

抑郁症的病理机制研究进展

宋精梅 袁茂运 鲍馨雅 张宇燕 陈迎春*

浙江中医药大学, 浙江杭州, 310053;

摘要: 在当代社会生活中, 随着网络信息的高速发展, 生活质量的不断提高, 社会对人才的要求也越来越高, 这加重了很多人在学习、工作、生活等发面的压力, 抑郁症成为了常见的精神类疾病。抑郁症是一种常见的精神健康障碍, 主要特征为长期情绪低落、失眠、易怒等。目前抑郁症患者多采用抗抑郁的药物来治疗, 但是抗抑郁药物起效慢、副作用大, 因此需要找到更明确的抑郁症发病机制, 寻找更有效精准的治疗靶点。该文综述了近期国内外有关神经递质功能、HPA轴和炎症与抑郁症发病的研究成果, 旨在解析当前研究较多抑郁症发病机制原理, 为后续探索抑郁症发病机制与诊疗策略提供研究思路。

关键词: 抑郁症; 研究进展; 神经递质; HPA轴; 炎症; 神经可塑性

DOI:10.69979/3029-2808.24.8.003

引言

抑郁症是一种常见的情感性精神障碍, 以显著而持续的心境低落为主要特征, 伴随着对事物的兴趣减退及愉快感丧失, 对个体的工作、学习和社交功能造成极大的影响, 严重者会因为抑郁症而产生自杀倾向, 这也是抑郁症最严重的危害^[1]。根据世界卫生组织(WTO)的统计, 全球约有3.5亿的抑郁症患者, 并且预计到2030年该病的患病率将成为全球首位, 并且给全球经济带来每年高达1万亿美元的损失^[2]。目前, 抑郁症的发病机制尚不明确, 目前认为它是一个多因素、多层次相互作用的结果。涉及的机制包括单胺神经递质系统的异常、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)功能失调、神经营养因子和神经发生的变化、兴奋性和抑制性神经传递的失衡、线粒体功能障碍以及肠-脑轴的作用等多个方面^[3]。这些复杂的代谢通路和信号系统相互作用, 共同影响抑郁症的发生和发展。现代医学对于抑郁症的治疗方法包括药物治疗和非药物治疗两大类。药物治疗主要采用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药等^[4], 因其疗效相当且过量时毒性较小。非药物治疗包括认知行为疗法、电抽搐疗法、重复经颅磁刺激等^[5], 但其服用药物具有周期长、依从性差、副作用较大、经济负担重等缺点^[6]。因此, 抑郁症的预防和治疗对于改善患者生活质量、减少社会经济负担至关重要。本文主要综述分析目前抑郁症的发病机制进展, 为抑郁症的治疗药物开发, 提高临床疗效提供参考。

1 神经递质与抑郁症

抑郁症的发病机制研究主要关注神经递质及其受体, 特别是单胺类神经递质和它们的受体。在临床实践

中, 抗抑郁药物的作用机制通常是通过提高突触间隙中单胺类神经递质的利用效率, 因此, 神经递质转运蛋白的研究成为了一个研究热点^[7]。单胺类神经递质理论指出, 大脑中去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)等单胺类神经递质含量的降低可能会导致抑郁症的发生^[8]。神经递质在抑郁症的发病机制中扮演着关键角色, 涉及多种神经递质系统的紊乱。抑郁症与大脑中血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)等单胺类神经递质的异常有关。这些神经递质共同参与调节情绪反应, 5-羟色胺(5-HT)是一种重要的神经递质, 它与人类的行为、情感、记忆等密切相关, 也是5-HT的重要组成部分, 在抑郁的发生和治疗中扮演着重要的角色^[9]。此外, DA在调节奖赏和惩罚方面扮演着角色^[10], 多巴胺水平的下降可能会影响海马-额叶皮质突触的可塑性, 而多巴胺水平的降低也可能是抑郁症的一个触发因素^[8]。有研究表明, 乙酰胆碱(Ach)水平的变化对抑郁症的发病同样具有重要影响, Ach水平的下降可能会导致记忆力减退和焦虑症状^[11]。

因此, 神经递质的失衡, 无论是单胺类神经递质的减少还是兴奋性或抑制性神经递质信号传导机制的功能障碍, 都可能在抑郁症的发生中发挥作用^[9]。抑郁并非单一的神经递质变化所致, 而是多层次的神经递质变化导致的综合症状, 是一个非常复杂的综合性疾病, 以神经递质为靶点的抗抑郁药物开发是当前抗抑郁药物研究的重点。

2 下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)功能失调与抑郁症

HPA轴是一个由下丘脑、垂体和肾上腺组成的复杂

反馈系统，它们相互协作，构成了神经内分泌免疫网络的核心。这个轴的调节涉及到下丘脑室旁核中间小细胞对紧张度的分泌调节。在应激情况下，下丘脑室旁核内有大量的中间小细胞性神经元，这些神经元分泌 CRH 和 AVP。这些压力荷尔蒙经门静脉途径传递到脑垂体前叶，刺激其分泌 ACTH。最后，ACTH 促进肾上腺皮质细胞合成和分泌皮质醇（GCs）^[12]。对外界刺激做出心理和生理上的反馈以维持正常机体内环境的稳定^[13]，是应激反应的最重要特征^[14]。抑郁症形成和发展的重要病因是 HPA 轴持续性的过度激活^{[15][16]}。HPA 轴激活主要表现为血浆中的促肾上腺皮质激素（ACTH）和皮质醇（Cortisol）水平升高，当人体失去夜间自然分泌抑制的规律性，肾上腺皮质功能便持续处于过度活跃的状态。这种持续的亢进可能导致机体对促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）的敏感性降低，以及导致昼夜分泌模式的失调。持续高水平的 ACTH 和皮质醇可能对大脑的颞叶和海马区域造成损害，影响这些区域的结构和功能。这种损害可能导致锥形细胞层的神经元萎缩和再生能力受损，进而引起颞叶萎缩和海马损伤。这些变化可能会引发一系列抑郁症状，包括学习能力和记忆力下降、情绪低落以及探索兴趣减少等^[17]。同时，也有研究发现，抗抑郁药可以改变 HPA 轴的调节功能，抗抑郁药可以抑制 HPA 轴的激活，在抗抑郁治疗中起关键作用^[18]。因此，下丘脑调控下的 HPA 轴是应激致抑郁的重要途径。

3 炎症因子与抑郁症

炎症因子，也称为炎症细胞因子，是指那些在炎症反应中起作用的各类细胞因子。这类细胞因子是由免疫细胞激活后产生的亲水性、异构性的小分子蛋白。主要由白细胞介素、集落刺激因子、干扰素和肿瘤坏死因子等组成^[19]。炎症在抑郁症中的作用是多方面的，它通过影响神经递质代谢、激活下丘脑-垂体-肾上腺轴、增加糖皮质激素抵抗、影响 5-HT-去甲肾上腺素-多巴胺系统的合成和代谢，以及调节神经可塑性和神经发生，从而促进抑郁症的发生和发展。

有学者提出免疫系统相关细胞因子的激活和有关物质的分泌可能是导致抑郁等情感障碍的原因之一^[20]。研究表明，设计小鼠抑郁模型并予以炎症因子发现小鼠表现出厌食、社会活动减少等行为，通过敲除炎症因子基因来阻断炎症因子信号转导可产生抗抑郁效果^[21]。目前 IL-6、IL-18 及 TNF- α 等是与抑郁症相关的炎症因子，在承受了巨大的情绪应激后，这些炎症因子的表达会随之增加，同时，周围的免疫系统也会发生改变，从而使更容易受到外界的影响，并且还会诱发抑郁症^[22]。促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、白介素 1

（IL-1 β ）和白介素 6（IL-6），在抑郁症患者中水平升高，并且与抑郁症的严重程度相关。此外，外源性促炎细胞因子能够诱发抑郁症状，而抗炎药物被发现具有抗抑郁作用，这进一步证实了炎症与抑郁症之间的内在联系^[23]。炎症因子水平的变化，可作为早期诊断、评估抑郁症患者病情的主要因子。

4 神经可塑性与抑郁症

神经可塑性，也称作脑可塑性，是指中枢神经系统在形态结构和功能活动上所具有的可塑性，即在特定条件下，中枢神经系统能够展现出不同于常态或具有特殊性质的能力。这种能力主要体现在神经元和神经胶质细胞的损伤变化，以及神经元内部信号传导路径的功能障碍上。简而言之，神经可塑性描述了大脑如何根据经验和环境变化调整其结构和功能，包括神经元的连接、强化或减弱，以及神经网络的重组^[24]。神经可塑性在抑郁症的发病机制中扮演着重要角色，涉及大脑结构和功能的可逆改变。

研究发现，抑郁症患者的神经可塑性受到损害，这影响了他们的情绪、记忆和注意力调节能力^[25]。具体而言，结构可塑性涉及到神经生成和成熟神经元形态的变化，而功能可塑性则包括长时程增强（LTP）和长时程抑制（LTD）^[25]。在抑郁症患者中，前额叶突触数量的减少、海马体积的缩小以及海马神经发生的损害等结构可塑性变化与抑郁症状紧密相关。在功能可塑性方面，依赖于 Ca²⁺的信号通路对抑郁症患者的认知功能有显著影响，LTP 和 LTD 通过调节 Ca²⁺依赖的突触信号传递途径，进而影响学习和记忆的形成^[26]。此外，神经营养因子，如脑源性神经营养因子（BDNF），在神经可塑性中扮演着关键角色，抗抑郁药物能够促进 BDNF 的表达，增强大脑的可塑性^[27]。尽管目前还没有一个统一的理论来解释神经可塑性是如何影响抑郁障碍的发展，但众多研究已经发现大脑中神经可塑性的变动与抑郁障碍的情绪和认知症状之间存在着复杂的联系。这种可塑性涉及到突触结构的变化、信号传递路径等多个层面，它们相互交织并且共同作用，使得我们难以将功能和结构上的可塑性变化单独剥离出来，以明确它们对抑郁障碍的具体影响。受损的神经可塑性是抑郁症发展的根本原因，对神经可塑性在抑郁症中的作用机制进行深入探究，可以为研制新一代抗抑郁药物和寻找新的治疗靶点开辟了新路径。

5 展望

尽管我们对抑郁症的病理生理学认识已经取得了显著进展，但抑郁症的潜在神经生物学基础仍然有有

大的探索空间,且缺乏可用于客观诊断和指导临床治疗的可靠生物标志物。抑郁症是一种发病机制复杂、且个体异质性较高的疾病,目前尚无统一的理论能够完全解释其病理过程。近期国内外的研究成果表明,抑郁症的发病机制涉及多个方面,其中神经递质功能、HPA轴、炎症因子和神经可塑性是当前研究较多的领域,这些变化共同影响抑郁症的发生和发展,但目前对于这些因素如何相互作用以及它们对抑郁症的具体影响尚未完全明确。这些研究成果为理解抑郁症的发病机制提供了新的视角,并为未来抑郁症的诊断和治疗提供了潜在的生物标志物和治疗靶点。

参考文献

[1] 丁娜娜,许二平,张楠,李亚南,毛梦迪,李益东,陈毅恒,康丽杰. 桂枝汤及其类方加减治疗抑郁症的研究新进展[J]. 中华中医药学刊,2022,40(11):137-141.

[2] REHM J,SHIELD K D.Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders [J]. Curr Psychiatry Rep,2019,21(2):10.

[3] FRIES G R,SALDANA V A,FINNSTEIN J,REIN T.Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse [J]. Mol Psychiatry,2023,28(1):284-297.

[4] 翟倩,丰雷,张国富,刘敏,王晶晶. 阿戈美拉汀治疗抑郁症的研究进展[J]. 中国药房,2019,30(17):2435-2440.

[5] 黄满丽,许毅,胡健波,周韦华,魏宁,胡少华,戚洪莉,罗本燕. 重复经颅磁刺激联合抗抑郁药对抑郁症首次发病患者的早期疗效及认知功能的影响[J]. 浙江大学学报(医学版),2011,40(03):286-290.

[6] 翟伟,谷珊珊. 抑郁症治疗研究新进展[J]. 第三军医大学学报,2014,36(11):1113-1117.

[7] 奚耕思,张武会. 抑郁症发生机制研究进展[J]. 陕西师范大学学报(自然科学版),2011,39(06):64-71.

[8] 苏红. 抑郁症的发病机制与常用抗抑郁药物的研究现状及进展[J]. 现代医学与健康研究电子杂志,2023,7(21):16-19.

[9] 姚娇,杨岩涛,艾启迪,林美好,孙洋,龙俊鹏,阳松威,陈乃宏. 神经递质功能与抑郁症发病的研究进展[J]. 中国药理学通报,2023,39(07):1217-1221.

[10] 王元翀,邱喜龙,王博瑶. 中药调控单胺类神经递质治疗抑郁症的研究进展[J]. 药物评价研究,2024,47(09):2182-2196.

[11] 张明霞,刘燕霞,何琛琛. 重复经颅磁刺激联合抗抑郁药物对首发青少年抑郁症患者神经递质水平的影响及疗效分析[J]. 现代医学与健康研究电子杂志,2023,7(21):4-6.

[12] 酪氨酸羟化酶基因修饰的神经干细胞脑内移植 PD 模型动物旋转行为及神经生化研究[J]. 中国行为医学科学,2003,12(03):245.

[13] MIKULSKA J,JUSZCZYK G,GAWROŃSKA-GRZYWACZ M,HERBET M.HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation[J]. Brain Sci,2021,11(10).

[14] 杨权. 下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴应激反应的中枢控制[J]. 生理科学进展,2000,03):222-226.

[15] 刘威,晋倩,郝选明. 有氧运动干预对抑郁症大鼠 HPA 轴激活状态的影响及其上游调控机制[J]. 体育学刊,2021,28(02):138-144.

[16] FRANCO A J,CHEN C,SCULLEN T,ZSOMBOK A,SALA HUDEEN A A,DI S,HERMAN J P,TASKER J G.Sensitization of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in a Male Rat Chronic Stress Model[J]. Endocrinology,2016,157(6):2346-2355.

[17] 陆露,何伟明,陈理. HPA 轴 - 糖皮质激素受体 - NR1P3 炎性小体与抑郁症关系的研究[J]. 中国现代医生,2022,60(29):105-107+111.

[18] 高之涵,金卫东. 抗抑郁药物与抑郁症 HPA 轴功能关系的研究进展[J]. 医药导报,2017,36(06):659-664.

[19] 徐永君,盛慧,倪鑫. 抑郁症发病机制研究进展[J]. 安徽医科大学学报,2012,47(03):323-326.

[20] 伏箫燕,李海燕,崔婷,蒋青松,邱红梅. IL-1 β 、IL-6 及下游 IDO 激活与小鼠抑郁行为的关系研究[J]. 重庆医学,2018,47(15):1986-1989.

作者简介:宋精梅(1983—),女,汉族,山东淄博人,讲师,硕士,浙江中医药大学,中医药学。

通讯作者:陈迎春(1990-04),女,汉族,福建福鼎人,助理实验师,本科,浙江中医药大学,产后抑郁的发病机制研究。

基金:浙江省教育厅项目(No. FX2021031):自噬对抑郁症小鼠海马 5-HT 能神经元的保护机制;校级项目(No. 2023JKJNTZ01):基于 SIRT1/P53 介导的线粒体依赖性细胞凋亡途径探讨产后抑郁的发病机制;校级项目(No. 2021ZY11):基于嗅球切除及鹅膏蕈氨酸损毁法研究嗅球及嗅皮层内神经元抑郁症中的作用机制。