

## 白细胞介素-6 与抑郁样行为

邝雪莹 林文娟

白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 是机体介导天然免疫的一类细胞因子, 在机体内有多种生物学功能, 如参与介导炎症反应, 调节免疫等等。近年来, 随着对细胞因子的深入研究, IL-6 在机体内的作用也受到了重视, 特别是 IL-6 在抑郁样行为中的作用, 引起国内外学者的关注。本文就有关 IL-6 在抑郁样行为中的作用的研究综述如下。

### 一、IL-6 的产生与作用通路

白细胞介素-6 (IL-6), 也曾被称为 B 细胞刺激因子 2、肝细胞刺激因子及杂交瘤生长因子。IL-6 是由单核-巨噬细胞、血管内皮细胞、肌髓瘤细胞、成纤维细胞及其他细胞对白细胞介素-1 和少量肿瘤坏死因子 (TNF) 起反应时合成的大约 26kDa 的细胞因子。IL-6 在机体内的生物学活性主要是诱导杂交瘤、浆细胞瘤、骨髓瘤生长; 诱导 B 细胞、巨噬细胞、神经细胞分化; 诱导炎症反应, 抑制某些肿瘤细胞增殖; 还有激活下丘脑-垂体-肾上腺轴<sup>[1,2]</sup>。

Dantzer<sup>[3]</sup> 曾指出, 细胞因子对脑区作用可通过两条通路: 一种是快通路, 主要是影响支配躯体炎症部位的初级传入神经元; 另一种是慢通路, 主要是从脉络丛与室周器官分泌的细胞因子扩散至脑区。对于 IL-6 而言, 它在脑区的作用机制也大致遵循上述的两条通路。最近这方面的研究有了新的进展, 发现在大脑内也有 IL-6 可产生。Hashioka 等<sup>[4]</sup> 在培养基中对脑小胶质细胞以干扰素- $\gamma$  (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 处理, 培养基中的 IL-6 和 NO 的量都有所增加, 而若以氟伏沙明、瑞波西汀和丙咪嗪对小胶质细胞进行预处理, 则有效地抑制了 IL-6 和 NO 的分泌; 其中氟伏沙明和丙咪嗪的抑制作用可以被 SQ22536 [一种环腺苷酸 (cAMP) 抑制剂] 逆转, 而瑞波西汀的抑制作用则需一种蛋白激酶 A 系统 (PKA) 抑制剂作用才可逆转。这些结果在分子水平上揭示了 IL-6 在脑区作用可能涉及的作用途径, 即 IL-6 在脑区的分泌与调控作用可能与大脑的 cAMP 的 PKA 通路有关。

### 二、IL-6 与抑郁样行为

细胞因子在机体内产生后, 对脑区功能产生影响, 可引起抑郁样行为, 这已得到众多研究结果证实。抑郁样行为更多是指动物表现出的类似于人类抑郁状态的行为, 更为广泛的一种说法是“病态行为”。病态行为是指前炎症性因子作用于脑区, 引发炎症的非特异性症状, 如发热, 以及机体在心理与生理上的发生变化。具有病态行为表现的患者会感觉虚弱、疲惫, 无法集中精神与情绪低落, 同时他们还会有嗜睡, 活动减少以及对参与社会活动缺乏兴致等行为表现<sup>[5]</sup>。IL-6 作为一种重要的调节机体免疫功能的细胞因子, 它在抑郁样行为中的作用受到研究者的关注, 有众多研究对这一论题进行探讨。

1. IL-6 与抑郁样行为的动物实验研究: 研究者通过习得性无助、强迫游泳等模型在动物身上研究抑郁样行为<sup>[6-7]</sup>。在动

物实验中, Harden 等<sup>[8]</sup> 对大鼠先进行抗血清注射后再进行脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 的注射, 发现抗 IL-6 与抗瘦蛋白 (Leptin) 血清的注射可以使 LPS 诱发的发热症状消失, 而抗 IL-6 血清可使 LPS 诱发的自愿转轮运动与进食减少的症状减弱, 这结果说明在 LPS 引起的病态行为中外周分泌的 IL-6 对机体有一定的调控作用。

转基因动物研究对 IL-6 在抑郁样行为中的作用提供了有力的支持。Armario 等<sup>[9]</sup> 对 IL-6 基因剔除 [IL-6 (-/-)] 小鼠与正常小鼠进行情绪控制的研究发现, 与正常小鼠相比, IL-6 (-/-) 小鼠活动探索水平更低。还有研究发现 IL-6 (-/-) 小鼠有一定的抗压能力, 当接受同样的抑郁样行为相关实验 (如习得性无助、强迫游泳等等), 其表现的抑郁样行为较少<sup>[10]</sup>。而 Bluthé 等<sup>[11]</sup> 对 IL-6 (-/-) 小鼠研究则认为, 在外周与中枢神经系统中释放的 IL-6 参与了对 LPS 与 IL-1 的应激反应, 但 IL-6 并不是炎症反应产生的关键原因。这些研究虽然有不一致的结论, 但从这些 IL-6 (-/-) 小鼠的研究出发, 可以确定的是, IL-6 参与了脑区对情绪的调控, 在 IL-6 分泌异常时, 可能会引起机体的情绪变化, 但它在抑郁发展的过程参与程度有多大, 以及它在这过程中到底起着什么样的作用, 这些疑问还有待往后的实验进一步深入研究。

2. IL-6 与抑郁样行为的临床观察: 一些病人在接受治疗的过程中会表现出抑郁样行为, 这些行为包括失眠、疲惫、情绪低落。研究发现 IL-6 可能与机体的睡眠状况存在一定的相关性。如对有抑郁样行为的病人进行睡眠剥夺和睡眠相位前移的治疗时, 发现病人在进行治疗前的血清中 IL-6 浓度与治疗效果有关<sup>[12]</sup>, IL-6 血清浓度较高的患者治疗的效果较不理想。另一对 8~9 岁的儿童进行睡眠质量与 IL-6 的关系研究发现, 唾液中有较高 IL-6 浓度的儿童表现出更多的夜晚型睡眠倾向 (倾向晚睡晚起), 并且有更高的睡眠呼吸障碍的发生水平<sup>[13]</sup>。这些研究都表明 IL-6 在脑区作用时参与了对睡眠的调节。疲惫也是病人经常经历的抑郁样行为, 研究发现, 相比于无疲惫感的患者, 有疲惫感的乳腺癌患者注射 LPS 后其 IL-6 与 TNF- $\alpha$  的单细胞分泌程度更高<sup>[14]</sup>。这一研究说明了 IL-6 等细胞因子与疲惫感的产生有很大的相关性, 它们作为诊断疲惫的生物标记物有一定医学意义。

若病人情绪低落状态持续较长时间则会发展为抑郁症。在观察接受治疗的抑郁症病人过程中, 研究者发现病人体内的 IL-6 水平与其抑郁程度有很大的关联。Vedder 等<sup>[15]</sup> 发现, 对重抑郁症病人及实验前接受地塞米松 (dexamethasone, DEX) 注射的健康对照组分别注射 LPS 或人促肾上腺皮质激素释放激素 (human Corticotropin-releasing hormone, hCRH) 后, 所有的被试都出现了对内毒素出现了免疫应答, 但仅发现内分泌水平 (如促肾上腺皮质激素、皮质醇) 及 IL-6 的浓度与病人抑郁程度相关, 说明 IL-6 参与了神经内分泌及免疫调节, 这种调节的正常与否与病人抑郁的发病有关。Sinead 等<sup>[16]</sup> 则发现对 SSRI 类药物具有抗药性的抑郁患者其血浆 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的水平较高, IL-6 和 TNF- $\alpha$  可能是影响抑郁症的重要因素。抑郁与癌症之间的相互影响也引起了研究者的关注<sup>[17]</sup>。研究发现, 有抑

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674 - 6554. 2009. 01. 035

基金项目: 国家自然科学基金资助 (30670707, 30770718)

作者单位: 100101 北京, 中国科学院心理所心理健康院重点实验室

通信作者: 林文娟, Email: Linwj@psych. ac. cn

郁症状的癌症病人其血浆 IL-6 浓度高于正常组<sup>[18]</sup>。在抑郁障碍的慢性心力衰竭患者中也发现其血浆 IL-6 及其他细胞因子浓度均比非抑郁组高<sup>[19]</sup>。在类风湿性关节炎的研究中也同样发现,抑郁组病人 IL-6 的体内浓度是各组病人中最高的<sup>[20]</sup>。研究还发现,即使是生活中的各种负性情绪应激也会引起人体血液中 IL-6 的浓度变化<sup>[21]</sup>。这些研究都说明了 IL-6 参与调控情绪的普遍性。

虽然有不少的研究支持 IL-6 在抑郁发病机理中的作用,但也有些研究得到不一致的结果。在急性<sup>[22]</sup>与慢性<sup>[23]</sup>冠心病的病人研究中发现,病人抑郁症状与其体内的 IL-6 浓度并未发现有明显相关。Cyranowski 等<sup>[24]</sup>则指出,抑郁症状与病人循环血液中的炎性细胞因子(如 IL-6)的浓度并无显著相关,另外,病人循环血液中的细胞因子浓度与其体内分泌量也无相关性。这些不一致的结果说明了虽然 IL-6 在体内参与抑郁情绪的调节活动,但是它在机体内的水平与抑郁症状的关系可能并未如研究者最初想象那样简单。

### 三、结语

综上所述,IL-6 作为一种调控机体免疫的细胞因子,它参与的生物活动并不仅仅局限于免疫系统,它通过作用于机体的脑区,对机体的行为反应有一定的影响。但它产生调控与作用的具体机制目前尚未有一致的结论。在整个神经免疫系统网络中 IL-6 会与其他细胞因子相互作用,研究者常常发现,IL-6 的机体水平变化通常会伴随着其他细胞因子的浓度变化,如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等<sup>[25]</sup>。在对重抑郁症病人进行抗抑郁治疗中,发现抑郁病人的 IL-6、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 的浓度都较健康组高<sup>[26]</sup>。这些研究都说明了抑郁样行为与抑郁的发病与病理机制往往涉及众多细胞因子,它们之间可能形成复杂的神经免疫的联系网络。IL-6 在体内的产生与水平变化与病态行为的发生与发展之间的关系尚有争议,但可能的一种机制是它通过影响和调节其他细胞因子的分泌与作用,使得机体对外界应激产生反应,而引发抑郁样行为。深入了解 IL-6 的作用以及与其他细胞因子的关系会更有助于我们对抑郁样行为乃至抑郁症的发病机制的理解。

### 参 考 文 献

- [1] 马悦,刘辉. 研究生免疫学教程. 大连:大连出版社,1998,37.
- [2] 林学颜,张玲. 现代细胞与分子免疫学. 北京:科学出版社,1999:244.
- [3] Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: Mechanisms and implications. Role of neural plasticity in chemical intolerance annals of the New York Academy of Science, 2001,933:222-234.
- [4] Hashioka S, Klegeris A, Monji A, et al. Antidepressants inhibit interferon-gamma-induced microglial production of IL-6 and nitric oxide. *Experimental Neurology*, 2007,206:33-42.
- [5] Keith WK, Rose-Marie B, Robert D, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2003,17:112-118.
- [6] Casarotto PC, Andreolini R. Repeated paroxetine treatment reverses anhedonia induced in rats by chronic mild stress or dexamethasone. *European Neuropsychopharmacology*, 2007,17:735-742.
- [7] Painsipp E, Wultsch T, Shahbazian A, et al. Experimental Gastritis in Mice Enhances Anxiety in a Gender-related Manner. *Neuroscience*, 2007,150:522-536.
- [8] Harden Lois M, du Plessis I, Poole S, et al. Interleukin-6 and leptin mediate lipopolysaccharide-induced fever and sickness behavior.

*Physiology & Behavior*, 2006,89:146-155.

- [9] Armario A, Hernandez J, Bluethmann H, et al. IL-6 deficiency leads to increased emotionality in mice: evidence in transgenic mice carrying a null mutation for IL-6. *Journal of Neuroimmunology*, 1998,92:160-169.
- [10] Sabine C, Alexandre U, Ioana I, et al. IL-6 knockout mice exhibit resistance to stress-induced development of depression-like behaviors. *Neurobiology of Disease*, 2006,23:587-594.
- [11] Bluth RM, Michand B, Poli V, et al. Role of IL-6 in cytokine-induced sickness behavior: a study with IL-6 deficient mice. *Physiology and Behavior*, 2000,70:367-373.
- [12] Benedetti F, Lucca A, Brambilla F, et al. Interleukin-6 serum levels correlate with response to antidepressant sleep deprivation and sleep phase advance. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2002,26:1167-1170.
- [13] El-Sheikh M, Buckhalt JA, Granger DA, et al. The association between children's sleep disruption and salivary interleukin-6. *Journal Of Sleep Research*, 2007,16:188-197.
- [14] Collado-Hidalgo A, Bower JE, Ganz PA, et al. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clinical Cancer Research*, 2006,12:2759-2766.
- [15] Vedder H, Schreiber W, Schuld A. Immune-endocrine host response to endotoxin in major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 2007,41:280-289.
- [16] Sinead MB, Paul S, Peter F, et al. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *Journal of Psychiatric Research*, 2007,41:326-331.
- [17] 刘勇, 王羽丰, 宋琳婧, 等. 癌症患者抑郁情绪研究进展. *中国行为医学科学*, 2007,16:1054-1056.
- [18] Hymie A, Michael OP, Reno C, et al. Interferon-alpha effects are exaggerated when administered on a psychosocial stressor backdrop: Cytokine, corticosterone and brain monoamine variations. *Journal Of Neuroimmunology*, 2007,186:45-53.
- [19] 夏大胜, 曹晶, 宋衍秋, 等. 抑郁情绪对慢性心力衰竭患者血浆细胞因子水平及预后的影响. *中国行为医学科学*, 2006,15:1081-1083.
- [20] Zautra AJ, Yocum DC, Villanera I, et al. Immune activation and depression in women with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 2004,31:457-463.
- [21] Shamini J, Paul JM, Roland von K. Effects of perceived stress and uplifts on inflammation and coagulability. *Psychophysiology*, 2007,44:154-160.
- [22] Lesperance F, Frasere-Smith N, Theron P, et al. The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes. *American Journal of Psychiatry*, 2004,161:271-277.
- [23] Anna MA, Renerio F Jr, Renata MST, et al. Major depressive disorder and inflammatory markers in elderly patients with heart failure. *Psychosomatics*, 2007,48:319-324.
- [24] Cyranowski JM, Marsland AL, Bromberger JT, et al. Depressive symptoms and production of proinflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells stimulated in vitro. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2007,21:229-237.
- [25] Wood LJ, Nail L M, Gilster A, et al. Cancer chemotherapy-related symptoms: Evidence to suggest a role for proinflammatory cytokines. *Oncology Nursing Forum*, 2006,33:535-542.
- [26] Kim Yong-Ku, Na Kyeong-Sae, Shin Kyung-Ho, et al. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2007,31:1044-1053.

(收稿日期:2008-05-05)

(本文编辑:冯学泉)

# 白细胞介素-6与抑郁样行为

作者: 邝雪莹, 林文娟  
作者单位: 中国科学院心理所心理健康院重点实验室, 北京, 100101  
刊名: 中华行为医学与脑科学杂志 ISTIC PKU  
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF BEHAVIORAL MEDICINE AND BRAIN SCIENCE  
年, 卷(期): 2009, 18(1)  
被引用次数: 1次

## 参考文献(26条)

1. Keith WK;Rose-Marie B;Robert D [Cytokine-induced sickness behavior](#) 2003
2. Hashioka S;Klegeris A;Monji A [Antidepressants inhibit interferon-gamma-induced microglial production of IL-6 and nitric oxide](#)[外文期刊] 2007(1)
3. Dantzer R [Cytokine-induced sickness behavior:Mechanisms and implications](#) 2001
4. Benedetti F;Lucca A;Brambilla F [Interleukine-6 serum levels correlate with response to antidepressant sleep deprivation and sleep phase advance](#)[外文期刊] 2002(6)
5. 马悦;刘辉 [研究生免疫学教程](#) 1998
6. Kim Yong-Ku;Na Kyeong-Sae;Shin Kyung-Ho [Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder](#)[外文期刊] 2007(5)
7. Wood LJ;Nail L M;Gilster A [Cancer chemotherapy-related symptoms:Evidence to suggest a role for proinflammatory cytokines](#)[外文期刊] 2006
8. Cyranowski JM;Marsland AL;Bromberger JT [Depressive symptoms and production of proinflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells stimulated in vitro](#)[外文期刊] 2007(2)
9. Anna MA;Renerio F Jr;Renata MST [Major depressive disorder and inflammatory markers in elderly patients with heart failure](#)[外文期刊] 2007(4)
10. Armario A;Hernandez J;Bluethmann H [IL-6 deficiency leads to increased emotionality in mice:evidence in transgenic mice carrying a null mutation for IL-6](#)[外文期刊] 1998(1/2)
11. Harden Lois M;du Plessis I;Poole S [Interleukin-6 and leptin mediate lipopolysaccharide-induced fever and sickness behavior](#) 2006
12. Painsipp E;Wultsch T;Shahbazian A [Experimental Gastritis in Mice Enhances Anxiety in a Gender-related Manner](#)[外文期刊] 2007(3)
13. Casarotto PC;Andreatini R [Repeated paroxetine treatment reverses anhedonia induced in rats by chronic mild stress or dexamethasone](#)[外文期刊] 2007
14. 林学颜;张玲 [现代细胞与分子免疫学](#) 1999
15. Lesperance F;Frasure-Smith N;Theroux P [The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes](#)[外文期刊] 2004
16. Shamini J;Paul JM;Roland von K [Effects of perceived stress and uplifts on inflammation and coagulability](#)[外文期刊] 2007(1)
17. Zautra AJ;Yocum DC;Villanera I [Immune activation and depression in women with rheumatoid arthritis](#)[外文期刊] 2004(3)

18. [夏大胜;曹晶;宋衍秋 抑郁情绪对慢性心力衰竭患者血浆细胞因子水平及预后的影响](#)[期刊论文]-[中国行为医学科学](#) 2006(12)
19. [Hymie A;Michael OP;Reno G Interferon-alpha effects are exaggerated when administered on a psychosocial stressor backdrop:Cytokine,corticosterone and brain monoamine variations](#)[外文期刊] 2007
20. [刘勇;王羽丰;宋琳婧 癌症患者抑郁情绪研究进展](#)[期刊论文]-[中国行为医学科学](#) 2007(11)
21. [Sinead MB;Paul S;Peter F Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy](#)[外文期刊] 2007(3/4)
22. [Vedder H;Schreiber W;Schuld A Immune-endocrine host response to endotoxin in major depression](#)[外文期刊] 2007(3/4)
23. [Collado-Hidalgo A;Bower JE;Ganz PA Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors](#)[外文期刊] 2006(9)
24. [El-Sheikh M;Buckhalt JA;Granger DA The association between children's sleep disruption and salivary interleukin-6](#)[外文期刊] 2007(2)
25. [Bluthe RM;Michand B;Poli V Role of IL-6 in cytokine-induced sickness behavior:a study with IL-6 deficient mice](#)[外文期刊] 2000
26. [Sabine C;Alexandre U;Ioana I IL-6 knockout mice exhibit resistance to stress-induced development of depression-like behaviors](#) 2006

#### 引证文献(1条)

1. [张洋民,张永东,薛闽,王树宁 舍曲林与文拉法辛对首发抑郁症患者血清细胞因子水平影响的对照研究](#)[期刊论文]-[中华行为医学与脑科学杂志](#) 2010(12)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zgxwyxkx200901035.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgxwyxkx200901035.aspx)