

•运动人体科学•

# 有氧运动干预对抑郁症大鼠 HPA 轴激活状态的影响 及其上游调控机制

刘威<sup>1</sup>, 晋倩<sup>2</sup>, 郝选明<sup>1</sup>

(1. 华南师范大学 体育科学学院, 广东 广州 510006; 2. 湖州师范学院 体育学院, 浙江 湖州 313000)

**摘 要:**探讨有氧运动干预对抑郁症大鼠 HPA 轴激活状态的影响及其上游调控机制。以 WKY 抑郁大鼠作为动物模型, 进行 8 周有氧运动干预, 以下丘脑 CRH 分泌情况反映 HPA 轴激活状态, 通过海马 Glu 和 GABA 以及下丘脑中这两种神经递质受体表达探讨 HPA 轴激活的上游调控机制。结果发现: (1) 抑郁大鼠 CRH 显著升高, 表明其 HPA 轴过度激活, 其机理应该与海马 Glu 和下丘脑 Glu 受体高表达、海马 GABA 和下丘脑 GABA 受体低表达直接相关。(2) 运动干预可以显著降低 CRH 的分泌从而改善 HPA 轴的过度激活状态, 其机理在于运动干预可下调海马 Glu 和下丘脑 Glu 受体的表达, 同时上调海马 GABA 和下丘脑 GABA 受体的表达。(3) 运动干预可以取得与氟西汀干预相似的改善效应, 表明有氧运动干预可以作为药物治疗抑郁症的良好替代手段。

**关 键 词:** 运动生物化学; 抑郁症大鼠; HPA 轴; 有氧运动干预

中图分类号: G804.7 文献标志码: A 文章编号: 1006-7116(2021)02-0138-07

## Effect of aerobic exercise intervention on the activation degree of HPA axis in depressive rats and its upstream regulation mechanism

LIU Wei<sup>1</sup>, JIN Qian<sup>2</sup>, HAO Xuan-ming<sup>1</sup>

(1. School of Physical Education, South China Normal University, Guangzhou 510006, China;

2. School of Physical Education, Huzhou University, Huzhou 313000, China)

**Abstract:** This study aims to explore effect of aerobic exercise intervention on the activation degree of HPA axis in depressive rats and its upstream regulation mechanism. WKY depressive rats were used as animal models and to carry out 8-week aerobic exercise, and CRH secretion in hypothalamus were used to observe the activation degree of HPA axis, and through expression of Glu and GABA in hippocampus and their receptors in hypothalamus to observe upstream regulation mechanism activated by the HPA axis. The results suggested that: (1) CRH increased significantly in depressive rats, indicating that the HPA axis was over activated, and the mechanism should be directly related to the high expression of Glu in hippocampus and its receptor in hypothalamus, and the low expression of GABA in hippocampus and its receptor in hypothalamus. (2) Exercise intervention lowered HPA axis activation obviously so that the over activation degree of HPA axis could be improved, and the mechanism should be due to down-regulate the expression of Glu in hippocampus and its receptor in hypothalamus, and up-regulate GABA in hippocampus and its receptor in hypothalamus by exercise. (3) Exercise intervention could achieve improvement effect similar to fluoxetine intervention, which shows that aerobic exercise would be an advisable alternative means to replace the treatment of depression by drugs.

**Key words:** sports biochemistry; depressive rats; aerobic HPA axis; exercise intervention

收稿日期: 2020-11-30

基金项目: 广东省自然科学基金项目(9151063101000059)。

作者简介: 刘威(1986-), 男, 博士研究生, 研究方向: 运动、免疫与健康。E-mail: 31566486@qq.com 通信作者: 晋倩

抑郁症是一种以情绪低落、悲观厌世等为特点的常见的情感障碍性精神疾病, 发病率高(7.8%~17.1%)、致残率高(47%)、治疗率低(不足 10%)<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织(WHO)2017 年《抑郁症及其他常见精神障碍》报告, 世界范围内有超过 3 亿人饱受抑郁症的困扰。我国的情况更不容乐观, 超过 9 500 万中国人一生中得过抑郁症<sup>[2]</sup>。鉴于此, 探索防治抑郁症的有效手段及其机制, 不仅是一个重大的科学问题, 更有着突出的实践意义。

抑郁症的发病机制非常复杂。近年来神经内分泌假说得到了越来越多的支持<sup>[3]</sup>。该学说认为在抑郁症发病进程中, HPA 轴(Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis, 下丘脑-垂体-肾上腺轴)的过度激活是抑郁症发生发展的病理基础, 下丘脑过度分泌 CRH(促肾上腺皮质激素释放激素)是抑郁症成病的关键。研究表明, 持续的抑郁性刺激会激活 HPA 轴, 并通过 GC(糖皮质激素)反馈性地使海马受损, 使患者出现各种抑郁表现, 并促进抑郁症的病情恶化<sup>[4]</sup>。因此 HPA 轴功能亢进被认为是情感障碍的神经生物学发病机理中“最后共同通路”, HPA 轴功能状态正常化对抑郁症状的缓解显得至关重要<sup>[5]</sup>。

临床治疗抑郁症多采用氟西汀等抗抑郁药物, 但其起效慢、副作用多、容易产生耐药性且复发率高。前人有关运动对抗抑郁方面的报道多集中于运动能够改善抑郁模型大鼠的行为学异常状态<sup>[6]</sup>, 但对影响抑郁症的调节机制研究不足。适度的运动已被证明可以影响多种神经递质系统, 如 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)等激素的释放<sup>[7]</sup>。也有研究表明长期参加有氧运动可降低下丘脑室旁核内 Glu 能神经纤维密度, 增加 GABA 能神经纤维密度, 从而改变 PVN 内交感兴奋性神经元的“兴奋-抑制”平衡<sup>[8]</sup>。

鉴于此, 本研究以 WKY 抑郁大鼠作为动物模型, 进行 8 周有氧运动干预, 通过下丘脑 CRH 分泌的变化, 观察运动干预对 HPA 轴激活状态的影响, 并从海马神经递质 Glu 和 GABA 以及下丘脑中这两种神经递质受体表达的变化, 探讨运动干预影响 HPA 轴激活状态的上游调控机制。此外应用氟西汀单独干预以及与运动结合的联合干预, 比较不同干预手段之间的效果差异及相互影响。

## 1 实验材料与方法

### 1.1 实验动物模型与分组

本实验研究抑郁症动物模型采用 WKY(Wistar Kyoto)大鼠。WKY 大鼠具有抑郁化的生理学行为特征, 是一种公认的非诱导抑郁动物模型。抑郁状态稳定且对药物反应良好, 是理想的内源性抑郁症模型<sup>[9]</sup>。

8 周龄 SPF 级雄性 WKY 大鼠 40 只, Wistar 大鼠 10 只, 均购于北京维通利华实验动物技术有限公司, 动物合格证编号: SCXK(京)2012-0001。所用饲料为国家标准颗粒型固体大鼠饲料, 合格证号: 0009161, 购于广东中医药大学动物实验中心。动物饲养环境在华南师范大学体育科学学院动物房, 温度(22±2)℃, 湿度 40%~50%。动物分笼饲养, 每笼 4~5 只, 自由饮水、饮食, 12 h 昼夜循环。饮用水采用双蒸水。为保持饲养环境垫料隔 2 天更换 1 次, 并定期进行紫外灯消毒。

实验大鼠适应性喂养一周后分为 5 组: 正常对照组(C,  $n=10$  只)、抑郁对照组(DC,  $n=10$  只)、运动干预组(DE,  $n=10$  只)、氟西汀干预组(DF,  $n=10$  只)、运动联合氟西汀干预组(DEF,  $n=10$  只)。

### 1.2 运动方案

运动干预组和运动联合氟西汀干预组采用跑台运动, 跑台坡度均为 0°。适应性训练 1 周后正式进行有氧运动干预, 跑速 15 m/min, 30 min/d, 3 d/周(周一、三、五), 共持续 8 周。

### 1.3 氟西汀灌胃

氟西汀干预组、运动联合氟西汀干预组适应性喂养 1 周后, 每日早晨给予氟西汀灌胃, 灌胃量为 1.8 mg/kg/d, 1 次/d, 连续 8 周。其余组大鼠按体质量灌以相应体积的生理盐水。

### 1.4 取材

第 8 周最后一次运动后 24 h, 各组取材。具体过程: 腹腔注射体积分数 10%水合氯醛(0.35~0.40) mL/kg 进行麻醉, 打开胸腔, 将灌注针头经左心室插至升主动脉, 剪开右心耳, 进行灌注, 待大鼠全身僵直后无菌断头, 剥离完整大脑, 分离出海马及下丘脑, 一侧海马用锡纸包裹, 做好标记, 迅速置于液氮中, 随后转入-80℃超低温冰箱保存待测。另一侧海马及下丘脑放入固定液中保存待测。

### 1.5 主要实验试剂与设备

兔抗 CRH、NR1、NR2B、GABAA  $\alpha 2$  多克隆抗体(Thermo); 即用型免疫组化试剂盒(福州迈新生物技术有限公司); Glu、GABA Elisa 试剂盒(江苏酶免生物科技); 酶标仪及洗板机(Bio-Rad); 荧光显微镜(Olympus); 切片机、组织脱水机、包埋机(德国 Leica); 超纯水机(美国 ELGA); 动物跑台(广州飞迪生物科技有限公司)。

### 1.6 测试指标与方法

1) 海马组织 Glu 与 GABA 测定。

采用酶联免疫吸附法(ELISA)进行测定。海马组织冰上解冻, 冰上研磨制成匀浆, 3 000 r 离心 20 min, 取上清液保存待测。50  $\mu$ L 不同浓度标准品滴入相应孔中。待测样本 50  $\mu$ L 滴入样本孔中。标准品孔和样

本孔中滴入辣根过氧化物酶(HRP)标记的被检测抗体 100  $\mu\text{L}$ , 封板膜密封温育 60 min(37° C), 洗板 5 次。底物 A、B 各 50  $\mu\text{L}$  滴入每个孔, 避光(37° C)孵育 15 min。每孔加入终止液各 50  $\mu\text{L}$ , 用酶标仪在 450 nm 波长下测定光密度值  $D(\lambda)$ , 通过标准曲线计算样品中所含 Glu 的质量浓度和 GABA 的浓度。

2)下丘脑室旁核(pvn)Glu 受体(NR1、NR2B 亚基)、GABA 受体(GABAA  $\alpha$  2 亚基)以及 CRH 测定。

采用 SP 法进行下丘脑免疫组化染色, DAB 显色。常规脱水、透明、封固。40  $\times$  10 光镜视野下, 每个切片选取 3~5 个视野, 采用 ImagePro plus 软件进行阳性面积定量分析, 得出 IOD(积分光密度)和 Area(阳性面积), 由  $\text{Density}=\text{IOD}/\text{Area}$  计算平均光密度( $\text{OD}\cdot\mu\text{m}^{-2}$ )。

### 1.7 数据分析及处理

本实验的数据均采用 SPSS21.0 统计软件进行处理, 采用平均数  $\pm$  标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用成对样本  $T$  检验, 以  $P<0.05$  作为差异显著性水平。

## 2 实验结果与分析

### 2.1 各组大鼠海马 Glu、GABA 的表达

各组大鼠海马中 Glu 和 GABA 的表达情况参见表 1。

表 1 不同组别大鼠海马 Glu 质量浓度、GABA 浓度检测结果( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n/只	$\rho(\text{Glu})$ /( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )	$c(\text{GABA})$ /( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )
正常对照组(C)	10	12.53 $\pm$ 0.66	7.29 $\pm$ 0.69
抑郁对照组(DC)	10	26.73 $\pm$ 1.70 <sup>1)</sup>	3.96 $\pm$ 0.35 <sup>1)</sup>
抑郁运动组(DE)	10	22.41 $\pm$ 2.26 <sup>2)</sup>	5.87 $\pm$ 0.71 <sup>2)</sup>
抑郁氟西汀组(DF)	10	20.45 $\pm$ 1.61 <sup>2)</sup>	6.24 $\pm$ 0.39 <sup>2)</sup>
抑郁运动氟西汀组(DEF)	10	16.55 $\pm$ 2.65 <sup>2)3)4)</sup>	7.02 $\pm$ 0.63 <sup>2)3)5)</sup>

1)与 C 组比较,  $P<0.01$ ; 2)与 DC 组比较,  $P<0.01$ ; 3)与 DE 组比较,  $P<0.01$ ; 4)与 DF 组比较,  $P<0.05$ ; 5)与 DEF 组比较,  $P<0.01$

与正常对照组相比, 抑郁组对照组 Glu 水平提升非常显著( $P<0.01$ ), 而 GABA 则出现非常显著降低( $P<0.01$ ), 提示抑郁大鼠海马兴奋性氨基酸递质 Glu 表达显著升高, 而抑制性氨基酸递质 GABA 的表达则明显受到抑制, 兴奋性氨基酸递质与抑制性氨基酸递质处于明显的失衡状态。

与抑郁对照组相比, 运动干预组海马中 Glu 的表达非常显著降低( $P<0.01$ ); 而海马中 GABA 的表达则非常显著性升高( $P<0.01$ ), 提示有氧运动干预在显著降低海马 Glu 表达的同时明显地提升海马 GABA 表达水平, 以此改善海马神经递质表达的平衡状态。

氟西汀干预组的干预效果与运动干预组相类似, 其 Glu 表达相对抑郁组出现非常显著降低( $P<0.01$ ), 而 GABA 表达则提升显著( $P<0.01$ ), 提示氟西汀干预也能够显著下调海马 Glu 的表达并显著上调 GABA 的表达。

运动联合氟西汀干预组的干预效果最为显著, 与单一干预手段相比, 其海马 Glu 表达呈现显著性下降( $P<0.05$ ), 而海马 GABA 的表达则出现显著性升高( $P<0.01$ ), 提示联合干预效果优于运动干预或药物干预单一干预手段, 更有助于改善海马神经递质表达的平衡状态。

### 2.2 各组大鼠下丘脑室旁核 Glu 受体(NR1 亚基, NR2B 亚基)的表达

各组大鼠下丘脑 PVN 内 NR1 和 NR2B 两种受体表达情况见表 2。

表 2 不同组别大鼠 PVN 内 Glu 受体(NR1 和 NR2B 亚基)

组别	n/只	阳性表达检测结果( $\bar{x}\pm s$ )	
		NR1 /( $\text{OD}\cdot\mu\text{m}^{-2}$ )	NR2B /( $\text{OD}\cdot\mu\text{m}^{-2}$ )
正常对照组(C)	10	3.57 $\pm$ 1.37	17.71 $\pm$ 4.15
抑郁对照组(DC)	10	12.13 $\pm$ 1.16 <sup>2)</sup>	42.09 $\pm$ 7.95 <sup>2)</sup>
抑郁运动组(DE)	10	6.85 $\pm$ 2.75 <sup>1)3)</sup>	27.52 $\pm$ 2.77 <sup>2)3)</sup>
抑郁氟西汀组(DF)	10	5.68 $\pm$ 1.49 <sup>3)</sup>	25.84 $\pm$ 5.10 <sup>2)3)</sup>
抑郁运动氟西汀组(DEF)	10	5.05 $\pm$ 1.70 <sup>3)</sup>	18.10 $\pm$ 3.79 <sup>3)4)5)</sup>

1)与 C 组比较,  $P<0.05$ ; 2)与 C 组比较,  $P<0.01$ ; 3)与 DC 组比较,  $P<0.01$ ; 4)与 DE 组比较,  $P<0.01$ ; 5)与 DF 组比较,  $P<0.01$

与正常对照组相比, 抑郁对照组两种受体表达均非常显著性升高( $P<0.01$ ), 提示抑郁对照组大鼠下丘脑 PVN 内 Glu 的两种受体亚型的表达均非常显著性升高。

与抑郁对照组相比, 运动干预组下丘脑 PVN 内两种 Glu 受体亚型 NR1 和 NR2B 呈现非常显著性降低( $P<0.01$ ), 提示有氧运动干预能够显著下调兴奋性神经递质 Glu 受体的过度表达。

氟西汀干预组两种 Glu 受体亚型变化趋势与运动组类似, 提示氟西汀也能够有效下调 Glu 受体的过度激活。

运动联合氟西汀干预组下调两种 Glu 受体亚型 NR1 和 NR2B 效果最佳, 甚至可将因抑郁升高的受体表达水平下调至基本接近对照组水平, 差异没有统计学意义( $P>0.05$ ), 提示运动联合氟西汀干预其效果优于单一干预手段, 具有一定的叠加效应。

### 2.3 各组大鼠下丘脑室旁核 GABA 受体(GABAA $\alpha$ 2)的表达

各组大鼠在下丘脑 PVN 内 GABA 受体 GABAA  $\alpha$  2 的表达情况见表 3。



表 3 不同组别大鼠 PVN 内 GABA 受体 (GABAA  $\alpha$  2 亚基) 阳性表达检测结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/只	GABAA $\alpha$ 2 /(OD $\cdot\mu\text{m}^{-2}$ )
正常对照组(C)	10	44.06 $\pm$ 3.56
抑郁对照组(DC)	10	27.46 $\pm$ 2.93 <sup>1)</sup>
抑郁运动组(DE)	10	35.31 $\pm$ 4.13 <sup>1)2)</sup>
抑郁氟西汀组(DF)	10	37.38 $\pm$ 4.32 <sup>1)2)</sup>
抑郁运动氟西汀组(DEF)	10	42.42 $\pm$ 2.6 <sup>2)3)4)</sup>

1)与 C 组比较,  $P < 0.01$ ; 2)与 DC 组比较,  $P < 0.01$ ; 3)与 DE 组比较,  $P < 0.01$ ; 4)与 DF 组比较,  $P < 0.05$

与正常对照组相比, 抑郁对照组抑制性氨基酸 GABA 受体 GABAA  $\alpha$  2 的表达呈现非常显著性降低 ( $P < 0.01$ ), 提示抑郁对照组大鼠下丘脑 PVN 内 GABA 受体的表达受到明显抑制。

与抑郁对照组相比, 运动干预组下丘脑 PVN 内 GABA 受体亚型 GABAA $\alpha$ 2 呈现非常显著性升高 ( $P < 0.01$ ), 提示有氧运动干预能够显著上调抑制性神经递质 GABA 受体的表达。

氟西汀干预组 GABA 受体亚型变化趋势与运动组类似, GABAA  $\alpha$  2 相对于抑郁对照组出现非常显著升高 ( $P < 0.01$ ), 提示氟西汀也能够有效上调 GABA 受体的表达。

运动联合氟西汀干预组上调 GABA 受体亚型 GABAA $\alpha$ 2 的效果最佳, 其值与正常对照组相比未出现显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 提示运动联合氟西汀干预效果优于单一干预手段, 具有一定的叠加效应。

#### 2.4 各组大鼠下丘脑室旁核 (PVN) CRH 的表达

各组大鼠下丘脑 PVN 内 CRH 的表达情况见表 4。

表 4 不同组别大鼠 PVN 内 CRH 阳性表达检测结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/只	CRH/(OD $\cdot\mu\text{m}^{-2}$ )
正常对照组(C)	10	5.13 $\pm$ 0.73
抑郁对照组(DC)	10	14.70 $\pm$ 1.28 <sup>1)</sup>
抑郁运动组(DE)	10	7.43 $\pm$ 0.55 <sup>2)</sup>
抑郁氟西汀组(DF)	10	6.83 $\pm$ 0.69 <sup>2)</sup>
抑郁运动氟西汀组(DEF)	10	5.99 $\pm$ 0.86 <sup>2)</sup>

1)与 C 组比较,  $P < 0.01$ ; 2)与 DC 组比较,  $P < 0.01$

与正常对照组相比, 抑郁对照组大鼠下丘脑 PVN 内 CRH 表达出现非常显著性升高 ( $P < 0.01$ ), 提示抑郁大鼠 HPA 轴被强烈激活。

与抑郁对照组相比, 运动干预组 CRH 表达水平出

现非常显著性下降 ( $P < 0.01$ ), 提示运动干预可明显抑制抑郁大鼠 HPA 轴的过度激活。

氟西汀干预组 CRH 表达变化趋势与运动干预组类似, CRH 表达水平与抑郁对照组之间差异具有非常显著统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 提示氟西汀干预可明显抑制 HPA 轴的激活程度。

运动联合氟西汀干预组对 CRH 表达水平的下调作用优于单一干预手段, 并具有一定的叠加效应。

### 3 讨论

#### 3.1 抑郁大鼠 HPA 轴的功能状态及其调控机理

HPA 轴(下丘脑-垂体-肾上腺轴)持续性的过度激活是抑郁症形成和发展的重要病因学基础。HPA 轴是机体重要的神经内分泌免疫调控通路, 是神经内分泌免疫网络的枢纽<sup>[10]</sup>。HPA 轴最上位的下丘脑充当着神经系统和内分泌系统的“联络员”, 即神经-体液调节的“连接器”, 当机体感受到体内外各种刺激时, 会通过向下丘脑释放神经递质, 并与相应受体结合后, 促使下丘脑释放 CRH, 从而激活 HPA 轴<sup>[11]</sup>。下丘脑所释放的 CRH, 会在 HPA 轴产生瀑布式的级联放大效应, 形成一个效能极高的生物放大系统。0.1  $\mu\text{g}$  CRH 可以使腺垂体释放 1  $\mu\text{g}$  ACTH (促肾上腺皮质激素), 后者再进一步引起肾上腺皮质分泌 40  $\mu\text{g}$  GC<sup>[12]</sup>。

本实验研究发现, 与正常对照组相比, 抑郁对照组大鼠下丘脑 PVN 内 CRH 表达出现非常显著性升高, 其值高达正常值的 2.87 倍(参见图 1a), 表明抑郁大鼠 HPA 轴处于高度激活状态。

CRH 的分泌活动(HPA 轴的激活程度)受控于海马兴奋性氨基酸递质 Glu(以及在下丘脑 PVN 内相应受体的表达)和抑制性氨基酸递质 GABA(以及在下丘脑 PVN 内相应受体的表达)的综合作用, 前者促进 CRH 的分泌从而激活 HPA 轴, 后者则对 HPA 轴的激活起着抑制作用<sup>[13]</sup>。

神经递质通过与各自的特异性受体结合来对细胞的行为及生理活动进行调节。Glu 是哺乳动物脑内最重要且含量最高的兴奋性神经递质, 对中枢神经系统中几乎所有的神经元都有兴奋作用。Glu 的受体分为离子型受体(iGluR)和代谢型受体(mGluR), 其中离子型受体中的 NMDA 受体多存在于海马和皮质中, 并与应激导致的兴奋性神经毒性、突触可塑性、神经退行性变等功能密切相关<sup>[14]</sup>。NR1 和 NR2B 作为 NMDA 受体中的功能亚基和调节亚基, 对于保持受体功能的完整性具有不可或缺的作用<sup>[15]</sup>。而 GABA 则是哺乳类动物中枢神经系统最重要的抑制性神经递质, 几乎对所有的神经元都有抑制作用。GABAA $\alpha$ 2 则作为 GABA 受

体亚单位逐渐成为研究情感障碍疾病的焦点因子<sup>[16]</sup>。

本实验研究发现,与正常对照组大鼠相比,抑郁大鼠海马兴奋性氨基酸递质 Glu 水平升高达 2.13 倍,同时,下丘脑 PVN 内 Glu 受体亚型 NR1 和 NR2B 表达也分别提升了 3.39 倍和 2.38 倍(参见图 1b)。海马 Glu 的高表达以及下丘脑相应受体的高表达势必会显著加强对下丘脑 CRH 阳性神经元的刺激,促使 CRH 表达显著增多,HPA 轴被过度激活。本实验研究还发

现,作为与兴奋性氨基酸 Glu 起拮抗作用的抑制性氨基酸递质, GABA 在抑郁大鼠海马的表达只占到正常对照组大鼠的 54.3%,同时,下丘脑 PVN 内 GABA 受体 GABAA $\alpha$ 2 的表达只占到正常对照组大鼠的 62.3%(参见图 1c),海马 GABA 的低表达以及下丘脑相应受体的低表达势必会显著减弱对 CRH 分泌的抑制作用,使 HPA 轴更易于被过度激活。

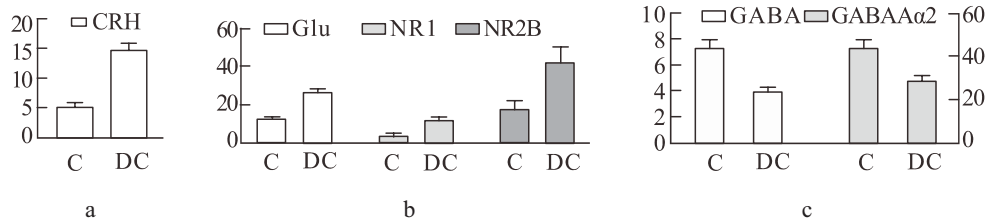


图 1 正常对照组及抑郁对照组大鼠海马 CRH、Glu、GABA、NR1、NR2B、GABAA $\alpha$ 2 表达变化

综上所述,抑郁会造成海马兴奋性、抑制性氨基酸神经递质及其受体表达失衡,促使 CRH 分泌增多,过度激活 HPA 轴;通过应激轴的级联放大效应会导致肾上腺皮质分泌更多的 GC。这些 GC 通过血液循环,与海马神经元富含的 GR(糖皮质激素受体)结合,导致海马神经元出现萎缩、凋亡及神经再生障碍等一系列的可塑性损伤,使抑郁现象进行性加重。海马神经元受损,并进一步上调兴奋性氨基酸递质 Glu 在海马的表达(以及下丘脑 Glu 受体的表达),同时下调抑制性氨基酸递质 GABA 的表达(以及下丘脑 GABA 受体的表达),促使下丘脑释放更多的 CRH,由此造成 HPA 轴被进一步激活,从而形成一个恶性循环,促使抑郁症

发生和发展。

### 3.2 运动干预对抑郁大鼠 HPA 轴功能状态的影响及调控机制

HPA 轴持续性过度激活是抑郁症神经内分泌的主要变化之一。本实验研究发现,有氧运动干预可以显著降低 CRH 的分泌,从而有效纠正 HPA 轴的过度激活状态。从图 2a 可见,与正常对照组大鼠相比,抑郁大鼠下丘脑 CRH 表达水平显著升高,表明抑郁大鼠 HPA 轴处于明显的过度激活状态,而运动大鼠下丘脑 CRH 的表达水平较之抑郁大鼠呈现非常显著性降低,降低幅度高达 49.5%,表明长期有氧运动可以非常有效地改善抑郁症所形成的 HPA 轴过度激活状态。

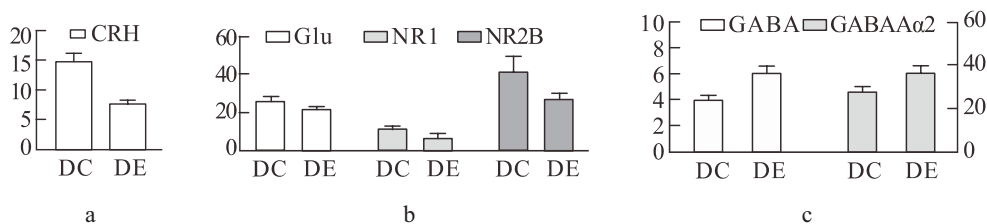


图 2 抑郁对照组及运动干预组大鼠海马 CRH、Glu、GABA、NR1、NR2B、GABAA $\alpha$ 2 表达比较

如前所述,抑郁大鼠 CRH 分泌增多,HPA 轴过度激活的主要原因在于兴奋性氨基酸递质及其受体的高表达、抑制性氨基酸递质及其受体的低表达共同作用的结果。本实验研究表明,运动干预对 HPA 轴的影响也是通过这一机制。与抑郁组大鼠相比,运动干预组大鼠海马 Glu 水平降幅达 16.1%,下丘脑内 Glu 受体亚型 NR1 和 NR2B 表达分别降至抑郁组的 56.4%和 65.4%(参见图 2b)。可见运动干预会通过下调海马 Glu 的表达,尤其是通过显著下调下丘脑相应受体 NR1 和

NR2B 的表达,会显著减弱对下丘脑 CRH 阳性神经元的兴奋作用。而在功能上与兴奋性氨基酸相对抗的抑制性氨基酸递质,则出现明显的上调现象。由图 2c 可见,与抑郁大鼠 GABA 的低表达比较,运动组大鼠的表达水平则明显增高,升幅高达 48.2%。同时,下丘脑内 GABA 的受体 GABAA $\alpha$ 2 表达也升高了 28.6%。可见运动干预主要通过显著上调海马 GABA 的表达,其次上调下丘脑 GABA 受体 GABAA $\alpha$ 2 的表达来显著加强对下丘脑 CRH 阳性神经元的抑制作用。

综上所述, 运动干预主要通过兴奋性氨基酸和抑制性氨基酸的相互作用来调控 CRH 的分泌和 HPA 轴的激活状态。一方面, 通过下调兴奋性氨基酸递质及其受体表达水平减弱对下丘脑 CRH 阳性神经元的兴奋作用; 另一方面, 通过上调抑制性氨基酸递质及其受体表达水平加强对下丘脑 CRH 的抑制作用。两者共同作用的结果, 下丘脑 CRH 表达水平显著降低, HPA 轴过度激活状态显著改善, GC 分泌减少, GC 减少后与海马神经元 GR 结合量降低; 一方面改善抑郁症造成的海马神经元萎缩、凋亡及神经再生障碍等, 使抑郁现象减轻, 另一方面则会进一步下调兴奋性氨基酸递质 Glu 在海马的表达(以及下丘脑 Glu 受体的表达), 同时上调抑制性氨基酸递质 GABA 的表达(以及下丘

脑 GABA 受体的表达); 两者共同作用的结果使下丘脑释放的 CRH 进一步减少, HPA 轴过度激活状态进一步改善, 从而形成良性循环, 促使抑郁症状不断改善。

### 3.3 氟西汀干预与联合干预对抑郁大鼠 HPA 轴功能状态的影响及调控机制

目前抑郁症的主要治疗方法是药物治疗, 氟西汀是常用药物<sup>[7]</sup>。本实验研究在观察运动干预对抑郁大鼠 HPA 轴功能状态影响的同时, 还观察了氟西汀对 HPA 轴的影响。由图 3a 可见, 与抑郁对照组大鼠相比, 氟西汀组大鼠下丘脑 CRH 水平显著降低, 降低幅度高达 53.5%, 甚至稍优于运动组干预效果, 表明氟西汀干预也可以有效地改善抑郁症所形成的 HPA 轴持续性过度激活状态。

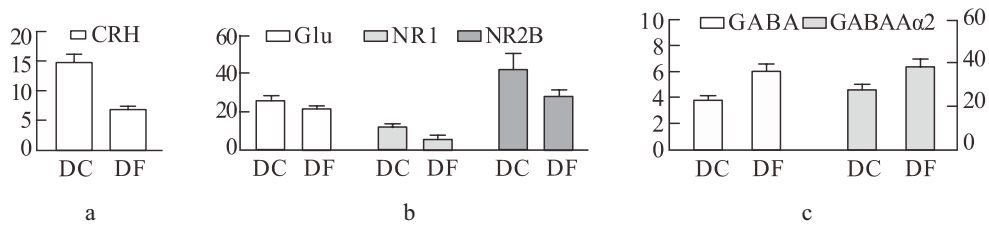


图 3 抑郁对照组及氟西汀干预组大鼠海马 CRH、Glu、GABA、NR1、NR2B、GABA $\alpha$ 2 表达比较

本实验研究发现, 氟西汀干预组大鼠较之抑郁对照组大鼠, 兴奋性氨基酸递质 Glu 在海马的表达降低了 23.5%, 下丘脑 Glu 受体 NR1 和 NR2 的表达水平也出现明显降低, 降幅分别达到 53.2%和 38.6%(见图 3b), 表明氟西汀可以显著下调兴奋性氨基酸及其受体的高表达。与抑郁大鼠相比, 海马抑制性氨基酸递质 GABA 表达极显著升高, 升幅高达 57.6%, 下丘脑中相应受体 GABA $\alpha$ 2 也提升了 36.1%(见图 3c), 表明氟西汀可以有效上调抑制性氨基酸的表达。两种对抗性神经递质及其受体表达变化综合作用的结果, 会明显抑制 CRH 阳性神经元的兴奋程度, 减少 CRH 的分泌, 从而改善抑郁大鼠 HPA 轴的过度激活状态。

比较运动干预和药物干预实验结果可以看出, 药物干预对 HPA 轴过度激活的改善效果及其机理与运动干预相类似, 那么氟西汀干预是否可以替代运动干预? 分析认为, 药物虽可控制抑郁病情, 但并未从根

本上改变抑郁症发病机制, 因此长期服药效果会越来越差, 且一旦停药后, 对 HPA 轴的抑制效应就会解除, HPA 轴又会重新陷入 CRH 升高—HPA 轴过度激活—GC 升高—同海马 GR 过度结合—海马萎缩—神经可塑性降低—抑郁病情加重—CRH 升高……这样恶性循环, 导致抑郁症复发甚至恶化。而长期的有氧运动干预则不同, 它可从根本上改善海马和下丘脑的形态、结构和功能, 从内在机制上改善 HPA 轴的过度激活状态, 进入良性循环, 以延缓抑郁症的发生和发展。因此, 从调控 HPA 轴过度激活、改善抑郁症状这个意义上而言, 药物不能代替运动, 相反, 长期有氧运动干预可以作为药物治疗抑郁症的良好替代手段。

本实验研究还设置了联合干预组, 即氟西汀干预+运动干预, 以观察运动结合药物干预对 HPA 轴激活状态的影响, 结果见图 4。

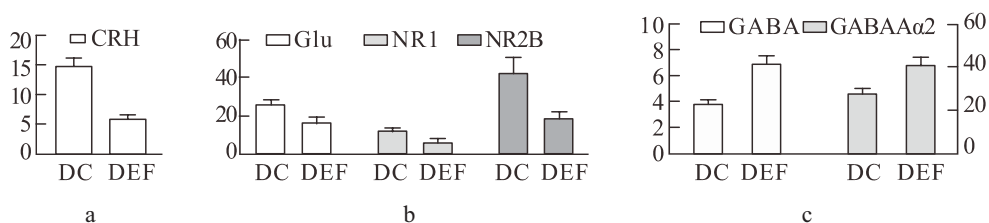


图 4 抑郁对照组及运动联合氟西汀干预组大鼠海马 CRH、Glu、GABA、NR1、NR2B、GABA $\alpha$ 2 表达比较



由图 4 可见,与抑郁对照组大鼠相比,联合干预组大鼠 CRH 下降 59.3%(见图 4a),Glu 以及受体 NR1、NR2 表达分别下降 38.1%、58.4%和 57%(见图 4b);而 GABA 和受体 GABA $\alpha$ 2 的表达则分别提升 77.3%和 54.5%(见图 4c)。实验发现,与运动或药物单一干预手段相比,联合干预时 CRH、Glu、NR1、NR2 的降幅更大,而 GABA 和 GABA $\alpha$ 2 的升幅也更明显。可见,从改善 HPA 轴过度激活的角度而言,运动和药物联合干预时,两种干预手段之间没有出现拮抗效应,反而具有一定程度的叠加效应。

#### 4 结论

1)抑郁大鼠 CRH 表达水平显著升高,表明 HPA 轴处于过度激活状态。其机理在于抑郁会造成海马兴奋性、抑制性氨基酸神经递质及其受体表达失衡,即海马兴奋性氨基酸递质 Glu 以及相应受体 NR1、NR2 在下丘脑的高表达,会加强 CRH 阳性神经元的兴奋作用,而海马抑制性氨基酸 GABA 以及相应受体 GABA $\alpha$ 2 在下丘脑的低表达,则减弱对 CRH 分泌的抑制作用。

2)运动大鼠 CRH 表达水平显著降低,表明 HPA 轴过度激活状态得到明显改善。其机理在于运动干预一方面通过下调兴奋性氨基酸递质及其受体表达水平减弱对下丘脑 CRH 阳性神经元的兴奋作用;另一方面则上调抑制性氨基酸递质及其受体表达水平加强对下丘脑 CRH 的抑制作用。

3)氟西汀干预可对 HPA 轴产生与运动干预相似的改善效应,表明有氧运动干预可以作为药物治疗抑郁症的良好替代手段。运动联合药物干预未出现相互拮抗现象,甚至具有一定叠加效应,提示两者可以并用。

#### 参考文献:

[1] NARROW W E, RAE D S. Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, 59(2): 115-123.

[2] HUANG Y, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: A cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.

[3] MAKRIS AP, KARIANAKI M, TSAMIS K I, et al. The role of the gut-brain axis in depression: endocrine, neural, and immune pathways[J]. *Hormones (Athens)*, 2020, 10.1007/s42000-020-00236-4.

[4] WILEY J W, HIGGINS G A, ATHEY B D. Stress and glucocorticoid receptor transcriptional programming in time and space: Implications for the brain-gut axis[J].

*Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(1): 12-25.

[5] COWEN P J. Not fade away: the HPA axis and depression[J]. *Psychol Med*, 2010, 40(1): 1-4.

[6] 魏宏文, 矫玮, 张有志, 等. 运动对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及体重的影响[J]. *体育学刊*, 2010, 17(11): 100-105.

[7] ZEMBERI N, ISMAIL M M, ABDULLAH M. Exercise interventions as the primary treatment for depression: Evidence from a narrative review[J]. *Malays J Med Sci*, 2020, 27(5): 5-23.

[8] 王松涛, 曾云贵, 王安利. 有氧运动对大鼠心血管自主神经中枢 Glu 能神经和 GABA 能神经的影响[J]. *体育科学*, 2007, 27(4): 64-71.

[9] SOLBERG L C, AHMADIYEH N, BAUM A E, et al. Depressive-like behavior and stress reactivity are independent traits in a Wistar Kyoto x Fisher 344 cross[J]. *Mol Psychiatry*, 2003, 8(4): 423-33.

[10] FUTCH H S, MCFARLAND K N, MOORE B D, et al. An anti-CRF antibody suppresses the HPA axis and reverses stress-induced phenotypes[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(11): 2479-2491.

[11] KLAMPFL S M, BRUNTON P J, BAYERL D S, et al. CRF-R1 activation in the anterior-dorsal BNST induces maternal neglect in lactating rats via an HPA axis-independent central mechanism[J]. *Psychoneuro Endocrinology*, 2016, 64: 89-98.

[12] CASSARINO M F. Proopiomelanocortin, glucocorticoid, and CRH receptor expression in human ACTH-secreting pituitary adenomas[J]. *Endocrine*, 2017, 55(3): 853-860.

[13] MAGUIRE J. Stress-induced plasticity of GABAergic inhibition[J]. *Front Cell Neuro Sci*, 2014(8): 157.

[14] LIU Y, ZHANG J. Recent development in NMDA receptors[J]. *Chin Med J*, 2000, 113(10): 948-956.

[15] BORZA I, BOIO E, BARAT-SIALAI B, et al. Selective NR1/2B N-methyl-D-aspartate receptor antagonists among indole-2-carboxamides and benzimidazole-2-carboxamides[J]. *J Med Chem*, 2007, 50(5): 901-914.

[16] VOLLENWEIDER I, SMITH K S, KEISTR. Antidepressant-like properties of alpha2-containing GABA(A) receptors[J]. *Behav Brain Res*, 2011, 217(1): 77-80.

[17] PANWAR R, SIVAKUMAR M. Changes in the levels of comet parameters before and after fluoxetine therapy in major depression patients[J]. *Anatomy Cell Biology*, 2020, 53(2): 194-200.