

抑郁症中的炎症和抗炎治疗的潜力

石田考拉, 古文德·真太, 阿米尔·麦克林顿, 安妮莎·赛义德萨莱希, 卡托·克伦辛
医学工程研究所, 美国法明顿

摘要: 越来越多的证据支持抑郁症和炎症过程之间的关联, 这种联系似乎是双向的。临床试验表明抗炎药的抗抑郁治疗效果, 无论是作为附加治疗还是作为单一疗法。特别是, 与安慰剂相比, 非甾体抗炎药 (NSAID) 和细胞因子抑制剂已显示出抗抑郁治疗效果, 但他汀类药物、多不饱和脂肪酸、吡格列酮、米诺环素、莫达非尼和皮质类固醇也可能产生抗抑郁治疗效果。然而, 炎症级联反应的复杂性、有限的临床证据以及副作用的风险在临床应用前强调谨慎。因此, 尽管对抑郁症的抗炎治疗效果进行了概念验证研究, 但仍有待研究的重要挑战。在本文中, 我们回顾了炎症和抑郁症之间的关联, 以及目前关于在抑郁症中使用抗炎治疗的证据。基于此, 我们解决了似乎最重要和与未来研究相关的问题和挑战, 例如时间安排、最有效的治疗时间和确定可能对不同抗炎治疗方案有更好反应的患者亚组。

关键词: 抗抑郁药; 抗炎治疗; 塞来昔布; 细胞因子抑制剂; 抑郁症; 炎症; 他汀类药物

Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering

Ishita Kaur, Gurvinder Matai, Amir McClinton, Aneesah Seyedsalehi, Cato.Kourencin
Institute of medical engineering, Farmington, USA

Abstract: Accumulating evidence supports an association between depression and inflammatory processes, a connection that seems to be bidirectional. Clinical trials have indicated antidepressant treatment effects for anti-inflammatory agents, both as add-on treatment and as monotherapy. In particular, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cytokine-inhibitors have shown antidepressant treatment effects compared to placebo, but also statins, poly-unsaturated fatty acids, pioglitazone, minocycline, modafinil, and corticosteroids may yield antidepressant treatment effects. However, the complexity of the inflammatory cascade, limited clinical evidence, and the risk for side effects stress cautiousness before clinical application. Thus, despite proof-of-concept studies of anti-inflammatory treatment effects in depression, important challenges remain to be investigated. Within this paper, we review the association between inflammation and depression together with the current evidence on use of anti-inflammatory treatment in depression. Based on this, we address the questions and challenges that seem most important and relevant to future studies, such as timing, most effective treatment lengths and identification of subgroups of patients potentially responding better to different anti-inflammatory treatment regimens.

Keywords: Antidepressants, anti-inflammatory treatment, celecoxib, cytokine-inhibitors, depression, inflammation, statins

引言:

令人信服的证据表明, 重度抑郁症的亚组可能与炎症状态有关。发现包括细胞因子水平升高以及对自身免疫性疾病和感染的易感性增加。此外, 使用促炎药物治疗会诱发抑郁症状。

近几十年来, 积累的综合证据表明抑郁症与免疫系统活动增加有关。基于这些病因学发现, 有人提出抗炎

治疗可能产生抗抑郁作用。临床试验发现抗炎治疗在抑郁症中取得了可喜的结果, 最近的荟萃分析支持抗炎治疗对抑郁症的积极作用, 这可能代表了一个概念验证。鉴于经常强调对抑郁症患者的新的和改进的治疗策略的需求, 这些是有趣的发现。然而, 炎症级联反应和与抑郁症的潜在联系非常复杂。此外, 由于证据不足和方法学异质性, 抗炎治疗的结果仍然有限且存在争议。本文

的目的是回顾炎症和抑郁之间的关系, 然后回顾在随机临床试验中研究的抗炎药物。后者将解决临床上重要的问题, 例如抑郁症患者亚组个性化治疗的时间和持续时间, 可能通过预测更好治疗反应的生物免疫标记物来识别。在这篇综述中, 我们纳入了根据诊断分类测量的所有研究抑郁症的试验以及研究抑郁症状的试验。

一、炎症和大脑

炎症一词广泛用于描述体内与免疫相关的过程。炎症是一种涉及免疫细胞、血管和分子介质的保护性免疫血管反应。这种反应可能是通过外部原因激活的, 例如: 微生物感染或内部原因, 例如动脉粥样硬化或缺血。炎症反应的主要目的是维持体内平衡, 即消除细胞损伤的最初原因, 清除坏死和受损细胞并启动组织修复。在正常情况下, 免疫系统会产生促炎和抗炎介质。然而, 当抗炎介质不能抑制促炎免疫反应时, 可能会发展为慢性炎症反应。因此, 炎症分为急性炎症反应, 例如在细菌感染和慢性炎症期间, 可能存在数年, 即使是低度炎症, 也不会引起明显的临床症状。

外周和中枢炎症

炎症过程进一步分为外周和中枢, 后者涵盖中枢神经系统 (CNS) 内的免疫相关反应, 即神经炎症。以下部分将回顾外周和中枢炎症期间最突出的过程, 并概述它们如何相互作用。

在外周炎症反应期间, 免疫系统细胞产生多种前列腺素和促炎细胞因子; 巨噬细胞是白细胞, 是免疫系统刺激和抑制中最重要的细胞类型之一。它们对免疫系统的影响主要通过促炎细胞因子的分泌发生, 例如肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 或白细胞介素 6 (IL-6), 以及抗炎细胞因子, 例如 IL-10。IL-6 反过来刺激肝脏产生 C 反应蛋白 (CRP)。这些分子介质负责与免疫系统的其他手臂和细胞进行交流, 例如适应性免疫系统, 由 B 细胞和 T 细胞组成。

中枢神经系统包含多种免疫细胞, 其中小胶质细胞和星形胶质细胞是主要的免疫活性细胞。小胶质细胞被认为是中枢神经系统的静止巨噬细胞, 而星形胶质细胞执行许多功能, 例如支持血脑屏障和维持细胞外离子平衡。这些细胞调节神经炎症过程的诱导和限制。小胶质细胞的神经保护作用包括分泌对细胞修复很重要的神经营养因子以及将免疫细胞募集到 CNS 中。

尽管中枢神经系统被认为是一种免疫特权器官, 但一些研究表明中枢神经系统与外周之间存在多种沟通途径, 这些途径似乎是双向发生的。通过识别中枢神经系

统内的淋巴管强调了最近关于这种关联的证据。在炎症期间, 血脑屏障可能变得更具渗透性。此外, 外周神经, 特别是迷走神经的刺激可能代表了中枢神经系统和外周免疫系统之间的另一条通路。此外, 有人提出血脑屏障的内皮细胞可能在将信号从外周细胞因子传递到 CNS 中发挥作用, 直接通过细胞因子的主动转运, 或间接通过第二信使。有趣的是, 已显示 TNF- α 、IL-6 和其他促炎细胞因子通过运输系统穿过血脑屏障。发烧代表了外周细胞因子对中枢神经系统内的一个重要结构下丘脑的直接影响的一个众所周知的例子。此外, 包含有孔毛细血管的脑室周围器官可能代表脑细胞因子受体和外周细胞因子之间直接接触的可能部位。最后, 最近的证据强调了微生物组-肠-脑轴的变化对免疫系统和中枢神经系统的影响。因此, 外周免疫系统和中枢神经系统之间的通路可能很多, 通信可能以双向方式发生。

连接炎症和抑郁的三个基石

本节将总结最持久的证据, 将炎症过程与抑郁症状的发展联系起来。主要发现可以描述为三个“基石”: 1) 炎症和包含炎症过程的躯体疾病增加了抑郁症的风险; 2) 在抑郁症患者中发现促炎标志物水平升高; 3) 促炎剂诱发抑郁症状, 可用抗抑郁药治疗。将更详细地描述这些相关性。

- 炎症会增加患抑郁症的风险

大量基于人群的研究一直将涉及炎症病理生理机制的躯体疾病与情绪障碍, 特别是抑郁症的风险增加联系起来。几种自身免疫性疾病, 如 1 型糖尿病或类风湿性关节炎, 以及肝炎和败血症等传染病, 都与炎症反应有关, 并被发现会增加患抑郁症的风险。基于丹麦登记的最大研究发现, 因自身免疫性疾病住院后情绪障碍的风险增加了 45%, 感染住院后的风险增加了 62%。由于自身免疫性疾病和感染而住院的个体患情绪障碍的风险增加了 2.35 倍。

- 抑郁症中促炎标志物升高

关于炎症和抑郁之间关联的最一致的发现之一是抑郁个体的外周促炎标志物水平升高, 这与合并的躯体疾病无关。几项荟萃分析收集了大量证据, 其中特别是在抑郁症患者中发现以下促炎标志物水平升高: CRP、IL-6、TNF- α 和白细胞介素-1 受体拮抗剂 (IL-1ra)。有趣的是, 这种关联似乎是双向的, 因为促炎标志物的增加。

也与随后的抑郁症发展有关。在不同年龄组中, 较高水平的 CRP 和 IL-6 会增加出现抑郁症状的风险, 而

儿童期 IL-6 水平的升高与随后的成年期抑郁症的发展有关。然而, 所有上述试验都只研究了炎症的外围标志物。此外, 调整腰围和血压的研究并未发现抑郁症和炎症标志物之间存在关联。因此, 尚不清楚炎症和抑郁之间的关联是因果关系还是被腰围或体重指数 (BMI) 等因素混淆。因此, 有趣的是, 最近的一项研究发现, 与 20 名健康匹配的对照相比, 20 名患有活动性抑郁发作的人的小胶质细胞激活增加, 从而测量出神经炎症水平增加。

-促炎剂可诱发抑郁症状

促炎剂, 例如干扰素- α (IFN- α), 用于治疗特定的躯体疾病, 例如: 丙型肝炎或恶性黑色素瘤。尽管对躯体疾病有效, 但促炎治疗经常导致精神方面的副作用。据报道, 多达 80% 接受过 IFN- α 治疗的患者患有轻度至中度抑郁症状。有趣的是, 最近的一项荟萃分析可能将 IFN- α 治疗之前的抗抑郁治疗与较低的平均抑郁评分和较低的重度抑郁发生率联系起来 (优势比 (OR) = 0.42 (95%-CI = 0.26; 0.68))。

抑郁症的抗炎治疗?

因此, 炎症过程可能代表抑郁个体亚组的病因学方面。临床试验表明, 与安慰剂相比, 抗炎药的抗抑郁治疗效果更好, 无论是作为单一疗法还是作为附加疗法到抗抑郁药。然而, 对于非甾体抗炎药是否可以安全地与抗抑郁药联合使用, 研究结果存在争议。此外, 患有抑郁症的人经常患有合并症, 必须将其纳入收益/风险评估中。例如, 非甾体抗炎药会增加心血管不良事件的风险, 而细胞因子抑制剂会增加感染的风险。因此, 重要的是要考虑药物类型、治疗时间和剂量, 并始终平衡潜在的治疗效果和个体患者的不良事件风险。然而, 关于抗炎治疗的抗抑郁作用的证据支持为患有抑郁症的个体提供更个性化的治疗方案的可能性。此外, 非甾体抗炎药具有易于获得且价格低廉的优点。下一节的目的是回顾所有研究抑郁症或抑郁症状患者抗炎治疗的随机临床试验。鉴于抑郁症患者中常见的合并躯体疾病以及与这些药物相关的潜在副作用, 对这些发现进行了讨论。

二、审查抗炎药和潜在的抗抑郁作用

在本节中, 我们将分别介绍所有已在随机临床试验中研究过的抗炎药物, 了解它们的潜在抗抑郁作用。这将包括对与这些药物相关的抗抑郁作用与潜在副作用的简短描述。表 1 总结了所有试验 (包括其基线特征)。我们纳入了已被证明具有抗炎特性的药物。一些药物, 如非甾体抗炎药和细胞因子抑制剂, 会产生直接的抗炎作用。其他药物, 如他汀类药物和吡格列酮类药物, 具有

不同的主要作用, 但已被证明具有抗炎特性。

非甾体抗炎药 (NSAID)

非甾体抗炎药代表了在临床试验中最常研究的药物组。在最近的一项荟萃分析中, 与安慰剂相比, 非甾体抗炎药通常与改善抗抑郁治疗效果有关[7]。由于选择性环氧合酶 2 (COX-2) 抑制剂被认为具有更明显的抗炎作用, 因此与其他非甾体抗炎药相比具有更好的抗抑郁作用, 我们将本节分为“选择性 COX-2 抑制剂”和“非选择性 COX 抑制剂”。

-选择性 COX-2 抑制剂

四项试验 (N=160) 研究了抗抑郁药的塞来昔布附加治疗, 三项试验为 400 毫克/天, 为期 6 周, 一项研究为 200 毫克/天, 为期 8 周。与抗抑郁药+安慰剂相比, 所有研究都支持塞来昔布附加治疗的抗抑郁治疗效果改善, 在最近的荟萃分析中, 标准均数差 (SMD) 为 0.82 (95%-CI) 与显著改善的抗抑郁效果相关: 0.46 至 1.17), $I^2=0\%$ 。此外, 6-8 周的附加治疗改善缓解的优势比为 7.89 (95%-CI: 2.94; 21.17), 缓解率为 6.59 (95%-CI: 2.24; 19.42)。一项研究发现, 较高水平的促炎标志物 IL-6 预示着对塞来昔布添加物的抗抑郁反应更好。

两项试验 (N=3, 846) 研究了塞来昔布单药治疗的效果。在一项针对活动性骨关节炎患者 (N=1, 497) 的研究中, 每天 200 毫克塞来昔布治疗 6 周可显著减轻抑郁症状。有趣的是, 骨关节炎患者的抗抑郁作用与镇痛作用无关。然而, 在另一项针对 70 岁或以上健康个体的研究 (N=2, 528) 中, 塞来昔布 400 毫克/天治疗 12 个月未观察到效果。

选择性 COX-2 抑制剂于 1999 年上市, 与传统的非甾体抗炎药相比, 被认为具有更有针对性的抗炎作用和降低胃肠道不良事件的风险。然而, 很快就认识到严重心血管事件的风险增加, 这导致罗非昔布在 2004 年退出。从那时起, 选择性 COX-2 抑制剂的临床应用受到限制。然而, 一些研究发现, 与罗非昔布相比, 塞来昔布不会增加心血管事件的风险。此外, 心血管事件的风险似乎取决于剂量、治疗时间, 特别是基线心血管危险因素。最后, 心血管疾病的风险随着年龄的增长而增加, 并且合并心血管事件经常发生在抑郁症个体中。因此, 值得注意的是, 塞来昔布附加治疗的效果在治疗几周后出现, 并且出现在抑郁发作较少的相对年轻的个体中, 这可能表明心血管事件先验风险较低的亚组可能受益于附加治疗。用塞来昔布治疗。

-非选择性 COX 抑制剂

没有随机临床试验调查除塞来昔布以外的其他非甾体抗炎药附加治疗的效果。在 24 名对首次 SSRI 治疗无反应的患者中进行的一项开放标签试验可以将 160 毫克/天剂量的乙酰水杨酸的 4 周附加治疗与 SSRI 的高反应率和缓解率联系起来。在 890 名活动性骨关节炎患者中, 萘普生和布洛芬单药治疗 6 周后显示出抗抑郁作用。另一方面; 1, 757 名健康使用者接受萘普生治疗 12 个月对抑郁症状没有影响。

细胞因子抑制剂

细胞因子抑制剂是有趣的, 因为它们具有直接的抗炎作用。四项试验研究了它们的抗抑郁作用, 并发现与安慰剂相比, 它们具有更好的抗抑郁作用。三项试验 (N=1, 944) 发现 12-24 周的单药治疗可减轻银屑病患者患者的抑郁症状。两项试验研究了 TNF- α 抑制剂, 一项试验研究了抑制 IL-12 和 IL-23 的优特克单抗。只有一项试验 (N=60) 对患有难治性抑郁症的个体进行了调查, 其中 12 周的英夫利昔单抗 (一种 TNF- α 抑制剂) 单药治疗显示没有总体效果。然而, 在 CRP 水平 >5 mg/L 的患者中, 英夫利昔单抗显示出改善的抗抑郁特性, 这表明升高的 CRP 可用作治疗反应的生物标志物。细胞因子抑制剂治疗最重要的副作用是感染。然而, 最近的一项荟萃分析无法确定上述研究中不良事件风险的增加。

其他具有抗炎特性的药物

非甾体抗炎药和细胞因子抑制剂是临床试验中最常研究其对抑郁症的可能影响的抗炎剂。然而, 其他几种具有抗炎特性的药物可能会产生额外的抗抑郁治疗效果。他汀类药物、多不饱和脂肪酸、吡格列酮、皮质类固醇、米诺环素和莫达非尼具有抗炎特性, 研究已将这些药物与潜在的抗抑郁治疗作用联系起来。

-他汀类药物

一项试验 (N=68) 调查了 30 毫克/天的洛伐他汀附加治疗对氟西汀的影响, 为期 6 周, 发现与安慰剂附加氟西汀相比, 抗抑郁效果有所改善。最近在中度至重度抑郁症患者中进行的另一项安慰剂对照试验在 6 周内同时使用氟西汀和辛伐他汀 20 毫克/天, 发现抑郁症状有所减轻, 而与安慰剂组相比, 缓解率没有差异。他汀类药物几乎没有副作用, 最危险的是横纹肌溶解症, 这是一种非常罕见的事件。由于他汀类药物主要用于预防心血管事件, 鉴于抑郁症患者的心血管并发症高。

-多不饱和脂肪酸 (PUFA)

多项试验研究了多不饱和脂肪酸的潜在抗抑郁特

性。最近的荟萃分析表明, PUFA 具有轻微的抗抑郁作用, 这可能取决于二十碳五烯酸 (EPA) 的含量。对使用 $\geq 60\%$ EPA 的研究的分析得出了非常显著的汇总 SMD 估计值, 而使用 $\leq 60\%$ EPA 的研究发现没有显著的抗抑郁作用。

-吡格列酮

吡格列酮主要用作二线抗糖尿病药物, 但已被证明具有抗炎作用。两项试验调查了吡格列酮是否可能具有抗抑郁治疗作用。一项试验 (N=40) 对患有重度抑郁症的个体进行了调查, 发现与安慰剂添加 SSRI 相比, 在 SSRI 治疗中添加 6 周的吡格列酮 30 mg/天可改善抗抑郁效果。为了测试吡格列酮是否优于其他抗糖尿病药物, 另一项为期 6 周的试验 (N=40) 发现, 与 1, 500 毫克/天二甲双胍相比, 单用吡格列酮 30 毫克/天对抑郁症状的效果更好。患有多囊卵巢综合征的女性。吡格列酮与多种副作用有关, 包括骨折风险增加、体重增加和心血管事件。

-皮质类固醇

两项试验研究了皮质类固醇的抗抑郁治疗效果。一项对 37 名 MDD 门诊患者进行 4 天 4 毫克/天地塞米松的试验发现, 37% 的地塞米松患者在 14 天后有反应 (HAM-D 降低 $\geq 50\%$), 而安慰剂患者为 6% ($p=0.03$)。另一项针对 22 名 MDD 患者的试验表明, 一次输注 15 mg 氢化可的松与 HAM-D21 平均降低 8.4 分相比, 安慰剂组降低 1.3 分一些副作用与皮质类固醇治疗有关, 风险和严重程度随着剂量的增加和治疗时间的延长而增加。这些包括内分泌紊乱、糖尿病、骨质疏松症和血压升高。

-米诺环素

第二代四环类抗生素米诺环素在过去十年中引起了人们的兴趣, 因为它比其他四环素类抗生素更容易穿过血脑屏障, 并且可能通过其强大的神经保护活性发挥潜在的抗抑郁作用。这些包括增加的神经发生和抗氧化、抗谷氨酸兴奋性毒性和促炎剂的下调。一项小型非随机开放标签试验包括 25 名患有精神病特征的重度抑郁症成年住院患者, 每天服用 150 毫克米诺环素和抗抑郁药 (氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林), 发现抑郁症有显著改善。目前正在进行更多的临床试验。

-莫达非尼

最后, 另一种新兴药物是抗癫痫药物莫达非尼, 它与抗炎特性有关, 并且在单相和双相情感障碍的急性抑郁发作 (包括疲劳症状) 的增强策略中显示出有效的抗抑郁作用。然而, 由于一些副作用, 建议谨慎使用莫达

非尼。

三、讨论

越来越多的证据支持炎症在抑郁症病因中的作用。这些发现包括抑郁症患者的外周和中枢促炎标志物水平升高以及躯体合并症。此外, 躯体炎症性疾病和增加的促炎标志物增加了随后发展为抑郁症的风险。此外, 最近的研究表明, 在活动性抑郁发作期间存在神经炎症迹象。

临床试验表明, 附加治疗和抗炎药单药治疗均具有抗抑郁治疗效果。这些有趣的发现可能为开发更个性化的抑郁症治疗方案提供了重要的一步。目前的审查调查了非甾体抗炎药、细胞因子抑制剂、他汀类药物、多不饱和脂肪酸、吡格列酮、莫达非尼、米诺环素和皮质类固醇。有趣的是, 最近的荟萃分析支持关于抑郁症抗炎治疗的概念验证。未来研究的挑战包括在治疗中平衡潜在的副作用和考虑躯体合并症, 特别是心血管疾病和风险。最近对 NSAID 用于抑郁症的潜力的审查也强调了谨慎, 强调由于方法学异质性, NSAIDs 的效果不一致, 并强调了在未来试验中改进方法学的必要性。此外, 个性化治疗方案的其他途径也很重要, 例如亚硝化和氧化应激途径以及增加谷胱甘肽水平。显然, 没有表明广泛使用抗炎药来对抗抑郁症。相反, 挑战在于确定那些可能真正对抗炎干预有反应的患者。

抗炎治疗的潜在亚组

免疫生物标志物, 例如升高的 CRP 或 IL-6, 以及特定的抑郁症状和躯体疾病风险特征, 可用于选择抗抑郁和抗炎附加治疗。本节将讨论可能从抗炎治疗中受益的潜在亚组, 包括未来研究的挑战。

- 升高的促炎标志物可能预测对抗炎剂的更好治疗反应

有人提出, 在外周血中测量的指示炎症反应的生物标志物可以预测对抗炎治疗的更好反应。然而, 迄今为止, 只有少数试验调查了这种可能的关联。在接受塞来昔布治疗的抑郁症患者中, 增加的 IL-6 水平与更高的缓解率和更好的反应有关。同样, 与 CRP<5 mg/L 的患者相比, CRP>5 mg/L 的抑郁患者对英夫利昔单抗治疗的反应更好。然而, 这些研究调查了外周标志物, 并未对脑脊液或脑部扫描中的标志物进行分析。

- 针对特定抑郁症状的抗炎治疗

抗炎药是否可以减轻特定抑郁症状的证据仍然缺失。然而, 在精神分裂症中, 塞来昔布被发现对认知有益——这是抑郁症的核心特征。在抑郁症大鼠模型中,

英夫利昔单抗预防认知能力下降, 即空间和情绪记忆障碍, 同时预防海马源性神经营养因子 (BDNF) 减少。抑郁症的另一个主要症状是疲劳。在多发性硬化症 (MS) 患者中, NSAID 治疗降低了疲劳, 这可能是通过它们的解热作用, 因为体温升高与更严重的疲劳有关。总之, 炎症剂对特定症状 (如疲劳或认知) 的抗抑郁作用以及作为潜在标志物的体温仍需要在抑郁症患者中进行探索。

- 在抗抑郁治疗算法中包含炎症?

通过选择具有抗炎特性的抗抑郁药也可以改进治疗算法。在 CRP>3 mg/L 的患者中, 与 SSRI 依他普仑相比, TCA 去甲替林具有改善的抗抑郁作用。因此, 未来的抗抑郁治疗算法可能会受益于炎症标志物和/或针对炎症级联的治疗。除抗抑郁药外, 纳入特定症状、炎症生物标志物 (如 CRP 或 IL-6) 和抗炎药可能有助于开发更个性化的抗抑郁治疗算法。

抗炎治疗的时间和持续时间

尽管潜在的亚组可能受益于抗炎干预, 但与一些抗炎药相关的副作用风险强调谨慎使用。因此, 确定抗炎治疗的正确时机和持续时间至关重要。临床试验表明, 塞来昔布和他汀类药物在急性抑郁症患者中已经在 4-6 周后具有辅助抗抑郁作用, 而不会增加心血管或胃肠道不良事件的风险。特别是, 急性抑郁发作可能与更明显的炎症反应有关。关于副作用, 研究表明使用罗非昔布而非塞来昔布治疗会增加最初 60 天内发生急性心血管事件的风险。此外, 非甾体抗炎药一般不会增加胃肠道不良事件的风险。

上述研究。与安慰剂相比, 细胞因子抑制剂的单一疗法在 12 周和 24 周后显示出更好的抗抑郁治疗效果, 而感染风险没有增加。这可能表明仅持续几周的干预可能有利于抑郁发作的急性治疗, 同时也将不良事件的风险降至最低。

结论

炎症在抑郁症的病因中起着潜在的作用, 抗炎干预可能代表了一些抑郁症患者更个性化治疗方案的可能性。特别是, 研究表明, 加用塞来昔布 6-8 周和细胞因子抑制剂 12-24 周可能代表抑郁症患者亚组 (例如抑郁患者) 的安全治疗。CRP 或 IL-6 等促炎标志物升高的患者。尽管如此, 需要更多的研究来确定预测反应、剂量、特定症状和干预时机的标志物。此外, 副作用的风险强调了对长期广泛使用抗炎药的谨慎态度。然而, 可以从治疗自身免疫性 NMDA 受体脑炎中吸取教训, 其中 70%

有精神症状。在这里, 目前的治疗流程图包括短期使用免疫抑制剂, 如类固醇、IVIG 和细胞因子抑制剂, 以及血浆置换术, 这也可以改善精神症状。

然而, 抗炎干预仅代表个性化治疗方案的一种方法。其他有希望的发现包括靶向亚硝化和氧化应激途径以及增加谷胱甘肽水平。因此, 鉴于抑郁症患者的低缓解率和反应率, 需要更好地了解个性化的抗抑郁治疗方案。抗炎干预可能代表一种新的治疗选择线, 可用于对患有抑郁症和炎症成分的个体进行个性化治疗。此外, 对炎症和抑郁症之间特定潜在机制的更多研究可能会导致开发更有针对性的抗抑郁药物, 其中含有抗炎成分, 对可能的免疫相关抑郁症患者亚组有更大的影响。这可能还包括更详细地评估在一些抑郁症患者中观察到的炎症反应的性质。

参考文献:

- [1]Smith R.S. The macrophage theory of depression. *Med. Hypotheses*. 1991;35(4):298 - 306.
- [2]Howren M.B., Lamkin D.M., Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom. Med*. 2009;71(2):171 - 186.
- [3]Müller N., Schwarz M.J., Dehning S., Douhe A., Cervecki A., Goldstein-Müller B., Spellmann I., Hetzel G., Maino K., Kleindienst N., Möller H.J., Arolt V., Riedel M. 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. *Mol. Psychiatry*. 2006;11(7):680 - 684.
- [4]Tyring S., Gottlieb A., Papp K., Gordon K., Leonardi C., Wang A., Lalla D., Woolley M., Jahreis A., Zitnik R., Cella D., Krishnan R. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;367(9504):29 - 35.
- [5]Akhondzadeh S., Jafari S., Raisi F., Nasehi A.A., Ghoreishi A., Salehi B., Mohebbi-Rasa S., Raznahan M., Kamalipour A. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. *Depress. Anxiety*. 2009;26(7):607 - 611.
- [6]Abbasi S.H., Hosseini F., Modabbernia A., Ashrafi M., Akhondzadeh S. 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. Affect. Disord*. 2012;141(2-3):308 - 314.
- [7]Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46-56.
- [8]Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171-186.
- [9]Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-457.
- [10]Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(8):812-820.