

# · 综述 ·

## 细胞因子与抑郁症发病机制研究进展

王东林<sup>\*</sup> 林文娟<sup>\*◎</sup>

[关键词] 细胞因子 单胺类神经递质 HPA轴 神经可塑性 抑郁症

抑郁症是目前危害人类健康的主要疾病之一,对其病因机制的探讨是达到有效治疗的必要途径。近几年来,研究热点逐渐由神经递质和神经内分泌激素转向对细胞因子的关注。抑郁症的免疫异常自七十年代就有报道;九十年代以来,随着研究技术的发展,发现抑郁症常有炎性分子增高,提示免疫激活。近年来这方面的研究趋向于认为抑郁症的发生可能与免疫激活导致细胞因子分泌增多有关<sup>[1]</sup>,提出了抑郁症的“细胞因子假说”。该假说强调抑郁症是一种心理神经免疫紊乱性障碍<sup>[2]</sup>。

细胞因子是免疫细胞分泌的生物活性蛋白,它们充当细胞之间的信息传递者,不仅协调免疫反应,而且参与神经化学和神经内分泌调节过程,已被看成神经调质。细胞因子包括白介素(L)、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、生长因子(GF)等几类,根据它们在炎症反应中的不同作用又分为致炎性细胞因子(如L-1、L-2、L-6、L-12、IFN、IFN、TNF、TNF等)和抗炎性细胞因子(如L-4、L-10、L-13等)。致炎性细胞因子中的L-1、L-6、TNF等是启动炎症反应的关键细胞因子,又称为前炎性细胞因子。众多细胞因子在体内或相互协同、或相互拮抗,构成复杂的细胞因子网络。

细胞因子假说起源于细胞因子与抑郁症关联的现象学。临床发现,细胞因子疗法引起抑郁症,免疫激活性疾病伴随抑郁症,抑郁症病人有细胞因子增高<sup>[3]</sup>;动物实验表明,细胞因子可引起动物出现抑郁样病态行为,且可被抗抑郁药所逆转,而细胞因子缺失或其受体缺失则产生抗抑郁作用。近年来,细胞因子在抑郁症中的作用及其机制的研究有不少新进展,本文就这方面的研究进行综述和评价。

### 1 细胞因子作用于大脑的途径

细胞因子是亲水性大分子,不易透过血脑屏障(BBB)。但外周细胞因子仍然可以通过一些特殊途径直接进入脑内,或间接作用于大脑。最新研究表明,脑内自身即可产生细胞因子。

**1.1 直接途径** 直接途径包括被动扩散、主动转运、病理性渗透<sup>[4]</sup>。被动扩散指细胞因子经脑室周围器官(CVO)、下丘脑终板血管区、正中隆突等BBB结构薄弱处进入大脑;主动转运指由特定蛋白质将细胞因子转运入脑内,如L-1、L-1、L-6、TNF是通过饱和转运机制转运的;病理性渗透见于BBB完整性受损的情况下,如外伤、多发性硬化症、神经退行性疾病等。这种情况下各种炎性细胞及其分泌的分子(包括细胞因子)直接渗入脑内。透过BBB之后,细胞因子可与神经元及胶质细胞表面的细胞因子受体结合而发挥作用<sup>[5]</sup>。

**1.2 间接途径** 间接途径涉及血管内皮细胞、迷走神经等<sup>[4]</sup>。

血中细胞因子可与脑血管内皮细胞膜上的细胞因子受体结合并诱导第二信使(如一氧化氮、前列腺素)活化,后者从内皮细胞逸出并进入脑组织,对脑功能产生影响。在免疫组织内,细胞因子可间接地作用于迷走神经末梢,经其传入孤束核,将炎性信号传入大脑。尽管在迷走神经末梢未找到细胞因子受体,但在其周围的副神经节上发现密集的L-1结合位点,这些副神经节与迷走神经纤维有突触联系,推测副神经节可能在接受细胞因子作用后激活迷走神经<sup>[6]</sup>。

**1.3 脑内自我产生细胞因子** 过去认为脑是免疫豁免器官,但近年来对神经胶质细胞的免疫学研究取得了很大进展。研究发现,胶质细胞的激活可导致细胞因子的产生<sup>[7]</sup>星形胶质细胞能分泌L-1、L-3、L-6、TNF等活性成分;而小胶质细胞已被证明与外周巨噬细胞一样起源于骨髓,功能上也与其十分相似,是前炎性细胞因子在中枢的主要的贮藏所,在脑内充当抗原呈递细胞<sup>[8]</sup>。所以,胶质细胞可被视为脑内特化的免疫细胞。在对各种应激性刺激的反应中,小胶质细胞可释放L-1、L-6、L-8、TNF和IFN等细胞因子,并参与有关疾病的认知和情感过程。研究表明多数细胞因子可在脑内合成和释放,在CVO、下丘脑、前脑、小脑、基底节及脑干神经核等脑区有细胞因子产生,并在许多脑区发现有细胞因子受体<sup>[9]</sup>。Quan等<sup>[10]</sup>给大鼠施用炎性刺激剂脂多糖(LPS)能诱导垂体和CVO产生L-1的信使核糖核酸(mRNA)。大剂量LPS注射可使脑中产生L-1且多集聚于神经胶质。Borsody等<sup>[11]</sup>运用L-1受体拮抗剂脑内注射的方法证明了细胞因子的脑内作用。Craft等<sup>[12]</sup>发现小鼠实验性脑梗死后出现的快感丧失等抑郁症状可被L-1受体拮抗剂治疗而恢复,提示小鼠脑梗死后出现的抑郁是由L-1的脑内作用所致。

### 2 细胞因子对单胺类神经递质的作用

单胺类神经递质作用的低下被认为是抑郁症发病的重要机制之一。有证据显示,细胞因子可通过影响突触内单胺递质的浓度及更新、或影响单胺受体的数量及功能、或作用于单胺转运体而引起单胺递质功能下降。

#### 2.1 细胞因子对5羟色胺(5-HT)和儿茶酚胺(CA)的作用

Kamata等<sup>[13]</sup>报告脑室内注射IFN降低大鼠额叶皮质、中脑和纹状体5-HT含量。De La Garza等<sup>[14]</sup>脑室内注射IFN后发现大鼠前额叶皮质5-羟基吲哚乙酸与5-HT比率升高。研究发现,L-1、L-2、L-6、IFN等细胞因子可激活吲哚胺2,3-双加氧酶(DO),该酶分解5-HT的前体色氨酸(TRP),降低TRP的血浓度,使合成5-HT的原料减少,导致脑内5-HT含量下降<sup>[15]</sup>。Capuron等<sup>[16]</sup>发现,接受L-2或IFN治疗后病人出现抑郁症状的严重程度与其血浆TRP浓度下降的程度呈正相关,提示细胞因子可通过激活DO导致TRP分解、5-HT合成减少而促成抑郁症的发生。被细胞因子激活的DO还作用于犬尿氨酸通路,使3-羟犬尿氨酸(3-OH Kyn)及喹啉酸(QA)等代谢产物生成过多<sup>[17]</sup>。3-OH Kyn又使反应性氧化物(ROS)生成增多,ROS能提高单胺氧化酶的活性,导致5-HT和CA浓度下降。

**2.2 细胞因子对单胺受体的作用** 细胞因子激活DO使3-OH Kyn生成增多,导致ROS生成增多,后者诱导神经细胞膜的粘性改变,对5-HT受体和CA受体的密度或功能产生负面影响,故DO是细胞因子与抑郁症神经化学改变的连接点<sup>[17]</sup>。细胞因子通过它不仅影响5-HT受体功能,也影响CA受体功能。Abe等发现,IFN可影响大鼠脑内突触后5-HT受体数目和敏感性<sup>[18]</sup>。

**2.3 细胞因子对5-HT转运体的作用** 细胞因子可作用于5-HT转运体(5-HTT)影响5-HT再摄取。L-1能活化5-HTT,加速5-HT再摄取、降低突触部位5-HT浓度。Tsao等<sup>[19]</sup>报告,抑郁症

国家自然科学基金项目(编号:30670707)

\* 中国科学院心理研究所(北京 100101)

◎ 通讯作者(E-mail: linwj@psych.ac.cn)

中国科学院研究生院

病人 L-1、L-6、IFN、TNF 及 5-HTT 的 mRNA 的表达显著高于健康对照组,在使用抗抑郁药氟西汀治疗后,高表达的 IFN 和 5-HTT 的 mRNA 水平下降。此外还发现 5-HTT 和细胞因子 mRNA 表达呈正相关,且它们的水平受 5-HTT 抑制剂长程治疗所影响。

### 3 细胞因子对 HPA 轴的作用

细胞因子对下丘脑—垂体—肾上腺(HPA)轴的激活可能是其引起抑郁症的另一途径。细胞因子不但能强效地激活 HPA 轴,而且阻碍皮质激素对 HPA 轴的负反馈,造成 HPA 轴持久的活动过度。

**3.1 细胞因子对 HPA 轴的激活作用** 许多研究发现细胞因子能强效地激活 HPA 轴,如 L-1 可使小鼠和大鼠促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质激素(CS)升高;重性抑郁症病人 L-1 产量与地塞米松抑制试验之后 CS 水平显著正相关,提示 L-1 对 HPA 轴功能亢进的作用。Wang 等<sup>[20]</sup>用抗 L-6 抗体治疗及在 L-6 基因敲除的小鼠身上所做的研究都表明 L-6 参与了 LPS 所引起的小鼠血浆 ACTH 和 CS 增高。依据不同的生理状况,L-6 可通过下丘脑、垂体和肾上腺皮质几个途径激活 HPA 轴。

**3.2 细胞因子对 HPA 轴负反馈的损害** 研究表明,细胞因子可诱导下丘脑、垂体等脑区的 CS 受体功能改变,导致下丘脑、垂体对 CS 升高失去敏感,造成负反馈功能受损。具体而言,细胞因子激活 DO 后大量生成的 QA 可强效地激活 N-甲基 D-天冬氨酸(NMDA)受体,引起 CS 受体丧失,从而削弱 CS 对 HPA 轴的负反馈作用<sup>[17]</sup>。已发现前炎性细胞因子及其信号通路,包括丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)、核因子- $\beta$ 、信号变换器和转录催化因子、环加氧酶等都能够损伤糖皮质激素受体(GR)功能。GR 功能受损后对 CS 的反应下降,导致炎症反应得不到抑制、促皮质激素释放激素(CRH)和交感神经系统活动过度,引起相应疾病和行为改变<sup>[21]</sup>。

### 4 细胞因子对神经可塑性的影响

除了对单胺递质和 HPA 轴的作用外,细胞因子促成抑郁还可能是通过损伤情绪中枢的神经可塑性而达到的。已发现细胞因子可通过以下几种途径引起神经可塑性变化: 5-HT—MAPK/CREB—BDNF 途径; 凋亡/氧化/兴奋性毒性途径; 通过 CS 对神经元产生直接伤害。

**4.1 5-HT—MAPK/CREB—BDNF 途径** 在正常情况下,5-HT 通过 MAPK 通路及其下游的 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)对脑源性神经营养因子(BDNF)等产生促进作用,参与调节神经可塑性和心境状态。在细胞因子增多的情况下,被激活的 CRH 和 DO 抑制 5-HT 功能,经由 MAPK/CREB 途径对 BDNF 等产生间接抑制效应。有研究发现 L-1 影响三条 MAPK 通路 p38、ERK 和 JNK 的中枢信号作用的表达<sup>[22]</sup>。同样,细胞因子的长时程增强作用、神经退化作用,似乎都与 JNK 和 ERK 信号通路有关<sup>[23]</sup>。有研究报道,抑郁自杀病人的前额叶和海马的 pERK1/2、ERK1/2、ERK1/2mRNA 显著降低;用氯氮平导致抑郁的大鼠其脑内的 ERK 信号通路受损<sup>[24]</sup>。

**4.2 凋亡/氧化/兴奋性毒性途径** 有些细胞因子如 TNF 可作用于天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶相关通路诱导细胞凋亡<sup>[25]</sup>。有些可通过激活神经炎症级联反应(包括小胶质细胞释放氧化物等),对神经元产生有害作用。IFN 及 LPS 可引起胶质细胞释放自由基促进氧化性损伤<sup>[26]</sup>。细胞因子激活 DO 引起 3-OH Kyn 和 QA 生成增多,而 3-OH Kyn 使 ROS 大量形成,导致氧化应激;QA 则引起海马 NMDA 受体的过度兴奋,导致神经元凋亡和海马萎缩。

**4.3 通过 CS 对神经元的直接伤害** 前文已述,细胞因子可引起 CS 升高。而海马的 CS 受体密集,CS 妨碍葡萄糖向海马神经元内转运,导致神经元能量障碍;CS 也使胞内游离钙升高,因而直接损害神经元或增加其对损伤的易感性;CS 还通过兴奋性毒性过程(包括 NMDA 及 氨基 3 羟基 5 甲基 4 异唑丙氨酸型谷氨酸受体的提高)加重这种易感性。此外,CS 过高会降低氧化酶功能,促成自由基积聚,这种作用导致海马神经元死亡或锥体细胞树突分枝退化<sup>[27]</sup>,这两种情况都会导致病人海马萎缩,出现抑郁症状。

### 5 小结与展望

关于细胞因子在脑部活动的最新研究,提供了一些关于抑郁病因学的线索。饱受折磨的病人埋怨的那些由各种感染、自身免疫疾病和肿瘤等引起的或治疗引起的精神痛苦,可能是由于细胞因子在脑部作用所致。大量证据显示细胞因子具有导致抑郁的作用,主要是通过作用于大脑,造成单胺类神经递质、HPA 轴及神经可塑性改变,从而引起抑郁症的发生。

抑郁症的病因机制非常复杂,其生物学异常涉及体内多个系统,仅从某一方面进行研究往往不能得到对整体现象的圆满解释,也不能完整地阐明其发病机制。与抑郁症关联的神经、免疫、内分泌三大系统不仅各自具有复杂的生物分子网络、自身调节和自我反馈功能,而且彼此之间借助于神经递质、细胞因子和内分泌激素而联结成更复杂、更庞大的网络,在更高层次上相互作用、相互制约。这三个系统之间平衡的破坏或任何一个系统内部环节的异常都可能导致抑郁症。而既往仅围绕神经递质和神经内分泌来研究,基本未考虑免疫系统参与其中的可能性。所以,细胞因子假说对抑郁症原有假说的重要补充和进一步完善,为探讨抑郁症的病因机制提供了更广的思路。

细胞因子致抑郁作用机制的许多细节尚需在多个水平上进行系统和坚实的论证,需要对患抑郁症时细胞因子网络的复杂变化及其对抑郁症的多重效应进行深入研究。在基础研究水平上,需要从单一抗细胞因子试验转向联合抗细胞因子试验,再转向阻断某些胞内信号转导通路和调节细胞因子失衡的研究,等等。在临床研究水平上,需要对细胞因子增多的重性抑郁症病人收集更多的证据,并将动物实验的研究结果逐步应用到人类。细胞因子与抑郁症不同亚型的关系是一个必须解决的重要问题,弄清这个问题有助于澄清细胞因子在抑郁症发病机制中的地位。重性抑郁症细胞因子增高原因不明,考虑到慢性应激可促成抑郁,故细胞因子是否在慢性应激和抑郁症之间起中介作用是一个值得研究的课题,应激与细胞因子的交互增敏作用也是一个值得研究的课题。另外,细胞因子与难治性抑郁症的关系对临床治疗有特别意义<sup>[28]</sup>,值得展开进一步研究。可以预期,有关细胞因子与抑郁症发病机制的研究如有突破性进展,将会为抑郁病因学带来重要发现,也会给抑郁症更完善的分类学和更有效的治疗学带来新的希望。

### 参 考 文 献

- Dunn AJ, Swiergiel AH, Beaurepaire RD. Cytokines as mediators of depression: What can we learn from animal studies? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2005, 29(4-5): 891.
- Iwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2007, 21(4): 374.
- Kim YK, Na KS, Shin KH, et al. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2007, 31(5): 1044.

4 Dunn AJ. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. *Clinical Neuroscience Research*, 2006, 6(1~2): 52

5 Utsuyama M, Hirokawa K. Differential expression of various cytokine receptors in the brain after stimulation with LPS in young and old mice. *Exp Gerontol*, 2002, 37(2~3): 411.

6 杨宏宇, 林文娟. 白细胞介素-1在病态行为中的作用及机制. *心理科学进展*, 2004, 12(2): 290

7 Watkins LR, Hutchinson MR, Ledeboer A, et al. Glia as the "bad guys": Implications for improving clinical pain control and the clinical utility of opioids. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2007, 21(2): 131.

8 Hanisch UK. Microglia as a source and target of cytokines. *Glia* 2002, (40): 140.

9 Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000, 157(5): 683.

10 Quan N, Whiteside M, Herkenham M. Time course and localization patterns of interleukin-1 beta messenger RNA expression in brain and pituitary after peripheral administration of lipopolysaccharide. *Neuroscience*, 1998, 83(1): 281.

11 Borsody MK, Weiss JM. The effects of endogenous interleukin-1 bioactivity on locus coeruleus neurons in response to bacterial and viral substances. *Brain Res*, 2004, 1007(1~2): 39.

12 Craft TKS, DeVries AC. Role of L-1 in Poststroke Depressive-like Behavior in Mice. *Biological Psychiatry*, 2006, 60(8): 812.

13 Kamata M, Higuchi H, Yoshimoto M, et al. Effect of single intracerebroventricular injection of  $\gamma$ -interferon on monoamine concentrations in the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2000, 10(2): 129.

14 Garza RDL, Asnis GM. The non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac sodium attenuates IFN  $\gamma$  induced alterations to monoamine turnover in prefrontal cortex and hippocampus. *Brain Res*, 2003, 977(1): 70.

15 Stone TW, Darlington LG. Endogenous kynurenes as targets for drug discovery and development. *Nat Rev*, 2002, 1(8): 609.

16 Capuron L, Ravaut A, Neveu PJ, et al. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry*, 2002, 7(5): 468.

17 Wichers M, Maes M. The role of indoleamine 2, 3 dioxygenase (DO) in the pathophysiology of interferon- $\alpha$ -induced depression. *J Psychiatry Neurosci*, 2004, 29(1): 11.

18 Abe S, Hori T, Suzuki T, et al. Effects of chronic administration of interferon alpha A/D on serotonergic receptors in rat brain. *Neurochem Res*, 1999, 24(3): 359.

19 Tsao CW, Lin YS, Chen CC, et al. Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2006, 30(5): 899.

20 Wang JP, Dunn AJ. The role of interleukin-6 in the activation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis induced by endotoxin and interleukin-1. *Brain Res*, 1999, 815(2): 337.

21 Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2007, 21(1): 9.

22 Maher FO, Martin DSD, Lynch MA. Increased L-1 in cortex of aged rats is accompanied by downregulation of ERK and PI-3 kinase. *Neurobiol Aging*, 2004, 25(6): 795.

23 Wang Q, Walsh DM, Rowan MJ, et al. Block of long-term potentiation by naturally secreted and synthetic amyloid  $\beta$ -peptide in hippocampal slices is mediated via activation of the kinases c-Jun N-terminal kinase, cyclin-dependent kinase 5, and p38 mitogen-activated

protein kinase as well as metabotropic glutamate receptor type 5. *J Neurosci*, 2004, 24(13): 3370.

24 Dwivedi Y, Rizavi HS, Roberts RC, et al. Reduced activation and expression of ERK1/2 Map kinase in the postmortem brain of depressed suicide subjects. *J. Neurochem*, 2001, 77(3): 916

25 Varfolomeev EE, Ashkenazi A. Tumor necrosis factor an apoptosis. *JuNKie? Cell*, 2004, 116(4): 491.

26 Pawate S, Shen Q, Fan F, et al. Redox regulation of glial inflammatory response to lipopolysaccharide and interferon gamma. *J Neurosci Res*, 2004, 77(4): 540.

27 Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry*, 2000, 48(8): 755.

28 O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, et al. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *Journal of Psychiatric Research*, 2007, 41(3~4): 326

【中图分类号】 R749.4; R392; R395.2 (收稿日期: 2007-02-11)

【文献标识码】 A (责任编辑: 曹莉萍)

### 啮齿类脑缺血动物模型的研究进展

林竹贞\* 皮荣标\*

【关键词】 脑缺血 模型 线栓法 影响因素

缺血性脑血管病是发病率和致残率较高的疾病。研究脑缺血损伤机制和筛选抗脑缺血药物也一直是神经病学领域的热点,制作动物以模拟人类脑缺血损伤是该领域研究十分重要的环节。脑缺血主要分为全脑缺血和局灶性脑缺血。在缺血性卒中的发病机制、治疗药物的研究中,动物实验发挥了其它研究方法不可替代的作用。目前可供选择的动物有啮齿类和猴、狗等动物<sup>[1]</sup>。因啮齿类的脑体积大小适中,在生理、病理和免疫组化及分子生物学的研究中非常适合,而且价廉、易得,是目前最常用的制作脑缺血模型的动物。本文从啮齿类脑缺血模型的研究进展作一综述,并着重比较了各种模型的优缺点和影响模型成功率的因素,特别是对线栓法模型的影响因素及其改良方法做了重点论述。

#### 1 脑缺血模型制备方法

1.1 全脑缺血模型制备方法 全脑缺血模型是完全阻断或骤然降低大脑的血流,造成全脑或前脑缺血。近年来利用啮齿类动物复制全脑缺血模型,在缺血性脑损伤的研究中较为广泛。

1.1.1 沙土鼠全脑缺血模型 利用沙土鼠缺乏 Willis 环的解剖特性,结扎双侧颈总动脉 (common carotid artery, CCA) 即可造成全脑缺血模型,开放后即可方便地恢复血流。缺点是动物生理指标监测困难。

1.1.2 大鼠四血管阻断法 第 1 天烧灼双侧椎动脉,第 2 天结扎双侧 CCA。本法造成前脑完全性脑缺血并可进行再灌注,较好地模拟临床上因低血压等造成全脑缺血性。缺点是腹背侧双重入路,动物死亡率较高 (30% ~ 50%)。张华<sup>[2]</sup>认为有效寻找翼突孔可减少出血,造模成功率达 57.7%。

国家自然科学基金 (编号: 30400547) 和广东省自然科学基金 (编号: 04300310) 资助

\* 中山大学药学院 (广州 510080)

\* 通讯作者 (E-mail: pirb@mail.sysu.edu.cn)  
广州医学院护理学院

