

# 基于神经-内分泌-免疫网络探讨 针刺治疗抑郁症机制<sup>\*</sup>

温馨 王路 侯廷慧 郑倩华 李瑛<sup>\*\*</sup>

(成都中医药大学, 四川 成都 610075)

**摘 要:**抑郁症是一种慢性综合征,现有的治疗方法尚不充分。针灸可以通过神经-内分泌-免疫网络对抑郁起到良性调节作用。现主要从神经递质、海马神经通路、HPA 轴、免疫炎症反应等方面综述了针灸治疗抑郁症的机制。但仍需要进行深入、全面、多层次的研究,为针灸治疗抑郁症的有效性提供依据。

**关键词:**抑郁症;针刺;神经-内分泌-免疫网络

**中图分类号:**R246.6 **文献标识码:**A **文章编号:**2096-1340(2022)03-0143-04

**DOI:**10.13424/j.cnki.jstcm.2022.03.031

抑郁症是一种常见的精神疾病,一部分人群在生命某个阶段可能患抑郁症。临床主要表现为持续的情绪低落,伴随认知、行为、饮食和睡眠等变化<sup>[1-2]</sup>。抑郁症给患者工作和生活带来极大影响,且重度抑郁症药物缓解率低、合并症多、自杀率高,给社会、经济带来极大负担<sup>[3-4]</sup>,近年来发病率持续升高<sup>[5]</sup>。抑郁症的发病机制复杂,目前临床常用抗抑郁药物存在靶向单一、副作用大、易反复等缺点<sup>[6-7]</sup>。研究表明,神经-内分泌-免疫网络中的三个系统相互作用,构成多维立体网络,影响精神活动。针灸可以调节神经、内分泌、免疫通路的神经递质、激素、受体等,改善躯体化症状<sup>[8]</sup>。且能避免一些药物副作用,已被用于治疗多种常见的情绪障碍性疾病<sup>[9-10]</sup>,具有低成本、依赖性低、副作用小的优势和特点。因此,笔者检索和归纳整理相关文献,以神经、内分泌和免疫网络为切入点来探讨针灸调节大脑功能的机制,以期为针灸治疗抑郁症提供新思路。

## 1 神经系统调节

抑郁症往往是从神经化学功能失调开始的,针刺调节神经递质、脑源性神经营养因子、海马神

经通路,在神经系统中发挥关键作用<sup>[11]</sup>。

**1.1 神经递质** ①单胺类神经递质:抑郁症的发生与大脑单胺类神经递质(5-HT, NE, DA)水平不足密切相关<sup>[12]</sup>,提高此类神经递质含量可有效改善抑郁症状<sup>[13]</sup>。电针能够提高抑郁大鼠下丘脑和血清中 5-HT 的含量<sup>[14-15]</sup>,进而提高大鼠旷场试验的分数和蔗糖消耗量。②氨基酸类神经递质:谷氨酸(glutamic acid, Glu)是中枢神经系统中的兴奋性神经递质,其大量释放和再摄取障碍所致的谷氨酸转运体堆积会损害神经元并导致神经毒性。针刺能降低抑郁模型大鼠海马内谷氨酸含量,提高谷氨酸转运体 EAAT 中 EAAT1、EAAT2 mRNA 和谷氨酸离子型受体 AMPA 亚基 GluR1、GluR2 的 mRNA 表达和 NMDA 受体亚单位 NR1、NR2B mRNA 表达量,改善谷氨酸再循环,维持神经突触膜稳定和神经突触可塑性,提高抑郁大鼠自主活动性、探究性<sup>[16-17]</sup>。③肽类神经递质:脑肠肽存在于肠道肌间神经丛和中枢神经系统<sup>[18]</sup>。其中,神经肽 Y(neuropeptide, NPY)可逆转海马神经发生受损及可塑性下降,促进海马神经元增殖,还可以调节单胺类神经递质含量和代谢<sup>[19]</sup>,与抑郁

<sup>\*</sup> 基金项目:成都中医药大学杏林学者计划课题(YXRC2018007)

<sup>\*\*</sup> 通讯作者:李瑛,教授。E-mail:liying@cdutcm.edu.cn

症密切相关。电针能分别提高大鼠丘脑、结肠和海马中的 NPY 含量,增加大鼠糖水消耗量和运动次数,从而改善抑郁症状<sup>[20-21]</sup>。

**1.2 海马神经通路** 海马神经发生异常导致神经突触可塑性改变是抑郁症发生的重要机制。

①BDNF/TrkB 信号通路:脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是一种海马体内广泛分布的碱性蛋白质<sup>[22]</sup>,可以激活其受体 TrkB 影响神经发生。针刺能提高血浆纤溶酶活性,影响前体蛋白 pro-BDNF 水解过程,调节大脑和血清 mBDNF 的含量,激活 TrkB 信号通路;电针“百会”“印堂”“足三里”可能影响 BDNF/TrkB 信号通路相关蛋白,促进抑郁大鼠神经干细胞增殖和海马神经再生,纠正大鼠抑郁行为<sup>[23]</sup>;②Wnt 信号通路:应激可以造成海马神经元的萎缩、再生障碍和凋亡。电针“百会”“神庭”可调控海马 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号转导通路中关键蛋白的表达,调整海马神经元突触可塑性并抑制其损伤与蜕变,保护并诱导神经重塑而起到抗抑郁作用<sup>[24]</sup>。

## 2 HPA 轴调节

内分泌系统与抑郁症的发生发展关系密切,其中下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA) 轴的过度激活是最主要的因素。长期的压力使 HPA 轴亢进,促肾上腺皮质激素释放激素 (adrenocorticotrophic hormone, CRH) 和精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP) 过量分泌肾上腺皮质激素 (ACTH),最终导致糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 和皮质醇分泌过多,从而引发抑郁症。研究发现,在 HPA 轴上游通路中,电针可以降低抑郁模型大鼠 CRF、ACTH 含量和 AVP 阳性神经元数量,纠正 HPA 轴的上调。同时,通路下游的 GC 及其受体 GR 介导的负反馈作用减弱,HPA 轴活性不能得到有效抑制,也可引发抑郁症。研究发现,电针抑制 GR 的活化,改善负反馈功能障碍,使亢进的 HPA 轴恢复正常水平<sup>[25]</sup>。

针刺调节相关激素、受体水平和信号通路,改善 HPA 轴功能亢进:①调节中枢 CRF、AVP 和 ACTH:电针“百会”和“印堂”能降低下丘脑、垂体的 CRF 和垂体、肾上腺的 ACTH 分泌,下调慢性应

激抑郁模型大鼠垂体 CRF1mRNA 表达,进而调控 ACTH 信号通路,提高大鼠对刺激的敏感性<sup>[26]</sup>;此外,运用免疫组织化学合并计算机图象分析 AVP 神经元平均光密度值和阳性面积百分比,显示电针“百会”“三阴交”可以降低抑郁模型大鼠 AVP 阳性神经元数量并使其接近正常值<sup>[27]</sup>。②调节外周 GC、GR:GC 及其受体 GR 介导的负反馈通路对抑制 HPA 轴亢进有重要作用,KF5 是负反馈调节的关键因素。电针“三阴交”和“足三里”可以降低 GC、GR 作用的桥梁 FKBP5 的阳性细胞数量,抑制 GR 的活化,调节 GR 的信号传递,改善负反馈功能障碍<sup>[28]</sup>。

## 3 免疫-炎症反应

躯体应激导致免疫激活,大脑和外周细胞因子发生变化,免疫-炎症反应增强引发抑郁症<sup>[29]</sup>。

①NF- $\kappa$ B 通路:核转录因子 kappaB (NF- $\kappa$ B) 是免疫-炎症反应的关键介导体,NF- $\kappa$ B 与靶基因环氧化酶-2 (COX-2)、前列腺素  $E_2$  (prostaglandin  $E_2$ , PGE<sub>2</sub>) 构成炎症反应信号通路,作用于中枢神经。针刺可以下调 NF- $\kappa$ B 通路中 NF- $\kappa$ B、COX-2 和 PGE<sub>2</sub> 的表达,发挥抗炎作用,保护神经功能<sup>[30]</sup>。

②血清炎性细胞因子:外周免疫激活导致致炎细胞因子白介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 释放,肠道通透性增高,血脑屏障完整性受损,诱导抑郁症状出现<sup>[31-32]</sup>。电针能降低血清致炎细胞因子 IL-6、TNF- $\alpha$  的含量,提高大鼠进入开臂次数和时间的百分比,改善应激诱导的抑郁样行为<sup>[33]</sup>。

## 4 不足与展望

针灸对抑郁症的调节是多系统、多靶点的整体调控。目前的研究还存在一些不足,以后可以从以下几个方面完善:①对神经-内分泌-免疫网络的作用机制局限于部分神经递质如 5-HT、Glu 转运蛋白和离子型受体,研究范围小且不深入,应该加强对其他神经递质如 DA、NE 以及不同受体或受体不同亚基的研究,以及针刺如何影响神经递质及受体在神经通路中的信号传递。②与抑郁相关的下丘脑-垂体-靶腺轴中,目前研究主要集中在针刺对 HPA 轴的负反馈通路的调节,欠缺对 HPA

轴正向调节和 HPT 轴、HPG 轴作用机制的研究。

③目前针灸治疗抑郁症的临床研究中,穴位数量、穴位配伍、针刺方式、刺激强度、治疗时间和周期各不相同,缺乏统一标准。④神经-内分泌-免疫网络是一个内容丰富且复杂的网络系统,研究思路和技术方法尚不成熟,今后可以结合高通量分析的系统生物学,从蛋白、基因等不同组学入手研究针刺抗抑郁的机制。

越来越多研究表明肠道功能与中枢神经系统功能相关,针刺可以调节肠道菌群、脑肠肽(如 GAS、MTL、SP)的含量、改善胃肠免疫功能,进而通过肠-脑轴影响大脑功能。其中,肠道菌群通路在肠-脑轴中有关键作用,不仅可以直接通过血脑屏障作用于大脑,还可以间接参与神经、免疫、内分泌通路的调节。肠道菌群对健康的影响将成为神经科学领域的研究热点,菌群-肠-脑轴在抑郁症的治疗上也可能起到重要作用。但是目前针刺直接作用于菌群-肠-脑轴调节抑郁症的研究较少,且多建立在动物模型上,菌群-肠-脑轴与抑郁症相关的生物学机制也尚不明确。未来需要首先加强基础研究,在此基础上开展高质量、大样本的临床试验。

#### 参考文献

[1] Sim K, Lau WK, Sim J, et al. Prevention of Relapse and Recurrence in Adults with Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analyses of Controlled Trials [J]. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2015, 19(2):1-13.

[2] Miret M, Ayuso-Mateos JL, Sanchez-Moreno J, et al. Depressive Disorders and Suicide: Epidemiology, Risk Factors, and Burden [J]. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013, 37: 2372-2374.

[3] Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, et al. A review of the clinical, economical and societal burden of treatment-resistant depression; 1996-2013 [J]. *Psychiatry Service*, 2014, 65(8):977-987.

[4] Malykhin NV, Coupland NJ. Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder [J]. *Neuroscience*, 2015, 309 (11):200-213.

[5] Zhao BC, Li ZG, Wang YZ, et al. Can acupuncture combined with SSRIs improve clinical symptoms and quality of life in patients with depression? Secondary outcomes of a

pragmatic randomized controlled trial [J]. *Complementary Therapies in Medicine* 2019, 45:295-302.

[6] 李亚欢, 梁星辰, 姜会梨, 等. SP600125 阻断 JNK 信号通路下电针对慢性不可预知性温和应激大鼠 HPA 轴的影响 [J]. *针灸临床杂志*, 2019, 35(9):62-67, 101.

[7] 朱士俊, 苏元福, 刘振立, 等. 我院 SARS 防治工作的回顾与思考 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2009, 13(9):801-804.

[8] 赵蓉. 抑郁症针灸治疗概况 [J]. *山西中医*, 2011, 27 (5):55-57.

[9] Polykakov SE. acupuncture in the treatment of patients with endogenous depression [J]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 1987, 87(4):604-608.

[10] Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroent* 2015, 28: 203-209.

[11] Powley TL, Wang XY, Fox EA, et al. Ultrastructural evidence for communication between intramuscular vagal mechanoreceptors and interstitial cells of Cajal in the rat fundus [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2008, 20(1): 69-79.

[12] 毕秀华, 宋云, 秦竹. 抑郁症发病机理的研究进展 [J]. *云南中医中药杂志*, 2012, 33(1):64-66.

[13] Ridaura V, Belkaid Y. Gut microbiota: the link to your second brain [J]. *Cell*, 2015, 161(2):193-194.

[14] 樊凌, 吕爱平, 符文彬. 针刺对抑郁症大鼠海马 5-HT、NE、BDNF 水平和神经元细胞凋亡相关基因表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(8):3204-3207.

[15] 邱艳明, 时宇静, 图娅. 电针印堂、百会对获得性无助大鼠不同脑区内单胺类神经的影响 [J]. *北京中医药大学学报*, 2002, 25(6):54-56.

[16] 纪倩, 李志刚, 唐银杉, 等. 不同电针刺激对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及海马谷氨酸转运体的影响 [J]. *针刺研究*, 2013, 38(3):202-206.

[17] 秦丽娜, 史术峰, 徐峰. 电针对慢性应激模型大鼠下丘脑及胃肠道 NMDA 受体亚单位 mRNA 表达的调控作用 [J]. *针灸临床杂志*, 2013, 29(9):52-55.

[18] 张学君, 陈采益. 基于脑肠轴学说探讨针灸治疗功能性肠病的思路 [J]. *福建中医药大学学报*, 2011, 21 (3):55-58.

[19] 薛香莉, 刘微娜, 漆正堂, 等. 基于“脑-肠互动”理论探究脑肠肽在运动抗抑郁中的作用机制 [J]. *世界中西*

- 医结合杂志,2014,9(2):156-158.
- [20] 朱文莲. 电针不同经穴对肠易激综合征模型大鼠脑肠轴相关神经肽的影响机制[D]. 北京:北京中医药大学,2012.
- [21] 于建军. 电针法对抑郁模型大鼠海马 SP、NPY 含量的影响[J]. 针灸临床杂志,2020,36(3):65-67.
- [22] 董爱国,赵丽丽,李海红. BDNF 在抑郁症发病机制中的作用及其抗抑郁作用机制的研究进展[J]. 中国医疗前沿,2011,6(6):16-18,87.
- [23] 李彦娇. 电针通过 BDNF/TrkB 信号通路促神经发生发挥抗抑郁作用[D]. 咸阳:陕西中医药大学,2018.
- [24] 荆秦. 基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路探讨电针对围绝经期抑郁症大鼠海马 CA3 区神经再生的影响[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2019.
- [25] 宋小娟. 针刺不同穴组对抑郁大鼠行为学及 HPA 轴相关激素影响的比较研究[D]. 北京:北京中医药大学,2016.
- [26] 贾宝辉. 电针对慢性应激抑郁模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)调节作用的机理研究[D]. 北京:北京中医药大学,2005.
- [27] 韩磊,李晓汉,李学武,等. 电针“百会”“三阴交”穴对慢性应激抑郁模型大鼠 HPA 轴的影响[J]. 北京中医药大学学报,2001,24(3):74-75.
- [28] 李晓建,刘捷,肇晖,等. 下丘脑室旁核 FKBP5 在电针调节创伤应激后 HPA 轴中的作用[J]. 复旦学报,2018,45(1):34-39.
- [29] 王静,方正宇,字丽丽,等. 针刺调节 NF- $\kappa$ B 信号通路干预中枢神经系统疾病的机理研究[J]. 中医药导报,2019,25(22):106-108,120.
- [30] 邵润慧,金树英,卢峻,等. 针刺对慢性应激抑郁大鼠海马核转录因子 kappa B 信号通路的影响[J]. 针刺研究,2015,40(5):368-372.
- [31] Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. [J]. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2015, 9:392.
- [32] Maes M, Kubera M, Leunis JC, et al. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: Further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut[J]. J Affect Disord, 2012, 141(1):55-62.
- [33] 赵俊,田会玲,宋洪涛,等. 电针对慢性不可预见性温和应激抑郁模型大鼠血清炎症因子及单胺类物质的影响[J]. 针灸临床杂志,2019,35(12):63-67.

(修回日期:2020-08-01 编辑:蒲瑞生)