

HPA 轴亢进与 2 型糖尿病合并抑郁症发病机理关系的研究进展

王翠 贾雪洋 秦雪梅 李建国

【关键词】 糖尿病, 2 型; 抑郁症; HPA 轴; 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.10.015

Research progress of relationship between HPA axis hyperfunction and pathogenesis of type 2 diabetes complicated with depression WANG Cui, JIA Xue-yang, QIN Xue-mei, et al. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

【Key words】 Type 2 diabetes; Depression; HPA axis; Review

2 型糖尿病 (Type 2 Diabetes, T2D) 又称成人发病型糖尿病, 多在 35~40 岁之后发病, 占糖尿病患者 95% 以上^[1]。T2D 的慢性发展易引起并发症, 除常见的心血管、肾脏疾病外, 还会引发精神神经类疾病, 其中抑郁症的发生率居于首位^[2]。研究显示, T2D 患者抑郁症的发病率是健康人群的 3~5 倍^[2], T2D 并发抑郁症 (Type 2 diabetes Complicated with Depression, T2D&D) 受到国际医学界广泛关注^[2-4], 但 T2D&D 发病机理迄今尚未彻底阐明。阐明 T2D&D 的发病机理对更好的控制病情、提高患者生活质量、降低社会医疗负担具有重要意义^[3]。

研究发现下丘脑-垂体-肾上腺 (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal, HPA) 轴亢进是 T2D 和抑郁症的共有病理机制^[2, 5], 在 T2D&D 病理进程中发挥关键作用。HPA 轴是神经内分泌系统的重要组成部分, 参与控制应激反应, 对维持机体内环境平衡发挥重要作用^[6]。HPA 轴由下丘脑、垂体和肾上腺组成, 是一个直接作用和反馈互动的复杂集合。HPA 轴分别由下丘脑、垂体和肾上腺分泌促肾上腺皮质激素释放素 (Corticotropin Releasing Hormone, CRH)、促肾上腺皮质激素 (Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH) 和糖皮质激素。糖皮质激素在羟化甾醇脱氢酶作用下转化为有活性的皮质醇^[6-7]。正常生理条件下皮质

醇与受体结合, 启动转录因子, 发挥调节物质能量代谢、抗感染抗炎反应等作用, 维持机体稳态。应激或病理条件下, HPA 轴功能亢进, 血液中皮质醇水平异常升高, 导致糖代谢失衡^[8-10]。HPA 轴亢进加重糖代谢紊乱和胰岛素抵抗, 恶化 T2D 病情; 长期血糖控制不佳造成下丘脑、海马等脑区结构与功能损害, 引发抑郁症, 因此 HPA 轴亢进是 T2D 和抑郁症共有病因, 也是 T2D&D 的重要病因^[3-5, 9]。本文综述了 HPA 轴亢进作为 T2D、抑郁症、T2D&D 重要病理机制的研究进展, 以期阐明 T2D&D 发病机理提供参考。

1 HPA 轴亢进是 T2D 的重要病理机制

HPA 轴亢进所致的高水平皮质醇直接作用于胰岛 β 细胞, 使得胰岛素分泌不足; 间接刺激胰高血糖素的分泌, 升高血糖水平^[1]。高血糖作为慢性应激因素又加剧 HPA 轴紊乱, 形成恶性循环, 因而 HPA 轴亢进在 T2D 疾病进程中发挥重要作用^[1, 3]。T2D HPA 轴亢进与胰岛素抵抗^[11]、糖皮质激素受体异常^[12]、海马脑区损伤^[13]、杏仁核 CRH 多肽表达增多有关^[14]。

1.1 HPA 轴亢进与胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是 T2D 的典型特征, 指胰岛素促进葡萄糖摄取和利用效率降低, 机体代偿性分泌过量胰岛素以维持血糖稳定^[1-2]。健康状态下, HPA 轴终产物糖皮质激素通过血糖的负反馈机制, 使机体处于相对稳定的状态; 应激状态下, 糖皮质激素分泌增加, 破坏 HPA 轴的调节功能, 导致内分泌紊乱。长期应激使糖皮质激素分泌耗竭, HPA 轴负反馈失活, 产生胰岛素抵抗, 最终形成 T2D^[3]。糖皮质激素主要通过肝脏、骨骼肌和脂肪组织影响糖代谢, 而这三处亦是产生胰岛素抵抗

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31570346); 山西省重点研发计划重点项目 (201603D3113013)

作者单位: 030006 山西大学中医药现代研究中心 (王翠、贾雪洋、秦雪梅、李建国); 山西大学化学学生物学与分子工程教育部重点实验室 (秦雪梅、李建国)

通讯作者: 李建国 Email: lijg@sxu.edu.cn

的主要部位^[1, 8]。糖皮质激素可激活糖原合酶以刺激糖原合成,而糖原合酶的活化是产生胰岛素抵抗的关键原因之一^[3]。糖皮质激素能降低胰岛素促进的葡萄糖摄取,这也是其诱发胰岛素抵抗的重要原因^[12]。

1.2 HPA轴亢进与糖皮质激素受体异常 生理条件下,糖皮质激素受体接受糖皮质激素信号,与HPA轴形成昼夜节律和反馈调节^[12];急性应激条件下,糖皮质激素受体表达下调,使得机体为保持平衡而大量分泌糖皮质激素,进而使HPA轴失去原来的节律^[15]。Vestergaard等^[16]发现T2D患者糖皮质激素受体mRNA水平显著高于健康人群,给予胰岛素强化治疗后糖皮质激素受体水平显著下降。Chan等^[17]实验研究表明,抑制HPA轴后,动物下丘脑室旁核和腺垂体中糖皮质激素受体表达降低。临床和动物实验数据都显示,糖皮质激素受体异常是T2D HPA轴亢进的重要影响因素^[12, 16-17]。

1.3 HPA轴亢进与海马脑区损伤 海马是HPA轴的负反馈中枢,也是应激损伤的敏感区。海马具有丰富的糖皮质激素受体,过量糖皮质激素作用于海马上的受体后,海马发挥负反馈作用,抑制HPA轴活性,降低体内糖皮质激素水平^[13]。长期应激刺激会导致海马糖皮质激素受体表达量减少,对HPA轴负反馈调节作用减弱,使得HPA轴对应激反应持久亢进,HPA轴分泌的糖皮质激素水平升高,进而产生至少两方面的有害作用:一是过量的糖皮质激素经血液循环至海马,进一步加重海马损害^[18];二是糖皮质激素作为胰岛素的负反馈调节因子,水平持续升高可诱发或加重胰岛素抵抗,产生高血糖又可导致海马等脑区神经细胞凋亡^[13]。神经影像学研究发现,T2D患者海马、杏仁核等脑区结构明显萎缩,且与记忆功能损害有关^[19]。糖尿病动物模型实验结果显示,大鼠海马及大脑皮层糖皮质激素受体表达显著降低^[13, 18]。

1.4 HPA轴亢进与杏仁核CRH表达升高 HPA轴CRH从杏仁核分泌后,通过CRH能神经元作用于下丘脑,调节HPA轴活性,糖皮质激素反馈抑制杏仁核中CRH的表达^[14]。实验研究表明,杏仁核CRH表达量与血清中糖皮质激素水平显著相关^[20]。由于杏仁核既含有丰富的皮质类固醇受体,又含有大量CRH神经元,推测杏仁核是通过皮质类固醇受体接受HPA轴糖皮质激素的反馈信息,下调CRH表达,发挥对HPA轴的调控作用^[21]。当糖皮质激素水平持续升高时,杏仁核对其反应钝化,弱化对CRH表达调控作用,进而降低对HPA轴的负反馈调节,造成HPA轴亢进^[14]。

2 HPA轴亢进是抑郁症关键病理机制

HPA轴功能亢进亦是抑郁症的典型特征^[3]。持续应激使体内产生过量糖皮质激素,一方面与海马上的糖皮质激素受体结合后,损伤海马及丘脑蓝斑核,从而导致认知障碍、情绪低下、失眠等症状,长期发展引发抑郁症^[6];另一方面,HPA轴亢进所致的高水平糖皮质激素使得海马对HPA轴的负反馈作用减弱,形成恶性循环^[9]。动物实验显示,将CRH注射到动物中枢神经系统,会导致动物抑郁样行为,而下调CRH基因表达,抑制HPA轴功能可达到抗抑郁效果^[22]。

2.1 HPA轴亢进与中枢神经递质水平 研究发现,应激可促进中枢神经递质的释放,表现为去甲肾上腺素、谷氨酸等神经递质水平降低,而相应代谢物浓度升高^[5]。当HPA轴对弱慢性应激产生耐受性时,下丘脑去甲肾上腺素对慢性应激也产生耐受性,因此HPA轴应激反应与下丘脑去甲肾上腺素等神经递质的释放密切相关^[23]。而向下丘脑室旁核注射去甲肾上腺素,可提高实验动物糖皮质激素水平^[23];敲除下丘脑去甲肾上腺素能神经元的动物HPA轴基础功能和应激反应降低。因此去甲肾上腺素可提高HPA轴兴奋性^[24]。

2.2 HPA轴亢进与慢性低度炎症反应 应激诱导的HPA轴活化可增加肠道通透性,在增加水分、盐、能量底物摄入以保证应激所需的更高能量需求的同时,肠道通透性增强还使得肠道细菌及其毒素移位进入外周血循环系统,导致低水平炎症反应^[25]。临床、动物和细胞研究显示,肠道通透性受HPA轴多个组分影响^[26-29]。临床研究发现^[27],应激产生的高水平糖皮质激素与肠道通透性相关,进一步给予CRH可造成肠道通透性增加,作用机制可能是CRH通过刺激肠道上皮肥大细胞产生促炎性细胞因子;动物慢性束缚应激实验显示^[28],大鼠空肠和回肠钠葡萄糖共转运载体1(Sodium Glucose Cotransporter 1, SGLT1)基因的表达显著升高,可能与满足慢性应激所需的水分、盐和能量需求有关;细胞实验表明^[29],给予上皮细胞CRH可加剧脂多糖诱导的通透性,此效应是由Toll样受体-4(Toll Like Receptor 4, TLR4)的上调表达导致的,TLR4又激活NF- κ B,刺激炎症反应,因此CRH可同时作用于炎症反应和肠道通透性。

2.3 HPA轴亢进与神经可塑性 糖皮质激素不仅分布于应激相关脑区,在不直接参与应激的神经胶质细胞中也有分布^[30-31],表明糖皮质激素受体可通过激活其受体调节神经元和神经胶质细胞的代谢功能,包括神经元可塑性^[31-33]。实验显示,肾上腺切除所致的大鼠海马齿状回神经元凋亡可被糖皮质激

素干预阻止^[34]；应激状态下产生的糖皮质激素使脑源性生长因子在海马上的表达降低，进而导致神经可塑性变化^[35]。而下丘脑在应激状态下的可塑性变化是 HPA 轴亢进的一个重要原因^[36]。下丘脑具有整合物理和心理刺激及分泌 CRH 的功能，是应激发生、发展的启动和控制中枢。应激时下丘脑的形态、神经分布和蛋白表达变化引起神经可塑性改变，导致下丘脑室旁核表达和分泌 CRH 增多，进而过度活化 HPA 轴，慢性应激借此引发 HPA 轴亢进^[37]。

3 HPA 轴亢进是 T2D&D 的关键病理机制

HPA 轴的功能涉及认知和代谢调节等多项生理病理过程，T2D 和抑郁症患者均存在 HPA 轴亢进^[1, 6, 8, 10]。对 T2D&D 风险因素研究显示，空腹血糖升高、肥胖及血糖控制不佳是 T2D&D 的重要风险因素，HPA 轴亢进是 T2D 和抑郁症的共有病理机制，也是 T2D&D 的关键病理机制之一^[3]。

3.1 HPA 轴亢进是 T2D 合并抑郁症的关键因素 T2D 患者并发抑郁症的发病率是健康人群的 3~5 倍^[2, 5]。HPA 轴亢进诱发或加重高血糖，而高血糖是 T2D 患者产生抑郁症的首要风险因素^[3, 5]。高血糖导致机体出现应激样反应，使糖皮质激素、胰高血糖素、生长素等分泌增多，过量的糖皮质激素与海马内的受体结合，损伤海马及脑干蓝斑核等认知相关脑区，使患者产生失眠、情绪低下等抑郁症状^[3, 38]；HPA 轴亢进引起的糖皮质激素分泌节律紊乱还可打破脑内低亲和性糖皮质激素受体与高亲和性盐皮质激素受体之间的平衡，进而引发 5-羟色胺系统的功能障碍，长期紊乱诱发抑郁症^[39-40]。

3.2 HPA 轴亢进是抑郁症合并 T2D 的关键发病因素 HPA 轴亢进是抑郁症合并 T2D 的关键诱因：首先，心理应激可通过 HPA 轴传递直接作用于胰腺^[41]。抑郁症患者 HPA 轴亢进导致胰腺功能紊乱，产生胰岛素抵抗，进而诱发 T2D^[42-43]；其次，抑郁患者 HPA 轴亢进使中枢过量分泌 IL-6、分泌性白细胞介素 ZR 等细胞因子，这些细胞因子对糖皮质激素受体的表达和功能产生重要影响，并刺激 B 细胞、T 细胞、NK 细胞等的增殖和分化，导致炎症反应异常，这些过量表达的炎症细胞因子通过氧化应激干扰细胞胰岛素信号传导，抑制葡萄糖转运因子的表达与转位，从而导致肌肉、脂肪组织和血管内皮细胞的胰岛素抵抗，引发 T2D^[44]。

4 小结

T2D 并发病众多，复杂难治，深入阐明 T2D 与并发病的共有发病机制，借此开发针对性药物和治疗方案，是治疗 T2D 及并发病的重要方向。抑郁症是 T2D 的常见并发病，抑郁症患者自我护理意愿低、治

疗依从性差，更易诱发或加重 T2D。阐明 T2D 与抑郁症的共有关键病理机制，对治疗 T2D&D 具有重要意义，本文综述了 HPA 轴亢进作为 T2D 和抑郁症的共有发病机制和 T2D&D 的关键病理机制的研究进展，为阐明 T2D&D 发病机理提供参考。

参 考 文 献

- [1] Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes [J]. *Lancet*, 2017, 389(10 085): 2 239-2 251.
- [2] Petrak F, Baumeister H, Skinner TC, et al. Depression and diabetes: treatment and health-care delivery [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(6): 472-485.
- [3] Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(6): 461-471.
- [4] Snoek FJ, Bremner MA, Hermanns N. Constructs of depression and distress in diabetes: time for an appraisal [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(6): 450-460.
- [5] Schmitz N, Deschenes SS, Burns RJ, et al. Depression and risk of type 2 diabetes: the potential role of metabolic factors [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21: 1 726-1 731.
- [6] Keller J, Gomez R, Williams G, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(4): 527-536.
- [7] Holmes D. Neuroendocrinology: Leptin attenuates HPA-axis activation and stress responses [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(5): 255.
- [8] Bruehl H, Rueger M, Dziobek I, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7): 2 439-2 445.
- [9] Du X, Pang TY. Is Dysregulation of the HPA-Axis a Core Pathophysiology Mediating Co-Morbid Depression in Neurodegenerative Diseases? [J]. *Front Psychiatry*, 2015, 6: 32.
- [10] Rosmond R, Bjorntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke [J]. *J Intern Med*, 2000, 247(2): 188-197.
- [11] Yokoyama K, Yamada T, Mitani H, et al. Relationship between hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and insulin resistance in elderly patients with depression [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 226(2/3): 494-498.
- [12] Kwan W, Cortes M, Frost I, et al. The Central Nervous System Regulates Embryonic HSPC Production via Stress-Responsive Glucocorticoid Receptor Signaling [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(3): 370-382.
- [13] Snyder JS, Soumier A, Brewer M, et al. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour [J]. *Nature*, 2011, 476(7 361): 458-461.
- [14] Burghy CA, Stodola DE, Ruttle PL, et al. Developmental pathways to amygdala-prefrontal function and internalizing symptoms in adolescence [J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(12): 1 736-1 741.
- [15] Desmet SJ, De Bosscher K. Glucocorticoid receptors: finding the middle ground [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(4): 1 136-1 145.
- [16] Vestergaard H, Bratholm P, Christensen NJ. Increments in insulin sensitivity during intensive treatments are closely

- correlated with decrements in glucocorticoid receptor RNA in skeletal muscle from patients with Type 2 diabetes [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2001, 101(5): 533–540.
- [17] Chan O, Chan S, Inouye K, et al. Diabetes impairs hypothalamo–pituitary–adrenal (HPA) responses to hypoglycemia, and insulin treatment normalizes HPA but not epinephrine responses [J]. *Diabetes*, 2002, 51(6): 1 681–1 689.
- [18] Nasca C, Bigio B, Zelli D, Mind the gap: glucocorticoids modulate hippocampal glutamate tone underlying individual differences in stress susceptibility [J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(6): 755–763.
- [19] Hijer T, Vermeer S, DijK E, et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI [J]. *Diabetologia*, 2003, 46(12): 1 604–1 610.
- [20] Zalachoras I, Verhoeve S, Toonen L. Isoform switching of steroid receptor co–activator–1 attenuates glucocorticoid–induced anxiogenic amygdala CRH expression [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(12): 1 733–1 739.
- [21] Azogu I, Plamondon H. Blockade of TrkB receptors in the nucleus accumbens prior to heterotypic stress alters corticotropin–releasing hormone (CRH), vesicular glutamate transporter 2 (vGluT2) and glucocorticoid receptor (GR) within the mesolimbic pathway [J]. *Horm Behav*, 2017, 90: 98–112.
- [22] Holsboer F. CRHR1 antagonists as novel treatment strategies [J]. *CNS Spectrums*, 2001, 6(7): 590–594.
- [23] Krugers H, Karst H, Joels M. Interactions between noradrenaline and corticosteroids in the brain: from electrical activity to cognitive performance [J]. *Front Cell Neurosci*, 2012, 6(6): 571–578.
- [24] Levy B, Tasker J. Synaptic regulation of the hypothalamic – pituitary – adrenal axis and its modulation by glucocorticoids and stress [J]. *Front Cell Neurosci*, 2012, 6(1): 24.
- [25] de Punder K, Pruijboom L. Stress induces endotoxemia and low–grade inflammation by increasing barrier permeability [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 223.
- [26] Kelly J, Kennedy P, Cryan J, et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress–related psychiatric disorders [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 392–411.
- [27] Vanuytsel T, Van Wanrooy S, Vanheel H, et al. Psychological stress and corticotropin–releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell–dependent mechanism [J]. *Gut*, 2014, 63(8): 1 293–1 299.
- [28] Zheng G, Wu S, Hu Y, et al. Corticosterone mediates stress–related increased intestinal permeability in a region–specific manner [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(2): e127–e139.
- [29] Andy U, Nicholson R, Gonzalez G, et al. Lipopolysaccharide (LPS) Stimulation of Trophoblasts Induces Corticotrophin Releasing Hormone (CRH) Expression through MyD88 [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199(3): 317; e1–e6.
- [30] Bohn M, Howard E, Vielkind U, et al. Glial cells express both mineralocorticoid and glucocorticoid receptors [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1991, 40(1/3): 105–108.
- [31] Jauregui–Huerta F, Ruvalcaba–Delgadillo Y, Gonzalez–Castaneda R, et al. Responses of glial cells to stress and glucocorticoids [J]. *Curr Immunol Rev*, 2010, 6(3): 195–204.
- [32] Madalena K, Lerch J. Glucocorticoids and nervous system plasticity [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(1): 37–41.
- [33] Popoli M, Yan Z, McEwen B, et al. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(1): 22–37.
- [34] Sloviter R, Valiquette G, Abrams G, et al. Selective loss of hippocampal granule cells in the mature rat brain after adrenalectomy [J]. *Science*, 1989, 243(4 890): 535–538.
- [35] McEwen B, Nasca C, Gray J. Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(1): 3–23.
- [36] Herman J, Flak J, Jankord R. Chronic stress plasticity in the hypothalamic paraventricular nucleus [J]. *Prog Brain Res*, 2008; 170: 353–364.
- [37] Bains J, Jaclyn I, Cusulin W, et al. Stress–related synaptic plasticity in the hypothalamus [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16: 377–388.
- [38] Wang Z, Zhang X, Cui X, et al. Glucocorticoid receptors in the locus coeruleus mediate sleep disorders caused by repeated corticosterone treatment [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9 442.
- [39] Young E, Lopez J, Mruphy–Weinberg V, et al. Mineralocorticoid Receptor Function in Major Depression [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(1): 24–28.
- [40] Lanfumey L, Mongeau R, Cohen–Salmon C, et al. Corticosteroid – serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress–related disorders [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32: 1 174–1 184.
- [41] Schmid J, Ludwig B, Schally A, Steffen A, et al. Modulation of pancreatic islets–stress axis by hypothalamic releasing hormones and 11 β –hydroxysteroid dehydrogenase [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(33): 13 722–13 727.
- [42] Badescu S, Tataru C, Kobylińska L, et al. The association between Diabetes mellitus and Depression [J]. *J Med Life*, 2016, 9(2): 120–125.
- [43] Siddiqui A, Madhu S, Sharma S, et al. Endocrine stress responses and risk of type 2 diabetes mellitus [J]. *Stress*, 2015, 18(5): 498–506.
- [44] Kleinridders A, Cai W, Cappellucci L, et al. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(111): 3 463–3 468.

(收稿日期: 2017-07-05)