

综述

## 辅助性T细胞17和调节性T细胞在抑郁症中的作用机制研究进展

袁瑞雪, 傅迎美, 禹顺英

上海交通大学医学院附属精神卫生中心遗传研究室, 上海 200030

**[摘要]** 抑郁症是一种全球性的精神疾病, 发病率逐年上升, 疾病负担重且发病机制复杂。近年来, 随着对抑郁症炎症假说研究的不断深入, 学者们发现该疾病的发生发展与辅助性T细胞17(helper T cell 17, Th17)和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)介导的免疫失衡密切相关。而且, 有关报道指出Th17和Treg均可受肠道菌群的调节, 而肠道菌群可通过脑-肠轴机制参与抑郁症的发病过程。此外, 在基础实验研究和临床治疗中发现, 外周血中Th17和Treg的水平能够影响抗抑郁药的疗效。因此, 该文结合肠道菌群的研究, 对Th17和Treg在抑郁症发病机制和抗抑郁药治疗中作用的研究进展进行简要综述。

**[关键词]** 抑郁症; 辅助性T细胞17; 调节性T细胞; 肠道菌群

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.10.018 **[中图分类号]** R749.4 **[文献标志码]** A

### Research progress in the mechanism of helper T cell 17 and regulatory T cell in depression

YUAN Rui-xue, FU Ying-mei, YU Shun-ying

Genetic Research Laboratory, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine Shanghai 200030, China

**[Abstract]** Depression is a global mental illness with increasing incidence, heavy disease burden and complicated pathogenesis. In recent years, based on the inflammatory hypothesis of depression, studies have demonstrated that the occurrence and development of the disease is closely related to the immune imbalance mediated by helper T cell 17 (Th17) and regulatory T cell (Treg). Moreover, reports have shown that both Th17 and Treg can be regulated by gut microbiome which involves in the pathogenesis of depression through the brain-gut axis mechanism. In addition, basic and clinical researches reveal that the levels of Th17 and Treg in peripheral blood are capable of affecting the efficacy of antidepressants. Therefore, this article combines the studies of gut microbiome to briefly review the research progress in the effect of Th17 and Treg on the pathogenesis of depression and the treatment of antidepressants.

**[Key words]** depression; helper T cell 17 (Th17); regulatory T cell (Treg); gut microbiome

抑郁症是一种全球性的精神疾病, 疾病负担重, 而且发病机制错综复杂。流行病学统计发现中国人群中抑郁症终身患病率达到6.8%, 其中重性抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)终生患病率为3.4%<sup>[1]</sup>。抑郁症是一类高自杀率的疾病, 约4%的MDD患者死于自杀, 7.3%~48.4%的MDD患者自杀未遂<sup>[2-3]</sup>。目前, 大量研究已证实抑郁症与单胺类神经递质、谷氨酸信号以及各类生长因子有关, 在此基础上已开发了大量抗抑郁药。这些药物在临床上具有一定疗效, 但仍存在有不同程度的不良反应, 而且约有1/3的抑郁症患者因疗效不佳或严重不良反应不能坚持治疗<sup>[4]</sup>。因此, 进一步深入探索抑郁症发病机制并开发新的治疗方式仍然是全球亟待解决的

研究课题。近年来, 随着相关研究的深入以及免疫学技术的发展, 抑郁症与免疫功能异常的关联逐渐引起了人们的关注。其中一个原因是, MDD在慢性炎症疾病患者中越来越常见, 如2型糖尿病或类风湿关节炎<sup>[5]</sup>。在抑郁症患者中, 尤其是耐药性患者, C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)以及IL-6等炎症生物标志物的表达水平均较高<sup>[6-7]</sup>。遗传学研究<sup>[8]</sup>也发现, 炎症相关基因(如CRP、IL-6)的突变可以增加MDD的发病风险。因此, 研究免疫或炎症水平异常在抑郁症中的作用, 对于更好地确定药物治疗具有重要意义。

辅助性T细胞17(helper T cell 17, Th17)和调节性

**[基金项目]** 上海市自然科学基金(20ZR1448400)。

**[作者简介]** 袁瑞雪(1993—), 女, 研究实习生, 硕士; 电子邮箱: yuanrx1210@163.com。

**[通信作者]** 禹顺英, 电子邮箱: yushuny@yahoo.com。

**[Funding Information]** Natural Science Foundation of Shanghai (20ZR1448400)。

**[Corresponding Author]** YU Shun-ying, E-mail: yushuny@yahoo.com。

**[网络首发]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210807.2321.002.html> (2021-08-09 11:08:14)。

T细胞(regulatory T cell, Treg)作为人体免疫系统中2种重要的CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞亚群,分别发挥着促炎作用和免疫抑制作用,并参与维持免疫系统稳态。2种细胞在分化上相互关联而功能上相互制约,正常情况下处于动态平衡状态,两者比例失衡会引起免疫应答异常,如炎症反应、移植物抗宿主病、肿瘤以及自身免疫反应等<sup>[9-10]</sup>。另有研究<sup>[11]</sup>指出,肠道菌群失调可引起Th17/Treg失衡,最终影响肠道免疫系统的稳态。因此,本文结合肠道菌群影响肠道免疫稳态的相关研究,综述Th17和Treg与抑郁症发病机制之间的关联,并讨论该2种细胞在抑郁症药物治疗中的作用,进一步阐明抑郁症的炎症机制假说,为更好地确定疾病治疗方案提供科学思路。

## 1 Th17和Treg的生物学特性

Th17是CD4<sup>+</sup>T细胞的一个亚群,分泌效应细胞因子IL-17,在防御宿主胞外细菌和真菌感染的炎症反应中发挥作用。Th17的分化和功能受特异性转录因子维甲酸相关孤儿核受体(retinoic acid receptor related orphan receptor  $\gamma$ t, ROR $\gamma$ t)的调控<sup>[12]</sup>。研究证实,转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )在结合促炎细胞因子IL-6或者IL-21后能诱导幼稚CD4<sup>+</sup>T细胞分化为Th17<sup>[13]</sup>; IL-1 $\beta$ 和IL-23可以在记忆细胞到人Th17的诱导过程中发挥作用<sup>[14]</sup>,其中IL-23还可刺激已分化的Th17分泌IL-17,从而促进各种炎症介质的产生<sup>[10]</sup>。而且,Th17具有高度的可塑性,在不同细胞因子微环境以及炎症条件下,Th17能改变它们的表型和功能进而获得Th1、Th2、Treg样表型细胞<sup>[15-16]</sup>。

与Th17的促炎作用相反,Treg能表达抗炎细胞因子IL-10和TGF- $\beta$ ,抑制多种免疫细胞的活性进而抑制免疫反应、维持免疫耐受。Treg高表达IL-2受体 $\alpha$ 链(CD25)以及叉头样转录因子(forkhead box protein 3, FOXP3),其表型和功能主要受FOXP3的调控。Treg的来源主要有以下2种:分别为胸腺来源Treg(thymus-derived Treg, tTreg)和外周来源Treg(periphery-derived Treg, pTreg)。胸腺内,幼稚CD4<sup>+</sup>T细胞在T细胞受体(t cell receptor, TCR)和共刺激信号的作用下分化为tTreg,并表达FOXP3;在外周,TGF- $\beta$ 和IL-2作用于幼稚CD4<sup>+</sup>T细胞,使其接受抗原刺激分化为pTreg,维持食物、共生细菌等的耐受性;在体外,TGF- $\beta$ 和IL-2也可以诱导出Foxp3<sup>+</sup>Treg(被称为induced Treg, iTreg)<sup>[13]</sup>。类似地,Foxp3<sup>+</sup>Treg也具有高度的可塑性,在特定情况下能够分化成Th1、Th2以及Th17样细胞<sup>[15]</sup>。

Th17和pTreg均由幼稚CD4<sup>+</sup>T细胞分化而来,且均需要TGF- $\beta$ 参与初始分化过程。但是,该2种细胞在功能上截然相反。所以,二者在分化上相互关联而功能上相互拮抗,正常生理情况下处于一种平衡状态。在机体内,这一平衡状态受多种因素影响,其中包括由TCR、共刺激受体和细胞因子触发的信号转导途径,以及各种代谢途径和肠道菌群<sup>[13]</sup>。这种平衡状态被打破时会引起机体免疫应答异常,这种异常与多种疾病存在关联。研究较为广泛的是Th17/Treg失衡在一些自身免疫疾病中的作用,比如类风湿关节炎、强直性脊柱炎、多发性硬化以及系统性红斑狼疮等<sup>[17]</sup>。Moazz<sup>[9]</sup>等对自闭症谱系障碍开展研究,也发现Th17/Treg比例失衡与疾病的严重程度存在显著关联。

## 2 Th17与抑郁症的发病机制

Th17作为一类重要的促炎症细胞,是多种炎症性疾病的致病因素之一。在抑郁症的动物实验和临床研究中,同样也发现了Th17的改变。动物模型研究<sup>[18]</sup>发现抑郁模型小鼠脑部Th17水平升高,而ROR $\gamma$ t(Th17分化所必须的转录因子)缺陷的小鼠表现出对习得性无助的抵抗;利用ROR $\gamma$ t抑制剂SR1001或者IL-17A抗体处理习得性无助模型小鼠进行验证,发现Th17依赖性的习得性无助减弱;继而表明小鼠脑部Th17的增加能够诱导抑郁样症状的产生,而抑制Th17的产生或功能能够降低小鼠抑郁样行为的易感性。有研究者进一步发现,过继转移的Th17在习得性无助小鼠的海马中积累,并表达Th17致病性标志物C-C趋化因子受体6(C-C chemokine receptor type 6, CCR6)、IL-23受体,以及滤泡细胞标志物C-X-C趋化因子受体5(C-X-C chemokine receptor type 5, CXCR5)和程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1);从而表明模型鼠海马中积累的细胞具有T滤泡辅助性(T follicular helper, Tfh)-17样细胞的特征,这可能是它们在抑郁症发生过程中发挥致病作用的原因<sup>[19]</sup>。另有研究<sup>[20]</sup>发现,IL-17A能够破坏血脑屏障,使得外周血中的Th17能够渗透脑实质进入脑部,并可能通过诱导星形胶质细胞和小胶质细胞的活化对大脑产生作用,加剧神经炎症反应并导致抑郁样行为的易感性增加。在临床研究中,与健康对照组相比,MDD患者外周血中Th17数量显著上升,标志性细胞因子IL-17以及转录因子ROR $\gamma$ t表达上调,提示Th17可影响MDD患者的自身免疫过程<sup>[21]</sup>。Schiweck等<sup>[22]</sup>还发现在MDD患者中Th17水平并非均匀分布,而是在自杀风险高的患者

体内表现出更高水平,表明Th17的水平异常可能加剧MDD的自杀风险。最近一篇研究将首发且未用药MDD受试者与健康对照组比较,同样发现Th17的比例出现显著上调,表明Th17在MDD中可能介导了促炎状态<sup>[23]</sup>。对于Th17在抑郁症的发病过程中发挥作用的具体机制,许多学者对此展开了研究与讨论。Slyepchenko等<sup>[24]</sup>在综述中通过回顾与MDD中神经进展和自身免疫相关的主要机制,并结合Th17的生理学相关内容,提出一个关于MDD的整合模型,表明Th17可能通过以下方式在MDD的病理生理中发挥作用:①小胶质细胞活化。②与氧化和亚硝化应激的相互作用。③自身抗体产生的增加和自身免疫的倾向。④破坏血脑屏障。⑤肠黏膜损伤和微生物群失调。综上所述,在动物实验和临床研究中均发现Th17异常与抑郁症发病机制的关联,由此可见Th17可能参与了抑郁症发生发展的过程。

机体内Th17的分化不仅依赖于多种细胞因子的调控,还受肠道微生物群的影响。最近的研究<sup>[25]</sup>发现,通过饮食引起肠道微生物组的改变,能特异性地影响肠道中促炎Th17的数量。Medina-Rodriguez等<sup>[26]</sup>研究微生物菌群影响MDD的机制,发现Th17通过自诱导因子-2(autoinducer-2, AI-2)促进小鼠的抑郁样行为,而AI-2由肠道分段丝状细菌(segmented filamentous bacteria, SFB)产生,且SFB还可以促进宿主产生血清淀粉样蛋白(serum amyloid proteins, SAA)-1/2,从而增加Th17的水平。同时,该研究收集病例组和对照组的粪便样本进行检测,发现MDD患者组粪便中IL-17A、SAA和SFB水平均出现明显升高。因此,上述证据说明,Th17、肠道菌群以及抑郁症三者可能是存在明显关联的,提示肠道菌群可能通过影响Th17的产生来影响抑郁症的发生与发展。

### 3 Treg与抑郁症的发病机制

与Th17类似,Treg水平变化同样与抑郁症的发病机制存在潜在关联。早期基础研究发现,抗CD25抗体介导的Treg缺失模型小鼠血清中IL-6、TNF- $\alpha$ 和IL-17A等促炎细胞因子水平上升,大脑中海马5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)水平下降;行为学实验也发现模型小鼠存在焦虑和抑郁样行为,证实CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg缺失能调控抑郁行为、细胞因子以及单胺能神经递质活性的变化。Li等<sup>[27]</sup>研究发现,产后抑郁模型大鼠的外周血Treg比例降低,血清促炎细胞因子IL-1 $\beta$ 和IL-6水平升高,对抑郁大鼠进行抗抑郁药氟西汀治疗后能够使得Treg比例上调。在临床研究中,首次确诊的MDD患者外周血中

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg比例显著低于健康对照组<sup>[28]</sup>。因此,Treg水平降低可能是影响抑郁症发生发展的因素之一。

多项针对抑郁症脑-肠轴机制的研究表明,Treg与肠道菌群存在密切联系。肠道Treg在维持对饮食抗原和肠道菌群的免疫耐受过程发挥关键作用。在小肠中存在pTreg,它们受饮食抗原诱导,能够维持口服耐受性以及肠道的免疫稳态<sup>[29]</sup>。利用无菌小鼠和抗生素治疗模型进行研究,发现肠道菌群可以调节免疫细胞的分化和发育<sup>[30]</sup>。在稳定状态下,正常小鼠肠黏膜中存在大量的Treg,而无菌小鼠的Treg数量却相对减少<sup>[8]</sup>。研究<sup>[31]</sup>发现在盲肠和近端结肠中富集的梭状芽孢杆菌,被证明可以促进结肠Treg的诱导分化。而且,通过口服梭状芽孢杆菌菌株诱导肠道中Treg的增殖和分化,可以减轻成年小鼠的结肠炎和过敏性腹泻<sup>[32]</sup>。Narushima等<sup>[33]</sup>从人类原生菌群中分离出17种能够诱导Treg的肠道菌群,这些菌群属于梭菌属IV、XIVa和XVIII簇。综上所述,肠道Treg的分化受肠道菌群的影响,但是肠道菌群是否可以通过Treg影响抑郁症的发生、发展还有待进一步探索。

### 4 Th17/Treg平衡与抑郁症的发病机制

Ghosh等<sup>[23]</sup>通过对53例首发且未用药MDD受试者以及53例健康志愿者进行比较,发现MDD患者组中Th17/Treg比例上调。类似地,Chen等<sup>[21]</sup>对未用药MDD患者以及健康对照进行比较,也发现Th17/Treg比例在MDD患者组中失衡,其中Th17数量显著上调而Treg数量显著下调,提示Th17/Treg失衡可能是MDD免疫系统失调的重要诱因。此外,最新研究<sup>[34]</sup>发现了一种脑-肠轴的潜在机制,即在慢性不可预测应激模型鼠中,慢性应激能够使得模型鼠肝脏和回肠中Th17/Treg的比例上调,通过喂食一种合生素(益生菌和富含多酚的益生元),其特异性代谢物可能会在抗原提呈细胞上或直接在幼稚CD4<sup>+</sup>T细胞上作为芳烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)的配体来影响细胞对应激的反应,进而重新调节外周血中Th17/Treg的比例减轻炎症反应,避免大脑受神经炎症的影响并保护血脑屏障的完整性,促进应激诱导的焦虑和抑郁样行为的恢复。Cheng等<sup>[31]</sup>在综述中也指出,肠道菌群产生的代谢产物ATP和短链脂肪酸可以分别刺激Th17和Treg的分化和发育。另有研究<sup>[35]</sup>发现,在溃疡性结肠炎患者中,肠道菌群紊乱足以引起Th17/Treg免疫失衡,并影响相应炎性介质的分泌。因此,Th17/Treg失衡不仅参与抑郁症发生发展的过程,还受肠道菌群的调节。



基于Th17、Treg以及Th17/Treg平衡与抑郁症发病机制关联的讨论,结合抑郁症脑-肠轴假说,可以得到以下推测:免疫细胞Th17和Treg以及二者的平衡均受肠道菌群的影响,而且均与抑郁症的发病机制存在关联;肠道菌群可能通过调节免疫细胞Th17和Treg或者Th17/Treg平衡对抑郁症产生一定作用。因此,通过调节肠道菌群改善Th17和Treg的水平或者Th17/Treg的失衡状态,可能实现对抑郁症症状的治疗和改善。

## 5 Th17和Treg与抑郁症的药物治疗

抗抑郁药广泛用于抑郁症的治疗,但是个体间的治疗效果存在很大差异,而且将近30%的抑郁症患者对传统的抗抑郁药耐药。有研究<sup>[36]</sup>指出抑郁症中的耐药患者更容易表现出炎症水平上升,也就是说抗抑郁药治疗疗效可能受炎症水平异常的影响。对用药前CRP水平升高的促炎状态抑郁症患者进行治疗发现,与调节多巴胺神经传递的非5-羟色胺能抗抑郁药相比,患者对5-羟色胺能抗抑郁药[例如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)]的反应较差<sup>[37]</sup>。而Th17和Treg作为2类重要免疫细胞,不仅参与抑郁症的发生发展过程,还可能影响抗抑郁药的治疗。

Jha等<sup>[37]</sup>研究发现,在用安非他酮-SSRI组合治疗的抑郁症患者组中,Th17的效应细胞因子IL-17能够选择性地预测药物治疗效果,即高基线水平的IL-17与用药后更程度的症状改善存在显著关联。因此,Th17可能通过相关细胞因子的表达影响抑郁症抗抑郁药治疗的疗效。Zhang等<sup>[38]</sup>通过动物实验研究发现,抗抑郁药地昔帕明通过调节Treg和Th17之间的平衡发挥抗过敏作用;同时,该研究也证实,抗抑郁药能参与免疫细胞Th17和Treg的调节,进而平衡机体的免疫稳态。

基于上述讨论发现,动物模型以及未用药的抑郁症患者均存在Treg表达水平下降。然而,有研究<sup>[39]</sup>显示,经抗抑郁药治疗后的MDD患者外周血中Treg比例显著高于健康对照组,提示抗抑郁药治疗可能引起MDD患者

Treg比例上调。MDD在临床上可以划分为不同的亚型,包括忧郁型MDD和非典型MDD等,其中忧郁型抑郁症的特征是无情绪反应的严重快感缺失、精神运动障碍以及神经营养症状,如失眠、食欲和体质量下降<sup>[40]</sup>。为了证实抗抑郁药对Treg的调控作用,Grosse等<sup>[41]</sup>纳入40例忧郁型MDD患者进行研究,发现用药前MDD患者Treg低于对照组,而用药后患者Treg比例出现大幅上升。所以抗抑郁药有可能通过增加Treg数量来促进MDD患者炎症反应的正常化。另一方面,Treg能表达肾上腺素能受体和5-羟色胺能受体,这2种受体是多种抗抑郁药的主要作用靶点,但是在MDD患者中Treg上的5-羟色胺能受体表达减少<sup>[41]</sup>。由此推测,抗抑郁药可能通过作用于这2种受体进而影响Treg的数量和功能。关于抑郁症的治疗,Ellul等<sup>[8]</sup>提出一个新的观点:Treg可以作为MDD患者(尤其是炎症性MDD患者,即由机体炎症反应异常介导MDD的发生)的潜在治疗靶标,而低剂量的IL-2作为Treg的安全刺激剂,可以通过刺激Treg的表达调控炎症环境,实现炎症性MDD患者的免疫稳态。

## 6 总结

综上所述,Th17、Treg或者Th17/Treg平衡在抑郁症的发生发展过程中可能发挥重要作用。由于上述2种免疫细胞均受肠道菌群的影响,由此推测其二者可能在肠道菌群影响抑郁症的免疫途径中扮演重要角色。此外,二者还与抑郁症的抗抑郁药治疗存在关联,或许可以成为潜在的治疗靶标。现有的研究虽然发现了Th17、Treg以及二者的平衡在抑郁症发病机制中的一些规律性变化,但是已有的发现还不够充分,并不能解释该2种细胞在抑郁症发生发展过程中的动态变化,且目前以Th17、Treg为靶点探索缓解抑郁症状的治疗方法更多地处于基础研究阶段。因此,结合肠道菌群在抑郁症中的作用,进一步研究并明确Th17和Treg在抑郁症中的作用机制,然后针对性地展开以Th17、Treg或者其相关细胞因子为靶点的药物实验,不仅能够完善人们对抑郁症发病机制的认识,还能为抑郁症的治疗提供新策略和新方法。

## 参·考·文·献

- [1] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [2] Ma YJ, Zhou YJ, Wang DF, et al. Association of lipid profile and suicide attempts in a large sample of first episode drug-naïve patients with major depressive disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 543632.
- [3] 卢静茹, 张迎黎, 陈冠婕, 等. 抑郁障碍伴自杀风险的炎症机制相关研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(6): 964-967.
- [4] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps:

- a STAR\*D report[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(11): 1905-1917.
- [5] Jacob L, Rockel T, Kostev K. Depression risk in patients with rheumatoid arthritis in the United Kingdom[J]. *Rheumatol Ther*, 2017, 4(1): 195-200.
- [6] Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis[J]. *Psychosom Med*, 2009, 71(2): 171-186.
- [7] Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression[J]. *J Affect Disord*, 2012, 139(3): 230-239.
- [8] Ellul P, Mariotti-Ferrandiz E, Leboyer M, et al. Regulatory T cells as supporters of psychoimmune resilience: toward immunotherapy of major depressive disorder[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 167.
- [9] Moaaz M, Youssry S, Elfatraty A, et al. Th17/Treg cells imbalance and their related cytokines (IL-17, IL-10 and TGF- $\beta$ ) in children with autism spectrum disorder[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 337: 577071.
- [10] 顾娜, 刘洪斌. Th17/Treg 免疫失衡在肺部疾病中的研究进展[J]. *天津药学*, 2019, 31(2): 58-62.
- [11] 褚璨灿, 师为人, 陈云志, 等. 基于 Th17/Treg 细胞平衡探讨调节肠道菌群与防治 COPD 的相关研究[J]. *湖北民族学院学报(医学版)*, 2019, 36(3): 61-63.
- [12] Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR- $\gamma$ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17<sup>+</sup> T helper cells[J]. *Cell*, 2006, 126(6): 1121-1133.
- [13] Lee GR. The balance of Th17 *versus* Treg cells in autoimmunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 730.
- [14] Yang L, Anderson DE, Baecher-Allan C, et al. IL-21 and TGF- $\beta$  are required for differentiation of human T(H)17 cells[J]. *Nature*, 2008, 454(7202): 350-352.
- [15] Kleiweietfeld M, Hafler DA. The plasticity of human Treg and Th17 cells and its role in autoimmunity[J]. *Semin Immunol*, 2013, 25(4): 305-312.
- [16] Muranski P, Restifo NP. Essentials of Th17 cell commitment and plasticity[J]. *Blood*, 2013, 121(13): 2402-2414.
- [17] Fasching P, Stradner M, Graninger W, et al. Therapeutic potential of targeting the Th17/Treg axis in autoimmune disorders[J]. *Molecules*, 2017, 22(1): 134.
- [18] Beurel E, Harrington LE, Jope RS. Inflammatory T helper 17 cells promote depression-like behavior in mice[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(7): 622-630.
- [19] Beurel E, Lowell JA, Jope RS. Distinct characteristics of hippocampal pathogenic TH17 cells in a mouse model of depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73: 180-191.
- [20] Beurel E, Lowell JA. Th17 cells in depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 69: 28-34.
- [21] Chen Y, Jiang T, Chen P, et al. Emerging tendency towards autoimmune process in major depressive patients: a novel insight from Th17 cells[J]. *Psychiatry Res*, 2011, 188(2): 224-230.
- [22] Schiweck C, Valles-Colomer M, Arolt V, et al. Depression and suicidality: a link to premature T helper cell aging and increased Th17 cells[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 603-609.
- [23] Ghosh R, Kumar PK, Mitra P, et al. Circulating T helper 17 and IFN- $\gamma$  positive Th17 cells in major depressive disorder[J]. *Behav Brain Res*, 2020, 394: 112811.
- [24] Slyepchenko A, Maes M, Köhler CA, et al. T helper 17 cells may drive neuroprogression in major depressive disorder: proposal of an integrative model[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 64: 83-100.
- [25] Ang QY, Alexander M, Newman JC, et al. Ketogenic diets alter the gut microbiome resulting in decreased intestinal Th17 cells[J]. *Cell*, 2020, 181(6): 1263-1275.
- [26] Medina-Rodriguez EM, Madorma D, O'Connor G, et al. Identification of a signaling mechanism by which the microbiome regulates Th17 cell-mediated depressive-like behaviors in mice[J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(10): 974-990.
- [27] Li J, Zhao R, Li X, et al. Shen-Qi-Jie-Yu-Fang exerts effects on a rat model of postpartum depression by regulating inflammatory cytokines and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 883-896.
- [28] Li Y, Xiao B, Qiu W, et al. Altered expression of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells and its 5-HT(1a) receptor in patients with major depression disorder[J]. *J Affect Disord*, 2010, 124(1/2): 68-75.
- [29] Zhou L, Chu C, Teng F, et al. Innate lymphoid cells support regulatory T cells in the intestine through interleukin-2[J]. *Nature*, 2019, 568(7752): 405-409.
- [30] Lee N, Kim WU. Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases[J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(5): e340.
- [31] Cheng H, Guan X, Chen D, et al. The Th17/Treg cell balance: a gut microbiota-modulated story[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(12): 583.
- [32] Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of clostridia strains from the human microbiota[J]. *Nature*, 2013, 500(7461): 232-236.
- [33] Narushima S, Sugiura Y, Oshima K, et al. Characterization of the 17 strains of regulatory T cell-inducing human-derived clostridia[J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(3): 333-339.
- [34] Westfall S, Caracci F, Zhao D, et al. Microbiota metabolites modulate the T helper 17 to regulatory T cell (Th17/Treg) imbalance promoting resilience to stress-induced anxiety- and depressive-like behaviors[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 91: 350-368.
- [35] 刘姝, 王飞. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群紊乱与 Th17/Treg 及其分泌炎症细胞因子免疫平衡的关系[J]. *现代医学*, 2020, 48(7): 862-867.
- [36] Vojvodic J, Mihajlovic G, Vojvodic P, et al. The impact of immunological factors on depression treatment - relation between antidepressants and immunomodulation agents[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(18): 3064-3069.
- [37] Jha MK, Minhajuddin A, Gadad BS, et al. Interleukin 17 selectively predicts better outcomes with bupropion-SSRI combination: novel T cell biomarker for antidepressant medication selection[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 66: 103-110.
- [38] Zhang Y, Zhen H, Yao W, et al. Antidepressant drug, desipramine, alleviates allergic rhinitis by regulating Treg and Th17 cells[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2013, 26(1): 107-115.
- [39] Mohd Ashari NS, Mohamed Sanusi SNF, Mohd Yasin MA, et al. Major depressive disorder patients on antidepressant treatments display higher number of regulatory T cells[J]. *Malays J Pathol*, 2019, 41(2): 169-176.
- [40] Woelfer M, Kasties V, Kahlfuss S, et al. The role of depressive subtypes within the neuroinflammation hypothesis of major depressive disorder[J]. *Neuroscience*, 2019, 403: 93-110.
- [41] Grosse L, Carvalho LA, Birkenhager TK, et al. Circulating cytotoxic T cells and natural killer cells as potential predictors for antidepressant response in melancholic depression. Restoration of T regulatory cell populations after antidepressant therapy[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233(9): 1679-1688.

[收稿日期] 2021-02-04

[本文编辑] 张慧俊