

网络出版时间:2024-03-21 10:16:10 网络出版地址:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.03.029

◇ 综述 ◇

炎症反应在重性抑郁障碍发生发展中的作用和机制

管翔¹,刘璐^{2,3},刘志芬⁴ 综述 张策^{2,3},马久红⁵,杨小荣^{2,3} 审校

摘要 重性抑郁障碍(MDD)是一种常见的严重的神经精神障碍。越来越多的数据表明,炎症在精神疾病发生发展过程中发挥重要作用,且炎症过程与MDD的病理生理密切相关。现有研究证明,MDD患者存在先天性和后天性免疫失调,对患者健康产生不良影响。本篇综述旨在总结近期文献中有关炎症反应在MDD发生发展中的作用及相关机制,为MDD的治疗提供基础与临床研究的新思路。

关键词 重性抑郁障碍;免疫系统;炎症反应;炎症因子;小胶质细胞;下丘脑-垂体-肾上腺轴;肠道微生物

中图分类号 R 749.4

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)03-0554-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.03.029

抑郁症是全球致残的主要原因之一^[1],由此造成的经济负担占全球的4.3%,并且在逐步上升。据估计^[2],在2011—2030年间,精神疾病将会使全球经济损失达16.3万亿美元。流行病学研究^[3]显示,中国人群抑郁症的终生患病率为6.8%,其中重性抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)终生患病率为3.4%。抑郁症已知的危险因素主要有家族史,早年的虐待和忽视,以及近期的生活压力源等^[4]。其他慢性疾病也会增加患抑郁症的风险,特别是代谢性疾病如心血管疾病,以及自身免疫性疾病^[4],这可能与慢性疾病的病程长和难治愈性有关。

1 炎症反应在MDD中的作用

1.1 炎症因子的作用 细胞因子主要由免疫细胞

2024-02-24 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82171534);山西省回国留学人员科研资助项目(编号:HGKY2019054)

作者单位:¹山西医科大学第五临床医学院,太原 030001

²山西医科大学基础医学院生理学系,太原 030001

³山西医科大学细胞生理学教育部重点实验室,太原 030001

⁴山西医科大学第一医院精神卫生科,太原 030001

⁵山西省人民医院神经外科,太原 030012

作者简介:管翔,男,硕士研究生;

杨小荣,女,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: rong_522522@163.com

产生,介导细胞间的相互作用,具有促炎或抗炎的作用^[5]。神经免疫学研究更多关注的是有致炎作用的白介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 和干扰素(interferons, IFNs)以及有抗炎作用的IL-10。长期或过度的炎症因子活动会干扰神经元的正常功能,包括神经递质的合成、释放、再摄取和神经信号的传递,从而影响情绪和认知功能。例如,Taler et al^[6]在慢性温和应激(chronic mild stress, CMS)模型中发现大鼠海马IL-6的升高与其快感缺失的程度呈正相关。尽管中枢炎症因子对脑功能的影响至关重要,但外周炎症因子的作用亦很重要。例如,抑郁症患者外周血白细胞的动态高反应性与大脑奖赏系统的钝化激活以及对快感的主观预期降低有关^[7]。研究^[8]显示大约四分之一的MDD患者C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平升高,并且纵向预测了抑郁症状的发生。但也有研究^[9]显示CRP、IL-6和TNF- α 的基线水平与随后的治疗反应无明显关联。这些不同研究之间结果的差异也可能涉及一些复杂的因素,例如年龄差异、疾病状态、病程、药物治疗、吸烟和饮酒习惯、血清或血浆样本以及细胞因子测定方法的差异等^[10-11]。

1.2 免疫系统介导的炎症反应在MDD中的作用

百余年前,人们就已经观察到免疫系统的异常活化可能会造成精神活动的改变^[12]。近些年的研究^[13]进一步证明,免疫系统失调与包括MDD在内的精神障碍密切相关。事实上这是一个具有双向作用的过程,即精神障碍同样可以引起免疫反应紊乱。来自动物模型和人群研究^[14]的证据表明,应激和抑郁都会导致免疫反应受损。

免疫系统是由多种类型的免疫细胞和细胞因子组成的复杂网络,不仅有助于调节机体组织的炎症反应,而且对维持中枢神经系统的动态平衡和可塑性、脑功能储备等发挥重要作用。免疫系统通常由先天性免疫系统和获得性免疫系统组成,二者通过调节促炎和抗炎反应,消除病原体,恢复机体稳态。由抗菌肽和髓系细胞(例如单核细胞/巨噬细胞、树

突状细胞、中性粒细胞等)组成的先天免疫系统是应对病原体或应激的第一道防线,其中模式识别受体(例如 Toll 样受体)负责识别微生物或表面的病原体相关模式分子(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或损伤相关模式分子(damage-associated molecular patterns, DAMPs),并激活炎症信号。其次,由淋巴细胞及其分泌的抗体组成的第二道防线即获得性免疫系统被激活共同参与炎症反应。此外,压力可以通过激活先天免疫细胞上的 Toll 样受体途径诱导大脑和外周的炎症反应^[15]。

有多种证据表明先天免疫系统参与 MDD 的病理生理过程。例如,激活的外周单核细胞渗透进入脑血管和脑实质,引发中枢神经炎症,促进小鼠抑郁样行为的发展;相反,如果阻断单核细胞的脑浸润,则可以逆转外周组织炎症诱导的小鼠抑郁样行为^[15]。与动物研究结果相一致,尸检分析^[16]显示血管周围组织的巨噬细胞数量增加,并与 MDD 患者大脑中 C-C 趋化因子配体 2(C-C chemokine ligand 2, CCL2)水平的升高有关。以上证据说明外周先天免疫系统在抑郁症患者和抑郁动物模型中被激活以维持抑郁样行为。此外,MDD 患者还表现出循环 T 细胞和调节性 B 细胞数量减少,即获得性免疫系统失调^[17]。研究^[17-18]发现 MDD 患者的 T 细胞产生免疫抑制,CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值增加,辅助性 T 细胞 17(helper T cell 17, Th17)水平增加,并且在自杀风险高的 MDD 患者体内表现出更高水平;此外,抑制小鼠脑内 Th17 的产生或功能,可以降低小鼠抑郁样行为的易感性,而增加小鼠脑内的 Th17 会诱导抑郁症状的产生。因此,MDD 患者体内可能存在 T 细胞的改变,并可能有助于 MDD 的发展和维持。

长期以来,人们一直认为小胶质细胞是唯一介导中枢神经系统免疫反应的感受态细胞。而现有证据^[19]显示,外周免疫细胞可以渗透到中枢参与炎症反应,中枢炎症因子也可以进入外周参与免疫反应。例如,小胶质细胞在抑郁模型小鼠脑内被激活并产生促炎因子,产生的这些促炎因子可以负责传递神经炎症信号,同时又可以增加血脑屏障的通透性,促进外周炎症因子和免疫细胞的浸润,加重小鼠的抑郁样行为^[15]。除小胶质细胞外,MDD 患者的星形胶质细胞功能发生障碍,且抗抑郁药可以纠正或补偿星形胶质细胞的功能受损。但目前导致 MDD 患者的星形胶质细胞萎缩的机制以及这种萎缩是否与免疫细胞介导的大脑炎症过程有关尚不明确。

2 炎症相关疾病与 MDD 的关系

2.1 感染性因素与 MDD 的关系 伴随感染开始和持续过程中出现的各种心理参数改变与抑郁症的临床表现非常相似。随后的研究^[20]也证明由感染引发的免疫系统紊乱可能是诱发抑郁的重要机制。例如,由注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)引起的全身性感染所诱导的抑郁样行为是 MDD 加重的一种抑郁动物模型^[21]。此外,MDD 患者比一般人群更容易受到感染。一项针对 50 000 名美国大学生的大型回顾性研究^[22]显示,抑郁症人群患耳部感染、支气管炎、鼻窦感染和咽喉部链球菌感染的几率增加。一项基于丹麦人群的前瞻性研究^[23]显示,随着时间的推移,抑郁发作后感染的风险会随之增加,且感染风险与抑郁发作次数之间存在一定的关系,一次抑郁发作感染的相对风险为 64%,≥4 次抑郁发作感染风险增至 84%。以上研究表明,感染可能会增加患 MDD 的风险,而 MDD 患者又会增加感染的易感性。

2.2 自身免疫性疾病与 MDD 的关系 抑郁症是自身免疫性疾病和炎症的常见合并症,其患病率比普通人群高出 3~4 倍。MDD 也被认为是多种自身免疫性疾病的危险因素,例如 MDD 患者发生自身免疫性皮肤病的风险增加,其中调节性 T 细胞(regulation T cell, Treg)功能不全是其重要的致病因素^[24]。多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)患者中 MDD 的时点患病率约为 25%,50%的 MS 患者在患病期间至少有一次符合 MDD 标准的抑郁发作,其中炎症变化是二者共病的重要机制^[25]。临床研究^[26]发现,采用抗炎药物(例如非甾体类抗炎药、细胞因子抑制剂)在治疗类风湿性关节炎时,对其共病的抑郁症同样有效。此外,Kotkowska et al^[27]在 2022 年也发现对于自身免疫性甲状腺炎和抑郁症共病的患者,应用抗抑郁药和左旋甲状腺素联合治疗可以降低患者体内促炎因子水平,增加脑源性神经营养因子水平,改善患者的抑郁症状。这些发现为研究 MDD 与自身免疫性疾病的共病机制提供了一个新思路,也为今后开发基于此机制的新型药物和治疗策略奠定了理论基础。

2.3 传染性病原体与 MDD 的关系 长期以来,人们一直认为传染性病原体会导致抑郁症。一项系统评价和荟萃分析^[28]显示,博尔纳病毒、I 型单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒、EB 病毒和沙眼衣原体感染在健康对照者与抑郁症患者之间差异具有统计

学差异。另一项长达 29 年随访的丹麦全国性前瞻性队列研究^[29]显示,患有传染性单核细胞增多症或 EB 病毒感染的患者较正常对照人群患 MDD 的风险更高。其潜在的生物学机制尚不明确,但认为其与病毒引起单核巨噬细胞产生的各种促炎因子(TNF- α 和 IL-6)有关。

3 抗抑郁药物对炎症的影响

抗抑郁药对炎症因子的影响已被广泛报道。一篇荟萃分析^[30]纳入了 1 517 例患者,发现抗抑郁药可显著降低外周 IL-6、TNF- α 、IL-10 和 CCL-2 水平,提示抗抑郁药可降低外周炎症因子的水平。但所用抗抑郁药物与特定细胞因子以及神经营养因子水平之间的确切关系并不完全一致。在 MDD 患者中使用度洛西汀和帕罗西汀治疗后使其体内 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)水平升高^[31-32],而使用舍曲林、氯胺酮和文拉法辛治疗后 IFN- γ 浓度可降至正常水平^[31,33]。但也有研究显示抗抑郁药对 IL-6、IL-1 β 、IL-1 α 和 TNF 水平没有直接影响^[34]。因此,有研究者提出抗抑郁药物对炎症因子的不同影响可能取决于抗抑郁治疗的持续时间和治疗达到的效果^[34]。

4 MDD 中炎症的其他分子基础

4.1 肠道微生物群与炎症 来自动物模型的证据^[14]表明,肠道微生物群可能影响动物的抑郁样行为。有研究^[35]显示,MDD 患者肠道微生物种群的 β 多样性与健康对照组明显不同。把 MDD 的粪便移植到对照组小鼠体内,两周后对比评估“抑郁症微生物群”与“健康微生物群”受体小鼠,结果显示,与“健康微生物群”移植小鼠相比,“抑郁微生物群”移植小鼠在强迫游泳实验和悬尾实验中不动持续时间更长,旷场实验中的中心运动距离比例降低,然而总运动距离无明显差异。这些结果表明把 MDD 的粪便移植到对照组小鼠体内后,小鼠会产生抑郁样表现^[31]。最近的一篇综述^[36]指出,MDD 患者有着不同于正常人的肠道微生物群,其特征为促炎细菌(埃格特氏菌属)增多,而抗炎细菌(粪球菌属和辅球菌属)减少。其可能的机制为杆状杆菌和辅球菌参与了短链脂肪酸丁酸盐的产生,而丁酸盐可以维持黏膜完整性并通过激活巨噬细胞减少促炎因子,同时增加抗炎介质,减轻炎症反应^[36]。此外,一项纳入 6 项研究的荟萃分析^[37]显示对 MDD 患者使用益生菌与抗抑郁治疗相结合具有积极作用。益生菌

可以通过多种机制来发挥其作用,包括增加 γ -氨基丁酸的合成,减弱下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPAA)效应,增加色氨酸的产生以及 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的效应等^[4]。研究人员^[12]在动物实验中发现,肠道微生物可以通过改变血脑屏障的通透性使外周炎症因子进入脑内发挥作用。总之,这些结果显示肠道微生物群可能是导致抑郁样表型的重要原因。虽然众多研究表明肠道微生物群与抑郁症有关,但对肠道微生物群的研究还存在很大的局限性。同一个体在不同年龄段,甚至一天中不同的时间段肠道微生物群都存在巨大差异。未来需要更多的研究来证实肠道微生物群与抑郁症之间的关系。

4.2 炎症与 HPAA MDD 的发展与 HPAA 系统的失调密切相关。HPAA 是神经内分泌系统中最重要的一部分,主要负责调节生物对应激刺激的反应^[38]。大量文献^[39-40]表明,炎症细胞因子对 HPAA 的影响是导致 MDD 的重要机制之一。细胞因子已被证明可以刺激 HPAA 引起机体促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和皮质醇的表达与释放,而 HPAA 激活引起的血浆皮质醇浓度的增加是与 MDD 最一致的生物学表现之一^[41]。MDD 患者血浆皮质醇浓度的增加,也被认为与过度应激引起的皮质醇释放和糖皮质激素受体介导的反馈抑制受损有关^[42]。通常,血浆中增高的皮质醇反过来又可以抑制炎症细胞因子的产生,发挥免疫抑制剂的作用以调节炎症^[4]。因此,炎症细胞因子与 HPAA 的作用是双向的。

4.3 炎症对脑结构与功能的影响 正常生理情况下,外周免疫细胞不会进入脑实质,但在病理条件下可以跨越血脑屏障进入脑组织发挥作用。一项对死后大脑进行的研究^[16]表明,与对照组相比,抑郁症患者的大脑中招募了更多的外周单核细胞。一项荟萃分析^[43]显示,MDD 患者脑内小胶质细胞的激活与脑脊液和脑实质中 IL-6、IL-8 和 TNF 水平升高,以及星形胶质细胞和少突胶质细胞数量减少有关^[44]。据推测,星形胶质细胞的减少可能与外周单核细胞透过血脑屏障被募集和浸润到脑实质有关^[44]。最新证据^[19]也显示,外周炎症通过破坏血脑屏障、运输免疫细胞、激活神经胶质细胞等多种机制加剧中枢炎症,随后活化的胶质细胞将细胞因子、趋化因子、活性氧和活性氮释放到突触外间隙,使神

经递质系统失调以及中枢兴奋与抑制的比例失衡,破坏神经回路的可塑性和适应性,从而影响脑结构和功能。

4.4 炎症激活犬尿氨酸途径 犬尿氨酸途径受炎症因子调节,因为该途径中的吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO)具有免疫反应性。促炎细胞因子通过多种炎症信号通路激活IDO,而IDO可以将5-HT的主要氨基酸前体色氨酸分解为犬尿氨酸(kynurenine, KYN),从而降低脑内5-HT能神经传递引起抑郁^[39]。应用IDO抑制剂米诺环素或1-甲基-D-色氨酸预处理后再注射LPS,小鼠的IDO基因和相关致炎细胞因子水平降低,血浆KYN蓄积减少,KYN/色氨酸比值恢复正常,小鼠的抑郁样行为得到改善^[45]。

促炎细胞因子诱导激活IDO后产生的KYN对神经递质和情绪的影响还可以独立于IDO介导的5-HT生成减少。有实验^[45]显示,单独给予KYN可以诱导小鼠出现抑郁样行为。由于相关代谢酶的差异性表达,KYN在星形胶质细胞中优先转化为犬尿酸(kynurenic acid, KA),在小胶质细胞中优先转换为喹啉酸(quinolinic acid, QA)。KA已被证明可以抑制谷氨酸的释放,进而抑制DA的释放^[45]。相反,QA通过激活N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体促进谷氨酸的释放^[45]。因此,脑内KA和QA的化学失衡可能会对中枢神经系统及情绪的调节造成影响。未来可能通过对不同胶质细胞内相关酶活性的调节对MDD进行靶向治疗,包括犬尿氨酸途径相关酶的靶向治疗。

5 总结和展望

上述MDD机制虽然各不相同,但都与细胞因子、炎症因子与免疫炎症的反应密切相关。因此,在未来研究中应更多地关注炎症反应,因为它既可能是疾病发生的原因,也可能是疾病演变的最终结局。

虽然炎症反应对MDD有着重要影响,但仍有一些问题尚不明确。例如,体内炎症对于抑郁症的发生发展发挥多大作用,抗炎药物在抑郁症患者中应用的效果是否与其躯体疾病有关,以及抗炎药物与抗抑郁药物联用时患者是否具有好的依从性。未来应综合考虑个体基因、社会因素、成长环境、炎症免疫及各种高危因素,才能更加全面、个体化的治疗每一位MDD患者。

参考文献

[1] Singh O P. Comprehensive mental health action plan 2013 -

2030: we must rise to the challenge [J]. Indian J Psychiatry, 2021,63(5): 415 - 7.

- [2] Caulfield A, Vatansever D, Lambert G, et al. WHO guidance on mental health training: a systematic review of the progress for non-specialist health workers [J]. BMJ Open, 2019,9(1): e024059.
- [3] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. Lancet Psychiatry, 2019,6(3): 211 - 24.
- [4] Beurel E, Toups M, Nemeroff C B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble [J]. Neuron, 2020,107(2): 234 - 56.
- [5] 徐永君, 盛慧, 倪鑫. 抑郁症发病机制研究进展 [J]. 安徽医科大学学报, 2012,47(3): 323 - 6.
- [6] Taler M, Aronovich R, Henry Hornfeld S, et al. Regulatory effect of lithium on hippocampal blood-brain barrier integrity in a rat model of depressive-like behavior [J]. Bipolar Disord, 2021,23(1): 55 - 65.
- [7] Costi S, Morris L S, Collins A, et al. Peripheral immune cell reactivity and neural response to reward in patients with depression and anhedonia [J]. Transl Psychiatry, 2021,11(1): 565.
- [8] Kappelmann N, Arloth J, Georgakis M K, et al. Dissecting the association between inflammation, metabolic dysregulation, and specific depressive symptoms: a genetic correlation and 2-sample mendelian randomization study [J]. JAMA Psychiatry, 2021,78(2): 161 - 70.
- [9] Lindqvist D, Dhabhar F S, James S J, et al. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression [J]. Psychoneuroendocrinology, 2017,76: 197 - 205.
- [10] Cheon S Y, Lee J E. Extracellular vesicles and immune system in ageing and immune diseases [J]. Exp Neurol, 2021,30(1): 32 - 47.
- [11] Tang W, Liu H, Chen L, et al. Inflammatory cytokines, complement factor H and anhedonia in drug-naïve major depressive disorder [J]. Brain Behav Immun, 2021,95: 238 - 44.
- [12] Gibson C L, Bassir Nia A, Spriggs S A, et al. Cannabinoid use in psychotic patients impacts inflammatory levels and their association with psychosis severity [J]. Psychiatry Res, 2020,293: 113380.
- [13] Zhang K, Sakamoto A, Chang L, et al. Splenic NKG2D confers resilience versus susceptibility in mice after chronic social defeat stress: beneficial effects of (R)-ketamine [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2021,271(3): 447 - 56.
- [14] Sharon G, Sampson T R, Geschwind D H, et al. The central nervous system and the gut microbiome [J]. Cell, 2016,167(4): 915 - 32.
- [15] Medina-Rodriguez E M, Lowell J A, Worthen R J, et al. Involvement of innate and adaptive immune systems alterations in the pathophysiology and treatment of depression [J]. Front Neurosci, 2018,12: 547.
- [16] Torres-Platas S G, Cruceanu C, Chen G G, et al. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides [J]. Brain Behav Immun, 2014,42: 50 - 9.

- [17] Ahmetspahic D, Schwarte K, Ambrée O, et al. Altered B cell homeostasis in patients with major depressive disorder and normalization of CD5 surface expression on regulatory B cells in treatment responders[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*,2018,13(1):90–9.
- [18] Schiweck C, Valles-Colomer M, Arolt V, et al. Depression and suicidality: a link to premature T helper cell aging and increased Th17 cells[J]. *Brain Behav Immun*,2020,87:603–9.
- [19] Hassamal S. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories[J]. *Front Psychiatry*, 2023,14:1130989.
- [20] Mazza M G, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors[J]. *Brain Behav Immun*,2020,89:594–600.
- [21] Arioz B I, Tastan B, Tarakcioglu E, et al. Melatonin attenuates LPS-induced acute depressive-like behaviors and microglial NLRP3 inflammasome activation through the SIRT1/Nrf2 pathway [J]. *Front Immunol*,2019,10:1511.
- [22] Adams T B, Wharton C M, Quilter L, et al. The association between mental health and acute infectious illness among a national sample of 18- to 24-year-old college students [J]. *J Am Coll Health*,2008,56(6):657–63.
- [23] Andersson N W, Goodwin R D, Okkels N, et al. Depression and the risk of severe infections: prospective analyses on a nationwide representative sample[J]. *Int J Epidemiol*,2016,45(1):131–9.
- [24] Dai Y X, Tai Y H, Chang Y T, et al. Association between major depressive disorder and subsequent autoimmune skin diseases: a nationwide population-based cohort study [J]. *J Affect Disord*, 2020,274:334–8.
- [25] Brasanac J, Ramien C, Gamradt S, et al. Immune signature of multiple sclerosis-associated depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2022,100:174–82.
- [26] Köhler-Forsberg O, N Lydholm C, Hjorthøj C, et al. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials[J]. *Acta Psychiatr Scand*,2019,139(5):404–19.
- [27] Kotkowska Z, Strzelecki D. Depression and autoimmune hypothyroidism-their Relationship and the effects of treating psychiatric and thyroid disorders on changes in clinical and biochemical parameters including BDNF and other cytokines-a systematic review [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*,2022,15(4):391.
- [28] Wang X, Zhang L, Lei Y, et al. Meta-analysis of infectious agents and depression[J]. *Sci Rep*,2014,4(1):4530.
- [29] Vindegaard N, Petersen L V, Lyng-Rasmussen B I, et al. Infectious mononucleosis as a risk factor for depression: a nationwide cohort study[J]. *Brain Behav Immun*,2021,94:259–65.
- [30] Köhler C A, Freitas T H, Stubbs B, et al. Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis[J]. *Mol Neurobiol*,2018,55(5):4195–206.
- [31] Chen C Y, Yeh Y W, Kuo S C, et al. Differences in immunomodulatory properties between venlafaxine and paroxetine in patients with major depressive disorder [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018,87:108–18.
- [32] Fornaro M, Rocchi G, Escelsior A, et al. Might different cytokine trends in depressed patients receiving duloxetine indicate differential biological backgrounds[J]. *J Affect Disord*, 2013,145(3):300–7.
- [33] Brunoni A R, Machado-Vieira R, Zarate C A, et al. Cytokines plasma levels during antidepressant treatment with sertraline and transcranial direct current stimulation (tDCS): results from a factorial, randomized, controlled trial [J]. *Psychopharmacology (Berl)*,2014, 231(7):1315–23.
- [34] Mosiołek A, Pięta A, Jakima S, et al. Effects of Antidepressant treatment on peripheral biomarkers in patients with major depressive disorder (MDD)[J]. *J Clin Med*,2021,10(8):1706.
- [35] Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism[J]. *Mol Psychiatry*,2016, 21(6):786–96.
- [36] Nikolova V L, Smith M R B, Hall L J, et al. Perturbations in gut microbiota composition in psychiatric disorders: a review and meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*,2021,78(12):1343–54.
- [37] Sanada K, Nakajima S, Kurokawa S, et al. Gut microbiota and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Affect Disord*,2020,266:1–13.
- [38] Lightman S L, Birnie M T, Conway-Campbell B L. Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease[J]. *Endocr Rev*,2020,41(3):bnaa002.
- [39] Sforzini L, Nettis M A, Mondelli V, et al. Inflammation in cancer and depression: a starring role for the kynurenine pathway [J]. *Psychopharmacology (Berl)*,2019,236(10):2997–3011.
- [40] Keller J, Gomez R, Williams G, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition[J]. *Mol Psychiatry*,2017,22(4):527–36.
- [41] Rinti F H, Shahbaz R, Bhatt K, et al. A review of new insights into existing major depressive disorder biomarkers [J]. *Heliyon*, 2023,9(8):e18909.
- [42] Hodes G E, Kana V, Menard C, et al. Neuroimmune mechanisms of depression[J]. *Nat Neurosci*,2015,18(10):1386–93.
- [43] Wang A K, Miller B J. Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression[J]. *Schizophr Bull*,2018,44(1):75–83.
- [44] Enache D, Pariante C M, Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue [J]. *Brain Behav Immun*,2019, 81:24–40.
- [45] O' Connor J C, Lawson M A, André C, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice [J]. *Mol Psychiatry*, 2009,14(5):511–22.