

DOI: 10.13376/j.cblls/2025025

文章编号: 1004-0374(2025)03-0250-11

抑郁症发病与HPA轴紊乱研究进展

陈爱萍¹, 王惠芹², 陈乃宏^{1,2*}

(1 三峡大学健康医学院, 宜昌 443002; 2 湖南中医药大学药学院, 长沙 410208)

摘要: 抑郁症是一种复杂的精神障碍, 其发病机制尚未完全阐明。近年来, HPA轴(下丘脑-垂体-肾上腺轴)功能紊乱及基因水平变异在抑郁症中的关键作用引起了广泛关注。本文系统综述了HPA轴相关的三种主要激素, CRH、ACTH和GC, 在抑郁症中的异常变化及其病理机制。这些异常包括神经递质失调、神经营养因子功能障碍、神经炎症反应及肠道菌群紊乱等。未来研究应重点探索这些激素的具体作用机制及基因多态性与抑郁症的关系, 以为抑郁症的个性化治疗和新药开发提供理论基础。

关键词: 抑郁症; 发病机制; 下丘脑-垂体-肾上腺轴

中图分类号: Q189; R749.4 **文献标志码:** A

Research progress in the pathogenesis of depression and disturbance of HPA axis

CHEN Ai-Ping¹, WANG Hui-Qin², CHEN Nai-Hong^{1,2*}

(1 College of Medicine and Health Science, China Three Gorges University, Yichang 443002, China;

2 School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

Abstract: Depression is a complex psychiatric disorder with a pathogenesis that remains incompletely elucidated. In recent years, dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and genetic variations have attracted considerable attention due to their pivotal roles in the pathogenesis of depression. This review systematically examines the aberrant changes and pathological mechanisms of three major HPA axis-related hormones, corticotropin-releasing hormone (CRH), adrenocorticotropic hormone (ACTH), and glucocorticoids (GC) in depression. These abnormalities include neurotransmitter imbalances, neurotrophic factor dysfunction, neuroinflammatory responses, and gut microbiota dysbiosis. Future research should focus on elucidating the precise mechanisms of these hormonal alterations and the relationship between genetic polymorphisms and depression, aiming to provide a theoretical foundation for personalized treatment and novel antidepressant development.

Key words: depression; pathogenesis; hypothalamic-pituitary-adrenal axis

抑郁症是一种复杂的由社会、心理等因素相互作用引起的精神疾病, 其诊断特征为持续的抑郁情绪和快感缺失, 并伴有躯体症状和认知表现障碍^[1]。抑郁症具有难以治愈、复发率高及死亡率高等特点^[2], 病理机制十分复杂, 迄今尚未完全阐明, 导致缺少准确的诊断方法和药物治疗策略^[3]。近年来, 抑郁症引起的神经、内分泌和免疫功能紊乱已成为学者们关注的焦点, 尤其是下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴功能的失调在抑郁症发病中的关键作用^[4]。HPA轴是一个具有双向作用的复杂调节系统, 在调控机体的应激反

应中发挥核心作用^[5]。当机体受到外界压力时, 作为应激反应主要调控系统的HPA轴会被激活, 促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)从下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN)释放, 通过垂体门系统进入垂体前叶(anterior pituitary, AP), 然后激活促肾上腺皮质激素释放激素受体(corticotropin-releasing hormone receptors, CRHRs),

收稿日期: 2024-10-23; 修回日期: 2024-12-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(82130109, 81773924)

*通信作者: E-mail: chennh@imm.ac.cn

以诱导促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 释放, 最终导致肾上腺皮质释放糖皮质激素 (glucocorticoid, GC)。应激水平下的 GC 受到刺激后在其受体的作用下通过负反馈途径抑制 HPA 轴的活性, 从而维持机体激素水平稳态^[6]。持续性的慢性压力会导致 HPA 轴过度激活, 主要表现为下丘脑 CRH 神经元活性和表达增加, 导致 CRH 释放增加, 进而刺激下游 ACTH 和 GC 分泌增加, 导致 HPA 轴亢进, 最终导致抑郁症发生 (图 1)^[7-8]。因此, 揭示 HPA 轴过度活跃的分子机制对于理解抑郁症和治疗抑郁症至关重要。本文以 HPA 轴不同激素为中心, 从多方面阐述总结 HPA 轴功能障碍参与抑郁症病理机制的最新研究进展, 以期为探索新的抗抑郁药物靶点提供更多的理论依据。

1 CRH

1.1 抑郁症患者和抑郁动物模型中CRH异常变化的相关研究

CRH 是大脑中的神经调节剂, 影响包括情绪、认知和行为在内的高级心理机能, 也是调节 HPA 轴反应的驱动力。CRH 主要通过 2 种不同的 G 蛋白偶联受体起作用, 即促肾上腺皮质激素释放激素 1 型受体 (corticotropin-releasing hormone receptor 1, CRHR1) 和促肾上腺皮质激素释放激素 2 型受体

(corticotropin-releasing hormone receptor 2, CRHR2)^[9]。尽管抑郁症患者脑脊液中的 CRH 浓度显著升高, 但其分子机制仍未完全明确。因此, 有必要利用抑郁症动物模型进行深入研究, 并以此为基础设计有效的靶向治疗方法 (表 1)。

在啮齿类动物中, 应激抑郁模型通常被用来模拟抑郁症患者的主要核心症状。其中, 慢性不可预知温和应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 模型是一种慢性应激抑郁模型, CRH 的异常升高是机体对 CUMS 刺激的必然反应。既往研究表明, 犬尿氨酸 3-单加氧酶 (kynurenine 3-monooxygenase, KMO) 缺乏会通过犬尿酸 (kynurenic acid, KYNA) 诱导抑郁样行为, 且 KYNA 参与情绪功能和 HPA 轴的负反馈^[17]。Hasegawa 等^[11]发现, CUMS 会下调 KMO 表达水平, 继而上调 KYNA 水平, 这表明 CUMS 可能通过改变色氨酸-犬尿酸 (TRP-KYN) 通路最终导致 CRH 异常增加。另有研究发现, 慢性应激引起的 PVN-CRH 神经元活性增加主要是由谷氨酸能神经元传入纤维的神经可塑性驱动的, 而 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 是一种谷氨酸受体, 因此 CUMS 可能通过上调电压门控钙通道 (VGCC) 的调节亚基, 并增强下丘脑 $\alpha 2\delta-1$ 与 NMDAR 亚基 NR1 的结合能力, 从而上调 NMDAR 表达, 并最终导致 CRH 上调^[12]。

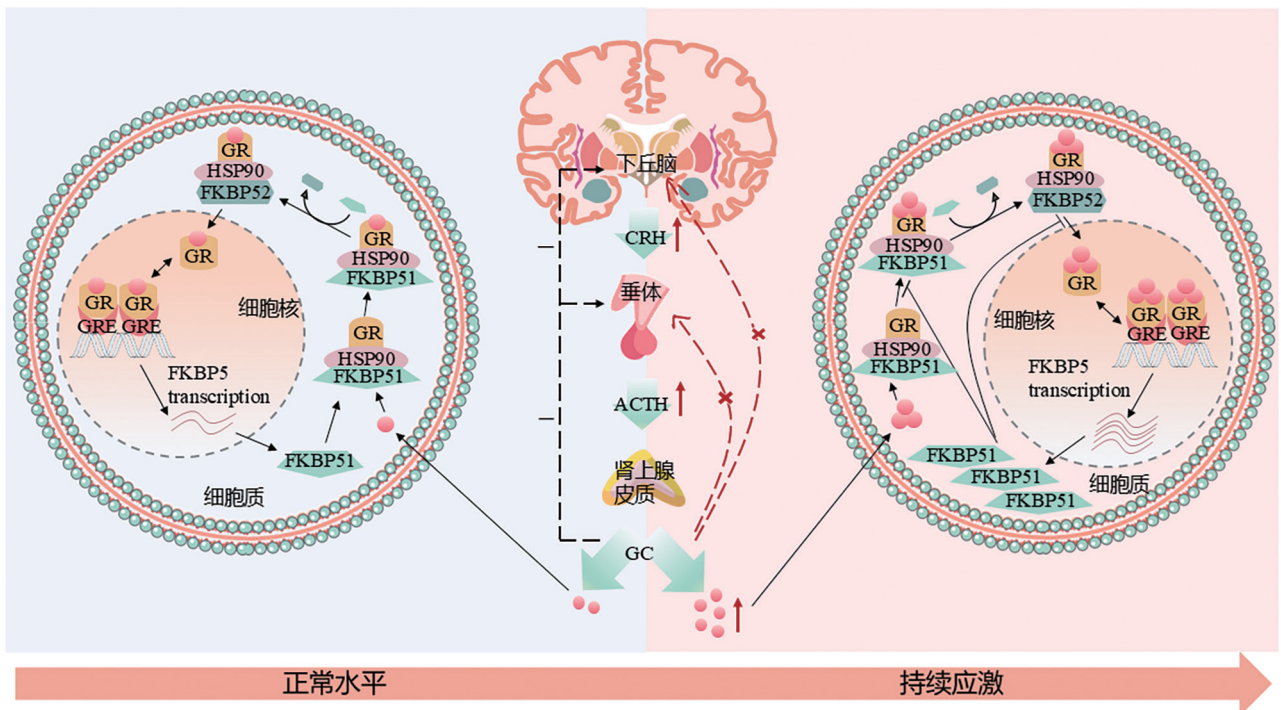


图1 持续性的慢性压力会导致HPA轴过度激活

表1 抑郁症和不同抑郁动物模型中CRH水平的异常研究

| 物种 | 模型 | CRH变化 | CRH 异常变化相关机制 | 脑区 | 参考文献 |
|-------------------|-----------|--------------|---|-----|------|
| 抑郁症患者 | — | 脑脊液CRH ↑ | 循环皮质醇异常升高, 对CRH的负反馈失效 | — | [10] |
| C57BL/6J小鼠 | CUMS | CRH mRNA ↑ | 下调KMO水平来上调KYNA水平 | 下丘脑 | [11] |
| SD大鼠 | CUMS | CRH表达水平 ↑ | $\alpha 2\delta$ -1水平上调并与NR1结合, 从而促进NMDAR表达 | 下丘脑 | [12] |
| C57BL/6J小鼠及CD-1小鼠 | CUMS及CSDS | CRH蛋白水平 ↑ | PVN 神经元SIK1-CRTC信号通路发生异常改变 | PVN | [13] |
| Wistar 雄性大鼠 | LPS给药 | CRH mRNA ↑ | COX-2 表达升高 | 下丘脑 | [14] |
| C57/BL6小鼠 | LPS给药 | CRH神经元突触活性 ↑ | PSD-93通过增强PVN中CRH神经元的突触活性, 进而造成HPA轴过度激活 | PVN | [15] |
| SD大鼠 | ARS | CRH mRNA ↑ | BNST中GABA能细胞损伤 | PVH | [16] |

↑: 增加; CUMS: 慢性不可预知温和性应激; CSDS: 慢性社交挫败应激; CRS: 慢性束缚应激; ARS: 急性束缚应激; LPS: 脂多糖; KMO: 犬尿酸3-单加氧酶; KYNA: 犬尿酸; $\alpha 2\delta$ -1: 电压门控钙通道(VGCC)的调节亚基; NMDAR: N-甲基-D-天冬氨酸受体; CREB: cAMP反应元件结合蛋白; SIK1: 盐诱导蛋白激酶1; COX-2: 环氧化酶-2; PSD-93: 突触后密度蛋白93; BNST: 终纹床核; GABA: γ -氨基丁酸

慢性社交挫败刺激 (chronic social defeated stress, CSDS) 模型是另一种常用的慢性应激抑郁模型, 该刺激在诱导啮齿类动物抑郁样行为中被广泛使用。在应激反应中, CRH 转录的激活取决于 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 的磷酸化以及 CREB 调节的转录共激活因子 (CRTC) 的磷酸化。其中, CREB 磷酸化主要由盐诱导蛋白激酶 1 (salt-inducible kinase 1, SIK1) 介导; CRTC 响应不同刺激会发生去磷酸化, 导致易位到细胞核, 继而与 CREB 相互作用^[18]。为了探讨 PVN 神经元中的 SIK1 和 CRTC 是否介导慢性应激对 CRH 的影响, Wang 等^[13] 采用 CSDS 和 CUMS 抑郁模型对此进行了研究。结果显示, CSDS 和 CUMS 均诱导 PVN 神经元中 SIK1-CRTC1 信号转导发生显著改变。此外, PVN 中 SIK1 基因敲除和 CRTC1 基因过表达可导致小鼠产生抑郁样表型, 并且 CRTC1-CREB-CRH 通路介导了 PVN 中 SIK1 敲除诱导的促抑郁作用。以上研究结果表明, 慢性应激导致 CRH 异常升高可能是由 PVN 神经元 SIK1-CRTC 信号通路介导的。

除了慢性应激, 注射细胞因子诱导剂脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 是一种常用的诱发动物抑郁样行为的急性应激方法。LPS 给药会导致促炎细胞因子 (如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)) 释放。细胞因子 IL-1 β 和 IL-6 是 HPA 轴的有效激活剂, 可影响下丘脑神经元中 CRH 的释放, 进而诱导抑郁症发生。

LPS 注射可导致雄性小鼠行为发生改变并促进 CRH 表达, 且伴随环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 表达增加^[14]。另有研究表明, 突触后密度蛋白 93 (post-synaptic density-93, PSD-93) 作为一种膜相关的鸟苷酸激酶 (MAGUK) 家族成员, 被认为在调节 CRH 神经元的突触可塑性中起关键作用, 参与抑郁症发病机制^[19]。Qin 等^[15] 的研究表明, PVN 区 PSD-93 过表达会增强 CRH 神经元的突触活性, 而 PSD-93 敲减可缓解 LPS 诱导的抑郁症小鼠模型的抑郁样表型并抑制 CRH 神经元的突触活性。以上结果提示, LPS 诱导的抑郁样行为可能是 PSD-93 通过增强 PVN 中 CRH 神经元的突触活性, 进而引起 HPA 轴过度激活而导致的。此外, 急性束缚应激 (acute restraint stress, ARS) 大鼠腹侧海马下托区 (ventral subiculum, vSUB) 损伤后, 下丘脑室旁核 (paraventricular hypothalamic nucleus, PVH) 中 CRH mRNA 表达显著增强, 研究发现 vSUB \rightarrow 终纹床核 (bed nucleus of the stria terminalis, BNST) GABA \rightarrow PVH 神经环路可能介导了这一反应^[16]。

1.2 CRH相关抑郁症病理机制

PVN 中 CRH 神经元过度活跃是抑郁症的一个显著特征^[20]。由于目前缺乏直接证据表明 PVN 中 CRH 神经元的直接激活驱动抑郁症的发生, Mitchell 等^[21] 利用光遗传学对此进行了探究, 结果表明 PVN CRH 神经元活动可能直接导致抑郁症的发生, 且这些行为变化可能部分是由 PVN CRH 突触投射到下丘脑外侧区 (lateral hypothalamic, LH) 驱

动的。此外, CRH 通过影响中枢神经系统氧化应激和自噬, 会导致海马区突触结构缺陷及抑郁样行为的发生。KELCH 样 ECH 关联蛋白 1-核调节因子 2 (Keap1-Nrf2) 复合物是抗氧化反应的核心成分之一, 自噬相关蛋白 p62 通过与 Keap1 相互作用参与调控 Keap1-Nrf2 通路, 而氧化应激则介导 Keap1-Nrf2 通路对 p62 的反馈调节。研究发现, CRH 可能通过 CRHR1 激活海马 Keap1-Nrf2-p62 信号通路, 从而导致大鼠产生抑郁样行为^[22], 且给予 CRHR1 拮抗剂可改善该抑郁样行为^[23]。

CRH 和神经递质之间的相互作用也与抑郁症有关。有研究报道, CRH 可以通过影响神经递质在脑内的表达继而引发抑郁症^[24], 如 CRHR1 的激活会增强 5-羟色氨酸 2A/2C (5-HT2A/2C) 受体的活性, 从而导致抑郁症的发生^[25]。推测在抑郁症中, CRHR1 激活通过募集内体 5-HT2A/2C 受体至质膜, 增强了 5-HT2A/2C 受体介导的信号通路。此外, 持续异常应激还会使交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS) 反应增强, 进而介导抑郁症的发生, 而主要的 SNS 神经递质去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 可以介导 SNS 激活。Perrelli 等^[26]的研究表明, CRHR1 功能受损会刺激 CRH-NE-CRH 回路, 导致 NE 分泌增加及 HPA 轴过度激活, 最终导致抑郁症的发生。

神经系统和免疫系统之间的相互作用同样在抑郁症中发挥重要作用, 研究 CRH 和免疫反应的相互作用将有助于更深入地理解抑郁症发病机制。Chen 等^[9]的研究结果显示, 腹腔注射 CRH 可以激活 NF- κ B 并促进促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的表达。此外, T 细胞等外周免疫细胞在应激诱导的免疫反应中也发挥重要作用。研究发现, 长期接触 CRH 会导致特应性皮炎患者 T 细胞中的抗炎细胞因子白细胞介素 -10 (interleukin-10, IL-10) 表达减少^[27], 然而两者在抑郁症中的相互作用仍有待探索。

抑郁症患者常伴有肠道菌群异常等症状, 菌群-肠-脑轴功能障碍被认为是抑郁症的主要病理生理学机制之一。有研究表明, 在暴露于急性应激的小鼠中, CRH-CRHR1 信号增强, 该信号增强会激活环腺苷酸/Ras/丝裂原活化蛋白激酶 (cAMP/Ras/MAPK) 信号转导, 进而导致结肠线粒体功能损伤和上皮缺氧, 随后引发肠道菌群失调^[28]。因此, CRH-CRHR1-线粒体途径可将心理压力从大脑传递到肠道并引发肠道菌群失调, 这可能是抑郁症发病的关键调控机制。

1.3 CRH基因水平变异与抑郁症发病风险相关

单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 是指在 DNA 序列中单个核苷酸发生变化的现象, 这些变异可能会影响基因的表达和功能, 从而增加抑郁症的风险。有研究表明, 编码 CRHR1 受体的基因 *CRHR1* 的 SNP 可以调节顶内沟、楔前叶、杏仁核和前海马的代谢活动, 从而影响抑郁行为相关的关键神经结构^[29]。通过使用基于基因的 SNP 关联分析, 发现 *CRHR1* 中多个 SNP 与抑郁症患病风险相关。此外, *CRHR1* 的两个多态性 rs878586 和 rs16940665 与非典型抗抑郁药物噻奈普汀的抗抑郁疗效有显著关系^[30]。表 2 总结了目前已发现的抑郁症易感性相关的 HPA 轴基因 SNP。

综上所述, 遗传变异导致抑郁相关认知功能障碍的具体机制仍有待阐明, 深入研究不同抑郁动物模型中导致 HPA 轴中 CRH 过度释放的具体机制, 将有助于开发更精准的治疗方法。

2 ACTH

2.1 抑郁症患者和动物模型中ACTH异常变化的相关研究

ACTH 与其受体结合会诱导肾上腺皮质 GC 的产生, 在身体对压力的反应和肾上腺的调节中起着至关重要的作用^[44]。ACTH 水平升高通常被视为 HPA 轴功能紊乱介导抑郁症发生的一种病理表现。先前的临床证据表明, 在被诊断患有抑郁症的个体中, ACTH 水平显著升高, 并且可以预测随访患者抑郁症的持续症状和严重程度^[45]。此外, 在 CUMS 抑郁动物模型中, 抑郁组小鼠的 ACTH 血浆水平明显高于对照组, 可能是应激导致 CRH 异常升高继而导致 ACTH 异常释放造成的^[46]。研究还表明, 长期服用 ACTH 也会导致大鼠 HPA 轴失调, 且出现抑郁样症状^[47]。以上研究表明, ACTH 异常在抑郁症中起重要作用。

2.2 ACTH相关抑郁症病理机制

ACTH 的变化会导致促炎因子的释放。Song 等^[47]的研究显示, 在注射 ACTH 诱导的大鼠抑郁模型中, 其血清 IL-6 和 TNF- α 浓度有所增加, 且大鼠肠道菌群结构和组成也发生了变化, 如脱硫弧菌目 (*Desulfobibrionales*) 等细菌丰度增加。而另有研究发现, 脱硫弧菌可以减少作为先天免疫系统重要组成部分的黏蛋白的含量^[48], 这表明 ACTH 会促进肠道炎症, 从而损害肠道屏障功能, 加剧抑郁症发展。此外, 除微生物群落结构发生改变, 在

表2 抑郁症易感性相关的HPA轴基因SNP

| 基因类型 | 基因位点 | 功能 | 分布 | 抑郁症相关SNP | 与抑郁症的关系 |
|--------------|--------------------------|---------------|------------------------|--|--|
| <i>CRHR1</i> | 17q21.31 ^[31] | 主要与CRH结合 | 广泛分布于大脑各处 | rs110402 ^[26] rs173365 ^[32] rs17689882 ^[32] rs7209436 ^[33] rs242924 ^[33] rs242939 ^[34] | 增加儿童创伤后患抑郁症的风险 MDD的遗传易感性 与PND的风险有关 |
| <i>MC2R</i> | — | ACTH的特异性受体 | 肾上腺皮质 | rs111734014 ^[35] | MDD的遗传易感性 |
| <i>FKBP5</i> | 6q21.3 ^[36] | HPA轴反应的重要调节因子 | 在海马体中表达最高, 也分布于杏仁核和PVN | rs1360780 ^[37] rs9394309 ^[37] rs3800373 ^[29] rs9470080 ^[29] rs1360780 ^[38] rs4713916 ^[38] | MDD的遗传易感性 早期创伤后抑郁症的风险 抗抑郁药不良反应和抑郁症复发 |
| <i>NR3C1</i> | 5q31.3 ^[39] | 调节HPA轴的负反馈 | 海马、PFC | rs6198 ^[40] rs33388 ^[40] rs41423247 ^[41] | MDD的遗传易感性 增加儿童创伤后患抑郁症的风险 |
| <i>NR3C2</i> | 4q31 ^[39] | 调控HPA轴的应激反应 | 主要分布于大脑边缘区域 | rs2070951 ^[42] rs2070951 ^[43] | 增加儿童创伤后患抑郁症的风险 与PND的风险有关 |

MDD: 重度抑郁症; PND: 产后抑郁症

ACTH 诱导的抑郁症大鼠模型中, 大鼠丙酮酸代谢、抗坏血酸和醛糖酸代谢、磷酸肌醇代谢、甘氨酸代谢、丝氨酸代谢、糖酵解或糖异生也发生紊乱^[49]。因此, 肠道菌群可能参与调节 ACTH 诱导的抑郁症模型的代谢组。ACTH 还与神经营养因子表达有关, ACTH 给药会使大鼠海马脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) mRNA 表达显著增加, 同时产生抑郁样行为, 而雌性大鼠中没有这种情况发生^[50], 表明 ACTH 对神经系统的作用存在性别特异性机制。

2.3 ACTH基因水平变异与抑郁症发病风险相关

ACTH 的受体被称为黑素皮质素 2 受体 (MC2R), 是一种位于细胞质膜上的 G 蛋白偶联受体, 对 ACTH 具有特异性, 在肾上腺皮质中高度表达^[51]。研究表明, 抑郁症中存在 *MC2R* 基因多态性^[52], 其中一个 SNP rs111734014 与抑郁症显著相关 (表 2), 另外一个 SNP rs104894660 还参与 MDD-2 型糖尿病发病, 这可能是由于 HPA 轴对肾上腺 *MC2R* 的调控触发了皮质醇的分泌, 而皮质醇分泌增多可诱发 MDD-2 型糖尿病^[53]。因此, *MC2R* 的风险变异可能涉及更复杂的机制, 这些机制与代谢性疾病和精神疾病的共同发病密切相关。

目前, ACTH 调控抑郁症发病的机制研究还比较少, 而 ACTH 联合 CUMS 可以诱导难治性抑郁动物模型, 在此基础上可以更深入地研究 ACTH

对抑郁症的调控机制以及其他抑郁症亚型的发生机制。

3 GC

3.1 抑郁症患者和抑郁动物模型中GC的异常变化

GC (即 CORT; 动物中的皮质酮或人类中的皮质醇) 是 HPA 轴的最终产物, 压力刺激引起 HPA 轴过度活跃, 进而导致肾上腺皮质 GC 分泌增加, 被认为是抑郁症的潜在病因。此外, 在大脑中, GC 的作用主要由糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 和盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR) 介导。有研究表明, 抑郁症的发生反映了 HPA 轴系统内 GR/MR 的失调^[53], 包括 MR 敏感性下降, 以及 GR 水平降低^[54]。在抑郁症患者与不同动物模型中, CORT 和 GR 通常发生异常变化 (表 3)。

CORT 的分泌遵循昼夜节律, PVH^{CRH} 神经元在 CORT 的分泌中起着关键作用, 该神经元通过将 CRH 释放到下丘脑-垂体门脉循环中刺激 ACTH 释放, 然后 ACTH 刺激肾上腺皮质分泌 CORT^[6]。在与压力相关的神经环路中, 视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 异常的神经活动是抑郁症发生的关键。据报道, SCN 可以调节 CORT 分泌的昼夜节律, 此外, 下丘脑背内侧核 (dorsomedial hypothalamic nucleus, DMH) 作为大脑中负责调节情

表3 抑郁症患者和不同抑郁动物模型中GC水平的异常

| 物种 | 模型 | GC变化 | GC异常变化相关机制 | 脑区 | 参考文献 |
|------------|-----------|-----------------------|--|------|------|
| 抑郁症患者 | — | 血清CORT ↑、GR 信号转导受损 | — | 海马 | [55] |
| C57BL/6J小鼠 | CUMS | 血清CORT ↑ | 下调KMO导致KYNA水平增加 | — | [11] |
| SD大鼠 | CMS | GR核易位障碍 | FKBP51 ↑, GR Ser232 及Ser224 磷酸化水平降低 | 腹侧海马 | [56] |
| SD大鼠 | LPS给药 | 血清CORT ↑ | IL-6、TNF-α升高 | — | [57] |
| C57BL/6小鼠 | LPS给药 | 血清CORT ↑ | CRHR1/nectin3信号转导改变 | — | [58] |
| C57BL/6N小鼠 | FKBP51过表达 | GR活性↓, GR mRNA水平↓ | FKBP51的SUMO化水平升高 | 海马 | [59] |

↑: 增加; ↓: 降低; CUMS: 慢性不可预知温和性应激; CMS: 慢性轻度应激; LPS: 脂多糖; KMO: 犬尿氨酸3-单加氧酶; KYNA: 犬尿酸; FKBP51: FK506结合蛋白51; nectin3: 突触细胞黏附分子3; SUMO化: 蛋白质的类泛素化修饰

绪和应激反应的重要区域, 既直接接受 SCN 的神经支配, 又可以投射到 PVH^[60]。因此, 探究 DMH 神经元如何影响 CORT 分泌从而参与抑郁症的发生发展尤为重要。Ramirez-Plascencia 等^[60]研究发现, DMH 的两个并行回路参与调节 PVH CRH 神经元活动, 从而调控 CORT 分泌。第一个回路涉及 DMH 区谷氨酸能神经元对 PVH 区分泌 CRH 的神经元的直接激发 (DMH^{Vglut2} → PVH^{CRH}), 而第二个回路涉及 DMH 区 GABA 能神经元通过 cvPVH^{Vgat} 神经元解除对 PVH^{CRH} 神经元的抑制 (DMH^{Vgat} → cvPVH^{Vgat} → PVH^{CRH})。这项研究解析了 DMH-PVH 间的两条平行神经环路, 通过节律性门控 PVH 神经元活性最终驱动 CORT 分泌, 参与抑郁症的病理进程。

长期慢性压力导致 GC 异常增加涉及多种机制。其中, Hasegawa 等^[11]的研究表明, CUMS 可以通过下调 KMO 和减少小胶质细胞来上调 KYNA, 使 HPA 轴过度活跃, 最终导致 CORT 异常增加。另有研究发现, CMS 诱导的 FK506 结合蛋白 51 (FK506 binds protein 51, FKBP51) 上调与 GR Ser232 及 Ser224 磷酸化水平下降会抑制海马腹侧 GR 核易位^[56]。

LPS 给药作为一种急性应激方式在抑郁症研究中被广泛应用^[57]。Sun 等^[58]在 LPS 给药诱导的小鼠抑郁症模型中观察到了血液 CORT 增加和海马 CRHR1 表达增加, 同时伴随突触细胞黏附分子 3 (nectin3) 减少, 而 CRHR1 拮抗剂可以缓解上述变化。这表明 CRHR1/nectin3 信号通路可能介导 CORT 的异常升高, 并参与 LPS 诱导的抑郁样行为。

蛋白质 SUMO 化是一种翻译后修饰 (post-translational modification, PTM), 目前已发现多种

PTM 可以调节 GR 活性^[61]。Budziński 等^[59]的研究表明, FKBP51 上的 PTM 参与调节 GR 活性, 可导致 GR 活性降低以及 GR 转录水平降低; 进一步研究发现, SUMO 化的 FKBP51 可与热休克蛋白 90 和 GR 相互作用, 抑制 GR 配体结合及 GR 核转位, 从而抑制 GR 活性。FKBP51 的 SUMO 化可能是一种常见且重要的上游调节机制, 通过调控 GR 活性参与抑郁症发生发展。

HPA 轴作为神经内分泌系统的重要组成部分, 其失调在很大程度上是其他系统异常的原因, 尤其是循环 CORT 水平升高会导致以神经递质和神经营养因子活性障碍, 以及中枢神经系统中广泛存在的缝隙连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43) 功能障碍为特征的神经系统紊乱。而这些异常也与神经炎症有着千丝万缕的关系, 因此同时评估神经、内分泌和免疫系统的异常可能有助于更深层次地理解抑郁症发病机制, 进而设计更有效的治疗与行为干预措施。

3.2 GC相关抑郁症病理机制

大脑结构和功能重塑假说提出, 抑郁症的发生可能与中枢神经系统 (尤其海马区) 的神经可塑性异常密切相关。临床及临床前研究证据表明, 抑郁症患者及抑郁模型动物海马组织中存在显著的神经结构退行性改变, 具体表现为海马体积显著萎缩、神经元树突复杂性降低以及神经发生受损^[62]。而此病理变化最容易受到 GC 影响。据报道, CORT 慢性暴露的啮齿类动物模型可呈现海马神经发生被显著抑制以及树突萎缩等病理表型, 伴随抑郁样行为表型显著增强, 而 GR 拮抗剂干预可逆转上述异常^[63]。GC 水平升高还可通过前额叶皮层 (prefrontal cortex, PFC) 结构重塑效应, 如皮层厚度以及锥体神经元树突密度显著降低, 参与抑郁症病理进程^[64]。

此外,基于病毒载体靶向敲低腹侧 PFC 的 GR 表达,实验证实该区域 GC 信号转导缺陷可直接诱发抑郁样表型及应激反应性异常^[65]。慢性应激与高 GC 水平还会导致杏仁核结构重塑,如树突复杂性异常增强^[66],提示 GC 或通过皮质边缘及中脑边缘系统的神经内分泌应激反应通路,驱动特定脑区依赖性抑郁病理进程。

BDNF 作为核心神经营养因子,通过与其受体原肌球蛋白受体激酶 B (tropomyosin-related kinase B, TrkB) 结合激活神经保护性信号级联^[67],在抑郁症病理进程中发挥关键作用^[68]。Zeng 等^[69]基于慢性 CORT 暴露模型揭示了上述信号通路诱导小鼠抑郁样表型的潜在机制:模型组小鼠海马内 p-PI3K/PI3K、p-TrkB/TrkB、p-CREB/CREB 和 BDNF 蛋白表达均显著下调,表明慢性 GC 刺激可抑制 BDNF 功能。进一步研究发现,GC 过量暴露可抑制 TrkB 与 GR 结合,从而干扰 BDNF 信号转导^[70]。

三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 是细胞内能量代谢核心分子,在神经传导中发挥关键作用,星形胶质细胞 ATP 释放缺陷可诱导抑郁样行为^[71]。同时,星形胶质细胞中 GR 的表达丰度显著高于神经元,且特异性敲除 *NR3C1* 会诱发抑郁样表型^[67]。Lu 等^[72]发现,星形胶质细胞 GR 缺失可以抑制 PFC 中 ATP 的释放;为探索 GR 如何调控星形胶质细胞 ATP 释放,他们通过 RNA 测序联合荧光激活分选技术,证实 GR 通过 PI3K/Akt 信号通路调控星形胶质细胞 ATP 分泌,进而介导抑郁样行为发生。

Cx43 是一种在星形胶质细胞中高度表达的关键缝隙连接蛋白,通过介导缝隙连接通讯维持神经环路稳态^[73]。Cx43 表达下调以及星形胶质细胞的 Cx43- 缝隙连接功能障碍是抑郁症发病的重要原因^[74]。Chen 等^[75]的研究表明,肾上腺切除大鼠在慢性轻度应激后表现为 PFC 星形胶质细胞 Cx43 表达减少以及缝隙连接结构损伤,如缝隙连接变宽及染料扩散受阻,且上述异常可经 GR 拮抗剂米非司酮治疗 7 d 后恢复正常^[76]。以上研究表明,慢性应激诱导的星形胶质细胞缝隙连接功能障碍可能依赖于 GR 激活。

3.3 GC 基因水平变异与抑郁症发病风险相关

FKBP5 编码的 FKBP51 蛋白是 GR 转录活性的关键调控因子^[77]。研究表明, *FKBP5* 的 SNP 与抑郁症易感性显著相关,并被列为抑郁症高风险候选基因(表 2)。此外,研究人员发现,rs4713916 风

险等位基因与抗抑郁治疗呈正相关^[78]。

针对 *NR3C1* 的 SNP 研究表明,一些 SNP 可能会影响抑郁症易感性。其中,rs6195 与女性 MDD 发病风险存在显著关联^[79]。此外, *NR3C2* 的 SNP 不仅是抑郁症潜在遗传生物标志(表 2),其遗传变异还可调控抗抑郁治疗反应。有研究表明, *NR3C2* rs1512325 多态性可能与抗抑郁药文拉法辛治疗应答率存在相关性^[80]。

综上所述,尽管 GR 相关基因遗传变异已被确认为 HPA 轴介导抑郁症的候选病理机制,然而 SNP 功能解析及其临床转化价值(如作为诊断生物标志物或个体化治疗靶点)仍需通过多种机制研究加以验证。

4 抗抑郁新药对 HPA 轴的影响

目前的研究显示,新型抗抑郁药可靶向调控 HPA 轴关键组分。如 NMDAR 拮抗剂氯胺酮,是一种速效抗抑郁药,可以通过 HPA 轴发挥治疗作用^[81]。有研究表明,单剂量氯胺酮干预可上调海马 GR 表达并降低血浆 CORT 浓度,且 NMDA/AMPA 受体双重阻断可抑制应激诱导的 ACTH 释放^[82]。这表明, NMDA/AMPA 受体可能通过调节 HPA 轴对应激的反应参与氯胺酮抗抑郁作用。

沃替西汀是一种具有调节单胺能、谷氨酸能和 γ -氨基丁酸等系统能力的新型多模式抗抑郁药。研究发现,长期服用沃替西汀的成年大鼠能够通过上调其腹侧海马细胞核中的 GR 来调节基因组水平的 GC 反应性,且该药对 HPA 轴功能的稳态重塑作用提示其或可逆转 GC 抵抗表型,为精准治疗提供药理学依据^[83]。

此外,阿戈美拉汀作为非典型抗抑郁药,通过褪黑激素受体 1 (MT1) 和 2 (MT2) 激动及 5-羟色胺 2C 受体拮抗介导其作用^[84]。在抑郁症模型中,褪黑激素缺乏可诱导 HPA 轴过度激活,表明褪黑激素可能通过肾上腺皮质褪黑激素受体介导的 CORT 分泌负反馈调控参与病理进程^[85]。此外,阿戈美拉汀给药抑制 GR 缺陷小鼠下丘脑 CRH mRNA 表达^[84],表明阿戈美拉汀可以通过影响 HPA 轴的活性进而发挥抗抑郁作用。然而,目前缺乏这些抗抑郁新药影响 HPA 轴的确切机制,需结合基因编辑与神经环路示踪技术深化相关研究。

5 结论与展望

综上所述,本综述系统总结了 HPA 轴相关三

种主要激素(CRH、ACTH、GC)在抑郁症中的异常病理变化,并重点概括了HPA轴相关核心病理机制,主要包括以下几个方面:与神经递质的相互作用,如单胺类神经递质5-HT及受体信号转导;神经营养因子BDNF与受体TrkB的结合障碍;Cx43介导的星形胶质细胞缝隙连接功能障碍;神经炎症以及肠道菌群紊乱等。此外,GR作为GC信号核心介质,其本身存在多种异构体,如能深入研究GR异构体功能,并阐明影响异构体表达的调控因素,则可为开发新的治疗策略提供理论基础。另一方面,同一基因内不同位点发生的表观遗传变化可能会产生不同的下游影响,而HPA轴表观遗传调控分子机制尚未阐明。因此,未来的研究应该使用更同质的样本评估抑郁症以及其他抑郁症亚型(如单相、双相情感障碍,产后抑郁症)。最后,鉴于HPA轴功能紊乱的异质性(部分患者无HPA轴异常,或存在信号级联不同节点损伤),未来需整合多组学与神经环路技术解析其跨系统调控机制,以推进精准抗抑郁靶点开发。

[参 考 文 献]

- [1] Herrman H, Patel V, Kieling C, et al. Time for united action on depression: a lancet-world psychiatric association commission. *Lancet*, 2022, 399: 957-1022
- [2] Herzog S, Galfalvy H, Keilp JG, et al. Relationship of stress-reactive cortisol to suicidal intent of prior attempts in major depression. *Psychiatry Res*, 2023, 327: 115315
- [3] Wang L, Xu R, Huang C, et al. Targeting the ferroptosis crosstalk: novel alternative strategies for the treatment of major depressive disorder. *Gen Psychiatry*, 2023, 36: e101072
- [4] Shi TS, Li WY, Chen YM, et al. The antidepressant-like effects of escitalopram in mice require salt-inducible kinase 1 and CREB-regulated transcription co-activator 1 in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *J Affect Disord*, 2023, 338: 228-38
- [5] Gerritsen L, Milaneschi Y, Vinkers CH, et al. HPA axis genes, and their interaction with childhood maltreatment, are related to cortisol levels and stress-related phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42: 2446-55
- [6] Sousa VC, Mantas I, Stroth N, et al. P11 deficiency increases stress reactivity along with HPA axis and autonomic hyperresponsiveness. *Mol Psychiatry*, 2021, 26: 3253-65
- [7] Farrell C, Doolin K, O'Leary N, et al. DNA methylation differences at the glucocorticoid receptor gene in depression are related to functional alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and to early life emotional abuse. *Psychiatry Res*, 2018, 265: 341-8
- [8] Yuan M, Yang B, Rothschild G, et al. Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 309
- [9] Chen H, Shi H, Liu Y, et al. Activation of corticotropin-releasing factor receptor 1 aggravates dextran sodium sulphate-induced colitis in mice by promoting M1 macrophage polarization. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 234-42
- [10] Holsboer F, Ising M. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annu Rev Psychol*, 2010, 61: 81-109
- [11] Hasegawa M, Kunisawa K, Wulaer B, et al. Chronic stress induces behavioural changes through increased kynurenic acid by downregulation of kynurenine-3-monooxygenase with microglial decline. *Br J Pharmacol*, 2025, 182: 1466-86
- [12] Jiang C, Wang C, Qu W, et al. Cherry leaf decoction inhibits NMDAR expression and thereby ameliorates CUMS-induced depression-like behaviors through downregulation of $\alpha 2\delta$ -1. *Heliyon*, 2023, 9: e21743
- [13] Wang Y, Liu L, Gu JH, et al. Salt-inducible kinase 1-CREB-regulated transcription coactivator 1 signalling in the paraventricular nucleus of the hypothalamus plays a role in depression by regulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Mol Psychiatry*, 2024, 29: 1660-70
- [14] Adzic M, Djordjevic J, Mitic M, et al. The contribution of hypothalamic neuroendocrine, neuroplastic and neuroinflammatory processes to lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviour in female and male rats: involvement of glucocorticoid receptor and C/EBP- β . *Behav Brain Res*, 2015, 291: 130-9
- [15] Qin XY, Shan QH, Fang H, et al. PSD-93 up-regulates the synaptic activity of corticotropin-releasing hormone neurons in the paraventricular nucleus in depression. *Acta Neuropathol (Berl)*, 2021, 142: 1045-64
- [16] Radley JJ, Sawchenko PE. A common substrate for prefrontal and hippocampal inhibition of the neuroendocrine stress response. *J Neurosci*, 2011, 31: 9683-95
- [17] Zhang J, Yao W, Ren Q, et al. Depression-like phenotype by deletion of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor: role of BDNF-TrkB in nucleus accumbens. *Sci Rep*, 2016, 6: 36705
- [18] Aguilera G, Liu Y. The molecular physiology of CRH neurons. *Front Neuroendocrinol*, 2012, 33: 67-84
- [19] Hossen E, Funahashi Y, Faruk MdO, et al. Rho-kinase/ROCK phosphorylates PSD-93 downstream of NMDARs to orchestrate synaptic plasticity. *Int J Mol Sci*, 2022, 24: 404
- [20] Cole AB, Montgomery K, Bale TL, et al. What the hippocampus tells the HPA axis: hippocampal output attenuates acute stress responses via disynaptic inhibition of CRF⁺ PVN neurons. *Neurobiol Stress*, 2022, 20: 100473
- [21] Mitchell CS, Campbell EJ, Fisher SD, et al. Optogenetic recruitment of hypothalamic corticotrophin-releasing-hormone (CRH) neurons reduces motivational drive. *Transl Psychiatry*, 2024, 14: 8

- [22] Jomova K, Raptova R, Alomar SY, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*, 2023, 97: 2499-574
- [23] Liu H, Zhang Y, Hou X, et al. CRHR1 antagonist alleviated depression-like behavior by downregulating p62 in a rat model of post-stroke depression. *Exp Neurol*, 2024, 378: 114822
- [24] Mikulska J, Juszczak G, Gawrońska-Grzywacz M, et al. HPA axis in the pathomechanism of depression and schizophrenia: new therapeutic strategies based on its participation. *Brain Sci*, 2021, 11: 1298
- [25] Wang H, Hu J, Hu J, et al. Antidepressant effect of 4-butyl- α -agarofuran via HPA axis and serotonin system. *Brain Res Bull*, 2023, 198: 3-14
- [26] Perrelli M, Goparaju P, Postolache TT, et al. Stress and the CRH system, norepinephrine, depression, and type 2 diabetes. *Biomedicines*, 2024, 12: 1187
- [27] Jin S, Shin JU, Noh JY, et al. DOCK8: regulator of Treg in response to corticotropin-releasing hormone. *Allergy*, 2016, 71: 811-9
- [28] Zhang Y, Li X, Lu S, et al. Stress triggers gut dysbiosis via CRH-CRHR1-mitochondria pathway. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2024, 10: 93
- [29] Li M, Liu S, D'Arcy C, et al. Interactions of childhood maltreatment and genetic variations in adult depression: a systematic review. *J Affect Disord*, 2020, 276: 119-36
- [30] Ramoz N, Hoertel N, Nobile B, et al. Corticotropin releasing hormone receptor CRHR1 gene is associated with tianeptine antidepressant response in a large sample of outpatients from real-life settings. *Transl Psychiatry*, 2020, 10: 378
- [31] Binder EB, Nemeroff CB. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry*, 2010, 15: 574-88
- [32] Del Bosque-Plata L, Amin M, González-Ramírez R, et al. LD block disorder-specific pleiotropic roles of novel CRHR1 in type 2 diabetes and depression disorder comorbidity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2023, doi: 10.1007/s00406-023-01710-x
- [33] Ching-López A, Cervilla J, Rivera M, et al. Epidemiological support for genetic variability at hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonergic system as risk factors for major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 2743-54
- [34] Engineer N, Darwin L, Nishigandh D, et al. Association of glucocorticoid and type 1 corticotropin-releasing hormone receptors gene variants and risk for depression during pregnancy and post-partum. *J Psychiatr Res*, 2013, 47: 1166-73
- [35] Amin M, Ott J, Wu R, et al. Implication of melanocortin receptor genes in the familial comorbidity of type 2 diabetes and depression. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 8350
- [36] Malekpour M, Shekouh D, Safavinia ME, et al. Role of FKBP5 and its genetic mutations in stress-induced psychiatric disorders: an opportunity for drug discovery. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1182345
- [37] Mendonça MS, Mangiavacchi PM, Rios Álvaro FL. Regulatory functions of FKBP5 intronic regions associated with psychiatric disorders. *J Psychiatr Res*, 2021, 143: 1-8
- [38] Ising M, Maccarrone G, Brückl T, et al. FKBP5 gene expression predicts antidepressant treatment outcome in depression. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 485
- [39] Teo CH, Wong ACH, Sivakumaran RN, et al. Gender differences in cortisol and cortisol receptors in depression: a narrative review. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 7129
- [40] Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Pawlak J, et al. Glucocorticoid receptor polymorphism is associated with major depression and predominance of depression in the course of bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2011, 134: 138-44
- [41] Sun K, Cao C. The effects of childhood maltreatment, recent interpersonal and noninterpersonal stress, and HPA-axis multilocus genetic variation on prospective changes in adolescent depressive symptoms: a multiwave longitudinal study. *Dev Psychopathol*, 2024, doi: 10.1017/S0954579424000269
- [42] Pereira SC, Coeli-Lacchini FB, Pereira DA, et al. Early life stress unravels epistatic genetic associations of cortisol pathway genes with depression. *J Psychiatr Res*, 2024, 175: 323-32
- [43] Gutiérrez-Zotes A, Díaz-Peña R, Costas J, et al. Interaction between the functional SNP rs2070951 in *NR3C2* gene and high levels of plasma corticotropin-releasing hormone associates to postpartum depression. *Arch Womens Ment Health*, 2020, 23: 413-20
- [44] Martocchia A, Curto M, Toussan L, et al. Pharmacological strategies against glucocorticoid-mediated brain damage during chronic disorders. *Recent Pat CNS Drug Discov*, 2011, 6: 196-204
- [45] Choi KW, Na EJ, Fava M, et al. Increased adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels predict severity of depression after six months of follow-up in outpatients with major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 2018, 270: 246-52
- [46] Lu R, Zhang L, Wang H, et al. Echinacoside exerts antidepressant-like effects through enhancing BDNF-CREB pathway and inhibiting neuroinflammation via regulating microglia M1/M2 polarization and JAK1/STAT3 pathway. *Front Pharmacol*, 2023, 13: 993483
- [47] Song J, Zhou N, Ma W, et al. Modulation of gut microbiota by chlorogenic acid pretreatment on rats with adrenocorticotrophic hormone induced depression-like behavior. *Food Funct*, 2019, 10: 2947-57
- [48] Lennon G, Balfe Á, Bambury N, et al. Correlations between colonic crypt mucin chemotype, inflammatory grade and *Desulfovibrio* species in ulcerative colitis. *Colorectal Dis*, 2014, 16: O161-9
- [49] Song J, Ma W, Gu X, et al. Metabolomic signatures and microbial community profiling of depressive rat model induced by adrenocorticotrophic hormone. *J Transl Med*, 2019, 17: 224
- [50] Sallie FN, Pienaar L, Lubbe A, et al. Neurobehavioral and molecular changes in a rodent model of ACTH-induced HPA axis dysfunction. *Brain Res*, 2024, 1834: 148913

- [51] Tao YX. Melanocortin receptors. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863: 2411-3
- [52] Yuan F, Hou B, Ji L, et al. Sex-specific association of MC₂R polymorphisms and the risk of major depressive disorder in Chinese Southern Han. *Psychiatr Genet*, 2021, 31: 36-7
- [53] Keller J, Gomez R, Williams G, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*, 2017, 22: 527-36
- [54] Liu P, Song S, Yang P, et al. Aucubin improves chronic unpredictable mild stress-induced depressive behavior in mice via the GR/NF- κ B/NLRP3 axis. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110677
- [55] Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23: 477-501
- [56] Guidotti G, Calabrese F, Anacker C, et al. Glucocorticoid receptor and FKBP5 expression is altered following exposure to chronic stress: modulation by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38: 616-27
- [57] Xu D, Xu Y, Gao X, et al. Potential value of interleukin-6 as a diagnostic biomarker in human MDD and the antidepressant effect of its receptor antagonist tocilizumab in lipopolysaccharide-challenged rats. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124: 110903
- [58] Sun J, Qiu L, Zhang H, et al. CRHR1 antagonist alleviates LPS-induced depression-like behaviour in mice. *BMC Psychiatry*, 2023, 23: 17
- [59] Budziński ML, Sokn C, Gobbin R, et al. Tricyclic antidepressants target FKBP51 sumoylation to restore glucocorticoid receptor activity. *Mol Psychiatry*, 2022, 27: 2533-45
- [60] Ramirez-Plascencia OD, De Luca R, Machado NLS, et al. A hypothalamic circuit for circadian regulation of corticosterone secretion. *Res Sq*, 2024, 3: 4718850
- [61] Antunica-Noguerol M, Budziński ML, Druker J, et al. The activity of the glucocorticoid receptor is regulated by SUMO conjugation to FKBP51. *Cell Death Differ*, 2016, 23: 1579-91
- [62] Palazidou E. The neurobiology of depression. *Br Med Bull*, 2012, 101: 127-45
- [63] Cardoner N, Andero R, Cano M, et al. Impact of stress on brain morphology: insights into structural biomarkers of stress-related disorders. *Curr Neuropharmacol*, 2024, 22: 935-62
- [64] Barfield ET, Gourley SL. Prefrontal cortical TrkB, glucocorticoids, and their interactions in stress and developmental contexts. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 95: 535-58
- [65] McKlveen JM, Myers B, Flak JN, et al. Role of prefrontal cortex glucocorticoid receptors in stress and emotion. *Biol Psychiatry*, 2013, 74: 672-9
- [66] Zhang WH, Liu WZ, He Y, et al. Chronic stress causes projection-specific adaptation of amygdala neurons via small-conductance calcium-activated potassium channel downregulation. *Biol Psychiatry*, 2019, 85: 812-28
- [67] Dolotov OV, Inozemtseva LS, Myasoedov NF, et al. Stress-induced depression and Alzheimer's disease: focus on astrocytes. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 4999
- [68] Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, et al. BDNF as a promising therapeutic agent in parkinson's disease. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 1170
- [69] Zeng J, Xie Z, Chen L, et al. Rosmarinic acid alleviate CORT-induced depressive-like behavior by promoting neurogenesis and regulating BDNF/TrkB/PI3K signaling axis. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 115994
- [70] Kunugi H, Hori H, Adachi N, et al. Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, 64: 447-59
- [71] Cao X, Li LP, Wang Q, et al. Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors. *Nat Med*, 2013, 19: 773-7
- [72] Lu CL, Ren J, Mo JW, et al. Glucocorticoid receptor-dependent astrocytes mediate stress vulnerability. *Biol Psychiatry*, 2022, 92: 204-15
- [73] Zhang N, Zhang Y, Wang Z, et al. Connexin 43: insights into candidate pathological mechanisms of depression and its implications in antidepressant therapy. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43: 2448-61
- [74] Wang H, Yang X, Lai H, et al. Novel antidepressant mechanism of hypericin: role of connexin 43-based gap junctions. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115545
- [75] Chen J, Wang Z, Zuo W, et al. Effects of chronic mild stress on behavioral and neurobiological parameters-role of glucocorticoid. *Horm Behav*, 2016, 78: 150-9
- [76] Sun JD, Liu Y, Yuan YH, et al. Gap junction dysfunction in the prefrontal cortex induces depressive-like behaviors in rats. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37: 1305-20
- [77] Zgajnar NR, De Leo SA, Lotufo CM, et al. Biological actions of the Hsp90-binding immunophilins FKBP51 and FKBP52. *Biomolecules*, 2019, 9: 52
- [78] Criado-Marrero M, Rein T, Binder EB, et al. Hsp90 and FKBP51: complex regulators of psychiatric diseases. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*, 2018, 373: 20160532
- [79] Sarubin N, Hilbert S, Naumann F, et al. The sex-dependent role of the glucocorticoid receptor in depression: variations in the *NR3C1* gene are associated with major depressive disorder in women but not in men. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2017, 267: 123-33
- [80] Yuan F, Yuan R, Ren D, et al. A novel NR3C2 polymorphism and the increased thyroid-stimulating hormone concentration are associated with venlafaxine treatment outcome in Chinese Han MDD patients. *Psychiatry Res*, 2020, 284: 112690
- [81] Ma S, Chen M, Jiang Y, et al. Sustained antidepressant effect of ketamine through NMDAR trapping in the LHB. *Nature*, 2023, 622: 802-9
- [82] Wang W, Liu L, Yang X, et al. Ketamine improved depressive-like behaviors via hippocampal glucocorticoid receptor in chronic stress induced-susceptible mice. *Behav Brain Res*, 2019, 364: 75-84
- [83] Brivio P, Corsini G, Riva MA, et al. Chronic vortioxetine

- treatment improves the responsiveness to an acute stress acting through the ventral hippocampus in a glucocorticoid-dependent way. *Pharmacol Res*, 2019, 142: 14-21
- [84] Boule F, Velthuis H, Koedam K, et al. Behavioral and neurochemical characterization of TrkB-dependent mechanisms of agomelatine in glucocorticoid receptor-impaired mice. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26: 65-77
- [85] Tchekalarova J, Nenchovska Z, Atanasova D, et al. Consequences of long-term treatment with agomelatine on depressive-like behavior and neurobiological abnormalities in pinealectomized rats. *Behav Brain Res*, 2016, 302: 11-28