

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.22.001
文章编号: 1005-8982 (2023) 22-0001-06

专家述评

抑郁症的抗炎诊疗策略*

曹志永¹, 刘美杉², 赵巧玲³, 苏文君⁴

[1. 联勤保障部队第九〇四医院 睡眠医学科(全军精神医学中心), 江苏 常州 213003;
2. 海军军医大学 基础医学院, 上海 200433; 3. 无锡卫生高等职业技术学校,
江苏 无锡 222000; 4. 海军军医大学心理系 应激医学教研室, 上海 200433]



专家简介 曹志永, 中共党员, 全军精神卫生中心、全军心理疾病防治中心、

联勤保障部队第904医院睡眠医学科主任, 博士、副主任医师。第二届中国精神医学杰出青年医生提名医生, 享受军队优秀专业技术人才岗位津贴。中国心理学会军事心理学专业委员会委员, 江苏省医师协会精神科医师分会委员、秘书, 江苏省医学会精神医学分会青年委员、睡眠学组副组长, 江苏省研究型医院睡眠分会委员, 常州市医学会精神分会委员, 江苏省首届医师科普大赛优秀青年医师等。承担参与国家自然科学基金及军队科研课题5项, 第一或通信作者发表SCI及国内论文30余篇。《临床军医杂志》《中国临床实用医学》等编委, 编著有《健康军营行之心理健康》《临床心理学》《应激医学》等。2020年、2022年先后援鄂、援沪抗疫, 荣立非战争重大军事行动三等功一次。

摘要: 抑郁症是一类现代社会常见、流行的精神障碍, 其诊断常基于症状学评估, 治疗方式以药物为主, 心理及物理治疗等为辅。鉴于目前单胺能经典抗抑郁药的临床疗效不够理想, 相关机制与防治研究仍在推进。近年研究表明, 炎症细胞因子通过改变神经传递、神经可塑性和神经内分泌功能等途径介导抑郁症的发生、发展及转归; 抗炎疗法或可作为增强抗抑郁药物疗效的新选项。该文整合国内外应用抗炎药物治疗抑郁症及躯体疾病合并抑郁症状的临床研究, 分析抗炎疗法用于抑郁症诊疗的具体路径, 提出针对抑郁症诊断分类、个性化治疗和预后评估的新策略。

关键词: 抑郁障碍; 细胞因子; 炎症; 抗抑郁药

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

Anti-inflammatory strategies for major depressive disorder*

Cao Zhi-yong¹, Liu Mei-shan², Zhao Qiao-ling³, Su Wen-jun⁴

[1. Department of Sleep Medicine (Psychiatry Center of PLA), The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Changzhou, Jiangsu 213003, China; 2. School of Basic Medicine, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 3. Wuxi Vocational Health College, Wuxi, Jiangsu 222000, China; 4. Department of Stress Medicine, Faculty of Psychology, Naval Medical University, Shanghai 200433, China]

收稿日期: 2023-10-11

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:82101607);上海市青年科技英才扬帆计划(No:20YF1458300);联勤保障部队第九〇四医院院管课题(No:MS202122)

[通信作者] 苏文君, E-mail: suwenjun1992@163.com; Tel: 15618749825

Abstract: Major depressive disorder (depression) is currently a common, frequent, and prevalent mental disorder. The diagnosis of depression is usually based on symptomatic assessment, while treatment mainly involves medication combined with psychological and physical therapy. Given that the clinical efficacy of classic monoaminergic antidepressants is unsatisfactory, researches on related mechanisms as well as prevention and treatment of depression are still burgeoning. Recent studies have shown that cytokines may mediate the occurrence, development, and prognosis of depression by altering pathways including neurotransmission, neural plasticity, and neuroendocrine function, suggesting anti-inflammatory therapy as a potential novel approach to enhancing the efficacy of classical antidepressants. This review integrates global clinical researches on the application of anti-inflammatory drugs in the treatment of depression and somatic diseases with depressive symptoms, analyzes the specific procedures for applying anti-inflammatory therapy for depression, and proposes a new strategy for the diagnosis, classification, personalized treatment, and prognosis evaluation of depression.

Keywords: depressive disorder; cytokines; inflammation; antidepressants

抑郁障碍是一类以显著且持久的抑郁症状群为主要特征的心境障碍,其中重性抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)常称抑郁症,是抑郁障碍的一种典型情况。世界卫生组织估计,全球约2.8亿人罹患抑郁障碍,占世界总人口的3.8%^[1]。2019年新型冠状病毒感染大流行,促使全球多增加约5300万抑郁患者^[2]。由于抑郁症患病率高、疾病负担重,被认为是危害人类心理健康的重要公共卫生问题。

目前,抑郁症的治疗仍主要依赖药物治疗、心理治疗和物理治疗等方式,倡导基于评估的全病程治疗,划分急性期、巩固期和维持期等阶段。其治疗目标在于尽可能地早期诊断、及时干预、规范治疗、控制症状,提高临床治愈率,最大限度减少病残率和自杀率,防止复燃及复发,促进社会功能的恢复。然而在临床实践过程中,抑郁症的诊疗仍面临不少困境和挑战。本文结合抑郁症发病机制研究进展,整合国内外应用抗炎药物治疗抑郁症及躯体疾病合并抑郁症状的临床研究,分析抗炎疗法用于抑郁症诊疗的具体路径,提出针对抑郁症诊断分类、个性化治疗和预后评估的新策略,为提升该症的临床诊疗效果和效率提供了新思路与新方法。

1 经典单胺能抗抑郁药的困境

抗抑郁药是治疗中重度抑郁的首选之策,“单胺假说”在过去半个世纪主导了抑郁症的机制研究、新药研发及临床用药。目前临床常用的一线经典抗抑郁药物包括选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能及5-羟色胺能抗抑郁剂等。虽说这些药物均基于“单胺假说”研发,但其化学结构与作用机制

不尽相同,适用于不同的症状维度。

多数抑郁症患者在接受标准化治疗后可达到缓解,还有一些患者会复发。一项纳入21种常用抗抑郁药物的系统综述和荟萃分析指出,相较于安慰剂对照,经典抗抑郁药物治疗成人抑郁症疗效确切,但仍无法令人满意^[3]。据报道,约1/3患者在首轮抗抑郁治疗后获得临床缓解;若1年内接受连续4种不同抗抑郁药序贯用药(每种药物12周),约2/3患者获得临床缓解^[4]。这意味着仍有大量(>1/3)患者对目前推荐的治疗干预措施应答不足或无应答。除了应答率和缓解率低,单胺能抗抑郁药物还存在延迟起效、复发率高和副作用多等不足,从而对基于“单胺假说”的经典抗抑郁药物和诊疗策略提出挑战^[5]。人们迫切希望找到一种理想的抗抑郁药、一种优化的诊疗策略,具有更快的响应、更强的耐受、更好的疗效和更高的效率,并兼具更少的副作用。

2 炎症与抑郁

2.1 抑郁症“细胞因子假说”的提出

众所周知,细胞因子是一种具有多生物活性的可溶性蛋白质,在维持对病原体 and 肿瘤细胞的先天和获得性免疫反应,以及调节损伤与自我修复的稳态方面发挥关键的“双刃剑”作用。根据生物学功能不同,炎症相关细胞因子可粗分为促炎和抗炎两类,分别参与促进和限制炎症反应^[6]。例如,白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和干扰素(Interferon, IFN)是研究较多的促炎细胞因子,也称炎症因子;而白细胞介素-4 (Interleukin-4, IL-4)和白细胞介素-10

(Interleukin-10, IL-10)则是常见的抗炎细胞因子。

类似青霉素的发现过程,抑郁症炎症机制的发现与“细胞因子”假说的提出也具有一定偶然性。20世纪80年代末,英国MCDONALD团队^[7]开展了一项临床试验,对符合纳入标准的43例乙型肝炎患者分组,实验组接受为期3~6个月的 α 干扰素(Interferon- α , IFN- α)注射治疗。结果表明,相较于对照组,IFN- α 干预组患者精神症状显著增多,多主诉疲劳、失去兴趣、注意力不集中、情绪低落和焦虑,少数患者甚至严重到需要紧急精神心理干预。不久,NIIRANEN等^[8]报道9例小细胞肺癌患者在接受IFN- α 注射治疗6d后出现抑郁样症状,其中5例较为严重。通过对这些临床线索进行整合与挖掘,SMITH等^[9]、MAES等^[10]在20世纪90年代初首次以“巨噬细胞理论”的形式提出抑郁症的“细胞因子假说”,并经多个独立研究团队证实和阐释^[11]。

2.2 抑郁症炎症机制的研究进展

经过30年的系统深入研究,抑郁症的“细胞因子假说”得到进一步丰富和完善,免疫系统过度激活及细胞因子分泌失衡被证实与抑郁症的病理生理机制密切相关。

总体而言,炎症与抑郁症之间的现象学关联主要体现在以下几个方面^[12-13]:①抑郁症患者常伴促炎细胞因子表达升高,如IL-1 β 、TNF- α 和IL-6等;②抑郁症常与自身免疫性疾病等炎症相关性疾病共病;③多种外源性促炎细胞因子,如IFN- α 可以诱发抑郁症状,且被抗抑郁药逆转;④抑郁症状的严重程度常与炎症生物标志物,如C-反应蛋白水平相关;⑤一些抗抑郁药可在改善抑郁症患者临床症状的同时调节炎症因子水平;⑥部分抗炎药物或试剂具有一定的抗抑郁作用。

在机制研究方面,目前认为炎症细胞因子主要通过干扰单胺神经递质的合成、释放与摄取,以及扰乱犬尿氨酸代谢通路、损耗色氨酸并产生神经毒性物质等途径介导抑郁症发病^[14]。中枢与外周炎症及炎症细胞因子还可通过调节神经传递(增强/抑制)、改变神经可塑性和调控神经内分泌过程,影响情绪、认知和行为,参与抑郁症的发生、发展^[15-17]。作为重要的病因和诱因,压力或应激几乎与抑郁症的所有病理生理过程密切相关。慢性过度应激可引起下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴和

交感神经系统功能紊乱,使机体处于慢性低活度炎症状态,进而启动相关致病机制^[18-19]。抗炎药物有望成为经典单胺能抗抑郁药以外的新药物研发方向,抗炎策略或将助力提升抑郁症的临床诊疗效果。

3 抗炎药物改善抑郁的临床尝试

基于抑郁症炎症机制的研究成果,不少临床试验探究了抗炎药物治疗抑郁症及躯体疾病伴发抑郁症状的临床疗效和治疗效率。试验药物主要包括3大类:非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、细胞因子抑制剂及抗生素。除此以外,不少临床试验对糖皮质激素等内源性物质,以及多种具有抗炎效应的药物和非药物手段的潜在抗抑郁作用进行了研究。

3.1 NSAIDs

多个临床试验尝试应用环氧化酶-2选择性抑制剂来治疗抑郁症。MÜLLER等^[20]研究发现,与瑞波西汀加安慰剂相比,塞来昔布联合瑞波西汀治疗6周后急性抑郁发作患者症状改善更明显。另有研究证实,塞来昔布联合氟西汀^[21]或舍曲林^[22]也能起到类似的增效作用。ABBASI等^[23]还发现,相较于安慰剂,塞来昔布联合舍曲林除改善抑郁症患者的临床症状,还能降低血清IL-6水平。ALAMDARSARAVI团队^[24]评估塞来昔布单药改善结直肠癌化疗患者抑郁症状的安全性和有效性,结果显示塞来昔布的抗抑郁效果较对照组更强。然而,也有一些研究取得阴性结果,BAUNE等^[25]发现伏硫西汀联合塞来昔布并未在改善抑郁症状、提升反应率和缓解率等方面显著优于伏硫西汀联合安慰剂。此外,少量临床实验研究了阿司匹林、布洛芬、萘普生、双氯芬酸等其他NSAIDs的抗抑郁疗效。

3.2 细胞因子抑制剂

此类研究以应用抗TNF- α 的单克隆抗体等免疫制剂为主。LOFTUS等^[26]及MENTER等^[27]的研究均提示,与安慰剂组相比,克罗恩病或中重度银屑病患者接受阿达木单抗注射治疗后抑郁症状更轻,但具体效果与药物剂量、注射频率及随访时间有关。RAISON团队^[28]将英夫利昔单抗用于治疗抑郁障碍的系列临床研究是抑郁症抗炎疗法的一次重要尝试。尽管英夫利昔单抗在临床试验的主要结果(抑郁症状评分)上并未显示出优于安慰

剂对照的总体效应,但经过二次分析发现对于基线炎症水平较高的患者[高敏感 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) >5 mg/L], 英夫利昔单抗较安慰剂治疗能产生更强的抗抑郁效果;对于基线炎症水平较低 (hs-CRP ≤ 5 mg/L) 的患者,安慰剂的效果反而优于英夫利昔单抗。KEKOW 等^[29]、TYRING 等^[30]研究了依那西普的抗抑郁效果,发现该药在联合其他药物或单独应用,以及治疗不同疾病时,发挥的抗抑郁效果不同。除此之外,还有少量临床试验应用了靶向 IL-6、IL-17、IL-23 及 IL-4 的单克隆抗体,取得相对一致的改善抑郁症状的研究结论^[31]。

3.3 抗生素

一些抗生素具有神经保护作用,如米诺环素是一种合成的广谱抗菌四环素,通过抗凋亡和抗炎机制发挥保护神经功能^[32];雷帕霉素属新型大环内酯类免疫抑制剂,因其具有抗凋亡和促自噬特性,能够起到保护神经的作用^[33]。有研究表明,米诺环素可以穿透血脑屏障,抑制小胶质细胞增殖,从而减少炎症因子释放和细胞因子受体表达^[34]。在动物实验中,米诺环素可显著改善多种方式诱导的抑郁样行为,然而其在临床试验中的表现并不具有说服力^[35]。EMADI-KOUCHAK 等^[36]报道,米诺环素能显著改善伴轻中度抑郁的人类免疫缺陷病毒感染患者的抑郁症状。然而在另一项研究中,DEAN 等^[37]并未发现米诺环素辅助常规治疗能够改善 MDD 患者的临床症状。此外,雷帕霉素可增强和延长氯胺酮的快速抗抑郁作用。ABDALLAH 等^[38]研究表明,雷帕霉素联合氯胺酮的抗抑郁治疗反应率和缓解率均高于安慰剂联合氯胺酮。

4 抑郁症的抗炎诊疗策略及路径

在一定程度上,抑郁症的诊疗效果不佳可能归因于其病理生理机制尚未阐明。尽管近年来抑郁症的机制与防治领域取得相当大的进展,但并未出现一个单一模型或假设可以完美地解释该疾病的全部维度。目前主流的机制假说包括:应激失稳态、HPA 轴功能障碍、单胺能神经递质紊乱、促炎-抗炎失衡、神经营养因子缺乏、病理性神经退行性变和肠道微生物群失调等^[12-13]。

本文简要介绍了抑郁症抗炎疗法的基本原理,

概览了目前应用抗炎策略治疗抑郁症的临床证据。总体而言,无论是作为单一用药还是辅助手段,抗炎治疗均在一定条件下改善抑郁症状,具体表现在以下方面:①降低 MDD 患者症状评分,提高治疗反应率和缓解率;②加速传统单胺能抗抑郁药物的应答起效;③显著改善炎症性疾病、代谢紊乱、肿瘤等躯体疾病患者的抑郁症状。现有研究结果还提示,对抑郁症的诊断应在常规症状学评估的基础上辅以生物学检测(如炎症生物标志物),进一步明确疾病分型,实现个体化、精准化治疗。然而,这些研究结果仍需谨慎看待。抗炎策略广泛应用于 MDD 的诊疗仍有许多问题亟待解决,例如:哪些患者适用于抗炎疗法?这些患者应该接受哪种抗炎方案?抗炎疗法的临床疗效应该如何评估?此外,考虑到抗炎疗法仍然缺乏标准方案和临床路径,具体的给药/停药时机、药物剂量及病情评估工具等问题仍需明确。

基于抑郁症“细胞因子假说”的研究进展及课题组的临床前和临床研究成果^[13,39],本研究团队此前提出了抑郁症的“炎症网络机制”理论^[40]。该理论认为,在选取抑郁症诊疗相关生物标志物时,应尽可能兼顾特异性和敏感性,优先考虑在动物模型和临床患者中表现相对一致的指标。在治疗药物的选择方面,使用安全、有效、经济实惠的老药作为辅助用药在现阶段不失为一个明智的选择。依据该理论,笔者初步提出抑郁症的抗炎诊疗策略和路径(见图 1)。抑郁症患者可在首次入院时检测炎症生物标志物,如血清炎症因子、hs-CRP 等,精准识别“炎症型抑郁”。对基线炎症水平较高的患者可采用增效或辅助抗炎治疗,并全程监测随访炎症指标和临床症状改善情况。结合目前的临床可行性和可用性,笔者推荐将 C 反应蛋白 > 3 mg/L 作为判别“高炎”的标准。但是由于尚未得到临床试验的广泛验证,该数值仅供参考。

5 总结与展望

抗炎疗法是一种有据可循、行之有效、前景光明的抑郁症诊疗策略,然而将该策略从临床试验推向规范化、指南化还有很长的路要走。下一步,优化抑郁症的抗炎诊疗策略或许应从改进诊断与分型标准着手,综合考量症状维度与生物标

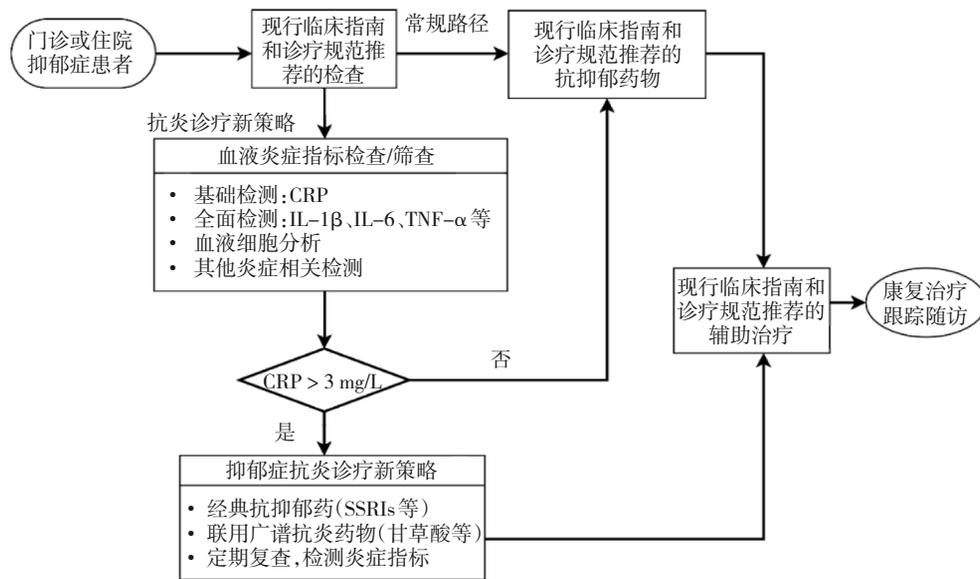


图 1 抑郁症抗炎诊疗策略的实施路径

志物或两者的组合以评估抗抑郁药物的治疗反应。病因学和病理生理机制的研究也需要不断深入跟进, 从而为临床转化提供更多选择。

参考文献:

- [1] World Health Organization. Depressive disorder (depression) [EB/OL]. (2023-03-31) [2023-10-06]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
- [2] COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic[J]. *Lancet*, 2021, 398(10312): 1700-1712.
- [3] CIPRIANI A, FURUKAWA T A, SALANTI G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10128): 1357-1366.
- [4] STAHL S M. Mood disorders and antidepressants: Stahl's essential psychopharmacology[M]. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
- [5] BENEDETTI F, ZANARDI R, MAZZA M G. Antidepressant psychopharmacology: is inflammation a future target?[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2022, 37(3): 79-81.
- [6] PETRALIA M C, MAZZON E, FAGONE P, et al. The cytokine network in the pathogenesis of major depressive disorder. Close to translation?[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(5): 102504.
- [7] MCDONALD E M, MANN A H, THOMAS H C. Interferons as mediators of psychiatric morbidity. An investigation in a trial of recombinant alpha-interferon in hepatitis-B carriers[J]. *Lancet*, 1987, 2(8569): 1175-1178.
- [8] NIIRANEN A, LAAKSONEN R, IIVANAINEN M, et al. Behavioral assessment of patients treated with alpha-interferon[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1988, 78(5): 622-626.
- [9] SMITH R S. The macrophage theory of depression[J]. *Med Hypotheses*, 1991, 35(4): 298-306.
- [10] MAES M, SMITH R, SCHARPE S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 1995, 20(2): 111-116.
- [11] WETSMAN N. Inflammatory illness: why the next wave of antidepressants may target the immune system[J]. *Nat Med*, 2017, 23(9): 1009-1011.
- [12] 苏文君, 曹志永, 蒋春雷. 抑郁症的炎症机制及诊疗新策略[J]. *生理学报*, 2017, 69(5): 715-722.
- [13] SU W J, HU T, JIANG C L. Cool the inflamed brain: a novel anti-inflammatory strategy for the treatment of major depressive disorder[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2023. DOI: 10.2174/1570159X21666230809112028. Epub ahead of print.
- [14] RUIZ N A L, DEL ÁNGEL D S, BRIZUELA N O, et al. Inflammatory process and immune system in major depressive disorder[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2022, 25(1): 46-53.
- [15] MORRENS M, OVERLOOP C, COPPENS V, et al. The relationship between immune and cognitive dysfunction in mood and psychotic disorder: a systematic review and a meta-analysis[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(8): 3237-3246.
- [16] ISHIKAWA Y, FURUYASHIKI T. The impact of stress on immune systems and its relevance to mental illness[J]. *Neurosci Res*, 2022, 175: 16-24.
- [17] FRANKLYNSI, STEWART J, BEAUREPAIRE C, et al. Developing symptom clusters: linking inflammatory biomarkers to depressive symptom profiles[J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 133.
- [18] AMASI-HARTOONIAN N, SFORZINI L, CATTANEO A, et al. Cause or consequence? Understanding the role of cortisol in the

- increased inflammation observed in depression[J]. *Curr Opin Endocr Metab Res*, 2022, 24: 100356.
- [19] WU Z T, XIAO L, WANG H L, et al. Neurogenic hypothesis of positive psychology in stress-induced depression: adult hippocampal neurogenesis, neuroinflammation, and stress resilience[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 97: 107653.
- [20] MÜLLER N, SCHWARZ M J, DEHNING S, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine[J]. *Mol Psychiatry*, 2006, 11(7): 680-684.
- [21] AKHONDZADEH S, JAFARI S, RAISI F, et al. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial[J]. *Depress Anxiety*, 2009, 26(7): 607-611.
- [22] MAJD M, HASHEMIAN F, HOSSEINI S M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of sertraline in treatment of drug-naive depressed women: a pilot study[J]. *Iran J Pharm Res*, 2015, 14(3): 891-899.
- [23] ABBASI S H, HOSSEINI F, MODABBERNIA A, et al. Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study[J]. *J Affect Disord*, 2012, 141(2-3): 308-314.
- [24] ALAMDARSARAVI M, GHAJAR A, NOORBALA A A, et al. Efficacy and safety of celecoxib monotherapy for mild to moderate depression in patients with colorectal cancer: a randomized double-blind, placebo controlled trial[J]. *Psychiatry Res*, 2017, 255: 59-65.
- [25] BAUNE B T, SAMPSON E, LOUISE J, et al. No evidence for clinical efficacy of adjunctive celecoxib with vortioxetine in the treatment of depression: a 6-week double-blind placebo controlled randomized trial[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2021, 53: 34-46.
- [26] LOFTUS E V, FEAGAN B G, COLOMBEL J F, et al. Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(12): 3132-3141.
- [27] MENTER A, AUGUSTIN M, SIGNOROVITCH J, et al. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 62(5): 812-818.
- [28] RAISON C L, RUTHERFORD R E, WOOLWINE B J, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers[J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(1): 31-41.
- [29] KEKOW J, MOOTS R J, EMERY P, et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(1): 222-225.
- [30] TYRING S, BAGEL J, LYNDE C, et al. Patient-reported outcomes in moderate-to-severe plaque psoriasis with scalp involvement: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27(1): 125-128.
- [31] WEINBERGER J F, RAISON C L, RYE D B, et al. Inhibition of tumor necrosis factor improves sleep continuity in patients with treatment resistant depression and high inflammation[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 47: 193-200.
- [32] PLANE J M, SHEN Y, PLEASURE D E, et al. Prospects for minocycline neuroprotection[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(12): 1442-1448.
- [33] BOVÉ J, MARTÍNEZ-VICENTE M, VILA M. Fighting neurodegeneration with rapamycin: mechanistic insights[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(8): 437-452.
- [34] STOCK M L, FIEDLER K J, ACHARYAS, et al. Antibiotics acting as neuroprotectants via mechanisms independent of their anti-infective activities[J]. *Neuropharmacology*, 2013, 73: 174-182.
- [35] WANG B, HUANG X, PAN X, et al. Minocycline prevents the depressive-like behavior through inhibiting the release of HMGB1 from microglia and neurons[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 132-143.
- [36] EMADI-KOUCHAK H, MOHAMMADINEJAD P, ASADOLLAHI-AMIN A, et al. Therapeutic effects of minocycline on mild-to-moderate depression in HIV patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2016, 31(1): 20-26.
- [37] DEAN O M, KANCHANATAWAN B, ASHTON M, et al. Adjunctive minocycline treatment for major depressive disorder: a proof of concept trial[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2017, 51(8): 829-840.
- [38] ABDALLAH C G, AVERILL L A, GUEORGUIEVA R, et al. Modulation of the antidepressant effects of ketamine by the mTORC1 inhibitor rapamycin[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(6): 990-997.
- [39] CAO Z Y, LIU Y Z, LI J M, et al. Glycyrrhizic acid as an adjunctive treatment for depression through anti-inflammation: a randomized placebo-controlled clinical trial[J]. *J Affect Disord*, 2020, 265: 247-254.
- [40] SU W J, CAO Z Y, JIANG C L. Blocking the trigger: an integrative view on the anti-inflammatory therapy of depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 82: 10-12.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 曹志永, 刘美杉, 赵巧玲, 等. 抑郁症的抗炎诊疗策略[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(22): 1-6.

Cite this article as: CAO Z Y, LIU M S, ZHAO Q L, et al. Anti-inflammatory strategies for major depressive disorder[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(22): 1-6.