

综述

快感缺失的炎症机制研究进展

吴则南, 张 晨

上海交通大学医学院附属精神卫生中心生化药理研究室, 上海 200030

[摘要] 快感缺失存在于多种精神疾病, 是预测患者转归的重要指标。完善快感缺失的概念, 深入探究其机制, 从而进一步明确其病理生理学基础, 有利于相关疾病的诊断和治疗。近年来, 大量研究表明机体炎症状态下犬尿氨酸途径与四氢生物蝶呤代谢的异常会导致奖赏环路神经损伤和递质紊乱, 与快感缺失的发生和发展密切相关。该文以此为重点, 对快感缺失炎症机制的研究进展进行综述。

[关键词] 快感缺失; 奖赏回路; 炎症; 犬尿氨酸途径; 四氢生物蝶呤

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.02.018 **[中图分类号]** R34; R749 **[文献标志码]** A

Research advances in inflammatory mechanism of anhedonia

WU Ze-nan, ZHANG Chen

Biochemical Pharmacology Laboratory, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

[Abstract] Anhedonia, a typical symptom of many mental diseases, is also an important indicator for treatment outcome. Further exploration of the mechanism of anhedonia and clear definition and illustration of its pathophysiological basis are helpful to the diagnosis and treatment of related diseases. In recent years, converging evidence has implicated that inflammation-driven alterations in kynurenine pathway (KP) and tetrahydrobiopterin (BH4) metabolism lead to nerve injury and disturbance of neurotransmitter in reward circuit, which is closely related to the emergence and development of anhedonia. Therefore, this review aims to summarize the research advances in the inflammatory mechanism of anhedonia, with the emphasis on both KP and BH4 metabolism.

[Key words] anhedonia; reward circuit; inflammation; kynurenine pathway; tetrahydrobiopterin

快感缺失指对活动失去兴趣或愉快感^[1], 是抑郁症的标志性症状, 也是精神分裂症阴性症状的维度之一。此外, 强迫障碍、成瘾障碍等多种精神疾病患者也可能有快感缺失的临床表现。大量研究表明, 快感缺失症状不仅具有诊断价值, 还有早期识别精神疾病、预测疾病治疗转归的潜力。该症状的出现及加重可能代表更高的青少年抑郁症发病风险^[2]; 严重的快感缺失可能是精神障碍患者自杀行为的重要危险因素^[3]; 该症状的有无及其程度还可能是抗抑郁药物、经颅磁刺激等治疗方式有效性的关键预测因子^[4]。综上所述, 快感缺失症状涉及疾病范围广, 临床意义丰富, 已成为精神病学领域最具研究价值的症状之一。

炎症在各类精神疾病发生、发展中的作用一直是近年的研究热点, 但各类研究难以就其在抑郁症等精神疾病中的作用或意义得出明确、统一的结论, 因为这类疾病患者

临床表现复杂、异质性过大。以快感缺失等症状为切入点, 探究具体症状的炎症机制, 目前已成为新的研究方向。在此基础上的大量临床研究及动物实验显示, 机体炎症状态下各类炎症蛋白、细胞因子水平升高可能会影响四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)等关键代谢物水平, 导致大脑奖赏系统递质紊乱, 从而引发各种类型的快感缺失症状^[5-8]。本文将对探究快感缺失与机体炎症关系的研究进行综述, 且以犬尿氨酸途径(kynurenine pathway, KP)和BH4代谢异常为重点, 对机体炎症反应导致快感缺失的可能机制进行探讨。

1 概述

1.1 炎症的概念

本文所讨论的炎症主要是指由感染、注射疫苗、衰

[基金项目] 国家重点研发计划(2018YFC1314302); 国家自然科学基金(81471358, 81771450); 上海市科学技术委员会西医引导类项目(19411969300); 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划(20152530)。

[作者简介] 吴则南(1996—), 男, 硕士生; 电子信箱: zenan_wu@163.com。

[通信作者] 张 晨, 电子信箱: zhangchen645@gmail.com。

[Funding Information] National Key Research and Development Program of China (2018YFC1314302); National Natural Science Foundation of China (81471358, 81771450); Western Medicine Guide Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (19411969300); Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (20152530).

[Corresponding Author] ZHANG Chen, E-mail: zhangchen645@gmail.com.



老、肥胖等各种因素引起的机体整体水平的炎症反应,表现为外周血中或脑内C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等各类炎症蛋白及细胞因子的浓度升高,而非表现为局部红、肿、热、痛的炎症反应。相关研究主要利用外周血中促炎症因子IL-1、IL-6等的水平反映机体炎症的严重程度。

1.2 快感缺失定义的发展

目前,世界上应用最广泛的两大精神疾病诊断体系分别是国际疾病分类系统(International Classification of Diseases, ICD)和《精神疾病诊断与分类手册》(*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM),且两者均以现象学为基础。2013年发布的DSM-5将快感缺失定义为“对活动失去兴趣或愉快感”,但该定义只涉及主观感受快乐能力的降低,而未涵盖奖赏系统不同部分损伤所导致的各种临床表现,也未对奖赏过程中不同阶段损伤所对应的特异性表现进行区分。例如,对奖励缺乏渴望和得到奖励时无法感受快乐对应着不同的神经环路改变和递质异常,但DSM和ICD系统只是将其笼统地合称为“快感缺失”。因此,Römer等^[9]在2015年基于奖赏过程模型,将快感缺失定义为追求、体验和/或学习快感的能力损失,包括3种类型:期待性快感缺失,即追求快感的动机或欲望下降;消费性快感缺失,即在活动中感受快乐的能力下降;决策性快感缺失,即基于过往反馈从而做出最优选择的能力下降。它们分别对应于奖赏系统中的“欲望”(wanting)、“喜欢”(liking)、“学习”(learning)部分。快感缺失概念的发展与完善,为进一步探索其神经生物学机制提供了条件。

1.3 快感缺失的神经生物学研究进展

区别于DSM与ICD系统,研究领域标准(Research Domain Criteria, RDoC)框架提倡对具体行为症状的神经生物学机制进行研究,而非致力于寻找特定疾病的生物学机制。基于RDoC框架的大量研究表明,快感缺失的生物学机制是大脑奖赏系统受损,不同类型快感缺失的产生与该系统不同区域环路损伤或递质紊乱有关,与患者疾病类型关系不大^[10-11]。

从快感缺失的类型来看,期待性快感缺失主要与中脑区域多巴胺(dopamine, DA)释放异常有关,左纹状体、腹正中前额叶皮质、伏隔核、腹侧苍白球等部位DA等递质的浓度变化会影响机体对奖励的渴望程度^[12]。消费性快感缺失主要与右海马旁回、杏仁核及其他部位的

DA、谷氨酸(glutamate, Glu)、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)等神经递质紊乱有关^[13-14]。而决策性快感缺失的针对性研究目前仍较少,Der-Avakian等^[15]的研究提示其可能与脑DA系统和孤啡肽系统有关。3类快感缺失并非完全独立,如中脑部位DA的减少与这3种类型的产生均有关。目前的研究仍无法对不同类型快感缺失进行全面、精准的分离测定,检测手段及技术有待进一步完善。

2 快感缺失与炎症相关性的研究

2.1 临床研究

为探究快感缺失与机体炎症水平的关系,Freed等^[11]对罹患抑郁症、双相障碍等不同精神疾病青少年的外周血中炎症因子进行了检测,同时对其各项症状进行了评估。研究结果表明,患有不同精神疾病的青少年中,消费性快感缺失是唯一与机体炎症因子水平有相关性的症状;且消费性快感缺失严重程度仅与外周血中IL-1、TNF等炎症因子水平呈正相关,与其精神疾病的种类无关。这再次证明了快感缺失在不同精神疾病中可能具有相同的生物学机制。Yin等^[16]利用机器学习方法对其纳入的抑郁症患者炎症水平与各项症状间的关系进行了分析,结果显示抑郁症患者外周血中CRP浓度与腹内侧前额叶皮质功能连通性呈负相关,与消费性快感缺失严重程度呈正相关。除此之外,Boyle等^[6]发现健康受试者接种疫苗后外周血中IL-6浓度的升高与期待性快感缺失的严重程度呈正相关。以上临床研究均说明快感缺失症状与机体的炎症状态密切相关。

2.2 动物实验

相较于临床研究,动物实验更能反映出炎症状态下快感缺失的产生与奖赏回路递质紊乱的关系。Bergamini等^[8]利用社交应激制造炎症小鼠模型后,发现小鼠外周血中炎症因子水平、炎症性单核细胞数量与脑内伏隔核等关键脑区DA水平、3类快感缺失的严重程度呈负相关。而Felger等^[17]的研究表明,长期注射干扰素 α (interferon- α , IFN- α)的恒河猴与空白对照相比,其纹状体内DA释放较少,且产生期待性快感缺失的表现。而后续实验^[18]表明,对长期注射IFN- α 的恒河猴脑内补充左旋多巴(levodopa, L-DOPA)可以逆转其纹状体DA释放减少的效应,说明机体炎症状态下DA的合成障碍可能是快感缺失症状产生的原因之一。

上述研究表明炎症在快感缺失症状的发生和发展中

扮演了重要的角色。机体炎症状态下各类快感缺失的产生可能主要与KP激活和BH4代谢异常有关。

3 KP与快感缺失

3.1 KP

色氨酸 (tryptophan, TRP) 是人体内重要的必需氨基酸, 除小部分在肠道嗜铬细胞中合成 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 外, 超过 95% 的 TRP 都通过 KP 进行代谢, 即通过肝中的色氨酸 2, 3-双氧酶 (tryptophan 2, 3-dioxygenase, TDO) 或免疫系统、脑组织中的吲哚胺 2, 3-双氧酶 (indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO) 分解生成犬尿氨酸 (kynurenine, KYN)。KYN 的分解代谢主要有 2 条途径: ①在犬尿氨酸氨基转移酶 (kynurenine aminotransferase, KAT) 作用下生成终产物犬尿喹啉酸 (kynurenic acid, KA), 此即为 KYN 代谢的 KAT 途径。②在犬尿氨酸单加氧酶 (kynurenine monooxygenase, KMO) 的作用下生成 3-羟基犬尿氨酸 (3-hydroxykynurenine, 3-HK), 再由犬尿氨酸酶代谢为 3-氨基羟基苯甲酸 (3-hydroxyanthranilic acid, 3-HAA), 最终由 3-HAA 氧化酶氧化为喹啉酸 (quinolinic acid, QA)、烟碱腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 等, 此过程则是 KYN 代谢的 KMO 途径。

3.2 炎症引起IDO激活与快感缺失

炎症因子可以通过多种途径激活 IDO, 如 IL-1、IL-6 等可以通过 JAK/STAT 信号通路上调 IDO 的表达^[19], IFN- γ 受体、TNF 受体等的激活也可以促进 IDO 的生成^[20]。多项基础研究表明, IDO 的激活是炎症引发快感缺失的关键环节。Rodrigues 等^[21]发现, 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的慢性炎症小鼠脑内 IDO 的表达量与消费性快感缺失等症状的严重程度有关。Xie 等^[22]的研究表明, 利用 IDO 拮抗剂 1-甲基色氨酸阻断 IDO 的激活, 可以明显缓解炎症大鼠的相关症状。为进一步验证 IDO 的作用, Murakami 等^[7]对相同炎症状态下的 IDO 基因敲除小鼠和野生型小鼠进行了比较, 结果显示 IDO 基因敲除小鼠消费性快感缺失的程度远轻于野生型小鼠。以上研究充分证明了炎症状态下机体 IDO 激活与快感缺失症状之间的因果关系。作为 KP 的起点和限速酶, IDO 的激活也就意味着大量 TRP 将通过 KP 进行代谢; 而该过程中生成的各类代谢产物引发的神经细胞损伤和递质紊乱, 可能就是奖赏系统损伤的直接原因。

3.3 KP代谢产物与快感缺失

炎症因子引起 IDO 激活, 使 KYN 大量生成, KYN 可以穿过血脑屏障而入脑。Walker 等^[23]的研究表明, 注射 LPS 后, 小鼠大脑内的 KMO 途径激活, 3-HK、QA 等浓度升高, 而 KAT 途径的产物 KA 含量却没有明显变化。从进化角度来看, 活化的免疫细胞需要更多的能量, 而 KMO 途径的终产物为 NAD⁺, 这可能是炎症状态下 KYN 主要通过 KMO 途径代谢的原因之一。Laumet 等^[24]的研究再次验证了这一现象, 并且发现 KMO 基因敲除小鼠脑内的 QA 等 KMO 途径代谢产物含量比野生型小鼠低, 同时消费性快感缺失等症状更轻。以上研究结果表明, 机体炎症状态下快感缺失症状的产生可能与 3-HK、QA 等 KMO 途径代谢产物大量生成有关。

3-HK 和 QA 是兴奋性神经毒性物质。3-HK 可通过主动转运穿过血脑屏障, 诱发毒性自由基产生, 引起中枢神经细胞凋亡^[25]。而 QA 无法穿过血脑屏障, 主要由脑内小胶质细胞产生, 是 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体的激动剂。过多的 QA 导致 NMDA 受体过度激活, 大量钙离子内流, 对神经细胞有兴奋性毒性; NMDA 受体的异常激活也可能抑制 BDNF 的转录和神经元形成, 进一步加重奖赏系统神经环路的损伤^[26]。用氯胺酮抑制 NMDA 受体激活, 则可以明显缓解 LPS 诱发炎症小鼠的快感缺失等症状^[23], 这进一步证明了 QA 的神经毒性机制。此外, Gill 等^[27]发现大鼠纹状体注射 QA 后, 其内 GABA、DA 等递质水平降低, Glu 水平升高。其机制可能与 QA 抑制细胞外 Glu 的再摄取、促进星形胶质细胞释放 Glu 等有关, 说明 QA 也可以直接导致奖赏系统内 Glu 等神经递质失调。纹状体 Glu 含量异常与消费性快感缺失有关, 而 Haroon 等^[28]的研究表明, 外周血中 CRP、基底节区 Glu 含量升高的各类精神障碍患者消费性快感缺失更严重。

与此对应, KYN 经 KAT 途径的代谢产物 KA, 在一定浓度范围内可能有神经保护作用。KA 是 NMDA 受体的抑制剂, 可以竞争性对抗 QA 的作用, 减轻 QA 等物质造成的神经损伤。同时, KA 也是突触前 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体的抑制剂, KA 通过抑制该受体减少乙酰胆碱对 GABA 能神经元的影响, 从而平衡伏隔核、前额叶等部位细胞外 Glu 和 GABA 的浓度^[29]。Savitz 等^[30]把 KA 与 QA 的浓度比值 (KA/QA) 作为假想的神经保护指数, 发现 KA/QA 值与抑郁患者海马体、杏仁核体积呈正相关, 与其消费性快感缺失的程度呈负相关。综上所述, 炎症状态下 QA 产生过多而 KA 产生相对减少, 两者之间的相对平衡被打破, 进而导致中枢神经损伤和递质紊乱, 可

能是炎症引起快感缺失症状的重要机制之一。

Vichaya等^[31]的研究表明,IDO基因敲除小鼠在注射LPS引发炎症反应后,其期待性快感缺失等症状仍很明显。综合上述研究结果可以推测,炎症状态下KP的激活可能与消费性快感缺失的产生密切相关,而与期待性快感缺失的关联较弱。

4 BH4代谢异常与其他可能的炎症机制

4.1 BH4的作用及从头合成途径

BH4是机体内苯丙氨酸羟化酶(phenylalanine hydroxylase, PAH)、酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)、色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)的关键辅因子。PAH与TH在DA的合成中至关重要,TPH则是5-HT合成的限速酶。此外,在精氨酸合成一氧化氮的过程中,BH4也是一氧化氮合酶的辅因子。而BH4的从头合成主要在细胞质中进行,I型三磷酸鸟苷环化水解酶(GTP cyclohydrolase I, GCH1)是该过程的限速酶。GTP在GCH1的作用下生成三磷酸-7,8-二氢新蝶呤(7,8-dihydroneopterin triphosphate, NH₂TP),之后被6-丙酮四氢蝶呤合成酶(6-pyruvoyltetrahydropterin synthase, PTPS)转化为6-丙酮四氢蝶呤,最后在墨蝶呤还原酶(sepiapterin reductase, SR)的作用下生成BH4。

4.2 炎症状态下BH4减少与快感缺失

研究^[32]表明,机体外周血中或脑内炎症因子水平升高会导致BH4合成的限速酶GCH1活性增强,但脑内BH4的总量仍会下降。该现象的产生主要有以下原因:在炎症状态下,GCH1的活性增强,大量GTP被分解为NH₂TP;炎症状态下PTPS活性减弱,大量NH₂TP被转化为新蝶呤而不是通过常规途径转化为BH4,导致BH4总量减少^[33];炎症状态下诱导型一氧化氮合酶活性增强,作为辅因子的BH4消耗增加,同时产生了大量氧自由基,过多的活性氧及自由基加剧了BH4的氧化损耗,使可用的BH4更少^[34]。

如前所述,BH4是DA合成过程中PAH、TH等关键酶的辅因子。炎症状态下BH4的减少,导致DA的合成受阻,进而导致奖赏系统内DA不足,从而引发期待性快感缺失等症状。临床研究中常利用苯丙氨酸和酪氨酸的比值(Phe/Tyr)代表BH4的量,其值越高表示BH4越少。Capuron等^[35]的研究显示,慢性炎症状态下的老年人,其血浆Phe/Tyr值的升高与期待性快感缺失等症状的程度加重有关。Felger等^[36]的研究表明,接受IFN- α 治疗的

处于机体炎症状态的患者,其脑脊液中BH4浓度的降低与DA浓度的降低呈正相关,且血浆Phe/Tyr值与期待性快感缺失等症状的严重程度也呈正相关。综上,炎症状态下BH4减少导致的脑内DA合成受阻,主要与患者期待性快感缺失有关。但该类临床研究中干扰因素较多,其结论仍需要相关基础实验进一步验证。

4.3 KP与BH4代谢异常间的联系

在炎症状态下KP与BH4代谢异常并非完全独立,而是有着相互促进的关系。黄尿酸(xanthurenic acid, XA)是KP代谢物3-HK的产物,XA可以通过抑制SR从而干扰BH4的合成^[37]。因此,炎症状态下KP激活导致的XA生成增加对BH4生成有抑制作用,BH4因合成不足而进一步减少。另一方面,BH4缺乏会使炎症状态机体下氧化应激水平更高,促进了IDO的表达与KP的激活^[38]。可见,外周血中或脑内炎症因子水平升高会激活KP与干扰BH4代谢,2条路径相互影响、相互促进,在各类快感缺失症状的产生中共同发挥作用。

4.4 其他快感缺失的炎症机制

除了KP与BH4代谢异常导致DA合成减少、神经细胞兴奋性损伤引起快感缺失之外,Felger等^[17]的恒河猴实验表明,外周血中炎症因子升高可能会导致纹状体内DA₂受体(D₂R)的减少,使奖赏回路中的DA作用下降低,从而导致期待性快感缺失。此外,外周血中或脑内炎症因子还可能通过影响DA的囊泡转运及突触分泌等过程导致DA正常功能受损、奖赏回路功能失调^[39],但相关分子机制仍有待进一步研究。

5 结语与展望

作为一种具有诊断和预测意义的精神症状,快感缺失在基础、临床研究中都越来越受到重视,其概念与分类也随着神经生物学的进步、RDoC框架的形成而不断得到发展与完善。近年来,研究人员发现炎症可能是快感缺失症状产生的重要环节,而KP激活和BH4代谢异常可能是其主要机制。各种因素引起机体炎症反应后,炎症因子上调IDO从而激活KP,其代谢物QA、3-HK等神经毒性物质大量增加,造成奖赏系统内部神经元损伤,细胞外GABA、Glu等递质紊乱;BH4在炎症状态下消耗增多但合成不足,脑内BH4含量减少,导致奖赏环路DA合成受阻。两者相互影响、相互促进,共同导致中枢奖赏功能失调,从而引发各种类型的快感缺失症状。未来的

研究应在深入挖掘这2条路径的基础上继续探究炎症引起快感缺失的其他可能机制,寻找更多的生物标志物与药

物靶点,为临床诊治相关精神障碍提供参考。

参·考·文·献

- [1] Kendler KS. The phenomenology of major depression and the representativeness and nature of DSM criteria[J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(8): 771-780.
- [2] Bannik EC, Nederhof E, Ormel J, et al. Anhedonia and depressed mood in adolescence: course, stability, and reciprocal relation in the TRAILS study[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2014, 23(7): 579-586.
- [3] Winer ES, Nadorff MR, Ellis TE, et al. Anhedonia predicts suicidal ideation in a large psychiatric inpatient sample[J]. *Psychiatry Res*, 2014, 218(1-2): 124-128.
- [4] Barch DM, Whalen D, Gilbert K, et al. Neural indicators of anhedonia: predictors and mechanisms of treatment change in a randomized clinical trial in early childhood depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(10): 863-871.
- [5] Felger JC, Li Z, Haroon E, et al. Inflammation is associated with decreased functional connectivity within corticostriatal reward circuitry in depression[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(10): 1358-1365.
- [6] Boyle CC, Kuhlman KR, Dooley LN, et al. Inflammation and dimensions of reward processing following exposure to the influenza vaccine[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 102: 16-23.
- [7] Murakami Y, Ishibashi T, Tomita E, et al. Depressive symptoms as a side effect of Interferon- α therapy induced by induction of indoleamine 2, 3-dioxygenase 1[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29920.
- [8] Bergamini G, Mechttersheimer J, Azzinnari D, et al. Chronic social stress induces peripheral and central immune activation, blunted mesolimbic dopamine function, and reduced reward-directed behaviour in mice[J]. *Neurobiol Stress*, 2018, 8: 42-56.
- [9] Rømer Thomsen K, Whybrow PC, Kringelbach ML. Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain[J]. *Front Behav Neurosci*, 2015, 9: 49.
- [10] Zhang B, Lin P, Shi HQ, et al. Mapping anhedonia-specific dysfunction in a transdiagnostic approach: an ALE meta-analysis[J]. *Brain Imaging Behav*, 2016, 10(3): 920-939.
- [11] Freed RD, Mehra LM, Laor D, et al. Anhedonia as a clinical correlate of inflammation in adolescents across psychiatric conditions[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2019, 20(9): 712-722.
- [12] Szczypiński JJ, Gola M. Dopamine dysregulation hypothesis: the common basis for motivational anhedonia in major depressive disorder and schizophrenia?[J]. *Rev Neurosci*, 2018, 29(7): 727-744.
- [13] Wenzel JM, Cheer JF. Endocannabinoid regulation of reward and reinforcement through interaction with dopamine and endogenous opioid signaling[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(1): 103-115.
- [14] Yan C, Yang T, Yu QJ, et al. Rostral medial prefrontal dysfunctions and consummatory pleasure in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 231(3): 187-196.
- [15] Der-Avakian A, D'Souza MS, Potter DN, et al. Social defeat disrupts reward learning and potentiates striatal nociceptin/orphanin FQ mRNA in rats[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2017, 234(9-10): 1603-1614.
- [16] Yin LJ, Xu XD, Chen G, et al. Inflammation and decreased functional connectivity in a widely-distributed network in depression: centralized effects in the ventral medial prefrontal cortex[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 657-666.
- [17] Felger JC, Mun J, Kimmel HL, et al. Chronic interferon- α decreases dopamine 2 receptor binding and striatal dopamine release in association with anhedonia-like behavior in nonhuman primates[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(11): 2179-2187.
- [18] Felger JC, Hernandez CR, Miller AH. Levodopa reverses cytokine-induced reductions in striatal dopamine release[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(4): pii084.
- [19] Kim H, Chen L, Lim G, et al. Brain indoleamine 2, 3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(8): 2940-2954.
- [20] Salazar F, Hall L, Negm OH, et al. The mannose receptor negatively modulates the Toll-like receptor 4-aryl hydrocarbon receptor-indoleamine 2, 3-dioxygenase axis in dendritic cells affecting T helper cell polarization[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(6): 1841-1851. e2.
- [21] Rodrigues FTS, de Souza MRM, Lima CNC, et al. Major depression model induced by repeated and intermittent lipopolysaccharide administration: long-lasting behavioral, neuroimmune and neuroprogressive alterations[J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 107: 57-67.
- [22] Xie W, Cai L, Yu YH, et al. Activation of brain indoleamine 2, 3-dioxygenase contributes to epilepsy-associated depressive-like behavior in rats with chronic temporal lobe epilepsy[J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 41.
- [23] Walker AK, Budac DP, Bisulco S, et al. NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(9): 1609-1616.
- [24] Laumet G, Zhou WJ, Dantzer R, et al. Upregulation of neuronal kynurenine 3-monooxygenase mediates depression-like behavior in a mouse model of neuropathic pain[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 66: 94-102.
- [25] Schwarz MJ, Guillemin GJ, Teipel SJ, et al. Increased 3-hydroxykynurenine serum concentrations differentiate Alzheimer's disease patients from controls[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2013, 263(4): 345-352.
- [26] Monteggia LM, Gideons E, Kavalali ET. The role of eukaryotic elongation factor 2 kinase in rapid antidepressant action of ketamine[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(12): 1199-1203.
- [27] Gill JS, Jamwal S, Kumar P, et al. Sertraline and venlafaxine improves motor performance and neurobehavioral deficit in quinolinic acid induced Huntington's like symptoms in rats: possible neurotransmitters modulation[J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(2): 306-313.
- [28] Haroon E, Chen XC, Li ZH, et al. Increased inflammation and brain glutamate define a subtype of depression with decreased regional homogeneity, impaired network integrity, and anhedonia[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 189.
- [29] Beggiato S, Tanganelli S, Fuxe K, et al. Endogenous kynurenic acid regulates extracellular GABA levels in the rat prefrontal cortex[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 82: 11-18.
- [30] Savitz J, Drevets WC, Smith CM, et al. Putative neuroprotective and neurotoxic kynurenine pathway metabolites are associated with hippocampal and amygdalar volumes in subjects with major depressive disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(2): 463-471.
- [31] Vichaya EG, Laumet G, Christian DL, et al. Motivational changes that develop in a mouse model of inflammation-induced depression are independent of indoleamine 2, 3 dioxygenase[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(2): 364-371.
- [32] Antoniadis C, Cunningham C, Antonopoulos A, et al. Induction of vascular GTP-cyclohydrolase I and endogenous tetrahydrobiopterin synthesis protect against inflammation-induced endothelial dysfunction in human atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2011, 124(17): 1860-1870.
- [33] Strasser B, Sperner-Unterwieser B, Fuchs D, et al. Mechanisms of inflammation-associated depression: immune influences on tryptophan and phenylalanine metabolisms[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017, 31: 95-115.
- [34] Neurauder G, Schröcksnadel K, Scholl-Bürgi S, et al. Chronic immune stimulation correlates with reduced phenylalanine turnover[J]. *Curr Drug Metab*, 2008, 9(7): 622-627.
- [35] Capuron L, Schroecksnadel S, Féart C, et al. Chronic low-grade inflammation in elderly persons is associated with altered tryptophan and tyrosine metabolism: role in neuropsychiatric symptoms[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 70(2): 175-182.
- [36] Felger JC, Li L, Marvar PJ, et al. Tyrosine metabolism during interferon- α administration: association with fatigue and CSF dopamine concentrations[J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 31: 153-160.
- [37] Haruki H, Hovius R, Pedersen MG, et al. Tetrahydrobiopterin biosynthesis as a potential target of the kynurenine pathway metabolite xanthurenic acid[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(2): 652-657.
- [38] Sas K, Szabó E, Vécsei L. Mitochondria, oxidative stress and the kynurenine system, with a focus on ageing and neuroprotection[J]. *Molecules*, 2018, 23(1): E191.
- [39] Felger JC, Treadway MT. Inflammation effects on motivation and motor activity: role of dopamine[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 216-241.

[收稿日期] 2020-02-14

[本文编辑] 吴 洋

