

抗炎性细胞因子与抑郁症*

徐 说^{1, 2)} 林文娟^{1)**}

(¹⁾中国科学院心理研究所心理健康重点实验室, 北京 100101; (²⁾中国科学院大学, 北京 101408)

摘要 细胞因子假说是关于抑郁症发病机理的重要假说, 为探讨抑郁症的发病机理和临床治疗方法提供了新方向. 细胞因子分为前炎性细胞因子和抗炎性细胞因子. 前炎性细胞因子与抑郁症的发病密切相关, 而抗炎性细胞因子可能具有抗抑郁的作用. 本文着重综述抗炎性细胞因子与抑郁症的关系. 抗炎性细胞因子如白介素 10、白介素 1 受体拮抗剂、白介素 4、白介素 13、转化生长因子 β 和脂联素等, 在抑郁症中表达下降; 补充外源抗炎性细胞因子则具有一定的抗抑郁作用. 抗炎性细胞因子可通过拮抗前炎性细胞因子的作用, 并与 MAPK 信号通路、神经递质和糖皮质激素相互作用而参与到抑郁症中. 抗抑郁药能使抗炎性细胞因子的表达上升, 这可能是药物起效的机制之一. 抗炎策略在抑郁症的治疗中有重要应用前景.

关键词 抑郁症, 细胞因子, 抗炎性细胞因子, 抗炎作用, 抗抑郁药

学科分类号 B845, R392, R395

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00477

抑郁症是一种严重危害人类健康的身心疾病. 预计到 2030 年, 抑郁症将在全球疾病致残率和疾病负担的排名中位居第二^[1]. 然而, 抑郁症的发病机理至今未得到完善阐释. 目前, 关于抑郁症发病机理的假说主要有四种: 单胺类神经递质假说、神经营养假说、垂体-下丘脑-肾上腺皮质轴紊乱假说和细胞因子假说. 其中, 细胞因子假说认为抑郁症是一种心理-神经-免疫紊乱性疾病, 强调机体免疫系统在抑郁症中具有重要作用. 生理或心理应激均能激活免疫系统, 使细胞因子异常分泌, 进而从多个层面影响中枢神经系统, 如神经递质水平、神经内分泌功能、神经可塑性以及与行为有关的神经通路^[2]. 自 Maes^[3]提出了抑郁症的细胞因子假说后, 大量研究论证了抑郁症常伴有免疫激活, 表现为前炎性细胞因子分泌增多. 而且, 免疫激活也会引起个体情绪和行为的改变. 因此, 细胞因子可被看做抑郁症的生物标记物^[4-5]. 世界卫生组织统计发现, 约有 9.3%~23.0%的慢性炎症性疾病(如心绞痛、关节炎、哮喘和糖尿病等)患者伴有抑郁症^[6]. 抑郁症也会增加癌症、阿尔茨海默病、糖尿病、癫痫、中风和心血管疾病的风险^[7]. 这些共病现象可以用细胞因子假说来解释. 细胞因子分为前

炎性细胞因子(pro-inflammatory cytokines)和抗炎性细胞因子(anti-inflammatory cytokines). 前炎性细胞因子在抑郁症中的改变和作用已受到比较充分的研究^[2]; 抗炎性细胞因子因其可能具有抗抑郁作用, 日益受到研究者的关注^[8-9].

在抑郁症中, 抗炎性细胞因子的激活与前炎性细胞因子的激活共同发生. 前炎性细胞因子如白介素 1(interleukin-1, IL-1)、白介素 6(interleukin-6, IL-6)、干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等参与免疫激活和炎症的发生, 与抑郁症的发病有关^[2]. 抗炎性细胞因子主要包括白介素 10(interleukin-10, IL-10)、白介素 1 受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1RA)、白介素 4(interleukin-4, IL-4)、白介素 13(interleukin-13, IL-13)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)和脂联

* 国家自然科学基金(30770718, 31170987)和中国科学院知识创新工程(KSCX2-EW-J-8)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 010-64853723, E-mail: linwj@psych.ac.cn

收稿日期: 2014-02-11, 接受日期: 2014-04-18

素(adiponectin)等,能拮抗前炎性细胞因子的作用,主要负责在免疫反应或炎症中保护自身细胞,并在病原体被清除后结束免疫反应或炎症.下面将逐一综述抗炎性细胞因子在抑郁症中的变化和作用机制.

1 IL-10 与抑郁症

1.1 中枢内源性 IL-10 具有抗炎作用

在有关细胞因子假说的研究中,IL-10 是最受关注的一种抗炎性细胞因子.IL-10 由辅助 T 细胞 2(T helper type 2, Th2)分泌,能够抑制辅助 T 细胞 1(T helper type 1, Th1)分泌白介素 2(interleukin-2, IL-2)和 IFN- γ 等前炎性细胞因子.IL-10 受体存在于各种类型的胶质细胞中,包括星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞^[10],这些中枢内源性 IL-10 具有抗炎作用^[11].

1.2 IL-10 与抑郁症的人类研究

Song 等^[12]发现,抑郁患者的血清 IL-10 水平显著低于健康对照者.Dhabhar 等^[13]得到了同样的结果,并指出,抑郁患者血清前炎性细胞因子 IL-6 与 IL-10 的比值则显著高于健康对照者.前炎性与抗炎性细胞因子的比值能够反映免疫系统的平衡状态.这样的结果表明,在抑郁症中前炎性与抗炎性细胞因子的比值升高,免疫系统处于失衡状态.Gao^[14]的临床研究发现,肠道易激惹综合征患者的血清 IL-10 水平显著低于健康对照者,且伴有焦虑抑郁的患者的血清 IL-10 水平又显著低于不伴焦虑抑郁的患者,因此指出肠道易激惹综合征与焦虑抑郁的共病可能是免疫系统失衡的结果.Holtzman 等^[15]针对终末期肾病患者的研究发现,IL-10-1082 基因型为 A/A(IL-10 表达水平较低)的患者,较 A/G 或 G/G(IL-10 表达水平较高)的患者的抑郁程度更高,从基因水平初步探讨了 IL-10 与抑郁症的关系.

多种类型的抗抑郁药都能够提高 IL-10 的水平.治疗无效的抑郁患者或健康对照者的全血细胞与植物凝集素和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)共同培养后,加抗抑郁药(包括氯丙咪嗪、舍曲林、曲唑酮、丙咪嗪、文拉法辛、左旋 5-羟色胺酸、氟西汀或米安色林)共同孵育,能使 IL-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-2、IFN- γ 和 TNF- α 的分泌减少,IL-10 的分泌增加,IFN- γ 与 IL-10 的比值显著降低^[16-18].这些结果表明,抗抑郁药能够逆转免疫系统的失衡,抑制免疫激活现象.近来,

Maes 等^[19]指出,在服用抗抑郁药后,抑郁患者的血清 IL-10 水平升高,可能是抗抑郁药发挥作用的机制之一.

虽然也有一些研究指出了不同的结果,但可能是没有区分抑郁症的亚型、没有考虑患者是否在服用抗抑郁药导致的.

1.3 IL-10 与抑郁症的动物研究

LPS 是一种免疫激活剂.在实验室中,研究者主要采用 LPS 模型作为抑郁症细胞因子假说的动物模型^[20],即运用外周或中枢、单次或多次注射 LPS 的办法,引起动物的病态行为和抑郁行为,从而模拟临床抑郁症的症状.

LPS 可引起单核-巨噬细胞的主要组织相容性复合体 II 升高和白介素 1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、粒细胞集落刺激因子、粒细胞巨噬细胞刺激因子等蛋白质的产生;IL-10 能抑制 LPS 的这些作用.LPS 可诱使小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞表达 IL-10;IL-10 的表达能够抑制 LPS 及 IFN- γ 导致的少突胶质细胞死亡^[21].此外,LPS 还能促进多巴胺神经元退化,IL-10 则可通过抑制小胶质细胞的活动而阻碍这种退化^[22-23].

在动物实验中,IL-10 在 LPS 引起的内毒素休克与施瓦茨曼氏反应中起着关键的调节作用.应激可引起 IL-10 转录水平的改变.慢性温和应激使大鼠脾脏和多个脑区的 IL-10 mRNA 水平降低,并使 TNF- α mRNA 或 IL-6 mRNA 与 IL-10 mRNA 的比值升高^[24].小鼠束缚应激(murine restraint stress, RST)可使小鼠血清的 IL-10 mRNA 水平显著降低^[25];IL-10 具有抗抑郁的效果;IL-10 干预可以显著降低 RST 导致的小鼠抑郁行为,减少小鼠在强迫游泳测验中的不动时间^[25].给大鼠腹腔或脑室注射 IL-10,可以逆转外周 LPS 应激引起的病态行为^[26].IL-10 通过抑制前炎性细胞因子的作用,可以逆转 LPS 导致的大鼠生化指标和体温的变化^[27].Pan 等^[2]进一步发现,慢性脑室注射 IL-10 本身对动物行为无影响,但能够逆转强迫游泳应激造成的抑郁行为,包括快感缺失、自主活动减少、探究行为减少和焦虑样情绪.脑室注射 IL-10 也可逆转母婴分离造成的幼龄豚鼠的消极反应^[28-29].

抗抑郁药干预引起的 IL-10 上升,可能与用药时程有关.有报道称,短期注射氟西汀和西酞普兰可以促进 C57BL/6 小鼠脾细胞增殖,但对 IL-10 水平无影响;长期注射则抑制脾细胞分泌 IL-4,促进

脾细胞分泌 IL-6 和 IL-10^[30].

2 IL-1RA 与抑郁症

IL-1RA 是前炎性细胞因子 IL-1 受体的选择性拮抗剂. 抑郁症患者的血清 IL-1 水平升高^[2], 而 IL-1RA 的浓度与 IL-1 的浓度有很强的正相关关系^[31]. IL-1RA 与 IL-1 竞争性结合 IL-1 受体, 但不激活细胞内信号通路, 故能减弱以 IL-1 信号为特征的炎症反应, 包括发热反应、急性期蛋白的产生和炎症细胞的激活^[31]. Licinio 等^[32]证实了大鼠下丘脑室旁核、海马、小脑等及神经内分泌相关脑区均表达 IL-1RA, 推测 IL-1RA 在中枢也可以抑制 IL-1 的作用, 起神经保护的作用.

IL-1RA 与 IL-1 的表达水平相关. 由于 IL-1 在抑郁症中上调, 所以 IL-1RA 也是上调的. 但 IL-1 与 IL-1RA 的比值升高, 总体仍表现为免疫激活状态. Howren 等^[33]通过元分析发现, 血清 IL-1RA 水平的升高与抑郁症有关. 一项针对 65 岁以上老人的大样本纵向研究表明, 在 6 年随访期内, 有较高 IL-1RA 血清水平的老人抑郁症发病率更高^[34], 高血清 IL-1RA 水平或许可以作为抑郁症发病的危险因素. Kupper 等^[35]的临床研究发现, 心力衰竭伴发抑郁症患者的 IL-1RA 水平上升与认知症状显著相关, 与躯体症状无关, IL-1RA 水平或许也可成为抑郁症分型的参考标准.

由于 IL-1RA 的种属差异性不大, 在动物实验中可以使用重组人 IL-1RA (rhIL-1RA). rhIL-1RA 在细胞实验和动物实验中皆表现出抗抑郁作用^[36]. 给大鼠注射 rhIL-1RA, 通过抑制 IL-1 等前炎性细胞因子的作用, 可以逆转 LPS、IL-1 α 或 IL-1 β 导致的病态行为^[37]. 给大鼠腹腔注射 rhIL-1RA, 可以缓解 LPS 应激引起的病态行为, 并降低大鼠下丘脑前炎性细胞因子的表达^[38]. 中枢注射 rhIL-1RA 也可以逆转社会隔离造成的大鼠条件性恐惧^[39], 或逆转慢性应激导致的大鼠快感缺乏和神经再生抑制^[40]. 在癫痫伴发抑郁的动物模型中, 单用氟西汀没有抗抑郁效果, 但侧脑室或双侧海马注射 IL-1RA 可以逆转动物抑郁行为^[41-42], 说明 IL-1RA 或许可以用于治疗对 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 类抗抑郁药不敏感的抑郁症. 在保留性神经损伤动物模型中, 用 IL-1RA 干预可以减轻神经损伤造成的抑郁行为^[43], 表明抗炎性细胞因子或许可以用于治疗神

经损伤伴发的抑郁症.

3 IL-4 和 IL-13 与抑郁症

IL-4 能抑制 IL-1 β 、TNF- α 、前列腺素 2 (PGE2)、IL-6、IL-8 及一氧化氮的分泌. IL-13 则能够抑制 LPS 诱导的 IL-6、IL-1 和 TNF- α 的分泌. Szczepanik 等^[44]发现, 在人小胶质细胞中, IL-4 和 IL-13 都抑制 LPS 诱导的 IL-6 分泌, 促进 LPS 诱导的 IL-1 α 和 IL-1 β 分泌, 但不影响 LPS 诱导的 TNF- α 分泌; 在人类的额叶皮层和顶叶皮层中, 都可检测到 IL-4 mRNA 和 IL-13 mRNA.

Myint 等^[45]发现, 抑郁患者血清中 IFN- γ 与 IL-4 的比值显著高于健康对照者; 经抗抑郁药治疗后, IFN- γ 与 IL-4 的比值显著降低. Sutcgil 等^[46]发现, 抑郁患者血清 IL-4 水平显著低于健康对照者, 用舍曲林治疗 8 周可使 IL-4 水平显著上升. 经文拉法辛治疗后, 抑郁患者的血清 IL-4 水平也会上升^[47]. 这些研究也证实了抗抑郁药能够逆转抑郁症伴随的免疫系统失衡. Yoon 等^[48]发现, 非典型抑郁症患者的血清 IL-4 水平低于重性抑郁症患者. 这说明非典型抑郁症和重性抑郁症的炎症激活状态可能不同. 在细胞水平, 抑郁患者的外周血细胞在体外培养时产生的 IL-4 量低于健康对照者^[49]. 在基因水平, IL-4 的隐性等位基因 rs2243248 与人类的病态行为相关: IL-4 基因为双显性的个体理论上能够表达更多的 IL-4, 相较杂合体或双隐性个体而言, 双显性个体往往表现出较低的抑郁水平^[50].

Fenn 等^[51]发现, IL-4 的抗炎作用可能会逆转 LPS 导致的病态行为和抑郁行为——在受到 LPS 应激后, 老年小鼠表现出更为持久的病态行为和抑郁行为, 这可能与老年小鼠的小胶质细胞对 IL-4 的抗炎作用不敏感有关. 给小鼠中枢注射 IL-4, 能够逆转 LPS 应激导致的活动水平的降低和悬尾测验中不动时间的增加^[52]. Bluthé 等^[53]发现, 提前 12 h 给大鼠注射 IL-4, 可以抑制 LPS 引起的病态行为, 但同时注射 IL-4 和 LPS 则会使病态行为加强, 说明 IL-4 对病态行为的调节受到注射时间的影响. Lyons 等^[54]发现, 在 IL-4 敲除小鼠中, LPS 诱导的病态行为加强, 小胶质细胞也会产生更多的前炎性细胞因子, 说明 IL-4 能使小胶质细胞处于静息状态.

抑郁患者的血清 IL-13 水平降低或有降低的趋势^[55-56]. 研究者推测, 在抑郁症中, IL-13 与 IL-4

和 IL-10 具有相似的作用^[57]. IL-4 和 IL-13 共用部分受体, 虽然它们各自具有相对独立的功能, 但二者共用同一信号分子 STAT6^[58]. 因此, 在研究其中之一时, 必须考虑另一者的作用.

4 TGF- β 与抑郁症

TGF- β 在外周可抑制前炎性细胞因子的合成、减弱自然杀伤细胞活性、抑制 T 细胞和 B 细胞的生长, 在中枢则能抑制淋巴细胞通过血脑屏障, 具有抗炎作用. 它还能够调节 Th1 与 Th2 平衡, 代表着辅助 T 细胞 3(T helper type 3, Th3)的活跃程度, 是一种 Th3 类细胞因子.

Myint 等^[45]发现, 抑郁患者的血清 TGF- β 1 水平显著低于健康对照者, 且与汉密尔顿抑郁量表得分呈负相关关系, 经抗抑郁药治疗 8 周后, 患者血清 TGF- β 1 水平显著升高. Sutcigil 等^[46]重复了这一结果, 指出抑郁患者的血清 TGF- β 1 水平显著低于健康对照者, 但经舍曲林治疗 8 周后, TGF- β 1 水平显著上升. Musil 等^[59]发现, 抑郁患者的血清 TGF- β 水平显著低于健康对照者, 经瑞波西汀和塞来昔布联合治疗后, TGF- β 水平有上升趋势但不显著. 抑郁症与阿尔茨海默病的共病率很高, 二者的一个共同特征就是 TGF- β 1 的表达降低^[60]. 晚发型阿尔茨海默病患者的 TGF- β 1 基因如果是 +10(C/C) (TGF- β 1 表达水平较低)基因型, 他们的抑郁症发病率比 +10(C/T)或 +10(T/T) (TGF- β 1 表达水平较高)基因型的患者高 5 倍^[61].

在动物实验中, 慢性温和应激能使大鼠脾脏和多个脑区的 TGF- β mRNA 浓度降低^[24].

5 脂联素与抑郁症

脂联素在体内和体外均有抗炎作用, 是一种抗炎性脂肪细胞因子. 它能够抑制血管内皮细胞黏附因子、清道夫受体(scavenger receptors)和前炎性细胞因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达, 抑制巨噬细胞的活性^[62-63], 以及刺激人单核 - 巨噬细胞和树突细胞分泌 IL-10 和 IL-1RA^[64].

抑郁症患者的血清脂联素水平较健康对照者低^[65], 焦虑与一系列抑郁症状都与低水平的血清脂联素水平有关^[66]. 老年抑郁患者的脂联素水平较同龄对照组低, 尤其是伴有认知能力缺损的老年抑郁患者^[67]. 患有抑郁症的绝经前期妇女的血清脂联素浓度低于正常对照组, 且与抑郁程度成反比^[68].

在动物实验中, 小鼠社会失败应激模型的血清

脂联素水平降低, 并表现为快感缺乏; 脑室注射脂联素则能够逆转应激导致的抑郁行为^[69]. FSL 大鼠是一种转基因抑郁模型, 在强迫游泳测验中的不动时间显著高于普通 SD 大鼠. Wilhelm 等^[69]通过生物信息学分析发现, FSL 大鼠相比 SD 大鼠, 有脂联素信号通路失调的特征.

6 抗炎性细胞因子参与抑郁症的可能机制

6.1 抗炎性细胞因子与 5-HT 相互作用

IL-1 β 能抑制海马内的神经前体细胞分化为 5-HT 能神经元, IL-1RA 能阻断 IL-1 β 的这一作用^[70]. 这说明 IL-1RA 能够促进海马内 5-HT 能神经元的分化, 并可能进一步使 5-HT 水平升高, 从而改善抑郁症状.

IL-13 敲除小鼠的肠嗜铬细胞在感染后, 5-HT 的表达量低于野生型小鼠^[71]. 这说明 IL-13 不足可能会导致 5-HT 的缺乏.

还有一些研究探讨了 TGF- β 1 与 5-HT 之间的关系. Yabanoglu 等^[72]证实, 在大鼠心肌成纤维细胞中, 5-HT 对 TGF- β 1 表达的刺激作用是通过 5-HT_{2A} 受体实现的. Grewal 等^[73]猜测, 在大鼠肾小球系膜细胞中, 5-HT 影响 TGF- β 1 的通路如下: 5-HT_{2A} 受体 \rightarrow 蛋白激酶 C \rightarrow NAD(P)H 氧化酶 / 活性氧 \rightarrow MEK \rightarrow ERKs \rightarrow TGF- β 1 mRNA. Pavone 等^[74]发现, 在 5-HT 转运体(SERT)敲除小鼠心肌成纤维细胞中, 5-HT_{2A} 受体和 TGF- β 1 皆可以激活 SMADs 和 ERKs 信号通路, 二者也都受到这两条信号通路的调控, 因而假设 5-HT 与 TGF- β 1 之间有串扰(crosstalk). 在体外培养的小鼠及人肝脏星状细胞中, 用 5-HT 激动 5-HT_{2B} 受体, 能够激活 ERK 使 JunD 磷酸化, 从而提高 TGF- β 1 的表达^[75]. 此外, 在大鼠肝脏星状细胞和羊主动脉瓣间质细胞中也都发现 5-HT 有刺激 TGF- β 1 表达的作用^[74], 但目前仍没有关于神经元或胶质细胞的研究. 据此可以推测, 抑郁症中的 5-HT 缺乏, 可能是导致 TGF- β 1 下降的原因之一; 抗抑郁药可能是通过提高 5-HT 水平, 从而提高 TGF- β 1 水平, 再进一步改善抑郁症状的.

6.2 抗炎性细胞因子与 MAPK 家族成员相互作用

IL-10 在中枢神经系统的抗炎和免疫抑制功能, 主要通过 MAPK 家族成员——JNK、p38 和 ERK 传导^[10]. 这些 MAPK 家族成员也都与抑郁症有关.

JNK 的作用主要是促进 Th 细胞分化和前炎性细胞因子合成, IL-10 能抑制 JNK 的活性. Wang

等^[76]的研究发现, 在小胶质细胞中, JNK 抑制剂 SP600125 能降低 LPS 诱导的 IDO、TNF- α 和 IL-6 的表达, 指出 JNK 抑制剂可能有抗抑郁作用。

p38 具有促进凋亡、刺激细胞因子分泌的作用; IL-10 可以抑制 p38 的活性, 从而减少 IL-1 β 、TNF α 等前炎性细胞因子的分泌^[100]。P38 的激活能使 SERT 的重摄取功能增强^[77], 而 SSRI 类抗抑郁药能使 SERT 的重摄取功能减弱, 由于 IL-10 对 p38 起抑制作用, 所以 IL-10 与 SSRI 类抗抑郁药的作用方向一致。

ERK 信号具有抗神经元凋亡的作用。Qi 等^[78-80]发现, ERK 磷酸化水平在大鼠抑郁模型中显著降低; 抗抑郁药氟西汀在减轻大鼠抑郁行为的同时, 也提高了海马和前额叶皮质 ERK 信号的磷酸化水平。而且, 海马或前额叶皮质 ERK 信号通路损伤, 可导致动物出现明显的抑郁行为。IL-10 能促进 ERK 磷酸化^[81], ERK 信号的增强也能促进 IL-10 的表达^[82-83], IL-10 与 ERK 之间的相互作用可能有关抑郁症的治愈。

另外, 在大鼠小胶质细胞离体实验中, IL-13 可通过激活 JNK 而使环氧合酶 2 表达升高, 并进一步导致小胶质细胞的衰亡和大脑炎症的终止^[84]。

6.3 抗炎性细胞因子与下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴相互作用

应激会引起糖皮质激素的释放, 抑郁症也与高水平的糖皮质激素有关^[85]。糖皮质激素受体功能受损能阻断 HPA 轴的负反馈, 使大鼠血清糖皮质激素水平升高, 同时能增强和延长 LPS 引起的大鼠前炎性细胞因子上升和抑郁行为^[86]。

在人海马细胞的体外实验及大鼠应激实验中, 高浓度的糖皮质激素均能够抑制脂联素的表达和分泌^[87], 并抑制 TGF- β 下游的 SMAD2/3 信号传递^[88]。这表明, 糖皮质激素与抗炎性细胞因子可以相互影响, HPA 轴的过度激活可能通过抑制抗炎性细胞因子表达而导致抑郁。

6.4 抗抑郁药、抗炎药与抗炎性细胞因子的相互作用

抗抑郁药具有抗炎作用^[89]。去甲丙咪嗪和氟西汀都可以抑制接触性超敏反应, 并升高 IL-10 的血清水平^[90]。氟西汀与金刚烷胺联合干预提高了强迫游泳应激大鼠的血清 IL-10 水平, 降低了血浆皮质酮水平^[91]。舍曲林能显著升高风湿性关节炎大鼠模型的血清 IL-10 水平^[92-93]。氟西汀还能升高大鼠血浆 IL-4 水平^[94]。部分抗炎药也表现出了抗抑郁作

用。使用抗炎药塞来昔布治疗 6 周, 可以显著缓解抑郁患者的抑郁症状^[95]。塞来昔布与氟西汀合用, 对抑郁症状的治疗效果显著优于单独使用氟西汀^[96]。塞来昔布能通过抑制环氧合酶 2 阻止 PGE2 等炎症物质的产生, 这可能也是其抗抑郁的机制之一。

胶质细胞可能是抗抑郁药抗炎作用和抗炎性细胞因子抗抑郁作用的靶点。有报道 IL-4 和 IL-13 作用于胶质细胞而产生神经保护作用, IL-4 能使小胶质细胞处于静息状态, 具有神经调节功能, 从而影响行为^[54]。老年小鼠在 LPS 应激后, 病态行为和抑郁行为的持续时间更长, 可能与老年小鼠的小胶质细胞对 IL-4 的抗炎作用较不敏感有关^[91]。由于抗抑郁药能促进脑内乙酰胆碱和去甲肾上腺素的分泌, 这二者又能抑制胶质细胞中前炎性细胞因子的基因表达, Hashioka 等^[97]提出, 抗抑郁药的这种以胶质细胞为靶点的抗炎作用, 可能是抗抑郁药起效的机制之一。

7 小结与展望

细胞因子假说是关于抑郁症发病机理的重要假说。细胞因子包括前炎性细胞因子和抗炎性细胞因子。前炎性细胞因子与抑郁症的发病密切相关; 而抗炎性细胞因子如 IL-10、IL-1RA、IL-4、IL-13、TGF- β 和脂联素等可能具有抗抑郁的作用。其中, IL-10 是最受关注、最为重要的一种抗炎性细胞因子。临床和实验研究表明, 抑郁症中 IL-10 表达下降, 抗抑郁药能使 IL-10 水平升高。给动物注射 IL-10, 可以逆转动物的病态行为和抑郁行为。其他抗炎性细胞因子如 IL-4 和 IL-13 也可能具有与 IL-10 类似的作用。

抗抑郁药可使抑郁患者和抑郁症动物模型的抗炎性细胞因子水平升高, 可能是抗抑郁药起效的机制之一。抗炎性细胞因子可能通过多种途径发挥抗抑郁作用: 拮抗前炎性细胞因子的作用、抑制前炎性细胞因子的分泌、抑制 HPA 轴的亢进和糖皮质激素的升高、调整 MAPK 信号通路、与单胺类神经递质相互作用和增强 5-HT 的功能等。其主要的作用机制见示意图(图 1)。抗炎性细胞因子在抑郁症中的作用和机理还需进一步确认, 这将是今后重要的研究方向。

机体的炎症反应被复杂的免疫网络和多种炎症因子所控制。前炎性细胞因子和抗炎性细胞因子的相互作用和平衡与抑郁症的发生有关。应用抗炎性细胞因子治疗抑郁症, 已展现出重要的临床前景。

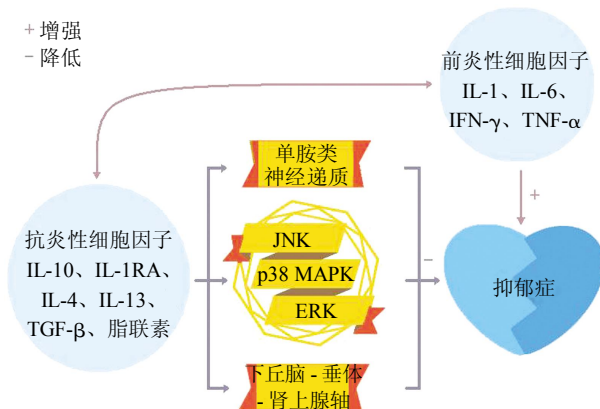


Fig. 1 Putative mechanism of anti-inflammatory cytokines' antidepressant effect

图 1 抗炎性细胞因子抗抑郁作用的可能机制

在疾病状态下，抗炎性细胞因子能够抑制前炎性细胞因子的表达，并调节单胺类神经递质、MPAKs 及糖皮质激素的分泌，最终减轻抑郁症状。

它们不仅能逆转炎症应激导致的动物抑郁行为，也能逆转心理应激诱发的动物抑郁行为。在今后的研究中，应当继续采用多种应激模型深入探讨各种抗炎性细胞因子的抗抑郁效果，以及抗炎性与前炎性细胞因子的平衡在抑郁症中的作用。此外，近来备受关注的新型抗炎性细胞因子白介素 37，能通过干扰白介素 18 结合蛋白，进而抑制白介素 18 促进 IFN- γ 分泌的功能，表现出抗炎作用^[98]，其在抑郁症中的改变及其抗抑郁作用值得探索。抗抑郁药的起效是否依赖于抗炎性细胞因子的介导，也值得进一步研究。探究抗抑郁药的抗炎作用和抗炎药的抗抑郁作用，有助于进一步澄清抑郁症中免疫激活和炎症反应的机理。抗炎性细胞因子的重要性，还在于其揭示了一个全新的抗抑郁策略：以抗炎性细胞因子或抗炎药物为先导化合物的新药研发，有望发现能够替代传统药物的新型抗抑郁药。

参 考 文 献

[1] Mathers C D, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 2006, **3**(11): e442
 [2] 林文娟, 王东林, 潘玉芹. 抑郁症的心理神经免疫学研究: 细胞因子的作用. *心理科学进展*, 2008, **16**(3): 404-410
 Lin W, Wang D, Pan Y. *Adv Psychol Sci*, 2008, **16**(3): 404-410
 [3] Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*, 1995, **19**(1): 11-38
 [4] Lichtblau N, Schmidt F M, Schumann R, *et al.* Cytokines as

biomarkers in depressive disorder: current standing and prospects. *Int Rev Psychiat*, 2013, **25**(5): 592-603
 [5] Patel A. Review: the role of inflammation in depression. *Psychiatra Danubina*, 2013, **25**(2): 216-223
 [6] Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, *et al.* Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *The Lancet*, 2007, **370**(9590): 851-858
 [7] Lang U E, Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem*, 2013, **31**(6): 761-777
 [8] Mesquita A R, Correia-Neves M, Roque S, *et al.* IL-10 modulates depressive-like behavior. *J Psychiat Res*, 2008, **43**(2): 89-97
 [9] Pan Y, Lin W, Wang W, *et al.* The effects of central pro-and anti-inflammatory immune challenges on depressive-like behavior induced by chronic forced swim stress in rats. *Behavi Brain Res*, 2013, **247**: 232-240
 [10] Strle K, Zhou J H, Shen W H, *et al.* Interleukin-10 in the brain. *Critical Reviews™ in Immunology*, 2001, **21**(5): 427-449
 [11] Van Strien M E, Mercier D, Drukarch B, *et al.* Anti-inflammatory effect by lentiviral-mediated overexpression of IL-10 or IL-1 receptor antagonist in rat glial cells and macrophages. *Gene Therapy*, 2010, **17**(5): 662-671
 [12] Song C, Halbreich U, Han C, *et al.* Imbalance between pro-and anti-inflammatory cytokines, and between Th1 and Th2 cytokines in depressed patients: the effect of electroacupuncture or fluoxetine treatment. *Pharmacopsychiatry*, 2009, **42**(05): 182-188
 [13] Dhabhar F S, Burke H M, Epel E S, *et al.* Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression. *J Psychiat Res*, 2009, **43**(11): 962-969
 [14] Gao J. Correlation between anxiety-depression status and cytokines in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2013, **6**(1): 93-96
 [15] Holtzman S, Abbey S E, Chan C, *et al.* A genetic predisposition to produce low levels of IL-10 is related to depressive symptoms: a pilot study of patients with end stage renal disease. *Psychosomatics*, 2012, **53**(2): 155-161
 [16] Maes M, Song C, Lin A H, *et al.* Negative immunoregulatory effects of antidepressants: inhibition of interferon- γ and stimulation of interleukin-10 secretion. *Neuropsychopharmacology*, 1999, **20**(4): 370-379
 [17] Kubera M, Lin A H, Kenis G, *et al.* Anti-inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon- [gamma]/ interleukin-10 production ratio. *J Clin Psychopharm*, 2001, **21**(2): 199-206
 [18] Szuster-Ciesielska A, Tustanowska-Stachura A, Slotwinska M, *et al.* *In vitro* immunoregulatory effects of antidepressants in healthy volunteers. *Polish J Pharma*, 2003, **55**(3): 353-362
 [19] Kubera M, Curzytek K, Duda W, *et al.* A new animal model of (chronic) depression induced by repeated and intermittent lipopolysaccharide administration for 4months. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2013, **31**: 96-104

- [20] Dantzer R, O'Connor J C, Freund G G, *et al.* From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 2008, **9**(1): 46–56
- [21] Molina-Holgado E, Vela J M, Arévalo-Martín A, *et al.* LPS/IFN- γ cytotoxicity in oligodendroglial cells: role of nitric oxide and protection by the anti-inflammatory cytokine IL-10. *Euro J Neurosci*, 2001, **13**(3): 493–502
- [22] Arimoto T, Choi D Y, Lu X, *et al.* Interleukin-10 protects against inflammation-mediated degeneration of dopaminergic neurons in substantia nigra. *Neurobiol Aging*, 2007, **28**(6): 894–906
- [23] Qian L, Hong J S, Flood P M. Role of microglia in inflammation-mediated degeneration of dopaminergic neurons: neuroprotective effect of interleukin-10 [M]//*Parkinson's Disease and Related Disorders*. Springer Vienna, 2006: 367–371
- [24] You Z, Luo C, Zhang W, *et al.* Pro-and anti-inflammatory cytokines expression in rat's brain and spleen exposed to chronic mild stress: involvement in depression. *Behav Brain Res*, 2011, **225** (1): 135–141
- [25] Voorhees J L, Tarr A J, Wohleb E S, *et al.* Prolonged restraint stress increases IL-6, reduces IL-10, and causes persistent depressive-like behavior that is reversed by recombinant IL-10. *PloS ONE*, 2013, **8**(3): e58488
- [26] Bluthé R M, Castanon N, Pousset F, *et al.* Central injection of IL-10 antagonizes the behavioural effects of lipopolysaccharide in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 1999, **24**(3): 301–311
- [27] Ledebore A, Binnekade R, Brevé J J P, *et al.* Site-specific modulation of LPS-induced fever and interleukin-1 β expression in rats by interleukin-10. *Am J Physiol-Regul, Integr Comp Physiol*, 2002, **282**(6): R1762–R1772
- [28] Hennessy M B, Paik K D, Caraway J D, *et al.* Proinflammatory activity and the sensitization of depressive-like behavior during maternal separation. *Behav Neurosci*, 2011, **125**(3): 426
- [29] Perkeybile A M, Schiml-Webb P A, O'Brien E, *et al.* Anti-inflammatory influences on behavioral, but not cortisol, responses during maternal separation. *Psychoneuroendocrinology*, 2009, **34**(7): 1101–1108
- [30] Kubera M, Simbirtsev A, Mathison R, *et al.* Effects of repeated fluoxetine and citalopram administration on cytokine release in C57BL/6 mice. *Psychiat Res*, 2000, **96**(3): 255–266
- [31] Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, **6**(4): 232–241
- [32] Licinio J, Wong M A L I, Gold P W. Localization of interleukin-1 receptor antagonist mRNA in rat brain. *Endocrinology*, 1991, **129**(1): 562–564
- [33] Howren M B, Lamkin D M, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 2009, **71**(2): 171–186
- [34] Milaneschi Y, Corsi A M, Penninx B W, *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist and incident depressive symptoms over 6 years in older persons: the InCHIANTI study. *Biological Psychiatry*, 2009, **65**(11): 973–978
- [35] Kupper N, Widdershoven J W, Pedersen S S. Cognitive/affective and somatic/affective symptom dimensions of depression are associated with current and future inflammation in heart failure patients. *J Affect Disord*, 2012, **136**(3): 567–576
- [36] Koo J W, Duman R S. Evidence for IL-1 receptor blockade as a therapeutic strategy for the treatment of depression. *Curr Opin Invest Drug (London, England: 2000)*, 2009, **10**(7): 664
- [37] Maes M, Song C, Yirmiya R. Targeting IL-1 in depression. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, **16**(11): 1097–1112
- [38] Layé S, Gheusi G, Cremona S, *et al.* Endogenous brain IL-1 mediates LPS-induced anorexia and hypothalamic cytokine expression. *Am J Physiol-Regul, Integr Comp Physiol*, 2000, **279**(1): R93–R98
- [39] Pugh C R, Nguyen K T, Gonyea J L, *et al.* Role of interleukin-1 beta in impairment of contextual fear conditioning caused by social isolation. *Behav Brain Res*, 1999, **106**(1): 109–118
- [40] Koo J W, Duman R S. IL-1 β is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(2): 751–756
- [41] Pineda E A, Hensler J G, Sankar R, *et al.* Interleukin-1beta causes fluoxetine resistance in an animal model of epilepsy-associated depression. *Neurotherapeutics*, 2012, **9**(2): 477–485
- [42] Mazarati A M, Pineda E, Shin D, *et al.* Comorbidity between epilepsy and depression: role of hippocampal interleukin-1 β . *Neurobiol Dis*, 2010, **37**(2): 461–467
- [43] Norman G J, Karelina K, Zhang N, *et al.* Stress and IL-1 β contribute to the development of depressive-like behavior following peripheral nerve injury. *Mol Psychiat*, 2009, **15**(4): 404–414
- [44] Szczepanik A M, Funes S, Petko W, *et al.* IL-4, IL-10 and IL-13 modulate A β (1-42)-induced cytokine and chemokine production in primary murine microglia and a human monocyte cell line. *J Neuroimmunol*, 2001, **113**(1): 49–62
- [45] Myint A M, Leonard B E, Steinbusch H W M, *et al.* Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. *J Affect Disord*, 2005, **88**(2): 167–173
- [46] Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, *et al.* Pro-and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clin Develop Immunol*, 2008, **2007**: 76396
- [47] Fazzino F, Obregon F, Morles M, *et al.* Taurine transporter in lymphocytes of patients with major depression treated with venlafaxine plus psychotherapy[M]//*Taurine 7*. Springer New York, 2009: 217–224
- [48] Yoon H K, Kim Y K, Lee H J, *et al.* Role of cytokines in atypical depression. *Nord J Psychiat*, 2012, **66**(3): 183–188
- [49] Lopes R P, Grassi-Oliveira R, de Almeida L R, *et al.* Neuroimmunoendocrine interactions in patients with recurrent major depression, increased early life stress and long-standing posttraumatic stress disorder symptoms. *Neuroimmunomodulation*, 2011, **19**(1): 33–42
- [50] Illi J, Miaskowski C, Cooper B, *et al.* Association between pro-and anti-inflammatory cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression. *Cytokine*, 2012, **58**(3): 437–447

- [51] Fenn A M, Henry C J, Huang Y, *et al.* Lipopolysaccharide-induced interleukin (IL)-4 receptor- α expression and corresponding sensitivity to the M2 promoting effects of IL-4 are impaired in microglia of aged mice. *Brain, behavior, and immunity*, 2012, **26**(5): 766–777
- [52] Godbout J P, Fenn A, Huang Y, *et al.* 105. Central interleukin-4 infusion after a peripheral lipopolysaccharide injection promotes a neuroprotective CNS environment with increased M2 microglia. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2012, **26**: S29–S30
- [53] Bluthé R M, Lestage J, Rees G, *et al.* Dual effect of central injection of recombinant rat interleukin-4 on lipopolysaccharide-induced sickness behavior in rats. *Neuropsychopharmacology*, 2002, **26**(1): 86–93
- [54] Lyons A, McQuillan K, Deighan B F, *et al.* Decreased neuronal CD200 expression in IL-4-deficient mice results in increased neuroinflammation in response to lipopolysaccharide. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2009, **23**(7): 1020–1027
- [55] Leonard B E. Inflammation, depression and dementia: are they connected?. *Neurochem Res*, 2007, **32**(10): 1749–1756
- [56] Simon N M, McNamara K, Chow C W, *et al.* A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *Euro Neuropsychopharmacol*, 2008, **18**(3): 230–233
- [57] Schiepers O J G, Wichers M C, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuro-Psychopharm Biol Psychiat*, 2005, **29**(2): 201–217
- [58] Finkelman F D, Shea-Donohue T, Morris S C, *et al.* Interleukin-4 and interleukin-13 mediated host protection against intestinal nematode parasites. *Immunol Rev*, 2004, **201**(1): 139–155
- [59] Musil R, Schwarz M J, Riedel M, *et al.* Elevated macrophage migration inhibitory factor and decreased transforming growth factor-beta levels in major depression-No influence of celecoxib treatment. *J Affect Disord*, 2011, **134**(1): 217–225
- [60] Caraci F, Copani A, Nicoletti F, *et al.* Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *Euro J Pharmacol*, 2010, **626**(1): 64–71
- [61] Caraci F, Bosco P, Signorelli M, *et al.* The CC genotype of transforming growth factor- β 1 increases the risk of late-onset Alzheimer's disease and is associated with AD-related depression. *Euro Neuropsychopharmacol*, 2012, **22**(4): 281–289
- [62] Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. *Biochimie*, 2012, **94**(10): 2137–2142
- [63] Villarreal-Molina M T, Antuna-Puente B. Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective effects. *Biochimie*, 2012, **94**(10): 2143–2149
- [64] Wolf A M, Wolf D, Rumpold H, *et al.* Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **323**(2): 630–635
- [65] Lehto S M, Huotari A, Niskanen L, *et al.* Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2010, **121**(3): 209–215
- [66] Wilhelm C J, Choi D, Huckans M, *et al.* Adipocytokine signaling is altered in flinders sensitive line rats, and adiponectin correlates in humans with some symptoms of depression. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, **103**(3): 643–651
- [67] Diniz B S, Teixeira A L, Campos A C, *et al.* Reduced serum levels of adiponectin in elderly patients with major depression. *J Psychiat Res*, 2012, **46**(8): 1081–1085
- [68] Cizza G, Nguyen V T, Eskandari F, *et al.* Low 24-hour adiponectin and high nocturnal leptin concentrations in a case control study of community-dwelling premenopausal women with major depression: the P.O.W.E.R. study. *J Clin Psychiat*, 2010, **71**(8): 1079–1087
- [69] Liu J, Guo M, Zhang D, *et al.* Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(30): 12248–12253
- [70] Zhang K, Xu H, Cao L, *et al.* Interleukin-1 β inhibits the differentiation of hippocampal neural precursor cells into serotonergic neurons. *Brain Res*, 2012, **1490**: 193–201
- [71] Manocha M, Shajib M S, Rahman M M, *et al.* IL-13-mediated immunological control of enterochromaffin cell hyperplasia and serotonin production in the gut. *Mucosal Immunology*, 2012, **6**(1): 146–155
- [72] Yabanoglu S, Akkiki M, Seguelas M H, *et al.* Platelet derived serotonin drives the activation of rat cardiac fibroblasts by 5-HT_{2A} receptors. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, **46**(4): 518–525
- [73] Grewal J S, Mukhin Y V, Garnovskaya M N, *et al.* Serotonin 5-HT_{2A} receptor induces TGF- β 1 expression in mesangial cells *via* ERK: proliferative and fibrotic signals. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 1999, **276**(6): F922–F930
- [74] Pavone L M, Spina A, Rea S, *et al.* Serotonin transporter gene deficiency is associated with sudden death of newborn mice through activation of TGF- β 1 signalling. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, **47**(5): 691–697
- [75] Ebrahimkhani M R, Oakley F, Murphy L B, *et al.* Stimulating healthy tissue regeneration by targeting the 5-HT_{2B} receptor in chronic liver disease. *Nat Med*, 2011, **17**(12): 1668–1673
- [76] Wang Y, Lawson M A, Dantzer R, *et al.* LPS-induced indoleamine 2, 3-dioxygenase is regulated in an interferon- γ -independent manner by a JNK signaling pathway in primary murine microglia. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2010, **24**(2): 201–209
- [77] Zhu C B, Carneiro A M, Dostmann W R, *et al.* p38 MAPK activation elevates serotonin transport activity *via* a trafficking-independent, protein phosphatase 2A-dependent process. *J Biol Chem*, 2005, **280**(16): 15649–15658
- [78] Qi X, Lin W, Li J, *et al.* The depressive-like behaviors are correlated with decreased phosphorylation of mitogen-activated protein kinases in rat brain following chronic forced swim stress. *Behav Brain Res*, 2006, **175**(2): 233–240
- [79] Qi X, Lin W, Li J, *et al.* Fluoxetine increases the activity of the ERK-CREB signal system and alleviates the depressive-like behavior in rats exposed to chronic forced swim stress. *Neurobiol Dis*, 2008, **31**(2): 278–285

- [80] Qi X, Lin W, Wang D, *et al.* A role for the extracellular signal-regulated kinase signal pathway in depressive-like behavior. *Behav Brain Res*, 2009, **199**(2): 203–209
- [81] Zhou J H, Broussard S R, Strle K, *et al.* IL-10 inhibits apoptosis of promyeloid cells by activating insulin receptor substrate-2 and phosphatidylinositol 3'-kinase. *J Immunol*, 2001, **167** (8): 4436–4442
- [82] Asami T, Ishii M, Fujii H, *et al.* Modulation of murine macrophage TLR7/8-mediated cytokine expression by mesenchymal stem cell-conditioned medium. *Mediators of Inflammation*, 2013, **2013**: 264260
- [83] Ng S S M, Li A, Pavlakis G N, *et al.* Viral infection increases glucocorticoid-induced interleukin-10 production through ERK-mediated phosphorylation of the glucocorticoid receptor in dendritic cells: potential clinical implications. *PloS one*, 2013, **8**(5): e63587
- [84] Yang M S, Ji K A, Jeon S B, *et al.* Interleukin-13 enhances cyclooxygenase-2 expression in activated rat brain microglia: implications for death of activated microglia. *J Immunol*, 2006, **177**(2): 1323–1329
- [85] Zunszain P A, Anacker C, Cattaneo A, *et al.* Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuro-Psychopharm Biol Psychiat*, 2011, **35**(3): 722–729
- [86] Wang D, Lin W, Pan Y, *et al.* Chronic blockade of glucocorticoid receptors by RU486 enhances lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviour and cytokine production in rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2011, **25**(4): 706–714
- [87] Degawa-Yamauchi M, Moss K A, Bovenkerk J E, *et al.* Regulation of adiponectin expression in human adipocytes: effects of adiposity, glucocorticoids, and tumor necrosis factor α . *Obesity Research*, 2005, **13**(4): 662–669
- [88] Anacker C, Cattaneo A, Luoni A, *et al.* Glucocorticoid-related molecular signaling pathways regulating hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*, 2012, **38**(5): 872–883
- [89] Leonard B E. Impact of inflammation on neurotransmitter changes in major depression: An insight into the action of antidepressants. *Prog Neuro-Psychopharm Biol Psychiat*, 2014, **48**: 261–267
- [90] Kubera M, Curzytek K, Majewska-Szczepanik M, *et al.* Inhibitory effect of antidepressant drugs on contact hypersensitivity reaction. *Pharmacol Rep*, 2012, **64**(3): 714–722
- [91] RogóZ Z, Kubera M, RogóZ K, *et al.* Effect of co-administration of fluoxetine and amantadine on immunoendocrine parameters in rats subjected to a forced swimming test. *Pharmacological Reports: PR*, 2008, **61**(6): 1050–1060
- [92] Baharav E, Bar M, Taler M, *et al.* Immunomodulatory effect of sertraline in a rat model of rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation*, 2012, **19**(5): 309–318
- [93] Ohgi Y, Futamura T, Hashimoto K. Effects of antidepressants on alternations in serum cytokines and depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, **103**(4): 853–859
- [94] Fazzino F, Urbina M, Cedeño N, *et al.* Fluoxetine treatment to rats modifies serotonin transporter and cAMP in lymphocytes, CD4⁺ and CD8⁺ subpopulations and interleukins 2 and 4. *Int Immunopharmacol*, 2009, **9**(4): 463–467
- [95] Müller N, Schwarz M J, Dehning S, *et al.* The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiat*, 2006, **11**(7): 680–684
- [96] Akhondzadeh S, Jafari S, Raisi F, *et al.* Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. *Depression and Anxiety*, 2009, **26**(7): 607–611
- [97] Hashioka S, Miyaoka T, Wake R, *et al.* Glia: an important target for anti-inflammatory and antidepressant activity. *Current Drug Targets*, 2013, **14**(11): 1322–1328
- [98] Nold M F, Nold-Petry C A, Zepp J A, *et al.* IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nat Immunol*, 2010, **11** (11): 1014–1022

Anti-inflammatory Cytokines and Depression*

XU Yue^{1,2)}, LIN Wen-Juan^{1)**}

¹⁾ Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

²⁾ University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 101408, China)

Abstract In recent years, the cytokine hypothesis of depression has received considerable research attention, providing insights on the mechanism study and the therapeutic treatment of depressive disorders. Two classes of cytokines, pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokines, are proven to be associated with depression. In this review, the focus is on the research of anti-inflammatory cytokines, which are believed to have a key role in alleviating depression-related symptoms. Anti-inflammatory cytokines, such as interleukin-10, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, interleukin-13, transforming growth factor- β , and adiponectin, show decreased concentrations during depressive episodes. Anti-inflammatory cytokines participate in the regulation mechanism of depression through antagonizing pro-inflammatory cytokines and interacting with MAPK signaling, neurotransmitters, and glucocorticoids. Various kinds of antidepressants can lead to an increased secretion of anti-inflammatory cytokines, which might be the action mechanism of antidepressants. Overall, accumulating evidences from the literature demonstrate positive prospects of using anti-inflammatory cytokines as a therapeutic alternative to treat depression.

Key words depression, cytokines, anti-inflammatory cytokines, anti-inflammation, antidepressant

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00477

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China(30770718, 31170987), and The Innovative Program of Chinese Academy of Sciences(KSCX2-EW-J-8).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-64853723, E-mail: linwj@psych.ac.cn

Received: February 17, 2014 Accepted: April 18, 2014