

雌激素对抑郁障碍影响的研究进展

雷 荣¹, 阙建宇², 孙琳琳³, 袁 媛⁴, 刘雨耕¹, 马文有^{5*}

(1. 华北理工大学, 河北 唐山 063000;

2. 北京大学第六医院, 北京 100191;

3. 北京大学基础医学院, 北京 100191;

4. 惠州市第二人民医院, 广东 惠州 516001;

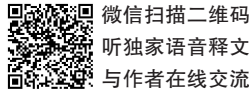
5. 华北理工大学附属开滦精神卫生中心, 河北 唐山 063001

*通信作者: 马文有, E-mail: mawenyou163@163.com)

【摘要】 本文目的是围绕雌激素对抑郁障碍影响的研究进展进行综述, 为研究雌激素在抑郁障碍发病机制中的作用提供参考。已有研究表明, 雌激素对神经具有保护作用, 本文在此研究基础之上, 就雌激素可能通过下丘脑-垂体-肾上腺素轴(HPA)、下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPT)对抑郁障碍产生影响的研究进行综述, 探讨其在抑郁障碍发病机制中的作用。

【关键词】 雌激素; 抑郁障碍; 研究进展

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2019.05.021

Research progress in the effect of estrogen on patients with depressive disorder

Lei Rong¹, Que Jianyu², Sun Linlin³, Yuan Yuan⁴, Liu Yugeng¹, Ma Wenyu^{5*}

(1. North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China;

2. Peking University Sixth Hospital, Beijing 100191, China;

3. School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China;

4. Huizhou Second People's Hospital, Huizhou 516001, China;

5. Kailuan Mental Health Center Affiliated to North China University of Science and Technology, Tangshan 063001, China

*Corresponding author: Ma Wenyu, E-mail: mawenyou163@163.com)

【Abstract】 The purpose of this paper is to review the research progress of estrogen on depression disorder, and to provide reference for studying the role of estrogen in the pathogenesis of depression disorder. Estrogen has been proved to have neuroprotective effects in previous studies, based on this, the paper will review the research progress on the possible influence of estrogen on depressive disorder through the hypothalamic - pituitary - adrenalin axis (HPA) and hypothalamic - pituitary - thyroid axis (HPT), and discuss its possible role in the pathogenesis of depressive disorder.

【Keywords】 Estrogen; Depressive disorder; Research progress

抑郁障碍是最常见的精神障碍之一, 以情绪低落、兴趣减退、快感缺失为主要临床表现, 严重时伴有自杀倾向^[1]。在全球负担疾病当中, 抑郁症疾病负担占社会经济成本的三分之一, 预计到2030年将上升至世界疾病负担首位^[2-3]。目前抑郁症的发病机制尚未阐明, 一般认为与生物学因素、心理因素和社会因素等有关。随着产后抑郁逐渐进入人们的视野, 产后抑郁患者的性激素异常引起了国内外学者的广泛关注, 性激素异常可能在抑郁症的发病过程中起着重要作用。本文围绕雌激素保护神经、调控神经递质、影响下丘脑-垂体-肾上腺素轴(HPA)、下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPT)的潜在作用机制进行

综述, 探讨其在抑郁障碍发病机制中的作用。

1 概 述

雌激素属于性激素, 主要由雌性动物的卵巢分泌。雌激素不仅在生殖系统中具有重要作用, 还能影响中枢神经系统和植物神经系统的发育及活动, 与个体学习、记忆及行为紧密相关^[4]。性激素可通过调节神经系统使机体更好地适应环境, 性激素水平紊乱可导致机体环境适应不良, 严重时甚至可发生抑郁障碍^[5-7]。展颖颖等^[8]对产后抑郁障碍相关危险因素进行调查, 结果显示产后6周的雌激素水平平均低于产前1周, 提示雌激素对产后抑郁有一定

的影响。当然,产后抑郁除了体内性激素水平的改变,生产本身也可能影响生理和心理。可见,性激素水平紊乱导致产后抑郁的说服力显然不够。Graham 等^[9]对 61 名女性执行一项负性情绪诱导任务,结果显示雌二醇和黄体酮与情绪调节具有相互作用,血清雌二醇和黄体酮水平能预测负性情绪的程度,雌二醇水平低的女性更易产生负性情绪。Navarro-Pardo 等^[10]认为雌二醇可能对情绪变化有保护作用,提示随着绝经后性激素水平的降低,老年期女性更易产生情绪低落。Giltay 等^[11]对重度抑郁障碍的老年男性和女性患者的研究表明,男性重度抑郁障碍患者的睾酮水平低于对照组男性($P=0.008$),并且这种睾酮水平的改变并未表现在女性重度抑郁障碍患者中。总体而言,雌激素对人的情绪认知功能有着重要的作用,但其具体机制尚不明确,有待进一步研究。

2 雌激素对神经的保护作用

雌激素对神经的保护作用主要是通过通过与雌激素受体结合,形成二聚体形式,通过经典和非经典途径,对神经产生直接或间接的保护作用^[12]。研究表明,雌激素通过激活靶细胞的雌激素受体(主要是雌激素受体 α 和 β)并形成二聚体形式,进入细胞核和线粒体与 DNA 结合,参与基因表达,从而对神经发挥保护作用,这一途径被称为经典途径^[13-16]。此外,在非经典途径中,雌激素通过不同雌激素受体(ER α 、ER β 、GPER 和 Gq α ER)触发不同级联信号的激活,如磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)、磷脂酶 C (PLC)和丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)等,激活蛋白激酶 A(PKA)活性,使 Ca²⁺迅速内流,维持细胞内 Ca²⁺稳定^[17-19],从而维持神经细胞的稳定。在炎症诱导的生长因子致癌基因 α (Gro1)的研究中发现,Gro1 可触发神经母细胞衰老,从而抑制海马区的新神经元发育,而雌激素能削弱该过程,进而延缓神经母细胞的衰老^[20]。此外,Vandegrift 等^[21-23]研究表明,雌激素可以增加中脑腹侧被盖区多巴胺(DA)神经的敏感性。而中脑 DA 能神经通路的功能异常是抑郁症患者快感缺失及意志减退的病理基础。氧化应激反应可以由活性氧(ROS)诱导发生,而氧自由基的增加可以发生在神经损伤之后,当增加的 ROS 超过体内抗氧化系统清除能力时,氧自由基就可以累积于细胞内引起细胞膜通透性的改变,从而诱发细胞内脂质过氧化反应,破坏细胞内环境的稳定性,进而引起细胞坏死;同时,氧自由基也可以诱

发调控基因失调,引起细胞凋亡^[24-26]。研究表明,雌激素可以抑制细胞氧自由基生成,减轻细胞内发生脂质过氧化的程度,从而减轻氧化应激损伤细胞膜的通透性^[26]。因此,雌激素可以通过受体、级联反应、抗氧化、抗衰老等对神经发挥保护作用,进而影响抑郁障碍。

3 雌激素对神经递质的调控作用

雌激素还能通过调控谷氨酸(Glu)、 γ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺(5-HT)和 DA 等多种神经递质,影响抑郁障碍的进程。Morris 等^[27-28]研究显示,雌激素可以通过突触后膜的 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体发挥正调控作用,从而促进突触 Glu 的释放,并增加 NMDA 受体的表达及其对 Glu 的敏感性。突触中 Glu 能和 DA 能神经元的传递受 GABA 的抑制作用,而突触前膜 GABA 的释放需要 Ca²⁺通道,雌激素可以通过使 Ca²⁺内流参与这一过程^[29-30],促进 Glu 能和 DA 能神经元的传递。此外,雌激素可以抑制单胺氧化酶的降解和促进色氨酸羟化酶水平的增加^[31-32],从而增加血清 5-HT 含量。可见,雌激素广泛参与各种神经递质的调控,进而在抑郁障碍的疾病过程中发挥作用。

4 雌激素、HPA 轴与抑郁障碍

研究表明^[33],HPA 轴功能亢进在抑郁障碍发病中起着重要作用。外周血生化指标结果显示,抑郁障碍患者的促肾上腺皮质激素释放激素、促肾上腺皮质激素、糖皮质激素水平升高^[34],这些激素水平升高可能与中枢神经系统的可逆性损伤有关^[35],这种中枢神经系统的可逆性损伤是糖皮质激素受体功能障碍造成的,最终导致抑郁的表现。Watkeys 等^[36]认为,抑郁障碍与糖皮质激素受体功能障碍相关,而糖皮质激素受体功能障碍与糖皮质激素受体基因(NR3C1)甲基化存在关联。研究显示,GABA-Glu 系统的紊乱在抑郁情绪中发挥作用,并且与自杀行为相关^[37-38],而 GABA-Glu 系统的紊乱与糖皮质激素受体功能障碍有关。然而,糖皮质激素对抑郁的影响还与其作用部位有关,Zhu 等^[39]研究表明,海马体中的糖皮质激素在 HPA 轴亢进中起重要作用,而下丘脑中的糖皮质激素则不能诱导 HPA 轴功能亢进。性激素是由肾上腺皮质分泌的,可能通过 HPA 轴在抑郁障碍的发病机制中发挥一定的作用。研究表明,雌激素可以通过室旁核周围雌激素受体(ER)的活性来增强室旁核神经元的活动,进而直接损害

糖皮质激素受体调节的负反馈机制^[40]。综上所述,雌激素可以通过作用于糖皮质激素受体影响 HPA 轴,进而对抑郁障碍产生影响。

5 雌激素、HPT 轴与抑郁障碍

雌激素还可能通过 HPT 轴在抑郁障碍中发挥作用。余大富^[41]的一项大鼠实验结果表明,甲减和甲亢可以双向调节大鼠的焦虑和抑郁样行为,其机制可能是通过调节海马内的 BDNF 水平而发挥作用。雌激素可以调节 BDNF 的转录,故可以推测甲状腺激素、雌激素可能与抑郁存在某种联系。一项对韩国普通人群的横断面研究显示^[42],亚临床甲状腺机能亢进与抑郁症状独立相关,此外,Tayde 等^[43]发现,治疗甲减可减轻大多数患者的抑郁症状。McCarthy 等^[44]认为,性类固醇激素和 BDNF 在依赖于海马背侧和腹侧区域的 NMDA 受体表达调控中起着独特的交互作用,提示雌激素和甲状腺激素可能通过 BDNF 存在某种联系。有文献报道,甲状腺功能减低的成年人可能出现记忆力受损、焦虑、抑郁和海马体积减小,这些改变在治疗后可逆^[45]。目前,雌激素和 HPT 轴与抑郁障碍的关系尚无统一的结论,通过其共同的作用物质,如 BDNF、5-HT、DA 等神经递质,可以为研究提供思路。Zhang 等^[46]研究显示,左侧松果体缰(LHb)中存在 GABAergic 神经元,GABAergic 细胞与性类固醇信号在下丘脑稳态和中脑动机回路中可能存在某种联系,而 LHb 的兴奋性输入增强会导致连接中脑的单胺能系统受到抑制,进而产生厌恶和精神运动缺陷等问题。提示雌激素可以通过作用于下丘脑,引起单胺能系统(如 5-HT)的改变,进而导致抑郁症状。可见,雌激素能通过直接作用于下丘脑和间接作用于神经递质影响 HPT 轴,进而影响抑郁障碍。

6 小 结

雌激素异常在抑郁障碍的发生、发展过程中可能发挥着重要作用,但其具体机制比较复杂。目前研究表明,雌激素与 HPA 轴、HPT 轴之间可能存在某种联系和共同的作用部位,它们直接或间接通过某种作用机制在抑郁障碍的发病中发挥作用,这些机制需要进一步的研究和验证。抑郁障碍患者普遍存在雌激素水平异常,雌激素水平的紊乱或许在今后能成为预测抑郁障碍发生、发展及预后的生物学指标,以便对抑郁障碍患者进行早期干预。

参考文献

- [1] 陆林. 沈渔邨精神病学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 390-391.
- [2] Friedrich MJ. Depression is the leading cause of disability around the world[J]. JAMA, 2017, 317(15): 1517.
- [3] Holden C. Mental health. Global survey examines impact of depression[J]. Science, 2000, 288(5463): 39-40.
- [4] 王袖和, 童红霞, 徐浩, 等. 雌激素保护神经作用研究现状[J]. 神经解剖学杂志, 2018, 34(2): 263-266.
- [5] Zhao TZ, Shi F, Hu J, et al. GPER1 mediates estrogen-induced neuroprotection against oxygen-glucose deprivation in the primary hippocampal neurons [J]. Neuroscience, 2016, 328: 117-126.
- [6] Brotfain E, Gruenbaum SE, Boyko M, et al. Neuroprotection by estrogen and progesterone in traumatic brain injury and spinal cord injury[J]. Curr Neuropharmacol, 2016, 14(6): 641-653.
- [7] Engler-Chiurazzi EB, Singh M, Simpkins JW. From the 90's to now: a brief historical perspective on more than two decades of estrogen neuroprotection[J]. Brain Res, 2016, 1645: 79-82.
- [8] 展颖颖, 吴栋云, 季雯洁. 产后抑郁症相关危险因素调查[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(10): 2329-2331.
- [9] Graham BM, Denson TF, Barnett J, et al. Sex hormones are associated with rumination and interact with emotion regulation strategy choice to predict negative affect in women following a sad mood induction[J]. Front Psychol, 2018, 9: 937.
- [10] Navarro-Pardo E, Holland CA, Cano A. Sex hormones and healthy psychological aging in women[J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 439.
- [11] Giltay EJ, van der Mast RC, Lauwen E, et al. Plasma testosterone and the course of major depressive disorder in older men and women [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2017, 25(4): 425-437.
- [12] Lan YL, Zhao J, Li S. Update on the neuroprotective effect of estrogen receptor alpha against Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2015, 43(4): 1137-1148.
- [13] Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta[J]. Endocrinology, 1997, 138(3): 863-870.
- [14] Shang Y, Hu X, DiRenzo J, et al. Cofactor dynamics and sufficiency in estrogen receptor-regulated transcription[J]. Cell, 2000, 103(6): 843-852.
- [15] Demonacos CV, Karayanni N, Hatzoglou E, et al. Mitochondrial genes as sites of primary action of steroid hormones[J]. Steroids, 1996, 61(4): 226-232.
- [16] Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body [J]. Front Neuroendocrinol, 2014, 35(1): 8-30.
- [17] Levin ER. Plasma membrane estrogen receptors [J]. Trends Endocrinol Metab, 2009, 20(10): 477-482.
- [18] Qiu LR, Germann J, Spring S, et al. Hippocampal volumes differ across the mouse estrous cycle, can change within 24

- hours, and associate with cognitive strategies [J]. *Neuroimage*, 2013, 83: 593-598.
- [19] Arevalo MA, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. The neuroprotective actions of oestradiol and oestrogen receptors [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(1): 17-29.
- [20] Zonis S, Breunig JJ, Mamelak A, et al. Inflammation-induced Gro1 triggers senescence in neuronal progenitors: effects of estradiol [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 260.
- [21] Vandegrift BJ, You C, Satta R, et al. Estradiol increases the sensitivity of ventral tegmental area dopamine neurons to dopamine and ethanol [J]. *PLoS ONE*, 2017, 12 (11) : e0187698.
- [22] Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(9): 609-625.
- [23] Pizzagalli DA. Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model [J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2014, 10: 393-423.
- [24] Petrovska S, Dejanova B, Jurisic V. Estrogens: mechanisms of neuroprotective effects [J]. *J Physiol Biochem*, 2012, 68 (3) : 455-460.
- [25] 裴新, 陆地, 周宇冠, 等. 雌激素对 H₂O₂ 诱导 PC12 细胞氧化应激的保护作用研究 [J]. *云南大学学报 (自然科学版)*, 2010, 32(5): 608-612.
- [26] 杨红旗, 臧卫周, 徐军. 雌激素对 H₂O₂ 诱导的氧化应激的保护作用及机制 [J]. *神经解剖学杂志*, 2008, 24(5): 524-528.
- [27] Morris RG, Anderson E, Lynch GS, et al. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5 [J]. *Nature*, 1986, 319(6056): 774-776.
- [28] Adams MM, Fink SE, Janssen WG, et al. Estrogen modulates synaptic N-methyl-D-aspartate receptor subunit distribution in the aged hippocampus [J]. *J Comp Neurol*, 2004, 474 (3) : 419-426.
- [29] Murphy DD, Cole NB, Greenberger V, et al. Estradiol increases dendritic spine density by reducing GABA neurotransmission in hippocampal neurons [J]. *J Neurosci*, 1998, 18(7): 2550-2559.
- [30] Hu M, Watson CJ, Kennedy RT, et al. Estradiol attenuates the K⁺-induced increase in extracellular GABA in rat striatum [J]. *Synapse*, 2006, 59(2): 122-124.
- [31] McEwen BS, Alves SE, Bulloch K, et al. Ovarian steroids and the brain: implications for cognition and aging [J]. *Neurology*, 1997, 48(5 Suppl 7): S8-15.
- [32] Smith LJ, Henderson JA, Abell CW, et al. Effects of ovarian steroids and raloxifene on proteins that synthesize, transport, and degrade serotonin in the raphe region of macaques [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(11): 2035-2045.
- [33] 张晓杰, 费洪新. 下丘脑-垂体-肾上腺轴与重度抑郁症关系的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(11): 2839-2843.
- [34] Naughton M, Dinan TG, Scott LV. Corticotropin-releasing hormone and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in psychiatric disease [J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 124: 69-91.
- [35] 秦红宁, 元晓丽. 抑郁症糖皮质激素受体功能障碍机制: 基因单核苷酸多态性及分子伴侣的作用 [J]. *心理科学进展*, 2013, 21(11): 1949-1955.
- [36] Watkeys OJ, Kremerskothen K, Quidé Y, et al. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) DNA methylation in association with trauma, psychopathology, transcript expression, or genotypic variation: a systematic review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 95: 85-122.
- [37] 王广燕. 糖皮质激素对杏仁核 GABA 能和谷氨酸能神经元功能的影响及其机制研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2017.
- [38] 尹红蕾. GABA-谷氨酸系统、糖皮质激素受体相关基因与自杀行为的关联研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2017.
- [39] Zhu LJ, Liu MY, Li H, et al. The different roles of glucocorticoids in the hippocampus and hypothalamus in chronic stress-induced HPA axis hyperactivity [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9 (5) : e97689.
- [40] Weiser MJ, Handa RJ. Estrogen impairs glucocorticoid dependent negative feedback on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via estrogen receptor alpha within the hypothalamus [J]. *Neuroscience*, 2009, 159(2): 883-895.
- [41] 余大富. 甲状腺素对大鼠抑郁和焦虑样行为以及背景恐惧记忆的影响 [D]. 昆明: 云南大学, 2015.
- [42] Hong JW, Noh JH, Kim DJ. Association between subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms in the Korean adult population: The 2014 Korea National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *PLoS ONE*, 2018, 13(8): e0202258.
- [43] Tayde PS, Bhagwat NM, Sharma P, et al. Hypothyroidism and depression: are cytokines the link? [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017, 21(6): 886-892.
- [44] McCarthy CR, Du X, Wu YC, et al. Investigating the interactive effects of sex steroid hormones and brain-derived neurotrophic factor during adolescence on hippocampal NMDA receptor expression [J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 7231915.
- [45] Gan EH, Razvi S. The role of local thyroid hormone perturbation in hippocampal sclerosis dementia-commentary on a multimodality study [J]. *Gland Surg*, 2017, 6(6): 604-607.
- [46] Zhang L, Hernández VS, Swinny JD, et al. A GABAergic cell type in the lateral habenula links hypothalamic homeostatic and midbrain motivation circuits with sex steroid signaling [J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 50.

(收稿日期: 2019-02-27)

(本文编辑: 陈霞)