

神经发生在抑郁症发生发展中的作用

刘星 包金凤*

(内蒙古医科大学基础医学院, 呼和浩特 010110)

摘要 抑郁症是一种常见的精神疾病。全球范围内, 预计有3.5亿人患有抑郁症, 重度抑郁症已成为世界范围内致残的第二大疾病, 并给家庭和社会带来严重的经济负担。尽管最近在神经科学研究方面取得了很大进展, 但抑郁症病理生理学基础上的神经生物学机制仍知之甚少。神经发生是新的神经元产生的过程, 神经发生除维持正常的生理功能外, 近几十年来研究发现, 神经发生在抑郁症的病理生理学和症状学中起着重要作用。深入研究神经发生的调控机制, 不仅可以阐明神经发生在抑郁症病因学中的作用, 同时对理解治疗药物的药理学机制以及发现新药具有重要意义。因此, 该综述对神经发生在抑郁症的作用及机制进行了讨论。

关键词 抑郁症; 发病机制; 神经发生

The Functions of Neurogenesis in the Occurring and Developing of Depression

Liu Xing, Bao Jinfeng*

(Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

Abstract Depression is a kind of common mental illness. Currently, nearly 350 million people suffer from depression, and major depression has become the second common disabled disease in the worldwide, resulting in a heavy socioeconomic burden in families and societies. Despite recent advances in neuroscience research, the neurobiological mechanisms underlying the pathophysiology of depression remain poorly understood. Neurogenesis is a process of producing new neurons from neural stem cells. Besides maintaining normal physiological function, neurogenesis also plays a key role in pathophysiology and symptomatology for depression. In the past decades, extensive effort has been spent on the understanding of the functional significance of neurogenesis in the pathogenesis of depression, mechanisms of pharmacological treatment, and discovery of novel drug candidates for depression. This review discusses the role and mechanism of neurogenesis in depression.

Keywords depression; pathogenesis; neurogenesis

抑郁症(depression)是一种发病率较高、难治愈的精神疾病。抑郁症的主要症状包括心理或情感障碍, 其表现为长时期的情绪低落、思维迟缓且运动受到抑制。抑郁症根据症状的严重程度可分为轻度抑郁症和重度抑郁症(major depressive disorder,

MDD)。MDD除上述症状外常伴有消极自杀的观念或行为, 是目前人类自杀死亡的主要原因^[1]。MDD通常发生在生命早期, 是一种慢性或反复发作的终身疾病。抑郁症不仅危及患者的生命, 同时还给家庭和社会带来巨大的经济负担^[2], 然而至今病因未

收稿日期: 2018-10-21 接受日期: 2019-02-14

国家自然科学基金(批准号: 81541160)、内蒙古自然科学基金(批准号: 2015MS0312)和内蒙古医科大学百万工程基金(批准号: YKD2014KJB002)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0471-6657564, E-mail: jinfengbao66@126.com

Received: October 21, 2018 Accepted: February 14, 2019

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81541160), Inner Mongolia Natural Science Foundation (Grant No.2015MS0312) and Million Project of Inner Mongolia Medical University (Grant No.YKD2014KJB002)

*Corresponding author. Tel: +86-471-6657564, E-mail: jinfengbao66@126.com

网络出版时间: 2019-07-16 16:10:16 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190716.1610.010.html>

明。由于抑郁症的病因复杂,涉及多种生理和心理因素,治疗方法有限,如MDD对目前的抗抑郁药物的无反应率为30%~50%,抑郁症患者对药物产生耐受性和复发率高等。表明目前的治疗药物有很大的局限性,同时也表明存在其他机制。因此,阐明抑郁症的发病机制、寻找新的分子靶点和更有效的治疗药物是治愈抑郁症的关键。目前有几个主要的假说试图阐明抑郁症的神经和分子机制,抑郁症的单胺递质假说是被普遍接受的,且大多数经典的抗抑郁药都能提高5-羟色胺(5-hydroxytrypt amine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的水平。其他有关抑郁症发病机制假说主要包括氧化应激假说、神经营养因子假说和神经胶质细胞稳态(炎症免疫)假说等。近年来,临床和动物实验研究表明,神经发生(neurogenesis)与抑郁症有关,是抑郁症产生的关键机制。通过局灶性放射方法破坏海马神经发生的内环境阻断神经发生,可引发抑郁样行为,且可导致抗抑郁药物治疗效果丧失,提示神经发生在一定程度上参与了抑郁症的发生和抗抑郁药物的治疗效应^[3];而促进海马神经发生可使抑郁样行为改善,如丰富环境和锻炼等。因此,近年来针对这些研究提出了抑郁症的神经源性假说,即神经发生假说。

1 神经发生

神经发生是新的神经元产生的过程。研究发现,在成年人海马齿状回中,每天约新增700个颗粒细胞^[4]。神经发生过程涉及多个步骤,包括神经祖细胞的增殖和命运决定、神经元迁移和成熟,以及新生神经元突触整合到现有的神经元回路中^[5]。海马神经发生位于齿状回的颗粒下区(subgranular zone, SGZ),出生于SGZ中的神经元迁移到齿状回的颗粒层并最终发育成成熟的颗粒神经元。脑室下区(subventricular zone, SVZ)也拥有产生新神经元的能力。除了SVZ和SGZ,在其他脑区也存在神经发生,如皮层和丘脑等。

在成年哺乳动物大脑中,海马是边缘系统的一个关键组成部分,海马不仅参与认知功能,而且是调节情感的关键结构,同时海马对应激和其他环境因素极其敏感。研究证明,神经发生与成年的认知功能、记忆和突触的可塑性有关。抑郁症的神经源性假说理论强调,新生神经元在成人大脑的抗抑郁治疗疗效中发挥关键的作用^[6]。目前尚不可能利用实

时成像技术来追踪人类神经发生水平,但研究证实,神经发生减少的动物模型中的动物表现抑郁样行为^[7],使用化疗药替莫唑胺可消除小鼠成年神经发生并诱导其产生抑郁样行为^[8]。抗抑郁治疗可促进神经发生^[9]。影像学研究发现,抑郁症患者的额叶、前额皮质、海马和杏仁核的体积缩小,其神经发生降低^[10]。因此,这些脑区的体积减少可能与神经发生异常有关^[3]。综上所述,神经发生缺陷可能导致或以某种方式参与MDD的产生。

2 神经发生在抑郁症发生发展中的作用

2.1 氧化应激在抑郁症和神经发生中的作用

应激(stress)是各种精神疾病的常见危险因素。慢性压力被认为是抑郁症发生的主要危险因素。人类遭受长期应激可能导致应激反应系统超负荷运行,使抑郁症的患病风险增加。负面的经历,如压力和睡眠剥夺,会减少新的神经元的生成,并对心理健康产生不利影响^[11-12]。此外,发育过程中经历的创伤性事件也会影响成年神经发生进而引起神经精神疾病的发生。尤其是在儿童早期或青少年时期经历慢性压力的生活事件会显著增加患抑郁症的风险。怀孕期间家庭成员患有重病或孕妇承受的经济压力较大等,其后代表现出抑郁样行为^[13]。产前应激会导致啮齿类动物成年后代齿状回中新生神经元的大小和功能异常,并且表现为其新生神经元的产生和存活长期缺陷^[14];幼年啮齿动物断奶后经历的压力或创伤事件可使其在成年期后表现出抑郁样行为^[15];研究表明,幼年时期父母离开(死亡或离婚等)或母爱缺失与成年期MDD的发生有关;并且童年期有创伤史,如身体、情感或性虐待史的人易患抑郁症^[16]。研究发现,这些遭受童年虐待的MDD患者中,其海马体积减小,表明发育期经历引发的抑郁症与海马结构改变,即与神经发育相关,早期生活压力通常会抑制成年后海马新神经元的产生^[17]。在动物实验中,经常给予动物慢性应激,如昼夜节律紊乱、长期的食物缺乏、栖息环境内个体间拥挤等,可使其产生抑郁症样行为^[18]。在啮齿类动物中,急性心理社会压力(暴露于社会主导模式、社会不稳定或社会孤立)和慢性压力都会减少海马神经发生^[19]。

下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴是应激反应的主要调控系统,调节应激的主要生理反应,HPA轴的激活主要是由压力

引起的。目前认为HPA轴功能紊乱是抑郁症的主要病理生理学机制之一。糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)和盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)在应激情况下被激活,是细胞内应激反应的主要介质。过量的糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)刺激后可发出负反馈指令,抑制HPA轴活性,从而维持机体的激素水平稳态。海马不仅是应激损伤的敏感区,也是HPA轴的高位调节中枢,海马含有丰富的GR和MR,是HPA轴的负反馈调节的关键区域。同时海马对GCs水平的波动特别敏感,容易引起损伤,抑郁症患者HPA轴的过度激活可能由于海马功能损伤引起的GR和MR异常所致^[20]。研究表明,GR在神经祖细胞和未成熟神经元中的表达,其表达受许多调节成年神经发生的因子的严格调控;同时,GR作为一种转录因子,可影响海马中很多基因的表达,其中一些基因参与了神经祖细胞的分化,如miRNA-124^[21]。因此,GR在海马新生神经元的增殖、分化、迁移和功能整合中发挥直接作用。抑郁症患者中,负反馈不能正常发挥作用,这种功能异常通常导致GCs持续升高,并使大脑神经发生降低。应激对成年神经发生的影响较为复杂,在某些情况下,如丰富的环境刺激新生细胞的神经分化和存活,同时也增加GCs的水平。但慢性应激可以抑制细胞增殖并使齿状回中新神经元的存活率降低^[22-23]。研究发现,增加海马神经发生的转基因小鼠能逆转GCs诱导的抑郁样行为,这表明,神经发生本身确实在抑郁发生发展过程中发挥重要的作用。长时间的睡眠剥夺已被认为是抑郁症发生的危险因素之一,患有抑郁症的啮齿类动物模型会产生碎片化的睡眠。慢性睡眠剥夺或碎片化睡眠也抑制了齿状回中新神经元的产生^[24-25]。此外,阻断神经发生后,动物在中等压力下恢复较慢,并表现出行为表型的变化,如抑郁行为和快感缺失增加。海马神经发生也可促进应激后GCs水平的正常化,阻滞神经发生也可降低抗抑郁药物恢复HPA轴的功能,提示成年海马神经发生与HPA轴之间存在双向调节作用。

2.2 单胺神经递质在抑郁症和神经发生中的作用

单胺神经递质(monoamine neurotransmitter)是一组主要在大脑和肾上腺素中分泌的神经递质,主要包括5-HT、NE和多巴胺(dopamine, DA)。单胺神经递质在大脑发育、情绪调节、应激反应等方面发挥核心作用。目前的抗抑郁药的疗效和作用主

要以单胺递质假说为基础,单胺神经递质假说认为5-HT、NE和/或DA神经递质系统的紊乱是抑郁症病理生理学的基础。近年来研究发现,脑中5-HT水平的减少或增加分别导致神经发生的减少和增加。抑郁症患者中NE水平降低,长期压力导致其前额皮层肾上腺素能 α_1 受体上调以适应NE水平的下降;NE通过 β_2 肾上腺素能受体介导激活神经前体细胞和干细胞,并且通过增加齿状回新颗粒细胞的存活和分化增强海马神经发生,从而发挥抗抑郁作用^[26-27]。成人齿状回中表达多种5-HT受体,如5-HT_{1A}、5-HT_{2C}、5-HT₄受体。激活5-HT_{1A}受体可以增加海马齿状回的亚颗粒层和脑室下区的颗粒细胞增殖,使海马神经发生增强^[28]。动物试验中,5-HT_{1A}激动剂8-羟基-2-(二-N-丙基氨基)四氢化萘(8-OHDPAT)和突触后5-HT_{1A}受体过表达可上调成年齿状回的神经发生^[29-30],而给予5-HT_{1A}受体完全拮抗剂WAY100635可降低齿状回的神经发生,同时降低抗抑郁药对成人神经发生和海马神经营养因子脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达水平。在5-HT_{1A}受体敲除小鼠中,氟西汀对成年海马神经发生和行为的影响均被消除^[29-31]。通过脑位置发射断层扫描和单光子发射断层扫描成像研究显示抑郁症患者海马和纹状体中5-HT与5-HT_{1A}受体的结合密度降低^[32]。这些数据表明,5-HT_{1A}受体是选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)对成年海马神经发生和行为影响的主要作用靶点。5-HT₄受体激动剂也可以诱导成年啮齿类动物海马的神经发生,使用5-HT₄受体激动剂RS67333治疗3天后,抑郁样行为明显好转,大鼠海马区BDNF水平升高,海马齿状回神经发生显著增强,而这种效果需要使用传统抗抑郁药物至少2周时间,表明5-HT₄受体可能是抗抑郁药物作用更快的靶点。相反,5-HT₄受体拮抗剂可减少成年神经前体细胞的分化,表明5-HT₄受体激动剂的快速行为效应是由神经发生机制介导的^[33-34]。

2.3 神经营养因子在抑郁症和神经发生中的作用

神经营养因子(neurotrophins)是一类分泌性的蛋白质,它可以影响不同神经元群体的发育,并且维持成熟神经元的存活。主要包括BDNF、神经营养因子- $\alpha 1$ (neurotrophic factor- $\alpha 1$, NF- $\alpha 1$),成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和VEGF等。

抑郁症的神经营养因子假说最初对BDNF与酪氨酸激酶受体B(tyrosinekinase receptor, TrkB)(一种BDNF的高亲和性受体)及其下游因子细胞内信号传导途径的功能进行了研究^[35]。BDNF在海马中高表达, 是一种被广泛研究的神经精神疾病相关标志物, 在抑郁症的病理生理学中起着重要作用^[35-36]。采用蛋白免疫印迹法分析大鼠海马组织BDNF的表达情况, 证实抑郁症大鼠BDNF表达下降^[37]。将BDNF注入成年大鼠海马后, 颗粒细胞层的神经发生增加^[38]。近年来, 越来越多的证据表明, BDNF也参与了神经发生, 促进抑郁样行为的恢复^[39]。重要的是, 抑郁症动物模型已经证明, BDNF表达水平降低和海马神经发生的减少与抑郁行为同时发生, 这表明, BDNF/TrkB系统状态改变和神经发生减少与抑郁症相关^[40]。

最近有研究发现, 其他营养因子如NF- α 1、FGF和VEGF可能在抗抑郁作用的病理生理学中也发挥着重要作用^[41]。已知NF- α 1和FGF2均在海马CA1-3区锥体神经元中表达。研究表明, NF- α 1参与了羧肽酶E突变而导致肥胖小鼠的抑郁样行为^[42]。短期慢性束缚应激(chronic restraint stress, CRS)后的小鼠不表现出抑郁样行为, 通过对这些小鼠海马分析发现NF- α 1、FGF2和齿状回中的神经发生增加。相比之下, 在长期CRS后, 小鼠海马中NF- α 1和FGF2水平降低并表现出抑郁样行为。NF- α 1敲除小鼠海马FGF2水平和神经发生减少且出现抑郁样行为, 给予FGF2后神经发生增加, 抑郁样行为缓解。事实上, 在培养的海马神经元的揭示, NF- α 1通过细胞外调节蛋白激酶特异性蛋白1(extracellular regulated protein kinases specificity protein 1, ERK-Sp1)信号直接上调FGF2表达。因此, 在短期CRS, 海马NF- α 1表达上调, 并且通过增强的FGF2介导的神经发生在抗抑郁样行为中起关键作用^[42-43]。FGF22参与整个生命进程中齿状回的神经发生, 最近研究表明, FGF22缺失小鼠也表现出抑郁样行为, 例如被动应激行为和快感缺失增加^[44]。与野生型小鼠相比, FGF22缺失小鼠在齿状回颗粒细胞层中的DCX阳性细胞数目明显减少, 表明在缺乏FGF22的情况下, 发育中的海马中神经发生减少。在年龄较大的FGF22缺失小鼠中也检测到神经发生减少^[45]。已知胰岛素样生长因子2(insulin-like growth factor 2, IGF2)调节神经发生, 因此海马CA3区的FGF22可能通过IGF2的表达来调节齿状回神经发生。临床研究表明, FGF9在抑郁症

患者的海马和额叶皮层中的表达增加, FGF9突变小鼠出现抑郁样表型^[46]。FGF9可在不改变成体海马神经发生的情况下损伤嗅球成体神经发生, 因此阻断FGF9的作用被认为是治疗抑郁症的新策略^[41]。

VEGF属于血管活性生长因子家族的血管生成有丝分裂原。近年来, 研究发现VEGF和压力相关疾病之间存在关联^[47]。VEGF是影响神经生长的直接刺激物, 通过与血管内皮细胞生长因子受体2和血管内皮细胞生长因子受体3结合发挥调节脑室下区和齿状回神经发生的作用^[48]。慢性不可预知应激刺激后, 海马区VEGF和血管内皮细胞生长因子受体2的水平降低, 并且海马细胞增殖减少。抗抑郁治疗后使海马VEGF的表达增加。单一的电惊厥可以诱导海马细胞增殖, 而SU5416(VEGF抑制剂)可以拮抗海马细胞的增殖^[49]。注射VEGF治疗和急性电刺激治疗抑郁症患者, 可先刺激海马区的静态干细胞样前体, 然后通过非对称性的分裂不断地产生细胞以补充分化的祖细胞。神经祖细胞由不成熟的逐步分化为成熟的齿状颗粒细胞、生成轴突和树突, 增加海马神经的发生, 参与海马网络的功能整合, 从而改善抑郁症状^[41]。

2.4 神经胶质细胞在抑郁症和神经发生中的作用

神经胶质细胞(neuroglia cell)是大脑中最大的细胞群, 通常分为三个主要亚型: 星形胶质细胞(astrocyte)、少突胶质细胞(oligodendrocyte)和小胶质细胞(microglia)。神经胶质细胞是脑内炎症和免疫细胞。神经胶质细胞和神经元之间的相互作用对维持大脑正常脑功能至关重要。近年来, 研究发现, 胶质细胞过度激活产生大量炎症和细胞因子, 在神经精神疾病的发生发展过程中起重要的作用。

2.4.1 小胶质细胞对抑郁症和神经发生的影响

在脑中, 神经炎症时转位蛋白主要在活化的小胶质细胞中表达, 因此利用针对转位蛋白的正电子发射断层成像配体对小胶质细胞激活和抑郁之间的关联进行研究。研究发现, 小胶质细胞激活状态与抑郁的严重程度呈正相关^[50-51]。啮齿类动物中引起抑郁样状况的慢性压力也被发现改变小胶质细胞的数量、形态和功能。大鼠连续暴露在慢性不可预知应激环境中可诱导抑郁样症状, 活化同种异体移植炎症因子-1(allograft inflammatory factor-1, AIF-1)并伴随着海马小神经胶质细胞数量增加^[52]。

小胶质细胞激活抑制神经发生和神经可塑性使海马的神经发生受损被认为是抑郁症的重要机

制^[53]。研究发现,小胶质细胞对神经发生的不利影响主要是对新生神经元维持而不是对其增殖的影响^[54]。液泡分选蛋白35(vacuolar sorting protein 35, VPS35)是反转录蛋白的关键组成成分,它的分布方式具有脑区依赖性,主要在小鼠各脑区小胶质细胞中表达的。选择性敲除雄性小鼠小胶质细胞中的VPS35会导致海马齿状回的SGZ中小胶质细胞密度和活性增加,同时使神经祖细胞增殖升高,神经元分化减少。此外,突变体齿状回中的新生神经元显示出树突形态受损和树突棘密度降低;同时发现小胶质细胞VPS35缺失的小鼠表现出抑郁样行为并伴有长期识别记忆的损伤^[55]。此外,小胶质细胞对神经发生的影响可能由白介素1(interleukin 1, IL-1)介导。因为小胶质细胞刺激后产生的IL-1可以通过对HPA轴的刺激作用和糖皮质激素的分泌作用而产生其对神经发生的不利影响,如肾上腺切除术消除了IL-1介导的神经发生抑制作用。另外,IL-1可以直接激活由海马神经祖细胞表达的I型IL受体,导致由核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)信号传导途径介导的细胞增殖能力降低^[56]。

2.4.2 星形胶质细胞对抑郁症和神经发生的影响

星形胶质细胞参与脑的各种正常的生理过程,调节细胞外空间体积并调节突触可塑性^[57]。研究表明,MDD患者脑星形胶质细胞的密度、形态、蛋白质表达和膜通道功能异常^[58]。对胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)表达的研究发现其在MDD受试者中显著改变。免疫组化分析显示,与对照相比,年轻抑郁受试者脑中GFAP mRNA和蛋白质水平显著减少^[59]。在MDD患者海马中观察到谷氨酸-天冬氨酸转运体和胶质细胞谷氨酸转运体-1的表达降低,并且发现其海马中与星形胶质细胞有关的特异性膜通道Cx43水平也降低^[60]。上述研究表明,星形胶质细胞参与抑郁症的发生发展过程。

海马中星形胶质细胞迁移,其中一些接触血管形成血脑屏障的血管终末端,而另一些可以接触神经元或通过连接蛋白与少突胶质细胞偶联。同时星形胶质细胞可以通过连接蛋白与其他星形胶质细胞连接,产生一种功能性合胞体,通过Ca²⁺将信息传递给体内远处的细胞。因此,星形胶质细胞被认为在神经发生过程起着核心作用^[61]。最近研究发现,成人神经干细胞或神经祖细胞中多功能跨膜受体neogenin的缺失可使星形胶质细胞分化增加并损

害神经干细胞或神经祖细胞的增殖和神经发生。该neogenin缺失的小鼠会表现出抑郁样行为^[62]。齿状回中星形胶质细胞的分泌活性介导体内新生神经元的突触和网络整合,表明它们在神经发生功能输出中发挥关键作用^[63]。此外,miRNA let-7b和let-7c已被认为是抑郁症的潜在生物标志物^[64]。而星形胶质细胞分泌的外泌体可在应激条件下上调或下调let-7b和let-7c,表明星形胶质细胞可能通过调节miRNA变化在抑郁症的神经发生中起作用^[65]。

2.5 抗抑郁治疗对神经发生的影响

除了寻找调控神经发生的因素和使人们易患抑郁症的因素之间的相关性之外,大量工作也研究了神经发生与抗抑郁治疗之间的关系。研究发现许多经典的抗抑郁药物可增加成年哺乳动物齿状回中的细胞增殖和神经发生。最近研究发现临床上电休克治疗对重度抑郁症疗效显著,电休克治疗可刺激海马区的静态干细胞样前体,然后通过非对称性的分裂产生两种不同类型的子细胞。同样,经颅脑刺激,如电刺激,可增加颗粒细胞前体的增殖。神经祖细胞由不成熟的逐步分化为成熟的齿状颗粒细胞,产生轴突和树突,增加海马神经发生^[66]。抗抑郁药如SSRIs,选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂和电惊厥休克增加抑郁症啮齿动物模型中的BDNF表达^[38,67]。氟伏沙明是一种SSRIs,在强迫游泳试验中缩短了不动时间,并逆转了慢性给予地塞米松(一种GR激动剂)引起的小鼠大脑皮质和海马中BDNF的下调^[38]。非典型抗抑郁药,如S47445、阿戈美拉汀和其他5-HT_{2c}受体拮抗剂,也增加了啮齿动物中新神经元的产生^[68]。研究发现,Sirt1激活剂白藜芦醇可逆转抑郁样行为并且增加海马神经发生^[69]。大多数抗抑郁药治疗成人神经发生的研究集中在增殖的变化上,但最近的研究结果表明,抗抑郁药可以改变新生神经元的成熟和存活。电惊厥性休克、深部脑刺激和经颅磁刺激也能增强树突生长并诱导新生神经元的成熟并增加其存活^[66]。新生神经元成熟和整合到齿状回路中这一缓慢时间过程也验证了抑郁症神经发生假说。

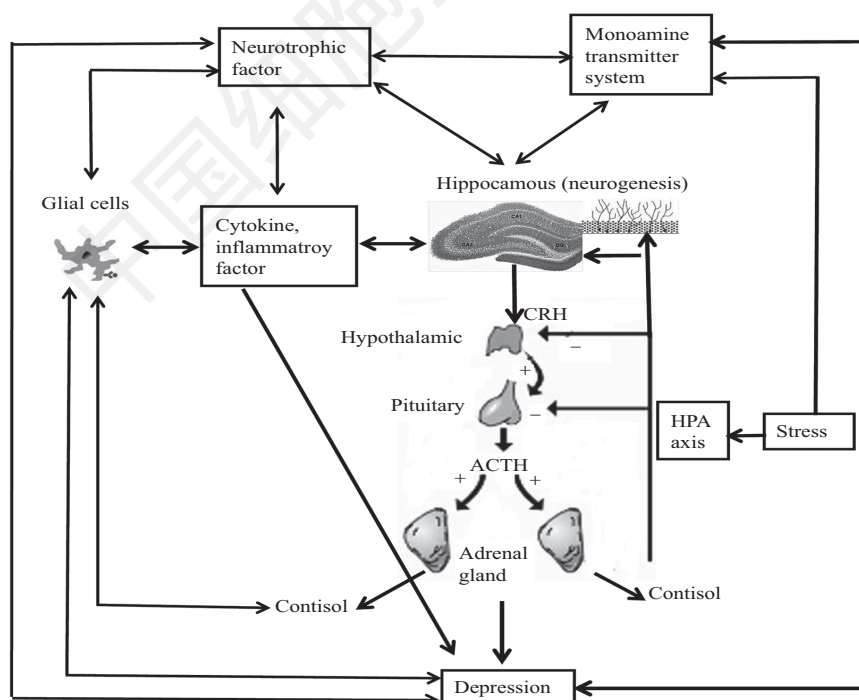
近年来,研究发现神经发生可以通过环境刺激或个体活动来调节。如抑郁症患者可通过体育活动、丰富环境、学习和减少社会压力来调节神经发生,并可以逆转相关的行为障碍。运动不仅可减轻抑郁症患者的症状,也可以缓解啮齿类动物的焦虑、抑

郁样情绪^[70]。同时发现运动可增强实验动物的成年期神经发生,并增加齿状回新的神经元的存活、增殖和成熟^[71]。实验通过增加玩具、隧道、更大的空间、社交互动和其他手段使动物的居住环境更加丰富,这些丰富环境减少了动物疾病模型中与抑郁相关的行为,并且增强了成年齿状回中新神经元的增殖和存活^[72]。早期丰富环境对齿状回神经发生的影响更为复杂,研究发现,生活在丰富环境中的新生儿和幼年啮齿动物在其成年后很少产生抑郁样行为^[73],并且该丰富环境可对成年期神经发生产生持久影响^[74]。尽管目前对啮齿类动物笼养模型的研究不是十分清楚,但居住环境对动物成年神经发生和行为的影响可能与人类环境对精神疾病的影响相一致。提示我们适当的运动、参加社会活动和学习等康复心理治疗是治疗抑郁症的一种有效措施。

3 结语

众所周知,现有以单胺递质假说为基础的抗抑郁症治疗,对近一半的抑郁症患者无效,这反映抑郁症单胺递质假说缺乏普适性。近年来,随着神经科学研究的不断深入,发现HPA轴功能失调,神经营养

因子产生障碍,神经胶质细胞异常激活,甚至胃肠道信号肽的分泌异常等都可能是抑郁症发生的原因。目前研究发现,神经递质信号系统、神经营养因子、细胞因子等彼此之间的互相联系、互相影响,形成一个复杂信号网络系统,且研究发现,所有这些因素都会影响与抑郁症有关的海马神经发生,表明在这个复杂的网络系统中神经发生可能起着桥梁作用。海马神经发生障碍,可使新的神经元产生减少,海马萎缩,使海马对HPA轴调控异常、5-HT及其信号系统异常、神经营养因子和细胞因子水平降低等,从而引起抑郁症的产生(图1)。此外,在研究神经发生时,不仅要关注新生神经元的数量,还要关注这些神经元的成熟以及新神经元与成熟神经回路的整合,局部大脑回路和胶质细胞的相关变化,包括继发性凋亡,这些都可能会导致抑郁症中神经发生受损,从而导致海马体积变小。虽然大量研究探讨了抑郁症与神经发生之间的关系,并且表明它们之间存在关联,但这些数据大多来自于啮齿类动物模型,因此具有一定的局限性。同时要证实人类成年海马神经发生与抑郁症病因学之间的直接或间接联系,需要开发新的影像技术,以便追踪患者的神经发生。目前



HPA: 下丘脑-垂体-肾上腺; CRH: 促肾上腺皮质激素释放激素; ACTH: 促肾上腺皮质激素; “+”激活; “-”抑制。

HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal; CRH: corticotropin releasing hormone; ACTH: adrenocorticotrophic hormone; “+” activate; “-” inhibit.

图1 神经发生在抑郁症发病机制中作用及复杂的网络

Fig.1 The role of neurogenesis in the pathogenesis of depression and the complex network

绝大多数对于抑郁症与成年神经发生影响的研究都集中于齿状回, 但其他大脑区域产生的新的神经元也可能在抑郁症中发挥作用, 因此, 需进一步对其他脑区神经发生进行研究。尽管对抑郁症和神经发生的研究将面临巨大的挑战, 但促进海马神经发生可能是治疗抑郁症的一个新的策略和靶点。

参考文献 (References)

- 1 Su MH, Chen HC, Lu ML, Feng J, Chen IM, Wu CS, *et al.* Risk profiles of personality traits for suicidality among mood disorder patients and community controls. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 137(1): 30-8.
- 2 Sambamoorthi U, Shah D, Zhao X. Healthcare burden of depression in adults with arthritis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2017; 17(1): 53-65.
- 3 Ruiz NAL, Del Angel DS, Olguin HJ, Silva ML. Neuroprogression: the hidden mechanism of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 2837-45.
- 4 Anacker C, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility-linking memory and mood. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18(6): 335-46.
- 5 Toda T, Gage FH. Adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity. *Cell Tissue Res* 2018; 373(3): 693-709.
- 6 Miller BR, Hen R. The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. *Curr Opin Neurobiol* 2015; 30: 51-8.
- 7 Haj-Mirzaian A, Amiri S, Amini-Khoei H, Hosseini MJ, Haj-Mirzaian A, Momeny M, *et al.* Anxiety and depressive like behaviors are associated with altered hippocampal energy and inflammatory status in a mouse model of Crohn's disease. *Neurosci* 2017; 366: 124-37.
- 8 Egeland M, Guinaudie C, Du Preez A, Musaelyan K, Zunszain PA, Fernandes C, *et al.* Depletion of adult neurogenesis using the chemotherapy drug temozolomide in mice induces behavioural and biological changes relevant to depression. *Transl Psychiatry* 2017; 7(4): e1101.
- 9 Jiang B, Wang YJ, Wang H, Song L, Huang C, Zhu Q, *et al.* Antidepressant-like effects of fenofibrate in mice via the hippocampal brain-derived neurotrophic factor signalling pathway. *Br J Pharmacol* 2017; 174(2): 177-94.
- 10 Schoenfeld TJ, McCausland HC, Morris HD, Padmanaban V, Cameron HA. Stress and loss of adult neurogenesis differentially reduce hippocampal volume. *Biol Psychiatry* 2017; 82(12): 914-23.
- 11 Seo JS, Wei J, Qin L, Kim Y, Yan Z, Greengard P. Cellular and molecular basis for stress-induced depression. *Mol Psychiatry* 2017; 22(10): 1440-7.
- 12 Chan JN, Lee JC, Lee SS, Hui KK, Chan AH, Fung TK, *et al.* Interaction effect of social isolation and high dose corticosteroid on neurogenesis and emotional behavior. *Front Behav Neurosci* 2017; 11: 18.
- 13 Murphy SK, Fineberg AM, Maxwell SD, Alloy LB, Zimmermann L, Krigbaum NY, *et al.* Maternal infection and stress during pregnancy and depressive symptoms in adolescent offspring. *Psychiatry Res* 2017; 257: 102-10.
- 14 Loi M, Koricka S, Lucassen PJ, Joels M. Age- and sex-dependent effects of early life stress on hippocampal neurogenesis. *Front Endocrinol* 2014; 5: 13.
- 15 Steine IM, Zayats T, Stansberg C, Pallesen S, Mrdalj J, Havik B, *et al.* Implication of NOTCH1 gene in susceptibility to anxiety and depression among sexual abuse victims. *Transl Psychiatry* 2016; 6(12): e977.
- 16 Gandy K, Kim S, Sharp C, Dindo L, Maletic-Savatic M, Calarge C. Pattern separation: a potential marker of impaired hippocampal adult neurogenesis in major depressive disorder. *Front Neurosci* 2017; 11: 571.
- 17 Iniguez SD, Aubry A, Riggs LM, Alipio JB, Zanca RM, Flores-Ramirez FJ, *et al.* Social defeat stress induces depression-like behavior and alters spine morphology in the hippocampus of adolescent male C57BL/6 mice. *Neurobiol Stress* 2016; 5: 54-64.
- 18 Febbraro F, Svenningsen K, Tran TP, Wiborg O. Neuronal substrates underlying stress resilience and susceptibility in rats. *PLoS one* 2017; 12(6): e0179434.
- 19 Lee S, Rhee DK. Effects of ginseng on stress-related depression, anxiety, and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Ginseng Res* 2017; 41(4): 589-94.
- 20 Li HY, Zhao YH, Zeng MJ, Fang F, Li M, Qin TT, *et al.* Saikosaponin D relieves unpredictable chronic mild stress induced depressive-like behavior in rats: involvement of HPA axis and hippocampal neurogenesis. *Psychopharmacology* 2017; 234(22): 3385-94.
- 21 Clayton SA, Jones SW, Kurowska-Stolarska M, Clark AR. The role of microRNAs in glucocorticoid action. *J Biol Chem* 2018; 293(6): 1865-74.
- 22 Chan TE, Grossman YS, Bloss EB, Janssen WG, Lou W, McEwen BS, *et al.* Cell-type specific changes in glial morphology and glucocorticoid expression during stress and aging in the medial prefrontal cortex. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 146-90.
- 23 Alves ND, Patricio P, Correia JS, Mateus-Pinheiro A, Machado-Santos AR, Loureiro-Campos E, *et al.* Chronic stress targets adult neurogenesis preferentially in the suprapyramidal blade of the rat dorsal dentate gyrus. *Brain Struct Funct* 2018; 223(1): 415-28.
- 24 Hori H, Koga N, Hidese S, Nagashima A, Kim Y, Higuchi T, *et al.* 24-h activity rhythm and sleep in depressed outpatients. *J Psychiatr Res* 2016; 77: 27-34.
- 25 Huhdanpaa H, Klenberg L, Westerinen H, Fontell T, Aronen ET. Sleep difficulties are associated with increased symptoms of psychopathology. *Exp Brain Res* 2014; 232(5): 1567-74.
- 26 Seki K, Yoshida S, Jaiswal MK. Molecular mechanism of noradrenaline during the stress-induced major depressive disorder. *Neural Regen Res* 2018; 13(7): 1159.
- 27 Sekio M, Seki K. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is associated with $\alpha 1$ -adrenoceptor dependent downregulation of the membrane GluR1 subunit in the mouse medial prefrontal cortex and ventral tegmental area. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 18(1): pii. pyu005.
- 28 Naoi M, Maruyama W, Shamoto-Nagai M. Type A monoamine oxidase and serotonin are coordinately involved in depressive disorders: from neurotransmitter imbalance to impaired neurogenesis. *J Neural Transm* 2018; 125(1): 53-66.
- 29 Holmes SE, Esterlis I, Mazure CM, Lim YY, Ames D, Rainey-Smith S, *et al.* Trajectories of depressive and anxiety symptoms in older adults: a 6-year prospective cohort study. *Int J Geriatr*

- Psychiatry 2018; 33: 405-13.
- 30 Noto B, Klempin F, Alenina N, Bader M, Fink H, Sander SE. Increased adult neurogenesis in mice with a permanent overexpression of the postsynaptic 5-HT1A receptor. *Neurosci Lett* 2016; 633: 246-51.
 - 31 Yohn CN, Gergues MM, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression. *Mol Brain* 2017; 10(1): 28-96.
 - 32 Samuels BA, Anacker C, Hu A, Levinstein MR, Pickenhagen A, Tsetsenis T, *et al.* 5-HT1A receptors on mature dentate gyrus granule cells are critical for the antidepressant response. *Nat Neurosci* 2015; 18(11): 1606-16.
 - 33 Perfalk E, Cunha-Bang SD, Holst KK, Keller S, Svarer C, Knudsen GM, *et al.* Testosterone levels in healthy men correlate negatively with serotonin 4 receptor binding. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 81: 22-8.
 - 34 Samuels BA, Mendez-David I, Faye C, David SA, Pierz KA, Gardier AM, *et al.* Serotonin 1A and serotonin 4 receptors: essential mediators of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants. *Neuroscientist* 2016; 22(1): 26-45.
 - 35 Schmidt HD, Banasr M, Duman RS. Future antidepressant targets: neurotrophic factors and related signaling cascades. 2008; 5(3): 151-6.
 - 36 Levy MJF, Boule F, Steinbusch HW, van den Hove DLA, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology* 2018; 235: 2195-220.
 - 37 Zhu XL, Chen JJ, Han F, Pan C, Zhuang TT, Cai YF, *et al.* Novel antidepressant effects of Paeonol alleviate neuronal injury with concomitant alterations in BDNF, Rac1 and RhoA levels in chronic unpredictable mild stress rats. *Psychopharmacology* 2018; 235(7): 2177-91.
 - 38 Wang H, Zhao Y, Wang YJ, Song L, Wang JL, Huang C, *et al.* Antidepressant-like effects of tetrahydroxystilbene glucoside in mice: involvement of BDNF signaling cascade in the hippocampus. *CNS Neurosci Ther* 2017; 23(7): 627-36.
 - 39 Castrén E, Kojima M. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiol Dis* 2017; 97: 119-26.
 - 40 El-Hage W, Vourc'h P, Gaillard P, Léger J, Belzung C, Ibaguen-Vargas Y, *et al.* The BDNF Val(66)Met polymorphism is associated with escitalopram response in depressed patients. *Psychopharmacology* 2015; 232(3): 575-81.
 - 41 Sharma AN, da Costa e Silva BF, Soares JC, Carvalho AF, Quevedo J. Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: a comprehensive review of human studies. *J Affect Disord* 2016; 197: 9-20.
 - 42 Cheng Y, Rodriguiz RM, Murthy SR, Senatorov V, Thouenon E, Cawley NX, *et al.* Neurotrophic factor- $\alpha 1$ prevents stress-induced depression through enhancement of neurogenesis and is activated by rosiglitazone. *Mol Psychiatry* 2015; 20(6): 744-54.
 - 43 Xiao L, Chang SY, Xiong ZG, Selveraj P, Peng Loh Y. Absence of carboxypeptidase E/Neurotrophic factor- $\alpha 1$ in knock-out mice leads to dysfunction of BDNF-TRKB signaling in hippocampus. *J Mol Neurosci* 2017; 62(1): 79-87.
 - 44 Xu YH, Yu M, Wei H, Yao S, Chen SY, Zhu XL, *et al.* Fibroblast growth factor 22 is a novel modulator of depression through interleukin-1 β . *CNS Neurosci Ther* 2017; 23(11): 907-16.
 - 45 Terauchi A, Gavin E, Wilson J, Umemori H. Selective inactivation of fibroblast growth factor 22 (FGF22) in CA3 pyramidal neurons impairs local synaptogenesis and affective behavior without affecting dentate neurogenesis. *Front Synaptic Neurosci* 2017; 9: 17.
 - 46 Williams AJ, Yee P, Smith MC, Murphy GG, Umemori H. Deletion of fibroblast growth factor 22 (FGF22) causes a depression-like phenotype in adult mice. *Behav Brain Res* 2016; 307: 11-7.
 - 47 Aurbach EL, Inui EG, Turner CA, Hagenauer MH, Prater KE, Li JZ, *et al.* Fibroblast growth factor 9 is a novel modulator of negative affect. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(38): 11953-8.
 - 48 Xie T, Stathopoulou MG, de Andres F, Siest G, Murray H, Martin M, *et al.* VEGF-related polymorphisms identified by GWAS and risk for major depression. *Transl Psychiatry* 2017; 7(3): e1055.
 - 49 Benson-Martin JJ, Stein DJ, Baldwin DS, Domschke K. Genetic mechanisms of electroconvulsive therapy response in depression. *Hum Psychopharmacol* 2016; 31(3): 247-51.
 - 50 Stein DJ, Naudé PJ, Berk M. Stress, depression, and inflammation: molecular and microglial mechanisms. *Biol Psychiatry*, 2018; 83(1): 5-6.
 - 51 Szepesi Z, Manouchehrian O, Bachiller S, Deierborg T. Bidirectional microglia-neuron communication in health and disease. *Front Cell Neurosci* 2018; 12: 323-83.
 - 52 Janušonis S. Some galeomorph sharks express a mammalian microglia-specific protein in radial ependymoglia of the telencephalon. *Brain Behav Evol* 2018; 91(1): 17-30.
 - 53 Reus GZ, de Moura AB, Silva RH, Resende WR, Quevedo J. Resilience dysregulation in major depressive disorder: focus on glutamatergic imbalance and microglial activation. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16(3): 297-307.
 - 54 Turano A, Lawrence JH, Schwarz JM. Activation of neonatal microglia can be influenced by other neural cells. *Neurosci Lett* 2017; 657: 32-7.
 - 55 Appel JR, Ye S, Tang F, Sun D, Zhang H, Mei L, *et al.* Increased microglial activity, impaired adult hippocampal neurogenesis, and depressive-like behavior in microglial VPS35-depleted mice. *J Neurosci* 2018; 38(26): 5949-68.
 - 56 Qian Y, Xin Z, Lv Y, Wang Z, Zuo L, Huang X, *et al.* Asiatic acid suppresses neuroinflammation in BV2 microglia via modulation of the Sirt1/NF- κ B signaling pathway. *Food Funct* 2018; 9(2): 1048-57.
 - 57 Dallérac G, Rouach N. Astrocytes as new targets to improve cognitive functions. *Prog Neurobiol* 2016; 144: 48-67.
 - 58 Dossi E, Vasile F, Rouach N. Human astrocytes in the diseased brain. *Brain Res Bull* 2018; 136: 139-56.
 - 59 Shilpa BM, Bhagya V, Harish G, Srinivas Bharath MM, Shankaranarayana Rao BS. Environmental enrichment ameliorates chronic immobilisation stress-induced spatial learning deficits and restores the expression of BDNF, VEGF, GFAP and glucocorticoid receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 2017; 76: 88-100.
 - 60 Medina A, Watson SJ, Bunney W Jr, Myers RM, Schatzberg A, Barchas J, *et al.* Evidence for alterations of the glial syncytial function in major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2016; 72: 15-21.
 - 61 Terrillion CE, Abazyan B, Yang Z, Crawford J, Shevelkin AV, Jouroukhin Y, *et al.* DISC1 in astrocytes influences adult

- neurogenesis and hippocampus-dependent behaviors in mice. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42(11): 2242-51.
- 62 Sun D, Sun XD, Zhao L, Lee DH, Hu JX, Tang FL, *et al.* Neogenin, a regulator of adult hippocampal neurogenesis, prevents depressive-like behavior. *Cell Death Dis* 2018; 9(1): 8-52.
- 63 Sultan S, Li L, Moss J, Petrelli F, Casse F, Gebara E, *et al.* Synaptic integration of adult-born hippocampal neurons is locally controlled by astrocytes. *Neuron* 2015; 88(5): 957-72.
- 64 Gururajan A, Naughton ME, Scott KA, O'Connor RM, Moloney G, Clarke G, *et al.* MicroRNAs as biomarkers for major depression: a role for let-7b and let-7c. *Transl Psychiatry* 2016; 6(8): e862.
- 65 Duarte A, Cisternas P, Caviedes A, Batiz LF, Lafourcade C, Wyneken U, *et al.* Astrocytes at the hub of the stress response: potential modulation of neurogenesis by miRNAs in astrocyte-derived exosomes. *Stem Cells Int* 2017; 2017: 1719050.
- 66 Bouckaert F, Sienaert P, Obbels J, Dols A, Vandenbulcke M, Stek M, *et al.* ECT: its brain enabling effects a review of electroconvulsive therapy-induced structural brain plasticity. *J ECT* 2014; 30(2): 143-51.
- 67 Harrisberger F, Smieskova R, Schmidt A, Lenz C, Walter A, Wittfeld K, *et al.* BDNF Val66Met polymorphism and hippocampal volume in neuropsychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 55: 107-18.
- 68 Mendez-David I, Guilloux JP, Papp M, Tritschler L, Mocaer E, Gardier AM, *et al.* S 47445 produces antidepressant- and anxiolytic-like effects through neurogenesis dependent and independent mechanisms. *Front Pharmacol* 2017; 8: 462.
- 69 Lu G, Li J, Zhang H, Zhao X, Yan LJ, Yang X. Role and possible mechanisms of Sirt1 in depression. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 8596903.
- 70 Liu P Z, Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Front Neurosci* 2018; 12: 52.
- 71 Lloyd BA, Hake HS, Ishiwata T, Farmer CE, Loetz EC, Fleshner M, *et al.* Exercise increases mTOR signaling in brain regions involved in cognition and emotional behavior. *Behav Brain Res* 2017; 323: 56-67.
- 72 Gregoire CA, Bonenfant D, Le Nguyen A, Aumont A, Fernandes KJ. Untangling the influences of voluntary running, environmental complexity, social housing and stress on adult hippocampal neurogenesis. *PLoS One* 2014; 9(1): e86237.
- 73 Cheong EV, Sinnott C, Dahly D, Kearney PM. Adverse childhood experiences (ACEs) and later-life depression: perceived social support as a potential protective factor. *BMJ Open* 2017; 7(9): e013228.
- 74 Ashokan A, Hegde A, Balasingham A, Mitra R. Housing environment influences stress-related hippocampal substrates and depression-like behavior. *Brain Res* 2018; 1683: 78-85.