

# TP53 靶点在抑郁症病理机制及治疗中的研究进展

杨富才<sup>1</sup> 谭丹丹<sup>1</sup> 吴善北<sup>1</sup> 吴林<sup>2▲</sup>

1.杨富才, 广西中医药大学研究生院, 广西南宁, 530200 2.吴林, 广西中医药大学研究生院, 广西南宁, 530200

中图分类号: :R749.92

文献标识码: A

**摘要:**抑郁症是一种复杂的多因素精神疾病, 关于病理生理机制假说有: 细胞应激、神经炎症和神经可塑性障碍等机制。TP53 是经典的肿瘤抑制基因, 它所编码的 p53 蛋白是细胞应激反应的主要调控因子, 可以调节细胞周期、凋亡以及代谢重编程等各种生物过程。本文综述了 TP53/p53 信号通路在抑郁症发生发展过程中所起的作用研究现状, 从调节神经炎症、氧化应激、线粒体功能等角度出发来探究其对于产生抑郁样行为的作用, 最后对利用该通路作为新型抑郁症治疗策略的前景进行分析。

**关键词:**抑郁症, TP53, TP53/p53 信号通路, 神经炎症

## 前言

抑郁症是全世界致残的主要原因之一, 给社会和个人造成很大的负担, 其发病机理比较复杂, 牵涉到遗传, 环境等诸多要素[1]。传统的单胺类神经递质理论不能完全解释抑郁症的全部病理, 研究者从更广大的分子、细胞通路来寻找答案。近些年来, 转录组学分析给研究抑郁症的病因学机理解开了新视野。相关研究发现: **Asmt 基因是编码乙酰血清素 O-甲基转移酶**

(acetylserotonin O-methyltransferase) 的基因, 该酶是褪黑素 (melatonin) 生物合成途径中的关键限速酶, 对 Asmt 基因敲除诱导的抑郁样行为小鼠下丘脑转录组进行基因芯片技术分析发现:

TP53/p53 信号通路是差异表达基因显著富集的关键通路之一, 蛋白质互作网络 (PPI, Protein-Protein Interaction Network) 进一步识别出 Pidd1 (p53 诱导的死亡结构域蛋白 1, p53-Induced Death Domain Protein 1), 和 Mpp1 (膜棕榈酰化蛋白 1, Membrane Palmitoylated Protein 1) 为 TP53/p53 信号通路下游的关键效应分子, 其表达受 p53 (TP53 基因编码蛋白) 调控激活, 二者直接参与抑郁病理机制及运动干预的调节过程, 因此, TP53/p53 信号通路在转录水平上参与了抑郁症的发生发展, 为运动抗抑郁效果提供了新的分子解释<sup>[3]</sup>。表明 TP53/p53 信号通路对于抑郁症的病理过程起着重要的作用。<sup>1</sup>

1**通讯作者:** 吴林, E-mail: 358304005@qq.com **基金项目:** 国家中医药管理局高水平重点学科-中医内科学 (ZYYZDXK-2023166)

TP53 基因以及它所编码的 p53 蛋白能对 DNA 损伤、细胞应激作出反应，决定细胞是存活、衰老亦或是凋亡。近年研究表明，p53 在中枢神经系统中有着广泛的表达，它参与调节神经元的功能、调节胶质细胞的活动、调节神经免疫的对话等时，TP53/p53 信号通路会出现异常的病理激活[3]。研究发现：酸枣仁汤通过抑制抑郁模型大鼠海马组织中 TP53 信号通路的异常激活，下调该通路关键分子 p53 的表达水平，从而减轻神经元损伤和细胞凋亡，最终改善大鼠的抑郁样行为[4]。这些研究也表明，TP53/p53 信号通路失常会经由激发神经炎症，加重氧化损伤，抑止神经发生并破坏突触可塑性等诸多途径参与到抑郁症的病理进程中。同时有些抗抑郁治疗方法也被证实可以调节 p53 的活性或者表达。药理学研究发现：多种中药活性物质具有潜在的抗抑郁作用，姜黄素可以逆转 TP53/p53 信号通路激活，减轻 TP53/p53 通路介导的神经炎症和突触可塑性损伤从而发挥抗抑郁效应[5]，这些结果表明：调节 TP53/p53 信号通路是抗抑郁干预措施的机制之一。因此，本文主要从如下五个方面对 TP53/p53 信号通路和抑郁症的关系进行系统的论述。

## 1 TP53/p53 信号通路的基本生物学功能及其在中枢神经系统的表达

### 1.1 p53 蛋白的结构、调控与经典功能

p53 蛋白属于重要的转录因子，在细胞内存在着细致而复杂的调控过程[6]。调控机制有翻译后的修饰（磷酸化、乙酰化），有和调控蛋白（MDM2）的相互作用，还有亚细胞定位的变化。生理状态下 p53 活性一般处在较低的水平上，保证细胞正常功能的完成。当细胞遇到应激信号，比如 DNA 损伤、缺氧或者营养不足的时候，p53 蛋白就会被迅速地稳定下来并且被激活起来[2]。被激活的 p53 会转录一些下游的靶基因，比如 p21、BAX 和 PUMA，进而促使细胞走向特定的命运程序。这些程序可以诱导细胞周期阻滞来让 DNA 修复，促进细胞衰老或者直接造成细胞凋亡的过程，例如 p53 可以在线粒体膜上发挥作用来促进细胞凋亡的执行[6]。

### 1.2 p53 在中枢神经系统中的表达与生理作用

p53 在中枢神经系统中广泛表达，在成熟神经元、各种类型的神经胶质细胞、神经前体细胞中都有表达[6]。在生理状态下，p53 活性被严格的调控，其适度的活性对于维持神经系统的稳态起着重要的作用。研究结果表明 p53 对神经元正常发育、分化、突触可塑性和学习记忆有关过程起调节

作用[4]。星形胶质细胞以及小胶质细胞的 p53 会参与到调节神经炎症反应，并且维持机体的抗氧化防御系统当中，属于中枢神经系统免疫微环境的主要调节要素[5]。TP53 是重要的靶点，它所控制的细胞应激反应以及氧化应激导致的细胞衰老这些途径，同神经内分泌免疫网络调节存在关联，突出了 p53 在联结神经，内分泌和免疫系统当中起到的桥梁效用。

## 2 TP53/p53 信号通路与抑郁症核心病理机制的交联

### 2.1 调控神经炎症反应

慢性应激属于抑郁症形成的环境要素之一，它会激发中枢神经系统里的小胶质细胞和星形胶质细胞，并引发神经炎症反应。研究表明，慢性心理应激同重要的脑区低度神经炎症有联系，转录因子 p53 在其中起到关键的作用[7]。激活状态下 p53 可以直接或者间接地促进促炎细胞因子（TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6）的生成，还可以抑制抗炎因子的产生，加重神经炎症的级联反应。网络药理学研究也表明，抗抑郁作用的中药复方开心散、逍遥散等，它们的主药物作用靶点涉及 TP53，并其下游分子包括 IL-6、TNF- $\alpha$  等一类炎症分子，这说明调节这些靶点有可能成为改善神经炎症的手段[8]。另外从动物研究来看，丰富环境干预可以降低海马区的 p53 表达，与它减少的促炎信号以及改善认知有关，间接说明抑制 p53 活性会减轻神经炎症并改善抑郁样行为[9]。

### 2.2 介导氧化应激与线粒体功能障碍

氧化应激和线粒体功能障碍是造成抑郁症的主要的细胞病理基础，TP53/p53 信号通路在其中起着核心的调节作用。p53 属于转录因子，可以启动一系列的促氧化基因（PIG3），也会抑制一部分抗氧化基因（GPX1，SOD2）的表达，造成细胞内的活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）含量增加[7]。通过研究可以得知，微量元素（锌、硒）的缺失或者不足会增加抑郁的风险，还会影响到机体代谢等许多方面，网络药理学研究可以确定 TP53 是这些系统性作用的枢纽靶点[10]。抑郁症患者以及模型动物都会表现出氧化应激标记物的增多、线粒体功能的破坏。急性强迫游泳诱导的大鼠抑郁样模型，多组学分析显示 TP53/p53 信号通路属于重要的氧化应激相关通路之一[10]。以上显示：p53 异常激活是把慢性应激与氧化损伤、线粒体功能障碍等细胞事件联系在一起的重要的分子桥。

### 2.3 影响海马神经发生与神经元存活

海马神经发生的抑制、神经元丢失属于抑郁症的重要神经生物学基础，TP53/p53 信号通路在此过程中起了重要的执行作用，p53 是参与细胞凋亡的关键调控因子。一项综述显示，在各种不利健康的状况之下，即社会隔离、产后抑郁的时候，接触到丰富的环境可以抑制海马的 p53 表达，进而调控 Bax/Bcl-2 比率，细胞色素 C 这些与凋亡相关指标，并起神经保护的作用，进而改善认知障碍[9]。这说明调节 TP53/p53 通路可以影响神经元的存活。围绝经期抑郁症用中药的有效成分为靶向 HIF-1、PI3K/Akt、MAPK 等信号通路提供药物，使神经干细胞分化和迁移到相应的部位上，从而缓解围绝经期抑郁症[12]。这些发现从不同的角度说明了 TP53/p53 通路异常激活是造成抑郁症中海马神经发生损伤和神经元丢失的重要机制之一，对于该通路的干预可以成为促进神经修复、改善抑郁症状的新方法。

## 3 抑郁症临床研究与动物模型中 TP53/p53 通路的证据

### 3.1 临床生物样本研究

临床研究中关于 TP53/p53 通路在抑郁症病理过程中作用的认识尚处于初步阶段，有关 p53 蛋白水平在抑郁症患者中具体的改变的研究结果还不是很明确。一项针对重度肥胖合并抑郁症患者的临床转录组学研究中：在抑郁症患者与非抑郁对照的比较中，TP53 是唯一达到显著性阈值 ( $p < 0.001$ ) 的上游调控因子，TP53/p53 信号通路与 GR、NF $\kappa$ B 通路共同被识别为区分炎症相关抑郁症的最关键通路之一，经减重手术后，抑郁症患者组中 TP53 再次被识别为最显著的上游调控因子，而该变化在非抑郁对照组中并不存在。并且纳入的实验组抑郁症患者未接受抗抑郁药物治疗，在排除药物对 p53 表达的潜在混杂影响后，TP53 仍被识别为显著的上游调控因子[14]。因此，该研究发现抑郁行为的发生可能与 TP53 基因的表达具有强关联性。而另一项研究发现：TP53 基因上的次要等位基因 72C 对重度抑郁障碍 (Major Depressive Disorder, MDD) 具有保护效应，其表达水平在女性抑郁风险中呈负相关，但该遗传关联研究结果尚需在更大样本和不同人群中加以验证[15]。一篇网络药理学的方法对抑郁症相关的基因的研究中，TP53 是常见中药白芍、藏红花、柴胡等治疗抑郁症的共同核心靶点之一[13]。这些发现是基于疾病靶点数据库的挖掘而得出的结论，认为 TP53 的遗传变异会影响个体对于疾病易感性以及对药物治疗的反应。关于循环微小 microRNA (circulating microRNAs) 的综述显示，在重度抑郁症患者当中被调节过的循环微小 microRNA 所涉及的信号通路涵盖了 TP53/p53 信号通路，提示 TP53/p53 通路相关的外周生物标志

物具有潜在应用价值[16]。因此，未来需要设计更加严谨的临床研究，以明确 TP53/p53 通路在抑郁症患者中的真实变化规律及其作为治疗靶点的临床价值。

### 3.2 抑郁动物模型中的机制研究

动物模型研究可以说明 TP53/p53 通路在抑郁症中起的作用及具体的机制。慢性应激模型里 p53 的活性以及表达水平会明显上升。慢性不可预知温和应激（Chronic Unpredictable Mild Stress, CUMS）诱发的大鼠抑郁模型里，除了出现抑郁样行为之外，还在外侧缰核里发现了磷酸化 p53（p-p53）等凋亡相关的蛋白水平上升的情况[17]。类似地，慢性束缚应激（Chronic Restraint Stress, CRS）模型的大鼠海马区 p53 磷酸化水平也被证明是上调的[18]。以上发现也说明了慢性应激会通过增加海马和缰核中 TP53/p53 信号通路来引起情绪调节相关的脑区的 p53 的激活。功能干预实验结果又证实了 p53 对于产生抑郁样行为起着很重要的作用。研究表明：褪黑素可以抑制 ADAM17/TNF- $\alpha$  轴，抑制其下游的 p53 磷酸化，从而减轻 CRS 引起的海马炎症反应、细胞凋亡、抑郁样行为[16]。用 CUMS 模型敲除内源性逆转录病毒（ERVs）转录调节基因 TP53，可以有效地抑制基底外侧杏仁核小胶质细胞的免疫炎症，并能减轻慢性应激所致的负性情绪行为[19]。皮质酮引起的 PC12 细胞损伤模型当中，绞股蓝皂苷能够抑制 TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路，进而使 p53 的磷酸化水平下降，进而缓解细胞铁死亡<sup>[20]</sup>。上述所有研究均表明，抑制 p53 活性或者表达可导致抗抑郁作用。相反，特异性激活或者过表达 p53 就能诱导产生抑郁样表型。长链非编码 RNAHCG11 可以与 miR-381-3p 结合，在脑缺血再灌注模型里上调 TP53 的表达，加重神经炎症和氧化应激损伤[20]。因此从动物模型研究来看，TP53/p53 通路过度激活可以导致抑郁样行为的发生，并且抑制该通路能够得到明显的抗抑郁效果。

## 4 抗抑郁治疗对 TP53/p53 信号通路的调节作用

### 4.1 传统抗抑郁药物的影响

传统抗抑郁药在发挥治疗作用的时候，会对 TP53/p53 信号通路产生一定的调节作用。研究发现选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs），氟西汀等可以抑制在抑郁症病理性过程中被高活性的 p53<sup>[21]</sup>。网络药理学表明中药复方四逆散的抗抑郁作用和传统的抗抑郁药物有些重合之处，在对 CUMS 的抑郁大鼠做改善行为的实验中，四逆散通过 TP53 等很多重要靶点发挥作用[22]。该种下调效应同药物激活下游的神经可塑性相关通路存在联系。比

如，药物可以激活 cAMP 反应元件结合蛋白（CREB），增加脑源性神经营养因子（BDNF）的表达，进而抵抗由于 p53 过度激活所造成的细胞凋亡、神经炎症等过程，使神经元得以存活并且产生突触可塑性。以 TP53 相关的上游信号网络为核心靶点的药物，其效果会更加直接，而另一些以更间接的方式作用的药物，也可以发挥影响。

## 4.2 新型治疗手段与 p53 通路

随着对抑郁症的病理机制认识加深，新的治疗方式对于调控 TP53/p53 信号通路也越发得到重视。物理治疗比如运动锻炼，也被证明是种良好的非药物干预方式，它能够通过调控 TP53/p53 等信号通路来起到抗抑郁、神经保护的作用，其机制可能与代谢改善、清除氧化应激和炎症有关，可以创造有利于 p53 被抑制的细胞微环境[23]。这些新的方法从不同的角度干预 TP53/p53 通路，给抑郁症的治疗提供更多的选择。

# 5 靶向 TP53/p53 通路治疗抑郁症的潜力与挑战

## 5.1 TP53/p53 通路抑制剂的治疗潜力

由于 TP53/p53 信号通路对于抑郁症诸多病理环节都起着重要作用，因而用特异性的抑制剂来研究它具有很好的潜力。网络药理学发现：柴胡、白芍、枳实、甘草的活性成分可作用于核心靶点 TP53，调控 MAPK、PI3K-Akt 等通路，调节神经炎症与氨基酸代谢，改善抑郁样行为，发挥抗抑郁作用[22]。研究表明：TP53/p53 信号通路和氧化应激（Oxidative Stress, OS）有关，而 OS 是抑郁、内皮功能障碍等共病的共同病理基础，因此可以利用 p53 来改善这些共病的状态[10]。尤其是它作为肿瘤抑制因子的重要地位，如果被系统性抑制，则会削弱机体的肿瘤监视功能，因此，需进一步保障其疗法的安全性。

## 5.2 精准调控与通路下游干预策略

开发能特异性调控 p53 某些转录功能，或只影响中枢神经系统某类细胞中 p53 活性的工具是改善治疗安全性的途径。网络药理学研究表明，很多抗抑郁中药（生姜、柴胡、白芍）会同时影响到 TP53 靶点，并且会对它的下游的炎症因子（IL-6、TNF）、凋亡相关蛋白（CASP3）和氧化应激介质起作用[22]。根据生物标志物将患者进行分层，达到精准靶向治疗的目的，也是未来转化研究的主要方向。炎症标志物及 p53 活性相关指标能够帮助找出 TP53/p53 通路过活化的抑郁症亚型病人，进而指导 TP53/p53 通路抑制剂或者下游抗炎药精准的应用。

## 5.3 面临的挑战与未来方向

主要难题是解决 p53 抑制治疗的益处和潜在致癌危险之间的关系，在寻找时间和剂量的最佳点时，还要考虑到组织特性。神经影像学研究显示抑郁症病人存在着大脑结构、功能上的异质性，这种异质性与 TP53/p53 通路在不同的神经环路中表现出的差异激活状态有关[24]。未来的研究要使用更加接近人的复杂模型，并做精心设计的临床转化研究来评价靶向 TP53/p53 通路治疗抑郁症的真正价值。

## 结论

TP53/p53 信号通路是抑郁症病理进程的核心枢纽，p53 在中枢神经系统广泛表达，慢性应激可使其异常激活，进而诱发神经炎症、氧化应激与线粒体功能障碍，抑制海马神经发生、损伤突触可塑性，最终引发抑郁样行为。临床与动物研究均证实，抑制该通路能有效改善抑郁症状，传统抗抑郁药、中药复方及运动等干预手段，均通过调控 TP53/p53 通路发挥疗效。但 TP53 为重要抑癌基因，全身抑制存在致癌风险，未来需聚焦细胞与脑区特异性精准调控、下游靶点干预，在保障安全的前提下，推动该通路成为抑郁症精准治疗的新方向。

## 参考文献

- [1] MARX W, PENNINX B B W J, SOLMI M, et al. Major depressive disorder[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 44.
- [2] COSTI S. Ketamine for major depressive disorder[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2024, 66: 131-147.
- [3] LIU W, HUANG Z, XIA J, et al. Gene expression profile associated with Asmt knockout-induced depression-like behaviors and exercise effects in mouse hypothalamus[J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(7): BSR20220800.
- [4] 杜帅霖, 郝志成, 张策, 等. 基于 JNK/c-Myc/p53 信号通路探讨酸枣仁汤对抑郁模型大鼠的干预作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(5): 12-19.
- [5] ZHANG K, ZHAO Y, CHEN X, et al. p53 promotes oxidative stress, neuroinflammation and behavioral disorders via DDIT4-NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Redox Biol*, 2025, 86: 103836.

- [6] LI P, FOO C N, LIM Y M. Use network pharmacology and molecular docking technique to study about the mechanism of Yangxin decoction in the treatment of major depressive disorder[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104(42): e45050.
- [7] GUSEV E, SARAPULTSEV A. Interplay of G-proteins and serotonin in the neuroimmunoinflammatory model of chronic stress and depression: a narrative review[J]. *Curr Pharm Des*, 2024, 30(3): 180-214.
- [8] 高耀, 吴丹, 田俊生, 等. 逍遥散和开心散“同病异治”抑郁症的网络药理学作用机制研究[J]. *中草药*, 2018, 49(15): 3483-3492.
- [9] DE SOUSA FERNANDES M S, FERREIRA D J S, YAGIN F H, et al. Can environmental enrichment mitigate cell apoptosis in the central nervous system under adverse health conditions? A systematic review[J]. *Clin Transl Sci*, 2026, 19(2): e70478.
- [10] ZHONG Y, NIE Y, MAO Y, et al. The relationship between trace elements and depression[J]. *Nutrients*, 2026, 18(3): 484.
- [11] XU M, ZHANG Q T, ZHOU L, et al. Chai hu Shu gan San's contained ferulic acid lightens down depressive-like behavior by means of the GHRL-EDN1-MECP2-BDNF pathway - a multi-omics study[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 346: 119624.
- [12] 宋雷, 毛思雨, 侯佳睿, 等. 梓醇-芍药苷通过抑制 miR-124 促进神经干细胞增殖与迁移治疗围绝经期抑郁症的机制研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2025, 35(11): 11-23.
- [13] SHI Y, CHEN D, MA S, et al. Identification of potential biomarkers of depression and network pharmacology approach to investigate the mechanism of key genes and therapeutic traditional Chinese medicine in the treatment of depression[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 2165632.
- [14] MOISAN M P, FOURY A, DEXPERT S, et al. Transcriptomic signaling pathways involved in a naturalistic model of inflammation-related depression and its remission[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 203.

- [15] MAHMOOD S, EVINOVÁ A, ŠKEREŇOVÁ M, et al. Association of EGF, IGFBP-3 and TP53 gene polymorphisms with major depressive disorder in Slovak population[J]. *Cent Eur J Public Health*, 2016, 24(3): 223-230.
- [16] RASHEED M, ASGHAR R, FIRDOOS S, et al. A systematic review of circulatory microRNAs in major depressive disorder: possible biomarker for disease prognosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1294.
- [17] WANG Y, QU P, SUN Y, et al. Lateral habenula nucleus inflammation cytokine is most associated with depressive like behavior resulting from an unplanned pressure on rats[J]. *Exp Neurol*, 2022, 349: 113964.
- [18] ZHANG H, WEI M, SUN N, et al. Melatonin lowers the chronically-stressed hippocampus's inflammation reaction and cell death via ADAM17/TNF- $\alpha$ [J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 169: 113441.
- [19] BAO H, YAN J, HUANG J, et al. Endogenous retrovirus is awakened, microglial immuno-inflammatory happens and this causes chronic stressed mice that feel bad emotion[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 37.
- [20] DAI L, PENG J, ZHANG M, et al. Gypenosides attenuates CORT-induced ferroptosis via inhibiting TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway in PC12 cells[J]. *Molecules*, 2025, 30(10): 2103.
- [21] SHU X, SUN Y, SUN X, et al. The effect of fluoxetine on astrocyte autophagy flux and injured mitochondria clearance in a mouse model of depression[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 577.
- [22] 朱靓婷, 桂西, 李琦, 等. 整合网络药理学与非靶向血清代谢组学探讨四逆散治疗抑郁症的作用机制[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(12): 1390-1397,1404.
- [23] MENG F, WANG J, WANG L, et al. Glucose metabolism impairment in major depressive disorder[J]. *Brain Res Bull*, 2025, 221(1): 111191.
- [24] HAN L K M, DINGA R, HAHN T, et al. Brain aging in major depressive disorder: results from the ENIGMA major depressive disorder working group[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(9): 5124-5139.