

mTOR信号通路在抑郁症中的研究进展

刘心雨¹, 王志坚², 沈忠飞², 郭燕君²



1. 嘉兴大学医学院麻醉学系 (浙江嘉兴 314001)

2. 嘉兴大学医学院人体解剖学教研室 (浙江嘉兴 314001)

【摘要】哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路作为细胞代谢、增殖及神经可塑性的关键调控因子, 在抑郁症的发病机制及治疗研究中受到广泛关注。mTOR 信号通路在抑郁症中的作用机制复杂, 涉及神经炎症、突触可塑性、自噬调控及神经元功能等多个方面, 尤其是 mTOR 通路 with 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)、N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 及炎症因子的交互作用, 为探究抑郁症的病理生理机制提供了新的视角。基于 mTOR 通路的抗抑郁药物及新兴治疗策略, 如氯胺酮、雷帕霉素及中药复方的研究显示出其作为抑郁症有效治疗靶点的潜力。本文对 mTOR 信号通路在抑郁症中的研究进展作一综述, 探讨其在抑郁症精准治疗中的应用前景, 为其未来研究提供理论依据和实践指导。

【关键词】mTOR 信号通路; 抑郁症; 神经炎症; 突触可塑性

【中图分类号】R 749.4 **【文献标识码】**A

Research progress on mTOR signaling pathway in depression

LIU Xinyu¹, WANG Zhijian², SHEN Zhongfei², GUO Yanjun²

1. Department of Anesthesiology, Jiaxing University College of Medicine, Jiaxing 314001, Zhejiang Province, China

2. Department of Human Anatomy, Jiaxing University College of Medicine, Jiaxing 314001, Zhejiang Province, China

Corresponding authors: SHEN Zhongfei, Email: shzhmy169@vip.sina.com; GUO Yanjun, Email: yanjun_guo@163.com

【Abstract】The mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway, a key regulator of cellular metabolism, proliferation and neuroplasticity, has attracted extensive attention in the study of depression pathogenesis and treatment. The mechanisms of mTOR signaling pathway are complex, involving neuroinflammation, synaptic plasticity, autophagy regulation, and neuronal function. Notably, the interactions of the mTOR pathway with brain-derived neurotrophic factor (BDNF), phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR), and inflammatory factors provide new insights for understanding pathophysiological mechanisms of depression. Furthermore, studies on antidepressant drugs and emerging therapeutic

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202506014

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目 (ZCLTGD24C0901); 嘉兴大学校级 SRT 计划项目 (8517241021)

通信作者: 沈忠飞, 教授, Email: shzhmy169@vip.sina.com

郭燕君, 副教授, Email: yanjun_guo@163.com

strategies based on the mTOR pathway, such as ketamine, rapamycin, and traditional Chinese medicine formulations, have shown potential of the mTOR pathway as effective treatment target for depression. This article reviews the research progress of the mTOR signaling pathway on depressive disorder, explores its application prospects in precision therapy of depression, and provides a theoretical foundation and practical guidance for future research directions.

【Keywords】 mTOR signaling pathway; Depression; Neuroinflammation; Synaptic plasticity

抑郁症作为一种高发的精神疾病,其病理机制极为复杂,涉及神经化学、神经结构及细胞信号通路的异常^[1]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路是细胞代谢和神经可塑性的关键调控因子,被证实与抑郁症的发生发展有关^[2]。mTOR 信号通路通过调控神经元的突触形成、神经炎症反应和自噬过程直接影响抑郁症的病理状态^[3]。研究表明, mTOR 信号通路的异常激活与抑郁症的表现密切相关。抑郁症患者常出现神经元突触的丧失和神经可塑性的降低,这些现象与 mTOR 信号通路的功能失调有直接关系^[4]。mTOR 信号通路与其他神经递质系统的相互作用也在抑郁症的发病机制中扮演着重要角色,如其与多巴胺和血清素的信号传导相结合,可进一步影响情绪调节和认知功能^[5]。在临床治疗方面,针对 mTOR 信号通路的干预也显示出潜在治疗效果。研究发现,运动疗法等非药物干预措施能够通过影响 mTOR 信号通路来改善抑郁症状^[6]。因此,深入探讨 mTOR 信号通路的分子机制及其在抑郁症中的作用能够为未来抑郁症的治疗策略提供新的视角和思路。本研究系统综述了 mTOR 信号通路在抑郁症中的研究进展,重点探讨其分子机制及治疗应用,以期对抑郁症的防治提供新的方向和依据。

1 mTOR信号通路

1.1 mTOR复合物组成

mTOR 是一种重要的丝氨酸/苏氨酸激酶,参与调控细胞生长、增殖、代谢及生存等多个生物学过程。mTOR 主要以两种复合物形式存在——mTORC1 和 mTORC2,这两种复合物在功能上有显著差异:mTORC1 主要负责调节蛋白质合成、脂质代谢和自噬等过程,进而影响神经元的功能;mTORC2 主要参与细胞存活及细胞骨架的动态调节。这种功能区分使得 mTOR 成为细胞内信号传导的关键调节因子,并且在多种疾病,尤其是癌

症和代谢疾病中发挥重要作用。

mTORC1 的活性受到多种外部信号的调控,包括营养物质的可用性和生长因子的刺激。当细胞内氨基酸浓度和葡萄糖水平充足时, mTORC1 会被激活,促进细胞生长和增殖。研究显示, mTORC1 通过调控细胞内的蛋白质合成和自噬过程,在应对营养缺乏或其他应激条件时发挥关键作用,如 mTORC1 的抑制可以诱导自噬,从而在细胞面临不利环境时保护细胞生存^[7]。mTORC2 主要通过调控细胞骨架和细胞存活的相关信号通路来影响细胞的形态和运动能力。mTORC2 的激活与细胞外信号调节因子(如生长因子)密切相关,能够促进 Akt 等重要信号传导分子的磷酸化,进而增强细胞的存活能力和增殖能力^[8]。mTORC2 还参与脂质和糖类代谢的调控。研究表明,抑郁症患者常表现出 mTOR 信号通路的异常,针对 mTOR 信号通路的干预可能为抑郁症的治疗提供新的思路和靶点^[9]。mTOR 复合物的上游调控网络复杂且精密,其活性受多重信号协同调控。在营养信号方面,除氨基酸可通过 Rag GTPases(如 RagA/B-GTP 与 RagC/D-GDP 形成异二聚体)将 mTORC1 招募至溶酶体膜激活外^[10],当葡萄糖匮乏时,腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)会磷酸化结节性硬化症复合物 2(tuberous sclerosis complex 2, TSC2),增强其 GTP 酶激活蛋白(GTPase-activating protein, GAP)活性以抑制 mTORC1,而在葡萄糖充足时该抑制解除。在生长因子信号中,除磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)通路通过磷酸化 TSC2 抑制其功能外,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路可通过磷酸化 Ras 同源基因家族成员 E(Ras homolog enriched in brain, Rheb)增强其对 mTORC1 的激活作用,且不同生长因子,如胰岛素与胰岛素样生长因

子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 对 mTORC2 的激活效率存在差异。此外, 细胞应激 (如氧化应激) 可通过激活 ATM/ATR 激酶磷酸化 mTOR, 直接抑制其活性, 而炎症信号中的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 可通过核因子 κ B 抑制蛋白激酶 β (inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit beta, IKK β) 磷酸化结节性硬化蛋白 1 (tuberous sclerosis complex 1, TSC1), 削弱结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 复合物对 mTORC1 的抑制。这些上游调控机制的失衡可能是抑郁症中 mTOR 信号异常的重要诱因, 例如在慢性应激下, 炎症信号增强与营养感知紊乱共同导致 mTOR 活性异常, 但其具体协同作用模式仍需深入研究, 见图 1。

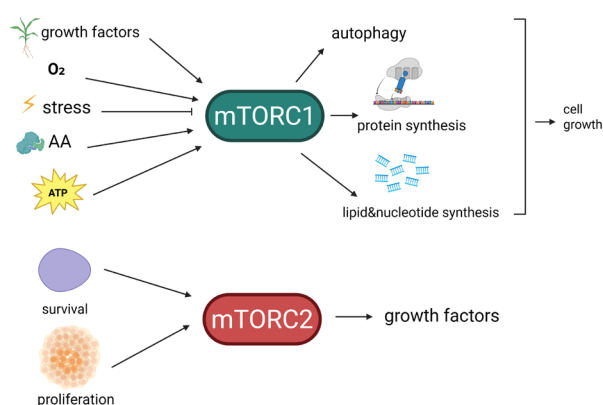


图1 mTOR复合物的上游调控信号及下游功能通路
Figure 1. Upstream regulatory signals and downstream functional pathways of mTOR complexes

1.2 mTOR与神经元发育及突触可塑性

mTOR 信号通路在神经元的发育和突触可塑性中发挥着重要作用。mTOR 通过调节突触蛋白的合成, 影响神经元树突的生长和突触形成。研究表明, mTOR 信号通路的激活可以促进神经元的发育, 这一过程与细胞内的营养状态和生长因子密切相关。例如, mTORC1 能响应生长因子和营养物质的信号, 进而促进突触的形成和成熟^[10]。mTOR 信号通路还通过调控细胞内的蛋白质合成, 特别是突触相关蛋白的合成, 来调节突触可塑性。这种调节作用不仅限于突触的形成阶段, 还持续影响突触的功能和可塑性。

mTOR 还通过调控脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 及其下游效应子, 促进神经网络的重塑与功能恢

复。BDNF 是神经元生存和突触可塑性的关键因子, 其表达受到 mTOR 信号通路的调控。研究发现, mTOR 的激活能够增强 BDNF 的表达, 进而促进突触的生长和成熟, 这在学习和记忆等认知功能中起到重要作用^[11-12]。此外, mTOR 与其他信号通路的交互作用也为其在突触可塑性中所起的作用提供了支持。研究表明, mTOR 通路可以与 PI3K-Akt 通路和 MAPK 通路相互作用, 共同调节神经元的生长和突触的可塑性^[13]。然而, mTOR 信号通路的异常激活也可能导致神经元发育异常, 进而导致多种神经精神疾病的发生。例如, 在抑郁状态下, mTOR 信号通路的失调可能导致突触可塑性障碍, 从而影响情绪和认知功能^[9, 14]。尽管已有研究揭示了 mTOR 信号通路在突触可塑性和神经元功能中的重要作用, 但当前研究仍存在以下局限性: 其一, 多数突触可塑性研究依赖小鼠海马体模型^[10, 12], 而与其与人类前额叶皮层等情绪相关脑区的 mTOR 调控机制是否存在差异尚未明确; 其二, mTOR 对突触前膜与突触后膜的选择性调控 (如是否优先影响谷氨酸释放或受体表达) 缺乏单细胞水平的证据; 其三, BDNF 与 mTOR 的相互作用中是否存在其他中介分子, 如环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein, CREB) 转录因子的参与, 仍需通过基因敲除实验进一步验证^[15]。

2 抑郁症中mTOR信号通路的调控

2.1 mTOR通路与神经炎症

mTOR 信号通路在许多神经系统疾病中扮演着重要角色, 尤其是在抑郁症的神经炎症反应中。研究表明, 炎症因子如 TNF- α 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 通过 PI3K/AKT/mTOR 通路介导神经炎症反应, 直接影响抑郁症状的发生发展。这些炎症因子能够上调 mTOR 信号通路的活性, 进而引发神经元的功能障碍和细胞死亡, 最终导致抑郁样行为的发生^[10, 16]。

慢性应激是导致神经炎症的重要因素。研究发现, 慢性应激可以诱导神经炎症反应, 导致 mTOR 信号通路紊乱, 进而促进抑郁样行为的发生^[5]。例如, 慢性应激会导致小鼠大脑中 mTOR 的过度激活, 促进神经元的死亡和抑郁样行为的表现。具体而言, 慢性应激会引起神经元中炎症因子的释放, 这些因子通过激活 mTOR 通路, 进

一步加剧神经炎症状态,形成恶性循环^[4]。此外,mTOR 信号通路与神经炎症之间的关系也体现在其对神经元代谢的调节上。mTOR 不仅参与细胞增殖和生长,还在能量代谢中起关键作用。研究表明,mTOR 的异常激活会导致代谢紊乱,进而对神经炎症产生影响,这在抑郁症患者中尤为明显。这些代谢改变可能导致神经元对炎症反应的敏感性增加,从而加重抑郁症状^[13,17]。然而,值得注意的是,mTOR 在神经炎症中的作用并非绝对负面,部分慢性轻度应激模型显示,短期低浓度 IL-6 可通过激活 mTOR 促进小胶质细胞的吞噬功能,从而清除异常突触碎片^[16]。这表明 mTOR 在神经炎症中的作用可能具有剂量依赖性:高浓度炎症因子诱发 mTOR 过度激活,导致神经元凋亡、突触结构破坏及神经环路功能异常等损伤,而在生理浓度下,mTOR 可能参与维持神经稳态。这种双相效应的分子机制(如是否与 mTORC1/mTORC2 的选择性激活相关)尚未被充分解析。尽管 mTOR 在神经炎症中的作用具有上述复杂性,但现有研究已证实,mTOR 抑制剂(如雷帕霉素)在动物模型中可有效改善抑郁样行为,为抑郁症的临床治疗提供了潜在靶点^[18-19]。通过抑制 mTOR 信号通路的过度激活,可以减少神经炎症反应的发生,进而改善抑郁症状。因此,深入研究 mTOR 信号通路在神经炎症中的作用机制及其在不同浓度下的功能差异,对于开发基于 mTOR 通路的抑郁症治疗策略具有重要意义。

2.2 mTOR与神经元自噬及细胞凋亡

mTOR 信号通路在维持神经元稳态和调节自噬过程中起着关键作用。研究表明,mTOR 通过调控自噬过程来维持细胞的代谢平衡和生存。在正常生理状态下,mTORC1 信号的激活可以促进蛋白质合成和细胞生长,但在应激或病理条件下,mTOR 的活性可能会影响自噬和细胞凋亡的平衡。如在抑郁症等神经精神疾病中,mTOR 信号的异常激活可能会抑制自噬,从而导致神经元的损伤和死亡^[15,20]。

自噬是细胞清除损伤或多余细胞成分的重要机制,缺乏有效的自噬功能会导致突触蛋白质的降解异常,从而加重抑郁症的神经病理变化。研究发现,在小鼠模型中,抑郁样行为与 mTOR 信号的过度激活和自噬功能障碍密切相关,抑制

mTOR 信号能够改善自噬功能,进而减少抑郁样行为的发生^[21-22]。mTOR 的抑制还可以提高神经元的存活率,并改善与抑郁相关的神经功能表现,显示出 mTOR 作为治疗抑郁症的潜在靶点的价值^[23-24]。

在急性脑缺血再灌注损伤模型中,mTOR 通路的活化促进了神经元的凋亡和自噬,而抑制 mTOR 信号可有效减轻神经细胞的损伤,提示 mTOR 在神经元自噬和凋亡中的双重调节作用。研究表明,H₂O₂ 诱导的氧化应激可以通过激活 mTOR 信号通路诱导神经元的自噬和凋亡,而抑制 mTOR 信号通路显著降低神经元自噬水平和凋亡率^[25-26]。此外,研究还发现,miR-183 通过靶向抑制 mTOR 表达来影响胃癌细胞的自噬和凋亡,进一步验证了 mTOR 在自噬调控中的关键作用。这表明,mTOR 不仅在神经系统中具有重要的调节功能,还可能与其他类型细胞的自噬和凋亡过程密切相关^[24-27]。

2.3 mTOR与神经递质系统交互

mTOR 信号通路在神经系统中发挥着至关重要的作用,尤其是在调节神经递质的合成和释放方面。研究表明,mTOR 通路影响谷氨酸受体[包括 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体]的表达和功能,从而调节兴奋性神经传递。当 mTOR 信号通路被激活时,可以促进谷氨酸受体的合成,增强突触的兴奋性,这对认知功能至关重要^[4,10]。谷氨酸作为重要的兴奋性神经递质,其受体的功能变化直接影响突触可塑性和神经网络的重塑,这些都是神经系统功能正常运作所必需的。此外,mTOR 通路对 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的调节作用也尤为重要。5-HT 是一种广泛分布于中枢神经系统的神经递质,其水平和功能直接影响情绪、焦虑及抑郁等心理状态。研究显示,mTOR 信号通路的激活能够促进 5-HT 的释放,从而在情绪调节中发挥关键作用。mTOR 通过调节相关基因的表达,促进 5-HT 的合成和释放,这一过程可能与抑郁症等情绪障碍的发生密切相关^[3,28]。

在抑郁症中,mTOR 与神经递质系统的交互作用受到广泛关注。抑郁症患者常表现出神经递

质功能的紊乱,尤其是 5-HT 的代谢异常。通过靶向 mTOR 通路,可以调节这些神经递质的水平,从而为抑郁症的治疗提供新的策略。研究表明,通过激活 mTOR 通路可以改善抑郁症模型动物的症状,这可能与 5-HT 的重新释放和功能恢复有关^[28-29]。这种调节不仅有助于改善情绪状态,还可能通过改善神经可塑性和突触功能,促进认知功能的恢复。mTOR 信号通路在神经递质系统中的交互作用揭示了其在调节神经兴奋性、情绪和认知功能中的关键作用。

2.4 mTOR与BDNF

BDNF 是一种重要的神经营养因子,广泛参与与神经元的存活、发育和突触可塑性的调控。近年来有研究表明,BDNF 通过其受体酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,促进神经元的存活和调控突触的可塑性^[15]。mTOR 信号通路作为细胞生长、增殖和存活的关键调控者,直接影响着 BDNF 的功能和表达。抑郁症患者 BDNF 水平的显著降低与 mTOR 活性的抑制密切相关,形成了一种负反馈环路。这种负反馈环路可能是抑郁症发病机制的重要组成部分,导致突触功能和结构的变化,从而影响情绪和认知功能^[30]。

在抑郁症研究中,BDNF 与 mTOR 信号通路之间的相互作用是抗抑郁治疗的潜在靶点。研究发现,急性深脑刺激通过激活 BDNF/mTOR 信号通路显著改善抑郁样行为和认知缺损^[15]。此外,缺乏 BDNF 的动物模型显示出对环境压力的过度敏感,这与 mTOR 信号的抑制相一致,表明了 BDNF 在神经适应和抗压中的重要角色^[31]。有研究显示,mTOR 信号通路的激活不仅促进了 BDNF 的合成,还在炎症、应激等生理和病理条件下发挥调节作用。抑郁症患者中常见的低 BDNF 水平可能通过抑制 mTOR 通路,进一步加剧抑郁症的病理过程^[32]。这一现象可能是由于神经炎症导致的 mTOR 信号抑制,从而降低了 BDNF 的表达和功能,形成恶性循环。此外,BDNF 的缺乏也被认为是抑郁症的生物标志之一。研究表明,抑郁症患者的血清 BDNF 水平显著低于健康对照组,而这种降低与临床抑郁症状的严重程度相关^[33]。因此,提升 BDNF 水平或增强 mTOR 信号通路的活性可能成为治疗抑郁症的新策略。

3 抗抑郁治疗与mTOR信号通路

3.1 氯胺酮及其衍生物的mTOR介导抗抑郁机制

氯胺酮作为一种非竞争性 NMDAR 拮抗剂,近年来因其良好的抗抑郁效果而备受关注。研究表明,氯胺酮能够迅速激活 mTOR 信号通路,促进突触蛋白的合成,快速缓解抑郁症状^[19]。氯胺酮的抗抑郁作用与其对谷氨酸的调节密切相关,它通过阻断 NMDAR 的活性,导致谷氨酸的瞬时释放,进而增强突触可塑性和神经元之间的连接^[34]。这一过程不仅涉及 mTOR 的激活,还与 BDNF 和其他相关信号通路的调节密切相关。此外,研究还发现,N-甲基-D-天冬氨酸受体 2B 亚基(N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit, NR2B)选择性拮抗剂 CP-101,606 同样可以通过激活 mTOR 信号通路发挥抗抑郁效果。CP-101,606 的抗抑郁机制可能与其对突触蛋白合成的影响相关,这一过程与氯胺酮相似,表明此类药物可能通过调节 mTOR 信号通路来发挥抗抑郁作用^[35]。以上研究提示,mTOR 信号通路不仅是氯胺酮的关键作用机制,也是开发新型抗抑郁药物的重要靶点。在临床应用中,氯胺酮衍生物的差异化优势逐渐显现。例如,艾司氯胺酮对 mTOR 的激活效率较消旋体高 20%~30%,可能与其对 NMDA 受体 NR2B 亚基的选择性更强有关,且致幻副作用更低^[30]。但需注意其剂量依赖性,艾司氯胺酮剂量低于 0.3 mg/kg 时难以有效激活 mTOR,而高于 1.0 mg/kg 的艾司氯胺酮可能通过抑制 mTORC2 导致 Akt 磷酸化不足,削弱神经元保护作用^[34]。此外,艾司氯胺酮与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)类药物联用可延长 mTOR 激活窗口(72 小时至 14 天),这与氟西汀增强 BDNF 表达相关,需警惕的是,5-HT 与 mTOR 通路交叉激活可能引发焦虑风险^[29]。因此,在临床应用中需要谨慎评估药物剂量和联合用药方案。

在氯胺酮的抗抑郁机制中,mTOR 信号通路的激活被认为是其快速抗抑郁效果的核心因素。mTOR 信号通路的激活不仅促进了突触可塑性,还增强了神经元对环境刺激的适应能力。这一过程表明,氯胺酮及其衍生物在快速改善抑郁症状方面发挥重要的治疗作用,尤其是针对传统抗抑

郁药物效果不明显的患者。氯胺酮及其衍生物通过激活 mTOR 信号通路,促进突触蛋白合成,展现出良好的抗抑郁效果。未来针对 mTOR 信号通路的研究将为开发更有效的抗抑郁治疗方案提供更多方向和依据。

3.2 mTOR抑制剂雷帕霉素的双重作用

雷帕霉素作为一种有效的 mTOR 抑制剂,通过抑制 mTOR 通路,有助于缓解某些抑郁症状。这一机制与 mTOR 通路在细胞增殖、代谢和自噬等生物过程中的关键作用密切相关。抑郁症患者常伴随神经细胞的功能异常和代谢失调,而雷帕霉素通过抑制 mTOR,可以减轻这些病理状态,从而改善患者的情绪和认知功能。雷帕霉素还能够促进自噬的恢复,帮助神经细胞在面对压力时维持稳态。研究表明,自噬过程的恢复与抑郁症状的改善有着密切关系,尤其是在慢性应激模型中,雷帕霉素能够显著改善自噬标志物的表达,从而改善细胞的功能状态^[36]。

在高脂饮食诱导的抑郁模型中,雷帕霉素的作用同样得到了验证。研究发现,雷帕霉素能够通过调节 AMPK/mTOR 通路,改善高脂饮食所带来的行为和代谢状态^[37]。AMPK 作为能量感应器,它的激活能够抑制 mTOR 通路,进而促进自噬和改善代谢。雷帕霉素的使用不仅能够减轻抑郁症状,还能够改善与代谢相关的生理指标,如避免体重过度增长和改善血糖稳态^[37]。这种双重作用

使得雷帕霉素成为一种极具潜力的抑郁症治疗候选药物,尤其适合那些伴随代谢疾病的患者。然而,雷帕霉素的临床应用面临一些挑战,其临床应用的主要瓶颈在于脑靶向性不足,血脑屏障穿透率仅达到 15%~20%,而纳米载体修饰[如聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 化脂质体]可使脑内浓度提升 3 倍,在慢性不可预见性温和应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 模型中能更精准地抑制海马 mTOR 过度激活,同时减少外周代谢紊乱^[36, 38]。在剂量策略上,低剂量间歇给药 (2 mg/周) 优于持续给药,既能维持自噬促进作用,又可降低免疫抑制风险。对于合并代谢异常的抑郁症患者,雷帕霉素与有氧运动 (每日 30 分钟) 联合可增强 AMPK/mTOR 通路调控效果,抑郁评分改善率提高 25%^[6, 37]。雷帕霉素通过对 mTOR 通路的抑制作用 (图 2),不仅能够缓解抑郁症状,还通过促进自噬来维持神经稳态。未来研究需要进一步探讨雷帕霉素的最佳使用方案,包括剂量、使用时机及与其他治疗方法的联用策略,以充分发挥其在抑郁症治疗中的潜力,并降低长期使用带来的副作用风险^[38-39]。

3.3 传统中药及天然产物对mTOR信号的调节

近年来,传统中药和天然产物在调节 mTOR 信号通路方面的作用日益显现,尤其是在抑郁症的治疗中。中药复方如栀子豉汤被发现能够通过

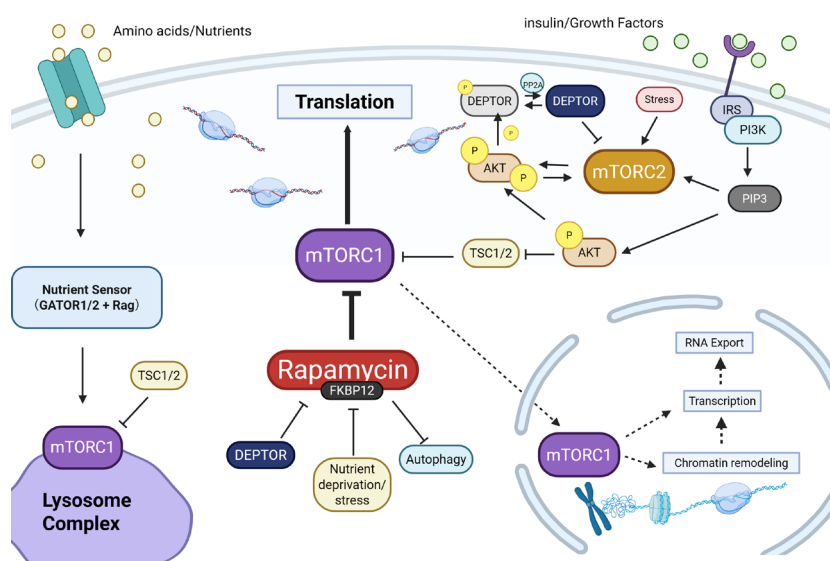


图2 雷帕霉素参与调控的mTORC1及mTORC2上游信号与下游功能通路图

Figure 2. Diagram of upstream signals and downstream functional pathways of mTORC1 and mTORC2 regulated by rapamycin

调节 PI3K/Akt/mTOR 通路发挥抗抑郁作用,有效改善 CUMS 引起的抑郁样行为。研究结果显示,该复方的使用显著提高了小鼠的糖水偏好率,并减少了强迫游泳实验中小鼠的无动时间,这一效果与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的上调密切相关^[40]。栀子豉汤可能通过对炎症因子水平的调节及相关基因或蛋白质的表达来影响 mTOR 信号通路,从而发挥抗抑郁效果。大豆异黄酮达依津也被认为对抑郁样行为有改善作用,其作用机制涉及细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1/2 和 mTOR 信号通路的调节。研究显示,大豆异黄酮能够改善小鼠的行为表现(如增加自主活动、提高探索行为等),降低抑郁样行为的发生率。异黄酮能够促进 Akt 和 ERK 的磷酸化,从而激活 mTOR 信号通路,增强 BDNF 的表达,这些变化均与抑郁症状的改善相关^[15,41]。因此,大豆异黄酮作为一种天然产物,其通过 mTOR 信号通路的调节为抑郁症的治疗提供了新的思路。

3.4 其他治疗策略

随着抑郁症研究的不断深入,一些新兴治疗策略也显示出了良好的效果。其中,氢化硫和纤调蛋白(fibromodulin, FMOD)通过作用于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的机制受到广泛关注。在抑郁症模型中,氢化硫的应用能够促进神经元的存活与功能恢复,从而减轻抑郁症状。这一机制的基础在于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在细胞生存、增殖和代谢中的关键作用,氢化硫可通过调节这一通路的活性,帮助神经细胞抵御抑郁相关的损伤^[42]。同时,FMOD 蛋白对脑外伤后出现的抑郁症状也展现出保护作用。研究表明,FMOD 蛋白通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路保护神经元,减轻脑外伤后引发的抑郁症状^[43]。FMOD 对神经元的保护可能通过促进细胞存活、抑制细胞凋亡及减少神经炎症反应实现。具体表现为 FMOD 的表达水平与抑郁症状的严重程度呈负相关,表明 FMOD 可能是抑郁症干预的新靶点^[4]。

4 结语

在抑郁症研究领域,mTOR 信号通路逐渐被认为是调控神经元功能、调节突触可塑性及抑制神经炎症的重要枢纽。mTOR 通路不仅在抑郁症的发病机制中发挥重要作用,同时也为抑郁症的

治疗提供了新的思路。现阶段,氯胺酮等新型抗抑郁药物及一些中药复方均表现出通过激活或调节 mTOR 通路发挥抗抑郁效果的潜力,未来研究可聚焦于 mTOR 通路的分子机制、脑区特异性功能及其与其他信号通路的交互作用。同时,单细胞测序、荧光探针实时成像、CRISPR-Cas9 及脑类器官模型等新技术为 mTOR 通路研究带来了新突破。通过这些技术,可以解析不同神经元亚型中 mTOR 的激活差异,动态捕捉其在抑郁进程中的活性变化,实现特定脑区 mTOR 的精准调控,为模拟人类 mTOR 调控网络提供更贴近生理的平台,推动 mTOR 研究从宏观机制向精准分子水平深入,有助于深入理解抑郁症的复杂病理,推动精准治疗策略的发展。此外,mTOR 信号通路如何在特定脑区影响神经元的可塑性和功能,如何与其他重要信号通路如 Wnt、NF- κ B 等相互作用等,都是值得进一步探讨的重要问题。对 mTOR 信号通路的深入研究不仅为抑郁症发病机制提供了新的理论基础,还能在抑郁症的诊断、治疗及预防方面开辟新的临床应用前景,使抗抑郁治疗方案更加个性化,从而更好地满足患者的需求。

参考文献

- 1 Elkordy AA, Hill D, Attia M, et al. Liposomes and their therapeutic applications in enhancing psoriasis and breast cancer treatments[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2024, 14(21): 1760. DOI: [10.3390/nano14211760](https://doi.org/10.3390/nano14211760).
- 2 Scho S, Brühlle W, Schneefeld J, et al. Enhancing neuroplasticity in major depression: a novel 10 Hz-rTMS protocol is more effective than iTBS[J]. *J Affect Disord*, 2024, 367: 109–117. DOI: [10.1016/j.jad.2024.08.166](https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.08.166).
- 3 Zajicek AS, Ruan H, Dai H, et al. Cylandromatosis drives synapse pruning and weakening by promoting macroautophagy through Akt-mTOR signaling[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(5): 2414–2424. DOI: [10.1038/s41380-022-01571-1](https://doi.org/10.1038/s41380-022-01571-1).
- 4 Kimura T, Sakai M, Gojo N, et al. HIF-1 α regulates mTOR signaling pathway during salivary gland development[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 631: 130–137. DOI: [10.1016/j.bbrc.2022.09.078](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.09.078).
- 5 Shackebaei D, Hesari M, Gorgani S, et al. The role of mTOR in the doxorubicin-induced cardiotoxicity: a systematic review[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2025, 83(1): 43–52. DOI: [10.1007/s12013-024-01475-7](https://doi.org/10.1007/s12013-024-01475-7).
- 6 Ohshima M, Moriguchi T, Enmi JI, et al. [¹²⁵I]CLINDE SPECT as a neuroinflammation imaging approach in a rat model of stroke[J]. *Exp Neurol*, 2024, 378: 114843. DOI: [10.1016/j.expneurol.2024.114843](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2024.114843).

- 7 Chang XP, Zhang TS, Fang YG, et al. Quantum mechanics/molecular mechanics studies on the photophysical mechanism of methyl salicylate[J]. *J Phys Chem A*, 2021, 125(9): 1880–1891. DOI: [10.1021/acs.jpca.0c10589](https://doi.org/10.1021/acs.jpca.0c10589).
- 8 M Gagné L, Morin N, Lavoie N, et al. Tyrosine phosphorylation of DEPTOR functions as a molecular switch to activate mTOR signaling[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(5): 101291. DOI: [10.1016/j.jbc.2021.101291](https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101291).
- 9 Richardson E, Patterson R, Meltzer–Brody S, et al. Transformative therapies for depression: postpartum depression, major depressive disorder, and treatment–resistant depression[J]. *Annu Rev Med*, 2025, 76(1): 81–93. DOI: [10.1146/annurev-med-050423-095712](https://doi.org/10.1146/annurev-med-050423-095712).
- 10 Zou Z, Tao T, Li H, et al. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: progress and challenges[J]. *Cell Biosci*, 2020, 10: 31. DOI: [10.1186/s13578-020-00396-1](https://doi.org/10.1186/s13578-020-00396-1).
- 11 Lauri SE, Ryazantseva M, Orav E, et al. Kainate receptors in the developing neuronal networks[J]. *Neuropharmacology*, 2021, 195: 108585. DOI: [10.1016/j.neuropharm.2021.108585](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108585).
- 12 Sung SH, Kim TJ, Shin H, et al. Simultaneous emulation of synaptic and intrinsic plasticity using a memristive synapse[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2811. DOI: [10.1038/s41467-022-30432-2](https://doi.org/10.1038/s41467-022-30432-2).
- 13 Sharma A, Mehan S. Targeting PI3K–AKT/mTOR signaling in the prevention of autism[J]. *Neurochem Int*, 2021, 147: 105067. DOI: [10.1016/j.neuint.2021.105067](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105067).
- 14 Hueriga–Gómez I, Martini FJ, López–Bendito G. Building thalamic neuronal networks during mouse development[J]. *Front Neural Circuits*, 2023, 17: 1098913. DOI: [10.3389/fncir.2023.1098913](https://doi.org/10.3389/fncir.2023.1098913).
- 15 Sun Z, Jia L, Shi D, et al. Deep brain stimulation improved depressive–like behaviors and hippocampal synapse deficits by activating the BDNF/mTOR signaling pathway[J]. *Behav Brain Res*, 2022, 419: 113709. DOI: [10.1016/j.bbr.2021.113709](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113709).
- 16 Khayatan D, Razavi SM, Arab ZN, et al. Targeting mTOR with curcumin: therapeutic implications for complex diseases[J]. *Inflammopharmacology*, 2025, 33(4): 1583–1616. DOI: [10.1007/s10787-025-01643-y](https://doi.org/10.1007/s10787-025-01643-y).
- 17 Chen G, Zhang Y, Zhou Y, et al. Targeting the mTOR pathway in hepatocellular carcinoma: the therapeutic potential of natural products[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 10421–10440. DOI: [10.2147/JIR.S501270](https://doi.org/10.2147/JIR.S501270).
- 18 Mafi S, Mansoori B, Taeb S, et al. mTOR–mediated regulation of immune responses in cancer and tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 774103. DOI: [10.3389/fimmu.2021.774103](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.774103).
- 19 Fan Y, Wang L, Jiang H, et al. Depression circuit adaptation in post–stroke depression[J]. *J Affect Disord*, 2023, 336: 52–63. DOI: [10.1016/j.jad.2023.05.016](https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.05.016).
- 20 Garro–Martínez E, Fullana MN, Florensa–Zanuy E, et al. mTOR knockdown in the infralimbic cortex evokes a depressive–like state in mouse[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8671. DOI: [10.3390/ijms22168671](https://doi.org/10.3390/ijms22168671).
- 21 Liu J, Yang S, Zhao L, et al. ROS generation and p–38 activation contribute to montmorillonite–induced corneal toxicity in vitro and in vivo[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2023, 20(1): 8. DOI: [10.1186/s12989-023-00519-9](https://doi.org/10.1186/s12989-023-00519-9).
- 22 Zhao X, Jie H, Wang J, et al. Abnormal Serum BDNF and p–mTOR in MDD in adolescents with childhood trauma[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2024, 20: 1513–1522. DOI: [10.2147/NDT.S454370](https://doi.org/10.2147/NDT.S454370).
- 23 Cao Y, Han S, Lu H, et al. Targeting mTOR signaling by dietary polyphenols in obesity prevention[J]. *Nutrients*, 2022, 14(23): 5171. DOI: [10.3390/nu14235171](https://doi.org/10.3390/nu14235171).
- 24 Zhou S, Chen M, Pei J, et al. Distribution of mitochondrial MT–RNR1, MT–TL1, MT–TS1, MT–TK and MT–TE genes variants associated with hearing loss in Southwestern China[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2024, 181: 111979. DOI: [10.1016/j.ijporl.2024.111979](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2024.111979).
- 25 Guo M, Qiu MY, Zeng L, et al. Acidosis induces autophagic cell death through ASIC1–mediated Akt/mTOR signaling in HT22 neurons[J]. *Toxicology*, 2025, 511: 154045. DOI: [10.1016/j.tox.2025.154045](https://doi.org/10.1016/j.tox.2025.154045).
- 26 Wang Q, Yang Y, Li P, et al. Titanium dioxide nanoparticles induce apoptosis through ROS–Ca²⁺–p38/AKT/mTOR pathway in TM4 cells[J]. *J Appl Toxicol*, 2024, 44(6): 818–832. DOI: [10.1002/jat.4583](https://doi.org/10.1002/jat.4583).
- 27 Wei Y, Hong D, Zang A, et al. miR–183 enhances autophagy of GC cells by targeted inhibition of mTOR[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2021, 51(6): 837–843. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34921037/>
- 28 Wang YY, Zhou YQ, Xie JX, et al. MAOA suppresses the growth of gastric cancer by interacting with NDRG1 and regulating the Warburg effect through the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2023, 46(5): 1429–1444. DOI: [10.1007/s13402-023-00821-w](https://doi.org/10.1007/s13402-023-00821-w).
- 29 McCarron RM, Shapiro B, Rawles J, et al. Depression[J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(5): ITC65–ITC80. DOI: [10.7326/AITC202105180](https://doi.org/10.7326/AITC202105180).
- 30 Qin H, Yu M, Han N, et al. Antidepressant effects of esketamine via the BDNF/AKT/mTOR pathway in mice with postpartum depression and their offspring[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2024, 132: 110992. DOI: [10.1016/j.pnpb.2024.110992](https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2024.110992).
- 31 Ni L, Xu Y, Dong S, et al. The potential role of the HCN1 ion channel and BDNF–mTOR signaling pathways and synaptic transmission in the alleviation of PTSD[J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 101. DOI: [10.1038/s41398-020-0782-1](https://doi.org/10.1038/s41398-020-0782-1).
- 32 Al–Hawary SIS, Altalbawy FMA, Jasim SA, et al. Inhibitors of the mTOR signaling pathway can play an important role in breast cancer immunopathogenesis[J]. *Cell Biol Int*, 2024, 48(11): 1601–1611. DOI: [10.1002/cbin.12231](https://doi.org/10.1002/cbin.12231).
- 33 Yi Z, Liu J, Shen L, et al. mTOR and autophagy in acute lung injury pathogenesis and therapeutic potential[J]. *J Thorac Dis*, 2025, 17(4): 2679–2692. DOI: [10.21037/jtd-24-1817](https://doi.org/10.21037/jtd-24-1817).
- 34 Elmeseiny OSA, Müller HK. A molecular perspective on mGluR5 regulation in the antidepressant effect of ketamine[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 200: 107081. DOI: [10.1016/j.phrs.2024.107081](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107081).

- 35 Ye S, Fang L, Xie S, et al. Resveratrol alleviates postpartum depression-like behavior by activating autophagy via SIRT1 and inhibiting AKT/mTOR pathway[J]. Behav Brain Res, 2022, 438: 114208. DOI: [10.1016/j.bbr.2022.114208](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.114208).
- 36 Moghadamnia M, Dashti-Khavidaki S, Alimadadi H. Role of mTOR inhibitors in pediatric liver transplant recipients: a systematic review[J]. Paediatr Drugs, 2024, 26(6): 673–693. DOI: [10.1007/s40272-024-00648-4](https://doi.org/10.1007/s40272-024-00648-4).
- 37 Kaeberlein TL, Green AS, Haddad G, et al. Evaluation of off-label rapamycin use to promote healthspan in 333 adults[J]. Geroscience, 2023, 45(5): 2757–2768. DOI: [10.1007/s11357-023-00818-1](https://doi.org/10.1007/s11357-023-00818-1).
- 38 Schmucki K, Gaisl T, Hofmann P, et al. mTOR inhibitors after lung transplantation: a real-life experience[J]. J Thorac Dis, 2024, 16(5): 3007–3018. DOI: [10.21037/jtd-23-1623](https://doi.org/10.21037/jtd-23-1623).
- 39 Zhang S, Xie R, Zhong A, et al. Targeted therapeutic strategies for melanoma[J]. Chin Med J (Engl), 2023, 136(24): 2923–2930. DOI: [10.1097/CM9.0000000000002692](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002692).
- 40 Song L, Li S, Zhao Q, et al. Zhi-Zi-Chi decoction ameliorates depression-like behavior in chronic unpredictable mild stress-induced mice via the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 350: 119987. DOI: [10.1016/j.jep.2025.119987](https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.119987).
- 41 Chuang HW, Wang TY, Huang CC, et al. Echinacoside exhibits antidepressant-like effects through AMPAR-Akt/ERK-mTOR pathway stimulation and BDNF expression in mice[J]. Chin Med, 2022, 17(1): 9. DOI: [10.1186/s13020-021-00549-5](https://doi.org/10.1186/s13020-021-00549-5).
- 42 Li X, Cheng K, Shang MD, et al. MARCH1 negatively regulates TBK1-mTOR signaling pathway by ubiquitinating TBK1[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 902. DOI: [10.1186/s12885-024-12667-y](https://doi.org/10.1186/s12885-024-12667-y).
- 43 Huang X, Zhu Z, Du M, et al. FMOD alleviates depression-like behaviors by targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling after traumatic brain injury[J]. Neuromolecular Med, 2024, 26(1): 24. DOI: [10.1007/s12017-024-08793-2](https://doi.org/10.1007/s12017-024-08793-2).

收稿日期: 2025 年 06 月 05 日 修回日期: 2025 年 07 月 20 日

本文编辑: 王雅馨 黄 笛

引用本文: 刘心雨, 王志坚, 沈忠飞, 等. mTOR信号通路在抑郁症中的研究进展[J]. 数理医药学杂志, 2025, 38(8): 620–628. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202506014](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202506014).

Liu XY, Wang ZJ, Shen ZF, et al. Research progress on mTOR signaling pathway in depression[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2025, 38(8): 620–628. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202506014](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202506014).