

应激在抑郁障碍发生中的作用

程洋英林 邬素萍

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院精神卫生中心

通信作者: 邬素萍, Email: wsping01@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.01.012

【摘要】 抑郁障碍现已成为世界范围内导致死亡和残疾的主要原因之一,其发病机制目前尚无确切定论。近年来,越来越多的学者认为,抑郁障碍的发生可能与应激反应有关。应激反应会引起神经可塑性改变、下丘脑-垂体-肾上腺轴异常以及神经递质变化,造成大脑结构和功能的紊乱,最终导致抑郁障碍的发生。

【关键词】 抑郁障碍; 应激; 神经可塑性; HPA轴; 综述

Role of stress in depression disorder Cheng Yangyinglin, Wu Suping

Mental Health Center, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Wu Suping, Email: wsping01@126.com

【Abstract】 Depressive disorder has become one of the main causes of death and disability in the world, and its pathogenesis has not yet been determined. In recent years, more and more scholars believe that the occurrence of depression may be related to stress response. Stress response may cause changes in plasticity of nerve cells, abnormal regulation of hypothalamus pituitary adrenal axis and changes of neurotransmitter secretion, resulting in brain structure and function disorders, and eventually lead to the occurrence of depression.

【Key words】 Depression disorders; Stress; Neural plasticity; Hypothalamus pituitary adrenal axis (HPA axis); Review

抑郁障碍是世界范围内自杀率、死亡率、致残率较高的疾病之一,是一种十分严重并威胁生命的疾病,其发病原因及机制目前尚无确切定论^[1]。调查发现约有半数以上的患者,在接受现有的抗抑郁治疗后,症状没有得到改善,最终发展为难治性抑郁,严重影响患者的生存质量^[2]。因此,积极寻找抑郁障碍的发病原因仍是目前研究的主要课题。近年来越来越多的学者认为,抑郁障碍的发生可能与压力引起的应激反应有关^[3]。应激反应是机体在面对外界刺激时产生的一系列保护性反应。而这些反应因发生的阶段不同、刺激性质不同、作用时间不同,可对机体产生不同程度的损害。这些损害会引起相关脑区,如前额叶皮质、海马体、杏仁核等结构或功能的异常,为后来抑郁障碍的发生埋下了隐患。现从神经可塑性、下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴以及神经递质三个角度出发,对应激引起抑郁障碍可能的机制作一综述。

一、神经可塑性的异常

1. 应激敏感化: 大量证据表明,有过童年创伤经历的人群,在压力性生活事件后罹患抑郁的比例增加,这一现象称为应激敏感化。对于威胁的反应性增强、情绪调节困难和社会支持不良都可能是应激敏感化的潜在心理机制^[4]。而神经机制研究认为,杏仁核与海马体体积的缩小,可能是应激敏感化的基础。

杏仁核体积越小,对压力的生理反应就越强,这种变化可能有助于个体快速识别环境中的危险因素,有利于其在危险环境中的生存^[5-6]。而海马体体积的减小可能会破坏HPA的功能,弱化应激反应对机体的损伤^[7]。这两种变化可能与早期应激事件后,神经元树突棘及其分支发生减少有关,而这种减少并不会随着机体的生长而得到改善^[8]。因此,暴露于应激后的年轻人的海马体和杏仁核体积减小,有助于在面对压力时提高生理反应能力,但却增加了抑郁障碍的患病风险。近年来,杏仁核反应

性增高也一直被认为与童年期的创伤经历有关^[9]。一项关于杏仁核反应性与抑郁症状的研究发现,在杏仁核反应性高的参与者中,压力性生活事件更易导致抑郁障碍的发生^[10]。

虽然, Schmaal等^[11]发现海马和杏仁核体积减小与成人抑郁障碍发生呈正相关,但在针对未成年患者的研究中,结果却不尽相同。Caetano等^[12]发现在儿童抑郁障碍患者中,海马和杏仁核体积减小与抑郁障碍的发生呈负相关,而Ellis等^[13]以及Weissman等^[14]的结果却正好相反, Rosso等^[15]的实验未得到两者相关性的证明。一项基于体素的形态学研究表明,青少年($n=26$)和成人($n=26$)在感知压力与杏仁核的结构体积的关系中存在差异,青少年感知的压力水平与杏仁核的灰质体积呈正相关,而在成年人中呈负相关^[16]。年龄因素似乎是问题的关键,而其原因仍有待于进一步研究。

2. 谷氨酸受体表达异常: 研究发现, 受到应激刺激的大鼠海马体内代谢型谷氨酸(mGlu2/3)受体的表达和功能降低, 并可通过抗抑郁药物的治疗得到改善^[17]。mGlu2受体及其同源的mGlu3受体通过Gi/Go蛋白耦联, 优先但不完全定位于轴突的前末端区域, 并在此区域负向调节神经递质的释放^[18]。但与对照组比较, 抑郁大鼠海马和前额叶皮层mGlu3 mRNA水平无明显改变, 因此mGlu2受体可能是作用的真正靶点。

在受到外界刺激后, 机体的谷氨酸过度释放, mGlu2受体可能增强负反馈调节。在大鼠前额叶皮层和海马体内, 可观察到mGlu2 mRNA的水平降低, 其作用机制可能与p65/NF- κ B乙酰化水平降低有关^[19]。p65/NF- κ B是Gm2启动子的重要元件, 受到应激刺激后大鼠海马体和前额叶皮层的乙酰化p65水平下降, 影响了Gm2启动子, 导致mGlu2受体表达降低, 使神经元发生减少。另一种机制认为, 应激可降低H3组蛋白(H3K27)的乙酰化水平影响H3K27与Gm2启动子的结合, 导致mGlu2受体表达下降^[20]。这两种机制都会引起神经元发生减少、可塑性异常, 导致抑郁障碍的发生。

3. 神经营养因子: 抑郁障碍的神经营养因子假说是建立在应激诱导脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和神经肽VGF表达下调的基础之上, 并且越来越多的证据显示, 应激导致的抑郁障碍可能与大脑皮质和边缘区域的体积减小有关。而相关脑区的体积减小和神经营养因子破坏程度都会随着抗抑郁药物治疗而得到改善^[21]。研究表明, BDNF诱导酪氨酸激酶受体B(TrkB)激活

PI3K/AKT信号通路, 在促进神经元存活、突触可塑性和抗抑郁活性方面起主要作用^[22]。因此BDNF诱导的PI3K/AKT信号通路, 其蛋白质表达与神经细胞可塑性的改变, 可能是应激诱发抑郁障碍和相关脑区结构变化的分子基础。Castren和Rantamaki^[23]发现, BDNF和TrkB水平的降低与海马体和前额叶皮质的体积减小有关, 在海马体和前额叶皮层中均可检测到BDNF和TrkB下调。在伴有自杀行为的受试者前扣带皮层和尾侧脑干同样可检测到BDNF表达减少^[24]。在外周血液样本中, BDNF水平同样与抑郁障碍的发生相关, 许多研究报道显示抑郁障碍患者血清或血浆样本中成熟BDNF蛋白水平降低^[25]。近期, Dvojkovic等^[26]的研究提供了抗抑郁治疗改善外周BDNF水平的证据。上述结果表明, 神经营养因子的缺乏同样可能是应激导致抑郁障碍的基础。神经营养因子的减少可引起相关脑区神经可塑性的改变, 进一步影响脑区的体积和功能。

4. 炎性因子: 在抑郁障碍患者的血液和脑脊液中, 促炎细胞因子水平明显升高^[27], 引起中枢神经系统和外周持续的炎性反应^[28]。有研究发现, 应激可导致外周促炎细胞因子水平升高, 介导大脑中的小胶质细胞的激活, 分泌出高水平的促炎细胞因子, 从而导致抑郁障碍特有的神经炎症^[29]。这些应激诱导的小胶质细胞活化通常发生在与抑郁障碍相关的脑区, 如前额叶皮质、杏仁核和海马体^[30]。慢性应激还会损害血脑屏障的通透性, 降低其紧密连接蛋白的表达, 使促炎细胞因子和外周白细胞更容易穿透血脑屏障加剧神经炎症^[31]。

与抑郁障碍相关的脑区中高水平的促炎细胞因子会干扰突触可塑性^[32]。促炎细胞因子通过降低神经前体细胞的存活、增殖和分化来影响神经元发生, 而神经元发生又是突触可塑性的关键因素。研究表明, 促炎细胞因子减少了海马体中新生的神经元的数量^[33], 减少神经前体细胞的增殖, 并改变了神经祖细胞的分化模式, 将它们从神经元细胞分化为星形胶质细胞^[34]。而新生神经元在清除先前的记忆、促进反向学习和认知灵活性方面发挥着重要的作用, 这对于消除抑郁障碍患者的习得性恐惧十分重要^[35]。在暴露于慢性应激的成年小鼠中诱导海马神经元发生可减少抑郁样行为, 而在现阶段的抑郁障碍的治疗中, 也将炎性细胞因子的减少作为重要的参考因素^[36]。

二、HPA轴调节改变

1. 皮质醇的改变: HPA轴功能作为应激反应的重要组成部分已被广泛研究, 其与抑郁障碍的发

生和发展一直是现代精神心理学领域的研究重点。HPA轴的失调是抑郁障碍中的常见现象,其特征是皮质醇分泌过多和昼夜节律失调^[37-38]。HPA轴是神经内分泌系统的重要部分,参与控制应激的反应。当机体处于应激状态时,下丘脑会增加促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)的释放并作用于垂体,继而垂体产生和释放促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)作出反应。ACTH刺激肾上腺产生皮质醇,而皮质醇在调节中枢神经系统如学习、记忆和情绪等方面起着关键性的作用^[39]。研究表明,皮质醇的过量产生可能会改变海马体、前额叶皮质等与抑郁障碍有关的脑区功能^[40]。长时间暴露在较高的皮质醇水平下,会使海马及前额叶皮质神经元萎缩以及发生减少,最终导致神经元的丢失^[41]。尽管压力和抑郁之间的主要模型强调压力会升高皮质醇水平,进而导致抑郁。但近年来有研究发现,慢性压力可能导致皮质醇的减少而非增加^[42]。目前的HPA轴功能障碍模型认为皮质醇分泌过多和不足都是潜在的致病因素,提示在慢性应激开始时,HPA轴被激活,皮质醇分泌增加,但这种变化随着慢性应激的持续而减弱,其作用机制仍有待进一步研究。

2. 精氨酸加压素(AVP)表达改变: 抑郁障碍患者血浆AVP水平明显高于健康人群,并且与抑郁的严重程度,以及是否伴有焦虑、自杀意念等症状明显相关^[43]。在人脑中AVP通过垂体对肾上腺皮质激素V1b受体产生作用,促进CRH的释放,从而增加垂体ACTH的分泌。

有研究表明HPA轴对于应激的应答模式与应激的类型有关^[44]。在一般情况下,急性应激反应通常启动经典HPA轴系统,即由CRH引起相应的一系列反应,增加皮质醇的释放。而在慢性应激状态下,下丘脑AVP会优先表达于CRH,并上调垂体V1b受体,提示AVP在对长期刺激的适应过程中起主要作用。在一些研究中AVP也可通过协同作用与CRH共同调节HPA轴^[45]。AVP由下丘脑室旁核和视上核的神经元产生,从小细胞终末进入垂体门静脉循环,在垂体前叶作用于V1b受体,协同CRH共同调节ACTH的释放,从而引起HPA轴的一系列反应。

研究发现,抑郁障碍患者视上核AVP mRNA表达增强,在室旁核中AVP相关神经元数量以及AVP水平明显增加,在垂体中AVP的反应性也有所增强^[46]。与之对比,AVP基因缺乏的Brattleboro鼠,在应对压力时,HPA轴的反应性下降,抑郁样行为也同样减

少^[47],表明视上核及室旁核AVP的变化可能与应激后抑郁障碍的发生有关。

三、神经递质改变

在应激反应中,单胺类神经递质的作用已得到广泛认可,特别是五羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA),在整个过程中起着至关重要的作用。在中脑腹侧被盖区的DA能神经元可被应激反应迅速激活,并且在急性暴露于不同形式的应激中,可观察到前额叶皮质和伏隔核中DA的释放增加^[48]。然而,有研究发现长期暴露于不同形式的应激,会降低中脑边缘区DA的释放,削弱动物对厌恶和愉悦刺激的反应能力^[49]。

此外, Maudhuit等^[50]发现,在习得性无助大鼠和对照组之间,5-HT能神经元的自发放电无明显差异。而在暴露于急性不可避免的压力时,无助大鼠前额叶皮质中5-HT的释放增加。在暴露于慢性不可避免的压力后,前额叶皮质和伏隔核的5-HT释放减少。这些应激过程中的改变已经被证实可作为抑郁障碍的模型,因为它们诱发的行为和神经化学缺陷会导致抑郁症状的出现,并通过抗抑郁药物的治疗而得到恢复^[51]。在慢性轻度应激条件下,大鼠表现出对甜味溶液的饮用量减少,这种情况相当于抑郁障碍中的快感缺失^[52]。这些大鼠还显示出中脑边缘区多巴胺D2受体结合率的下降,以及mRNA水平的降低。因此,应激诱发神经递质的改变,可能成为抑郁障碍发病的基础,为以后抑郁障碍的精准治疗提供理论支持。

四、小结

抑郁障碍的发病机制目前仍无确切定论,由此导致抑郁障碍的治疗不够精准,很多患者最终发展为难治性抑郁,极大地影响患者的愈后和社会功能,增加了社会负担。近年来,生活节奏加快,外界应激刺激与抑郁障碍的相关性也越来越被认可。目前,应激与抑郁障碍的相关性研究仍不够完善,临床研究相对较少,其结论仍有待进一步的确定。在以后的工作中,还应扩大样本量,充分考虑年龄、性别、种族等相关因素,更加完善各体系的建立。为以后在临床工作中,对不同致病机制的抑郁障碍患者,提供更精准的治疗与帮助,促进其愈后,减轻社会和患者家庭的负担。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集整理及论文撰写为程洋英林,选题设计及论文修改为邬素萍

参 考 文 献

- [1] Friedrich MJ. Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World[J]. *JAMA*, 2017, 317(15): 1517. DOI: 10.1001/jama.2017.3826.
- [2] Hack LM, Fries GR, Eyre HA, et al. Moving pharmacoepigenetics tools for depression toward clinical use[J]. *J Affect Disord*, 2019, 249: 336-346. DOI: 10.1016/j.jad.2019.02.009.
- [3] Gałecki P, Talarowska M. Neurodevelopmental theory of depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 80(Pt C): 267-272. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.05.023.
- [4] McLaughlin KA, Koenen KC, Bromet EJ, et al. Childhood adversities and post-traumatic stress disorder: evidence for stress sensitisation in the World Mental Health Surveys[J]. *Br J Psychiatry*, 2017, 211(5): 280-288. DOI: 10.1192/bjp.bp.116.197640.
- [5] McLaughlin KA, Weissman D, Bitrán D. Childhood Adversity and Neural Development: A Systematic Review[J]. *Annu Rev Dev Psychol*, 2019, 1: 277-312. DOI: 10.1146/annurev-devpsych-121318-084950.
- [6] McLaughlin KA, Lambert HK. Child Trauma Exposure and Psychopathology: Mechanisms of Risk and Resilience[J]. *Curr Opin Psychol*, 2017, 14: 29-34. DOI: 10.1016/j.copsyc.2016.10.004.
- [7] Frodl T, O'Keane V. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans[J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 52: 24-37. DOI: 10.1016/j.nbd.2012.03.012.
- [8] Ivy AS, Rex CS, Chen Y, et al. Hippocampal dysfunction and cognitive impairments provoked by chronic early-life stress involve excessive activation of CRH receptors[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(39): 13005-13015. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1784-10.2010.
- [9] Hein TC, Monk CS. Research Review: Neural response to threat in children, adolescents, and adults after child maltreatment—a quantitative meta-analysis[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2017, 58(3): 222-230. DOI: 10.1111/jcpp.12651.
- [10] Swartz JR, Knodt AR, Radtke SR, et al. A neural biomarker of psychological vulnerability to future life stress[J]. *Neuron*, 2015, 85(3): 505-511. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.12.055.
- [11] Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TG, et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6): 806-812. DOI: 10.1038/mp.2015.69.
- [12] Caetano SC, Fonseca M, Hatch JP, et al. Medial temporal lobe abnormalities in pediatric unipolar depression[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 427(3): 142-147. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.06.014.
- [13] Ellis R, Fernandes A, Simmons JG, et al. Relationships between adrenarcheal hormones, hippocampal volumes and depressive symptoms in children[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 104: 55-63. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.02.016.
- [14] Weissman DG, Lambert HK, Rodman AM, et al. Reduced hippocampal and amygdala volume as a mechanism underlying stress sensitization to depression following childhood trauma[J]. *Depress Anxiety*, 2020, 37(9): 916-925. DOI: 10.1002/da.23062.
- [15] Rosso IM, Cintron CM, Steingard RJ, et al. Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 57(1): 21-26. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.10.027.
- [16] Wu J, Tong H, Liu Z, et al. Neurobiological effects of perceived stress are different between adolescents and middle-aged adults[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020. DOI: 10.1007/s11682-020-00294-7.
- [17] Nasca C, Xenos D, Barone Y, et al. L-acetylcarnitine causes rapid antidepressant effects through the epigenetic induction of mGlu2 receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(12): 4804-4809. DOI: 10.1073/pnas.1216100110.
- [18] Nicoletti F, Bockaert J, Collingridge GL, et al. Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside[J]. *Neuropharmacology*, 2011, 60(7/8): 1017-1041. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.10.022.
- [19] Cuccurazzu B, Bortolotto V, Valente MM, et al. Upregulation of mGlu2 receptors via NF-kappaB p65 acetylation is involved in the Proneurogenic and antidepressant effects of acetyl-L-carnitine[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(11): 2220-2230. DOI: 10.1038/npp.2013.121.
- [20] Tsankova NM, Berton O, Renthal W, et al. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(4): 519-525. DOI: 10.1038/nm1659.
- [21] Lin P, Wang C, Xu B, et al. The VGF-derived peptide TLQP62 produces antidepressant-like effects in mice via the BDNF/TrkB/CREB signaling pathway[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 120: 140-148. DOI: 10.1016/j.pbb.2014.03.003.
- [22] Rodgers EE, Theibert AB. Functions of PI 3-kinase in development of the nervous system[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2002, 20(3/5): 187-197. DOI: 10.1016/s0736-5748(02)00047-3.
- [23] Castren E, Rantamaki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity[J]. *Dev Neurobiol*, 2010, 70(5): 289-297. DOI: 10.1002/dneu.20758.
- [24] Youssef MM, Underwood MD, Yung-Yu H, et al. Association of BDNF Val66Met Polymorphism and Brain BDNF levels with Major Depression and Suicide[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2018, 21(6): 528-538. DOI: 10.1093/ijnp/pyy008.
- [25] Sagud M, Nikolac PM, Vuksan-Cusa B, et al. A prospective, longitudinal study of platelet serotonin and plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations in major depression: effects of vortioxetine treatment[J]. *Psychopharmacology(Berl)*, 2016, 233(17): 3259-3267. DOI: 10.1007/s00213-016-4364-0.
- [26] Dvojkovic A, Nikolac PM, Sagud M, et al. Effect of vortioxetine vs. escitalopram on plasma BDNF and platelet serotonin in depressed patients[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 105: 110016. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110016.
- [27] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(5): 446-457. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033.
- [28] Yang P, Gao Z, Zhang H, et al. Changes in proinflammatory cytokines and white matter in chronically stressed rats[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 597-607. DOI: 10.2147/NDT.S78131.
- [29] Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(1): 46-56. DOI: 10.1038/nrn2297.
- [30] Franklin TC, Wohleb ES, Zhang Y, et al. Persistent Increase in Microglial RAGE Contributes to Chronic Stress-Induced Priming

- of Depressive-like Behavior [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(1): 50-60. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.06.034.
- [31] Menard C, Pfau ML, Hodes GE, et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(12): 1752-1760. DOI: 10.1038/s41593-017-0010-3.
- [32] Tishkina A, Stepanichev M, Kudryashova I, et al. Neonatal proinflammatory challenge in male Wistar rats: Effects on behavior, synaptic plasticity, and adrenocortical stress response [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 304: 1-10. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.02.001.
- [33] Mouihate A. TLR4-mediated brain inflammation halts neurogenesis; impact of hormonal replacement therapy [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 146. DOI: 10.3389/fncel.2014.00146.
- [34] Wu MD, Hein AM, Moravan MJ, et al. Adult murine hippocampal neurogenesis is inhibited by sustained IL-1beta and not rescued by voluntary running [J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(2): 292-300. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.09.012.
- [35] Anacker C, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility-linking memory and mood [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(6): 335-346. DOI: 10.1038/nrn.2017.45.
- [36] Hill AS, Sahay A, Hen R. Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis is Sufficient to Reduce Anxiety and Depression-Like Behaviors [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(10): 2368-2378. DOI: 10.1038/npp.2015.85.
- [37] Doolin K, Farrell C, Tozzi L, et al. Diurnal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Measures and Inflammatory Marker Correlates in Major Depressive Disorder [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2226. DOI: 10.3390/ijms18102226.
- [38] Jia Y, Liu L, Sheng C, et al. Increased Serum Levels of Cortisol and Inflammatory Cytokines in People With Depression [J]. *J Nerv Ment Dis*, 2019, 207(4): 271-276. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000957.
- [39] Jain FA, Connolly CG, Reus VI, et al. Cortisol, moderated by age, is associated with antidepressant treatment outcome and memory improvement in Major Depressive Disorder: A retrospective analysis [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 109: 104386. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104386.
- [40] Browne CA, Hanke J, Rose C, et al. Effect of acute swim stress on plasma corticosterone and brain monoamine levels in bidirectionally selected DxH recombinant inbred mouse strains differing in fear recall and extinction [J]. *Stress*, 2014, 17(6): 471-483. DOI: 10.3109/10253890.2014.954104.
- [41] Blossom V, Gokul M, Kumar NA, et al. Chronic unpredictable stress-induced inflammation and quantitative analysis of neurons of distinct brain regions in Wistar rat model of comorbid depression [J]. *Vet World*, 2020, 13(9): 1870-1874. DOI: 10.14202/vetworld.2020.1870-1874.
- [42] Staufenbiel SM, Penninx BW, Spijker AT, et al. Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: a systematic review [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(8): 1220-1235. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.11.015.
- [43] de Winter RF, van Hemert AM, DeRijk RH, et al. Anxious-retarded depression: relation with plasma vasopressin and cortisol [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(1): 140-147. DOI: 10.1038/sj.npp.1300002.
- [44] Aguilera G, Subburaju S, Young S, et al. The parvocellular vasopressinergic system and responsiveness of the hypothalamic pituitary adrenal axis during chronic stress [J]. *Prog Brain Res*, 2008, 170: 29-39. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)00403-2.
- [45] 刘惟婧, 邬素萍, 高静, 等. 精氨酸加压素与抑郁症的研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(11): 2188-2190. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.052.
- Liu WQ, Wu SP, Gao J, et al. Advances in Arginine Vasopressin and Depression [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2015, 15(11): 2188-2190.
- [46] Stemmelin J, Lukovic L, Salome N, et al. Evidence that the lateral septum is involved in the antidepressant-like effects of the vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415 [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30(1): 35-42. DOI: 10.1038/sj.npp.1300562.
- [47] Csikota P, Fodor A, Balazsfi D, et al. Vasopressinergic control of stress-related behavior: studies in Brattleboro rats [J]. *Stress*, 2016, 19(4): 349-361. DOI: 10.1080/10253890.2016.1183117.
- [48] Yoshioka M, Matsumoto M, Togashi H, et al. Effect of conditioned fear stress on dopamine release in the rat prefrontal cortex [J]. *Neurosci Lett*, 1996, 209(3): 201-203. DOI: 10.1016/0304-3940(96)12631-8.
- [49] Mangiavacchi S, Masi F, Scheggi S, et al. Long-term behavioral and neurochemical effects of chronic stress exposure in rats [J]. *J Neurochem*, 2001, 79(6): 1113-1121. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00665.x.
- [50] Maudhuit C, Prevot E, Dangoumau L, et al. Antidepressant treatment in helpless rats: effect on the electrophysiological activity of raphe dorsalis serotonergic neurons [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1997, 130(3): 269-275. DOI: 10.1007/s002130050239.
- [51] Gambarana C, Ghiglieri O, Tagliamonte A, et al. Crucial role of D1 dopamine receptors in mediating the antidepressant effect of imipramine [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1995, 50(2): 147-151. DOI: 10.1016/0091-3057(94)00274-m.
- [52] Dziejzicka-Wasylewska M, Willner P, Papp M. Changes in dopamine receptor mRNA expression following chronic mild stress and chronic antidepressant treatment [J]. *Behav Pharmacol*, 1997, 8(6/7): 607-618. DOI: 10.1097/00008877-199711000-00017.

(收稿日期: 2020-09-13)

(本文编辑: 戚红丹)