

· 抑郁症专题 ·

抑郁障碍伴躯体疼痛的炎性机制相关研究进展

刘莉 叶兰仙

730030 兰州大学第二医院心理卫生科

通信作者: 叶兰仙, Email: yelanxian@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.09.008

【摘要】 在临床上,超过半数的抑郁障碍患者伴有躯体疼痛,而炎性介质在两者共同的病理生理过程中发挥着重要作用。外周细胞因子受到刺激后还可产生其他可通过血脑屏障的炎性介质,从而诱发中枢炎症。现主要阐述抑郁障碍伴躯体疼痛相关的炎性细胞因子的研究进展。

【关键词】 抑郁障碍; 躯体疼痛; 炎症; 细胞因子类; 综述

Research progress on inflammatory mechanism of depressive disorder with somatic pain Liu Li, Ye Lanxian

Department of Mental Health, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Corresponding author: Ye Lanxian, Email: yelanxian@163.com

【Abstract】 Clinically, more than half of patients with depressive disorder have somatic pain, and inflammatory mediators play an important role in the common pathophysiological process of them. Peripheral cytokines can also produce other inflammatory mediators that can pass through the blood-brain barrier after being stimulated, thus inducing the occurrence of central inflammation. This article mainly describes the research progress of inflammatory cytokines related to depressive disorder with somatic pain.

【Key words】 Depressive disorder; Somatic pain; Inflammation; Cytokines; Review

抑郁障碍是一种发病率高和自杀率高的精神疾病,流行病学数据表明,全球每年约有85万人的异常死亡与抑郁障碍有关,且该患病人群总数约3亿,国内每年抑郁障碍的患病率约为2.1%^[1],严重危害人类的身心健康。抑郁障碍主要表现为情绪低落、兴趣下降和快感缺乏等核心情感症状,而躯体疼痛等躯体症状也较常见且复杂多样,可涉及机体不同部位,比如头痛、背痛、面部疼痛以及肌肉或关节疼痛等^[2],这容易加大临床上对抑郁障碍的识别和干预难度。抑郁障碍和躯体疼痛常常相伴而行,有大量证据显示,炎性过程很可能是联系两者的共同生物学基础^[3]。临床上,细胞因子的失调多与伴有躯体疼痛的抑郁障碍密切相关^[2-3]。迄今为止,抑郁障碍的治疗以调节神经递质水平为主,而对抑郁障碍和躯体疼痛共病的炎性机制进行更多的探究,将有助于进一步了解两者共同的病理生理机制、创新药物干预方法以及改善治疗效果。

一、抑郁障碍与躯体疼痛的关系

抑郁障碍和躯体疼痛与重度残疾、健康相关的生活质量损失和高死亡率有关^[4],是重要的公共健康问题。据报道,两者同时发生的比例可高达80%^[5]。

两者共同存在的原因除了神经递质方面,如5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺和脑源性神经营养因子等被激活,还包括炎性细胞因子的失衡,如促炎或抗炎细胞因子水平的变化^[6]。此外,参与情绪管理的大脑区域与躯体疼痛的损伤感觉通路相同,包括岛状皮层、前额叶皮质、前扣带回、丘脑、海马和杏仁核等,这些区域构成了抑郁障碍和躯体疼痛共病的组织结构基础^[7]。有研究表明,抑郁障碍的严重程度与躯体疼痛呈正相关,抑郁障碍患者伴有躯体疼痛时的临床治愈率约为9%,比不伴有躯体疼痛时降低约38%,并且治疗时间会大大延长^[8-9]。同时,躯体疼痛的严重程度与抑郁障碍患者生活质量密切相关,导致其工作能力和社交功能显著降低^[10]。

二、炎性细胞因子与伴躯体疼痛的抑郁障碍

据统计,超过一半的抑郁障碍患者同时患有躯体疼痛,这对于患者而言,有着更强的致残性和更高的经济负担^[10]。虽然很多人认为神经递质是两者的联系基础,然而更多人开始支持炎性机制在两者中的重要作用^[2]。大量证据表明炎症、抑郁障碍和躯体疼痛之间存在着强大而显著的相互作用

用^[11]。据报道,在抑郁障碍伴有躯体疼痛的患者中,血清和脑脊液中的细胞因子水平常常发生改变^[12]。细胞因子是由免疫活性细胞受刺激后分泌的、具有调节免疫应答生物学作用的蛋白质,作为免疫系统中的信号分子而维持机体正常的免疫功能^[3]。根据不同的来源,细胞因子可被分为白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumour necrosis factors, TNF)、干扰素(interferons, IFN)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)和趋化因子(chemokines)等。根据功能的不同,细胞因子可分为促炎细胞因子(主要有 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-17、IL-18、IL-23、IFN- γ 、TNF- α 和 TNF- β 等)和抗炎细胞因子(主要有 IL-4、IL-10、IL-13 和 TGF- β 等)。细胞因子还可以影响中枢神经系统的正常功能,进而改变躯体的行为或感觉^[13]。有研究表明,细胞因子的变化可作为伴有躯体疼痛的抑郁障碍患者的状态指标之一,同时细胞因子调节剂在未来可作为治疗该类患者的新型药物^[14]。

(一) 促炎细胞因子与伴躯体疼痛的抑郁障碍的关系

近年来,促炎细胞因子与中枢神经系统间的关系变得越来越清晰。炎症信号可经血脑屏障影响抑郁障碍和躯体疼痛的相关脑部区域,从而进一步改变神经递质的代谢水平和神经内分泌相关功能等^[13]。外周炎症反应已被证明可引起抑郁障碍和躯体疼痛,在一些动物模型中,炎症反应也被证明是抑郁障碍和躯体疼痛相互作用的基础^[15]。在中枢炎症性疾病中,患者会出现心情低落、快感缺乏和躯体疼痛敏感性升高等变化,这与抑郁障碍和躯体疼痛非常相似^[16]。在临床上,一些炎症性疾病如急性或慢性感染等常伴随着躯体疼痛症状和抑郁症状,这表明促炎细胞因子很大可能促成了抑郁障碍和躯体疼痛的共同发生^[11]。此外,大部分研究者认为促炎细胞因子可作为伴躯体疼痛的抑郁障碍患者的生物学标记之一,并在其发病过程中起着重要作用^[17]。下面将主要介绍与抑郁障碍和躯体疼痛关系密切的促炎细胞因子。

1. IL-2: IL-2 有 133 个氨基酸残基,分子量是 15.5 kDa,是 Th1 淋巴细胞参与免疫应答分泌的主要细胞因子之一,还因可使活化的人类 T 细胞群膨胀而被称作为“T 细胞生长因子”。IL-2 在生理和病理方面起着广泛而关键的作用,不仅在外周参与炎症反应过程,还在中枢降低 5-HT 的利用性^[18]。Matsuzawa-Yanagida 等^[19]的研究结果提示,5-HT 作

为神经递质,能够改善情绪和减弱外周的疼痛传导。大量研究证实,IL-2 可引起和加重患者的抑郁症状和躯体疼痛症状,在抑郁障碍和躯体疼痛的共同发生和发展中发挥着重要作用^[20-21]。

2. IL-6: IL-6 主要是由活化的 T 淋巴细胞、单核/巨噬细胞和成纤维细胞产生,功能广泛,在炎症反应、造血过程和肿瘤进展等方面有着重要的作用。从 20 世纪 90 年代开始,大部分学者的研究显示,抑郁障碍的发生与促炎细胞因子有关,由此逐渐认可“细胞因子假说”作为抑郁障碍的主要发病机制之一^[17]。因 IL-6 水平在临床抑郁障碍患者的血液中增加,尤其是合并躯体疼痛时浓度会大幅度提高,目前 IL-6 是伴有躯体疼痛的抑郁障碍的重要生物标志物之一^[22]。在国内,宋月楠等^[23]通过对 93 例研究对象进行对比研究后发现,相对于不伴有躯体疼痛的抑郁障碍患者,伴有躯体疼痛的抑郁障碍患者的血清 IL-6 浓度显著增高。IL-6 可催化犬尿氨酸通路,产生有神经毒性的物质后引起神经元的变性,进而影响中枢神经系统的可塑性,并且还可降低 5-HT 的水平,进一步诱导抑郁障碍的发生发展^[22]。同时,IL-6 还可影响上行性网状结构激动系统与下行疼痛调控系统,是人类躯体疼痛的主要调节因子之一^[24]。

3. IL-1 β : IL-1 β 是 IL-1 的一种存在形式,主要由单核/巨噬细胞分泌产生,可在大脑皮层、下丘脑和海马中表达,是参与大脑炎症反应的起重要作用的促炎细胞因子之一^[25]。有研究表明,在大鼠脑中注射 IL-1 β 后,会诱使其产生抑郁样行为,此外,当大鼠因损伤而出现机械性痛觉与热痛觉时,也会伴随着 IL-1 β 水平的增高^[26]。这说明在相关动物模型的研究中,炎症反应过程被证明是抑郁障碍和躯体疼痛相互影响、互相作用的基础。Pineda 等^[27]和 Dellarole 等^[28]通过研究发现,IL-1 β 与抑郁障碍和躯体疼痛之间有着密切的关系,抑郁水平增高,促炎细胞因子(如 IL-1 β)的表达就会增加,躯体疼痛出现的情况就越频繁。

4. TNF- α : TNF- α 主要是由单核/巨噬细胞分泌的 17 kDa 的小分子蛋白,通过结合 TNF-R1 和 TNF-R2 引起神经生化和神经内分泌方面的变化,从而导致抑郁症状和躯体疼痛症状。TNF- α 不仅可以诱使 B 淋巴细胞产生抗体及活化 T 淋巴细胞,从而对外周的体液免疫和细胞免疫产生影响;还能够通过血脑屏障进入大脑而改变中枢神经递质的释放水平^[17]。荟萃分析结果显示,抑郁障碍患者血液中

TNF- α 的浓度会显著增高,当进行抗抑郁治疗一段时间后会逐渐下降^[29]。TNF- α 经激活背根神经节的TNF-R1与TNF-R2降低疼痛阈值,进而升高伤害性感受器的敏感性,即机体更易感受到躯体疼痛等不适^[28]。研究者进行小鼠实验后发现,被TNF- α 激活的星形胶质细胞可诱使小鼠出现机械性痛觉敏感化的情况^[30]。大量的文献研究表明,抑郁障碍伴躯体疼痛时,患者血清和血浆中可出现高水平的TNF- α 等促炎细胞因子^[31]。

5. IFN- γ : IFN因来源和结构的差异而被分为IFN- α (由白细胞产生)、IFN- β (由成纤维细胞产生)和IFN- γ (由活化的T淋巴细胞产生)。IFN- γ 水平在抑郁障碍患者的血浆中会大幅度提高,在抑郁障碍急性期发挥着重要的作用^[31]。抑郁障碍也可激活免疫炎症反应系统(immune inflammatory response system, IRS),从而使Th1淋巴细胞释放促炎细胞因子如IFN- γ ,这会进一步促成痛觉敏感化的产生^[32]。谷氨酸是大脑皮层内和感觉传入神经纤维的兴奋型神经递质,对维持神经细胞的正常功能非常重要。IFN- γ 作为色氨酸-犬尿氨酸通路的催化物质之一,激活色氨酸-犬尿氨酸通路后可增强谷氨酸功能,这会进一步诱导神经细胞的兴奋毒样作用,同时容易影响轴突的功能,使得伤害性感受器敏感化,最终引起并加重抑郁障碍和躯体疼痛^[33]。

(二) 抗炎细胞因子与伴躯体疼痛的抑郁障碍的关系

人体在正常情况下,促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间维持着一定的平衡,但伴躯体疼痛的抑郁障碍患者就会出现两者的失衡,它们的水平会开始改变。以下重点介绍几种主要的抗炎细胞因子与抑郁障碍合并躯体疼痛的关系。

1. IL-4: IL-4主要是由活化的CD4⁺T细胞等免疫细胞产生,在1982年被Howard发现而被全世界所认识。IL-4既是Th2淋巴细胞的特征细胞因子,又是一种功能多效的抗炎细胞因子。IL-4可在不同的组织细胞表面分布,有着广泛和强大的生物学活性。大量研究表明,抑郁障碍患者的IL-4水平比健康人群更高^[34],IL-4可通过抑制促炎细胞因子的合成,进而影响多种免疫活性细胞的活化过程,以达到平衡炎症反应的效果^[32]。IL-4不仅可以降低IL-1 β 诱导的前列腺素E水平,进而减轻躯体疼痛等不适症状;还能够阻碍海马色氨酸羟化酶的mRNA表达和活化酪氨酸羟化酶mRNA的表达,从而减少5-HT的产量和增加NE的产量,最终改善抑郁障碍和躯体疼痛的情况^[35]。

2. IL-10: IL-10主要是由Th2淋巴细胞和单核/巨噬细胞产生的抗炎细胞因子,还可由星形胶质细胞和小胶质细胞等在中枢神经系统表达^[36]。IL-10对B淋巴细胞、T淋巴细胞和NK细胞等的分化与增殖扮演着非常重要的角色。IL-10对抑郁障碍患者而言,可以起到保护作用,该抗炎介质能够阻碍抑郁障碍的进展和疾病的恶化^[37]。有动物实验研究发现,IL-10可间接减少大脑中吲哚胺-2,3-双加氧酶1的表达,此酶为色氨酸代谢酶,是细胞中色氨酸经反应后生成犬尿氨酸的催化酶,在抑郁障碍和躯体疼痛的共病中起着重要的作用^[38]。IL-10在伴有躯体疼痛的抑郁障碍患者使用抗抑郁药物后会出现浓度的增高,这表明它在疾病的缓解过程中不容忽视^[36]。此外,IL-10也能够调控中枢神经系统中的免疫反应,可抑制小胶质细胞产生促炎介质,使星形胶质细胞免遭炎症的过度损害,从而改善抑郁症状和减弱外周传入的疼痛信号^[39]。

3. IL-13: IL-13既是由氨基酸构成的肽细胞因子,又是机体重要的抗炎细胞因子。IL-13基因是在人体的5号染色体上,由4个外显子与3个内含子组成。IL-13主要是由Th2淋巴细胞产生并释放,能够趋化单核细胞使其在体外的存活时间变长,也可抑制IL-6及TNF- α 等促炎细胞因子的产生,进而削弱疼痛感受的敏感性和减弱抑郁症状^[40]。与此同时,IL-13还可阻碍脂多糖介导的单核因子的分泌过程,从而控制免疫反应和炎症进程,以逆转不平衡的免疫系统,最终起到抗抑郁和改善躯体疼痛的作用^[41]。

4. TGF- β : TGF- β 是由二硫键连接的2个结构相似、分子量12.5 kDa的亚单位组成的双体,可由几乎体内全部细胞合成,其对应的受体分布在多种细胞的表面。TGF- β 是一种具有许多不同功能的抗炎细胞因子,不仅能够促进组织修复以愈合伤口,还可以调节免疫功能和细胞的生长、增殖、分化等,进而抑制异常信号的传递^[33]。大部分研究者认为,TGF- β 有利于防止机体免疫系统失衡,而抑郁障碍患者的血清中会出现TGF- β 的减少^[42]。在中枢神经系统,TGF- β 作为一种免疫调节剂,可抑制IL-1 β 、TNF- α 和IFN- γ 等促炎细胞因子的表达,进而对神经细胞起到保护作用^[40]。有研究显示,躯体疼痛与TGF- β 密切相关,TGF- β 信号通路在伴躯体疼痛的抑郁障碍患者中有重要作用,该信号通路的改变会影响促炎和抗炎细胞因子的平衡,从而可能会改变躯体疼痛感受信号^[43]。

近年来,多数研究表明炎性细胞因子在伴躯体疼痛的抑郁障碍患者中扮演着主要角色,越来越多患者的血液中亦可发现促炎细胞因子与抗炎细胞因子水平的失衡。因此,炎性机制在抑郁障碍伴躯体疼痛的发生发展中有着重要的影响。但是,炎性细胞因子在调节伴躯体疼痛的抑郁障碍中的具体作用仍需进一步研究,这既对了解抑郁障碍和躯体疼痛的共病机制有深远意义,也为抑郁障碍伴躯体疼痛的防治提供新方向。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文选题、资料收集整理及论文撰写为刘莉,提供分析思路及论文修改为叶兰仙

参 考 文 献

- [1] Huang YQ, 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. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X.
- [2] IsHak WW, Wen RY, Naghdechi L, et al. Pain and Depression: A Systematic Review[J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2018, 26(6): 352-363. DOI: 10.1097/HRP.000000000000198.
- [3] Burke NN, Finn DP, Roche M. Neuroinflammatory Mechanisms Linking Pain and Depression[J]. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*, 2015, 30: 36-50. DOI: 10.1159/000435931.
- [4] Scholich SL, Hallner D, Wittenberg RH, et al. The relationship between pain, disability, quality of life and cognitive-behavioural factors in chronic back pain[J]. *Disabil Rehabil*, 2012, 34(23): 1993-2000. DOI: 10.3109/09638288.2012.667187.
- [5] Poole H, White S, Blake C, et al. Depression in chronic pain patients: prevalence and measurement[J]. *Pain Pract*, 2009, 9(3): 173-180. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2009.00274.x.
- [6] Sheng J, Liu S, Wang Y, et al. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain[J]. *Neural Plast*, 2017, 2017: 9724371. DOI: 10.1155/2017/9724371.
- [7] Meerwijk EL, Ford JM, Weiss SJ. Brain regions associated with psychological pain: implications for a neural network and its relationship to physical pain[J]. *Brain Imaging Behav*, 2013, 7(1): 1-14. DOI: 10.1007/s11682-012-9179-y.
- [8] Kroenke K, Wu J, Bair MJ, et al. Reciprocal relationship between pain and depression: a 12-month longitudinal analysis in primary care[J]. *J Pain*, 2011, 12(9): 964-973. DOI: 10.1016/j.jpain.2011.03.003.
- [9] Brnabic A, Lin C, Monkul ES, et al. Major depressive disorder severity and the frequency of painful physical symptoms: a pooled analysis of observational studies[J]. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28(12): 1891-1987. DOI: 10.1185/03007995.2012.748654.
- [10] Chung KF, Tso KC, Yeung WF, et al. Quality of life in major depressive disorder: the role of pain and pain catastrophizing cognition[J]. *Compr Psychiatry*, 2012, 53: 387-395. DOI: 10.1016/j.comppsy.2011.05.005.
- [11] Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, et al. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression[J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 66(1): 80-101. DOI: 10.1124/pr.113.008144.
- [12] Bay-Richter C, Linderholm KR, Lim CK, et al. A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in depression and suicidality[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 43: 110-117. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.07.012.
- [13] Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(1): 35-50. DOI: 10.1038/nrd4624.
- [14] 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. DOI: 10.1038/mp.2016.167.
- [15] Demyttenaere K, Reed C, Quail D, et al. Presence and predictors of pain in depression: results from the FINDER study[J]. *J Affect Disord*, 2010, 125(1-3): 53-60. DOI: 10.1016/j.jad.2010.02.106.
- [16] Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(3): 664-675. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.06.014.
- [17] Zunszain PA, Hepgul N, Pariante CM. Inflammation and depression[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2013, 14: 135-151. DOI: 10.1007/7854_2012_211.
- [18] 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. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.008.
- [19] Matsuzawa-Yanagida K, Narita M, Nakajima M, et al. Usefulness of Antidepressants for Improving the Neuropathic Pain-like State and Pain-induced Anxiety through Actions at Different Brain Sites[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(8): 1952-1965. DOI: 10.1038/sj.npp.1301590.
- [20] Lotrich FE. Inflammatory cytokine-associated depression[J]. *Brain Res*, 2015, 1617: 113-125. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.06.032.
- [21] Spolski R, Li P, Leonard WJ. Biology and regulation of IL-2: from molecular mechanisms to human therapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(10): 648-659. DOI: 10.1038/s41577-018-0046-y.
- [22] Kovacs D, Eszlari N, Petschner P, et al. Interleukin-6 promoter polymorphism interacts with pain and life stress influencing depression phenotypes[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016, 123(5): 541-548. DOI: 10.1007/s00702-016-1506-9.
- [23] 宋月楠,徐乐平,汪莉,等.伴躯体疼痛抑郁障碍患者血清 IL-6 水平的对照研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2016, 26(5): 335-337.
Song YN, Xu LP, Wang L, et al. A control study on the plasma level of interleukin-6 in the depression with somatic pain symptom[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2016, 26(5): 335-337.
- [24] Lee STH. Inflammation, depression, and anxiety disorder: A population-based study examining the association between Interleukin-6 and the experiencing of depressive and anxiety symptoms[J]. *Psychiatry Res*, 2020, 285: 112809. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112809.
- [25] Misiak B, Beszlej JA, Kotowicz K, et al. Cytokine alterations and cognitive impairment in major depressive disorder: From putative mechanisms to novel treatment targets[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 80(Pt C): 177-188. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.04.021.

- [26] Leonard BE. Pain, Depression and Inflammation: Are Interconnected Causative Factors Involved? [J]. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*, 2015, 30: 22-35. DOI: 10.1159/000435930.
- [27] Pineda EA, Hensler JG, Sankar R, et al. Interleukin-1beta Causes Fluoxetine Resistance in an Animal Model of Epilepsy-Associated Depression [J]. *Neurotherapeutics*, 2012, 9(2): 477-485. DOI: 10.1007/s13311-012-0110-4.
- [28] Dellarole A, Morton P, Brambilla R, et al. Neuropathic pain-induced depressive-like behavior and hippocampal neurogenesis and plasticity are dependent on TNFR1 signaling [J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 41: 65-81. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.04.003.
- [29] Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder [J]. *Brain Behavior and Immunity*, 2015, 49: 206-215. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.06.001.
- [30] Gao YJ, Zhang L, Ji RR. Spinal injection of TNF-alpha-activated astrocytes produces persistent pain symptom mechanical allodynia by releasing monocyte chemoattractant protein-1 [J]. *Glia*, 2010, 58: 1871-1880. DOI: 10.1002/glia.21056.
- [31] Han C, Pac CU. Pain and depression: a neurobiological perspective of their relationship [J]. *Psychiatry Investig*, 2015, 12(1): 1-8. DOI: 10.4306/pi.2015.12.1.1.
- [32] Manning JS, Jackson WC. Depression, pain, and comorbid medical conditions [J]. *J Clin Psychiatry*, 2013, 74(2): e03. DOI: 10.4088/JCP.12049vs3c.
- [33] Doan L, Manders T, Wang J. Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression [J]. *Neural Plast*, 2015, 2015: 504691. DOI: 10.1155/2015/504691.
- [34] Hernandez ME, Mendieta D, Pérez-Tapia M, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors and immunomodulator on cytokines levels: an alternative therapy for patients with major depressive disorder [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 267871. DOI: 10.1155/2013/267871.
- [35] Park HJ, Shim HS, An K, et al. IL-4 Inhibits IL-1 β -Induced Depressive-Like Behavior and Central Neurotransmitter Alterations [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 941413. DOI: 10.1155/2015/941413.
- [36] Kwilasz AJ, Grace PM, Serbedzija P, et al. The therapeutic potential of interleukin-10 in neuroimmune diseases [J]. *Neuropharmacology*, 2015, 96(Pt A): 55-69. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.020.
- [37] Müller N, Krause D, Barth R, et al. Childhood Adversity and Current Stress are related to Pro- and Anti-inflammatory Cytokines in Major Depression [J]. *J Affect Disord*, 2019, 253: 270-276. DOI: 10.1016/j.jad.2019.04.088.
- [38] Laumet G, Edralin JD, Chiang AC, et al. Resolution of inflammation-induced depression requires T lymphocytes and endogenous brain interleukin-10 signaling [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(13): 2597-2605. DOI: 10.1038/s41386-018-0154-1.
- [39] Lobo-Silva D, Carriche GM, Castro AG, et al. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 297. DOI: 10.1186/s12974-016-0763-8.
- [40] Köhler CA, Freitas TH, Maes M, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2017, 135(5): 373-387. DOI: 10.1111/acps.12698.
- [41] Campos ACP, Antunes GF, Matsumoto M, et al. Neuroinflammation, Pain and Depression: An Overview of the Main Findings [J]. *Front Psychol*, 2020, 11: 1825. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.01825.
- [42] Duijvis HE, Vogelzangs N, Kupper N, et al. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(9): 1573-1585. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.01.002.
- [43] Oppenheim JJ. The Future of the Cytokine Discipline [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(9): a028498. DOI: 10.1101/cshperspect.a028498.

(收稿日期: 2021-04-01)

(本文编辑: 戚红丹)