

综述

NLRP3 炎症小体在抑郁症发病机制中的作用

邢梦娟, 彭代辉

上海交通大学 医学院附属精神卫生中心, 上海市重性精神病重点实验室, 上海 200030

[摘要] 抑郁症是一种严重的精神疾病, 给个人和社会带来了严重的健康风险与经济负担。目前有关抑郁症发病机制的理论众多, 如神经递质紊乱、内分泌失调、神经元适应性和可塑性损害、氧化应激和线粒体功能障碍等。近年来, 关于免疫功能异常在抑郁症发病中的研究日益增多, 该文就天然免疫因子 NLRP3 炎症小体在抑郁症发病机制中作用的研究进展进行综述。

[关键词] 抑郁症; 发病机制; NLRP3 炎症小体; 细胞因子

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.02.019 **[中图分类号]** R749.4 **[文献标志码]** A

Research progress of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of depression disorder

XING Meng-juan, PENG Dai-hui

Shanghai Key Laboratory of Severe Mental Disorders, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

[Abstract] Depression disorder is a kind of serious mental illness which poses high health risks and heavy financial burden to individuals and the society. Currently, there are many theories on the pathogenesis of depression disorder, such as neurotransmitter disorders, endocrine disorders, abnormal neuronal adaptability and plasticity, oxidative stress and mitochondrial dysfunction and so on. In the lately decade, the research of immune dysfunction in the pathogenesis of depression has become a newly hot-point. This review summarizes NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of depression disorder.

[Key words] depression disorder; pathogenesis mechanism; NLRP3 inflammasome; cytokine

抑郁症以情绪低落、活动减少及思维迟缓等三大症状为核心特征, 是导致精神残疾的第四大病因。2014 年 *Nature* 发布的抑郁症流行病学报告显示, 中国抑郁症发病率为 3.0%^[1], 与 Gu 等^[2] 发现的中国大陆抑郁症终生患病率 (约 3.3%) 基本一致。目前, 探究抑郁症发病机制的理论有很多, 如神经递质紊乱、内分泌失调、神经元适应性和可塑性损害、氧化应激和线粒体功能障碍等^[3-4], 但上述理论也只能部分解释抑郁症发病的原因。近年来, 针对免疫系统研究已逐渐成为抑郁症发病机制的研究热点。有报道称, 抑郁症患者外周血中促炎因子、细胞因子及相关受体水平均较正常人高^[5], 炎症因子水平与抑郁症的严重程度密切相关^[6]; 然而, 抑制炎症信号通路, 则可减少抑郁症患者的相关情绪症状^[7]。在免疫系统中, 固有免疫既能清除外来病原体又能诱导产生适应性免疫应答, 是机体的第一道保护屏障。该系统包含有多种种系编码模式识别受体 (germline encoded pattern recognition receptors, PRRs), 其中核苷酸结合寡聚化结构域样受体 [NOD

(nucleotide-binding oligomerization domain) -like receptors, NLRs] 的作用最为广泛。2002 年, Martinon 等^[8] 首次提出炎症小体 (inflammasome) 概念, 并描述炎症小体是 NLRs 家族及其形成的多蛋白水解复合物。目前已知炎症小体有 4 种, 即 NLRP1 (NLR family, pyrin domain-containing 1)、NLRP3 (NLR family, pyrin domain-containing 3)、NLRC4 (NLR family CARD domain-containing protein 4) 和 AIM2 (absent in melanoma-2) 炎症小体。其中 NLRP3 炎症小体活化的刺激物最为广泛, 该炎症小体已被认为是潜在的抑郁症炎症标志物之一。因此, 本文对 NLRP3 炎症小体的研究进展进行综述。

1 固有免疫与抑郁症

人体免疫分为天然免疫 (即固有免疫) 和适应性免疫两大类。固有免疫的发生是通过 PRRs 识别病原高度保守结构即病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81571327); 上海市卫生和计划生育委员会项目 (201640003); 上海市精神卫生中心院级课题 (2017-YJ-15) (General Program of National Natural Science Foundation of China, 81571327; Shanghai Health and Family Planning Commission Program, 201640003; Shanghai Mental Health Center Program, 2017-YJ-15)。

[作者简介] 邢梦娟 (1983—), 女, 住院医师, 硕士; 电子信箱: xingmj0209@sina.com。

[通信作者] 彭代辉, 电子信箱: pdhsh@126.com。

patterns, PAMPs), 并产生相应的免疫反应^[9]。其中, PRRs 包括 3 种类型, 即 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs)、NLRs、C 型凝集素受体 (C-type lectin receptors, CLR)。在所有 PRRs 中, NLRs 不仅能感知病原、识别由死亡细胞或受损细胞释放的危险信号, 还更易发生突变以结合不断变化的病原分子保护宿主^[10], 在固有免疫中发挥重要作用。

TLR4 是第一个被发现的 Toll 样受体, 其主要功能为识别非自体分子, 在外周单核细胞及中枢小胶质细胞中广泛表达。最早关于 TLR4 与免疫相关的研究发现, TLR4 不仅能刺激糖皮质激素的分泌^[11], 还能诱导下丘脑室旁神经元上调表达 *CRH* 基因^[12]。另有研究报道, TLR4 可参与神经损伤炎症过程的发生发展, 如 Lewis 等^[13]的研究证明 TLR4 参与神经炎症性疼痛, Heneka 等^[14]发现 TLR4 参与介导神经变性疾病。近年来, Kéri 等^[15]的研究发现在抑郁症患者的单核细胞中 TLR4 水平较高, 而抗抑郁治疗后, 不仅抑郁症状有所改善, TLR4 水平也出现显著下降, 进而表明 TLR4 与抑郁症的病理过程存在某种相关性。随后在进一步的研究^[16]中发现, TLR4 在抑郁症中的作用可能是 TLR4 与下丘脑-垂体-肾上腺皮质 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴相互作用的结果, 经证实, TLR4 的活化不仅可短期影响 HPA 轴活性, 还可在应激源的作用下长期影响 HPA 轴活性。这一结论与之前的研究结果^[15]相一致, 也进一步证明了 TLR4 活性与抑郁症病理过程的重要关系。

2 NLRP3 炎症小体与固有免疫

炎症小体是由 PRRs 参与组装、能被多种 PAMPs 或损伤相关分子模式活化的多蛋白复合物, 是固有免疫系统的重要组成部分。大量研究^[17-18]发现, 炎症小体参与人类多种疾病的病理发生过程。目前在已知的 4 种炎症小体中, NLRP3 炎症小体活化的刺激物种类最为广泛。该刺激物主要表达于外周免疫的巨噬细胞和中枢免疫的脑内小胶质细胞中。由于上述 2 种细胞为外周和中枢的主要免疫细胞, 因此 NLRP3 炎症小体在全身免疫应答中的作用至关重要。NLRP3 炎症小体由 NLRP3、凋亡相关微粒蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a carboxy-terminal, ASC) 及半胱氨酸天门冬氨酸酶-1 (caspase-1) 前体构成。当 NLRP3 炎症小体活化后, 可通过 MAPK (mitogen-activated protein kinases) 和 NF- κ B 信号通路裂解前体 caspase-1 为成熟的 caspase-1, 进而裂解下游的前体白细胞介素 1 β /白细胞介素 18 (interleukin-1 β /

interleukin-18, IL-1 β /IL-18) 为成熟的 IL-1 β 与 IL-18^[19], 引起一系列炎症的病理生理过程的发生。

3 NLRP3 炎症小体在抑郁症发病机制中的作用

3.1 NLRP3 炎症小体与抑郁症外周免疫

大量研究^[20]已证实, 炎症因子在抑郁症发病机制中发挥重要作用。IL-1 β 是一个重要的炎症因子, 也是炎症小体的主要活化产物之一, 广泛参与应激过程。这些研究结果也是炎症小体参与应激、抑郁症病理过程的直接证据。脂多糖诱导小鼠抑郁样行为的研究^[21]首次证实, NLRP3 炎症小体参与抑郁症的发病过程; 同时该研究还发现, NLRP3 炎症小体抑制剂可阻断其抑郁行为。临床研究^[22]发现, NLRP3 活化与 IL-1 β /IL-18 有很高的相关性; 此外, 有研究^[23]报道, 抗抑郁药物可降低血清 IL-1 β 水平却不降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平, 进一步提示 IL-1 β 对抗抑郁治疗的反应。Zhang 等^[24]在动物模型的研究结果也支持这一理论, 他们发现 NLRP3 炎症小体的各组分表达增加、炎症小体的活性增强, 均可使血清 IL-1 β 水平升高。近期, Su 等^[25]在 *NLRP3* 基因敲除的动物模型中发现, 当敲除 *NLRP3* 基因后, 经典的慢性轻度不可预测性应激动物模型并不能成功建立抑郁动物模型, 且在外周血中没有发现 IL-1 β 水平升高。因此, 上述研究结果从多个层面证实, NLRP3 炎症小体在抑郁症发病机制中的作用, 并推测 NLRP3 炎症小体可能是新的抑郁症生物标记物之一。

3.2 NLRP3 炎症小体与抑郁症中枢免疫

临床研究^[26]发现, 心理应激可使人体外周血及大脑中大量表达促炎因子。Bufalino 等^[27]的研究发现, 在自杀死亡的抑郁症患者大脑样本中, 存在大量的内源性免疫因子, 如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TLR3 及 TLR4 等。大量研究已证实, 海马在抑郁症发病机制中的作用至关重要, 因此研究 NLRP3 炎症小体在海马脑区的活性也就显得尤为关键。早期抑郁症动物模型研究^[28]发现, IL-1 β 通过抑制海马神经前体细胞形成及肾上腺皮质功能激活而介导抑郁。近年来 Liu 等^[29]也利用抑郁症动物模型进行研究, 发现海马区域的 NLRP3 是被激活的, 这与前期的研究结果^[28]相一致, 且进一步解释了抑郁症患者 IL-1 β 水平为何升高。Cheng 等^[30]利用 *TLR4* 基因敲除动物模型发现, *TLR4* 基因缺失的小鼠海马内细胞因子水平显著下降, 且小鼠对习得性无助更耐受。Iwata 等^[31]利用 *NLRP3* 基因敲除小鼠模型研究发现, 应激可改变海马区域的

ATP-P2x7R-NLRP3 炎症信号通路活性而诱导抑郁的发生。Alcocer-Gómez 等^[32]通过慢性应激诱导抑郁的动物模型发现,小鼠前额皮质及海马的 *IL-1β* mRNA 及蛋白表达均增加,且进一步证明抑郁相关行为依赖于 *NLRP3* 基因的表达。同时, Su 等^[25]的最新研究也支持这一结果。大量抑郁动物模型的研究表明, *NLRP3* 直接参与了抑郁症的病理发生过程;但目前应激诱导抑郁动物模型的研究结果仅发现, *NLRP3* 炎症小体的表达水平或活性变化可引起细胞因子的变化及相应的动物行为学改变。究竟 *NLRP3* 炎症小体是通过何种路径影响最终的动物行为学变化,目前尚不清楚。此外,中枢神经环路异常也是导致抑郁症发生的重要因素之一,而目前有关 *NLRP3* 炎症小体在抑郁症神经环路中的作用机制也缺乏相应的研究报道。另外,在细胞水平的分子机制研究中发现,中枢前体神经细胞发生及神经可塑性也是抑郁症的重要病理机制之一,而目前有关 *NLRP3* 炎症小体在这些方向的研究也甚为少见。因此,加强对 *NLRP3* 炎症小体在上述几个方向的研究,将可能在抑郁症的病理机制研究中实现新的突破。

3.3 NLRP3 炎症小体与抑郁症 HPA 轴

已知细胞因子是 HPA 轴的强刺激物^[33],抑郁症患者的细胞因子(如 *IL-1*、*IL-6*、*CRP*、*TNF-α* 等)水平也普遍升高,而 meta 分析的结果提示抑郁症患者皮质醇水平明显高于正常人,那么抑郁症患者的细胞因子水平与 HPA 轴是否存在某种关系呢? Goshen 等^[28]报道, *IL-1β* 是第一个被发现能增加 HPA 轴活性的细胞因子,并通过影响 HPA 轴的各个水平参与抑郁症 HPA 轴功能的失调。由于 *IL-1β* 是炎症小体的重要底物之一,其水平也直接反映了炎症小体的活化程度。Wellman^[34]的研究发现,高糖皮质激素水平可引起海马及中层前额皮质的锥体神经元萎缩,并导致抑郁症状的出现。Zhang 等^[24]用慢性不可预测性应激诱导抑郁动物模型发现,该抑郁模型鼠血清糖皮质激素水平与 *NLRP3* 炎症小体的各个组分及底物均同时增高,当用 *NLRP3* 炎症小体抑制剂预处理时,可降低血清及海马 *IL-1β* 水平,并缓解模型鼠的抑郁行为,而糖皮质激素水平是否受到抑制尚无定论。

4 NLRP3 炎症小体与抗抑郁治疗

Hannestad 等^[23]发现抗炎药物也有抗抑郁作用,那么抗抑郁治疗是否有抗炎作用呢?针对抑郁症的基础与临床研究发现, *NLRP3* 炎症小体均处于活化状态,而抗抑郁治疗则可抑制 *NLRP3* 炎症小体的活性^[35]。三环类抗抑郁药物阿米替林可抑制 *NLRP3* 与 *caspase-1* 基因表达、降

低血清 *IL-1β/IL-18* 水平,但未发现线粒体活性氧产物与炎症小体活化的相关性^[22];同时, Abbasi 等^[36]认为线粒体功能障碍不参与抑郁症炎症小体活化,这与之前的研究结论^[22]并不一致。作为临床一线抗抑郁治疗的 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)类药物,其抗抑郁治疗是否影响 *NLRP3* 炎症小体的活性也是一个需要明确的问题。Warner-Schmidt 等^[37]发现, SSRI 类药物能增加大脑前额皮质 *TNF-α* 及干扰素 γ (interferon- γ , *IFN-γ*) 水平,而抗炎介质则可抑制这种改变^[36],如 Cheng 等^[30]在海马区发现,氟西汀可抑制海马细胞因子与炎症因子水平升高; Du 等^[38]的研究发现,氟西汀可显著抑制外周巨噬细胞、中枢小胶质细胞的 *NLRP3* 炎症小体活化及 *caspase-1* 裂解及 *IL-1β* 分泌,也显著减少活性氧的产生; Pan 等^[39]的最新研究发现,氟西汀能逆转前额皮质 *NLRP3* 炎症小体形成及 *IL-1β* 水平。上述研究结果显示, SSRI 类与三环类抗抑郁药的抗炎作用机制可能不同,但该两类药物均可对 *NLRP3* 炎症小体产生一定的效应,那么 *NLRP3* 炎症小体是否是抗抑郁治疗的一个中心靶点,目前尚需进一步明确。尽管 *NLRP3* 炎症小体在抗抑郁治疗的具体机制至今未解,但仍可以推测其可作为评估抗抑郁治疗效果的潜在生物标记物之一。

5 总结与展望

免疫异常假说是抑郁症发病机制研究中的一个重要假说。近十年来抑郁症细胞因子异常一直是研究热点,无论是从外周免疫系统还是中枢系统角度,越来越多来自临床及动物模型的研究均提供了确切的证据^[5-7]。目前,已知与抑郁症发病相关的细胞因子包括 *IL-1β*、*IL-6*、*TNF-α*、*IFN-γ*、C 反应蛋白等^[20],其中有关 *IL-1β*、*IL-6* 及 *TNF-α* 的研究较多,作用也较为明确。

NLRP3 炎症小体是固有免疫的重要组成部分,在全身免疫中发挥着至关重要的作用。当 *NLRP3* 炎症小体活化后,可生成有生物活性的细胞因子 *IL-1β* 及 *IL-18*,从而介导一系列病理生理过程。临床研究^[22]发现,抑郁症患者外周血单核细胞的 *NLRP3* 炎症小体各组分及效应产物 *IL-1β* 明显高于正常人,而在接受抗抑郁治疗后这些异常指标将逐渐趋于正常,这一研究结果清晰显示了抑郁症与 *NLRP3* 的关系。在动物抑郁模型的中枢及外周研究^[25]中均发现 *NLRP3* 的显著变化,进而推测 *NLRP3* 炎症小体可能是抑郁症治疗的一个重要靶点。因此, *NLRP3* 在抑郁症的筛查、早期识别与治疗方面均具有非常重要的临床价值。此外,由于目前关于 *IL-1β* 在抑郁症中作用的研究较多,而针对 *NLRP3*



炎症小体的另一效应产物——IL-18的研究相对较少,究竟IL-18在抑郁症发病机制中能发挥何种作用以及IL-1 β 与IL-18之间是否存在相互作用均尚无定论。因此,针对IL-18的相关研究有望成为抑郁症研究的另一个重要方向。

综上所述,NLRP3炎症小体在抑郁症发病机制中发挥着非常重要的作用。作为固有免疫的重要组成部分,

NLRP3炎症小体不仅涉及抑郁症的病理生理过程,也参与抑郁症的治疗过程。因此,在今后的基础与临床研究中继续加强对NLRP3炎症小体通路的研究,可为进一步探索免疫机制与抑郁症之间的潜在关系提供理论基础;同时,针对NLRP3炎症小体进行新药研发,也将为新一代抗抑郁药物的产生提供方向。

参·考·文·献

- [1] Smith K. Mental health: a world of depression[J]. Nature, 2014, 515(7526): 181.
- [2] Gu L, Xie J, Long J, et al. Epidemiology of major depressive disorder in mainland China: a systematic review[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e65356.
- [3] Oglodek E, Szota A, Just M, et al. The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression[J]. Pharmacol Rep, 2014, 66(5): 776-781.
- [4] Gardner A, Boles RG. Beyond the serotonin hypothesis: mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, 35(3): 730-743.
- [5] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target[J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(1): 22-34.
- [6] Lindqvist D, Janelidze S, Hagell P, et al. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity[J]. Biol Psychiatry, 2009, 66(3): 287-292.
- [7] Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. JAMA Psychiatry, 2014, 71(12): 1381-1391.
- [8] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β [J]. Mol Cell, 2002, 10(2): 417-426.
- [9] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity[J]. Cell, 2006, 124(4): 783-801.
- [10] DeYoung BJ, Innes RW. Plant NBS-LRR proteins in pathogen sensing and host defense[J]. Nat Immunol, 2006, 7(12): 1243-1249.
- [11] Kanczkowski W, Alexaki VI, Tran N, et al. Hypothalamo-pituitary and immune-dependent adrenal regulation during systemic inflammation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(36): 14801-14806.
- [12] Loum-Ribot E, Lafon P, Chaigniau M, et al. Glucocorticoids down-regulate lipopolysaccharide-induced *de novo* production of neurotensin mRNA in the rat hypothalamic, paraventricular, corticotrophin-releasing hormone neurons[J]. Neuroimmunomodulation, 2006, 13(3): 170-178.
- [13] Lewis SS, Loram LC, Hutchinson MR, et al. (+)-Naloxone, an opioid-inactive toll-like receptor 4 signaling inhibitor, reverses multiple models of chronic neuropathic pain in rats[J]. J Pain, 2012, 13(5): 498-506.
- [14] Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(7): 463-477.
- [15] Kéri S, Szabó C, Kelemen O. Expression of Toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder[J]. Brain Behav Immun, 2014, 40: 235-243.
- [16] Liu J, Buisman-Pijlman F, Hutchinson MR. Toll-like receptor 4: innate immune regulator of neuroimmune and neuroendocrine interactions in stress and major depressive disorder[J]. Front Neurosci, 2014, 8: 309.
- [17] Leemans JC, Cassel SL, Sutterwala FS. Sensing damage by the NLRP3 inflammasome[J]. Immunol Rev, 2011, 243(1): 152-162.
- [18] Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, et al. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review[J]. Front Neurosci, 2014, 8: 315.
- [19] Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body[J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 229-265.
- [20] Müller N. Immunology of major depression[J]. Neuroimmunomodulation, 2014, 21(2/3): 123-130.
- [21] Zhang Y, Liu L, Peng YL, et al. Involvement of inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced mice depressive-like behaviors[J]. CNS Neurosci Ther, 2014, 20(2): 119-124.
- [22] Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Casas-Barquero N, et al. NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder[J]. Brain Behav Immun, 2014, 36: 111-117.
- [23] Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis[J]. Neuropsychopharmacology, 2011, 36(12): 2452-2459.
- [24] Zhang Y, Liu L, Liu YZ, et al. NLRP3 inflammasome mediates chronic mild stress-induced depression in mice *via* neuroinflammation[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2015, 18(8): 1-8.
- [25] Su WJ, Zhang Y, Chen Y, et al. NLRP3 gene knockout blocks NF- κ B and MAPK signaling pathway in CUMS-induced depression mouse model[J]. Behav Brain Res, 2017, 322(Pt A): 1-8.
- [26] Jones KA, Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders[J]. Mol Cell Neurosci, 2013, 53: 52-62.
- [27] Bufalino C, Hepgul N, Aguglia E, et al. The role of immune genes in the association between depression and inflammation: a review of recent clinical studies[J]. Brain Behav Immun, 2013, 31: 31-47.
- [28] Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O, et al. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice *via* adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression[J]. Mol Psychiatry, 2008, 13(7): 717-728.
- [29] Liu B, Xu C, Wu X, et al. Icaritin exerts an antidepressant effect in an unpredictable chronic mild stress model of depression in rats and is associated with the regulation of hippocampal neuroinflammation[J]. Neuroscience, 2015, 294: 193-205.
- [30] Cheng Y, Pardo M, Armini RS, et al. Stress-induced neuroinflammation is mediated by GSK3-dependent TLR4 signaling that promotes susceptibility to depression-like behavior[J]. Brain Behav Immun, 2016, 53: 207-222.
- [31] Iwata M, Ota KT, Li XY, et al. Psychological stress activates the inflammasome *via* release of adenosine triphosphate and stimulation of the purinergic type 2X7 receptor[J]. Biol Psychiatry, 2016, 80(1): 12-22.
- [32] Alcocer-Gómez E, Ulecia-Morón C, Marín-Aguilar F, et al. Stress-induced depressive behaviors require a functional NLRP3 inflammasome[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(7): 4874-4882.
- [33] Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research[J]. Psychosom Med, 2011, 73(2): 114-126.
- [34] Wellman CL. Dendritic reorganization in pyramidal neurons in medial prefrontal cortex after chronic corticosterone administration[J]. J Neurobiol, 2001, 49(3): 245-253.
- [35] Xue J, Li H, Deng X, et al. L-Menthone confers antidepressant-like effects in an unpredictable chronic mild stress mouse model *via* NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory cytokines and central neurotransmitters[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2015, 134: 42-48.
- [36] Abbasi SH, 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.
- [37] Warner-Schmidt JL, Vanover KE, Chen EY, et al. Antidepressant effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are attenuated by antiinflammatory drugs in mice and humans[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(22): 9262-9267.
- [38] Du RH, Tan J, Sun XY, et al. Fluoxetine inhibits NLRP3 inflammasome activation: implication in depression[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2016, 19(9). DOI: 10.1093/ijnp/pyw037.
- [39] Pan Y, Chen XY, Zhang QY, et al. Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 β -related inflammation in prefrontal cortex of depressive rats[J]. Brain Behav Immun, 2014, 41: 90-100.

[收稿日期] 2017-03-17

[本文编辑] 邢宇洋

