

抑郁症的多机制发病^{*}

刘春林¹ 阮克锋^{1,2} 高君伟¹ 吴 飞^{1,2} 张继全^{1,2,△}
(¹ 上海中医药大学 中药现代制剂技术工程研究中心,上海 201203;
² 上海张江中药现代制剂技术工程研究中心,上海 201203)

摘要 抑郁症(depression)是一种严重的精神疾病,对社会危害极大。最新研究表明抑郁症病因复杂,涉及神经系统和内分泌系统的多种神经递质与激素,以及相应的受体。本文对近几年抑郁症发病机制的研究进行了综述。

关键词 抑郁症;机制;抗抑郁

中图分类号 R74

Multiple Mechanisms of Depression LIU Chun-lin¹, RUAN Ke-Feng^{1,2}, GAO Jun-Wei¹, WU Fei^{1,2}, ZHANG Ji-Quan^{1,2,△} (¹ *Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;* ² *Shanghai Zhangjiang Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China*)

Abstract Depression is a grievous mental disease with an increasing high morbidity year by year and a serious social harm. The pathogeneses of depression is complicated and involves with multi-mechanisms and multi-organs. Recent studies demonstrate that in the nerval system and endocrine system there are many types of neurotransmitters and hormones, as well as their receptors, involved in depression. This paper reviews the research progress of depression in recent years.

Key words depression; mechanism; anti-depression

抑郁症(depression)是严重的情感障碍性精神疾病,发病年龄多为20~30岁,女性发病率为男性的2~4倍,且发病率逐年上升。生活、工作压力的不断增加,在一定程度上又促进了抑郁症发病率的提升,预计到2020年抑郁症的发病率将达到总人口的10%,成为全球第二大常见疾病(Tsapakis, 2008)。

新近研究表明抑郁症是一个涉及多机制的复杂病症。一般认为与生物化学、自身遗传及社会、环境等因素有关,但至今没有清楚统一的认识。近年来,越来越多的研究表明,抑郁症是一种涉及多种神经递质、脑区及环路的疾病,脑内其他诸多生化物质或/和系统也参与了抑郁症的病理学过程。分述如下:

一、经典单胺类递质理论

该理论认为抑郁症主要是突触间的单胺类递质异常减少引起。脑内单胺类递质如5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT),在抑郁症的发病及治疗过

程中起着重要的作用。临床通过应用5-HT再摄取抑制剂,提高中枢5-HT水平,可达到抗抑郁作用;增加基底外侧杏仁核内5-HT含量亦能明显地改善抑郁症状。脑干单胺能神经核也参与抑郁行为,去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)能和5-HT能系统有抑制自主活动的作用^[1]。经典抗抑郁药的研发思路主要集中在增加突触间的单胺类递质对突触后膜的响应值上,其中包括阻滞突触前膜的再摄取、阻止单胺类递质的氧化消耗以增加突触后膜受体部位的有效单胺类神经递质浓度以及增加突触后膜受体的敏感度,相对提高NE能、5-HT能神经元的兴奋性来达到治疗目的。

二、GABA 和其受体相互作用改变

抑郁症的发病也可能与γ-氨基丁酸(gamma-

^{*} 上海市科学技术委员会重点科技攻关项目
(11DZ1970900)

[△] 通讯作者

aminobutyric acid, GABA) 和其受体的相互作用改变有关。GABA 是一种在眶额叶 (orbital frontal cortex, OFC) 广泛分布的重要神经递质, 参与抑郁等精神障碍的形成。OFC 与边缘区有着广泛的联系, 起着抽象记忆等信息传递的枢纽作用, 是前额叶的主要亚区之一。OFC 与基底杏仁核、伏隔核联系, 负责对预期和价值的判断, 从而引导决策和执行。抑郁症患者认知及决策判断能力下降或异常, 且多数老年患者 OFC 体积变小, 神经元萎缩, 对其药物或心理治疗后能改善其退行性变化。且 GABA 可能通过 GABA-B 型受体增加 OFC 区钾蛋白 - 7 (kalirin-7) 的表达, 通过防止神经元退行性变化而产生抗抑郁作用。

三、神经生化机制

抑郁症的发病还涉及多种神经生化机制, 主要包括腺苷及其受体相互作用改变、雌激素水平异常降低、神经活性类固醇水平失衡等。

(一) 腺苷及其受体相互作用改变 腺苷是生理、病理条件下中枢系统最重要的神经递质。腺苷及其受体在调节各种神经递质的释放、维持机体内环境的稳定中起着重要作用, 并且在睡眠和觉醒调控中起着重要的作用。被认为是一种睡眠因子, 其中腺苷 A1、A2a 受体参与了腺苷对睡眠、情绪等生理和病理过程的调节。研究指出腺苷系统与抑郁症有关, 可能参与了重性抑郁症的病理变化。Otsuguro 等 (2006) 经过实验表明腺苷参与高碳酸血症抑郁大鼠游离脊髓增殖中的突触传导作用。也有研究表明腺苷和常见的抗抑郁药物之间存在相互作用, 而抗抑郁药物能增强腺苷对大鼠大脑皮层神经元放电的抑制作用。因此, 腺苷既是一种睡眠因子, 又在抑郁症的发病机制中扮演了重要的角色。其在抑郁症中所起的作用不是单一的, 很可能是根据其在各脑区的水平或调节受体密度及活性发挥致病或保护作用^[2]。亦有观点认为腺苷及其受体也受其他因素的影响, 进而参与抑郁症的过程。Brust 等通过实验表明细胞分裂素能对 p38 蛋白激酶起活化作用, 从而促进抑郁大鼠海马 CA1-CA3 区腺苷受体 A1 对突触传递起突触前抑制的调节作用。此外, 腺苷脱氢酶活度也与抑郁症的发病有关, 在重度抑郁症的治疗及预测中占有重要的作用^[3]。

(二) 雌激素水平异常降低 有文献 (关承斌等, 2009) 报道称抑郁症患者雌激素水平低于正常, 治疗后明显升高。Ha 等 (2007) 报道, 长时间使用雌激素可以减少衰老过程中白质的丢失, 提示雌激

素对老年女性海马区域及其他脑区具有神经保护作用。Romano-Torres 等^[4] 研究认为雌激素对中年卵巢切除 (人类绝经期的动物模型) 慢性抑郁模型大鼠具有抵抗作用。雌二醇可增加去卵巢大鼠纹状体多巴胺转运体 (dopamine transporter, DTP) 的表达, 而多巴胺在突触间隙的消除主要通过 DTP。因此, 雌激素可能通过对多巴胺的影响而发挥抗抑郁作用。另外雌二醇可下调 DTP 在新纹状体、中脑星形胶质细胞的表达, 下调程度可达 60% ~ 80%^[5]。电生理研究表明雌二醇可以在几秒钟内通过非基因作用激活信号转导途径, 导致快速的神经元电生理的变化和细胞应答, 认为主要由雌激素膜受体 GPR30 的信号转导所致。Brailoiu 等 (2007) 通过实验证明了雌激素膜受体的存在, 并在啮齿动物脑内海马区高表达。因此推断雌激素亦可能通过雌激素受体发挥抗抑郁作用。

(三) 神经活性类固醇水平失衡 抑郁症的病因及病理机制亦可能与神经活性类固醇水平不足或不平衡有关。神经类固醇是指分布和作用于神经系统的类固醇激素主要包括脱氢异雄甾酮硫酸盐、雄甾烯二酮孕酮、去氧皮质酮等的四氢代谢物。大脑是类固醇激素的重要靶器官之一, 该激素在大脑的发育、生长、成熟和分化中起重要作用。研究表明, 神经类固醇与抑郁症、焦虑症、精神病性障碍等生理现象有密切的关系, 且具有抗抑郁作用, 作用机理可能是通过增强中枢 GABA 能神经元功能和减轻糖皮质激素对神经细胞的毒性作用, 发挥对神经元的保护作用。

四、脑内谷氨酸浓度异常升高

谷氨酸系统在抑郁症的病理生理过程中起着重要的作用。免疫系统激活能导致该系统的紊乱, 机体应激使脑内谷氨酸升高, 当浓度超出生理正常范围, 就会产生兴奋性神经毒性, 从而导致抑郁症的产生。因此, 降低脑内谷氨酸的含量可能改善抑郁症状, 而细胞外 90% 的谷氨酸由星形胶质细胞上的氨基酸转运体清除^[6]。所以抗抑郁的可能机制是通过诱导谷氨酸转运体构象发生变化而改变对谷氨酸的再摄取能力, 这可能代表了一种通过调节神经胶质细胞清除谷氨酸能力而起作用的新型抗抑郁药的药理学机制。

五、脑内神经肽及受体改变

除脑内神经递质的改变之外, 脑内神经肽 (脑肠肽) 在抑郁症的发病中的作用近年来也极受关注。神经肽及其受体主要存在于外周神经系统, 可

能是抑郁症、焦虑症或精神分裂症时引起情绪障碍的介质,Crespi^[7]通过实验表明脑内神经肽功能下降可能与抑郁症有关。P 物质(P-substance, SP)作为脑内神经肽的一种,在中枢和外周组织中广泛分布。研究表明 SP 在解剖和功能上与 5-HT 和 NE 系统密切联系,并和抑郁症的病因有关,SP 可以引起正常人产生与抑郁症病人相似的情绪、睡眠和神经内分泌改变。重症抑郁症病人血浆 SP 的循环水平升高,抗抑郁症治疗可能会使之含量达到正常。

此外,体外数据表明脑内神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)为许多疾病如肥胖、焦虑、抑郁、疼痛、失忆、失眠的中介物。对脑脊液中 NPY 水平的研究表明,抑郁症患者的 NPY 水平比正常组明显降低,因此认为 NPY 参与了抑郁症的发病过程,并猜想其通过 Y1、Y2 受体参与情感紊乱。但这种猜想只是建立在幼年正常动物而非抑郁动物模型的研究上,而嗅球切除模型(olfactory bulbectomized, OBX)大鼠能很好地模仿产生人抑郁症或焦虑症方面的一系列症状。Morales-Medina 等^[8]利用 OBX 大鼠进行实验,发现 Y1 受体激动剂能使焦虑和抑郁样大鼠脑内 Y1、Y2 受体含量均下降;Y2 受体激动剂能增加 OBX 大鼠强迫游泳实验(forced swimming test, FST)的不动时间;Y2 受体拮抗剂使 FST 不动时间减少,但增加假手术大鼠在社交干预实验中的主动参与。此外,还发现 OBX 大鼠背侧海马和侧杏仁核的 Y2 受体水平能定量增加。因此证实了 Y1、Y2 受体参与情感紊乱的猜想,并认为 Y1、Y2 受体在受控制和改变条件下的情感中发挥不同的作用。Crespi^[7]也通过实验证明 NPY 可能是一种调节情绪的内在化学物质,NPY 及相关物质可能是抗抑郁治疗的一种潜在物质。另外从遗传学角度也证明了抑郁症的发生与 NPY 遗传基因功能改变有关。NPY 基因的遗传变异使 NPY 表达降低,而健康实验表明中间前额皮层的激活能逆转遗传基因预测的 NPY 低表达^[9],沈悦娣等(2009)发现使用抗抑郁药有利于提高 NPY 的 mRNA 及蛋白表达,证明了抑郁症的产生与 NPY 的改变有一定的相关性。

六、细胞信号机制异常

临床研究发现抗抑郁药在使用后的几小时内就可以使突触内神经递质的浓度提高,而显著的临床效果往往需要在用药 3 周后才能看到。这种滞后的现象提示抗抑郁药并不是仅仅改变递质浓度,其最终靶点可能在细胞内部,是通过影响细胞内物质的代谢来发挥抗抑郁作用的。因此认为抗抑郁药最终

是通过影响细胞内部信号转导,引起神经细胞核突触的适应性变化而起作用的。从而提出了细胞通路及 G 蛋白等两种影响细胞内信号转导机制的假说。

细胞通路假说主要包括细胞外信号调节激酶通路、在神经元突触生长的调节过程中发挥着重要作用^[10]的环磷酸腺苷反应元件结合蛋白及促进神经元再生的关键因子脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)通路。因此抗抑郁药物可能是通过影响其中一条或几条通路而发挥抗抑郁作用。

有研究人员认为抗抑郁药主要通过 G 蛋白影响细胞内信号转导,在受体水平和 G 蛋白水平这两个环节产生作用,加强 G 蛋白-腺苷酸环化酶耦联,提高环磷酸腺苷(cAMP)浓度,导致 cAMP 信号级联及其下游靶标 cAMP 反应元件结合蛋白、蛋白激酶 A 及脑源性营养因子等发生变化,从而发挥抗抑郁作用。

七、细胞因子水平改变

越来越多的证据表明抑郁症的发生与免疫因素(尤其是细胞因子)存在着密切的联系。应激等因素能降低边缘系统脑源性神经营养因子的表达,低水平的 BDNF 和其他神经营养因子能导致一些边缘系统结构的萎缩。Harrison 等^[11]和 O'Connor 等^[12]在动物实验中将宏观的行为学观察与细胞因子检测联系起来,揭示了抑郁样行为与细胞因子的变化有着密切的联系。有报道(王东林等, 2007)认为 IL-6 等细胞因子可通过直接或间接作用于大脑、影响单胺类神经递质的释放、激活下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis, HPA)轴以及损伤情绪中枢的神经可塑性等途径导致抑郁的发生。但细胞因子本身具较强的亲水性,不能穿过血脑屏障而直接作用于脑部,认为其通过其他机制来起作用。可能的途径是通过刺激传入性神经纤维如迷走神经、通过脑血管内皮细胞上的转运分子进行转运、通过血脑屏障缺血区如室周器官渗漏进脑组织、通过血脑屏障相关细胞进行信号转导来诱发特定神经元活动^[13];也可能通过影响糖皮质激素受体功能来影响下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能;或通过影响 5-HT 的合成、多巴胺的合成和摄取、谷氨酸的摄取来影响神经传递;还能诱导星形胶质细胞和小胶质细胞释放活性氧物质,并与喹啉酸一起放大氧化应激,对神经细胞造成损害^[14]。

八、星形胶质细胞功能障碍

星形胶质细胞(astrocyte, As)在中枢神经系统

中数量最多、分布最广,能分泌多种神经营养因子如 BDNF、神经生长因子、胶质细胞源性神经营养因子等;还能分泌多种神经支持物如神经营养因子膜结合分子、细胞粘附分子、层粘连蛋白等^[15]。As 作为神经元的支持细胞,对神经元具有营养支持作用,能诱导突触重塑、神经干细胞的神经发生,还负责调解兴奋性突触传递及清理突触间隙中由于神经兴奋而增加的谷氨酸^[16]。由上述知,应激会使脑内谷氨酸含量异常升高,而细胞外 90% 的谷氨酸由 As 上的氨基酸转运体清除,若 As 发生功能障碍,脑内谷氨酸不能得到及时清除,则将引发抑郁症。因此,抑郁症的产生与 As 的功能障碍有关,并且 As 内胶质纤维酸性蛋白的表达改变起着重要作用。

九、海马神经元营养/再生学说

海马是边缘系统的重要组成部分,对情绪、学习和记忆、行为等调节起重要作用,也是应激反应的高位调节中枢。慢性应激可损害海马,引起其结构和功能的变化^[17]。临床发现抑郁症患者的海马体积显著缩小,同时伴有海马神经元的萎缩和突触的减少,而长期使用抗抑郁药则会促进神经元再生,并且逆转由于应激引起的海马萎缩和损伤。因此近年关于抑郁症病理和治疗机制的研究逐渐形成了一种神经营养/再生学说,研究的热点主要集中在海马。BDNF 属于神经营养因子家族成分,是第一个被发现的受抗抑郁药调节的营养因子,并且抗抑郁药能促进其 mRNA 表达^[18,19]。BDNF 主要由脑组织合成,轴突运输,通过特异性受体作用于靶组织发挥作用。如维持中枢神经系统(central nervous system, CNS)多种神经元存活及促进神经纤维生长,并对多种类型的神经元具有分化、增殖、营养、成熟的作用,同时还可增强突触联系、影响神经元的可塑性和神经递质、神经营养因子的合成。Angelucci 等(2005)认为 BDNF 是参与神经元生存的一个中介,同时也参与 CNS 中 5-HT、胆碱能神经元等的可塑性,是神经可塑性的分子标记物。动物实验发现应激能诱导海马 BDNF 表达下调^[20],BDNF 的表达降低及功能下调会引起海马、皮质神经元发生形态及功能上的改变而参与抑郁症的发生、发展。临床发现一些抑郁症患者脑内海马组织 BDNF 的水平明显下降,而用选择性 5-HT 再摄取抑制剂可上调 BDNF 的表达^[21]。BDNF 在应激模型中产生有效的抗抑郁效果,而且其水平变化可以影响海马结构和功能的完整,认为 BDNF 与抑郁症发病机制相关,并且是抗抑郁治疗的一个重要因子。海马直接注射 BDNF 在

FST 和获得性无助实验中有抗抑郁效果。BDNF 基因甲基化水平的改变与抑郁症之间也存在一定的相关性,BDNF 水平变化可显著改变海马神经再生性,并且与学习、记忆及神经重塑相关。新近研究发现 BDNF 基因组蛋白修饰受到应激和抗抑郁作用的双重调节,急、慢性应激对 BDNF 通路均具有表观修饰作用。应激、抑郁及抗抑郁治疗中 BDNF 基因组蛋白修饰变化与 BDNF 基因表达以及抑郁症状的变化具有高度一致性,与 BDNF 基因结合的组蛋白修饰很有可能是影响抑郁症海马神经再生和抑郁症临床转归的重要因素^[22]。陈红霞等(2008)发现胍丁胺能通过上调海马 BDNF 及其上、下游信号通路相关激酶而产生抗抑郁作用。胡小娅等^[23]发现瑞波西汀可能通过逆转机体氧化/抗氧化应急系统平衡、改善 HPA 轴功能,增加海马 BDNF 表达产生抗抑郁作用。海马内活性环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(p-CREB)水平的变化是抑郁症发病的原因之一。而抗抑郁药可以通过改善海马组织的结构和功能发挥抗抑郁作用,海马内 CREB 的活性水平变化在抑郁症的发病及疾病的转归过程中发挥着重要作用,所以 CREB 可能是抗抑郁药作用的共同靶点。

十、其他机制

除了以上一些机制之外,近年来还有学者提出一些其他的假说来解释抑郁症的发病机制。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)有效增加神经发生的作用,胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF-1)参与了调节成年海马神经的发生,所以 VEGF、IGF-1 可能是抗抑郁治疗影响神经发生的另一重要因子^[24],可能是抑郁治疗增加海马神经发生的另一途径和机制。

18ku 转位蛋白(translocation protein, TSPO)广泛分布于中枢和外周组织细胞线粒体外膜上,在脑内主要存在于胶质细胞,与配体结合可促进胆固醇进入线粒体内膜的转运过程,从而促进神经活性类固醇的生物合成^[25],参与情绪及应急反应的调节。赵楠等(2011)通过实验发现 TSPO 配体化合物 YL-IPA08 在动物模型上具有抗抑郁作用,其机制可能与激活 TSPO、促进神经类固醇生物合成有关。

糖皮质激素及其受体水平的改变也可能与抑郁症的发病有关。糖皮质激素介导关于情感、认知和神经元的生存能力、可塑性、基因表达方面的损害作用,而糖皮质激素受体则起着保护作用。动物实验(董瑞婕等,2008)表明,长期使用抗抑郁药能提高大鼠脑中的糖皮质激素受体的改变,降低应激介导

的糖皮质激素过多分泌。

周江宁等 (2008) 认为抑郁症的发病与多受体平衡紊乱有关。研究发现抑郁症病人下丘脑室旁核促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH) 神经元上雌激素和雄激素受体表达增加。性激素与 CRH 神经元上的性激素受体结合, 作用于 CRH 启动子上的性激素反应单元调节 CRH 的转录活性, 雌激素可增加 CRH 的表达而雄激素可抑制 CRH 的活性。除性激素受体外, 抑郁症病人下丘脑内调控 CRH 神经元活性的许多其他受体也表现为平衡紊乱。因此, 靶向于糖皮质激素和性激素受体的药物可能通过作用于海马不同区域的神经元, 调控抑郁症动物的相关行为。

近年来, 咪唑啉受体在抑郁症发病及药物治疗中发挥的作用也受到广泛关注, 而广泛存在于哺乳类大脑中的神经递质咪唑-4-乙酸乙酯是内源性咪唑啉受体激动剂, 能通过激活海马中咪唑啉受体来调节突触传递来诱导抑郁^[26]。因此, 咪唑啉受体也极有可能成为抗抑郁治疗的新型作用靶点来开发全新的抗抑郁药物。研究表明, HPA 轴在抑郁症的发病机制中发挥着重要作用^[27,28]。HPA 轴的活化机制是下丘脑通过垂体门脉系统运送下丘脑调节肽到脑垂体来调节脑垂体的分泌。腺垂体在调节肽的作用下释放肾上腺皮质激素, 然后作用于肾上腺皮质, 释放肾上腺皮质激素到全身。临床发现大部分抑郁患者体内的 HPA 轴出于亢奋状态, 认为应激可激活 HPA 轴, 能使 CRH 过度分泌, 而长期 CRH 亢进导致 CRH 受体功能下降。因此, 调节 HPA 轴或促进神经内分泌功能恢复也可能成为抗抑郁药物研发的一个潜在点。

长时间光剥夺可导致大鼠出现抑郁样现象, 并表现为中枢甘丙肽水平降低, 因此认为中枢甘丙肽等神经内分泌肽对抑郁症的发病有一定的相关性^[29,30]。

随着研究的不断细化和深入, 有人尝试运用分子生物学技术、蛋白技术从基因水平、蛋白水平阐明抑郁症的发病机理。如运用连锁分析和关联分析的方法对染色体上与抑郁症相关的位点进行筛选, 找出候选基因。目前筛选出的候选基因主要有 5-HT 受体 (5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A})、5-HT 转运体、色氨酸羟化酶 (5-HT 生物合成限速酶)、多巴胺受体、单胺氧化酶、儿茶酚胺氧位甲基转移酶、多巴胺羟化酶、信号传导、BDNF 等基因 (段冬梅等, 2009)。再通过应用 RT-PCR 技术, 可以分析药物对某些基因表达的

影响, 推测药物的作用机制, 为从基因水平解释抑郁症的病理生理过程及药物的干预靶点提供新思路。

十一、结语与展望

近年来, 随着研究的深入, 越来越多的事实证明抑郁症病因的复杂性。如 SP 的功能和 5-HT、NE 密切相关, 而 5-HT 等功能的改变与抑郁症的发病密切相关; BDNF 主要存在于海马的 As 中, BDNF 的水平下降能诱发抑郁症, 选择性 5-HT 再摄取抑制剂可上调 BDNF 水平, 改善抑郁症状, As 功能改变亦能导致抑郁症。这些都为证明抑郁症发病机制的复杂性提供了有力证据, 如果研究人员针对单一因素进行研究, 或许能发现抑郁症发病的某种因素, 但不能对抑郁症的病因有一个充分的、全面的和系统的认识。而在此基础上开发的抗抑郁药物, 难免会有较大的局限性。因此尝试同时对抑郁症的多个发病机制进行研究, 以期寻找协同作用机制将会是一个崭新的课程。

参 考 文 献

- 1 Lin Y, Sarfraz Y, Jensen A, et al. Participation of brainstem monoaminergic nuclei in behavioral depression. *Pharmacol Biochem Be*, 2011, 100 : 330 ~ 339.
- 2 赵颖琳, 许崇涛. 腺苷及其受体在睡眠剥夺快速抗抑郁效应机制中的研究进展. *国际精神病学杂志*, 2010 : 89 ~ 92.
- 3 Herken H, Gurel A, Selek S, et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression : impact of antidepressant treatment. *Arch Med Res*, 2007, 38 : 247 ~ 252.
- 4 Romano-Torres M, Fernandez-Guasti A. Estradiol valerate elicits antidepressant-like effects in middle-aged female rats under chronic mild stress. *Behav Pharmacol*, 2010, 21 : 104 ~ 111.
- 5 Karakaya S, Kipp M, Beyer C. Oestrogen regulates the expression and function of dopamine transporters in astrocytes of the nigrostriatal system. *J Neuroendocrinol*, 2007, 19 : 682 ~ 690.
- 6 Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2007, 6 : 219 ~ 233.
- 7 Crespi F. Influence of neuropeptide Y and antidepressants upon cerebral monoamines involved in depression : An in vivo electrochemical study. *Brain Res*, 2011, 1407 : 27 ~ 37.
- 8 Morales-Medina JC, Dumont Y, Benoit CE, et al. Role of

- neuropeptide Y Y-1 and Y-2 receptors on behavioral despair in a rat model of depression with co-morbid anxiety. *Neuropharmacology*, 2012, 62 : 200 ~ 208.
- 9 Mickey BJ, Zhou ZF, Heitzeg MM, et al. Emotion processing, major depression, and functional genetic variation of neuropeptide Y. *Arch Gen Psychiat*, 2011, 68 : 158 ~ 166.
- 10 Dworkin S, Heath JK, deJong-Curtain TA, et al. CREB activity modulates neural cell proliferation, midbrain-hindbrain organization and patterning in zebrafish. *Dev Biol*, 2007, 307 : 127 ~ 141.
- 11 Harrison NA, Brydon L, Walker C, et al. Neural origins of human sickness in interoceptive responses to inflammation. *Biol Psychiatry*, 2009, 66 : 415 ~ 422.
- 12 O'Connor JC, Lawson MA, Andre C, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatry*, 2009, 14 : 511 ~ 522.
- 13 冯骁,高志涛,王辉,等. 细胞因子诱导抑郁症的发病机制. *医学综述*, 2011, 17 : 3234 ~ 3236.
- 14 Li J, Ramenaden ER, Peng J, et al. Tumor necrosis factor alpha mediates lipopolysaccharide-induced microglial toxicity to developing oligodendrocytes when astrocytes are present. *J Neurosci*, 2008, 28 : 5321 ~ 5330.
- 15 戴建国,陈琳,赵玉男,等. 基于星形胶质细胞靶点的抑郁症发病机制研究进展. *中国药理学通报*, 2010, 26 : 1132 ~ 1135.
- 16 Rose C. Effect of ammonia on astrocytic glutamate uptake/release mechanisms. *J Neurochem*, 2006, 97 : 11 ~ 15.
- 17 王丹. 海马及相关神经递质对抑郁症发病机制的影响. *西安文理学院学报*, 2011, 14 : 9 ~ 13.
- 18 Cutsuridis V, Wennekers T. Hippocampus, microcircuits and associative memory. *Neural Netw*, 2009, 22 : 1120 ~ 1128.
- 19 Li WL, Cai HH, Wang B, et al. Chronic fluoxetine treatment improves ischemia-induced spatial cognitive deficits through increasing hippocampal neurogenesis after stroke. *J Neurosci Res*, 2009, 87 : 112 ~ 122.
- 20 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. *Pharmacol Biochem Behav*, 2006, 85 : 842 ~ 849.
- 21 Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7 : 137 ~ 151.
- 22 王迎新,张向荣,张志君,等. 抑郁症海马神经再生障碍与表观遗传机制. *国际精神病学杂志*, 2011, 38 : 227 ~ 231.
- 23 胡小娅,李娜,费慧芝,等. 瑞波西汀抗抑郁作用的非转运体抑制机制研究. *第三军医大学学报*, 2012, 34 : 1977 ~ 1980.
- 24 谢鸿宇,吴毅. 抑郁症治疗的新进展——海马齿状回颗粒上层内源性神经再生. *中国康复医学杂志*, 2011, 26 : 86 ~ 89.
- 25 Papadopoulos V, Baraldi M, Guilarte TR, et al. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, 27 : 402 ~ 409.
- 26 Bozdagi O, Wang XB, Martinelli GP, et al. Imidazoleacetic acid-ribotide induces depression of synaptic responses in hippocampus through activation of imidazoline receptors. *J Neurophysiol*, 2011, 105 : 1266 ~ 1275.
- 27 Golden SH. A review of the evidence for a neuroendocrine link between stress, depression and diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*, 2007, 3 : 252 ~ 259.
- 28 Kyrou I, Tsigos C. Stress mechanisms and metabolic complications. *Horm Metab Res*, 2007, 39 : 430 ~ 438.
- 29 Kuteeva E, Hokfelt T, Wardi T, et al. Galanin, galanin receptor subtypes and depression-like behaviour. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65 : 1854 ~ 1863.
- 30 Kuteeva E, Wardi T, Lundstrom L, et al. Differential role of galanin receptors in the regulation of depression-like behavior and monoamine/stress-related genes at the cell body level. *Neuropsychopharmacol*, 2008, 33 : 2573 ~ 2585.