综述

文章编号:1000-5404(2006)11-1264-03

海马神经发生障碍——抑郁症发病机制的新观念

牟 君,谢 鹏 (重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆市神经病学重点实验室,重庆 400016)

抑郁症(depression)是一种常见的精神病,发病机制不清,其总患病率高达11.3%,居全球致残疾病的第1位。尽管单胺递质学说[5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素在突触间隙的缺乏]在抑郁症的发病机制研究中具有里程碑意义,但是选择性5-HT再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRIs)能很快增加患者大脑突触间隙的5-HT递质浓度,而需2~6周后才能改善仅60%抑郁症患者临床症状的现象,则难以解释。结构影像学研究发现海马(hippocampus)、前额皮质(prefrontal cortex)体积缩小;基因组学显示多个基因位点改变,没有找到单一的遗传模式[1]。这些观点都不能完全解释抑郁症的发病机制,也无从正确指导新的抗抑郁药物的开发和疾病的预防。海马神经发生障碍的最新假说,可能才是抑郁症发病的根本原因,而抗抑郁药物很可能是通过调节神经发生来产生和维持疗效的。

1 海马神经发生

海马可分为海马回和齿状回2个部分,与人类的神经系统结构可塑性、学习、记忆及情感等高级认知功能密切相关。海马回包括CA1、CA2、CA3、CA4',主要由锥体神经元构成;齿状回则主要由颗粒神经元构成。成年哺乳动物脑内神经干细胞的发现彻底打破了中枢神经系统神经元缺乏再生能力的传统观点。海马齿状回(dental gyrus,DG)终生保持了生成新神经元的能力,即神经发生(neurogenesis)。海马齿状回的颗粒下层(subgranular zone, SGZ)产生新生神经元的前体细胞,迁移到颗粒细胞层,分化为颗粒细胞,产生树突、轴突,形成突触联系,整合到海马功能的神经环路中。虽然这些颗粒细胞的具体功能不清楚,但比成熟的神经细胞更具可塑性。

2 抗抑郁治疗增加海马神经发生

最早由Duman等[2]在2000年提出,海马神经发生与抑郁症的发病机制有关,他们在抑郁症患者的脑组织尸检中发现有海马体积下降,伴神经细胞萎缩和缺失。这些改变可以被抗抑郁药物治疗所逆转。Heine等[3]给予10周龄的大鼠不可预见的慢性及急性应激后,发现2组的海马新生细胞都下降,但急性应激组在应激停止24 h后细胞增殖恢复正常;而慢性应激组,在应激停止3周后细胞增殖恢复,但仍然低于对照组水平。推测神经发生的调节障碍,导致了神经细胞的缺失,从而产生抑郁症。

Santarelli等[4]用一线抗抑郁药物SSRIs氟西汀,治疗陌生环境进食延迟(novelty-suppressed feeding, NSF)的模型大鼠,用DNA合成的标记物5-溴脱氧尿苷(BrdU)标记海马齿状回的新生细胞,在治疗的第11天、第28天BrdU阳性细胞数增加了60%,模型大鼠在陌生环境中进食延迟的时间明显缩短。而治疗的第5天则未见阳性数目的增加。这与在临床上观察到的治疗延迟起效现象一致。

临床用于治疗心境障碍的再普乐,是一种非典型抗精神病药物,可增强SSRIs疗效。在用药第7天对海马细胞的神经发生没有影响。用药第21天,增加海马齿状回和缘前皮质的神经发生。但是与氟西汀共同作用时无协同效应。说明这2类药物的作用机制相似[5]。BrdU和NeuN(神经元标志物)、S100(神经胶质细胞标志物)、RECA-1(内皮细胞标志物)共同标记增殖细胞的表型显示,缘前皮质新生细胞20%分化为内皮细胞,而海马齿状回大部分分化为神经元。

用于治疗双相情感障碍(bipolar disorder)的心境稳定剂丙戊酸盐,可使胎鼠皮质和纹状体新生神经元数量增加5倍,延长轴突向外生长,星形胶质细胞数量减少5倍,总量不变。新生的细胞多为γ-氨基丁酸能神经元(gabaergic)。电休克治疗增加大鼠额叶皮质神经发生,可见到BrdU阳性细胞数目增加。典型的抗精神病药物氟派啶醇,临床常用的小到中等剂量均不增加海马神经发生。临床具有应用前景的重复经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation,TMS)治疗对海马神经发生的作用有争议,尚需进一步研究。学习、体育锻炼和丰富多彩的生活环境等心理治疗也可增加海马神经发生[6]。

3 阻断海马神经发生,抗抑郁作用消失

早在2000年Tada等[7]就发现小剂量X线照射大鼠头部,海马神经发生减弱。Santarelli等[4]分次、小剂量局部照射大鼠海马区域,发现室下区(subventricular zone,SVZ)的BrdU阳性细胞减少了85%,神经发生则未受影响,说明X线照射成功地集中到了海马区域。这种作用一直持续到最后1次X线照射后第8周。X线照射的同时给予氟西汀治疗,未见大鼠行为学的改善。所以,海马神经发生功能的完整性是抗抑郁药物发挥抗抑郁作用所必需的。

4 抗抑郁治疗上调海马发生的机制研究

尽管大量研究显示海马神经发生参与抑郁症的发病机制及抗抑郁药物疗效的产生与维持,但其机制仍然不清。可能的原因如下。

4.1 神经营养因子(neurotrophins)

神经生长因子(nerve growth factor,NGF)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在生长发育阶

作者简介:牟 君(1979-),女,重庆市人,博士研究生,主要从事神经精神疾病影像学方面的研究。电话:13368001185,E-mail: mujun0719@hotmail.com

通讯作者:谢 鹏,电话:(023)68485490, E-mail: xiepeng58@21cn.com

收稿日期:2005-07-14;修回日期:2006-01-17

段和成年后，参与神经细胞的分化、生长、维持和可塑性调节。随着神经细胞功能活动增强，BDNF 和 NGF 的表达增加，并增加突触间联系。精神压力可显著减少下丘脑和海马的 BDNF 和 NGF 水平[8]。抗抑郁药物可显著上调人类和动物海马齿状回区域的 BDNF 的 mRNA 表达[9]。强迫游泳和习得性无助抑郁症动物模型海马内直接注射 BDNF，产生抗抑郁样作用[10]。但是向伏核（nucleus accumbens）导入 TrkB 受体（一种酪氨酸蛋白激酶基因，是 BDNF 的结合位点）缺失的病毒载体，显示 BDNF 功能活性的下降反而有利于改善抑郁症状。缺乏 TrkB 受体的转基因鼠，产生活动亢进，而不是抑郁状态。说明 BDNF 发挥作用与其所处的神经回路有关[11]。

4.2　信号转导通路

过去的研究集中在抗抑郁药物受体水平及其激活的信号转导机制，最新的观点认为细胞信号机制的长期适应更为重要[12]。cAMP 下游的转录因子——cAMP 效应元件结合蛋白（cAMP response element binding proteins，CREB）及 cAMP 效应元件调质（cyclic AMP response element modulator）——在抗抑郁药物作用中有重要作用。用 cAMP 特异性 4 型磷酸二酯酶选择性抑制剂咯利普兰激活 cAMP 瀑布，CREB 磷酸化（CREB 的活化形式），伴随 BDNF 表达增加。若用 CREB 缺失的转基因鼠，树突变少，变短。咯利普兰也有抗抑郁作用。抗抑郁药物可激活 cAMP-CREB 瀑布。cAMP-CREB 瀑布效应在神经干细胞生长、分化、成熟中发挥起关键作用。

4.3　5-HT 受体（s-hydroxytryptamine receptor）

5-HT1A、5-HT1B 和 5-HT2 受体，主要位于 SGZ 及 SVZ。5-HT1A受体的激动剂，可使这 2 个区域的 BrdU 阳性细胞数目相同程度的增加，较对照增加了 50% 以上。5-HT2C 受体的激动剂增加 SVZ 的 BrdU 阳性细胞数为 56%，5-HT2A 受体的拮抗剂则引起 SGZ 的新生细胞减少了 63%。所以 5-HT2A 受体和 5-HT2C 受体针对不用的区域发挥作用[13]。

4.4　一氧化氮合酶Ⅲ（nitric oxide synthase，NOS-Ⅲ）

NO 是气态的信使分子，内皮 NOS-Ⅲ缺陷的基因敲除小鼠，与野生型同胞仔比较，海马齿状回神经细胞的前体细胞明显减少。N-乙酰神经氨酸（N-acetylneuraminic acid，NeuN）和神经胶质酸性蛋白（glial fibrillary acidic protein，GFAP）双标，这些前体细胞主要分化为神经元，而不是星形胶质细胞。新生细胞的存活率与对照无明显差异。提示 NOS-Ⅲ可选择性地调控前体细胞的增殖，但是行为学上没有发现抑郁表现[14]。

4.5　下丘脑-垂体-肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis，HPA axis）

促肾上腺皮质激素释放因子（corticotrophin-releasing factor，CRF）及血管加压素（vasopressin，AVP）通过 CRF1 和 V1b 受体，来调节应激后反应。用慢性不可预见的轻度应激制作模型大鼠，在应激开始后第 3 周，分别注射 28 d CRF1 受体拮抗剂 SSR125543A、V1b 受体拮抗剂 SSR149415 及氟西汀。应激结束时，较对照组新生颗粒细胞下降了 53%[15]。

4.6　血管环境（vascular niche）

Palmer 等[16]在实验中发现，抗抑郁药物可增加海马的内皮细胞增殖，提出神经细胞增殖可能和内皮细胞的增殖紧密相关。增加血管生成因子，可能和抗抑郁作用有关。阻断血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的作用，跑步诱导的神经发生消失[17]。

5　展望

虽然已经证实多种抗抑郁药物通过各种可能的机制，上调抑郁动物模型的海马神经发生来产生抗抑郁作用；而阻断海马神经发生，抗抑郁作用消失。这个假说最有力的支持点就是找到抑郁症患者神经发生过程的直接证据——即抑郁症患者海马组织的活检结果。

但这个假说仍存在一些问题。例如：①细胞增殖数量的减少仅局限在海马齿状回，数量上似乎不足以引起海马体积的下降[18]。②与抑郁症发生相关的区域有海马、前额、扣带回、下丘脑、丘脑、杏仁核和纹状体。这些区域中只有海马齿状回有神经发生，所以海马神经发生可能只是其中一个原因，或负责抑郁的一部分临床表现。③需进一步研究海马神经发生的功能意义，是否适用于所有的 SSIRs 及非典型抗精神病药物的抗抑郁作用机制。④动物实验的结果不统一。任何动物模型都只能反映疾病的一些方面，也不能完全代表人的有关特征。所以神经发生的假说，仍然有待进一步论证。但我们可以肯定的是，神经发生是抗抑郁药物发挥作用必要的条件，但是并非唯一的原因。该假说为今后抑郁症的治疗方向提供了新思路，即可通过刺激海马神经发生，达到抗抑郁治疗的目的。同时也要注意由此可能引发的致突变、致畸、致肿瘤等不良作用。

关键词：神经发生；抑郁症；海马

中图法分类号：R749.410.2　　**文献标识码**：A

参考文献：

[1] YAMADA M, TAKAHASHI K, TSUNODA M, *et al*. Antidepressant research in the era of functional genomics: Farewell to the monoamine hypothesis[J]. Biogenic Amines, 2004, 18(3-6): 275-290.

[2] DUMAN R S, MALBERG J, NAKAGAWA S, *et al*. Neuronal plasticity and survival in mood disorders[J]. Biol Psychiatry, 2000, 48(8): 732-739.

[3] HEINE V M, MASLAM S, ZARENO J, *et al*. Suppressed proliferation and apoptotic changes in the rat dentate gyrus after acute and chronic stress are reversible[J]. Eur J Neurosci, 2004, 19(1): 131-144.

[4] SANTARELLI L, SAXE M, GROSS C, *et al*. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants[J]. Science, 2003, 301(5634): 805-809.

[5] KODAMA M, FUJIOKA T, DUMAN R S. Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat[J]. Biol Psychiatry, 2004, 56(8): 570-580.

[6] BROWN J, COOPER KUHN C M, KEMPERMANN G, *et al*. Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis[J]. Eur J Neurosci, 2003, 17(10): 2042-2046.

[7] TADA E, PARENT J M, LOWENSTEIN D H, *et al*. X-irradiation causes a prolonged reduction in cell proliferation in the dentate gyrus of adult rats[J]. Neuroscience, 2000, 99(1): 33-41.

[8] BRANCHI I, FRANCIA N, ALLEVA E. Epigenetic control of neu-

robehavioural plasticity: the role of neurotrophins[J]. Behav Pharmacol, 2004, 15(5-6): 353-362.

[9] STECKLER T, PRICKAERTS J. Depressed neurogenesis and its role in the genesis of depression. Commentary on Fuchs *et al*, examining novel concepts of the pathophysiology of depression in the chronic psychosocial stress paradigm in tree shrews[J]. Behav Pharmacol, 2004, 15(5-6): 365-368.

[10] SHIRAYAMA Y, CHEN A C, NAKAGAWA S, *et al*. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression[J]. J Neurosci, 2002, 22(8): 3251-3261.

[11] EISCH A J, BOLANOS C A, DE WIT J, *et al*. Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain-nucleus accumbens pathway: a role in depression[J]. Biol Psychiatry, 2004, 54(10): 994-1005.

[12] CONTI A C, BLENDY J A. Regulation of antidepressant activity by cAMP response element binding proteins[J]. Mol Neurobiol, 2004, 30(2): 143-155.

[13] BANASR M, HERY M, PRINTEMPS R, *et al*. Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone[J]. Neuropsychopharmacology, 2004, 29(3): 450-460.

[14] REIF A, SCHMITT A, FRITZEN S, *et al*. Differential effect of endothelial nitric oxide synthase (NOS-Ⅲ) on the regulation of adult neurogenesis and behaviour[J]. Eur J Neurosci, 2004, 20(4): 885-895.

[15] ALONSO R, GRIEBEL G, PAVONE G, *et al*. Blockade of CRF(1) or V(1b) receptors reverses stress-induced suppression of neurogenesis in a mouse model of depression[J]. Mol Psychiatry, 2004, 9(3): 224, 278-286.

[16] PALMER T D, WILLHOITE A R, GAGE F H. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis[J]. J Comp Neurol, 2000, 425(4): 479-494.

[17] FABEL K, FABEL K, TAM B, *et al*. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis[J]. Eur J Neurosci, 2003, 18(10): 2803-2812.

[18] KEMPERMANN G, KRONENBERG G. Depressed new neurons—adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression[J]. Biol Psychiatry, 2003, 54(5): 499-503.

(编辑 龙 亮)

(上接1263页)

刀,钛夹游离乳内动脉周围组织,并以钛夹夹闭乳内动脉的侧支,为防止动脉痉挛,手术护士需将配置好的罂粟碱喷洒在动脉表面(30 mg罂粟碱+100 ml生理盐水)。另1组取右侧大隐静脉,从内踝延向心方向分离大隐静脉至大腿根部,0°丝线、钛夹仔细夹闭小分支,离断大隐静脉后,插入钝头冠状动脉灌注针头,注入患者抗凝的自体血使之扩张,检查有无漏血情况后浸泡在抗凝血里备用,缝合腿部切口,弹力卷带包扎。(2)建立体外循环:常规用心内镊提起右心耳,用丰针2/0涤纶线沿右心耳缝合荷包,鲁门套线、蚊氏钳夹线,5 ml注射器穿刺右心耳抽血查ACT,收紧荷包线,蚊氏钳固定线尾。游离主动脉、上腔静脉、下腔静脉,中等血管钳带10#丝线分别悬吊3支大血管,特别粗大的主动脉也可用粗棉线作主动脉阻断带。全身肝素化后缝合主动脉缝管荷包2针,冷灌针荷包1针,11#尖刀片戳破主动脉前壁,插入主动脉插管,同法分别插上、下腔静脉插管,体外循环机转机与心脏开行。插左心插管,最后上主动脉根部插冷灌针,待体温降至28~32 ℃时,收紧套圈内的束带阻断上、下腔静脉。减流量,递主动脉阻断钳阻断升主动脉灌注冷停液,心包腔内放置冰屑以保护心肌。(3)冠状动脉旁路移植:切开心外脂肪暴露冠状动脉前降支,冠脉刀纵向切开冠状动脉,冠脉角度剪延长切口,血管探条探查冠状动脉远端通畅情况,8/0 Prolene缝线连续缝合吻合乳内动脉—冠状动脉,侧壁钳夹部分升主动脉,11#尖刀切开主动脉,打孔器打孔,7/0 Prolene缝线连续缝合大隐静脉—冠状动脉后降支或与右冠状动脉的远端吻合。(4)复温:开放主动脉,仔细止血,清点用物后放置胸腔闭式引流管,常规关胸。

2 讨论

2.1 充分做好术前准备是完成手术配合的前提

手术前日手术护士应备好手术所需仪器、器械、缝线等用物,并调试仪器工作情况:2部电刀、除颤仪、胸骨锯等以保证手术中的正常使用。手术缝线术前与主刀医生沟通根据其手术用线的习惯尽量满足要求。

2.2 密切的术中配合是保证手术顺利实施的关键

手术进程中,严密观察各项监测指标,尤其是在开机转流、心脏复跳、流向鱼精蛋白的用量,血压、心率、心律变化较大,随时协助麻醉师和灌注师予以处理,以免延误抢救。另外,随时注意调整床位、灯光、电刀输出功率,及时供应台上因改变术式所需的特殊器械、缝针线等,密切配合术者缩短转流时间。台上要求器械护士反应敏捷,递物准确,熟悉心脏外科手术解剖,手术方式和配合要点,对术者下一步操作有预见性。密切的手术配合要求手术护士应具备良好的专业知识和2年以上专科手术配合经验,技术娴熟,思路清晰与手术医生配合默契,传递物品、器械稳准快以缩短手术时间。

关键词:冠状动脉旁路移植术;手术配合;护理

中图法分类号:R473.6 文献标识码:B

参考文献:

[1] PUSKAS J D, WRIGHT C E, RONSON R S, *et al*. Off-pump multivessel coronary bypass *via* sternotomy is safe and effective[J]. Ann Thorac Surg, 1998, 66(3): 1068-1072.

[2] SHENNIB H, LEE A G, AKIN J. Safe and effective method of stabilization for coronary artery bypass grafting of the beating heart[J]. Ann Thorac Surg, 1997, 63(4): 988-992.

[3] 贺吉群. 低体重婴幼儿体外循环术的特殊护理[J]. 现代护理, 2003, 9(6): 454-455.

[4] 王良芳, 刘 燕, 秦 丽, 等. 万例体外循环手术巡回护士的配合[J]. 中华护理杂志, 1998, 33(3): 135-137.

(编辑 王小寒)