

· 综述 ·

CLDN5 基因在抑郁症中的相关研究进展

李明珠 张丽丽 栗克清 刘森 张云淑

071000 保定, 河北大学第六临床医学院(李明珠、刘森); 071000 保定, 河北省精神卫生中心

河北省重大精神与行为障碍疾病研究重点实验室(张丽丽、栗克清、张云淑)

通信作者: 张云淑, Email: yunshucoffee@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2026.02.009

【摘要】 紧密连接蛋白 5(CLDN5)是细胞间紧密连接蛋白的关键结构成分,已被确定为血脑屏障中最重要的细胞间紧密连接蛋白之一。许多研究证明,血脑屏障功能障碍是抑郁症发生、发展的重要机制。作为血脑屏障中最重要的细胞间紧密连接蛋白之一的 CLDN5 也受到了广泛关注。现综述 CLDN5 基因与抑郁症的发生和治疗的研究,为未来研究提供参考。

【关键词】 CLDN5; 抑郁症; 综述

基金项目: 2024 年政府资助临床医学优秀人才培养项目(ZF2024191)

Research progress on CLDN5 gene in depressive disorder Li Mingshu, Zhang Lili, Li Keqing, Liu Miao, Zhang Yunshu

Sixth Clinical Medical College of Hebei University, Baoding 071000, China (Li MS, Liu M); Hebei Mental Health Center & Hebei Key Laboratory for Major Mental and Behavioral Disorders Research, Baoding 071000, China (Zhang LL, Li KQ, Zhang YS)

Corresponding author: Zhang Yunshu, Email: yunshucoffee@sina.com

【Abstract】 Claudin 5 (CLDN5) is a key structural component of intercellular tight junction proteins and has been identified as one of the most important intercellular tight junction proteins in the blood-cerebrospinal fluid barrier. Numerous studies have demonstrated that blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction is an important mechanism in the occurrence and progression of depressive disorder. CLDN5, one of the most important intercellular tight junction proteins in the blood-cerebrospinal fluid barrier, has also received much attention. This paper reviews the relationship between CLDN5 gene and the occurrence and treatment of depressive disorder, aiming to provide a reference for future research.

【Key words】 CLDN5; Depressive disorder; Review

Fund program: 2024 Government-funded Clinical Medicine Excellent Talent Development Project (ZF2024191)

抑郁症是一种以持续的心境低落、快感缺失为特征的精神疾病,其发病率逐年上升^[1],已成为世界范围内的主要疾病负担之一^[2]。然而,只有 1/3 的抑郁症患者通过现有的心理或药物干预措施获得了一定程度的缓解^[3],提示目前针对抑郁症的治疗方式效果有限。因此,对抑郁症发病机制进行深入研究,寻找治疗新靶点十分必要。紧密连接蛋白 5 (claudin-5, CLDN5) 是血脑屏障中最丰富的紧密连接蛋白,被证明参与了抑郁症的发生、发展,并与抑郁症的治疗存在一定相关性^[4],但目前对相关机制的研究仍比较有限。现通过对 CLDN5 基因目前在抑郁症中的研究进行综述,为未来研究提供参考。

一、CLDN5 概述

神经炎症和神经血管单元(neurovascular unit, NVU)功能障碍被认为是抑郁症发生的可能因素^[5]。NVU 由多种细胞组成,包括神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞、周细胞和内皮细胞,其共同作用确保足够的血液供应,以满足 CNS 的代谢需求^[6]。血脑屏障构成了 NVU 的一部分,在脑微血管水平调节血液循环和脑实质之间的分子运输^[7]。血脑屏障通过限制脑内皮细胞的通透性保护大脑免受潜在的有害因素的影响。越来越多的证据表明,血脑屏障通透性在抑郁症中发生改变^[8-9]。相关临床证据主要来源于对脑脊液和血清中各种分子比值的研究,例

如抑郁症患者的脑脊液/血清白蛋白比值增加^[10]以及对抑郁症患者死后样本中血脑屏障通透性标志物 S100 β 血清水平升高和脑内皮紧密连接蛋白表达降低的研究^[11]。此外,还有影像学研究证实,双相情感障碍患者血脑屏障的更高的通透性与更严重的抑郁症状有关^[12],提示抑郁症患者的血脑屏障完整性受到破坏。

血脑屏障由脑毛细血管壁内的脑微血管内皮细胞组成,脑微血管内皮细胞具有外周微血管内皮细胞所不具备的一些关键结构和生物学功能,以维持 CNS 稳态,包括连续的细胞间紧密连接和细胞间黏附连接^[13]。CLDN 蛋白是紧密连接的关键结构成分^[14]。已知有 27 个 CLDN 基因存在于哺乳动物中,其中 26 个基因存在于人类中。CLDN1、CLDN3、CLDN5 和 CLDN12 位于血脑屏障内皮内的紧密连接处^[15],在这 4 种蛋白中,CLDN5 是人血脑屏障中含量最丰富的,也是研究最多的^[16]。有研究显示,血脑屏障功能障碍与血清 CLDN5 水平的变化有关^[17]。最近的一项研究强调了 CLDN5 在维持血脑屏障完整性方面的重要性及其在神经精神疾病中具有潜在的诊断价值^[18]。

二、CLDN5 与抑郁症的发生

Menard 等^[3]的研究证实,经过慢性应激刺激的小鼠出现抑郁样行为后伏隔核中 CLDN5 表达水平较健康组和无应激刺激组明显下降,并且下降程度与小鼠表现出来的社交回避行为呈显著正相关。直接在伏隔核中敲低 CLDN5 表达后,小鼠表现出了更明显的社交回避和活动减少,恢复 CLDN5 表达后小鼠的社交回避和活动减少得到逆转;同时该研究团队还在抑郁症患者死后样本的研究发现了一致的结果,与健康对照比较,抑郁症患者伏隔核中 CLDN5 表达水平显著下降。Sun 等^[19]的研究显示,慢性温和不可预知刺激模型(chronic unpredictable mild stress, CUMS)小鼠海马区 CLDN5 表达下降,调味增强子同源物 2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)在这一过程中起到介导作用,应激刺激使 EZH2 表达上调,通过促进组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸的三甲基化修饰在 CLDN5 基因启动子上的富集发挥对 CLDN5 表达的抑制作用,导致小鼠海马区 CLDN5 表达下调,诱导了 CUMS 小鼠的抑郁样行为^[19],这也提示了 EZH2-CLDN5 轴在抑郁中的作用。但 Sinclair 等^[20]对老年抑郁症患者死后尸检的结果显示患者眶额叶皮质和背外侧前额叶皮层 CLDN5 水平与对照组比较无显著差异。与既往研究结果不一致,可能说明

了血脑屏障通透性增加和 CLDN5 表达下降在抑郁症发生、发展中的机制在不同脑区中存在差异,仍需进一步研究。Hochman 等^[21]在抑郁症和处于抑郁发作期的双相情感障碍患者中探究患者血清中 CLDN5 蛋白水平,结果显示患者组的血清 CLDN5 蛋白水平显著高于健康组,但只针对抑郁症患者进行分析的结果显示患者组血清 CLDN5 较健康组无明显差异,也未发现血清 CLDN5 蛋白水平与抑郁严重程度或病程之间的相关性。这一结果与既往对抑郁症患者脑组织中 CLDN5 蛋白表达水平的研究结果不一致,可能说明抑郁症患者血清 CLDN5 蛋白可能受到其他因素的影响。虽然目前其相关机制尚未阐明,但 CLDN5 表达水平与抑郁症的发生、发展之间存在相关性。据推测,这种相关性可能与免疫炎症存在联系。

大量研究表明,抑郁症患者循环中有促炎作用的细胞因子水平升高,如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β ^[22-24]。并且这些细胞因子如 IL-6 和 IL-1 β ,可以通过可饱和转运穿过血脑屏障,血脑屏障破坏后外周炎症因子可以更多地通过血脑屏障进入大脑中^[25]。Hodes 等^[22]在慢性社交挫败应激模型(chronic social defeat stress, CSDS)小鼠模型中验证了这一点,出现抑郁样行为的小鼠伏隔核中 IL-6 水平升高。但在其他脑区如海马区或前额叶皮层中并未发现这一变化;在未出现抑郁样行为和未经过应激刺激的小鼠中未发现伏隔核中 IL-6 水平升高,这与既往研究结果不完全一致,可能与选用了不同抑郁模型有关,说明慢性社会压力通过下调伏隔核中的 CLDN5 表达改变血脑屏障通透性,促进外周炎症因子进入大脑中导致抑郁样行为的发生和发展。Gal 等^[26]对年龄在 37~72 岁的 50 000 名受试者进行的一项大样本遗传关联研究显示,慢性应激环境下 CLDN5 的 rs885985 等位基因与 IL-6 的 rs1800795 等位基因共同促进了抑郁症状的产生。以上研究提示了 CLDN5 与炎症因子在抑郁症发生中存在相互作用,但关于此机制的直接实验证据较少,缺少临床中的证据支持,深入地了解这一机制可能会促进更有效的抗抑郁策略的设计。

三、CLDN5 与抑郁症的治疗

1. CLDN5 与抗抑郁药:有研究提示了 CLDN5 与抗抑郁药物治疗的相关性,且呈现了一致的结果。Menard 等^[3]给予出现抑郁样行为的 CSDS 小鼠腹腔注射丙咪嗪(20 mg/kg)35 d 治疗,发现小鼠伏隔核中 CLDN5 表达上调,社交回避行为减少。有针对

CUMS 小鼠的研究显示, 经慢性应激刺激 6 周出现抑郁样行为的小鼠海马区 CLDN5 表达水平显著下降, 但其他血脑屏障调节因子, 如 Pecam1、Tjp1 和 Ocln 的表达水平无显著差异, CLDN5 表达水平敲低后小鼠表现出更多的抑郁样行为。这一结果验证了 CLDN5 表达下调与抑郁样行为的相关性。一项体外细胞实验采用溶解在二甲基亚砜中的 0、2.5、5 μ M 的氟西汀处理 bEnd.3 细胞 48 h 后细胞 CLDN5 表达水平上调。Sun 等^[19] 选取 6 只 CUMS 小鼠在 6 周的应激暴露期间给予氟西汀治疗(5 mg/kg, 口服), 实验结束后检测其海马区 CLDN5 表达水平高于未用药组, 血脑屏障通透性降低, TNF- α 浸润减少, 提示抗抑郁药可能通过逆转 CLDN5 表达的下调保护血脑屏障, 改善抑郁症状。

2. CLDN5 与锂盐: 锂盐是广泛应用于治疗双相情感障碍的心境稳定剂, 也作为增效剂治疗抑郁症, 长期使用锂盐可降低抑郁症的复发风险^[27]。锂的作用机制涉及多种生物化学和生物学过程, 尽管进行了大量的研究, 但尚未完全阐明。目前研究表明, 锂盐具有保护血脑屏障的完整性和 NVU 的功能。Taler 等^[28] 对小鼠进行 5 周的慢性应激刺激后测试小鼠抑郁样行为、血脑屏障通透性、CLDN5 表达水平和 IL-6 水平, 结果显示小鼠出现抑郁样行为后海马区 CLDN5 表达水平下调, IL-6 增加; 随后对实验组小鼠进行 1 周的锂盐治疗(2.5 mEq/kg 腹腔注射)对照组给予等剂量 0.9% NaCl 注射液, 检测到 CLDN5 表达上调, IL-6 减少, 小鼠活动减少、蔗糖偏好减弱表现缓解, 提示了锂盐保护血脑屏障完整性, 改善抑郁症状的作用也可能通过上调 CLDN5 表达水平实现。

3. CLDN5 与电休克: 电休克疗法(emission computed tomography, ECT) 是目前可用于抑郁症治疗的最古老、最有效的非药物治疗方法, 在临床治疗中被广泛应用, 主要用在严重伴有自杀、自伤的抑郁症和难治型抑郁症中^[29]。然而 ECT 的作用机制仍未阐明。Azis 等^[30] 对编码葡萄糖醛酸转移酶基因缺陷 Gunn 大鼠进行的研究结果显示, ECT 改善了 Gunn 大鼠的抑郁样行为, 并且增加了 Gunn 大鼠海马区 CLDN5 的表达, 提示 ECT 治疗抑郁症状的作用也可能与增加 CLDN5 表达有关。

4. CLDN5 与卢美哌隆: 卢美哌隆是一种新型非典型抗精神病药, 已获得美国食品药品监督管理局的批准用于治疗双相情感障碍 I 型和 II 型中的重

度抑郁发作, 也被批准用作单药治疗或作为锂或丙戊酸的辅助治疗^[31]。Dutheil 等^[32] 在急性应激的雄性 Sprague Dawley 大鼠中发现经卢美哌隆治疗后大鼠海马区 CLDN5 表达恢复, IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平降低, 提示卢美哌隆对抑郁症状的改善也可能通过逆转 CLDN5 表达下调起作用, 且此过程可能与 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子有关。

5. CLDN5 与类黄酮: 类黄酮是一组多酚结构, 大量存在于植物中, 尤其是水果、蔬菜和药草。其具有抗氧化活性^[33]。最近的系统评价和荟萃分析表明, 类黄酮在减少炎症和氧化应激方面具有很高的潜力, 这使得其有助于缓解抑郁和焦虑的症状^[34]。Choi 等^[35] 进行了一项为期 8 周的单盲随机对照试验, 选取了 40 例抑郁症患者进行为期 8 周的治疗, 试验组给予富含类黄酮的橙汁, 类黄酮含量为 (157.9 ± 1.4) mg/100 g; 对照组给予低类黄酮橙汁, 类黄酮含量为 (28.4 ± 0.7) mg/100 g, 结果发现两组患者的抑郁症状均有一定改善, 试验组患者血清 CLDN5 水平显著升高。这与既往研究中抑郁症患者血清 CLDN5 水平升高的结果^[21, 36] 不一致, 可能与目前相关研究样本数量较少, 且研究对象年龄段不同有关, 未来仍需在大样本研究中进一步验证。

尽管目前已有研究提示 CLDN5 与抑郁症药物治疗、ECT 治疗之间的相关性, 但关于其机制的研究较少, 且相关研究均在动物模型中进行, 未在临床试验中进一步验证。

四、总结与展望

目前的研究提示 CLDN5 与抑郁症发生、发展存在相关性, 且 CLDN5 可能与炎症因子相互作用导致抑郁症的发生和发展。但与此相关的研究多为临床前研究, 未来需进一步在临床试验中验证。外周血 CLDN5 更适用于临床研究, 但目前对抑郁症患者外周血 CLDN5 水平与脑区中 CLDN5 水平变化的研究结果不一致, 尚未阐明 CLDN5 在外周血与脑区中的表达关系, 未来可进一步研究。CLDN5 与抑郁症的发生与治疗中的研究主要集中于海马区和伏隔核, 提示了这 2 个脑区在抑郁症发生、发展中的关键作用, 未来可深入研究这 2 个脑区在 CLDN5 表达下降诱导的抑郁样行为中与其他脑区的不同。关于 CLDN5 与炎症在抑郁症发生、发展中的相互作用机制尚未阐明; CLDN5 与抑郁症的药物治疗、ECT 治疗均存在相关性, 但具体机制仍尚未阐明, 目前的研究结果可能提示与炎症因子有关, 未来可进一步研究。

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 资料收集为李明姝、刘森, 资料整理、论文撰写为李明姝, 论文修订为张丽丽, 栗克清、张云淑审校

参 考 文 献

- [1] Moitra M, Santomauro D, Collins PY, et al. The global gap in treatment coverage for major depressive disorder in 84 countries from 2000-2019: a systematic review and Bayesian meta-regression analysis [J]. *PLoS Med*, 2022, 19(2): e1003901. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003901.
- [2] Matsuno H, Tsuchimine S, O'Hashi K, et al. Association between vascular endothelial growth factor-mediated blood-brain barrier dysfunction and stress-induced depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(9): 3822-3832. DOI: 10.1038/s41380-022-01618-3.
- [3] Menard C, Pfau ML, Hodes GE, et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(12): 1752-1760. DOI: 10.1038/s41593-017-0010-3.
- [4] Maridaki Z, Syrros G, Gianna Delichatsiou S, et al. Claudin-5 and occludin levels in patients with psychiatric disorders - a systematic review [J]. *Brain Behav Immun*, 2025, 123: 865-875. DOI: 10.1016/j.bbi.2024.11.006.
- [5] Jeon SW, Kim YK. The role of neuroinflammation and neurovascular dysfunction in major depressive disorder [J]. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 179-192. DOI: 10.2147/JIR.S141033.
- [6] Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat [J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(11): 1075-1091. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15020152.
- [7] Villaseñor R, Lampe J, Schwaninger M, et al. Intracellular transport and regulation of transcytosis across the blood-brain barrier [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(6): 1081-1092. DOI: 10.1007/s00018-018-2982-x.
- [8] Wu S, Yin Y, Du L. Blood-brain barrier dysfunction in the pathogenesis of major depressive disorder [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(8): 2571-2591. DOI: 10.1007/s10571-021-01153-9.
- [9] Arora P, Sagar R, Mehta M, et al. Serum S100B levels in patients with depression [J]. *Indian J Psychiatry*, 2019, 61(1): 70-76. DOI: 10.4103/psychiatry.IndianJPsycho_391_16.
- [10] Gudmundsson P, Skoog I, Waern M, et al. Is there a CSF biomarker profile related to depression in elderly women [J]. *Psychiatry Res*, 2010, 176(2-3): 174-178. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.11.012.
- [11] Futrup J, Margolinsky R, Benros ME, et al. Blood-brain barrier pathology in patients with severe mental disorders: a systematic review and meta-analysis of biomarkers in case-control studies [J]. *Brain Behav Immun Health*, 2020, 6: 100102. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100102.
- [12] Kamintsky L, Cairns KA, Veksler R, et al. Blood-brain barrier imaging as a potential biomarker for bipolar disorder progression [J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 26: 102049. DOI: 10.1016/j.nic.2019.102049.
- [13] Gonschior H, Schmied C, Van der Veen RE, et al. Nanoscale segregation of channel and barrier claudins enables paracellular ion flux [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4985. DOI: 10.1038/s41467-022-32533-4.
- [14] Greene C, Hanley N, Campbell M. Claudin-5: gatekeeper of neurological function [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2019, 16(1): 3. DOI: 10.1186/s12987-019-0123-z.
- [15] Deshwar AR, Cytrynbaum C, Murthy H, et al. Variants in CLDN5 cause a syndrome characterized by seizures, microcephaly and brain calcifications [J]. *Brain*, 2023, 146(6): 2285-2297. DOI: 10.1093/brain/awac461.
- [16] Hashimoto Y, Greene C, Munnich A, et al. The CLDN5 gene at the blood-brain barrier in health and disease [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2023, 20(1): 22. DOI: 10.1186/s12987-023-00424-5.
- [17] Kealy J, Greene C, Campbell M. Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 726: 133664. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.06.033.
- [18] Asbjornsdottir B, Snorradsdottir H, Andressdottir E, et al. Zonulin-dependent intestinal permeability in children diagnosed with mental disorders: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 1982. DOI: 10.3390/nu12071982.
- [19] Sun ZW, Wang X, Zhao Y, et al. Blood-brain barrier dysfunction mediated by the EZH2-Claudin-5 axis drives stress-induced TNF- α infiltration and depression-like behaviors [J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 115: 143-156. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.10.010.
- [20] Sinclair LI, Mohr A, Morisaki M, et al. Is later-life depression a risk factor for Alzheimer's disease or a prodromal symptom: a study using post-mortem human brain tissue? [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15(1): 153. DOI: 10.1186/s13195-023-01299-2.
- [21] Hochman E, Taler M, Flug R, et al. Serum claudin-5 levels among patients with unipolar and bipolar depression in relation to the pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha levels [J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 109: 162-167. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.01.015.
- [22] Hodes GE, Pfau ML, Leboeuf M, et al. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(45): 16136-16141. DOI: 10.1073/pnas.1415191111.
- [23] Edmondson-Stait AJ, Davyson E, Shen X, et al. Associations between IL-6 and trajectories of depressive symptoms across the life course: evidence from ALSPAC and UK Biobank cohorts [J]. *Eur Psychiatry*, 2025, 68(1): e27. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2025.7.
- [24] Schmitz CN, Sammer G, Neumann E, et al. Functional resting state connectivity is differentially associated with IL-6 and TNF- α in depression and in healthy controls [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 1769. DOI: 10.1038/s41598-025-85514-0.
- [25] Hodes GE, Kana V, Menard C, et al. Neuroimmune mechanisms of depression [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(10): 1386-1393. DOI: 10.1038/nn.4113.
- [26] Gal Z, Torok D, Gonda X, et al. Inflammation and blood-brain barrier in depression: interaction of CLDN5 and IL6 gene variants in stress-induced depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2023, 26(3): 189-197. DOI: 10.1093/ijnp/pyac079.
- [27] Pompili M, Berardelli I, Sarubbi S, et al. Lithium treatment versus hospitalization in bipolar disorder and major depression patients [J]. *J Affect Disord*, 2023, 340: 245-249. DOI: 10.1016/j.jad.2023.08.028.
- [28] Taler M, Aronovich R, Henry Hornfeld S, et al. Regulatory effect of lithium on hippocampal blood-brain barrier integrity in a rat model of depressive-like behavior [J]. *Bipolar Disord*, 2021, 23(1): 55-65. DOI: 10.1111/bdi.12962.

· 综述 ·

抑郁障碍的重复经颅磁刺激疗效预测生物标志物研究进展

桂千千 张爱霞 杨春霞 孙宁

030001 太原, 山西医科大学第一临床医学院(桂千千、孙宁); 030001 太原, 山西医科大学第一医院精神卫生科(张爱霞、杨春霞、孙宁)

通信作者: 孙宁, Email: sunning@sxmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2026.02.010

【摘要】 重复经颅磁刺激(rTMS)是常用的治疗抑郁障碍的非侵入性神经调控方法。无效的rTMS治疗给抑郁障碍患者带来了极大的经济和心理负担,因此迫切需要可靠的临床疗效预测生物标志物。现对rTMS治疗抑郁障碍的电生理及影像疗效预测生物标志物进行归纳总结与讨论,以为指导抑郁障碍治疗的临床实践提供理论支持。

【关键词】 抑郁障碍; 重复经颅磁刺激; 影像; 电生理; 生物标志物; 综述

基金项目: 山西省卫生健康委科研课题(2023037、2024049); 山西省自然科学基金面上项目(20210302123257)

Research progress on biomarkers for predicting the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressive disorders Gui Qianqian, Zhang Aixia, Yang Chunxia, Sun Ning

The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China (Gui QQ, Sun N); Department of Mental Health, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China (Zhang AX, Yang CX, Sun N)

Corresponding author: Sun Ning, Email: sunning@sxmu.edu.cn

【Abstract】 Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a widely used non-invasive neuromodulation method for the treatment of depressive disorders. Ineffective rTMS imposes significant financial

-
- [29] Ulrich S, Schneider E, Deuring G, et al. Alterations in resting-state EEG functional connectivity in patients with major depressive disorder receiving electroconvulsive therapy: a systematic review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2025, 169: 106017. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2025.106017.
- [30] Azis IA, Hashioka S, Tsuchie K, et al. Electroconvulsive shock restores the decreased coverage of brain blood vessels by astrocytic endfeet and ameliorates depressive-like behavior[J]. *J Affect Disord*, 2019, 257: 331-339. DOI: 10.1016/j.jad.2019.07.008.
- [31] Abuelazm H, Elsayed OH, El-Mallakh RS. Evaluating lumateperone for its use in treating depressive episodes associated with bipolar I or II disorder in adults[J]. *Expert Rev Neurother*, 2023, 23(8): 751-756. DOI: 10.1080/14737175.2023.2236795.
- [32] Dutheil S, Watson LS, Davis RE, et al. Lumateperone normalizes pathological levels of acute inflammation through important pathways known to be involved in mood regulation[J]. *J Neurosci*, 2023, 43(5): 863-877. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0984-22.2022.
- [33] Alizadeh A, Pourfallah-Taft Y, Khoshnazar M, et al. Flavonoids against depression: a comprehensive review of literature[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1411168. DOI: 10.3389/fphar.2024.1411168.
- [34] Jia S, Hou Y, Wang D, et al. Flavonoids for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(27): 8839-8849. DOI: 10.1080/10408398.2022.2057914.
- [35] Choi J, Kim JH, Park M, et al. Effects of flavonoid-rich orange juice intervention on major depressive disorder in young adults: a randomized controlled trial[J]. *Nutrients*, 2022, 15(1): 145. DOI: 10.3390/nu15010145.
- [36] Wu H, Wang J, Teng T, et al. Biomarkers of intestinal permeability and blood-brain barrier permeability in adolescents with major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2023, 323: 659-666. DOI: 10.1016/j.jad.2022.11.058.

(收稿日期: 2024-11-08)

(本文编辑: 王影)