

抑郁症与炎症因子及辅助抗炎治疗的研究进展

杨永涛 崔利军

272100 济宁医学院(杨永涛、崔利军); 071000 保定, 河北省精神卫生中心(崔利军)

通信作者: 崔利军, Email: cuilijun2013@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.02.007

【摘要】 近年来, 抑郁症的炎症假说成为研究的热点, 越来越多的证据表明, 炎症因子的改变在抑郁症的发生发展中起着重要的作用。此外, 当前抗抑郁药的效果存在局限性, 而辅助抗炎治疗已在实验室及临床研究中初步展现了抗抑郁效果, 甚至包括难治性抑郁, 这给当前抑郁症的基础和药物研究带来了新的希望。现主要总结近期对于抑郁症和炎症因子以及辅助抗炎治疗的相关研究。

【关键词】 抑郁症; 炎症因子; 抗炎治疗; 综述

Research progress of depression, inflammatory factors and adjuvant anti-inflammatory therapy

Yang Yongtao, Cui Lijun

Jining Medical University, Jining 272100, China (Yang YT, Cui LJ); Mental Health Center of Hebei Province, Baoding 071000, China (Cui LJ)

Corresponding author: Cui Lijun, Email: cuilijun2013@163.com

【Abstract】 In recent years, the inflammatory hypothesis of depression has become a hotspot of research. More and more evidences show that the changes of inflammatory factors play an important role in the occurrence and development of depression. In addition, there are limitations to the effectiveness of current antidepressants, while adjuvant anti-inflammatory therapy has shown preliminary antidepressant effects in laboratory and clinical studies, even in treatment-resistant depression, which shows new hope for the current basis of depression and drug research. This review summarizes recent research on depression, inflammatory factors and adjuvant anti-inflammatory therapy.

【Key words】 Depressive disorder; Inflammatory factors; Anti-inflammatory therapy; Review

世界卫生组织指出, 抑郁症影响超过 3 亿人口, 是全球致残的最大原因。因为抑郁症在世界范围内的急剧增加, 一部分学者认为我们正在经历一场“流行病”^[1]。对抑郁症炎症改变的初始研究可以追溯到 20 世纪 80 年代, 当时发现炎症可能在抑郁症的病理生理学中发挥重要作用, Smith 首次报道了巨噬细胞引起的炎症可能导致抑郁症的发生^[2], 但囿于当时的检测手段和精确度限制, 并且单胺类神经递质紊乱假说正热及一时, 大量基于该假说的相关药物被发明和在临床上应用, 因此对抑郁症炎症改变的进一步相关研究较少。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)等药物给抑郁症患者带来了希望, 但在抑郁症漫长而曲折的康复过程中, 经典抗抑郁药遇到了疗效不稳定、临床疗效起效延迟等困境。近年来, 抑郁症

的炎症因子假说重新开始引起了世界范围内的广泛关注, 特别是分子精神病学、神经免疫学、神经精神药理学等领域的研究层出不穷^[3]。现分别从抑郁症的炎症改变、炎症因子的生物学标志物作用、炎症因子导致抑郁的相关通路和假说以及辅助抗炎治疗研究几个主要方面展开综述。

一、抑郁症与炎症

炎症细胞因子是一组由淋巴细胞和非淋巴细胞分泌的糖蛋白, 按其功能可分为促炎细胞因子和抗炎细胞因子^[4]。炎症细胞因子的作用具有双面性, 一方面, 大脑的正常发育和功能需要炎症细胞因子的调节。在炎症反应急性期时, 炎症细胞因子或先天免疫系统被激活, 产生适应性的行为反应, 能够促进能量的保存以对抗感染和修复损伤; 另一方面, 机体长期暴露于升高的炎症细胞因子能够诱发神经递质系统的改变, 这种变化可能导致抑郁障碍等神经精神疾病的发生^[5]。

抑郁障碍与慢性、低水平的炎症反应、细胞介导免疫以及补偿性抗炎反射系统的激活有关,同时也伴随着体内氧化和亚硝化反应的增加^[6]。经典的炎症细胞因子导致抑郁的案例发生在使用干扰素治疗某些癌症和丙型肝炎时,临床治疗中发现有40%~50%的患者出现了抑郁症状^[7-8]。在动物模型中也有类似的发现,给动物体内注射肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)能够诱导许多类似于人类抑郁患者的症状,包括社交行为和活动减少、快感缺乏、厌食症、睡眠改变、认知缺陷和疲劳等,而使用TNF- α 抗体可以改善这些症状。此外,很多免疫炎症性疾病,比如在某些癌症、2型糖尿病^[9]、银屑病^[10]和类风湿性关节炎中常常合并抑郁,因此学者们认为免疫炎症过程可能参与了抑郁障碍的发生发展。

二、抑郁症的相关炎症细胞因子改变

大量研究发现抑郁症患者中存在多种炎症细胞因子水平的改变。D'Acunto等^[11]在一项荟萃分析中测量了未成年抑郁症患者的炎症因子,发现他们具有较高的TNF- α 水平。在成人的研究中也同样的发现,抑郁患者的血清炎症因子水平,包括C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)和TNF- α ,明显高于健康对照^[12-13]。在动物实验中也发现,脂多糖诱导的抑郁小鼠模型存在TNF- α 和IL-6的升高,在利用慢性不可预知刺激方法导致的抑郁大鼠模型中,其前额叶的IL-1 β mRNA和蛋白水平显著升高^[14]。

Escalona和Fawcett^[15]发现重度抑郁症患者的外周炎症标志物和细胞因子(IL-6、TNF、CRP)增加。既往认为由于血脑屏障的存在,外周炎症因子不能影响中枢神经系统。近些年来,研究者们发现外周血炎症细胞因子可以经由脑室周围器官穿过血脑屏障或通过血脑屏障转运蛋白进入中枢来产生影响。并且当大脑在应激状态或受到损伤时,脑内的小胶质细胞会转变为活跃的表型,分泌促炎细胞因子、趋化因子等,导致神经炎症^[16]。Devorak等^[17]发现抑郁障碍患者的炎症细胞因子异常改变不仅在外周循环,在中枢神经系统也能检测到。一项包括355例卒中患者的队列研究中,卒中后抑郁患者的外周血和脑脊液中IL-6等多种炎症因子也均有升高^[18]。有研究发现抑郁症患者的外周和中枢炎症因子改变在多数情况下表现为促炎因子[干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)、IL-1 β 、TNF- α 、IL-12等]的增加和抗炎因子(IL-4、IL-10等)的降低。有学者就此提出促

炎细胞因子和抗炎细胞因子水平失衡在抑郁障碍中起致病性作用^[19]。

三、抑郁症的生物学标志物-炎症细胞因子

目前,对于抑郁症的诊断是通过患者访谈、检查表和自我报告问卷相结合的方式进行的。这种基于症状学评估的价值和客观性是存在一定的争议。而生物标志物是对于正常生理过程、致病过程或药理学反应过程等的指标,可以被客观的测量,有助于克服目前基于症状学诊断模式的缺陷。在医学和药学实践中,生物标记经常用于判断特定疾病的存在与否(诊断性生物标志物),预测最佳治疗选择(治疗性生物标志物),衡量治疗进展(治疗反应性生物标志物),并预测未来疾病的发生发展(预测生物标记物)^[20]。而在目前的一些研究中,炎症因子展现了作为抑郁症的生物标志物的潜力。

国外一项研究检测了9岁儿童的血清IL-6水平,发现IL-6浓度高的儿童与浓度低的儿童相比,患重性抑郁障碍的风险增加了10%^[21]。一项荟萃分析显示,高CRP和IL-6与未来出现抑郁症状相关^[22]。有研究显示血清CRP、IL-6、TNF- α 水平与SDS评分呈正相关,可作为判断抑郁严重程度的指标^[12]。国内王西田等^[23]的研究发现抑郁症患者IL-6、TNF- α 、皮质醇明显高于对照组;李永超等^[24]也有相似的研究结果,并且发现IL-6、TNF- α 、皮质醇水平与抑郁严重程度密切相关。Schmidt等^[25]认为除CRP外,其他的炎症细胞因子与抑郁障碍不存在明确的联系。他们认为炎症细胞因子通常不是促抑郁因子,而是与抑郁障碍的症状和严重程度有关,并且与治疗应答有关。Raison等^[26]也有相似地发现,他们认为预处理CRP可能预测对特定抗抑郁药物的反应模式,低水平CRP预示着对SSRIs应答,而对非血清素能抗抑郁药(如SNRIs、安非他酮)没有反应,而高水平CRP预示着对SSRIs没有反应,但对非血清素能药反应增强。国内高志勤等^[27]研究发现炎症因子可以预测抑郁患者对氯胺酮治疗的反应,血清IL-1 β 、IL-6及犬尿素/色氨酸基线水平较高者治疗效果更好。

单、双相抑郁在临床上的早期识别很困难,二者的治疗方案及预后转归也存在明显差异,而炎症因子似乎在单双相抑郁的鉴别诊断方面也存在潜在的价值。Bai等^[28]的研究显示与单相抑郁障碍(unipolar depression disorder, UDD)患者相比,双相抑郁障碍(bipolar depression disorder, BDD)患者具有更高的BMI和促炎细胞因子水平,尤其是

IL-6和可溶性肿瘤坏死因子受体1(soluble tumor necrosis factor receptor1, sTNFR1),这可能提示BDD患者的炎症水平较UDD更为严重。Brunoni等^[29]发现在UDD和BDD的患者中,UDD患者的IL-1 β 、sTNFR1、sTNFR1/sTNFR2、IL-12和IL-10更高;而BDD患者的IL-6、sTNFR2、IL-18、IL-33更高;利用炎症细胞因子进行Logistic回归分析区分单双相抑郁障碍显示98.1%的准确性。Becking等^[30]发现高日变化的皮质醇斜率和高水平的CRP与(轻)躁狂发作有关,联合这两点可以辅助鉴别单双相抑郁障碍。

四、炎症细胞因子导致抑郁的相关通路和假说

1. 炎症细胞因子与下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴功能紊乱:抑郁障碍近来被认为是一种神经免疫炎症性疾病,存在大脑皮层和海马的炎症变化,小胶质细胞的激活所释放的炎症细胞因子在这个过程中起着致病的关键作用^[31]。Kim等^[16]研究发现海马糖皮质激素受体(glucocorticoid receptors, GRs)、HPA轴功能紊乱和促炎细胞因子导致的神经炎症有密切联系,抑郁障碍患者存在着促炎细胞因子水平升高和GRs功能抵抗,慢性神经炎症会抑制GRs功能,降低对促炎细胞因子活性的抑制,加重了慢性神经炎症。

2. 色氨酸分解代谢假说:有多项研究发现炎症细胞因子影响大脑中的神经递质代谢,降低色氨酸血浆水平,这是因为炎症细胞因子增加了编码色氨酸降解酶吲哚胺2,3-双加氧酶(indolylamine 2,3-dioxygenase, IDO)基因的表达,导致5-HT浓度降低;此外,IDO将色氨酸转化为犬尿氨酸,进而产生代谢物3-羟基犬尿氨酸和喹诺酸以及N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)拮抗剂犬尿喹啉酸,这些代谢物的神经毒性作用都可能导致抑郁的发展^[32-33]。

3. 星形胶质细胞与小胶质细胞间的补体C3a-C3aR信号激活:以C3a为中心的补体级联反应在免疫系统中起关键作用,而在中枢神经系统炎症反应中,主要由星形胶质细胞分泌C3a蛋白,而C3a受体主要在小胶质细胞中表达,小胶质细胞的功能受到星形胶质细胞释放C3a的影响,有两种激活类型,分别为炎症(M1)和抗炎(M2)表型。M1小胶质细胞(CD16是小胶质细胞M1表型的标志物)分泌大量促炎细胞因子,如TNF- α 、IFN- γ 、IL-1细胞因子和IL-6,它们促进炎症反应,参与神经网络功能障碍的发生;M2小胶质细胞(CD206是小胶质细胞M2表型的标志物)释放IL-4、IL-10等抗炎细胞因子,参与恢复体内的神经营养因子水平,有助于炎症的消退,促进神经元存活^[2,34]。

4. P2X7-NLRP3-IL-1通路:炎症小体NLRP3能够调节胱冬肽酶-1(caspase-1)的活化进而促进炎症细胞因子前体pro-IL-1 β 和pro-IL-18的成熟和分泌。其还能调节caspase-1依赖的形式编程性细胞凋亡,诱导细胞在炎症和应激的病理条件下死亡。P2X7-NLRP3-IL-1通路诱导抑郁的病理机制:应激刺激神经元突触末端产生和释放过量的葡萄糖,促进星形胶质细胞释放大量ATP。在小胶质细胞中,P2X7受体被过量细胞外的ATP激活,导致级联反应,进而促进炎症小体NLRP3过度激活,活化的caspase-1诱导IL-1 β 的成熟和释放,引发可能导致抑郁的神经功能紊乱^[34]。国内张懿^[35]的研究也发现NLRP3炎症小体通过IL-1通路在LPS和慢性应激所致的小鼠抑郁样行为中发挥重要作用,同时NLRP3炎症小体抑制剂和富氢水可以明显改善动物模型的抑郁样行为。

5. 肠道微生物群、炎症和抑郁:人体的肠道被称为第二大脑,存在上百亿种细菌,肠道菌群可以通过介导免疫、迷走神经、神经内分泌等双向应答系统影响中枢神经系统^[36]。荣晗等^[37]针对复发性抑郁障碍患者肠道菌群的一项研究发现,肠道氨基酸球菌属表达失调可能通过影响谷氨酸系统进而参与了抑郁症的发病;厚壁菌门的瘤胃菌科菌具有抗炎作用,在抑郁症患者中也明显增加;武月霞等^[38]的研究也有发现抑郁症患者肠道菌群多样性的改变,抑郁症患者较健康人肠道条件致病菌增多,益生菌及丁酸盐产生菌减少。例如拟杆菌属于条件致病菌,当机体免疫功能下降或菌群失调时,可导致内源性感染;而具有抗炎及修复肠道黏膜功能的丁酸盐产生菌丰度明显降低。肠道微生物也会影响HPA轴功能,进而可能诱发抑郁^[39]。此外,炎症因子可降低肠上皮内紧密连接蛋白的表达,从而破坏肠道的完整性,造成肠漏。细菌分子如脂多糖可能渗漏到血液中产生代谢性内毒素血症,导致免疫细胞的活化和促炎细胞因子的分泌(如IL-1 β 、IL-6、TNF- α)。促炎细胞因子影响血脑屏障的完整性,使促炎细胞因子和免疫细胞到达大脑。这些改变会导致神经炎症,并可能影响情绪和行为^[40]。

五、抑郁症的辅助抗炎治疗

多项临床研究表明,辅助抗炎药物可以增强抗抑郁药物的治疗效果^[41]。国外一项艾司西酞普兰联合塞来昔布和安慰剂治疗的对比研究中,联合塞来昔布组缓解率明显高于联合安慰剂组。有研究显示在重型抑郁障碍患者中,阿司匹林与抗抑郁药的合用加快和增强疗效;对于BDD,二甲胺四环素和

阿司匹林联合治疗可能是一个潜在的治疗选择^[42]。一项包括了 29 例 BDD 患者的研究中, 辅助二甲胺四环素治疗 8 周后, 抑郁患者的 IL-12/23p40 升高, IL-12p70 降低, 研究者认为这是通过降低循环炎性细胞因子水平起到抗抑郁作用^[43]。既往的研究显示, 艾司西酞普兰、氟西汀或舍曲林合并塞来西布抗抑郁的效果都明显优于单药治疗, 能够逆转治疗耐药和增强抗抑郁反应^[44]。而对于阻抗型 BDD 患者辅助塞来西布能显著改善其反应率和缓解率^[45]。国内的动物实验研究发现选择性 COX-2 抑制剂美洛昔康处理后可明显改善大鼠的抑郁行为, 减轻慢性应激大鼠海马神经细胞的损伤, 降低皮层和海马组织中 IL-6、TNF- α 及 IL-1 β 的水平, 其机制可能与抑制 COX-2, 降低氧化应激和炎性反应相关^[46]; 而另一项盐酸舍曲林联合阿司匹林的临床研究中, 相对于对照组联合治疗患者的 IL-10 水平提高更明显, 两组的 IL-6 水平均有明显下降, 这提示阿司匹林可能对提高抗炎细胞因子水平的作用更突出, 有助于促进神经免疫反应中炎性细胞因子的水平趋于平衡^[47]。

辅助抗炎药物治疗增强了抗抑郁效果, 而作为抗炎药物的单药治疗也显示了良好的疗效^[48]。有报道指出英夫利昔单抗(TNF- α 的抗体)对高 CRP 水平(5 mg/L 或更高)的人群具有显著的抗抑郁效果^[49-50]。Zhou 等^[51]研究发现, Apelin-13 可以通过调节小胶质细胞从 M1(产生促炎因子)向 M2(产生抗炎因子)的转化, 抑制促炎细胞因子的释放, 促进抗炎细胞因子的产生, 从而改善小鼠的抑郁样行为。 β -羟丁酸盐是一种内源性酮体, 具有抗炎作用, 外周给药可对抑郁动物模型产生抗抑郁作用^[52]。有多项研究表明, 低剂量阿司匹林(80 ~ 100 mg/d)是安全的, 耐受性良好, 且具有调节神经炎症的功能, 并可能有效改善单双相抑郁障碍的症状^[53]。

另外, 相关研究资料表明, 一些具有抗炎作用的中药成分也具有抗抑郁作用。有研究显示马钱苷能显著降低抑郁患者的血清 IL-6 和 TNF- α 水平, 而含有黄酮类化合物的中药黄芩苷^[35]在抑郁患者和抑郁小鼠模型中均能改善抑郁样行为, 降低了血清和海马中炎性细胞因子(如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α)水平^[54]。另外两种同样含有黄酮类化合物的中药, 柚皮素^[55]、牛蒡根素^[56]都展现了类似的效果。

六、小结与展望

抑郁障碍的诊断缺少客观生物学指标、抗抑郁药治疗效果具有局限性等种种因素促使着我们去探索关于抑郁障碍发生发展的新理论和机制。炎性细

胞因子与抑郁症作为当下的研究热点, 众多证据支持两者之间存在联系, 包括: 促炎因子水平的升高增加抑郁的风险; 抑郁患者存在炎性细胞因子的改变; 炎性疾病经常与合并抑郁症; 外源性炎性因子能够导致抑郁症状; 外周炎性标志物水平与抑郁严重程度相关; 抗抑郁药能够降低抑郁患者的炎症水平; 非甾体类抗炎药具有抗抑郁作用等。这些都说明炎性细胞因子是抑郁症研究中具有潜在重要价值的一类生物学标志物, 有助于对抑郁症的预测、诊断、评估和治疗, 值得我们去研究和探索。

但是炎性细胞因子对机体的影响涉及各个系统, 并且能导致多种躯体和心理疾病, 炎性因子种类繁多, 既往研究多局限在其中某一个或几个, 仅仅是冰山一角, 不能全面反映精神疾病中炎症系统的整体变化情况, 此外, 对中枢神经系统的炎性改变和炎性细胞因子表达基因的研究也较少。对于抗炎药物产生抗抑郁效果的机制也不明确。之后的研究应该着眼于进行炎性系统的全面筛查或者利用巧妙的方法寻找出抑郁症炎性改变中的一个或多个关键性细胞因子, 进而探寻炎症导致抑郁的机制。此外, 应该重视多学科合作, 比如加强与生化免疫、检验科、神经内科等学科的联合, 各自发挥所长, 这将更有助于研究的进展。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献查阅及综述写作为杨永涛, 论文写作指导及修改为崔利军

参 考 文 献

- [1] Wakefield JRH, Bowe M, Kellezi B, et al. Longitudinal associations between family identification, loneliness, depression, and sleep quality[J]. Br J Health Psychol, 2020, 25(1): 1-16. DOI: 10.1111/bjhp.12391.
- [2] Li J, Wang H, Du C, et al. hUC-MSCs ameliorated CUMS-induced depression by modulating complement C3 signaling-mediated microglial polarization during astrocyte-microglia crosstalk[J]. Brain Res Bull, 2020, 163: 109-119. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.07.004.
- [3] Su WJ, Cao ZY, Jiang CL. Blocking the trigger: An integrative view on the anti-inflammatory therapy of depression[J]. Brain Behav Immun, 2019, 82: 10-12. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.09.002.
- [4] Petralia MC, Mazzon E, Fagone P, et al. The cytokine network in the pathogenesis of major depressive disorder. Close to translation?[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(5): 102504. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102504.
- [5] Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications[J]. Neuroscience, 2013, 246: 199-229. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.04.060.
- [6] Berk M, Williams LJ, Jacka FN, et al. So depression is an

- inflammatory disease, but where does the inflammation come from? [J]. *BMC Med*, 2013, 11: 200. DOI: 10.1186/1741-7015-11-200.
- [7] Savitz J, Preskorn S, Teague TK, et al. Minocycline and aspirin in the treatment of bipolar depression: a protocol for a proof-of-concept, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2x2 clinical trial [J]. *BMJ Open*, 2012, 2(1): e000643. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000643.
- [8] Anisman H, Hayley S. Inflammatory factors contribute to depression and its comorbid conditions [J]. *Sci Signal*, 2012, 5(244): pe45. DOI: 10.1126/scisignal.2003579.
- [9] Herder C, Schmitt A, Budden F, et al. Association between pro- and anti-inflammatory cytokines and depressive symptoms in patients with diabetes-potential differences by diabetes type and depression scores [J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 7(11): 1. DOI: 10.1038/s41398-017-0009-2.
- [10] Patel N, Nadkarni A, Cardwell LA, et al. Psoriasis, Depression, and Inflammatory Overlap: A Review [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2017, 18(5): 613-620. DOI: 10.1007/s40257-017-0279-8.
- [11] D'Acunto G, Nageye F, Zhang JH, et al. Inflammatory Cytokines in Children and Adolescents with Depressive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2019, 29(5): 362-369. DOI: 10.1089/cap.2019.0015.
- [12] Guo L, Ren LD, Zhang CX. Relationship between depression and inflammatory factors and brain-derived neurotrophic factor in patients with perimenopause syndrome [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5): 4436-4440. DOI: 10.3892/etm.2018.5985.
- [13] Milenkovic VM, Stanton EH, Nothdurfter C, et al. The Role of Chemokines in the Pathophysiology of Major Depressive Disorder [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2283. DOI: 10.3390/ijms20092283.
- [14] 张翕婷, 王怡, 李霖, 等. 炎症因子与其他抑郁相关因素关系的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(21): 2568-2571. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.21.024.
Zhang XT, Wang Y, Li L, et al. Current situation of relationship between inflammatory factors and other depression-related factors [J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2018, 34(21): 2568-2571.
- [15] Escalona R, Fawcett J. Pramipexole in Treatment Resistant-Depression, Possible Role of Inflammatory Cytokines [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 363. DOI: 10.1038/npp.2016.217.
- [16] Kim YK, Na KS, Myint AM, et al. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 64: 277-284. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.008.
- [17] Devorak J, Torres-Platas SG, Davoli MA, et al. Cellular and Molecular Inflammatory Profile of the Choroid Plexus in Depression and Suicide [J]. *Front Psychiatry*, 2015, 6: 138. DOI: 10.3389/fpsy.2015.00138.
- [18] Jiao JT, Cheng C, Ma YJ, et al. Association between inflammatory cytokines and the risk of post-stroke depression, and the effect of depression on outcomes of patients with ischemic stroke in a 2-year prospective study [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3): 1591-1598. DOI: 10.3892/etm.2016.3494.
- [19] Wang H, Li P, Zhang Y, et al. Cytokine changes in different types of depression: Specific or general? [J]. *Neurol Psychiatry Brain Res*, 2020, 36: 39-51. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00030.
- [20] Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, et al. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 48: 102-111. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.017.
- [21] Petralia MC, Mazzon E, Fagone P, et al. The cytokine network in the pathogenesis of major depressive disorder. Close to translation? [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(5): 102504. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102504.
- [22] Giollabhui NM, Ng TH, Ellman LM, et al. The longitudinal associations of inflammatory biomarkers and depression revisited: systematic review, meta-analysis, and meta-regression [J]. *Mol Psychiatry*, 2020. DOI: 10.1038/s41380-020-00867-4.
- [23] 王西田, 王淑红, 张陕宁, 等. 检测炎症因子(IL-6、TNF- α)、皮质醇及 5-羟色胺(5-HT)对临床评价抑郁症患者病情发展及预后的作用 [J]. *国际精神病学杂志*, 2018, 45(6): 1032-1034. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2018.06.022.
Wang XT, Wang SH, Zhang SN, et al. Objective to investigate the role of inflammatory factors (IL-6, TNF- α), cortisol and 5-serotonin (5-HT) in the clinical evaluation of the development and prognosis of patients with depression [J]. *Journal of International Psychiatry*, 2018, 45(6): 1032-1034.
- [24] 李永超, 彭亮, 王高华, 等. 炎症因子、皮质醇、5-羟色胺与抑郁严重程度关系的初步研究 [J]. *国际精神病学杂志*, 2015, 42(6): 6-9. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2015.06.003.
Li YC, Peng L, Wang GH, et al. A preliminary study about associations of inflammatory factors, cortisol, 5-HT and depression severity [J]. *Journal of International Psychiatry*, 2015, 42(6): 6-9.
- [25] Schmidt FM, Schröder T, Kirkby KC, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines, but not CRP, are inversely correlated with severity and symptoms of major depression [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 239: 85-91. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.02.052.
- [26] Raison CL, Pikelov A, Siu C, et al. C-reactive protein and response to lurasidone in patients with bipolar depression [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73: 717-724. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.08.009.
- [27] 高志勤, 余海鹰, 杨春, 等. 氯胺酮单次给药治疗抑郁症的随机对照研究及其与炎症因子的关系 [J]. *中华精神科杂志*, 2016, 49(1): 31-35. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2016.01.009.
Gao ZQ, Yu HY, Yang C, et al. A randomized control trial of ketamine in depressed patients and the relationship with inflammatory factors [J]. *Chin J Psychiatry*, 2016, 49(1): 31-35.
- [28] Bai YM, Chen MH, Hsu JW, et al. A comparison study of metabolic profiles, immunity, and brain gray matter volumes between patients with bipolar disorder and depressive disorder [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 42. DOI: 10.1186/s12974-020-1724-9.
- [29] Brunoni AR, Supasithumrong T, Teixeira AL, et al. Differences in the immune-inflammatory profiles of unipolar and bipolar depression [J]. *J Affect Disord*, 2020, 262: 8-15. DOI: 10.1016/j.jad.2019.10.037.
- [30] Becking K, Spijker AT, Hoencamp E, et al. Disturbances in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Immunological Activity Differentiating between Unipolar and Bipolar Depressive Episodes [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133898. DOI: 10.1371/journal.pone.0133898.

- [31] Gong WQ, Zhang SS, Zong Y, et al. Involvement of the microglial NLRP3 inflammasome in the anti-inflammatory effect of the antidepressant clomipramine[J]. *J Affect Disord*, 2019, 254: 15-25. DOI: 10.1016/j.jad.2019.05.009.
- [32] Miller ES, Sakowicz A, Roy A, et al. Plasma and cerebrospinal fluid inflammatory cytokines in perinatal depression[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 220(3): 271.e1-271.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.12.015.
- [33] Ge F, Yang HR, Lu WT, et al. Ovariectomy Induces Microglial Cell Activation and Inflammatory Response in Rat Prefrontal Cortices to Accelerate the Chronic Unpredictable Stress-Mediated Anxiety and Depression[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3609758. DOI: 10.1155/2020/3609758.
- [34] Wang DW, Wang H, Gao HX, et al. P2X7 receptor mediates NLRP3 inflammasome activation in depression and diabetes[J]. *Cell Biosci*, 2020, 10: 28. DOI: 10.1186/s13578-020-00388-1.
- [35] 张懿.NLRP3炎性小体在抑郁样行为中的作用及分子机制[D]. 上海: 第二军医大学, 2016.
- [36] 张依, 赵莹莹, 赵静洁, 等. 肠道菌群对焦虑抑郁影响的研究进展[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(18): 2012-2014. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2018.18.034.
Zhang Y, Zhao YY, Zhao JJ, et al. Research progress on the effect of intestinal flora on anxiety and depression[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2018, 17(18): 2012-2014.
- [37] 荣哈, 徐丹, 刘铁榜, 等. 抑郁症患者肠道菌群丰度和种类及基因功能通路的病例对照研究[J]. *中华精神科杂志*, 2017, 50(3): 208-213. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2017.03.010.
Rong H, Xu D, Liu TB, et al. A case-control study on the abundance, species and gene functional pathway of gut microbiota in patients with depression[J]. *Chin J Psychiatry*, 2017, 50(3): 208-213.
- [38] 武月霞, 包雪艳, 厉红艳, 等. 首发抑郁症患者肠道菌群与认知情绪调节关系研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(18): 2259-2265. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.778.
Wu YX, Bao XY, Li HY, et al. Relationship between Intestinal Flora and Cognitive Emotion Regulation in Patients with First-episode Depression[J]. *Chinese General Practice*, 2020, 23(18): 2259-2265.
- [39] 莫瀚钧, 劳力敏, 刘赞, 等. 肠道菌群与抑郁症相关性研究最新进展[J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(7): 654-657. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20191209-00879.
Mo HJ, Lao LM, Liu Y, et al. Research advances on the correlation between gut microbiota and depression[J]. *Chin J Gen Prac*, 2020, 19(7): 654-657.
- [40] Schachter J, Martel J, Lin CS, et al. Effects of obesity on depression: A role for inflammation and the gut microbiota[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 69: 1-8. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.08.026.
- [41] Husain MI, Strawbridge R, Stokes PR, et al. Anti-inflammatory treatments for mood disorders: Systematic review and meta-analysis[J]. *J Psychopharmacol(Oxford)*, 2017, 31(9): 1137-1148. DOI: 10.4088/JCP.19f12907.
- [42] Halaris A, Cantos A, Johnson K, et al. Modulation of the inflammatory response benefits treatment-resistant bipolar depression: A randomized clinical trial[J]. *J Affect Disord*, 2020, 261: 145-152. DOI: 10.1016/j.jad.2019.10.021.
- [43] Soczynska JK, Kennedy SH, Alsuwaidan M, et al. A pilot, open-label, 8-week study evaluating the efficacy, safety and tolerability of adjunctive minocycline for the treatment of bipolar I/II depression[J]. *Bipolar Disord*, 2017, 19(3): 198-213. DOI: 10.1111/bdi.12496.
- [44] Edberg D, Hoppensteadt D, Walborn A, et al. Plasma C-reactive protein levels in bipolar depression during cyclooxygenase-2 inhibitor combination treatment[J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 102: 1-7. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.004.
- [45] Ng X, Ramamoorthy K, Loke W, et al. Clinical Role of Aspirin in Mood Disorders: A Systematic Review[J]. *Brain Sci*, 2019, 9(11): 296. DOI: 10.3390/brainsci9110296.
- [46] 罗文.美洛昔康对CUMS大鼠抑郁行为的影响[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2012.
- [47] 陈达宁, 王艺明. 盐酸舍曲林联合阿司匹林对抑郁症患者自杀风险的影响[J]. *重庆医学*, 2018, 47(34): 4379-4382, 4386. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.34.014.
Chen DN, Wang YM. Effect of sertraline hydrochloride combined with aspirin on suicide risk in patients with depression[J]. *Chongqing Medicine*, 2018, 47(34): 4379-4382, 4386.
- [48] Wang KX, Li FN, Cui YX, et al. The Association between Depression and Type 1 Diabetes Mellitus: Inflammatory Cytokines as Ferryman in between?[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 2987901. DOI: 10.1155/2019/2987901.
- [49] Lee Y, Mansur RB, Brietzke E, et al. Efficacy of Adjunctive Infliximab vs. Placebo in the Treatment of Anhedonia in Bipolar I/II Depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 631-639. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.063.
- [50] McIntyre RS, Subramaniapillai M, Lee Y, et al. Efficacy of Adjunctive Infliximab vs Placebo in the Treatment of Adults With Bipolar I/II Depression: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(8): 783-790. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.0779.
- [51] Zhou SH, Chen SS, Xie WX, et al. Microglia polarization of hippocampus is involved in the mechanism of Apelin-13 ameliorating chronic water immersion restraint stress-induced depression-like behavior in rats[J]. *Neuropeptides*, 2020, 81: 102006. DOI: 10.1016/j.npep.2020.102006.
- [52] Kajitani N, Iwata M, Miura A, et al. Prefrontal cortex infusion of beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, produces antidepressant-like effects in a rodent model of depression[J]. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2020, 40(2): 157-165. DOI: 10.1002/npr2.12099.
- [53] Murata S, Murphy M, Hoppensteadt D, et al. Effects of adjunctive inflammatory modulation on IL-1 β in treatment resistant bipolar depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 369-376. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.01.004.
- [54] Zhong JY, Li GG, Xu Hong, et al. Baicalin ameliorates chronic mild stress-induced depression-like behaviors in mice and attenuates inflammatory cytokines and oxidative stress[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(7): e8434. DOI: 10.1590/1414-431X20198434.
- [55] Bansal Y, Singh R, Saroj P, et al. Naringenin protects against oxido-inflammatory aberrations and altered tryptophan metabolism in olfactory bulbectomized-mice model of depression[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 355: 257-268. DOI: 10.1016/j.taap.2018.07.010.
- [56] Xu X, Piao HN, Aosai F, et al. Arctigenin protects against depression by inhibiting microglial activation and neuroinflammation via HMGB1/TLR4/NF- κ B and TNF- α /TNFR1/NF- κ B pathways[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(22): 5224-5245. DOI: 10.1111/bph.15261.

(收稿日期: 2020-11-04)

(本文编辑: 戚红丹)