

运动干预对抑郁症治疗的神经生物学机制综述

刘国纯

重庆医科大学 体育医学学院 重庆 400331

作者简介: 刘国纯 (1989-), 男, 汉族, 讲师, 硕士研究生, 研究方向: 运动干预与脑科学、运动干预与慢性疾病预防, E-mail: 547769099@qq.com。

【摘要】运动疗法是治疗抑郁症的重要方法之一, 且对不同程度抑郁症的治疗种都有效果。运动疗法成为了药物、心理干预、电休克疗法之后的又一重要的方法, 运动疗法还能预防其他慢性疾病, 对于其他慢性基础疾病预防和康复也有一定的益处。探究运动疗法治疗抑郁症的神经生物学机制有利于我们的更好地认识其作用并为抑郁症临床治疗提供支撑。

【关键词】运动; 抑郁症治疗; 神经生物学

世界卫生组织调查统计 2015 年抑郁症患病总人数预计超过 3 亿人口, 这预示着抑郁症已经成为全球一种常见性疾病, 到 2020 年将成为心血管疾病之后的第二大疾病。根据 WHO 最近公布的 2017 版发现, 中国抑郁症障碍总案例达超过五千万, 占总人口数的 4.2%^[1]。研究表明到 2019 年, 中国也有超过 9500 万的抑郁症患者。巨大的医疗病人和庞大的经济负担使得运动干预成为了最健康、最经济、最安全有效的治疗方式。众多研究表明抑郁症是复杂的多方面的, 涉及许多相互交叉的神经生物学系统^[2]。运动干预对于抑郁症治疗是建立在神经生物学机制上的, 现从以下几个方面进行综述。

1 运动干预对于抑郁症中枢单胺类神经递质系统的影响

运动对中枢单胺类神经递质的影响是其中一个重要的理论依据, 该理论认为由于中枢神经系统单胺类神经递质系统的功能紊乱导致了抑郁症的发生。而这中间的单胺类递质包括了如: 去甲肾上腺素 (NE)、5-羟色胺 (5-HT)、儿茶酚胺、多巴胺 (DA)、乙酰胆碱 (ACh)、 γ -氨基丁酸 (GABA) 等。还有研究表明抑郁症患者脑脊液中的 5-HT 和 NE 水平明显降低, 代谢产物 5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA) 也减少^[3]。李雪等在研究发现, 抑郁症大鼠全脑、海马及前额皮质内单胺类神经递质的含量均有显著性降低^[4]。大量研究证实尤其是对抑郁症模型 (CUS) 进行跑台运动干预可使抑郁模型大鼠脑内某些与抑郁症有关的单胺类神经递质的含量升高起到缓解抑郁症行为的效果。但新的发现是除了单胺类神经递质分泌改善, 其相对于的受体的敏感性, 受体数量的多少也获得了改善, 这表明运动对于抑郁症所产生的作用是一个整体的机制。

2 运动对于神经营养因子的影响及神经元发生

研究证实抑郁症会导致与患者学习、记忆、注意、

情感、运动功能等密切相关的海马体积减小, 会导致与判断、记忆、认知、思考功能相关的前额叶皮层体积和神经胶质细胞数量减少, 还会导致与学习和记忆相关的杏仁核等神经元萎缩和细胞丢失^[4]。研究发现在重度抑郁症患者中与神经发生密切相关的脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平降低, 这在众多研究中得到了证实, 已经成为抑郁症发生的重要机制^[5]。神经营养学假说认为, 运动神经元在运动过程中将 BDNF 分泌到血流中, 认为是运动行为或者体育锻炼触发了脑源性神经营养因子 (BDNF) 的释放^[6]。Iraj Salehi 等将电休克和运动结合治疗证实了运动三周后患者抑郁症症状减轻, 且血清中的 BDNF 水平增加^[7]。不仅运动结合电休克对于脑源性神经营养因子释放有所改善, 单纯的运动疗法对于 BDNF 也同样有所改善, 并诱导了成年海马神经发生, 运动还可以增加 BDNF mRNA 的表达, 增加 BDNF 的蛋白质含量。在运动治疗抑郁症的作用中对于脑源性神经营养因子的影响较其他几个方面更为明显。

3 运动对于神经内分泌系统影响

抑郁症患者的神经内分泌功能存在异常, 其中最重要的一个分泌轴下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA)。主要作用是通过其分泌的糖皮质激素 (GC) 和促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 起作用。研究证实抑郁症患者中的这两种激素分泌增加抑制海马发生, 除此之外心钠素、生长激素、催乳素、脑利钠肽等度又不同程度的异常变化。运动对于神经内分泌功能的影响是如何对抑郁症起到积极作用的呢? 依然不可脱离它的整体性。运动能够通过 HPA 轴的反复激活, 使 HPA 轴产生适应性变化^[8]。在运动训练后能够导致心钠素 (ANP) 的分泌大大降低, 抑郁症患者的脑利钠肽 (BNP) 也显著降低^[9]。急性运动后生长激素 (GH) 水平得到了明显的升高, 12 周有氧运动后其变化依然能存在^[10]。对于催乳素长期运动会产生适应性改变。

4 运动对神经免疫系统影响

抑郁症可以被看作一种神经免疫失调,其发病与炎症反应系统激活有关,机体通过释放炎症细胞因子(CK)导致外周免疫激活,进而产生精神系统疾病^[11]。急性运动反应未导致血清淀粉样蛋白(SAA),可溶性血管细胞粘附分子(S-VCAM)或可溶性细胞间粘附分子(S-ICAM)发生任何显著变化。体育锻炼促进了分子的变化,使外周和中枢神经系统从一种慢性的炎症状态转化为抗炎的转体,当然这个需要科学的适当的合理的运动锻炼作为支撑,运动干预引起了包括PGC-1 α 表达的增强这是一种参与减少促炎细胞因子合成和释放的转录协同激活因子,以及抗炎细胞因子AC的增加,而且降低了谷氨酸神经毒性^[12],此外还有研究表明体育锻炼能够通过释放促炎性细胞因子,从而减少了炎症反应^[13]。运动对于炎症因子的影响是通过众多的细胞和体液免疫变化来降低了炎症反应和氧化应激的。

5 运动对中枢神经系统结构的改变

建立在神经解剖学、神经影像学的基础上,发现抑郁症患者的大脑前额叶皮质、边缘系统、海马、下丘脑等度发生了结构性的变化某些皮质结构的萎缩。如海马体积减少、大脑外侧前额叶皮层的获得异常减少、大脑和小脑不同程度的萎缩。研究发现运动对于大脑结构形态的益处也存在。运动可能由于影响了神经元的发生,保护了前额叶灰质、海马、胶质细胞等进而带来形态结构的一些改变^[14]。建立在结构影像学和功能成像技术基础上的研究发现跑步锻炼显著增加了CNpaset少突胶质细胞和Olig少突胶质细胞,促进了少突胶质细胞的分化^[15]。在对智齿动物的研究中发现,自愿和强迫的跑步运动都能够改善抑郁症状增加了动物模型PFC中的少突胶质细胞的增殖分化,还增加人体28-30岁时的PFC体积^[16]。但需要补充的是,运动除了带给结构的改变,还保持或促进了功能的改善。

6 小结

抑郁症的发病机制是相对复杂的多因素的。运动是治疗抑郁症的一种重要治疗手段,建立在抑郁症的各类假说基础上运动干预对于单胺类神经递质、神经营养因子、神经内分泌系统、神经免疫功能、神经结构等或多或少都有较好的作用,但是兼顾个体和整体的研究将会为未来运动治疗抑郁症的机制做出更好的解释。

【参考文献】

- [1] https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1
- [2] Song C, Wang H, 2011. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 35, 760 - 768.
- [3] 侯钢,张心保,陈珏,姚辉,张石宁,翟书涛. 抑郁症患者中枢单胺类神经递质相互关系的对照研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2002(01):7-39.
- [4] 李雪,沙川华,廖远鹏,龚琳清,王璐. 运动对抑郁模型大鼠脑内单胺类神经递质的影响[J]. 现代预防医学, 2008(09):1693-1695.

[5] Brunoni, A., Lopes, 2008. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression[J]. Int J Neuropsychopharmacol 11, 1169 - 1180.

[6] 闫先赞,于芳,赵行瑞. 国外运动与抑郁症研究热点的可视化图谱分析[J]. 湖北体育科技, 2019, 38(04):287-294.

[7] Iraj S a, Seyed M H a, et al. Electroconvulsive therapy (ECT) and aerobic exercise training (AET) increased plasma BDNF and ameliorated depressive symptoms in patients suffering from major depressive disorder[J]. Journal of Psychiatric Research 76 (2016) 1-8.

[8] Luger A, Deuster P A, Kyle S B, et al. Acute Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Responses to the Stress of Treadmill Exercise. Physiologic Adaptations to Physical Training[J]. N Engl J Med, 1987(316):1309-1315.

[9] Krogh, J., Nordentoft, M., Sterne, J.A., Lawlor, D.A., 2011a. The effect of exercise in clinically depressed adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Clin Psychiatry 72, 529 - 538.

[10] Kiive, E., Maaros, J., Shlik, J., Tõru, I., Harro, J., 2004. Growth hormone, cortisol and prolactin responses to physical exercise: higher prolactin response in depressed patients[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 28, 1007 - 1013.

[11] 刘微娜. 抑郁症的运动干预: 基于动物模型的分子行为学依据[M]. 北京. 知识产权出版社. 2017:102.

[12] Krogh, J., Benros, M.E., Jørgensen, M.B., Vestergaard, L., Elfving, B., Nordentoft, M., 2014a. The association between depressive symptoms, cognitive function, and inflammation in major depression[J]. Brain Behav Immun 35, 70 - 76.

[13] Hennings, A., Schwarz, M.J., Riemer, S., Stapf, T.M., Selberdinger, V.B., Rief, W., 2013. Exercise affects symptom severity but not biological measures in depression and somatization—results on IL-6, neopterin, tryptophan, kynurenine and 5-HIAA[J]. Psychiatry Res 210, 925 - 933.

[14] Lopresti, A.L., Maker, G.L., Hood, S.D., Drummond, P.D., 2014. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 48, 102 - 111.

[15] Yanmin L, Qian X, Jin W, Jiang L, Yong T, et al. Running exercise protects oligodendrocytes in the medial prefrontal cortex in chronic unpredictable stress rat model[J]. Translational Psychiatry (2019) 9(322):2-11

[16] Tang, J. et al. The effects of running exercise on oligodendrocytes in the hippocampus of rats with depression induced by chronic unpredictable stress[J]. Brain Res. Bull. 149, 1 - 10 (2019). 38. Cerqueira, J. J. et al. Morpholog