

颜冬梅, 屠凌岚, 李文钧(浙江省医学科学院药物所, 杭州 310013)

中图分类号: R749.420.591 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)07-0620-03

早在 1896 年 Kraepelin 就认识到内分泌对于精神紊乱的病因和治疗可能有重要的作用, 随着神经内分泌领域突飞猛进的发展, 人们越来越清楚认识到内分泌系统和精神紊乱之间的联系及其在治疗方面的重要意义。本文简述糖皮质激素受体在抑郁症患者下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)功能失调中的作用及对治疗的启发。

1 HPA 轴功能对神经精神的影响

HPA 轴是内分泌和神经系统的多功能调节系统, 由下丘脑、垂体和肾上腺皮质组成。下丘脑室旁核神经内分泌细胞分泌促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)和抗利尿激素进入垂体。这些促分泌激素诱导腺垂体释放促肾上腺皮质激素(ACTH), ACTH 又促进肾上腺皮质释放糖皮质激素。在某种意义上糖皮质激素是 HPA 轴的终产物, 通过两种特异性的糖皮质激素受体而发挥中枢和外周作用: 高亲和力 I 型受体(MR)和低亲和力 II 型受体(GR)。

下丘脑室旁核细胞分泌的 CRH 是 HPA 轴的驱动力。下丘脑室旁核的分泌细胞接受来自脑组织(包括杏仁核、中脑核、海马)的神经冲动。除了外来的抑制性和兴奋性传入如 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素、乙酰胆碱以及抑制性或兴奋性氨基酸对 HPA 轴的刺激, 还存在重要的内部自身调节机制。内源性皮质醇与海马及 HPA 轴上的糖皮质激素受体结合, 从而对 HPA 轴的活性产生负反馈调节。高亲和力的 MR 主要维持循环中皮质醇的基础水平, 控制作用较弱, 而低亲和力的 GR 参与皮质醇的昼夜分泌调节及与应激相关的皮质醇分泌增加^[1]。内源性皮质醇的自身调节对 HPA 轴功能是至关重要的。

1964 年 Gibbons 报道抑郁症患者血浆、小便及脑脊液中皮质醇水平增高, 垂体及肾上腺增生, 皮质醇分泌失去时间节律, 脑脊液中 CRH 浓度增加, 表明患者皮质醇高水平与 CRH 过度分泌有关。抑郁症患者 ACTH 对 CRH 反应迟钝, 额叶皮质的 CRH 受体下调, 进一步表明患者 CRH 过度分泌^[2]。以上都明显提示抑郁症患者皮质醇高水平是因为 CRH 分泌增加。CRH 过度分泌及其导致的皮质醇高水平是内源性皮质类固醇的负反馈受损的结果。HPA 轴的 GR 对负反馈是不可缺少的, 受体功能和/或数量变化是 HPA 轴活性变化的主要原因。

皮质醇分泌亢进、认知障碍和海马萎缩存在着相互联系。现在已确认在某些情况下内源性或外源性皮质醇激素增加, 同时存在显著的认知障碍^[3]。动物实验表明短期或长

期给予糖皮质激素都可导致学习和记忆障碍, 与临床资料一致^[4]。虽然皮质类固醇对其他脑组织有营养作用, 如海马齿状回, 但长期慢性给予啮齿类动物糖皮质激素可导致海马神经元明显萎缩, 因此推测情绪紊乱者的认知障碍是因为皮质醇所致神经元萎缩而造成的。

2 抗抑郁药物对 GR 数量的影响

1989 年 Pepin 等首先认识到抗抑郁药物调节了 GR 的数量, 报道三环类抗抑郁药可增加原代培养神经元 GR mRNA 的表达和体内受体蛋白的翻译, 使人体对皮质类固醇负反馈更敏感。这种变化不仅出现在三环类抗抑郁药物丙咪嗪(imipramine)、阿米替林(amitriptyline), 还出现在镇静剂锂盐和电休克治疗^[5-7]。见表 1。MR 也受到抗抑郁药物的调节, 这些高亲和力、低丰度受体在皮质醇浓度较低时大量被结合。抗抑郁药物主要的机制是刺激皮质类固醇受体的表达, 加强负反馈, 降低 HPA 轴活性、皮质醇和 CRH 水平。皮质醇降低还可减少皮质类固醇调控的基因表达。

表 1 抗抑郁药物在不同的实验体系中对 II 型糖皮质激素受体(GRs)的作用

Tab 1 Effect of antidepressant treatments on type II glucocorticoid receptors (GRs) in various experimental systems

药物	体系	受体 mRNA	受体结合	受体活性
地昔帕明	神经元培养	↑		
	雄性大鼠	↑		
	GR 损伤的转基因小鼠	↑	↑	
	成纤维细胞		↑	↑
阿米替林	神经元培养	↑		
	雄性大鼠	↑	↑↓	
丙咪嗪	神经元培养	无变化		
	雄性大鼠	↑	↑	
马普替林	神经元培养	↑		
氟西汀	雄性大鼠	无变化		
西酞普兰(citalopram)	雄性大鼠	无变化		
锂盐	雄性大鼠	↑		
电休克	雄性大鼠		↑	

注: ↑ 显著升高, ↓ 显著降低
Note: ↑ significant increase; ↓ significant decrease

抗抑郁药物增加糖皮质激素受体数量的机制至今尚不完全清楚。细胞培养实验表明 5-HT 和 5-HT_{2A} 受体激动剂增

加海马 GR 数量^[8], 体内实验表明 5-HT 系统损害会降低大鼠海马皮质酮的结合^[9], 去甲肾上腺素也增加 GR 数量^[10], 故抗抑郁药物导致的 GR 增加可能与它们作用于单胺系统相关。

但有些资料显示二者并不相关。阿米替林、地昔帕明 (desipramine) 和马普替林 (maprotiline) 在不包含单胺神经元的细胞培养中能增加 GR mRNA^[5]。Rossby 等发现地昔帕明可上调正常大鼠及去甲肾上腺素神经元损伤大鼠的 GR mRNA^[11]。

3 抗抑郁药物对 GR 功能的影响

除了能影响 GR 数量, 抗抑郁药物还能影响 GR 功能。GR 是激素激活性转录因子, 与特定 DNA 序列 (GC 反应元件, GRE) 结合而调节基因表达。cAMP/蛋白激酶 A, 磷脂酶 C/蛋白激酶 C 和 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白激酶介导的信号传导通路可调节 GR 介导的基因转录, 抗抑郁药物可激活这些信号传导通路。研究表明地昔帕明可直接影响 GR 介导的基因转录^[12]。抗抑郁药物通过不同过程影响 GR 介导的基因转录, 如影响激素与受体的结合, 激素-GR 复合物与细胞质蛋白的解聚, 以及复合物从细胞质转入细胞核等。

4 治疗

如上所述, 情绪紊乱者的 HPA 轴自身调节功能失调, 随之出现的皮质醇亢进在某些方面是情感症状和认知障碍的发病机制, 因此治疗应调节皮质醇亢进和其机制。

4.1 类固醇合成抑制剂的

类固醇合成抑制剂降低皮质醇, 已成功应用于临床, 包括酮康唑、甲吡酮及鲁氨米特等。

4.1.1 酮康唑 酮康唑减少皮质醇、雄激素和醛固酮合成, 可作为糖皮质激素拮抗剂作用于受体水平, 还可在垂体水平, 通过降低 ACTH 基础释放和 CRH 刺激后 ACTH 的释放发挥作用^[13]。有许多关于酮康唑治疗抑郁的报道, 但疗效不一致。Wolkowitz 等^[14]发现酮康唑治疗后抑郁患者症状明显减轻, 但 Malison 等^[15]发现用酮康唑治疗类似患者无效。Murphy 等^[16]和 Ghadeirian 等^[17]报道给予治疗耐受的抑郁症患者抗糖皮质激素药物鲁氨米特、甲吡酮或酮康唑 2 月, 完成疗程的 17 例患者中 11 例完全好转 (抑郁症状减少 50% 以上), 另外 2 例部分好转 (抑郁症状减少 20% ~ 50%), 认为应答良好的早期指标是认知功能改善, 10 例好转者在停药后 8 例缓解期平均达到 8 月以上。10 例患者的生化资料表明应答者在治疗前地塞米松试验呈非抑制反应, 6 例在停药后 1 ~ 2 周 5 例地塞米松试验呈抑制反应^[18]。除了单独使用抗糖皮质激素治疗抑郁症, 有人用药物联合治疗耐受抑郁患者和其他精神疾病。Ravaris 等^[19]先给予锂盐和苯乙吡再加用酮康唑成功治疗了 1 例难治性双相型抑郁患者。症状改善与小便游离皮质醇降低相关, 停用酮康唑后小便皮质醇升高, 继之再次出现抑郁。酮康唑的不良反应包括恶心、腹泻、月经失调、腹部不适、头疼、可逆性转氨酶升高、呕吐、性欲减退和镇静, 可逆性男性乳房发育和阳痿较少见。肾上腺功能减退和肝毒性少见但严重, 须定期监测。使用酮康唑后临床上出现一过性转氨酶升高 5% ~ 10%, 真正的肝损害临床少见, 确认的发生率 0.01% ~ 1%。

4.1.2 甲吡酮 甲吡酮抑制 11- β -羟化酶, 降低皮质醇, 增

加 11-去氧皮质醇水平。O' Dwyer 等^[20]采用单盲法给予 8 例抑郁者安慰剂和甲吡酮, 每 2 周交叉, 发现在甲吡酮期间抑郁评级及皮质醇水平明显降低。停用甲吡酮后尽管皮质醇恢复到基础水平, 但抑郁评级仍低, 表明有持久的抗抑郁作用。不良反应包括恶心、头疼、镇静、皮疹及 ACTH 代偿性分泌增加。另外, 甲吡酮增加雄性激素和盐皮质激素前体, 偶尔导致痤疮、多毛症和高血压。

4.1.3 鲁氨米特 鲁氨米特抑制胆固醇侧链裂解和将胆固醇转化成孕烯醇酮的酶, 也影响孕激素 C_{11} 和 C_{18} 的羟化和皮质醇的生物合成。Chouinaud 等^[21]给予氟西汀治疗 1 例难治性强迫症患者无效, 后加用鲁氨米特疗效显著达 4 年, 但停用任何一种药又出现症状。使用鲁氨米特大多发生一过性广泛性瘙痒皮疹。其他不良反应包括幻觉、头疼、头昏及发热, 少见的是甲状腺肿大、醛固酮缺乏、骨髓抑制、甲亢及胆汁淤积。三分之二患者可出现常见的不良反应。

4.2 GR 激动剂

降低皮质醇水平另一个方法是激活 GR 介导的负反馈机制而降低皮质醇水平。

Arana 等^[22,23]报道大剂量的地塞米松有抗抑郁作用, 一次性静脉注射 4 ~ 8mg, 75% 的治疗者于 10d 内抑郁评级改善了 56%, 包括 5/7 例难治性患者, 之前他们至少经过两种抗抑郁治疗但均无效。盲法服用地塞米松和安慰剂, 前者抑郁评级改善 27.5%, 而后者 13.6%。地塞米松治疗组治疗应答者 (抑郁评级降低 $\geq 50\%$ 或汉密尔顿抑郁评定 HDRS 评分 ≤ 14) 明显多于安慰剂组。但 Wolkowitz 等^[24]通过双盲重复小样本得到阴性结果。5 例抑郁症患者接受一次性静脉注射 6mg 地塞米松或安慰剂治疗, 10d 后, 治疗组 3 例进食仅比安慰剂组 2 例略多, 其中 2 例病情恶化, 另 1 例有轻微的抗抑郁疗效, 其皮质醇基础水平是治疗组中最低的。

4.3 GR 拮抗剂

GR 拮抗剂封闭高水平皮质醇造成的损害, 上调受体, 加强对 HPA 轴的负反馈, 还可能具有抗糖皮质激素作用。

动物实验^[26]表明服用米非司酮 (mifepristone) 后数小时内 GR 数量迅速增加, 并且停药后也有可能维持正常的反馈。这就提示短期 (数天) 给予 GR 拮抗剂已足够增加受体数量和恢复 HPA 轴功能。

有人^[27]用米非司酮治疗 20 例抑郁症患者, 6d 为一疗程。在用药 1 周后及 1 ~ 4 周, 患者汉密顿抑郁量表 (HAMD) 及临床疗效总体量表 (CGI) 评分明显改善, 4 周后简明精神病量表 (BPRS) 评分明显改善。

米非司酮不良反应有男性病人可出现阳痿, 男子乳房发育, 这与米非司酮抗雄激素受体作用有关, 减少服药量或加用雄激素可消除上述现象。正常人和库兴综合征患者有少数出现肾上腺皮质功能不足的表现, 如头痛, 乏力, 厌食, 恶心, 肌、关节酸痛及体位性低血压等, 用地塞米松治疗后, 症状很快消失。有些病例出现明显皮疹或剥脱性皮炎, 因其阻滞外源性皮质类固醇的作用, 故短期内使皮质醇缺乏导致的不良反应改善较困难。

4.4 CRH 受体拮抗剂

情绪紊乱者 CRH 过度分泌, 因此封闭 CRH 受体被认为是使亢进的皮质醇恢复正常的一种方法。临床前研究表明

CRH 受体拮抗剂在 HPA 轴活性过高的患者中是有效的,尤其是焦虑患者^[28]。

4.5 脱氢表雄酮

肾上腺类固醇脱氢表雄酮具有抗糖皮质激素的特性,其代谢产物包括雌激素和睾酮,二者都有可能参与抗糖皮质激素效应。

4.6 较少使用的抗糖皮质激素药物有依托米酯(etomidate)等,因为有镇静作用,故不宜使用。

5 总结

大量资料表明情绪紊乱者的 HPA 轴功能异常,多数患者皮质醇分泌亢进,GR 下调,抗抑郁药物可调节 GR 数量,但目前还有许多不明之处,如患者病理变化的因果关系尚不完全清楚;资料主要来自动物实验,而来自人体的直接资料很少;大多数试验未采用盲法或样本太小;GR 拮抗剂治疗情绪紊乱者的疗效尚未完全确认。

抗糖皮质激素疗法可使我们更好的理解抑郁症患者和其他精神疾病 HPA 轴活性增高的作用,以及神经递质、神经多肽失调和皮质类固醇负反馈灵敏在抑郁发展过程的病理意义,可能是以后治疗情绪紊乱的一种新途径,其中 GR 的直接拮抗剂最具前景。

参考文献

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

[2] Weingartner H, Silberman E. Models of cognitive impairment: cognitive changes in depression [J]. *Psychopharmacol Bull*, 1982, 18(2):27.

[3] White-Gladebo D, Hamm RJ. Chronic corticosterone treatment potentiates deficits following traumatic brain injury in rats: implications for aging [J]. *J Neurotraum*, 1993, 10(3):297.

[4] Pepin MC, Beaulieu S, Barden N. Antidepressants regulate glucocorticoid receptor messenger RNA concentrations in primary neuronal cultures [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1989, 6(1): 77.

[5] Peiffer A, Veilleux S, Barden N. Antidepressant and other centrally acting drugs regulate glucocorticoid receptor messenger RNA levels in rat brain [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 1991, 16(6):505.

[6] 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.

[7] Mitchell JB, Rowe W, Boksa P, *et al.* Serotonin regulates type II corticosteroid receptor binding in hippocampal cell cultures [J]. *Neurosci*, 1990, 10(6):1745.

[8] Siegel RA, Weidenfeld J, Chen M. Hippocampal cell nuclear binding of corticosterone following 5,7-*-*dihydroxytryptamine [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 1983, 31(2-3):253.

[9] Maccari S, Le Moal M, Angelucci L, *et al.* Influence of 6-OHDA lesion of central noradrenergic systems on corticosteroid receptors and neuroendocrine responses to stress [J]. *Brain Res*, 1990, 533(1):60.

[10] Rossby SP, Nalepa I, Huang M, *et al.* Norepinephrine-independent regulation of GR β mRNA in vivo by a tricyclic antide-

pressant [J]. *Brain Res*, 1995, 687(1-2):79.

- [11] Pepin MC, Govindan MV, Barden N. Increased glucocorticoid receptor gene promoter activity after antidepressant treatment [J]. *Mol Pharmacol*, 1992, 41(6):1016.
- [12] Stalla GK, Stalla J, von Werder K, *et al.* Nitroimidazole derivatives inhibit anterior pituitary cell function apparently by a direct effect on the catalytic subunit of the adenylate cyclase holoenzyme [J]. *Endocrinology*, 1989, 125(2):699.
- [13] Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, *et al.* Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone [J]. *Am J Psychiatry*, 1999, 156(4):646.
- [14] Malison RT, Anand A, Pelton GH, *et al.* Limited efficacy of ketoconazole in treatment-refractory major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 1999, 19(5):466-470.
- [15] Murphy BEP. Antigluco-corticoid therapies in major depression: a review [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 1997, 22 (Suppl 1): S125.
- [16] Ghadirian AM, Englesmann F, Dhar V, *et al.* The psychotropic effects of inhibitors of steroid biosynthesis in depressed patients refractory to treatment [J]. *Biol Psychiatry*, 1995, 37(6):369.
- [17] Wolkowitz OM, Reus VI, Manfredi F, *et al.* Antigluco-corticoid strategies in hypercortisolemic states [J]. *Psychopharmacol Bull*, 1992, 28(3):247.
- [18] Ravaris CL, Brinck-Johnsen T, Elliott B. Clinical use of ketoconazole in hypercortisolemic depressives [J]. *Biol Psychiatry*. 1994, 35(9):679.
- [19] ODwyer AM, Lightman SL, Marks MN, *et al.* Treatment of major depression with metyrapone and hydrocortisone [J]. *J Affect Disord*, 1995, 33(2):123.
- [20] Chouinard G, Belanger MC, Beauclair L, *et al.* Potentiation of fluoxetine by aminoglutethimide, an adrenal steroid suppressant, in obsessive-compulsive disorder resistant to SSRIs: a case report [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1996, 20(6): 1067.
- [21] Beale MD, Arana GW. Dexamethasone for treatment of major depression in patients with bipolar disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 1995, 152(2):959.
- [22] Arana GW, Santos AB, Laraia MT, *et al.* Dexamethasone for the treatment of depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial [J]. *Am J Psychiatry*, 1995, 152(2):265.
- [23] Wolkowitz OM, Reus VI, Manfredi F, *et al.* Dexamethasone for depression [J]. *Am J Psychiatry*, 1996, 153(8):1112.
- [24] De Kloet ER. Why dexamethasone poorly penetrates in brain [J]. *Stress*, 1997, 2(1):13.
- [25] Laue L, Lotze MT, Chrousos GP, *et al.* Effect of chronic treatment with the glucocorticoid antagonist RU 486 in man: toxicity, immunological, and hormonal aspects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71(6):1474.
- [26] Simpson GM, El Sheshai A, Loza N, *et al.* An 8-week open-label trial of a 6-day course of mifepristone for the treatment of psychotic depression [J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(5):598.
- [27] Holsboer F. CRHR1 antagonists as novel treatment strategies [J]. *CNS Spectr*, 2001, 6(7):590.

收稿日期:2005-06-21