

抑郁症和焦虑症的神经生物学研究

袁勇贵(南京医科大学脑科医院, 江苏 南京 210029)

摘要: 文章就抑郁症和焦虑症在遗传学、神经生化学、神经免疫学、神经内分泌学、神经电生理学、神经影像学方面的研究进展作一综述。

关键词: 抑郁症; 焦虑症; 神经生物学

中图分类号: R749.4 文献标识码: A 文章编号: 1671-5926(2002)17-2516-02

The advance of neurobiology in major depression and anxiety disorder YUAN Yong-gui. *The Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China*

Abstract: This paper reviewed the advance of genetics, neurobiochemistry, neuroimmunology, neuroendocrine, neuroelectrophysiology, neuroscreenage in major depression and anxiety disorder.

Key words: major depression; anxiety disorder; neurobiology

1 抑郁症的神经生物学

1.1 遗传学 (1) 家系研究^[1]: Weissman 等报告, 发病年龄早、伴有焦虑或继发酒精中毒的抑郁症患者的亲属中发生抑郁症的风险增加。一些家系研究显示, 在某些家族中抑郁症先证者的女性亲属表现为抑郁症, 而男性亲属则表现为酒精中毒和反社会行为。(2) 分子遗传学^[2]: 有研究发现, 抑郁症患者中 5-HT_{2a} 受体基因 T102C 多态性等位基因 A2 (即 102C) 频率占多数, 而躁狂症患者中等位基因 A1 (即 102T) 频率占多数。有研究发现 ApoE ϵ 4 是有认知缺损或有精神病性症状的老年抑郁症的危险因子, ApoE ϵ 2 则是抑郁症的保护因子, 它可使抑郁症发病年龄推迟。

1.2 神经生化学 (1) 去甲肾上腺素(NE)^[3-4]: Poner 等研究发现, 抑郁症患者的儿茶酚胺系统中 NE 分泌不成比例地增加, 在自然死亡或/和自杀死亡的抑郁症患者中并未发现有持续的 NE 或相应酶系统的紊乱。(2) 5-羟色胺(5-HT)^[3,5]: Coppen, Shaw 等发现, 中枢缺乏 5-HT 能引起抑郁。后来又有不少学者证实了这一结论。有研究发现抑郁症患者的血浆色氨酸(5-HT 的前体)水平较低, 且代谢为中性氨基酸和注射左旋氨基酸后转化为 5-羟-吡乙酸速率均较低。(3) 胆碱^[2]: Janowsky 等认为抑郁症患者有过度的胆碱能活动。Nurnberger 等发现, 拟胆碱能药与正常人的情绪有关, 而胆碱能拮抗药槟榔碱则会加重抑郁患者的抑郁症状。虽然大多数 TCAs 有潜在的阻断胆碱能受体的作用, 但是没有发现抗胆碱能药物对抑郁治疗有效。(4) 多巴胺(DA)^[2]: Randrup 和 Braestmp 提出 DA 能系统的活动抑制在抑郁症的病因学中有重要的地位。近年来许多研究也证实了这一结论。(5) γ -氨基丁酸(GABA)^[3]: 越来越多的证据显示抗抑郁药能够影响 GABA 受体, 且 GABA_B 拮抗剂可增加单胺能神经递质。这些发现提示 GABA_B 拮抗剂单独使用或与抗抑郁剂合用可能会对治疗抑郁症有效。

1.3 神经免疫学^[6] 大量研究发现, 部分抑郁症患者存在免疫功能的抑制; 另有部分抑郁症患者存在着免疫功能的激活。

1.4 神经内分泌学 (1) 下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)^[3,5]: 地塞米松抑制试验 DST 能反映 HPA 功能。研究证实, 近 40%~50% 的抑郁症患者 DST 脱抑制, 往往随临床症状缓解而恢复正常。有研究认为, 抑郁症患者血浆皮质醇分泌增加及 DST 脱抑制与抑郁症患者的认知功能障碍和预后较差有关, 且意味着药物治疗困难。有人认为抑郁症 HPA 异常的基础是促皮质素释放激素(CRH)分泌过多。(2) 下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPT)^[3,5]: SLeiner 等研究发现,

作者简介: 袁勇贵(1972—), 男, 江苏盐城人, 主治医师, 硕士, 研究方向为焦虑和抑郁障碍的基础和临床研究。

大约有 1/3 的抑郁症患者促甲状腺激素(TSH)对促甲状腺素释放激素(TRH)的反应迟钝, 而小部分患者表现为反应过度。有人认为 TRH 分泌增多, 可使垂体 TRH 受体敏感性降低, 因而出现在 TSH 反应迟钝。(3) 下丘脑-垂体-生长激素轴(HPGH)^[7]: 新近研究发现抑郁症患者 GH 系统对可乐定刺激反应是异常的, 通过测定突触后 α 受体敏感性发现, 抑郁症患者生长激素(GH)反应低于正常对照组。这种异常在治疗后仍持续存在, 认为这是抑郁症的特征性标志。另有人发现抑郁症患者脑脊液中生长抑素(SS)含量较正常人低, 推测抑郁症患者 SS 能低下可能与 NE 能及 5-HT 能低下有关。

1.5 神经电生理 (1) 睡眠脑电图^[3]: 抑郁症患者睡眠脑电图有以下改变: 总睡眠时间减少, 觉醒次数增多, 快眼动睡眠(REM)潜伏期缩短, 抑郁程度越重, REM 潜伏期越短, 且可预测治疗反应。阿米替林反应好者, 治疗几天, REM 潜伏期明显延长; 非 REM 睡眠, 第 1 期增加, 第 3、4 期减少。(2) 脑电图(EEG)^[2-3]: Penic 发现抑郁症患者左右脑半球平均整合振幅与抑郁严重程度呈负相关, 且 EEG 异常有侧化现象(70%在右侧)。刘向等报道抑郁症脑电异常出现在额中央区, 内源性抑郁及躁狂症组主要表现为慢波功率增高, 而非内源性抑郁及其他抑郁症组主要表现为快波功率增高, 提示脑电功率对一些抑郁症的亚型可能有鉴别意义。

1.6 神经影像学 (1) 单光子发射计算机断层扫描(SPECT)^[2-3]: Mayberg 等用 SPECT 研究发现, 单相抑郁症患者双侧额叶皮质、前额叶皮质、扣带回及尾状核中相对脑血流显著下降, 边缘区下降最明显, 尤其下额叶及扣带回皮质, 而顶叶皮质、枕叶皮质、丘脑中血流没有明显改变。(2) 正电子发射计算机断层扫描(PET)^[2]: Mayberg 等用 PET 技术研究发现, 单相抑郁患者脑中边缘区 μ -阿片受体增多。Bench 等采用 PET 和 15O 标记, 发现在左扣带回前部和额叶背外侧有区域性中枢血流量减少, 有认知功能障碍的抑郁症患者的左侧中央前回这种变化更明显, 而在中央蚓部则有血流量的增加。这些发现提示抑郁症患者前额叶和边缘区域可能有功能异常。(3) CT^[2]: VonGall 和 Becker 首先对单相抑郁症患者 37 例进行脑 CT 检查, 并与 45 例精神分裂症和其他疾病对照, 结果发现 13.5% 单相抑郁患者显示脑室扩大, 10.8% 显示脑沟增宽。Jacoby 等发现晚发性抑郁症患者 CT 扫描有脑室扩大的趋势, 而对于脑室显著扩大的抑郁症随访发现其病死率较高。(4) MRI^[2-3]: Hussein 等发现, 与对照组比较, 抑郁症前者有显著小的壳核、容积缩小。Diecken, Swayze 等使用 MRI 研究发现在抑郁症患者额叶和颞叶亚皮质区散在分布的白色高密度影像出现率高, 特别是在老年患者、发病较晚和双相障碍的患者。

2 焦虑症的神经生物学

2.1 遗传学 (1) 家系研究^[3, 8]: Slater 的研究, 单卵双生子共同出现焦虑症状者为 65%, 双卵双生子为 13%, 单卵双生子同患焦虑症的一致率为 50%, 双卵双生子的同病一致率为 2.5%。Kendler 等研究了 1 033 对女性双生子, 认为焦虑障碍有明显的遗传倾向, 其遗传度约为 30%, 且认为这不是家庭和环境因素的影响。Weissman 等研究比较了 3 组先证者, 即单纯惊恐障碍 (PD), 单纯抑郁症以及同时患有两种疾病的家系, 发现 PD 先证者的一级亲属中 PD 的患病危险高 20 倍, 但是抑郁症的患病危险几乎没有增加。抑郁症先证者的亲属中 PD 患病危险增加 3 倍, 而抑郁症的患病危险增加 6 倍。患有两种疾病先证者的亲属中两种疾病的患病危险都上升。Skre 等观察了 20 对单卵双生子和 29 对双卵双生子广泛性焦虑障碍 (GAD) 患者, 结果发现 GAD 与具有情感家族史先证者的同胞有着相同的遗传特性。(2) 分子遗传学^[9]: 分子遗传学研究目前主要集中在探讨 PD 与 GABAA、5-HT_{1D}、D₄、CHRNA4 受体基因及 CCKB 基因的关系上。这些研究中除了发现 D₄ 受体基因一个 21 bp 缺失变异可能参与了 PD 的发生之外, 其余研究均为阴性结果。

2.2 神经生化学 (1) NE^[3, 10]: 焦虑症患者有 NE 能活动的增加, 如 PD 患者脑脊液中 NE 的代谢产物 3-甲氧基-4-羟基苯乙二醇 (MHPG) 增加, 尿中 MHPG 比对照组高, GAD 的患者注射可乐定后, GH 分泌反应迟钝, 故有研究者认为可能与 α_2 -肾上腺素受体敏感性不足有关。某些可以降低 NE 能活动的药物如可乐定 (氯压定), 也有减轻焦虑的作用。(2) 5-HT^[1, 3, 5, 11]: 目前认为焦虑障碍的发生可能与 5-HT 功能增强有关证据有: ①丙咪嗪治疗焦虑障碍有效, 而它主要影响 5-HT 能系统和 NE 能递质系统。氯丙咪嗪、氟西汀、氟伏草胺等主要影响 5-HT 能神经递质系统, 对焦虑障碍均有较好效果, 而麦普替林为一种选择性的 NE 再摄取抑制剂, 而对焦虑障碍疗效差。②促进 5-HT 释放的物质如芬氟拉明能加剧或诱发焦虑症状和惊恐发作。③丁螺环酮治疗 GAD 有效, 已发现其主要作用于海马的 5-HT_{1A} 受体使 5-HT 功能下调而产生抗焦虑作用。④ 5-HT 系统损害或 5-HT 合成受阻在动物模型上起到抗焦虑的作用, 也支持焦虑症 5-HT 能亢进。⑤有研究发现, 氯氮卓能抑制中缝背核的放电, 氯硝西泮能抑制 5-HT 神经元的放电, 两者均能减少 5-HT 的转换与释放, 这些抗焦虑药物从另一个侧面表明了 5-HT 在焦虑症发生中的作用。(3) 苯二氮卓受体和 GABA^[9]: 有研究发现, 苯二氮卓受体和 GABAA 受体、氯离子通道一起组成了一个超分子复合体, 哺乳动物体内还存在内源性苯二氮卓配体, 如次黄嘌呤核苷。而焦虑症病人可能是由于苯二氮卓受体功能不足或缺乏这种内源性配体所致。(4) 乳酸盐^[9]: Pitts 和 McClure 给焦虑症患者注射乳酸钠溶液, 结果全部患者出现急性焦虑发作, 而正常对照组仅 20% 出现焦虑症状。乳酸盐的致焦虑作用已在制造焦虑症模型及检验抗焦虑药物的疗效中得到应用。

2.3 神经免疫学^[6] Yeragatli 等对 59 例符合 DSM-III-R 惊恐发作诊断标准的患者的免疫功能进行了研究并与正常组 (30 例) 对照, 结果发现: 惊恐发作患者的总白细胞计数显著高于正常对照组; 淋巴细胞显著低于正常对照组; 免疫球蛋白 IgA 显著高于正常对照组, 而 IgG、IgM 和 IgE 与正常对照组差异无显著性。Tondo 等对 25 例 PD 患者进行了淋巴细胞亚群的研究并与性别、年龄相匹配的正常对照组相比较, 发现患者组 CD3、CD4 及 CD8 与正常对照

组的差异无显著性。这说明 PD 患者具有选择性免疫功能改变。

2.4 神经内分泌学^[3, 5, 12-13] (1) HPA: 有研究显示, GAD 的 DST 阳性率达 27% ~ 38%, 且脱抑制的 GAD 病人并不同时存在抑郁症。另有人发现, PD 患者可乐定所致皮质醇分泌减少的比例明显较对照组大, 在用氟西汀治疗后尽管临床症状有好转, 但这种反应却不能正常化。(2) HPT: Munjack 等对 52 例 GAD、41 例 PD 和 14 例对照组的血清总甲状腺素、游离甲状腺素指数、三碘甲状腺原氨酸和促甲状腺素做了比较, 结果显示各组间无差异。(3) HPGH: Tancer 等研究了 PD 患者 GH 对 TRH 的反应, 和正常对照组之间无差异。Cohn 等的研究表明, 用丁螺环酮治疗 GAD, 当显示出抗焦虑效果时, 血浆 PRL、GH、皮质醇水平无显著改变。但在 PD 患者中, GH 对 α_2 肾上腺素拮抗剂可乐定反应迟钝。另外 GH 对可乐定的分泌反应减弱可以见于 GAD、抑郁症、社交恐怖。近来研究显示, 不管在人类还是动物, 阿普唑仑可以引起 GH 分泌增加, 所以用阿普唑仑治疗后 GH 反应恢复正常。(4) 胆囊收缩素系统 (CCK 系统): Bradwejn 等将有过惊恐发作史的患者与正常人作了比较, 发现使用 25 μ g CCK4 时, 前者的惊恐发生率为 91%, 正常人为 17%; 使用 50 μ g CCK4 时, 前者的惊恐发生率为 100%, 正常人为 47%。这表明 CCK 是人类正常焦虑反应的调节剂和中介者, 与 PD、GAD 等病理性焦虑状态有关。(5) 其他: 另外, 近来研究还发现心钠素 (ANF)、神经活性类固醇、神经肽 Y (NPY) 在焦虑障碍的发病中起着一定的作用。

2.5 神经电生理^[5, 8] 睡眠脑电图研究发现, GAD 第 I、II 时相睡眠延长, REM 睡眠减少。脑电图研究发现, GAD 示 β 活动增加, α 活动减少。

2.6 神经影像学^[5, 8] 有人应用 MRI 发现 PD 患者的颞叶尤其是海马存在结构上的改变; 应用 PET 发现 PD 患者有脑血流失调、脑血管收缩, 发现 GAD 的病人基底节和脑白质代谢率降低; GAD 存在额叶和颞叶功能下降, 且与病情严重程度相关。

参考文献:

- [1] DEN BOER JA, SITSEN JMA. Handbook of depression and anxiety: a biological approach[M]. New York: Marcel Dekker, INC, 1994: 556-557.
- [2] 江开达. 精神医学新概念[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 2000: 101-109.
- [3] 袁勇贵, 张心保, 吴爱勤. 焦虑和抑郁三种理论模式的研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(4): 65-67.
- [4] DELGADO PL, MORENO FA. Role of norepinephrine in depression[J]. J Clin Psychiatry, 2000, 61(suppl 1): 5-12.
- [5] 袁勇贵, 吴爱勤, 张心保. 焦虑和抑郁障碍共病的生物学研究进展[J]. 国外医学: 精神病学分册, 2000, 27(6): 143-148.
- [6] 金卫东, 姚升. 精神免疫学[M]. 北京: 中国医药科学技术出版社, 1997: 264-286.
- [7] 陈云, 曾玉卿. 抑郁症的神经生物学研究进展[J]. 中国临床康复, 2002, 6(6): 707.
- [8] 张亚林. 神经理论与实践[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 180-185.
- [9] 罗星光, 江开达. PD 的分子遗传学研究进展[J]. 国外医学: 遗传学分册, 1999, 22(6): 230-233.
- [10] BRAWMAN-MINTZER RB. Biological basis of generalized anxiety disorder[J]. J Clin Psychiatry, 1997, 58(suppl 3): 16-23.
- [11] 袁勇贵, 张心保. 有关抑郁障碍治疗的几个问题[J]. 现代康复, 2001, 5(10上): 76-77.
- [12] 袁勇贵, 李永宏, 周娟. 焦虑症和强迫症的发病背景和共病现象研究[J]. 现代康复, 2001, 5(5上): 126-127.
- [13] 袁勇贵, 张心保, 吴爱勤. 胆囊收缩素 (CCK) 与焦虑障碍[J]. 医学综述, 2001, 7(2): 113-114.

(收稿日期 2002-07-01) (编辑: 申卫平 刘颖)