

抑郁症的心理神经免疫学研究：细胞因子的作用*

林文娟¹ 王东林^{1,2} 潘玉芹¹

(¹中国科学院心理研究所心理健康院重点实验室, 北京 100101) (²中国科学院研究生院, 北京 100039)

摘要 免疫系统在一些心理精神障碍中具有重要作用, 抑郁症可看作是一种心理神经免疫紊乱性疾病。生理应激和心理应激能激活免疫系统, 导致细胞因子的产生, 从而影响中枢神经系统的多个方面, 包括神经递质代谢、神经内分泌功能、神经可塑性以及与行为改变有关的信息过程。细胞因子不仅由免疫活性细胞分泌, 也能被神经胶质细胞和神经细胞合成和分泌, 它在抑郁症中的作用可能会在揭示抑郁障碍机制上有新突破, 并可能作为今后药物治疗的靶点进入临床领域。

关键词 心理神经免疫学, 抑郁性障碍, 细胞因子。

分类号 B845

抑郁症是目前危害人类健康和情感性行为的主要疾病, 其发病率正迅速攀升, WHO 预测, 到 2020 年抑郁症将在疾病的总负担中排名第二。在中国, 有超过 2600 万的人患有抑郁症, 约 10%~15% 的抑郁症患者死于自杀。对抑郁症的病因和机制的探讨是治疗和预防抑郁障碍的必要途径。以往的研究多集中于对神经系统改变的研究, 而从心理神经免疫学的角度来看, 慢性应激是抑郁症产生的重要原因^[1]。各种应激能导致免疫激活^[2], 而脑不再是免疫豁免器官, 神经和免疫之间存在双向交流通路, 从而提出了一个问题: 即免疫系统除了在正常发生的脑-免疫的交互作用中具有一定作用, 是否也在行为障碍的神经病理过程中具有一定作用? 越来越多的研究表明免疫系统确实有一些心理精神障碍中具有作用, 抑郁症可被看作是一种心理神经免疫紊乱性疾病。早年的研究发现抑郁症患者的细胞免疫功能和免疫细胞数目出现改变, 主要包括有丝分裂原刺激的淋巴细胞增生反应降低、白细胞数目增加、自然杀伤细胞的数目和活性以及淋巴细胞亚群数目的改变^[3]。而近年来的研究则强调了抑郁症患者的免疫激活, 即免疫激活产生的细胞因子能影响中枢神经系统的多个方面, 包括神经递质代谢、神经内分泌功能、神经可塑性以及与抑郁性行为改变有关的信息过程^[4]。抑郁症的细胞因子模型已从心理应激、

躯体应激、免疫干预等方面进行论证(图 1)。细胞因子在抑郁症中的作用可视为近 20 年来心理神经免疫学上最令人兴奋的新进展, 并可能作为今后药物治疗的靶点进入临床领域。

1 细胞因子概述

1.1 外周细胞因子的产生

细胞因子是由免疫活性细胞分泌的具有调节免疫应答生物活性的信号分子。它包括白介素(interleukin, IL)、干扰素(interferon, IFN)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等几类, 根据在炎症反应中的不同作用又可分为炎性细胞因子和抗炎性细胞因子。炎性细胞因子直接和间接参与炎性过程, 如: IL-1, IL-6, IFN- γ 和 TNF- α 。而抗炎性细胞因子通过抵抗细胞激活和炎性调节子的产生抵抗免疫应答, 包括: IL-4, IL-10, IL-13 等。炎性细胞因子中的 TNF, IL-1, IL-6 和趋化性细胞因子又被称为前炎性细胞因子, 是启动炎症反应的关键细胞因子, 可以由脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导。

外周细胞因子生成的数量主要依赖免疫激活的状态。在急慢性细菌感染和组织损伤等病理情况下, 免疫系统被激活, 单核-巨噬细胞活动增加, 前炎性细胞因子, 如 IL-1, IL-6 和 TNF- α 产生和释放增加。在病毒感染的情况下, 激活的 T 细胞分泌 TNFs 起主要作用。躯体应激(如感染, 慢性炎症和组织损伤)和心理应激如恐惧、慢性温和应激都可以影响前炎性细胞因子的产生, 能够导致大鼠外周血液

收稿日期: 2007-12-31

* 国家自然科学基金资助(30670707, 30770718)。

通讯作者: 林文娟, E-mail: Linwj@psych.ac.cn

中 IL-1, IL-6 等升高^[5,6]。

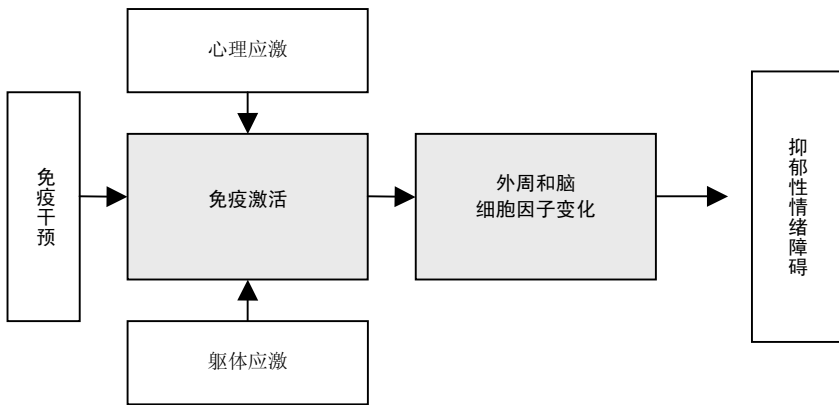


图 1 抑郁症细胞因子模型的研究框架

注：心理应激包括恐惧、紧张刺激等；躯体应激包括感染、疾病等；免疫干预包括细胞因子治疗，脂多糖免疫激活等

1.2 外周细胞因子的脑内信号传导

多数细胞因子是相对较大的亲水性分子，因而外周产生的细胞因子一般不太容易通过血脑屏障，但是它们可以通过慢通道（体液直接通路）和快通道（神经间接通路）将信号传到中枢神经系统，与中枢自身产生的细胞因子一起影响中枢神经系统功能，发挥细胞因子的中枢效应^[7]。

慢通道：血液中的细胞因子可从血脑屏障的某些缺失位点如脉络丛、室周器官和中隔等处进入脑实质内。在病理状态下细胞因子本身能够破坏血脑屏障的完整性，导致各种炎性细胞和细胞因子进入脑内。除了被动扩散，血液中的细胞因子进入脑内的另一种可能机制是由特定的载体蛋白将细胞因子主动转运到脑内。已经发现 IL-1 α , IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 的转运机制，进入脑实质的外周细胞因子与脑内各种细胞表面的细胞因子受体结合发挥作用。另外，血液内的细胞因子也可以与血管内皮细胞的受体结合，导致第二信使一氧化氮和前列腺素激活，将细胞因子信号传入中枢神经系统。

快通道：细胞因子激活迷走神经，经其传入孤束核，将信号传入大脑^[8]。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 IL-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。研究表明外周注射 LPS 可以激活脑内迷走神经的初级投射区孤束核、二级投射

区臂旁核、下丘脑室旁核、视上核、杏仁核中部、和终纹床核，而隔膜下切除迷走神经可削弱这些脑区的即刻早基因的表达^[9]。直接刺激迷走神经末端持续 2 小时后，迷走神经的传入冲动导致下丘脑和海马区域 IL-1 β 和 IL-1 β mRNA 的表达增强。这说明单独刺激传入迷走神经可以诱导大脑 IL-1 β 的产生，迷走神经在感染和炎症期间对传达外周信号到达大脑起了重要的作用。

1.3 脑内细胞因子的产生及作用

除了外周细胞因子通过上述各种通道对大脑产生信号作用之外，目前发现在大脑内也存在各种细胞因子。在各种应激和损伤的情况下，中枢神经系统的星形胶质细胞和小胶质细胞也能产生细胞因子及其受体，包括 IL-1, IL-6, TNF- α 和 IFN- γ 等。Borsody 等运用 IL-1 受体拮抗剂脑内注射的方法，有力地证明了细胞因子的脑内作用^[10]。Craft 等发现小鼠实验性脑梗塞后出现的快感丧失等抑郁症状可被 IL-1 受体拮抗剂治疗恢复，证明小鼠脑梗塞后出现的抑郁是由 IL-1 的脑内作用所致^[11]。

脑内小胶质细胞与外周巨噬细胞在胚胎发生上都起源于骨髓，在功能上也十分相似。小胶质细胞可能是前炎性细胞因子在中枢的主要的贮藏所^[12]。在对各种应激和伤害性刺激的反应中，小胶质细胞释放的细胞因子可能参与有关疾病的认知和情绪过程^[4]。

2 细胞因子与抑郁障碍的关系

2.1 抑郁症细胞因子假说的提出

第一篇关于细胞因子诱导病态行为的报告是由 Aubert 等人于 1995 年在 *Brain, Behavior, and Immunity* 杂志上发表的^[13]。Yirmiya 是第一个将病态行为与抑郁进行类比的生理心理学家,他用实验证明了那些被细胞因子作用过的大鼠,对糖精水的奖励不再感兴趣;而其中一些可通过慢性给予抗抑郁药物进行预防^[14]。这样,细胞因子诱导的病态行为的概念渐渐融合到精神健康领域,病态行为开始被表述为抑郁行为。Maes 是第一个提出抑郁病人的免疫状态与急性病反应相似的心理学家,并且倡导了“抑郁症的巨噬细胞理论”^[15]。根据这一理论,在急性病反应中前炎性细胞因子作用于大脑,引起抑郁。1999 年 Maes 又提出了“抑郁症的炎性应答系统模型”(inflammatory response model of depression),认为抑郁症与炎性应答系统的激活有关,是一种心理神经免疫紊乱性疾病,外周免疫激活通过释放前炎性细胞因子导致与抑郁症相关的各种行为、神经内分泌和神经生化改变。这种假说也被表述为“抑郁症的细胞因子假说”^[14]。此后该假说被研究者们从多方面反复论证。

2.2 细胞因子与抑郁症关联的动物研究

脂多糖(LPS)能有效地刺激前炎性细胞因子(IL-1、IL-6、TNF α 及IFN γ)的产生和分泌,LPS免疫激活模型是重要的动物研究模型。给大鼠施用LPS可减少大鼠获取糖精溶液的频率,反映快感丧失,这是抑郁的基本症状^[16]。IL-1和LPS也引起动物体温升高、活动减少、食欲减退、痛觉过敏、探究环境的兴趣下降、性驱力减弱等^[17],类似人类抑郁症的表现。实验还发现,抗抑郁药治疗大鼠3~5周可阻止LPS对大鼠快感丧失的诱导作用。如Shen等使用NE选择性再摄取抑制剂去甲丙咪嗪获得这种效果^[18];Yirmiya等使用5-HT选择性再摄取抑制剂氟西汀也获得了类似结果^[19]。Castanon等的研究提示抗抑郁药可影响LPS对IL-1生成的诱导^[20]。近来潘玉琴等发现LPS免疫激活的细胞因子能够导致动物出现明显的抑郁性行为,但行为的长时程效应有待进一步验证^[21]。

为了排除病态行为是否由于注射前炎性细胞因子引起动物的患病不适症状而非抑郁的可能性,一些研究者使用细胞因子基因敲除或其受体基因敲除再回交繁殖技术,培育出细胞因子缺失或其基因缺

失小鼠,发现细胞因子缺失或其受体缺失可产生抗抑郁作用。IL-6缺失小鼠在强迫游泳试验和悬尾试验中表现绝望减少、快感行为增多,说明IL-6缺失小鼠能够抵抗应激的致抑郁作用^[22]。Simen等测评了TNF受体(TNFr)缺失的小鼠的抑郁样行为,发现TNFr1和TNFr2的缺失导致小鼠在强迫游泳试验中的抗抑郁样的行为反应,TNFr2缺失的小鼠在糖水试验中表现出快感反应,证实TNF即使在不引起患病不适症状的情况下也会诱发动物的抑郁样症状^[23]。

2.3 细胞因子与抑郁症关联的临床观察

临床发现,抑郁在免疫激活性疾病如多发性硬化、过敏性疾病、中风及风湿性关节炎这类非感染性慢性免疫激活性疾病中较为常见^[24]。有抑郁症状的癌症病人的血浆IL-6浓度显著高于无抑郁症状的癌症病人及健康对照^[25]。其血浆中增高的细胞因子浓度与抑郁症的特定症状有关联:伴有显著的疲劳的癌症病人的炎性标记物的浓度增高^[26]。细胞因子浓度可预测晚年性抑郁症状^[27]。

重性抑郁症存在明显的免疫激活和细胞因子增高的现象。有人连续报道抑郁症病人血浆中IL-1 β 、IL-6和IFN γ 增加^[28,29],重性抑郁症病人脑脊液中IL-1 β 的增加与抑郁严重程度相关^[30]。重性抑郁症病人前炎性细胞因子IL-1 β 等血清水平显著增高,IL-10血清水平显著降低,炎性与抗炎性细胞因子比率失衡。重性抑郁症病人血浆IFN- γ /TGF- β 1比率显著高于对照组,抗抑郁治疗后显著下降^[31]。有人研究不同类型细胞因子平衡与急性期重性抑郁症的临床表现之间的关系,发现重性抑郁症组血清TNF α 水平显著高于对照组,病人血清IL-1 β 水平及IL-1 β /IL-10比率显著高于无忧郁特征的病人。因而认为血清TNF α 、IL-1 β 水平及IL-1 β /IL-10比率在急性期重性抑郁症中起重要作用^[32]。

2.4 细胞因子疗法与抑郁症

由于细胞因子具有抗病毒、抑制增殖、调节免疫的作用,现已被用于抗病毒、抗肿瘤、治疗自身免疫性疾病等。临床上常用IFN- α 和IL-2来治疗病毒感染(如慢性丙型肝炎、艾滋病)、癌症、免疫相关疾病等。但是细胞因子除有益的治疗作用外,往往会引起神经行为症状,这多见于细胞因子治疗的1~3个月之后,表现为兴趣减退、食欲下降、情绪低、易疲劳、精神运动性迟滞、焦虑不安等,这些症状常延续到细胞因子治疗结束之后才消失,或需

经抗抑郁治疗之后才缓解^[33]。用 IFN- α 治疗会引起 IL-6 等细胞因子血清水平升高且与抑郁和焦虑症状显著相关^[34], 有将近 50% 的病人出现重性抑郁症^[25,33]。在接受 IL-2 治疗的病人中也有同样比率的病人出现抑郁症^[35]。

在细胞因子疗法所致的抑郁症病人中, 有两种行为综合症, 一种是心境认知综合症, 其特征是具有抑郁心境、焦虑、易激惹、记忆和注意障碍等典型抑郁症状, 常常发生于接受 IFN- α 治疗的第 1 到第 3 个月^[25,33,36]。另一种是植物神经综合症, 其特征是具有疲劳、精神运动性迟缓、厌食症状及睡眠改变, 大多数病人在 IFN- α 治疗的两周之内发生, 且持续到治疗的后期。在对抗抑郁药的反应方面, 心境认知综合症对选择性 5-HT 抑制剂帕罗西汀的预处理有很好的效应, 而植物神经综合症则对抗抑郁药不敏感^[33]。这些资料提示, 细胞因子对心境认知症状和植物神经症状等特定症状有不同影响。

3 细胞因子可能的中枢作用机制

研究认为细胞因子通过影响中枢神经系统的多个方面, 包括神经递质代谢、神经内分泌功能、神经可塑性等导致抑郁性行为。其可能的作用机制主要有:

3.1 细胞因子与脑 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamin, 5-HT) 系统

5-HT 系统功能低下被认为是抑郁症发病的重要机制之一, 而前炎性细胞因子在与抑郁障碍密切相关的脑区如下丘脑, 海马, 杏仁核和前脑皮质的 5-HT 转化中具有重要作用。有证据显示, 细胞因子可引起单胺递质减少。Kamata 等报告脑室内注射细胞因子降低大鼠额叶皮质 5-HT 含量, 中脑和纹状体内 5-HT 及其代谢产物 5-HIAA 都减少^[36]。

5-HT 的合成在很大程度上依赖于其前体色氨酸 (tryptophan, TRP)。研究发现, IL-1、IL-2、IL-6、IFNs 等细胞因子可激活吲哚胺 2, 3-双加氧酶 (indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO), 该酶可分解 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^[37]。有报道 LPS 注入小鼠体内 24 小时后脑内 IDO 活性增加两倍, 血浆 TRP 水平与 IL-6 和阳性急性期反应蛋白负相关, 而与阴性急性期反应蛋白正相关^[38]。此外, 细胞因子激活的 IDO 还可导致 IDO 介导的犬尿氨酸通路的代谢物产生增加, 如: 3-羟犬尿氨酸 (3-hydroxy-kynurenine, 3OH-KYN) 和喹啉酸, 这两者都是神经

毒性物质, 可以在多种精神紊乱性疾病包括焦虑症和抑郁症中观察到。3OH-KYN 可能导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 过量产生和单胺氧化酶 (MAO) 活性增加, 导致 5-HT 的快速消耗, 进一步加剧了突触前可利用 5-HT 的降低而导致抑郁障碍。并且, ROS 过量表达使突触膜黏性改变而影响 5-HT 受体的功能和密度^[39]。

此外, 细胞因子还可能通过改变突触后 5-HT_{1A} 及 5-HT_{2A} 受体的数目或敏感性而影响 5-HT 转运^[40]。通过作用于 5-HT 转运体 (5-HTT) 影响 5-HT 再摄取^[41]。

3.2 细胞因子与下丘脑—垂体—肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)

细胞因子对 HPA 轴的激活可能是其引起抑郁的另一途径。前炎性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, 结果造成 HPA 轴持久的活动过度。Besedovsky 等的动物实验研究显示 IL-1 可使小鼠和大鼠 ACTH 和皮质激素升高, 他们认为有一个免疫调节性反馈环路存在, IL-1 在其中充当传入信号, 而皮质激素则充当传出信号^[42]。细胞因子也可损害 HPA 轴的负反馈。一些研究表明, 细胞因子可阻碍皮质激素对 HPA 轴的负反馈。Yirmiya 报告, 外周给予 LPS 使地塞米松抑制大鼠肾上腺皮质激素分泌的效能下降, 说明皮质激素负反馈作用的受损可能是由于细胞因子的中枢作用所致^[16]。

Pace 等对细胞因子对糖皮质激素受体功能的作用进行了综述, 指出长期接触炎性细胞因子会使糖皮质激素受体 (GR) 损伤。GR 功能损伤后出现对糖皮质激素的反应下降 (皮质激素抵抗), 导致炎症反应得不到抑制, 引起各种疾病和行为改变^[43]。但 HPA 机制近来受到质疑, 最新研究表明 IFN α 引起的抑郁症状并非与皮质激素有关而是与细胞因子网络的改变有关^[44]。

3.3 细胞因子与神经可塑性

除了对中枢单胺类递质和 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。

几种前炎性细胞因子, 如 IL-1, TNF α 可能通过萎缩、兴奋性毒性、氧化应激影响神经元功能, 也可通过激活糖皮质激素的过度分泌而对神经元产生直接伤害。特别值得重视的是, 丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs)

信号通路能直接受到细胞因子的影响。研究发现 IL-1 β 影响中枢 p38、ERK 和 JNK（三条 MAPK 通路）的中枢信号作用的表达^[45]。其中 ERK 通路被认为是三条通路中功能最重要的一条。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。对神经元的增殖和分化起关键作用的神经营养因子能够减轻抑郁，并推测它可能借助特定的信号通路调节基因表达来调节脑的可塑性。有研究报道，抑郁自杀病人的前额叶和海马的 pERK1/2, ERK1/2, ERK1/2 mRNA 显著降低^[46]。Qi 等近年来也发现应激导致的抑郁与 ERK 磷酸化水平的降低有关，旁证了神经元的可塑性变化和特定的信号通路可能在抑郁病理生理机制中具有调节作用^[47]。

4 小结与展望

已有许多证据表明抑郁症涉及免疫的多方面的变化，这些变化不但促成许多躯体疾病的形成和加重，而且可能是抑郁症本身的病理生理基础。其中细胞因子在抑郁症中的作用受到了特别的关注，并积累了越来越多的资料，但细胞因子在调节抑郁症中的确切角色仍需进一步确认，这将继续是今后重要的研究方向。另一方面，基于许多资料已证明免疫过程，特别是细胞因子在抑郁症病理生理中的潜在作用，以心理神经免疫学手段探求预防和治疗抑郁症的方法也将成为可能。

目前新的以细胞因子为靶点的治疗方案正在考虑中。

(1) 最先考虑的靶点就是前炎性细胞因子本身。这包括使用 IL-1 受体拮抗剂锁定 IL-1、使用可溶性 TNF 受体或抗 TNF 抗体锁定 TNF、使用抗炎性细胞因子 IL-10 锁定多种炎性细胞因子。这类细胞因子“拮抗剂”既有全身性效果，又有局部作用^[48]。一些用于风湿性关节炎治疗的药品，已用于改善病人心境状态的初步观察。如对 618 例银屑病患者，使用可溶性 TNF 受体依那西普（Etanercept）治疗 12 周达到抑郁症状改善的效果^[49]。

(2) 细胞因子的信号通路靶点。现在注重癌症和心血管疾病的药物开发，而在这些疾病的治疗中，已注意到包括 NF κ B 和 p38 MAPK 在内的细胞因子信号通路参与的作用。

(3) HPA 轴靶点。可考虑以 CRH 为靶点，因为 CRH 被细胞因子所诱导，并可引起许多类似抑郁行为的症状，因而可以开发抗 CRH 的抗抑郁药物以

及 CRH 拮抗剂^[50]。也可考虑糖皮质激素靶点，因为糖皮质激素能有效抑制炎症信号通路^[43]。

(4) 中枢单胺类（例如 5-HT、NE、DA）靶点。因为细胞因子能作用于大脑单胺类，所以，以影响单胺类神经递质传递为靶点的治疗可能特别有效，这些治疗包括选择性抗抑郁药及 IDO 抑制剂。总之，调控细胞因子及其中枢作用通路将可能是治疗抑郁症的新策略。

参考文献

- Garcia R. Stress, synaptic plasticity, and psychopathology. *Reviews in the Neurosciences*, 2002, 13(3):195~208
- Hamer M, Stepton A. Association between physical fitness, parasympathetic control, and proinflammatory responses to mental stress. *Psychosomatic Medicine*, 2007, 69(7):660~666
- 迟松, 林文娟. 抑郁症神经内分泌免疫学的研究进展及心理治疗的作用. *中国临床心理学杂志*. 2003, 11(1):77~80
- 王东林, 林文娟. 细胞因子与抑郁症发病机制研究进展. *中国神经精神疾病杂志*, 2007, 33(9):572~574
- Angela J G, Joseph F, Terry G B, et al. Neuroendocrine and cytokine profile of chronic mild stress-induced anhedonia. *Physiology & Behavior*, 2005, 84(5):697~706
- Elenkov I J. Neurohormonal-cytokine interactions: Implications for inflammation, common human diseases and well-being. *Neurochemistry International*, 2008, 52(1~2):40~51
- Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Annals of the New York Academy Science*, 2001, 933 (3):222~234
- Watkins L R, Maier S F, Goehler L E. Cytokine-to-brain communication: a review and analysis of alternative mechanisms. *Life Sciences*, 1995, 57 (11):1011~1026
- Kopf B, Geary N, Langhans W, et al. Sex differences in bacterial lipopolysaccharide-induced c-Fos expression in the rat brain. *Appetite*, 2006 doi: 10.1016/j.appet.2006.03.237
- Borsody M K, Weiss J M. The effects of endogenous interleukin-1 bioactivity on locus coeruleus neurons in response to bacterial and viral substances. *Brain Research*, 2004, 1007(1~2):39~56
- Craft T K S, DeVries A C. Role of IL-1 in post-stroke depressive-like Behavior in mice. *Biological Psychiatry*, 2006, 60(8):812~818
- Hanisch U K. Microglia as a source and target of cytokines. *Glia*, 2002, 40(2):140~155
- Aubert A, Vega C, Dantzer R, et al. Pyrogens specifically disrupt the acquisition of a task involving cognitive processing in the rat. *Brain, Behavior, and Immunity*, 1995, 9(2):129~148

- 14 Yirmiya R, Weidenfeld J, Pollak Y, et al. Cytokines, "depression due to a general medical condition," and antidepressant drugs. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1999, 461: 283-316
- 15 Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological psychiatry*, 1995, 19 (1): 11-38
- 16 Yirmiya R. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Research*, 1996, 711(1-2): 163-174
- 17 Larson S J, Dunn A J. Behavioral effects of cytokines. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2001, 15(4): 371-387
- 18 Shen Y, Connor T J, Nolan Y et al. Differential effect of chronic antidepressant treatments on lipopolysaccharide-induced depressive-like behavioural symptoms in the rat. *Life Sciences*, 1999, 65(17): 1773-1786
- 19 Yirmiya R, Pollak Y, Barak O, et al. Effects of antidepressant drugs on the behavioral and physiological responses to lipopolysaccharide (LPS) in rodents. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 24(5): 531-544
- 20 Castanon N, Konsman J P, Medina C, et al. Chronic treatment with the antidepressant tianeptine attenuates lipopolysaccharide-induced Fos expression in the rat paraventricular nucleus and HPA axis activation. *Psychoneuroendocrinology*, 2003, 28(1): 19-34
- 21 潘玉芹, 王东林, 林文娟. 脂多糖免疫激活导致抑郁性行为的动物研究: 剂量和时程效应. *心理学报*, 2007, 39 (6): 1041-1047
- 22 Chourbaji S, Urani A, Inta I, et al. IL-6 knockout mice exhibit resistance to stress-induced development of depression-like behaviors. *Neurobiology of Disease*, 2006, 23 (3): 587-594
- 23 Simen B B, Duman C H, Simen A A, et al. TNF- α Signaling in depression and anxiety: behavioral consequences of individual receptor targeting. *Biological Psychiatry*, 2006, 59(9): 775-785
- 24 Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, et al. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 2002, 64(1): 52-60
- 25 Musselman D L, Miller A H, Porter M R, et al. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. *The American Journal of Psychiatry*, 2001, 158(8): 1252-1257
- 26 Collado-Hidalgo A, Bower J E, Ganz P A, et al. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clinical Cancer Research*, 2006, 12(9): 2759-2766
- 27 Craddock D, Thomas A. Cytokines and late-life depression. *Resent Psychopharmacol*, 2006, 7(1): 42-52
- 28 Maes M, Scharpe S, Meltzer H Y, et al. Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression, further evidence for an immune response. *Psychiatry Research*, 54 (2): 143-160
- 29 Owen B M, Eccleston D, Ferrier I N, et al. Raised levels of plasma interleukin-1 β in major and postviral depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2001, 103(3): 226-228
- 30 Levine J, Barak Y, Chengappa K N, et al. Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology*, 1999, 40 (4): 171-176
- 31 Myint A M, Leonard B E, Steinbusch H W M, et al. Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. *Journal of Affective Disorders*. 2005, 88 (2): 167-173
- 32 Huang T L, Lee C T. T-helper 1/T-helper 2 cytokine imbalance and clinical phenotypes of acute-phase major depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2007, 61(4): 415-420
- 33 Capuron L, Gummnick J F, Musselman D L, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 26(5): 643-652
- 34 Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, et al. Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Research*, 2001, 105 (1-2): 45-55
- 35 Capuron L, Ravaud A, Miller A H, et al. Baseline mood and psychosocial characteristics of patients developing depressive symptoms during interleukin-2 and/or interferon-alpha cancer therapy. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2004, 18 (3): 205-213
- 36 Kamata M, Higuchi H, Yoshimoto M, et al. Effect of single intracerebroventricular injection of alpha-interferon on monoamine concentrations in the rat brain. *European Neuropsychopharmacology*, 2000, 10(2): 129-132
- 37 Stone T W, Darlington L G. Endogenous kynurenes as targets for drug discovery and development. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2002, 1(8): 609-620
- 38 Lestage L, Verrier D, Palin K, et al. The enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase is induced in the mouse brain in response to peripheral administration of lipopolysaccharide and superantigen. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2002, 16(5): 596-601
- 39 Schiepers O J G, Wichers M C, Maes M. Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2005, 29(2): 201-217
- 40 Wichers M C, Koek G H, Robaey G, et al. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Molecular Psychiatry*, 2005, 10(6): 538-44
- 41 Tsao C W, Lin Y S, Chen C C, et al. Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological*

Psychiatry, 2006, 30 (5): 899-905

42 Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E et al. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science*, 1986, 233(4764): 652-654

43 Pace T W, Hu F, Miller A H. 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): 9-19

44 Wichers M C, Kenis G, Koek G H, et al. Interferon-alpha-induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. *Journal of Psychosomatic Research*, 2007, 62(2): 207-214

45 Maher F O, Martin D S, Lynch M A. Increased IL-1beta in cortex of aged rats is accompanied by downregulation of ERK and PI-3 kinase. *Neurobiology of Aging*, 2004, 25(6): 795-806

46 Dwivedi Y, Rizavi H S, Roberts R C, et al. Reduced activation and expression of ERK1/2 Map kinase in the post-mortem brain of depressed suicide subjects. *Journal of Neurochemistry*, 2001, 77(3): 916-928

47 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. *Behavioral Brain Research*, 2006, 175(2): 233-240

48 Watkins L R, Milligan E D, Maier S F. Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2003, 521: 1-21

49 Tying S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *The Lancet*, 2006, 367: 29-35

50 Stout S C, Owens M J, Nemeroff C B. Regulation of corticotropin-releasing factor neuronal systems and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity by stress and chronic antidepressant treatment. *J Pharmacol Exp. Ther*, 2002, 300: 1085-1092

Depression Research of Psychoneuroimmunology: the Role of Cytokines

LIN Wen-Juan¹, WANG Dong-Lin^{1,2}, PAN Yu-Qin¹

(¹Key lab of Mental Health, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100101, China)

(²Graduated University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100039, China)

Abstract: There has been increasing interest in the putative involvement of the immune system in mental disorders. Depression is suggested to be caused by the immune dysfunction. Psychological and physiological stress can activate immune function, resulting in production of cytokines which exert effects on metabolism of neurotransmitters, neuroendocrine function, and the neuron plasticity. Although most cytokines are secreted by the immune cells, recent data demonstrate that astrocytes and/or microglia, even neurons, can also produce cytokines. "Cytokine hypothesis of depression", which proposes that cytokines play an important role in depressive disorder, provide a new perspective in the study of depression pathogenesis and the new treatment approach of Psychoneuroimmunology for the clinical depression therapy.

Key words: Psychoneuroimmunology, depression, cytokines.