

运动疗法与抑郁症治疗的神经炎症反应机制研究进展

刘国纯

重庆医科大学体育医学学院 重庆 400331

【摘要】抑郁症是一种常见的精神疾病。抑郁症相关疾病的重要因素是患者在治疗中出现了异质治疗反应。无论是人体还是动物实验都表明,炎症和神经炎症是与外部刺激和神经生理机制相互作用并可能产生抑郁症的相关生物学因素。体育锻炼能够促进分子变化,从而使周围和中枢神经系统的慢性促炎状态转化为消炎状态达到治疗抑郁症的作用。运动疗法治疗抑郁症的神经炎症反应也一度成为研究的热点。

【关键词】抑郁症;运动疗法;神经炎症

抑郁症是一种常见的精神疾病,而重度抑郁症患者将会产生认知和功能障碍,甚至出现自杀行为,严重影响生活质量。长期的药物治疗、心理干预等具有一定的效果,但副作用和经济负担往往是中断其治疗的主要原因,适当运动是一种没有副作用和经济负担的有效治疗方式。运动疗法对抑郁症神经炎症反应具有利的作用。

1 抑郁症与炎症和神经炎症反应

1.1 抑郁症的炎症反应激活

压力和抑郁与免疫激活增强、白细胞功能增强以及促性腺激素释放激素有关。抑郁症患者具有高水平的促炎介质,例如白介素(IL)(IL-1、IL-2和IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[1]。动物模型研究显示,抑郁症行为与周围和与抑郁症相关的大脑趋于中炎症标记物增加有关^[2]。更有发现促炎性免疫介导的增强与个体对于压力的脆弱性和对抗抑郁药物的不良反应相关。情绪变化和抑郁症与细胞因子之间的关联可能存在以下事实:细胞因子可以降低血清素水平,并引起与抑郁症相关神经传递和神经元信号传导机制的改变^[3]。同时,细胞介导的免疫激活与色氨酸中血清素水平降低以及免疫细胞中糖皮质激素的抵抗有关^[3]。

1.2 炎症反应和HPA轴

在免疫激活的过程中可能包括和抑郁相关的激素变化。下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴是压力激活的重要组成部分。免疫系统和HPA轴的关系似乎更为复杂。自主神经系统的功能以及组织对糖皮质激素的反应变

化,在将免疫功能恢复至基础水平上,在应激期间糖皮质激素的慢性释放促进了免疫抑制作用,从而防止过度炎症反应^[4]。但在长期的应激环境下高糖皮质激素水平会推断出同种异体负荷,来改变免疫功能调节。长期的炎症反应增加和标记物增多,某些人糖皮质激素产生抵抗力,免疫系统对HPA轴的抑制功能免疫反应,最终导致慢性炎症。慢性应激使得炎症标记物增加,反过来炎性细胞因子刺激HPA轴增加糖皮质激素释放,免疫系统失调和持续性炎症反应是复发性抑郁症的固有特征^[5]。

1.3 小胶质细胞与炎症反应

最近研究表明,小胶质细胞功能可能是与抑郁症病理生理学有关的关键机制。应激期间糖皮质激素的释放增加会诱导小胶质细胞活化和神经炎症,在慢性应激过程中星形细胞功能失调,是抑郁症的重要现象,慢性小胶质细胞和星形胶质细胞活化导致活性氧和氮的增加,这可能导致了中枢神经系统的样化和亚硝化应激^[6]。加上糖皮质激素增加了活性氧水平增加了氧化应激毒性,这可能造成了压力敏感区域造成损伤^[7]。被激活的小胶质细胞可能适应病理条件包括细胞因子和其他炎症介质的合成和释放。在小胶质细胞激活的介质和机制中有细胞因子、各种炎症介质。小胶质细胞的增殖和活化,反过来增加了各种细胞因子、犬尿氨酸代谢产物和谷氨酸的释放,同时减少了神经营养因子、单胺能传递和海马神经发生的释放,这是MDD的相关机制^[8]。

2 运动干预对于抑郁症的治疗

2.1 运动干预和炎症反应

许多研究证明运动能够使促炎过程减少。多项研

作者简介:刘国纯(1989-),男汉族,湖南怀化人,讲师,硕士,研究方向:青少年体质健康、运动干预与慢性疾病预防, E-mail:547769099@qq.COM。

究指出, 长期升高的系统性细胞因子(例如 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-8 和 IL-10) 浓度与多种慢性疾病和抑郁症相关。中等运动强度后基线 IL-1 β 血清浓度的降低预示着抑郁症患者失眠的减少^[9]。另一项关于大学生中等强度锻炼的研究证明表明, 抑郁症状减少同时 TNF- α 血液水平减少^[10]。体育的锻炼益处在于减少内脏脂肪, 进而影响抗炎作用, 即脂肪组织是循环中 IL-6 和 TNF- α 的重要来源。研究表明体育锻炼激活肌肉组织增加了 IL-6 的细胞因子释放。而 IL-6 还会诱导抗炎性细胞因子(IL-10) 的释放减少其他促炎性细胞因子(TNF- α) 的释放^[11]。

2.2 运动干预与 PGC1 α 和炎症反应

耐力训练增加了转录因子释放, 使得 PGC1 α 基因表达增强, 它也是运动调节的基因之一, 并且调节了过氧化酶体增殖物激活的转录共激活因子。受体- γ (PPAR- γ) 共激活因子 1 α , 是线粒体生物发生和氧化代谢的有效激活因子。PGC1 α 基因表达的增加可增加肌纤维的线粒体密度和肌原纤维蛋白, 其中氧化代谢占主导^[12]。PGC1 α 还是转录因子的高度保守的共激活因子, 并大量参与神经元丢失的保护。PGC1 α 基因的表达似乎与炎症蛋白(如 IL-6 和 TNF- α) 的减少呈正相关。协同作用的另一个关键因素是 PGC1 α 干扰了降低氧化应激的机制, 考虑到已知活性氧可诱导炎症细胞因子的增加。有研究观察到 PGC1 α 促进周围的犬尿氨酸转化为犬尿酸, 后者是该途径的化合物, 与犬尿氨酸不同, 它不穿过血脑屏障, 因此可以防止犬尿氨酸在大脑中的代谢产生神经炎症作用。作用验证了 PGC1 α 通过预防脑内区域如海马中犬尿酸的作用预防小鼠慢性应激诱发的抑郁样行为^[13]。

2.3 运动干预感受神经传递性能

运动在减少周围炎症和神经炎症, 改善神经传递性能和大脑可塑性之间存在相互作用, 这与体育锻炼后的抑郁降低有关。动物模型表明运动可以减少慢性应激的小鼠 BDNF 和海马神经发生的无性行为, 并诱导 mRNA 水平升高。运动可降低高盐摄入对高血压动物的去甲肾上腺素能过度活动造成的抑制性和兴奋性中性神经传递之间的失衡, 从而降低促炎性细胞因子的水平, 改善氧化平衡^[14]。考虑到去甲肾上腺素的基础水平, 似乎抑制了小胶质细胞的促炎性细胞因子的释放, 因此去甲肾上腺素能神经传递的平衡很重要。运动的保护作用是通过 BDNF-TrkB 信号通路的激活而发生的, 而不是由于炎症和小胶质细胞激活的调节引起的。炎症引起的伏核(NAc)多巴胺能损伤似乎也是体育锻炼的保护目标。NAc 是中脑边缘奖励途径的关键区域^[15]。因此, 体育锻炼对 NAc 或通路另一区域的保护作用可能在 MDD 的治

疗中起重要作用。

3 结束语

体育锻炼可以作为抑郁症治疗中其他治疗形式的辅助手段, 体育锻炼触发的生物机制是多种多样的, 包括对边缘系统中神经回路的干扰和神经传递系统的变化, 这些变化在某种程度上与抑郁症有关。体育锻炼与边缘神经元回路相互作用的途径仍知之甚少, 需要进一步加强研究。

【参考文献】

- [1] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, ReimEK, Lancotot KL (2010) A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 67(5):446-457.
- [2] Gómez-Lázaro E, Arregi A, Beitia G, Vegas O, Azpiroz A, Garmendia L (2011) Individual differences in chronically defeated male mice: behavioral, endocrine, immune, and neurotrophic changes as markers of vulnerability to the effects of stress. *Stress* 14(5):537-548.
- [3] Joshi PC, Benerjee S (2018) Effects of glucocorticoids in depression: role of astrocytes. *AIMS Neuroscience* 5(3):200-210
- [4] Silverman MN, Deuster PA (2014) Biological mechanisms underlying the role of physical fitness in health and resilience. *Interface Focus* 4(5):0040.
- [5] Rohleder N (2012) Acute and chronic stress induced changes in sensitivity of peripheral inflammatory pathways to the signals of multiple stress systems—2011 Curt Richter award winner. *Psychoneuroendocrinology* 37(3):307-316.
- [6] Fischer R, Maier (2015) Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxidative Med Cell Longev* 2015:610-813.
- [7] Prinz M, Priller J (2014) Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease. *Nat Rev Neurosci* 15:300-312.
- [8] Yirmiya R, Rimmerman N, Reshef R (2015) Depression as a microglial disease. *Trends Neurosci* 38(10):637-658.
- [9] Hotamisligil GS (2006) Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444:860-867.
- [10] Paolucci EM, Loukov D, Bowdish DME, Heisz JJ (2018) Exercise reduces depression and inflammation but intensity matters. *Biol Psychol* 133:79-84.
- [11] Petersen AM, Pedersen BK (2005) The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985) 98(4):1154-1162.
- [12] Ji LL (2008) Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise: role of redox signaling. *Free Radic Biol Med* 44(2):142-152.
- [13] Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O (2012) Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J* 5(1):9-19.

[14]Wu SY, Wang TF, Yu L, Jen CJ, Chuang JI, Wu FS, Wu CW, Kuo YM (2011) Running exercise protects the substantia nigra dopaminergic neurons against inflammation-induced degeneration via the activation of BDNF signaling pathway. *Brain*

Behav Immun 25(1):135-146.

[15]Nestler EJ, Carlezon WA Jr (2006) The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry* 59:1151-1159.