

◇综述◇

抑郁症神经解剖及其病理机制的研究进展

李玥,贺敏,张磊阳,裘福荣,吴雨,杨蒋伟,蒋健

(上海中医药大学附属曙光医院临床药理科,上海 200021)

摘要:抑郁症是对人类危害极大的一类精神类疾病,但对其发病机制仍存在争议。随着神经成像技术的进步,抑郁症的神经解剖学有了较大发展,使得阐明重度抑郁症和双相情感障碍的机制取得进步,其中研究较多的结构是前额皮层、杏仁核和海马区。目前关于抑郁症发病的假说主要有:神经化学假说、神经通路假说及神经营养因子假说等,这些假说都从较为单一的角度解释了抑郁症的发病机制,但抑郁症的发生需要全面考虑风险因素对基因、神经递质、神经元、脑部结构及个体行为的作用。该文探讨了抑郁症相关的神经解剖基础,并归纳了抑郁症的风险因素及发病机制,拟为临床治疗和新药开发提供参考。

关键词:抑郁症;神经解剖;风险因素;发病机制

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.10.001

Advances in the neuroanatomy and pathophysiology of depression

LI Yue, HE Min, ZHANG Leiyang, QIU Furong, WU Yu, YANG Jiangwei, JIANG Jian

(Department of Clinical Pharmacology, Shuguang Hospital Affiliated of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China)

Abstract: Although depression constitutes leading causes of disability, controversial views exist about its pathogenesis. The development of neuroimaging techniques established the delineation of "neurocircuit of emotion", which has enabled the significant advancement in elucidating the pathogenesis of MDD (major depressive depression) and BD (bipolar disorder). Prefrontal cortex, amygdala and hippocampus have received most attention among all the brain structures. A number of hypotheses have been proposed to explain the onset of depression, with risk factors including neurochemistry, neural circuit, neurotrophin and so on. However, every factor explains the onset of depression from a single aspect, but the overall consideration of effects in gene, neurotransmitter, brain structure and human behavior is needed. In this review, the neuroanatomy of depression has been discussed; risk factors and pathogenesis of depression have been summarized, aiming to provide reference to the clinical diagnosis and R&D of antidepressants.

Key words: Depression; Neuroanatomy; Risk factor; Pathogenesis

尽管市场上已存在成功的抗抑郁药物,但由于脑部结构的复杂性和发病机制的多样性,仍有20%~30%的抑郁症患者不能被完全治愈。关于抑郁症的发病机制,如神经化学假说、神经通路假说及神经营养因子假说等,都从较为单一的角度阐明了抑郁症的风险因子对神经递质或脑部结构的影响。但抑郁症的发生是一个复杂的过程,需要综合考虑风险因素对基因、神经递质、神经元、脑部结构及个体行为的作用。本文主要综述抑郁症发生的神经生物学机制,介绍抑郁症相关脑部结构的神经学解剖,并归纳抑郁症的风险因素及其病理生理机制,拟为临床治疗与新药研发提供参考。

基金项目:上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划(ZY3-CCCX-3-2007)

通信作者:蒋健,男,主任医师,博士生导师,研究方向:中医内科病症的临床及基础研究,E-mail:jiangjiansg@126.com

1 抑郁症相关脑部结构的神经学解剖

正电子发射断层显像和功能性磁共振技术等电子成像技术的发展,促进了对抑郁症患者脑部结构和功能缺陷的认识,推动了抑郁症的神经通路假说的提出。精神疾病会影响信号在边缘-皮质-纹状体-苍白球-丘脑通路的传递,该通路连接了内侧前额叶(medial prefrontal cortex, mPFC)、边缘结构、腹侧纹状体、苍白球、丘脑和脑干等部位,能够维持情绪的的稳定,控制对刺激的反应,并能调节信号传递、自主神经活动和神经内分泌功能,其功能紊乱在抑郁症的发病中扮演着重要的角色^[1]。目前,抑郁症研究最多的脑部结构是前额皮层(prefrontal cortex, PFC)、杏仁核和海马区。

1.1 PFC PFC位于运动前区和初级运动区之前,占脑容量的40%~50%。PFC各个结构之间联系密切,与脑部其它区域如脑干、下丘脑、海马和杏仁

核均存在神经纤维投射。它能调节包括社会认知和自我认知在内的神经活动,并能综合考量复杂的感觉、运动、激动和情感信息,作出决策。按照细胞构筑,可将 PFC 分为 3 个主要的部分:mPFC、外侧前额叶(Lateral PFC, lPFC)和眶额皮质(orbitofrontal cortex, OFC)。mPFC 包括除了最上侧和最腹侧区域外的大部分内侧壁;lPFC 包括除最上侧和最腹侧区域外的所有外侧的脑沟和脑回;OFC 则包括了外侧及腹侧区域除了 lPFC 和 mPFC 之外的部分^[2]。

1.1.1 mPFC mPFC 包括腹内侧前额叶(ventromedial PFC, vmPFC)及背内侧前额叶(dorsomedial PFC, dmPFC)两部分。在结构上,vmPFC 包含 mPFC 的中部(胼胝体膝部之下)及额叶眶面的中部(约为每个半球 OFC 的中间 1/3 处)^[3],vmPFC 神经纤维可投射至下丘脑及中脑导水管周围灰质(periaqueductal Gray, PAG),上述区域的功能紊乱会破坏内脏的自主活动和脑部的神经内分泌反应;此外,vmPFC 与嘴侧的颞上回、前后扣带回、内嗅皮层及海马旁质也存在结构联系。vmPFC 与自我参照的联系紧密,对社会认知及社会情境的推理是必须的^[4],在抑郁症患者中,高活性的 vmPFC 会导致与自我反思有关的负向情绪的增强,比如羞愧、负罪感、难为情及后悔,促进抑郁的发生。双侧 vmPFC 损伤的患者与自我认知相关的情绪减少,但对疲倦和食欲不振等躯体反应没有影响^[5]。深层脑刺激可减弱 vmPFC 活性,在治疗复发性抑郁症上发挥着作用^[6]。

与 vmPFC 参与自我参照的加工不同,dmPFC 的激活与广泛的社会认知有关^[4]。前扣带皮质(anterior cingulate cortex, ACC)是 dmPFC 的一部分,根据位置不同,分为位于胼胝体膝前腹侧的膝前部 ACC(perigenual ACC, pgACC)及位于胼胝体膝下腹侧的膝下部 ACC(subgenual ACC, sgACC)。抑郁症会导致 PFC 体积减少,减少程度与疾病的严重性、持续时间和治疗时间有关,重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)和双相情感障碍(bipolar depressive, BD)患者 ACC 体积会出现明显的异常,sgACC 体积在 MDD 家族史的年轻人体内减少^[7],甚至只在有家族史的精神疾病患者体内减少^[8],提示 ACC 的体积变化与基因存在关联。Pezawas 等^[9]发现 5-羟色胺(5-HT)转运蛋白启动子的短等位基因(5-HTTLPR)与 sgACC 灰质体积减少存在联系。MDD 的严重程度与 sgACC 的糖代谢程度成正相关,药物治疗会降低 PFC 糖代谢活性,患者在接受了抗抑郁药物治疗后,位于杏仁核和 sgACC 的糖代谢减少,HDRS 评分降低^[10]。pgACC 参与了人体中

情绪化行为的自主调节,pgACC 的外侧区域对多种情感及自主刺激均有生理反应。抗抑郁药物治疗有效的抑郁症患者其 pgACC 电生理活性均高于治疗前,且这一变化幅度高于治疗无效或健康对照组^[11],提示 pgACC 可作为 MDD 的预后指标。

1.1.2 lPFC lPFC 包括了背外侧前额叶(dorsolateral PFC, dlPFC)、腹外侧前额叶(ventrolateral PFC, vlPFC)及尾部 PFC。dlPFC 由额叶外侧面的额下回中部及上部组成,可接收来自特定传感皮质的信号,与运动前区、额叶视区和外侧顶叶皮质紧密相连。dlPFC 在脑部的“执行”功能上扮演着重要的角色,参与了情绪认知、目标达成、抽象推理、注意力控制及记忆存储等过程,并可根据情绪调节内脏自主反应;与 vmPFC 功能相反,dlPFC 可抑制负面情绪从而抵抗抑郁症的影响。电子发射断层成像研究发现抑郁症患者 PFC 和边缘结构的区域脑血流和糖代谢的异常,vmPFC 活性增加,dlPFC 活性降低^[12]。dlPFC 活性降低与精神运动阻滞和快感缺乏有关,经颅磁刺激的治疗则能激活 dlPFC。

vlPFC 包括区 BA46v、BA12r 和 BA45b,它的关联部位与 OFC 类似,与颞下方皮质的视觉有关区域相连,主要处理非食物类的信号。尾部 PFC 包括额叶视区及相邻皮质(区 BA8av、BA8ad、BA46 尾部),该区域主要与外侧运动前区皮质、外侧颞上沟后部、后顶叶皮质相连,是背侧注意系统的一部分。

1.1.3 OFC OFC 和 mPFC 协同作用,整合传入的信息,参与了愉悦感的体验、奖赏的预期加工及主观的决策过程;另外,也能根据情绪调节内脏的自主活动^[13]。OFC 位于额叶的腹侧面,神经元能够通过激励或者反馈的方式整合多种来源的刺激,是情感反馈和奖赏评估环路的组成部分。OFC 参与了主观决策的制定过程。它与边缘系统联系密切,能接受来自多个区域的信号输入,并与来自于下丘脑、杏仁核、伏核(nucleus accumbens, NAc)和海马区的信号通路联系^[14]。

抑郁症患者易出现负性认知的加工偏向,在该过程中外部的刺激会被偏好性地加工为负面信息,如对负面信息的记忆加强、对负面词汇的反应更快、更关注伤心的表情及更倾向于从负面角度理解模糊词语。这一信息加工过程与眶侧神经网络有关。有大量的研究发现,抑郁症易感人群 OFC 的功能紊乱者较多,而 OFC 损伤后也易出现抑郁症状。Zhang 等^[15]发现在抑郁易感人群中,低活性的 OFC 与高活性的岛叶引起眶额-胰岛环路的瞬间失衡,从而破坏了该区域对情感及认知的调节能力。在大鼠的行为学实验中,

提前在 OFC 中注射 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体 2A 的拮抗剂酮色林,可逆转慢性不可应激模型(chronic unpredictable mild stress, CUMS)大鼠的抑郁样行为,提示 CUMS 可能通过激活 5-HT_{2A}受体引发大鼠的抑郁行为^[16]。Varga 等^[17]发现 CUMS 造模大鼠 OFC 中钙结合蛋白阳性的 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能中间神经元的数量明显减少,在取消压力后,表达胆囊收缩素和神经肽 Y 的神经元数量有了显著升高。

1.2 边缘系统

1.2.1 杏仁核 杏仁核负责招募和协调对刺激的皮质唤醒及神经内分泌反应,同时也参与了情感的学习和记忆。杏仁核位于颞叶中部,与海马区相连,基底和外侧的杏仁核与 mPFC 相互联系。刺激杏仁核会抑制 mPFC 的神经元活性。刺激 mPFC 的下边缘皮质/前边缘皮质到杏仁核的映射会分别抑制/激活杏仁核的信息输出,可双向调节恐惧的情绪^[18]。除此之外,杏仁核也与皮质网络、相关的胰岛和颞叶皮层区域、丘脑背内侧核、腹内侧纹状体连接。杏仁核不仅对海马区和脑干有信息的输出,同时也会传递信息给 PAG、臂旁核和自主神经核,因此它可通过自主及内分泌系统广泛地影响内脏活动^[19]。有很多研究证实患有情绪疾病的患者杏仁核、mPFC、ACC 区域的功能联系减弱;其它研究则表明杏仁核对情绪刺激,特别是负面情绪刺激的反应加强。除此之外,杏仁核、mPFC、ACC 区域与个体的“移情”能力有关,如果缺少调节该通路的能力会影响个体将注意力从自身移至外界刺激的能力^[20]。

去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)能通过激活杏仁核的基底侧复合物(basolateral complex of the amygdala, BLA)的受体,调节神经元的活动。激活 α_2 肾上腺素能受体能抑制 BLA 神经元的自发和激发动作电位,激活 β 肾上腺素能受体则能促进信号传递,引起皮质到外侧杏仁核锥体突触的长时程增强(long-term potentiation, LTP)。另外,NE 抵消了杏仁核的 GABA 对神经纤维投射的抑制,诱导丘脑-杏仁核突触的 LTP。激活 BLA 也能够调节其它脑部区域的突触可塑性,比如可增加皮质纹状体突触和海马区的 LTP,并可促进冲动从新皮层通过鼻腔皮层的传导。杏仁核-海马区的通路参与了恐惧的学习过程。这些发现都证实了 BLA 可以通过调节压力对记忆巩固的作用影响海马区和皮质的功能^[21]。

杏仁核的糖代谢异常对抑郁症亚型具有选择性,在左侧杏仁核,静止态的糖代谢水平在双相情感障碍、纯家族性抑郁症及抑郁质抑郁症中异常升

高^[22],而在其他的抑郁症类型中未出现。但是,杏仁核的血液动力学异常对抑郁亚型无选择性。在暴露于悲伤的词语、悲伤的面孔及恐惧的面孔时, MDD 患者均出现了过度的血液动力学反应。接受了抗抑郁药物的治疗后,杏仁核在健康个体中出现了明显的信息加工差异,与面对负性情绪图片相比,杏仁核在识别正性情绪图片时更加活跃。说明杏仁核对内隐性信息加工时自主的、无意识的发挥了作用^[23]。目前磁共振技术并未发现杏仁核体积变化与抑郁症之间存在明确的关联^[24]。

1.2.2 海马区 海马区结构由海马、齿状回、下托、束状回和灰被组成,从室间孔处延至侧脑室下角顶部。海马区与抑郁症的关系是脑部结构中研究的最为广泛的,主要有以下几个原因:(1)其在学习和记忆中发挥基本作用,紊乱会导致异常的情境依赖的情绪反应;(2)富含糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR),通过一系列的轴突对下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴提供抑制性的反馈,在解剖上和生理上与下丘脑紧密连接,此外,糖皮质激素也能调节顶树突的数量和分枝程度;(3)在海马区齿状回的颗粒下层和嗅球仍有新神经元的生长,具有很高的神经可塑性,该可塑性与空间学习及记忆有关。

海马区的神经递质系统参与了神经元的生成和突触的重塑过程。5-HT 对海马区的神经元起到了保护的作用。Deakin 等^[25]提出 5-HT 通路起源于中缝背核,可以根据压力进行适应性调节,引导个体作出逃避等反应;当压力无法逃避时,该通路会连接中缝核与海马区,抑制对负面记忆的巩固,若该机制失败会造成抑郁症的发生。5-HT_{1A}受体是 5-HT 通路的主要靶点,激活该受体能中和负面刺激对情绪的影响,适应压力。5-HT_{1A}受体的激活可通过减少谷氨酸类神经递质的释放来中和海马区的功能亢进;此外,可通过 5-HT 调节营养因子的功能,例如释放神经营养因子和增加新神经元生成,从而保护海马区的神经循环。在海马区注射选择性的 5-HT 再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)或者 5-HT_{1A}激动剂均能逆转大鼠旷场实验中的海马区缺陷^[26]。NE 在海马区起到的作用与 5-HT 相反,比如,5-HT 可以抑制 θ 节律和 LTP,而 NE 则能促进上述过程。蓝斑-海马通路释放的 NE 作用于 β 肾上腺素能受体引起海马锥体细胞的抑制。促进背海马的 NE 神经传递会增加正常组大鼠的无助行为^[27]。谷氨酸神经递质作用于 NMDA 受体,可以引起一氧化氮(nitric oxide, NO)的释放,注射 NO 合成酶的抑制剂可以中和压力诱导的行为学反应,而反复暴

露于压力下会引起 NO 合成酶表达的增强和海马区 NO 含量的升高,引起抑郁样的表现。

在临床上,海马区的体积与抑郁症相关。多次发作的抑郁症患者中,海马区体积减少^[28]。有观点认为临床治疗可以逆转海马区的体积变化^[29],但也有指出抑郁症复发患者在抑郁症缓解后停药后,海马区体积仍很小^[30]。还有观点认为海马区体积与 5-HTTLPR 基因有关,其结构的异常可能是抑郁易感的标志之一,比如早期遭受创伤的青年,海马区体积更小,得抑郁症的风险更高^[31]。对此尚需进一步的研究。

1.2.3 中脑边缘系统 中脑边缘的多巴胺(dopamine, DA)信号通路由腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)开始,终止于腹侧纹状体,经过了 NAc、杏仁核与海马,形成一条重要的反馈通路,与奖赏动机和强化学习有关^[15],参与调节了对饮食、性及药物滥用的反应。VTA 和 NAc 接收来自 PFC、海马区和杏仁核投射的谷氨酸能神经纤维,NAc 也受到来自 VTA 投射的 DA 能神经纤维。刺激大鼠脑部 mPFC 区域能引起 DA 神经元的快速放电,增加 DA 在 NAc 的释放,GABA 能神经元的信号输入会使得 DA 神经元进入缓慢、无规律的放电状态。几乎所有的滥用药物都会增加 NAc 的 DA 神经信号传递,阿片等药物也能通过非 DA 依赖的机制,比如直接激活 NAc 神经元的阿片受体产生奖赏效应^[32]。

在抑郁症动物模型中,操纵 VTA-NAc 的 DA 能信号传递可调节抑郁样症状。诱导期激活 DA 系统会增加大鼠对社交缺陷抑郁症的易感性,而在给予大鼠社交压力之后,激活 DA 神经元的放电能逆转抑郁的状态。在诱导期 DA 神经元强直群活性的激活是通过海马区-腹侧纹状体-腹侧苍白球通路实现的,它会引起补偿性的和长期的 VTA 下调。即使撤去压力源,VTA 仍维持着活性下调的状态,导致快感的丧失和抑郁症的发生^[33]。

1.3 白质 目前为止对脑部结构研究的注意力主要集中在抑郁症神经通路的灰质上,忽略了结构之间的联系。白质异常被认为与缺血性血管病的病理发生有关,但在老年抑郁患者中也发现了相关结构的异常。核磁共振技术发现白质信号明显在前额区域更高,与减少的额叶代谢和皮质凋亡相关^[34]。一项关于首发 MDD 患者的研究显示,在疾病早期,患者脑内出现了皮质-皮质下神经环路的微结构异常,并与抑郁症状的严重性相关^[35]。神经成像发现晚期的抑郁症伴随着白质损伤的数目增加^[36]。

与情绪有关的神经解剖位点还有内侧丘脑、腹侧纹状体、苍白球和下丘脑,这些区域广泛地与

mPFC 连接,并与中脑、脑干的相关结构(如 5-HT 中缝核和肾上腺素蓝斑核)相互联系。皮质-纹状体-苍白球-丘脑-边缘神经环路之间的信号联系及其对脑部其它部位的调节作用较复杂,仍需大量研究工作理清其间关系。根据目前的研究结果,有假说认为在抑郁状态下,由于 PFC 活性降低,对边缘系统的抑制减弱,边缘系统过激反应,破坏了神经环路的平衡,这种紊乱导致了临床上的抑郁综合症,并影响了相关的自主神经、神经内分泌反应和内脏功能^[2]。由于文献结果的不一致,以及抑郁症和其它疾病的高共发性,脑部结构与抑郁症病理生理机制的因果关系还需要进一步的阐明。

2 抑郁症发生的风险因素和作用机制

综合神经成像、神经病理及损伤分析的结果,除了结构外,抑郁患者的脑部在其它层面也发生了变化,如基因表达、受体活性、神经递质水平、细胞活动、生理活动等等。抑郁症公认的风险因素有基因因素、压力因素、神经化学因素、HPA 轴异常冗余或者功能紊乱、细胞因子因素、神经营养因素、性激素及代谢因素。上述因素主要通过影响基因的转录、翻译和表观遗传,神经递质的水平,细胞内的信号传递等,导致短期和长期的神经功能和活动的改变。

2.1 基因因素 早期的研究关注点是与治疗关系密切的基因,比如编码单胺类神经递质和转运蛋白的基因,但是这类基因要不起到的作用很弱,要不结果无法重复^[37]。MDD 的临床异质性、中度的遗传性和复杂的基因结构与疾病的关联需要大量的案例进行分析^[38]。最近的一项 60 000 例的全基因组关联分析发现了与免疫、神经信号通路、突触密度、组蛋白相关的基因和 MDD 之间具有相关性^[39]。CRHR1 和 FKBP5 等 HPA 轴基因的改变与生活压力、孩童时期的虐待和创伤有联系,但尚需进一步的研究加以证实^[24]。BDNF 基因的多态性会影响脑部情绪相关的结构,大约 25% 的人群中存在 BDNF 的等位基因 BDNF^{Val66Met},该基因会阻断 BDNF 的加工和成熟的 BDNF 释放,足够导致存在该等位基因的小鼠海马区和 mPFC 的神经元的萎缩^[40-41]。在人体中,存在 BDNF^{Val66Met} 的个体情节记忆和执行能力减弱,海马区体积也减少^[42]。NTRK3 基因,可以编码与 BDNF 结合的酪氨酸受体激酶 C,是与神经可塑性有关的潜在的治疗靶点。

研究基因与环境相护作用的分子机制是一个重要的研究领域。表观遗传学的调节是环境通过基因的表达影响抑郁症的有力证明,它通过影响染色体的结构和基因的转录活动,可导致基因表达的持续改

变,使得患者长时间对外部压力敏感。抑郁症患者的脑组织和血细胞,都存在和抑郁相关的表观遗传学的改变,组蛋白去乙酰酶抑制剂可产生抗抑郁效果^[43-44]。对胚胎细胞的表观遗传学修饰会产生可遗传的神经调整^[45],表观遗传学的机制可以解释同卵双生子抑郁症的低共发率^[46]。传代的表观遗传学则会帮助新生儿用一种特定的方式处理与父母相似的环境条件。早期压力能通过基因型调节个体对抑郁症的易感性,有研究发现遭遇早期创伤的青年,5-HTTLPR 基因的携带者更易患上抑郁症^[47]。

2.2 压力因素 适度的生理或者心理上的压力能让个体趋利避害并促进目标达成。但是,过度压力则会导致精神类疾病的出现。在实验室中,瞬间的压力对 DA 系统产生短暂的抑制,中侧 VTA 及黑质的 DA 神经元的放电受到抑制;长期的压力则会增加 VTA 中侧-外侧神经元的活性,增加 PFC 和 NAc 的 DA 水平^[48];反复的压力会导致 CA3 区域树突凋亡,急性和慢性的压力都会抑制齿状回粒神经元的神经生成,其改变取决于糖皮质激素的水平^[49]。压力也会减弱对 GABA 能神经元的调节作用,使得神经元过激反应,增加 BLA 激发性突触的可塑性来巩固对创伤的记忆。具有童年虐待史的抑郁症女性在精神压力下 HPA 轴功能加强,促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophin, ATCH)和皮质醇对低剂量的地塞米松的反应减弱^[50],但在具有童年虐待史的非抑郁症个体未发现上述现象^[51]。在一项持续 4 年的研究中,研究人员追踪地塞米松对携带易感基因的健康个体的治疗效果,皮质醇的升高程度高于没有家族史的抑郁症患者,但低于有家族史的抑郁症患者^[52]。提示与早期生活的经历相比,基因在抑郁症的发生中可能起到了更加重要的作用。

2.3 神经化学假说 最早的“单胺理论”认为抑郁症是由脑内的单胺类神经递质的缺陷造成,抗抑郁剂的治疗目的是将其恢复到正常的水平^[53]。大量研究发现,血浆和脑脊液的 5-HT 和 NE 的代谢物浓度降低会损伤 NE 和 5-HT 受体参与的神经内分泌反应,并导致抑郁症状的重新发生,支持抑郁症中关于 NE 和 5-HT 活性的假说。20 世纪七八十年代将关注点从神经递质转移到受体方面。“ β 受体下调理论”被提出,认为抗抑郁药物的治疗与降低突触后的 $\beta 1$ 肾上腺素受体的密度有关,但随后有一系列的试验推翻了 β 受体下调理论。随着一系列肾上腺素和 5-HT 受体活性实验的进行,受体活性被发现可以随着神经递质浓度的升高而发生适应性改变,动物试验发现除了活性的改变之外,受体

之后的信号传导通路和细胞活性也有变化。

长期抗抑郁治疗会引起单胺受体和偶联信号通路的适应性改变,使研究人员将注意力转移到神经肽、生长因子及其受体以及细胞内的信号分子上。单胺假说进化为“化学假说”或者“分子假说”。该假说认为抑郁症是由脑中关键分子浓度或活性长期改变所致,抗抑郁药物通过逆转这些改变而起效^[54]。抗抑郁药物引起突触的单胺类神经递质水平的急剧上升,在一个长期的时间范围内引起转录和翻译的改变,调节信号分子的活性,并改变神经元的可塑性。例如,5-HT_{1B} 受体可与钙离子结合蛋白 p11 相互作用,抑郁患者扣带皮质的死亡后解剖发现 p11 活性下降,而 SSRI 的长期治疗则能上调 p11 的活性^[55]。转录因子 CREB 是位于海马区的 5-HT 的下游调节因子,在 NAc 的压力性激活会引起抑郁样的反应,注射抗抑郁药物会上调 CREB 的表达。

2.4 HPA 轴因素 压力会激活 HPA 轴,提高循环糖皮质激素的水平,这个设计原本可以在应激反应的急性反应期给人体提供生理支持,但是反复地暴露于压力以及糖皮质激素水平的持续升高会对包括脑部在内的很多器官造成损伤。抑郁症与 HPA 轴的活性异常、糖皮质激素水平的升高以及负反馈调节机制的破坏有关^[30]。啮齿类动物持续地暴露于高浓度的糖皮质激素会导致突触数量减少,功能减弱,引起 PFC 和海马区神经元的凋亡^[56]。急性的压力会升高啮齿类动物细胞外的谷氨酸含量,兴奋性中毒引起神经元的凋亡^[57]。糖皮质激素能通过表观遗传学机制调节分子转录的信号通路,包括调节糖皮质激素受体本身^[58]。压力和糖皮质激素直接影响负向调节突触蛋白合成的因子表达^[59]。

HPA 轴的功能缺陷在大约 50% 的患者体内出现,抑郁症患者的 HPA 轴负反馈系统的功能紊乱后,对地塞米松的治疗有非典型的反应,会产生更多的促肾上腺皮质激素释放激素^[60]。GR- α 在 MDD 患者的外周血中 mRNA 的表达减少。在双相情感障碍患者的一级亲属也发现了同样的现象,GR- α 可作为情绪疾病的标记物^[61]。

2.5 细胞因子因素 免疫分子在抑郁症的病理发生中发挥着重要的作用。促炎性细胞因子会引起焦虑和抑郁的症状,如干扰素治疗常会引起抑郁样的表现。严重的抑郁症与免疫激活相关,特别与细胞因子的浓度升高有关,升高的促炎性细胞因子的活性可影响外周的色胺酸(5-HT 前体)的清除,并能影响 NE 的活性。神经递质和神经内分泌分子含量的变化被脑部认为是压力源,会强化对 HPA 轴的激活。此外,

暴露于炎症细胞因子会影响 GR 的功能。

炎症细胞因子来自于小胶质细胞—暴露于压力时被募集的脑自身免疫细胞,在生理条件下能影响突触的可塑性和棘突触的形成。低水平的 TNF- α 和 IL-1 β 通过 PI3K/Akt 信号传导促进突触的可塑性,但压力、老龄化和炎症会诱导炎症细胞因子的异常升高,通过调节信号分子 p38 和 NF- κ B 引起神经元的损伤、凋亡和棘突触的损伤。小胶质细胞同样表达了脑内神经递质受体,因此神经递质可以通过这些受体控制炎症因子的活动。离子通道型谷氨酸受体 AMPA 可调节 TNF- α 的释放;GABA B 型受体的激活会减少 IL 的释放;不同亚型的代谢型谷氨酸受体可调节小胶质细胞的神经毒性^[62]。

炎症细胞因子与慢性的生理疾病或者压力有关,可以解释某些情况下抑郁症会伴随着慢性病的发作^[63]。在牛皮癣患者体内中和 TNF- α 会减轻抑郁症状^[64],但只有 c-反应蛋白升高的患者才会对 TNF- α 的拮抗剂英夫利昔单抗有效果^[65],若患者体内的细胞因子水平正常,中和 TNF- α 后,抑郁症状会加重。炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的血浆水平在抑郁患者体内增加,抗抑郁药物治疗后则可回归正常^[66]。

2.6 神经营养因子因素 海马区富含脑源性的神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF),在成人脑部的边缘结构有大量表达,在神经元生长、存活、成熟,树突的分支和突触的可塑性等方面都发挥着重要的作用。压力激活 NMDA 受体,抑制海马区 BDNF 的合成,抗抑郁药物则会增加其在海马区和 PFC 的合成和信号传导^[67]。BDNF 分别通过两种受体发挥作用,一是 p75 神经营养因子受体 (p75 neurotrophin receptor, p75NTR),二是原肌球蛋白相关的受体酪氨酸激酶家族 (tropomyosin-related kinase family of receptor tyrosine kinases, Trk),包括 TrkA、TrkB 和 TrkC。p75NTR 受体通过影响细胞的转运、凋亡和存活,产生神经酰胺发挥作用;Trk 受体下游的主要通路包括 Ras, Rac, PI3K, PLC- γ 1 及其下游的效应分子^[68]。压力会减少 PFC 和海马区的 BDNF 的表达和功能,致使神经元萎缩,也会减少抑郁患者血液中的 BDNF 的水平^[69-70]。抗抑郁治疗能增加 BDNF 的表达,阻断压力所致的生长因子表达的缺陷。但是,也有一些研究对神经营养因子假说提出了质疑,在大量的临床试验中没有发现压力及抗抑郁药物会影响 BDNF 的表达。在动物实验中,敲除 BDNF 也没有出现抑郁样的症状。此外,在脑部的其他区域,比如中脑 NAc 和 VTA, BDNF 反而产生了促进抑郁的效果。从目前看来, BDNF 假说只局限于海马区特

定的区域及 SSRI 类特定的抗抑郁药物。

2.7 性激素 女性患抑郁症的概率是男性的两倍,抑郁症与性激素的波动有关,尤其在青春期、月经周期、怀孕期间和绝经期,伴随着激素水平的波动,女性更容易患上抑郁症^[71]。情绪波动或者抑郁症状与雌二醇的急剧下降有关,雌激素会破坏由压力和糖皮质激素导致的神经元的萎缩,而破坏雌激素的通路会导致突触损伤和抑郁样的表现。雌激素影响神经递质的活性、神经元的生成和神经营养因子的表达,并会影响胶质功能^[72]。BDNF 的水平随着发情周期波动,注射雌激素会增加 PFC 和海马区 BDNF 的表达^[73]。树突复合体和棘突触的密度随着卵巢周期波动,注射雌激素会增加海马区和 PFC 的突触密度,跟啮齿动物模型中学习和记忆能力的提高有关^[74]。雌激素对 5-HT 系统的调节也有益于突触的生成和抗抑郁的效果^[61]。除了调节雌激素受体,雌激素可以作用于 PI3K/Akt、MAPK/ERK 和 mTORC1 信号通路,这些通路由生长因子调节,可以保护神经元并且对突触产生类雌激素样的作用^[75],同时也参与了啮齿类动物和人体中雌激素诱导的记忆增强^[76]。有临床试验证实雌激素在人体中有抗抑郁效果,但对此这仍存有争议^[77-78]。

在老年人和性腺功能减退的男性中慢性情绪疾病的发病率较高,这一时期的个体易患上认知和社交心理障碍。有研究发现雄性激素受体 (androgen receptor, AR) 的基因多态性与抑郁症之间存在联系,血浆中睾酮浓度降低及 AR 基因中 CAG 片段的长度改变都有可能作为抑郁症的预测指标^[79]。睾酮水平降低会使得患抑郁的风险增加 5 倍,而性腺功能衰退未得到治疗则会使得该风险增加 3 倍^[80]。睾酮能增加中脑边缘的 DA 以及新皮层、NAc 和隔区的 DA 及 5-HT 的释放,注射睾酮增加中缝背核 5-HT 神经元的放电,睾酮的代谢物也能与 5-HT 受体作用。但是睾酮与 5-HT 的具体作用机制尚未知。海马区的 MAPK/ERK/CREB 信号通路很可能是将睾酮与抑郁症相连接的途径^[81]。

2.8 代谢因素 肥胖和糖尿病等代谢性紊乱者,其糖皮质激素和炎症细胞因子水平异常均和抑郁症有关^[82]。PFC 内的神经通路参与了肥胖和糖尿病的发病过程,后者的反馈调节与神经递质系统的破坏有关^[83]。能量代谢和抑郁症的信号通路存在着交叉,尤其对生长因子信号通路而言, BDNF 在能量代谢和细胞呼吸中都发挥了关键作用。高脂饮食导致皮质和边缘结构的胰岛素抵抗,减少了 Akt/S6K/GSK-3 β /mTORC1 信号通路胰岛素依赖性的激

活,增加 AMPK 的激活,后者是 mTORC1 信号通路和突触蛋白合成的关键调节因子^[69]。

在小鼠脑内特异性地敲除胰岛素受体,线粒体功能失调,脑内的单胺代谢失衡,引起小鼠的焦虑和抑郁样的表现^[84]。高脂饮食诱导的糖尿病及胰岛素抵抗会导致皮质和边缘结构的神经元凋亡,减少突触的可塑性^[85-86]。发达国家的抑郁症和糖尿病、肥胖的高共发率部分原因来自于胰岛素抵抗,由于存在着异常的能量代谢及能量运送至脑的方式,疾病被肾上腺糖皮质激素和炎性细胞因子的破坏性作用加剧。相反,运动会产生有益的因子,增加 BDNF、mTORC1 信号传导和肌源性因子表达,提高神经可塑性,可对慢性压力产生抵抗^[87-88]。

循环肽,包括来自脂肪组织的瘦素、脂联素和来自于胃的饥饿素,可以影响饮食行为和能量稳态,也同样可被压力所调节,并影响啮齿动物的抑郁和焦虑的行为^[89]。饮食、能量稳态、内分泌系统和神经内分泌系统同样受到肠道微生物的影响,失衡的脑肠轴会引起抑郁和焦虑。

3 小结

目前对抑郁症发病机制公认的观点有:(1)易患基因和压力对抑郁症的发生至关重要;(2)HPA 轴功能紊乱会减少抑郁症患者海马区的体积和前额皮层 PFC 的活性,破坏抑郁症患者神经环路的稳态;(3)抗抑郁药物可增加脑源性的神经营养,恢复神经元的可塑性,调节神经环路各结构的相互作用^[90]。

由于脑部结构的复杂性及神经通路的混杂性,仍然有大量的问题亟待解释。例如,抑郁症患者海马区和 PFC 脑容量的改变在缺少压力和 HPA 轴异常的情况下是否能发生?白质在抑郁症的发生中起到了怎样的作用?此外,对神经可塑性是否是抑郁症的重要影响因素仍存在争议。为了解决上述问题,需要更多的实验数据作为支持。

参考文献

- [1] PRICE JL,DREVETS WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders[J]. Trends Cogn Sci,2012,16(1):61-71.
- [2] RIDDERINKHOF KR,WILDENBERG WPM,SEGALOWITZ SJ, et al. Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning[J]. Brain Cogn, 2004,56(2):129-140.
- [3] KOENIGS M, GRAFMAN J. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex[J]. Behav Brain Res,2009,201(2):239-243.
- [4] 李稳,余细连,张力. 内侧前额叶与社会认知[J]. 现代生物医学进展,2008,8(11):2129-2131.
- [5] KOENIGS M. Distinct regions of prefrontal cortex mediate resistance and vulnerability to depression[J]. J Neurosci, 2008, 28(47):12341-12348.
- [6] PRICE JL,DREVETS WC. Neurocircuitry of Mood Disorders[J]. Neuropsychopharmacology,2010,35(1):192-216.
- [7] BOES AD,MCCORMICK LM,CORYELL WH, et al. Rostral anterior cingulate cortex volume correlates with depressed mood in normal healthy children[J]. Biol Psychiatry,2008,63(4):391-397.
- [8] HIRAYASU Y,SHENTON ME,SALISBURY DF, et al. Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis[J]. Am J Psychiatry,1999,156(7):1091-1093.
- [9] PEZAWAS L,MEYER-LINDENBERG A,DRABANT EM, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression[J]. Nat Neurosci,2005,8(6):828-834.
- [10] DREVETS WC,BOGERS W,RAICHLE ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism[J]. Eur Neuropsychopharmacol,2002,12(6):527-544.
- [11] PIZZAGALLI D,PASCUAL-MARQUI RD,NITSCHKE JB, et al. Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis[J]. Am J Psychiatry,2001,158(3):405-415.
- [12] DREVETS WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia[J]. Annu Rev Med,1998,49:341-361.
- [13] WALLIS JD. Cross-species studies of orbitofrontal cortex and value-based decision-making[J]. Nat Neurosci,2012,15(1):13-19.
- [14] ONGÜR D,FERRY AT,PRICE JL. Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex[J]. J Comp Neurol,2003,460(3):425-449.
- [15] ZHANG XC,DI X,LEI H, et al. Imbalanced spontaneous brain activity in orbitofrontal-insular circuits in individuals with cognitive vulnerability to depression[J]. J Affect Disord,2016,198:56-63.
- [16] XU C,MA XM,CHEN HB, et al. Orbitofrontal cortex 5-HT2A receptor mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors and alterations of spine density and Kalirin7[J]. Neuropharmacology,2016,109:7-17.
- [17] VARGA Z,CSABAI D,MISETA A, et al. Chronic stress affects the number of GABAergic neurons in the orbitofrontal cortex of rats[J]. Behav Brain Res,2017,316:104-114.
- [18] VIDAL-GONZALEZ I,VIDAL-GONZALEZ B,RAUCH SL, et al. Microstimulation reveals opposing influences of prelimbic and infralimbic cortex on the expression of conditioned fear[J]. Learn Mem,2006,13(6):728-733.
- [19] PRICE JL. Free will versus survival: brain systems that underlie intrinsic constraints on behavior[J]. J Comp Neurol,2005,493:132-139.
- [20] DUMAN RS,AGHAJANIAN GK,SANACORA G, et al. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants[J]. Nat Med,2016,22(3):238-249.
- [21] ROOZENDAAL B,MCEWEN BS,CHATTARJI S. Stress, memory and the amygdala[J]. Nat Rev Neurosci,2009,10(6):423-433.
- [22] DREVETS WC,PRICE JL,FUREY ML. Brain structural and function-

- al abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression[J]. *Brain Struct Funct*, 2008, 213(1/2): 93-118.
- [23] VICTOR TA, FUREY ML, FROMM SJ, et al. Relationship of emotional processing to masked faces in the amygdala to mood state and treatment in major depressive disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67(11): 1128-1138.
- [24] BELLANI M, BAIANO M, BRAMBILLA P. Brain anatomy of major depression II. Focus on amygdala[J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2011, 20(1): 33-36.
- [25] DEAKIN JFW, Graeff FG. 5-HT and mechanisms of defense[J]. *J Psychopharmacol*, 1991, 5(4): 305-315.
- [26] JOCASAMIA RL, FERREIRA FR, GUIMARAE FS. Modulation of stress consequences by hippocampal monoaminergic, glutamatergic and nitrgic neurotransmitter systems[J]. *Stress*, 2007, 10(3): 227-249.
- [27] JOCA SR, ZANELATI T, GUIMARÃES FS. Post-stress facilitation of serotonergic, but not noradrenergic, neurotransmission in the dorsal hippocampus prevents learned helplessness development in rats[J]. *Brain Res*, 2006, 1087(1): 67-74.
- [28] MACQUEEN GM, CAMPBELL S, MCEWEN BS, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(3): 1387-1392.
- [29] FRODL T, MEISENZAHN EM, ZETZSCHE T, et al. Hippocampal and amygdale changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up[J]. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(4): 492-499.
- [30] NEUMEISTER A, WOOD S, BONNE O, et al. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects[J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 57(8): 935-937.
- [31] RAO U, CHEN LA, BIDESI AS, et al. Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(4): 357-364.
- [32] NESTLER EJ, CARLEZON WA. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(12): 1151-1159.
- [33] GRACE AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(8): 524-532.
- [34] TULLBERG M, FLETCHER E, DECARLI C, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location[J]. *Neurology*, 2004, 63(2): 246-253.
- [35] ZHU X, WANG X, XIAO J, et al. Altered white matter integrity in first-episode, treatment-naïve young adults with major depressive disorder: a tract-based spatial statistics study[J]. *Brain Res*, 2011, 1369: 223-229.
- [36] HANNESTAD J, TAYLOR WD, MCQUOID DR, et al. White matter lesion volumes and caudate volumes in late-life depression[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006, 21(12): 1193-1198.
- [37] DUNN EC, BROWN RC, DAI Y, et al. Genetic determinants of depression: recent findings and future directions[J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2015, 23(1): 1-18.
- [38] LEVINSON DF, MOSTAFAVI S, MILANESCHE Y, et al. Genetic studies of major depressive disorder: why are there no genome-wide association study findings and what can we do about it? [J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(7): 510-512.
- [39] Network and pathway analysis subgroup of Psychiatric Genomics Consortium. Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(12): 1861.
- [40] CHEN H, PANDEY GN, DWIVEDI Y. Hippocampal cell proliferation regulation by repeated stress and antidepressants[J]. *Neuroreport*, 2006, 17(9): 863-867.
- [41] LIU RJ, LEE FS, LI XY, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex[J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(11): 996-1005.
- [42] GATT JM, NEMEROFF CB, DOBSON-STONE C, et al. Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early-lifestress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety[J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(7): 681-695.
- [43] MENKE A, BINDER EB. Epigenetic alterations in depression and antidepressant treatment[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2014, 16(3): 395-404.
- [44] NESTLER EJ. Epigenetic mechanisms of depression[J]. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(4): 454-456.
- [45] DIAS BG, MADDOX SA, KLENGEL T, et al. Epigenetic mechanisms underlying learning and the inheritance of learned behaviors[J]. *Trends Neurosci*, 2015, 38(2): 96-107.
- [46] KRISHNAN V, NESTLER EJ. The molecular neurobiology of depression[J]. *Nature*, 2008, 455(7215): 894-902.
- [47] CASPI A, SUGDEN K, MOFFITT TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene[J]. *Science*, 2003, 301(5631): 386-389.
- [48] HOLLY EN, MICZEK KA. Ventral tegmental area dopamine revisited: effects of acute and repeated stress[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233(2): 163-186.
- [49] MCEWEN BS. Stress and hippocampal plasticity[J]. *Annu Rev Neurosci*, 1999, 22: 105-122.
- [50] HEIM C, NEWPORT DJ, HEIT S, et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood[J]. *JAMA*, 2000, 284(5): 592-597.
- [51] NEWPORT DJ, HEIM C, BONSALL R, et al. Pituitary-adrenal responses to standard and low-dose dexamethasone suppression tests in adult survivors of child abuse[J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(1): 10-20.
- [52] MODELL S, LAUER CJ, SCHREIBER W, et al. Hormonal response pattern in the combined DEX-CRH test is stable over time in subjects at high familial risk for affective disorders[J]. *Neuropsychopharmacology*, 1998, 18(4): 253-262.
- [53] WONG ML, LICINIO J. From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression[J]. *Nature Rev Drug Disc*, 2004, 3(2): 136-151.
- [54] CASTRÉN E. Is mood chemistry? [J]. *Nature Reviews Neuro*, 2005, 6(3): 241-246.
- [55] SVENNINGSSON P, KARIMA C, ILAN R, et al. Alterations in 5-HT1B receptor function by p11 in depression-like states[J]. *Science*, 2006, 311(5757): 77-80.
- [56] LIU RJ, AGHAJANIAN GK. Stress blunts serotonin- and hypocretin-evoked EPSCs in prefrontal cortex: role of corticosterone-mediated apical dendritic atrophy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008,

- 105(1):359-364.
- [57] MOGHADDAM B, ADAMS B, VERMA A, et al. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine; a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex[J]. *J Neurosci*, 1997, 17(8):2921-2927.
- [58] ZHANG TY, LABONTEÉ B, WEN XL, et al. Epigenetic mechanisms for the early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression in rodents and humans[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(1):111-123.
- [59] OTA KT, LIU RJ, VOLETI B, et al. REDD1 is essential for stress-induced synaptic loss and depressive behavior[J]. *Nat Med*, 2014, 20(5):531-535.
- [60] LOPEZ-DURAN NL, KOVACS M, GEORGE CJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents: a meta-analysis[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2009, 34(9):1272-1283.
- [61] MATSUBARA T, FUNATO H, KOBAYASHI A, et al. Reduced glucocorticoid receptor alpha expression in mood disorder patients and first-degree relatives[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(8):689-695.
- [62] POCOCK JM, KETTENMANN H. Neurotransmitter receptors on microglia[J]. *Trends Neurosci*, 2007, 30(10):527-535.
- [63] PACE WWT, HU F, MILLER A. Cytokine effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21(1):9-19.
- [64] KRISHNAN V. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions[J]. *Cell*, 2007, 131(2):391-404.
- [65] RAISON CL, RUTHERFORD RE, WOOLWINE BJ, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers[J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(1):31-41.
- [66] Dowlati Y, Hermann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(5):446-457.
- [67] SHIMIZU E, HASHIMOTO K, OKAMURA N, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants[J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(1):70-75.
- [68] REICHARDT LF. Neurotrophin-regulated signaling pathways[J]. *Phil Trans R Soc B*, 2006, 361(1473):1545-1564.
- [69] BOCCHIO-CHIAVETTO L, BARGNARDI V, ZANARDINI R, et al. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2010, 11(6):763-773.
- [70] DWIVEDI Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2009, 5:433-449.
- [71] BLOCH M, DALY RC, RUBINOW DR. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression[J]. *Compr Psychiatry*, 2003, 44(3):234-246.
- [72] BORROW AP, CAMERON NM. Estrogenic mediation of serotonergic and neurotrophic systems: implications for female mood disorders[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 54:13-25.
- [73] CAVUS I, DUMAN RS. Influence of estradiol, stress and 5-HT_{2A} agonist treatment on brain-derived neurotrophic factor expression in female rats[J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(1):59-69.
- [74] WEI J, YUEN EY, LIU W, et al. Estrogen protects against the detrimental effects of repeated stress on glutamatergic transmission and cognition[J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(5):588-598.
- [75] SPENCER JL, WATERS EM, ROMEO RD, et al. Uncovering the mechanisms of estrogen effects on hippocampal function[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2008, 29(2):219-237.
- [76] FORTRESS AM, FAN L, ORR PT, et al. Estradiol-induced object recognition memory consolidation is dependent on activation of mTOR signaling in the dorsal hippocampus[J]. *Learn Mem*, 2013, 20(3):147-155.
- [77] RUBINOW DR, GIRDLER SS. Hormones, heart disease and health: individualized medicine versus throwing the baby out with the bathwater[J]. *Depress Anxiety*, 2011, 28(4):282-296.
- [78] HUGHES ZA, LIU F, MARQUIS K, et al. Estrogen receptor neurobiology and its potential for translation into broad-spectrum therapeutics for CNS disorders[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2009, 2(3):215-236.
- [79] SANKAR JS, HAMPSON E. Testosterone levels and androgen receptor gene polymorphism predict specific symptoms of depression in young men[J]. *Gender Medicine*, 2012, 9(4):232-243.
- [80] WENDERLEIN JM. Hormone Replacement in patients with depression[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2015, 112(24):420-421.
- [81] MCHENRY J, CARRIER N, HULL E, et al. Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2014, 35(1):42-57.
- [82] MOULTON CD, PICKUP JC, ISMAIL K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(6):461-471.
- [83] VOLKOW ND, WANG GJ, BALER RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity[J]. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15(1):37-46.
- [84] KLEINRIDDER A, CAI WK, CAPPELLUCCI L, et al. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(11):3463-3468.
- [85] ARNOLD SE, LUCKI I, BROOKSHIRE BR, et al. High-fat diet produces brain insulin resistance, synaptodendritic abnormalities and altered behavior in mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 67:79-87.
- [86] STRANAHAN AM, NORMAN ED, LEE K, et al. Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats[J]. *Hippocampus*, 2008, 18(11):1085-1088.
- [87] AGUDELO LZ, FEMENIA T, ORHAN F, et al. Skeletal muscle PGC-1 α modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression[J]. *Cell*, 2014, 159(1):33-45.
- [88] VOSS MW, VIVAR C, KRAMER AF, et al. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity[J]. *Trends Cogn Sci*, 2013, 17(10):525-544.
- [89] LU XY, KIM CS, FRAZER A, et al. Leptin: a potential novel antidepressant[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(5):1593-1598.
- [90] PALAZIDOU E. The neurobiology of depression[J]. *Br Med Bull*, 2012, 101:127-145.

(收稿日期:2016-10-23, 修回日期:2016-11-05)