

· 综述 ·

重度抑郁症中的白质损伤及中医药治疗现状

刘丽¹, 刘青武², 冯雪¹, 李涛^{1,3}, 刘滨^{1,4}, 刘雅清¹, 杜欣珂¹, 李琦^{1*}, 杨伟鹏^{1*}

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 中日友好医院, 北京 100029;
3. 中国中医科学院医学实验中心, 北京 100700; 4. 黑龙江中医药大学基础医学院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 重度抑郁症(MDD)目前高度流行,以高级神经障碍为主要病理表现。大脑灰质作为高级神经活动的生理功能承载者,成为MDD治疗的重点。但近年来文献表明,中枢神经系统(CNS)中白质与灰质彼此相对独立,功能整合联动。MDD除灰质损伤外,白质损伤同样是疾病进展的核心驱动事件,决定了疾病转归。治疗层面,目前MDD的药物疗法主要以灰质修复为主要焦点之一,而忽略了白质完整性对于疾病治疗的重要性,成为目前MDD治疗的短板。中医药在白质修复中具有良好的应用潜能。该文从以下3点展开论述:①总结梳理白质损伤在MDD发生发展中的作用;②以小胶质细胞的微环境调节为切入点,阐述MDD中白质修复的关键环节;③分析中医药在MDD中白质修复的应用价值。该综述旨在凸显白质完整性在MDD治疗中的重要性,有望从白质修复的角度拓展相关中药在MDD中的活性认识维度,解析其潜在应用价值。

[关键词] 重度抑郁症; 白质损伤; 白质修复; 小胶质细胞

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)06-0237-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221901

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220919.1622.005.html>

[网络出版日期] 2022-09-20 12:02:29

White Matter Damage in Major Depressive Disorder and TCM Treatment: A Review

LIU Li¹, LIU Qingwu², FENG Xue¹, LI Tao^{1,3}, LIU Bin^{1,4}, LIU Yaqing¹, DU Xinke¹,
LI Qi^{1*}, YANG Weipeng^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;
2. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China;
3. Medical Experiment Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;
4. School of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] At present, major depressive disorder (MDD) is highly prevalent with advanced neurological disorders as the main pathological manifestations. As the physiological function bearer of higher neural activity, gray matter has become the focus of MDD treatment. However, recent research has shown that white matter and gray matter are independent of each other in the central nervous system (CNS), and their functions are integrated and linked. In addition to gray matter damage, white matter damage is also the core driving event of disease progression and determines the outcome of MDD. At the treatment level, the current drug treatment of MDD mainly focuses on gray matter repair, while ignoring the importance of white matter integrity for the treatment of the disease, which has become the weakness of the current treatment of MDD. Traditional Chinese

[收稿日期] 2022-07-13

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82274129);中国博士后科学基金第72批面上项目(2022M723529);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021B015);中国中医科学院中药研究所自主申报项目(ZXKT20033)

[第一作者] 刘丽,博士,从事中药药理学研究,E-mail:Kimliu0520@163.com

[通信作者] *李琦,副研究员,从事中药药理学研究,E-mail:qli@icmm.ac.cn;

*杨伟鹏,研究员,从事中药药理学研究,E-mail:wpyang@icmm.ac.cn

medicine (TCM) has good application potential in white matter repair. This paper elaborated on the following three aspects. ① The roles of white matter damage in the occurrence and development of MDD were summarized. ② The key link of white matter repair in MDD was elaborated with microglia microenvironment regulation as the entry point. ③ The application value of TCM in white matter repair in MDD was analyzed. This review aims to highlight the importance of white matter integrity in the treatment of MDD and is expected to expand the understanding dimension of the activity of related Chinese medicines in MDD from the perspective of white matter repair and analyze its potential application value.

[Keywords] major depressive disorder; white matter damage; white matter repair; microglia

重度抑郁症(MDD)具有重大危害性、时代性^[1]。但目前的治疗方法仅能使27%的患者达到临床痊愈^[2],仍具有较大的提升空间。

MDD以快感缺失、植物神经活动紊乱等精神障碍为主要表现,同时还伴有神经营养、神经认知等明确的神经功能异常^[1]。基于上述临床表现,传统观念认为,MDD是以处理高级神经活动的灰质损伤为主要病理障碍。但值得注意的是,近年来文献分析发现,MDD的病损部位不仅仅局限于灰质,其胼胝体、前额叶皮层内侧(mPFC)等区域存在白质障碍和胶质细胞功能异常,并在整个疾病进程中持续恶化^[3-4]。此外,在脱髓鞘疾病及动物模型中常可见抑郁样行为的发生,促进白质修复后,可有效缓解其抑郁症状^[5-6]。中医药治疗MDD疗效确切^[7-8],在促进白质修复方面取得了一定的进展^[9],是MDD新药研发的巨大宝库。

因此,除灰质损伤外,以髓鞘为主的白质损伤是引起MDD病理学改变的相对独立的关键因素;促进白质的修复可有效缓解抑郁症状,有望丰富目前MDD治疗的策略。

1 白质损伤促进MDD的发生发展

与灰质相比,白质同样对高级神经活动的执行具有重要的支持作用。完整的白质结构可有效维持神经冲动的“跳跃”式传导,还能为神经元提供营养支持,促进灰质修复。由此可见,白质修复是灰质修复的前提条件。在MDD患者中枢神经系统(CNS)病灶中发现明显的白质完整性降低和髓鞘脱失现象^[3],并且实验证明仅有白质损伤和修复障碍时就足以触发抑郁样行为^[10]。上述证据充分证明,白质损伤不是MDD的伴发现象,而是除灰质损伤外,MDD疾病进展中的核心驱动事件,决定了疾病转归。以下主要从MDD中白质损伤现象、白质损伤导致MDD的发展以及在MDD治疗中的应用等方面展开论述。

1.1 MDD中普遍存在白质损伤 传统观念认为,

MDD主要病理基础是以神经元为主的灰质损伤,但近年来研究表明^[11-12],除灰质损伤外,MDD患者存在普遍的白质损伤的现象,损伤区域达到64%(25个白质脑区中16个出现损伤),特别是胼胝体膝部,表现为轴突密度降低、轴突直径减小和髓鞘形成障碍^[12]。VAN VELZEN等^[3]对全球1305名MDD患者和1602名健康对照者进行影像学观察显示,MDD患者存在白质纤维束的髓鞘结构完整性、纤维均匀性和致密性明显降低等白质损伤现象。抑郁模型小鼠mPFC内侧、杏仁核和伏隔核等白质区的超微结构和髓磷脂形成明显受损^[13-14]。

分子水平,在MDD患者或MDD动物模型中^[15-16],发现有多种髓鞘相关基因发生改变,如MDD患者颞叶皮层中有17种髓鞘相关基因表达明显下降^[16];在抑郁模型小鼠中发现69%的下调基因均与磷脂合成相关,包括多种髓鞘形成关键基因,如髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(Mog)、髓鞘相关糖蛋白(Mag)、髓鞘相关少突胶质细胞碱性蛋白(Mobp)等^[15]。除此之外,围产期抑郁^[17]、双相情感障碍^[18]等多种抑郁相关疾病中均存在白质完整性降低和髓鞘相关基因异常的现象。

综上所述,白质损伤在抑郁症中普遍存在,对其中异常髓鞘相关基因的揭示为MDD的治疗提供了潜在的靶点。

1.2 白质损伤导致MDD的发生发展

1.2.1 白质损伤是导致抑郁发生相对独立的因素

基于MDD患者和动物模型中存在明显的白质损伤现象,国内外学者进一步对两者之间的因果关系进行了探索。BONNEFIL等^[14]发现在使小鼠mPFC特异性脱髓鞘后,该小鼠的社交互动行为明显降低,而在髓鞘恢复正常后,社交回避行为得到了有效逆转;MA等^[19]发现在特异性消除小鼠PFC中的少突胶质祖细胞(OPCs,髓鞘再生的主要细胞)后,小鼠的旷场实验、高架十字测试及糖水偏好试验结果均表明小鼠具有明显的抑郁样行为。此外,在以

白质损伤为主的动物模型和疾病中,如Cuprizone脱髓鞘模型和多发性硬化症^[6,20],也观察到明显的抑郁样表现。在药理学水平,Clemastine是促进髓鞘再生和白质修复的候选药物,可有效促进OPCs分化和脱髓鞘小鼠的髓鞘再生。LI等^[21]发现,Clemastine可有效逆转慢性不可预知温和应激抑郁模型及脂多糖(LPS)抑郁模型的快感缺失、探索行为降低、绝望样行为等抑郁表现。另一项研究表明,Clemastine干预社会孤立抑郁模型2周后,其社交回避行为明显缓解,PFC中OPCs增殖或分化、髓鞘再生明显增强^[22]。以上均表明,独立于灰质损伤,白质损伤/髓鞘形成障碍将导致抑郁的发生。

1.2.2 白质损伤与MDD抑郁程度呈正相关 研究发现,白质损伤程度越重,MDD患者的抑郁程度越严重^[23],在轻度和中度抑郁患者中约10个白质脑区发生改变^[24],而MDD患者中损伤区域可达到16个^[12]。另外,研究发现,MDD患者的白质损伤程度随着MDD疾病进展明显增加。在MDD早期阶段,其PFC就开始出现以髓鞘为主的白质完整性明显降低的现象,损伤程度随着抑郁天数的增加而升高^[25]。ZHAO等^[4]经过对96名MDD患者和50名健康对照者观察发现,随着MDD疾病进展,其胼胝体区域白质损伤程度明显增加,特别是病程超过20年的MDD患者的双侧前运动、补充运动皮层、顶叶、颞叶和枕叶皮层等与运动、情感和认知功能相关区域的白质微观结构发生明显改变。

自杀是MDD最严重的后果,据统计,40%~70%的MDD患者有过自杀意念,每年约有1600万MDD患者死于自杀^[26]。研究发现,具有自杀意向的MDD患者的胼胝体、扣带节等区域的白质完整程度降低;颞叶皮层下回路区域和左半球涉及执行功能的区域(喙中额叶、苍白球、顶叶、额极、尾状核、壳核和丘脑)的结构连接性明显降低,特别是左侧额中额叶的连接性降低程度与自杀意念强度呈正比^[27]。

综上所述,白质损伤是导致抑郁的独立因素,并且随着MDD抑郁程度和病程的增加,特别是具有自杀意念和行为的MDD患者,其损伤程度逐渐加深。

1.3 白质完整程度可作为MDD治疗药物敏感性的预测指标 由于抗抑郁药物治疗的个体差异性大,超过1/3的患者在第1次抗抑郁药治疗后没有得到缓解,患者临床症状的缓解程度会随着试药次数的增加而降低(第1、2、3、4次治疗后缓解率分别为

36.8%、30.6%、13.7%和13.0%)^[28]。但目前的抑郁治疗有效性需要4~12周的临床观察^[29],这个漫长“等待与观察”过程极大地增加了个人和社会负担,急需寻找快速而有效的预测抗抑郁药物敏感性的方法。

5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)是MDD治疗的首选用药,但SSRI治疗MDD的敏感性只有60%左右^[29]。准确而及时的判断患者对该药物是否敏感对于调整治疗方案尤为重要。双侧上纵束(SLF)是连接额叶、颞叶和顶叶的联合纤维束,其白质损伤程度与抑郁症程度正比^[25],是抑郁症病理生理学基础的重要组成部分^[29],以SLF的白质微观结构改变程度为指标,来预测MDD患者对SSRI药物的敏感性,准确率高达84%^[30]。

随着影像学技术的发展,弥散张量成像(DTI)技术可通过观察MDD患者白质结构各向异性分数(FA)、平均扩散系数、径向扩散系数(RD)和轴向扩散系数等指标,评估轴突密度、直径、完整性和膜透性等方面的改变,实时而准确地判断MDD患者的白质微观结构的改变。DAVIS等^[31]对200名服用SSRI的MDD患者和112名健康对照者进行DTI检测后,通过对比研究SSRI药物敏感者、SSRI无反应者和健康对照者的40个白质区域进行分析发现,相对于SSRI药物敏感者和健康对照者,对SSRI不敏感的MDD患者白质完整性下降明显。与之一致的是,VIEIRA等^[29]发现对SSRI药物帕罗西汀不敏感的MDD患者白质微观结构损伤程度明显增加(FA降低和RD增加)。另一项研究也表明,与MDD首发患者和健康对照者相比,耐药MDD患者(Thase-Rush治疗抵抗指数为53,汉密尔顿抑郁评分为14分)在包括腹内侧PFC和扣带回区域的白质完整性下降幅度更大^[25]。

以上研究表明,对于MDD患者白质完整性的观察,可有效预测患者对药物的敏感性,对于及时调整MDD治疗方案具有重大的指导意义。

2 促进白质修复是缓解MDD的有效途径

近年来文献表明,白质损伤后,由OPCs增殖、迁移和分化形成新的少突胶质细胞(OLs),完成髓鞘再生^[32]。因此,通过促进OPCs有效髓鞘化是已损伤白质修复的关键,也自然应该成为MDD白质完整性治疗的重要途径^[33]。

在基于OPCs实现髓鞘再生的研究中,发现虽然移植外源性OPCs可使脱髓鞘病灶处的OPCs库迅速短暂的扩增^[34],可提供髓鞘再生的“种子”,但

无法改变其生长的微环境,上述特点也决定了目前 OPCs 的移植治疗并不完善,不能从根本上解决由病灶微环境失衡造成的白质修复障碍的问题。因此,有效重塑病灶部位的微环境,才能从根本上保证 MDD 脱髓鞘病灶有效修复,维持白质的完整性。

2.1 CNS 微环境失衡导致 MDD 白质损伤 参与白质修复的微环境成员众多,因素复杂,主要包括与 OPCs/OLs 紧密关联的神经元、胶质细胞、血管内皮细胞等,也包括微环境中由上述细胞所产生的神经递质、炎症因子及神经营养因子等。在 MDD 病理环境下,血脑屏障破坏后,出现神经递质缺乏、神经炎症失衡、神经营养因子不足导致抑郁发生发展^[35-37]。MDD 患者 CNS 微环境失衡不仅导致神经元凋亡,引起灰质损伤,更是髓鞘脱失、轴突损伤的重要诱因^[33]。

在上述诸多白质病灶微环境的调节因素中,小胶质细胞作为 CNS 微环境的“看门人”,也是 OPCs 增殖分化的核心调节细胞^[38],引起了当下研究者的广泛关注。小胶质细胞通过表型极化状态转变决定了 MDD 疾病进展方向^[39]。以下基于小胶质细胞的微环境调控在 MDD 白质损伤和修复中的具体作用展开论述。

MDD 又被称为“小胶质细胞”疾病^[40],小胶质细胞的数量和功能异常是 MDD 的重要病理因素^[41]。在 MDD 病理环境下,小胶质细胞的数量呈现先异常增殖,随后发生凋亡而数量减少的动态改变^[42]。在 MDD 患者和多种抑郁动物模型病灶中发现,活化的小胶质细胞明显增加,特别是自杀的抑郁患者,其背侧前扣带皮层白质区中活化的小胶质细胞明显增加^[43]。小胶质细胞的激活是一个动态连续的过程,以“促炎和杀伤”作用为主的经典活化型(M1 型极化)和以“抗炎和修复”功能为主的替代活化型(M2 型极化)是典型的激活形态,可通过不同的极化方式动态调控微环境的稳定性。在抑郁患者脑脊液中,可观察到 M1 标志物肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6(IL-6) 等的明显升高^[44], MDD 患者中小胶质细胞极化表现出明显的 M1/M2 失衡,是诱导抑郁的主要原因之一^[45]。

LPS 是 M1 型小胶质细胞的经典诱导剂,小鼠在 LPS 刺激后,表现出明显的抑郁症状^[46],并且在慢性温和刺激抑郁模型中也可观察到 M1 型小胶质细胞的明显增加^[47],说明 M1 型小胶质细胞异常增多是抑郁的诱导因素之一。研究表明,M1 型小胶质细胞可以有效促进 OPCs 的增殖,但无法使 OPCs

有效分化为成熟的 OLs^[48],这可能与 M1 分泌大量的白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6 等炎症因子有关,使 CNS 中的微环境处于高炎症水平,阻碍了 OPCs 的分化。与之对应的是,M2 型小胶质细胞以炎症消散和组织修复的功能为主,一方面分泌的白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-13(IL-13)、转化生长因子- β (TGF- β) 等,促进 CNS 内炎症的消散,优化 OPCs 的生长微环境^[49]。另一方面,M2 型小胶质细胞分泌的激活素 A、脑源性神经营养因子(BDNF)、胰岛素样生长因子等神经营养因子直接促进 OPCs 的增殖和分化^[48]。而在抑郁模型的病灶处,发现 M2 型小胶质细胞明显减少,同时 IL-4、IL-10、TGF- β 等炎症消散介质和神经营养因子也明显较少^[50]。

在 MDD 中 CNS 微环境调控中,小胶质细胞除了对神经炎症和神经营养因子的调控外,M1 型小胶质细胞还可产生大量的活性氧、氮及谷氨酸抑制髓鞘形成、轴突的修复^[51]。

2.2 基于小胶质细胞的微环境调控可促进 MDD 白质修复 促进小胶质细胞极化平衡,维持 CNS 微环境稳定成为治疗 MDD 的有效方法之一^[39]。研究表明,通过外源性加入炎症调节因子、神经营养因子或药理学干预调节小胶质细胞的 M1/M2 极化,均可有效促进白质修复和缓解抑郁模型小鼠的临床症状^[37,52-53]。

IL-10 是小胶质细胞 M2 极化的经典诱导因素,在 IL-10 诱导的 M2 条件培养基中,OPCs 可有效增殖并分化为成熟的 OLs,形成完整的郎飞氏节^[48]。在抑郁模型中,也可观察到外源性补充 IL-10 后可有效缓解抑郁模型小鼠学习记忆等方面的行为障碍^[53]。IL-10 可主要通过抑制 Toll 样受体触发的髓系细胞炎症因子的分泌(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等)、抑制抗原递呈、抑制活性氧的产生等作用参与 CNS 炎症调节,特别是在炎症消散阶段^[54]。

除炎症调节外,M2 型小胶质细胞分泌神经营养因子,如 BDNF、胰岛素样生长因子-1、碱性成纤维细胞生长因子等对少突胶质谱系细胞和轴突的神经营养支持作用对 MDD 的白质修复也至关重要^[49]。“神经营养假说”认为 MDD 患者外周和中枢的神经营养因子含量明显减少是导致抑郁的重要原因之一^[55]。外源性补充 BDNF 后,可有效缓解抑郁模型的症状^[37],在 OPCs 增殖分化过程中,其可与 OPCs/OLs 细胞膜上的络氨酸激酶受体 B 结合激活胞内环磷腺苷反应元件结合蛋白(CREB),促进髓

鞘再生^[37]。小胶质细胞中的CREB/BDNF信号通路的激活也是新型快速抗抑郁药氯胺酮抗抑郁的基础^[56]。

药理学干预可促进CNS内小胶质细胞M1/M2极化平衡产生抗抑郁作用^[50,52,56]。丙咪嗪和米诺环素等已上市的抗抑郁药物可通过抑制小胶质细胞的异常增殖、M1极化,降低CNS内的炎症水平^[56];具有调控M1/M2极化平衡潜能的药物可调节抑郁模型小鼠海马和皮质中微环境,发挥抗抑郁作用,如丹酚酸B^[52]、吡格列酮^[50]等。

综上所述,通过促进M1/M2的极化平衡或调节CNS微环境,均能促进MDD白质修复,发挥抗抑郁作用。

3 促进MDD白质修复的中药研发现状

抗抑郁药物治疗仍是当前MDD治疗的主要方法,中医药抗抑郁作用在长期实践中积累了宝贵的经验,国内外研究者对具有白质修复潜能的中药进行了广泛的探索。中医药在MDD治疗中明确体现出,“白质-灰质”整合修复的理论,其中,白质修复为系统深入的认识中药在MDD治疗中的潜力和价值提供了全新而相对独立的视角,也为其科学内涵的诠释指引了明确的方向。未来研究中,在充分重视灰质修复的基础上,加强对MDD白质损伤的修复有望拓展MDD的治疗范围,以期能够丰富MDD的药物治疗策略。

抑郁症属于中医学“郁证”“脏躁”“百合病”等范畴。以肝为起病之源,病机以肝失疏泄为主^[57]。肝主疏泄,喜条达,恶抑郁,主情志,主藏血,具有调畅全身气机,促进气血津液运行、疏布的特性。若疏泄功能减退,则导致气机不畅、肝郁化火灼伤阴精,耗损肾阴,肾精亏虚则脑神失养,出现情绪抑郁,腰膝酸软,手足心热,盗汗,整夜难寐之症,甚至自杀。因此,在治疗上应注重疏肝解郁,养心安神。

以疏肝为主的抗抑郁中药中,逍遥散是其典型复方代表。多项研究表明逍遥散能明显减轻大鼠、小鼠抑郁模型的抑郁程度,其中的疏肝药(柴胡-薄荷)是参与抗抑郁作用发挥的主要组份^[58-59]。在灰质修复方面,逍遥散可抑制神经元凋亡、改善神经元超微结构^[60]。此外,单楠等^[61]研究进一步表明逍遥散的抗抑郁作用与其促进白质结构的改善有关,其能够明显在白质水平增加小鼠PFC、基底外侧杏仁核和胼胝体处的白质完整性^[9]。机制研究表明,逍遥散的抗抑郁作用可能是通过诱导小胶质细胞M2型极化,增加其抗炎及吞噬能力,促进受损髓鞘

再生^[61]。

以养心安神为主的抗抑郁药中,人参为其主要代表。含人参的复方(开心散、参远苕、人参养荣汤、小柴胡汤等)、人参提取物、人参皂苷Rg₁、Rb₁具有明确的灰质修复和抗抑郁作用^[62-63]。除此之外,体外实验证明,人参皂苷Rg₁可促进神经干细胞增殖和胶质样定向分化^[64],提示出其在灰质修复和白质修复中均具有潜在价值。在髓鞘损伤模型中,发现Rg₁可明显减少髓鞘、轴突以及神经元的损伤^[65-66],对白质和灰质的双重修复充分体现了中医药药效的整合性。

除上述典型实例外,中药复方开心解郁方(柴胡、人参、枳壳、巴戟天、茯苓、远志、赤芍、甘草)^[67]、六味地黄汤(熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、泽泻、牡丹皮)^[68]、养血清脑颗粒(当归、川芎、白芍、熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、决明子、珍珠母、延胡索、细辛)^[69]等的抗抑郁作用均与减轻白质损伤/促进白质修复有关。

在上市的抗抑郁药物中,发现有部分治疗MDD的药物具有促进白质完整性的潜能,如文拉法辛^[6]、帕罗西汀等^[29]。另外,如电休克疗法、跑步运动等的抗抑郁作用也与其促进白质完整性有关。电休克疗法是对于药物或心理治疗不敏感的抑郁症患者最有效的治疗方法之一,GRYGLEWSKI等^[70]发现难治性抑郁患者在电休克疗法治疗后,69%的患者的白质微观结构得到明显改善。LUO等^[71]发现经过6周的跑步训练后,抑郁模型mPFC中OPCs分化和髓鞘形成能力明显增加。

综上所述,虽然目前尚无以白质修复为主来治疗MDD的药物上市,但国内外研究者已经开始针对MDD患者的白质修复进行了积极探索,并且有部分药物已经被证明具有促进MDD患者/动物模型白质修复的作用。同时,也从治疗的角度说明增强白质完整性是缓解MDD症状的有效措施。见表1。

4 小结与展望

MDD患者普遍存在的白质损伤并不只是疾病的伴发现象,而是驱动MDD进展的核心事件之一。白质的有效修复可有效减轻MDD的抑郁程度,在此过程中,小胶质细胞表型极化转换对CNS微环境的调控,特别是促进小胶质细胞向M2方向极化是维持OPCs内源性扩增和分化,促进白质修复的关键。

针对抑郁症的主要病理部位“脑”,中医药在促

表1 促进抑郁白质修复药物研发现状

Table 1 Research and development status of white matter repair drugs for MDD

类型	药物名称	模型	药理活性	参考文献
代表性中药复方	逍遥散	慢性束缚抑郁模型	抑制神经元凋亡,改善神经元超微结构	[60]
		血管性痴呆伴焦虑抑郁模型	增加小鼠PFC、基底外侧杏仁核和胼胝体处的白质完整性	[9]
		血管性痴呆伴抑郁模型	促进小胶质细胞M2型极化,增加其抗炎及吞噬能力,促进受损髓鞘再生	[61]
代表性中药单体	人参皂苷Rg ₁	胚胎皮质神经干细胞	促进神经干细胞增殖和胶质样定向分化	[64]
		Cuprizone模型	减少髓鞘、轴突以及神经元的损伤	[65-66]
西药	文拉法辛	Cuprizone模型	抑制小胶质细胞介导的炎症;减少髓磷脂和少突胶质细胞丢失	[6]
	帕罗西汀	MDD患者	改善白质微观结构	[29]
其他干预措施	电休克疗法	难治性抑郁患者	改善白质微观结构	[70]
	跑步	慢性不可预计性应激抑郁模型	促进模型mPFC中OPCs分化和髓鞘形成能力明显增加	[71]

进白质修复来治疗MDD方面取得了一定的进展。基于中医药的“整体观”,部分学者从“脑病外治”的角度对MDD的治疗进行了积极探索。以肠-脑轴理论为例,研究发现MDD中的小胶质细胞作为“脑”中对“肠道菌群”信号的响应细胞,受到以短链脂肪酸为代表的菌群代谢物调控^[72]。其中丁酸可促进小胶质细胞M1/M2极化平衡,促进OPCs的生长和髓鞘再生,缓解模型小鼠抑郁行为^[73-74]。在未来的研究中,有望通过肠道菌群网络高通量分析、菌群代谢产物辨识、白质完整性活体动态成像等技术,明确抗抑郁中药对肠道菌群生态及代谢产物的具体影响,探索其介导肠-脑互作、实现MDD髓鞘修复的潜在机制。从中医药“整体观”出发,通过脑外重塑肠道生态平衡来解决MDD脑内微环境失衡和组织修复不足的问题,成为未来中医药在治疗MDD中的重点机制研究方向之一。

[参考文献]

[1] MALHI G S, MANN J J. Depression [J]. Lancet, 2018, 392(10161): 2299-2312.
 [2] 抑郁障碍中西医整合诊治专家共识组, 中国民族医药学会神志病分会. 抑郁障碍中西医整合专家共识 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(6): 4-12.
 [3] VAN VELZEN L S, KELLY S, ISAEV D, et al. White matter disturbances in major depressive disorder: A coordinated analysis across 20 international cohorts in the ENIGMA MDD working group [J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(7): 1511-1525.
 [4] ZHAO W, ZHU D, ZHANG Y, et al. Relationship between illness duration, corpus callosum changes, and sustained attention dysfunction in major depressive disorder [J]. Quant Imaging Med Surg, 2021, 11(7):

2980-2993.
 [5] ZHANG Y, TAYLOR B V, SIMPSON S, et al. Feelings of depression, pain and walking difficulties have the largest impact on the quality of life of people with multiple sclerosis, irrespective of clinical phenotype [J]. Mult Scler, 2021, 27(8): 1262-1275.
 [6] ZHANG Y, BI X, ADEBIYI O, et al. Venlafaxine improves the cognitive impairment and depression-like behaviors in a cuprizone mouse model by alleviating demyelination and neuroinflammation in the brain [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 332.
 [7] 陈颖, 袁勇贵. 中药单体、药对、复方、中成药治疗抑郁症研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(5): 586-593.
 [8] 李龙龙, 刘立, 高丽娟, 等. 经方抗抑郁研究进展探讨 [J]. 中医研究, 2018, 31(9): 71-74.
 [9] 单楠, 谭子虎, 杨冰, 等. 逍遥散通过PI3K/AKT/mTOR通路调节mPFC-BLA髓鞘功能改善VaD小鼠焦虑抑郁行为 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(3): 212-219.
 [10] BIREY F, KLOC M, CHAVALI M, et al. Genetic and stress-induced loss of NG2 glia triggers emergence of depressive-like behaviors through reduced secretion of FGF2 [J]. Neuron, 2015, 88(5): 941-956.
 [11] LIANG S, WANG Q, KONG X, et al. White matter abnormalities in major depression biotypes identified by diffusion tensor imaging [J]. Neurosci Bull, 2019, 35(5): 867-876.
 [12] HE E, LIU M, GONG S, et al. White matter alterations in depressive disorder [J]. Front Immunol, 2022, 13: 826812.
 [13] POGGI G, ALBIEZ J, PRYCE C R. Effects of chronic social stress on oligodendrocyte proliferation-maturation and myelin status in prefrontal cortex and

- amygdala in adult mice[J]. *Neurobiol Stress*,2022,18:100451.
- [14] BONNEFIL V, DIETZ K, AMATRUDA M, et al. Region-specific myelin differences define behavioral consequences of chronic social defeat stress in mice [J]. *Elife*,2019,doi:10.7554/eLife.40855.
- [15] LEHMANN M L, WEIGEL T K, ELKAHLOUN A G, et al. Chronic social defeat reduces myelination in the mouse medial prefrontal cortex [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 46548.
- [16] ASTON C, JIANG L, SOKOLOV B P. Transcriptional profiling reveals evidence for signaling and oligodendroglial abnormalities in the temporal cortex from patients with major depressive disorder [J]. *Mol Psychiatry*,2005,10(3):309-322.
- [17] SILVER M, MOORE C M, VILLAMARIN V, et al. White matter integrity in medication-free women with peripartum depression: A tract-based spatial statistics study [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43 (7) : 1573-1580.
- [18] YANG C, LI L, HU X, et al. Psychoradiologic abnormalities of white matter in patients with bipolar disorder: Diffusion tensor imaging studies using tract-based spatial statistics [J]. *J Psychiatry Neurosci*,2019,44(1):32-44.
- [19] MA T, LI B, LE Y, et al. Demyelination contributes to depression comorbidity in a rat model of chronic epilepsy via dysregulation of Olig2/LINGO-1 and disturbance of calcium homeostasis [J]. *Exp Neurol*, 2019,321:113034.
- [20] BRASANAC J, RAMIEN C, GAMRADT S, et al. Immune signature of multiple sclerosis-associated depression [J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 100: 174-182.
- [21] LI Y, SU P, CHEN Y, et al. The Eph receptor A4 plays a role in demyelination and depression-related behavior [J]. *J Clin Invest*,2022,132(8):e152187.
- [22] LIU J, DUPREE J L, GACIAS M, et al. Clemastine enhances myelination in the prefrontal cortex and rescues behavioral changes in socially isolated mice [J]. *J Neurosci*,2016,36(3):957-962.
- [23] COLE J, CHADDOCK C A, FARMER A E, et al. White matter abnormalities and illness severity in major depressive disorder [J]. *Br J Psychiatry*, 2012, 201(1):33-39.
- [24] GHAZI SHERBAF F, SAME K, ASHRAF-GANJOU EI A, et al. Altered white matter microstructure associated with mild and moderate depressive symptoms in young adults, a diffusion tensor imaging study [J]. *Neuroreport*, 2018, 29 (8) : 685-689.
- [25] DE DIEGO-ADELIÑO J, PIRES P, GÓMEZ-ANSÓN B, et al. Microstructural white-matter abnormalities associated with treatment resistance, severity and duration of illness in major depression [J]. *Psychol Med*,2014,44(6):1171-1182.
- [26] 周晶晶,周佳,丰雷. 北京市抑郁症患者首次就诊治疗情况及满意度调查分析 [J]. *精神医学杂志*,2021,34(3):208-211.
- [27] MYUNG W, HAN C E, FAVA M, et al. Reduced frontal-subcortical white matter connectivity in association with suicidal ideation in major depressive disorder [J]. *Transl Psychiatry*,2016,6(6):e835.
- [28] RUSH A J, TRIVEDI M H, WISNIEWSKI S R, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(11) : 1905-1917.
- [29] VIEIRA R, COELHO A, REIS J, et al. White matter microstructure alterations associated with paroxetine treatment response in major depression [J]. *Front Behav Neurosci*,2021,15:693109.
- [30] KORGAONKAR M S, REKSHAN W, GORDON E, et al. Magnetic resonance imaging measures of brain structure to predict antidepressant treatment outcome in major depressive disorder [J]. *EBioMedicine*,2015,2(1):37-45.
- [31] DAVIS A D, HASSEL S, ARNOTT S R, et al. White matter indices of medication response in major depression: A diffusion tensor imaging study [J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2019, 4 (10):913-924.
- [32] MAAS D A, VALLÈS A, MARTENS G. Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia [J]. *Transl Psychiatry*, 2017,7(7):e1171.
- [33] ZHOU B, ZHU Z, RANSOM B R, et al. Oligodendrocyte lineage cells and depression [J]. *Mol Psychiatry*,2021,26(1):103-117.
- [34] WINDREM M S, SCHANZ S J, ZOU L, et al. Human glial progenitor cells effectively remyelinate the demyelinated adult brain [J]. *Cell Rep*, 2020, 31 (7) : 107658.
- [35] MADEIRA C, VARGAS-LOPES C, BRANDÃO C O, et al. Elevated glutamate and glutamine levels in the cerebrospinal fluid of patients with probable

- Alzheimer's disease and depression [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9:561.
- [36] BEUREL E, TOUPS M, NEMEROFF C B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble [J]. *Neuron*, 2020, 107(2):234-256.
- [37] LEVY M, BOULLE F, STEINBUSCH H W, et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2018, 235(8):2195-2220.
- [38] KALAFATAKIS I, KARAGOGEOS D. Oligodendrocytes and microglia: Key players in myelin development, damage and repair [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7):1058.
- [39] ZHANG L, ZHANG J, YOU Z. Switching of the microglial activation phenotype is a possible treatment for depression disorder [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12:306.
- [40] YIRMIYA R, RIMMERMAN N, RESHEF R. Depression as a microglial disease [J]. *Trends Neurosci*, 2015, 38(10):637-658.
- [41] BÖTTCHER C, FERNÁNDEZ-ZAPATA C, SNIJDERS G, et al. Single-cell mass cytometry of microglia in major depressive disorder reveals a non-inflammatory phenotype with increased homeostatic marker expression [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1):310.
- [42] KREISEL T, FRANK M G, LICHT T, et al. Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis [J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(6):699-709.
- [43] MCKIM D B, WEBER M D, NIRLAULA A, et al. Microglial recruitment of IL-1 β -producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(6):1421-1431.
- [44] ENACHE D, PARIANTE C M, MONDELLI V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and Meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 81:24-40.
- [45] WANG H, HE Y, SUN Z, et al. Microglia in depression: An overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):132.
- [46] TONG L, GONG Y, WANG P, et al. Microglia loss contributes to the development of major depression induced by different types of chronic stresses [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(10):2698-2711.
- [47] ZHANG L, TANG M, XIE X, et al. Ginsenoside Rb₁ induces a pro-neurogenic microglial phenotype via PPAR γ activation in male mice exposed to chronic mild stress [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):171.
- [48] MIRON V E, BOYD A, ZHAO J W, et al. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination [J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(9):1211-1218.
- [49] KALAFATAKIS I, KARAGOGEOS D. Oligodendrocytes and microglia: Key players in myelin development, damage and repair [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7):1058.
- [50] ZHAO Q, WU X, YAN S, et al. The antidepressant-like effects of pioglitazone in a chronic mild stress mouse model are associated with PPAR γ -mediated alteration of microglial activation phenotypes [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):259.
- [51] WAN TENG G X L S. Research progress on the relationship between microglia polarization and depression [J]. *Prog Biochem Biophys*, 2021, 12(48):1404-1413.
- [52] ZHANG J, XIE X, TANG M, et al. Salvianolic acid B promotes microglial M2-polarization and rescues neurogenesis in stress-exposed mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 66:111-124.
- [53] WORTHEN R J, GARZON ZIGHELBOIM S S, TORRES JARAMILLO C S, et al. Anti-inflammatory IL-10 administration rescues depression-associated learning and memory deficits in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):246.
- [54] PORRO C, CIANCIULLI A, PANARO M A. The regulatory role of IL-10 in neurodegenerative diseases [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(7):1017.
- [55] AROSIO B, GUERINI F R, VOSHAAR R, et al. Blood brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and major depression: Do we have a translational perspective? [J]. *Front Behav Neurosci*, 2021, 15:626906.
- [56] YAO W, CAO Q, LUO S, et al. Microglial ERK-NRBP1-CREB-BDNF signaling in sustained antidepressant actions of (R)-ketamine [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(3):1618-1629.
- [57] 蔺晓源, 孟盼, 龙红萍, 等. 抑郁症“脑郁”病机探讨及应用 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(3):10-13.
- [58] YAN Z Y, JIAO H Y, CHEN J B, et al. Antidepressant

- mechanism of traditional chinese medicine formula Xiaoyaosan in cums-induced depressed mouse model via RIPK1-RIPK3-MLKL mediated necroptosis based on network pharmacology analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 773562.
- [59] 杨靖. 逍遥散及其功能药队抗抑郁效应和分子机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2014.
- [60] 李晓娟, 陈家旭, 周雪明, 等. 逍遥散抗抑郁和抗焦虑研究进展[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2017, 19(8): 1300-1306.
- [61] 单楠, 谭子虎, 杨冰, 等. 逍遥散促进小胶质细胞极化改善血管性痴呆伴抑郁小鼠髓鞘再生及抑郁表型[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(19): 19-27.
- [62] JIN Y, CUI R, ZHAO L, et al. Mechanisms of *Panax ginseng* action as an antidepressant [J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(6): e12696.
- [63] MURATA K, FUJITA N, TAKAHASHI R, et al. Ninjinyoeito improves behavioral abnormalities and hippocampal neurogenesis in the corticosterone model of depression[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1216.
- [64] GAO J, WAN F, TIAN M, et al. Effects of ginsenoside-R_{g1} on the proliferation and glial-like directed differentiation of embryonic rat cortical neural stem cells *in vitro* [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8875-8881.
- [65] 李欣娱, 楚世峰, 李晚晚, 等. 人参皂苷 R_g 对慢性脑缺血导致白质损伤的影响[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(4): 576-582.
- [66] DONG Y X, CHU S F, WANG S S, et al. R_{g1} exerts protective effect in CPZ-induced demyelination mouse model via inhibiting CXCL10-mediated glial response [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(3): 563-576.
- [67] 张颖, 王联生, 陈宇霞, 等. 基于神经血管单元稳态探索开心解郁方抗抑郁作用机制[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2017, 19(8): 1355-1359.
- [68] 黄芳, 谭子虎, 陈奕妙, 等. 六味地黄汤促进自噬调控小胶质细胞表型减轻糖尿病抑郁大鼠 ACC 髓鞘损伤及抑郁行为[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(6): 7-16.
- [69] 张淑波, 张玲, 祝亮, 等. 养血清脑颗粒治疗卒中后抑郁的疗效及对脑白质结构改变的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(12): 3172-3175.
- [70] GRYGLEWSKI G, SEIGER R, BALDINGER-MELICH P, et al. Changes in white matter microstructure after electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2020, 23(1): 20-25.
- [71] LUO Y, XIAO Q, WANG J, et al. Running exercise protects oligodendrocytes in the medial prefrontal cortex in chronic unpredictable stress rat model [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 322.
- [72] ABDEL-HAQ R, SCHLACHETZKI J, GLASS C K, et al. Microbiome-microglia connections via the gut-brain axis [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(1): 41-59.
- [73] YAMAWAKI Y, YOSHIOKA N, NOZAKI K, et al. Sodium butyrate abolishes lipopolysaccharide-induced depression-like behaviors and hippocampal microglial activation in mice [J]. *Brain Res*, 2018, 1680: 13-38.
- [74] ZHOU F, WANG X, HAN B, et al. Short-chain fatty acids contribute to neuropathic pain via regulating microglia activation and polarization [J]. *Mol Pain*, 2021, 17: 1744806921996520.

[责任编辑 周冰冰]