

应激活化的糖皮质激素信号与老年认知障碍

田小生 赵艳 张韬 任天云 丰俊林 周婷 肖卫忠 樊东升 崔德华

【摘要】 21 世纪以来,人口的老齡化及随之而来的社会问题越来越受到社会各界的关注。老年认知障碍症的研究越来越倾向于临床症状出现前的早期诊断和干预。应激是老年认知障碍症的重要发病因素之一,认知障碍症临床前期的应激会诱导并加重老年认知障碍症的发生、发展。应激可以活化糖皮质激素受体信号通路,介导多种下游效应,并与老年认知障碍症密切相关,近年来已成为相关领域学者关注的热点话题。

【关键词】 应激; 糖皮质激素信号通路; 认知障碍; 脑衰老

doi:10.3969/j.issn.1009-6574.2014.01.001

Stress activated glucocorticoids signaling and cognitive dysfunction in elder individuals TIAN Xiao-sheng, ZHAO Yan, ZHANG Tao, et al. *Neurology Research Institute of Peking University, Beijing 100191, China*

【Key words】 Stress; Glucocorticoids signaling; Cognitive dysfunction; Brain aging

进入 21 世纪,人口的老齡化已逐渐成为国际热点问题,伴随人口老齡化而来的老年人医疗健康等问题显得尤为突出;而老年性痴呆即阿尔茨海默病(AD)、术后认知障碍(POCD),运动神经疾病即肌萎缩侧索硬化症(ALS)等神经退行性疾病严重威胁老年人生活质量,并带来严重的家庭及社会问题。随着时代的进步和科研水平的发展,老年认知障碍症的研究越来越倾向于临床症状出现前的早期诊断和干预。应激是老年认知障碍症的重要发病因素之一,认知障碍症临床前期的应激会诱导并加重老年认知障碍症的发生、发展。应激可以活化糖皮质激素受体信号通路,介导多种下游效应,并与老年认知障碍症密切相关,可能成为潜在的重要的研究和干预靶点,近年来已成为相关领域学者关注的热点话题。现将从以下几方面综述应激、糖皮质激素信号及老年认知障碍间潜在的紧密关联。

1 应激的概念、分类及重要性

“应激”(Stress)这一概念的提出要追溯到 1936 年加拿大医生 Selye^[1] 在 Nature 杂志发表的论文。他在文中描述了一种可由细菌感染、中毒、外伤等多种物理刺激引起的病理现象,并将这种现象解释为机体遭受有害刺激时的一种适应性反应,称为应激反应。20 世纪 50 年代,随着城市化、工业化进程加快和社会竞争的加剧,心理因素在应激和疾病发生、发展中的作用日益引起了人们的重视。70 年代 Mason^[2] 在研究中发现,即使在营养剥夺导致的应激反

应中心理因素也起着非常重要的作用,这些促进了人们对心理应激与心身疾病的关注和研究。90 年代开始陆续出现了应激、非稳态与疾病之间的假说,以及对应激的神经-内分泌机制的深入研究^[3]。近年来的研究还表明,不同应激源导致的应激在造成神经通路的改变方面是有区别的。如机体下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴的激活并不发生在所有的应激反应中,对应于不同的应激源,机体 HPA 轴的活性可升高、降低或保持不变。

根据应激源的种类可将应激反应分为:躯体性应激和心理性应激^[4]。导致躯体性应激的包括外环境的物理、化学和生物学因素,如寒冷、酷热、射线、噪声、雷电、强光、电击、低压、低氧、中毒、创伤、感染等;也包括机体的内在因素,如血液温度或成分的改变、心功能低下、心律失常、器官功能紊乱、性压抑等导致的内环境紊乱或自稳态失衡。心理性应激是由社会心理因素,包括社会的动荡(战争灾害等)、不良的工作和生活条件、人事纠纷、失业、学习工作压力以及丧偶、孤独等引起。心理性应激者可出现焦虑、紧张、疲劳、能力低下、易怒、仇恨和沮丧、抑郁甚至出现自杀倾向等。如一些人在经历了残酷的战争、严重的创伤等恐怖经历之后,会出现创伤后应激障碍(Post-traumatic Stress Disorder PTSD),表现为一系列心理精神障碍和躯体功能异常,在应激源撤除后仍会继续进展、恶化。除社会因素外,个人需求和期望得不到满足以及非现实的刺激,如个人假想的威胁(怀疑自己得了绝症或来自他人的谋害等)也可以作为应激源而导致心理应激。

适度应激有助身心发展,相反过度或长期处于

作者单位:100191 北京大学神经科学研究所 教育部和卫生部神经科学重点实验室(田小生、张韬、任天云、丰俊林、周婷、崔德华);北京大学第三医院麻醉科(赵艳),神经内科(肖卫忠、樊东升、崔德华)

应激状态会促进某些自身免疫性疾病、心血管病、神经退行性疾病、应激性溃疡、肿瘤和传染病等的发生和发展^[4]。有学者估计,50%~70%的就诊患者所患的疾病可被应激所诱发,或是被应激所恶化。这些由应激诱发的疾病,如原发性高血压、冠心病、溃疡性结肠炎、支气管哮喘、抑郁症等,暂称其为应激相关疾病^[4]。

2 应激与认知功能障碍

在应激过程中,各种多肽、类固醇和有机胺类物质会在脑中响应应激,之后它们会被释放入循环系统来参与应激反应^[5]。其中 HPA 轴被认为是应激时最为主要的激素调节轴,由 HPA 轴的异常调节而带来的糖皮质激素的异常释放往往成为神经退行性疾病和抑郁等精神疾病的重要标志。糖皮质激素可以影响神经系统的细胞代谢,受体和离子通道的密度,神经递质释放等。因此应激引起的糖皮质激素分泌过剩被认为可以引起或加速某些退行性的脑老化,特别是与海马相关的认知障碍。在对健康老年人的研究表明,过高的血浆皮质醇含量会对依赖于海马的记忆活动造成损害,也会使海马的体积减小;皮质醇的增多也与 AD 的发病有关^[6]。AD 患者循环系统中的皮质醇含量会轻微的升高,并对糖皮质激素(地塞米松)的负反馈不敏感,也会下调促肾上腺皮质激素(ACTH)对促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的应答^[6]。糖皮质激素受体在海马高表达,皮质醇通过血脑屏障进入脑内与受体结合,从而抑制 CRH 的释放^[7]。当皮质醇表达持续保持高水平,如机体处于应激状态时,可以引起海马神经元的衰弱和死亡,这种现象已在实验动物中得到证实^[7]。在 PTSD 动物模型及 POCD 患者中,海马的体积有所减小^[8],也从另一个角度验证应激对认知的重要作用。诸多神经退行性疾病的相关环境和遗传因素都与成年时 HPA 轴的过度活跃及应激反应有关^[9]。有研究指出因应激造成的糖皮质激素的释放会提高 A β 的水平;糖皮质激素还会增加 tau 的聚集,加剧神经纤维缠结的形成,参与认知障碍的发生^[10]。过度活跃的 HPA 轴也在抑郁活动中扮演着主要的角色^[11],在抑郁症患者中发现血浆和唾液中高皮质醇和皮质酮水平,并导致了一系列的调节紊乱,如尿液中皮质醇水平的释放增加,地塞米松的抑制效果减弱,糖皮质激素受体功能下降等。儿童时期的环境和精神刺激都是日后患抑郁症或焦虑的风险因素,糖皮质激素信号通路的活化与其密切相关^[12]。

许多发现都已表明 AD 患者和抑郁症患者都有过度活跃的 HPA 轴,也就是应激过程中最主要的激素调节通路的异常。而慢性应激、心理应激等也是

诱发神经退行性疾病和精神疾病的重要因素。因此应激已然成为破解这些疾病的重要方向。

3 应激活化的糖皮质激素信号与认知障碍

当机体受到外界应激刺激信号时,外周感受器将刺激信号上行传导至高级中枢;中枢对刺激信号产生应激反应信号,下行传导至 HPA 轴,引起糖皮质激素分泌。血液中的糖皮质激素可以通过血脑屏障,进入中枢发挥作用,示意图见图 1。糖皮质激素受体是一类重要的核受体,介导多种下游基因的转录调控作用,包括转录增强和转录抑制^[13]。非激活状态的糖皮质激素受体与小分子热休克蛋白相结合,转录活性受到抑制;当其与糖皮质激素结合后,热休克蛋白脱落,糖皮质激素受体活化进入细胞核,发挥其转录调控作用^[14]。目前一些研究表明,糖皮质激素受体的活化主要是通过受体的磷酸化实现的,丝氨酸 203, 211, 226 位点是人体内最主要的糖皮质激素受体磷酸化位点,而细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK),血清-糖皮质激素激酶(SGK)等激酶参与介导其磷酸化^[15-17]。

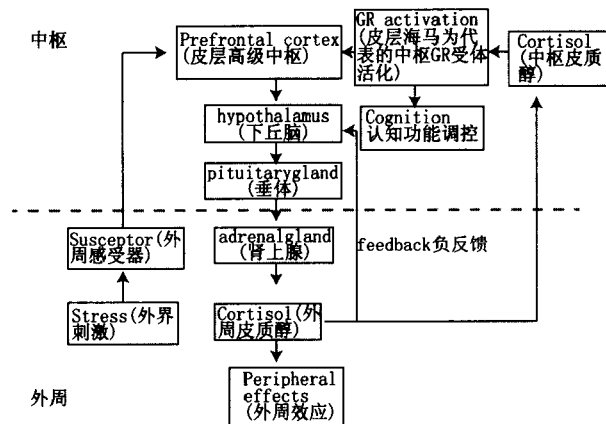


图 1 应激活化的糖皮质激素信号与认知障碍关系图

糖皮质激素信号的活化对于应激反应具有双面的作用。当应激强度处于机体可调节范围内时,糖皮质激素信号介导自身保护效应,如抗炎作用等^[18];当应激强度过大或持续时间过长,超出机体可调节的范围时,则可能介导一些对机体有害的效应,如老年认知障碍症,POCD 等^[19-20]。

应激活化的糖皮质激素信号通路在老年认知障碍症的发生、发展过程中具有重要作用。在动物及细胞水平的应激模型中,糖皮质激素受体(GR)磷酸化参与调节多种认知相关基因的转录,如 BDNF、ERK/MAPK、CREB 等^[19-21]。GR 与目的基因启动子区的反应原件相结合,直接调控转录^[22];此外,糖皮质激素信号的活化还可以通过 DNA 甲基化等表观遗传调控,介导下游效应^[23]。GR 的强效激动剂地塞米松可以激活糖皮质激素信号,引起认知功能

的损伤^[24]。应用 GR 的阻断剂米非司酮可以有效缓解应激引起的认知功能障碍^[25]。此外,糖皮质激素信号通路还可以通过调节血脑屏障及血管功能参与认知障碍的发生发展^[26]。以上研究都提示应激活化的糖皮质激素信号通路与老年认知障碍症密切相关。因此,更加深入透彻地研究糖皮质激素信号通路,可能是解决应激及认知障碍相关问题的关键。

4 脑衰老与应激

衰老是认知障碍症最重要危险因素,随着年龄的增加,认知障碍的发病率显著升高。衰老是正常的生理现象,随着个体年龄的增加,机体的形态结构和正常生理功能发生退行性变化,同时机体对内外环境变化的调整能力减弱,最终引起个体死亡^[27]。衰老过程伴随着认知和免疫功能下降,运动系统功能失调等症状^[28],其中认知功能减弱是脑衰老的重要特征^[29]。脑衰老与神经退行性疾病的发生有重要联系,两者的表现形式和生化改变均有不同程度的相似^[30]。以 AD 为例,流行病学研究发现,60 岁以上的人群患病率为 5%~10%,85 岁以上人群患病率为 20%~50%,提示老化是 AD 等退行性疾病的重要危险因素^[31]。内稳态失衡是衰老和疾病发生的共同特征,HPA 轴是维持内稳态的重要环节。研究发现,随着年龄的增加,个体 HPA 轴的反应性逐渐下降^[32]。当个体受到外界应激时,糖皮质激素水平升高,青年个体的 HPA 轴发挥负反馈调节作用,降低体内 CRH 和 ACTH 的水平,能够迅速恢复体内糖皮质激素水平^[32];而老年个体由于 HPA 轴反应性下降,机体的负反馈调节功能下降,从而使老年个体的糖皮质激素维持在较高的水平^[33-35]。老年个体持续高水平的糖皮质激素可以诱发神经元损伤,进而影响认知功能^[34]。与青年个体相比,在应激状态下,老年个体中枢神经系统的树突棘的稳定性显著降低,并且与 HPA 轴功能失调密切相关^[36]。GR 是糖皮质激素发挥生理功能的重要介质,在抑郁和 AD 模型中均发现 GR 功能发生改变。例如抑郁模型中,GR 磷酸化水平增加,向细胞核内转移增加,提示糖皮质激素受体发生活化^[37];而在 AD 动物模型中,研究也指出 GR 的核转位增加,而且盐皮质激素受体/GR 的比值也发生改变^[13]。GR 磷酸化受到糖皮质激素水平和蛋白激酶的调控,最近研究报道 SGK1 在维持 GR 磷酸化过程中发挥关键作用,当机体糖皮质激素恢复后,SGK1 依然可以较长时间的维持 GR 的磷酸化^[17]。SGK1 的水平与年龄相关的疾病密切相关,在抑郁症患者和应激动物模型中也发现 SGK1 水平上调,这提示 SGK1 水平的差异可能是引起不同年龄个体对外界应激的反应性出现差异的原因之

一。

此外,影响个体对应激反应的差异的另一个因素是性别。成年雌性个体对应激的耐受能力和机体的自我恢复能力要优于雄性个体^[38]。其原因可能是不同性别的个体下丘脑—垂体—性腺(HPG)轴和 HPA 轴的相互作用不同引起的,雌性个体体内的雌激素水平较高,而雌激素可更好地维持神经元的稳定性^[39],具体机制有待进一步研究。

5 小结与展望

应激活化的糖皮质激素信号参与认知功能障碍的发生、发展,这可能是老年认知障碍症为代表的一系列老年神经退行性疾病发病的共同机制,可能成为老年认知障碍早期诊断和干预的重要靶点。应激、糖皮质激素信号、认知障碍环环相扣,紧密相关,然而其具体机制尚不十分清楚,需要进行更加深入的研究和探索,以解决老龄化社会带来的问题,更好地贯彻社会主义精神文明建设战略。


参 考 文 献

- [1] Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*,1998,10(2):230-231.
- [2] Mason JW. A re-evaluation of the concept of 'non-specificity' in stress theory[J]. *J Psychiatr Res*,1971,8(3):323-333.
- [3] McEwen BS. Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostaticload[J]. *Ann N Y Acad Sci*,1998,840:33-44.
- [4] Pardon MC. Therapeutic potential of some stress mediators in early Alzheimer's disease[J]. *Exp Gerontol*,2011,46(2/3):170-173.
- [5] Holsboer F, Ising M. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy[J]. *Annu Rev Psychol*,2010,61:81-109,C1-C11.
- [6] Rasmuson S, Andrew R, Näsman B, et al. Increased glucocorticoid production and altered cortisol metabolism in women with mild to moderate Alzheimer's disease[J]. *Biol Psychiatry*,2001,49(6):547-552.
- [7] Pruessner JC, Dedovic K, Pruessner M, et al. Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations—2008 Curt Richter Award Winner[J]. *Psychoneuroendocrinology*,2010,35(1):179-191.
- [8] Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience* [M]. Wolters Kluwer Health, 2007:488-491,668-670,754-755.
- [9] Bao AM, Meynen G, Swaab DF. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus[J]. *Brain Res Rev*,2008,57(2):531-553.
- [10] Green KN, Billings LM, Roozendaal B, et al. Glucocorticoids increase amyloid- β and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*,2006,26(35):9 047-9 056.
- [11] Scott LV, Dinan TG. Vasopressin and the regulation of hypo-

- thalamo-pituitary-adrenal axis function: implications for the pathophysiology of depression[J]. *Life Sci*, 1998, 62(22): 1 985-1 998.
- [12] Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration[J]. *Ageing Res Rev*, 2005, 4(2): 141-194.
- [13] Brureau A, Zussy C, Delair B, et al. Deregulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis functions in an Alzheimer's disease rat model[J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(5): 1 426-1 439.
- [14] Ismaili N, Garabedian MJ. Modulation of glucocorticoid receptor function via phosphorylation[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1024: 86-101.
- [15] Gräff J, Rei D, Guan JS, et al. An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain[J]. *Nature*, 2012, 483(7 388): 222-226.
- [16] Kino T, Ichijo T, Amin ND, et al. Cyclin-dependent kinase 5 differentially regulates the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor through phosphorylation; clinical implications for the nervous system response to glucocorticoids and stress[J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(7): 1 552-1 568.
- [17] Anacker C, Cattaneo A, Musaelyan K, et al. Role for the kinase SGK1 in stress, depression, and glucocorticoid effects on hippocampal neurogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(21): 8 708-8 713.
- [18] Lim W, Park C, Shim MK, et al. Glucocorticoid Represses Hypoxia-induced Cyclooxygenase-2 and Hypoxia Inducible Factor-1 α Expression through Induction of the Glucocorticoid-induced Leucine Zipper[J]. *Br J Pharmacol*, 2013.
- [19] Brossaud J, Roumes H, Moisan MP, et al. Retinoids and glucocorticoids target common genes in hippocampal HT22 cells [J]. *J Neurochem*, 2013, 125(4): 518-531.
- [20] Ji MH, Shen JC, Gao R, et al. Early postoperative cognitive dysfunction is associated with higher cortisol levels in aged patients following hip fracture surgery[J]. *J Anesth*, 2013, 27(6): 942-944.
- [21] Revest JM, Le Roux A, Roullot-Lacarière V, et al. BDNF-TrkB signaling through Erk1/2/MAPK phosphorylation mediates the enhancement of fear memory induced by glucocorticoids[J]. *Mol Psychiatry*, 2013.
- [22] Morsink MC, Joëls M, Sarabdjitsingh RA, et al. The dynamic pattern of glucocorticoid receptor-mediated transcriptional responses in neuronal PC12 cells[J]. *J Neurochem*, 2006, 99(4): 1 282-1 298.
- [23] Rahn EJ, Guzman-Karlsson MC, David Sweatt J. Cellular, molecular, and epigenetic mechanisms in non-associative conditioning: implications for pain and memory[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2013, 105: 133-150.
- [24] Tongjaroenbuangam W, Ruksee N, Mahanam T, et al. Melatonin attenuates dexamethasone-induced spatial memory impairment and dexamethasone-induced reduction of synaptic protein expressions in the mouse brain[J]. *Neurochem Int*, 2013, 63(5): 482-491.
- [25] Zuo ZF, Wang W, Niu L, et al. RU486(mifepristone) ameliorates cognitive dysfunction and reverses the down-regulation of astrocytic N-myc downstream-regulated gene 2 in streptozotocin-induced type-1 diabetic rats[J]. *Neuroscience*, 2011, 190: 156-165.
- [26] Forster C, Waschke J, Burek M, et al. Glucocorticoid effects on mouse microvascular endothelial barrier permeability are brain specific[J]. *J Physiol*, 2006, 573 Pt 2: 413-425.
- [27] López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging [J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1194-1217.
- [28] Hasan KM, Rahman MS, Arif KM, et al. Psychological stress and aging: role of glucocorticoids (GCs) [J]. *Age (Dordr)*, 2012, 34(6): 1 421-1 433.
- [29] 寿天德. *神经生物学*[M]. 北京: 高等教育出版社, 2011.
- [30] Chen Z, Yu J, Song Y, et al. Aging Beijing: Challenges and strategies of health care for the elderly [J]. *Ageing Res Rev*, 2010, 9 Suppl 1: S2-S5.
- [31] 崔德华, 田小生, 王贺成, 等. 脑衰老与阿尔茨海默病症状出现前阶段[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2012, 39(8): 741-746.
- [32] Hatzinger M, Brand S, Herzig N, et al. In healthy young and elderly adults, hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity (HPA AR) varies with increasing pharmacological challenge and with age, but not with gender [J]. *J Psychiatr Res*, 2011, 45(10): 1 373-1 380.
- [33] Wang Q, Van Heerikhuizen J, Aronica E, et al. Glucocorticoid receptor protein expression in human hippocampus; stability with age [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(6): 1 662-1 673.
- [34] Aguilera G. HPA axis responsiveness to stress: implications for healthy aging [J]. *Exp Gerontol*, 2011, 46(2/3): 90-95.
- [35] Mizoguchi K, Kunishita T, Chui DH, et al. Stress induces neuronal death in the hippocampus of castrated rats [J]. *Neurosci Lett*, 1992, 138(1): 157-160.
- [36] Bloss EB, Janssen WG, Ohm DT, et al. Evidence for reduced experience-dependent dendritic spine plasticity in the aging prefrontal cortex [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(21): 7 831-7 839.
- [37] Anacker C, Zunszain PA, Carvalho LA, et al. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(3): 415-425.
- [38] McEwen BS, Morrison JH. The brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course [J]. *Neuron*, 2013, 79(1): 16-29.
- [39] Dumitriu D, Rapp PR, McEwen BS, et al. Estrogen and the aging brain: an elixir for the weary cortical network. [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1 204: 104-112.

(收稿日期: 2014-01-17)

应激活化的糖皮质激素信号与老年认知障碍

作者: 田小生, 赵艳, 张韬, 任天云, 丰俊林, 周婷, 肖卫忠, 樊东升, 崔德华
作者单位: 田小生, 张韬, 任天云, 丰俊林, 周婷 (100191, 北京大学神经科学研究所教育部和卫生部神经科学重点实验室), 赵艳 (北京大学第三医院麻醉科), 肖卫忠, 樊东升 (北京大学第三医院神经内科), 崔德华 (100191 北京大学神经科学研究所教育部和卫生部神经科学重点实验室; 北京大学第三医院神经内科)
刊名: 神经疾病与精神卫生 
英文刊名: Journal of Neuroscience and Mental Health
年, 卷(期): 2014, 14(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_sjjbyjsws201401002.aspx