

抑郁症发病的下丘脑中枢驱动调节机制

周江宁, 闫雪波

(中国科学技术大学生命科学学院神经生物学与生物物理学系, 安徽合肥 230027)

摘要: 本课题组的研究发现, 抑郁症病人下丘脑室旁核促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)神经元上雌激素和雄激素受体表达增加, 性激素与 CRH 神经元上的性激素受体结合, 作用于 CRH 启动子上的性激素反应单元调节 CRH 的转录活性, 雌激素可增加 CRH 的表达而雄激素可抑制 CRH 的活性。除性激素受体外, 抑郁症病人下丘脑内调控 CRH 神经元活性的许多其他受体也表现为平衡紊乱。靶向于糖皮质激素和性激素受体的药物可能通过作用于海马不同区域的神经元, 调控抑郁症动物的相关行为。根据上述发现, 我们提出抑郁症发病的多受体平衡紊乱假说。

关键词: 抑郁症; 应激反应; 促肾上腺皮质激素释放激素; 雌激素受体; 雄激素受体; 盐皮质激素受体; 糖皮质激素受体

中图分类号: Q593+2 文献标识码: A

The regulation of hypothalamic corticotropin releasing hormone in the pathogenesis of depression

ZHOU Jiang-ning, YAN Xue-bo

(Department of Neurobiology and Biophysics, School of Life Science,
University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China)

Abstract: Our recent studies reported that the expression of estrogen receptor (ER) and androgen receptor (AR) in corticotropin-releasing hormone (CRH) neurons in the paraventricular nucleus (PVN) of hypothalamus increases in depressed patients. Estrogen and androgen can modulate the transcription activity of CRH by binding ER or AR, which act on the estrogen response elements (EREs) and androgen response elements (AREs) on the human CRH gene promoter respectively. Androgen inhibits the activity of the CRH gene promoter while estrogen activates CRH gene expression. In addition to ER and AR, multiple receptors in the hypothalamus which regulate the activity of CRH neurons show a disturbed balance in depressed patients. Drug targeting to glucocorticoid receptors and sex hormone receptors might be useful for improving depressive behavior by modulating the neurons of different areas in the hippocampus. Based on these findings, we proposed the hypothesis that imbalances of multiple receptors in the hypothalamus may contribute to depression.

收稿日期: 2008-06-28; 修回日期: 2008-07-08

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(30530310)资助。

作者简介: 周江宁(通讯作者), 博士/教授。1992~1996年荷兰 Amsterdam 大学医学院毕业, 获 PhD 学位。2001 年入选中科院“百人计划”。现任神经生物学与生物物理学系主任, 兼任中国神经科学会常务理事, 中国药理学学会抗衰老和痴呆专业委员会副主任委员。2002 年获安徽省科学技术进步奖(自然科学类)一等奖。现主持国家自然科学基金重点项目, 作为课题组组长承担国家重点基础研究发展(973)计划项目等。主要从事神经精神疾病的发病机制和诊治基础的研究。已在 Nature, Archives General Psychiatry, Molecular Psychiatry 等国际学术期刊发表学术论文 40 余篇, 被他人引用 500 余篇次。E-mail: jnzhou@ustc.edu.cn

Key words: depression; stress response; corticotropin-releasing hormone; estrogen receptor; androgen receptor; mineralocorticoid receptor; glucocorticoid receptor

0 引言

抑郁症是一种慢性、致残率、发病率和死亡率都很高的精神疾病。主要表现为情绪低落、兴趣减退、快感缺乏;其他的症状包括焦虑、自责自罪、自杀观念和和行为、注意力难以集中、记忆力下降、睡眠障碍和食欲紊乱。抑郁症对患者和社会都造成了沉重负担:大约 15%的抑郁症患者最终会以自杀了结一生;受此症的影响,美国每年大约损失 200 亿美元。根据世界卫生组织(WHO)公布的数据显示:全世界共有一亿两千一百万抑郁症患者。每年约有 5.8%的男性,9.5%的女性患有一次抑郁发作,抑郁症已被称为“21 世纪的流行病”。1990 年 WHO 公布的资料显示,以单病种计算,全球疾病负担排序抑郁症列第五位,而到 2020 年,抑郁症将成为继冠心病后的第二大疾病负担源。

我国自 20 世纪 80 年代以来,精神疾病的患病率呈上升趋势,其中与应激相关的精神障碍上升更为突出。发病率已由 20 世纪 50 年代的 2.7‰上升到 90 年代的 13.47‰,患者总数达一千六百万。精神疾病已经成为一类严重影响我国广大人民群众身心健康的疾病,在我国疾病总负担中排名首位,约占疾病总负担的 1/5 (卫生部新闻办公室 2003.10.10)。北京大学精神卫生中心于 1992 年在原抽样地区的流行病学调查结果显示:情感性精神障碍时点患病率为 0.52‰,终生患病率为 0.83‰。较 1982 年明显上升^[1];而抑郁症是精神疾病中最主要的问题(1990 年占 44%,预计至 2020 年为 47%)。华西医科大学上世纪 90 年代末的一项调查显示不同级别精神病院住院患者中抑郁性障碍的患病率为 4.88%到 15.76%^[2]。近期一项基于一个社区的流行病学调查显示:在 1736 位 65 岁以上老人中,抑郁症的患病率为 2.2%^[3]。台湾农村地区 1313 名老年受试者(>65 岁)的调查显示:抑郁性障碍的患病率为 13%,其中重性抑郁症的患病率为 6.1%^[4]。Lee 等人 90 年代末在香港地区对 959 名妇女的调查显示,在产后 3 个月时重性抑郁症的患病率为 6.1%^[5]。上述资料显示抑郁症已经成为我国重要的公共卫生问题和社会问题,特别是在突发

公共卫生事件中表现尤为突出。

1 传统的单胺类假说对抑郁症治疗的贡献和局限

抑郁症的病因仍然不明。一般认为是遗传因素和环境因素共同作用的结果。上世纪抑郁症研究的最大贡献是提出了“单胺类假说”,并且在此假说的指导下建立了目前对抑郁症治疗的基石。根据单胺类假说,抑郁症是由于患者脑内单胺类神经递质如 5-羟色胺(5-HT)或去甲肾上腺素(NE)减少所致。因此,目前所有治疗抑郁症的药物实质上都以 5-HT 或 NE 为靶点,如单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)、三环类抗抑郁药(TCAs)、五羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、五羟色胺肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNaRI)。该类药物以改善心境、情绪为主,可使患者的症状得以空前的缓解。目前存在的主要问题是:①现有的抗抑郁药物仅能对大约 70%的患者有效;②抗胆碱对心血管副作用较大;③长期使用依从性差,而对于抑郁症患者来说,无论是首次发作还是再次发作都必须长期治疗,这对于预防复发有很重要的意义^[6]。此外,大多数患者在起始治疗 3~5 周后方能起效,而抑郁症患者常伴有自杀倾向,对这些患者而言,该潜伏期的存在意味着患者的生命具有潜在的风险。因此,人们迫切期望发现具有快速作用的新型抗抑郁药。抗抑郁药物的缺陷已持续了几十年。美国国立精神健康研究所情绪与焦虑研究项目主任 Holden 教授认为,究其原因现有治疗依据的理论基础均建立在 40 年前就提出的传统的单胺类假说的基础之上。德国马普精神病研究所所长 Holsboer 教授也指出:坚持这一占统治地位的理论,即通过抑制再摄取的方式增加脑内 5-HT 或 NE 的药物,使几十年来临床治疗的结果多少令人有些沮丧^[7,8]。

在仔细分析目前所有的抗抑郁药的疗效时发现,与其对脑内神经递质的急性效应相对应,长期给予抗抑郁药物可使下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的调节水平恢复正常。由此提示:HPA 系统的正常化是抗抑郁药物的最终共同通路,并为疾病的稳定缓解所必需。

2 近年来应激假说对单胺类假说的挑战和意义

近年来应激假说在抑郁症发病中的地位越来越受到重视。按应激假说,抑郁症是由于脑内应激机制过度驱动所致。在这一理论中最重要的角色就是 HPA 轴。HPA 轴是调节应激反应的关键系统,被认为是许多抑郁症症状和体征产生的共同通路。其中下丘脑室旁核(PVN)促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)神经元具有整合心理和物理刺激的功能,故被公认为是应激反应的中枢驱动力^[8]。HPA 轴在情感性障碍疾病中的作用已有海量研究;抑郁症患者血浆和脑脊液皮质醇的水平显著升高;CRH 神经元的活性强烈增加。CRH 过度表达的转基因鼠显示了与抑郁症类似的表现,并可被 CRH 拮抗剂阻断。脑室注射 CRH 可模拟抑郁症的症状和体征;而且抗抑郁药物可减少 CRH 的合成^[9]。

应激理论为抑郁症的治疗开辟了一个新的、令人极其兴奋的领域。世界各国的研究人员对寻找直接作用于过度激活的 HPA 轴的药物十分关注。一条研究思路是寻找 CRH 的拮抗剂,在体外可抑制 CRH 的药物已接近临床实验。美国国家精神卫生研究所(NIMH)现在正在进行毒理试验的药物称为 antalarmin,如果结果不错,NIMH 将开始人体临床试验。寻找作用于 HPA 轴另一端的相关药物的试验也正在进行,即作用于由肾上腺产生的糖皮质激素的受体,寻找皮质醇本身的阻断剂。斯坦福大学由 Schatzberg 教授牵头的课题组发现:短期应用糖皮质激素受体阻断剂 mifepristone 对治疗重性抑郁症有效,而且它可能调控 HPA 轴^[10]。

3 糖皮质激素与抑郁症

CRH 神经元过度驱动 HPA 轴激活导致糖皮质激素水平升高,众多研究也揭示了糖皮质激素(皮质醇)在抑郁症发病中的重要角色。抑郁症患者皮质醇基础水平升高且与情绪紊乱及认知功能损害相关。糖皮质激素受体拮抗剂或外周皮质醇合成抑制剂例如甲吡酮、氨基导眠能对部分抑郁症患者治疗有效。值得注意的是,这些化合物本身可以增加 CRH 产量^[11,12],因此不能排除皮质醇本身导致抑郁症症状的假设。目前的观点认为,CRH 神经元过度激活伴随高皮质醇血症、肾上腺过度增生并对促肾上腺皮质激素(ACTH)反应增高可

以引起经典类型 MD,即“忧郁型抑郁症”;特点为摄食减少、失眠、对外界事物缺乏情感性反应并处于高度易感状态;相反,皮质醇水平增加而 CRH 水平减低可以引起非典型抑郁症,表现为摄食过量、睡眠过度、对外部刺激的情感性反应增强、疲乏等特点^[13],例如柯兴综合征所伴随的抑郁症。我们的研究发现糖皮质激素受体拮抗剂 mifepristone 能修复抑郁症大鼠模型中突触蛋白 synapsin I 在海马中的区域性改变^[14]。21 天的慢性不可预见性温和应激(CUMS)抑郁模型的大鼠,海马 synapsin I 的表达出现了区域性变化,即在 DG/CA3 区增加,而在 CA1 区减少;而且海马 CA1 区 synapsin I 表达的减少与 DG/CA3 区 synapsin I 的增加显著相关。synapsin I 占纯化突触囊泡总蛋白的 6%,通常作为突触囊泡的标记蛋白^[15]。它主要与突触囊泡相连并与神经递质的储存和释放有关^[16,17]。在突触前去极化过程中,synapsin I 的磷酸化减弱了其与囊泡和/或骨架结构的结合,使得囊泡能够被释放^[16]。CUMS 诱导的 CA3 区 synapsin I 的增加可能是突触前终末释放谷氨酸增加的原因,因为 synapsin I 的磷酸化导致了囊泡的释放。另一方面,升高的 synapsin I 也有可能是突触前囊泡高度密集形成致密斑的表现,是突触前兴奋性氨基酸递质升高的间接表现;因为兴奋性氨基酸在囊泡中高度密集,而 synapsin I 是突触囊泡的标记蛋白。海马 CA1 区 synapsin I mRNA 水平的降低提示:21 天的 CUMS 导致了从 CA1 区输出到其他区域如下丘脑的突触活动减弱。这与慢性重复束缚应激导致海马 CA1 区 GAP-43 表达减少的报道是一致的^[18],GAP-43 通常作为代表突触可塑性的标记蛋白,与轴突的再生有关。同时,这种区域性 synapsin I 表达的变化与抑郁行为密切相关。一周的 mifepristone 的治疗能够快速恢复 CUMS 诱导的 synapsin I 表达的区域性改变和抑郁样行为。mifepristone 是孕激素受体的拮抗剂,同时高浓度时也是糖皮质激素受体的拮抗剂^[19],抑郁症的治疗需要的就是高浓度的 mifepristone。mifepristone 能够抑制 CUMS 诱导的海马 DG/CA3 区 synapsin I 的表达增加,考虑到 synapsin I 与神经递质的储存和释放有关、及 DG-CA3 通路以谷氨酸为主要神经递质是海马内主要的兴奋性传入,这个结果和糖皮质激素在体内外细胞死亡过程中起着允许和协同兴奋性氨基酸递质的作用这个观点不谋而

合^[20], mifepristone 能快速修复 CUMS 导致的海马 CA1 区 synapsin I mRNA 水平的降低, 似乎为慢性应激损害了海马脑片 CA1 区的突触电位, 而 mifepristone 恢复了突触显示突触电位的功能提供了分子机制^[21]. 这些结果提示慢性应激诱导的 synapsin I 区域性表达变化可能参与了抑郁症的发病; mifepristone 治疗抑郁症的机制可能与快速恢复应激诱导的海马突触可塑性变化有关^[14].

4 HPA 轴与 HPG 轴的相互作用参与抑郁症发病的证据

长期以来, 人们就认识到 HPA 轴和下丘脑-垂体-性腺 (HPG) 轴有着密切的相互作用关系^[22]. 雌激素除调节生殖和性行为外, 尚参与认知、情感等多种功能. 雌激素引起的情绪改变的机制不清. 植物雌激素槲皮素具有促进睡眠、镇定和抗焦虑作用. 我们用全细胞膜片钳技术发现槲皮素以浓度依赖的方式可逆地抑制甘氨酸受体介导的电流, 动力学的分析显示槲皮素加速了甘氨酸受体的脱敏. 此外槲皮素的抑制效果呈现明显的电压依赖性. 槲皮素的抑制效果还显示强烈的亚基选择性: 它仅对含有 $\alpha 2/\alpha 3$ 亚基的甘氨酸受体具有抑制作用, 而对含有 $\alpha 1$ 亚基的受体不敏感. 上述结果提示: 槲皮素可能通过亚基选择性地抑制大鼠海马区甘氨酸受体介导的电流参与情绪的调控^[23]. 性腺发育不良的患者和动物常伴有肾上腺类固醇增加, 不同种系的动物研究已证实 CRH 可抑制促性腺激素释放激素 (GnRH) 神经元和黄体生成素 (LH) 的分泌. 长期接受脱氢皮质醇治疗的妇女 LH 对 GnRH 的反应降低. 柯兴综合征患者月经周期紊乱与高皮质醇血症有关. 提示: CRH 可能参与雌激素对情绪的影响, 如改变警觉程度、焦虑等. 关于雌激素对 CRH 的作用及其机制尚无一致的结论. 一个明确的事实是: HPA 轴在应激反应的调节中表现出明显性别差异, 在应激刺激下, 雌鼠分泌的 ACTH 和糖皮质激素高于雄鼠^[6]. 卵巢切除的大鼠皮质醇的基础及应激诱发的水平降低, 补充雌激素, 其水平可恢复至正常. 服用避孕药的妇女, 给予 CRH, 其 ACTH 的水平降低, 黄体期妇女肾上腺皮质对应激的反应增加. 雌激素可增加 HPA 轴的活性, 增加 HPA 轴对心理应激刺激的反应, 使 HPA 轴对应激诱发的抑制反应敏感. 就精神神经性疾病而言, 许多疾病的发病均表现为明显的性别差异, 其中以抑郁症为典型代表; 女性青春期后患焦虑

和抑郁的风险比男性高一倍. 以往的观点认为雌激素水平降低时其抑郁症的发病率增高; 我们近期的研究表明, 抑郁症的发病主要与雌激素水平的变化峰值和时相有关^[24, 25]. 雌激素替代治疗 (ERT) 可预防和改善产后抑郁. 就男性而言, 雄激素亦参与调节情绪和应激反应. 与女性相比, 男性在应激刺激下产生的 ACTH 和皮质醇低. 产生该效应的原因至少部分是由于睾酮对 HPA 轴的抑制效应所导致的. 在临床对照实验中, 高于生理剂量的雄激素可使约 5% 性腺功能低下的男性的情绪明显改变. 在临床安慰剂对照实验中, 生理剂量的睾酮对某些性腺功能低下的男性具有抗抑郁样效应. 进一步而言, 重度抑郁男性患者睾酮水平下降, 老年男性睾酮水平低下者易患抑郁症. 此外, 性腺切除雄鼠, 在若干应激刺激下, 血浆 ACTH 和皮质醇水平增高, 并可被睾酮或二氢睾酮 (DHT) 翻转, 提示雄激素受体对 HPA 轴有抑制效应^[26, 27].

5 HPA 轴与 HPG 轴的相互作用参与抑郁症发病的机制

尽管已有大量证据表明 HPA 轴与 HPG 轴的相互作用参与了抑郁症的发病, 但其机制至今未明. 首当其冲的问题是: 两者相互作用的靶细胞组织基础为何? 为回答这一问题, 我们近期观察了雌激素受体 (ER) 在抑郁症患者下丘脑 PVN 的表达以及与 CRH 神经元的关系后, 发现: 下丘脑 PVN 存在大量 ER α 与 CRH 双标神经元. 换言之, CRH 神经元上表达 ER α . 更有意义的是: 抑郁症患者, 下丘脑 PVN 中的 ER α 与 CRH 双标神经元的数目显著增加^[28]. 该结果为雌激素作用于 CRH 神经元提供了靶位, 并为抑郁症时 HPG 轴与 HPA 轴的相互作用提供了直接的细胞结构基础. 近期的动物实验, 也证实了这一相互作用. Isgor 等^[29] 发现微量注射 ER 拮抗剂至大鼠下丘脑 PVN, 可抑制应激诱发的皮质酮的分泌, 肾上腺切除鼠 PVN 的 ER β mRNA 表达降低, 皮质酮代替处理可翻转该反应. 上述结果提示 PVN 的 ER β 可调节 HPA 轴对应激的反应, 另一方面 ER β 又受循环皮质酮的调控; 在该研究中, 作者并未观察室旁核 ER β 表达神经元的类型, 结合我们的实验我们认为可能是室旁核 CRH 神经元. 有趣的是, 该实验并未观察到 ER α 的改变. 众所周知, 大鼠大脑中 ER α 主要分布于下丘脑与生殖有关的神经元上, 而 ER β 主要分布于边缘前脑、新皮层以

及缝核等与情绪和认知有关的神经元上.然而在上述实验中,他们发现的主要是 PVN ER β 的变化;并没有回答是否在下丘脑或海马存在有 ER 的变构调节,在特定条件下(如抑郁症)ER α 或 ER β 是否产生变构从而导致其表达的改变.本课题组的其他结果显示:在人海马不同亚区,神经元及胶质细胞可同时表达 ER α 和 ER β ^[30,31],为上述假说提供了线索.

此外,在抑郁症研究中,我们观察到人下丘脑室旁核以 ER α 的表达为主而 ER β 的表达极低.鉴于大多数从事动物研究的科学家都相信 ER β 而不是 ER α 参与抑郁症的发病机制^[32],对我们结果可能的解释是:①人与动物不同(很多情况下如此);②抑郁症时高水平的皮质醇抑制了 ER β 的表达,促进了 ER α 的表达.无论如何,雌激素受体与 CRH 的共存为 HPG 轴与 HPA 轴的相互作用提供了直接的细胞结构基础.

接下来一个显而易见的问题是作用机制.如上所述,HPA 轴的调节紊乱以及抑郁症的发病具有女性易感的特征,这就使我们思考这样一个问题:雌激素、雄激素和皮质醇对 HPA 轴的效应是否能用一共同的分子基础来解释? CRH,作为 HPA 轴的主要驱动者,其基因 5' 启动子序列中有几个半回文的雌激素反应元件(1/2ERE);雌激素可以通过它们调节 CRH 基因的表达^[33].换句话说,上述信号的整合是通过 CRH 启动子实现的.我们的研究发现:在过表达 ER α 或 ER β 的 BE(2)-C 的细胞中,雌激素可显著诱导内源性 CRH 的表达(未发表资料).Vamvakopoulos 等提出这些 1/2ERE 可能参与了 ER 对于 CRH 基因的调控^[33],然而,后来 Dibbs 等人对此说法提出了异议^[34].我们在 CHO 细胞系中利用报告基因分析的方法证明,突变 CRH 启动子区的两个 1/2ERE(分别位于转录起始位点上游 316 bp 和 480 bp)后,雌激素受体介导的 CRH 启动子活性上调的水平明显降低,这就证明了 1/2ERE 在雌激素调控 CRH 基因表达中具有重要作用(未发表资料).我们还发现在这两个 1/2 反应元件中,距转录起始位点较近的 316 位点在转录激活中起了更重要的作用(未发表资料).这可能与它位于启动子序列中种间同源性最高的区域有关,它与转录起始位点的距离也可能影响了其在调节转录中的作用.另外,我们对 CRH 启动子区的 cAMP 反应元件(CRE)(位于转录起始位点上游 221 bp)进行突变,

也能明显降低 CRH 启动子的活性(未发表资料).而 Ni 等人发现在胎盘细胞中 CRE 的突变能逆转雌激素介导的 CRH 报告基因的活性^[35],说明 CRH 基因的调控方式可能与细胞系的特异性相关.最近,已有研究表明磷酸化 cAMP 应答元件结合蛋白(CREB)、CBPS 和 RC-1 等蛋白可能通过 CRE 途径参与了 ER 对 CRH 基因表达的调节^[36],同样也说明了 CRE 通路在 CRH 基因表达调节中的重要作用.总之,ER 对于 CRH 表达的调节不是单一通路完成的,在该过程中起作用的既有经典雌激素反应元件的通路,也有非经典的 cAMP 反应元件通路.

ER 作为一个核受体蛋白,能够被许多蛋白修饰,而它的翻译后修饰又进一步调节了它作为一个核受体的转录活性.如今越来越多的证据显示甾类激素受体的翻译后修饰对受体的功能有重要的影响^[37].ER 的转录活性受泛素相关蛋白 1(SUMO1)的调节.在 SUMO1 过表达的系统中,ER α 的转录活性被改变^[38].我们发现在共转染 ER 和 SUMO1 时,雌二醇诱导的 CRH 启动子上调的效应明显大于 ER 单转染;ER 的阻断剂 ICI182 可阻断此效应;在内源性表达 CRH 的细胞系上也证明了该效应. SUMO1 可能通过对 ER 的翻译后修饰参与了 HPA 轴的活性调节^[39].

性激素受体介导的 CRH 的过度驱动在抑郁症发生、发展中很可能具有重要作用.进一步而言:CRH 的过度驱动是抑郁症发病的共同通路,不管是男性还是女性抑郁症患者都具有这一共性.雌激素受体介导的 CRH 的过度激活可能是女性易患抑郁症的原因之一;而雄激素受体介导的 CRH 的调控紊乱,则可能是男性抑郁患者发病特征的基础.睾酮在脑内不同酶的作用下,可被芳香化为雌二醇,或转化为双氢睾酮和 β -雄烷二醇(β -diol).尽管 β -diol 由雄激素代谢生成,但它却不是一种雄激素.相反,它可以高亲和力的与 ER 相结合,从而发挥类雌激素样作用.我们的研究发现,应激情况下 β -diol 能显著降低在强迫游泳条件下大鼠的不动时间,提示了它的抗抑郁作用. β -diol 还能显著增加下丘脑 CRH mRNA 表达,而加压素(AVP)mRNA 的表达未见明显改变^[40].下丘脑 PVN 这个对于应激刺激高度敏感的区域存在着大量的表达 ER α 或 ER β 的神经元^[28,41],而这些神经元可能介导了雌激素在应激反应过程中的作用.在大鼠内,PVN 区最主要的

雌激素受体是 ER β 亚型^[42]. 在这一区域, ER β 与 CRH 或 AVP 的共定位表现出了不同的模式. 实验数据表明, 只有极少量 PVN 神经元同时表达 ER β 和 AVP, 而大部分表达 ER β 的神经元也同时表达 CRH^[41, 42]. 由于 3 β -diol 的作用通过 ER 介导, 所以 ER β 与 CRH 和 AVP 这一不同的共定位模式可解释为什么 3 β -diol 能够影响 CRH mRNA 表达而对 AVP 没有明显的作用. 通过体外实验我们进一步发现, 对于雌激素受体过表达的 CHO-K1 细胞系, 3 β -diol 可通过 ER 通路显著增加 CRH 和 AVP 启动子的活性. 这提示 3 β -diol 可通过作用于 CRH 和 AVP 启动子上的 ERE 直接调控其活性^[40]. 我们的这些研究为 HPA 轴与 HPG 轴相互作用参与抑郁症的发病提供了有利的证据. 雌激素和/或雄激素对 CRH 基因表达及 HPA 轴的调节可能是抑郁症发病性别特异性的基础.

在信号转导通路上, 皮质醇反应元件结合蛋白 (CBP) 和 AP-1 家族可共享相同的协同激活剂. 综上所述, CRH 启动子很可能是雌激素、雄激素和肾上腺皮质激素调节、整合 HPA 轴功能的结点.

6 调控 CRH 神经元活性的多受体平衡紊乱在抑郁症的发病中具有重要意义

在应激反应中, CRH 神经元的活性可受多种兴奋性或抑制性因素调控, 包括 CRH 1 型受体 (CRHR1) 和 CRH 2 型受体 (CRHR2)、皮质醇受体及其分子伴侣如热休克蛋白、性激素受体、转录因子 CREB、AVP、加压素受体 1 α (AVPR1 α) 和催产素 (OXT) 以及细胞因子白介素 1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子 α (TNF α).

6.1 CRH 神经元与 CRHR1 和 CRHR2 失衡假说

抑郁症 CRH 假说认为下丘脑过度活化的 CRH 神经元, 驱动 HPA 轴活性增强, 继而产生抑郁症症状. 我们用定量荧光 PCR, 分析了抑郁症患者 PVN 的 CRH mRNA 水平, 结果显示: 抑郁症患者 PVN 中的 CRH mRNA 显著增高^[43]. 这一结果与前人的研究相符合, 即抑郁症患者下丘脑 CRH mRNA^[44] 和 CRH 阳性神经元数比正常对照高^[28, 45]. 也有研究者发现自杀患者的脑内 CRH 的 mRNA 水平并未表现出显著增高^[46]. 迄今为止, 多数研究报道支持抑郁症 CRH 过度激活假说. 并且在我们的研究中也进一步验证了这个假说. 我们发

现, 抑郁症组 PVN 中 CRH 基因转录水平上调的同时, CRHR1 的 mRNA 也相应增高, 并且支持 CRH 过度激活假说. 目前关于 CRHR 在人脑中的研究尤其在人下丘脑室旁核的研究报道还很少. 我们以抑郁症患者死后的人脑材料作为实验对象, 发现 CRHR 与抑郁症有关. 根据以前的动物实验证据, 人们确实发现了应激大鼠下丘脑室旁核 CRH 过度表达, 继而促进 ACTH 分泌增多, 产生焦虑和食欲等改变. CRH 受体 CRHR1 广泛分布于中枢神经系统, 介导 CRH 在不同脑区的功能. CRHR1 在下丘脑 PVN 中水平较低, 但是应激刺激后选择性的上调^[47]. 我们的实验结果显示, 抑郁症 PVN 的 CRH 上调, CRH 受体并未反馈性的下调, 而是伴随着 CRHR1 转录水平增高. 已有动物实验报道了相似的现象, 即 CRH 和 CRHR1 在应激动物下丘脑 PVN 表达增高; 大鼠脑室注射 CRH, 可促进 CRHR1 表达, 并且主要表达在 CRH 阳性神经元中^[48]; 此外 CRH 神经元之间可形成突触联系^[49], 这可能与 CRH 神经元的自调节相关. 这与我们的发现相符合, 即 CRH 上调同时 CRHR1 表达增高. 这一有趣的现象, 似乎提示 CRH 神经元的自分泌或神经内分泌调节机制, 即 CRH 神经元可能在神经元回路上, 通过增加 CRHR1 发挥 CRH-CRH 神经元的短或者超短反馈的正调节作用, 对外界产生适应性的应激反应. 此外, CRHR1 的基因多态性也是抑郁症发病的高危因素^[50]. 这提示了 CRHR1 可能与抑郁症的发病机理有关. 抗抑郁药物五羟色胺再摄取抑制剂可调节 CRHR1 的表达^[51]. 动物实验表明 CRHR2 的作用与 CRHR1 相反^[48], 而与抗焦虑样作用有关^[52], 提示着 CRH 受体 1 和 2 之间相互平衡作用在应激反应中的重要作用. 我们并未发现抑郁症患者 PVN 中, CRHR2 转录水平有显著性的改变^[43], 提示 CRHR1 对 CRH 的调节作用可能与抑郁症发病机理有关; 并且在临床上, CRHR1 的特异性拮抗剂可用于抑郁症治疗^[53, 54]. 因此, 我们提出 CRH 受体 1 和 CRH 受体 2 的平衡失调与抑郁症 PVN 的 CRH 神经元的活性上调有关.

6.2 下丘脑糖皮质激素受体 (GR) 和盐皮质激素受体 (MR) 失衡假说

糖皮质激素对 HPA 轴的负反馈调节, 是通过作用于广泛分布在中枢神经系统的 GR 和 MR 来完成的^[55]. 抑郁症患者常见的糖皮质激素抵抗征应该

与皮质类固醇激素受体活性的下调有关。然而, Young 等人发现的临床试验现象恰好与所推断的相反, 尽管抑郁症患者的外周血皮质醇的水平升高, 但是 MR 活性并未降低^[11], 这正好与 GR 活性降低相反, 从而支持了 GR/MR 失衡的假说。我们从实验中发现, MR 基因的转录水平在抑郁症患者 PVN 中升高, GR α 的 mRNA 并没有变化, 而且未检测到 GR α 的抑制因子 GR β 的 mRNA 水平^[43], 可能与 GR β 在中枢神经系统的低表达有关^[56], 当然我们并不排除 GR β 存在于中枢发挥调节作用的可能。通过直接检测 PVN 中 MR 和 GR 的转录水平, 我们发现 MR 显著性升高, 而 GR 并无显著变化, 继而提出抑郁症 PVN 中的 GR/MR 失衡假说, 该理论与 de Kloet 提出的海马 GR/MR 失衡与抑郁症发病机制相关的假说一致^[55]; 其次, MR 和 GR 可在基因水平调节皮质醇反应基因的转录, 也就是说, MR 和 GR 直接作为转录因子调节基因表达, MR 和 GR 形成异二聚体或者同二聚体的比例决定了基因表达的效率, 因此, GR/MR 的比例失衡, 可能影响了 CRH 基因的转录^[57]。

热休克蛋白(HSP)70 和 90 是 GR 构象改变并结合配体的重要伴侣分子, 与 GR 的糖皮质激素抵抗性有关^[58]。抑郁症患者外周血 HSP 的增高是临床常见的体征^[59,60]。我们在实验中观察了皮质醇激素受体伴侣分子的基因在下丘脑 PVN 的表达情况, 然而我们并未发现 HSP70 或者 HSP90 在抑郁症 PVN 中的表达改变^[43], 并未提供 HSP 与 HPA 轴活性关系的直接证据。

6.3 性激素受体失衡假说

性激素水平的波动是抑郁症发病的高危因素^[61]。同样, 性激素的受体基因多态性, 如雄激素受体(AR)和 ER 都已经被相继报道, 与抑郁症的易感性相关^[62]。性激素直接影响 HPA 轴的研究表明, 性激素可以通过其受体直接调控 CRH 神经元^[28,63]。性激素受体与配体结合后, 与基因启动子区的性激素反应单元相互结合调节基因的转录。ER α 主要分布在下丘脑, 而 ER β 的水平较 ER α 低^[28,64]。体外的细胞实验研究发现, 雌激素受体 ER α 和 ER β 介导的功能不同, ER α 可以促进基因的转录, 而 ER β 抑制基因的转录^[65]。雄激素与雌激素的作用相反, 能抑制 CRH 基因的转录, 其调控途径是通过雄激素受体与 CRH 基因的启动子区雄激素反应元件相结合而发挥抑制转录的作用^[28,63]。我们的研究发现不

同性激素受体自身转录水平的不同改变: 抑郁症组 PVN 中的 ER α 的 mRNA 水平显著性上调, ER β 有增高趋势, 而 AR 的 mRNA 水平则比正常组低, 而 CRH mRNA 转录水平显著上调^[43]。因此, 根据实验结果, 我们推断性激素受体水平的改变、相互平衡的紊乱可能是 CRH 神经元活性增加的重要因素。

6.4 转录因子 CREB

CREB 是细胞信号转导通路上极为重要的转录因子, 与抑郁症发病和进展相关^[66]。CRH 基因启动子区的 cAMP 反应元件是 CREB 结合 DNA 的位点, 介导促 CRH 基因转录的作用^[67]。体外实验证明, 糖皮质激素能通过 cAMP 依赖的细胞信号通路抑制 CRH 基因转录^[68]。但是, 我们并未发现抑郁症患者下丘脑 PVN 中 CRH mRNA 水平的升高伴随着 CREB mRNA 水平的变化^[43], 这很可能是因为 CREB 调节 CRH 基因表达主要是通过蛋白质水平, 即磷酸化的 CREB 介导的^[67,69], 所以 CREB 蛋白质水平研究能更清楚地解释其与 CRH 活性改变的关系。

6.5 AVP 和 AVPR1 α

动物 PVN 中表达 AVPR1 α , 并控制激素的释放^[70,71], 盐皮质激素类似物可促进 AVPR1 α 在 PVN 中的表达^[72], AVPR1 α 拮抗剂能够减轻动物的焦虑样行为^[73]。我们发现抑郁症患者 PVN 和下丘脑视上核的 AVP mRNA 水平高于对照组, 但是无显著性差异; PVN 中 AVPR1 α 基因的转录水平显著高于正常组^[43]。这些都提示 AVPR1 α 与抑郁症的症状有关。

6.6 细胞因子

细胞因子水平增高也是抑郁症患者的临床常见体征^[74,75]。细胞因子 IL-1 β 可在下丘脑胶质细胞及少数神经元中表达, 并促进 CRH 的释放^[76]。TNF α 可在中枢神经系统胶质细胞和脑室管膜细胞中表达^[77], 是抑郁症病情发展过程中的一项指标, 能促进 CRH 及 HPA 轴的活性^[78,79]; 但是我们的研究显示在抑郁症患者 PVN 中 IL-1 β 和 TNF α 的基因表达水平无显著性变化。

总而言之, 参与调控 CRH 神经元活性的多种受体的平衡紊乱在抑郁症的发病中具有重要意义^[43]。我们的发现为抑郁症发病机制的研究提供了新思路, 即这些因素之间如何相互作用影响 CRH 神经元活性。筛选出的差异表达的基因也为未来临

床治疗提供了新的靶点和思路,如通过激动剂或拮抗剂调节这些受体的平衡,并在临床治疗中应用。

到目前为止仍然期望回答的具体问题有两类:

(I) 在抑郁症中哪些配体能影响性激素对 CRH 基因表达的调控? 性激素受体与这些配体结合后其细胞内动力学机制如何? 怎样影响 CRH 的转录翻译? 上述机制对抑郁动物的行为影响如何?

(II) 在抑郁症中雌激素受体为什么上调? 由于男性和女性患者均显示了类似的上调模式,基本排除了循环雌激素的影响. 是否系脑内局部产生的雌激素的水平改变所致? 如不能证明此点,是否存在其他通路?

上述研究不仅会对探讨抑郁症的发病机制提供一条新思路,而且可为寻找选择性作用于雌激素受体或 CRH 的抗抑郁药物提供理论基础。

参考文献(References)

- [1] 王金荣, 王德平. 中国七个地区情感性精神障碍流行病学调查[J]. 中华精神科杂志, 1998, 31(2):75-77.
- [2] 陆林, 黄明生. 三所精神病院住院患者的抑郁性障碍患病率的调查[J]. 中华精神科杂志, 1999, 32(4): 236-238.
- [3] Chen R, Hu Z, Qin X, et al. A community-based study of depression in older people in Hefei, China: The GMS-AGECAT prevalence, case validation and socio-economic correlates[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004, 19(5):407-413.
- [4] Liu C Y, Wang S J, Teng E L, et al. Depressive disorders among older residents in a Chinese rural community[J]. *Psychol Med*, 1997, 27(4):943-949.
- [5] Lee D, Yip A, Chiu H, et al. A psychiatric epidemiological study of postpartum Chinese women [J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(2):220-226.
- [6] Keller M B. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond[J]. *Jama*, 2003, 289(23):3 152-3 160.
- [7] Holden C. Future brightening for depression treatments[J]. *Science*, 2003, 302(5646):810-813.
- [8] Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23 (5):477-501.
- [9] Stenzel-Poore M P, Heinrichs S C, Rivest S, et al. Overproduction of corticotropin-releasing factor in transgenic mice: a genetic model of anxiogenic behavior[J]. *J Neurosci*, 1994, 14 (5 Pt 1):2 579-

2 584.

- [10] Flores B H, Kenna H, Keller J, et al. Clinical and biological effects of mifepristone treatment for psychotic depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(3):628-636.
- [11] Young E A, Lopez J F, Murphy-Weinberg V, et al. Mineralocorticoid receptor function in major depression [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(1):24-28.
- [12] Reus V I, Wolkowitz O M, Frederick S. Antigluco-corticoid treatments in psychiatry [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 1997, 22 Suppl 1: S121-124.
- [13] Bao A M, Meynen G, Swaab D F. The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus[J]. *Brain Res Rev*, 2008, 57(2): 531-553.
- [14] Wu L M, Han H, Wang Q N, et al. Mifepristone repairs region-dependent alteration of synapsin I in hippocampus in rat model of depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32 (12): 2 500-2 510.
- [15] Huttner W B, Schiebler W, Greengard P, et al. Synapsin I (protein I), a nerve terminal-specific phosphoprotein. III. Its association with synaptic vesicles studied in a highly purified synaptic vesicle preparation[J]. *J Cell Biol*, 1983, 96(5):1 374-1 388.
- [16] De Camilli P, Benfenati F, Valtorta F, et al. The synapsins[J]. *Annu Rev Cell Biol*, 1990, 6:433-460.
- [17] Thiel G. Synapsin I, synapsin II, and synaptophysin: marker proteins of synaptic vesicles[J]. *Brain Pathol*, 1993, 3(1):87-95.
- [18] Pawlak R, Rao B S, Melchor J P, et al. Tissue plasminogen activator and plasminogen mediate stress-induced decline of neuronal and cognitive functions in the mouse hippocampus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(50):18 201-18 206.
- [19] Cadepond F, Ulmann A, Baulieu E E. RU486 (mifepristone): Mechanisms of action and clinical uses [J]. *Annu Rev Med*, 1997, 48:129-156.
- [20] Magarinos A M, McEwen B S, Flugge G, et al. Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews[J]. *J Neurosci*, 1996, 16 (10):3 534-3 540.
- [21] Krugers H J, Goltstein P M, van der Linden S, et al. Blockade of glucocorticoid receptors rapidly restores hippocampal CA1 synaptic plasticity after exposure to chronic stress[J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 23 (11): 3 051-3 055.
- [22] Sheng Z, Yanai A, Fujinaga R, et al. Gonadal and

- adrenal effects on the glucocorticoid receptor in the rat hippocampus, with special reference to regulation by estrogen from an immunohistochemical view-point[J]. *Neurosci Res*, 2003, 46(2):205-218.
- [23] Sun H, Cheng X P, You-Ye Z, et al. Quercetin subunit specifically reduces GlyR-mediated current in rat hippocampal neurons[J]. *Neuroscience*, 2007, 148(2):548-559.
- [24] Bao A M, Ji Y F, van Someren E J, et al. Diurnal rhythms of free estradiol and cortisol during the normal menstrual cycle in women with major depression[J]. *Horm Behav*, 2004, 45(2):93-102.
- [25] Bao A M, Liu R Y, van Someren E J, et al. Diurnal rhythm of free estradiol during the menstrual cycle[J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 148(2):227-232.
- [26] Lund T D, Munson D J, Haldy M E, et al. Androgen inhibits, while oestrogen enhances, restraint-induced activation of neuropeptide neurones in the paraventricular nucleus of the hypothalamus [J]. *J Neuroendocrinol*, 2004, 16(3):272-278.
- [27] Seale J V, Wood S A, Atkinson H C, et al. Gonadectomy reverses the sexually diergic patterns of circadian and stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in male and female rats[J]. *J Neuroendocrinol*, 2004, 16(6):516-524.
- [28] Bao A M, Hestiantoro A, Van Someren E J, et al. Colocalization of corticotropin-releasing hormone and oestrogen receptor-alpha in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in mood disorders [J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 6):1 301-1 313.
- [29] Isgor C, Cecchi M, Kabbaj M, et al. Estrogen receptor beta in the paraventricular nucleus of hypothalamus regulates the neuroendocrine response to stress and is regulated by corticosterone [J]. *Neuroscience*, 2003, 121(4):837-845.
- [30] Hu X Y, Qin S, Lu Y P, et al. Decreased estrogen receptor-alpha expression in hippocampal neurons in relation to hyperphosphorylated tau in Alzheimer patients [J]. *Acta Neuropathol*, 2003, 106(3):213-220.
- [31] Lu Y P, Zeng M, Swaab D F, et al. Colocalization and alteration of estrogen receptor-alpha and -beta in the hippocampus in Alzheimer's disease[J]. *Hum Pathol*, 2004, 35(3):275-280.
- [32] Gustafsson J A. What pharmacologists can learn from recent advances in estrogen signalling [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, 24(9):479-485.
- [33] Vamvakopoulos N C, Chrousos G P. Evidence of direct estrogenic regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression. Potential implications for the sexual dimorphism of the stress response and immune/inflammatory reaction[J]. *J Clin Invest*, 1993, 92(4):1 896-1 902.
- [34] Dibbs K I, Anteby E, Mallon M A, et al. Transcriptional regulation of human placental corticotropin-releasing factor by prostaglandins and estradiol[J]. *Biol Reprod*, 1997, 57(6):1 285-1 292.
- [35] Ni X, Hou Y, King B R, et al. Estrogen receptor-mediated down-regulation of corticotropin-releasing hormone gene expression is dependent on a cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate regulatory element in human placental syncytiotrophoblast cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5):2 312-2 318.
- [36] Lalmansingh A S, Uht R M. Estradiol regulates corticotropin-releasing hormone gene (crh) expression in a rapid and phasic manner that parallels estrogen receptor-alpha and -beta recruitment to a 3', 5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate regulatory region of the proximal crh promoter[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(1):346-357.
- [37] Faus H, Haendler B. Post-translational modifications of steroid receptors[J]. *Biomed Pharmacother*, 2006, 60(9):520-528.
- [38] Chauchereau A, Amazit L, Quesne M, et al. Sumoylation of the progesterone receptor and of the steroid receptor coactivator SRC-1[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(14):12 335-12 343.
- [39] Zhu H, Zhou J N. SUMO1 enhanced 17-beta estradiol induced CRH promoter activation through estrogen receptors[J]. *Neuroendocrinology Letters*, 2008, 29(2):230-234.
- [40] Huang Q, Zhu H, Fischer D F, et al. An estrogenic effect of 5 α -androstane-3 β , 17 β -diol on the behavioral response to stress and on CRH regulation [J]. *Neuropharmacology*, 2008, 54(8):1 233-1 238.
- [41] Alves S E, Lopez V, McEwen B S, et al. Differential colocalization of estrogen receptor beta (ERbeta) with oxytocin and vasopressin in the paraventricular and supraoptic nuclei of the female rat brain: an immunocytochemical study[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(6):3 281-3 286.
- [42] Laflamme N, Nappi R E, Drolet G, et al. Expression and neuropeptidergic characterization of estrogen receptors (ERalpha and ERbeta) throughout the rat brain: anatomical evidence of distinct roles of each subtype[J]. *J Neurobiol*, 1998, 36(3):357-378.
- [43] Wang S S, 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, doi:10.1038/mp.2008.38.
- [44] Raadsheer F C, van Heerikhuizen J J, Lucassen P J, 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):1 372-1 376.
- [45] Raadsheer F C, Hoogendijk W J, Stam F C, et al. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients[J]. *Neuroendocrinology*, 1994, 60(4):436-444.
- [46] Merali Z, Kent P, Du L, et al. Corticotropin-releasing hormone, arginine vasopressin, gastrin-releasing peptide, and neuromedin B alterations in stress-relevant brain regions of suicides and control subjects [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(7):594-602.
- [47] Mansi J A, Rivest S, Drolet G. Regulation of corticotropin-releasing factor type 1 (CRF1) receptor messenger ribonucleic acid in the paraventricular nucleus of rat hypothalamus by exogenous CRF[J]. *Endocrinology*, 1996, 137(11):4 619-4 629.
- [48] Imaki T, Katsumata H, Miyata M, et al. Expression of corticotropin-releasing hormone type 1 receptor in paraventricular nucleus after acute stress [J]. *Neuroendocrinology*, 2001, 73(5):293-301.
- [49] Silverman AJ, Hou-Yu A, Chen W P. Corticotropin-releasing factor synapses within the paraventricular nucleus of the hypothalamus[J]. *Neuroendocrinology*, 1989, 49(3):291-299.
- [50] Papiol S, Arias B, Gasto C, et al. Genetic variability at HPA axis in major depression and clinical response to antidepressant treatment[J]. *J Affect Disord*, 2007, 104(1-3):83-90.
- [51] Grammatopoulos D K, Chrousos G P. Functional characteristics of CRH receptors and potential clinical applications of CRH-receptor antagonists[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2002, 13(10):436-444.
- [52] Kishimoto T, Radulovic J, Radulovic M, et al. Deletion of *crhr2* reveals an anxiolytic role for corticotropin-releasing hormone receptor-2 [J]. *Nat Genet*, 2000, 24(4):415-419.
- [53] Muller M B, Wurst W. Getting closer to affective disorders: the role of CRH receptor systems [J]. *Trends Mol Med*, 2004, 10(8):409-415.
- [54] Kunzel H E, Zobel A W, Nickel T, et al. Treatment of depression with the CRH-1-receptor antagonist R121919: endocrine changes and side effects[J]. *J Psychiatr Res*, 2003, 37(6):525-533.
- [55] de Kloet E R, Derijk R H, Meijer O C. Therapy insight: Is there an imbalanced response of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in depression? [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3(2):168-179.
- [56] DeRijk R H, Schaaf M, Stam F J, et al. Very low levels of the glucocorticoid receptor beta isoform in the human hippocampus as shown by Taqman RT-PCR and immunocytochemistry[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2003, 116(1-2):17-26.
- [57] Trapp T, Holsboer F. Heterodimerization between mineralocorticoid and glucocorticoid receptors increases the functional diversity of corticosteroid action [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1996, 17(4):145-149.
- [58] Tissing W J, Meijerink J P, den Boer M L, et al. mRNA expression levels of (co)chaperone molecules of the glucocorticoid receptor are not involved in glucocorticoid resistance in pediatric ALL [J]. *Leukemia*, 2005, 19(5):727-733.
- [59] Shen W W, Liu H C, Yang Y Y, et al. Anti-heat shock protein 90 is increased in acute mania[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2006, 40(8):712-716.
- [60] Shimizu S, Nomura K, Ujihara M, et al. An allele-specific abnormal transcript of the heat shock protein 70 gene in patients with major depression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 219(3):745-752.
- [61] Bao A M, Meynen G, Swaab D F. The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus [J]. *Brain Res Rev*, 2008, 57(2):531-553.
- [62] Geng Y G, Su Q R, Su L Y, et al. Comparison of the polymorphisms of androgen receptor gene and estrogen alpha and beta gene between adolescent females with first-onset major depressive disorder and controls[J]. *Int J Neurosci*, 2007, 117(4):539-547.
- [63] Bao A M, Fischer D F, Wu Y H, et al. A direct androgenic involvement in the expression of human corticotropin-releasing hormone [J]. *Mol Psychiatry*, 2006, 11(6):567-576.
- [64] Osterlund M K, Gustafsson J A, Keller E, et al. Estrogen receptor beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression within the human forebrain: distinct distribution pattern to ERalpha mRNA[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(10): 3 840-3 846.
- [65] Paech K, Webb P, Kuiper G G, et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ERalpha and ERbeta at AP1 sites[J]. *Science*, 1997, 277(5 331): 1 508-1 510.
- [66] Zubenko G S, Maher B, Hughes H B, 3rd, et al. Genome-wide linkage survey for genetic loci that

- influence the development of depressive disorders in families with recurrent, early-onset, major depression [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2003, 123(1):1-18.
- [67] Legradi G, Holzer D, Kapcala L P, et al. Glucocorticoids inhibit stress-induced phosphorylation of CREB in corticotropin-releasing hormone neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus [J]. *Neuroendocrinology*, 1997, 66(2):86-97.
- [68] Nicholson R C, King B R, Smith R. Complex regulatory interactions control CRH gene expression [J]. *Front Biosci*, 2004, 9:32-39.
- [69] Wolf S, Martinez C, Majzoub J A. Inducible binding of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate (cAMP)-responsive element binding protein (CREB) to a cAMP-responsive promoter in vivo [J]. *Mol Endocrinol*, 1999, 13(5):659-669.
- [70] Hurbin A, Boissin-Agasse L, Orcel H, et al. The V1a and V1b, but not V2, vasopressin receptor genes are expressed in the supraoptic nucleus of the rat hypothalamus, and the transcripts are essentially colocalized in the vasopressinergic magnocellular neurons[J]. *Endocrinology*, 1998, 139(11):4 701-4 707.
- [71] Hurbin A, Orcel H, Alonso G, et al. The vasopressin receptors colocalize with vasopressin in the magnocellular neurons of the rat supraoptic nucleus and are modulated by water balance. *Endocrinology*, 2002, 143(2):456-466.
- [72] Pietranera L, Saravia F, Roig P, et al. Mineralocorticoid treatment upregulates the hypothalamic vasopressinergic system of spontaneously hypertensive rats[J]. *Neuroendocrinology*, 2004, 80(2):100-110.
- [73] Wigger A, Sanchez M M, Mathys K C, et al. Alterations in central neuropeptide expression, release, and receptor binding in rats bred for high anxiety: critical role of vasopressin[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(1):1-14.
- [74] Besedovsky H O, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses [J]. *Endocr Rev*, 1996, 17(1):64-102.
- [75] Hayley S, Poulter M O, Merali Z, et al. The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity [J]. *Neuroscience*, 2005, 135(3):659-678.
- [76] Huitinga I, van der Cammen M, Salm L, et al. IL-1beta immunoreactive neurons in the human hypothalamus: reduced numbers in multiple sclerosis [J]. *J Neuroimmunol*, 2000, 107(1):8-20.
- [77] Kuno R, Yoshida Y, Nitta A, et al. The role of TNF-alpha and its receptors in the production of NGF and GDNF by astrocytes[J]. *Brain Res*, 2006, 1 116(1): 12-18.
- [78] Himmerich H, Binder E B, Kunzel H E, et al. Successful antidepressant therapy restores the disturbed interplay between TNF-alpha system and HPA axis [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(8): 882-888.
- [79] O'Brien S M, Scott L V, Dinan T G. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2004, 19(6):397-403.