褪黑素的抗抑郁作用机制研究概况①

庞从妃[1],阳秀英[2]②
(1. 右江民族医学院临床医学院 2012 级临床医学本科,广西 百色 533000
E-mail:1730957932@qq.com;
2. 右江民族医学院,广西 百色 533000)

摘 要: 褪黑素(MT)是松果体分泌的一种吲哚类神经内分泌激素,生理作用广泛。研究发现,褪黑素对治疗抑郁症有一定作用。本文结合有关研究,对褪黑素治疗抑郁症及其主要机制进行了概述。

关键词: 褪黑素;抑郁症;作用机制
中图分类号: R749.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2017)03-0232-03
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.03.024

褪黑素(melatonin, MT)是以色氨酸为原料,经羟化、脱羧乙酰化等过程合成,在松果体分泌的一种内源性生物活性物质。其生理活性广泛,与中枢神经系统、免疫系统等多系统的功能存在密切联系;在机体的体温调节、神经-内分泌-免疫调节及激素分泌等方面发挥重要作用[1]。抑郁症目前已成为一种常见疾病,其发病机制复杂,近年来,MT 与抑郁症发病之间的联系受到广泛关注。关于 MT 与抑郁症发病之间的关系,目前较为一致的观点是,抑郁症发病期间患者的 MT 分泌下降,而缓解后 MT 的分泌再度上升[1-2]。由此推测,MT 在抑郁症的发病机制中起一定作用。而随着从神经内分泌角度治疗抑郁症的发展,发现 MT 有一定改善抑郁症行为的作用,但 MT 治疗抑郁症机制尚不明确。因此,本文基于前人的研究,结合当前最新研究结果,探讨 MT 的抗抑郁作用及其机制,为 MT 治疗抑郁症深入研究提供借鉴。

1 MT 与抑郁症

MT 的合成与分泌主要受去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)的调节,因此 MT 水平的高低可反映中枢神经系统中 NE 的活性。同时,5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是 MT 合成的前体,因此抑郁症患者脑内 5-HT 含量的降低并可导致 MT 合成减少[3]。MT 是调节情绪性行为的一个重要因子,其昼夜和季节分泌节律的变化与个体的季节性情感紊乱和多种内源性抑郁症有关系[4-5];夜间 MT 浓度的降低可以作为判定下丘脑-垂体-肾上腺(hypothamo-pituitary-drenocortical axis, HPA)轴异常病人抑郁或抑郁状态的标志之一[6]。

Boer 等证实,MT 可作为一种新型抗抑郁药应用于临床,用于治疗各种抑郁症,尤其在针对重症抑郁症的疗效方面得到充分肯定[7]。也有研究认为 MT 水平的改变可能是导致抑郁症发病的因素之一,但外源性 MT 对抑郁症的疗效却不明显[8]。而继此之后,姚海江等的研究再次证实,外源性 MT 可以改善慢性应激抑郁症模型大鼠的抑郁行为,且提示两者之间可能存在一定的量效关系[9]。另一方面,MT 联合其他抗抑郁药及 MT 受体激动剂能有效调节机体各系统的生理,从而在抑郁症的治疗中发挥重要作用[10-11]。

2 MT 治疗抑郁症的主要机制

2.1 MT 调节生物节律 睡眠障碍是抑郁症的常见症状之一。MT 作为一种节律信号,有助于调整时差、调节情绪和睡眠,能调节、稳定生物钟和重建生理节律,其改善睡眠的作用已得到证实[12-14]。MT 调节睡眠的作用机制可能是通过影响脑内 NE、乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)、5-HT 的含量,同时作用于下丘脑的视交叉上核(SCN),从而影响慢波睡眠(slow wave sleep, SWS)和快速动眼睡眠(rapid eye movement sleep,REMS)出现的频率[15]。陈魁等[16]也认为,哺乳动物调控生物节律的“司令部”位于下丘脑的 SCN,MT 不仅能缩短入睡时间,改善睡眠质量,更能通过 γ-氨基丁酸(gamma aminobutyric acid,GABA)受体直接调控 SCN 生物节律,尤其是睡眠觉醒节律。也有人认为,MT 与细胞膜上的特异性受体结合后,将其携带的信息传递到细胞内,抑制腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)的活性,使环-磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的形成减少,继而

① **基金项目:**广西自然科学基金(2014GXNSFBA118186);广西壮族自治区大学生创新训练计划项目(201510599006)
② **通信作者,**E-mail:89448584@qq.com

引起蛋白激酶 A 酸(PKA)活性降低,阻止细胞核内第三信使 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein,CREB)转化为磷酸化的 CREB (p-CREP),使脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)的表达水平下调,最终抑制了神经细胞的活性,促进睡眠的开始[17-18]。总的来说,MT 能通过神经内分泌等多种途径调节睡眠,进而达到一定的治疗抑郁作用。

2.2　MT 对神经内分泌的调节　单胺假说认为抑郁症的发生主要是中枢神经系统中 5-HT、多巴胺(dopamine, DA)或 NE 释放减少,突触间含量下降所致。在中枢神经系统,5-HT 能神经和 DA 能神经、NE 能神经存在复杂的纤维联系。而 MT 在神经内分泌方面有一定生理功能,由此,不难推测 MT 可能通过神经内分泌途径发挥抗抑郁作用。早有研究提示,松果体-垂体之间存在抑制性联系。姚海江等[9]采用外源性 MT 对慢性应激抑郁症模型大鼠进行干预,发现 MT 可以改善抑郁行为,同时,MT 可提高慢性应激抑郁模型大鼠的 5-HT 含量,显著降低促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)和氢化可的松(cortisol, CORT)的含量,且存在一定的量效关系,因此提示 5-HT 以及 HPA 轴相关激素的改变是外源性 MT 抗抑郁作用的机制之一。陈淑玲等[19]的研究也提示抑郁症患者的 MT 水平对 HPA 轴有一定影响,认为 MT 在下丘脑与其受体结合后,通过抑制性 G 蛋白信号通路,进而抑制 cAMP 的形成,增加磷酸肌醇的合成;MT 也可与机体其他第二信使系统相偶联,通过增加环-磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的水平而发挥作用。上述细胞信号转导通路的改变,都可使下丘脑 CRH 分泌的节律改变,从而影响其对皮质醇的应答反应。此外,抑郁症患者 BDNF 的表达降低,可能引起神经细胞可塑性下降、细胞凋亡与再生平衡失调,进而导致局部性结构与功能障碍,从而改变其认知、情感等。MT 则能有效促进前脑皮质细胞表达 BDNF、BDNF 受体酪氨酸激酶 B(TrkB),推测可能 BDNF 与 TrkB 特异性结合,激活神经细胞内的保护信号通路,从而减轻应激对细胞造成的损伤,起到抗抑郁的作用[20]。

2.3　MT 的神经免疫调节　对抑郁症患者免疫功能的研究,早期的研究注重免疫抑制,近期的研究则强调免疫激活,即免疫激活产生的细胞因子从外周进入脑内,通过一系列的途径和通路影响中枢神经系统的多个方面,包括递质代谢、神经内分泌功能、神经可塑性以及与抑郁性行为改变有关的信息加工处理过程,从而导致抑郁症的发生[21]。洪敏等[22]发现在小鼠慢性抑郁症模型形成过程中,小鼠巨噬细胞分泌 IL-1、IL-6 能力在造模的中后期显著提高。吴斌等[23]的研究显示,抑郁症患者抗抑郁治疗前抑郁组的 IL-2、IL-6 水平显著高于对照组,抗抑郁治疗后则较治疗前明显下降。同为抑郁症的发病机制之一,MT 与神经免疫是相互独立还是有一定联系,有关学者开展了相关研究。薛延军等[24]的研究表明,抑郁症大鼠海马区和脑脊液中的 TNF-α 和 IL-6 含量增加,说明慢性轻度应激可使海马区组织细胞发生炎症反应,而以外源性 MT 干预后,TNF-α 和 IL-6 的含量下降;推测 MT 通过与其特异性受体结合后而发挥效应,降低 TNF-α 和 IL-6 的表达,抑制炎性因子的分泌,从而起到抑制抑郁症发生和治疗抑郁症的作用。相关研究也显示,MT 能抑制促炎因子 TNF-α 的表达[25-26]。总的来说,MT 的免疫调节可能是通过对细胞免疫因子表达的影响从而影响中枢神经系统的多个方面而发挥抗抑郁作用,这与抑郁症的发病机制相吻合。

3　小结与展望

MT 与抑郁症关系复杂,目前,关于 MT 在治疗抑郁症方面的研究取得重大进展,在临床应用中也取得了显著疗效,而 MT 治疗抑郁症的机制尚未完全揭示。当前研究揭示,MT 通过调节生物节律改善睡眠、调节神经内分泌及免疫相互交织的几个方面来发挥抗抑郁作用。进一步探讨 MT 治疗抑郁症机制,开发更多有关抗抑郁药物,将进一步推进从神经内分泌角度治疗抑郁症的发展。

参考文献:

[1]　代娟,李恒芬,曹素霞,等. 老年抑郁症患者失眠与血浆褪黑素水平的关系[J]. 中国健康心理学杂志,2010,18(11):1285-1287.

[2]　包祖晓,赵国平,孙伟. 开心散对抑郁症患者血浆褪黑素的影响[J]. 中医药学报,2011,39(3):53-54.

[3]　HUANG YL, LIANG XB, QIAN LQ , et al. Effects of Kaixin Powder on melatonin receptor expression and (125)I-Mel binding affinity in a rat model of depression [J]. Chin J Integr Med,2015,21(7):507-515.

[4]　Crasson M,Kjiri S,Colin A,et al Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression[J]. Psychoneuroendocrinology,2004,29(1):1-12.

[5]　覃骊兰,马淑然,王庆国,等. 从"肝应春"理论探讨季节性情感障碍的发病机制[J]. 北京中医药大学学报,2013,36(3):156-160.

(下转第 236 页)

[9]　周文杰.护理干预对中青年高血压患者的效果分析[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(14):130-131.
[10]　黄艳娇.多元化健康教育模式对精神分裂症患者服药依从性的影响[J].右江民族医学院学报,2015,37(3):460-461.
[11]　罗春燕,黄静.改良口服药发放流程对中青年高血压患者出院后服药依从性和血压控制的影响[J].湖南医学院学报(医学版),2013,15(4):51-53.
[12]　李亚男,孙志岭,严腊梅,等.中青年高血压患者治疗依从性的影响因素分析[J].护理学报,2014,21(8):1-5.
[13]　韦秋宇.冠状动脉支架植入术后患者心脏康复护理的干预研究[J].右江民族医学院学报,2015,37(1):159-160.
[14]　牛林艳,黄金.同伴教育在糖尿病健康教育中的应用现状[J].中华护理杂志,2014,49(1):79-82.
[15]　朱厚珍.同伴教育在社区高血压患者中的应用效果[J].当代医学,2015,21(27):16-17.
[16]　钱柯柯.微信健康教育平台对中青年高血压患者服药依从性的影响[J].北方药学,2015,12(8):195.
[17]　Pickering TG,Miller NH,Ogedegbe G,et al. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring:executive summary. A joint scientific statement from the American Heart Association,American Society of Hypertension,and Freventive Cardiovasular Nurses Association[J]. J Am Soc Hypertens,2008,2(3):192-202.
[18]　胡晓林,游桂英.社区中青年高血压患者健康管理模式的效果评价[J].重庆医学,2013,42(11):1263-1265.
[19]　Hayes A,Morzinski J,Ertl K,et al. Preliminary description of the feasibility of using peer leaders to encourage hypertension sef-management[J]. WMJ,2010,109(2):85-90.
[20]　罗小娟,陈翠霞,李秋琼,等.自我管理教育对中青年高血压病人健康行为及预后的影响[J].护理研究:下旬版,2016,30(3):1061-1064.

收稿日期:2016-12-27;**修回日期**:2017-04-07

(上接第 233 页)

[6]　Habeck C,Rakitin BC,Moeller J,et al. An event-related fMRI study of the neurobehavioral impact of sleep deprivation on performance of a delayed-match-to-sample task[J]. Brain Res Cogn Brain Res,2004,18(3):306-321.
[7]　Boer JA,Bosker F J,Meesters Y. Clinical efficacy of agomelatine in depression:the evidence[J]. Int Clin Psychopharmacol,2006,21(Suppl 1):S21-24.
[8]　李艳红,吴强,李恒芬,等.抑郁症患者血浆褪黑素水平的研究[J].中国医药指南,2010,8(30):293-294.
[9]　姚海江,莫雨平,宋洪涛,等.外源性褪黑素对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及血清相关激素含量的影响[J].安徽医药,2014,18(6):1038-1042.
[10]　窦光茜,刘志东,康明秀,等.度洛西汀联合褪黑素改善抑郁症患者抑郁情绪及躯体化症状的研究[J].四川精神卫生,2014,27(4):314-316.
[11]　杨志,迟强,栾中山,等.阿戈美拉汀与文拉法辛治疗抑郁症的临床对照研究[J].神经损伤与功能重建,2015,10(4):356-357.
[12]　何荆贵,王鲁宁,张宝和,等.褪黑素对老年原发性失眠患者的干预效应[J].中国临床康复,2005,9(12):73-75.
[13]　梁竹,魏玮,陶利.褪黑素在治疗睡眠障碍中的研究进展[J].解放军药学学报,2014,30(1):82-85.
[14]　程娟,窦光茜,康明秀,等.褪黑素改善抑郁症患者睡眠及抑郁情绪的研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2014,35(17):2542-2543.
[15]　张天宝,侯鹏高.褪黑素生理活性及其作用机制的研究进展[J].齐齐哈尔医学院学报,2015,36(11):1671-1673.
[16]　陈魁,黄书才,蔡尚立,等.抑郁症生物学基础新进展及药物治疗新靶点(三)[J].临床精神医学杂志,2015,25(5):350-353.
[17]　张红霞,黄荣清,肖炳坤,等.褪黑素在抑郁症中的研究[J].科学技术与工程,2010,10(1):160-166.
[18]　王路泰,万辉,薛晓文.用于治疗失眠的褪黑素受体激动剂研究进展[J].药学进展,2011,35(6):249-255.
[19]　陈淑玲,倪明慧,徐乐平.褪黑素水平对抑郁症患者下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的影响[J].中国健康心理学杂志,2014,22(9):1293-1296.
[20]　张大鹏,许豪勤,陈艳,等.褪黑激素对慢性应激性抑郁症大鼠前脑皮质 BDNF,TrkB 表达及认知行为的影响[J].江苏大学学报(医学版),2009,19(1):1-4.
[21]　李则挚,张晨,方贻儒.细胞因子在抑郁症中的作用机制[J].中国神经精神疾病杂志,2013,39(2):115-119.
[22]　洪敏,胡燕,郑劼,等.慢性抑郁症小鼠巨噬细胞相关因子的变化及针刺调节作用[J].南京中医药大学学报,2013,29(1):25-28.
[23]　吴斌,王涛,李晓丽,等.IL-6 和 IL-2 在老年抑郁症中的表达及意义[J].中国实用医药,2013,8(14):65-66.
[24]　薛延军,吴滢,赵涛,等.褪黑激素对慢性轻度应激性抑郁症大鼠 TNF-a 和 IL-6 含量的影响[J].江苏医药,2012,38(24):2935-2937.
[25]　刘磊,张建明,刘群,等.褪黑素对烟雾吸入所致大鼠急性肺损伤的保护作用[J].中华损伤与修复杂志,2011,6(5):740-747.
[26]　徐玉生,张松,金伟林,等.褪黑素对大鼠脊髓损伤后肿瘤坏死因子-α 表达的影响[J].郑州大学学报(医学版),2014,49(1):41-44.

收稿日期:2017-01-15;**修回日期**:2017-04-30