

· 学术探讨 ·

补肾法抗晚发型抑郁症研究的新视角:脉络丛衰老—叶酸脑转运—海马神经发生—认知功能

牛 婕 严 灿 吴丽丽

摘要 晚发型抑郁症(LOD)特指首次发病于 60 岁以后的原发性抑郁症。认知功能损害是增加 LOD 治疗难度的主要原因之一,在抗抑郁基础上改善认知功能损害是有效治疗 LOD 的关键。本文从“脉络丛(CP)衰老—叶酸脑转运—海马神经发生”这一新视角,探讨了 LOD 认知功能损害的机制,结合补肾法抗衰老和抗抑郁的效应及机制,认为运用补肾法治疗 LOD 能充分体现针对性和整体性相结合的治疗特色和优势。以认知功能修复为切入点,今后应深入开展有关补肾法发挥其整体有效抗 LOD 效应的作用靶点和机制的临床及基础研究,这对于 LOD 临床疗效的整体提高具有重要的意义。

关键词 晚发型抑郁症; 认知功能; 脉络丛; 叶酸; 海马神经发生; 补肾法

New Perspective of Study on Antagonism of Shen-tonifying Therapy Against Late-onset Depression: Choroid Plexus Aging-Folate's Brain Transport-Hippocampal Neurogenesis-Cognitive Function NIU Jie, YAN Can, and WU Li-li School of Basic Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510006)

ABSTRACT Late-onset depression (LOD) refers to primary depression after age 60. Cognitive impairment is one of the main reasons to increase the difficulty of LOD treatment. Improving cognitive impairment on the basis of anti-depression is the key to effective treatment of LOD. From a new perspective of "choroid plexus (CP) aging-folate's brain transport-hippocampal neurogenesis", the mechanisms of cognitive impairment in LOD were discussed in the paper. Combining with anti-aging and antidepressant effects, Shen-tonifying therapy in LOD could fully embody the therapeutic characteristic and advantage of the pertinence and integrality. From the cognitive function recovery, the further clinical and basic researches on the targets and mechanisms of Shen-tonifying therapy for LOD should be carried out in the future, which is of great significance for improving the comprehensive therapeutic effect of LOD.

KEYWORDS late-onset depression; cognitive function; choroid plexus; folate; hippocampal neurogenesis; Shen-tonifying therapy

流行病学研究表明,老年期抑郁症是仅次于老年痴呆症的精神障碍性疾病。晚发型抑郁症(late-onset depression, LOD)是老年期抑郁症的一个特殊亚型,特指首次发病于 60 岁以后的原发性抑郁症,其抑郁症表现的临床诊断主要是依据《中国精神障碍分类与诊断标准》第 3 版(CCMD-3)抑郁发作诊断标准^[1]。与其他抑郁症比较,LOD 除有抑郁症表现外,

还伴有明显的认知功能损害,并极易发展成为老年痴呆症^[2],从而严重影响老年人的生活质量并加剧患者家庭和社会的负担。目前已有各类抗抑郁、抗焦虑以及抗精神病类药物用于 LOD 的治疗,但临床总体疗效不突出。研究表明,认知功能损害是增加 LOD 治疗难度的主要原因之一,在抗抑郁基础上改善认知功能损害是有效治疗 LOD 的关键^[3]。神经解剖学研究发现,双侧海马萎缩是 LOD 患者的神经解剖学标志^[4];相对于老年早发性抑郁和其他抑郁症,由于 LOD 首发于 60 岁以后,衰老又成为 LOD 发病的一个至关重要的因素^[5]。因此,从衰老和海马萎缩探讨 LOD 认知功能损害的发病机制具有重要的意义。补肾法具有明确的抗衰老效应^[6],对抑郁症有良好的治疗作用^[7]。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81774102)

作者单位:广州中医药大学中医基础学院(广州 510006)

通讯作者:吴丽丽, Tel: 020-39358223, E-mail: 13822218911

@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20181009. 208

本文拟从“脉络丛(choroid plexus, CP)衰老—叶酸脑转运—海马神经发生—认知功能”这一新视角,探讨补肾法发挥抗 LOD 整体效应的应用基础及临床意义,以期为今后补肾法在老年性精神疾病防治中的创新性运用以及整体提高 LOD 临床疗效有所启示。

1 LOD 认知功能损害机制研究的新视角:CP 衰老—叶酸脑转运—海马神经发生

1.1 CP 衰老病理 CP 存在于脑室内,是产生脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)的主要结构。CP 不仅是血液与 CSF 之间的解剖学屏障,更是在大脑的功能、修复及发育中发挥着重要的作用。CP 通过转运与分泌功能,产生 CSF(包含有不同的分子,如营养素、神经营养因子、生长因子等)以维持脑的环境稳定和代谢平衡。同时,CP-CSF 也是将衰老信号(年龄信号)传递给大脑的中介。随着年龄的增长,CP 会出现明显的形态和功能上的衰老,具体表现为上皮细胞萎缩,重量下降,顶端微绒毛长度缩短;CP 合成能力下降,CSF 产生速度及量的减少;CP 上的受体和转运体表达减少,引起 CP 转运能力下降,导致不同年龄个体的 CSF 成分不同,特异性分子的浓度不同^[8]。蛋白质组学研究也表明 CSF 的组成变化具有年龄依赖性^[9]。

1.2 CP 衰老与叶酸脑转运 目前在 LOD 发病研究中,叶酸缺乏备受关注。横断面研究表明,叶酸水平下降与老年抑郁症有着密切的关系;纵向研究亦表明,65 岁以上老年人低叶酸水平会引起随后 2~3 年内抑郁症发生风险的升高^[10]。因此,叶酸缺乏也是 LOD 发病的高风险因素之一。

叶酸主要由神经组织代谢,5-甲基四氢叶酸(5-Methyltetrahydrofolate, 5-MTHF)是叶酸在血液和脑脊液中的主要形式。5-MTHF 通过 CP 转运进入中枢神经系统,对情绪和认知产生重要影响。CP 上皮细胞中存在大量叶酸 α 受体(FR α),它分布在 CP 上皮细胞基底侧(面对血液),与 5-MTHF 亲和力极高,在叶酸含量较低的状态下工作,通过细胞内吞的方式,将血液中的 5-MTHF 转运进上皮细胞。还原型叶酸转运体(reduced folate carrier, RFC)分布在 CP 上皮细胞顶端(面对脑脊液),它是一种低亲和力的转运体系,只有在比较高的叶酸浓度下工作^[11]。它将 CP 上皮细胞中聚集的 5-MTHF 输出到 CSF 中。RFC 也位于神经元的轴突与树突上,是神经元摄取 5-MTHF 的主要机制。由于脑脊液中 5-MTHF 的含量是血液中的 4 倍,因而神经元主要是通过脑脊液获取 5-MTHF,而通过血脑屏障摄取脑微血管内的 5-MTHF 几乎可以忽略不计^[12]。因此叶酸的脑转运主要是以 CP 及神经

元上的叶酸受体和转运体为基础,通过血液-CSF 屏障进入中枢的^[13]。

叶酸的脑转运是 CP-CSF 信号轴中的一个重要组成部分,CSF 中 5-MTHF 含量与年龄呈负相关,年龄越大,CSF 中 5-MTHF 含量越低^[14]。衰老、老年痴呆症、阿尔茨海默病、LOD 等均会引起 CP 形态和功能发生改变,导致 CP 对叶酸的转运出现障碍,使 CSF 中叶酸水平下降^[15]。因此,叶酸脑转运障碍导致叶酸缺乏是 CP 功能衰老的一种体现。

1.3 CP 衰老、叶酸缺乏与海马神经发生障碍 海马萎缩是 LOD 的神经解剖学标志,海马神经元凋亡和神经发生障碍都是引起海马萎缩的重要原因。在成年哺乳动物脑内,神经干细胞的富集区位于侧脑室的室管膜下区(subventricular zone, SVZ)和海马齿状回(dentate gyrus, DG)颗粒下区(subgranular zone, SGZ)。SVZ 和 SGZ 都与 CP 解剖结构上有着毗邻关系。其中 SGZ 通过海马裂与侧脑室相邻,与 CSF 仅有一层室管膜相隔。有研究发现,在体内实验中,“中年”小鼠的 SVZ 的神经干细胞比“年轻”小鼠增殖能力低;而在体外实验中,这二者的增殖能力却是一样的。这表明衰老期神经发生的降低并非是由于神经干细胞及其后代的内在变化,而是由神经干细胞微环境外在信号的变化所导致^[16,17]。

CSF 中含有营养素、神经营养因子、生长因子等不同分子,CP 上皮细胞对特定分子的转运和分泌可以调控 CSF 的组成成分。研究表明,CSF 中大量的分子信号可直接影响神经干细胞和神经发生^[18]。随着年龄的增长,CP 分泌和转运功能出现衰老导致 CSF 组成发生变化,并使神经干细胞对年龄的变化非常敏感。如胚胎期神经球采用胚胎期的 CSF 培养比在 6 岁、成年期的 CSF 中培养增殖得更快^[19]。被“衰老 CP”影响的神经干细胞被暴露给“年轻 CP”时,神经干细胞增殖变化可以被逆转^[20]。因此,CP-CSF 可以以一种年龄依赖方式分泌信号影响海马神经干细胞微环境,进而导致衰老期海马神经发生障碍。

尽管脑叶酸缺乏引起海马形态学变化的机制有很多,如叶酸缺乏使高同型半胱氨酸对谷氨酸代谢异常,进而使兴奋性毒性增强引发神经元凋亡;叶酸摄取不当和代谢异常可降低基因组稳定性,引起神经元凋亡等。但叶酸缺乏最易使快速分裂细胞受损。就成年哺乳动物而言,中枢只有少数脑区存在神经干细胞,它们对叶酸缺乏极为敏感。脑内 5-MTHF 对于海马神经干细胞的增殖分化发挥着重要作用。体外研究表明,海马神经干细胞在缺乏叶酸或有二氢叶酸还原酶抑制剂

甲氨蝶呤(MTX)的环境中培养,神经前体细胞的增殖减低并停滞于S期,新生神经元的凋亡率增高^[21]。在叶酸缺乏情况下,海马齿状回增殖细胞数目显著降低,海马神经元发生可塑性改变,进而导致海马体积萎缩,影响记忆和认知功能^[22]。

综上所述,CP衰老、叶酸脑转运障碍、海马神经发生降低三者间相互关联相互影响,是LOD认知功能损害发病机制中的三个重要病理环节。针对这三个重要病理环节将是今后制定整体有效的LOD治疗策略进而改善LOD预后的一个重要切入点。

2 基于“CP衰老—叶酸脑转运—海马神经发生—认知功能”,补肾法发挥抗LOD整体效应的应用基础

《素问·上古天真论》阐述了肾气盛衰对人体生长、发育、衰老的主导作用,衰老的中医病理生理基础是肾虚(以肾阳虚为主)^[23]。中医学理论认为“肾藏精,精生髓”,“脑为髓海”,“肾藏志”,“阳气者,精则养神,柔则养筋”。肾精不足则髓海失养,肾阳虚衰则升发无力,由此可引发情感和认知功能的障碍。有研究表明,老年抑郁症多以肾阳虚为病理基础^[24]。由于LOD首次发病于60岁以后,因而其中医的核心病机是肾(阳)虚。而CP结构和功能的衰老亦属中医肾虚病机的范畴。中医学理论认为,精微物质须依赖于肾阳的温养化生,沿督脉上输于脑,使髓海得养。叶酸作为一种微量营养素,属于人体精微物质的范畴,而叶酸脑转运的血—脑脊液—神经元途径与上述中医对精微上输于脑的论述极为相似。因此,就LOD而言,由于肾(阳)虚为其核心病机,因而可导致叶酸脑转运出现障碍。

肾藏精,为先天之本。干细胞具有先天之精的属性^[25]。研究表明,补肾治法方药能促进神经干细胞的增殖、分化和定向诱导,在延缓脑衰老方面作用显著^[7]。运用补肾法治抑郁取得了良好疗效^[7,24,26];补肾治法方药对抗衰老和改善认知功能具有确切的效应^[27];此外,补肾治法还被运用于治疗叶酸缺乏相关性疾病,且疗效优于叶酸补充疗法^[28]。

基于以上分析可知,补肾法对抗衰老改善认知功能、叶酸缺乏以及促进海马神经发生都具有较为明确或潜在的作用,这为临床运用补肾法发挥整体抗LOD效应奠定了基础。

3 临床启示

目前,LOD的发病率逐年上升,在伴有其他躯体疾病的老年人中的发生率可高达30%~50%^[3],LOD的认知功能损害与阿尔茨海默病的发病密切相

关,因此,有效地治疗LOD,改善LOD预后对提高老年人生活质量和减轻社会家庭负担具有重要的意义。

目前,临床上对LOD主要采用抗抑郁药或联合叶酸补充的治疗方案,但在实际运用中却存在着诸多问题:(1)抗抑郁药虽然能够改善抑郁症患者的海马神经发生,但这一效应与患者年龄因素有关,其对老年抑郁症患者海马神经发生障碍的效果甚微^[29]。(2)从神经组织叶酸代谢的角度而言,过多的叶酸补充会导致叶酸转运体表达显著被抑制;叶酸受体对合成叶酸的亲和性远远高于5-MTHF,补充叶酸可能会抑制5-MTHF向脑组织的运输^[30]。此外,过多叶酸摄入可能损害NK细胞,导致肿瘤发生风险的增加^[31]。(3)迄今无抗抑郁药和叶酸能够改善CP衰老的研究证据。总体而言,由于老年人各脏器功能衰退,对药物的不良反应敏感、耐受性差,加之LOD患者认知损害显著等,目前临床上如何选择药物治疗LOD颇为棘手。基于LOD较为特殊的发病特点,在抗抑郁基础上改善和修复认知功能损害是有效治疗LOD的关键,对改善LOD预后至关重要。

中药复方的整体治疗作用及其多组分、多靶点协同作用的特点在治疗药物开发中逐渐形成共识。基于以上对补肾法相关药效和机制的分析,笔者认为,运用补肾法治LOD能充分体现针对性和整体性相结合的治疗特色和优势。以认知功能修复为切入点,今后应深入开展有关补肾法发挥其整体有效抗LOD效应的作用靶点和机制的临床及基础研究,这不仅是对中医“肾—脑髓体系”理论的丰富和创新,而且也是对补肾法在老年性精神疾病防治中的创新性运用,对LOD临床疗效的整体提高具有重要的意义。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会. 中国精神障碍分类与诊断标准(CCMD-3)[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 86.
- [2] Sexton CE, McDermott L, Kalu UG, et al. Exploring the pattern and neural correlates of neuropsychological impairment in late-life depression[J]. Psychol Med, 2012, 42(6): 1195-1202.
- [3] 秦素萍. 文拉法辛与舍曲林治疗老年性抑郁症对认知功能影响的对照研究[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(24): 137-138.
- [4] Lloyd AJ, Ferrier IN, Barber R, et al. Hippocampal volume change in depression: late- and early-onset illness compared[J]. Br J Psychiatry, 2004, 184(6): 488-495.
- [5] Janssen J, Pol HEH, Leeuw FD, et al. Hippocam-

- pal volume and subcortical white matter lesions in late life depression: comparison of early and late onset depression[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(6): 638–640.
- [6] 马书娟, 姚建平. 补肾方药延缓衰老实验研究概况[J]. *世界中西医结合杂志*, 2012, 7(8): 721–724.
 - [7] 马丽, 黄世敬. 补肾固本法抗抑郁机制研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(6): 1323–1325.
 - [8] Marques F, Sousa JC, Sousa N, et al. Blood-brain-barriers in aging and in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2013, 8(1): 38.
 - [9] Johansson PA. The choroid plexuses and their impact on developmental neurogenesis[J]. *Front Neurosci*, 2014, 8: 340.
 - [10] Kim JM, Stewart R, Kim SW, et al. Predictive value of folate, vitamin B12 and homocysteine levels in late-life depression[J]. *Br J Psychiatry*, 2008, 192(4): 268–274.
 - [11] Ramaekers V, Blau N. Cerebral folate deficiency[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2004, 46(12): 843–851.
 - [12] Spector R, Johanson C. Micronutrient and urate transport in choroid plexus and kidney: implications for drug therapy[J]. *Pharm Res*, 2006, 23(11): 2515–2524.
 - [13] Djukic A. Folate-responsive neurologic diseases[J]. *Pediatr Neurol*, 2007, 37(6): 387–397.
 - [14] Hyland K, Shoffner J, Heales SJ. Cerebral folate deficiency[J]. *J Inher Metab Dis*, 2010, 33(5): 563–570.
 - [15] Serot JM, Christmann D, Dubost T, et al. CSF-folate levels are decreased in late-onset AD patients[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2001, 108(1): 93–99.
 - [16] Silva-Vargas V, Crouch EE, Doetsch F. Adult neural stem cells and their niche: a dynamic duo during homeostasis, regeneration, and aging[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2013, 23(6): 935–942.
 - [17] Bouab M, Paliouras GN, Aumont A, et al. Aging of the subventricular zone neural stem cell niche: evidence for quiescence-associated changes between early and mid-adulthood[J]. *Neuroscience*, 2011, 173: 135–149.
 - [18] Johansson PA, Irmmler M, Acampora D, et al. The transcription factor Otx2 regulates choroid plexus development and function[J]. *Development*, 2013, 140(5): 1055–1066.
 - [19] Lehtinen MK, Zappaterra MW, Chen X, et al. The cerebrospinal fluid provides a proliferative niche for neural progenitor cells[J]. *Neuron*, 2011, 69(5): 893–905.
 - [20] Baird GS, Nelson SK, Keeney TR, et al. Age-dependent changes in the cerebrospinal fluid proteome by slow off-rate modified aptamer array[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(2): 446–456.
 - [21] Kruman II, Mouton PR, Emokpae R Jr. Folate deficiency inhibits proliferation of adult hippocampal progenitors[J]. *Neuroreport*, 2005, 16(10): 1055–1059.
 - [22] Pan LA, Martin P, Zimmer T, et al. Neurometabolic disorders: potentially treatable abnormalities in patients with treatment-refractory depression and suicidal behavior[J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(1): 42–50.
 - [23] 沈自尹. 肾虚老年人内分泌研究[J]. *北京中医学院学报*, 1984, (4): 35–38.
 - [24] 杨娟, 李志刚. 基于中医身心医学思想谈抑郁症从肾论治[J]. *世界中医药*, 2014, 9(6): 736–739.
 - [25] 沈自尹, 黄建华. 从淫羊藿激活内源性干细胞探讨“肾藏精”的科学涵义[J]. *中医杂志*, 2010, 51(1): 8–10.
 - [26] 谢磊, 张鹏, 罗瑞, 等. 基于“肾为元阳之本”探讨温补肾阳方治疗抑郁症[J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(5): 1130–1134.
 - [27] 李莹, 刘爽. 补肾中药治疗老年性痴呆研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(6): 1338–1340.
 - [28] 张继东, 罗玮敏, 杨瑞雪, 等. 益肾活血胶囊治疗冠心病高同型半胱氨酸血症的临床研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2005, 21(5): 277–280.
 - [29] Boldrini M, Underwood MD, Hen R. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(11): 2376–2389.
 - [30] Ashokkumar B, Mohammed ZM, Vaziri ND, et al. Effect of folate oversupplementation on folate uptake by human intestinal and renal epithelial cells[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86(1): 159–166.
 - [31] Ly A, Lee H, Chen J, et al. Effect of maternal and postweaning folic acid supplementation on mammary tumor risk in the offspring[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(3): 988–997.

(收稿: 2018-04-26 在线: 2018-11-09)

责任编辑: 赵芳芳