

对躁狂和抑郁都有效果,一般来说,氯氮平对躁狂的作用优于抑郁,而新型抗精神病药物如维思通,则抗抑郁作用优于抗躁狂^[5]。从心境稳定剂的治疗范围来看,将碳酸锂、丙戊酸钠、卡马西平等药物应用于精神分裂症的治疗报道很多。从这一简单的理由来认识,与心境稳定剂相似的新型抗精神病药物也具有治疗躁狂抑郁的作用。这样,新型抗精神病药物的作用谱有可能拓广到情感性疾病,特别是有利于那些长期治疗的情感性疾病病人,因为这一类药物的副作用很少。由于本文报道的资料有很多还只是个案报道,因此还有待进一步研究来肯定或否定。

参 考 文 献

- 1 Muller Siecheneder F, et al: J Clin Psychopharma - col. 1998; 18 (3): 111~ 120
- 2 Tollefson GD, et al: Arch Gen Psychiatry, 1998; 55 (3): 250~ 258
- 3 Keck PE Jr, et al: J Clin Psychiatry, 2000; 61 (suppl 3): 4~ 9
- 4 Rothschild AJ: Psychiatr Clin North Am. 1996;

- 19 (3): 237~ 252
- 5 Frye MA, et al: J Affective Disorder, 1998; 48 (2~ 3): 91~ 104
- 6 Bersani G and Pozzi F: Biol Psychiatry, 1991; 29: 626
- 7 Jackbsen FM: J Clin Psychiatry, 1995; 56: 423 ~ 429
- 8 Ostroff RB, et al: J Clin Psychiatry, 1999; 60 (4): 256~ 259
- 9 Kaplan M: J Clin Psychiatry, 2000; 61 (5): 388 ~ 389
- 10 Ohaeri JU: East Afr Med J. 2000; 77 (3): 86 ~ 92
- 11 Tollefson GD, et al: Biol Psychiatry, 1998; 43 (11): 803~ 810
- 12 Weisler RH, et al: Ann Clin Psychiatry, 1997; 9 (4): 259~ 262
- 13 Rothschild AJ, et al: J Clin Psychiatry, 1999; 60 (3): 116~ 118
- 14 Zarate CA Jr, et al: J Clin Psychiatry, 2000; 61 (3): 185~ 189

(收稿日期: 2000年 8月 28日)

慢性应激、大脑损害与抑郁症

张艳美*

【摘要】 慢性应激与抑郁症的发病密切相关。慢性长期应激可能通过 HPA - Glu NMDA 受体 NO 路径引起大脑尤其是海马结构的器质性损害,最终诱发抑郁症。相关的研究提示许多药物具有潜在的抗抑郁效应。

【关键词】 慢性应激; 海马结构; 抑郁症; 抗抑郁药

生物在生存过程中会面临各种各样的刺激,并作出反应。人在应 激时,机体需要调动各种代偿机制去应对危机,并引起一系列的生理生化改变。随着应激过程的延长,体内尤其是中枢神经系统(CNS)内的生化改变可导致负面效应。大量研究表明,慢性应激

时,机体内稳态失衡,由于一系列的神经生化改变可导致大脑器质性损害,而与情绪密切相关的边缘系统尤其是海马结构最易受到损害。这可能与抑郁情绪的发生有关。

一、慢性应激损害大脑

海马结构富含各种信使受体,尤其是皮

* 汕头大学医学院精神病学教研室 (515031)

质激素、兴奋性氨基酸和血清素受体, 在应激反应中, 它不仅是高位调节中枢, 更是受应激累及的最敏感区域。研究发现, 急性应激对海马结构的形态结构无明显的影响, 而慢性应激时, 海马结构存在器质性的改变。

1. 神经细胞的变性和丢失: 海马的 CA 3 区是一个对应激极度敏感的亚区。许多研究发现, 慢性长期应激和应激水平的糖皮质激素治疗均可导致 CA 3 区的锥体细胞形态不规则, 细胞间隙增大, 排列疏松不齐, 有的细胞尼氏体消失, 经计数发现细胞数量明显减少。

2. 细胞萎缩、轴突末梢结构改变: Magarinos 等人 (1995) 研究发现, 给予大鼠慢性束缚应激或是慢性多重应激后, 其海马 CA 3 区锥体细胞均出现顶树突萎缩, 表现为明显的顶树突分枝数目减少, 总长度减少^[1], 另外, Magarinos 等人 (1997) 通过电镜观察发现, 慢性应激还会造成齿状回颗粒细胞苔藓纤维末梢内突触囊泡重排, 囊泡成群聚集于激活的突触带附近, 最终引起突触囊泡的耗损^[2]。

3. 细胞再生减少: 海马结构中的齿状回是成年后具有再生能力的少数脑区之一, 这些细胞主要居于颗粒细胞层及齿状回门, 其再生及生存能力的增加有助于学习及提高其它行为能力。虽然颗粒细胞相对来说具有抗应激所致的萎缩及死亡能力, 但当慢性应激或暴露于高水平的糖皮质激素时, 其再生能力下调, 并由此影响海马结构的功能^[3]。

另外, 有学者发现, 在慢性应激时, 前额叶皮质和前眶额叶皮质 (rostral orbitofrontal cortex) 神经元的大小、数量及胶质细胞均减少。

二、慢性应激损害大脑的神经生化机制

中枢神经系统的功能活动是以神经递质及其它信息分子为基础的。长期慢性应激时, 许多信息分子异常表达, 必将对大脑造成损害。虽然其中的机制十分复杂, 但近年研究提示慢性应激时, 可能存在致大脑损害的

HPA Glu NMDA 受体 NO 路径。

1. 下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴的功能亢进

HPA 轴激活本是机体对应激的最重要的适应性、保护性反应, 但在慢性应激过程中, 持续的 HPA 轴激活和糖皮质激素 (GC) 高分泌将对机体产生许多病理效应。其对海马结构的损害主要可通过以下途径: 影响葡萄糖的摄取, 减少葡萄糖载体的表达, 从而干扰细胞的代谢, 降低细胞的生存能力; 导致兴奋性氨基酸过多释放, 增加细胞外谷氨酸的堆积; 使兴奋性氨基酸 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体结合蛋白 NR 2A、NR 2B 亚单位水平及受体通道结合位点数目增加, 从而提高海马的兴奋性^[4]; 影响 CA 3 区及齿状回 GABA_A 受体亚单位 mRNA 的表达水平, 通过 GABA 类神经元调节海马的兴奋性; 诱导即早基因 c fos, c jun 的表达, 而低水平的 Jun 和 Fos 被认为可以提高细胞的存活。

各种慢性应激动物模型显示, HPA 轴的激活和高水平的 GC 与海马损伤密切相关, 而原本对促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 和 HPA 轴有抑制作用的海马损伤后, 反之又造成 HPA 轴的负反馈机制失控。Bremner 认为, 应激时高水平的糖皮质激素导致海马神经元受损, 这种损害即使在应激原消失后仍能持续多年, 最终导致海马容量减少^[5]。

2. 谷氨酸 (Glu) 的堆积

研究资料显示, 慢性应激时, 海马内的谷氨酸长期处于显著高于基础值的水平。Glu 是中枢内一种重要的神经递质, 也是海马中主要的兴奋性突触神经递质。海马内, 无论是传入、传出或是中间神经元, 绝大多数都属 Glu 能神经元, 而 CA 3 区神经元则全部为 Glu 能神经元, 它对突触的可塑性、学习和记忆均有重要的作用。Glu 为 HPA 轴重要的兴奋物质, 它们互为因果, 互相放大。一方面, 应激时 HPA 轴激活, 引起 Glu 的堆积, 造成海马的毒性; 另一方面, 细胞外高

水平的 Glu 又使 HPA 轴功能亢进,使 GC 水平更高。过多的 Glu 释放及其受体激活,引起神经元持续去极化,导致离子渗透压力和电化学改变,继之是钙离子通过电压依赖性钙通道或 NMDA 受体联结的通道缓慢内流,造成细胞内钙离子超载,结果引起细胞坏死。另外, Glu 的损害作用还表现在抑制海马神经元保护因子的合成和释放。

3.一氧化氮 (NO) 的合成异常

神经元、胶质细胞和脑血管壁均可产生 NO, NO 作为一种非典型的神经递质在中枢神经系统中起着重要的作用。NO 对中枢作用具有双向功能,低浓度的 NO 起信使作用,而高浓度的 NO 则具有细胞毒性。海马中同时有多种一氧化氮合酶 (NOS) 分布。

体内存在着 Glu NMDA 受体 Ca^{++} - NO 途径,其运行机制如下:突触前的去极化,引起 Glu 释放到突触间隙,随即与突触后膜的 NMDA 受体结合, NMDA 体通道复合体被活化后开放,导致 Ca^{++} 内流。 Ca^{++} 与钙调蛋白偶联并结合于胞浆中的 NOS 相应的位点上,在还原型的尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 等辅助因子协调下激活 NOS,催化左旋精氨酸 (L Arg) 氧化生成瓜氨酸和 NO,后者再扩散到邻近的细胞,与细胞内可溶性鸟苷酸环化酶 (GC) 活性中心的 Fe^{++} 结合,改变酶的立体构型,导致酶的活性中心增强和环鸟苷酸 (CGMP) 合成增多,CGMP 作为新的信使分子再介导其它蛋白质的磷酸化等过程,发挥多种生物学效应。该路径的存在与维持神经元的兴奋性,参与海马的长时程增强,维持突触的可塑性有关。但当脑内 NO 浓度过高时,则又会通过其毒性产物 $ONOO^-$, NO_2^+ , NO_3^- 等造成细胞组织损伤。Olivenza 等 (2000 报告,经长期制动应激的成年雄性大鼠,其皮质诱导型 NOS (iNOS) 表达增加, NO 的代谢产物 NO_2^+ , NO_3^- 在皮质积累,最终导致神经变性,这种效应能被选择性 iNOS 抑制剂氨基盐酸胍阻止^[9]。动物实验还证明, NOS 抑制剂 L 硝基

精氨酸甲酯 (L NAME) 可减轻海马内注射 NMDA 引起的神经损害,提示 NO 对海马的毒性。

4.神经营养因子 (NTF) 的下调

NTF 是靶细胞产生的天然蛋白质,分为神经营养素族、神经细胞激动素族和转化生长因子 β 族等。它们是神经细胞生长、分化的依赖因子,也是神经元受损害或病变中保护其存活和促进其再生的必需因子。

大脑衍生的神经生长因子 (BDNF) 属神经营养素族,它对海马和其它大脑区域有重要的营养作用,同时,它还具有促进 5HT 能神经元的再生和发芽作用^[7]。Smith 等 (1995 研究发现,大鼠在重复的制动应激时,齿状回和海马内的 BDNF mRNA 的表达水平显著减少。Nibuya 等 (1999 报告,在慢性应激模型动物海马结构的 CA 1、CA 3 亚区和齿状回颗粒细胞层中, BDNF 高亲和力功能性受体,即酪氨酸激酶受体 (TrkB) 催化结构域的 mRNA 出现上调,并认为这是对慢性应激时 BDNF mRNA 下调的一种代偿适应性反应^[8]。

应激时,肾上腺糖皮质激素和 5HT_{2A} 可能造成 BDNF 的下调。研究发现,切除肾上腺皮质可以使 CA 1 和 CA 3 区的 BDNF 下调减弱,但不能阻断齿状回 BDNF 的减弱,表明 BDNF 在应激中生成减少,部分原因是由糖皮质激素释放增加所致。Vaidya 等人报告,预先给予 5HT_{2A} 拮抗剂能使 BDNF 下调减少 50%,而 5HT_{1A} 不具有该效应^[9]。

睫状神经营养因子 (CNTF) 属于神经细胞激动素族。它在胚胎期和正常时含量较少,受损伤时增多表达,具有延迟神经元退变的作用。海马是 CNTF 受体分布最多的脑区。研究表明,外源性的 CNTF 对慢性应激造成的海马损伤具有保护作用^[10]。但在慢性应激时,是否存在抑制内源性 CNTF 生成的中介机制,有待于进一步研究。

三、慢性应激与抑郁症的关系

近年来,心理社会因素在抑郁症的发生、

发展、预防和治疗上的重要性越来越引起人们的重视。社会调查资料显示, 慢性长期的不良处境与随后发生的抑郁症之间存在肯定的关系, 且生活事件越多, 程度越严重, 抑郁症的发生率就越高。而各种慢性应激动物模型所表现出的兴趣丧失、快感缺乏、求食行为抑制、木僵状态和记忆障碍等也与抑郁症临床表现极为相似。

临床资料也越来越提示抑郁症并非完全功能性的精神障碍, 至少一部分类型可能确有其器质性基础。利用计算机断层扫描、正电子断层扫描和核磁共振等影像技术进行检查, 发现抑郁症患者大脑及海马存在与慢性应激动物相似的整体形态的改变, 表现为侧脑室扩大、脑沟变宽、前脑体积缩小、海马容量减少。整体形态的改变正是从宏观上支持微细结构改变。

对抑郁症患者的神经生化研究提示, 该病患者的 HPA 轴功能障碍, GC 分泌过多, 地塞米松抑制试验呈阳性。另外, 早在 20 世纪 80 年代, 就有学者报告抑郁症患者血浆谷氨酰胺、血清谷氨酸均高于正常对照组。Levine 等人 (2000) 利用质子核磁共振分光术 ($^1\text{H MRS}$), 对抑郁症患者的脑脊液进行检测, 发现未经治疗的该病患者急性期脑脊液谷氨酰胺处于高水平。谷氨酰胺是由胶质细胞以谷氨酸为底物, 通过谷氨酰胺合成酶合成, 谷氨酰胺再穿过胶质细胞膜转运至神经末梢, 在此, 由谷氨酰胺酶分解后转变为神经递质谷氨酸, 构成谷氨酰胺循环。故脑脊液中的谷氨酰胺的水平在一定程度上反映谷氨酸的水平^[13]。

当然, 由于伦理道德的要求与技术条件的限制, 临床研究尚无法与动物实验结果进行全面的比较, 但从目前积累的两方面资料对比来看, 反应行为、解剖结构和神经生化的类似提示, 慢性应激可能通过 HPA Glu - NMDA 受体 NO 路径, 损害海马结构等脑组织, 诱发抑郁症。

四、抑郁症治疗新策略

对慢性应激相关的抑郁症的预防和治疗, 原则为: 抑制和拮抗损害因素, 加强保护因素, 保护海马结构等脑组织, 最终改善抑郁症状。近年来, 围绕 HPA Glu NMDA 受体 NO 路径, 精神药理学方面的研究, 为抑郁症的治疗提供了一系列新的启示。

1. HPA 系统拮抗剂: 既然抑郁症患者存在 HPA 轴功能亢进, 下丘脑和下丘脑外来源的 CRF 过度分泌, 那么阻断 CRF 活性的药物, 即 CRF 受体拮抗剂可能对抑郁症的治疗有效^[12]。

2. 谷氨酸受体拮抗、调控剂: 动物实验证明, 给予 NMDA 受体拮抗剂 MK - 801, AP - 7 等, 对不可避免逃避应激、强迫游泳、尾悬而制动的抑郁症模型均具有抗抑郁效应。Berman 等人 (2000) 报告, 与安慰剂相比, 氯胺酮能明显改善抑郁症患者的症状, 并进一步认为, NMDA 受体调控药物具有潜在抗抑郁效应^[13]。

3. Ca^{++} 钙调蛋白/NOS/GC 信号路径: Harkin 等人 (1999) 研究发现, NOS 拮抗剂 L NNA、D NNA、L NAME 和 L NMMA 在减少大鼠强迫游泳后不动时间的效应上等同, 而当预先给予 L Arg 时, 其效应均被阻止, 该研究支持 NOS 拮抗剂具有抗抑郁特性, 有可能作为治疗重性抑郁症的一个新手段^[14]。学者们还提出一假说, 即凡能影响 Ca^{++} 钙调蛋白/NOS/GC 信号路径的药物可能是今后抑郁症治疗的一个新方法^[15]。

4. 神经营养因子: 研究资料表明, 无论是直接给予 BDNF, 还是给予其它具有增加脑中 BDNF 表达的药物, 均具有抗抑郁症的效应。胡旺平等 (1998) 研究发现, CNTF 在改善慢性应激大鼠海马神经元退变的同时, 也显著增加大鼠的行为活动^[16]。Altar (1999) 认为, 能选择性刺激神经生长素产生的药物可能会是一类新型的抗抑郁药^[7]。

总之, 无论是人类或是其它生物, 在面临不适于其生存的刺激即应激时, 必然产生紧张、焦虑、抑郁的情绪反应。而长期、慢

性的应激，则可能通过一系列的神经生化机制导致脑组织器质性损害，海马结构、前额叶皮质等与情绪相关的脑区损害后，在一些其它因素，如遗传素质的基础上可能会诱发抑郁症。进一步的研究还揭示，除针对 5-HT 的抗抑郁药外，许多能调节慢性应激致海马结构等脑组织损害的中间变量的药物均有潜在的抗抑郁效应，这为今后治疗和预防慢性应激所诱发的抑郁症提供了新的前景。

参 考 文 献

1 Magarinos AM, et al: Neuroscience, 1995; 69 (1): 83~ 88
2 Magarinos AM, et al: Proc Natl Acad Sci U S A. 1997; 94 (25): 14002-14008
3 Gould E, et al: Biol Psychiatry, 1999; 46 1472-1479
4 Weiland NG, et al: Neuroscience, 1997; 78: 653-662
5 Bremnet JD: Biol Psychiatry, 1999; 45: 797-805

6 Olivenza R, et al: J Neurochem, 2000; 74: 785 ~ 791
7 Altar CA: Trends Pharmacol Sci. 1999; 20 (3): 59~ 61
8 Nibuya M, et al: Neurosci Lett. 1999; 267 (3): 81~ 84
9 Vaidya VA, et al: Neurosci Lett. 1999; 262: 1 ~ 4
10. 胡旺平等: 中国行为医学科学, 1998; 7(3): 174 ~ 175
11 Levine J, et al: Biol Psychiatry, 2000; 47: 586 ~ 593
12 Arborelius L, et al: Journal of Endocrinolgy, 1999; 160: 1~ 12
13 Berman RM, et al: Biol Psychiatry, 2000; 47 (4): 351~ 354
14 Harkin AJ, et al: Eur J Pharmacol. 1999; 372: 207~ 213
15 Karolewicz B, et al: Eur J Pharmacol. 1999; 372 (3): 215~ 220

(收稿日期: 2000年 8月 18日)

慢性应激的心理生理中介机制

邹 涛* 姚树桥*

【摘要】 本文简要介绍了慢性应激的变异性平衡及变异性平衡负荷理论。

【关键词】 应激；变异性平衡；变异性平衡负荷

应激按不同的标准,有不同的分类方法。从心理社会因素来看,可分为①应激性生活事件 (如亲人丧失、离婚等);②频繁但轻微的日常生活困扰;③与工作有关的应激 (职业性应激);④生存环境的应激等。在临床上和科研中常把应激分为急性应激和慢性应激。急性应激一般是指一些重大生活事件 (如攻击、侵袭性行为),或者突如其来的身外的痛苦刺激;而慢性应激是指一些日常生活中的生活困扰,一些日复一日的重复性事

件,其作用较小,却长久。从时间上说,急性应激持续时间短于 30分钟,慢性应激则持续一个月以上^[1]。

一、变异性平衡及其负荷

生理学理论认为机体内环境是一个动态的内稳态系统,机体的各种稳态系统如:血氧浓度、血 PH 值、体温恒定等是机体生存的基础。研究表明,机体对应激的反应,也是一种动态平衡,这是对应激的调节和适应。主要是以对交感-肾上腺髓质系统 (SAS) 和下