

·综述·

生命早期应激调控奖赏环路介导抑郁症的机制研究及中医药干预策略

赵金兰¹, 叶丽宏¹, 王悦¹, 吴佳仪², 刘祖怡¹, 史亚飞², 张荣¹ (1. 广州中医药大学中药学院, 广东 广州 510006; 2. 广州中医药大学基础医学院, 广东 广州 510006)

摘要: 奖赏环路的异常在抑郁症的发生和进展中起着关键作用。生命早期应激是抑郁症的关键风险因素。然而, 生命早期应激如何影响奖赏环路的结构与功能及其潜在机制尚未完全阐明。中医药在治疗抑郁症方面显示了显著的疗效, 为抑郁症提供了一种有效的替代治疗方案。该文综述了生命早期应激对奖赏环路结构和功能的影响, 同时总结了中医药在这一过程中潜在的干预机制和效果, 旨在为抑郁症的进一步研究和治疗提供理论支持及新的治疗视角。

关键词: 中医药; 生命早期应激; 奖赏环路; 抑郁症; 作用机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2024)11-1794-05

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2024.11.020

Study on the Mechanisms of Early-life Stress Regulation of Reward Circuits in Mediating Depression and the Intervention Strategies of Traditional Chinese Medicine

ZHAO Jinlan¹, YE Lihong¹, WANG Yue¹, WU Jiayi², LIU Zuyi¹, SHI Yafei², ZHANG Rong¹ (1. School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 2. School of Basic Medical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China)

Abstract: Abnormalities in the reward circuit play a key role in the onset and progression of depression. Early-life stress is a key risk factor for depression. However, how early-life stress affects the structure and function of the reward circuit, and its underlying mechanisms have not been fully elucidated. Traditional Chinese medicine (TCM) has shown remarkable efficacy in the treatment of depression and provides an effective alternative treatment program for depression. This paper summarizes the impacts of early-life stress on the structure and function of the reward circuit, as well as evaluates the potential intervention mechanisms and effects of TCM in this process, thus to provide theoretical support and new perspectives for further research and treatment of depression.

Keywords: Traditional Chinese medicine; early-life stress; reward circuit; depression; mechanism of action

抑郁症是一种常见且严重的情绪障碍, 常在儿童时期开始显现, 并在青春期达到发病高峰, 全球约有 3.22 亿人遭受抑郁症的困扰^[1]。生命早期应激 (early life stress, ELS) 是导致青少年和成人抑郁症的关键风险因素, 包括产前到青春期的不良经历如母

婴分离、社交失败和负面家庭关系。这些不良经历会影响大脑奖赏环路的结构和功能, 从而促进抑郁症的发生和发展^[2-3]。奖赏环路是一个复杂的神经网络, 包括前额叶皮质、伏隔核、腹侧被盖区、杏仁核和海马等结构。这些结构通过多巴胺、谷氨酸、

收稿日期: 2024-04-26

作者简介: 赵金兰, 女, 博士, 讲师, 研究方向: 中医药防治抑郁症的研究。Email: zhaojinlan@gzucm.edu.cn。通信作者: 史亚飞, 男, 博士, 研究员, 研究方向: 中医药防治抑郁症的研究。Email: shiyafei@gzucm.edu.com。张荣, 女, 博士, 教授, 研究方向: 中医药防治抑郁症的研究。Email: zhangrong@gzucm.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(82104623); 广东省基础与应用基础研究基金项目(2024A1515012232, 2020A1515110607); 国家自然科学基金项目(82074219, 82274443); 广东省中医药局科研项目(20241079)。

血清素等神经递质相互连接, 形成一个复杂的神经网络。在这一网络中, 从腹侧被盖区到伏隔核的多巴胺能投射尤为关键, 它负责整合多维输入信号, 调节与奖赏相关的线索识别和价值偏好^[2]。研究^[4]表明暴露于早期生活逆境的青少年的皮质以及腹侧纹状体对奖励的激活减弱。此外研究^[5]发现 ELS 导致前额叶皮层体积减少。中医将抑郁症归为“郁证”范畴。中医药作为治疗抑郁症的替代和补充疗法, 提出了独特的治疗策略, 旨在调和体内气血、疏通肝气, 以调节情志对抗抑郁症。本文旨在总结 ELS 如何通过影响奖赏环路来介导抑郁症的发展, 并总结中医药在干预这一过程中的潜在机制和效果。

1 ELS 模型研究进展

研究人员已经开发出多种 ELS 动物模型来探讨早期应激条件下焦虑和抑郁行为的神经生物学机制。常见的啮齿动物模型包括孕期压力和产后压力模型。孕期压力模型通常涉及在母鼠怀孕期间对其施加定期的身体约束和不同程度的压力。产后压力模型包括限制垫料和筑巢材料、早期炎症、社交隔离、母婴分离以及其他应激源复合模型。母婴分离是目前应用最广泛的 ELS 模型之一。在这种模式下, 幼崽通常在出生后的 1~3 周内每天与母鼠分离 3~4 h, 这种母爱的剥夺可以诱导成年后的抑郁行为^[6]。母婴分离模型的实施方式具有多样性, 主要差异体现在分离的频率和持续时间上^[7]。大量研究表明, 母婴分离会导致后代出现抑郁样行为^[6,8-9]。此外, 由脂多糖诱导的早期炎症模型也能促进青春期抑郁样症状的发展^[10]。母婴分离加限制垫料可促进焦虑抑郁行为的发生以及认知缺陷^[11]。本课题组研究^[3]也显示, 母婴分离加提前断奶可诱导青春期小鼠出现抑郁样行为。母婴分离联合慢性不可预知温和应激也可诱导大鼠出现抑郁样行为^[12]。

明代万全《幼科发挥》指出小儿生理上“肝常有余”, 意为青少年脏腑娇嫩, 形气未充, 肝秉少阳生发之气, 如草木初萌, 欣欣向荣, 显示肝脏在青春期生长发育过程中发挥着重要作用^[13]。在中医理论中, 肝负责调畅情志, 若受外界刺激, 可能导致情绪异常如易怒、烦躁和抑郁。因此, ELS 被认为特别易引发肝失疏泄, 从而引起情志内伤。广泛的研究支持了中医药在改善由 ELS 诱发的抑郁样行为中的有效性^[13,14-15]。史亚飞等^[13]系统地开展 ELS 对肝主疏泄功能影响的研究。结果显示, ELS 应激可导致肝失疏泄

病证。加味四逆散不仅改善了早期应激大鼠的抑郁样行为, 还能调整其生理指标, 如下调血浆中的皮质酮含量^[14], 上调海马和前额叶皮质中 5-羟色胺含量^[15]。本课题组^[3]前期也发现四逆散可通过调节伏隔核树突棘重塑缓解 ELS 诱导的青春期抑郁样行为。这些研究成果不仅深化了对精神疾病发病机制的理解, 还揭示了不同应激源对神经发育和行为的影响。结合现代医学, 这些发现为中医药理论的创新和情志内伤病证的治疗提供了新的思路和方法。

2 ELS 与奖赏环路表观遗传学、转录组学的关系及中医药干预的机制探索

研究^[8]表明, ELS 可以诱导奖赏系统的表观遗传修饰, 包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 的变化, 这些改变可能导致基因转录、突触可塑性及行为的持续变化, 最终诱导抑郁样行为。因此, 本研究拟就近年来 ELS 对奖赏系统转录组及表观遗传的影响进行总结, 旨在为抑郁症患者提供新的治疗靶点。

研究^[16]表明, 对小鼠在出生后 10~20 d 施加 ELS 处理, 可增加其成年后的压力敏感性。进一步通过 RNA 测序技术分析小鼠腹侧被盖区、伏隔核和前额叶皮质的转录组变化, 发现 ELS 改变了这些脑区的基因表达模式。RNA 测序还显示, 早期应激导致雌性动物伏隔核的基因表达变化是雄性的两倍, 提示性别在基因表达调控中的重要性。另有研究^[17]通过 RNA 测序发现, ELS 引起腹侧被盖区 225 个基因的表达变化, 且短暂下调的正畸同源盒 2 基因(Otx2)对该区的转录调控有持久影响。ELS 改变奖赏脑区脑源性神经营养因子(BDNF)、大麻素 I 型受体(CB1R)等关键基因的表达, 这些变化与行为和生理功能相关^[17-20]。ELS 还可以改变伏隔核中多巴胺 D1 受体(Drd1)和 Drd2 基因的表达^[18]。然而, 不同报告中多巴胺受体变化方向不一致。一项研究^[21]发现, 母婴分离降低了伏隔核中 Drd1、Drd2 和 Drd3 的基因表达水平。另有研究^[19]发现, 母婴分离降低前额叶皮层 Drd2 和 Drd3 表达, 增加伏隔核中 Drd2 受体表达。还有研究^[22]发现母婴分离加社交隔离降低伏隔核 Drd1 基因表达, 但是对 Drd2 基因表达没有影响。总之, ELS 可显著诱导奖赏环路基因表达变化; 不同形式的早期应激以及应激时间对基因表达的影响存在差异, 还需要进一步地研究来直接证实性别特异性对 ELS 结果的影响, 并确定 ELS 的类型和时间的贡献。

ELS通过影响表观遗传机制,如DNA甲基化、组蛋白修饰和microRNA表达来调节基因表达。这些变化影响奖赏环路的功能和结构,可能改变对奖赏刺激的感受、动机和反应,进而促进抑郁样行为的发生^[8-9]。例如,ELS通过Drd1a启动子区域甲基化修饰从而降低伏隔核中Drd1基因的表达^[22]。也有研究^[20]发现青春期创伤应激通过H3K9me2抑制杏仁核BDNF基因的转录,导致杏仁核神经元树突发育不良。Kronman等^[23]报道,ELS导致雄性和雌性小鼠伏隔核组蛋白修饰长期变化,发现多巴胺D2中型多棘神经元中H3K79me2活性下调。最近研究^[24]发现,MicroRNA通过靶向额叶皮质5-羟色胺基因调节ELS诱导的抑郁样行为,并且这种效应与性别相关。综上,ELS会导致DNA甲基化、组蛋白修饰和异常的MicroRNA表达,从而引起基因组重组和性别依赖的基因调控改变。这些变化可能影响奖赏环路神经网络,导致突触可塑性和神经递质传递功能障碍^[8-9]。

中医整体观与表观遗传学对环境和遗传因素的关注相契合,为中医药抗抑郁提供了理论支持。柴胡疏肝散、四逆散、逍遥丸等方剂在抑郁症的治疗和预防中效果显著^[25-26]。研究^[25]表明,中医药抗抑郁机制涉及提高单胺神经递质、抑制HPA轴、调节神经营养因子以及肠脑轴等。王安锋^[27]研究显示,逍遥散可显著提高母婴分离加慢性束缚应激小鼠大脑中的BDNF水平。最新研究^[28]表明,电针刺激百会和印堂穴能提高母婴分离大鼠前额叶皮质中三磷酸腺苷结合盒转运蛋白G2(ABCG2)基因表达和ATP水平,从而抗早期应激引发的抑郁。近年来,表观遗传学研究的发展促进了中医药治病机制的发展。研究^[26]发现中药复方通过调节DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA表达等机制发挥抗抑郁作用。中医对疾病的阐释是内外环境与人体相互影响的病理概括。生命早期阶段对表观遗传变化敏感,中药可能通过表观遗传变化影响抑郁症的发生发展。然而,中医药对ELS诱导的抑郁症的表观遗传调控机制研究仍较少。未来宜整合现代生物学发现与中医药传统知识,深入探讨中医药对ELS下奖赏系统表观遗传的调控机制。这不仅有助于提高抑郁症的治疗效果,也为中医药在现代医学中的应用开辟新路径。

3 ELS对奖赏环路突触可塑性的影响及中医药干预的前景

突触是神经环路中关键的信息传递结构,其可

塑性涉及突触形态和功能的调整,对学习、记忆和情绪反应等过程至关重要。突触可塑性通过增加或减少突触连接的数量和强度来实现,进而影响神经网络的连接性和信息传递^[3,29]。大量研究^[12,29-30]表明ELS可诱导海马突触可塑性变化。例如,母婴分离联合慢性不可预知温和应激诱导大鼠出现抑郁样行为,并且降低海马突触后致密蛋白95(PSD-95)以及突触素表达水平^[12]。出生后2~9d限制小鼠垫料和筑巢材料可损害小鼠恐惧记忆,并降低海马长时程增强和配对脉冲比^[30]。母婴分离诱导青春期大鼠产生抑郁样行为并改变海马兴奋性突触传递^[31]。中医药在调节突触可塑性变化中显示出独特的潜力。如近期研究^[29]发现,四逆散能改善母婴分离诱导的大鼠抑郁样行为,并且增加海马PSD-95以及突触素的表达水平。四逆散通过激活CaSR-PKC-ERK信号通路改善海马和前额叶皮质突触可塑性,发挥抗早期应激下抑郁的作用^[12]。此外,四逆散通过调节Rac1活性和伏隔核树突棘可塑缓解ELS诱导的抑郁样行为^[3]。综上所述,ELS对奖赏环路突触可塑性有长期影响,这些早期改变可能对行为、情绪和认知产生持久影响,从而增加抑郁症风险。中医药干预能够缓解和修复ELS引起的突触重塑,展现了其在精神疾病预防和治疗中的应用前景。

4 ELS与奖赏环路连接及投射的长期改变及中医药干预的新视角

在大脑发育过程中,中脑边缘奖赏环路的快速成长和可塑性使其对环境变化和应激有着强烈的响应。ELS可通过影响神经递质系统、改变神经元间的通讯模式,以及调整神经网络的结构和功能,从而导致奖赏环路的连接和投射异常。这些异常影响个体对奖励的反应,进而导致抑郁症等情绪障碍的发生^[2,32]。有研究^[2]发现,在正常发育过程中,奖赏神经环路的节点如伏隔核、腹侧被盖区和前额叶皮质之间存在着正常的连接,ELS可改变这些脑区的连接。经历ELS的动物表现出增强的杏仁核-伏隔核连接,这种增强的环路连接与焦虑和厌恶行为相关。神经影像学发现^[33],经历过ELS的大鼠的杏仁核与前额叶皮质之间的结构连接增加,异常的连接可能导致大鼠快感缺失等行为表现。也有研究^[32]发现,ELS能持续地干扰奖赏环路,例如ELS改变了前额叶皮质和杏仁核等特定区域对阿片类药物的激活模式,这可能是导致阿片类药物奖赏反应减弱的机制。综上

所述, ELS 可导致奖赏环路连接持续变化, 进一步深入了解 ELS 应激下奖赏环路的变化对于情绪调节和行为适应至关重要。

尽管中医药对 ELS 下奖赏环路连接的研究较少, 但其在调节神经递质平衡、减轻应激反应、保护和修复神经方面的潜力不容忽视。中医药通过改善大脑的应激响应、增强神经保护作用, 有可能恢复 ELS 导致的奖赏环路异常以减轻情绪障碍。鉴于目前对中医药调节奖赏环路连接作用的研究相对缺乏, 未来的研究应侧重于探索中医药对调节奖赏环路连接和投射的影响。

5 讨论

ELS 对大脑奖赏系统的影响涵盖了基因表达和表观遗传调节, 这不仅改变了多巴胺和 5-羟色胺等神经递质系统, 还引起了神经递质释放模式和突触可塑性的变化。这些复杂的生物学改变最终导致奖赏环路的重塑和功能异常, 增加了个体对抑郁样行为的易感性。针对奖赏系统内特定基因的表观遗传修饰进行深入研究, 探讨这些变化在抑郁症中的作用, 将为抑郁症的诊断和治疗提供新的靶点。

中医药在治疗 ELS 引起的抑郁症方面展示了独特的优势。然而, 其仍存在一些局限性。首先, 中医药的作用机制尚未完全明确, 尤其是在表观遗传和奖赏环路连接水平上的调控机制需要更多研究。其次, 中医药治疗的个体差异较大, 难以实现标准化和规范化。此外, ELS 的影响因性别、时间和应激类型的不同而有所差异, 这些因素在研究中需要进一步细化和明确。未来的研究应进一步整合现代生物学技术和中医药理论, 深入探讨中医药对奖赏系统的调控机制。

综上所述, 深入探讨中医药如何在分子层面调节 ELS 影响的基因表达和表观遗传, 从而恢复神经递质系统和奖赏环路的正常功能, 将为中医药在精神疾病的预防和治疗中开辟新途径。

参考文献:

- [1] 丁砚秋, 袁惠民, 陈潇, 等. 抑郁症的现代医学研究与治疗进展[J]. 西部医学, 2024, 36(4): 614-618.
- [2] BIRNIE M T, KOOIKER C L, SHORT A K, et al. Plasticity of the reward circuitry after early-life adversity: mechanisms and significance[J]. *Biological psychiatry*, 2020, 87(10): 875-884.
- [3] YE L, WU J, LIU Z, et al. Si-Ni-San alleviates early life stress-induced depression-like behaviors in adolescence via modulating Rac1 activity and associated spine plasticity in the nucleus accumbens[J].

- Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1274121.
- [4] MILLER G E, CARROLL A L, ARMSTRONG C C, et al. Major stress in early childhood strengthens the association between peripheral inflammatory activity and corticostriatal responsivity to reward[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2024, 117: 215-223.
- [5] SARABDJITSINGH R A, LOI M, JOËLS M, et al. Early life stress-induced alterations in rat brain structures measured with high resolution MRI[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0185061.
- [6] LEE S H, JUNG E M. Adverse effects of early-life stress: focus on the rodent neuroendocrine system[J]. *Neural Regeneration Research*, 2024, 19(2): 336-341.
- [7] 张献强, 孙浩然, 孙延超, 等. 母婴分离模型的常见行为范式评价及研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(5): 114-119.
- [8] CHENG Z, SU J, ZHANG K, et al. Epigenetic mechanism of early life stress-induced depression: focus on the neurotransmitter systems[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10: 929732.
- [9] OCHI S, DWIVEDI Y. Dissecting early life stress-induced adolescent depression through epigenomic approach[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(1): 141-153.
- [10] CAO P, CHEN C, LIU A, et al. Early-life inflammation promotes depressive symptoms in adolescence via microglial engulfment of dendritic spines[J]. *Neuron*, 2021, 109(16): 2573-2589.
- [11] ORSO R, CREUTZBERG K C, WEARICK-SILVA L E, et al. How early life stress impact maternal care: a systematic review of rodent studies[J]. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2019, 13: 197.
- [12] SHEN C, CAO K, CUI S, et al. Si Ni San ameliorates depression-like behavior in rats by enhancing synaptic plasticity via the CaSR-PKC-ERK signaling pathway[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 124: 109787.
- [13] 史亚飞, 张荣. 基于生命早期应激探讨情志内伤肝失疏泄证证机理[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(6): 726-729.
- [14] 郭丽丽, 史亚飞, 袁玉梅, 等. 加味四逆散对青少年应激模型大鼠行为学和HPA轴的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(24): 94-97.
- [15] 袁玉梅, 史亚飞, 韩霞, 等. 加味四逆散对青少年复合应激大鼠行为学及海马与皮质中5-HT、5-HIAA含量的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2017, 34(1): 70-75.
- [16] PEÑA C J, SMITH M, RAMAKRISHNAN A, et al. Early life stress alters transcriptomic patterning across reward circuitry in male and female mice[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 5098.
- [17] PEÑA C J, KRONMAN H G, WALKER D M, et al. Early life stress confers lifelong stress susceptibility in mice via ventral tegmental area OTX2[J]. *Science (New York)*, 2017, 356: 1185-1188.
- [18] AMANCIO-BELMONT O, BECERRIL MELÉNDEZ A L, RUIZ-CONTRERAS A E, et al. Maternal separation plus social isolation during adolescence reprogram brain dopamine and endocannabinoid systems and facilitate alcohol intake in rats[J]. *Brain Research Bulletin*, 2020, 164: 21-28.
- [19] ROMANO-LÓPEZ A, MÉNDEZ-DÍAZ M, GARCÍA F G, et al.

- Maternal separation and early stress cause long-lasting effects on dopaminergic and endocannabinergic systems and alters dendritic morphology in the nucleus accumbens and frontal cortex in rats[J]. *Developmental Neurobiology*, 2016, 76(8): 819-831.
- [20] ZHAO M, ZHU Z, LI H, et al. Effects of traumatic stress in adolescence on PTSD-like behaviors, dendrite development, and H3K9me2/BDNF expression in the amygdala of male rats[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2022, 296: 388-399.
- [21] ZHU X, LI T, PENG S, et al. Maternal deprivation-caused behavioral abnormalities in adult rats relate to a non-methylation-regulated D2 receptor levels in the nucleus accumbens[J]. *Behavioural Brain Research*, 2010, 209(2): 281-288.
- [22] SASAGAWA T, HORII-HAYASHI N, OKUDA A, et al. Long-term effects of maternal separation coupled with social isolation on reward seeking and changes in dopamine D1 receptor expression in the nucleus accumbens via DNA methylation in mice[J]. *Neuroscience Letters*, 2017, 641: 33-39.
- [23] KRONMAN H, TORRES-BERRÍO A, SIDOLI S, et al. Long-term behavioral and cell-type-specific molecular effects of early life stress are mediated by H3K79me2 dynamics in medium spiny neurons[J]. *Nature Neuroscience*, 2021, 24(5): 667-676.
- [24] MCKIBBEN L A, DWIVEDI Y. MicroRNA regulates early-life stress-induced depressive behavior via serotonin signaling in a sex-dependent manner in the prefrontal cortex of rats[J]. *Biological Psychiatry Global Open Science*, 2021, 1(3): 180-189.
- [25] ZHUANG W, LIU S L, XI S Y, et al. Traditional Chinese medicine decoctions and Chinese patent medicines for the treatment of depression: efficacies and mechanisms[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2023, 307: 116272.
- [26] 毛前程, 田轩赫, 潘瑾, 等. 基于表观遗传修饰探究中医药防治抑郁作用机制研究现状[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(5): 93-98.
- [27] 王安锋. 基于BDNF/ERK/mTOR-S6通路探讨逍遥散调节突触可塑性干预早期应激抑郁障碍小鼠的作用机制[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023.
- [28] ZHENG Y, PAN L, HE J, et al. Electroacupuncture-modulated extracellular ATP levels in prefrontal cortex ameliorated depressive-like behavior of maternal separation rats[J]. *Behavioural Brain Research*, 2023, 452: 114548.
- [29] DENG D, CUI Y, GAN S, et al. Sinisan alleviates depression-like behaviors by regulating mitochondrial function and synaptic plasticity in maternal separation rats[J]. *Phytomedicine*, 2022, 106: 154395.
- [30] LESUIS S L, LUCASSEN P J, KRUGERS H J. Early life stress impairs fear memory and synaptic plasticity; a potential role for GluN2B[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 149: 195-203.
- [31] 韦红巧, 邱然, 王芳, 等. 母婴分离应激导致青少年期大鼠抑郁并改变海马兴奋性突触传递[J]. *右江民族医学院学报*, 2024, 46(2): 153-158.
- [32] LEVIS S C, BIRNIE M T, BOLTON J L, et al. Enduring disruption of reward and stress circuit activities by early-life adversity in male rats[J]. *Translational Psychiatry*, 2022, 12(1): 251.
- [33] BOLTON J L, MOLET J, REGEV L, et al. Anhedonia following early-life adversity involves aberrant interaction of reward and anxiety circuits and is reversed by partial silencing of amygdala corticotropin-releasing hormone gene[J]. *Biological Psychiatry*, 2018, 83(2): 137-147.

(编辑: 梁进权)