

- blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days [J]. *Eur Heart J*, 2007,28(15):1814-1819.
- [16] Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction [J]. *Circulation*, 2003,107(1):32-37.
- [17] Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin[J]. *J Thromb Haemost*, 2006,4(11):2508-2509.
- [18] Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008,51(3):256-260.
- [19] Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on high 150 mg clopidogrel maintenance dose the PACA (proton pump inhibitors and clopidogrel association) prospective randomized trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009,54(13):1149-1153.
- [20] Gladding P, Webster M. The antiplatelet effect of higher loading and maintenance dose regimens of clopidogrel: the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) trial[J]. *J Am Coll Cardiol Interv*, 2008,1(6):612-619.
- [21] Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Anti-platelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study[J]. *Circulation*, 2007,115(6):708-716.
- [22] Jeong YH, Lee SW, Choi BR, et al. Randomized comparison of adjunctive cilostazol versus high maintenance dose clopidogrel in patients with high post-treatment platelet reactivity: results of the ACCEL-RESISTANCE (Adjunctive Cilostazol Versus High Maintenance Dose Clopidogrel in Patients with Clopidogrel Resistance) randomized study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009,53(13):1101-1109.
- [23] Valgimigli M, Campo G, de Cesare N, et al. Intensifying platelet inhibition with tirofiban in poor responders to aspirin, clopidogrel, or both agents undergoing elective coronary intervention: results from the double-blind, prospective, randomized Tailoring Treatment with Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel study [J]. *Circulation*, 2009,119(25):3215-3222.
- [24] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. CytochromeP450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes [J]. *Circulation*, 2009,119(19):2553-2560.

【中图分类号】 R743 (收稿日期:2011-06-06)

【文献标识码】 A (责任编辑:李立)

## ·综述·

### 抑郁症的生物学机制研究进展☆

郭雨欣\* 邢国刚\*

【关键词】 抑郁症 单胺 基因-环境相互作用 神经发生 神经可塑性

抑郁症是一种常见的心境障碍,其核心症状为情绪低落、思维迟缓、意志活动减退,还可能出现睡眠障碍、反复自杀念头等。据WHO统计,目前全球约有1.21亿抑郁症患者,每年有850,000人的死亡与抑郁相关。抑郁症的遗传率约为30%~40%,其中可能涉及到了多个遗传因素。同时,多种非遗传因

素(应激、神经发育异常等)增大了抑郁症发病的复杂性。至今抑郁症发病机制仍未明确,不过近年来的研究推动了多种抑郁症发病假说的产生,本文将对此作一简要综述。

### 1 单胺假说

近60年前,异烟酰异丙胍(原本用于治疗结核的药物)和丙咪嗪(处于实验阶段的抗组胺药)均被发现具有振奋情绪、缓解抑郁的作用;随后,这两种药物被证明能够提高5-羟色胺(serotonin, 5-HT)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)在细胞外液中的浓度,作用机制是抑制其分解代谢酶的活性或阻断递质再摄取。于是有人提出抑郁症可能是由于相关脑区中单胺类递质缺乏所致—这就是经典的单胺假说<sup>[1]</sup>。

单胺假说在近50多年来一直是抑郁症发病及治疗研究的核心内容。然而,这种仅因物质浓度变化就能导致复杂心境障碍的理论,受到了广泛的质疑。首先,脑内单胺水平的降低并不会引发抑郁症。其次,传统的抗抑郁药只对约60%~70%的患者有效,而根据单胺假说研发出的药物—选择性5-HT再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)并没能在疗效上有所提高。此外,尽管在使用抗抑郁药后,很快就会对单胺代谢产生影响,但疗效一般要在6~8周后才能显现出来。

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2012.01.015

☆ 国家自然科学基金(编号:31171063, 81072951),北京市自然科学基金(编号:7112079)和科技部国家重点基础研究发展计划“973”资助项目(编号:2007CB512501)

\* 北京大学神经科学研究所,基础医学院神经生物学系;教育部和卫生部神经科学重点实验室(北京 100191)

✉ 通讯作者(E-mail: ggxing@bjmu.edu.cn)

研究发现,长期服用抗抑郁药可以导致单胺受体及其偶联的细胞内信号转导过程发生适应性的改变<sup>[2]</sup>。于是,人们开始关注抗抑郁药作用于单胺系统后的下游改变(如基因表达、神经网络变化等)。

## 2 基因-环境相互作用

Caspi 等人<sup>[3]</sup>在对 847 个新西兰人的追踪研究中发现,携带 5-HT 转运体基因连锁多态性区域(5-HT transporter gene-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)短等位基因的人,在慢性应激状态下更易患抑郁症。这一结果提示 5-HTTLPR 的基因型并不能直接引发抑郁症,而是通过改变人们对应激事件的反应,影响了抑郁症的易感性。但是,在一篇汇集了 14 个研究(14250 人)的荟萃分析中显示,大多数结果并不支持 Caspi 等人的发现<sup>[4]</sup>。这些结果或许说明,将单一候选基因与抑郁症联系起来的想法尚有许多潜在的问题。

尽管如此,Caspi 等人的研究还是为基因-环境相互作用的假说奠定了基础,使人们更加关注应激在基因水平上产生的影响。兴奋性神经递质可以导致多种神经营养因子的表达,如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)。通过动物实验,人们对 BDNF 在抑郁症中的作用有了较全面的认识。尽管 BDNF 为抗抑郁药的行为效应所必需<sup>[5]</sup>,BDNF 的缺乏并不足以引起抑郁<sup>[6]</sup>。同时,BDNF 在中脑腹侧被盖区起着相反的作用-高表达导致抑郁,低表达起保护作用<sup>[7]</sup>。这说明 BDNF 在应激及抑郁中的变化及作用具有区域特异性。应激造成 BDNF 浓度的改变可能是表观遗传学效应,包括 BDNF 基因启动子的甲基化<sup>[8]</sup>和相关组蛋白乙酰化的增加<sup>[9]</sup>。同样在应激状态下受表观遗传学机制调节的还有糖皮质激素受体、抗利尿激素等,这样的变化可以遗传给后代,而且在使用了抗抑郁药后也不会消失<sup>[10]</sup>。而在动物实验中,一些组蛋白脱乙酰酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACi)表现出了抗抑郁作用<sup>[11]</sup>,这或许为抗抑郁治疗提供了新的药物靶点。

## 3 神经发生

结构影像学与尸体解剖学研究提示,抑郁症发病可能与边缘系统有关,而以海马为主的边缘结构的神经发生减退被认为是抑郁症发病的最终通路<sup>[12]</sup>。抑郁症患者会出现海马功能减退的现象,严重的可伴有体积减小,而抗抑郁治疗可以逆转海马的萎缩<sup>[13]</sup>。

对于具有遗传倾向性的人群,慢性应激是抑郁症的危险因素之一。在动物实验中,许多应激源可以引起神经发生的降低,包括社会失败、足底电击及慢性不可预知性应激等。慢性应激还可以增加海马对神经毒性的反应,而抗抑郁治疗却可以增强成熟海马的神经发生。电休克治疗(对重度抑郁症最有效的治疗手段)在刺激神经元增殖方面比化学药物更加有效<sup>[14]</sup>。

然而有些实验表明,神经发生的降低似乎并不能导致抑郁。习得性无助是抑郁研究的常用模型,但模型中海马的神经发生的减缓与抑郁的行为表现并不相关<sup>[15]</sup>;在抑郁模型大鼠,

应用经颅磁刺激可逆转应激对下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响,却不能刺激神经元的发生<sup>[16]</sup>;此外,神经发生被阻断后,单胺能的抗抑郁药物并未完全失效<sup>[17]</sup>,促肾上腺皮质激素释放因子和血管升压素的药物作用几乎不受影响<sup>[18]</sup>。以上证据提示,神经发生的减缓并不能使实验动物产生抑郁相关的行为,增强神经发生也不是抗抑郁治疗的唯一机制。

## 4 神经可塑性

随着神经科学的发展,人们逐渐认识到,脑内的信息处理并不只是神经元间化学物质的传递与存储,而是神经网络的复杂作用。据此提出了神经可塑性的概念,即神经系统对环境反应和适应的能力,包括神经元重塑、神经发生、新突触的形成等。神经可塑性的假说认为,低水平的神经可塑性,是抑郁症遗传倾向性的决定因素<sup>[19]</sup>。

神经营养因子被当作神经可塑性的标志<sup>[20]</sup>,其作用除了支持神经元存活外,还参与调控神经元形成神经网络的整个过程。成年后,神经营养因子仍可调节轴突和树突的生长、重塑、膜受体运输、神经递质释放及突触的形成与功能。BDNF 更是此过程中重要的分子,因为它还与 5-HT 系统的活动密切相关。

神经可塑性假说多由 BDNF 间接证明,直接证据还很少。抑郁患者经视觉刺激后,视觉通路的反应受到明显抑制<sup>[21]</sup>;Maya 等人<sup>[22]</sup>报道氟西汀能够在视觉皮层重建突触可塑性,以治疗成年大鼠的弱视。这可能是由于 SSRI 能逆转神经元的成熟状态,使其重获高度可塑的特性<sup>[23]</sup>。

然而,对于神经可塑性与抑郁之间的关系,有些学者提出了不同的看法,神经可塑性的高低决定了生物对环境(包括有利、有害因素)的易感性;神经可塑性的增加则促进个体在健康状态和抑郁状态之间的转化,同时增加了患病和治愈的可能性<sup>[24]</sup>。这一假说能够对一些尚存争议的问题作出合理的解释,例如选择性 5-HT 再摄取强化剂(selective serotonin reuptake enhancer, SSRE)-噻奈普汀的作用机制。与 SSRI 的作用机制相反,噻奈普汀可以降低胞外 5-HT 的浓度,这可能就削弱了神经可塑性,对暴露于一些恶劣条件下的个体起到一定的保护作用。已有动物实验对这一理论提供了支持:噻奈普汀能阻断应激导致的一系列改变,包括 BDNF 等神经生长因子表达的降低、海马 CA3 区的萎缩等<sup>[25]</sup>。但是,目前还需要大量的临床和流行病学研究以证明这一假说的可靠性。

## 5 免疫激活与免疫抑制

抑郁症除了引起神经系统的异常,还常与多种高发疾病(心脏病、中风、癌症、艾滋病等)互为共患病。在这一点上,人们逐渐达成共识:抑郁症与这些疾病的作用是双向的,并且在发病机制上至少是有部分重叠的。有关抑郁症的心理-神经免疫学研究,展现出两种不同的结果:①免疫激活,表现为免疫细胞的增殖和促炎细胞因子的增多;②免疫抑制,即固有免疫和获得性免疫功能的减弱<sup>[26]</sup>。

与常人相比,抑郁症患者表现出了许多炎症的基本特征,

包括促炎细胞因子及其可溶性受体在外周血和脑脊液中的水平升高,外周血中的趋化因子、粘附分子以及前列腺素浓度的升高等<sup>[27]</sup>——这些均被认为是免疫系统激活的标志。同时,注射细胞因子或其诱导物都能够引起抑郁的行为表现。例如,正常人体内注射脂多糖或沙门伤寒杆菌后,很快就会有焦虑、抑郁的症状,而且其严重程度与外周血中细胞因子浓度的增加相关<sup>[28-29]</sup>。有些抑制免疫的抗抑郁治疗也取得了显著的疗效。阿司匹林(抑制环氧化酶-1,2以及前列腺素的生成)与氟西汀的联合使用,能提高氟西汀对抑郁症状的缓解率,药物起效所需的时间也有所减少<sup>[30]</sup>;塞来昔布(选择性环氧化酶-2抑制剂)与瑞波西汀联合治疗,也会有更好的疗效<sup>[31]</sup>。

抑郁症中中枢神经系统炎症的发生机制尚未明确,但其产生的白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6等促炎细胞因子,几乎参与了抑郁症所有的病理生理通路:①影响5-HT、NE和多巴胺的代谢;②改变神经内分泌功能;③引起神经可塑性的一系列变化,如神经营养作用的减退、神经发生的降低、对相关神经元凋亡的诱导等。此外,促炎因子还能够激活吲哚胺2,3-二氧化酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO),导致外周血中色氨酸(5-HT前体)的减少和犬尿素(色氨酸代谢物)的增加,而犬尿素的分解产物喹啉酸、犬尿喹啉酸都有刺激神经的作用<sup>[27]</sup>。

与之相对的是,大量证据表明抑郁症患者的T细胞反应明显减弱,并伴随着T细胞及淋巴细胞比例的下降<sup>[32]</sup>。由于T细胞能够起到抗炎和保护神经的作用,T细胞在数量和功能上的降低被认为是免疫功能的减弱。目前,还未发现抑郁症患者T细胞改变的具体机制。不过,流式细胞术检测得出,抑郁症患者CD4<sup>+</sup>T细胞的自发性凋亡加快,Fas受体(与其配体结合产生凋亡信号)的表达也有所增加<sup>[33]</sup>。一种可能的解释是由于色氨酸的缺乏。前文中提到IDO激活可以引起色氨酸的减少,而色氨酸是T细胞增殖所必需的刺激物;在缺乏色氨酸的环境中,T细胞会发生凋亡<sup>[32]</sup>。

尽管以上信息提示,抑郁症所表现出的免疫抑制和免疫激活在机制上可能有所重叠,但并没有证据说明这两种变化会同时发生在同一个体。Pike和Irwin<sup>[34]</sup>在一项研究中对25名男性抑郁症患者和25名男性对照的血液样本进行了检测,发现他们血清中IL-6的浓度升高(免疫激活)而自然杀伤细胞的细胞毒性的浓度下降(免疫抑制),但这两种变化相互独立。虽然这项研究样本量较小,且仅限于男性,却为抑郁症的心理-神经免疫学的研究提出了新的可能,即抑郁症中免疫激活与免疫抑制并不直接相关,而是反映了抑郁症异源性群体间生物学特性的差异。

## 6 展望

明确抑郁症的发病机制,对于抑郁症的诊断和治疗至关重要。流行病学调查为抑郁症的研究提供了重要的线索。但是,许多假说的验证由于缺乏可靠的动物模型而受到限制。当今一个主要的趋势是对相关的假说进行整合,以对抑郁症的

发病机制获得更加全面的理解。其关键就在于找到抑郁症相关的神经回路,对分子、细胞等不同水平上的实验结果作出更恰当的解释(见图1)。

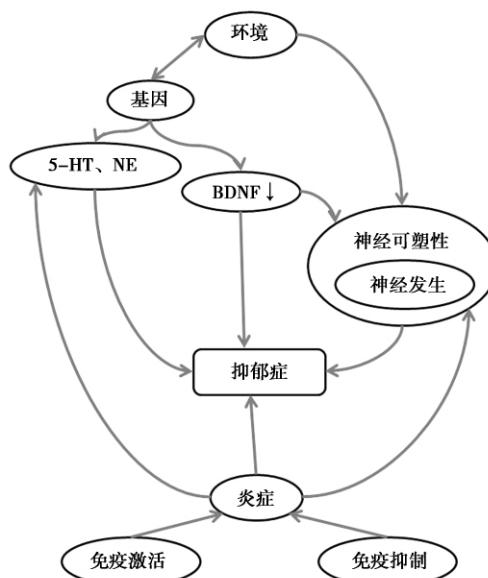


图1 抑郁症可能的发病机制示意图

然而,已有的研究成果并不能证明目前诊断标准下的抑郁症是由相同的生物过程所致。在《精神疾病诊断与统计手册-》中也明确地提出,“书中关于精神障碍的分类并不代表它们相互之间或是与正常状态之间存在着绝对的界限”。如果通用诊断标准下的抑郁症并非单一疾病,那么试图将抑郁症归为相同通路的设想,必定会因为其中所存在的生物异质性而失败。

## 参考文献

- [1] Castren E. Is mood chemistry? [J]. Nat Rev Neurosci, 2005,6(3):241-246.
- [2] Wong M L, Licinio J. From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression [J]. Nat Rev Drug Discov, 2004,3(2):136-151.
- [3] 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.
- [4] Risch N, Herrell R, Lehner T, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis [J]. JAMA, 2009,301(23):2462-2471.
- [5] Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, et al. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects [J]. J Neurosci, 2003,23(1):349-357.

- [6] Chourbaji S, Hellweg R, Brandis D, et al. Mice with reduced brain-derived neurotrophic factor expression show decreased choline acetyltransferase activity, but regular brain monoamine levels and unaltered emotional behavior[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2004,121(1-2):28-36.
- [7] Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery; beyond monoamines[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006,7(2):137-151.
- [8] Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, et al. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene[J]. *Biol Psychiatry*, 2009,65(9):760-769.
- [9] Tsankova NM, Berton O, Renthal W, et al. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action[J]. *Nat Neurosci*, 2006,9(4):519-525.
- [10] Schroeder M, Krebs MO, Bleich S, et al. Epigenetics and depression: current challenges and new therapeutic options[J]. *Current opinion in psychiatry*, 2010,23(6):588-592.
- [11] Covington HE, Maze I, LaPlant QC, et al. Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors[J]. *J Neurosci*, 2009,29(37):11451-11460.
- [12] Duman RS. Depression: a case of neuronal life and death? [J]. *Biol Psychiatry*, 2004,56(3):140-145.
- [13] Sheline Y, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss[J]. *Am J Psychiatry*, 2003,160(8):1516-1518.
- [14] Warner-Schmidt JL, Duman RS. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment [J]. *Hippocampus*, 2006,16(3):239-249.
- [15] Vollmayr B, Simonis C, Weber S, et al. Reduced cell proliferation in the dentate gyrus is not correlated with the development of learned helplessness[J]. *Biol Psychiatry*, 2003,54(10):1035-1040.
- [16] Czeh B, Welt T, Fischer AK, et al. Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation: effects on stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis[J]. *Biol Psychiatry*, 2002,52(11):1057-1065.
- [17] David DJ, Samuels BA, Rainer Q, et al. Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression[J]. *Neuron*, 2009,62(4):479-493.
- [18] Surget A, Saxe M, Leman S, et al. Drug-dependent requirement of hippocampal neurogenesis in a model of depression and of antidepressant reversal[J]. *Biol Psychiatry*, 2008,64(4):293-301.
- [19] Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008,33(1):88-109.
- [20] Calabrese F, Molteni R, Racagni G, et al. Neuronal plasticity: a link between stress and mood disorders[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2009,34(Suppl 1):S208-216.
- [21] Normann C, Schmitz D, Furmaier A, et al. Long-term plasticity of visually evoked potentials in humans is altered in major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2007,62(5):373-380.
- [22] Maya Vetencourt JF, Sale A, Viegi A, et al. The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex[J]. *Science*, 2008,320(5874):385-388.
- [23] Kobayashi K, Ikeda Y, Sakai A, et al. Reversal of hippocampal neuronal maturation by serotonergic antidepressants[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010,107(18):8434-8439.
- [24] Branchi I. The double edged sword of neural plasticity: increasing serotonin levels leads to both greater vulnerability to depression and improved capacity to recover[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2011,36(3):339-351.
- [25] McEwen BS, Chattarji S, Diamond DM, et al. The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation[J]. *Mol Psychiatry*, 2010,15(3):237-249.
- [26] Blume J, Douglas SD, Evans DL. Immune suppression and immune activation in depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2011,25(2):221-229.
- [27] Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2009,65(9):732-741.
- [28] Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2001,58(5):445-452.
- [29] Brydon L, Harrison NA, Walker C, et al. Peripheral inflammation is associated with altered substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans[J]. *Biol Psychiatry*, 2008,63(11):1022-1029.
- [30] Mendlewicz J, Kriwin P, Oswald P, et al. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2006,21(4):227-231.
- [31] Muller N, Schwarz MJ, Dehning S, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine [J]. *Mol Psychiatry*, 2006,11(7):680-684.
- [32] Miller AH. Depression and immunity: a role for T cells? [J]. *Brain Behav Immun*, 2010,24(1):1-8.
- [33] Ivanova SA, Semke VY, Vetlugina TP, et al. Signs of apoptosis of immunocompetent cells in patients with depression [J]. *Neurosci Behav Physiol*, 2007,37(5):527-530.
- [34] Pike JL, Irwin MR. Dissociation of inflammatory markers and natural killer cell activity in major depressive disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2006,20(2):169-174.

(收稿日期:2011-10-05)

(责任编辑:文飞)