

抑郁症残留症状的临床现状及运动疗法的应用

夏叶, 张函, 付佩彩, 杨渊

摘要 很多抑郁症患者在经过系统治疗达到缓解后仍然有残留症状,残留症状是抑郁症复发的高危因素。运动疗法作为目前抑郁症治疗的新热点,其在抑郁症残留症状的治疗上的应用值得关注。本文对抑郁症残留症状的临床现状及运动疗法的应用进行总结,并对运动疗法应用于残留症状的未来研究方向进行展望。

关键词 抑郁症;残留症状;运动疗法

中图分类号 R741;R749 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220749

本文引用格式:夏叶, 张函, 付佩彩, 杨渊. 抑郁症残留症状的临床现状及运动疗法的应用[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(3): 161-165.

Clinical Status of Residual Symptoms of Depression and Application of Exercise Therapy XIA Ye, ZHANG Han, FU Pei-cai, YANG Yuan. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Residual symptoms often exist in patients with major depressive disorder, even after systematic treatment, and residual symptoms are high risk factors for recurrence of depression. As exercise therapy receives increasing attention in the field of depression treatment, it may be a new option in the treatment of residual symptoms of depression. This review summarizes the clinical status of residual symptoms of depression and the application of exercise therapy, and prospects the future research direction of exercise therapy in residual symptoms.

Keywords depression; residual symptoms; exercise therapy

残留症状是指抑郁症患者经过规范抗抑郁治疗取得缓解[定义为抑郁症症状快速自评量表(QIDS-SR16)≤5分或17项汉密尔顿抑郁量表(HAMA-17)≤7分]或有反应(定义为抑郁量表评分改善50%以上)后仍然存留的症状^[1,2]。残留症状的持续存在严重影响抑郁症患者的日常生活质量和社会功能,并造成沉重的社会疾病负担。目前残留症状的治疗主要集中于药物治疗、心理治疗和物理治疗等方式,但效果均不理想。运动疗法作为一种新兴的治疗方式,以其简便、易行、对技巧要求不高且可配合其他治疗等优点,在近年来多项抑郁症干预研究中得以应用并表现出较好的效果^[3,4],但其对残留症状的疗效尚缺乏充分的依据。本文将对残留症状的临床特点、对患者的影响、主要治疗方式,以及运动疗法的应用进行总结,并对运动疗法在残留症状的应用进行展望。

1 残留症状的临床特点

残留症状在抑郁症患者中非常常见。其主要的临床表现有两类:一类是患者的情绪症状未得到完全缓解,仍然残留情绪低落、兴趣减退、动力不足等;一类则是情绪症状基本缓解,但残留躯体症状、睡眠障碍、认知功能减退等非抑郁情绪症状^[5]。STAR*D研究发现,90%以上的抑郁患者经过规范治疗后仍至少残留一种症状,其中最常见的包括睡眠障碍(71.7%)、食欲/体重障碍(35.9%)和低落情绪(27.1%)等^[1]。Nil等^[6]对3 278例抑郁症患者随访发

现41%的患者有残留症状,如缺乏动力(23.1%)和注意力不集中(15.8%)。赵荣江等^[7]对我国来自8个城市的733例抑郁症患者调查也发现最常见残留症状包括注意力/决策力下降(82%)、精力不足(80%)、兴趣减退(75%)、感觉沮丧(72%)、睡眠不深(72%)和反应迟钝(70%)等。

2 残留症状对患者的影响

2.1 降低生活质量和社会功能

残留症状严重降低了抑郁症患者的生活质量、日常生活能力和社会功能^[6]。Kennedy等^[8]对抑郁症患者观察随访8~10年发现,有残留症状的患者比无残留症状的患者在社会功能、工作、处理家庭关系等方面表现更差。Woo等^[9]在811例患者的横断面调查中发现,有残留症状的患者对药物治疗效果的满意度更低、自杀风险更高、健康相关生活质量受损程度更高,其中残留的躯体症状(疼痛等)对患者健康相关生活质量的负面影响最为明显。D'Avanzato等^[10]发现残留焦虑越重,患者在交友、休闲活动、心理健康和身体健康方面的满意度就越低,且残留焦虑对患者社会功能及心理健康的影响程度比残留抑郁情绪更大。

2.2 增加复发风险

残留症状是抑郁症复发的重要危险因素。Kennedy等^[8]发现残留症状患者比无残留症状患者在随访的前两年表现出更高的复发趋势(复发百分比:56% v.s. 42%)。残留有持续失眠的重性抑郁障碍

作者单位

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科
武汉 430030

基金项目

国家自然科学基金
(No. 82090034);

运用华为可穿戴设备评估运动疗法改善情绪障碍效果分析临床科研项目(No. 2019090)

收稿日期

2022-09-04

通讯作者

杨渊

1453026875@

qq.com

(major depressive disorder, MDD)患者比无失眠患者的复发时间显著缩短,且持续性失眠患者的1年复发率为43.4%,而无失眠患者的1年复发率仅为7.4%^[11]。对STAR*D研究的患者进行随访发现,残留症状数量与复发比率呈正相关^[1];特别是残留的烦躁、睡眠障碍、体重变化^[12]。

3 残留症状治疗方式

残留症状主要治疗方式有药物治疗、心理治疗和物理治疗。

3.1 药物治疗

药物治疗目前仍是残留症状治疗的主要方式。STAR*D研究显示,药物治疗第一、第二、第三和第四治疗阶段的缓解率分别为36.8%、30.6%、13.7%和13.0%,经过多轮治疗累积的缓解率也仅为67%^[13]。美国精神病学协会在MDD治疗指南中建议增加剂量、改用不同的抗抑郁药或添加不同的药物^[14]。但即便如此,仍有很多患者的残留症状不能缓解。近三分之一的患者对抗抑郁药存在抵抗^[13]。部分患者在对以前有反应的标准治疗中逐渐出现耐药性,且随着时间的推移逐渐恶化,残留症状也越来越多^[15]。同时大多数的抗抑郁药有胃肠道不适、体重减轻、嗜睡、头晕、头痛、乏力、自杀念头增加、性功能障碍及心脑血管事件风险增加等不良反应^[16]。因此,抗抑郁药对残留症状的作用有限,其副作用也影响抑郁症患者的康复及依从性。

3.2 心理治疗

心理治疗也是抑郁症的重要治疗方式。研究表明,心理治疗联合药物治疗能有效改善抑郁症状,并减少抑郁症的复发^[17]。常见的心理治疗方法包括认知行为疗法、家庭治疗、人际心理治疗和森田疗法等,近年来基于正念的认知行为疗法(mindfulness-based cognitive therapy, MBCT)越来越多地应用于残留症状的治疗。Segal等^[18]研究发现,残留症状患者经MBCT干预3月后,比残留症状对照组患者的抑郁和焦虑症状更少,复发率也更低(13.5% v.s. 23.0%)。但目前的研究结果并不一致,例如Kuyken等^[19]发现缓解期的重性抑郁症(remitted major depressive disorder, rMDD)患者经MBCT治疗后,随访的24月内与维持性抗抑郁药治疗相比两组在复发率方面没有显著差异。这些研究结果的不一致可能是由于纳入的人群、干预的具体方法、疗程、文化差异等因素所造成,MBCT在抑郁症残留症状上的应用尚需进一步研究。此外,目前我国心理健康服务体系尚不完善,精神科医生、心理医生及心理咨询师人数严重匮乏,抑郁症患者能够接受心理治疗的机会较少,使心理治疗难以在抑郁症残留症状患者的治疗中得以长期广泛使用。

3.3 物理治疗

物理治疗主要包括电休克治疗(electroconvulsive therapy, ECT)、深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)和经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)等。

3.3.1 ECT ECT是抑郁症的有效治疗方式,能够快速高效地缓解抑郁症状并有效减少抑郁症的复发,其在抗抑郁治疗方面的疗效可能比抗抑郁药和心理治疗两种常规方法更显著^[20],尤其对于经过几轮抗抑郁药治疗后仍未恢复的残留症状患者^[21]。

然而ECT因其常见的副作用如认知功能下降、头痛、恶心、呕吐等,以及较高的治疗费用使其并未成为抑郁症的一线治疗方案,利用率仍然较低^[22,23]。2017年美国的一项调查发现,只有1.5%的严重情感障碍患者在住院期间接受了ECT治疗^[21]。目前关于ECT针对于残留症状治疗的干预性研究较少,ECT的治疗安全性及有效性仍需进一步研究探索。

3.3.2 DBS DBS是一种有创的治疗方式,对于药物治疗和心理治疗效果不佳的MDD患者可以考虑使用。有研究认为DBS对胼胝体下扣带皮质、腹侧囊/腹侧纹状体、伏隔核、外侧缰核、下丘脑脚、内侧前脑束等部位的刺激治疗MDD患者时是有效且安全的^[24],其中对胼胝体下扣带皮质刺激的缓解率可达50.0%~87.5%^[25]。然而长期的DBS治疗可能出现颅内出血、感染、谵妄、癫痫发作、轻躁狂、睡眠障碍、恶心、头痛等副作用^[26]。目前DBS治疗残留症状仍只能作为一种试验性治疗手段。

3.3.3 TMS 相较于ECT和DBS,TMS无创和不需要失去意识的操作方式更能让患者接受。在临床试验中,TMS显示了很好的抗抑郁作用,尤其对于MDD和对抗抑郁药物治疗抵抗或无效的患者^[27]。例如,Wang等^[28]发现,将未完全缓解的rMDD患者随机分配到TMS组、单纯抗抑郁药组及联合治疗组,经12月干预后,TMS组和TMS加药物联合治疗组比单纯抗抑郁药组复发率更低(24.2%和15.9% v.s. 44.4%)。但TMS需要患者定期至医院治疗,且其治疗抑郁症的神经生物学机制尚未完全阐明,已有临床研究样本量较小,仍需要大样本的研究去总结和探索其在残留症状治疗中的有效率。

4 运动疗法对抑郁症的治疗

运动是指有计划、有组织和反复的身体运动,以提高或维持身体健康为目的;运动疗法是指为特定治疗目标所设计和规定的身体运动方案或计划^[29]。近年来,基于有氧运动、抗阻力运动、柔韧性运动、身心运动等多种运动模式的运动疗法在抑郁症治疗中得到了广泛关注。

4.1 运动疗法治疗抑郁症的神经生物学机制

4.1.1 改善神经炎症反应 研究发现抑郁症患者体内白细胞介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor α , TNF- α)、IL-10等多种促炎细胞因子水平升高^[30],提示免疫炎症可能参与抑郁症的发病。有研究发现促炎细胞因子可降低颅内5-羟色胺水平,这一关键神经递质的改变可能通过影响抑郁症患者相关脑区神经元信号传导发生变化,从而引起抑郁症状的发生^[31]。运动可通过改变多种促炎症细胞因子水平起到抗炎作用,从而改善抑郁症状。Paolucci等^[32]发现6周的中等强度运动训练可降低TNF- α 水平,并有效改善抑郁症状。Kohut等^[33]发现老年抑郁症患者进行10月的有氧运动干预后,C反应蛋白、IL-6和IL-8均显著降低。但目前尚缺乏运动通过抗炎作用改善抑郁症状的直接证据。

4.1.2 提高神经重塑性 运动可能提高抑郁症患者的大脑神经重塑性。一项荟萃分析显示,抑郁症患者的海马、前扣带皮质、前额叶皮质、纹状体、杏仁核的体积减小及白质完整性受损^[34]。

运动被认为可以增加海马、前额叶皮质和前扣带回皮质体积^[35,36],并减少白质病变及增加白质体积^[37],提示这些特定脑组织区域可能是运动发挥抗抑郁作用的通路,但导致这些区域体积变化的具体机制仍不明确,目前的研究认为可能与运动增强神经细胞增生、新血管的生成、神经递质的表达以及下调下丘脑-垂体-肾上腺轴活性等机制有关^[38,39]。

4.1.3 调节自主神经功能 在自主神经功能调节方面,心率变异性(heart rate variability, HRV)是衡量心脏自主神经功能的可靠指标,主要受交感和副交感自主神经功能的影响。抑郁症可引起HRV下降,且与抑郁症严重程度呈负相关,故HRV可作为辅助抑郁症诊断和判断预后的指标^[40]。HRV程度较高的个体更有利于情绪的调节^[41]。运动可以通过增加迷走神经张力和减少交感神经张力对HRV产生积极影响,提高HRV水平^[42]。因此,运动可能通过改善自主神经功能,从而产生积极的情绪调节作用。但目前这一猜测尚缺乏研究证据支持。

4.2 运动疗法的抑郁症治疗形式

4.2.1 单用运动疗法治疗效果不一 单用运动疗法治疗抑郁症的效果目前存在争议。最早在1984年,McCann等^[43]通过对抑郁症患者进行随机有氧运动干预,提供了第一个关于运动有助于改善抑郁症的证据。随后,多个学者的研究发现,有氧运动能有效改善MDD患者的抑郁症状,并与抗抑郁药物疗效大致相当^[44,45]。研究显示,单用运动疗法虽然有效,但与单用药物治疗相比起效较慢^[44,45]。还有的研究显示有氧运动干预无明显抗抑郁作用^[46]。另外,尽管药物组出现了许多副作用,运动组脱落率仍明显比药物组更高^[44,45]。

因此,目前单用运动治疗抑郁症主要用于轻中度抑郁症患者,可为轻中度抑郁症患者提供一个替代治疗方式,避免药物治疗所带来的多种副作用,减轻患者和家庭的经济负担以及社会耻辱感。但运动治疗的高脱落率使其长期持续性治疗显得尤为困难,许多接受了运动替代治疗的患者在后续可能依旧需要抗抑郁药的治疗。

4.2.2 辅助运动疗法治疗效果更显著 与单用运动治疗相比,药物治疗和/或心理治疗的基础上辅助运动疗法的联合治疗方式对改善抑郁症状似乎更加明显。Imboden等^[47]研究发现,抑郁症患者在常规使用抗抑郁药及心理治疗情况下,6周的运动干预能够有效改善患者的抑郁症状和工作记忆。Murri等^[48]同样发现,24周的舍曲林加运动干预对老年抑郁症的疗效明显优于单纯使用舍曲林,辅助了运动治疗的患者在抑郁情绪、精神运动迟缓、焦虑等方面明显得到了更显著的改善。Philippot等^[49]对住院治疗的青少年抑郁患者予以运动辅助治疗,干预6周后显著减轻了抑郁症状,心血管状况也较前有所提升。

但最新一项比较运动、抗抑郁药物及两者联合治疗抑郁症患者疗效的Meta分析显示,三种治疗方式差异无统计学意义^[50],其原因可能是纳入的研究数量有限所造成的偏差结果。目前关于运动辅助治疗的联合治疗研究较少,其有效性仍不清楚,运动作为辅助治疗的价值尚需多中心、大样本的随机对照试验进一步证实。虽然运动辅助药物治疗不一定具有协同作用,但运动

本身所带来的各种益处,可能会抵消抗抑郁药的部分副作用,并促使患者更快地恢复^[51]。

4.3 运动疗法在抑郁症残留症状的应用

有关运动疗法改善抑郁症残留症状的临床研究较少,仅有研究对残留症状患者进行了运动疗法的辅助治疗。研究发现运动组rMDD患者在干预8周后及16周后,较非运动组在认知速度、记忆力、注意力等方面的改善均更明显^[52]。对未完全缓解的rMDD患者在之前药物治疗方案基础上,分别进行12周的高强度和低强度有氧运动后,两组的失眠症状均显著改善,生活质量满意度也显著提升,但两组之间差异无统计学意义^[53,54];另外,该研究中29.5%的受试者被归类为对运动疗法有反应^[55],提示超过四分之一的残留症状患者可通过运动疗法来改善症状,但该研究样本量较小,尚需扩大样本量、多中心研究进一步证实。

4.4 运动疗法治疗抑郁症的运动参数

常用运动方式中有氧运动被认为最有益于改善抑郁症状,不同“剂量”的有氧运动效果可能不同。多位研究者根据既往的临床试验进行分析总结出推荐的运动参数。Perraton等^[56]通过回顾14项研究的运动参数总结出:3次/周、30分钟/次、心率保持在最大心率的60%~80%、持续至少8周的运动有助于改善抑郁症状;Nyström等^[57]通过对15项研究进行总结表明:根据患者个体单独制定身体活动方案,至少3次/周、30分钟/次的身体活动有助于改善抑郁症状;Morres等^[58]对11项研究总结表明:中等强度的有氧运动、3次/周、45分钟/次、保持9.2周能起到最大的抗抑郁作用;Xie等^[59]根据既往的研究结果总结:3~5次/周、中等强度的有氧运动,并持续4~16周可改善抑郁症。针对于抑郁症的运动参数处方目前国内外还未有统一的指南或共识,依据以上研究结果总结可见3~5次/周、30分钟/次、持续至少8周以上的中等强度有氧运动能有效改善抑郁症状。但目前的结果多数是基于对抑郁症急性期治疗的研究,对于残留症状患者的运动方案是否需要在此基础上加以改进需要进一步研究探索。

5 总结与展望

抑郁症残留症状的高发生率以及传统抗抑郁治疗的局限性,长期以来给抑郁症患者的治疗带来了诸多困扰。运动疗法作为一种自然疗法,在传统的抑郁症治疗方法之外为之提供了一个新的治疗切入点。目前运动疗法的研究主要集中在抑郁症的急性期治疗,运动对于抑郁症残留症状治疗的研究还较少,值得进行进一步的研究与探索。同时在未来的研究中,或许还可以结合患者不同的个体特征,制定相应的个体化的治疗方案或相似症状个体的团体治疗方案。目前国内有关运动疗法改善抑郁症的临床研究较少,但因为文化差异等因素可能影响疗效,国内也需开展更多的研究来实践证实。相信随着研究的不断深入,适用于抑郁症的运动“处方”在不久的将来将会问世,为抑郁症急性期及残留症状的患者带来更多治愈的希望。

参考文献

[1] Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH, et al. Residual symptoms

after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report [J]. *Psychol Med*, 2010, 40: 41-50.

[2] Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness [J]. *Br J Soc Clin Psychol*, 1967, 6: 278-296.

[3] Brush CJ, Hajcak G, Bocchine AJ, et al. A randomized trial of aerobic exercise for major depression: examining neural indicators of reward and cognitive control as predictors and treatment targets [J]. *Psychol Med*, 2022, 52: 893-903.

[4] Toups M, Carmody T, Greer T, et al. Exercise is an effective treatment for positive valence symptoms in major depression [J]. *J Affect Disord*, 2017, 209: 188-194.

[5] 杨洋, 沈慧, 张捷. 抑郁症残留症状的临床研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33: 1024-1026.

[6] Nil R, Lütolf S, Seifritz E. Residual symptoms and functionality in depressed outpatients: A one-year observational study in Switzerland with escitalopram [J]. *J Affect Disord*, 2016, 197: 245-250.

[7] 赵荣江, 牛雅娟, 王刚, 等. 有残留症状的抑郁症患者残留症状对社会功能的影响 [J]. *精神医学杂志*, 2020, 33: 326-329.

[8] Kennedy N, Paykel ES. Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome [J]. *J Affect Disord*, 2004, 80: 135-144.

[9] Woo JM, Jeon HJ, Noh E, et al. Importance of remission and residual somatic symptoms in health-related quality of life among outpatients with major depressive disorder: a cross-sectional study [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2014, 12: 188.

[10] D'Avanzo C, Martinez J, Attiullah N, et al. Anxiety symptoms among remitted depressed outpatients: prevalence and association with quality of life and psychosocial functioning [J]. *J Affect Disord*, 2013, 151: 401-404.

[11] Inada K, Enomoto M, Yamato K, et al. Effect of residual insomnia and use of hypnotics on relapse of depression: a retrospective cohort study using a health insurance claims database [J]. *J Affect Disord*, 2021, 281: 539-546.

[12] Sakurai H, Suzuki T, Yoshimura K, et al. Predicting relapse with individual residual symptoms in major depressive disorder: a reanalysis of the STAR*D data [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2017, 234: 2453-2461.

[13] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163: 1905-1917.

[14] American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (third edition) [J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167: 1-152.

[15] Thase ME, Schwartz TL. Choosing medications for treatment-resistant depression based on mechanism of action [J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76: 720-727; quiz 7.

[16] Wang SM, Han C, Bahk WM, et al. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review [J]. *Chonnam Med J*, 2018, 54: 101-112.

[17] Guidi J, Fava GA. Sequential Combination of Pharmacotherapy and Psychotherapy in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78: 261-269.

[18] Segal ZV, Dimidjian S, Beck A, et al. Outcomes of Online Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Patients With Residual Depressive Symptoms: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77: 563-573.

[19] Kuyken W, Hayes R, Barrett B, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse or recurrence (PREVENT): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 386: 63-73.

[20] Liang CS, Chung CH, Tsai CK, et al. In-hospital mortality among electroconvulsive therapy recipients: A 17-year nationwide population-based retrospective study [J]. *Eur Psychiatry*, 2017, 42: 29-35.

[21] Slade EP, Jahn DR, Regenold WT, et al. Association of Electroconvulsive Therapy With Psychiatric Readmissions in US Hospitals [J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74: 798-804.

[22] Brus O, Nordanskog P, Båve U, et al. Subjective Memory

Immediately Following Electroconvulsive Therapy [J]. *J ECT*, 2017, 33: 96-103.

[23] Karayağmurlu A, Coşkun M, Elboğa G, et al. Efficacy and Safety of Electroconvulsive Therapy in Adolescents: A Retrospective Chart Review Study From Turkey [J]. *J ECT*, 2020, 36: 54-59.

[24] Drobisz D, Damborská A. Deep brain stimulation targets for treating depression [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 359: 266-273.

[25] Puigdemont D, Pérez-Egea R, Portella MJ, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: further evidence in treatment-resistant major depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15: 121-133.

[26] Kisely S, Li A, Warren N, et al. A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation for depression [J]. *Depress Anxiety*, 2018, 35: 468-480.

[27] 左成超, 曹幻, 王芙蓉. 经颅磁刺激治疗抑郁症的研究进展 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16: 270-273.

[28] Wang HN, Wang XX, Zhang RG, et al. Clustered repetitive transcranial magnetic stimulation for the prevention of depressive relapse/recurrence: a randomized controlled trial [J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7: 1292.

[29] Niemeijer A, Lund H, Stafne SN, et al. Adverse events of exercise therapy in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Sports Med*, 2020, 54: 1073-1080.

[30] Köhler CA, Freitas TH, Maes M, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2017, 135: 373-387.

[31] Frank MG, Weber MD, Watkins LR, et al. Stress sounds the alarm: The role of the danger-associated molecular pattern HMGB1 in stress-induced neuroinflammatory priming [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 48: 1-7.

[32] Paolucci EM, Loukov D, Bowdish DME, et al. Exercise reduces depression and inflammation but intensity matters [J]. *Biol Psychol*, 2018, 133: 79-84.

[33] Kohut ML, McCann DA, Russell DW, et al. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults [J]. *Brain Behav Immun*, 2006, 20: 201-209.

[34] Gujral S, Aizenstein H, Reynolds CF 3rd, et al. Exercise effects on depression: Possible neural mechanisms [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2017, 49: 2-10.

[35] Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, et al. Physical activity and memory functions: an interventional study [J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32: 1304-1319.

[36] Thomas AG, Dennis A, Rawlings NB, et al. Multi-modal characterization of rapid anterior hippocampal volume increase associated with aerobic exercise [J]. *Neuroimage*, 2016, 131: 162-170.

[37] Sexton CE, Betts JF, Demnitz N, et al. A systematic review of MRI studies examining the relationship between physical fitness and activity and the white matter of the ageing brain [J]. *Neuroimage*, 2016, 131: 81-90.

[38] Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, et al. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 38: 173-192.

[39] Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression [J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10: 1110-1115.

[40] 曹文静, 张金萍, 马建新, 等. 心率变异性临床应用的研究进展 [J]. *实用心电图学杂志*, 2022, 31: 137-143.

[41] Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009, 33: 81-88.

[42] Wong A, Figueroa A. Effects of Acute Stretching Exercise and Training on Heart Rate Variability: A Review [J]. *J Strength Cond Res*, 2021, 35: 1459-1466.

[43] McCann IL, Holmes DS. Influence of aerobic exercise on depression [J]. *J Pers Soc Psychol*, 1984, 46: 1142-1147.

[44] Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, et al. Effects of exercise training on older patients with major depression [J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159: 2349-2356.

[45] Hidalgo JL, Sotos JR. Effectiveness of Physical Exercise in Older Adults With Mild to Moderate Depression [J]. *Ann Fam Med*, 2021, 19: 302-309.

[46] Krogh J, Videbech P, Thomsen C, et al. DEMO-II trial. Aerobic exercise versus stretching exercise in patients with major depression-a randomised clinical trial [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e48316.

[47] Imboden C, Gerber M, Beck J, et al. Aerobic exercise or stretching as add-on to inpatient treatment of depression: Similar antidepressant effects on depressive symptoms and larger effects on working memory for aerobic exercise alone [J]. *J Affect Disord*, 2020, 276: 866-876.

[48] Murri MB, Ekkekakis P, Menchetti M, et al. Physical exercise for late-life depression: Effects on symptom dimensions and time course [J]. *J Affect Disord*, 2018, 230: 65-70.

[49] Philippot A, Dubois V, Lambrechts K, et al. Impact of physical exercise on depression and anxiety in adolescent inpatients: A randomized controlled trial [J]. *J Affect Disord*, 2022, 301: 145-153.

[50] Recchia F, Leung CK, Chin EC, et al. Comparative effectiveness of exercise, antidepressants and their combination in treating non-severe depression: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Br J Sports Med*, 2022, 56: 1375-1380.

[51] Guerrero CS, Furneri G, Grasso M, et al. Antidepressant Drugs and Physical Activity: A Possible Synergism in the Treatment of Major Depression? [J]. *Front Psychol*, 2020, 11: 857.

[52] 陈倩倩, 许瑞智, 汪晓静, 等. 有氧运动干预抑郁症缓解期患者认知功能的临床随机对照研究[J]. *中华精神科杂志*, 2021, 54: 25-30.

[53] Rethorst CD, Sunderajan P, Greer TL, et al. Does exercise improve self-reported sleep quality in non-remitted major depressive disorder? [J]. *Psychol Med*, 2013, 43: 699-709.

[54] Greer TL, Trombello JM, Rethorst CD, et al. IMPROVEMENTS IN PSYCHOSOCIAL FUNCTIONING AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE FOLLOWING EXERCISE AUGMENTATION IN PATIENTS WITH TREATMENT RESPONSE BUT NONREMITTED MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: RESULTS FROM THE TREAD STUDY [J]. *Depress Anxiety*, 2016, 33: 870-881.

[55] Rethorst CD, South CC, Rush AJ, et al. Prediction of treatment outcomes to exercise in patients with nonremitted major depressive disorder [J]. *Depress Anxiety*, 2017, 34: 1116-1122.

[56] Perraton LG, Kumar S, Machotka Z. Exercise parameters in the treatment of clinical depression: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *J Eval Clin Pract*, 2010, 16: 597-604.

[57] Nyström MB, Neely G, Hassmén P, et al. Treating Major Depression with Physical Activity: A Systematic Overview with Recommendations [J]. *Cogn Behav Ther*, 2015, 44: 341-352.

[58] Morris ID, Hatzigeorgiadis A, Stathi A, et al. Aerobic exercise for adult patients with major depressive disorder in mental health services: A systematic review and meta-analysis [J]. *Depress Anxiety*, 2019, 36: 39-53.

[59] Xie Y, Wu Z, Sun L, et al. The Effects and Mechanisms of Exercise on the Treatment of Depression [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 705559.

(本文编辑:王晶)

(上接第160页)

behaviours in dementia (SYMBAD): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 398: 1487-1497.

[16] Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, et al. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Focus (Am Psychiatr Publ)*, 2020, 18: 211-219.

[17] Darcet F, Gardier AM, David DJ, et al. Chronic 5-HT4 receptor agonist treatment restores learning and memory deficits in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 616: 197-203.

[18] 万志荣, 王桂华, 陈宇, 等. 帕金森病焦虑患者的临床特征研究[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15: 14-16.

[19] Bolu PC, Sahota P. Sleep and Parkinson Disease[J]. *Mo Med*, 2017, 114: 381-386.

[20] Lysen TS, Darweesh S, Ikram MK, et al. Sleep and risk of parkinsonism and Parkinson's disease: a population-based study[J]. *Brain*, 2019, 142: 2013-2022.

[21] Zuo LJ, Yu SY, Hu Y, et al. Serotonergic dysfunctions and abnormal iron metabolism: Relevant to mental fatigue of Parkinson disease[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19.

[22] Fu R, Luo XG, Ren Y, et al. Clinical characteristics of fatigued Parkinson's patients and the response to dopaminergic treatment[J]. *Transl Neurodegener*, 2016, 5: 9.

[23] Yaw TK, Fox SH, Lang AE. Clozapine in Parkinsonian Rest Tremor: A Review of Outcomes, Adverse Reactions, and Possible Mechanisms of Action[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2016, 3: 116-124.

[24] Friedman JH. Pimavanserin for the treatment of Parkinson's disease psychosis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14: 1969-1975.

[25] Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383: 533-540.

[26] Fredericks D, Norton JC, Atchison C, et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease psychosis: a perspective on the challenges, treatments, and economic burden[J]. *Am J Manag Care*, 2017, 23: S83-S92.

[27] Sellers J, Darby RR, Farooque A, et al. Pimavanserin for Psychosis in Parkinson's Disease-Related Disorders: A Retrospective Chart Review[J]. *Drugs Aging*, 2019, 36: 647-653.

[28] Moreno GM, Gandhi R, Lessig SL, et al. Mortality in patients with Parkinson disease psychosis receiving pimavanserin and quetiapine[J]. *Neurology*, 2018, 91: 797-799.

(本文编辑:王晶)