·综述·

脑卒中后抑郁症与下丘脑-垂体-肾上腺轴的关系及运动干预的研究进展*

张一清[1] 朱晓军[2] 王 彤[1,3]

脑卒中后抑郁症(post-stroke depression,PSD)是指在脑血管性疾病发生后出现以抑郁为特征或重性抑郁样发作的心境障碍,其发病率多在30%—60%之间,严重影响患者的生存质量和预后[1],应及早进行干预和治疗。而PSD的发病机制主要包括两种理论[2]:①原发性内源性机制:脑卒中病灶引起单胺类神经递质水平或其受体功能下降而出现抑郁症状。②反应性机制:认为PSD是脑损害引起下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal,HPA)轴功能紊乱,从而导致的调节障碍。目前PSD的治疗方法主要为针对原发性内源性机制如改善单胺类递质的药物治疗,临床上同样存在不可忽视的药物副作用[3]和难治性抑郁患者[4],而针对PSD反应性机制的研究较少,本文就PSD与HPA轴的关系、运动干预在其中的作用相关研究作一综述。

1 PSD与HPA轴的关系

生理情况下, HPA轴通过启动中枢下丘脑,分泌促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin- releasing hormone, CRH),从而引起促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)和糖皮质激素(glucocorticoid,GC)的合成和释放,同时由富含糖皮质受体(glucocorticoid receptor, GR)的高级调节中枢海马为主进行负反馈,HPA轴正常分泌GC有利于保持内环境的稳定,参与人体行为、情绪的协调以适应外界压力、刺激等的变化[2,5]。而病理情况下,PSD患者出现GC含量增高,GC的节律发生紊乱,HPA轴的分泌亢进[6]。通过更深入的研究,陈宇等[7]利用MRI技术对PSD患者进行检查,发现其HPA轴负反馈中枢海马体积明显减小,并有研究[8]指出在抑郁症发展早期,患者左侧海马体积较健康人下降4.0%,右侧下降4.5%。可见,PSD的发生与HPA轴功能异常亢进密切相关。

1.1 脑卒中对HPA轴启动中枢下丘脑的影响

脑卒中对HPA轴启动中枢下丘脑影响如下:①谷氨酸(glutamate,Glu)激活下丘脑CRH的转录:脑血管病变,细胞缺氧去极化,导致Glu释放到突触间隙,实验发现卒中后患者Glu水平均升高,而在PSD组患者中最高,Glu的增多可能影响PSD的发生[9]。何利明[10]对此做了进一步的研究,认为Glu大量释放,通过第一信使作用过度激活受体,引起一系列级联反应,促进了CRH信使核糖核酸(message ribonucleic acid, mRNA)的转录,从而导致HPA轴亢进。②γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid,GABA)的含量降低,抑制CRH合成的作用降低:与Glu拮抗的GABA是脑内最主要的抑制性递质,在卒中早期含量短暂升高,其后过度增加导致GABA能神经元功能障碍而出现下降[11—12],从而抑制Glu作用减弱,HPA轴过度兴奋。

1.2 脑卒中对HPA轴负反馈调节中枢海马的影响

脑卒中对HPA轴高级调节中枢海马神经细胞的影响有如下方面:①损伤神经细胞的因素加强。首先脑神经元对调亡损伤极其敏感,缺血缺氧造成海马CA1区大量凋亡神经元成簇出现[13];其次脑卒中时Glu大量聚积,受体过度激活,产生神经细胞毒性作用损伤海马细胞[14],负反馈机制受损,HPA轴亢进;而HPA亢进,持续增高的GC又会加速负反馈调节中枢海马的凋亡[15],形成恶性循环。②恢复受损海马功能的因素减弱。脑缺血期GABA含量下降,而GABA可以拮抗缺血引起的谷氨酸兴奋毒性,保护神经元,减轻损伤[11—12];脑卒中急性期内源性神经干细胞被激活,介导神经再生,突触可塑性的相应生长因子脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)等出现短暂增加,起到刺激和促进神经细胞生长分化、维持神经细胞存活和正常功能的作用[16],但随后含量持续下降,与神经功能缺损程度呈负性相关[17]。发生卒中后以上种种因素均会导致HPA功能障碍从而影响脑卒中抑郁症的发生发展。

2 运动对PSD及HPA轴的调节

2.1 运动对PSD的影响

运动训练作为康复治疗的常见方法在临床上被广泛应用。大量研究表明运动对PSD患者有促进康复的作用,有学者[18]给予患者10周渐进抗阻训练的社区锻炼,即可明显改善

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.05.023
*基金项目:江苏省兴卫工程重点人才项目[(2007)200]
1 南京医科大学第一附属医院,210000; 2 江苏省省级机关医院; 3 通讯作者
作者简介:张一清,女,硕士研究生;收稿日期:2013-04-25

脑卒中后抑郁症状。而通过加强PSD患者长期平衡、肌肉力量和耐力方面运动训练,使有明显抑郁症状的人群比例在治疗的第3、9个月后由14%下降至7.5%[19]。

2.2 运动恢复HPA轴正常功能的调节机制

运动训练可能通过各种途径对发生亢进的HPA轴进行调节:

①运动可以降低CRH的合成。贾杰等[20]认为预运动训练对随后发生的脑梗死兴奋性神经递质Glu的过度释放有一定程度的抑制作用。有研究显示,大鼠游泳训练激活迷走神经,诱发GABA受体mRNA的表达量上调,改善GABA的抑制作用[21],从而减轻CRH过度分泌;李宁川[22]发现适宜的运动负荷可以降低心理应激对大鼠下丘脑CRH mRNA表达,来降低应激反应的强度,维持机体生理功能的稳定。

②运动减弱海马的损伤,通过保护和促进神经细胞生长来增强海马负反馈调节机制的功能重塑。运动可以减轻海马损伤,通过抑制Glu释放[20],增强GABA表达[21],从而抑制Glu的细胞毒性;运动诱导新血管生成,研究表明3周运动使脑缺血损伤再灌注大鼠的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)mRNA的表达增强,增加周围小血管的新生,有效改善脑缺血缺氧环境[23],保护海马神经细胞;运动促进神经细胞生长存活,实验[24]证实,4周的自主跑轮运动能使小鼠海马神经元的BDNF mRNA和BDNF受体表达明显增加,有助于神经细胞的生长和发育成熟。同时,通过以上途径抑制HPA轴的亢进,降低持续升高的GC对富含GR的海马造成凋亡加速的影响,恢复负反馈调节机制,终止恶性循环。

2.3 运动训练对PSD及HPA轴的影响

2.3.1 运动训练的形式:目前治疗PSD的运动训练形式多样,赵先伟等[25]主张对脑卒中抑郁患者运用Bobath等技术针对卧位躯干肌活动、步行训练等功能锻炼。吴奇勇等[26]采用刺绣、剪纸、豆粒贴画对脑卒中后抑郁的患者进行精细动作的训练,均有益于脑卒中后抑郁康复。而在常规的康复训练基础上,减重运动可以激发患者渴望及早站立和恢复运动功能的迫切愿望,通过主动运动和积极的心理使抑郁情绪得到及时纠正[27]。

2.3.2 运动训练的强度:不同的运动强度对HPA轴的影响不同。大强度运动损伤HPA轴的高级调节中枢海马[28],使HPA轴负反馈受抑,敏感性下降引起亢进。而随运动时间的延长,血浆GC浓度又会逐渐下降。动物力竭性运动表现出GC浓度明显下降[29],被认为是HPA轴激素的耗竭或"防御性反应"的结果,与适度运动引起的HPA轴负反馈调节使之适应性增强等作用的机制不同,趋势亦不同。力竭性运动导致Glu升高造成海马兴奋性损伤[14,30]。显然,大强度的运动不宜用于PSD的患者康复。而中等强度的运动在正常机体及非脑卒中所致的抑郁人群中有益于抗抑郁。李秋利等[31]发现中等强度的有氧运动(强度为70%—80%最大心率的健身跑)使抑郁状态的女大学生皮质醇水平降低,抑郁症状减轻。而在PSD临床康复中,多为低强度的运动,如沈怡[27]对肌力2级以上的患者辅以减重步行训练收到了明显的抗抑郁效果。究其原因:一是脑卒中常伴有各种不同程度的运动障碍,达不到中等运动强度;二是PSD患者低强度的运动训练可能更安全,研究发现小强度运动引起脑血流量增加,而大强度运动会引起脑血流量降低,对于脑缺血患者有一定危险性[32]。

2.3.3 运动训练开始的时间:程双云等[33]提倡早期康复训练,可以预防肢体废用综合征的出现,最大程度地促进功能恢复,减轻残疾、避免抑郁情绪的发生。动物实验也支持尽早进行康复训练。成年海马神经元新生的关键期为1—1.5个月[34],而运动训练不仅能增强海马神经元增殖,而且有效地促进神经元存活,在这个关键期内进行训练能够有效减轻抑郁[35—36]。赵先伟等[25]特别强调应酌情选择脑卒中后抑郁的康复训练开始的时间。脑梗死患者发病48h后,脑出血患者72h且生命体征稳定后进行康复训练。

2.3.4 运动持续的时间:沈怡的实验结果显示:PSD患者经过4周减重步行训练治疗后,患者的抑郁心理得到明显改善[27]。吴奇勇[26]在对脑卒中后抑郁患者精细运动训练时发现,治疗2个月时,患者汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale,HAMD)评分明显下降,治疗6个月后除体重、日夜变化及睡眠障碍单项分与2个月时比较变化不明显外,其余各单项分仍持续下降。

持续运动将导致HPA轴基础功能的适应性变化,提高HPA轴负反馈的功能水平,有利于机体维持内环境的稳定,应对外界压力刺激,协调情绪。

3 小结

HPA轴的功能与PSD的发生发展密切相关,运动作为康复主要的治疗手段可能通过调节HPA轴改善PSD症状。针对PSD患者康复运动治疗形式不拘,耐力、力量训练等都可直接或间接影响到HPA轴而有益于抑郁症的改善。训练应在在保证患者症状稳定、安全的前提下,针对脑梗死、脑出血、脑干出血等不同情况,酌情选择康复训练开始的时间和运动的强度。短周期4个星期的持续运动锻炼,抑郁状况即可以明显的改善。长时期持续的运动锻炼比短期锻炼更有助于通过调节HPA轴的功能,减轻PSD患者的临床症状。PSD的患者因存在失语、淡漠或认知障碍无法完成问卷或量表的评估,从而直接影响着抑郁障碍的诊断和治疗,探索PSD患者简单、可靠的运动锻炼监控指标十分必要。由于卒中患者常伴有各种不同程度的躯体功能障碍,在设计康复运动方案时尚要考虑到其躯体功能如肌力、关节活动度、痉挛

程度、感觉功能、协调与平衡功能等。如何依据HPA轴功能亢进状况设计出规范的个性化的运动处方更有效地干预HPA轴，预防和治疗PSD，降低PSD患者危险因素等，是一项具有现实意义的课题。

参考文献

[1] Schneider MA,Schneider MD. Recognizing poststroke depression[J]. Nursing,2012，42(12):60—63.

[2] Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M，et al. Post-stroke depression:mechanisms, translation and therapy[J]. J Cell Mol Med，2012 ,16(9):1961—1969.

[3] 马丽娜,李耘. 抗抑郁药物研究进展[J]. Medical Recapitulate，2011,17(24):3777—3779.

[4] Ehnvall A, Sjögren M, Zachrisson OC,et al. HPA axis activation determined by the CRH challenge test in patients with few versus multiple episodes of treatment-refractory depression[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2004,254(6): 349—355.

[5] 沈渔邨. 精神病学[M].第5版. 北京:人民卫生出版社，2009.663.

[6] 张红宇 张世益 张茂林,等. 脑卒中后抑郁症血浆皮质醇节律的临床研究[J]. 内蒙古医学杂志,2010,42(1):28—31.

[7] 陈宇,徐坚民,冯敢生，等. 脑梗死后抑郁症患者海马及杏仁核体积的MRI研究[J].放射学实践, 2009,24(6):603—606.

[8] Cole J, Costafreda SG, McGuffin P, et al. Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies[J].J Affect Disord,2011,134(1—3): 483—487.

[9] Wang X, Li YH, Li MH, et al. Glutamate level detection by magnetic resonance spectroscopy in patients with post-stroke depression[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci,2012, 262(1):33—38.

[10] 何明利，陈曼娥. 急性脑缺血边缘系统谷氧酸对HPA轴的调控效应实验研究[J]. 现代康复，2000,4(2):228—229.

[11] Głodzik-Sobańska L, Słowik A, Kozub J,et al. GABA in ischemic stroke. Proton magnetic resonance study[J]. Med Sci Monit,2004，10(3):88—93.

[12] Ouyang C, Guo L, Lu Q, et al. Enhanced activity of GABA receptors inhibits glutamate release induced by focal cerebral ischemia in rat striatum[J]. Neurosci Lett,2007,420(2): 174—178.

[13] 罗永坚,蔺心敬,李吕力. 血管性痴呆模型大鼠海马神经元凋亡和病理改变的实验研究[J]. 中国老年学杂志,2008,30(18): 1788—1790.

[14] Kumar A, Zou L, Yuan X, et al. N-methyl-D-aspartate receptors: transient loss of NR1/NR2A/NR2B subunits after traumatic brain injury in a rodent model[J]. J Neurosci Res, 2002,67(6):781—786.

[15] Bhargava A, Meijer OC, Dallman MF,et al. Plasma membrane calcium pump isoform 1 gene expression is repressed by corticosterone and stress in rat hippocampus [J]. J Neurosci, 2000,20(9):3129—3138.

[16] Björklund A, Lindvall O. Self-repair in the brain[J]. Nature, 2000,405(6789):892—893, 895.

[17] 李云. 脑卒中急性期患者神经功能缺损程度与血清BDNF含量的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志,2011, 14(24): 24—25.

[18] Sims J, Galea M, Taylor N,et al. Regenerate: assessing the feasibility of a strength-training program to enhance the physical and mental health of chronic post stroke patients with depression[J]. Int J Geriatr Psychiatry,2009,24(1):76—83.

[19] Lai SM, Studenski S, Richards L,et al. Therapeutic exercise and depressive symptoms after stroke[J]. J Am Geriatr Soc,2006,54(2):240—247.

[20] 贾杰,胡永善,吴毅,等. 预运动训练对脑梗死大鼠脑内谷氨酸含量及其受体mRNA表达的影响中[J].国运动医学杂志, 2008, 27(4): 443—446.

[21] 王仁俊,韩俊杰. 运动训练改善心衰大鼠室旁核GABAB受体介导的交感传出抑制作用[J]. 吉林师范大学学报(自然科学版),2009,30(1): 65—68.

[22] 李宁川,王金玉,黄美蓉. 运动训练对应激大鼠下丘脑CRH mRNA的影响[J]. 中国体育科技, 2006,42(5): 82—84.

[23] Ding YH, Luan XD, Li J,et al. Exercise-induced overexpression of angiogenic factors and reduction of ischemia/reperfusion injury in stroke[J].Curr Neurovasc Res, 2004,1(5): 411—420.

[24] Adlard PA, Perreau VM, Cotman CW. The exercise-induced expression of BDNF within the hippocampus varies across life-span[J]. Neurobiol Aging, 2005,26(4):511—520.

[25] 赵先伟,唐新辉,高睿耆,等. 早期康复治疗脑卒中后抑郁的临床研究[J]. 中华物理医学与康复杂志,2004,26(5):306—307.

[26] 吴奇勇,聂金莺,欧阳旺敏,等. 手工艺制作训练对脑卒中后抑郁患者疗效的影响[J].中国康复，2011,26(4)：259—261.

[27] 沈怡,潘翠环,刘军,等. 减重步行训练对缺血性脑卒中后抑郁患者疗效及生活质量的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2006,28(6): 387—390.

[28] 张梅,何叶. 不同强度运动训练对大鼠海马CA1区神经元凋亡的影响[J]. 天津体育学院学报,2006,21(2):151—153.

[29] 杨锡让. 实用运动生理学[M]. 北京: 北京体育大学出版社, 1998.

[30] Zhang D, Zhang J, Ma W,et al. Analysis of trace amino acid neurotransmitters in hypothalamus of rats after exhausting exercise using microdialysis[J]. J Chromatogr B Biomed Sci Appl,2001,758(2):277—282.

[31] 李秋利,关尚一,张少生. 有氧运动对抑郁女大学生抑郁状态、单胺递质的影响[J].西安体育学院学报,2009,26(1):121—124.

[32] Hellström G, Fischer-Colbrie W, Wahlqren NG,et al. Carotid artery blood flow and middle cerebral artery blood flow velocity during physical exercise[J]. J Appl Physiol, 1996,81(1):413—418.

[33] 程双云. 脑卒中后抑郁症的预防对策[J]. 中国民康医学, 2009，21(18)：2245—2246.

[34] Ge S, Yang CH, Hsu KS,et al. A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain[J]. Neuron,2007,54(4):559—566.

[35] Redila VA, Christie BR. Exercise-induced changes in dendritic structure and complexity in the adult hippocampal dentate gyrus[J]. Neuroscience, 2006,137(4):1299—1307.

[36] van Praag H, Schinder AF, Christie BR,et al. Functional neurogenesis in the adult hippocampus[J]. Nature,2002,415 (6875):1030—1034.