

# 犬尿氨酸代谢通路在抑郁症中的研究进展

徐 畅综述,张利东审校

**【摘要】** 犬尿氨酸代谢通路(KP)是色氨酸代谢的主要途径。越来越多的研究表明,色氨酸经 KP 代谢产生的一系列活性物质与抑郁症的发生、发展密切相关。有研究表示,抑郁症患者炎症因子水平的升高与 KP 代谢密切相关,如导致神经毒性产物 QUIN 增高、保护产物 KYNA 降低。文章主要对 KP、代谢产物及其参与抑郁症的发病与治疗等相关问题进行综述。

**【关键词】** 犬尿氨酸;犬尿氨酸代谢通路;抑郁症;喹啉酸;犬尿烯酸

**【中图分类号】** R749 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)01-0069-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.01.015

## Research advances of kynurenine pathway in depressive disorder

XU Chang reviewing, ZHANG Li-dong checking

(Department of Anesthesiology, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University/General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

**【Abstract】** The kynurenine pathway is a major route of tryptophan metabolism. Emerging evidence suggests that a series of kynurenine metabolites are involved in the occurrence and development of depression. Studies have shown that increased levels of inflammatory factors in patients with depression are closely related to kynurenine metabolites, such as increased levels of neurotoxic product quinolinic acid and decreased levels of neuroprotective product kynurenine acid. This review focuses on the metabolic pathway, metabolites and relevant issues in the pathogenesis and treatment of depression, aiming to provide new targets and predictive methods for the treatment of depression.

**【Key words】** kynurenine; kynurenine pathway; depression; quinolinic acid; kynurenine acid

## 0 引 言

抑郁症是常见的精神障碍疾病之一,以显著而持久的情绪低落为主要特征,具有高患病率、高复发率、高致残率等特点,严重损害人类身心健康和生活质量。据世界卫生组织(WHO)定量评价显示,抑郁症已超过了心血管疾病及癌症在内的各种疾病,成为全球疾病负担的第一病种<sup>[1]</sup>。目前抑郁症的发病机制尚未阐明,临床上多采用单胺氧化酶抑制剂、5-羟色胺受体拮抗剂及去甲肾上腺素再摄取抑制剂等抗抑郁药物治疗抑郁障碍。但传统抗抑郁药起效慢、缓解率低、不良反应较多、对难治性

抑郁症无明显效果<sup>[2]</sup>,是治疗抑郁症面临的主要难题。因此,深入研究抑郁症的发病机制及开发新的药物用于难治性抑郁症尤为重要。现有研究表明,抑郁症与机体许多系统的功能障碍有关,包括免疫系统、单胺能系统和谷氨酸能系统,这三个系统的潜在交叉点是犬尿氨酸代谢通路(kynurenine pathway, KP)<sup>[3]</sup>。KP 是中枢神经系统中色氨酸代谢的重要通路<sup>[4]</sup>。起初人们认为 KP 的生理作用仅局限于最终产物烟酰胺腺嘌呤二核苷酸辅酶(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)以满足细胞能量需求<sup>[5]</sup>。近年来,深入研究发现 KP 代谢产物在中枢神经系统中发挥重要作用,并影响大脑神经传递系统功能,从而发挥神经保护和神经毒性作用<sup>[5]</sup>。在炎症因子触发下, KP 激活并使其神经保护和神经毒性分支之间的平衡打乱<sup>[6]</sup>,这与抑郁症的发生、发展密切相关。深入了解 KP 中的代谢

作者单位:210002 南京,南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)麻醉科(徐 畅、张利东)

通信作者:张利东, E-mail: ldzhang1968@163.com

产物在抑郁症发病中的作用,可为更安全、更有效治疗抗抑郁提供新靶点。

## 1 KP

色氨酸(Tryptophan, TRP)是人体所需的 8 种必需氨基酸之一,仅能从食物摄取。TRP 在体内主要有两种代谢途径,其中仅有 5% 沿 5-羟色胺(5-HT)代谢,其余经 KP 分解代谢,在 KP 中犬尿氨酸(kynurenine, KYN)及下游神经代谢物的产生与周围炎症和中枢神经系统改变密切相关<sup>[7]</sup>。KP 的第一步是色氨酸在限速酶吲哚胺 2,3-双加氧酶(indolamine 2,3-dioxygenase, IDO)和色氨酸 2,3-双加氧酶(tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO)催化下生成 N-甲酰犬尿氨酸,之后不稳定的 N-甲酰犬尿氨酸在甲酰胺酶作用下生成 KP 的核心中间产物 KYN。随后,根据细胞类型的不同, KYN 可通过三种途径代谢:①在小胶质细胞中, KYN 在犬尿氨酸-3-单氧化酶(Kynurenine 3-monooxygenase, KMO)作用下经羟基化生成 3-羟犬尿氨酸(3-hydroxyanthranilic, 3-HK),之后在犬尿氨酸酶(Kynureninase, KYNU)作用下转化为 3-羟邻氨基苯甲酸(3-hydroxyanthranilic acid, 3-HAA),随后 3-HAA 被 3-羟基邻氨基苯甲酸 3,4-二加氧酶(3-Hydroxyanthranilic, 3-HAO)氧化为 2-氨基-3-羧基粘康酸半醛(ACMS),进一步代谢成喹啉酸(Quinolinic Acid, QUIN)<sup>[8]</sup>。②KYN 在小胶质细胞中还能在 KYNU 作用下生成邻氨基苯甲酸,之后经过一系列生化反应生成 QUIN。两途径产生的 QUIN 经喹啉酸酯磷酸核糖基转移酶催化生成烟酸,最终形成 NAD<sup>+</sup>。③星形胶质细胞和外周骨骼肌细胞中, KYN 经犬尿氨酸氨基转移酶 II (KAT II)催化生成犬尿烯酸(Kynurenine Acid, KYNA)<sup>[9]</sup>。

## 2 KP 中的活性代谢产物及相关酶的神经生物学作用

**2.1 IDO 与 TDO** TRP 多数是在 TDO 催化下生成 N-KYN,同时 IDO 也是 TRP 生成 N-KYN 的限速酶。虽然两种酶都使得 TRP 代谢为 N-KYN,但在机体内的分布部位及激活方式有所不同。TDO 主要分布在肝, IDO 则主要在肝外组织存在,如大脑、血液、脾、肾、肺等<sup>[10]</sup>。在生理状态下,色氨酸主要由 TDO 代谢,代谢活动的强弱由自身 TRP 的含量决定,以维持机体 TRP 水平的恒定。当机体受到炎症刺激或处于应激状态时,大量促炎细胞因子如 IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  等使肝外组织的 IDO 过度激活,而

肝内 TDO 表达受到抑制,从而增强 TRP 代谢<sup>[9]</sup>。在 Öztürk1 等<sup>[7]</sup>开展的一项临床试验中,用 KYN/TRP 值评价 KP 起始酶 IDO 的活性,比值越大说明 IDO 活性越高、KP 被激活。研究发现与健康对照组相比,重度抑郁症患者中 KYN/TRP 比值显著增加。且在针对青少年抑郁症患者的研究中, KYN/TRO 值与快感缺乏评分及机体内细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等的水平成显著正相关<sup>[7]</sup>。最近的研究表明,针对抑郁症、阿尔兹海默病、亨廷顿病等神经退行性疾病,通过抑制 IDO 或 TDO 的活性能够有效发挥神经保护作用,并为这些疾病提供新的治疗靶点<sup>[11]</sup>。

**2.2 QUIN** QUIN 是 KYN 经 KMO、3-HAO 等代谢生成的产物。QUIN 是选择性 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-d-aspartate, NMDA)受体的竞争性激动剂,尤其是对包含 NR2A 和 NR2B 亚型的受体作用最敏感。病理状态下, QUIN 在大脑中主要由小胶质细胞和星形胶质细胞产生,是一种强效的内源性兴奋性毒素。可直接与游离铁离子相互作用形成有毒化合物,加剧氧化应激和兴奋毒性,也可通过结合 NMDA 受体提高细胞内钙离子浓度,使 ATP 消耗增加,自由基生成增多<sup>[12]</sup>,引起兴奋性毒性损伤。此外,也有证据表明, QUIN 也可促使神经元释放谷氨酸,抑制星形胶质细胞对谷氨酸的再摄取,使细胞外谷氨酸水平显著增加,进一步激活谷氨酸能系统,导致神经元死亡<sup>[7]</sup>。QUIN 还会诱发炎症和免疫调节功能紊乱,导致各种促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的产生,从而激活 IDO 酶,使 KP 形成恶性循环,进一步改变 KP 及其代谢物水平。同时 KMO 在炎症条件下也会上调,进而产生 QUIN。

在最近的荟萃分析中,重度抑郁症患者血 QUIN 水平明显高于健康对照组。并且与抑郁症严重程度呈正相关<sup>[9]</sup>。Barani 等<sup>[13]</sup>研究发现,抑郁症患者患病 6~9 个月后血浆 QUIN 水平仍与 MDD 症状成正相关。Erhardt 等<sup>[14]</sup>针对成年患者的研究,发现与健康对照组相比,死于自杀的抑郁症患者,脑脊液中 QUIN 的含量更高。此外,与健康对照组相比,自杀未遂者神经脑脊液中 KYNA/QUIN 值显著降低。

**2.3 KYNA** KYNA 主要是由星形胶质细胞中的 KYN 在 KAT II 催化作用下生成,是目前被证实的唯一一种内源性 NMDA 受体拮抗剂,能够清除氧自由基、超氧阴离子等发挥抗氧化活性,同时能清除外周谷氨酸具有神经保护作用。多数 KYNA 与

NMDA 受体上的甘氨酸 B 位点结合,并阻断其作用,增加突触发生和神经可塑性,对抗 QUIN 产生的兴奋性毒性作用,这也与氯胺酮对 NMDA 受体的阻滞作用机制类似。同时 KYNA 对  $\alpha 7nAChR$  具有竞争性拮抗作用<sup>[9]</sup>,抑制突触前谷氨酸的释放,与学习记忆有关。神经毒性 QUIN 和神经保护性 KYNA 的肾素途径代谢产物之间的长期不平衡,将引起神经胶质-神经元网络的损害,进而引起大脑损伤。

### 3 KP 与抑郁症发生相关的研究

**3.1 KP 与抑郁症相关的临床研究** 越来越多的证据表明,KP 代谢通路产物的异常与抑郁症的病理生理机制有关。既往研究发现,抑郁患者中 KP 通路失调,KP 的代谢物 QUIN 和 KYNA 的水平异常<sup>[9,15-16]</sup>。最近的一项 Meta 分析通过比较抑郁症患者和健康对照组之间的 KP 途径代谢物浓度,并发现 KYNA、KYN 的循环浓度和 KYNA/QUIN 在抑郁症患者中的比率显著降低<sup>[9]</sup>。这种 KP 通路的失衡不仅出现在抑郁期,而且在长期缓解的重度抑郁症患者中也持续存在<sup>[17]</sup>。KYNA 和 QUIN 浓度与抑郁症状的严重程度相关<sup>[18]</sup>。与健康对照组相比,双相障碍患者外周血循环中 KYNA 水平降低,3-HK/KYNA 比例增加<sup>[19]</sup>。与健康对照组相比,有自杀倾向的患者血清和脑脊液中的 QUIN 水平升高,KYNA 水平降低,这些代谢物的水平与自杀倾向相关<sup>[18,20]</sup>。自杀未遂者的上述生理改变甚至可在初次自杀未遂后持续 2 年。以上研究结果说明抑郁症的发生与 KP 通路代谢物的水平密切相关,但是具体机制不明,仍需要进一步研究探索。

**3.2 KP 与抑郁症相关的动物实验研究** 相较于临床研究,动物实验研究更能反应 KP 通路代谢产物与抑郁症发生的关系。如常用抑郁症 FSL (Flinders Sensitive Line) 大鼠,与其对照 FRL (Flinders Resistant Line) 大鼠相比,其前额叶皮质的 KYNA 水平更低<sup>[21]</sup>。此外,小鼠备用神经损伤模型显示 KMO 酶和 QUIN 的 mRNA 及蛋白质的水平升高,对侧海马 KYNA 水平降低<sup>[22]</sup>。另一项研究发现,腹腔内注射脂多糖的大鼠海马中 QUIN 水平升高,血浆中及海马中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平升高<sup>[23]</sup>。同样,接受干扰素治疗的大鼠旷场实验和强迫游泳实验的不动时间明显增加,海马 QUIN 水平升高,接受抗抑郁药丙咪嗪治疗后,症状显著改善<sup>[24]</sup>。因此,这些动物模型研究的结果表明 KP 代谢异常与抑郁症的发展密切相关。

### 4 KP 与抗抑郁效应密切相关

近年来研究表明,KP 代谢产物在抑郁症及其他几种神经退行性疾病中发生改变而失衡。因此,维持体内 KP 代谢产物的稳态对于抑郁症的治疗极为重要。直接作用于 KP 代谢通路并减少其下游的神经毒性代谢物是治疗抑郁症的一个潜在途径。通过抑制 IDO 和 TDO 活性来减少下游代谢物的积累是最直接的方法。Souza 等<sup>[25]</sup>的研究证明了 IDO 的阻断剂 1-MT 可缩短阿尔兹海默症模型小鼠悬尾实验的不动时间,提高糖水偏好实验百分比,缓解小鼠抑郁症状。新型 IDO 抑制剂 DWG-1036 能够改善 3xTg-阿尔兹海默症小鼠的认知能力以及抑郁、焦虑等行为<sup>[26]</sup>。抗抑郁药噻奈普汀是一种有效的 TDO 抑制剂,联合 TDO 抑制剂别嘌呤醇治疗可改善慢性应激诱导的抑郁样行为<sup>[27]</sup>。因此,开发具有良好安全性的强效 IDO 和 TDO 选择性抑制剂有利于抑郁症、阿尔兹海默症等精神疾病患者的治疗。然而,目前并无潜在的选择性 TDO 和 IDO 抑制剂进入临床试验。除此之外,大量证据表明促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  可激活 IDO,使 TRP 向 KYN 途径代谢。Zhang 等<sup>[23]</sup>研究认为电针可通过降低脂多糖诱导的抑郁模型大鼠海马中的炎症因子水平,抑制 IDO 的激活,减缓抑郁症状。近些年大量研究也认为氯胺酮可通过调节 KP 通路发挥抗抑郁作用,但其具体机制还不明确。Zhou 等<sup>[28]</sup>提出假设,可以根据 KYNA 代谢产物浓度来区分氯胺酮应答者和无应答者。KAT 可能参与调节氯胺酮相关的 KYNA 增加,或抑制 KMO,使 KYN 从 QUIN 转移到 KYNA 分支,从而导致 KYNA 增加,增强突触可塑性。氯胺酮作为 NMDA 受体拮抗剂,其对 NMDA 受体的阻断也能调节高谷氨酸能状态,使 5-HT 恢复正常水平,从而发挥抗抑郁作用。虽然已经有一些治疗方法与抗抑郁药物的作用机制被证实与 KP 的调节有关,但目前尚无直接作用于 KP 代谢通路的药物进入临床。以 KP 通路为靶点的新型抗抑郁药物的研究对抗抑郁的治疗至关重要。

### 5 结 语

综上,KP 是中枢神经系统色氨酸代谢的主要途径,内源性 KP 代谢产物和相关酶参与抑郁症病理生理过程。进一步研究 KP 与抑郁的关系,未来将 KP 通路代谢物的水平作为诊断抑郁症的临床血清学指标,并针对 KP 通路新靶点研发出抗抑郁



药物将为抑郁症患者带来希望。

# 【参考文献】

- [1] 胡海岚.情感与社会行为的神经机制研究进展[J].中国科学:生命科学,2021,51(2):105-115.
- [2] Quintana DS, Steen NE, Andreassen OA. The Promise of Intranasal Esketamine as a Novel and Effective Antidepressant[J]. JAMA Psychiatry, 2018, 75(2):123-124.
- [3] Tao X, Yan M, Wang L, *et al.* Homeostasis Imbalance of Microglia and Astrocytes Leads to Alteration in the Metabolites of the Kynurenine Pathway in LPS-Induced Depressive-Like Mice[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4):1460.
- [4] Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, *et al.* Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis[J]. Neuropsychopharmacology, 2017, 112(Pt B):399-412.
- [5] 王丽莎,刘新民,冯利,等.犬尿酸通路在神经退行性疾病中的研究进展[J].中国比较医学杂志,2015,25(11):69-75.
- [6] Muneer A. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiologic and Therapeutic Considerations[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2020, 18(4):507-526.
- [7] Öztürk M, Yalın Sapmaz Ş, Kandemir H, *et al.* The role of the kynurenine pathway and quinolinic acid in adolescent major depressive disorder[J]. Int J Clin Pract, 2021,75(4):e13739.
- [8] Heisler JM, O'Connor JC. Indoleamine 2, 3-dioxygenase-dependent neurotoxic kynurenine metabolism mediates inflammation-induced deficit in recognition memory[J]. Brain Behav Immun, 2015, 50:115-124.
- [9] Ogyu K, Kubo K, Noda Y, *et al.* Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2018, 90:16-25.
- [10] Kim YK, Jeon SW. Neuroinflammation and the Immune-Kynurenine Pathway in Anxiety Disorders[J]. Curr Neuropsychopharmacol, 2018, 16(5):574-582.
- [11] O'Farrell K, Fagan E, Connor TJ, *et al.* Inhibition of the kynurenine pathway protects against reactive microglial-associated reductions in the complexity of primary cortical neurons[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 810:163-173.
- [12] da Silva TL, Zamberlan DC, Arantes LP, *et al.* Quinolinic acid and glutamatergic neurodegeneration in *Caenorhabditis elegans*[J]. Neurotoxicology, 2018, 67:94-101.
- [13] Baranyi A, Meinitzer A, Breitenacker RJ, *et al.* Quinolinic Acid Responses during Interferon-alpha-Induced Depressive Symptomatology in Patients with Chronic Hepatitis C Infection - A Novel Aspect for Depression and Inflammatory Hypothesis[J]. PLoS One, 2015, 10(9):e0137022.
- [14] Erhardt S, Lim CK, Linderholm KR, *et al.* Connecting inflammation with glutamate agonism and suicidality[J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(5):743-752.
- [15] Bartoli F, Misiak B, Callovi T, *et al.* The kynurenine pathway in bipolar disorder: a meta-analysis on the peripheral blood levels of tryptophan and related metabolites[J]. Mol Psychiatry, 26, 7 (2021): 3419-3429.
- [16] Wiedlocha M, Marciniowicz P, Krupa R, *et al.* Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers - A meta-analysis[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 80(Pt C):217-226.
- [17] Savitz J, Drevets WC, Wurfel BE, *et al.* Reduction of kynurenine acid to quinolinic acid ratio in both the depressed and remitted phases of major depressive disorder[J]. Brain Behav Immun, 2015, 46:55-59.
- [18] Bay-Richter C, Linderholm KR, Lim CK, *et al.* A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in depression and suicidality[J]. Brain Behav Immun, 2015, 43:110-117.
- [19] Birner A, Platzer M, Bengesser SA, *et al.* Increased breakdown of kynurenine towards its neurotoxic branch in bipolar disorder[J]. PLoS One, 2017, 12(2):e0172699.
- [20] Brundin L, Sellgren CM, Lim CK, *et al.* An enzyme in the kynurenine pathway that governs vulnerability to suicidal behavior by regulating excitotoxicity and neuroinflammation[J]. Transl Psychiatry, 2016, 6(8):e865.
- [21] Liu X-C, Erhardt S, Gojny M, *et al.* Decreased levels of kynurenine acid in prefrontal cortex in a genetic animal model of depression[J]. Acta Neuropsychiatr, 2017, 29(1):54-58.
- [22] Laumet G, Zhou W, Dantzer R, *et al.* Upregulation of neuronal kynurenine 3-monooxygenase mediates depression-like behavior in a mouse model of neuropathic pain[J]. Brain Behav Immun, 2017, 66:94-102.
- [23] Zhang K, Liu R, Gao Y, *et al.* Electroacupuncture Relieves LPS-Induced Depression-Like Behaviour in Rats Through IDO-Mediated Tryptophan-Degrading Pathway[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2020, 16:2257-2266.
- [24] Fischer CW, Eskelund A, Budac DP, *et al.* Interferon-alpha treatment induces depression-like behaviour accompanied by elevated hippocampal quinolinic acid levels in rats[J]. Behav Brain Res, 2015, 293:166-172.
- [25] Souza LC, Jesse CR, de Gomes MG, *et al.* Activation of Brain Indoleamine-2,3-dioxygenase Contributes to Depressive-Like Behavior Induced by an Intracerebroventricular Injection of Streptozotocin in Mice[J]. Neurochem Res, 2017, 42(10):2982-2995.
- [26] Fertan E, Stover KRJ, Brant MG, *et al.* Effects of the Novel IDO Inhibitor DWG-1036 on the Behavior of Male and Female 3xTg-AD Mice[J]. Front Pharmacol, 2019, 10:1044.
- [27] Bano S, Gitay M, Ara I, *et al.* Acute effects of serotonergic antidepressants on tryptophan metabolism and corticosterone levels in rats[J]. Pak J Pharm Sci, 2010, 23(3):266-272.
- [28] Zhou Y, Zheng W, Liu W, *et al.* Antidepressant effect of repeated ketamine administration on kynurenine pathway metabolites in patients with unipolar and bipolar depression[J]. Brain Behav Immun, 2018, 74:205-212.

(收稿日期:2021-06-28; 修回日期:2021-08-04)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕锋烽)