

陆鹏程,金圣杰,陈祥和. 与抑郁的抗争:运动介导免疫炎性系统改善抑郁的作用研究[J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(5): 104-111, 144.

Lu PC, Jin SJ, Chen XH. Fighting depression; research on the effect of exercise-mediated immunoinflammatory system to improve depression [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(5): 104-111, 144.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.05.013

与抑郁的抗争:运动介导免疫炎性系统改善抑郁的作用研究

陆鹏程,金圣杰,陈祥和*

(扬州大学体育学院,江苏扬州 225127)

【摘要】 抑郁症的高发、频发,使得炎症系统调控抑郁的相关研究成为当前热点。运动作为改善抑郁的重要手段,当前研究证实了炎症因子白细胞介素家族、TNF- α 、TGF- β 等通过影响HPA轴活性参与调控抑郁中的作用机制,而运动可改善抑郁地发生、发展,但有关炎症系统介导运动改善抑郁作用机制的相关研究仍需探索。因此,本综述拟从促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子两个方面展开探讨,揭示炎症系统在抑郁中的作用及其在运动改善抑郁中的重要调控作用。这将有助于较为全面理解炎症系统在抑郁发生中的作用,也为研究运动改善抑郁的机制研究提供新的思路和视角。

【关键词】 运动;抑郁;炎症系统;机制研究

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 05-0104-08

Fighting depression: research on the effect of exercise-mediated immunoinflammatory system to improve depression

LU Pengcheng, JIN Shengjie, CHEN Xianghe*

(College of Physical Education, Yangzhou University, Yangzhou 225127, China)

【Abstract】 With the high incidence and frequency of depression, research on regulation of depression by the inflammatory system has become a hot topic. As an important means to improve depression, current research has confirmed that proinflammatory factors, such as the interleukin-1 family, and TNF- α , and TGF- β , through influencing HPA axis activity, participate in the mechanism of regulating depression, and exercise improves the occurrence and development of depression. However, research on the mechanism of exercise mediated by the inflammatory system in improving depression needs to be explored. Therefore, this review explored the role of the inflammatory system in depression and its important regulatory role in exercise to improve depression from the aspects of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. This will contribute to a more comprehensive understanding of the role of the inflammatory system in the occurrence of depression, and provides new ideas and perspectives to study the mechanism of exercise to improve depression.

【Keywords】 exercise; depression; inflammatory system; mechanism research

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 国家社会科学基金(CLA200279);中国博士后科学基金特别资助(2021T140580);中国博士后科学基金(2019M661957)。

【作者简介】 陆鹏程(1999—),男,在读硕士研究生,研究方向:运动改善抑郁机制研究。E-mail: lpcydy@163.com

【通信作者】 陈祥和(1986—),男,博士,副教授,硕士生导师,研究方向:运动改善骨代谢、运动改善抑郁机制研究。

E-mail: huashixh@163.com

抑郁作为一种疾病状态,其中以持续性的情绪低落、思维缓慢及注意力下降等为主要特征;随着抑郁状态的恶化,常常使得患者进一步发作为抑郁症,且研究预计抑郁症于 2030 年将成为全世界致残率最高的疾病之一^[1]。抑郁现造成的损失已远远超出了想象,且对患者本人、家人及社会带来了较大的影响,同时抑郁症的发病原因多种多样,其机制研究也存在一定的困难。近年来,抑郁症的炎症因子假说得到了广泛关注,炎症系统在参与抑郁症的发生、发展过程中的作用也逐渐被揭示,如促炎性细胞因子(如白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-2、IL-6、干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等)可通过直接或间接影响海马的功能,并抑制脑中 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)升高,促使抑郁症患者病情的加重;而抗炎性细胞因子(如白介素 1 受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1RA)、IL-10 等)通过拮抗促炎性细胞因子功能的同时抑制炎症因子的分泌,消除炎症反应,进而有效改善抑郁出现的不良症状^[2]。研究发现运动对抑郁的干预有着良好效果,且其在干预的作用上来看可与心理辅导和药物治疗相媲美^[3]。“运动是良药”这一观点被体育科学领域所接受,运动现已被证明可作为药物治疗和外科手术治疗的优选替代方案,其对抑郁有着有效的缓解和改善作用。运动在通过抑制促炎性细胞因子表达来调控机体炎症反应,如运动可抑制 IL-6、TNF- α 分化并抑制外周炎症反应,促使抗炎性细胞因子 IL-1RA、IL-10 的分泌,并通过改善下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA/HPA axis)功能,进而缓解神经炎症反应。当前研究处于“点状分布”,缺少相关系统综述,对运动改善抑郁的机制研究仍在探索之中,尤其在运动介导炎症系统对抑郁的改善作用的研究鲜有报道,对此,本文将对炎症系统在抑郁中的作用以及运动介导炎症系统改善抑郁的相关研究进行综述并予以展望,为推动医学、生物学和体育学在抑郁相关研究中奠定理论基础。

1 免疫炎症系统对抑郁的作用研究

抑郁症是一种因神经免疫紊乱而发生的心理性疾病,其在机体免疫系统代谢中的变化会使得相关的细胞因子及涉及的免疫机制发生改变。其中,促炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IFN- γ 及 TNF- α

等可直接或间接参与炎症反应,并且在海马中大量聚集后会造神经免疫功能的损伤,使得认知功能下降;此外,抗炎性细胞因子如 IL-1RA、IL-10 等的参与,可与促炎性细胞因子产生拮抗作用,主要通过免疫作用保护细胞自身及组织,并在清除病原体后消除炎症反应^[2]。自抑郁症的细胞因子假说的提出后^[4],大量研究均证实了以上的细胞因子作为参与免疫应答及调节的活性信号分子,其中促炎性细胞因子(如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 以及 C 反应蛋白的外周水平)在抑郁症伴随的免疫激活过程中是显著增多的,这就意味着炎症因子在免疫系统起到重要作用^[5]。此外,为应对抑郁症引起的应激状态,机体内的抗炎性细胞因子的释放水平会随之提高,尤其在中枢神经系统中的表达更为显著,进而达到抗抑郁作用^[6]。抑郁症常被视为神经免疫失调疾病,而免疫系统在受到外在压力或内部精神刺激后造成神经递质传递、神经内分泌及细胞信号传导等功能的改变,因此神经系统与免疫系统之间可相互作用,这不仅体现在免疫可影响神经元活动,而且还体现在神经活动同时也会影响机体的免疫功能。对此,“神经-内分泌-免疫”网络理论也提到了免疫机制及诱导的炎症反应也会通过网络作用于神经内分泌系统,致使机体 HPA 代谢紊乱进而出现抑郁情绪^[7]。除此之外,自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)中有一重要的组成部分——交感神经系统(sympathetic nerve system, SNS),SNS 的过度激活也会造成去甲肾上腺素的分泌增加,并且在异常压力的刺激下也会导致长期紧张状态,使得儿茶酚胺的表达上调,进而降低乙酰胆碱的水平;而 ANS 的异常还间接影响了免疫系统的功能,造成促炎性细胞因子的产生与增加^[8]。由此提示促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子均在免疫系统介导抑郁中扮演了重要角色,且“神经-免疫”相关的炎症机制在此过程中发挥了重要作用。

1.1 促炎性细胞因子对抑郁的作用机制

目前,抑郁症的出现和发生常常被认为与促炎性细胞因子的增加和小胶质细胞的激活有着密切关系,因受到炎症反应系统(inflammatory response system, IRS)激活的影响,使得机体内促炎性细胞因子的大量释放,随后诱使外周免疫机制的激活,造成了免疫系统一直处于较高的激活水平。此外,作为神经炎症中的主要参与者,小胶质细胞扮演了静态监视角色,其表型 M1 进行促炎反应,表型 M2 进

行抗炎和免疫调节作用^[9]。研究发现,抑郁症患者 IRS 可激活 HPA 轴,导致促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)和促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)大量产生^[10];同时,巨噬细胞、T 细胞和自然杀伤细胞共同产生抗炎性细胞因子后,驱动炎症反应系统的出现以响应免疫活化^[11]。除此之外,炎症小体也可通过激活炎症反应发挥关键作用,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体通过激活 Caspase-1 使得前白介素 1 β 和前白介素 18 活化成为 IL-1 β 和 IL-18,进而参与了下游炎症反应。Martínez-Cengotitabengoa 等^[12]发现免疫活化过度会加速释放促炎性细胞因子并抑制抗炎性细胞因子的释放,这也就中断了中枢神经系统中免疫信号通过血脑屏障的转移,再进一步上调炎症性基因表达的同时,活性星形胶质细胞加速增殖,进而在慢性应激的刺激下造成了抑郁症的出现。

研究发现,IFN- γ 作为吲哚胺 2,3 双加氧化酶(indoleamine 2,3 dioxygenase, IDO)的强诱导剂,而 IDO 被激活后在炎症系统中参与诱发抑郁又扮演了重要角色^[13]。究其机制,IDO 在受到 IFN- γ 的诱导激活后,色氨酸的分解增多,尤其 IDO 作为 5-HT 前体物质色氨酸沿犬尿氨酸通路中的第一个限速酶,并抑制中枢系统中 5-HT 的合成和 5-HT 受体调控的环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)核转录过程,同时在降低脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的活性^[14],进而促使了抑郁症状的出现。与此同时,小胶质细胞过度活化使得神经可塑性受到影响,在 Zhang 等^[15]的研究中发现海马神经发生明显受到了小胶质细胞的影响,通过外源性注射 IFN- γ 观察到小鼠海马中分离的小胶质细胞抑制了神经前体细胞的分化并加速了未成熟神经元的凋亡。此外,外周炎症因子不仅通过神经和免疫系统的相互作用来影响神经元活动,还通过大脑神经活动影响机体的免疫功能;从中发现,TNF- α 和 IL-6 等穿越血脑屏障,介导第二信使等途径进行生理和行为反应^[16]。在受到外界和心理压力的双重刺激下,免疫系统被激活后外周炎症因子随之释放增加,并且在调控机体免疫-神经-内分泌网络系统功能同时对抑郁有着重要影响。

研究发现,非器质性抑郁症的发生与促炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-2 及 IL-6 存在关联,且慢性应激作用下,抑郁症患者常表现为 HPA 轴亢进,随之还出现了体内 CRH 和血浆中皮质醇浓度的增高^[17]。通过对其机制的探究发现,抑郁状态下 IL-1、垂体和胸腺刺激促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic hormone, ACTH)分泌增加,在使得 HPA 轴过度激活的同时抑制免疫系统中 T 细胞生长因子和 IL-2 的活性;此外,应激产生的前炎症细胞因子不仅打乱了外周循环中糖皮质激素对 HPA 轴的负反馈调节,而且也导致了 HPA 轴被过度激活,进而产生了抑郁的免疫应激状态^[18]。与此同时,Doane 等^[19]发现皮质醇分泌增多会导致 5-HT 与其受体的结合能力下降,出现 5-HT 系统功能性缺陷,进而导致了抑郁的发生。除此之外,针对抑郁状态下的 HPA 轴功能性的研究中, Kim 等^[20]发现在受到紧张刺激后免疫系统会第一时间做出反应,并直接激活 HPA 轴。下丘脑在受到刺激后会分泌 CRH,随后加速了垂体合成和分泌 ACTH,在 ACTH 到达肾上腺后提高了皮质醇的分泌,使得中央和外周皮质醇浓度显著增加。而当在海马中糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)检测到皮质醇水平升高时,海马通过负反馈回路调节下丘脑降低 CRH 的分泌;即表现为双侧海马马痕中 BDNF 的表达显著下调,进而表现为 HPA 轴的代谢失调、抑郁症状的出现^[21]。

1.2 抗炎性细胞因子对抑郁的作用机制

免疫系统作为人体抵抗微生物外来入侵和内部系统致病的一道重要防线,作为一种与生俱来的免疫防御系统,在驱动激活白血球及 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞后可与特定的分子靶点结合并相互作用后,即形成抗原和淋巴系统中的操作免疫记忆^[22]。在抑郁症发生过程中,促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子同时被激活,而抗炎性细胞因子因能够拮抗促炎性细胞因子的作用,并在免疫机制中保护机体各类与抑郁相关的中枢系统胶质细胞,且在不良状态消除后及时结束炎症反应。作为促炎性细胞因子 IL-1 受体的选择性拮抗剂,拮抗剂 IL-1RA 在抑郁症患者中浓度与 IL-1 浓度呈正相关,进而在同步上调的同时表现为免疫激活状态。对此,有研究通过动物实验发现大鼠下丘脑中及神经内分泌系统涉及的脑区均存在 IL-1RA 的表达,进而说明了中枢系统 IL-1RA 参与了中枢调控神经活动的过程^[23]。对此提示,IL-1 β 能参与抑制海马中神经前

体细胞分化形成 5-HT 能神经元,而拮抗剂 IL-1RA 通过阻断此过程,促进了海马中 5-HT 的形成,进而改善了抑郁症状。

上文中提到了抑郁症患者因受应激状态的影响,HPA 轴的功能发生紊乱,进而使得促炎性细胞因子的分泌增多。而 Anacker 等^[24]研究发现,在抑郁症患者体内不仅出现促炎性细胞因子的增多,糖皮质激素受体功能受损造成糖皮质激素水平升高,HPA 轴的负反馈被阻断;而且与神经炎症发生过程相一致,报告中还发现了在应激刺激的影响下,高浓度的糖皮质激素还会抑制抗炎性脂肪细胞因子脂联素的表达,并抑制转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 下游引导的 Smad2/3 信号通路的信号传递。这也就再次表明了抗炎性细胞因子可以与糖皮质激素相互影响,通过改善 HPA 轴的功能并有效抑制促炎性细胞因子、促进抗炎性细胞因子的形成,进而有效改善抑郁。通过近期的一系列临床试验证明,抗炎药物具有良好的抗抑郁作用,这也证明了神经炎症系统对参与改善抑郁状态甚至治愈抑郁症中发挥了重要作用;从一项 Meta 分析的汇总中我们发现,其中有 4 项研究分别采用了 2 种不同的促炎性细胞因子抑制剂(即抗炎性药物)对安慰剂效果的数据结果发现,两种抗炎性药物均对抑郁症状有着不同程度的改善作用^[25]。研究发现,HPA 轴在此过程中同样担任了主要角色,从中发现 HPA 轴通过利用糖皮质激素的免疫调节功能来达到抗炎效果,尤其通过 GR 介导的关键炎症转录因子的反式抑制作用来达到抗击炎症因子的作用。

除此之外,在细胞因子假说中还提到了一种最受大家关注的抗炎性细胞因子——IL-10,在由辅助 T 细胞 2 分泌后,能够参与抑制辅助 T 细胞 1 分泌形成 IL-2 和 IFN- γ 等促炎性细胞因子,进而逆转抑郁下的神经免疫系统的失衡状态,并降低免疫系统的激活水平。上述现象在早期实验研究中就有所证实,Knoblach 等^[26]在动物实验中也发现在抑郁大鼠被注射 IL-10 后神经功能显著改善;与此同时,海马中 IL-1 β 和 TNF- α 表达均下调,并表现为脑中中性粒细胞数量减少,神经保护能力增强。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 作为一种免疫激活剂,可用于抑郁症动物模型的造模,并通过外周和中枢神经系统引起的抑郁样行为^[27];而 Worthen 等^[28]发现 IL-10 能参与抑制 LPS 诱导产生 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6

及 TNF- α 等促炎性细胞因子,还可减少 LPS 造成小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞的凋亡,并抑制多巴胺神经元的退行,进而改善抑郁行为。TGF- β 作为另一类可在外周免疫系统抑制促炎性细胞因子合成、在中枢免疫系统能抑制淋巴细胞透过血脑屏障的生物活性因子,其还可参与调节辅助 T 细胞 1 和辅助 T 细胞 2 两者的平衡。研究发现, TGF- β 家族中一类亚型分子——TGF- β 1 能够通过上调 BDNF 及酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 受体的表达加强神经突触的可塑性;并且, TGF- β 1 预处理能够保护谷氨酸及其受体对神经兴奋性的毒性损伤,尤其对预防海马中神经元变性有着重要保护作用,进而有效改善由抑郁样行为引起的神经元功能损伤^[29]。与此同时, Graciarena 等^[30]也发现 TGF- β 1 的激活亦可逆转 LPS 造成的海马中神经再生的损伤及认知功能的受损等现象,进而证实了 TGF- β 1 能够有效改善抑郁样行为。

综上所述,促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子均在神经免疫系统中对抑郁样行为有着重要影响。抑郁的发生会激活炎症反应,促使 IL-1 β 、IL-2、IL-6 等促炎性细胞因子过度分泌并使得 HPA 轴过度激活,使得抑郁进一步加深;而炎症系统的激活又会驱动免疫的防御功能,伴随着 IL-1RA、IL-10 等抗炎性细胞因子的增加,抗炎性细胞因子与促炎性细胞因子发生拮抗作用,有效改善 HPA 轴的功能,并透过血脑屏障到达脑部,有效缓解神经元损伤,进而改善抑郁症状。

2 运动介导免疫炎性系统改善抑郁的作用研究

2.1 运动抑制促炎性细胞因子改善抑郁

免疫系统可应对外界刺激和内部应激的双重影响,尤其在神经免疫系统中,外周免疫的激活将直接导致促炎性细胞因子的分泌增加,并影响神经内分泌的功能和作用,进而导致抑郁等不良心理健康问题的出现。而运动对神经免疫系统的影响不仅体现在可直接参与改善抑郁,而且也可通过 HPA 轴等对神经内分泌进行调控,进而改善抑郁。作为研究抑郁症发病的重要生物学因子,促炎性细胞因子不仅会造成患者首次发生抑郁症的几率显著提高,诱使其出现不良的情绪体验,甚至出现疾病症状;而且还会促使患者的抑郁样行为加重,逐渐发展成为抑郁症^[31]。研究发现,促炎性细胞因子 IL-6

在运动状态下会由骨骼肌大量产生,且在运动期间大量增长,尤其在运动停止后仍可达到平静状态下的 100 倍左右^[32]。对此,Zhao 等^[33]也发现,通过共计 18 周的自行车运动干预后患者血清中 IL-6 和 IL-18 的水平均显著降低;且 Paolucci 等^[34]也通过不同强度、不同方式的运动对 61 名大学生进行干预,结果同样发现两种运动方式均可改善抑郁症状,且中等强度的连续运动对抑郁的改善效果更加显著,与抑郁相关的 IL-6 和 TNF- α 水平均呈显著下降。究其机制,我们发现 IL-6 被释放后影响活化的小胶质细胞在中枢系统的作用,并减少脑中 BDNF 的合成,进而影响中枢神经系统中 5-HT 的水平;并且在人体免疫系统中,IL-6 还可与 TNF 结合后通过信号传导并转录蛋白激活巨噬细胞和小胶质细胞中的吲哚胺 2,3-二氧化酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)^[35]。此外,Saeidienik 等^[36]也发现 IL-6 亦可造成 HPA 轴的代谢紊乱使得 5-HT 的代谢发生障碍。通过以上的论述,证实了抑郁症免疫系统与中枢神经系统的相互关系,进一步表明了促炎性 IL-6 的增多极易造成患者发生抑郁。而运动在其中是如何作用的呢?有研究通过对抑郁大鼠模型进行 3 周自主跑轮运动的干预后发现,IL-6 的表达被抑制,靶基因 BDNF 被激活,大鼠的抑郁症状得到缓解^[37]。

“抑郁的炎症反应模型”理论中提到抑郁症是一类因神经免疫性失调而造成的疾病,抑郁状态的出现与免疫激活存在密切联系,尤其在炎症因子被释放后造成外周免疫的激活,引发神经内分泌系统的功能衰落,这也再次证实了“神经-内分泌-免疫”网络的存在^[38]。TNF- α 作为促炎反应的关键信号分子,其由中央神经系统、星形细胞及小胶质细胞大量生成,并诱使机体出现食欲下降、社会行为能力减弱及运动行为和能力的抑制,而且 TNF- α 在抑郁症患者和抑郁症动物模型中均表现为显著上升。研究发现,TNF- α 及 IL-6 可通过其上游的核转录因子 κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 在炎症反应中对抑郁的调控产生重要作用,抑郁同时还会造成的 NF- κ B 信号通路被过度激活;此外,NF- κ B 作为诱导 NLRP3 炎症小体激活的重要介质,两者可显著上调脑组织中促炎性细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的表达,而通过逆转该反应可达到减轻抑郁样行为的作用。内外环境的双重刺激下,NF- κ B 抑制蛋白(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, I κ B)被磷

酸化,使得 NF- κ B 由抑制状态被激活,而 NF- κ B 的激活又对炎症反应有着重要的调节作用,进而干扰中枢神经系统对情绪的调节作用^[39]。与此同时,研究发现通过抑制 NF- κ B 可减轻抑郁样行为,而运动正能达到此效果,刘瑞莲等^[40]通过对抑郁小鼠进行有氧运动干预,发现有氧运动可参与调控炎症细胞因子的活性,即介导 NF- κ B 信号通路和 TNF- α /IDO/5-HT 信号通路抑制小鼠海马中神经炎症反应,进而降低和缓解小鼠的认知障碍,改善小鼠的抑郁样行为。深入研究其作用机制发现,运动在抑制 NF- κ B 和 TNF- α 分泌形成时会削弱 IDO 活性,并使得色氨酸分解代谢的犬尿氨酸(kynurenine, KYN)通路代谢产物减少,进而促进 5-HT 的形成和入血,在透过血脑屏障后,影响中枢神经的功能,直接降低了抑郁症状发生的概率^[41]。除此之外,长期大强度运动干预还可导致外周免疫系统中辅助 T 细胞 1 数量的减少、辅助 T 细胞 1 分泌 IFN- γ 的能力下降及外周血液中 IFN- γ 含量的降低,使得辅助 T 细胞 1 和辅助 T 细胞 2 的比值失衡;深入研究后发现运动可通过 Janus 酪氨酸蛋白激酶 2(janus tyrosine kinase 2, JAK2)/信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号途径破坏运动期间辅助 T 细胞 1 和辅助 T 细胞 2 的动态平衡,进而抑制 IFN- γ 的分化^[42]保护中枢神经系统中星形胶质细胞和小胶质细胞,改善抑郁症患者的大脑神经功能,有效缓解了抑郁症状。

综合上述研究,抑郁应激造成的免疫炎症反应,使得促炎性细胞因子在体内在外周和中枢神经系统中迅速增加,而运动在有效抑制促炎性细胞因子的活性,如抑制 IL-6 和 TNF- α 的表达,并通过改善 HPA 轴的代谢功能,有效唤醒抑郁症患者的大脑神经功能,帮助罹患抑郁症的患者缓解其抑郁状态(表 1)。

2.2 运动促进抗炎性细胞因子改善抑郁

免疫系统在抑郁发生中有着密切联系,在受到外界变化和心理压力的双重刺激下,抑郁等不良情绪状态加速促炎性细胞因子分泌增加同时促进免疫系统的作用,而机体为了应对此类反应,抗炎性细胞因子随着激活并发挥重要作用。截至目前,大量研究结论均提示适量科学的体育锻炼可对抗炎症应激的发生,不仅体现在下调促炎性细胞因子的表达,而且还表现为抗炎性细胞因子的表达上调。对此,Pedersen^[43]研究发现,急性运动会促使 IL-6、

表 1 相关炎症因子在运动中改善抑郁的作用
Table 1 The effects of related inflammatory factors on improving depression during exercise

促炎性/抗炎性细胞因子 Pro-inflammatory/anti-inflammatory cytokines	细胞因子类型 Cytokine type	在运动调控抑郁中的作用 The role of exercise in regulating depression
促炎性细胞因子 Pro-inflammatory cytokines	IL-6	运动→抑郁大鼠 IL-6 表达↓, BDNF↑, 大鼠抑郁症状得到缓解。 Exercise → depressed rats IL-6 expression ↓, BDNF ↑, depression symptoms were relieved. (1) 运动介导 NF-κB 和 TNF-α/IDO/5-HT 信号通路抑制小鼠海马神经炎症反应, 缓解小鼠认知障碍, 改善小鼠的抑郁样行为。 (1) Exercise-mediated NF-κB and TNF-α/IDO/5-HT signaling pathways inhibited hippocampal neuroinflammation, alleviated cognitive impairment and improved depression-like behavior in mice. (2) 运动→NF-κB 和 TNF-α↓, 削弱 IDO 活性, KYN 通路代谢产物↓, 促进 5-HT 入血, 透过血脑屏障后降低了抑郁发生概率。 (2) Exercise → NF-κB and TNF-α ↓, reduce IDO activity and KYN pathway metabolite ↓, promote 5-HT into blood, and reduce the probability of depression after passing the blood-brain barrier.
	TNF-α	运动导致 JAK2/STAT 信号途径破坏辅助 T 细胞 1 和辅助 T 细胞 2 平衡, IFN-γ 分化↓, 进而改善抑郁症患者的大脑功能。 Exercise leads to disruption of JAK2/STAT signaling pathway in Th1 cell and Th2 cell balance, IFN-γ differentiation ↓, and thus improves brain function in patients with depression.
	IFN-γ	(1) 运动→IL-10 表达↑, 促使机体产生抗氧化剂, 有效活化大鼠海马小胶质细胞, c-fox 和 BDNF 表达↑, 改善抑郁大鼠学习记忆和智力。 (1) Exercise → IL-10 expression ↑ promotes the body to produce antioxidants, effectively activates rat hippocampus microglia, c-fox and BDNF expression ↑, and improves learning, memory and intelligence in depressed rats.
	IL-10	(2) 运动→IL-10 释放和表达↑, 参与 NF-κB 信号通路, 降低全脑中 5-HT 含量, 降低炎症对抑郁的影响。 (2) Exercise → IL-10 release and expression ↑, participate in NF-κB signaling pathway, reduce the content of 5-HT in the whole brain, and reduce the effect of inflammation on depression.
抗炎性细胞因子 Anti-inflammatory cytokines	IL-1RA	(1) 运动达到中、高等强度后, 机体 IL-1RA 被激活, IL-1β 信号通路被抑制, 并产生抗炎效果。 (1) When exercise reaches medium or high intensity, IL-1RA is activated, IL-1β signaling pathway is inhibited, and anti-inflammatory effect is produced. (2) 运动干预后, IL-1/IL-1RA、IL-6/IL-10 及 TNF-α/IL-10 比值均有所下降, 血脑屏障的通透性有所改善, 进而促进神经发生、保护神经元功能, 改善认知功能。 (2) After exercise intervention, the ratios of IL-1/IL-1RA, IL-6/IL-10 and TNF-α/IL-10 were decreased, and the permeability of blood-brain barrier was improved, thus promoting neurogenesis, protecting neuronal function and improving cognitive function.

IL-10 及 TGF-β 等的分泌显著增加, 并且这些抗炎性细胞因子的变化也会影响脑内 BDNF 的改变, 进而影响大脑神经元功能。而对于 IL-6 属于促炎因子还是抗炎因子的争议, 我们从中发现当 IL-6 在骨骼肌中常被看作为抗炎性细胞因子, 在与 IL-10 共同作用下亦可间接达到抗炎效果^[44]。对此, 史卫俊等^[45]通过研究发现, 运动经过 12 周的有氧运动干预后外周免疫中抗炎因子 IL-10 的表达显著提高, 同时还促使机体产生抗氧化剂, 并有效活化大鼠海马中小胶质细胞, 上调脑内 c-fox 及 BDNF 的表达, 改善大鼠的学习记忆、促进其智力发展等。并且运动还促进 IL-10 的释放和表达, 参与了抑制 NF-κB 信号通路的激活, 进而降低全脑中 5-HT 等含量, 减轻炎症反应对抑郁症状的影响。

通过标记周围组织中慢性炎症系统内的炎症因子指标, 观察运动对抑郁等精神疾病脑组织中分

子的变化, 并由外周透过血脑屏障进入中枢系统后神经免疫的活性变化。Monteiro 等^[46]发现, 运动在促进肌肉收缩时, 肌肉组织将会加速产生 IL-1RA、IL-6 及 IL-10 等抗炎因子的分泌, 并且在影响巨噬细胞、T 细胞及 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLR) 等活性, 进而减少神经炎症反应, 改善抑郁等不良情绪状态。此外, 当运动强度达到中、高等强度后, 机体中 IL-1RA 被激活, 进而抑制 IL-1β 信号通路, 并产生抗炎效果。而 Chupel 等^[47]也证实了经过长期运动干预后, IL-1/IL-1RA、IL-6/IL-10 及 TNF-α/IL-10 的比值均有所下降, 同时改善了血脑屏障的通透性, 进而促进神经发生、保护神经元功能, 改善认知功能。作为一个存在于中枢神经系统中多功能的细胞因子, TGF-β 在神经免疫调节过程中维持了神经元和轴突的活性, 调控星形胶质细胞的分泌水平和小胶质细胞增殖水平, 从而调控神经细胞的凋

亡。而 TGF- β 的亚型之一, TGF- β 1 可通过运动对抑郁模型大鼠抑郁样行为进行调控, 对此郝卓^[48] 通过实验发现有氧运动有效上调了 TGF- β 1 基因的表达水平, 从中观察到抑郁造成大鼠海马神经元的损坏, 并导致了炎症反应的出现, TGF- β 1 作用于海马神经元受损情况进行保护和修复; 而在有氧运动干预后, 为了应对神经免疫的发生, 抑郁大鼠海马中 TGF- β 1 会随着升高, 并保护海马的功能和结构, 对大鼠的抑郁样情况进行有效改善效果。综上所述, 为了应对抑郁造成的神经免疫炎症反应, 抗炎性细胞因子的激活随着促炎性细胞因子共同发生, 并且在应对抑郁症状造成的不良情绪反应, 运动可在其中发挥重要作用, 通过上调抗炎性细胞因子的表达、抑制促炎性细胞因子的表达, 如 IL-1RA、IL-10 及 TGF- β 透过血脑屏障后进入海马, 有效激活星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞, 进而改善中枢神经功能, 缓解和改善抑郁样行为, 甚至有着抗抑郁的重要效果, 帮助罹患抑郁症的患者走出困境(表 1)。

3 小结与展望

近年来, 生物学和体育学虽在运动改善抑郁的作用进行了大量研究, 但仍缺少相关总结和综述。对此, 本研究总结发现抑郁的发生、发展与机体的炎症反应有关, 并且证实了促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子在炎症系统中对运动改善抑郁有着重要的调控作用。运动通过抑制促炎性细胞因子 IL-6、TNF- α 生成, 以及上调抗炎性细胞因子 IL-1RA、IL-10 的活性, 与促炎性细胞因子发生拮抗作用, 有效减少神经炎症反应的发生。

虽然, 目前有关运动改善抑郁的相关生理机制研究在理论和实践上已取得一定的成果, 但仍存在一些尚待解决和完善之处, 在此也对未来研究提出部分展望, 并且还需明确以下几个问题: (1) 目前对运动在改善抑郁的机制研究中常只在作用过程中起点和终端进行分子和基因的测量, 对此猜想是否可以在作用过程中的变化及是否可以在不同作用时间段中进行相关分子的测量, 进而对在不同运动过程和时间段对抑郁的缓解和改善程度进行更为深入的研究? (2) 过量运动是否使运动改善抑郁的良好效果产生反作用, 进而对大脑神经功能造成抑制性作用, 因此何种运动强度、何种运动频率及何种运动时间才能达到更为科学的作用效果并且保

证长期的有益效果? (3) 神经解剖学在对抑郁症患者脑的功能和结构的研究中进行了大量投入, 但对各脑区(如海马体、下丘脑、前额叶、扣带回、尾状核等重要区域)在参与调控抑郁不良状态中的重要作用仍需作进一步研究。对于上述问题的研究和阐述将有助于明确运动在抗抑郁中的重要角色, 并且在运动介导免疫炎症反应中改善抑郁的分子机制研究将为缓解和治疗抑郁症夯实理论根基, 挖掘新的学科生长点。

参考文献:

- [1] Smith K. Mental health: a world of depression [J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 181.
- [2] Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: a review [J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(1): 151-171.
- [3] Schuch FB, Stubbs B. The role of exercise in preventing and treating depression [J]. *Curr Sports Med Rep*, 2019, 18(8): 299-304.
- [4] Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1995, 19(1): 11-38.
- [5] Ng A, Tam WW, Zhang MW, et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in elderly patients with depression or Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12050.
- [6] Pan Y, Lin W, Wang W, et al. The effects of central pro-and anti-inflammatory immune challenges on depressive-like behavior induced by chronic forced swim stress in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 247: 232-240.
- [7] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. *Cell*, 2015, 161(2): 264-276.
- [8] Won E, Kim YK. Stress, the autonomic nervous system, and the immune-kynurenine pathway in the etiology of depression [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(7): 665-673.
- [9] Yao X, Yang C, Wang C, et al. High-fat diet consumption in adolescence induces emotional behavior alterations and hippocampal neurogenesis deficits accompanied by excessive microglial activation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8316.
- [10] Konstantinou G, Spyropoulou A, Zervas I. Immune-inflammatory and autoimmune mechanisms in postpartum depression [J]. *Psychiatriki*, 2020, 31(1): 47-56.
- [11] Lu Y, Mak KK, van Bever HP, et al. Prevalence of anxiety and depressive symptoms in adolescents with asthma: a meta-analysis and meta-regression [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012, 23(8): 707-715.
- [12] Martínez-Cengotitabengoa M, Carrascón L, O'Brien JT, et al. Peripheral inflammatory parameters in late-life depression: a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): 2022.

- [13] 蒋良, 邢文龙, 李林丰, 等. 血清炎症因子 IL-10、IFN- γ 与抑郁障碍的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(3): 542-545.
- [14] Sodhi RK, Bansal Y, Singh R, et al. IDO-1 inhibition protects against neuroinflammation, oxidative stress and mitochondrial dysfunction in 6-OHDA induced murine model of Parkinson's disease [J]. Neurotoxicology, 2021, 84: 184-197.
- [15] Zhang J, He H, Qiao Y, et al. Priming of microglia with IFN- γ impairs adult hippocampal neurogenesis and leads to depression-like behaviors and cognitive defects [J]. Glia, 2020, 68(12): 2674-2692.
- [16] Stieg MR, Sievers C, Farr O, et al. Leptin; a hormone linking activation of neuroendocrine axes with neuropathology [J]. Psychoneuroendocrinology, 2015, 51: 47-57.
- [17] Menke A. Is the HPA axis as target for depression outdated, or is there a new hope? [J]. Front Psychiatry, 2019, 10: 101.
- [18] 罕园园, 代解杰. 抑郁症动物模型与其发病机制研究的进展 [J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(3): 321-326.
- [19] Doane LD, Franz CE, Prom-Wormley E, et al. Negative emotionality, depressive symptoms and cortisol diurnal rhythms: analysis of a community sample of middle-aged males [J]. Horm Behav, 2011, 60(2): 202-209.
- [20] Kim YK, Na KS, Myint AM, et al. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2016, 64: 277-284.
- [21] Pitsillou E, Bresnehan SM, Kagarakis EA, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression [J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(1): 753-770.
- [22] Anderson NR, Buffone A Jr, Hammer DA. T lymphocytes migrate upstream after completing the leukocyte adhesion cascade [J]. Cell Adh Migr, 2019, 13(1): 163-168.
- [23] de Vries EE, van den Munckhof B, Braun KP, et al. Inflammatory mediators in human epilepsy: a systematic review and meta-analysis [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 63: 177-190.
- [24] Anacker C, Cattaneo A, Luoni A, et al. Glucocorticoid-related molecular signaling pathways regulating hippocampal neurogenesis [J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(5): 872-883.
- [25] Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions [J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(2): 335-343.
- [26] Knoblach SM, Faden AI. Interleukin-10 improves outcome and alters proinflammatory cytokine expression after experimental traumatic brain injury [J]. Exp Neurol, 1998, 153(1): 143-151.
- [27] Szot P, Franklin A, Figlewicz DP, et al. Multiple lipopolysaccharide (LPS) injections alter interleukin 6 (IL-6), IL-7, IL-10 and IL-6 and IL-7 receptor mRNA in CNS and spleen [J]. Neuroscience, 2017, 355: 9-21.
- [28] Worthen RJ, Garzon Zighelboim SS, Torres Jaramillo CS, et al. Anti-inflammatory IL-10 administration rescues depression-associated learning and memory deficits in mice [J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 246.
- [29] 李菲, 陈慧彬, 吴帅, 等. 转化生长因子- β 1 与硒蛋白 P 在慢性应激性抑郁发生中的作用及关系 [J]. 陕西师范大学学报 (自然科学版), 2014, 42(4): 57-64.
- [30] Graciarena M, Depino AM, Pitossi FJ. Prenatal inflammation impairs adult neurogenesis and memory related behavior through persistent hippocampal TGF β ₁ downregulation [J]. Brain Behav Immun, 2010, 24(8): 1301-1309.
- [31] Mihailova S, Ivanova-Genova E, Lukanov T, et al. A study of TNF- α , TGF- β , IL-10, IL-6, and IFN- γ gene polymorphisms in patients with depression [J]. J Neuroimmunol, 2016, 293: 123-128.
- [32] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6 [J]. Physiol Rev, 2008, 88(4): 1379-1406.
- [33] Zhao C, Ma H, Yang L, et al. Long-term bicycle riding ameliorates the depression of the patients undergoing hemodialysis by affecting the levels of interleukin-6 and interleukin-18 [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13: 91-100.
- [34] Paolucci EM, Loukov D, Bowdish DME, et al. Exercise reduces depression and inflammation but intensity matters [J]. Biol Psychol, 2018, 133: 79-84.
- [35] 吕薇, 白洁. 抑郁症中免疫系统与 5 羟色胺系统的相互作用 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(7): 1757-1759.
- [36] Saeidienik F, Shahraki MR, Fanaei H, et al. The effects of iron oxide nanoparticles administration on depression symptoms induced by LPS in male wistar rats [J]. Basic Clin Neurosci, 2018, 9(3): 209-216.
- [37] Algaidi SA, Eldomiaty MA, Elbastwisy YM, et al. Effect of voluntary running on expression of myokines in brains of rats with depression [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2019, 33: 2058738419833533.
- [38] 齐红梅, 刘微娜, 季浏. 运动抗抑郁的神经生物学机制综述 [J]. 首都体育学院学报, 2013, 25(5): 459-464.
- [39] Zhang Y, Zhao Y, Pan F, et al. EGB761 attenuates depressive-like behaviours induced by long-term light deprivation in C57BL/6J mice through inhibition of NF- κ B-IL-6 signalling pathway [J]. Cent Eur J Immunol, 2016, 41(4): 350-357.
- [40] 刘瑞莲, 屈红林. 有氧运动干预 CUMS 小鼠海马神经炎症及改善 NF- κ B、TNF- α /IDO/5-HT 信号通路的调控机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(13): 1563-1570.
- [41] Souza LC, Jesse CR, del Fabbro L, et al. Swimming exercise prevents behavioural disturbances induced by an intracerebroventricular injection of amyloid- β ₁₋₄₂ peptide through modulation of cytokine/NF- κ B pathway and indoleamine-2,3-dioxygenase in mouse brain [J]. Behav Brain Res, 2017, 331: 1-13.