

细胞因子与抑郁症炎性发病机制研究进展

卞合涛 王高华 肖玲 王惠玲

430060 武汉大学人民医院精神卫生中心

通信作者: 王高华, Email: wgh6402@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.03.001

【摘要】 抑郁症是一种较常见的精神疾病,其病因及发病机制目前仍不明确。目前越来越多的证据表明,抑郁症不仅与神经递质有关,与免疫系统也存在一定的联系,特别是免疫反应形成的细胞因子。现就细胞因子与抑郁症的相关性及细胞因子引起抑郁症的机制进行综述。

【关键词】 抑郁; 细胞因子类; 炎性反应; 综述

基金项目: 国家自然科学基金项目(81571325, 81871072)

Research on the pathogenesis of depression and cytokines Bian Hetao, Wang Gaohua, Xiao Ling, Wang Huiling
Mental Health Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Wang Gaohua, Email: wgh6402@163.com

【Abstract】 Depression is a common mental disorder, and its etiology and pathogenesis are still unknown. Now there is growing evidence that depression is not only related to neurotransmitters, but also to the immune system, especially cytokines that are formed by the immune response. This article reviews the correlation between cytokines and depression and the mechanism of cytokines causing depression.

【Key words】 Depression; Cytokines; Inflammation; Review

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81571325, 81871072)

抑郁症是一种情感性精神障碍,临床表现为情绪低落,兴趣减退,缺乏主动性,认知障碍,注意力障碍等,部分严重患者可出现自杀现象。抑郁症已经严重影响患者的工作和生活,给社会及家庭带来沉重的负担^[1]。据世界卫生组织统计,到2030年,抑郁症将可能成为世界疾病负担首位^[2]。近几十年,对抑郁症的发病机制研究取得了一定的进展,但其确切的病因及机制目前仍不明确。近年研究发现,免疫系统在抑郁症的发生及发展中起到了重要的作用,免疫介导的神经炎性反应参与了抑郁症的发生和发展,并提出了抑郁症的“细胞因子假说”^[3]。免疫系统激活后产生的细胞因子可通过多种途径引起抑郁症的发生,包括神经递质、神经内分泌、神经可塑性等方面。现就细胞因子与抑郁症的关系作一综述,研究细胞因子与神经递质、神经内分泌、神经发生之间的作用,探讨细胞因子在抑郁症病因及发病机制中的作用。

一、细胞因子与抑郁症的相关性研究

在抑郁症的炎性机制中,细胞因子是重要的调节因子之一。其中,参与调控抑郁症发病的细胞

因子包括白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和干扰素(interferon, IFN)等。

1. 细胞因子: 细胞因子是一类由活化的免疫细胞分泌的小分子蛋白质,主要由单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等免疫细胞以及神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞等脑细胞分泌。细胞因子根据功能不同可分为促炎细胞因子和抗炎细胞因子,分别有促进和抑制炎性反应作用。其中目前研究较多的促炎细胞因子包括IL-1 β 、IL-6和TNF- α , 抗炎细胞因子包括IL-4、IL-10、IL-11、IL-13、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等^[4]。正常生理情况下,细胞因子之间相互作用,维持促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间的平衡。细胞因子又分为外周细胞因子与中枢细胞因子,其中外周细胞因子的生成主要依赖于免疫系统的激活状态,在躯体疾病、心理应激条件下,免疫系统被激活,单核-巨噬细胞活性增强,产生促炎细胞因子。中枢细胞因子主要由脑内小胶质细胞、星形胶质细胞分泌,当中枢神经系统微环境受到感染、创伤等破坏

时,神经胶质细胞会激活产生细胞因子,参与免疫反应^[5]。

2. 细胞因子介导抑郁症的发生发展: 目前越来越多的证据表明免疫系统参与了情感障碍疾病的发病及发展,细胞因子是免疫系统对各种刺激反应所分泌的小分子物质。细胞因子与抑郁症之间的相关性在20世纪90年代初首次被发现,因此提出了抑郁症的“细胞因子假说”^[6]。近年许多临床及基础研究均发现细胞因子在抑郁症的发生和发展中起到重要的作用^[7-8]。

临床研究发现抑郁症患者外周血及脑脊液中炎症细胞因子的水平均高于非抑郁症患者^[9-10]。有研究报道,抑郁症患者外周血中IL-1 β 、IL-6的浓度较高于健康人群^[11-12]。另有研究也证实抑郁症患者外周血中存在高水平的促炎细胞因子表达^[13]。一项对抑郁症患者随访观察研究发现,抑郁症患者初期外周血中有多种细胞因子水平增高,经治疗后抑郁症状缓解的同时血中细胞因子水平也随之下降^[14]。已有多项研究发现抑郁症患者脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中有高水平的细胞因子,其中IL-1 β 是最早被发现的脑脊液中升高的细胞因子,但同时发现IL-6的浓度是降低的,TNF- α 的浓度没有明显变化^[15]。另有研究发现,血液与脑脊液中IL-6之间不存在相关性,脑脊液中IL-6浓度高于血清,提示脑脊液中IL-6来源于中枢神经系统^[16]。

炎症反应相关性疾病具有较高的抑郁症发病率。例如,在慢性肝炎、流感病毒感染等病例中,抑郁症的发生率有所增加^[17]。此外,自身免疫性疾病,包括类风湿性关节炎以及慢性炎症性疾病也与抑郁症的发病相关^[18]。临床上细胞因子疗法可引起抑郁样行为,包括利用IFN- α 抗病毒功能治疗慢性肝炎的同时可出现快感消失、厌食及性欲下降等抑郁样行为,并且这些症状在停止使用细胞因子后明显好转或消失^[19-20]。在动物研究中,细胞因子诱导剂脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)可以诱导出抑郁样症状,如活动减少、食欲减退、性驱力减弱等^[21-22]。慢性不可预见性温和应激抑郁大鼠模型的中枢和外周IL-1 β 水平均升高,应激前给予IL-1 β 受体拮抗剂可阻断动物的这种抑郁样行为的产生^[23]。

二、细胞因子在抑郁症中的可能病理机制

细胞因子的致抑郁病理机制比较复杂,目前研究较多的机制主要包括:(1)细胞因子可影响神经递质的代谢及神经递质受体的数量及功能;(2)细胞因子激活下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-

pituitary-adrenal-axis, HPA)轴,同时可阻碍皮质激素对HPA轴的负反馈调节作用,引起HPA轴的过度激活状态;(3)细胞因子影响神经可塑性的进程,减少神经发生。

(一)细胞因子对神经递质的影响

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)系统功能下降是抑郁症的重要发病机制之一,也是目前治疗抑郁症的重要靶点。研究发现给予细胞因子可影响大鼠脑组织中5-HT的代谢及导致大鼠抑郁样行为的改变^[24]。体内5-HT的合成以色氨酸为原料,研究发现IL-1、IL-6、IL-2、IFN等细胞因子可激活吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO),IDO可催化色氨酸转化为犬尿氨酸及喹啉酸,进而降低了色氨酸的浓度,抑制了5-HT的合成^[25]。另有研究发现,犬尿氨酸可以促使活性氧水平的增加,增强了单胺氧化酶的活性,促使5-HT代谢增加,导致突触间隙中5-HT浓度降低,引起抑郁症的发病^[26]。5-HT转运体可影响5-HT的代谢,5-HT转运体主要分布于中枢神经系统中的突触前膜、小胶质细胞及星形胶质细胞表面。研究发现细胞因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等可上调5-HT转运体的水平,引起5-HT浓度降低,导致抑郁样行为改变^[27]。

(二)细胞因子对HPA轴的影响

细胞因子对HPA轴的激活可能是抑郁症的重要发病机制之一。细胞因子在激活HPA轴活性的同时,可诱导大脑某些区域的皮质激素受体产生抗性,抑制HPA轴的负反馈调节系统。

1. 细胞因子激活HPA轴: 多项研究发现细胞因子可以激活HPA轴。促炎细胞因子,如IL-1 β 和IL-6,可通过刺激下丘脑室旁核分泌促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH),激活HPA轴,促进促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)和糖皮质激素的分泌,导致HPA轴过度激活。另有研究也证实IL-1可使小鼠ACTH和皮质激素升高。

2. 细胞因子抑制HPA轴的负反馈调节功能: 正常情况下,HPA轴的活跃可通过负反馈调控机制进行抑制,但细胞因子可损伤HPA轴的负反馈调节功能,促使HPA轴始终处于过度激活状态。研究证实细胞因子可通过刺激IDO参与皮质醇对HPA轴的负反馈抑制功能^[29]。细胞因子可诱导下丘脑、垂体等脑区的皮质激素受体功能改变,导致下丘脑、垂体对皮质激素升高失去敏感性,造成负反馈调控功能受损。表现为细胞因子激活IDO后生成的大量喹

啉酸可强效地激活N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体,引起皮质激素受体减少,从而干扰HPA轴的负反馈调控作用,导致HPA轴的过度活跃。

(三)细胞因子对神经可塑性的影响

细胞因子除了对神经递质及HPA轴的作用外,还可以通过抑制神经可塑性引起抑郁。细胞因子可能通过影响神经可塑性的进程导致抑郁症。研究发现抑郁症可伴有神经发生的减少^[30]。在正常生理情况下,细胞因子对神经元的营养支持及神经发生起到重要的作用,然而,如果细胞因子的浓度过大,可以导致神经营养支持及神经发生的减少。促炎细胞因子TNF- α 与IFN- α 可以通过调节IL-1抑制神经发生^[31]。在一项研究中发现,抑制IL-1 β 可以改善因压力因素导致的神经发生减少^[32]。抑制炎症的药物也可促进神经再生的恢复^[33]。研究发现,过度表达IL-6或使用LPS可抑制大鼠海马神经发生,而给予吲哚美辛和米诺环素等抗感染治疗后,这一结果得到了明显改善^[34]。神经发生参与抑郁症的发病,它可能是有效抗抑郁治疗的重要组成部分。因此,增加神经发生可能是未来治疗抑郁症的重要策略之一。

三、小结与展望

综上所述,抑郁症的病因及发病机制比较复杂,近年提出了抑郁症的“细胞因子假说”,在炎症条件下,免疫系统激活的细胞因子水平升高,通过激活HPA轴,增加糖皮质激素抵抗,影响5-HT-去甲肾上腺素-多巴胺系统的合成和代谢,影响了神经发生,从而导致抑郁的发生发展。炎性疾病观察到抑郁样症状,细胞因子治疗可导致抑郁,这些结果均提示细胞因子和抑郁症之间的联系,细胞因子可通过影响神经递质代谢,激活HPA轴及对神经可塑性的调节,促进抑郁症的发生及发展。虽然神经炎性反应不是抑郁症的特有机理,但它在抑郁症的病理生理中起到了重要的作用,可通过细胞因子的释放、氧化应激、线粒体及能量代谢等过程引起抑郁症。因此,对神经炎症机制的研究将有助于探讨抑郁症的病因及机制,提供了可循的依据。

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 论文构思与设计为卞合涛、肖玲,文献收集及整理、文章撰写为卞合涛,文章审校与修订为王高华、王惠玲

参 考 文 献

[1] Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, et al. Depressive

- Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(4): 224-230. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.02.020.
- [2] Ho MC, Hsu YC, Lu ML, et al. 'Cool' and 'Hot' executive functions in suicide attempters with major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2018, 235: 332-340. DOI: 10.1016/j.jad.2018.04.057.
- [3] Kopschina Feltes P, Doorduyn J, Klein HC, et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy[J]. *J Psychopharmacol*, 2017, 31(9): 1149-1165. DOI: 10.1177/0269881117711708.
- [4] Soufli I, Toumi R, Rafa H, et al. Overview of cytokines and nitric oxide involvement in immuno-pathogenesis of inflammatory bowel diseases[J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2016, 7(3): 353-360. DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i3.353.
- [5] Kaur D, Sharma V, Deshmukh R. Activation of microglia and astrocytes: a roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease[J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(4): 663-677. DOI: 10.1007/s10787-019-00580-x.
- [6] Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, et al. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression[J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(1): 80-101. DOI: 10.1124/pr.113.008144.
- [7] Kowalczyk M, Szemraj J, Bliźniewska K, et al. An immune gate of depression - Early neuroimmune development in the formation of the underlying depressive disorder[J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(6): 1299-1307. DOI: 10.1016/j.pharep.2019.05.022.
- [8] Carboni L, McCarthy DJ, Delafont B, et al. Biomarkers for response in major depression: comparing paroxetine and venlafaxine from two randomised placebo-controlled clinical studies[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 182. DOI: 10.1038/s41398-019-0521-7.
- [9] Pérez-Sánchez G, Becerril-Villanueva E, Arreola R, et al. Inflammatory Profiles in Depressed Adolescents Treated with Fluoxetine: An 8-Week Follow-up Open Study[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 4074051. DOI: 10.1155/2018/4074051.
- [10] Engler H, Brendt P, Wischermann J, et al. Selective increase of cerebrospinal fluid IL-6 during experimental systemic inflammation in humans: association with depressive symptoms[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(10): 1448-1454. DOI: 10.1038/mp.2016.264.
- [11] 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.
- [12] Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness[J]. *World J Psychiatry*, 2016, 6(3): 283-293. DOI: 10.5498/wjpv.6.i3.283.
- [13] Schmidt FM, Lichtblau N, Minkwitz J, et al. Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity[J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 55: 29-34. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.04.021.
- [14] Dahl J, Ormstad H, Aass HC, et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 45: 77-86. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.03.019.

- [15] Koonsman JP. Inflammation and Depression: A Nervous Plea for Psychiatry to Not Become Immune to Interpretation[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2019, 12(1).pii: E29. DOI: 10.3390/ph12010029.
- [16] Sasayama D, Hattori K, Wakabayashi C, et al. Increased cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with schizophrenia and those with major depressive disorder[J]. J Psychiatr Res, 2013, 47(3): 401-406. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.12.001.
- [17] Adinolfi LE, Nevola R, Rinaldi L, et al. Chronic Hepatitis C Virus Infection and Depression[J]. Clin Liver Dis, 2017, 21(3): 517-534. DOI: 10.1016/j.cld.2017.03.007.
- [18] Pollak Y, Yirmiya R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2002, 5(4): 389-399. DOI: 10.1017/S1461145702003152.
- [19] Fitzgibbon M, Kerr DM, Henry RJ, et al. Endocannabinoid modulation of inflammatory hyperalgesia in the IFN- α mouse model of depression[J]. Brain Behav Immun, 2019, 82: 372-381. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.09.006.
- [20] Murakami Y, Ishibashi T, Tomita E, et al. Depressive symptoms as a side effect of Interferon- α therapy induced by induction of indoleamine 2, 3-dioxygenase 1[J]. Sci Rep, 2016, 6: 29920. DOI: 10.1038/srep29920.
- [21] Fang K, Li HR, Chen XX, et al. Quercetin Alleviates LPS-Induced Depression-Like Behavior in Rats via Regulating BDNF-Related Imbalance of Copine 6 and TREM1/2 in the Hippocampus and PFC[J]. Front Pharmacol, 2020, 10: 1544. DOI: 10.3389/fphar.2019.01544.
- [22] Zhang ZX, Li E, Yan JP, et al. Apelin attenuates depressive-like behavior and neuroinflammation in rats co-treated with chronic stress and lipopolysaccharide [J]. Neuropeptides, 2019, 77: 101959. DOI: 10.1016/j.npep.2019.101959.
- [23] Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005, 29(2): 201-217. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.003.
- [24] Zhang YP, Wang HY, Zhang C, et al. Mifepristone attenuates depression-like changes induced by chronic central administration of interleukin-1 β in rats [J]. Behav Brain Res, 2018, 347: 436-445. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.03.033.
- [25] 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.
- [26] Wichers MC, Maes M. The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression [J]. J Psychiatry Neurosci, 2004, 29(1): 11-17. DOI: 10.1046/j.1600-079X.2003.00098.x.
- [27] Zhu CB, Blakely RD, Hewlett WA. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters[J]. Neuropsychopharmacology, 2006, 31(10): 2121-2131. DOI: 10.1038/sj.npp.1301029.
- [28] Dunn AJ. Cytokine activation of the HPA axis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2000, 917: 608-617. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05426.x.
- [29] Myint AM, Kim YK. Network beyond IDO in psychiatric disorders: revisiting neurodegeneration hypothesis[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 48: 304-313. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.08.008.
- [30] Eisch AJ, Petrik D. Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission [J]. Science, 2012, 338(6103): 72-75. DOI: 10.1126/science.1222941.
- [31] Kaneko N, Kudo K, Mabuchi T, et al. Suppression of cell proliferation by interferon-alpha through interleukin-1 production in adult rat dentate gyrus[J]. Neuropsychopharmacology, 2006, 31(12): 2619-2626. DOI: 10.1038/sj.npp.1301137.
- [32] Koo JW, Duman RS. IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(2): 751-756. DOI: 10.1073/pnas.0708092105.
- [33] Jeon SW, Kim YK. Molecular Neurobiology and Promising New Treatment in Depression[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(3): 381. DOI: 10.3390/ijms17030381.
- [34] Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis [J]. Science, 2003, 302(5651): 1760-1765. DOI: 10.1126/science.1088417.

(收稿日期: 2020-01-26)

(本文编辑: 戚红丹)