因子缺乏的关系

海马不仅是 HPA 轴调控的高级中枢，还是机体情感控制中心。它通过整合外界信号和机体内在变化来调节日常情绪[20]。研究者通过影像学扫描发现抑郁症患者海马体积明显缩小，这一病理改变会直接影响患者的情感控制能力，进而发生抑郁样情绪改变[21]。近年来，神经营养因子缺乏假说也被认为是抑郁症发病的重要学说之一，神经营养因子的缺乏会直接导致神经元营养缺失、新生神经元减少、神经元损伤增加等系列反应，进而引起情感或认知障碍相关的精神疾病[22]。而环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)/脑源性神经营养因子(BDNF)作为神经营养因子缺乏假说中的重要分子，它们在抑郁症中的作用也被广泛报道[23]。研究表明，通过慢性应激诱导的抑郁动物模型，其海马 CREB 的激活明显减少，BDNF 的表达也显著下降，而经过抗抑郁治疗后可以逆转这种情况[24]。Rajasethupathy 等[25]发现 miR-124 可以通过直接结合 CREB 的 mRNA 3’ UTR 区域负调控 CREB1 的翻译过程，CREB 的表达受抑制后也将直接引发其调控的下游分子 BDNF 表达下调，进而出现与神经营养因子缺乏相关的病理改变[26]。Dwivedi 等[27]研究结果表明在皮质酮注射 21 d 后大鼠前额皮层 CREB1、BDNF 和 Nr3c1 等表达都明显降低，而这些基因都是 miR-124 的预测结合位点，同时利用 miRNA 芯片筛查抑郁大鼠前额皮层的 miRNA 表达，发现 miR-124、miR-218 等显著上调。故推测抑郁症患者体内表达上调的 miR-124，可能通过抑制转录调控因子 CREB 的活性，间接影响 BDNF 的表达，继而导致脑内神经元营养因子缺乏，出现神经元损伤加重、新生神经元减少等病理改变和情感障碍、认知缺陷等行为学表现(图 1)。

机体在应激状态下，脑内 miR-124 表达增高，miR-124 通过结合到 NR3C1 和 CREB 基因 mRNA 的 3’ UTR 区域，抑制相关基因的翻译过程，导致 GR 和 CREB 蛋白表达量降低，进而使得机体神经内分泌功能紊乱。



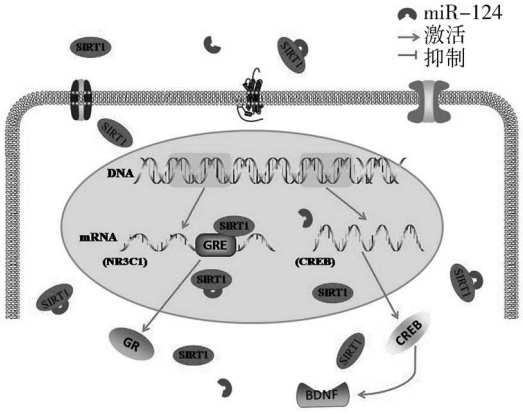
注：miR-124 微小核糖核酸-124；DNA 脱氧核糖核酸；mRNA 信使核糖核酸；NR3C1 NR3C1 基因；GR 糖皮质激素受体；CREB 环磷腺苷效应元件结合蛋白；BDNF 脑源性神经营养因子

图 1 miR-124 对 NR3C1 和 CREB 基因调控示意图

四、SIRT1 抗抑郁作用机制

SIRT1 是一类组蛋白去乙酰化酶，依赖其去乙酰化作用或非去乙酰化作用对体内各类生命活动发挥调节作用，在抗击炎症、肿瘤、衰老和精神疾病等方面均有较好疗效[28]。Brennan 等[29]研究发现

SIRT1可以直接与miR-124基因结合，通过去乙酰化组蛋白赖氨酸残基，促进异染色质的形成和基因沉默，抑制miR-124的表达，进而解除miR-124对相关蛋白的抑制性作用。近年来，SIRT1及其激动剂在抗抑郁方面的作用被广泛关注。通过向慢性温和应激诱导的抑郁动物模型脑区微注射SIRT1激动剂SRT2104后，其抑郁样行为得到明显改善[30]。白藜芦醇作为SIRT1的激动剂之一，体外培养的海马脑片经白藜芦醇处理后，miR-124和miR-134的表达水平都显著降低，而CREB及其下游分子BDNF的表达水平都显著升高[31]。故推测给予抑郁患者SIRT1或相应激动剂的治疗后，可以解除抑郁状态下体内表达上调的miR-124抑制GR和CREB翻译的状态[25-26]，促进GR和CREB的正常表达。GR的正常表达可以促进HPA轴负反馈信号正常传递，体内糖皮质激素分泌维持动态平衡，改善机体的内源性应激损伤；CREB的正常表达可以促进下游分子BDNF的表达，丰富了神经系统的营养，从而修复神经元的病理改变，促进神经元再生及分化等生理过程，进而缓解患者抑郁状态。同时，SIRT1可以直接与GR结合，在不依赖于SIRT1的去乙酰化活性下，增强GR的转录水平[32]，促进海马区域GR蛋白表达增高，使得HPA轴负反馈调节恢复动态平衡。综上，推测SIRT1的抗抑郁作用可能通过降低抑郁患者体内miR-124的水平，进而改善患者神经内分泌和营养水平，缓解患者的病理改变而发挥抗抑郁效果(图2)。



注：miR-124 微小核糖核酸-124；DNA 脱氧核糖核酸；mRNA 信使核糖核酸；NR3C1 NR3C1基因；SIRT1 沉默信息调节因子2相关酶Ⅰ；GRE 糖皮质激素应答元件；GR 糖皮质激素受体；CREB 环磷腺苷效应元件结合蛋白；BDNF 脑源性神经营养因子

图2 SIRT1调控miR-124发挥抗抑郁作用示意图

给予抑郁个体SIRT1或SIRT1激动剂治疗，促使体内SIRT1表达增高，SIRT1可以直接与miR-124基因结合，使其沉默，降低miR-124的水平，进而解除其对NR3C1和CREB基因的抑制作用，改善患者的神经内分泌水平。

综上所述，miR-124与抑郁症之间存在密切的联系，可能机制与其调控的HPA轴功能亢进和神经营养因子缺乏有关，因此miR-124可以作为抑郁症发病的潜在调控靶点。同时SIRT1可以通过调控miR-124，缓解miR-124对其下游分子的抑制状态以逆转抑郁症病理状态，进一步阐明了SIRT1抗抑郁潜在的机制。本综述旨在探索SIRT1通过调控miR-124发挥抗抑郁可能的机制，进而为抑郁症发病机制的深入研究提供新思路，为开发新型的抗抑郁药物提供新依据。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计、文献调研与整理、论文撰写为恽琪，论文审校为崔玥，获取资助、论文修订为顾猛

参 考 文 献

[1] Smith K. Mental health: a world of depression[J]. Nature, 2014, 515(7526): 181. DOI: 10.1038/515180a.

[2] Ménard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies[J]. Neuroscience, 2016, 321: 138-162. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.053.

[3] Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, et al. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review[J]. J Affect Disord, 2018, 233: 45-67. DOI: 10.1016/j.jad.2017.09.052.

[4] Wang C, Guo J, Guo R. Effect of XingPiJieYu decoction on spatial learning and memory and cAMP-PKA-CREB-BDNF pathway in rat model of depression through chronic unpredictable stress[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 73. DOI: 10.1186/s12906-016-1543-9.

[5] Yi LT, Mu RH, Dong SQ, et al. miR-124 antagonizes the antidepressant-like effects of standardized gypenosides in mice[J]. J Psychopharmacol, 2018, 32(4): 458-468. DOI: 10.1177/0269881118758304.

[6] Zeng D, He S, Yu S, et al. Analysis of the association of MIR124-1 and its target gene RGS4 polymorphisms with major depressive disorder and antidepressant response[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2018, 14: 715-723. DOI: 10.2147/NDT.S155076.

[7] Wang SS, Mu RH, Li CF, et al. microRNA-124 targets glucocorticoid receptor and is involved in depression-like behaviors[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2017, 79(Pt B): 417-425. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.07.024.

[8] Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T, et al. SIRT1 gene is associated with major depressive disorder in the Japanese population[J]. J Affect Disord, 2010, 126(1/2): 167-173. DOI: 10.1016/j.jad.2010.04.003.

[9] Lu G, Li J, Zhang H, et al. Role and Possible Mechanisms of Sirt1 in Depression[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 8596903. DOI: 10.1155/2018/8596903.

[10] Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA[J]. J Allergy Clin Immunol,

2018, 141(4): 1202-1207. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.034.

[11] Mohr AM, Mott JL. Overview of microRNA biology[J]. Semin Liver Dis, 2015, 35(1): 3-11. DOI: 10.1055/s-0034-1397344.

[12] Gu Z, Gu Z, Pan J, et al. MiR-124 suppression in the prefrontal cortex reduces depression-like behavior in mice[J]. Biosci Rep, 2019, 39(9): BSR20190186. DOI: 10.1042/BSR20190186.

[13] Yang W, Liu M, Zhang Q, et al. Knockdown of miR-124 Reduces Depression-like Behavior by Targeting CREB1 and BDNF[J]. Curr Neurovasc Res, 2020, 17(2): 196-203. DOI: 10.2174/1567202617666200319141755.

[14] Keller J, Gomez R, Williams G, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition[J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(4): 527-536. DOI: 10.1038/mp.2016.120.

[15] Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, et al. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2014, 38: 173-192. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.11.009.

[16] Zhou QG, Zhu LJ, Chen C, et al. Hippocampal neuronal nitric oxide synthase mediates the stress-related depressive behaviors of glucocorticoids by downregulating glucocorticoid receptor[J]. J Neurosci, 2011, 31(21): 7579-7590. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0004-11.2011.

[17] Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression[J]. Horm Behav, 2003, 43(1): 60-66.

[18] Kronenberg G, Kirste I, Inta D, et al. Reduced hippocampal neurogenesis in the GR(+/-) genetic mouse model of depression[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2009, 259(8): 499-504. DOI: 10.1007/s00406-009-0036-y.

[19] Dwivedi Y, Roy B, Lugli G, et al. Chronic corticosterone-mediated dysregulation of microRNA network in prefrontal cortex of rats: relevance to depression pathophysiology[J]. Transl Psychiatry, 2015, 5(11): e682. DOI: 10.1038/tp.2015.175.

[20] Zhu LJ, Liu MY, Li H, et al. The different roles of glucocorticoids in the hippocampus and hypothalamus in chronic stress-induced HPA axis hyperactivity[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e97689. DOI: 10.1371/journal.pone.0097689.

[21] Petrik D, Eisch AJ. Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission?[J]. Science, 2012, 338(6103): 72-75.

[22] Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety[J]. Nat Neurosci, 2007, 10(9): 1089-1093.

[23] Wang H, Zhang Y, Li H, et al. Shuyu capsules relieve liver-qi depression by regulating ERK-CREB-BDNF signal pathway in central nervous system of rat[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(5): 4831-4838. DOI: 10.3892/etm.2017.5125.

[24] Shimizu S, Ishino Y, Takeda T, et al. Antidepressive Effects of Kamishoyosan through 5-HT1AReceptor and PKA-CREB-BDNF Signaling in the Hippocampus in Postmenopausal Depression-Model Mice[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 9475384. DOI: 10.1155/2019/9475384.

[25] Rajasethupathy P, Fiumara F, Sheridan R, et al. Characterization of small RNAs in Aplysia reveals a role for miR-124 in constraining synaptic plasticity through CREB[J]. Neuron, 2009, 63(6): 803-817. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.05.029.

[26] Sharma P, Kumar A, Singh D. Dietary Flavonoids Interaction with CREB-BDNF Pathway: An Unconventional Approach for Comprehensive Management of Epilepsy[J]. Curr Neuropharmacol, 2019, 17(12): 1158-1175. DOI: 10.2174/1570159X17666190809165549.

[27] Dwivedi Y, Roy B, Lugli G, et al. Chronic corticosterone-mediated dysregulation of microRNA network in prefrontal cortex of rats: relevance to depression pathophysiology[J]. Transl Psychiatry, 2015, 5: e682. DOI: 10.1038/tp.2015.175.

[28] Lei Y, Wang J, Wang D, et al. SIRT1 in forebrain excitatory neurons produces sexually dimorphic effects on depression-related behaviors and modulates neuronal excitability and synaptic transmission in the medial prefrontal cortex[J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(5): 1094-1111. DOI: 10.1038/s41380-019-0352-1.

[29] Brennan GP, Dey D, Chen Y, et al. Dual and Opposing Roles of MicroRNA-124 in Epilepsy Are Mediated through Inflammatory and NRSF-Dependent Gene Networks[J]. Cell Rep, 2016, 14(10): 2402-2412. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.02.042.

[30] Abe-Higuchi N, Uchida S, Yamagata H, et al. Hippocampal Sirtuin 1 Signaling Mediates Depression-like Behavior[J]. Biol Psychiatry, 2016, 80(11): 815-826. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.01.009.

[31] Zhao YN, Li WF, Li F, et al. Resveratrol improves learning and memory in normally aged mice through microRNA-CREB pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 435(4): 597-602. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.05.025.

[32] Suzuki S, Iben JR, Coon SL, et al. SIRT1 is a transcriptional enhancer of the glucocorticoid receptor acting independently to its deacetylase activity[J]. Mol Cell Endocrinol, 2018, 461: 178-187. DOI: 10.1016/j.mce.2017.09.012.

(收稿日期: 2020-10-16)
(本文编辑: 戚红丹)