

慢性应激与抑郁症发病机理研究进展

王 艳,张蒙夏*,谭思杰,彭凤玲,宁 琼

(南华大学医学院组织胚胎学教研室,湖南 衡阳 421001)

摘 要: 慢性应激生活事件是导致抑郁症的危险因素。慢性不可预测应激(CUS)能够诱导类似抑郁的行为,包括被动的行为应对、快感缺乏、以及许多其他情感上、认知上的行为症状。同时,慢性应激也表现出对成年海马神经的负面调控,应激可以使成年海马神经的细胞增殖降低,重症抑郁症患者的脑部核磁共振成像显示海马的体积有明显的下降。长期慢性应激激活外周及中枢免疫系统,也导致大量炎性介质释放(包括小胶质细胞等细胞因子)。

关键词: 抑郁;抗抑郁;应激;细胞因子;海马体

中图分类号: R363

文献标识码: A

抑郁症(depression)在精神疾病当中是患病率最高的疾患之一,普通人群的患病率高达 20%,是一种危害健康且容易复发的心理障碍^[1]。对抑郁症的诊断是基于观察情感上、认知上和行为上出现的症状,至少要表现出五种症状(包括情绪低落、快感缺乏)并且持续两周以上才能达到抑郁症的诊断标准。目前,尽管治疗手段有了一些进步,但治疗方案还没达到最好的疗效。例如,一般来说,药物抗抑郁的方法需要几周才能改善症状,而且抑郁症的病因在很大程度上是未知的,关于其发病的理论存在较多的观点。例如,抑郁症曾被认为是恶劣的社会环境的结果。认知理论方面的观点则认为抑郁是潜意识欲望驱动的产物,和消极不合理的自我认知扭曲的认知模,以及其他心理学理论认为特定的个性,比如内向、悲观等因素可能会导致抑郁症^[2-3]。

最近的理论热点主要是生物因素,认为应激是抑郁症的一个主要诱因。例如,与慢性应激相关的下丘脑—垂体—肾上腺轴(hypothalamus-pituitary-adrenal-Axis1,HPA)失调和糖皮质激素释放过量所致的细胞毒性,海马神经发生下调引起的紊乱,以及遗传或者表观遗传方面等与抑郁症的发展有关的因素^[4]。应激的多个因素共同作用是形成抑郁症至关重要的病因,该理论认为抑郁症发作是有一系列

的生物倾向和内在易感性而引起,另一方面,应激的影响还包括很多其他因素,例如个性、内心冲突、以及正面或者负面的社会支持等,这都可能影响应激事件的可控性。这些环境和应激因素可能会影响生物系统,造成过量的糖皮质激素释放或者使 HPA 失调,导致边缘系统和大脑海皮质的变化从而引起抑郁症状。迄今为止,抑郁症的理论涉及进化论、社会环境、人际关系、心理、认知、个性、行为、内分泌、细胞、遗传和表观遗传因素等诸多方面。而且这些因素并不是孤立存在的,而是频繁的相互影响,例如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)可以调整海马神经发生,并且依次地调整 HPA 功能和对应激的反应^[5]。

1 抑郁症与应激

1.1 应激 应激是指生物在生存过程中受到各种刺激后产生的非特异性适应性反应。大部分应激机体自身可以逐渐适应,但是如果有一部分刺激不能适应,则可能使产生生理和心理上的异常,很多疾病例如抑郁症就是这样演变而来。按照持续时间长短应激可以分为急性应激和慢性应激,慢性应激(chronic unpredictable stress,CUS)作用虽小但持久,慢性或持续的应激使中枢系统损伤,可能导致能力和适应水平的逐渐减低^[6]。

慢性应激和紧张性生活事件有着密切关系,最近有研究认为慢性应激是生活事件和抑郁症之间的

收稿日期:2015-08-03;修回日期:2015-11-10

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81301144);湖南省卫生厅项目(No.C2013-008)。

* 通讯作者,E-mail:2486318254@qq.com.

一个重要中介因素。无论是身体还是心理上的慢性应激都会使人或动物患上抑郁症,而慢性应激则会加重抑郁情绪和情绪障碍的患者的症状。临床资料表明,脑的整体形态的改变与重度抑郁症患者的慢性应激反应相似,计算机断层扫描和磁共振成像显示,重度抑郁患者的脑体积缩小,脑室扩大,侧脑室沟变宽和海马容量降低。

总之,应激与抑郁有着密切的联系,在这当中,学者们对抑郁症的发病机制有不同的解释,有些学者认为应激是导致患病的原因,可以直接导致抑郁症。一些学者认为,应激只是一个潜在的状态,起诱导作用,但一些学者认为,压力和抑郁状态的之间有相互作用,应激事件能够促进抑郁症的发生,抑郁症也促使患者经历更多的应激事件。有关应激与抑郁症相关的假说有应激暴露假说,应激敏感假说等。

1.2 慢性应激和动物抑郁模型 研究人员发现,一些动物抑郁模型是非常有用的测试模型,因为它们能够再现抑郁症的特殊外在表现和内在表现。学者们通过模拟童年的不幸、遗传因素、应激以及其他诱因制作动物抑郁模型^[7],例如童年不幸的动物模型会定期的将新生儿和母亲分开^[8];敲基因小鼠模型,如 5-HT 转运体敲除小鼠^[9],大麻素受体敲除小鼠^[10];同样,先天性习得性无助小鼠选择性的培养出习得性无助的行为^[11];胆碱酯酶抑制剂敏感(flinters Sensitive Line, FSL)小鼠会选择性的培养出对胆碱酯酶抑制剂应答的提高;有学者采用嗅球完全切除来模拟抑郁,并引起了在边缘、中缝及其他脑区分布比较广泛的神经退化^[12];还有学者采用药理学模型,包括精神兴奋药(如苯丙胺)撤退及新生儿氯丙嗪的治疗^[13];最后,还有模型反复的暴露在应激或者应激激素下,包括长期服用皮质酮,慢性束缚^[14],慢性社会挫败^[15],延长社会隔离^[16],反复足部冲击^[17],以及 CUS 暴露^[18],这些都被证明能够提高糖皮质激素的水平,并诱发抑郁症类似症状。尽管这些模型的神经生物学基础可能与抑郁是不同的,但是这些模型都是通过有效行为测试进行验证的,而且在筛选抗抑郁药方面有着非常显著的预测有效性,包括能够测量应激损伤或者行为绝望的强迫游泳实验,悬尾实验以及习得性无助;能够测量快感缺乏的糖水偏爱实验;能够研究焦虑类行为全新抑制饲养实验,以及能够研究社交性的社会互动实验^[19]。

2 慢性应激与炎症细胞因子

研究表明,长期慢性应激激活外周及中枢免疫系统,大量炎性细胞因子的释放,是抑郁症发生的重要机制。患有自身免疫疾病和炎症的患者,比如糖尿病和纤维肌痛的患者会出现抑郁症状一定程度上支持了该观点。事实上,已证明抑郁症患者血清中促炎细胞因子水平升高,如白细胞介素(interleukin, IL)1 β , IL-6, IL-8, IL-12, 干扰素-c 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF α)水平升高。此外,血浆中 IL-1 β 受体拮抗剂, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, 粒细胞集落刺激因子和干扰素-c 的水平均升高。值得注意的是,使用抗抑郁药物治疗 12 周后,细胞因子降低到正常水平。同时,抑郁患者的血清中 IL-1 β 升高,和 IL-10 水平降低^[20]。

2.1 小胶质细胞与抑郁症 最近研究表明,慢性应激通过神经元和胶质细胞之间的相互作用增强神经元的活动,从而激活中枢神经系统的免疫反应^[21]。小胶质细胞和星形胶质细胞控制神经中枢免疫反应调节,小胶质细胞对抗中枢和周围神经系统传来的危险信号的表现为使机体发生炎症^[22]。有趣的是,重症抑郁症患者的扣带回前部背侧的小胶质激活和巨噬细胞的聚集增加,自杀患者的腹侧前额叶白质的小胶质激活也增加^[23]。同样,精神分裂症和抑郁症患者的扣带回前部背侧也可观察到,前扣带皮层、海马体和丘脑背内侧核丘脑的小胶质细胞激活均与自杀有关联^[24]。总之,这些研究表明小胶质细胞的激活是导致抑郁症自杀的重要因素。此外,应激会导致小胶质细胞的形态激活^[25]。将 Sprague-Dawley 大鼠暴露在束缚应激环境中,观察到前额叶皮层的小胶质被激活,而二甲胺四环素,具有抗炎和抗抑郁功能,能够减少应激对于神经元和小胶质细胞激活的影响^[26]。事实上,长期慢性应激可促进啮齿动物前额叶皮层的小胶质胶质衍生和星形胶质细胞萎缩^[27]。此外,小鼠暴露于应激环境中,丘脑、下丘脑、海马、黑质和中央灰质的小胶质细胞的形态会被激活^[28]。这些发现支持了小胶质细胞在调节应激中扮演着关键角色的理论。

2.2 皮质类固醇与抑郁症 众所周知,皮质类固醇受体在神经元和小胶质细胞中都有一定数量的表达,此外,研究学者表明慢性皮质酮可增强炎症体的基因表达,也会加强切除肾上腺的啮齿动物的小胶质细胞对于脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的促

炎症反应^[29]。因此,皮质醇在小胶质细胞产生的信号以及在与抑郁症相关的炎症过程中发挥着重要的作用。

2.3 谷氨酸与抑郁症 谷氨酸是中枢神经系统中重要的神经递质,研究表明炎性细胞因子能够减少谷氨酸转运体的表达,并促进星形胶质细胞释放谷氨酸^[30]。同时,炎性细胞因子激活的小胶质细胞可以导致谷氨酸释放造成神经损伤。

3 抑郁症与海马结构

从结构方面来看,海马分为海马回和齿状回两部分。海马回 (hippocampus, CA) 包括 CA1、CA2、CA3、CA4,主要由一些锥体神经元组成,而齿状回则主要由颗粒细胞形成。研究表明,海马体是小胶质细胞高密度聚集的区域,特别是在 CA1 区域^[31]。有人提出小胶质细胞的密度造成了海马体特定位置的脆弱性,小胶质细胞的异构分布参与调节海马体的神经元活动^[32]。值得注意的是,很多研究都指出了慢性应激影响海马体的小胶质细胞的激活,其不仅与重症抑郁症病理生理学有关联,与其他精神和与应激相关的疾病也有关联,如创伤后应激障碍 (Post traumatic stress disorder, PTSD)。最近研究表明,PTSD 与产前应激抑郁的不同之处在于其海马体的小胶质细胞激活加剧并伴随不正常的细胞增殖^[33]。另一方面,学者们认为抑郁症是由于脑中单胺递质 5-HT 功能不足及多巴胺 (dopamine, DA) 和去甲肾上腺素 (noradrenaline, NA) 代谢异常所致。5-HT 和去甲肾上腺素的降低与糖皮质激素增高有关,糖皮质激素增高可使血液中的色氨酸和酪氨酸降解,导致中枢的 5-HT 和 NA 的合成减少。已有研究报道 5-HT 可以拮抗糖皮质激素与海马中相应受体结合,以减轻糖皮质激素对细胞的毒理作用。所以,海马结构在抑郁症的相关机制中占有重要地位。

4 抑郁与抗抑郁药

抗抑郁药有一个较重要的特点,即可以促进海马的神经发生。有研究表明,长期温和的抗抑郁药物治疗,使海马齿状回的神经发生增加^[34]。还有研究人员发现,抗抑郁药不仅能提高细胞的存活率,对海马神经发生也有上调的作用,而且,这种上调作用与抗抑郁药物的临床疗效直接相关。迄今为止,包

括 5-HT 再抑制剂、非典型的抗抑郁药物赛耐普叮和电惊厥治疗及情绪稳定剂在内的抗抑郁药,都表现出了增强齿状回新生神经元的增殖和存活率的特性。另一方面,抗抑郁药同时也用于调控小胶质细胞,如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂可强有力地抑制小胶质 TNF- α 和 LPS 的产生、cAMP 信号参与调节这种抗炎反应。氟西汀-选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI) 类药物,也减少了动物模型的多巴胺神经元中的激活的小胶质,并通过组织小胶质细胞调控的氧化应激而阻止 LPS 导致的黑质多巴胺能神经元的变性。此外,一些临床前和临床研究表明 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 拮抗剂,如氯胺酮、美金刚胺、金刚烷胺等具有抗抑郁作用。此外,通过抑制 TNF- α 和 IL-6 基因在 LPS 激活的巨噬细胞的表达,已证明氯胺酮含有消炎性能^[35]。

5 结语与展望

近年来学者们对抑郁症的发病机制、研究方案、治疗方法等方面有了深入的研究,但抑郁症的发病机制较为复杂,至今仍未完全阐明。目前,学者们研究出的抑郁症模型,对抑郁症的机制有了更进一步的发现。未来研究中,聚焦认知易感性与应激相互作用是否具有对应性独立,且与抑郁的类型有何关系、进一步明确海马结构与抑郁障碍的关系,将为治疗抑郁性疾病开辟新的路径。

参考文献:

- [1] Friedli K, Almond M, Day C, et al. A study of sertraline in dialysis (ASSertID): a protocol for a pilot randomised controlled trial of drug treatment for depression in patients undergoing haemodialysis [J]. BMC Nephrol, 2015, 16 (1): 172.
- [2] Berthelsen M, Pallesen S, Magery N, et al. Effects of psychological and social factors in shiftwork on symptoms of anxiety and depression in nurses: a 1-year follow-up [J]. Occup Environ Med, 2015, 57 (10): 1127-1137.
- [3] Poletti S, Colombo C, Benedetti F. Adverse childhood experiences worsen cognitive distortion during adult bipolar depression [J]. Compr Psychiatry, 2014, 55 (8): 1803-1808.
- [4] Howard JT, Haile-Mariam M, Pryce JE, et al. Investigation of regions impacting inbreeding depression and their asso-

- ciation with the additive genetic effect for United States and Australia Jersey dairy cattle [J]. *BMC Genomics*, 2015,16(1):813.
- [5] Sato Y, Nakamura K, Yasui-Furukori N. Serotonin syndrome induced by the readministration of escitalopram after a short-term interruption in an elderly woman with depression; a case report [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015,11:2505-2507.
- [6] Yazir Y, Utkan T, Aricioglu F, et al. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase prevents depression-like behaviour in rats exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2012,111(3):154-160.
- [7] Naninck EF, Hoeijmakers L, Kakava-Georgiadou N, et al. Chronic early life stress alters developmental and adult neurogenesis and impairs cognitive function in mice [J]. *Hippocampus*, 2015,25(3):309-328.
- [8] Leussis MP, Freund N, Brenhouse HC, et al. Depressive-like behavior in adolescents after maternal separation; sex differences, controllability, and GABA [J]. *Developmental Neuroscience*, 2012,34(2-3):210-217.
- [9] Solich J, Kolasa M, Kusmider M, et al. Norepinephrine transporter knock-out alters expression of the genes connected with antidepressant drugs action [J]. *Brain Res*, 2015,1594:284-292.
- [10] Valverde O, Torrens M. CB1 receptor-deficient mice as a model for depression [J]. *Neuroscience*, 2012,204:193-206.
- [11] Zink M, Vollmayr B, Gebicke-Haerter PJ, et al. Reduced expression of glutamate transporters vGluT1, EAAT2 and EAAT4 in learned helpless rats, an animal model of depression [J]. *Neuropharmacology*, 2010,58(2):465-473.
- [12] Babinska Z, Ruda-Kucerova J, Amchova P, et al. Olfactory bulbectomy increases reinstatement of methamphetamine seeking after a forced abstinence in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2015,297:20-27.
- [13] Zhou Z, Wang Y, Tan H, et al. Chronic treatment with mood stabilizer lithium inhibits amphetamine-induced risk-taking manic-like behaviors [J]. *Neurosci Lett*, 2015,603:84-88.
- [14] Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, et al. Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012,39(1):112-119.
- [15] Zhang JC, Yao W, Dong C, et al. Comparison of ketamine, 7, 8-dihydroxyflavone, and ANA-12 antidepressant effects in the social defeat stress model of depression [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015,232(23):4325-4335.
- [16] Kokare DM, Dandekar MP, Singru PS, et al. Involvement of alpha-MSH in the social isolation induced anxiety-and depression-like behaviors in rat [J]. *Neuropharmacology*, 2010,58(7):1009-1018.
- [17] Bali A, Jaggi AS. Investigations in foot shock stress of variable intensity in mice: Adaptation and role of angiotensin II [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015,761:86-94.
- [18] Liu Q1, Li B, Zhu HY, et al. Glia atrophy in the hippocampus of chronic unpredictable stress-induced depression model rats is reversed by electroacupuncture treatment [J]. *J Affect Disord*, 2011,128(3):309-313.
- [19] Norman GJ, Zhang N, Morris JS, et al. Social interaction modulates autonomic, inflammatory, and depressive-like responses to cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010,107(37):16342-16347.
- [20] Song C, Halbreich U, Han C, et al. Imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines, and between Th1 and Th2 cytokines in depressed patients; the effect of electroacupuncture or fluoxetine treatment [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2009,42(5):182-188.
- [21] Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation; inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014,15(1):43-53.
- [22] Serrats J, Schiltz JC, Garcia-Bueno B, et al. Dual roles for perivascular macrophages in immune-to-brain signaling [J]. *Neuron*, 2010,65(1):94-106.
- [23] Torres-Platas SG, Cruceanu C, Chen GG, et al. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides [J]. *Brain Behav Immun*, 2014,42:50-59.
- [24] Schnieder TP, Trencvaska I, Rosoklija G, et al. Microglia of prefrontal white matter in suicide [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2014,73(9):880-890.
- [25] Sugama S, Fujita M, Hashimoto M, et al. Stress induced morphological microglial activation in the rodent brain; involvement of interleukin-18 [J]. *Neuroscience*, 2007,146(3):1388-1399.
- [26] Hinwood M, Morandini J, Day TA, et al. Evidence that microglia mediate the neurobiological effects of chronic

- psychological stress on the medial prefrontal cortex[J]. *Cereb Cortex*, 2012, 22(6):1442-1454.
- [27] Tynan RJ, Beynon SB, Hinwood M, et al. Chronic stress-induced disruption of the astrocyte network is driven by structural atrophy and not loss of astrocytes[J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 126(1):75-91.
- [28] Sugama S, Fujita M, Hashimoto M, et al. Stress induced morphological microglial activation in the rodent brain: involvement of interleukin-18[J]. *Neuroscience*, 2007, 146(3):1388-1399.
- [29] Frank MG, Hershman SA, Weber MD, et al. Chronic exposure to exogenous glucocorticoids primes microglia to pro-inflammatory stimuli and induces NLRP3 mRNA in the hippocampus[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 40:191-200.
- [30] Miller AH. Conceptual confluence: the kynurenine pathway as a common target for ketamine and the convergence of the inflammation and glutamate hypotheses of depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(9):1607-1608.
- [31] Imai Y, Ibata I, Ito D, et al. A novel gene *iba1* in the major histocompatibility complex class III region encoding an EF hand protein expressed in a monocytic lineage[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 224(3):855-862.
- [32] Choi JH, Won MH. Microglia in the normally aged Hippocampus[J]. *Lab Anim Res*, 2011, 27(3):181-187.
- [33] Acosta SA, Diamond DM, Wolfe S, et al. Influence of post-traumatic stress disorder on neuroinflammation and cell proliferation in a rat model of traumatic brain injury[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e81585.
- [34] Ping G, Qian W, Song G, et al. Valsartan reverses depressive/anxiety-like behavior and induces hippocampal neurogenesis and expression of BDNF protein in unpredictable chronic mild stress mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 124:5-12.
- [35] Walker AK, Budac DP, Bisulco S, et al. NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(9):1609-1616.

(此文编辑:秦旭平)