

细胞因子和抑郁症

潘玉芹^{1,2} 林文娟¹

(¹中国科学院心理研究所脑-行为研究中心, 北京 100101) (²中国科学院研究生院, 北京 100039)

摘要 在心理神经免疫学领域, 越来越多的证据表明神经和免疫之间存在双向交流通路, 免疫系统可能是一些心理精神障碍中具有重要作用。“抑郁症的细胞因子假说”认为细胞因子作为神经调质, 可能在抑郁症的病因和病理过程中具有重要作用。这个假说得到了很多证据的支持。而在动物身上应用前炎性细胞因子也能够引起与人类抑郁症行为症状非常类似的“病态行为”。研究认为外周细胞因子通过信号传导进入脑内与中枢产生的细胞因子共同作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴和 5-羟色胺系统, 从而导致抑郁症。细胞因子的中枢效应可以解释很多抑郁症状, “抑郁症的细胞因子假说”为探讨抑郁症状的机制和治疗抑郁症提供了一个新的视角。

关键词 抑郁症, 细胞因子, 下丘脑-垂体-肾上腺轴, 5-羟色胺, 病态行为。

分类号 B845

免疫系统, 神经系统与行为之间的双向联系作为心理神经免疫学研究的重点, 越来越得到研究者的关注。细胞因子是由淋巴细胞和巨噬细胞等免疫细胞分泌的调节免疫应答的信号分子, 但目前研究发现它除了调节免疫系统的应答之外, 还在中枢神经系统表达, 作为一种神经调质, 调节神经生化, 神经内分泌和行为的改变。抑郁症是一种对人类危害极大的心理精神疾病, 常常伴有免疫功能紊乱。临床上观察到很多应用细胞因子免疫治疗的患者表现出一系列抑郁样症状, 并且抗抑郁药能够阻断这些症状^[1]。动物研究也发现, 动物在注入前炎性细胞因子或内毒素后出现一系列神经心理行为变化: 厌食, 嗜睡, 快感缺乏, 体重减轻, 活动下降, 甚至伴有认知功能缺乏, 被统称为“病态行为”^[2]。这些病态行为与抑郁症状的表现一定程度上非常相似, 其机制也与应激导致的抑郁行为的机制相似, 并且抗抑郁药对病态行为有显著疗效。另一方面, 慢性免疫疾病患者常常伴有抑郁症, 而抗细胞

因子治疗慢性免疫疾病的同时, 患者所伴有的抑郁症也明显好转。1999年 Maes 提出了“抑郁症的炎症应答系统模型”(inflammatory response model of depression), 认为抑郁症与炎症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“抑郁症的巨噬细胞理论”和“抑郁症的细胞因子假说”。本文综述了近几年来关于细胞因子与抑郁症的关系和验证“抑郁症细胞因子假说”的研究, 希望为进一步探求抑郁症的发病机制和治疗提供新的方向。

1 免疫激活和抑郁症

1.1 抑郁症中的免疫激活

在过去的四五十年, 已经有很多报道说明抑郁症病人常常伴有免疫异常。早期的研究显示了抑郁症病人免疫功能抑制的倾向^[3]。如抑郁症病人的外周血中白细胞亚群的变化, 嗜中性粒细胞吞噬作用损伤, NK 细胞的细胞毒作用的抑制, 以及淋巴细胞对促有丝分裂原 PHA、PWA、ConA 的增殖反应降低。而最近的研究则强调了抑郁症患者的免疫激活。Maes 报道重症抑郁症患者阳性急性期蛋白血浆浓度升高, 而阴性急性期蛋白血浆浓度降低^[4]。阳

收稿日期: 2006-03-30

* 中国科学院创新工程 (KSCX2-2-02); 国家自然科学基金项目 (NSF30370482)。

通讯作者: 林文娟; E-mail: linwj@psych.ac.cn; 电话: (010) 64853723

性急性期蛋白升高和阴性急性期蛋白降低被认为是炎症状态的标志,进而推测到慢性抑郁症可能与慢性炎症有关。与这一报道一致的是,一些抑郁症病人表现出了前列腺素和补体等炎症标志物浓度升高^[5]。Maes认为构成抑郁症的慢性炎症状态可以通过循环中的单核细胞和巨噬细胞分泌的细胞因子来解释^[4]。在健康的女性中观察到用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激血液淋巴单核细胞后分泌的白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)和 α -干扰素(interferon α , IFN α)浓度的升高与抑郁症状的抵抗和严重程度相关^[6]。而也有研究表明,抑郁症病人的脑脊液中IL-1 β 浓度升高而白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的浓度降低,并且IL-1的浓度与抑郁症的严重程度相关^[7]。这些证据都说明了抑郁症中免疫激活的高发生率。而在动物研究中也发现长期温和应激和足电击习得性无助抑郁动物的中枢和外周IL-1 β 升高,并且应激前注入IL-1受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1ra)能阻断动物抑郁样行为的产生^[8]。

1.2 免疫激活相关性疾病伴随的抑郁症

抑郁症发生在很多免疫系统慢性激活相关的非感染性疾病中,如多发性硬化,过敏,风湿性关节炎和中风等,而抗炎性细胞因子治疗能够明显改善患者的抑郁症状。这些疾病相关性抑郁样症状可能很少是因为生理疾病导致的疼痛、沮丧和无能为力的心理反应而是直接由免疫激活和细胞因子释放引起的。因为有研究表明免疫紊乱领先于抑郁症的发生,并且提前应用细胞因子抑制剂可以削弱这些伴有免疫激活的抑郁症状^[9]。在健康志愿者身上温和地注射LPS,在不引起个体生理疾病症状地情况下导致的免疫激活与焦虑,抑郁心境和记忆损伤正相关,而这些情绪紊乱和认知功能损伤与LPS所诱导的细胞因子的水平正相关。在动物身上也发现自身免疫性疾病伴有糖水奖励应答减少^[8]。这些研究说明了细胞因子可能参与免疫激活相关性疾病的抑郁症的发生。

1.3 细胞因子治疗所导致的抑郁症

将细胞因子和抑郁症紧密联系起来的最直接的临床证据来自于细胞因子治疗的病人。在用前炎性因子细胞因子治疗的癌症病人中有30%~45%的病人因为治疗而出现抑郁症状和认知损伤^[10]。经常用于C型肝炎细胞因子治疗的IFN α 也会引起抑郁心境,厌食,性欲下降,记忆力减退等抑郁样症状,

并且这些症状在应用抗抑郁药或停止细胞因子治疗后即刻消失。研究表明IL-1和IFN α 激活了细胞因子网络,如血清IFN γ , IL-6和IL-8水平升高,而IFN α 诱导的IL-6和IL-8增加与焦虑和抑郁症状显著相关^[11]。这些发现有力的支持了免疫激活在抑郁症发病过程中的原因性作用,为“抑郁症的细胞因子假说”提供了有力的支持和证据。

2 细胞因子诱导的行为效应

在细胞因子治疗和感染过程中,中枢前炎性细胞因子调节的心理和生理效应统称为“病态行为”(sickness behavior),包括典型的发热和抑郁样行为效应和抑郁心境,以及认知功能损伤。大部分应答是通过下丘脑调节的,这些行为改变显示了中枢动机状态。

快感缺乏是抑郁症一个核心症状,表现为对奖赏刺激或活动兴趣缺失,不能从奖赏刺激中得到快乐。在动物模型中,快感缺乏也是考察抑郁动物模型表面效度的一个很重要的指标,主要表现探究行为,社会行为,性行为减少,美味物质的消耗量下降等^[12]。1996年,Yirmiya首次应用糖精水偏爱和糖精水消耗量检测了LPS诱导的大鼠免疫激活所诱导的快感缺乏,研究发现LPS注射后4小时大鼠糖精水偏爱和消耗量显著降低,说明了免疫激活能够引起大鼠的快感缺乏,并且这种行为可以被慢性而非急性应用丙咪嗪抗抑郁药阻断,说明了细胞因子与抑郁症之间的相关性^[13]。但有研究认为注射LPS可以使动物对糖精水的摄取量减少,但一般同时伴有厌食,体重减轻等,说明动物对糖精水的引用量下降可能是因为身体不适所致。De La Garza应用低剂量的细胞因子和LPS可以发现动物的体重和总的饮食量没有变化,而糖精水的饮用量明显减少,说明糖精水的摄取量减少并不是由于疾病状态下的身体不舒服引起的而是由于动物对奖赏刺激的兴趣缺失所致^[14]。在颅内自我刺激的研究中也发现在注入白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)后,大鼠奖赏性下丘脑侧部自我刺激应答减少而不影响与奖赏无关的行为^[15]。也有研究报道细胞因子抑制雌性大鼠的性行为^[16]。细胞因子引起的快感缺乏行为可能是通过迷走神经的快通道作用的,可逆性的阻断脑干背侧迷走复合体阻断了LPS诱导的社会性减退和前脑区LPS诱导的C-fos表达^[17]。同时,抗抑郁药研究发现注射IFN α 和IL-1 β 以前慢性注入

氟罗西汀能翻转 $IFN\alpha$ 和 $IL-1\beta$ 引起的糖精水消耗量减少^[18]。而且,在这些行为中的抗抑郁应答与在长期温和应激下的抑郁模型大鼠对抗抑郁药的应答相似。以上研究为“抑郁症的细胞因子假说”提供了一个很好的行为学证据。

活动减少也是抑郁症状的一个重要表现,在抑郁病人中表现了心理运动停止。动物模型中的活动减少主要指自主活动抑制,与抑郁病人中观察到的心理运动停止一致,主要通过旷场行为进行测试。很多研究报道了 LPS 诱导的自主活动抑制行为改变,而介导 LPS 效应的 $IL-1$ 和 $TNF\alpha$ 分别注入时也能诱导自主活动抑制。在 LPS 治疗前注入抗炎性细胞因子 $IL-10$ 能阻断了 $IL-1$ 和 $TNF\alpha$ 的产生,从而阻断 LPS 诱导的自主活动抑制^[19]。也有研究发现脑室注射 $IL-1\beta$ 能明显降低旷场中的总路程和中央活动路程^[20]。但也有报道 $IL-1\alpha$ 对 SD 大鼠自主活动有增加的趋势^[21]。有人认为活动减少可能与细胞因子受体特异性、昼夜周期、性别和环境的熟悉程度有关^[22]。也有研究认为这种活动减少是剂量依赖性的,不一定是动机行为,可能与抑郁症的心理运动停止不同^[23]。因此还需要进一步的研究证明。

3 细胞因子诱导抑郁症可能的机制

细胞因子虽然被认为是在外周免疫系统激活的情况下产生的介导免疫的信号分子,但目前各种分子生物学的研究发现在大脑中枢内也存在各种细胞因子,抑郁症的各种心理和生理应答可能正是通过细胞因子的中枢效应起作用的。因为大部分细胞因子是相对较大的亲水性分子,在生理情况下不太可能通过血脑屏障,但是细胞因子可以 1) 通过某些血脑屏障缺失的位点如脉络丛和室周器官和中隔等,被动转运到脑实质内; 2) 通过特定的载体蛋白主动转运通过血脑屏障,进入脑内; 3) 激活迷走传入神经,将信号传导到孤束核,然后转换到其它脑区如下丘脑室旁核等。外周的细胞因子信号一旦进入脑内,与脑内表达的细胞因子及其受体一起影响神经生化,神经内分泌和行为,发挥细胞因子的中枢效应^[24]。细胞因子导致抑郁症的机制主要表现在以下两个方面:

3.1 脑 5-羟色胺(5-hydroxytryptamin, 5-HT)系统功能降低

5-HT系统功能低下是抑郁症发病的重要机制之一,而且是抗抑郁治疗的重要靶点。而前炎性细

胞因子在与抑郁症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。

前炎性细胞因子通过激活色氨酸前体(precursor tryptophan, TRP)代谢酶吲哚胺2,3-二氧化酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)使突触前5-HT神经元活性降低。5-HT合成很大程度上依赖于通过血脑屏障的TRP,而细胞因子激活TRP代谢酶IDO使TRP利用率下降,IDO过度激活导致血浆TRP消耗,伴有5-HT合成明显下降。细胞因子还可以通过降低血脑屏障摄取TRP使血清TRP到脑的利用率下降,降低5-HT的合成,造成色氨酸能系统缺陷。研究显示血浆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,并且在细胞因子免疫治疗中产生的抑郁症状的发展和严重程度及细胞因子减少的浓度与血浆TRP正相关^[25]。而通过抑制5-HT传导功能的利血平诱导的行为性抑郁大鼠大脑皮质,海马和下丘脑中 $IL-1\beta$ 的含量增高,而 $IL-1ra$ 可以减轻利血平引起的行为性抑郁^[26]。并有研究报道LPS注入小鼠体内24小时后脑内IDO活性增加两倍^[27]。此外,细胞因子激活的IDO还可以导致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-hydroxykynurenine, 3OH-KYN)和喹啉酸,这两者都是在多种神经退化条件下的神经毒性物质,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可能导致氧自由基(reactive oxygen species, ROS)过量产生和单胺氧化酶活性增加,导致5-HT的快速消耗,进一步加剧了突触前可利用5-HT的降低而导致抑郁症。并且,ROS过量表达使突触膜黏附性改变而影响5-HT受体的功能和密度。

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。向大鼠外周注入重组人 $IL-1\beta$ 所导致的糖皮质激素水平升高的应激反应可以被 $5-HT_{1A}$ 受体激动剂减弱,而被 $5-HT_{2A}$ 受体拮抗剂增强^[28]。但具体机制还不清楚,需要进一步的研究。

3.2 下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA轴)激活

慢性应激导致抑郁症的一个重要步骤就是HPA轴激活,最终导致糖皮质激素的升高,高水平糖皮质激素负反馈作用于HPA轴的下丘脑和垂体,使HPA轴的激活恢复到正常状态。细胞因子能够

通过扰乱外周循环的糖皮质激素对 HPA 轴的负反馈抑制而导致 HPA 轴过度激活。

细胞因子可能通过降低糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 的易位和功能而激活 HPA 轴。研究显示: 在大鼠身上系统应用 LPS 可以降低地塞米松抑制肾上腺糖皮质激素的作用, 这种作用可能是通过细胞因子诱导下丘脑和垂体的 GR 阻抗产生的。地塞米松可以引起 GR 易位造成 GR 上调, IL-1 α 可以抑制这一作用; 先用 IL-1 α 预处理再注射地塞米松, 可以造成地塞米松引起的 GR 调节基因转录受抑; IL-1 α 与地塞米松共同孵育可以造成 GR 调节基因活动受抑, 并且这一作用可被 IL-1ra 所逆转^[29]。这种中枢 GR 功能改变可能导致下丘脑和垂体对高水平的糖皮质激素的敏感性降低, 因此导致负反馈功能缺失。此外, 细胞因子激活的 IDO 可以通过犬尿酸通路产生特异代谢物喹啉酸, 喹啉酸对 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 有潜在激动剂作用, 通过激活 NMDAR 导致细胞兴奋性毒性, 海马萎缩和 GR 缺失。在 16 例应用 IFN α 治疗 C 型肝炎诱导抑郁症状的患者中, 其蒙氏抑郁等级量表分数与 KYN/KA 率呈现显著的时间相关性^[30]。也有人认为前炎性细胞因子可能是 HPA 轴的潜在激动剂。IL-1 是导致病态行为的重要细胞因子之一, 中枢 IL-1 及其受体在与 HPA 相关的多个脑区都有表达, 如海马, 杏仁核, 下丘脑等。以上研究说明细胞因子和应激导致抑郁症的机制在 HPA 轴的激活和糖皮质激素增高方面是相似的, 进一步从机制上说明了细胞因子与抑郁症状的关系。

4 结语

“抑郁症的细胞因子假说”为探讨抑郁症的病因学提供了一个新的观点, 认为抑郁症是一种心理神经免疫性疾病, 并得到了很多研究者的支持。但是目前还存在一些问题, 主要表现在以下几个方面:

第一, 通常造成抑郁症的是长期慢性的应激, 目前采取的抑郁动物模型也主要是采用长期慢性的生理和 (或) 心理应激模型, 如慢性强迫游泳应激, 慢性温和应激, 不可控性的电应激等, 并且临床上观察到的细胞因子治疗患者的抑郁症状也一般在治疗 2 周或更长时间后出现, 而动物研究中所观察到的行为则是在急性注入 LPS 或 IL-1 的状况

下出现的。尽管在注射数小时后有很多病态行为出现, 但是缺少注射后的长时行为效应和长期应激的行为效应。因此, 对于细胞因子长时行为效应的研究可能为研究细胞因子与抑郁症之间的关系提供进一步的证据。

第二, 各种支持证据大多数来源于免疫激活 (如炎症性疾病或注射 LPS) 或前炎性细胞因子治疗下的抑郁症, 而在非免疫激活或免疫治疗情况下应激导致的抑郁症中所测到的细胞因子变化并不一致。鼠尾电击、母子隔离和长期温和应激可以使啮齿动物的外周和脑内的 IL-1 β 水平升高^[31], 而暴露在强迫性游泳应激中的大鼠中枢和外周 IL-1 水平却未见明显增高^[32]。也有人认为细胞因子水平升高只是应激状况下的一个外在表现, 因此对于应激, 细胞因子和抑郁症之间的相互作用还需要进一步研究。

虽然对于细胞因子和抑郁症之间的关系还存在很多不明确之处, 然而, 目前的假说已为与抑郁症相关的病理学和心理学机制研究创立了新的观点并为寻求发展新一代的抗抑郁药提供了方向。相信伴随着研究的不断深入和完善, 细胞因子在抑郁症中的确切角色会逐渐明了。

参考文献

- [1] Capuron L, Hauser P, Hinze-Selch D, et al. Treatment of cytokine-induction depression. *Brain Behavior and Immune*, 2002, 16(5): 575-580
- [2] Kent S, Bluthé R M, Kelley K W, et al. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends Pharmacology Science*, 1992, 13: 24-28
- [3] 祖蓓蓓. 抑郁症与免疫抑制. *国外医学精神病分册*, 2004, 31 (2): 97-99
- [4] Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological psychiatry*, 1995, 19: 11-38
- [5] Kronfol Z. Immune dysregulation in major depression: a critical review of existing evidence. *Int. J. Neuropsychopharmacol*, 2002, 5: 333-343
- [6] Suarez E C, Lewis J C, Krishnan R R, et al. Enhanced expression of cytokines and chemokines by blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide stimulation are associated with hostility and severity of depressive symptoms in healthy women. *Psychoneuroendocrinology*, 2004; 29(9): 1119-1128
- [7] Levine J, Barak Y, Chengappa K N, et al. Cerebrospinal

- cytokine level in patients with acute depression. *Neuropsychobiology*, 1999, 40: 171~176
- [8] Olga J.G, Marieke C. W, Maes M, et al. Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological psychiatry*, 2005, 29: 201~217
- [9] Pollak Y, Ovadia H, Yirmiya R, et al. Behavior aspect of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunology*, 2000, 104(1): 31~36
- [10] Menzies H, Chochinov H M, Breitbart W, et al. Cytokines, cancer and depression: connecting the dots. *J Support Oncol*, 2005; 3(1): 55~57
- [11] Constant A, Castera I, Dantzer R, et al. Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(8): 1050~1057.
- [12] 元晓丽, 林文娟. 焦虑和抑郁动物模型的研究方法和策略. *心理科学进展*, 2005, 13 (3): 327~332
- [13] Yirmiya R. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Research*, 1996, 711: 163~174
- [14] De La Garza R. Endotoxin- or pro-inflammatory cytokine-induced sickness behavior as animal model of depression: focus on anhedonia. *Neuroscience & biobehavioral Reviews*, 2005, 29: 761~770
- [15] Anisman H., Kokkinidis L., Merali Z. Interleukin-2 decreases accumbal dopamine efflux and responding for rewarding lateral hypothalamic stimulation. *brain research*, 1996, 731(1-2): 1~11
- [16] Avitsur R, Yirmiya R. Cytokines inhibit sexual behavior in female rats: I. Synergistic effects of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1. *Brain, Behavior & Immune*, 1999, 13(1): 14~32
- [17] Marvel F A., Chen C C, Badr N, et al. Reversible inactivation of the dorsal vagal complex blocks lipopolysaccharide-induced social withdrawal and c-Fos expression in central autonomic nuclei. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2004, 18: 123~134
- [18] Yirmiya R, Pollak Y, Barak O, et al. Effects of antidepressant drugs on the behavioral and physiological responses to LPS in rodents. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 24: 531~544
- [19] Simonsa D A, Broderick P A. Cytokines, stressors, and clinical depression: Augmented adaptation responses underlie depression pathogenesis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2005, 29: 793 ~807
- [20] 赵巍峰, 刘少华, 李莹莹等. 白介素-1 β 对大鼠自主行为影响的研究. *汕头大学医学院学报*, 2005, 18(3): 141~143
- [21] Broderick P A. Interleukin 1alpha alters hippocampal serotonin and norepinephrine release during open-field behavior in Sprague-Dawley animals: differences from the Fawn-Hooded animal model of depression. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2002, 26 (7-8): 1355~ 1372.
- [22] Adrian J, Dunn, & Swiergiel A H. Effects of interleukin-1 and endotoxin in the forced swim and tail suspension tests in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2005, 81: 688 ~ 693
- [23].Dunn A J, Swiergiel A H, Beurepaire R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2005, 29: 891~909
- [24] Charles L, Raison, Lucile C, et al. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, 2006, 27(1): 24~31
- [25] Capuron L, Ravaud A, Neveu P J, et al. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol. Psychiatry*, 2002, 7(5): 468~473
- [26] 黄庆军, 郝新玲. 脑内白介素-1 β 介导利血平引起的大鼠行为性抑郁. *中国行为医学科学*, 2003, 12 (5) : 491~492
- [27] Lestage D, Verrier K, Palin, 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: 596~601
- [28] David S, Glenn E F, Jon E. Differential inhibition of stress-induced adreocortical responses by 5-HT_{1A} agonists and by 5-HT₂ and 5-HT₃ antagonists. *Psychoneuroendocrinology*, 1995, 20(3): 239~257
- [29] Pariante C M, Pearce, B D, Pisell. T L, et al. The proinflammatory cytokine, interleukin-1a, reduces glucocorticoid receptor translocation and function. *Endocrinology*, 1999, 140: 4359~4366
- [30] 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. *Mol Psychiatry*, 2005, 10(6): 538~44
- [31] Goehler L E, Relton J K, Dripps D, et al. Vagal paranglia bind biotinylated interleukin-1 receptor antagonist: a possible mechanism for immune-to-brain communication. *Brain Research Bulletin*, 1997, 43(3): 357~364

- [32] Deak T, Bellamy C, Agostino L J. Exposure to forced swim stress does not alter central production of IL-1. *Brain Research*, 2003, 972: 53~63

Cytokines and Depression

Pan Yuqin^{1,2}, Lin Wenjuan¹

(¹ Brain-Behavior Research Center, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

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

Abstract: In the research field of psychoneuroimmunology, accumulating evidence has indicated the existence of reciprocal communication pathway between nervous and immune system. “The cytokine hypothesis of depression” implies that proinflammatory cytokines, acting as neuromodulators, represent the key factor in the central mediation of the behavioral, neuroendocrine and neurochemical features of depression. This view is supported by various findings. Administration of proinflammatory cytokine in animal induces “sickness behavior”, which is very similar to the behavioral symptoms of depression in humans. Cytokines produced by peripheral immune activity, which could signal to the brain via a fast neural pathway and a slower humoral pathway, together with the cytokines produced within central nervous system exert central effects. Cytokines may cause hypothalamic-pituitary adrenal axis hyperactivity by disturbing the negative feedback inhibition of circulating corticosteroids on the hypothalamic-pituitary adrenal axis. Otherwise, cytokines may reduce 5-hydroxytryptamin level by lowering the availability of its precursor tryptophan through activation of the tryptophan-metabolising enzyme indoleamine-2, 3-dioxygenase. The central effects of cytokines appear to be able to account for most of the symptoms occurring in depression, and “cytokine hypothesis of depression” has created new perspectives in the mechanism study and the therapy of depressive symptoms.

Key words: depression, cytokine, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, 5-hydroxytryptamin, sickness behavior.