

孕期运动对产后抑郁症预防作用研究进展

李奕欣¹, 周麟¹, 肖玲^{1,2}, 王惠玲^{1,2}, 王高华^{1,2}

摘要 产后抑郁症是抑郁症中常见的一种类型,指分娩后4周内出现重度抑郁发作。产后抑郁症损害产妇心理、生理、社会功能等,该疾病诊断及治疗因多方面因素有较大困难,故产后抑郁的预防环节应得到重视。预防措施之一——运动,受到广泛关注,但预防机制仍在探索过程中,本文回顾运动对产后抑郁的作用,以及对运动对产后抑郁预防作用的潜在生物学机制进行汇总。

关键词 产后抑郁症;运动;预防;机制

中图分类号 R741;R749.059 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20221141

本文引用格式:李奕欣,周麟,肖玲,王惠玲,王高华. 孕期运动对产后抑郁症预防作用研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(11): 667-672.

Progress of Research on Preventive Effect of Exercise during Pregnancy on Postpartum Depression LI Yixin¹, ZHOU lin¹, XIAO Ling^{1,2}, WANG Huiling^{1,2}, WANG Gaohua^{1,2}. 1. Department of Psychiatry, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2. Institute of Neuropsychiatry, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Abstract Postpartum depression is a common type of depression, denoting a major depressive episode manifesting within 4 weeks following delivery. Postpartum depression significantly impairs the maternal psychological, physical, and social functioning. The diagnosis and treatment of this condition are challenging due to various factors, emphasizing the importance of prevention strategies. Among the preventive approaches, exercise has received considerable attention, albeit with an ongoing exploration of its prevention mechanism. The present review aims to provide an overview of the role of exercise in mitigating postpartum depression, and to summarize the potential biological mechanisms underlying the preventive effect of exercise on this disease.

Keywords postpartum depression; exercise; prevention; mechanisms

与生活中的其他时期相比,女性在产后期间有着独特的神经特征,伴随波动的生殖激素水平表现出神经高敏感性,同时在遗传学、表观遗传学、神经内分泌,以及环境和社会等相互作用下,表现出异于平常的低落情绪^[1]。

产后抑郁症(postpartum depression, PPD)作为抑郁症的亚型之一,美国精神医学学会在DSM-5(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition)中将其定义为:分娩后4周内出现重度抑郁发作,该疾病发生率逐年递增,现已达5%~10%^[2]。产妇是连接下一代的重要人群,该人群的情绪障碍损害后代的心理精神发育,对家庭和谐及社会发展打击重大,故对产后抑郁症实行有效干预措施至关重要。

疾病治疗的良好效果基于及时就诊及准确诊断,但患有该病的部分患者隐瞒症状或因患者就医时处于疾病潜伏期症状严重程度未达到标准而缺少关注,错过最佳治疗时期,导致产后抑郁症患者治疗缺席或治疗推迟,病情加重,发病前予以干预措施理论上可减少上述情况发生,现已有研究证实产后抑郁症预防战略措施是及时有效的^[3],预防产后抑郁症可大大减少与精神疾病相关的经济成本。目前产后抑郁症的预防措施包括:使用药物及

激素、心理咨询预防等,抗抑郁药可能会通过母乳喂养影响婴儿的健康,孕妇干预依从性不佳影响预防效果,而心理咨询预防费用昂贵、耗时,需要大量的精力,因此,需要探索发现更有效的产后抑郁症预防策略以改善治疗效果,减少发病率或提高治愈率^[4]。

现有证据显示,运动作为非医疗康复手段对女性产后心理健康的预防和康复有重要的作用。既往研究主要关注运动对抑郁症的作用机制,极少有研究阐明运动对产后抑郁症的预防作用及可能的生物学机制。该综述将孕期运动对产后抑郁症的作用及可能预防机制汇总,以挖掘该措施的作用机制,为产后抑郁症的预防提供新思路。

1 运动与产后抑郁症

动物研究发现,孕鼠每天在电动跑步机上跑30 min,持续2周后进行行为学检测发现抑郁样行为减少^[5]。运动对产后抑郁的作用不仅在抑郁样行为方面可被观察到,通过分子生物学实验也可发现。比如:孕前、孕期或产后期间随机自主跑轮运动的小鼠可改善因糖皮质激素引起的母性行为减少,且加强氟西汀抗抑郁样行为作用^[6]。母鼠交配前维持8周,每周连续5 d下午1点到下午5点的游

作者单位

1. 武汉大学人民医院精神科

武汉 430060

2. 湖北省神经精神病研究所

武汉 430060

基金项目

国家自然科学基金(NLRP3炎症小体/IL-18/NF-κB神经

炎症通路介导抑郁

症发生与转归的作

用与机制研究, No.

81871072; HSP90

通过LAMP2A调

控伴侣蛋白介导自

噬诱导铁死亡在抑

郁症发生中的可能

机制研究, No. 820

71523);

武汉大学腾飞计划

(No. TFLC201800

1);

湖北省重点研发计

划(No. 2020BCA0

64)

收稿日期

2022-12-29

通讯作者

王高华

wgh6402@whu.edu.cn

泳运动,怀孕后继续连续3周的游泳运动,发现孕鼠的皮质醇浓度降低,大脑中的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)升高,母性行为增多,抑郁样行为减少^[7]。

临床研究发现,将有久坐习惯的产后抑郁症妇女以小组为单位进行每周运动课程后抑郁分数明显下降^[8]。孕期进行有氧或无氧运动的女性患产后抑郁症的风险明显降低,每周3次,连续12周的产后婴儿车推车步行锻炼可改善抑郁症状^[9]。Aguilar-Cordero等^[10]随机抽取140例怀孕妇女,让她们从妊娠20周到37周参加水上运动组成的游泳锻炼计划,产后4~6周检测发现运动状态下的女性抑郁症状明显较低。Battle等^[11]对妊娠12~26周的孕妇进行10周的产前瑜伽干预,抑郁症状明显好转。

这些结果提示,孕期多种形式的运动方式都对女性产后精神健康有益,并且降低产后抑郁症的发生风险。

2 孕期运动调节产后抑郁症的可能生物学机制

2.1 神经递质

2.1.1 5-HT 5-HT是大脑内参与包括抑郁等多种神经调控反应的重要神经递质,产后抑郁症发病与该物质异常也有密不可分的关系。神经递质本身量的不足无法维持神经元间正常信息交流,可对外界产生异常反应。现已有研究证明5-HT能神经元的5-HT合成不足是产后抑郁症发病因素之一,进一步发现5-HT合成所需酶的基因存在多态性可提示产后抑郁症易感性^[12]。神经递质功能性检测使用正电子发射成像技术处理产后抑郁症患者脑组织发现,扣带回、杏仁核和海马体神经突触后膜5-HT与受体结合率明显降低^[13]。基于以上研究,若有干预方法可将异常的5-HT合成及功能发挥过程恢复到正常水平,有望可作为产后抑郁症的有效预防措施。

运动可多方面影响体内5-HT功能途径。有研究发现与存在肥胖症状的抑郁小鼠体内表达5-HT重要合成酶—色氨酸羟化酶的神经细胞活性受抑制,运动干预后色氨酸羟化酶基因表达回升且有逆转效果,5-HT合成恢复正常,且小鼠抑郁样行为减少^[14]。选择不同的运动形式,5-HT增强表现也有差异,若对小鼠进行中等强度的游泳运动大脑内的5-HT含量升高,进行跑轮有氧运动的小鼠5-HT1A受体活性增强更明显,且与5-HT结合能力加强^[15]。适量运动益处随之可见,但新陈代谢和营养需求更高的孕妇人群运动后更易产生疲惫感,且研究发现运动后疲惫感调节也是预防产后抑郁症的关键一步^[16],所以孕妇若过量运动或休息不足导致机体疲惫可产生适得其反的不良后果,潜在的生理原因可能是5-HT受体敏感性降低。由此可见,运动对5-HT有积极作用,但症状加重情况也会发生,运动对5-HT作用的更具体研究还需进一步延续。

2.1.2 γ -氨基丁酸 产后抑郁症患者对外界的刺激阈值降低,周围的应激事件对患者的大脑都可产生神经损伤影响正常功能。 γ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)是大脑处理应激事件的重要神经递质,该递质异常,机体将产生与周围环境不相符的情绪反应。

产后抑郁症的低情绪反应与异常的GABA有明显相关性。

有研究发现产后抑郁症患者体内血清的GABA浓度呈明显上升趋势^[17]。产后母鼠的异常母性行为及抑郁样行为与GABA受体的 δ 亚基的异常相关,予以调节该受体亚基的药物—异孕醇酮可改善产后抑郁症状^[18],海马区域GABA受体 δ 亚单位缺陷的小鼠,在产后期间表现出抑郁样和焦虑样行为^[19],故针对该递质功能恢复可作为产后抑郁症预防机制的重要思路。

长期自主运动可增强包括海马区神经元GABA合成能力,可能与谷氨酸脱羧酶表达增强及碳水化合物代谢加速并为GABA提供碳骨架合成原料有关^[20]。GABA受体因结构异常出现功能受损,运动逆转该变化具有辅助作用^[19]。连续两周每半日小鼠的跑步机运动可改善因海马区GABA能神经元减少导致的癫痫发作,存在神经功能异常的产后抑郁症也存在类似的病理损伤,有理由推测运动对该区域神经元保护作用可作为产后抑郁症的预防措施的生物机制^[21]。孕妇相较于其他人群将经历生产过程及伴随疼痛这一特殊体验,这也是产后抑郁症发生的危险因素,15 d有氧运动促进脊髓的GABA再摄取发挥神经性疼痛抵抗作用,通过该途径减少疼痛反应降低产后抑郁症的危险因素,也可能发挥产后抑郁症预防作用^[22]。应激事件及危险因素在产妇生活中方方面面都存在,形式繁多,现已有研究证明通过运动调节GABA作用降低某一危险因素,后可将其他类型的应激事件及危险因素与该递质的功能进行相关性研究,并观察运动对二者以及抑郁症状的影响,为运动作为产后抑郁症预防措施提供多维度研究证明。

2.1.3 多巴胺 产后抑郁症患者血清多巴胺(dopamine, DA)明显降低,且与抑郁评分呈负相关,临床检测发现产后抑郁症患者中脑腹侧被盖区内DA明显减少^[23]。产后抑郁症患者多数有远离婴儿的特定行为,基因学发现DA受体的基因突变可解释此现象,在动物学实验发现母犬舔舐行为减少及远离幼犬表现与DA和DA转运体结合的减少有关,进一步使用DA转运蛋白拮抗剂,多巴胺再摄取减少增加了幼犬舔舐及梳理幼犬行为^[24]。DA与激素异常相关性也可解释产后抑郁症发病机制,比如多巴胺假前体物质—甲基多巴增多抑制体内可正常发挥功能的多巴胺合成,导致DA无法控制催乳素分泌,引发高催乳素血症及NO升高,促使产后抑郁症发生^[25]。

为使小鼠运动维持更长时间,研究人员对小鼠进行颅内刺激,发现DA代谢在形成稳定的运动模型过程中发挥重要作用^[26]。以DA缺损为病理基础的疾病比帕金森综合症患者自主运动活动减少,有学者向小鼠纹状体注射DA毒性物质-6-羟基多巴胺及1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶损伤多巴胺神经元,消耗多巴胺,继续12周跑轮运动干预后发现小鼠DA神经元损失减少,神经元受到保护^[27]。产后抑郁症的发生与DA合成异常有多方面关联,根据以上研究,运动可以促进DA代谢,保护DA能神经元,若运动对DA的正向调节作用可逆转产后抑郁症的DA异常过程,产后抑郁症的预防措施将会有更大的进步。

运动除了直接调节神经系统DA通路,也因DA对其他系统有明显保护作用而随着运动的发生被激活,比如:运动过程中机体为维持正常体温以提供稳定的代谢环境,自身保护机制刺激

视前区-下丘脑前部释放DA^[28]。有研究发现母体低纤蛋白溶解状态与围生期抑郁症的危险因素密切相关,而运动可以恢复纤维蛋白溶解活性,该过程涉及到的纤溶酶原激活剂和纤溶酶都可促进DA的释放^[29],但以上伴随过程产生的DA是否可以达到产后抑郁症的预防效果还需进一步验证,且神经系统与其他系统是否相互作用也是实验研究需要重点关注的排除性因素。

2.2 激素

2.2.1 雌激素 激素随着血液到达各个器官,可与受体结合激发细胞不同的功能,对神经系统也不例外。大脑的中缝背侧核具有大量雌激素受体,是雌激素作用倾向性脑区的结构性基础,该区域有重要情绪调节作用。孕妇生产后的卵巢激素撤退效应导致雌激素大幅度降低,无法调节该脑区正常情绪变化,导致产后抑郁症的发生。产后抑郁症患者及产后抑郁样行为明显的小鼠体内雌激素明显减少,雌激素受体的多态性与产后抑郁症状相关^[30]。与雌二醇治疗相反,卵巢切除的大鼠表现出更多的抑郁样行为^[31]。

激素易受影响的机体行为-运动可能通过多个方面调节雌激素水平改善产后低落情绪症状,研究发现雌激素水平与肌肉含量成正比^[32],运动可有效提高肌肉含量,运动直接调节雌激素水平。Wiik等^[33]发现在耐力训练运动中,雌激素 α 和雌激素 β 的表达水平升高,促进激素与受体结合进一步增强肌肉的活动形成正反馈机制维持雌激素高水平状态。动物实验发现,小鼠进行连续12周每周5次的跑步机运动规律运动海马区的雌激素及雌激素受体 β 水平上升^[34],且p450芳香化酶通过运动也会增加,加速睾酮及雄烯二酮变成雌二醇,提高海马区雌激素含量^[35]。但对产后抑郁症的预防效果还需临床及动物学研究明确。

2.2.2 孕激素 孕激素是一种神经活性甾体,可对中枢神经系统发挥快速调节作用。其代谢产物一异孕烯醇酮对情绪调节及其在抑郁和焦虑中的治疗作用的重要性可能不仅涉及GABA能机制,还可能包括增强神经发生、髓鞘形成、神经保护、下丘脑-垂体-肾上腺轴功能发挥调节作用、减少神经炎症反应等^[36]。

临床研究发现产后妇女的抑郁得分及患产后抑郁症的风险与低水平的孕激素有关^[37],低水平孕激素与抑郁分数的增加相关,基于以上发现,产后抑郁症的治疗选择孕激素注射可有效降低疾病复发率^[38]。现已有针对产后抑郁症的特异性药物—四氢孕酮用于临床,提示孕激素可有效改善产后抑郁症状。

孕激素与运动的关系研究主要侧重于孕激素对运动的影响。大量研究发现月经周期激素的变化对运动涉及的通气量调节、碳水化合物代谢、脂肪代谢等有重要意义,且可直接通过肌肉上的葡萄糖转运受体影响肌肉收缩所需原料提供^[39],但具体的机制还需进一步研究。运动对孕激素的作用效果及作用机制尚不明确,若可证明孕激素因运动发生的正向性变化可改善抑郁症状,可作为运动对产后抑郁症的预防作用关键证明。

2.2.3 甲状腺激素 甲状腺功能障碍与分娩后的神经系统生理变化有关,已有证据表明,在出生后早期的机体甲状腺素异常表达可引发严重的神经功能缺陷,可能增加产后抑郁症的风险。在某些情况下,抑郁症状与甲状腺自身免疫有关,比如:甲状腺

抗体可作为产后抑郁症的标记物质^[40]。

甲状腺激素在女性抗抑郁作用方面已有功能性证据:甲状腺素受体 α 和甲状腺素受体 β 广泛分布海马,且在PET观察脑区功能下,发现外源性予以甲状腺类似物可激发海马区功能,且降低抑郁患者的抑郁评分^[41]。

运动过程机体激素反馈变化最快且最明显的即为甲状腺激素,对其作用包括:短时间的分级运动会使血液促甲状腺激素水平升高,促甲状腺激素和/或游离甲状腺素3逐渐增加或在大约40 min的运动中达到稳定平台^[42],运动1 h后总甲状腺素4增加并进入一个长时间的稳定状态^[43]。这些变化可能因运动需要甲状腺介导的组织修复所需代谢的增加和蛋白质合成的增加的参与,作为一种辅助功能机制,运动对甲状腺的直接作用机制及是否参与产后抑郁症预防作用机制需进一步探讨,且因甲状腺激素相较于其他激素更易受运动影响,需有运动时间对应的不同甲状腺激素水平研究以避免错过最佳运动研究时间。

2.3 神经因子

2.3.1 脑源性神经生长因子 脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是提高神经元突触效能的关键媒介,可有效改善神经元的可塑性及促进神经元之间的沟通连接^[44],是抑郁症改善的重要生物学基础。

研究发现产后抑郁症患者BDNF明显低于无精神障碍的产妇^[45],另一项中国的研究显示,当血清中的BDNF低于12 ng/mL时易出现抑郁症状,该指标可以成为产后抑郁症的预测标志^[46]。基因学发现在大多数产后抑郁症患者中BDNF密码子中66位的缬氨酸被蛋氨酸代替产生基因多态性^[47]。产后抑郁患者抗抑郁药物治疗可增加海马体和中脑边缘多巴胺能的BDNF的表达,增长树突和重塑增强两个神经元之间的连接强度,调节对情感障碍相关神经回路的发育和可塑性^[48]。脑内BDNF的增多,有利于突触素1磷酸化,继而结合酪氨酸激酶受体B(Tyrosine kinase receptor B, TrkB),激活蛋白激酶通路使细胞分裂素表达上升,促进神经细胞的神经递质释放,预防产后抑郁症神经元的功能缺损状态的发生^[49]。

啮齿动物的研究发现,持续运动可增加海马组织中BDNF表达,中等强度耐力训练可增加血清中的BDNF^[50],在BDNF的信号通路上,运动也可发挥有效功能:增加TrkB受体的表达来增强BDNF-TrkB细胞信号;有氧运动还能通过激活BDNF信号通路,激活神经元及血管新生,改善神经功能^[51]。受广泛认可的BDNF生物学指标检测产后抑郁症可作为运动对产后抑郁症预防作用的关键性判断对象,为产后抑郁症预防研究提供重要生物学基础。

2.3.2 胰岛素样生长因子-1 胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors 1, IGF-1)是一种由70个氨基酸组成的肽,主要在肝脏内由生长激素控制下分泌到血液中。IGF-1有助于中枢神经系统神经元的生长、分化和存活。IGF-1与细胞膜上的IGF-1受体结合后激活细胞内信号通路,上调发挥抑制细胞程序性死亡作用的相关蛋白BCL-2和BCL-XL蛋白及下游的白细胞介素1 β 转化酶激活,从而抑制神经元的凋亡,减少应激源对神经元

的损伤^[52],发挥抑郁症状调节作用。

有研究表明8周阻力训练增加了IGF-1总量,可直接加速IGF-1通过血脑屏障进入脑组织^[53],参与脑血管形成,高效率为神经元提供大量神经元代谢能源物质原料,上调神经细胞膜上葡萄糖转运蛋白表达和调节糖酵解酶来预防神经元应对应激源产生的高耗能后出现的神经功能异常^[54]。

2.3.3 神经生长因子 神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是神经保护剂及神经营养剂、神经再生剂,可激活神经元PI3K通路,直接促进膜突蛋白表达,参与神经元的细胞骨架形成;也可通过上调ERM蛋白的轴突细胞粘附分子,加强ERM与细胞内的肌动蛋白连接,维持神经细胞膜和细胞骨架的稳定,有助于轴突延长、轴突分支以及树枝化的增加,保持神经元的健康,可能是神经元能合理应对产后应激源刺激的重要生理基础结构基础^[55]。该神经因子减少不利于神经元生长、修复,可能与产后应激导致神经元数量及功能异常有关^[56]。

产妇临产时患产后抑郁症过程存在低水平的NGF情况,运动改善产后抑郁症状过程中NGF的参与度还需进一步探索,现对两者关系研究发现:收缩运动可激活肌纤维B2缓激素受体-NGF通路调节迟发性肌肉酸痛的发生,延长有效及较长的自主运动时间,以保持肌肉功能的良好状态^[57],但运动对NGF的作用研究不够完善,还需要大量研究明确其中的作用机制。

2.4 神经炎症

神经炎症是中枢神经系统的先天性免疫反应,以多种炎症因子及趋化因子水平增高为主要特征,相互作用影响神经元功能,导致抑郁症的发生。白介素-6和白介素-1 β 的水平已被证明与产后妇女的抑郁得分成正相关,分娩时白介素-6和肿瘤坏死因子- α 水平、干扰素- γ 水平降低,及与白介素-10比率下降与产后抑郁情绪也存在相关性^[58]。

炎症水平降低可抑制一氧化氮和活性氧合成,恢复海马神经的形成,发挥抗抑郁作用^[59]。炎症调控的色氨酸-酪氨酸通路的最终产物(如3-羟基酪氨酸和喹啉酸)在慢性重度抑郁症的神经退行性改变中也起重要作用^[60]。体育锻炼可增强骨骼肌肉中白介素-6的产生并促进其释放,有研究发现30~60 min中等到高强度的运动使白介素-6增加约145%^[61]。白介素受体拮抗剂-1a在运动后数小时内持续增加,并延长运动后抗炎的时间。运动促进肾上腺素和皮质醇分泌,有助于促进和减少白介素-10、肿瘤坏死因子- α ^[62]。脂肪组织在体内的堆积会增加脂肪因子的循环,包括白介素-6及肿瘤坏死因子- α 升高,锻炼通过燃烧并抵消脂肪组织的积累减少炎症反应^[63]。

动物模型表明运动也可以调节脂肪组织免疫细胞剖面从而调节抗炎M2与促炎M1巨噬细胞的比例,增加抗炎因子白介素-10及减少促炎因子白介素-1、白介素-6及白介素- β ^[64]。也有一些证据发现运动对单核细胞形态的影响toll样受体亚型表达降低肿瘤坏死因子- α 水平^[65]。以上研究提示,运动对于产后抑郁症的调节也许是通过抑制炎症的激活而实现。

2.5 其他

运动还可调节微小RNAs合成,以抑制海马神经凋亡、促进

海马发生、控制炎症产物、减少海马损伤等方式改善抑郁情绪^[66],但是否可基于此机制改善产后抑郁症尚无研究说明。运动可提升体内维生素D^[67]、瘦素^[68]、欧米伽-3^[69],以上物质与抑郁症状有一定联系,但与产后抑郁症发作还需进一步实验探究。产妇产后体质量被发现可作为产后抑郁症发生的重要预测因子,有效运动可有效塑形提升产妇自信,也可能可以解释运动对产后抑郁症心理建设作用,发挥预防作用。

3 结论与展望

相比于抗抑郁药物及心理咨询,运动对于产后抑郁症的预防更安全有效,接受度更高,更容易向大众普及。本综述将运动对产后抑郁症的预防作用汇总,并提出该作用可能的生物学机制。未来产后抑郁症的预防研究可更加着眼于不同运动方式及持续时间等对产妇的代谢及神经元功能影响,以更有效明确运动对产后抑郁症的预防作用。

参考文献

[1] Meltzer-Brody S, Howard LM, Bergink V, et al. Postpartum psychiatric disorders[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18022. DOI: 10.1038/nrdp.2018.22.

[2] Do LLTN. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) [M]. Springer US, 2011. DOI: 10.1007/978-0-387-79061-9_113.

[3] Mammen G, Faulkner G. Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies[J]. Am J Prev Med, 2013, 45: 649-657. DOI:10.1016/j.amepre.2013.08.001.

[4] Brummelte S, Galea L. Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care[J]. Horm Behav, 2016, 77: 153-166. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2015.08.008.

[5] Ji ES, Lee JM, Kim TW, et al. Treadmill exercise ameliorates depressive symptoms through increasing serotonin expression in postpartum depression rats[J]. J Exerc Rehabil.2017, 13: 130-135. DOI:10.12965/jer.1734968.484.

[6] Gobinath AR, Richardson RJ, Chow C, et al. Voluntary running influences the efficacy of fluoxetine in a model of postpartum depression [J]. Neuropharmacology, 2018, 128:106-118. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.09.017.

[7] Ebrahimian F, Najdi N, Masrour FF, Salari AA. Swimming exercise strain-dependently affects maternal care and depression-related behaviors through gestational corticosterone and brain serotonin in postpartum dams [J]. Brain Res Bull, 2022, 188: 122-130. DOI:10.1016/j.brainresbull.2022.07.020.

[8] May A. Using exercise to tackle postnatal depression[J]. Health Visit, 1995, 68: 146-147.

[9] Armstrong K, Edwards H. The effects of exercise and social support on mothers reporting depressive symptoms: a pilot randomized controlled trial[J]. Int J Ment Health Nurs, 2003, 12: 130-138. DOI: 10.1046/j.1440-0979.2003.00229.x.

[10] Aguilar-Cordero MJ, Sánchez-García JC, Rodríguez-Blanque R, et al. Moderate Physical Activity in an Aquatic Environment During Pregnancy (SWEP Study) and Its Influence in Preventing Postpartum Depression[J]. J Am Psychiatr Nurses Assoc, 2019, 25: 112-121. DOI: 10.1177/1078390317753675.

[11] Battle CL, Uebelacker LA, Magee SR, et al. Potential for prenatal yoga to serve as an intervention to treat depression during pregnancy[J]. Womens Health Iss, 2015, 25: 134-141. DOI: 10.1016/j.whi.2014.12.003.

[12] Lin YM, Ko HC, Chang FM, et al. Population-specific functional variant of the T PH2 gene 2755C>A polymorphism contributes risk association to major depression and anxiety in Chinese peripartum women

- [J]. Arch Womens Ment Health, 2009, 12: 401-408. DOI: 10.1007/s00737-009-0088-z.
- [13] Moses-Kolko EL, Wisner KL, Price JC, et al. Serotonin 1A receptor reductions in postpartum depression: a positron emission tomography study[J]. Fertil Steril, 2008, 89: 685-692. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.03.059.
- [14] Park SS, Kim TW, Kim BK, et al. The effects of exercise and diet on mental status, insulin signaling pathway, and microbiome in obese mice[J]. J Exerc Rehabil, 2022, 18: 171-178. DOI: 10.12965/jer.2244278.139.
- [15] Chaouloff F, Elghozi JL, Guezennec Y, Laude D. Effects of conditioned running on plasma, liver and brain tryptophan and on brain 5-hydroxytryptamine metabolism of the rat[J]. Br J Pharmacol, 1985, 86: 33-41. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1985.tb09432.x.
- [16] Dennis CL, Vigod S. Preventing postpartum depression: fatigue management is a place to start[J]. Evid Based Nurs, 2020, 23: 25. DOI: 10.1136/ebnurs-2019-103073.
- [17] Deligiannidis KM, Kroll-Desrosiers AR, Mo S, et al. Peripartum neuroactive steroid and γ -aminobutyric acid profiles in women at-risk for postpartum depression[J]. Psycho neuroendocrinology, 2016, 70: 98-107. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.05.010.
- [18] Maguire J, Mody I. GABA(A)R plasticity during pregnancy: relevance to postpartum depression[J]. Neuron, 2008, 59: 207-213. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.06.019.
- [19] Hill LE, Droste SK, Nutt DJ, et al. Voluntary exercise alters GABA(A) receptor subunit and glutamic acid decarboxylase-67 gene expression in the rat forebrain[J]. J Psychopharmacol, 2010, 24: 745-756. DOI: 10.1177/0269881108096983.
- [20] Maddock RJ, Casazza GA, Fernandez DH, et al. Acute Modulation of Cortical Glutamate and GABA Content by Physical Activity[J]. J Neurosci, 2016, 36: 2449-2457. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3455-15.2016.
- [21] Lim BV, Shin MS, Lee JM, et al. Treadmill exercise prevents GABAergic neuronal loss with suppression of neuronal activation in the pilocarpine-induced epileptic rats[J]. J Exerc Rehabil, 2015, 11: 80-86. DOI: 10.12965/jer.150193.
- [22] Senba E, Kami K. Potentiation of spinal GABA inhibition as a therapeutic target for chronic neuropathic pain: from transplantation to physical exercise[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9: 2430-2436. DOI: 10.21037/apm-20-1010.
- [23] Redrobe JP, Dumont Y, Fournier A, et al. Role of serotonin (5-HT) in the antidepressant-like properties of neuropeptide Y (NPY) in the mouse forced swim test[J]. Peptides, 2005, 26: 1394-1400. DOI: 10.1016/j.peptides.2005.03.029.
- [24] Champagne FA, Chretien P, Stevenson CW, et al. Variations in nucleus accumbens dopamine associated with individual differences in maternal behavior in the rat[J]. J Neurosci, 2004, 24: 4113-4123. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5322-03.2004.
- [25] Wiciński M, Malinowski B, Puk O, et al. Methyldopa as an inducer of postpartum depression and maternal blues: A review[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127: 110196. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110196.
- [26] Heyes MP, Garnett ES, Coates G. Central dopaminergic activity influences rats' ability to exercise[J]. Life Sci, 1985, 36: 671-677. DOI: 10.1016/0024-3205(85)90172-9.
- [27] Zigmond MJ, Smye RJ. Exercise: is it a neuroprotective and if so, how does it work?[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20 Suppl 1: S123-S127. DOI: 10.1016/S1353-8020(13)70030-0.
- [28] Hasegawa H, Ishiwata T, Saito T, et al. Inhibition of the preoptic area and anterior hypothalamus by tetrodotoxin alters thermoregulatory functions in exercising rats[J]. Physiol(1985), 2005, 98: 1458-1462. DOI: 10.1152/japplphysiol.00916.2004.
- [29] Hoirisch-Clapauch S. The Fibrinolytic System in Peripartum Depression[J]. Semin Thromb Hemost, 2023, 49: 382-390. DOI: 10.1055/s-0042-1756194.
- [30] Li D, Li Y, Chen Y, et al. Neuroprotection of reduced thyroid hormone with increased estrogen and progesterone in postpartum depression[J]. Biosci Rep, 2019, 39: BSR20182382. DOI: 10.1042/BSR20182382.
- [31] Taveras EM, Capra AM, Braveman PA, et al. Clinical support and psychosocial risk factors associated with breastfeeding discontinuation[J]. Pediatrics, 2003, 112: 108-115. DOI: 10.1542/peds.112.1.108.
- [32] McClung JM, Davis JM, Wilson MA, et al. Estrogen status and skeletal muscle recovery from disuse atrophy[J]. J Appl Physiol, 2006, 100: 2012-2023. DOI: 10.1152/jappphysiol.01583.2005.
- [33] Wiik A, Gustafsson T, Esbjörnsson M, et al. Expression of oestrogen receptor alpha and beta is higher in skeletal muscle of highly endurance-trained than of moderately active men[J]. Acta Physiol Scand, 2005, 184: 105-112. DOI: 10.1111/j.1365-201X.2005.01433.x.
- [34] Kaidah S, Soejono SK, Partadiredja G. Exercise improves hippocampal estrogen and spatial memory of ovariectomized rats[J]. Bratisl Lek Listy, 2016, 117: 94-99. DOI: 10.4149/bl_2016_019.
- [35] Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, et al. Production and actions of estrogens[J]. N Engl J Med, 2002, 346: 340-352. DOI: 10.1056/NEJMr000471.
- [36] Bali A, Jaggi AS. Multifunctional aspects of allopregnanolone in stress and related disorders[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 48: 64-78. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.005.
- [37] Osborne LM, Gispén F, Sanyal A, et al. Lower allopregnanolone during pregnancy predicts postpartum depression: An exploratory study[J]. Psychoneuroendocrinology, 2017, 79: 116-121. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.02.012.
- [38] Ingram JC, Greenwood RJ, Woolridge MW. Hormonal predictors of postnatal depression at 6 months in breastfeeding women[J]. J Reprod Infant Psychol, 2003, 21: 61-68. DOI: 10.1080/0264683021000060075.
- [39] Rooney TP, Kendrick ZV, Carlson J, et al. Effect of estradiol on the temporal pattern of exercise-induced tissue glycogen depletion in male rats[J]. J Reprod Infant Psychol, 1993, 75: 1502-1506. DOI: 10.1055/s-2007-1021201.
- [40] Harris B, Fung H, Johns S, et al. Transient post-partum thyroid dysfunction and postnatal depression[J]. J Affect Disord, 1989, 17: 243-249. DOI: 10.1016/0165-0327(89)90006-2.
- [41] Bauer M, Berman S, Stamm T, et al. Levothyroxine effects on depressive symptoms and limbic glucose metabolism in bipolar disorder: a randomized, placebo-controlled positron emission tomography study[J]. Mol Psychiatry, 2016, 21: 229-236. DOI: 10.1038/mp.2014.186.
- [42] Ciloglu F, Peker I, Pehlivan A, et al. Exercise intensity and its effects on thyroid hormones[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2005, 26: 830-834.
- [43] Hackney AC, Gullledge T. Thyroid hormone responses during an 8-hour period following aerobic and anaerobic exercise[J]. Physiol Res, 1994, 43: 1-5.
- [44] 窦姝慧, 张博, 黄树明, 等. BDNF 信号失调在中枢神经系统疾病发病中的作用[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17: 640-644. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210905.
- [45] Lee Y, Kim KH, Lee BH, et al. Plasma level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with postpartum depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, 109: 11024. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110245.
- [46] Figueira P, Malloy-Diniz L, Campos SB, et al. An association study between the Val66Met polymorphism of the BDNF gene and postpartum depression[J]. Arch Womens Ment Health, 2010, 13: 285-289. DOI: 10.1007/s00737-010-0146-6.
- [47] Molteni R, Calabrese F, Bedogni F, et al. Chronic treatment with fluoxetine up-regulates cellular BDNF mRNA expression in rat dopaminergic regions[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2006, 9: 307-317. DOI: 10.1017/S1461145705005766.
- [48] Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators[J]. Nat Rev Neurosci, 2001, 2: 24-32. DOI: 10.1038/35049004.
- [49] An X, Yao X, Li B, et al. Role of BDNF-mTORC1 Signaling Pathway in Female Depression[J]. Neural Plast, 2021, 2021: 6619515. DOI: 10.1155/2021/6619515.
- [50] Russo-Neustadt AA, Beard RC, Huang YM, et al. Physical activity and antidepressant treatment potentiate the expression of specific brain-derived neurotrophic factor transcripts in the rat hippocampus[J]. Neuroscience, 2000, 101: 305-312. DOI: 10.1016/S0306-4522(00)00349-3.
- [51] Nichol KE, Poon WW, Parachikova AI, et al. Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid[J]. J

Neuroinflamm, 2008, 5: 1-15. DOI: 10.1186/1742-2094-5-13.

[52] Pons S, Torres-Aleman I. Basic fibroblast growth factor modulates insulin-like growth factor-I, its receptor, and its binding proteins in hypothalamic cell cultures[J]. *Endocrinology*, 1992, 131: 2271-2278. DOI: 10.1210/endo.131.5.1385099.

[53] Gregory SM, Spiering BA, Alemany JA, et al. Exercise-induced insulin-like growth factor I system concentrations after training in women [J]. *Med Sci Sport Exer*, 2013, 45: 420-428. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3182750bd4.

[54] Carro E, Trejo JL, Busiguina S, et al. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy[J]. *J Neurosci*, 2001, 21: 5678-5684. DOI: 10.1046/j.1365-2826.2001.00686.x.

[55] Dickson TC, Mintz CD, Benson DL, et al. Functional binding interaction identified between axonal CAM L1 and members of the ERM family[J]. *J Cell Biol*, 2002, 157: 1105-1112. DOI:10.1083/jcb.200111076.

[56] D'Angelo A, Ceccanti M, Petrella C, et al. Role of neurotrophins in pregnancy, delivery and postpartum[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 247: 32-41. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.01.046.

[57] Chae CH, Kim HT. Forced, moderate-intensity treadmill exercise suppresses apoptosis by increasing the level of NGF and stimulating phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the hippocampus of induced aging rats[J]. *Neurochem Int*, 2009, 55: 208-213. DOI: 10.1016/j.neuint.2009.02.024.

[58] Boufidou F, Lambrinoudaki I, Argeitis J, et al. CSF and plasma cytokines at delivery and postpartum mood disturbances[J]. *J Affect Disord*. 2009, 115: 287-292. DOI: 10.1016/j.jad.2008.07.008.

[59] Wegener G, Volke V. Nitric Oxide Synthase Inhibitors as Antidepressants[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2010, 3: 273-299. DOI: 10.3390/ph3010273.

[60] Myint AM, Kim YK. Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression[J]. *Med Hypotheses*, 2003, 61: 519-525. DOI: 10.1016/s0306-9877(03)00207-x.

[61] Brown WM, Davison GW, McClean CM, et al. A Systematic Review of the Acute Effects of Exercise on Immune and Inflammatory Indices in Untrained Adults[J]. *Sports Med Open*, 2015, 1: 35. DOI: 10.1186/s40798-015-0032-x.

[62] Steensberg A, Fischer CP, Keller C, et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 285: E433-E437. DOI: 10.1152/ajpendo.00074.2003.

[63] Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 85-97. DOI: 10.1038/nri2921.

[64] Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, et al. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice[J]. *Exerc Immunol Rev*, 2010, 16: 105-118. DOI: 10.1002/eji.200939856.

[65] Flynn MG, McFarlin BK, Phillips MD, et al. Toll-like receptor 4 and CD14 mRNA expression are lower in resistive exercise-trained elderly women[J]. *J Appl Physiol*, 2003, 95: 1833-1842. DOI: 10.1152/japplphysiol.00359.2003.

[66] Choi JE, Kim EY, Park Y. N-3 PUFA improved pup separation-induced postpartum depression via serotonergic pathway regulated by miRNA[J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 84: 108417. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108417.

[67] Wang Y, Zhong W, Zhao A, et al. Perinatal depression and serum vitamin D status: A cross-sectional study in urban China[J]. *J Affect Disord*, 2023, 322: 214-220. DOI: 10.1016/j.jad.2022.11.030.

[68] Milanesechi Y, Lamers F, Bot M, et al. Leptin Dysregulation Is Specifically Associated With Major Depression With Atypical Features: Evidence for a Mechanism Connecting Obesity and Depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81: 807-814. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.10.023.

[69] Nybo L, Secher NH. Cerebral perturbations provoked by prolonged exercise[J]. *Prog Neurobiol*, 2004, 72: 223-261. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2004.03.005.

(本文编辑:王晶)