维普资讯 http://www.cqvip.com

[5] Roberts S, Menage J, Duance V, et al. Type III collagen in the intervertebral disc[J]. Histochem J, 1991, 23(11-12): 503-508.
[6] Bashey RI, Martinez Hernandez A, Jimenez SA. Isolation, characterization, and localization of cardiac collagen type VI. Associations with other extracellular matrix components[J]. Circ Res, 1992, 70(5):1006-1017.
[7] 彭新生,胡有谷,吕振华. 腰椎间盘VI型胶原的定量分析[J]. 青岛医学院学报,1997,33(1):1-4.
[8] 西永明, 胡有谷,吕振华. 腰椎间盘内IX型胶原基因表达的观察[J]. 中华外科杂志, 2002, 40(9):664.
[9] Wrocklage C, Wassmann H, Paulus W. COL9A2 allelotypes in intervertebral disc disease[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 279(2):398-400.
[10] Paassilta P, Lohiniva J, Goring HH, et al. Identification of a novel common genetic risk factor for lumbar disk disease[J]. JAMA, 2001, 285(14):1843-1849.
[11] 邱玉金,胡有谷,张金兰,等.腰椎间盘内弹性蛋白分布的观察与定量分析[J].中国脊柱脊髓杂志, 2000,10 (2): 96-99.
[12] Scott JE, Bosworth TR, Cribb AM, et al. The chemical morphology of age-related changes in human intervertebral disc glycosaminoglycans from cervical, thoracic and lumbar nucleus pulposus and annulus fibrosus[J]. J Anat, 1994, 184 (Pt 1): 73-82.
[13] Kang JD, Stefanovic Racic M, McIntyre LA, et al. Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation. Contributions of nitric oxide, interleukins, prostaglandin E2, and matrix metalloproteinases[J]. Spine, 1997, 22(10):1065-1073.
[14] Waters PM, Lipson SJ. Modification of the degenerative response in experimental intervertebral disk herniation in rabbits [J]. J Spinal Disord, 1988,1(1): 81-85.
[15] Kaapa E, Holm S, Inkinen R, et al. Proteoglycan chemistry in experimentally injured porcine intervertebral disk[J]. J Spinal Disord, 1994,7(4):296-306.
[16] Antoniou J, Goudsouzian NM, Heathfield TF, et al. The human lumbar endplate. Evidence of changes in biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, aging, and degeneration[J]. Spine, 1996,21(10): 1153-1161.
[17] Anderson DG, Izzo MW, Hall DJ, et al. Comparative gene expression profiling of normal and degenerative discs: analysis of a rabbit annular laceration model[J]. Spine, 2002,27(12): 1291-1296.
[18] Oegema TR Jr, Johnson SL, Aguiar DJ, et al. Fibronectin and its fragments increase with degeneration in human intervertebral disc[J]. Spine, 2000,25 (21): 2742-2747.
[19] Gruber HE, Ingram JA, Hanley EN Jr. Tenascin in the human intervertebral disc: alterations with aging and disc degeneration [J]. Biotech Histochem, 2002,77(1): 37-41.
[20] Sztrolovics R, Alini M, Mort JS, et al. Age-related changes in fibromodulin and lumican in human intervertebral discs[J]. Spine, 1999, 24(17): 1765-1771.

(编辑:余汇洋)

下丘脑-垂体-肾上腺轴在抑郁症发病中的作用

The effect of hypothalamic pituitary adrenal axic in depression disorder

屈 娅[1], 冯正直[2]
(第三军医大学: 1. 学员旅五队;2. 基础医学部心理健康教育中心,重庆 400038)

[关键词] 抑郁;促肾上腺皮质激素释放激素;促肾上腺皮质激素;肾上腺皮质激素
[中图分类号] R335 [文献标识码]B [文章编号] 1672-5042(2004)01-0057-04

越来越多的研究表明,下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic pituitary adrenal axic,HPA轴)在抑郁的发病机制中发挥着重要的作用。HPA轴的活化机制是:下丘脑通过垂体门脉系统运送下丘脑调节肽(促肾上腺皮质激素释放激素,CRH)到脑垂体,从而调节腺垂体的分泌。腺垂体在调节肽的作用下释放促肾上腺皮质激素(ACTH),然后作用于肾上腺皮质,释放肾上腺皮质激素到全身。下面我们将从HPA轴的三个水平(CRH、ACTH、肾上腺皮质激素)来论述HPA轴在抑郁发病过程中的作用。

[收稿日期] 2003-11-10 [修回日期] 2003-12-19

1 促肾上腺皮质激素释放激素

多年研究表明: HPA轴是通过影响各级内分泌激素水平来调节体内各器官对应激反应的活动。下丘脑的CRH是一个41肽,以高亲活力作用于促肾上腺皮质激素细胞的膜受体,经过细胞cAMP/PKB和DG/PKC途径调节ACTH的释放和生物合成。正常人静脉注射CRH 5~10 min后,血中ACTH浓度增加5~20倍。CRH的释放呈现脉冲式的过程,并有其昼夜周期节律,其释放量在6~8时达高峰, 0时最低,这与ACTH和皮质醇的分泌节律同步。当机体遇到的应激刺激,如低血糖、失血、剧

维普资讯 http://www.cqvip.com

痛以及精神紧张等时，刺激作用于神经系统的各个部位，最后将信息汇聚于下丘脑CRH神经元，引起HPA轴兴奋性提高，然后通过CRH引起垂体－肾上腺皮质系统反应。CRH不仅能作用于内分泌系统，而且参与应激反应。年幼时期过多的应激刺激会造成CRH的过度分泌和HPA轴亢进，到成年后其抑郁症发病机率会更高，从而出现一系列抑郁症状，如睡眠和饮食障碍，性欲下降和精神行为改变等[1]。

为了探讨CRH与抑郁症之间的关系，人们对此作了大量的研究。许多研究表明抑郁患者的血液、脑脊液以及代谢产物中的CRH水平都是增高的。从解剖方面证实CRH分泌最有力的证据是Raadsher等对抑郁患者进行尸体解剖发现，抑郁患者CRH神经元数量以及CRH mRNA表达均较高[2]。

最近对CRH受体以及受体拮抗剂的进一步发现为CRH的研究开辟了一个新时代。目前CRH有5种具有不同的cDNA序列、药理学机制和定位的作用目标，由三种不同的基因编码，形成CRH1、CRH2受体(属于G－蛋白相关受体超家族)和CRH结合蛋白。CRH2受体以CRH2a、CRH2b和CRH2g三种由一种基因编码的结合变量的形式存在。所有这些蛋白在大脑中都有其药理学作用和定位。CRH1受体亚型主要位于大脑皮质和小脑，而CRH2a受体主要位于皮质下包括侧脑室、下丘脑腹正中核。CRH2b受体主要位于心脏、骨骼肌以及大脑细动脉和脉络丛。CRH2g受体则位于人扁桃体中。这些受体在哺乳动物细胞中的表达有可能与具有高度亲合力的、选择性受体拮抗剂相作用[3]。在Wistar-kyoto(WKY)小鼠中，垂体前叶的CRH结合蛋白以及CRH受体的mRNA表达明显的下降，ACTH对CRH的反应明显削弱，这是因为CRH受体表达出现下调现象[4]。CRH受体下调可能使抑郁患者本来就分泌过多的CRH失去作用位点，导致CRH持续不断增高。由于受体的利用率相对较高，其基因和mRNA转录增加，同时由于皮质类醇的负反馈调控作用减弱，由此将有可能形成恶性循环，增加CSF中的CRH浓度，从而加重抑郁。多项研究表明，CRH在抑郁患者身上存在过高表达的现象。

Parkinson病并发抑郁很常见，但并没有在抑郁患者的下丘脑室旁核中发现CRH神经元的过多表达[5]。而从以前的多项研究来看，遗传因素被认为是抑郁发病的一个重要原因，因此，CRH的过度活跃到底是由于基因水平的原因还是源于其他因素的作用还需进一步研究。

2 促肾上腺皮质激素

在HPA轴中，ACTH的测量被证明在判定情感障碍性疾病中十分有用。因为HPA的功能阻断包括了脑垂体和中枢神经系统，ACTH活性的测定至少给评定HPA轴提供了另外一个方法。有证据可以证明ACTH是可以影响动物甚至人的行为的，脑垂体ACTH的释放和肾上腺皮质醇并不只是单独的存在释放与反馈的作用机制。研究表明，在生理紊乱情况下，其他对肾上腺皮质醇的刺激会同ACTH共同发挥作用。同CRH一样，ACTH也存在昼夜节律的变化。由于已经证实血浆皮质醇浓度的变化并不总是与血浆ACTH浓度直接相关，便不能确定抑郁病人频繁出现的皮质醇异常仅反映下丘脑和脑垂体的异常。从解剖学上来看，Krishan曾报道了垂体的体积与HPA轴的活性有关，抑郁患者的垂体前叶体积增大。

通过观察发现，WKY小鼠显示出HPA轴持续活化的现象，在长期慢性的活化过程中，ACTH对外源CRH的反应显得很迟钝[4]。这也是抑郁患者HPA轴异常的一个方面。Young等采用阻断肾上腺可的松分泌的药物后，可以使反应恢复，这说明ACTH分泌迟钝是由于可的松水平升高所致。同时，还有可能是由于前面提及的长期CRH亢进导致了CRH受体功能下降。有的实验还发现抑郁病人对血浆皮质醇-地塞米松抑制性的抵抗力与ACTH脑垂体分泌增加和血浆皮质醇升高的水平相关。但由于关于ACTH的研究存在较大的分歧，因此需要更多及更进一步的研究。

3 肾上腺皮质激素

从1970年人们就知道肾上腺皮质醇的分泌节律并不是一条精密光滑的正弦曲线，其分泌在HPA轴的活动中是脉冲式的，呈现多次少量爆发、低水平持续渐进增长和静止的交叉过程。Rubin等研究发现，抑郁症患者的肾上腺皮质增生约38%，增生的程度与皮质醇有关；随着抑郁症状的缓解，这种增生也似乎随着皮质醇的正常化而逐步消失，这与HPA轴的慢性或持续活跃有关[6]。许多研究者都证实，有HPA轴活动亢进的患者以及存在Cushing并发症的患者和一些抑郁患者中，这种脉冲式的皮质醇分泌节律更频繁也更持久，因此推测这种分泌方式可能参与了抑郁的发病。

在抑郁中，增长的皮质醇水平超出了血浆中特异性a-2结合球蛋白的容纳能力。正常情况下，球蛋白可以结合98%的循环皮质醇。因此，抑郁时会有更多的游离皮质醇出现在血液中，进入细胞内液从而涨满机体所有器官的细胞，包括神经细胞。这种游离皮质醇可以作为生物学活性片段，被呈递到肾，然后被排泄到尿液中形成尿游离皮质醇，从而可以用于衡量HPA轴24 h的综合功能。另外，它也可以在CSF中测到，其中大多数也是未结合型。通过调查25位正常者和12名有严重抑郁的住院病人在治疗前、缓解期及停药之后的睡眠脑电图(EEG)和夜间皮质醇分泌水平发现，睡眠EEG异常会持续到康复之后，而皮质醇浓度会随着治疗的进展下降，但比起正常人，其浓度显著升高。这些发现并不因为年龄而改变[7]。许多研究都表明抑郁患者的特征是皮质醇分泌过多，但另一方面，慢性抑郁病似乎皮质醇分泌较低，而不是高。但Oldehinkel的研究发现没有任何抑郁患者显示出显著的24 h高皮质醇水平，如果不考虑抑郁分型的话，与对照组相比较皮质醇分泌并不增高。他们认为皮质醇分泌过少可能是慢性抑郁发作的特点，特别是男性[8]。

4 糖皮质激素受体

抑郁病人的HPA系统常常可以出现一些明显的改变，并且可以被抗抑郁药所纠正。HPA轴活化的一个主要特征就是肾上腺皮质激素受体(GR)对ACTH产物即皮质醇的敏感性下降，

维普资讯 http://www.cqvip.com

其功能也降低。皮质激素的作用效果主要依靠细胞受体的调控，特别是GR。许多研究都表明抑郁患者的GR数量和功能下调[9]。通过使用糖皮质激素受体功能削弱的转基因鼠发现，他们和抑郁模型小鼠有相似的内分泌特点。使用三环类抗抑郁药治疗，其下丘脑肾上腺皮质激素受体的mRNA浓度和地塞米松结合活性会增加，同时降低血浆ACTH浓度和皮质醇水平。这说明抗抑郁药是通过调节肾上腺皮质激素的基因表达发挥作用的[10]。用盐酸阿米替林治疗可以降低皮质酮和促肾上腺皮质激素的水平，增加糖皮质激素受体mRNA的浓度和某些大脑区域对糖皮质激素的结合能力，逆转行为的异常。这些转基因鼠拥有类似人类一样的神经内分泌特点和行为改变，其中许多都能够被抗抑郁药所纠正。由抗抑郁药所纠正的糖皮质激素受体活性能恢复其对皮质醇的敏感性，从而使HPA轴对糖皮质激素的反馈作用更加敏感[11]。也有研究认为HPA轴活跃的一个可能原因是其负反馈调节的缺陷，特别是糖皮质激素受体(GR)的异常。通过研究血管紧张素对局部糖皮质激素倍氯米松的反应发现，抑郁患者的血管紧张素反应比对照组明显下降。这说明抑郁中的外周GR功能下降并不仅仅是肾上腺皮质功能亢进或HPA轴过度活跃的次级效应[12]。

在抑郁中，GR对皮质激素的亲和力降低，还与负反馈有关。抑郁时出现的皮质醇激素受体功能改变，削弱了糖皮质激素的功能，因此切断了HPA轴的负反馈导致HPA轴持续处于活跃状态。这种差异在DST阳性的患者中更为突出。抗抑郁药能够增加这种负反馈调节作用，使激素水平下降，并能减少抑郁发作时的激素增加水平。抗抑郁药还同时增加GR的结合率和其mRNA含量，其作用效果与抗抑郁效果出现时间相符合[13]。

5 HPA轴与免疫机制

在抑郁中还有报道出现宿主抵抗系统和HPA轴方面的改变，但他们之间的关系并不确定。而且也不清楚在缺乏免疫刺激时，糖皮质激素对循环血液中细胞因子的影响。Schuld等测量了血液中白细胞数量、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、白细胞介素IL-6、IL-10，肿瘤坏死因子(THF)-α以及可溶的TNF-受体(sTHF-R)P55和P75。地塞米松(DEX)可以诱导粒细胞以及G-CSF数量增加，同时淋巴细胞和巨细胞下降，而且它还能减少血浆IL-6、TNF-α和sTNF-R P75水平，sTNF-R P55和IL-10没有受到影响。DEX诱导的免疫系统的改变在具有不同HPA轴活性的病人之间并没有什么不一致，而且和抑郁症状的严重程度和临床特征不相关。他们总结出在没有传染和感染的情况下，口服单一剂量的DEX会影响细胞因子和细胞因子受体的数量，更加明确了在糖皮质激素诱导的免疫调节中这些免疫因子的重要角色。而与抑郁有关的神经内分泌改变似乎不受其影响[14]。

但另有研究表明，重症抑郁是以HPA轴活动亢进和伴有IL-1β产物增加的免疫系统激活为特征的。已经知道IL-1β能够增强HPA轴在免疫反应中的活性。Maes等设计了一个试验来调查是否IL-1β产物与抑郁患者的HPA轴活性有关。研究包括28名抑郁住院病人和10名健康对照者，他们测量了前一夜1 mg地塞米松抑制试验者的皮质醇水平，并通过外周血液单核细胞测量了促细胞分裂剂上清液中的IL-1β产物。结果显示在抑郁患者和对照者中，二者之间存在明显的差异，即抑郁者的IL-1β产物高于对照组。这就暗示在重症抑郁中，免疫组分(比如IL-1β)在HPA轴功能亢进中发挥着重要的作用[15]。

6 HPA轴与5-HT

在抑郁的发病机制中，还有一个重要的学说就是5-羟色氨(5-HT)学说，而且已经证实HPA轴和5-HT之间有着紧密的联系。皮质类固醇是通过糖皮质激素受体和盐皮质激素受体来调节5-HT的功能，主要是二者的比例发生改变，同时5-HT受体mRNA水平及传导功能降低，支持经典的抑郁发病过程中5-HT功能低下的学说。5-HT受体有许多亚型，至今发现至少有14个，每个亚型又可以分为次亚型，相互之间功能不同。伊河匹隆为芳香基哌嗪类抗抑郁药，是5-HT1A受体拮抗剂，能明显降低HPA轴的激素分泌。服用之后，重症抑郁病人HPA轴分泌明显低于正常人，可见抑郁病人的5-HT1A受体功能亢进。另外，由于5-HT1A对5-HT2A有抑制作用，因此对抑郁患者使用5-HT2A激动剂可以改善抑郁症状。此外，5-HT1B、5-HT1D、5-HT2C、5-HT6、5-HT7受体都发现有改变。在HPA轴与5-HT的相互作用中，5-HT可以通过5-HT1A和5-HT2A受体直接促进ACTH的释放，并增加皮质醇激素受体的结合位点，而鼠5-HT的神经毒性损害可使海马皮质类固醇受体mRNA表达减少[16]。因此，HPA轴与5-HT在抑郁的发病过程中相互作用，诱导并增强抑郁。

[参考文献]

[1] Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders[J]. J Endocrinol, 1999, 160(1): 1-12.

[2] Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, et al. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular pressed patients[J]. Neuroendocrinology, 1994, 60(4): 436-444.

[3] McCarthy JR, Heinrichs C, Grigoriadis DE. Recent advances with the CRF1 receptor: design of small molecule inhibitors, receptor subtypes and clinical indications[J]. Curr Pharm Des, 1999, 5(5): 289-315.

[4] Hauger RL, Shelat SG, Redei EE. Decreased corticotropin-releasing factor receptor expression and adrenocorticotropic hormone responsiveness in anterior pituitarys cells of Wistar-Kyoto rats[J]. J Neuroendocrinol, 2002, 14(2): 126-134.

[5] Hoogendijk WJ, PurbaJS, Hofman MA, et al. Depression in Parkinson's disease is not accompanied by more corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus[J]. Biol Psychiatry, 1998, 43(12): 913-917.

[6] Rubin RT, Phillips JJ, McCracken JT, et al. Adrenal gland volume in major depression: relationship to basal and stimulated pitu-

维普资讯 http://www.cqvip.com

itary-adrenal cortical axis function [J]. Biological Psychiatry, 1996, 40(2): 89 - 97.

[7] Steiger A, Holsboer F. Nocturnal secretion of prolactin and cortisol and the sleep EEG in patients with major endogenous depression during an acute episode and after full remission [J]. Psychiatry Res, 1997, 72(2): 81 - 88.

[8] Oldehinkel AJ, Van den Berg MD, Flentge F, et al. Urinary free cortisol excretion in elderly persons with minor and major depression [J]. Psychiatry Res. 2001, 104(1): 39 - 47.

[9] Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment [J]. Biol Psychiatry, 2001, 49(5): 391 - 404.

[10] Pepin MC, Pothier F, Barden N. Antidepressant drug action in a transgenic mouse model of the endocrine changes seen in depression [J]. Mol Pharmacol. 1992, 42(6): 991 - 995.

[11] Barden N. Regulation of corticosteroid receptor gene expression in depression and antidepressant action [J]. J Psychiatry Neurosci, 1999, 24(1): 25 - 39.

[12] Cotter Paul A, Mulligan Owen F. Papadopoulos Andrew; Vasoconstrictor response to topical beclomethasone in major depression [J]. Psychoneuroendocrinology, 2002, 27(4): 475 - 487.

[13] Schuld A, Krau T, Haack M, et al. Effects of dexamethasone on cytokine plasma levels and white blood cell counts in depressed patients [J]. Psychoneuroendocrinology, 2001, 26(1): 65 - 76.

[14] Holsboer F, Barden N. Antidepressants and hypothalamic pituitary adrenocortical regulation [J]. Endocr Rev, 1996 17(2): 187 - 205.

[15] Maes M, Bosmans E, Meltzer HY. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? [J]. Am J Psychiatry, 1993, 150(8): 1189 - 1193.

[16] McAllister-Williams R H, Ferrier IN, Young AH. Mood and neuropsychological function in depression: the role of corticosteroids and serotonin [J]. Psycho Med, 1998, 28(3): 573 - 584.

(编辑:蒋登金)

环境因素与帕金森氏病

Environmental factors and Parkinson's Disease

李云鹏,董兆君

(第三军医大学预防医学院军事毒理学教研室,重庆 400038)

[关键词] 帕金森氏病;环境因素;杀虫剂;毒素

[中图分类号] R742.5 [文献标识码] B [文章编号] 1672 - 5042(2004)01-0060 - 03

帕金森氏病(PD)是一种常见的神经退行性疾病,在五十岁之前很少见,而在五十岁之后该病的发病率成对数形式上升,在七十岁左右的美国人中其发病率为1.5~2.5%。该病的临床症状有运动障碍、肌僵直、静止性震颤,其典型的病理特征为患者中脑黑质的多巴胺神经元大量死亡。酪氨酸羟化酶活性降低,纹状体多巴胺含量明显减少是该病的重要环节。在过去的几十年中,尽管人们提出了遗传学、脑外伤、感染、神经毒素、环境因素以及基因表达等不同的病因,但帕金森氏病的病因至今未明。而来自流行病学、孪生子、动物以及个例研究均支持环境因素。本文从金属元素、毒素及杀虫剂等三个方面谈谈帕金森氏病的环境病因学进展。

帕金森氏病遗传学研究中发现了一些与帕金森氏病有关的基因(例如编码a-synuclein. Parkin以及DJ-1的基因),而对于环境因素在PD发病中的临床及实验研究才刚刚开始[1]。神经毒物定位黑质的能力是支持帕金森氏病环境病因学的依据,它能迅速提示研究者在PD环境病因学研究中有哪些环境因素是与PD密切相关的。在以往的流行病学研究中发现有以下的环境因素是与PD发病相关的:居住乡村、从事农业、饮用井水及暴露于农用化学品。研究发现,可能由于暴露于杀虫剂的缘故,居于乡村及从事农业生产的农业工人患帕金森氏病的可能性更大[2]。

由于以上这些证据的发现,吸引了世界上许多的流行病学专家进一步探究危险因子暴露与帕金森氏病之间的关系。Barbeau等[3]发现该病的流行与病人的居住地域有关,提示环境因素在该病的发病中起着重要作用。Goldsmith等[4]报道在Negev沙漠从同一取水点取水的三个邻近居住区的居民其PD患病率增加了五倍。Tanner等[5]应用双生子研究进一步确认了环境因素在PD发生中的作用。作者的结论是50岁后遗传因素在PD的发病中并不起显著作用,遗传因素只有在孪生子早期发病中起主要作用。虽然作者并没有直接对他的发现进行评论,而同期刊评则强调了环境因素在PD发病中的重要性。这项研究结果引起了美国国立健康研究所的重视,并拨出专款用于环境因素在PD发病中的作用研究。

1 环境中金属元素暴露与帕金森氏病

在过去的十几年中,神经科学研究中很少注意到金属的神

[收稿日期] 2003 - 10 - 08 [修回日期] 2003 - 12 - 12