



评述

中国知名大学及研究院所专栏 中国科学技术大学生命科学学院专辑

多组配对受体调节应激反应在抑郁症发病中的作用和分子机制

方辉, 周江宁*

中国科学技术大学生命科学学院, 中国科学院脑功能与脑疾病重点实验室, 合肥 230027

* 联系人, E-mail: jnzhou@ustc.edu.cn

收稿日期: 2016-10-29; 接受日期: 2016-11-20; 网络版发表日期: 2017-01-19

国家自然科学基金(批准号: 81301156, 91132304)资助项目

摘要 应激导致的下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴活性紊乱在抑郁症发病中具有重要作用, 下丘脑室旁核的促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)神经元是其中枢驱动力. 室旁核内有多种受体与 CRH 神经元共存, 共同调控 CRH 的转录表达. 本课题组的系列研究发现, 抑郁症发病与调控 CRH 基因的多组成对受体的表达失衡相关: CRH 受体 R1 和 R2、盐皮质激素受体和糖皮质激素受体、雌激素受体和雄激素受体, 这些成对受体间的相互作用调控 CRH 基因的转录表达. 调控 CRH 神经元活性的多组成对受体的动态平衡失调是抑郁症发病的重要分子机制之一, 恢复此类受体的表达平衡将是抑郁症的预防和治疗的重要策略.

关键词 抑郁症, 应激反应, HPA 轴, CRH

抑郁症是一种常见的情感障碍性疾病, 发病率逐年上升, 根据世界卫生组织(WHO)公布的数据显示, 全球抑郁症的发生率约为 3.1%, 各年龄层共有约 4 亿人患有抑郁症, 是 21 世纪人类健康的主要杀手之一^[1]. 抑郁症对患者和社会造成了沉重负担, 约有 15% 的抑郁症患者最终会选择自杀. 我国自 20 世纪 80 年代以来, 精神疾病的患病率呈上升趋势, 抑郁症成为精神疾病中最主要的问题. 2013 年的一项研究系统回顾了 2001~2010 年的重度抑郁症流行病学调查结果, 推测我国重度抑郁症终身患病率约为 3.3%^[2]. 全球疾病负担研究显示, 精神/神经疾病占

疾病负担的第一位, 其中抑郁症位居精神神经疾病的首位, 但其病因及发病机制至今尚不清楚.

1 抑郁症的发病机制假说

抑郁症的成因与遗传和环境因素有关, 包括遗传的易感性、神经递质或激素的失调、营养因素、心理和社会因素等. 关于抑郁症的发病机制主要有两种学说: “单胺类学说”和“应激假说”.

1.1 单胺类学说

单胺类学说认为, 抑郁症是由于患者脑内单胺

引用格式: 方辉, 周江宁. 多组配对受体调节应激反应在抑郁症发病中的作用和分子机制. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 78–86
Fang H, Zhou J N. Pathogenesis and pathogenic mechanisms of depression. Sci Sin Vitae, 2017, 47: 78–86, doi: 10.1360/N052016-00356

类神经递质紊乱, 如 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺或去甲肾上腺素(NE)减少所致. 目前在临床上常用的抗抑郁药物, 如五羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)、五羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)以及三环类抗抑郁药(TCAs)和单胺氧化酶抑制剂(MAOI)等, 均以影响单胺系统、改善单胺类神经递质水平为目标, 能有效提高脑内单胺类神经递质的水平, 使患者的症状得以缓解. 但基于单胺类递质的药物对抑郁症的临床治疗并不十分理想, 仍存在问题: (i) 疗效滞后. 大多数患者在起始治疗 3~5 周后方能起效, 对于伴有自杀倾向的抑郁症患者而言, 具有致命风险; (ii) 疗效有限. 目前的抗抑郁药仅能对约 70% 的患者有效, 对约 30% 的抑郁症患者均无效; 同时约有 50% 的服药患者反复发作. 另外, 临床上治疗抑郁症时常需要多种药物联合使用, 单种抗抑郁药物使用治疗效果不显著. (iii) 长期使用药物依从性差. 对于抑郁症患者来说, 无论是首次发作还是再次发作都必须长期服药, 才能有效预防复发. 因此开发具有快速作用的新型抗抑郁药迫在眉睫, 同时也说明抑郁症是一种多因素影响的复杂疾病, 仅仅归结于由中枢单胺类递质的减少所致, 显然过于简单.

1.2 应激假说

基础研究和临床研究的结果都表明, 应激可以导致抑郁症发病^[3,4]. “应激假说”认为, 应激导致的下丘脑—垂体—肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴功能活性紊乱在抑郁症发病中起着重要作用^[5,6]. 而在这当中, 下丘脑室旁核的促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)神经元处于 HPA 轴顶端、具有整合心理和物理刺激的功能, 被公认为是应激反应的中枢驱动力. 正常生理条件下, 外界的生理性或者心理性应激刺激经由感觉器官传至大脑, 大脑发出信号传至下丘脑, 从而激活下丘脑室旁核的 CRH 神经元细胞合成并分泌 CRH 释放到垂体, CRH 与其受体 CRHR1(CRH receptor 1)结合激活胞内 cAMP 信号通路, 刺激促皮质激素细胞释放 ACTH(adrenocorticotrophic hormone), ACTH 进而影响皮质醇(酮)等激素合成, 而皮质醇(酮)与糖皮质激素受体(Glucocorticoid receptor, GR)结合可以负反馈抑制 CRH 基因的转录和分泌. 前额叶、海马、杏仁核和下丘脑是体内调节情绪反应的主

要中枢结构, 基于功能磁共振(fMRI)的元分析结果也显示, 上述脑区与抑郁症发病密切相关^[7]. 研究发现, 抑郁症患者脑内 CRH 神经元的活性明显增强, 下丘脑室旁核 CRH 分泌增加, 垂体分泌的 ACTH 增多, 血浆糖皮质激素水平也异常增高. 如果给予啮齿动物糖皮质激素类药物可以模拟抑郁样症状^[8], 同时发现糖皮质激素受体介导的对 HPA 轴的负反馈失调. 临床也常用地塞米松联合促皮质激素释放激素(DEX-CRH)实验来评估抑郁症病人的 HPA 轴异常改变^[9]. 在长期应激刺激下, HPA 轴的功能持续亢进导致下丘脑室旁核 CRH 释放过多, 皮质醇异常升高, 可引起的前额叶、海马等处的神经元广泛受损. 前额叶、海马受损又使其对 HPA 轴的抑制作用减弱, 从而导致糖皮质激素产生脱抑制而造成对前额叶、海马神经元的进一步损伤^[10,11]. 这一异常的正反馈调节机制是抑郁症发病的应激假说的主要内涵.

2 促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)

CRH 神经元在脑内皮层、海马、杏仁核等区域的分布零散, 而在下丘脑主要集中分布于室旁核区(paraventricular nucleus, PVN). 本实验室前期研究发现, 急性束缚应激和慢性不可预见应激都可以造成动物血浆皮质酮水平增高, PVN 区 CRH mRNA 表达显著增加, 动物表现出抑郁样行为^[12]. PVN 处 CRH 神经元接受来自前额叶皮层、海马、杏仁核、下丘脑等与情绪调节相关的边缘系统的神经投射, 同时也投射到上述脑区. CRH 神经元通过整合物理、心理的应激刺激, 协调中枢神经系统调动行为、内分泌、自主和免疫系统等对应激做出反应.

CRH 是一种 41 个氨基酸大小的分泌性神经肽, 由 192 个氨基酸的前体蛋白经剪切成熟后形成, 但其成熟和分泌的具体分子机制还不清楚. PVN 处 CRH 神经元分泌的 CRH 肽通过垂体门脉系统作用于垂体, 刺激垂体前叶细胞合成、释放 ACTH, ACTH 促进肾上腺皮质细胞合成和释放糖皮质激素(glucocorticoids, GCs). 糖皮质激素对于 HPA 轴的活性存在负反馈抑制调节, 当血内的糖皮质激素含量过高时会减少或停止 CRH 的释放, 而当血内的糖皮质激素含量下降时, 会促使更多的 CRH 释放.

人 CRH 基因位于第 8 号染色体上, 由两个外显子组成. CRH 基因的转录调控是一个复杂且精细的调

节系统, *CRH* 基因启动子区域有多个转录因子结合位点, 不同的神经或激素信号都可以调节 *CRH* 的表达, 其精细调控是基于多种内源性配体和受体. 本实验室前期研究发现, 在抑郁症患者(死后脑标本)脑内下丘脑室旁核 *CRH* 神经元过度激活, 同时伴随着多种 *CRH* 调节性受体表达变化: I 型 *CRH* 受体, 盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR), 雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)和加压素受体 1A 表达增加, 雄激素受体表达降低^[13]. 更为有趣的是, 在维持 *CRH* 稳态平衡过程中, 至少存在 3 组作用相反的受体, 如 *CRH* 受体 CRHR1 与 CRHR2、糖皮质激素受体 GR 与盐皮质激素受体 MR、雌激素受体 ER 与雄激素受体(androgen receptor, AR). 由此提出假设, *CRH* 表达调节不是单一配体/受体系统发挥作用的结果, 而是一个多受体共同调节、相互影响的微妙平衡系统, 而这种内部平衡被打破可能是抑郁症发病的重要因素.

3 调控 *CRH* 神经元活性的多受体失衡

抑郁症患者脑内下丘脑室旁核 *CRH* 神经元细胞过度激活, 多组 *CRH* 调节性受体表达发生变化, *CRH* mRNA 表达增加, 抑郁模型动物的实验结果与之类似.

3.1 *CRH* 受体 R1 和 R2

CRH 的两类受体 CRHR1 和 CRHR2, 都属于 G 蛋白偶联受体家族^[14], 与应激反应的调节密切相关^[15]. 两类受体与 *CRH* 的亲合力有差别, 在脑内的分布也存在较大差异. CRHR1 与 *CRH* 亲和力高, 而 CRHR2 除与 *CRH* 结合外, 也与其他类 *CRH* 短肽结合, 在人脑中这两个受体的 mRNA 都广泛表达^[16]. 日本人中 *CRHR1* 基因的 SNP 位点 rs110402, rs242924 和 *CRHR2* 基因的 rs3779250 位点被报道与抑郁症发病相关^[17]. CRHR1 和 CRHR2 这两种受体在 PVN 处都有表达^[18], 而且表达这些受体的神经元细胞都接受来自杏仁中央核(central nucleus of amygdala, CeA)和前额叶皮层这两个情绪调节中枢的 *CRH* 信号输入^[12]. 向大鼠脑室内注射各种不同的应激因子可明显提高下丘脑室旁核中 *CRHR1* 和 *CRH* mRNA 的表达水平^[19,20], 提示下丘脑室旁核中存在应激正反馈环路, 或者杏仁核 *CRH* 神经元通过 CRHR1 增强 PVN

中 *CRH* 基因的表达进而放大应激反应, 激活 CRHR1 可导致应激反应增强. 基础条件下, 大鼠下丘脑 PVN 处 *CRHR2* mRNA 相对高表达^[19], 选择性激活 CRHR2 可以显著增加 PVN 处 *CRH* 转录而用 CRHR2 选择性拮抗剂预处理则可以削弱这种效应^[21], 提示 CRHR2 可能在应激反应中发挥基础调节作用. CRHR1 激活启动恐惧、焦虑等应激反应, 而 CRHR2 激活则拮抗 CRHR1 信号, 避免 *CRH* 系统过度被激活并从应激过程中快速恢复平衡^[22]. 由此可推测, 如果下丘脑室旁核中这两类 *CRH* 受体表达失衡, 会导致机体应激反应异常, 这可能是抑郁症病理发生的一个重要机制, 本实验室前期研究结果也支持这一推测. 本实验室发现, 抑郁症患者脑内 PVN 处 *CRHR1* 基因表达明显增加, 而 *CRHR2* 没有明显变化^[13], 表明 PVN 处这两种受体的表达明显失衡; 也有研究发现在其他脑区, 如抑郁自杀患者的额叶皮层, CRHR1 与 R2 表达也明显失衡^[23]. 动物实验研究也表明, 在不同的应激刺激下, HPA 轴过度激活都伴随着 PVN 处 *CRH* 受体 R1 和 R2 的失衡^[24]. 这提示, 恢复 CRHR1 和 R2 双受体的稳态是抗抑郁治疗的一个潜在靶点. 事实上, 已经有 CRHR1 拮抗剂被证明对抑郁症患者有效, CRHR1 拮抗剂的二期临床实验也已经开展, 有些已经被证明可以缓解抑郁症状.

3.2 盐皮质激素受体和糖皮质激素受体

CRH 神经元过度激活导致糖皮质激素水平升高, 而糖皮质激素在抑郁症发病中扮演重要角色, 抑郁症患者糖皮质激素基础水平升高且与情绪紊乱及认知功能损害相关^[25]. 糖皮质激素是应激反应中的重要分子, 通过广泛分布的两个甾体类受体: 高亲和性的 MR 和低亲和性的 GR, 在外周和中枢都发挥功能^[26]. 基因组学分析发现, *GR* 基因的多个 SNP 位点与抑郁发病相关^[27], 而 *MR* 的单倍体基因型则与女性抗抑郁相关^[28]. 在下丘脑 PVN 处, 两种受体都在小细胞而非大细胞上表达^[29], 同时在其他情绪相关脑区, 如前额叶、海马、下丘脑和杏仁核中 GR 和 MR 都广泛分布^[30,31]. 因与 MR 的亲合力更高, 通常糖皮质激素主要与 MR 结合, 而应激状态下产生的高浓度糖皮质激素则与 GR 相结合, 并进入细胞核与糖皮质激素反应元件(glucocorticoid response element, GRE)结合促进或抑制相关基因的表达^[32]. 人 *CRH* 基因启动子区有负向调节 GRE 位点(negative glucocorticoid

response element, *nGRE*), 糖皮质激素受体进入细胞核内可结合到该位点抑制 *CRH* 的转录^[33]. 更有意思的是, 本实验室最近对类人灵长类树鼩的基因组研究发现, *CRH* 基因启动子区除了负向调节 *GRE* 位点外还存在一个正向调节 *GRE* 位点(active glucocorticoid response element, *aGRE*), 体外实验证实糖皮质激素受体可结合该 *aGRE* 位点并促进 *CRH* 基因的转录表达; 利用荧光素报告基因技术分析 *CRH* 基因启动子活性发现突变该位点导致 *CRH* 基因启动子活性显著降低, 而将该位点敲入人源细胞株 *CRH* 基因启动子区, 可以显著提高 *CRH* mRNA 的表达水平^[34]. 然而考虑到 *MR* 和 *GR* 可以形成异二聚体或者同二聚体, 同时两种受体又都在 PVN 区小细胞中表达, 所以 *MR/GR* 的比例和 *MR/GR* 之间调节作用的平衡对 *CRH* 基因的表达具有决定性影响.

HPA 轴负反馈抑制受损是抑郁症的一个重要表现, 临床表现为糖皮质激素抵抗. 通过测定抑郁病人外周血, 发现糖皮质激素受体的亚型 *GR α* mRNA 表达明显降低, 而内分泌检测发现抑郁症病人 *MR* 活性增强^[35], 表明抑郁病人中这两种受体表达出现失衡. 通过对抑郁病人死后脑组织分析, 发现 *MR* 基因的转录水平在抑郁症患者 PVN 中明显升高, *GR* 的 mRNA 并没有变化^[13]; 同时发现抑郁病人的 *MR* 转录水平在前额叶和前扣带皮层都明显减少, 且在这两个区域 *GR/MR* 的比率明显上调^[36]. 也有其他研究显示, 抑郁症病人 *GR* 的表达水平在额叶、内侧颞叶等明显降低^[37]. 动物研究也表明, 不同的应激会导致 PVN 的 *GR* 表达下降^[38,39], 而长期抗抑郁治疗则可以提高 PVN 区域的 *GR* mRNA 和蛋白的表达水平^[40]. 通过药物校正 *MR/GR* 之间的失衡则可以改善抑郁症状, 临床单独应用 *MR* 的拮抗剂/激动剂或联合用药过程中, 都对抑郁症状有明显改善.

3.3 雌激素受体和雄激素受体

应激反应具有性别差异, 性激素通过其受体来参与对应激反应的调节. *ER* 和 *AR* 是两种主要的性激素受体, 存在于包括人、非人灵长类和啮齿类等多种动物脑内. *ER* 在人脑皮层、海马和下丘脑中均有表达, 尤其在下丘脑和杏仁核中 *ER α* 表达最为丰富, 但 *ER β* 含量较少^[41,42]. 啮齿类动物脑内 *ER* 的表达分布与人相类似, 只不过在下丘脑表达丰富的是 *ER β* 而非 *ER α* ^[43]. 在人脑 PVN 区 *ER α* 与 *CRH* 神经元共

存^[41]、大鼠脑 PVN 区 *ER β* 与 *CRH* 神经元共存^[44] 都已有报道. 同时人脑 PVN 处约有 1/3 的 *CRH* 神经元细胞与 *AR* 共存^[45], 但目前还没有其他动物脑内 PVN 处 *CRH* 神经元表达 *AR* 的报道.

一百多年前, 沃特加伦提出著名的“fight or flight”假说, 应激反应中的性别差异就开始被关注和研究. 性激素可能参与了 HPA 轴的发育和调节过程, 这是应激反应存在性别差异的神经内分泌学基础. 性激素水平的波动是抑郁症发病的高危因素, 性激素受体, 如 *AR* 和 *ER* 基因的多态性也相继被报道与抑郁症的易感性有关, 如法国女性中 *ER α* 基因 rs9340799 SNP 位点携带 G 等位基因患抑郁发病风险增加 1.6 倍^[46], 中国女性中 *ER α* 基因 PvuII SNP 位点与抑郁患病相关^[47]; 年轻男性中, *AR* 基因 1 号外显子的 CAG 重复多态性被报道与抑郁患病相关^[48]. 流行病学研究发现, 女性患重症抑郁的概率是男性的 2 倍, 而且女性在生育相关年份, 如经期前、产前/产后、绝经期前等阶段的抑郁发病率升高. 同样研究发现, 重度抑郁男性病人的性激素(睾酮)水平较低, 且具有较低生物活性睾酮的老年男性易患抑郁. *ER* 介导的 *CRH* 的过度激活可能是女性易患抑郁症的原因之一, 而 *AR* 介导的 *CRH* 的调控紊乱则可能是男性抑郁患者发病特征的基础. 发现抑郁病人死后脑组织 PVN 处 *CRH* 与 *ER α* 共标的神经元数目是正常对照组的 1.2 倍; 与正常对照组相比, 抑郁病人下丘脑的 *ER α* mRNA 是上调的^[41], 而 *AR* mRNA 是下调的^[45], 而这两种变化都会导致 *CRH* 神经元表达增强, 从而进一步改变 HPA 轴活性. 性激素直接影响 HPA 轴的研究表明, 性激素可以通过其受体直接调控 *CRH* 神经元. 性激素受体与其配体结合后, 可以结合到基因启动子区的性激素反应单元从而调节基因转录, 已经发现人 *CRH* 基因启动子区包含多个雌激素反应单元(Estrogen response element, *ERE*). 本实验室之前研究发现, 人脑 PVN-*CRH* 神经元中约有 40% 的细胞表达 *ER α* 受体^[41], 体外实验证实 *ER* 可以通过 *ERE* 明显增强 *CRH* 基因表达^[47]. 本实验室发现, *AR* 不仅与 PVN *CRH* 神经元共存, 而且 *AR* 可以通过雄激素反应元件(androgen response element, *ARE*)抑制 *CRH* 基因的表达^[45]. *ER* 促进 *CRH* 基因的转录, 而 *AR* 抑制 *CRH* 基因的转录, 两者各自通过结合 *CRH* 基因的启动子区激素反应元件而发挥促进/抑制转录的作用. 因此雄激素受体 *AR* 与雌激素受体 *ER* 在下

丘脑的表达丰度及活性平衡对于 *CRH* 的表达及 HPA 轴的状态有非常重要的影响。这些研究结果都提示, 性激素水平的改变、雄激素受体与雌激素受体平衡的紊乱可能是 *CRH* 神经元活性增加的重要因素, 雌激素和/或雄激素对 *CRH* 基因表达及 HPA 轴的调节是抑郁症发病性别差异性的重要原因。

3.4 视黄酸与脱落酸

临床研究显示, 视黄酸影响脑功能, 痤疮病人长期服用视黄酸类药物后表现出典型的抑郁样神经精神症状。在动物上的研究也发现, 视黄酸处理可引起动物焦虑增加和探索减少的情绪相关行为学改变^[49]。视黄酸是维生素 A 在体内的活性代谢产物, 维生素 A 及其代谢物(如视黄酸、维甲酸等)参与了体内的许多生理过程, 包括视力、生殖、生长、细胞分化、免疫功能, 以及胚胎发育等过程。β胡萝卜素是维生素 A 在体内的主要衍生物, 体内经代谢除生成视黄酸外还可生成脱落酸(abscisic acid, ABA), 两者具有相似的化学结构。

RA 通过结合、活化视黄酸受体(retinoid acid receptor α , *RAR α*), 调控下游靶基因的转录表达, 进而发挥细胞生物学功能。*RAR α* 受体在人下丘脑内广泛分布, 集中表达在视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)、室旁核(paraventricular nucleus, PVN)和视上核(supraoptic nucleus, SON), 在室旁核处与 *CRH* 神经元共存^[50]。与正常人相比, 抑郁症病人下丘脑内 *RAR α* 表达显著增加, 与 *CRH* 神经元的共存也显著增加^[51]。本实验室发现, 连续给予大鼠视黄酸处理可引起动物焦虑增加和探索减少的情绪相关行为学改变, 血清皮质酮水平上升, 肾上腺指数和肾上腺皮质厚度增加, PVN 处的 *CRH* 神经元明显活化, *CRH* 基因 mRNA 表达显著增加, HPA 轴的活性明显升高^[49]。体外实验证明, *CRH* 基因启动子区存在视黄酸反应单元(retinoid acid response element, *RARE*), 视黄酸受体(*RAR α*)结合到该位点增强 *CRH* 基因转录表达^[51]。慢性给予视黄酸则导致大鼠下丘脑的视黄酸信号通路出现紊乱, *RAR α* 表达异常增加, 与此同时大鼠脑内前额叶、海马和下丘脑区域调控 *CRH* 表达的多受体对平衡系统均出现了不同程度的失衡现象^[52]。本实验室还发现, 在大鼠前额叶、海马、下丘脑和杏仁核等情绪相关脑区中, *RAR α* 与 *CRH* 的表达存在相关。上述研究表明, RA 通过 *RAR α* 调控下丘脑

室旁核 *CRH* 神经元的活性、影响 *CRH* 的表达, 可能在 HPA 轴的功能异常、情绪相关性疾病的紊乱中扮演了重要的角色, 参与抑郁症的发病。

RA 的过度使用与抑郁症相关, 而 ABA 与 RA 具有相似的化学结构并且拥有共同的合成前体β胡萝卜素, ABA 在体内发挥什么样的功能还不清楚。ABA 首先在植物中被发现, 在植物应对环境应激和植物病原体过程中起到非常重要的作用。近年来, 在人源细胞、组织和血浆及多种动物体内都检测到 ABA。哺乳动物脑组织中也含有 ABA, 而且脑中 ABA 的含量远远大于其他组织。因此假设, ABA 可能通过共享 RA 信号通路参与 *CRH* 活性的调节。研究发现, 在急性应激条件下, 血清中皮质酮水平和下丘脑中即早基因 *c-fos* 表达水平显著升高, 血清中 ABA 含量增加而下丘脑中 ABA 含量显著降低。长期给予 ABA 改善了慢性不可预见性应激模型(chronic unpredictable mild stress, CUMS)大鼠的抑郁样行为, 大鼠糖水摄入显著增加、强迫游泳实验中游泳时间增加, 定量 PCR 检测发现大鼠下丘脑 *CRH*, *RAR α* mRNA 表达水平显著下降^[52]。体外研究进一步证实了在不同的神经细胞中 ABA 均可下调 *CRH* 基因的表达, 同时还发现正常人血清中 ABA 含量和 *CRH* 的表达水平成负相关^[53]。Lanc1-2 被报道是哺乳动物中 ABA 的受体, 利用 siRNA 技术特异阻断 Lanc1-2 表达则可以恢复 *RAR α* 和 *CRH* 的表达水平(未发表资料)。这些研究结果提示, ABA 可能与受体 Lanc1-2 结合后影响 *RAR α* 的表达, 进而通过影响视黄酸信号通路来下调 *CRH* 基因表达。ABA 与 RA 可能通过共同的信号通路平衡调节 *CRH* 的活性, 在抑郁症的发病过程中发挥重要的作用。

4 总结

下丘脑室旁核的 *CRH* 神经元位于 HPA 轴顶端, 整合心理、物理刺激, 驱动应激反应, 协调中枢神经系统调控行为、内分泌、自主和免疫系统。*CRH* 神经元过度激活、HPA 轴功能紊乱与抑郁发病密切相关。*CRH* 基因表达受到多对受体的共同调控, 包括 *CRHR1* 和 *CRHR2* 受体对、MR 和 GR 受体对、ER 和 AR 受体对等, 而这些成对受体内部存在微妙的平衡关系。本实验室先前研究发现, 抑郁症患者或抑郁模型动物下丘脑室旁核的 *CRH* 表达水平显著升高,

并伴随 CRHR1 和 CRHR2 受体对、MR 和 GR 受体对、ER 和 AR 受体对等的表达失衡, 其中 MR 和 GR, ER 和 AR 受体与配体结合后进入核内与 *CRH* 基因启动子区域结合, 拮抗调节 *CRH* 基因的转录表达(CRHR1 和 CRHR2 除外); 而 RA 和 ABA 都通过视黄酸信

号通路来互相拮抗调控 *CRH* 基因的转录表达(图 1). 由此提出假说, 调节应激反应的脑内多组配对受体表达失衡是导致抑郁发病的重要原因之一, 恢复此类受体的表达平衡将是抑郁症的预防、治疗的重要策略.

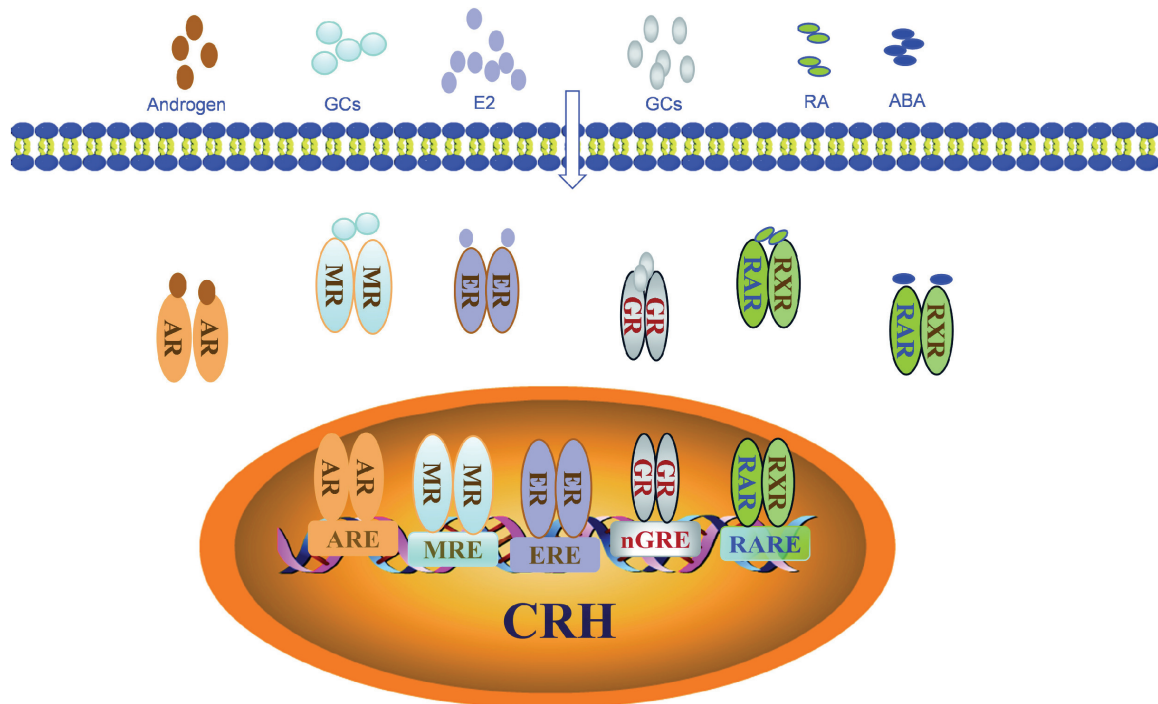


图 1 *CRH* 基因转录调控模式图

CRH: 促肾上腺皮质激素释放激素; Androgen: 雄激素; AR: 雄激素受体; ARE: 雄激素反应单元; E2: 雌二醇; ER: 雌激素受体; ERE: 雌激素反应单元; GCs: 糖皮质激素; GR: 糖皮质激素受体; MR: 盐皮质激素受体; MRE: 盐皮质激素反应单元; GRE: 糖皮质激素反应单元; RA: 视黄酸; ABA: 脱落酸; RXR: 视黄酸受体; RARE: 视黄酸反应单元

参考文献

- 1 Lecrubier Y. The burden of depression and anxiety in general medicine. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62, Suppl 8: 4–9; discussion 10–11
- 2 Gu L, Xie J, Long J X, et al. Epidemiology of major depressive disorder in mainland China: a systematic review. *PLoS One*, 2013, 8: e65356
- 3 Kendler K S, Karkowski L M, Prescott C A. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psych*, 1999, 156: 837–841
- 4 Paykel E S. Stress and affective disorders in humans. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 2001, 6: 4–11
- 5 Holsboer F, Lauer C J, Schreiber W, et al. Altered Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Regulation in healthy-subjects at high familial risk for affective-disorders. *Neuroendocrinology*, 1995, 62: 340–347
- 6 Plotsky P M, Owens M J, Nemeroff C B. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am*, 1998, 21: 293–307
- 7 刘耀中, 柳昀哲, 林碗君, 等. 抑郁障碍的核心脑机制——基于 fMRI 元分析的证据. *中国科学: 生命科学*, 2015, 45: 1214–1223
- 8 Gourley S L, Wu F J, Kiraly D D, et al. Regionally specific regulation of ERK MAP kinase in a model of antidepressant-sensitive chronic depression. *Biol Psychiatry*, 2008, 63: 353–359
- 9 Schule C, Baghai T C, Eser D, et al. The combined dexamethasone/CRH Test (DEX/CRH test) and prediction of acute treatment response

- in major depression. *PLoS One*, 2009, 4: e4324
- 10 Bao A M, Meynen G, Swaab D F. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev*, 2008, 57: 531–553
- 11 Pariante C M, Lightman S L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*, 2008, 31: 464–468
- 12 Meng Q Y, Chen X N, Tong D L, et al. Stress and glucocorticoids regulated corticotropin releasing factor in rat prefrontal cortex. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 342: 54–63
- 13 Wang S S, Kamphuis W, Huitinga I, et al. Gene expression analysis in the human hypothalamus in depression by laser microdissection and real-time PCR: the presence of multiple receptor imbalances. *Mol Psych*, 2008, 13: 786–799
- 14 Aguilera G, Nikodemova M, Wynn P C, et al. Corticotropin releasing hormone receptors: two decades later. *Peptides*, 2004, 25: 319–329
- 15 Hauger R L, Risbrough V, Oakley R H, et al. Role of CRF receptor signaling in stress vulnerability, anxiety, and depression. *Ann Ny Acad Sci*, 2009, 1179: 120–143
- 16 Hiroi N, Wong M L, Licinio J, et al. Expression of corticotropin releasing hormone receptors type I and type II mRNA in suicide victims and controls. *Mol Psych*, 2001, 6: 540–546
- 17 Ishitobi Y, Nakayama S, Yamaguchi K, et al. Association of CRHR1 and CRHR2 with major depressive disorder and panic disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2012, 159B: 429–436
- 18 Makino S, Takemura T, Asaba K, et al. Differential regulation of type-1 and type-2 alpha corticotropin-releasing hormone receptor mRNA in the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat. *Mol Brain Res*, 1997, 47: 170–176
- 19 Makino S, Schulkin J, Smith M A, et al. Regulation of corticotropin-releasing hormone-receptor messenger-ribonucleic-acid in the rat-brain and pituitary by glucocorticoids and stress. *Endocrinology*, 1995, 136: 4517–4525
- 20 Mansi J A, Rivest S, Drolet G. Regulation of corticotropin-releasing factor type 1 (CRF1) receptor messenger ribonucleic acid in the paraventricular nucleus of rat hypothalamus by exogenous CRF. *Endocrinology*, 1996, 137: 4619–4629
- 21 Maruyama H, Makino S, Noguchi T, et al. Central type 2 corticotropin-releasing hormone receptor mediates hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activation in the rat. *Neuroendocrinology*, 2007, 86: 1–16
- 22 Hauger R L, Risbrough V, Brauns O, et al. Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: new molecular targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2006, 5: 453–479
- 23 Merali Z, Du L S, Hrdina P, et al. Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptorsubunits in frontal cortical brain region. *J Neurosci*, 2004, 24: 1478–1485
- 24 Fan J M, Chen X Q, Jin H, et al. Gestational hypoxia alone or combined with restraint sensitizes the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and induces anxiety-like behavior in adult male rat offspring. *Neuroscience*, 2009, 159: 1363–1373
- 25 Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23: 477–501
- 26 Munck A, Guyre P M, Holbrook N J. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev*, 1984, 5: 25–44
- 27 Van West D, Van Den Eede F, Del-Favero J, et al. Glucocorticoid receptor gene-based SNP analysis in patients with recurrent major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31: 620–627
- 28 Klok M D, Giltay E J, Van Der Does A J, et al. A common and functional mineralocorticoid receptor haplotype enhances optimism and protects against depression in females. *Transl Psychiatry*, 2011, 1: e62
- 29 Han F, Ozawa H, Matsuda K I, et al. Changes in the expression of corticotrophin-releasing hormone, mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor mRNAs in the hypothalamic paraventricular nucleus induced by fornix transection and adrenalectomy. *J Neuroendocrinol*, 2007, 19: 229–238
- 30 Han F, Ozawa H, Matsuda K, et al. Colocalization of mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor in the hippocampus and hypothalamus. *Neurosci Res*, 2005, 51: 371–381
- 31 Sanchez M M, Young L J, Plotsky P M, et al. Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *J Neurosci*, 2000, 20: 4657–4668
- 32 Hayashi R, Wada H, Ito K, et al. Effects of glucocorticoids on gene transcription. *Eur J Pharmacol*, 2004, 500: 51–62
- 33 Malkoski S P, Handanos C M, Dorin R I. Localization of a negative glucocorticoid response element of the human corticotropin releasing hormone gene. *Mol Cell Endocrinol*, 1997, 127: 189–199
- 34 Fang H, Sun Y J, Lv Y H, et al. High activity of the stress promoter contributes to susceptibility to stress in the tree shrew. *Sci Rep*, 2016, 6: 24905

- 35 Young E A, Lopez J F, Murphy-Weinberg V, et al. Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60: 24–28
- 36 Qi X R, Kamphuis W, Wang S S, et al. Aberrant stress hormone receptor balance in the human prefrontal cortex and hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38: 863–870
- 37 Webster M J, Knable M B, O'grady J, et al. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry*, 2002, 7: 985–994
- 38 Aguilar-Valles A, Sanchez E, De Gortari P, et al. Analysis of the stress response in rats trained in the water-maze: differential expression of corticotropin-releasing hormone, CRH-R1, glucocorticoid receptors and brain-derived neurotrophic factor in limbic regions. *Neuroendocrinology*, 2005, 82: 306–319
- 39 Renard G M, Rivarola M A, Suarez M M. Gender-dependent effects of early maternal separation and variable chronic stress on vasopressinergic activity and glucocorticoid receptor expression in adult rats. *Dev Neurosci*, 2010, 32: 71–80
- 40 De Kloet E R, Derijk R H, Meijer O C. Therapy Insight: is there an imbalanced response of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in depression? *Nat Clin Pract Endo*, 2007, 3: 168–179
- 41 Bao A M, Hestiantoro A, Van Someren E J, et al. Colocalization of corticotropin-releasing hormone and oestrogen receptor- α in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in mood disorders. *Brain*, 2005, 128(Pt 6): 1301–1313
- 42 Osterlund M K, Gustafsson J A, Keller E, et al. Estrogen receptor beta (ER β) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression within the human forebrain: distinct distribution pattern to ER α mRNA. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 3840–3846
- 43 Isgor C, Shieh K R, Akil H, et al. Colocalization of estrogen beta-receptor messenger RNA with orphanin FQ, vasopressin and oxytocin in the rat hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei. *Anat Embryol (Berl)*, 2003, 206: 461–469
- 44 Miller W J, Suzuki S, Miller L K, et al. Estrogen receptor (ER) β isoforms rather than ER α regulate corticotropin-releasing hormone promoter activity through an alternate pathway. *J Neurosci*, 2004, 24: 10628–10635
- 45 Bao A M, Fischer D F, Wu Y H, et al. A direct androgenic involvement in the expression of human corticotropin-releasing hormone. *Mol Psychiatry*, 2006, 11: 567–576
- 46 Ryan J, Scali J, Carriere I, et al. Estrogen receptor α gene variants and major depressive episodes. *J Affect Disord*, 2012, 136: 1222–1226
- 47 Tsai S J, Wang Y C, Hong C J, et al. Association study of oestrogen receptor α gene polymorphism and suicidal behaviours in major depressive disorder. *Psychiatr Genet*, 2003, 13: 19–22
- 48 Sankar J S, Hampson E. Testosterone levels and androgen receptor gene polymorphism predict specific symptoms of depression in young men. *Gend Med*, 2012, 9: 232–243
- 49 Cai L, Yan X B, Chen X N, et al. Chronic all-trans retinoic acid administration induced hyperactivity of HPA axis and behavioral changes in young rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2010, 20: 839–847
- 50 Meng Q Y, Chen X N, Zhao J, et al. Distribution of retinoic acid receptor- α immunoreactivity in the human hypothalamus. *Neuroscience*, 2011, 174: 132–142
- 51 Chen X N, Meng Q Y, Bao A M, et al. The involvement of retinoic acid receptor- α in corticotropin-releasing hormone gene expression and affective disorders. *Biol Psychiatry*, 2009, 66: 832–839
- 52 Qi X R, Zhao J, Liu J, et al. Abnormal retinoid and TrkB signaling in the prefrontal cortex in mood disorders. *Cereb Cortex*, 2015, 25: 75–83
- 53 Qi C C, Zhang Z, Fang H, et al. Antidepressant effects of abscisic acid mediated by the downregulation of corticotrophin-releasing hormone gene expression in rats. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18

Pathogenesis and pathogenic mechanisms of depression

FANG Hui & ZHOU JiangNing

CAS Key Laboratory of Brain Function and Disease, School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China

Hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis induced by stress is one of the most consistent biological findings in major depression. As an activity-initiating factor, corticotropin-releasing hormone (CRH) in neurons in the paraventricular nucleus (PVN) of the hypothalamus plays a key role in determining the state of the HPA axis. Studies have shown that a number of receptors colocalize with CRH-positive neurons in the PVN, regulating the transcription and expression of CRH. Our series of studies revealed multiple paired receptors, including CRH receptor R1/R2, mineralocorticoid receptor (MR)/glucocorticoid receptor (GR), and estrogen receptor (ER)/androgen receptor (AR), involved in CRH transcriptional regulation and demonstrated the correlation between their imbalance and depression. The imbalance in these paired receptors alters the activity of CRH neurons, indicating a possible molecular mechanism underlying the pathogenesis of depression, and may direct novel therapeutic strategies for the treatment of depression in the future.

depression, stress response, corticotropin-releasing hormone, hypothalamic-pituitary-adrenal axis

doi: 10.1360/N052016-00356