

抑郁症与 HPA 轴关系及中药干预的研究进展

柴丽, 赵博

(贵阳中医学院基础医学部 中医基础教研室, 贵阳 550002)

[摘要] 介绍了抑郁症与肾上腺轴的关系以及中药干预相关机制的最新研究资料。查阅 CNKI 数据库相关文献 39 篇。研究表明抑郁症患者血浆中促肾上腺皮质激素释放激素、促肾上腺皮质激素、糖皮质激素浓度升高,一方面糖皮质激素的持续升高使海马中糖皮质激素受体数量减少、盐皮质激素受体/糖皮质激素受体比例失衡,进而破坏海马神经元;另一方面,海马本身能抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴的活性,海马神经元的破坏使抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴的作用减弱;同时糖皮质激素的升高,使糖皮质激素受体的数量和功能降低,造成糖皮质激素对下丘脑-垂体-肾上腺轴负反馈抑制作用减弱,使其功能更为亢进,形成恶性循环。认为中医药具有多靶点、多层次、多轴点的作用特征,通过对 HPA 轴来干预抑郁症具有一定的现实意义。

[关键词] 抑郁症;下丘脑-垂体-肾上腺轴;糖皮质激素受体;盐皮质激素受体

[中图分类号] R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)12-0268-04

Relationship between Depression and HPA Axis and Intervention by Traditional Chinese Medicine

CHAI Li, ZHAO Bo

(School of Basic Medicine, Guiyang University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China)

[Abstract] It is very important that hyperactivity of hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis is one of the pathophysiological mechanism of depression. Previous studies have festimated that plasma level of corticotropin-releasing hormone (CRH), adrenocorticotropic hormone (ACTH), glucocorticoid (GC) have increased significantly, meanwhile the sustained increasing level of GC has reduced the number of the hippocampus in the glucocorticoid receptor (GR), and mineralocorticoid receptor (MR)/GR ratio became imbalance, therefore destroying the hippocampal neurons. The hippocampus itself could mediate the activities of HPA axis, the destruction of hippocampal neurons has become so weaker to mediate the HPA axis; while the increasing level of GC, so that the number and function of GR have reduced, GC negative feedback inhibition to HPA axis has decreased to make it function more hyperactivity.

[Key words] depression; hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA); glucocorticoid receptor (GR); mineralocorticoid receptor (MR)

抑郁症是一种以持久的情绪低落,活动能力减退,思维与认知功能迟缓为主要临床特征的一类心境障碍。其核心症状包括心境或情绪低落、兴趣缺乏以及乐趣丧失,是一种

严重影响人类身心健康的精神性疾病。WHO 专家预测,到 2020 年精神性疾病将成为导致死亡和残疾的第 2 大疾病^[1],仅次于缺血性心脏病,是 21 世纪的重要“杀手”^[2],其终身患病率超过 15%^[3]。普通人群中抑郁症的年发病率约为 200/10 万,且发病率呈逐年上升趋势。据报道,目前中国的抑郁症患者已超过 2 600 万^[4-5],九成患者不知情,在我国的自杀和自杀未遂的人群中,抑郁症患者占了 50% ~ 70%。近年来,在我国逐年递增的大学生自杀的事例中,有 60% 都与抑郁症或精神分裂症等精神疾病有关,且大学生患抑郁症的比例高达 3% ~ 5%,抑郁症已成为大学校园的一大杀手。抑郁

[收稿日期] 20101213(006)

[基金项目] 贵州省自然科学基金项目(黔科通[2009]57-11号)

[通讯作者] *赵博,学士,教授,硕导,研究方向:中医药防治抑郁症, E-mail: botcm @ 163.com, Tel:13595040770

症带给中国的总经济负担达到622亿元人民币,因此对抑郁症的预防与治疗已迫在眉睫。

1 抑郁症的发病机制

1.1 HPA轴的生理机制 正常情况下,当机体受到强烈刺激时,应激的基本反应为一系列的神经内分泌改变,其中最主要的变化为下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenocortical,HPA)轴的强烈兴奋。其生理机制如下^[6]:①室旁核神经元分泌出促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone,CRH);②CRH通过垂体门脉系统运输到神经垂体,刺激神经垂体释放促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone,ACTH);③ACTH通过体循环到达肾上腺,促进肾上腺皮质释放糖皮质激素(glucocorticoid GC),灵长类动物主要为皮质醇(cortisol,CORT),啮齿类动物主要为皮质酮(corticosterone,CORT),也叫肾上腺酮;④GC通过快调节机制(对GC浓度升高速度敏感)作用于海马的糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor,GR),减少ACTH的释放;⑤GC还通过慢调节机制(对GC稳态浓度敏感)作用于垂体和肾上腺的受体减少ACTH的释放并阻断其兴奋作用。内源性GC的分泌有昼夜节律性,午夜时含量最低,清晨时含量最高。此外机体在应激状态下,内源性GC的分泌量会激增到平时的10倍左右。

1.2 抑郁症HPA亢进的病理生理^[7-13] 目前抑郁症的病理机制中,下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进是较为公认的抑郁症的发病机制之一。病理情况下,一方面,持续的应激使体内产生过多的GC,它与海马内的GR结合后,损伤海马及蓝斑等处,从而使抑郁症患者发生认知障碍,表现出情绪低下,失眠等症状。另一方面,海马作为情绪整合和学习记忆的高级中枢,在许多方面均能抑制HPA轴的活性。抑郁症发生时持续的应激状态导致海马神经元萎缩、凋亡及神经再生减少等一系列的可塑性损伤,使其对HPA轴的抑制作用减弱。同时,抑郁症患者存在GR数量和功能的下调,造成GC对HPA轴负反馈作用减弱,使其功能更为亢进,而形成恶性循环。

研究已经表明,抑郁症患者的HPA轴功能亢进,抑郁症患者的唾液、血浆及尿液等代谢产物中CORT水平增高,失去了夜间自发性分泌抑制的节律;垂体和肾上腺的体积增大^[14],海马的体积缩小^[15];大多伴有HPA轴亢进的抑郁症患者,地塞米松抑制试验(dexamethasone suppression test,DST)表现为阳性,尤其是在儿童期受过心理创伤的患者^[16]。ACTH分泌对外源性CRH水平不敏感。下丘脑及下丘脑外的CRH浓度均升高,而且这种功能亢进是依赖性的,随着抑郁的恢复,HPA轴的功能也逐步恢复正常^[17]。如Dahl等^[18]对抑郁症患者的24h血浆CRH和尿CORT进行研究,结果均较正常对照组高。动物实验研究直接将CRH注射到实验动物的中枢神经系统(central nervous system,CNS),将会引起类似于抑郁症病人的症状。Hauser等^[19]报道慢性应激可诱导大鼠下丘脑室旁核CRH mRNA表达增强,通过下调

CRH基因表达,抑制HPA轴功能亢进达到抗抑郁作用。这些研究均表明抑郁症与HPA轴功能亢进有关。

近年来,随着生物技术的发展,抑郁症的研究也深入到受体水平,因而也从分子水平进一步解释了抑郁症HPA功能亢进的机制。研究表明,GC的功能主要通过GR和盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor,MR)来完成的,GR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MR则起着保护作用。MR/GR的平衡对神经元兴奋性、应激反应及行为适应起关键作用。应激状态MR/GR mRNA比例异常,使神经元处于易损状态,易于发生应激损伤性疾病如抑郁症^[20]。GR分布于多种淋巴组织及脑的各处,以海马最多,海马为HPA轴高位调节中枢,海马的MR含有代谢GC的酶,该酶使其受体不致暴露于过高的GC浓度之下。海马的GR与GC亲和力低,只有在高GC浓度时才被激活,当该受体激活时,能抑制葡萄糖转运和增加细胞易损性,导致细胞树突支减少乃至细胞缺失,GC水平长期升高会导致海马神经元的退行性变化,使抑郁症患者发生认知障碍,表现出情绪低下,失眠等症状。抑郁症患者存在GR数量和功能的下调,造成GC对HPA轴负反馈作用减弱,使其功能更为亢进,而形成恶性循环。抗抑郁药能增加GR的敏感性,减弱GC抵抗,抑制HPA轴,恢复GC对HPA轴的负反馈调节,下调HPA轴的活性^[21],从而改善抑郁症状。研究证实了抑郁症患者GR的减少,特别是DST阳性患者,在尸解后的发现与动物实验研究结果一致^[22]。

2 中药通过影响HPA轴治疗抑郁症的研究现状

HPA轴功能亢进是抑郁症的神经内分泌机制研究中较为公认的改变,近年来,在这一理论指导下,不论是单味药,还是中药复方,都涌现了大量用中医药研究抑郁症HPA轴机制的报告。

2.1 单味中药 美国佛罗里达大学的Butterweck等^[23]将单个饲养的雄性SD大鼠分为6组,每组10只,分别每天灌胃给予丙米嗪(imipramine)、金丝桃素(hypericin)、金丝桃苷(hyperoside)、异槲皮苷(isoquercitrin)、槲皮素-3-半乳糖苷(miquelianin),对照组灌胃含乙醇的去离子水,连续给药2周后发现这5种药物都能降低抑郁大鼠升高的ACTH和CORT,8周后上述被测化合物对血浆ACTH和皮质酮水平皆无影响,这可能与基数水平有关,因此表明贯叶金丝桃中的黄酮类化合物中的活性成分黄酮类化合物金丝桃素、金丝桃苷、异槲皮苷和槲皮素-3-半乳糖苷对HPA轴功能有重要的调控作用。曹美群等^[24-26]用放免法分别检测慢性应激抑郁动物在用白松片治疗前后大鼠血浆的CRH,ACTH,CORT浓度,发现白松片的抗抑郁作用机制可能与降低慢性应激抑郁动物下丘脑内CRH mRNA表达及血浆CRH,ACTH,CORT浓度从而抑制HPA轴亢进相关。陈瑶等^[27]采用慢性不可预见性应激复制抑郁症模型,丙米嗪作为阳性对照组,荧光法检测积雪草总苷对实验性抑郁症大鼠血清皮质酮的影响;HPLC-ECD法检测积雪草总苷对大鼠皮质、海马和下丘脑单胺

类神经递质含量的影响。发现积雪草总苷的抗抑郁活性与改善 HPA 轴功能和增加胺神经递质的水平有关。谢婷婷等^[28]研究发现,经远志 YZ-50 低、高剂量治疗后,慢性应激抑郁大鼠的行为学得到明显改善,以及用放射免疫法测得的治疗前升高的血清 CRH, ACTH, CORT 含量显著降低,从而使 HPA 轴功能得到有效地改善。胡园等^[29]采用慢性轻度不可预见性应激结合孤养造模,以地昔帕明为阳性对照物,用放射免疫法观察发现低、中、高剂量胡椒碱对大鼠血清 CORT 含量无明显影响;各个剂量胡椒碱可对抗慢性应激损伤所引起的血清 CRH 和 ACTH 含量的增加。因此认为胡椒碱抗抑郁作用可能与其对 HPA 轴的影响有关。郭秋平等^[30]用 SD 大鼠制备慢性应激模型,用氟西汀作为阳性对照药物,分别用放免法测血浆 CORT 和血浆 ACTH 的含量,用 RT-PCR 测下丘脑 CRH 基因表达,结果发现,大鼠口服百合皂苷后,造模过程中升高的 CORT, ACTH, CRH mRNA 水平下降,表明百合皂苷能抑制 HPA 轴的亢进,具有抗抑郁的作用。

2.2 中药复方 按照中医传统理论,抑郁症与中医上讲的“郁证”非常接近,郁证的病机分类很多,治法也很多。结合抑郁症 HPA 轴功能亢进假说,现代研究基本上分为疏肝解郁和行气化痰 2 大类。

2.2.1 疏肝解郁 黄真等^[31]用放免法测得双侧嗅球损伤抑郁模型大鼠血浆 CRH, ACTH 及 CORT 浓度明显升高,苏郁胶囊(由柴胡、苏梗、郁金、石菖蒲等中药组成)能通过降低慢性应激抑郁大鼠血浆 CRH, CORT, ACTH 浓度而逆转抑郁大鼠的行为异常,其可能与苏郁胶囊有效地拮抗 HPA 轴功能亢进相关。康大力等^[32]分别用放免法测血浆 ACTH, 用荧光法检测血浆 CORT, 发现柴胡加龙骨牡蛎汤(柴胡、龙骨、黄芩、生姜、铅丹、人参、桂枝、茯苓、半夏、大黄、牡蛎、大枣共 12 味药组成)低、高剂量组能够使慢性应激抑郁模型大鼠血浆 CORT 和 ACTH 含量恢复正常。提示柴胡加龙骨牡蛎汤通过逆转 HPA 轴功能亢进来发挥抗抑郁作用。畅洪昇等^[33]利用嗅球损毁制作抑郁症大鼠模型,舍曲林作阳性对照物,用放免法检测血清 CRH, ACTH, CORT 浓度,用高效液相色谱法检测海马 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)含量,发现枳术宽中胶囊(由炒白术、枳实、柴胡、山楂等药组成)大剂量组抑制了大鼠嗅球切除后的敞箱高活动行为,增加了海马 5-HT, NE 含量,各剂量组均降低了嗅球切除大鼠的血清 CRH 和 ACTH 含量,但是大、中剂量组升高了 CORT 含量。因此发现枳术宽中胶囊抗抑郁机制可能是减少 5-HT 在海马的消除,增加 5-HT 含量,改善应激造成的 HPA 功能紊乱状态。梁尚华等^[34]用放免法测血浆 ACTH、下丘脑 CRH、血浆 CORT 的含量,用原位杂交组织化学法测下丘脑 CRH mRNA 和垂体 ACTH mRNA 的表达,发现四逆散(柴胡、白芍、枳实、甘草)能改善抑郁大鼠行为表现,降低抑郁大鼠血浆 ACTH、下丘脑 CRH、血浆 CORT 的含量及下丘脑 CRH mRNA 和垂体 ACTH mRNA 的过度表达。

表明四逆散可有效调整慢性应激大鼠 HPA 轴的异常。李云辉等^[35]采用慢性轻度不可预见性应激加孤养复制大鼠抑郁模型,用氟西汀做阳性对照物,用放射免疫法检测血浆 CRH 和 ACTH 浓度。观察柴胡疏肝散(柴胡、陈皮、川芎、香附、枳壳、芍药、甘草)的抗抑郁作用,结果发现柴胡疏肝散可降低慢性应激大鼠升高的血浆 CRH 和 ACTH 浓度,从而拮抗 HPA 轴的过度亢进,改善抑郁症状,达到治疗抑郁症的作用。周志华等^[36]用放免法测血清 ACTH 和 CORT 含量,发现柴郁温胆汤(柴胡、郁金、半夏、陈皮、竹茹、枳实、人参、茯苓、制甘草)可以逆转慢性轻度不可预见性应激大鼠血清中升高的 ACTH 和 CORT 含量;并使海马 cAMP 含量下降,这种改变,其中以调气血(柴胡、郁金、枳实)和化痰药(半夏、陈皮、竹茹)作用为主,其机制可能与其参与调节 HPA 轴功能和细胞内信号传导有关。

2.2.2 行气化痰 郑晓鹤等^[37]应用脑损伤-嗅球破坏建立大鼠抑郁模型,用放免法测大鼠血浆中 ACTH, CORT 含量,发现七味开心颗粒(人参、石菖蒲、玫瑰花、陈皮、远志、合欢花等)可显著拮抗抑郁模型大鼠的行为变化,抑制抑郁大鼠血浆 ACTH 及 CORT 浓度的升高。程林江等^[38]研究表明半夏厚朴汤(半夏、厚朴、茯苓、生姜、紫苏)使抑郁大鼠水平运动和垂直运动得分明显增加,而且用放免法检验得出半夏厚朴汤能够明显降低抑郁大鼠下丘脑 CRH、血浆 ACTH 及血清 CORT 的表达,半夏厚朴汤抗抑郁作用的机制可能与抑制 HPA 轴功能亢进有关。刘冬等^[39]采用慢性轻度不可预见性刺激造大鼠抑郁症模型,运用酶联法测定大鼠血清 CORT 浓度。半夏夏枯草合剂大、中剂量组血清 CORT 明显下降,与模型组比较有显著差异。从而认为半夏夏枯草合剂能够抑制抑郁症由于 HPA 轴功能亢进而出现的血清 CORT 升高。

3 展望

综上所述,HPA 轴功能亢进是抑郁症的病理机制之一,大多数抑郁症患者 CRH, ACTH, CORT 浓度比正常人高,而且,HPA 轴功能亢进和抑郁症可互为因果;随着分子生物和神经药理学的发展,现代研究已经深入到抑郁症的分子机制,有关涉及抑郁症与 GR 数量、功能降低及海马神经元受损的研究,为我们从分子水平研究并揭示抑郁症的发病机制提供了思路;中医药通过调节 HPA 轴来治疗抑郁症的研究报告,进一步证明了抑郁症的 HPA 轴功能亢进假说成立;借助中医传统理论及临床经验丰富等优势,并鉴于中医药多靶点、多层次治疗疾病的特点,今后我们在开发中医治疗抑郁症疗法方面必定会有广阔的前景。

[参考文献]

- [1] 王佩青,焦玉梅,王立伟. 抑郁症的药物治疗进展[J]. 精神医学杂志, 2010, 23(3): 228.
- [2] 徐艳华,刘丹. 青少年抑郁症早期心理干预的探讨[J]. 中国实用医药, 2010, 29(5): 227.
- [3] Irwin M R, Miller A H. Depressive disorders and

- immunity;20 years of progress and discovery[J]. *Brain Behav Immun*,2007,21:374.
- [4] 毛庆秋,黄真. 中药治疗抑郁症的作用机制研究进展[J]. *中国中药杂志*,2007,23(10):877.
- [5] 姚李吉,沈洪. 抗抑郁中医方药的实验研究进展[J]. *光明中医*,2008,23(5):696.
- [6] 沈渔邨. *精神病学*[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社,2009:663.
- [7] 董瑞婕,吴爱勤. 糖皮质激素受体在抑郁症病理机制中的地位[J]. *上海精神医学*,2008,20(4):243.
- [14] Ulrich-lai Y M, Figueire do H F, Ostrander M M, et al. Chronic stress induces adrenal Hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2006,291(5):1965.
- [15] 陈嘉,董文心. 抗抑郁药物对海马神经元保护作用的研究进展[J]. *中国新药杂志*,2008,17(6):441.
- [16] Lemus C Z, Asnis G M, Hslbreichll, et al. Clinical variables and hypothalamic-pituitary-adrenal function in depression;The importance of mood reactivity[J]. *Affect Disorder*,1987,12(3):219.
- [17] Mathew S J, Manji H K, Chamey D S. Novel drugs and thempeutic targets for severe mood disorders [J]. *Neuropsychopharmacology*,2008,33(9):2080.
- [18] Dahl R E, Ryan N D, Puig-Antich J, et al. 24-hour cortisol measures in adolescents with major depression;a controlled study [J]. *Biol Psychiatry*, 1991, 30(1):2526.
- [19] Hauser J, Leszczynska A, Samochowiec J, et al. Association analysis of the insertion/deletion polymorphism in serotonin transporter gene in patients with affective disorder[J]. *Eur Psychiatry*,2003,18(3):129.
- [20] Pariante C M. The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem [J]. *Psychopharmacol*, 2006,20:79.
- [21] Barden N. Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression [J]. *Psychiatry Neurosci*,2004,29:185.
- [22] Pariante C M. Glucocorticoid receptor function *in vitro* in patients with major depression [J]. *Stress*, 2004, 7(4):209.
- [23] Butterweck V, Hegger M, Winterhoff H. Flavonoids of St. John's wort reduce HPA axis function in the rat [J]. *Pland Med*,2004,70:1008.
- [24] 曹美群,胡随瑜,张春虎. 白松片对慢性应激抑郁大鼠模型血浆 CRH 和 ACTH 浓度的影响[J]. *湖南中医学院学报*,2004,24(4):12.
- [25] 王哲,胡随瑜,宋炜熙,等. 白松片对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及血浆 CORT,ACTH 的影响[J]. *中国临床心理学杂志*,2004,12(2):185.
- [26] 曹美群,胡随瑜,张春虎,等. 白松片对慢性应激抑郁小鼠模型行为学及脑内 CRH mRNA 表达的影响[J]. *中国中药杂志*,2005,30(3):219.
- [27] 陈瑶,韩婷,芮耀诚,等. 积雪草总苷对实验性抑郁症大鼠血清皮质酮和单胺类神经递质的影响[J]. *中药材*,2005,28(6):492.
- [28] 谢婷婷,孙艳,王东晓,等. 远志 YZ-50 对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及血清 CRH,ACTH 和 COR 的影响[J]. *解放军药学报*,2008,24(2):95.
- [29] 胡园,廖红波,刘屏,等. 胡椒碱调节大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴抗抑郁作用的实验研究[J]. *中西医结合学报*,2009,7(7):667.
- [30] 郭秋平,高英,李卫民. 百合皂苷对抑郁模型大鼠 HPA 轴的影响 [J]. *中国药理学通报*,2010,26(5):699.
- [31] 黄真,毛庆秋,潘爱娟,等. 苏郁胶囊对双侧嗅球损伤抑郁模型大鼠行为学及下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*,2009,14(2):163.
- [32] 康大力,翟融,朱维莉,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁动物下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*,2005,10(11):1231.
- [33] 畅洪昇,梁吉春,石任兵,等. 枳术宽中胶囊对嗅球损毁大鼠抑郁症模型的抗抑郁作用研究[J]. *北京中医药大学学报*,2009,32(8):557.
- [34] 梁尚华,朱凌凌,陈慧娟,等. 四逆散对慢性应激大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴作用的实验研究[J]. *上海中医药杂志*,2009,43(9):56.
- [35] 李云辉,张春虎,王素娥,等. 柴胡疏肝散对慢性应激抑郁模型大鼠行为及血浆促肾上腺皮质激素释放激素和促肾上腺皮质激素的影响[J]. *中西医结合学报*,2009,7(11):1073.
- [36] 周志华,周海虹,陆沉,等. 柴郁温胆汤及其拆方对抑郁大鼠血清 ACTH,COR 及海马 cAMP 的影响[J]. *浙江中医药大学学报*,2010,34(1):58.
- [37] 郑晓鹤,侯家玉,孙建宁,等. 七味开心颗粒对脑损伤-嗅球破坏模型大鼠行为及血浆中 ACTH,COR 含量的影响[J]. *中国药房*,2005,16(5):341.
- [38] 程林江,兰敬昀,于涛,等. 半夏厚朴汤对慢性应激抑郁模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. *中医药信息*,2009,26(4):45.
- [39] 刘冬,吴琨,杨卫平,等. 半夏夏枯草合剂对慢性应激抑郁模型大鼠血清皮质醇的影响[J]. *贵阳中医学院学报*,2010,32(1):22.

[责任编辑 邹晓翠]