

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2025.02.017

电休克治疗抑郁的细胞因子机制:临床应用新思路

李爽¹ 综述 李坤² 张跃兵³ 审校

(¹ 济宁医学院精神卫生学院, 济宁 272013; ² 山东省戴庄医院物理治疗科, ³ 山东省戴庄医院医务科, 济宁 272051)

摘要 抑郁症是一种常见的精神疾病,其病理机制尚未完全明了。细胞因子假说为解释抑郁症提供了一种免疫炎症视角,指出细胞因子在抑郁症发病过程中扮演关键角色。电休克治疗(electroconvulsive therapy, ECT)是一种针对严重抑郁症患者较为有效的治疗方法,尽管 ECT 的确切作用机制仍有待进一步研究,但现有研究表明,细胞因子在 ECT 过程中可能起到重要作用。本文综述了细胞因子与抑郁症的联系及 ECT 对其的调节作用。细胞因子参与抑郁症的神经炎症、内分泌轴紊乱及神经可塑性下降等病理过程。ECT 通过调节细胞因子,影响下丘脑-垂体-肾上腺素(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)、肠道微生物及脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)轴等神经机制,发挥抗抑郁作用。细胞因子作为生物标志物,为 ECT 个性化治疗提供了新思路。基于细胞因子的个性化策略及新抗抑郁干预手段的开发,有望提高 ECT 的疗效和安全性,为抗抑郁治疗策略提供新视角。

关键词 抑郁症;电休克治疗;细胞因子;免疫炎症;生物标志物

中图分类号:R749.054 文献标识码:B 文章编号:1000-9760(2025)04-181-04

Cytokine mechanisms of electroconvulsive therapy for antidepressant treatment: new clinical application insights

LI Shuang¹, LI Kun², ZHANG Yuebing³

(¹ School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272013, China;

² Department of Physical Therapy, ³ Medical Department, Shandong Daizhuang Hospital, Jining 272051, China)

Abstract: Depression is a common mental disorder, and its pathological mechanisms remain not fully understood. The cytokine hypothesis offers an immuno-inflammatory perspective to explain depression, suggesting that cytokines play a crucial role in the pathogenesis of depression. Electroconvulsive therapy (ECT) is an effective treatment for patients with severe depression. Although the exact mechanisms of ECT are yet to be fully elucidated, current research suggests that cytokines may play a key role during ECT treatment. This article reviews the association between cytokines and depression, as well as the regulatory role of ECT. Cytokines are implicated in the pathophysiological processes of depression, including neuroinflammation, disruption of the endocrine axis, and decreased neuroplasticity. ECT exerts its antidepressant effects by modulating cytokines, thereby influencing neuro-mechanisms such as the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, intestinal microbiota, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Cytokines serve as biomarkers, providing new insights into personalized ECT treatment strategies. The development of personalized strategies based on cytokines and novel antidepressant interventions holds promise for enhancing the efficacy and safety of ECT, offering a fresh perspective on antidepressant treatment strategies.

Keywords: Depression; Electroconvulsive therapy; Cytokines; Immune inflammation; Biomarkers

抑郁症以持久的情绪低落、兴趣下降、意志减退为显著表现,对社会功能造成显著影响,其复杂的病理机制使其成

为全球范围内的重大公共健康问题,终生患病率在青少年中达 12%,在成人中达 16%^[1]。目前临床上治疗仍以药物治疗为主,尽管药物治疗在临床治疗和管理中发挥着重要作用,但是药物治疗存在起效慢、副作用明显、有效率低等缺点,因此,亟须探索更为高效的治疗途径^[2]。

电休克治疗(electroconvulsive therapy, ECT)是治疗重

[基金项目]山东省戴庄医院团队项目

[通信作者]张跃兵, Email: zhangyuebing2006@163.com

度抑郁症及其他精神疾病的有效方法之一,尤其在治疗单相、双相抑郁患者预防自杀方面效果较优越,并且有着起效快的特点,也被推荐为治疗难治性抑郁的治疗方法^[3]。尽管 ECT 的确切作用机制尚未完全明了,但越来越多的证据表明,ECT 在微观层面能够通过调节细胞因子的正常化来发挥其抗抑郁作用^[4]。本文旨在深入探讨 ECT 通过调节细胞因子发挥抗抑郁效应的机制,为开发针对抑郁症的临床治疗策略开辟新思路。

1 抑郁症与细胞因子

1.1 细胞因子概述

细胞因子是一类由免疫细胞及其他类型细胞分泌的小分子蛋白质,作为细胞间的信号传递分子,它们在免疫系统中扮演了调节者的角色^[5]。细胞因子通过影响细胞的生长、分化、增殖和趋化等过程,调控机体的免疫反应和炎症反应^[6]。根据其功能,细胞因子可以分为促炎性和抗炎性 2 大类,前者促进炎症反应,而后者则帮助抑制和调控炎症的过度反应,维持免疫系统的动态平衡^[7]。正常免疫过程中,细胞因子通过促进免疫细胞的活化,协调不同类型的免疫反应,帮助机体抵御感染和修复组织损伤。

1.2 细胞因子与抑郁症的关系

神经炎症是中枢神经系统中由神经胶质细胞激活所引发的免疫反应,而细胞因子在这一过程中起着重要作用^[8]。促炎性细胞因子,如白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),可以通过多种途径引发和维持神经炎症。持续的神经炎症会损害神经元的功能,干扰神经递质的传递,改变突触可塑性,从而可能导致情感和认知功能的紊乱,进而引发抑郁症等精神疾病^[9]。

在抑郁症的发病机制中,“细胞因子假说”引起越来越多的关注^[10]。“细胞因子假说”认为抑郁症和炎症失调是双向影响的。抑郁症患者体内的细胞因子水平异常,尤其是促炎性细胞因子水平显著升高。抑郁症患者体内的 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等促炎性因子水平明显高于健康个体^[11]。动物研究同样发现,焦虑抑郁小鼠的脑组织中 IL-1 β 、IL-6 以及 TNF- α mRNA 异常高表达^[12]。这些促炎性细胞因子的过度表达可能通过诱导中枢神经系统中的神经炎症,导致神经元功能受损、突触传递异常等病理变化,从而与抑郁症的发生和发展密切相关^[9]。此外,抑郁症患者 IL-4、IL-10、IL-13 等抗炎性细胞因子水平相对较低^[13]。目前,关于 IL-10 的具体作用存在分歧:一项涵盖了 19 项研究的荟萃分析结果显示,IL-10 的水平并未显现出统计学上的显著差异^[14]。抗炎性细胞因子的减少可能削弱了机体的抗炎反应,进一步加剧了炎症状态。总之,促炎与抗炎平衡的失调可能加速疾病的进程。这些发现提示,抑郁症不仅仅是一种心理疾病,还是一种涉及免疫失调的系统性疾病,细胞因子在其中起到了至关重要的作用。

2 ECT 治疗对细胞因子的调节作用

2.1 ECT 治疗对细胞因子水平的调节

ECT 不仅能够显著降低促炎性细胞因子的表达,还能够促进抗炎性细胞因子的恢复,从而调节体内免疫平衡,改善抑郁症状,具体地说,ECT 治疗后发现一种可调节炎症反应的 RNA 表达增加与炎症反应减少和抑郁症状的改善有关^[15]。另外,ECT 治疗后促炎性细胞因子(如 TNF- α 和 IL-6)呈下降趋势,而抗炎性细胞因子(如 IL-8 和 IL-10)则显示出上升趋势,但未发现其变化规律与疗效之间的相关性^[16]。Gay 等^[17]研究发现,IL-6 水平在前 1 至 2 次 ECT 治疗后短暂升高,但在第 5 次治疗时开始下降,并在整个疗程结束后恢复至治疗前水平;而 TNF- α 的水平则随着 ECT 次数的增加逐渐下降。这些研究结果表明 IL-6 的下降可能与 ECT 后的快速情绪改善高度相关,而 TNF- α 的减少则可能与长期的疗效维持有关。

ECT 对细胞因子的影响可能存在性别差异。女性患者在接受 ECT 治疗后,血浆 IL-8 水平变化与抑郁症状的缓解呈负相关,即 IL-8 水平在治疗后显著升高,而这种变化在男性患者中并未表现出显著相关性^[18]。这种差异可能与性激素雌二醇有关,该激素已被证明可诱导未成熟树突细胞分泌 IL-8。相较而言,男性体内的雌二醇水平本就较低,因此 ECT 治疗对男性患者的血浆 IL-8 水平影响较小。故在未来的研究中,性别因素应被充分考虑,以更准确地预测、评估治疗效果。

以上证据均表明,经过 ECT 治疗后的抑郁症患者体内细胞因子水平确实发生了不同变化,且主要呈现出促炎细胞因子水平下降和抗炎细胞因子水平升高的总体趋势,这种趋势变化规律和其治疗疗效的趋势规律相重叠,提示 ECT 可能通过调节细胞因子这一机制发挥抗抑郁作用。

2.2 ECT 治疗影响细胞因子的神经机制

2.2.1 下丘脑-垂体-肾上腺素轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的调节

ECT 可能通过影响 HPA 轴的功能,间接调节体内的免疫反应和细胞因子水平^[19]。抑郁症患者常表现为 HPA 轴功能亢进,ECT 通过调节这一应激反应通路,有效降低了促炎性细胞因子的释放。由肾上腺分泌的糖皮质激素在急性状态下可引起免疫应激,糖皮质激素受体活化后促进炎症小体的表达,IL-1 β 、IL-18 分泌增多,引起免疫炎症反应^[20]。而长期的 HPA 轴亢进导致糖皮质激素水平持续升高,可能会降低机体对糖皮质激素的敏感性,导致糖皮质激素抵抗,这种抵抗会减弱对炎症因子如 IL-1 β 和 TNF- α 的抑制作用,从而促进炎症反应^[21]。ECT 治疗初期常伴随着 HPA 轴相关激素释放增强和急性免疫炎症反应的增加,但随着治疗的进展,这种效应逐渐趋于减弱,表明 ECT 在调节 HPA 轴功能和免疫反应中可能存在时间依赖性^[15]。以上研究表明,急性应激或长期的 HPA 轴亢进状态均可影响炎症性细胞因子,ECT 可通过改变 HPA

轴状态达到调节细胞因子的目的。

2.2.2 肠道微生物的调控 ECT 可能通过影响肠道微生物的组成来调控细胞因子。抑郁症患者常伴有肠道微生物的失衡,肠道屏障功能损伤,促使内毒素进入血液和中枢神经系统,导致促炎性细胞因子释放^[22]。已有研究通过孟德尔随机化,确定了 196 种肠道微生物群和 41 种炎性细胞因子之间的显著因果关系,即通过肠道微生物可达到显著调节炎性细胞因子的效果^[23]。另一项研究发现,ECT 治疗后,患者肠道中某些细菌门的丰度发生显著变化,例如拟杆菌门和放线菌门的增加,这与抑郁症状的缓解密切相关^[24]。这一变化提示,ECT 可能通过调节肠道微生物群,降低促炎细胞因子的表达,进而减轻抑郁症状。

2.2.3 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的调控 ECT 可能通过调节 BDNF 来影响细胞因子的水平,进而对抑郁症等神经精神疾病产生治疗效果。BDNF 是神经可塑性的重要调节因子,在促进神经元生长、突触重塑以及神经递质平衡方面起着关键作用^[25]。而有研究指出,未经治疗的抑郁症患者脑内 BDNF 水平较低,ECT 治疗后能够显著提高抑郁症患者大脑中 BDNF 的表达,并且可以使血清和血浆 BDNF 回到基线水平^[26]。BDNF 又可促进巨噬细胞由 M1 型(促炎型)向 M2 型(抗炎型)转变从而抑制 IL-1 β 和 TNF- α 等促炎细胞因子的分泌,调节细胞因子释放^[27]。ECT 治疗后,BDNF 通过与其受体酪氨酸激酶 B (Tyrosine kinase B, TrkB) 结合,激活下游信号通路,最终增强突触可塑性和神经元生长^[25]。这一过程伴随着促炎性细胞因子的减少和抗炎性细胞因子的增加,进一步说明 ECT 在调节神经系统炎症反应中的作用。

总之,ECT 通过调节 HPA 轴、肠-脑轴中的微生物群和促进神经可塑性,显著影响细胞因子的水平,减轻炎症负担,最终改善抑郁症状。这些机制为进一步理解 ECT 的抗抑郁作用提供了生物学依据。

3 细胞因子在 ECT 治疗临床应用中的新思路

3.1 细胞因子作为生物标志物的潜力

细胞因子在抑郁症炎症反应中的关键作用,使其成为潜在的生物标志物,尤其是在 ECT 中的应用价值备受关注。一些研究发现,细胞因子水平的变化与 ECT 的治疗效果密切相关。有研究表明,基线时 IL-6 水平较低以及 C 反应蛋白水平较高的患者,其在 ECT 治疗后抑郁症状的改善更为显著^[28]。

根据抑郁症的炎症假说,适应不良的免疫反应可能是抑郁症发病的核心机制,而细胞因子在这一过程中扮演着重要角色。促炎性细胞因子(如 IL-6 和 TNF- α)已被证实与抑郁症的病理生理相关,并在 ECT 治疗中表现出显著变化^[29]。这种变化不仅反映了 ECT 的治疗效果,还提示了其背后的分子机制,为深入理解 ECT 的作用机制提供了新的视角。

未来研究应聚焦于明确细胞因子水平动态变化与 ECT 疗效时间之间的具体关系。这种方法不仅能够实现更加精准的个性化治疗,还可以帮助识别 ECT 的有效者与无效者,为优化治疗难治性抑郁症的临床策略提供支持。

3.2 个性化治疗

结合细胞因子与其他生物标志物(如 5-羟色胺、去甲肾上腺素等神经递质水平,以及皮质醇等应激激素浓度),我们可以对抑郁症患者的病理生理状态进行全面而深入的评估。这种多维度的生物标志物分析,有助于识别不同患者间存在的个体差异,进而为 ECT 治疗提供更为精确和个性化的治疗依据。

3.3 新抗抑郁干预手段的开发

ECT 通过多种神经生物学机制发挥治疗效果,包括调节细胞因子水平。基于细胞因子机制的抗抑郁干预手段因此成为研究热点之一。在这一背景下,ECT 与其他治疗手段的联合应用显示出潜在优势。ECT 与快速起效的抗抑郁药物如氯胺酮联合使用,有望进一步增强治疗效果^[30]。

基于细胞因子机制的 ECT 联合治疗策略,以及针对新型药物靶点的干预措施,为提升抑郁症治疗的疗效与安全性提供了新思路。这些研究不仅加深了对抑郁症病理生理机制的理解,还为制定个性化治疗方案提供了科学依据。

4 小结与展望

细胞因子在抑郁症的病理机制和 ECT 治疗中扮演关键角色,调节促炎和抗炎反应对 ECT 疗效具有重要意义。未来研究应深入探讨细胞因子的具体调控机制,并优化其作为生物标志物的应用,面临的挑战在于个体差异和治疗反应的复杂性。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) [J]. JAMA, 2003, 289 (23): 3095-3105. DOI: 10. 1001/jama. 289. 23. 3095.
- [2] Marwaha S, Palmer E, Suppes T, et al. Novel and emerging treatments for major depression [J]. Lancet, 2023, 401 (10371): 141-153. DOI: 10. 1016/S0140-6736(22)02080-3.
- [3] Liang CS, Chung CH, Ho PS, et al. Superior anti-suicidal effects of electroconvulsive therapy in unipolar disorder and bipolar depression [J]. Bipolar Disord, 2018, 20 (6): 539-546. DOI: 10. 1111/bdi. 12589.
- [4] Belge JB, Mulders P, Van Diemen L, et al. Reviewing the neurobiology of electroconvulsive therapy on a micro- meso- and macro-level [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2023, 127: 110809. DOI: 10. 1016/j. pnbp. 2023. 110809.
- [5] 卞合涛, 王高华, 肖玲, 等. 细胞因子与抑郁症炎症发病机制研究进展 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2020, 20 (3): 153-156.

- DOI:10.3969/j.issn.1009-6574.2020.03.001.
- [6] Song YM, Qian Y, Su WQ, et al. Differences in pathological changes between two rat models of severe traumatic brain injury [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14 (10): 1796-1804. DOI: 10.4103/1673-5374.257534.
- [7] Soufli I, Toumi R, Rafa H, et al. Overview of cytokines and nitric oxide involvement in immuno-pathogenesis of inflammatory bowel diseases [J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2016, 7 (3): 353-360. DOI:10.4292/wjgpt.v7.i3.353.
- [8] Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble [J]. *Neuron*, 2020, 107 (2): 234-256. DOI:10.1016/j.neuron.2020.06.002.
- [9] Petralia MC, Mazzon E, Fagone P, et al. The cytokine network in the pathogenesis of major depressive disorder. Close to translation? [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19 (5): 102504. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102504.
- [10] Fries GR, Saldana VA, Finnstein J, et al. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28 (1): 284-297. DOI: 10.1038/s41380-022-01806-1.
- [11] Engler H, Brendt P, Wischermann J, et al. Selective increase of cerebrospinal fluid IL-6 during experimental systemic inflammation in humans: association with depressive symptoms [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22 (10): 1448-1454. DOI: 10.1038/mp.2016.264.
- [12] Guo X, Rao Y, Mao R, et al. Common cellular and molecular mechanisms and interactions between microglial activation and aberrant neuroplasticity in depression [J]. *Neuropharmacol*, 2020, 181: 108336. DOI:10.1016/j.neuropharm.2020.108336.
- [13] 贾海玲, 杨永涛, 崔利军, 等. 基于炎性细胞因子构建的 Fisher 判别函数对抑郁障碍诊断的辅助作用 [J]. *四川精神卫生*, 2024, 37 (4): 312-316. DOI: 10.11886/scjsws20230815004.
- [14] Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T, et al. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: exploring the causes of heterogeneity [J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26 (7): 1180-1188. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.06.001.
- [15] Kaurani L, Besse M, Methfessel I, et al. Baseline levels of miR-223-3p correlate with the effectiveness of electroconvulsive therapy in patients with major depression [J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13 (1): 294. DOI: 10.1038/s41398-023-02582-4.
- [16] Desfossés CY, Peredo R, Chabot A, et al. The pattern of change in depressive symptoms and inflammatory markers after electroconvulsive therapy: a systematic review [J]. *J ECT*, 2021, 37 (4): 291-297. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000782.
- [17] Gay F, Romeo B, Martelli C, et al. Cytokines changes associated with electroconvulsive therapy in patients with treatment-resistant depression: a meta-analysis [J]. *Psychiatry Res*, 2021, 297: 113735. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.113735.
- [18] Kruse JL, Olmstead R, Helleman G, et al. Inflammation and depression treatment response to electroconvulsive therapy: sex-specific role of interleukin-8 [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 89: 59-66. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.069.
- [19] Cui L, Li S, Wang S, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9 (1): 30. DOI: 10.1038/s41392-024-01738-y.
- [20] Busillo JM, Azzam KM, Cidlowski JA. Glucocorticoids sensitize the innate immune system through regulation of the NLRP3 inflammasome [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (44): 38703-38713. DOI: 10.1074/jbc.M111.275370.
- [21] 刘茹, 周志强, 沈锦春. 糖皮质激素及其受体在慢性疼痛与抑郁共病中的作用 [J]. *医学研究生学报*, 2018, 31 (9): 981-985. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2018.09.017.
- [22] Xie P, Zhou X, Li Y, et al. Gut microbial CAZymes markers for depression [J]. *Transl Psychiatry*, 2024, 14 (1): 135. DOI: 10.1038/s41398-024-02850-x.
- [23] Xue F, He Z, Zhuang DZ, et al. The influence of gut microbiota on circulating inflammatory cytokines and host: a mendelian randomization study with meta-analysis [J]. *Life Sci*, 2023, 332: 122105. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.122105.
- [24] 边志达. 肠-脑轴与 MECT 治疗重度抑郁症相关的病理生理机制研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2020.
- [25] Szota AM, Kowalewska B, ćwiklińska-Jurkowska M, et al. The influence of electroconvulsive therapy (ECT) on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma level in patients with schizophrenia—a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Med*, 2023, 12 (17): 5728. DOI: 10.3390/jcm12175728.
- [26] Castrén E, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action [J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 90 (2): 128-136. DOI: 10.1016/j.biopsych.2021.05.008.
- [27] Bi C, Fu Y, Li B. Brain-derived neurotrophic factor alleviates diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis by promoting M2 polarization of macrophages through repressing the STAT3 pathway [J]. *Cell Signal*, 2020, 70: 109569. DOI: 10.1016/j.celsig.2020.109569.
- [28] Kruse JL, Congdon E, Olmstead R, et al. Inflammation and improvement of depression following electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression [J]. *J Clin Psychiatry*, 2018, 79 (2): 17m11597. DOI: 10.4088/JCP.17m11597.
- [29] Young JR, Evans MK, Hwang J, et al. Electroconvulsive therapy changes immunological markers in patients with major depressive disorder: a scoping review [J]. *J ECT*, 2024, 40 (4): 232-239. DOI: 10.1097/YCT.0000000000001021.
- [30] Zhang J, Tian H, Li J, et al. Ketamine plus propofol-electroconvulsive therapy (ECT) transiently improves the antidepressant effects and the associated brain functional alterations in patients with propofol-ECT-resistant depression [J]. *Psychiatry Res*, 2020, 287: 112907. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112907.

(收稿日期 2024-09-10)

(本文编辑:石俊强)