

# 孕产期抑郁症产生的生理基础

倪琰琰,程蔚蔚\*

作者单位:200030 上海,上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院产科

作者简介:倪琰琰,毕业于上海交通大学医学院,硕士研究生,主治医师,主要研究方向为产科

\* 通信作者,E-mail: 18017316001@163.com

【关键词】孕产期抑郁症;生理基础;神经内分泌因素

【中图分类号】R 714.46

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2022)12-003-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2022.12.01

孕产期抑郁症包括产前抑郁症(antenatal depression, AD)和产后抑郁症(post-partum depression, PPD),AD 发生率约 15%,产后前 3 个月 PPD 的患病率也高达 10%~15%,且孕产期抑郁症患者再次妊娠抑郁症复发率高达 20%~30%<sup>[1]</sup>。目前研究发现与 AD 和 PPD 发病关系最为密切的生理基础可能为妊娠期和产褥期体内各种神经内分泌激素水平的改变。孕产期妇女体内许多激素包括雌孕激素、泌乳素、肾上腺皮质激素、甲状腺激素等,其水平波动剧烈,特别是在产后,随着胎盘娩出,孕妇体内激素会迅速下降,部分激素水平甚至在 3 d 内即可下降至非孕状态,极易影响大脑中调节情绪的神经递质表达,使脑内和内分泌组织的儿茶酚胺分泌减少,影响神经递质的变化,从而导致孕产妇产生紧张不安、多虑等不良情绪<sup>[2]</sup>。 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)及多巴胺(dopamine, DA)等都是脑内最重要的神经递质,其功能紊乱极易导致 AD 及 PPD 的发生,本文将重点阐述孕产期抑郁症产生的生理基础。

## 1 神经内分泌因素

### 1.1 雌二醇

孕期雌激素水平升高能保证妊娠早期胎儿胎盘生长,此外增高的雌激素还会作用于女性大脑导致情绪变化。作用机制主要在于雌激素和神经递质及受体的关系,雌激素受体广泛分布于中枢神经系统,如下丘脑、垂体、边缘系统及脑干单胺类神经元等处。雌激素与靶细胞上特异性受体结合发挥作用,通过调节合成酶速度控

制神经递质和神经肽合成而对情绪和精神状态等产生影响。雌二醇(estradiol,  $E_2$ )在妊娠期逐渐增加,到妊娠晚期达到高峰<sup>[3]</sup>,但分娩后急剧下降,产生“ $E_2$  戒断”状态,使脑内和内分泌组织的儿茶酚胺作用下降,是导致产后抑郁的生理学基础。Pařízek A 等<sup>[4]</sup>最近研究发现,产前 4 周母体血液中及分娩时脐带血中雌激素含量升高时,易发生 PPD。通过测定孕产妇体内雌激素的含量,可能有助于我们早期发现 AD 和 PPD 患者,从而尽早干预,改善抑郁症状、降低发病概率,但这一研究包含病例数较小,是否具有统计学意义尚需进一步探讨。

### 1.2 孕酮

相对于雌激素在孕期升高 100 倍,孕激素在孕期升高 10 倍左右,分娩后亦出现迅速下降。孕激素长期以来被认为具有抗焦虑和抗抑郁作用,孕激素能调节 NE 能神经元、DA 能神经元及 GABA 能神经元等多种神经递质系统,同时还影响其他高级大脑活动。分娩后孕激素水平下降可引起下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic pituitary adrenal, HPA)轴的紊乱,GABA 能神经元受到抑制,刺激 DA,从而导致抑郁情绪的产生。孕激素下降幅度越大,患产后抑郁的风险越大。因此,测定孕酮(progesterone, P)水平,可能同样有助于对 AD 和 PPD 患者的早期发现及干预。

### 1.3 泌乳素

泌乳素(prolactin, PRL)水平在妊娠期妇女血液及脑脊液中显著增加,可明显减少妊娠期的紧张焦虑不安情绪。PRL 受体水平在产后哺乳女性和孕期女性脑中均会被上调,且哺乳女性体内 PRL 分泌增多,可减少产后因循环中胎盘激素快速下降给大脑带来的影响,从而降低 PPD

和心理疾病的发生率。研究发现,PPD 患者体内 PRL 水平较正常产妇下降<sup>[5]</sup>,由此说明,PRL 水平的降低与 PPD 的发生密切相关。孕产期加强母乳喂养的宣教,督促产后尽早母乳喂养,不但可以维持产妇体内 PRL 水平,同时还能加强母子之间的情感交流,使产妇尽早适应母亲这一新身份,从而降低 PPD 的发生概率。

#### 1.4 催产素

从妊娠阶段开始,催产素(oxytocin, OXT)水平呈上升趋势,加速妊娠期女性母性行为的表现<sup>[6]</sup>,并通过控制促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)的释放来抑制 HPA 轴的活性,促进母性行为的表达<sup>[7]</sup>。OXT 还通过调节 DA 神经元的功能,对孕产期抗抑郁症有重要的调节作用,有助于改善孕产妇的母性行为。研究发现妊娠期间较低的 OXT 水平可以预测产后两周内母体的高抑郁症状<sup>[8]</sup>。因此,OXT 的表达水平可能与孕产期抑郁症的发生密切相关,测定 OXT 水平对早期干预 AD 和 PPD 有一定的临床指导意义。

#### 1.5 肾上腺皮质功能

孕产期 CRH、肾上腺皮质激素、皮质醇及皮质类固醇结合球蛋白含量均升高,分娩后均下降。既往研究发现,AD 患者体内皮质醇呈高水平表达,Glynn LM 等<sup>[9]</sup>近期研究也发现,中孕期(孕 25~32 周)CRH 的高表达,对于 PPD 有一定的预测作用,皮质醇分泌旺盛,可导致高皮质醇血症,从而增加女性患抑郁症的风险。因此,孕产妇体内肾上腺皮质激素分泌水平的异常升高,可能与 AD 和 PPD 的发生密切相关,在临床工作中,我们可以通过检测孕产妇肾上腺皮质激素,从而对 AD 和 PPD 进行预测。

#### 1.6 甲状腺激素

甲状腺功能障碍可作用于脑组织,导致大脑功能指挥错乱而出现精神异常。研究结果显示 PPD 与促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)降低有关,但尚不清楚 TSH 的降低是如何导致抑郁症的发病<sup>[10]</sup>。可能因孕妇体内甲状腺过氧化物酶抗体增加、甲状腺激素水平降低,从而诱发抑郁样症状、认知功能障碍和反应迟钝等相关表现,进而导致抑郁症的发生。因此,对于 TSH 下降的孕妇,我们需高度重视,密切随访甲状腺功能情况,加强心理疏导,避免 AD 和 PPD 的发生。

### 2 神经递质因素

神经递质是由神经末梢释放的特殊化学物质(GABA、5-HT、DA、NE),目前已有研究发现 PPD 患者存在这些单胺类神经递质系统的紊乱,是抑郁症发病的重要原因<sup>[11]</sup>。这些神经递质在激素、HPA 轴及情绪异常相互作用的体系中起着极其重要的连接作用,因此,其分泌水平的调节失控可能亦是孕产期抑郁症发生的重要生理学基础。目前的抗抑郁症药物正是通过维持

HPA 轴的功能正常,从而改善 AD 和 PPD 患者的抑郁症状<sup>[12]</sup>。

#### 2.1 $\gamma$ -氨基丁酸

分娩后的女性极易受到情绪的困扰,无法充分适应产后体内神经内分泌环境的变化,从而诱发 PPD。一项研究聚焦 PPD 患者大脑内 GABA 代谢的情况,发现 PPD 患者枕叶 GABA 含量较对照组下降,提示 GABA 的下降,可能与 PPD 的发生相关<sup>[13]</sup>。最新研究还发现当体内 GABA A 受体表达升高时,会影响卵巢激素水平的分泌,从而导致抑郁症的发生<sup>[14]</sup>。

#### 2.2 5-羟色胺

5-HT 是围产期抑郁发生的重要介质,5-HT 参与情绪和行为的调节,5-HT 1A 突触后受体的减少会增加产后焦虑和抑郁情绪的发生概率,影响母亲与婴儿的互动。研究发现孕产期抑郁症患者的前扣带回、内侧颞叶和外侧眶额的 5-HT 1A 突触后受体结合力均减低(降低幅度>20%),5-HT 表达升高,卵巢激素水平分泌异常,提示 5-HT 系统的异常是孕产期抑郁症发病的重要因素<sup>[15-16]</sup>。

#### 2.3 多巴胺

DA 属于单胺类递质,是下丘脑和脑垂体腺中的关键性神经递质,其合成、释放、再摄取或代谢障碍均可导致抑郁的发生。研究发现孕产期抑郁症患者体内杏仁核中 DA 转运子减少,D 2/3 受体浓度上调,进而导致 DA 分泌减少,从而诱发抑郁<sup>[17]</sup>。因此,对于下丘脑-垂体 DA 缺乏的孕妇,应高度警惕孕产期抑郁症的发生。

#### 2.4 去甲肾上腺素

NE 是由酪氨酸转运蛋白载体介导酪氨酸和 NE 前体进入 NE 能的神经末梢,并通过一系列转化而来,起到支配人思维和日常活动的作用。大脑内 NE 浓度的改变会诱导产妇出现抑郁样状态,有研究报道 PPD 患者体内血浆 NE 水平升高,这可能是因 PPD 患者体内肾上腺皮质激素释放因子受到了刺激,激活蓝斑-颞叶海马中的 NE 能量通路,从而大量释放 NE 所致。因此当体内 NE 过度活跃时会引起焦虑症状,从而诱发 PPD<sup>[18]</sup>。

### 3 其他血清生物学因素

#### 3.1 血清 25 羟维生素 D<sub>3</sub>

有学者认为维生素 D 影响免疫系统和 HPA 轴,可能在抑郁症的发展中发挥调节作用<sup>[19]</sup>。有研究发现血清 25 羟维生素 D<sub>3</sub>(25(OH)D<sub>3</sub>)浓度下降更容易发生产后抑郁症状<sup>[20]</sup>,通过测定妊娠中期女性的 25(OH)D<sub>3</sub>血清水平,并确定 25(OH)D<sub>3</sub>缺乏的女性,在产后 6 个月的抑郁症状增加。多项研究也表明妊娠早期 25(OH)D<sub>3</sub>缺乏可预测妊娠中期和(或)妊娠晚期抑郁症的风险,因此,血清 25(OH)D<sub>3</sub>浓度的降低可能与孕产期抑

郁症的发生有一定的相关性,通过测定血清 25(OH)D<sub>3</sub> 的浓度,对于预测 AD 和 PPD 有一定的临床指导意义。

### 3.2 $\Omega$ -3 多不饱和脂肪酸

有学者研究发现,当缺乏  $\Omega$ -3 多不饱和脂肪酸时,会影响糖皮质激素受体(GRs)的功能,引起皮质醇的转运障碍,并且抑制 HPA 轴激活和反馈(通过诱导 GR 抗性),从而导致抑郁样行为,同时伴随着前额皮质和海马中 GR 和黑皮素受体(MCR)表达的下调,最后表现为抑郁症状。研究发现  $\Omega$ -3 多不饱和脂肪酸在产后抑郁患者中呈低表达状态<sup>[21]</sup>,当给予含有二十碳五烯酸(EPA)的  $\Omega$ -3 脂肪酸,可明显改善与抑郁症相关的一些症状<sup>[22]</sup>,更加佐证了  $\Omega$ -3 多不饱和脂肪酸分泌的异常可能与孕产期抑郁症发病相关。

### 3.3 血清铁元素

孕妇对铁元素的需求明显比正常人多,孕产妇很容易出现缺铁性贫血,研究发现铁元素的含量与孕产期抑郁症的患病率呈显著负相关,缺铁率越高,孕产期抑郁症发病率越高<sup>[23]</sup>。因此,在平日的临床工作中,对于贫血的孕产妇,我们可以积极尽早地补充一定量的铁剂、改善铁的储备量,可能有助于降低孕产期抑郁症的发病概率、改善抑郁症状。

## 4 遗传因素

目前的研究普遍认为与 AD 和 PPD 的发病最为密切的生理基础在于体内神经内分泌激素水平的改变,尚无明确证据表明患有孕产期抑郁症的女性及其子代患病风险增加,但仍有部分研究发现具有 PPD 病史的女性基因谱与正常人相比,有多个基因具有差异<sup>[24]</sup>。Payne JL 等<sup>[25]</sup>在目前研究基础上总结出雌激素受体  $\alpha$  基因(ESR1)、5-羟色胺转运蛋白(5-HTT)、单胺氧化酶 A(MAOA)、邻苯二酚氧甲基转移酶(COMT)、色氨酸羟化酶 2(TPH2)、催产素/催产素受体(OXT/OXTR)等基因表达与产后抑郁的发生有关,而这些基因的异常表达,可能导致体内神经内分泌激素的浓度改变,从而诱发孕产期抑郁症的发生。因此,在产检过程中我们仍需重视对家族抑郁症病史的询问,尤其对于那些曾患有 AD 和 PPD 的孕产妇,我们需对其加强孕产期的心理疏导,避免孕产期抑郁症的发生。

## 5 免疫因素

近年来神经免疫通路的激活和抑郁症的关系受到广泛关注。相关研究表明白细胞介素-6(IL-6)与孕产期抑郁症有关,IL-1 $\beta$ 、白血病抑制因子受体(LIF-R)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )或其中一些指标的比值等均可能与 PPD 有关,其机制可能仍与影响体内神经内分泌激素传递和浓度表达相关<sup>[26-27]</sup>。但由于

妊娠本身就有免疫系统的改变,所以妊娠、孕产期抑郁症与免疫系统变化这三者之间的关系仍有待进一步研究。

## 6 分娩因素

剖宫产作为一种创伤性操作,术后疼痛常会影响产妇产后的情绪,另外麻醉、手术本身也会影响产妇神经内分泌系统功能,进而增加产后抑郁的发生风险。而自然分娩作为人类繁衍的基本途径,全身各系统在神经体液调节下早已为分娩时的生理变化做好了准备,故产妇分娩后的生理及心理应激反应是机体所能承受的,较剖宫产更利于情绪稳定<sup>[28]</sup>。因此,产前加强对孕妇及家属的宣教,强调顺产较剖宫产更符合分娩的正常生理过程,能为母儿带来更多的益处,降低不良妊娠结局的发生概率,帮助孕妇乃至整个家庭做好顺产的生理和心理准备,对降低 PPD 发生率有一定的帮助。

## 7 总结

综上所述,孕产期抑郁症作为孕产期精神障碍中的一类疾病,发病原因复杂,涉及多重生理学、心理学、免疫学、遗传学等因素,也与社会家庭关系密不可分,是基因-内分泌-环境相互作用导致的复杂情感障碍。孕产期多种神经内分泌激素水平的改变、神经内分泌轴的变化及脑内大量神经递质表达的改变,可能是与 AD 及 PPD 的发病最为密切相关的生理基础。

## 【参考文献】

- [1] Martínez-Paredes JF, Jácome-Pérez N. Depression in pregnancy [J]. Revista Colombiana de Psiquiatría, 2019, 48(1): 58-65.
- [2] 何青,胡佳佳,周伯荣,等. 围产期抑郁患者围产期不同阶段性激素的变化特征 [J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(5): 340-344.
- [3] 杭春梅,黄锐,孙瑜,等. 产妇 4027 例重度产后抑郁检出情况分析 [J]. 安徽医药, 2020, 24(7): 1329-1333.
- [4] Pařízek A, Mikešová M, Jiráček R, et al. Steroid hormones in the development of postpartum depression [J]. Physiological Research, 2014, 63(Suppl 2): S277-S282.
- [5] 张玉红,张阳佳. 产后抑郁和性激素水平、神经递质之间的相关性分析 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(4): 621-623.
- [6] Bealer SL, Lipschitz DL, Ramoz G, et al. Oxytocin receptor binding in the hypothalamus during gestation in rats [J]. AJP Regulatory Integrative and Comparative Physiology, 2006, 291(1): R53-R58.
- [7] Walker SE, Papilloud A, Huzard D, et al. The Link between aberrant hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity during development and the emergence of aggression-animal studies [J]. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2018, 91: 138-152.
- [8] Skrzundz M, Bolten M, Nast I, et al. Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression [J]. Neuropsychopharmacology: Official Publication of

- the American College of Neuropsychopharmacology, 2011, 36(9): 1886-1893.
- [9] Glynn LM, Sandman CA. Evaluation of the association between placental corticotrophin-releasing hormone and postpartum depressive symptoms [J]. *Psychosomatic Medicine*, 2014, 76(5): 355-362.
- [10] 刘米赛. 产后抑郁症与甲状腺功能的关系 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(18): 4370-4372.
- [11] Yim IS, Tanner Stapleton LR, Guardino CM, et al. Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration [J]. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2015, 11: 99-137.
- [12] Ising M, Zimmermann US, Künzel HE, et al. High-affinity CRF1 receptor antagonist NBI-34041: preclinical and clinical data suggest safety and efficacy in attenuating elevated stress response [J]. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2007, 32(9): 1941-1949.
- [13] 周羽珊, 程勃超, 贾志云. 产后抑郁症的神经影像学研究进展 [J]. *磁共振成像*, 2020, 11(7): 593-596.
- [14] Frokjaer GV. Role of serotonin transporter changes in depressive responses to sex-steroid hormone manipulation: a positron emission tomography study [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(8): 534-543.
- [15] Moses-Kolko EL, Wisner KL, Price JC, et al. Serotonin 1A receptor reductions in postpartum depression: a positron emission tomography study [J]. *Fertility and Sterility*, 2008, 89(3): 685-692.
- [16] Habib P, Beyer C. Regulation of brain microglia by female gonadal steroids [J]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2015, 146: 3-14.
- [17] Liu Y, Zhao J, Guo W. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders [J]. *Front Psychol*, 2018, 9: 2201.
- [18] Landsman A, Aidelman R, Smith Y, et al. Distinctive gene expression profile in women with history of postpartum depression [J]. *Genomics*, 2017, 109(1): 1-8.
- [19] Murphy PK, Mueller M, Hulsey TC, et al. An exploratory study of postpartum depression and vitamin D [J]. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*, 2010, 16(3): 170-177.
- [20] Milanese Y, Hoogendijk W, Lips P, et al. The association between low vitamin D and depressive disorders [J]. *Molecular Psychiatry*, 2014, 19(4): 444-451.
- [21] Roomruangwong C, Anderson G, Berk M, et al. A neuro-immune, neurooxidative and neuro-nitrosative model of prenatal and postpartum depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 81: 262-274.
- [22] Wu YQ, Dang RL, Tang MM, et al. Long chain omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation alleviates doxorubicin-Induced depressive-like behaviors and neurotoxicity in rats: involvement of oxidative stress and neuroinflammation [J]. *Nutrients*, 2016, 8(4): 243.
- [23] 欧明芝, 佐满珍, 刘辉, 等. 产后抑郁症与多种因素关系研究进展 [J]. *河北医药*, 2020, 42(7): 1083-1087.
- [24] Landsman A, Aidelman R, Smith Y, et al. Distinctive gene expression profile in women with history of postpartum depression [J]. *Genomics*, 2017, 109(1): 1-8.
- [25] Payne JL, Maguire J. Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression [J]. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2019, 52: 165-180.
- [26] Liu H, Zhang Y, Gao Y, et al. Elevated levels of Hs-CRP and IL-6 after delivery are associated with depression during the 6 months postpartum [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 243: 43-48.
- [27] Leff-Gelman P, Mancilla-Herrera I, Flores-Ramos M, et al. The immune system and the role of inflammation in perinatal depression [J]. *Neurosci Bull*, 2016, 32(4): 398-420.
- [28] 曾艳, 杨梅. 自然分娩与剖宫产分娩对产妇产后生理及心理影响的比较 [J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2015, 11(3): 102-105.

(收稿日期: 2021-11-26 编辑: 吕永胜)