

文章编号:1672-4291(2011)06-0064-08

# 抑郁症发生机制研究进展

奚耕思, 张武会

(陕西师范大学 生命科学学院, 陕西 西安 710062)

**摘要:**概述了抑郁发生机制的研究进展。抑郁症患者存在前额叶皮质、下丘脑、海马和杏仁核等相关脑区的功能紊乱现象,单胺递质和谷氨酸及其受体、P 物质、神经肽、神经营养因子和精氨酸加压素是参与抑郁症发生的重要物质;性激素等也与抑郁症发生相关联。抑郁症患者大脑相关功能区的形态结构出现改变,前额叶皮质体积和细胞数量减少,海马结构发生改变,功能受到影响,由此揭示了抑郁症发生与神经可塑性紧密相关。抑郁症发生有着复杂的生理、病理原因,与遗传因素、机体生活的环境和个人认知等都有关系,对抑郁症的研究应综合各方面因素,从行为到分子层面揭示其发生机制。

**关键词:**抑郁症;神经内分泌;神经递质;神经可塑性

**中图分类号:** R395.5 **文献标志码:** A

## Research advances on mechanisms of depression

XI Geng-si, ZHANG Wu-hui

(College of Life Sciences, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, Shaanxi, China)

**Abstract:** The mechanisms of depression were reviewed. It was found that dysfunction of prefrontal cortex, hypothalamus, hippocampus and amygdale occurs in patients with depression. Studies have shown that monoamine neurotransmitters, glutamate and its receptor, P substance, neuropeptides, neurotrophic factors and arginine vasopressin are all contributing factors to depression, and that sex hormone is also involved in this process. Changes in the morphology and structure of some brain regions including decreased volume and cell number of prefrontal cortex, impaired function and destruction of the hippocampus have been observed in patients with depression, indicating that neural plasticity is closely associated with depression. In summary, the mechanisms of depression is complex and a number of factors are commonly associated with depression, including individual physiological, pathological, genetic, the living environment and so on. The mechanisms of depression should be integrated from behavior to molecular level.

**Key words:** depression; neuroendocrine; neurotransmitter; neural plasticity

抑郁症是以行为上出现异常表现,心境低落为主要症状的一种心身疾病。抑郁症会对人的消化、免疫及神经系统等机能产生影响甚至造成损伤,而且该疾病具有高发病率、难治愈和高复发率等特点。世界卫生组织预测,到 2020 年抑郁症将会成为人类仅次于心脏病的第二大危害性疾病。虽然国内外对抑郁症的研究并未间断,但是其发病机理仍在探索

之中。本文从神经解剖学、神经递质、激素及其受体、神经可塑性等方面对抑郁症发生机制的研究现状进行概述。

## 1 抑郁症发生研究的相关脑区

抑郁症患者存在大脑高级神经功能的紊乱现象。抑郁症患者的情绪障碍可能与前额叶皮质的背

收稿日期:2011-01-18

基金项目:陕西省精品课程建设项目(100023)。

作者简介:奚耕思,女,教授,博士研究生导师,主要从事动物的生殖与发育研究。E-mail: xigengsi@snnu.edu.cn.

外侧部结构改变有关,患者常表现皮层和边缘系统异常功能偶联<sup>[1]</sup>。研究揭示治疗前后及与健康对照组相比较,抑郁症患者的右侧前额叶皮质、右侧扣带白质前部纤维整合性异常,丘脑、下丘脑、海马和岛叶等脑区情绪处理功能异常增强<sup>[2]</sup>。Greicius等<sup>[3]</sup>研究也支持抑郁症可能与情感过程交互性认知网络的缺失或紊乱相关。

### 1.1 前额叶皮质

前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)是情绪调控的高级中枢,也是认知、感觉和运动等多级协调体系的重要中枢。PFC功能的行使主要通过背外侧部,腹内侧部和眶部来执行和发挥不同的作用。研究报告PFC的机能具有不对称性。左侧损伤者易诱发抑郁症状并引起抑郁症<sup>[4]</sup>,而右侧损伤者则易出现躁狂症状。临床上,抑郁症患者存在谷氨酸系统代谢异常的表现,而PFC是此类代谢紊乱涉及最多的脑区之一<sup>[5]</sup>,患者的脑血流量减少和代谢率下降,特别是左前额叶皮质显著<sup>[6]</sup>。有研究表明,强迫游泳应激后眶额叶皮质(orbitofrontal cortex, OFC) Fos蛋白高表达,进一步证实该区参与了应激性抑郁的发生<sup>[7]</sup>。Ohira等<sup>[8]</sup>以10名22~27岁的健康日本女性个体的实验,结果显示在护理任务中出现左杏仁核和右侧前颞极(right anterior temporal pole)的活化,而在抑制性任务中表现了左外侧前额叶皮质(left lateral prefrontal cortex, LPFC)的活化,包括近中前额叶皮质(adjacent medial prefrontal cortex, MPFC)和中眶额叶皮质(medial orbitofrontal cortex, MOFC)。这可能是PFC在抑郁情绪调节中的重要体现。

### 1.2 丘脑和下丘脑

丘脑(thalamus)是感觉输入大脑的关键结构。它可将视觉信息由两条通路输入:一条是视信息由后丘脑的外侧膝状体送至视皮质,然后再传至杏仁核、前额叶皮质腹侧<sup>[9]</sup>或脑岛<sup>[10]</sup>。另一条通路是丘脑直接将视觉信息传递给杏仁核、前额叶皮质腹侧或脑岛。已有研究显示,至少丘脑核团中的背中核(dorsomedial nucleus, DMN)是信息沟通和传递的关键。人类的丘脑损伤表现出对视觉威胁的迟钝反应,也能导致情绪的紊乱,提示与抑郁症发生相关<sup>[11]</sup>。下丘脑是控制多种重要机能和内脏活动,为植物神经的较高级中枢,对维持内分泌与情绪行为之间平衡起重要作用。下丘脑核团释放神经激素,通过垂体调节全身大多数内分泌腺的活动。其中下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal,

HPA)轴、下丘脑-垂体-甲状腺(hypothalamo-pituitary-thyroid, HPT)轴和下丘脑-垂体-性腺(hypothalamo-pituitary-gonadal, HPG)轴是参与情绪调节的重要通路,而且相互影响<sup>[12]</sup>。

### 1.3 海马

海马在情绪行为、学习记忆中发挥重要的调节控制作用。海马与HPA轴的功能异常可能在抑郁症的病因、病理学机制中起关键作用,海马的破坏与HPA轴功能亢进互为因果<sup>[13]</sup>。海马可抑制HPA轴的活性,并参与应激反应的抑制调节,由于海马受损而使HPA轴对多种应激源的敏感性增加,导致HPA轴功能亢进,分泌更多糖皮质激素;而较高水平的糖皮质激素又可选择性地损伤海马使HPA轴功能更加亢进。

严重抑郁症的神经元凋亡假说<sup>[14]</sup>认为机体长期较高水平的糖皮质激素会导致海马神经元受损。对嗅觉丧失鼠类的抑郁模型研究发现,嗅觉丧失后会常伴随有行为的紊乱和对恐惧认知的减退,部分原因可能是海马齿状回神经元发育受到阻滞,影响了海马的神经化学成分、形态结构及功能<sup>[15]</sup>。实验证实,外伤性脑损伤中海马局部改变是认知功能变化的主要原因<sup>[16]</sup>。研究表明,慢性不可预见性应激会导致抑郁样行为发生,海马脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)表达降低,一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)表达升高;向海马注射一氧化氮合酶抑制剂,能改变应激引起抑郁症发生所导致的行为变化,包括体重下降的减少、旷场实验中活动能力的降低及游泳不动时间增加等表现<sup>[17-19]</sup>。由此说明海马的诱生型一氧化氮合酶抑制物能阻止长期不可预测性应激对抑郁症的加重,表明了海马是参与抑郁症的重要结构。

### 1.4 杏仁核

杏仁核损伤实验<sup>[20]</sup>证实杏仁核主要是参与情绪反应而不是焦虑症的生理及行为成因的关键结构,单纯杏仁核的损伤并不能减轻恐惧程度。右杏仁核比左杏仁核对恐惧更容易习惯化,左杏仁核比右杏仁核更容易被恐惧激活,能对刺激进行持续的分析 and 评价。实验表明左右杏仁核存在功能上的分离,但是未发现杏仁核的性别显著差异或功能单侧化<sup>[21]</sup>。研究显示,虽然杏仁核并非只对负性应激做出反应<sup>[22-23]</sup>,但是杏仁核在抑郁等负性情绪中比积极情绪的表现更加活跃<sup>[24]</sup>,在负性应激中表现出更大的反应<sup>[25-26]</sup>。抑郁症患者杏仁核有增大的现象,左侧表现突出,并且抑郁严重程度与其形态变化呈

正相关。研究揭示抑郁症患者杏仁核血流量和糖代谢增加,也与抑郁症复发相关。这是否意味着杏仁核是抑郁情绪发生的关键结构还有待进一步研究。

## 2 抑郁症发生的神经内分泌机制

HPA 轴失调是抑郁症的主要标志,主要表现为 HPA 轴功能的亢进,包括中枢促肾上腺皮质激素释放激素分泌增多,外周血促肾上腺皮质激素和糖皮质激素含量升高等。研究表明在抑郁症发生中,多种神经递质或激素通过下丘脑-垂体-外周内分泌腺系统(HPA 轴、HPT 轴和 HPG 轴)的功能,影响下游器官功能。应激及其抑郁发生中,HPA 的活动增强抑制 HPT 轴和 HPG 活动<sup>[12]</sup>。研究发现某些抑郁症患者 HPA 轴功能亢进可能会导致 HPT 轴功能失调<sup>[27]</sup>,甲亢患者抑郁症的复发率要高于非甲亢患者<sup>[28]</sup>。HPA 轴失调与海马谷氨酸及 NMDA 受体、糖皮质激素受体有关。这些都表明抑郁症与 HPA 轴的紧密关系,同时也揭示机体器官功能发挥之间的相互作用和影响。

### 2.1 单胺类递质与受体

抑郁症的发病机制研究多集中于神经递质及其受体,尤其是单胺类神经递质及其受体。临床上的抗抑郁药物多是通过增加突触间隙单胺类神经递质的利用率来发挥作用的,对于神经递质转运蛋白的研究成为热点<sup>[29]</sup>。细胞膜上的去甲肾上腺素转运蛋白和 5-羟色胺转运蛋白将成为抗抑郁药作用的重要靶点<sup>[30]</sup>。研究认为抑郁症发生的主要原因是中枢去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)或多巴胺(dopamine, DA)等神经递质的水平过低及其受体功能低下。单胺假说及受体假说的提出是对抑郁症发病机理研究的阶段性成果。单胺假说认为抑郁症的发生主要是中枢神经系统中 5-HT、DA 或 NE 释放减少,突触间含量下降所致。临床治疗显示,随着抗抑郁药物给予及症状的改善,5-HT 或 NE 含量逐步提高。神经递质功能的执行主要与受体有关,NE 受体和 5-HT 受体在抑郁症的发病和治疗中均有重要作用。5-HT<sub>1A</sub> 受体和 5-HT<sub>2A</sub> 受体功能不平衡会导致抑郁症发生,5-HT 受体拮抗剂可增强 5-HT 摄取抑制剂的抗抑郁作用<sup>[31]</sup>。分子水平的研究揭示,可能是基因水平改变了 5-HT 和 NE 的代谢,促成了抑郁症的发生。5-HT<sub>1A</sub> 受体基因上游调控区的 C(-1019)G 基因多态性可影响 5-HT 的传递。Van 等<sup>[32]</sup>研究发现,糖皮质激素受体基因(Nr3c1)多态

性与抑郁症紧密相关,该基因启动子区域或 5'末端在抑郁症中起重要作用。已经有学者关注多受体的协调作用与平衡关系,进而提出了多受体平衡假说<sup>[33]</sup>。抑郁症病人室旁核(paraventricular nucleus, PVN)中促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)mRNA 水平显著提高,相应伴随有 *Crhr1* 基因、雌激素受体  $\alpha$  基因(*Esr- $\alpha$* )、加压素受体基因(*Avpr1a*)和糖皮质激素受体基因表达的显著增加<sup>[34]</sup>。因此,神经递质或受体失调,均可能导致抑郁症发生。

### 2.2 谷氨酸及其受体

传统单胺代谢失调理论对抑郁症的治疗起到很好的主导作用。随着研究的深入,发现抗抑郁效应与受体表达及其介导的细胞内信号传导系统存在很强的相关性。其中谷氨酸(Glu)是中枢神经的兴奋性氨基酸,也是海马重要的神经递质,与其谷氨酸 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体在抑郁症发生中起重要作用<sup>[35]</sup>。研究表明眶额叶 Glu 增加可诱发抑郁症,其作用绝大部分是通过 NMDA 受体实现的;5-HT 与 NMDA 受体拮抗剂均有抗抑郁作用,但是同时注射这两种药物时 5-HT 抗抑郁作用不仅没有增强,反而有所减弱,这可能是 Glu 经 NMDA 受体引发抑郁的同时,还可调节突触后膜上 5-HT<sub>1A</sub> 受体的效能进而影响 5-HT 途径,使得 5-HT 抗抑郁作用有所减弱<sup>[7]</sup>。如果微量注射 NMDA 受体的阻断剂可使海马 NOS 表达下降和 kalirin 表达增加,从而起到抗抑郁的作用。由此推测慢性不可预见性应激是通过引起海马 NMDA 受体过度激活,海马 kalirin 表达下降, NOS 高表达,产生过量的 NO,造成海马神经元损伤,这可能是导致抑郁样行为发生的重要机制之一<sup>[36]</sup>。如果激活  $\alpha$ -氨基羟甲基恶唑丙酸( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPA)受体,则可以活化 MAPK 神经营养通路并增加 BDNF 等神经营养因子的表达,使神经产生适应性变化,改善抑郁症状<sup>[37]</sup>。

### 2.3 神经肽及神经营养因子

近年研究关注神经肽在抑郁症发病中的作用,认为 P 物质(substance P, SP)和其他神经激肽是抑郁症、焦虑症或精神分裂症时引起情绪障碍的介质。SP 能引起正常人产生与抑郁症病人相似的情绪,导致睡眠和神经内分泌的改变。从动物实验研究发现多种抗抑郁药治疗能使脑区的 SP 下降,在临床上重症抑郁症病人血浆 SP 的循环水平升高,抗抑郁

剂治疗会使之含量达到正常<sup>[38]</sup>。P物质受体拮抗剂(SPA)和SP可以通过改变缰核(habenular nucleus)的功能活动继而影响中缝背核5-HT的分泌实现其抗抑郁和致抑郁的作用<sup>[39]</sup>。可见SP与抑郁症的发生有密切的联系。神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)<sup>[40]</sup>对应激反应和情绪有调节作用,是神经系统表达较高的一种多肽<sup>[41-42]</sup>。抑郁症患者NPY表达下降,应用抗抑郁药可明显提高额叶的NPY含量,也可增加下丘脑NPY浓度<sup>[43-44]</sup>。给正常大鼠抗抑郁剂或电休克后,纹状体的SP及NPY浓度增加,NPY及神经肽受体Y1的mRNA表达也相应增加<sup>[45]</sup>。海马微量注射NPY,可能是通过NPY-Y1抑制NOS的表达,降低NO的产生,起到抗抑郁的作用<sup>[46]</sup>。

生长因子,包括成纤维生长因子在内的大家族在中枢神经的发生和功能维持起着关键作用。成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2)和FGF1在人的中枢系统广泛表达,在中枢神经再生和神经元受损修复中具有营养功能。研究表明FGF2是焦虑、抑郁症重要的相关物质,成人脑FGF2具有促进神经元生长的作用。研究显示FGF1和FGF2功能受高亲和性FGF1受体的调控。抑郁症患者前额叶皮质和海马FGF2的mRNAs表达总量降低且CA1、CA4低于齿状回,海马FGF2神经元减少,而FGF1受体在海马CA1、CA4增加<sup>[47]</sup>。如果使用抗抑郁药物治疗则能起到增强FGF2表达的作用,由此推测以FGF2和FGF1受体为主的FGF代谢系统的紊乱可能对抑郁症的发生有重要作用,这一点已经有实验证实<sup>[48]</sup>。Perez等<sup>[49]</sup>通过对小鼠体内的FGF2水平的检测,发现实验结果与先前的临床研究一致,FGF2水平的高低与小鼠焦虑水平直接相关,而环境强化可降低焦虑程度。高度焦虑的小鼠FGF2水平较低,新生脑细胞的存活率也较低,当研究人员为高度焦虑的小鼠提供一些新的玩具后,其FGF2的水平出现回升,焦虑状况有所减轻,新生脑细胞的存活率也由此增加。综合显示FGF2可能是通过影响脑细胞功能或存活从而参与抑郁症发生。

精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)是下丘脑分泌的九肽激素。Meynen等<sup>[50]</sup>研究发现,抑郁症病人下丘脑视上核(supraoptic nucleus, SON)的AVP神经元被活化,促进了垂体促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropin, ACTH)的释放。对鼠类的研究发现,AVP不足则表现为抑郁症状的减

退<sup>[51]</sup>,由此表明AVP对抑郁症有重要作用。机体许多组织细胞膜上都有AVP特异性受体存在。AVP受体可分为三类:AVPR1a(V1)、AVPR2(V2)和AVPR1b(V3)。V1广泛存在于循环组织,在室旁核也有发现。V2受体主要集中在肾脏的重吸收细胞。研究发现V3受体是AVP功能的主要调节受体。V3受体主要在垂体的促肾上腺皮质激素细胞表达,同时在其他脑区和其他器官如肾脏、心脏、肺及肾上腺组织也存在。越来越多证据表明,V3受体在杏仁核、海马和下丘脑也表达<sup>[52]</sup>。VAN等<sup>[53]</sup>研究了AVP受体b1基因(*Avpr1b*),发现瑞典人群中*Avpr1b*-s3G的高频出现与抑郁症密切相关,在比利时人群中*Avpr1b*-s5A的高频出现与抑郁症呈正相关,上述结果均提示*Avpr1b*单核苷酸多态性与抑郁症相关联。

脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)是神经元再生和突触形态重塑、神经元发育和分化的调节分子,在神经元损伤修复中起作用<sup>[54]</sup>。BDNF在大脑的可塑和发育方面起到重要作用。实验证实神经可塑性标志物BDNF能对海马的结构和功能产生影响,长时间抗抑郁药物治疗可以促进BDNF合成与信号传递<sup>[55-57]</sup>。当敲除小鼠BDNF基因,则海马齿状回神经元再生明显下降。这揭示了像BDNF这样的神经营养因子与抑郁症发生关系密切,也为该类疾病治疗提供了新思路。

## 2.4 激素

2.4.1 促肾上腺皮质激素释放激素 促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)是HPA轴的关键调节物,下丘脑室旁核(PVN)活化释放CRH是HPA和HPG轴活动的基础,当室旁核神经元被长时间活化时会增加CRH的分泌,在应激反应中起决定性的作用<sup>[12]</sup>。抑郁症病人CRH神经元异常活化,可能是早期发育或成体生活中过度的刺激所造成的。有实验证实抑郁症病人PVN中CRHmRNA水平明显较高<sup>[34]</sup>。促肾上腺皮质激素释放激素结合蛋白(corticotropin releasing hormone-binding protein, CRH-BP)与CRH有较高的亲和力。该蛋白在脑的许多区域均有表达,包括大脑皮层、齿状回、海马的CA1、CA3区和杏仁核,甚至在腺垂体的促皮质激素细胞中也存在<sup>[58]</sup>。CRH-BP能阻断CRH介导的促皮质激素细胞分泌ACTH,提示CRH-BP可能是CRH的一个负反馈调节物。Claes等<sup>[59]</sup>研究发现*Crh-bp*基因的两个单

核苷酸多态性与抑郁的相关性显著,提示该基因是抑郁的易感基因。

2.4.2 性激素 性激素在维持正常的性生理中起作用,而且也是情绪变化的重要因素。众多研究表明,抑郁症与性激素水平,特别是与雌激素水平明显下降密切相关。调查显示女性抑郁患者是男性患者的 2 倍,而且女性在产后和绝经期情绪障碍较高。实验表明慢性束缚应激诱发抑郁可被注射雌激素所改善<sup>[60]</sup>,雌激素注射患者也可明显改善更年期妇女抑郁症状<sup>[61-62]</sup>。雌激素与抑郁症相关,可能是通过调节 5-HT 受体的 mRNA 水平,进而影响 5-HT 功能正常行使引发抑郁,但其究竟与哪种受体作用还未得到证实。雌激素受体基因多态性可能也与抑郁等精神性疾病相关联<sup>[63]</sup>,抑郁症患者雄激素受体基因表达水平在 CRH 神经元的抑制中显著下降。近来实验显示抑郁症女性的血浆雌激素水平较低,而雄激素水平较高;男性病人中睾酮水平则下降<sup>[64]</sup>,这一点与老年男性是抑郁高发人群可能相联系。雌激素及其受体改变与抑郁发生关系密切,女性抑郁症的发病率明显高于男性,这提示雌雄激素的相对水平比各自的绝对水平更重要,这可能是女性比男性更容易情绪紊乱的一个原因。

### 3 抑郁症发生与神经可塑性

抑郁症的神经可塑性假说和神经营养假说<sup>[65-66]</sup>认为,抑郁症发生和痊愈过程中海马等脑结构会出现显著的功能和形态变化。应激或抑郁症会导致海马、前额叶与杏仁核等脑边缘区的神经元萎缩和细胞丢失,并且引起神经营养因子表达下降;使用抗抑郁药物会促进成年海马神经再生以及神经营养因子表达增加,相应的增加成年海马神经再生以及神经营养因子的表达能够产生抗抑郁的作用。目前的研究结果显示抑郁症患者脑结构和功能改变主要在前额叶皮质、前扣带回、海马、杏仁核、丘脑和基底神经核。海马富含各种神经递质和受体,成为激素作用的主要靶器官,是应激性反应的主要调节中枢和可塑性及受损的脑区。研究发现抑郁患者海马、尾状核和壳核的体积减小,海马 CA3 区树突数目与长度减少和顶树突萎缩<sup>[67]</sup>。王泽军等<sup>[68]</sup>综合分析运动抗抑郁现象,认为运动抗抑郁机制在于运动能够诱导成年海马神经发生以及神经营养因子表达的增加,类似于药物的抗抑郁的治疗作用。抑郁症患者前额叶体积及细胞体积减少,存在部分胶质细胞的消亡,功能上双侧活动降低,并且各区存在差异,左

侧减弱明显。药物成功治疗后,PFC 功能可恢复正常<sup>[69]</sup>。认知行为疗法能影响抑郁患者的负性认知策略,这种方法强调应对和重构负性认知策略<sup>[70]</sup>,不同于药物治疗,该疗法可自上而下缓解抑郁症状。患者经治疗后,静息状态下海马代谢增强,PFC 背外侧和腹外侧代谢减弱。然而,这种模式在抗抑郁治疗中并未发现,提示认知行为疗法与药物抗抑郁有着不同的机制<sup>[71]</sup>,可能与神经的可塑机制相关。

### 4 展望

人们对抑郁症的认识随着研究的深入逐渐得到深化。抑郁症并非单一性心身疾病,患其他疾病的病人更易于产生抑郁症。抑郁症不仅与消化系统疾病、糖尿病、心脑血管疾病和帕金森等存在交互影响,而且抑郁症与焦虑等其他心身疾病也有很大相关性。抑郁症的发病与治疗存在复杂的脑机制,与神经内分泌关系十分密切。研究证实神经递质和相应受体含量及功能改变和 HPA 轴紊乱关系密切,所以 HPA 系统的正常化将是抗抑郁药物研发最终目标。下丘脑和海马在抑郁症成因中占有十分重要地位,以往研究较多关注下丘脑和海马,而丘脑核团在抑郁症神经机制中的作用依旧不明,这些核团的结构和功能与抑郁之间的关系值得探讨。女性相对于男性抑郁症发病率较高,可能与性激素的变化相关,也可能与女性的认知生理特点有关。虽然国内外对抑郁症的研究并未间断,但是其发病的确切机理仍在探索之中,神经营养假说为我们研究和开发抗抑郁药物提供了新思路。今后的研究应从行为到分子多层次综合研究,既要深入脑结构形态、细胞及分子基础,还应综合神经生理和病理、心理和环境等因素揭示抑郁症的机制。

#### 参考文献:

- [1] Izquierdo A, Suda R K, Murray E A. Comparison of the effects of bilateral orbital prefrontal cortex lesions and amygdala lesions on emotional responses in rhesus monkeys [J]. The Journal of Neuroscience, 2005, 25 (37):8534-8542.
- [2] 郭琴. 抑郁症患者情绪障碍的脑结构及功能机制研究 [D]. 上海: 复旦大学华山医院, 2008.
- [3] Greicius M D, Flores B H, Menon V, et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus [J]. Biological Psychiatry, 2007, 62(5):429-437.
- [4] Davidson R J. Affective style, psychopathology and re-

- silience: Brain mechanisms and plasticity [J]. *The American Psychologist*, 2000, 55(11):1196.
- [5] Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, et al. Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression [J]. *Psychological Medicine*, 2003, 33(7):1277-1284.
- [6] Sackeim H A. Prefrontal cortex, emotion and mood disorders [J]. *Biological Psychiatry*, 1997, 42(1):216S-217S.
- [7] 安锋利. 眶额叶区 5-HT, Glu, NO 与应激性抑郁症的关系[D]. 西安: 陕西师范大学生命科学学院, 2006.
- [8] Ohira H, Nomura M, Ichikawa N, et al. Association of neural and physiological responses during voluntary emotion suppression [J]. *NeuroImage*, 2006, 29(3):721-733.
- [9] Bar M, Kassam K S, Ghuman A S, et al. Top-down facilitation of visual recognition [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(2):449-454.
- [10] Gallese V, Keysers C, Rizzolatti G. A unifying view of the basis of social cognition [J]. *Trends in Cognitive Sciences*, 2004, 8(9):396-403.
- [11] Ward R, Danziger S, Bamford S. Response to visual threat following damage to the pulvinar [J]. *Current Biology*, 2005, 15(6):571-573.
- [12] Swaab D F, Bao A M, Lucassen P J. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration [J]. *Ageing Research Reviews*, 2005, 4(2):141-194.
- [13] Mukherjee K, Knisely A, Jacobson L. Partial glucocorticoid agonist-like effects of imipramine on hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity, thymus weight, and hippocampal glucocorticoid receptors in male C57BL/6 mice [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(9):4185.
- [14] Lee A L, Ogle W O, Sapolsky R M. Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus [J]. *Bipolar Disorders*, 2002, 4(2):117-128.
- [15] Jaako-Movits K, Zharkovsky A. Impaired fear memory and decreased hippocampal neurogenesis following olfactory bulbectomy in rats [J]. *European Journal of Neuroscience*, 2005, 22(11):2871-2878.
- [16] Witgen B M, Lifshitz J, Smith M L, et al. Regional hippocampal alteration associated with cognitive deficit following experimental brain injury: a systems, network and cellular evaluation [J]. *Neuroscience*, 2005, 133(1):1-15.
- [17] Wang D, An S C, Zhang X. Prevention of chronic stress-induced depression-like behavior by inducible nitric oxide inhibitor [J]. *Neuroscience Letters*, 2008, 433(1):59-64.
- [18] Wang D, An S C. Role of brain-derived neurotrophic factor and neuronal nitric oxide synthase in stress-induced depression [J]. *Neural Regeneration Research*, 2008, 3(4):384-389.
- [19] Luo D D, An S C, Zhang X. Involvement of hippocampal serotonin and neuropeptide Y in depression induced by chronic unpredicted mild stress [J]. *Brain Research Bulletin*, 2008, 77(1):8-12.
- [20] Kalin N, Shelton S, Davidson R, et al. The primate amygdala mediates acute fear but not the behavioral and physiological components of anxious temperament [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2001, 21(6):2067-2074.
- [21] Sergerie K, Chochol C, Armony J L. The role of the amygdala in emotional processing: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies [J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2008, 32(4):811-830.
- [22] Balleine B W, Killcross S. Parallel incentive processing: an integrated view of amygdala function [J]. *Trends in Neurosciences*, 2006, 29(5):272-279.
- [23] Hamann S, Herman R A, Nolan C L, et al. Men and women differ in amygdala response to visual sexual stimuli [J]. *Nature Neuroscience*, 2004, 7(4):411-416.
- [24] Costafreda S G, Brammer M J, David A S, et al. Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: a meta-analysis of 385 PET and fMRI studies [J]. *Brain Research Reviews*, 2008, 58(1):57-70.
- [25] Phelps E A. Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala [J]. *Annual Review of Psychology*, 2006, 57:27-53.
- [26] Vuilleumier P. How brains beware: neural mechanisms of emotional attention [J]. *Trends in Cognitive Sciences*, 2005, 9(12):585-594.
- [27] Duval F, Mokrani M C, Monreal-Ortiz J A, et al. Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2006, 31(7):876-888.
- [28] Thomsen A F, Kvist T K, Andersen P K, et al. Increased risk of affective disorder following hospitalisation with hyperthyroidism—a register-based study [J]. *European Journal of Endocrinology*, 2005, 152(4):

- 535.
- [29] Elhwuegi A S. Central monoamines and their role in major depression [J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2004, 28(3):435-451.
- [30] Iversen L. Neurotransmitter transporters and their impact on the development of psychopharmacology [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2006, 147(S1):S82-S88.
- [31] Ferezou I, Cauli B, Hill E L, et al. 5-HT<sub>3</sub> receptors mediate serotonergic fast synaptic excitation of neocortical vasoactive intestinal peptide/cholecystokinin interneurons [J]. *Journal of Neuroscience*, 2002, 22(17):7389-7397.
- [32] Van West D, Van Den Eede F, Del-Favero J, et al. Glucocorticoid receptor gene-based SNP analysis in patients with recurrent major depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(3):620-627.
- [33] 周江宁, 闫雪波. 抑郁症发病的下丘脑中枢驱动调节机制 [J]. *中国科学技术大学学报*, 2008, 38(8):967-977.
- [34] Wang S S, Kamphuis W, Huitinga I, et al. Gene expression analysis in the human hypothalamus in depression by laser microdissection and real-time PCR: the presence of multiple receptor imbalances [J]. *Molecular Psychiatry*, 2008, 13(8):786-799.
- [35] Maeng S, Zarate Jr C A, Du J, et al. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: Role of  $[\alpha]$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methylisoxazole-4-Propionic acid receptors [J]. *Biological Psychiatry*, 2008, 63(4):349-352.
- [36] 李庆娇. 慢性不可预见性应激大鼠海马 NMDA 受体与 kalirin 和 NOS 表达的关系[D]. 西安: 陕西师范大学生命科学院, 2009.
- [37] Legutko B, Li X, Skolnick P. Regulation of BDNF expression in primary neuron culture by LY392098, a novel AMPA receptor potentiator [J]. *Neuropharmacology*, 2001, 40(8):1019-1027.
- [38] Blier P, Gobbi G, Haddjeri N, et al. Impact of substance P receptor antagonism on the serotonin and noradrenergic systems: relevance to the antidepressant/anxiolytic response [J]. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2004, 29(3):208.
- [39] 于蕾. 缰核介导 P 物质受体拮抗剂抗抑郁作用的分子机制研究[D]. 长春: 吉林大学生命科学院, 2009.
- [40] 高良才. 神经肽在动物抑郁症发生发展中的作用研究 [D]. 上海: 华东师范大学生命科学院, 2009.
- [41] Allen Y S, Adrian T E, Allen J M, et al. Neuropeptide Y distribution in the rat brain [J]. *Science*, 1983, 221(4613):877.
- [42] Pesonen U. Human NPY gene variants in cardiovascular and metabolic diseases [J]. *NPY Family of Peptides in Neurobiology, Cardiovascular and Metabolic Disorders: from Genes to Therapeutics*, 2006, 95:247-267.
- [43] Morales-Medina J C, Dumont Y, Quirion R. A possible role of neuropeptide Y in depression and stress [J]. *Brain Research*, 2010, 1314:194-205.
- [44] Heilig M. The NPY system in stress, anxiety and depression [J]. *Neuropeptides*, 2004, 38(4):213.
- [45] Allen J M, Adrian T E, Tatemoto K, et al. Two novel related peptides, neuropeptide Y (NPY) and peptide YY (PYY) inhibit the contraction of the electrically stimulated mouse vas deferens [J]. *Neuropeptides*, 1982, 3(2):71-77.
- [46] 廉婷, 安书成. 海马微量注射神经肽 Y 通过抑制一氧化氮合酶改善大鼠抑郁样行为 [J]. *生理学报*, 2010, 62(3):237-246.
- [47] Gaughran F, Payne J, Sedgwick P M, et al. Hippocampal FGF-2 and FGFR1 mRNA expression in major depression, schizophrenia and bipolar disorder [J]. *Brain Research Bulletin*, 2006, 70(3):221-227.
- [48] Evans S J, Choudary P V, Neal C R, et al. Dysregulation of the fibroblast growth factor system in major depression [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(43):15506-15511.
- [49] Perez J A, Clinton S M, Turner C A, et al. A new role for FGF2 as an endogenous inhibitor of anxiety [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2009, 29(19):6379-6387.
- [50] Meynen G, Unmehopa U A, van Heerikhuizen J J, et al. Increased arginine vasopressin mRNA expression in the human hypothalamus in depression: a preliminary report [J]. *Biological Psychiatry*, 2006, 60(8):892-895.
- [51] Ohira H, Isowa T, Nomura M, et al. Imaging brain and immune association accompanying cognitive appraisal of an acute stressor [J]. *NeuroImage*, 2008, 39(1):500-514.
- [52] Stewart L Q, Roper J A, Scott Young W, et al. The role of the arginine vasopressin Avp1b receptor in the acute neuroendocrine action of antidepressants [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, 33(4):405-415.
- [53] Van West D, Del-Favero J, Aulchenko Y, et al. A major SNP haplotype of the arginine vasopressin 1B receptor protects against recurrent major depression [J].

- Molecular Psychiatry, 2004, 9(3):287-292.
- [54] Castren E, Voikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression [J]. Current Opinion in Pharmacology, 2007, 7(1):18-21.
- [55] Cirulli F, Francia N, Berry A, et al. Early life stress as a risk factor for mental health: role of neurotrophins from rodents to non-human primates [J]. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2009, 33(4):573-585.
- [56] Gronli J, Bramham C, Murison R, et al. Chronic mild stress inhibits BDNF protein expression and CREB activation in the dentate gyrus but not in the hippocampus proper [J]. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2006, 85(4):842-849.
- [57] Murakami S, Imbe H, Morikawa Y, et al. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly [J]. Neuroscience Research, 2005, 53(2):129-139.
- [58] Charles A P, Carlos A, Wylie W V, et al. Ultrastructural localization of the corticotropin-releasing factor-binding protein in rat brain and pituitary [J]. The Journal of Comparative Neurology, 1999, 413(2):241-254.
- [59] Claes S, Villafuerte S, Forsgren T, et al. The corticotropin-releasing hormone binding protein is associated with major depression in a population from Northern Sweden [J]. Biological Psychiatry, 2003, 54(9):867-872.
- [60] Li W, Li Q J, An S C. Preventive effect of estrogen on depression-like behavior induced by chronic restraint stress [J]. Neuroscience Bulletin, 2010, 26(2):140-146.
- [61] Ahokas A, Kaukoranta J, Wahlbeck K, et al. Estrogen deficiency in severe postpartum depression: successful treatment with sublingual physiologic 17 $\beta$ -estradiol: a preliminary study [J]. The Journal of Clinical Psychiatry, 2001, 62(5):332-336.
- [62] Morgan M L, Cook I A, Rapkin A J, et al. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study [J]. The Journal of Clinical Psychiatry, 2005, 66(6):774-780.
- [63] Kravitz H M, Janssen I, Lotrich F E, et al. Sex steroid hormone gene polymorphisms and depressive symptoms in women at midlife [J]. The American Journal of Medicine, 2006, 119(9):87-93.
- [64] Heuser I. Depression, endocrinologically a syndrome of premature aging? [J]. Maturitas, 2002, 41(Suppl 1):19-23.
- [65] Fuchs E, Czéh B, Korte M H P, et al. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond [J]. European Neuropsychopharmacology, 2004, 14(Suppl.):481-S490.
- [66] Duman R S, Monteggia L M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders [J]. Biological Psychiatry, 2006, 59(12):1116-1127.
- [67] Zamani M R, Levy W B, Desmond N L. Estradiol increases delayed, N-methyl-D-aspartate receptor-mediated excitation in the hippocampal CA1 region [J]. Neuroscience, 2004, 129(1):243-254.
- [68] 王泽军, 季浏, 褚昕宇. 运动抗抑郁作用的神经营养假说 [J]. 心理科学进展, 2010, 18(9):1458-1470.
- [69] Rajkowska G, Miguel-Hidalgo J J, Wei J, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression [J]. Biological Psychiatry, 1999, 45(9):1085-1098.
- [70] Hollon S D, Thase M E, Markowitz J C. Treatment and prevention of depression [J]. Psychological Science in the Public Interest, 2002, 3(2):39-77.
- [71] Goldapple K, Segal Z, Garson C, et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy [J]. Archives of General Psychiatry, 2004, 61(1):34-41.

〔责任编辑 王 勇〕