

老年抑郁障碍患者细胞因子及免疫相关性研究

瞿秋霜,李晶晶,梅刚*,张向荣,李海林

(南京医科大学附属脑科医院老年精神科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:分析抑郁障碍老年患者的血清细胞因子及免疫因子变化及与临床症状、疗效之间的关联,为其诊断、治疗及疗效评估提供可能的客观标准。方法:收集符合ICD-10中抑郁发作、单次或复发性抑郁障碍诊断标准的住院患者,年龄 ≥ 60 岁,共109例。检测细胞因子、免疫因子,同时采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评估患者抑郁焦虑及各项因子分指标。在基线及治疗末4周评估完成各项检测及评估。结果:患者组治疗前白介素(interleukin,IL)-1 β 、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)及治疗后IL-1 β 均较正常对照组高;患者组治疗后IL-6、IL-10及TNF均低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.001$ 或 $P < 0.05$)。患者组治疗后CRF、补体C3均显著低于治疗前,IgG及IgM均显著高于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.001$ 或 $P < 0.05$)。基线处患者组IL-6与睡眠障碍,IL-8、IL-10与日夜变化,TNF与焦虑/躯体化、HAMA总分、精神性焦虑均正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$)。患者组治疗前后IL-8浓度变化与HAMD阻滞因子分减分负相关,TNF浓度变化与HAMA因子精神性焦虑减分、HAMA因子躯体性焦虑正相关($P < 0.05$)。结论:老年抑郁障碍患者存在细胞因子介导的免疫功能异常,可能以体液免疫应答介导为主;TNF浓度变化作为判断老年抑郁障碍疗效的指标之一。

[关键词] 老年人;抑郁障碍;细胞因子;免疫

[中图分类号] R749.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)10-1278-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20171011

The correlation between cytokines and immunity in elderly depression patients

Qu Qiushuang, Li Jingjing, Mei Gang*, Zhang Xiangrong, Li Hailin

(Department of Geriatric Psychiatry, Nanjing Brain Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** Through detection of serum cytokines and immune factors from the hospitalized elderly patients with depression, and further analysis of the correlations between concentration variations and clinical symptoms and therapeutic effect, we sought to provide potential objective criteria for diagnosis, evaluation of therapeutic effect and treatment of depression in elderly patients. **Methods:** This study was an observational study on natural state. A total of 109 hospitalized patients meeting the diagnostic criteria for depressive episode, single or recurrent depressive disorder in ICD-10, aged ≥ 60 , were enrolled in this study. Cytokines and immune factors were detected and meanwhile HAMD and HAMA were used to estimate depression and anxiety and each sub index of patients. The detection and assessment were completed at baseline and the end of treatment for 4 weeks. **Results:** The values of IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF before treatment and IL-1 β after treatment of the patient group were higher than those of the control group. In the patient group, the values of IL-6, IL-10 and TNF after treatment were lower than those before treatment, and all the differences were statistically significant ($P < 0.001$ and $P < 0.05$). The values of CRF and C3 of the patient group after treatment were significantly lower than those before treatment, and the values of IgG and IgM were significantly higher than those before treatment, and all the differences were statistically significant ($P < 0.001$ and $P < 0.05$). At baseline of the patient group, positive correlations were found between IL-6 and sleep disorder, IL-8, IL-10 and diurnal variation, TNF and anxiety/somatic, HAMA total score, mental anxiety ($P < 0.05$ and $P < 0.001$). In the patient group, before and after treatment, the change of IL-8 concentration was negatively related with the reductive scores of retardation factor of HAMD, and the change of TNF concentration was positively related with the reductive scores of mental anxiety factor and somatic anxiety factor of HAMA ($P < 0.05$). **Conclusion:** In the elderly patients with depression, there is a cytokine mediated immune dysfunction, which may be mediated by humoral immune response. The change of TNF concentration may be an indicator of the efficacy of depression in elderly patients.

[Key words] elder; depressive disorder; cytokine; immunity

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(10): 1278-1282]

[基金项目] 南京市医学科技发展项目(YKK13126)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 519568254@qq.com

免疫与中枢神经系统存在相互关联,并在抑郁症的病理生理过程中起着重要作用,而细胞因子是这种关联重要的分子信号^[1]。许多研究发现抑郁症患者血清白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)及 γ 干扰素(interferon γ , IFN- γ)等细胞因子水平升高^[1-2]。因此有观点提出“抑郁症细胞因子假说”(cytokine hypothesis of depression)并认为是抑郁症个体化治疗的重要生物学标记^[1]。

老年情绪障碍和行为异常方面具有一定的特点,表现一些不同程度的非典型抑郁症状,与其他年龄段抑郁症临床表现存在差异。老年抑郁障碍的预后较差,其可能原因与共患躯体疾病、功能障碍和认知损害等有关^[3],但其可能的生物学机制包括炎症性因素^[4]。老年抑郁障碍是否确实存在细胞因子的病理生理改变,目前国内外研究均较少,且结论不一。本研究观察了老年抑郁障碍患者细胞因子及免疫功能在治疗前后变化,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

2014年1月—2015年3月南京医科大学附属脑科医院老年精神科连续收住入院的中重度老年抑郁障碍患者。入组标准:①符合ICD-10中抑郁发作,单次或复发性抑郁障碍诊断标准^[5];②年龄 ≥ 60 岁;③患者能配合检查;④入组前4周内未服用抗抑郁剂。排除标准:①伴有可引起脑功能障碍的严重神经系统疾病、严重和不稳定的内科疾病、精神分裂症、双相障碍和躁狂发作、药物或酒精滥用史、严重头部外伤;②近2周内有感冒、发热等感染性疾病史;③有甲状腺疾病等内分泌病史、心肝肾及其他严重躯体疾病;④入组前4周服用可能影响免疫指标的药物;⑤住院时间 < 2 周。

正常对照组来自南京脑科医院健康体检老年人群,入组标准:①年龄 ≥ 60 岁;②患者能配合检查;③汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分 ≤ 7 分;④入组前4周内未服用可能影响免疫指标的药物。

共纳入109例患者(男30例,女79例);平均年龄(68.15 \pm 6.17)岁;平均受教育年限(7.14 \pm 4.75)年;平均病程(33.41 \pm 51.65)个月。共纳入54例健康老人(男16例,女38例);平均年龄(69.30 \pm 5.15)岁;平均受教育年限(8.46 \pm 4.45)年。2组性别、年龄、受教育年限等方面差异均无统计学意义。本研究患者及正常对照组均为自愿参加,并由正常对照组本人

及患者法定监护人签署知情同意后入组。本研究通过南京医科大学附属脑科医院伦理委员会的审查批准,批号:(2014)伦审(KY008)号。

1.2 方法

1.2.1 测评工具

①一般资料:使用自制量表收集恢复期老年抑郁症患者及健康对照组一般情况资料。②HAMD:主要用于评估患者在过去1周内的抑郁严重程度,得分越高,表明患者抑郁严重程度越严重。它分为24项版本和17项版本,本研究采用24项版本HAMD对患者进行评估。大部分项目采用0~4分5级评分,部分项目采用0~2分3级评分。③汉密尔顿焦虑量表(HAMA):主要用于评估患者在过去1周内的焦虑严重程度,得分越高,表明患者抑郁焦虑程度越严重。所有项目采用0~4分5级评分。

1.2.2 标本采集和检测

患者组和正常对照组均于上午6:00—8:00空腹抽取肘静脉血5 mL,在自然状态下放置30 min后离心处理(4 000 r/min,10 min),取上清液置于-70℃保存。

细胞因子和免疫指标采用ELISA法测定,酶联免疫吸附试剂盒由北京北方生物技术研究所提供。

1.2.3 治疗

患者组入组后予以5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂等抗抑郁剂治疗。

1.2.4 质量控制

所有量表均由经过规范培训的主治医师以上人员评定。量表评估经一致性检验Kappa值0.87。基线评估及血清标本抽取在入院2 d内完成,并在第4周末进行临床评估症状及再次抽取血清标本。

1.3 统计学方法

用SPSS 18.0统计软件包。分类资料以例数表示,组间比较使用 χ^2 检验。计量单位用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)统计描述,组内比较用配对样本 t 检验,组间比较用两个独立样本的 t 检验。 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者组治疗前后与正常对照组细胞因子比较

患者组治疗前IL-1 β 、IL-6、IL-10及TNF均较正常对照组高;患者组治疗后IL-1 β 较正常对照组高;患者组治疗前后IL-2、IL-8与正常对照组无显著性差异。患者组治疗后IL-6、IL-10及TNF均低于治疗前,差异有统计学意义(表1)。

2.2 患者组治疗前后免疫因子比较

患者组治疗后 CRF、C3 均显著低于治疗前,IgG 及 IgM 均显著高于治疗前,差异有统计学意义。C4、

表 1 患者组与正常对照组细胞因子比较

Table 1 Cytokines between the patient group and the control group (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 患者组(n=109) | | 对照组(n=54) |
|--------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | |
| IL-1 β | 28.55 \pm 11.13 ^{ΔΔ} | 25.70 \pm 11.07 ^Δ | 21.39 \pm 8.74 |
| IL-2 | 25.08 \pm 10.64 | 23.10 \pm 10.59 | 22.29 \pm 9.52 |
| IL-6 | 12.78 \pm 4.74 ^{ΔΔ} | 9.86 \pm 4.39 ^{**} | 9.66 \pm 4.26 |
| IL-8 | 1.54 \pm 0.65 | 1.48 \pm 0.58 | 1.51 \pm 0.55 |
| IL-10 | 126.60 \pm 58.30 ^{ΔΔ} | 99.31 \pm 47.35 ^{**} | 98.74 \pm 39.75 |
| TNF | 21.74 \pm 8.83 ^Δ | 18.83 \pm 8.33 [*] | 18.77 \pm 7.24 |

与患者组治疗前比较,^{*}P<0.05,^{**}P<0.01; 与对照组比较,^ΔP<0.05,^{ΔΔ}P<0.01。

表 3 患者组治疗前细胞因子与 HAMD、HAMA 因子的相关性

Table 3 Correlations between cytokines and factor of HAMD, HAMA in the patient group before treatment (r)

| 细胞因子 | HAMD 总分 | 焦虑/躯体化 | 体重 | 认知障碍 | 日夜变化 | 阻滞 | 睡眠障碍 | 绝望感 | HAMA 总分 | 躯体性焦虑 | 精神性焦虑 |
|--------------|---------|---------------------|--------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|
| IL-1 β | -0.091 | -0.175 | 0.049 | -0.013 | -0.029 | 0.072 | -0.014 | -0.010 | 0.076 | 0.096 | 0.049 |
| IL-2 | 0.134 | 0.107 | 0.038 | 0.104 | 0.099 | 0.127 | 0.032 | 0.116 | -0.117 | -0.054 | -0.148 |
| IL-6 | 0.118 | 0.120 | -0.019 | 0.116 | 0.028 | -0.144 | 0.202 [*] | 0.085 | 0.108 | 0.043 | 0.141 |
| IL-8 | 0.106 | 0.026 | 0.021 | 0.136 | 0.245 [*] | 0.049 | 0.006 | 0.064 | 0.002 | 0.035 | -0.021 |
| IL-10 | 0.128 | 0.122 | 0.006 | 0.087 | 0.228 [*] | 0.100 | 0.016 | 0.033 | 0.125 | 0.157 | 0.082 |
| TNF | -0.116 | 0.287 ^{**} | -0.099 | 0.039 | 0.000 | 0.111 | -0.073 | 0.117 | 0.236 [*] | -0.186 | 0.239 [*] |

^{*}P<0.05,^{**}P<0.01。

2.4 患者组治疗前后 HAMD、HAMA 评分比较及细胞因子变化与 HAMD、HAMA 因子减分的相关性

患者组治疗前 HAMD 评分为 (32.80 \pm 9.32) 分, HAMA 评分为(25.43 \pm 8.46)分;治疗 4 周后患者组 HAMD 评分为(13.82 \pm 8.28)分,HAMA 评分为(10.25 \pm 5.60)分;治疗前后评分均显著下降,差异有统计学意义。

患者组治疗前后 IL-8 浓度变化与 HAMD 阻滞因子分减分负相关,TNF 浓度变化与 HAMA 因子精神性焦虑减分、HAMA 因子躯体性焦虑正相关;细胞因子 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-10 浓度变化与 HAMD、HAMA 总分及各因子分减分无相关性(表 4)。

3 讨论

神经—内分泌—免疫系统之间相互联系,共同调节和维持机体内环境的稳定。研究发现,抑郁症患者外周血中白细胞亚群的改变,中性粒细胞吞噬作用损伤,自然杀伤细胞(NK 细胞)的细胞毒作用受抑

IgM 治疗前后差异无统计学意义(表 2)。

2.3 患者组治疗前细胞因子与 HAMD 的相关性

患者组治疗前 IL-6 与睡眠障碍,IL-8、IL-10 与日夜变化,TNF 与焦虑/躯体化、HAMA 总分、精神性焦虑均正相关(表 3)。

表 2 患者组治疗前后免疫因子比较

Table 2 Immune factors in the patient group before and after treatment (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

| 免疫因子 | 治疗前(n=109) | 治疗后(n=109) |
|------|---------------------|-------------------------------------|
| CRF | 2.33 \pm 1.65 | 1.76 \pm 1.48 [*] |
| C3 | 116.59 \pm 29.03 | 107.78 \pm 21.16 [*] |
| C4 | 22.43 \pm 7.02 | 20.76 \pm 6.05 |
| IgA | 240.67 \pm 99.35 | 239.85 \pm 115.89 |
| IgG | 852.96 \pm 282.23 | 1 010.50 \pm 306.06 ^{**} |
| IgM | 126.33 \pm 48.84 | 142.37 \pm 58.54 [*] |

与治疗前比较,^{*}P<0.05,^{**}P<0.01。

制等,均表明抑郁症患者细胞免疫功能普遍低下、免疫系统受到抑制^[6]。

临床上观察到的“疾病行为(sickness behavior)”是指包括疲乏、食欲减退、注意力不集中和痛觉过敏等一组症状群。这些症状既可发生于感染性疾病,也是抑郁症常见症状。这种现象提示抑郁与特殊免疫状态有密切关系。推测细胞因子可能导致疾病行为的产生并参与抑郁症的病理生理过程^[6]。

细胞因子是免疫细胞或非免疫细胞活化后合成并分泌的具有调节和介导免疫反应、炎症反应的小分子多肽和糖蛋白。各种细胞因子之间相互调控、相互影响而组成细胞因子网络,参与机体免疫应答及后续的炎症反应。

细胞因子诱导产生于天然免疫和获得性免疫反应中,同时免疫系统依靠细胞因子传递信号而产生生理效应。IL-1 β 、IL-6、IL-8 是参与脑内炎症反应的较重要炎症因子^[7]。IL-1 β 、IL-6、IL-8 主要由单核巨噬细胞分泌促炎症细胞因子,在触发炎症反应及继发脑损伤中起重要作用。吕永良等^[8]在对老年抑郁

表 4 患者组治疗前后细胞因子浓度变化与 HAMD、HAMA 因子减分的相关性

Table 4 Correlations between the change of cytokines concentration and the reductive scores of factor of HAMD, HAMA in the patient group before and after treatment (r)

| 细胞因子 | HAMD 总分 | 焦虑/躯体化 | 体重 | 认知障碍 | 日夜变化 | 阻滞 | 睡眠障碍 | 绝望感 | HAMA 总分 | 精神性焦虑 | 躯体性焦虑 |
|--------------|---------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|-------|---------|--------|--------|
| IL-1 β | -0.114 | -0.090 | 0.118 | -0.122 | -0.010 | 0.183 | -0.048 | 0.030 | -0.014 | -0.049 | 0.041 |
| IL-2 | 0.023 | 0.028 | -0.096 | 0.056 | 0.154 | 0.026 | -0.031 | 0.018 | -0.037 | 0.148 | -0.154 |
| IL-6 | -0.033 | -0.038 | 0.057 | -0.058 | -0.025 | 0.024 | -0.030 | 0.012 | 0.060 | -0.142 | 0.146 |
| IL-8 | 0.079 | -0.048 | -0.015 | 0.013 | -0.033 | -0.209* | 0.076 | 0.118 | -0.016 | 0.024 | -0.029 |
| IL-10 | 0.031 | 0.055 | -0.033 | -0.060 | 0.101 | 0.072 | 0.009 | 0.043 | 0.142 | -0.081 | 0.069 |
| TNF | -0.009 | -0.015 | -0.123 | 0.113 | -0.009 | 0.001 | 0.066 | 0.057 | -0.142 | 0.239* | 0.234* |

* $P < 0.05$ 。

障碍患者免疫功能及其心理状况的对照研究显示,老年抑郁症患者血清 IL-1 β 、IL-6 明显高于非抑郁组,且与量表得分之间有明显的相关性,呈正相关。国内杨坤等^[9]的研究也支持这一观点。本研究结果显示老年抑郁障碍患者不仅血清 IL-1 β 、IL-6 显著高于对照组,血清 IL-10 及 TNF 水平也显著高于对照组。IL-10 是调节巨噬细胞的主要因子,主要由 Th2 细胞产生,调节 T、B、NK 细胞等的分化和增殖。它是一种双抑制的反馈因子,对 Th1 细胞和 Th2 细胞增殖有双向调节作用,是影响免疫应答的关键因素。本研究结果提示老年抑郁障碍患者存在细胞因子介导的免疫功能异常。

Th1 细胞主要介导细胞免疫应答,帮助机体清除细胞内细菌和病毒,它主要分泌 IL-2、TNF- β 等细胞因子;而 Th2 细胞主要介导体液免疫应答,它主要分泌 IL-4、IL-6、IL-10 等细胞因子。IL-10 是抑制 Th1 型细胞因子应答和介导 Th2 型细胞发育的主要细胞因子。由于 Th1 和 Th2 两种细胞分泌的细胞因子可以相互下调对方的生长分化,刺激自身增殖。本研究结果显示老年抑郁障碍患者 IL-10 水平显著高于对照组,即 Th2 细胞此时分泌的 IL-10 增多;同时老年抑郁症患者 C3 浓度高于对照组,而血清 IgA、IgG、IgM 浓度跟对照组无显著差异。提示老年抑郁障碍患者可能以体液免疫应答介导为主。Kiank 等^[10]认为细胞因子通过降解 5-HT 降解酶吲哚胺-2,3-二氧化酶(indolamine-2,3-dioxygenase, IDO)及上调 5-HT 转运能力,可能是抑郁症发病机制。而 Maes 等^[11-12]认为激活的免疫应答系统可能是心境障碍的发动原因。

细胞因子的产生时间很短,在缺乏新刺激的情况下,一般可较快恢复到静止状态。本研究显示治疗后老年抑郁症患者血清 IL-1 β 水平虽然较治疗前下降,但仍然显著高于对照组;治疗后血清 IL-6、IL-10 及 TNF 水平跟对照组无差异,且显著低于治疗前。

证实老年抑郁障碍患者在抑郁症状改善后仍然存在细胞因子介导的免疫异常。IL-1 β 能募集、激活其他免疫细胞,诱导炎症因子(如 IL-6)、趋化因子、黏附分子等的合成,它们级联放大了炎症反应^[13],可能在老年抑郁障碍疾病发生发展及转归中起着重要作用。从一个侧面解释了老年抑郁障碍的难治性、易复发性及维持治疗的意义。

有研究显示抑郁症患者疗效与细胞因子水平的下降均存在相关性^[14]。Lichtblau 等^[11]发现使用抗抑郁剂治疗后 TNF- α 下降显示疗效好,相反高 IL-6 浓度预示疗效差。本研究结果显示老年抑郁障碍患者血清 TNF 浓度与 HAMA 总分、HAMD 因子分中的焦虑/躯体化及 HAMA 因子分精神性焦虑呈正相关。通过治疗前后细胞因子浓度变化与 HAMD、HAMA 总分及各因子分变化的相关性研究发现老年抑郁障碍患者血清 TNF 浓度变化与 HAMA 因子精神性焦虑减分、HAMA 因子躯体性焦虑减分正相关。有研究发现细胞因子信号调节的生物学标志及目标 TNF-I 及其降解可受体 p55、p75 水平在急性抑郁及抑郁症中均升高^[2]。提示 TNF 可能在老年抑郁障碍的发病及转归中扮演重要角色。

体外刺激实验证实相对于正常对照组,抑郁症患者淋巴细胞分泌更多的 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等细胞因子^[15]。在临床抑郁症中,这些炎性途径被致敏,氧化及亚硝化脂类、蛋白、脱氧核糖核酸^[16],进一步导致神经元损害。也有研究认为细胞因子诱导中脑核团及投射的多巴胺、去甲肾上腺素及 5-HT 的代谢^[17]。IL-1 β 和 IFN- γ 刺激 IDO 等酶类的表达,引起神经递质降解或合成降低,导致 5-HT 减少^[18]。另外 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 直接刺激下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴分泌皮质醇间接调节糖皮质激素受体敏感性^[19]。

本研究结果证实老年抑郁障碍患者存在细胞因

子介导的免疫功能异常,可能以体液免疫应答介导为主。TNF 浓度变化可能可以作为判断老年抑郁障碍疗效的一个指标。本研究纳入患者均为住院的老年抑郁障碍患者,抑郁程度较重,可能会造成一定的选择偏倚;样本量较少,观察时间偏短也是本研究的不足之处。

[参考文献]

- [1] Lichtblau N, Schmidt FM, Schumann R, et al. Cytokines as biomarkers in depressive disorder: Current standing and prospects[J]. *Int Rev Psychiatry*, 2013, 25(5): 592-603
- [2] Himmerich H, Fulda S, Linseisen J, et al. Depression, comorbidities and the TNF-alpha system[J]. *Eur Psychiatry*, 2008, 23 (6): 421-429
- [3] Tuma TA. Outcome of hospital-treated depression at 4.5 years. An elderly and a younger adult cohort compared [J]. *Br J Psychiatry*, 2000, 176: 224-228
- [4] Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia[J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(6):323-331
- [5] 范肖东,汪向东,于欣,等.译.世界卫生组织. ICD-10 精神与行为障碍分类临床描述与诊断要点 [M]. 北京:人民卫生出版社, 1993: 97-104
- [6] Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression [J]. *Neurol Clin*, 2006, 24(3): 441
- [7] Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(2): 167-176
- [8] 吕永良,吴爱勤,李鸣,等.老年抑郁症病人免疫功能及其心理状况的对照研究[J]. *中国行为医学杂志*, 2003, 12 (6): 634-635
- [9] 杨坤,张中兴,王长虹,等.抑郁症患者帕罗西汀治疗前后血清细胞因子 c-反应蛋白和锌水平变化的研究[J]. *中国行为医学科学*, 2005, 14(9): 792-794
- [10] Kiank C, Zeden JP, Drude S, et al. Psychological stress-induced, IDO1-dependent tryptophan catabolism: implications on immunosuppression in mice and humans [J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11825
- [11] Maes M, Smith R, Scharpe S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 1995, 20(2): 111-116
- [12] Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(3): 664-675
- [13] Abe J, Berk BC. Reactive Oxygen species as mediators of signal transduction in cardiovascular disease [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 1998, 8(2): 59-64
- [14] Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65 (9): 732-741
- [15] Heiser P, Laquillon S, Krieg JC, et al. Differential modulation of cytokine production in major depressive disorder by cortisol and dexamethasone [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008, 18(12): 860-870
- [16] Maes M, Berk M, Goehler L, et al. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways[J]. *BMC Med*, 2012, 10(1): 66
- [17] Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130(2): 226-238
- [18] Catena-Dell'osso M, Rotella F, Dell'osso A, et al. Inflammation, serotonin and major depression [J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(5): 571-577
- [19] Makhija K, Karunakaran S. The role of inflammatory cytokines on the aetiopathogenesis of depression[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2013, 47(9): 828-839

[收稿日期] 2016-10-17

热烈祝贺《南京医科大学(自然科学版)》编辑部
荣获第四届江苏省科技期刊“金马奖”优秀团队奖!