

抑郁症

双向障碍中糖皮质激素对下丘脑-垂体-肾上腺轴活性的负反馈调节

郭 蕾,包爱民

(浙江大学医学院神经生物学系、国家卫健委暨中国医学科学院、
医学神经生物学重点实验室,杭州 310005)

【摘要】双相障碍(bipolar disorder, BD)是心境障碍的一个主要亚型,心境障碍的另外一个重要亚型是重性抑郁障碍(major depressive disorder, MDD),也称单相抑郁。BD 具有躁狂和抑郁两大症候群,并呈现周期性循环。和 MDD 一样, BD 也是严重损害人类精神健康的重大疾病。体内应激反应系统例如下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴活性紊乱已经大量研究证实是心境障碍的重要发病机制。但是,目前还缺乏系统地针对 BD 患者 HPA 轴活性的研究。现有的大部分研究仅仅关注 BD 患者血浆水平或者唾液皮质醇水平的改变,并且研究结果存在很大差异。但是,地塞米松/促肾上腺皮质激素释放激素(DEX/CRH)抑制试验的结果却比较一致:皮质醇抑制显著减弱,这个结论表明 BD 患者中 HPA 轴的负反馈调节功能发生异常。HPA 轴的负反馈调节中,糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)和免疫亲和素家族蛋白之一, FK506 结合蛋白 51(FK 506 binding protein 51, FKBP51)是 2 个重要的分子。一方面, GR 基因单核苷酸多态性被认为与 BD 发病相关。另一方面,童年期创伤经历导致 BD 发病风险增加的机制被推测是通过影响 HPA 轴敏感性实现的,而在这一过程中, GR 和 FKBP51 参与了对 HPA 轴敏感性的调节。本综述将对近年来针对 BD 患者 HPA 轴活性异常的研究及其和 GR 和 FKBP51 导致的 HPA 轴负反馈调节紊乱的研究总结分析,旨在为 BD 与应激反应相关的发病机制研究提供新的思路。

【关键词】双相障碍;下丘脑-垂体-肾上腺;糖皮质激素受体;FK506 结合蛋白 51;负反馈调节

【中图分类号】R745

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-01-07

Negative feedback regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity by glucocorticoid in bipolar disorder

Guo Lei, Bao Aimin

(Department of Neurobiology, Department of Neurology; Institute of Neuroscience, NHC and CAMS Key Laboratory of Medical Neurobiology; Zhejiang University School of Medicine)

【Abstract】Bipolar disorder(BD) is a major subtype of mood disorders, and major depressive disorder(MDD), also called unipolar de-

作者简介:郭 蕾, Email: persi1989@163.com,

研究方向:神经精神疾病(主要为双相障碍和重性抑郁障碍)的神经内分泌机制。

通信作者:包爱民, 中国科学技术大学理学博士, 荷兰皇家科学院神经科学研究所博士后。现任浙江大学教授、博士生导师、实验室 PI; 医学院神经生物学系副主任, 中国人脑库副主任。中国解剖学会人脑库研究分会副主任委员、中国神经科学学会应激神经生物学分会副秘书长、浙江省神经科学学会理事、科普工作委员会副主任; *Gerontology* 杂志编委; Program committee member of The Biennial International Symposium on Neurobiology and Neuroendocrinology of Aging, Bregenz, Austria; 浙江大学人文学院意识科学与东方传统研究中心副主任。2014 年获中华人民共和国教育部“自然科学奖二等奖”; 以第一和/或通讯作者发表 SCI 论文 50 余篇。Email: baoaimin@zju.edu.cn, 研究方向:神经精神疾病的神经生物学机制研究(主要基于针对人脑样本的研究)。

pression, is another important subtype of mood disorders. BD is characterized by cyclical alterations of depressive and manic symptoms. Both BD and MDD are serious diseases which greatly affect human mental health. Dysfunction of stress response systems including the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis has been confirmed to be an important pathogenesis of mood disorders. However, there is still a lack of systematic studies on HPA axis activity in BD patients. Most of the existing studies only focus on the changes in the levels of plasma cortisol and salivary cortisol, with a great difference in results between these studies; however, dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test has achieved relatively consistent results from the studies and has shown a significant reduction in cortisol inhibition, suggesting an abnormal negative feedback regulation function of the HPA axis in BD patients. Glucocorti-

coid receptor (GR) and FK 506 binding protein 51 (FKBP51), a member of the immunophilin family, are two important molecules involved in the negative feedback regulation of the HPA axis. On the one hand, single nucleotide polymorphism of the GR gene is thought to be associated with the onset of BD; on the other hand, childhood trauma may increase the risk of BD, possibly by affecting the sensitivity of the HPA axis, and GR and FKBP51 are involved in the regulation of the sensitivity of the HPA axis during this process. This article reviews the recent studies on abnormal HPA axis activity in BD patients and disorder in negative feedback regulation of the HPA axis caused by GR and FKBP51, in order to provide new ideas for research on the pathogenesis of BD associated with stress response.

[Key words] bipolar disorder; hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis; glucocorticoid receptor; FK 506 binding protein 51; negative feedback regulation

双相障碍 (bipolar disorder, BD) 和重性抑郁障碍 (major depressive disorder, MDD), 是心境障碍的 2 个主要亚型^[1]。BD 患者具有躁狂发作和抑郁发作两大症候群, 并呈现周期性循环。DSM-IV 中将 BD 分为 2 个亚类: BD I 型和 BD II 型。根据 DSM-IV, BD I 型患者可以显示严重的躁狂症状, 或者同时显示躁狂和抑郁症状; BD II 型患者仅仅显示更温和的躁狂症状, 并且在躁狂期结束后往往接着进入抑郁期。和 MDD 一样, BD 也是严重损害人类精神健康的慢性神经精神障碍, 持续终生并且威胁患者生命: BD 患者的自杀率是健康人群的 15 倍^[2]。同时, BD 的遗传性很高。1 项针对瑞典人群的研究显示, BD 患者的遗传率高达 59%^[3]。另外, BD 患者的亲属罹患精神分裂症的风险也是普通人群的 2~4 倍^[4]。

学界目前对于包括 BD 在内的心境障碍的神经生物学发病机制尚未彻底了解。科学家们已经建立了若干心境障碍发病机制的假说, 例如单胺假说^[5]、炎症因子假说^[6], 以及应激紊乱学说。应激紊乱学说不仅可以涵盖上述 2 个假说的主要方面, 更为全面地解释了心境障碍发生原因, 它也是抑郁症动物模型的造模主要依据^[7]。应激紊乱学说认为, 心境障碍的核心病理机制是在遗传、发育与环境 (表观遗传学) 因素的共同影响下, 应激反应系统的不同脑区应对不同的生活中的应激或者心理应激产生差异性易感性, 从而引起脑内由神经递质和神经调质 (如神经肽) 所介导的调控情感/情绪的神经网络功能的差异性变化, 导致人体差异性地罹患心境障碍^[7]。以下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴为主的应激反应系统是神经内分泌系统的重要组成部分, 并参与调节许多生理活动, 例如情绪、性行为、能量贮存和消耗等。当个体遭遇到以其个人的感受阈而言的应激时, 下丘脑室旁核 (paraventricular nucleus, PVN) 分泌促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH), 经由垂体门脉系统运输到垂体前叶, 导致促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 释放^[8]。ACTH 随着血液循环到达肾上腺皮质, 促进糖皮质激素 (人类主要是皮质醇)、盐皮质激素分泌, 两者分别通过各自的糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 和盐皮质激素受体 (mineralocorticoid, MR),

分别对下丘脑和垂体进行负反馈调节, 减少 CRH 和 ACTH 的合成, 维持内稳态平衡^[8]。

心境障碍患者 HPA 轴活性则呈现过度亢进, 证据包括: 抑郁症患者下丘脑 PVN 内 CRH 神经元, 也即 HPA 轴活性的中枢驱动因子, 过度激活, 具体表现为 CRH-mRNA 水平上升^[9-10]、CRH 蛋白水平上升^[9, 11-12]; 抑郁患者外周血中皮质醇水平上升^[13]。CRH 也可以投射到前额叶皮质、海马、杏仁核、蓝斑等脑区, 支配这些脑区的活性。有研究发现, 抑郁患者中上述脑区中 CRH 受体表达增加^[14-15], 并伴随情感、认知以及自主神经系统功能障碍和情绪紊乱症状^[16]。

BD 患者的许多临床症状, 例如焦虑、自杀、失眠等, 与 HPA 轴活性升高相关 (详见表 1)。然而, 虽然大量证据显示 BD 患者中 HPA 轴活性异常, 但是目前还没有系统的关于 BD 患者 HPA 轴活性究竟如何变化以及产生这些变化的机制研究的结论。因此, 本综述将聚焦于在遗传和环境因素共同影响下 HPA 轴活性在 BD 病人中的改变, 尤其关注近年来发现的 GR 和 FKBP51 相关的 HPA 轴负反馈调节降低导致的 HPA 轴活性增加在 BD 发病中的重要作用, 旨在为 BD 发病的应激反应相关机制研究提供思路。值得注意的是, 目前还不存在可以完全模拟 BD 临床证候群由抑郁症状向躁狂症状转化并循环改变的动物模型, 因此针对 BD 的研究大多是临床实验。

1 BD 患者 HPA 轴活性改变

1.1 BD 患者血浆皮质醇水平

已有研究在 BD 患者的不同症状周期中都报道了血浆皮质醇水平升高, 包括情绪正常期^[20]、抑郁期^[30]、躁狂期^[31-32]。但是, 也有研究发现, 血浆皮质醇水平在初发躁狂期患者低于健康对照人群^[33]。值得注意的是, 许多针对外周皮质醇水平测定的研究显示出差异性结果 (详见表 2)。然而, Murri 等的基于 41 个涉及 BD 患者皮质醇水平的研究的荟萃分析 (meta analysis) 结果显示, BD 患者血浆皮质醇水平升高^[33]。以上这些研究结果差异巨大的原因可能由于以下原因: ① BD 患

表 1 焦虑、自杀、失眠症状与下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴活性上升相关

症状	文献	实验对象	结论
焦虑	(Rogers et al., 2013) ^[17]	恒河猴	CRH受体 (CRHR) 1 的外显子 6 的 SNPs 与焦虑以及其相关的脑区 (例如海马和杏仁核) 代谢活性相关。这表明, CRHR1 的遗传变异通过影响焦虑的神经回路的功能从而影响情感障碍的风险。
	(Bale et al., 2000) ^[18]	CRH受体 CRHR2 突变小鼠	相比于正常小鼠, CRHR2 突变小鼠的 HPA 轴对应激有高敏感反应。突变小鼠显示出显著增加的焦虑样行为, 如在高架十字装置的开放臂上花费的时间更少, 进入频率更低。
	(Zhang et al., 2017) ^[19]	Sim1CrhKO小鼠 (下丘脑特异性 CRH 敲除小鼠)	特异性敲除下丘脑的 CRH 的小鼠在旷场实验、高架十字等试验中表现出明显的抗焦虑表型。
	(Merali et al., 2004) ^[20]	成年 SD 大鼠	CRH 的拮抗剂可以降低环境刺激对大鼠摄食减少的影响, 并减少在恐惧记忆实验中的不动时间。
	(Kinlein et al., 2018) ^[21]	雄性 C57BL/6N 小鼠	旷场试验中, 慢性破坏 HPA 轴的小鼠的理毛行为、探索行为减少, 焦虑水平较正常小鼠降低。
自杀	(Jokinen et al., 2018) ^[22]	自杀未遂者和无精神疾病的对照	CRH 基因的甲基化程度与成人自杀未遂行显著相关, 且与青少年的一般精神疾病风险高评分有关。
	(Zhao et al., 2015) ^[23]	前扣带皮层和背外侧前额叶死亡后脑组织脑样本: i) 自杀的年轻抑郁患者和死于其他原因的抑郁患者 (平均年龄 43 岁); ii) 未自杀的老年抑郁患者 (平均年龄 75 岁)	自杀致死的抑郁症患者 CRH-mRNA 表达高于非自杀致死的抑郁症患者; 在死于暴力性自杀的抑郁患者样本中 CRH-mRNA 表达更高。
	(Brunner et al., 2001) ^[24]	不同的精神疾病患者和无精神疾病的对照	入院前尝试自杀的患者的脑脊液中 CRH 浓度显著低于没有自杀行为的精神病患者; 而血浆 CRH 和血浆皮质醇浓度则无差异。
	(Perez-Ortiz et al., 2013) ^[25]	两组脑组织样本 (杏仁核): 自杀死亡男性 (无精神病史), 与之匹配的无精神病史非自杀死亡对照	与对照组相比, 自杀者的杏仁核中 GR 的基因和蛋白表达都显著降低
失眠	(Schussler et al., 2016) ^[26]	年轻健康女性	与注射安慰剂相比, 注射 CRH 的女性夜间间歇性觉醒增加, 睡眠效率指数下降。
	(Buckley et al., 2008) ^[27]	慢性失眠的健康受试者	给予糖皮质激素拮抗剂米非司酮可以使受试者失眠严重指数降低, 停药后 2 周平均皮质醇 / ACTH 比率下降。
	(Schmid et al., 2008) ^[28]	抑郁症患者, 及无精神疾病对照	与注射安慰剂 (生理盐水) 相比, 注射皮质醇后血浆皮质醇水平升高, 可以增强非快速眼动睡眠 (non-REM sleep) 的时长和强度

注: HPA 轴: 下丘脑-垂体-肾上腺轴; CRH: 促肾上腺皮质激素释放激素; ACTH: 促肾上腺皮质激素; GR: 糖皮质激素受体。

者皮质醇昼夜节律改变, 因此在不同实验中的取样时间影响了皮质醇水平结果。有研究显示, BD 患者的唾液皮质醇水平比健康对照者的昼夜波动幅度减小^[34]。②更重要的是, 处于不同症状期的 BD 患者可能显示出不同的外周皮质醇水平。因此, 除非严格控制 BD 患者的症状期、治疗状态、取样时间等多种因素, 否则难从单次外周皮质醇的测定水平判断 BD 患者 HPA 轴的活性变化。

1.2 BD 患者地塞米松/CRH 试验 (DEX/CRH) 研究

BD 患者明显表现出在应激反应中 HPA 轴的抑制性效应减低的特性。有过多次抑郁和躁狂症状循环发作的 BD 患者日间唾液皮质醇平均水平与健康对照组之间没有显著性

差异, 但是唾液皮质醇水平对日常应激事件的反应性降低^[34]。Wieck 等对 BD I 型患者的特里尔社会应激测试 (Trier Social Stress Test, TSST) 也显示出同样结论: 健康对照组在 TSST 测试之后血浆皮质醇水平明显上升, 而 BD 患者无显著变化, 这一结果显示 BD 患者在应激反应中的皮质醇反应减弱^[40]。值得注意的是, Schmider 等的研究发现, 虽然 BD 患者在应激后血浆皮质醇水平增加不明显, 但是在接受同等剂量 CRH 注射时, BD 患者血浆皮质醇升高水平明显高于健康对照组^[31], 说明 BD 患者的 HPA 轴长期处于激活状态。

地塞米松 (dexamethasone, DEX) 是人工合成的一种糖皮质激素, 可以达到与天然皮质醇更强的效应。DEX/CRH 试验

表 2 双相障碍 (BD) 患者皮质醇水平研究

文献	病人信息	结论
Bei, et al. 2013 ^[35]	42名 BD 患者	血浆皮质醇的基础水平在 BD 患者和健康对照者之间没有显著性差异。
Coello, et al. 2019 ^[36]	181名新诊断的 BD 或首发躁狂症患者 (I 型 64 名, II 型 114 名, 仅显示躁狂症状患者 3 名)	BD 患者的头发皮质醇浓度比健康个体高 35.1%。
Deshauer, et al. 2003 ^[39]	18名锂反应良好的情绪正常期的 BD 患者	BD 患者唾液皮质醇水平高于对照者, 尤其在早晨醒后 30 分钟。
Drevets, et al. 2002 ^[37]	15名 BD 患者 (抑郁期 7 名, 症状缓解期 8 名)	在抑郁期 BD 患者中, 血浆皮质醇水平与对照组相比显著升高。
Girshkin, et al. 2016 ^[38]	56名 BD 患者	BD 患者在早晨醒来时唾液皮质醇水平与健康对照相比无显著差异。
Gold, et al. 1986 ^[39]	6名躁狂期 BD 患者	BD 躁狂期患者的血浆皮质醇水平显著高于健康对照。
Havermans, et al. 2011 ^[34]	39名多次抑郁和躁狂症状循环发作的 BD 患者	多次抑郁和躁狂症状循环发作的 BD 患者与健康对照组之间日间唾液皮质醇平均水平没有显著性差异; 与发作次数较少的患者相比, 发作次数较多的患者皮质醇总体水平较高, 昼夜波动节律幅度降低。
Herane-Vives, et al. 2017 ^[40]	40名 BD I 型患者	对照组的慢性皮质醇浓度 (指甲中皮质醇水平) 与 BD 患者的无显著差异
Manenschiijn, et al. 2012 ^[41]	100名 BD 患者	抑郁发作、躁狂发作或病情稳定的 BD 患者之间的唾液皮质醇水平无显著差异
Matsubara, et al. 2006 ^[42]	48 位 BD 患者	血浆皮质醇水平在 BD 患者和正常对照组之间没有显著差异
Steen, et al. 2011 ^[43]	81名 BD 患者 (I 型 46 名, II 型 27 名, 分型不明 8 名)	所有 BD 患者和健康对照组的唾液皮质醇基础水平无显著差异
Thakore, et al. 1996 ^[44]	9名躁狂期 BD 患者	躁狂期 BD 患者的血浆皮质醇基础水平显著高于对照组。
Valiengo, et al. 2012 ^[38]	26名未服过药的最初显示躁狂期的 BD 患者	血浆皮质醇水平在初发躁狂期患者低于健康对照人群
Wieck, et al. 2013 ^[45]	13名情绪正常期女性 BD 患者	情绪正常期的女性 BD 患者唾液皮质醇基础水平较对照组降低

注:BD:双相障碍

是利用 DEX 的这一特性,首先通过注射 DEX 提高对 HPA 轴的负反馈抑制,而后通过注射 CRH 正向调节 HPA 轴活性,在试验过程中检测外周血液皮质醇的水平,判断 HPA 轴的功能是否正常。

对 BD 患者的 DEX/CRH 试验显示患者的 HPA 轴处于高活性状态;对 BD 患者的测试中,DEX 对血浆皮质醇的抑制作用减弱,表明对 HPA 轴的抑制作用缺失^[31,47-48],提示 HPA 轴的负反馈抑制失调很可能是 BD 患者的特征。Fries 等在 2014 年对 BD 患者的 DEX 抑制试验中发现,患者的皮质醇在反应中达到的最高水平和病程长短呈现正相关^[48]。值得注意的是,针对 BD 患者死亡后人脑材料的研究也提示 BD 患者 HPA 轴活性上升。Gao 等的研究显示,BD 患者下丘脑 PVN 中 CRH 免疫化学染色阳性神经元的数量比健康对照明显上升^[49]。Perlman 等发现 BD 患者基底外侧/外侧杏仁核组织中的 GR-mRNA 水平显著低于健康对照^[50]。这些研究都亟待扩

大样本量并区分症状分期而进一步获得证实。

2 GR 功能紊乱导致的 BD 中 HPA 轴活性亢进发生机制

GR 是参与 HPA 轴负反馈调节的重要分子。GR 是一种核转录因子。当 GR 与糖皮质激素结合进而被激活之后,可以与下丘脑 PVN 中 CRH 基因启动子上特定 DNA 序列结合,从而抑制 CRH 基因转录^[8,51-52]。针对死亡后人脑组织的研究发现,BD 患者颞叶皮层、海马以及杏仁核的 GR-mRNA 水平明显低于健康对照组,提示在上述脑区内皮质醇对 HPA 轴的负反馈调节降低^[50,53]。

免疫亲和素家族蛋白之一的 FK506 结合蛋白 51 (FK506 binding protein 51,FKBP51) 参与体内免疫、甾体生理功

能(steroidal physiology)以及细胞内蛋白折叠和运输等功能调节^[54]。有研究发现,FKBP51 是 GR 发挥作用必需的大分子复合体^[55]。FKBP51 的表达上升将降低 GR 和糖皮质激素的结合,从而抑制 GR 向细胞核转移,进而抑制 GR 的功能^[56],上调 FKBP51 蛋白水平会导致 GR 敏感性降低^[57]。Fries 等的临床研究发现,情绪正常期的 BD 患者外周血中单核细胞 FKBP51 蛋白水平基础值高于健康对照组^[48]。综合 BD 患者中 GR 和 FKBP51 的变化可以看出,在 BD 患者中 GR 功能紊乱导致的 HPA 轴负反馈抑制效应减弱是 HPA 轴活性亢进的重要原因。

2.1 遗传因素对 GR 活性的影响

研究显示,人类 GR 基因(NR3C1 基因)的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)可以通过改变 GR 的结构影响 GR 功能,进而影响 HPA 轴在应激反应中的活性^[58-61],并影响对精神疾病的敏感性^[52]。

rs6189/rs6190SNP 是 GR 外显子-2 上已知的 2 个非同义编码 SNP,它们的出现可以改变 GR-mRNA 的二级结构,导致转录效率降低,并伴随着人体对皮质醇的反应性降低^[62-63]。而 rs6198SNP 则为 GR 外显子-9 上的突变,可以导致 GR-mRNA 的稳定性增加进而增加 GR 的表达^[52]。GR 基因的 SNP 可能是 BD 发病风险因素^[64]。研究发现 GR-SNP 也与情绪障碍发病呈现相关性;两项分别在比利时和德国进行的研究发现,rs6189/rs6190SNP 出现频率的升高与抑郁症相关^[59,65]。携带 rs6190 型 SNP 的 BD 患者的最初显示躁狂症状的时间比没有携带的 BD 患者平均早 8 年^[66]。综上所述,GR 基因多态性导致 GR 基因功能改变将影响 HPA 轴的负反馈调节并可能参与 BD 发病机制。

2.2 表观遗传学因素对 GR 功能的影响

环境因素通过表观遗传学作用,也严重影响了 BD 发病。多项研究显示,童年期的创伤经历严重影响了 BD 的发病:BD 患者报道的童年期经历的物理性、精神上以及性虐待事件都显著高于健康对照组^[67-70]。Maniglio^[71]研究分析显示,BD 患者童年期遭受性虐待历史明显高于健康人群。同时,童年期创伤的程度也被证明与 BD 的多种特征相关;童年期创伤的程度越严重,BD 发病时间越早^[72],不同症状周期之间的转换越快^[72],躁狂症状出现的次数越多^[73-75],自杀倾向或行为出现得越多^[73,76]。

多项研究显示,童年期创伤导致了个体的 HPA 轴活性升高^[77],进而导致成年后对生活中应激事件的反应升高^[78-80],因此影响了成年后心境障碍的发病率^[81-82]。Klengel 等研究发现,童年期创伤可以通过 GR 基因的甲基化(表观遗传学变化)降低 GR 基因表达,进而降低对 HPA 轴的负反馈调节,上调 HPA 轴活性^[83]。还有研究发现,母体在妊娠过程中受到应激可以导致胎儿血细胞中 GR 基因甲基化水平上升,而出生 3 个月后的婴儿在接受视觉刺激时,唾液中皮质醇水平相比于妊娠过程中母体没有受到应激的对照组显著升高^[84-85]。此

外,经历童年期虐待的个体在成年期其海马内 GR 基因外显子 1-7 启动子的甲基化程度明显高于无童年期虐待史的个体。同样的结论也在动物实验上得到证实:在大鼠中,缺乏母鼠照顾的幼年大鼠海马中 GR 基因甲基化上升,同时着海马中 GR 表达水平下降^[64,86]。在 BD 患者中,报道过越多童年期创伤经历的患者,血细胞中 GR 基因的甲基化程度越高^[87],提示由 GR 基因表观遗传学变化导致的 HPA 轴活性改变在 BD 的病理变化中起重要作用;由环境因素引起的 GR 基因甲基化上升导致 GR 生理功能受到抑制,从而使个体对 HPA 轴的负反馈调节降低,最终导致了 HPA 轴的过度激活。

3 总 结

大量证据显示负反馈抑制降低所导致的 HPA 轴活性亢进参与了 BD 的发病机制,并与 BD 的临床症候群紧密相关。GR 是 HPA 轴活性负反馈调节关键分子,FKBP51 蛋白是辅助 GR 作用的关键分子。FKBP51 和 GR 的共同变化导致了 BD 患者机体对 HPA 轴的负反馈抑制降低。GR 的活性不仅受到 GR 基因单核苷酸多态性的影响,也受到环境因素、如童年期创伤等表观遗传学调控影响。未来的研究应继续揭示基因和环境因素对 GR 及其相关因素影响导致 HPA 轴对应激的敏感性增强造成 BD 发病及其特定症状发生的机制。

致 谢

感谢方正、谭泓在文献检索方面的协助。

参 考 文 献

- [1] Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders[M]. 5th ed. Washington, DC, 2013.
- [2] Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis[J]. Br J Psychiatry 1997, 170:205-228.
- [3] Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study[J]. Lancet, 2009, 373(9659):234-239.
- [4] Grunze H, Kotlik E, Costa R, et al. Assessment of the efficacy and safety of eslicarbazepine acetate in acute mania and prevention of recurrence: experience from multicentre, double-blind, randomised phase II clinical studies in patients with bipolar disorder II[J]. J Affect Disord, 2015, 174:70-82.
- [5] Lopez-Munoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today[J]. Curr Pharm Des, 2009, 15(14):1563-1586.
- [6] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from

- evolutionary imperative to modern treatment target[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(1):22–34.
- [7] Bao AM, Ruhe HG, Gao SF, et al. Neurotransmitters and neuropeptides in depression[J]. *Handb Clin Neurol*, 2012, 106:107–136.
- [8] 郭 蕾. 心境障碍的应激学说:从死亡后人脑样本到动物模型的研究[D]. 杭州:浙江大学, 2018.
- [9] Raadsheer FC, van Heerikhuizen JJ, Lucassen PJ, et al. Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression[J]. *Am J Psychiatry*, 1995, 152(9):1372–1376.
- [10] Wang SS, 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[J]. *Mol Psychiatry*, 2008, 13(8):786–799, 741.
- [11] Bao AM, Hestiantoro A, Van Someren EJ, et al. Colocalization of corticotropin-releasing hormone and oestrogen receptor- α in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in mood disorders[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 6):1301–1313.
- [12] Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression[J]. *Rev Bras Psiquiatr*, 2004, 26(3):189–201.
- [13] Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, et al. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 63:327–342.
- [14] Pournajafi-Nazarloo H, Partoo L, Sanzenbacher L, et al. Stress differentially modulates mRNA expression for corticotrophin-releasing hormone receptors in hypothalamus, hippocampus and pituitary of prairie voles[J]. *Neuropeptides*, 2009, 43(2):113–123.
- [15] Zohar I, Weinstock M. Differential effect of prenatal stress on the expression of corticotrophin-releasing hormone and its receptors in the hypothalamus and amygdala in male and female rats[J]. *J Neuroendocrinol*, 2011, 23(4):320–328.
- [16] Bao AM, Meynen G, Swaab DF. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus[J]. *Brain Res Rev*, 2008, 57(2):531–553.
- [17] Rogers J, Raveendran M, Fawcett GL, et al. CRHR1 genotypes, neural circuits and the diathesis for anxiety and depression[J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(6):700–707.
- [18] Bale TL, Contarino A, Smith GW, et al. Mice deficient for corticotropin-releasing hormone receptor-2 display anxiety-like behaviour and are hypersensitive to stress[J]. *Nat Genet*, 2000, 24(4):410–414.
- [19] Zhang R, Asai M, Mahoney CE, et al. Loss of hypothalamic corticotropin-releasing hormone markedly reduces anxiety behaviors in mice[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(5):733–744.
- [20] Merali Z, Khan S, Michaud DS, et al. Does amygdaloid corticotropin-releasing hormone (CRH) mediate anxiety-like behaviors? Dissociation of anxiogenic effects and CRH release[J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(1):229–239.
- [21] Kinlein SA, Phillips DJ, Keller CR, et al. Role of corticosterone in altered neurobehavioral responses to acute stress in a model of compromised hypothalamic-pituitary-adrenal axis function[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 102:248–255.
- [22] Jokinen J, Bostrom AE, Dadfar A, et al. Epigenetic changes in the CRH gene are related to severity of suicide attempt and a general psychiatric risk score in adolescents[J]. *EBioMedicine*, 2018, 27:123–133.
- [23] Zhao J, Qi XR, Gao SF, et al. Different stress-related gene expression in depression and suicide[J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 68:176–185.
- [24] Brunner J, Stalla GK, Stalla J, et al. Decreased corticotropin-releasing hormone (CRH) concentrations in the cerebrospinal fluid of eucortisolemic suicide attempters[J]. *J Psychiatr Res*, 2001, 35(1):1–9.
- [25] Perez-Ortiz JM, Garcia-Gutierrez MS, Navarrete F, et al. Gene and protein alterations of FKBP5 and glucocorticoid receptor in the amygdala of suicide victims[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(8):1251–1258.
- [26] Schussler P, Kluge M, Gamringer W, et al. Corticotropin-releasing hormone induces depression-like changes of sleep electroencephalogram in healthy women[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 74:302–307.
- [27] Buckley T, Duggal V, Schatzberg AF. The acute and post-discontinuation effects of a glucocorticoid receptor (GR) antagonist probe on sleep and the HPA axis in chronic insomnia: a pilot study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2008, 4(3):235–241.
- [28] Schmid DA, Brunner H, Lauer CJ, et al. Acute cortisol administration increases sleep depth and growth hormone release in patients with major depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2008, 42(12):991–999.
- [29] Deshauer D, Duffy A, Alda M, et al. The cortisol awakening response in bipolar illness: a pilot study[J]. *Can J Psychiatry*, 2003, 48(7):462–466.
- [30] Gurnani KC, Sharma SN, Chansouria JP, et al. Adrenocortical dysfunction in depression: response to dexamethasone suppression test—a comparative study[J]. *Indian J Psychiatry*, 1988, 30(2):153–159.
- [31] Schmider J, Lammers CH, Gotthardt U, et al. Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in acute and remitted manic patients, in acute depression, and in normal controls: I[J]. *Biol Psychiatry*, 1995, 38(12):797–802.
- [32] Linkowski P, Kerkhofs M, Van Onderbergen A, et al. The 24-hour profiles of cortisol, prolactin, and growth hormone secretion in mania[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1994, 51(8):616–624.
- [33] Valiengo LL, Soeiro-de-Souza MG, Marques AH, et al. Plasma cortisol in first episode drug-naïve mania: differential levels in euphoric versus irritable mood[J]. *J Affect Disord*, 2012, 138(1–2):149–152.
- [34] Havermans R, Nicolson NA, Berkhof J, et al. Patterns of salivary cortisol secretion and responses to daily events in patients with remitted bipolar disorder[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(2):258–265.
- [35] Bei ES, Salpeas V, Alevizos B, et al. Pattern of heat shock factor and heat shock protein expression in lymphocytes of bipolar patients:

- Increased HSP70–glucocorticoid receptor heterocomplex[J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2013, 47(11): 1725–1736.
- [36] Coello K, Munkholm K, Nielsen F, et al. Hair cortisol in newly diagnosed bipolar disorder and unaffected first-degree relatives[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 99: 183–190.
- [37] Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, et al. Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 71(3): 431–447.
- [38] Girshkin L, O'Reilly N, Quide Y, et al. Diurnal cortisol variation and cortisol response to an MRI stressor in schizophrenia and bipolar disorder[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 67: 61–69.
- [39] Gold PW, Calabrese JR, Kling MA, et al. Abnormal acth and cortisol responses to ovine corticotropin releasing-factor in patients with primary affective-disorder[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 1986, 10(1): 57–65.
- [40] Herane-Vives A, Cleare AJ, Chang CK, et al. Cortisol levels in fingernails, neurocognitive performance and clinical variables in euthymic bipolar I disorder[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2018, 19(8): 633–644.
- [41] Manenschiijn L, Spijker AT, Koper JW, et al. Long-term cortisol in bipolar disorder: associations with age of onset and psychiatric comorbidity[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37(12): 1960–1968.
- [42] Matsubara T, Funato H, Kobayashi A, et al. Reduced glucocorticoid receptor alpha expression in mood disorder patients and first-degree relatives[J]. *Biological Psychiatry*, 2006, 59(8): 689–695.
- [43] Steen NE, Lorentzen S, Barrett EA, et al. Sex-specific cortisol levels in bipolar disorder and schizophrenia during mental challenge—relationship to clinical characteristics and medication[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(4): 1100–1107.
- [44] Thakore JH, O'Keane V, Dinan TG. d-Fenfluramine-induced prolactin responses in mania: Evidence for serotonergic subsensitivity[J]. *American Journal of Psychiatry*, 1996, 153(11): 1460–1463.
- [45] Wieck A, Grassi-Oliveira R, do Prado CH, et al. Differential neuroendocrine and immune responses to acute psychosocial stress in women with type 1 bipolar disorder[J]. *Brain Behavior and Immunity*, 2013, 34: 47–55.
- [46] Wieck A, Grassi-Oliveira R, do Prado CH, et al. Differential neuroendocrine and immune responses to acute psychosocial stress in women with type 1 bipolar disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 34: 47–55.
- [47] Watson S, Gallagher P, Smith MS, et al. Lithium, arginine vasopressin and the dex/CRH test in mood disordered patients[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32(5): 464–469.
- [48] Fries GR, Vasconcelos-Moreno MP, Gubert C, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and illness progression in bipolar disorder[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 18(1): pyu043.
- [49] Gao SF, Klomp A, Wu JL, et al. Reduced GAD(65/67) immunoreactivity in the hypothalamic paraventricular nucleus in depression: a postmortem study[J]. *J Affect Disord*, 2013, 149(1–3): 422–425.
- [50] Perlman WR, Webster MJ, Kleinman JE, et al. Reduced glucocorticoid and estrogen receptor alpha messenger ribonucleic acid levels in the amygdala of patients with major mental illness[J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 56(11): 844–852.
- [51] Arnett MG, Muglia LM, Laryea G, et al. Genetic approaches to hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(1): 245–260.
- [52] Derijk RH, de Kloet ER. Corticosteroid receptor polymorphisms: determinants of vulnerability and resilience[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 583(2–3): 303–311.
- [53] Webster MJ, Knable MB, O'Grady J, et al. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders[J]. *Mol Psychiatry*, 2002, 7(9): 985–994, 924.
- [54] Stechschulte LA, Sanchez ER. FKBP51—a selective modulator of glucocorticoid and androgen sensitivity[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11(4): 332–337.
- [55] Binder EB. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2009, 34(S1): 186–195.
- [56] Wozniak GM, Ruegg J, Abel GA, et al. FK506-binding proteins 51 and 52 differentially regulate dynein interaction and nuclear translocation of the glucocorticoid receptor in mammalian cells[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(6): 4609–4616.
- [57] Scammell JG, Denny WB, Valentine DL, et al. Overexpression of the FK506-binding immunophilin FKBP51 is the common cause of glucocorticoid resistance in three New World primates[J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2001, 124(2): 152–165.
- [58] Kumsta R, Entringer S, Koper JW, et al. Sex specific associations between common glucocorticoid receptor gene variants and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(8): 863–869.
- [59] van West D, Del-Favero J, Deboutte D, et al. Associations between common arginine vasopressin 1b receptor and glucocorticoid receptor gene variants and HPA axis responses to psychosocial stress in a child psychiatric population[J]. *Psychiatry Res*, 2010, 179(1): 64–68.
- [60] Rosmond R, Chagnon YC, Chagnon M, et al. A polymorphism of the 5'-flanking region of the glucocorticoid receptor gene locus is associated with basal cortisol secretion in men[J]. *Metabolism*, 2000, 49(9): 1197–1199.
- [61] Wust S, Van Rossum EF, Federenko IS, et al. Common polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene are associated with adrenocortical responses to psychosocial stress[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(2): 565–573.
- [62] Russcher H, Smit P, van den Akker EL, et al. Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(10): 5804–

5810.

- [63] Russcher H, van Rossum EF, de Jong FH, et al. Increased expression of the glucocorticoid receptor—A translational isoform as a result of the ER22/23EK polymorphism[J]. *Mol Endocrinol*, 005, 19(7):1687–1696.
- [64] Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior[J]. *Nat Neurosci*, 004, 7(8):847–854.
- [65] van Rossum EF, Binder EB, Majer M, et al. Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 006, 59(8):681–688.
- [66] Spijker AT, Giltay EJ, van Rossum EF, et al. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor polymorphisms and clinical characteristics in bipolar disorder patients[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 011, 36(10):1460–1469.
- [67] Conus P, Cotton S, Schimmelmann BG, et al. Pretreatment and outcome correlates of past sexual and physical trauma in 118 bipolar I disorder patients with a first episode of psychotic mania[J]. *Bipolar Disord*, 010, 12(3):244–252.
- [68] Etain B, Mathieu F, Henry C, et al. Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder[J]. *J Trauma Stress*, 010, 3(3):376–383.
- [69] Leverich GS, McElroy SL, Suppes T, et al. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness[J]. *Biol Psychiatry*, 002, 51(4):288–297.
- [70] Leverich GS, Post RM. Course of bipolar illness after history of childhood trauma[J]. *Lancet*, 006, 367(9516):1040–1042.
- [71] Maniglio R. Prevalence of child sexual abuse among adults and youths with bipolar disorder; a systematic review[J]. *Clin Psychol Rev*, 013, 33(4):561–573.
- [72] Garno JL, Goldberg JF, Ramirez PM, et al. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder [J]. *Br J Psychiatry*, 005, 186:121–125.
- [73] Brown GR, McBride L, Bauer MS, et al. Impact of childhood abuse on the course of bipolar disorder; a replication study in U.S. veterans[J]. *J Affect Disord*, 005, 89(1–3):57–67.
- [74] Nemeroff CB, Binder E. The preeminent role of childhood abuse and neglect in vulnerability to major psychiatric disorders; toward elucidating the underlying neurobiological mechanisms[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 014, 53(4):395–397.
- [75] Weber K, Rockstroh B, Borgelt J, et al. Stress load during childhood affects psychopathology in psychiatric patients[J]. *BMC Psychiatry*, 008, 8:63.
- [76] Alvarez MJ, Roura P, Osés A, et al. Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders[J]. *J Nerv Ment Dis*, 011, 199(3):156–161.
- [77] Heim C, Newport DJ, Mletzko T, et al. The link between childhood trauma and depression; insights from HPA axis studies in humans [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 008, 33(6):693–710.
- [78] Hillegers MH, Burger H, Wals M, et al. Impact of stressful life events, familial loading and their interaction on the onset of mood disorders; study in a high-risk cohort of adolescent offspring of parents with bipolar disorder[J]. *Br J Psychiatry*, 004, 185:97–101.
- [79] Kemner SM, Mesman E, Nolen WA, et al. The role of life events and psychological factors in the onset of first and recurrent mood episodes in bipolar offspring; results from the Dutch Bipolar Offspring Study[J]. *Psychol Med*, 015, 45(12):2571–2581.
- [80] Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting onset of major depression[J]. *Am J Psychiatry*, 001, 158(4):582–586.
- [81] Aas M, Dazzan P, Fisher HL, et al. Childhood trauma and cognitive function in first-episode affective and non-affective psychosis [J]. *Schizophr Res*, 011, 129(1):12–19.
- [82] Aas M, Haukvik UK, Djurovic S, et al. Interplay between childhood trauma and BDNF val66met variants on blood BDNF mRNA levels and on hippocampus subfields volumes in schizophrenia spectrum and bipolar disorders[J]. *J Psychiatr Res*, 014, 59:14–21.
- [83] Klengel T, Mehta D, Anacker C, et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions [J]. *Nat Neurosci*, 013, 16(1):33–41.
- [84] Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, et al. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses[J]. *Epigenetics*, 008, 3(2):97–106.
- [85] Radtke KM, Ruf M, Gunter HM, et al. Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor[J]. *Transl Psychiatry*, 011, 1:e21.
- [86] Weaver IC, D'Alessio AC, Brown SE, et al. The transcription factor nerve growth factor-inducible protein 1 mediates epigenetic programming; altering epigenetic marks by immediate-early genes [J]. *J Neurosci*, 007, 27(7):1756–1768.
- [87] Perroud N, Dayer A, Pigué C, et al. Childhood maltreatment and methylation of the glucocorticoid receptor gene NR3C1 in bipolar disorder[J]. *Br J Psychiatry*, 014, 104(1):30–35.

(责任编辑:冉明会)