

免疫激活对抑郁症谷氨酸和五羟色胺系统的调节

楼剑书¹, 杨晓春¹, 方杰¹, 潘建立¹, 郭建友²

(1. 浙江大学药物安全评价研究中心, 浙江 杭州 310058; 2 中国科学院心理研究所心理健康院重点实验室, 北京 100101)

中国图书分类号: R-05; R 392.12; R 749.42; R 971.9; R 977.4
文献标识码: A 文章编号: 1001-1978(2009)12-1555-04
摘要: 免疫异常与神经递质改变是抑郁症产生的十分重要的因素。近年来, 免疫激活产生的细胞因子对抑郁症病理过程的干预作用已成为众多学者研究的热点, 亦是新型抗抑郁药的潜在靶点。免疫激活能导致谷氨酸系统和五羟色胺系统的紊乱, 该文对此干预作用作一综述。

关键词: 抑郁症; 谷氨酸; 五羟色胺; 免疫激活; 细胞因子; 吲哚胺 2,3-二氧化酶

抑郁症的发病与免疫系统的激活有关, 免疫激活主要特征表现在外周淋巴细胞、吞噬细胞的增加, 血浆中免疫细胞的激活, 正急性期蛋白和促炎细胞因子如 L-1、L-2、IFN- γ 及 L-6 等浓度增加。免疫激活参与了抑郁症的发生发展通过两方面表现: (1) 免疫激活剂的应用能使人体 TNF- α 及 L-6 等细胞因子分泌增加, 产生抑郁症状; (2) 免疫治疗如 IFN- γ 对恶性肿瘤的治疗能诱发抑郁症的产生。上述的这些影响通过多种途径实现, 谷氨酸系统和 5-HT 系统在抑郁症的病理生理过程中扮演着十分重要的角色^[1], 免疫激活与它们有着十分密切的关系, 直接影响着抑郁症状的产生, 且被越来越多的研究小组所证实。

1 抑郁症患者的免疫状态特征

1.1 细胞因子的表达 大量的研究证实抑郁症患者细胞因子水平异常, 主要包括 L-1、L-2、sL-2R、L-6、L-1、TNF- α 、IFN- γ 及 IFN- β ; 经抗抑郁药物治疗后, 部分细胞因子如 L-1、L-6、TNF- α 和 IFN- γ ^[2,3] 等能恢复至正常水平。同时, 细胞因子浓度的变化与抑郁症状如疲劳、认知障碍、睡眠失调

等密切相关。

L-2 和 IFN- γ 是 type1 免疫反应的典型标记物。与正常人相比, 抑郁症患者体内淋巴细胞 IFN- γ 明显上升, IFN- γ / L-4 及 IFN- γ / TGF- β 比值增大。但近期有报道显示, 抑郁症患者发病过程中出现 L-2 和 IFN- γ 等 type1 细胞因子减少, 而 L-4 和 L-13 等 type2 细胞因子增加, 这可能与抑郁症患者皮质醇及 TNF- α 升高有关。L-2 的可溶性受体 sL-2R 与 L-2 在外周血中的浓度呈正相关, 而抑郁症患者血液中 sL-2R 水平的升高被多个研究小组所证实, 从某种意义上印证了前者的说法^[4]。

目前大多数研究表明抑郁症患者血浆 TNF- α 、L-1 水平升高, 仅少数学者认为它们的含量没有变化。近期研究发现^[5], 抑郁症患者外周单核细胞 TNF- α mRNA 表达上调, 进一步验证了 TNF- α 血浆浓度上升的说法。L-1 在抑郁症患者脑脊液中同样存在增加的现象, 而 TNF- α 的浓度未发现改变。L-6 是单核细胞和巨噬细胞的产物, 其在抑郁症患者血浆浓度及在白细胞中 mRNA 的表达都存在增加的现象, 且被大多数学者所认同。对抗抑郁药不敏感的抑郁症患者 L-6 的血浆浓度往往呈现高水平状态, 而抑郁症状能被抗抑郁药所逆转的病人其 L-6 水平明显降低。L-6 的高水平状态亦被发现在具有抑郁症状的肿瘤病人中, 但普通的肿瘤病人不存在此现象。

抑郁症患者体内异常表达的细胞因子能穿过血脑屏障, 将信号传到中枢神经系统。如 L-1 和 TNF- α 通过激活 NF- κ B 信号通路影响中枢神经元活动的平衡。NF- κ B 在抑郁症病理过程中是非常重要的下游信号分子, 它的改变会加速抑郁症状的产生。将小鼠体内 NF- κ B 的 p50 亚基敲除, 能缓解抑郁产生的焦虑状态^[6]。这些穿过血脑屏障的细胞因子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。

1.2 type 1/type 2 免疫反应 中枢神经系统的特异性免疫源于星形胶质细胞和小胶质细胞。小胶质细胞来源于外周的单核/巨噬细胞系, 其主要分泌 Th1 细胞因子, 如 L-2、L-12。而星形胶质细胞可以对抗 L-12 和其它 type1 细胞因子的分泌, 其自身主要分泌 type 2 细胞因子, 如 L-10。

临床试验证实, 自杀的抑郁症患者往往可检测到高水平

收稿日期: 2009-08-22, 修回日期: 2009-09-29

基金项目: 中国科学院心理研究所青年基金资助项目 (No 08CX043004)

作者简介: 楼剑书 (1982-), 女, 助理研究员, 研究方向: 神经药理,

Tel: 0571-88208076-8833, E-mail: fuctus@163.com;

郭建友 (1978-), 男, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向: 神经药理学, 通讯作者, Tel/Fax: 010-64850859, E-mail: guojy@psych.ac.cn

highly attention on the dephlogisticating and antineoplastic effects. These effects are achieved through affecting the concentration and transportation of ions, resisting of oxidation and free radical, and affecting the secretion of inflammatory factor and the enzyme activity and apoptosis and so on. This article summar-

izes the reports and hopes to provide theoretical basis for the practical application

Key words: emodin; pharmacological actions; molecular mechanism; ion transportation; inflammatory factor; apoptosis

的 type1 细胞因子,其 type 1/type 2 免疫反应失衡。Type1 免疫反应与自杀倾向有关,流行病学调查显示自杀者体内往往存在高水平的 L-2,而给予高剂量的 L-2 亦会导致自杀现象。同样,产后抑郁患者往往与体内 type 1/type 2 比值增加, type 1 免疫反应占据主导地位有关^[7]。此外, type1 相关蛋白细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1),一种在巨噬细胞和淋巴细胞上表达的细胞粘附分子,其在血浆和脑中的浓度异常与抑郁症有关。临床试验表明,用 IFN- 治疗后的病人及急性冠状动脉综合征患者往往存在不同程度的抑郁症状,同时体内的 ICAM-1 水平升高^[8]。此外,抑郁症患者的前额皮质同样存在 ICAM-1 表达上调。炎症反应中, ICAM-1 的水平升高加速了外周免疫细胞通过血脑屏障进入脑内。被激活的免疫细胞如巨噬细胞和淋巴细胞对脑部的入侵,增加了中枢神经系统的炎症性免疫应答。血脑屏障的信号转导及免疫细胞的入侵共同增加了中枢神经系统的促炎症反应,从而影响了神经内分泌系统,致使抑郁症状的产生。

因此,抑郁症免疫激活主要表现为细胞因子的浓度异常(如 L、TNF、IFN 等)以及 type 1/type 2 免疫反应的失衡,它们的改变与抑郁症状的产生有着直接的联系。

2 免疫激活与 5-HT 系统

2.1 细胞因子对 5-HT 能系统的影响 免疫激活能够影响 5-HT 系统,大量的动物实验证明给予细胞因子后,能影响 5-HT 的代谢,且受 5-HT 重摄取抑制剂等抗抑郁药及 5-HT 转运体基因多态性所影响^[9,10]。如给予 IFN- 后能导致抑郁症状,表现为机体脑前额皮质 5-HT 的消耗增加,其在杏仁核的更新加速,且此过程能被 NSAID 所拮抗。当 IFN- 直接注射到大脑,将引起下丘脑神经元反射的改变,产生发烧、食欲不振和痛觉缺失等症状,同时脑脊液 L-6 水平升高,5-HT 代谢产物五羟吲哚乙酸减少,而抑郁症状的产生与五羟吲哚乙酸的减少密切相关。IFN- 减少了前额皮质 5-HT 的浓度,并增加 5-HTT mRNA 表达,减少 5-HT 的利用^[11]。值得注意的是, IFN- 的摄入促进 5-HT_{2C}受体 mRNA 编译,导致受体下调。这一成果可能特别有意义,因为这将引起人们注意 5-HT_{2C}受体功能已与焦虑和抑郁症状相关联,而改变 5-HT_{2C}编译则与抑郁/自杀相关联^[12]。

2.2 免疫激活对 5-HT 合成的影响 免疫激活对 5-HT 代谢的影响受多种调控机制所影响,其中最为关注的是吲哚胺 2,3-二氧化酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, DO)在此过程中的调控作用。通过激活多种炎症信号通路,如 STAT1、p38 MAPK、NF- κ B 等信号通路激活 DO。DO 能降解 5-HT 前体色氨酸成犬尿氨酸,病人给予 IFN- 后,外周血中色氨酸水平降低,同时犬尿氨酸含量增加^[13]。由于色氨酸是 5-HT 合成的限速因素,DO 活性增加直接导致了色氨酸的减少,影响了 5-HT 的合成,导致抑郁症状的产生。动物实验结果亦表明,阻断 DO 能够拮抗脂多糖诱导小鼠产生的抑郁样症状^[14]。

2.2.1 细胞因子对 DO 的影响 免疫激活后产生的细胞因子对 DO 有较强的调控作用。如 L-1、IFN- 及 TNF- 能诱

导 DO 的活性,而抗炎细胞因子如 L-4 和 L-10 则能抑制 DO 的活性。除了致炎细胞因子,其它致炎物如前列腺素 (PGE₂)对诱导 DO 的活性具有协同作用^[15]。

在抑郁症患者体内, TNF-、L-1 和 L-6 都存在升高的现象,它们对 DO 都存在调节作用。其中, TNF- 和 L-1 是 DO 的强诱导物,使其活性增强。L-6 对 DO 的活性没有直接的影响,但它在血清中的高浓度状态通过影响 PGE₂ 激活中枢神经系统的 DO,而 PGE₂ 在激活 DO 中起到辅助因子的作用。以往认为血脑屏障是信号转导的障碍,而事实并非如此。上游信号分子,如促炎性细胞因子与血脑屏障的内皮细胞和血管细胞的受体结合,导致第二信使 PGE₂ 激活,将细胞因子信号传入中枢神经系统激活 DO。这符合在抑郁症病人中 L-6 表达增加及色氨酸水平降低存在相关性的报告,亦印证了 L-6 对 5-HT 的代谢存在调节作用^[16]。

2.2.2 type 1/type 2 免疫反应对 DO 的影响 星形胶质细胞和小胶质细胞在中枢神经系统中激活状态的失衡,能够导致 type 1/type 2 免疫反应的失衡。抑郁症患者小胶质细胞的激活程度较星形胶质细胞占优势地位,促使 type1 免疫反应在外周免疫反应中占据主导地位。

在 type1 免疫反应中,激活中枢小胶质细胞及外周巨噬细胞后分泌的 Th1 细胞因子,如 IFN-、L-1 及 TNF 等,能激活 DO,降低中枢及外周 5-HT 的水平。抑郁症患者星形胶质细胞减少^[17],导致分泌的 Th2 抗炎细胞因子减少,减弱了对小胶质细胞分泌的 Th1 细胞因子的拮抗作用,放大了其对 DO 的激动作用,进一步提高了 DO 的活性,使 5-HT 的水平降低。

2.3 免疫激活对 5-HT 重摄取的影响 细胞因子及相关的信号通路能影响 5-HT 的重摄取。MAPK 通路中调节细胞有丝分裂、凋亡的 p38、ERK1/2 蛋白及炎症介质的基因表达能增加 5-HT 膜转运蛋白的活性,如 L-1 及 TNF- 通过激活 p38 MAPK 通路增加大鼠突触 5-HT 的重摄取作用。激活外周血单核细胞的 p38 蛋白能减少脑脊液中五羟吲哚乙酸等 5-HT 代谢产物的产生^[18]。近期的研究表明,体内注射 IFN- 后产生的脑脊液中 5-HIAA 的减少不仅直接参与了抑郁症状的产生,而且能增加脑脊液中 L-6 的含量,而 L-6 能激活 MAPK 及 DO 通路,进一步影响了 5-HT 的水平^[19]。

2.4 5-HT 和细胞因子的相互影响 免疫治疗后出现的抑郁症状,与 5-HT 和细胞因子的相互影响有关,5-HT 重摄取抑制剂 (SSRIs) 能够预防和拮抗此过程。舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰能够减轻 IFN- 诱导的抑郁症状^[20,21]。氟西汀能降低抑郁症患者体内 L-1、L-6、IFN- 及 TNF- 的水平,增加抗炎细胞因子 L-10 含量^[22]。阿米替林具有一定的抗炎作用,对于内毒素引起的 L-1 及 TNF- 升高有拮抗作用,并能抑制巨噬细胞的迁移。此外,给予 5-HT 同样能影响抑郁症患者体内细胞因子水平,如降低患者血清中 IFN- 及 TNF- 含量。这意味着细胞因子和 5-HT 神经元活性在抑郁状态下存在着相互影响,且对其病理生理过程有着相对重要的作用。

3 免疫激活与谷氨酸

3.1 免疫激活对谷氨酸释放的影响 人体必需氨基酸色氨酸不仅是 5-HT 和褪黑激素的前体, 又是犬尿氨酸 (kynurenine, KYN) 通路的前体。免疫系统与 KYN 通路有非常密切的关系, 尤其表现在炎症反应中。免疫激活后, 色氨酸在 KYN 通路代谢中产生一些具有神经活性的中间体, 如犬尿烯酸 (Kynurenic acid, KYN-A) 和喹啉酸, 它们对 NMDA 受体的作用恰好相反, 前者为 NMDA 受体拮抗剂, 而后者为 NMDA 受体甘氨酸位点的强激动剂。

在中枢神经系统中, 只有小胶质细胞拥有色氨酸代谢成 KYN 的完整酶系。因此免疫激活后产生的炎症介质作用于小胶质细胞, 导致喹啉酸/色氨酸比值增加, 从而 NMDA 受体激动作用增加^[41]。并直接导致谷氨酸释放增加, 促使 Ca^{2+} 过度内流, 进而激活 Ca^{2+} 依赖性激酶或调节的相关酶类, 溶解细胞骨架, 改变相关蛋白及基因的表达, 产生神经毒作用^[23]。

近期研究表明, 患者给予 IFN- γ 后抑郁症状与 KYN/KYN-A 的增加呈正相关。虽然 KYN 本身并没有增加, 但与 KYN-A 比值的增加反映出 KYN 往喹啉酸方向的代谢增加, 向 KYN-A 通路的代谢减少, KYN 代谢成喹啉酸的选择性导致了抑郁症状的增加。临床资料显示, 抑郁症患者体内色氨酸代谢明显高于正常人, 且 KYN-A 的含量较少。免疫激活通过小胶质细胞增加了喹啉酸的含量, 影响了谷氨酸的释放, 其神经兴奋性毒性导致了神经元的损伤, 而神经元损失及功能障碍亦是抑郁症发生的重要机制之一^[24, 25]。

3.2 免疫激活对谷氨酸重摄取的影响 免疫激活后产生的炎症介质导致喹啉酸含量增加, NMDA 激动作用加强, 进一步增加了谷氨酸的释放。谷氨酸含量上升又促使 TNF 等炎症介质的释放^[26], 如此产生了恶性循环。星形胶质细胞能通过兴奋性氨基酸转运体 (EAAT) 重摄取谷氨酸从而保护过量的谷氨酸对神经元的毒性作用。EAAT 敲除后, 能增加谷氨酸的兴奋性毒性。皮质受损的病人, 其星形胶质细胞的激活增加, 同时检测到 EAAT 的水平降低^[27]。而炎症介质能够激动星形胶质细胞, 减少 EAAT 在星形胶质细胞的表达, 致使谷氨酸重摄取受阻。

免疫激活不仅影响了星形胶质细胞的正常功能, 亦影响其在中枢的数量。近期研究显示, 抑郁症患者星形胶质细胞的标记物胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 明显减少, 同时伴随着高水平的 type1 细胞因子, 这一现象在年轻的抑郁症患者中尤其明显。GFAP 在星形胶质细胞受到刺激反应时, 其表达发生变化, 因此能够用来特异性地标记星形胶质细胞, 并被认为是星形胶质细胞活化的标志物。它的减少代表星形胶质细胞活性降低, 并提示星形胶质细胞数量减少。同时, 有研究表明星形胶质细胞缺失存在于抑郁症患者大脑不同的皮质区及小脑^[18]。星形胶质细胞的减少更进一步减少了其对谷氨酸的重摄取作用, 导致了谷氨酸的堆积及其对神经元兴奋性毒性的增加。

4 结语

综上所述, 抑郁症患者由于免疫系统激活致使致炎细胞因子增加, 如 IL-2、IFN- γ 、IFN- β 等。致炎细胞因子的增加能

激活 5-HT 及其前体色氨酸的代谢酶 DO, 使其代谢产物喹啉酸和 3-羟基-犬尿素浓度增加, 而喹啉酸是 NMDA 受体的强激动剂。DO 主要在小胶质细胞激活, 而星形胶质细胞由于缺乏此酶, 不能产生上述色氨酸代谢。星形胶质细胞在谷氨酸的再摄取和代谢转化中起着非常重要的作用, 中枢免疫激活后产生的细胞因子和喹啉酸, 影响星形胶质细胞的正常功能, 导致谷氨酸转运体的下调, 神经营养因子减少、谷氨酸重摄取受阻及谷氨酸释放增加。星形胶质细胞受损削弱了其对小胶质细胞中 DO 活性的拮抗作用以及谷氨酸神经递质的调节作用。同时, type 1/type 2 免疫反应的失衡影响了小胶质细胞/星形胶质细胞的平衡, 最终导致 5-HT 系统的功能减弱以及谷氨酸能系统的过度激活。

参考文献:

- [1] 薛瑞, 张有志, 邹莉波. 快速起效抗抑郁药物的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2006, 24(12): 1558 - 61.
- [1] Xue R, Zhang Y Z, Zou L B. Progress in the development of early-onset antidepressants [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2008, 24(12): 1558 - 61.
- [2] Basterzi A D, Aydemir C, Kisa C, et al. L-6 levels decrease with SSR I treatment in patients with major depression [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2005, 20(7): 473 - 6.
- [3] Tuglu C, Kara S H, Caliyurt O, et al. Increased serum tumor necrosis factor- α levels and treatment response in major depressive disorder [J]. *Psychopharmacology*, 2003, 170(4): 429 - 33.
- [4] Myint A M, Leonard B E, Steinbusch H W, et al. Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression [J]. *J Affect Disord*, 2005, 88(2): 167 - 73.
- [5] Tsao C W, Lin Y S, Chen C C, et al. Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2006, 30(5): 899 - 905.
- [6] Raison C L, Capuron L, Miller A H. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression [J]. *Trends Immunol*, 2006, 27(1): 24 - 31.
- [7] Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S, et al. Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation [J]. *Life Sci*, 2002, 71(16): 1837 - 48.
- [8] Schaefer M, Hom M, Schmidt F, et al. Correlation between sICAM-1 and depressive symptoms during adjuvant treatment of melanoma with interferon- α [J]. *Brain Behav Immun*, 2004, 18(6): 555 - 62.
- [9] Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: Comorbidity between depression and neurodegenerative disorders [J]. *Prog Neurobiol*, 2008, 85(1): 1 - 74.
- [10] Felger J C, Alagbe O, Hu F, et al. Effects of interferon- α on rhesus monkeys: A non-human primate model of cytokine-induced depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(11): 1324 - 33.
- [11] Asnis G M, De la Garza R 2nd, Kohn S R, et al. IFN-induced depression: a role for NSAIDs [J]. *Psychopharmacol Bull*, 2003, 37(3): 29 - 50.

- [12] Merali Z, Bédard T, Andrews N, et al Bombesin receptors as novel anti-anxiety therapeutic target; non-peptide antagonist PD 176252 reduces anxiety and 5-HT release through BB1 receptor[J]. *J Neurosci*, 2006, **26**(41): 10387 - 96.
- [13] Capuron L, Neumeister G, Musselman DL, et al Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: Relationship to depression and paroxetine treatment[J]. *Biol Psychiatry*, 2003, **54**(9): 906 - 14.
- [14] O'Connor J C, Lawson M A, Andre C, et al Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2, 3-dioxygenase activation in mice[J]. *Mol Psychiatry*, 2008, **14**(5): 511 - 22.
- [15] Braun D, Longnan R S, Albert M L. A two-step induction of indoleamine 2, 3 dioxygenase (DO) activity during dendritic-cell maturation[J]. *Blood*, 2005, **106**(7): 2375 - 81.
- [16] Wichers M C, Maes M. The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase (DO) in the pathophysiology of interferon- α -induced depression[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2004, **29**(1): 11 - 17.
- [17] Hardy J, Selkoe D J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics[J]. *Science*, 2002, **297**(5580): 353 - 6.
- [18] Sanchez M M, Alagbe O, Felger J C, et al Activated p38 MAPK is associated with decreased CSF 5-HIAA and increased maternal rejection during infancy in the rhesus monkeys [J]. *Mol Psychiatry*, 2007, **12**(10): 895 - 7.
- [19] Miller A H. Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: Psychoneuroimmunology at the translational interface [J]. *Brain Behav Immun*, 2008, **23**(2): 149 - 58.
- [20] Kraus M R, Schäfer A, Faller H, et al Paroxetine for the treatment of interferon-alpha-induced depression in chronic hepatitis C [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, **16**(6): 1091 - 9.
- [21] Maddock C, Baita A, Orrù G, et al Psychopharmacological treatment of depression, anxiety, irritability and insomnia in patients receiving interferon-alpha: a prospective case series and a discussion of biological mechanisms [J]. *J Psychopharmacol*, 2004, **18**(1): 41 - 6.
- [22] Chiou S H, Chen S J, Peng C H, et al Fluoxetine up-regulates expression of cellular FLICE-inhibitory protein and inhibits LPS-induced apoptosis in hippocampus-derived neural stem cell [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, **343**(2): 391 - 400.
- [23] 吴丽丽, 严 灿, 丁胜元, 等. 加味四逆散抗应激性抑郁效应及其海马 NMDA 受体通道机制的初步研究 [J]. *中国药理学通报*, 2007, **23**(11): 1425 - 31.
- [23] Wu L L, Yan C, Ding S Y, et al The initial research on the effect of anti-stressed depression of Jiawei sinisan and its mechanism of N-methyl-D-aspartate receptor channel in hippocampus [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2007, **23**(11): 1425 - 31.
- [24] 张黎明, 李云峰, 宫泽峰. 成年脑血管新生与抑郁症 [J]. *中国药理学通报*, 2007, **23**(6): 704 - 7.
- [24] Zhang L M, Li Y F, Gong Z H. Adult brain angiogenesis and depression [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2007, **23**(6): 704 - 7.
- [25] 安 磊, 张有志, 刘新民, 等. 瘦素在抑郁症发病与治疗中的作用 [J]. *中国药理学通报*, 2007, **23**(7): 841 - 3.
- [25] An L, Zhang Y Z, Liu X M, et al Role of leptin in the development of depression and its therapy [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2007, **23**(7): 841 - 3.
- [26] Shibakawa Y S, Sasaki Y, Goshima Y, et al Effects of ketamine and propofol on inflammatory responses of primary glial cell cultures stimulated with lipopolysaccharide [J]. *Br J Anaesth*, 2005, **95**(6): 803 - 10.
- [27] Vercellino M, Merola A, Piacentino C, et al Altered glutamate reuptake in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis cortex: correlation with microglia infiltration, demyelination, and neuronal and synaptic damage [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2007, **66**(8): 732 - 9.

The mediation of immune activation on serotonin and glutamate systems in pathological process of depression

LOU Jian-shu¹, YANG Xiao-chun¹, FANG Jie¹, PAN Jian-li¹, GUO Jian-you²

(1. Center for Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang University, Hangzhou 310058, China;

2. Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract: Immunological alterations and changes in neurotransmission are considered to be crucial in the pathological process of depression. An immune activation including increased production of proinflammatory cytokines has repeatedly been described in depression, which shines a clue for new anti-depression therapy. Immune activation will lead to depression through

serotonin and glutamate systems. This paper is attempted to review the immune mediated alterations on serotonin and glutamate systems.

Key words: depression; glutamate; serotonin; immune activation; cytokine; indoleamine 2, 3-dioxygenase

欢迎订阅！欢迎垂询！