

抑郁的中枢神经炎症机制相关研究进展

何沙潼¹, 蒋梦若², 陈嘉豪¹, 盛慧^{3*}

(¹海军军医大学基础医学院学员五大队, 上海 200433; ²海军军医大学基础医学院学员一大队, 上海 200433;

³海军军医大学基础医学院生理学教研室, 上海 20043)

摘要: 抑郁症是一种由多因素引起的情感障碍性疾病, 其发病率呈逐年上升的趋势, 现已成为困扰全球的严重健康问题。抑郁与中枢神经系统炎症相关, 涉及小胶质细胞和星形胶质细胞等中枢炎性细胞以及Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)和NOD样受体蛋白(Nod-like receptor proteins, NLRPs)等炎症介质。本文将对中枢神经系统炎症和抑郁症的关系相关研究进展情况进行综述, 这将有助于更深入地了解抑郁症的中枢神经炎症机制。

关键词: 抑郁症; 炎症; 小胶质细胞; 星形胶质细胞; Toll样受体4

Research progress on the mechanisms of central nervous system inflammation in depression

HE Shatong¹, JIANG Mengruo², CHEN Jiahao¹, SHENG Hui^{3*}

(¹5th Battalion Student Brigade, College of Basic Medicine Naval Medical University, Shanghai 200433, China;

²1th Battalion Student Brigade, College of Basic Medicine Naval Medical University, Shanghai 200433, China;

³Department of Physiology, College of Basic Medicine Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Depression is a debilitating, commonly occurring and life-threatening psychiatric disorder, with a worldwide prevalence of approximately 17%. In recent years, more and more studies have found that depression is related to inflammation in central nervous system, involving inflammatory cells such as microglia and astrocyte, as well as inflammatory mediators such as Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptor proteins (NLRPs). This review aims to summarize the role of the neuroinflammation in the development and progression of depression. That will be vital for the identification of new drug targets and preventative strategies.

Key Words: depression; inflammation; microglia; astrocyte; TLR4

抑郁症又称抑郁障碍, 其核心症状是与处境不相称的心境低落和兴趣丧失, 也常常伴有焦虑或激越, 甚至出现幻觉、妄想等精神症状^[1]。抑郁症具有高患病率、高致死率、高致残率的特点^[2]。根据世界卫生组织2020年的数据显示, 全世界有

超过3.5亿抑郁症患者, 其中中国抑郁症人数高达9 500多万。但抑郁症的病因和发病机制迄今为止尚未完全阐明。中枢神经炎症是抑郁症发病的核心机制。本文将对中枢神经炎症与抑郁情绪以及相关的抗抑郁治疗之间的研究进展进行综述。

收稿日期: 2022-05-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(81671176)

第一作者: E-mail: 2207334122@qq.com

*通信作者: E-mail: huisheng7979@126.com

1 中枢神经炎症的概述

中枢神经炎症是中枢神经系统中各种促炎细胞因子和抗炎细胞因子合成及释放失调,从而引起的炎症反应^[3],常见于神经损伤、感染和毒素刺激等情况,是多种神经胶质细胞和外周免疫细胞共同作用的结果。不同类型的神经胶质细胞在炎症的不同阶段互相协调,互相影响。

神经胶质细胞是中枢神经系统(central nervous system, CNS)中含量最丰富、分布最广的细胞,它们与神经元、免疫细胞等相互作用,共同影响CNS的结构和功能。神经胶质细胞包括传统的星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞以及新发现的神经元胶质抗原-2胶质细胞(又称少突胶质前体细胞)等^[4]。不同类型的神经胶质细胞在CNS中发挥不同的功能,如小胶质细胞和星形胶质细胞可通过分泌多种细胞因子和炎症介质来调节中枢神经炎症。其中机制涉及Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)和NOD样受体蛋白3(Nod-like receptor protein 3, NLRP3)等。它们通过激活下游信号通路增加促炎细胞因子等的生成,也可反过来作用于神经胶质细胞,影响其功能。这些中枢炎症性细胞和炎症介质相互协调、相互作用,共同介导了中枢神经炎症。

综上所述,中枢神经炎症是一个极其复杂的过程,是CNS中多种神经胶质细胞和复杂的炎症介质系统共同作用的结果。因此,确定不同类型的神经胶质细胞在神经炎症中的确切作用以及它们如何相互作用显得至关重要,这对中枢神经炎症相关疾病,如抑郁症等机制的探索和临床防治意义重大。

2 中枢炎性相关细胞与抑郁

CNS中很多细胞如小胶质细胞、星形胶质细胞、神经元等都被认为参与了中枢神经炎症的发生,并与抑郁症等神经精神系统疾患密切相关^[5]。

2.1 小胶质细胞与抑郁症

小胶质细胞是广泛分布在CNS的常驻炎性细胞。研究发现,小胶质细胞活化后可导致促炎细胞因子和炎症介质的释放,进而引起中枢神经炎症^[6]。一般认为,小胶质细胞有两种状态,即静息

态和激活态。正常状态下,小胶质细胞主要处于分枝状的静息状态;当受到损伤、缺血等刺激后,小胶质细胞从静息态转变为阿米巴状的激活态,激活态的小胶质细胞具有吞噬作用,并分泌各种细胞因子、补体、活性氧等介质^[7,8]。活化的小胶质细胞又分为M1和M2两种极化状态。极化的M1型小胶质细胞通过分泌肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)、白细胞介素(interleukin, IL)和干扰素 γ 等促炎细胞因子,促进中枢神经炎症反应;还可释放过量一氧化氮、氧自由基等炎症介质直接导致神经毒性作用^[9]。然而,极化的M2型小胶质细胞可分泌大量转化生长因子- β 、IL-10以及促进损伤神经的修复与再生的神经营养因子如神经生长因子和胶质细胞源性神经营养因子等,从而发挥减轻或抑制炎症反应的作用^[10]。

Steiner等^[11]和Liu等^[12]在尸检研究中发现,抑郁症自杀病人的扣带回和前额叶中存在大量激活态的小胶质细胞,且这些部位的炎症介质水平显著升高,提示抑郁症患者的大脑中存在炎症状态。动物研究显示,啮齿类动物的抑郁样行为与小胶质细胞的激活密切相关。当给予慢性应激刺激后,大鼠不仅出现了抑郁样行为,且其海马结构中也发现了大量活化的小胶质细胞^[13]。进一步研究显示,慢性应激诱导啮齿类动物出现抑郁样行为不仅与小胶质细胞的活化有关,还可能与其数量、形态和功能等有关^[14]。还有研究显示,长期使用神经胶质细胞活动抑制剂米诺环素减少了CNS中极化的M1型小胶质细胞数量而增加了极化的M2型小胶质细胞数量,进一步导致促炎细胞因子如IL-1 β 表达的减少,以及抗炎细胞因子如IL-10表达的增加,从而抑制了中枢神经炎症反应并减轻了小鼠的抑郁样行为^[15]。上述研究表明,小胶质细胞的激活是介导中枢神经炎症进而产生抑郁的重要细胞。

2.2 星形胶质细胞与抑郁症

星形胶质细胞是CNS中数量最多的神经胶质细胞。有研究认为,星形胶质细胞对炎症反应的影响不如小胶质细胞显著^[16,17]。但也有研究表明,星形胶质细胞能够感知并放大小胶质细胞激活后的炎症信号,并增强小胶质细胞过度激活导致的

神经毒性作用,在中枢神经炎症中也发挥了重要作用^[17]。

活化的星形胶质细胞分为A1型和A2型。A1型星形胶质细胞可由活化的小胶质细胞分泌的炎症因子诱导激活,具有较强的神经毒性作用;A2型星形胶质细胞在脑缺血等状态下被激活,它上调神经营养因子水平,对神经元具有保护意义^[18]。研究显示,A1型星形胶质细胞能够进一步分化成肥大细胞,后者分泌促炎细胞因子,促进中枢神经炎症并调节神经元的代谢和功能^[19]。A2型星形胶质细胞还可以通过分泌神经营养因子(如转化生长因子- β 等)等抑制中枢神经炎症,促进神经元存活,调节髓鞘形成,并增强细胞外基质功能^[8]。此外,在代谢性谷氨酸受体-1的刺激下,血脑屏障周围星形胶质细胞内的 Ca^{2+} 水平增加,这触发了小动脉扩张,增加了血脑屏障的通透性,导致更多的外周炎症因子进入中枢,从而进一步加强中枢神经炎症的状态^[20,21]。

临床研究表明,重度抑郁症患者脑内星形胶质细胞的数量减少,密度降低^[22],而发生改变的区多集中在前扣带回、额叶和杏仁核等与情绪反应密切相关的脑区^[23,24]。脂多糖能诱导小鼠产生抑郁样行为,而通过氟柠檬酸抑制星形胶质细胞激活后,可以改善此类小鼠的抑郁样行为^[25]。孙一鸣等^[26]给予不同品系小鼠慢性应激刺激后,证实L型谷氨酸通过促进星形胶质细胞的核转录因子- κB (nuclear transcription factor- κB , NF- κB)入核上调NLRP2炎症小体水平,使星形胶质细胞发生焦亡,从而参与抑郁症的发生发展。上述研究表明,星形胶质细胞也是介导中枢神经炎症进而产生抑郁的重要细胞。

2.3 神经元与抑郁症

神经发生是新神经元产生的过程,包括神经祖细胞的增殖分化、神经元的迁移和成熟,以及新生神经元突触整合到现有的神经元回路中等多个过程^[27]。如前所述,激活的星形胶质细胞能够变成分泌促炎细胞因子的肥大细胞,其分泌的细胞因子可以影响神经发生、神经元代谢及其功能。有研究表明,神经元结构和功能异常的动物模型表现出了抑郁样行为^[28],而对这些动物进行抗抑郁治疗后可以促进中枢神经发生^[29]。

海马的生理作用复杂且多样。海马神经元结构异常,将导致其对下丘脑-垂体-肾上腺轴、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)系统的调控出现障碍,进一步引起细胞因子和神经营养因子的水平发生改变,从而促进中枢神经炎症的发生并产生抑郁样行为。动物实验结果表明,抑郁模型动物海马神经元体积缩小、突起减少、细胞核萎缩,甚至有细胞缺失和神经突触数目大量减少的现象^[30],而服用抗抑郁药能促进海马神经元突触形成,并阻止神经元萎缩,从而减轻抑郁样行为^[31]。此外,过度中枢神经炎症反应也会造成突触蛋白的合成降低和结构的破坏,导致神经突触结构和功能异常,这也可能是抑郁发生的机制之一。以上结果提示,神经元结构功能障碍与中枢神经炎症间的“对话”与抑郁的发生密切相关。

3 炎症介质介导的中枢炎症和抑郁的关系

3.1 TLR4与抑郁症

TLRs属于模式识别受体家族,是人体的第一道免疫防线。它主要表达于巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞及小胶质细胞等免疫细胞。其中,TLR4是TLRs家族中最重要的成员,它能识别损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)——包括热休克蛋白和高迁移率族蛋白,以及病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)——包括脂多糖和微生物相关模式分子等,可通过激活NF- κB 、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等信号通路促进促炎细胞因子和趋化因子的生成,进而导致炎症。

TLR4广泛分布于中枢神经系统。越来越多的研究显示,中枢TLR4通路的激活与抑郁症密切相关。Pandey等^[32]研究表明,抑郁症自杀患者脑内TLR4的蛋白质和mRNA表达增加。动物研究发现,慢性社会应激模型小鼠海马中TLR4蛋白水平也显著上升,其水平与抑郁样行为呈正相关。进一步研究显示,抗抑郁药物氟西汀不仅可减少此类动物的抑郁样行为,也可使TLR4的高表达被逆转^[33]。此外,Qiu等^[34]研究表明,德氏乳杆菌可以通过减少TLR4表达并抑制其下游信号通路的激活,从而减轻小鼠抑郁样行为。Bai等^[35]研究也发

现,芍药苷等中药制剂可通过抑制TLR4/NF- κ B通路激活来改善海马神经炎症状态,进而缓解神经病理性疼痛诱导的抑郁样行为。由此可见,TLR4及其下游信号通路与抑郁症密切相关。

3.2 NLRP3与抑郁症

近年来,NLRPs家族,尤其是NLRP3炎症小体与抑郁情绪间的关系受到越来越多的关注。NLRP3炎症小体是由NLRP3、接头蛋白和半胱天冬酶-1前体(pro-caspase-1)组成的。这一多聚蛋白复合体形成后将无活性pro-caspase-1转变成有活性的caspase-1,进而促进IL-1 β 和IL-18的成熟和分泌,导致炎症^[36]。2014年以来的研究提示,慢性应激等因素能够激活脑内NLRP3炎症小体并产生炎症反应,这可能是引起抑郁样行为的关键机制。由此,NLRP3业已成为研究中枢神经炎症与抑郁机制的新靶点。

生理条件下,NLRP3炎症小体诱导的IL-1 β 对促进学习记忆、情绪反应等至关重要^[37]。然而,过高水平的IL-1 β 则具有兴奋毒性,导致神经突触结构和功能异常^[38],与抑郁症的发生密切相关。有研究发现,NLRP3炎症小体通过上调海马组织中IL-1 β 的生成,参与了慢性应激导致的抑郁样行为;给予NLRP3炎症小体抑制剂如阿米替林,则可以有效改善小鼠的抑郁症状^[39]。还有研究表明,慢性不可预见性温和应激引起海马NLRP3炎症小体的激活,IL-1 β 和IL-18水平增加,进而导致了小鼠抑郁样行为,这均可被特异性的炎症小体抑制剂VX-765逆转^[40]。此外,NLRP3炎症小体的激活还可通过MAPK等信号通路调控促炎细胞因子的合成,进而影响中枢神经炎症和抑郁样行为。以上结果提示,NLRP3炎症小体及其下游信号通路在中枢神经炎症与抑郁症中发挥了重要作用。

3.3 P₂X₇与抑郁症

P₂X₇受体属于ATP激活的非选择性阳离子通道型受体,参与调控细胞增殖和凋亡、感觉传导通路和免疫应答等多种生理过程。在CNS中,P₂X₇受体多表达于小胶质细胞和星形胶质细胞^[41],在神经元中也有少量表达^[42]。

P₂X₇受体可通过多种途径参与抑郁症的发生发展。研究显示,P₂X₇受体激活可以使小胶质细胞活化并释放IL-1 β 等炎症因子导致抑郁样行为,而

使用P₂X₇受体拮抗剂可以抑制IL-1 β 的释放,从而减轻抑郁样行为^[43]。Gölöncsér等^[44]的研究还提示,P₂X₇受体可以调节神经元的5-HT释放进而影响抑郁样行为。此外,P₂X₇受体活化可抑制神经元对谷氨酸的再摄取,使谷氨酸在突触间隙中堆积,进而下调海马脑源性神经营养因子的表达,减少神经元再生、导致中枢神经炎症状态,进而产生抑郁症^[45]。由此可见,P₂X₇可通过影响炎症因子如IL-1 β 以及5-HT等神经递质水平,参与中枢神经炎症反应,进而导致抑郁情绪。

4 中枢神经炎症与临床抗抑郁治疗的关系

目前,临床上应用的抗抑郁药物大致可分为以下几类:选择性5-HT和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)、选择性5-HT再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)和单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)等^[46]。这些传统的抗抑郁药治疗机制与中枢神经炎症间也存在一定的联系。

SNRIs类的抗抑郁药文拉法辛能够影响中枢神经炎症反应,这是其抗抑郁效应的重要机制之一。Zhang等^[47]的研究表明,文拉法辛可能通过抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,减轻中枢神经炎症反应,从而发挥抗抑郁疗效。一般认为,西酞普兰等SSRIs类抗抑郁药主要作用于5-HT转运体来抑制5-HT的重新摄取,从而增加突触间隙中5-HT的含量,提高5-HT的功能。但也有研究发现,SSRIs具有中度免疫调节作用,并通过调节免疫功能来改善抑郁症患者的情绪^[48]。此外,米诺环素作为第2代四环素类抗炎药物,也具有较强的抗抑郁作用^[49]。有研究发现,用干扰素- γ 可以活化小胶质细胞,这会损害成年海马的神经发生,并引起抑郁样行为和认知缺陷;而注射米诺环素则可以抑制小胶质细胞的激活进而抑制小胶质细胞介导的神经炎症和神经源性损伤,从而减轻抑郁样行为和认知障碍^[50];慢性应激刺激可通过诱导中枢神经炎症进而导致抑郁样行为,而米诺环素可显著减轻这种炎症状态和抑郁样行为^[51,52]。可见,抑制中枢神经炎症是目前临床很多抗抑郁药

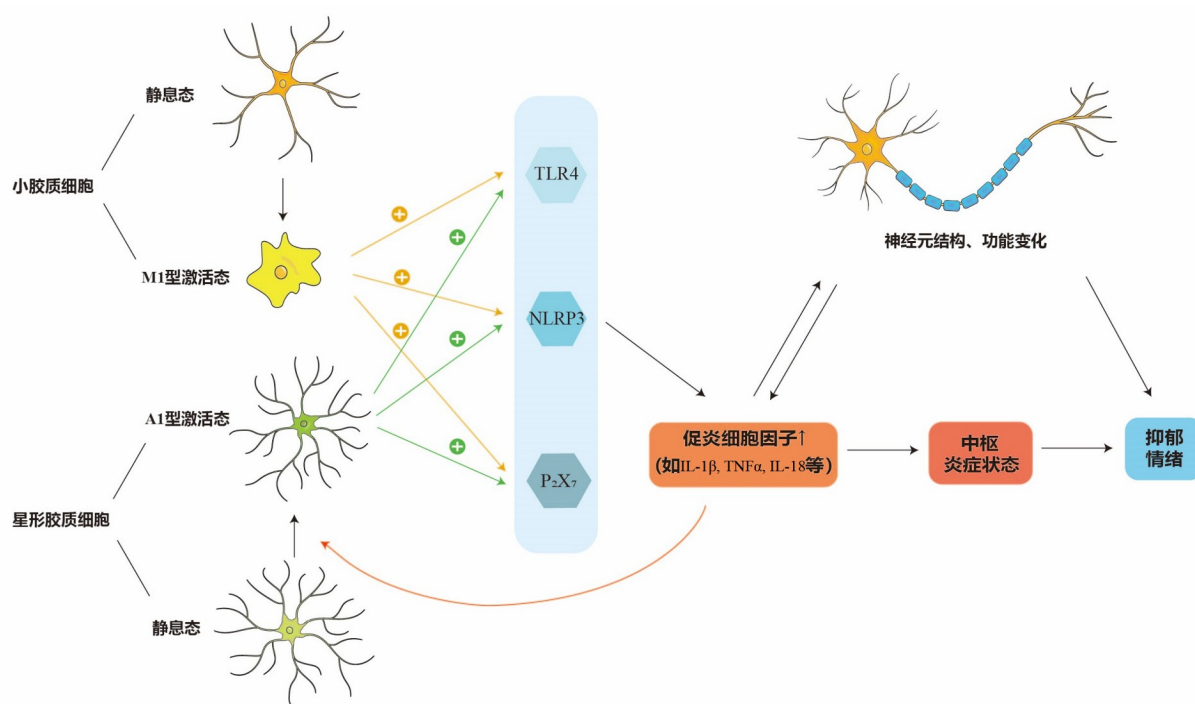


图1 抑郁的中枢神经炎症机制示意图

实现其疗效的重要机制之一。

5 结语

综上所述, 中枢炎性细胞如小胶质细胞和星形胶质细胞等的活化, 以及炎症介质如TLR4、NLRP3和P₂X₇信号通路的激活所引起的脑内炎症反应是导致抑郁症发生发展的重要机制(图1), 而抑制中枢神经炎症能够起到很好的抗抑郁疗效。这提示抑郁症是一种炎症性疾病, 由脑内的炎症反应引起。虽然有关中枢神经炎症状态与抑郁症关系的研究日益增多, 但其中仍有很多问题未阐明。例如, 中枢神经炎症导致抑郁情绪的具体靶点是什么? 其中涉及哪些炎症信号通路? 中枢神经炎症机制与抑郁症其他经典机制如单胺类神经递质系统紊乱、下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失调等之间的关系如何? 中枢神经炎症状态与抑郁症之间是否可能互为因果等。这些问题的阐明不仅是进一步探寻抑郁症机制的重要研究方向, 对于寻找安全高效的抑郁症防治的新靶点也有重要意义。

参考文献

[1] Monroe SM, Harkness KL. Major depression and its

recurrences: life course matters. *Annu Rev Clin Psychol*, 2022, 18(1): 329-357

- [2] Benasi G, Fava GA, Guidi J. Prodromal symptoms in depression: a systematic review. *Psychother Psychosom*, 2021, 90(6): 365-372
- [3] Won E, Na KS, Kim YK. Associations between melatonin, neuroinflammation, and brain alterations in depression. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 305
- [4] Moura DMS, Brennan EJ, Brock R, et al. Neuron to oligodendrocyte precursor cell synapses: protagonists in oligodendrocyte development and myelination, and targets for therapeutics. *Front Neurosci*, 2021, 15: 779125
- [5] Yang L, Zhou Y, Jia H, et al. Affective immunology: the crosstalk between microglia and astrocytes plays key role? *Front Immunol*, 2020, 11: 1818
- [6] Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2018, 4(1): 575-590
- [7] Holmes SE, Hinz R, Conen S, et al. Elevated translocator protein in anterior cingulate in major depression and a role for inflammation in suicidal thinking: a positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(1): 61-69
- [8] Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42
- [9] Boriero D, Carcereri de Prati A, Antonini L, et al. The anti-STAT1 polyphenol myricetin inhibits M1 microglia

- activation and counteracts neuronal death. *FEBS J*, 2021, 288(7): 2347-2359
- [10] Gu XH, Xu LJ, Zheng LL, et al. Long non-codingRNA uc.80-overexpression promotes M2 polarization of microglia to ameliorate depression in rats. *IUBMB Life*, 2020, 72(10): 2194-2203
- [11] Steiner J, Walter M, Gos T, et al. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J Neuroinflammation*, 2011, 8(1): 94
- [12] Liu SH, Du Y, Chen L, et al. Glial cell abnormalities in major psychiatric diseases: a systematic review of postmortem brain studies. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1665-1692
- [13] Wang YL, Han QQ, Gong WQ, et al. Microglial activation mediates chronic mild stress-induced depressive- and anxiety-like behavior in adult rats. *J Neuroinflamm*, 2018, 15(1): 21
- [14] Jia X, Gao Z, Hu H. Microglia in depression: current perspectives. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(6): 911-925
- [15] Burke NN, Kerr DM, Moriarty O, et al. Minocycline modulates neuropathic pain behaviour and cortical M1-M2 microglial gene expression in a rat model of depression. *Brain Behav Immun*, 2014, 42: 147-156
- [16] Norden DM, Trojanowski PJ, Villanueva E, et al. Sequential activation of microglia and astrocyte cytokine expression precedes increased Iba-1 or GFAP immunoreactivity following systemic immune challenge. *Glia*, 2016, 64(2): 300-316
- [17] Saijo K, Winner B, Carson CT, et al. A Nurr1/CoREST pathway in microglia and astrocytes protects dopaminergic neurons from inflammation-induced death. *Cell*, 2009, 137(1): 47-59
- [18] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 2017, 541(7638): 481-487
- [19] Yu GL, Zhang Y, Ning B. Reactive astrocytes in central nervous system injury: subgroup and potential therapy. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 792764
- [20] Cauli B, Hamel E. Brain perfusion and astrocytes. *Trends Neurosci*, 2018, 41(7): 409-413
- [21] Zonta M, Angulo MC, Gobbo S, et al. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci*, 2003, 6(1): 43-50
- [22] Wang Q, Jie W, Liu JH, et al. An astroglial basis of major depressive disorder? An overview. *Glia*, 2017, 65(8): 1227-1250
- [23] Sakamoto S, Zhu X, Hasegawa Y, et al. Inflamed brain: targeting immune changes and inflammation for treatment of depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2021, 75(10): 304-311
- [24] Rajkowska G, Stockmeier CA. Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human post-mortem brain tissue. *Curr Drug Target*, 2013, 14(11): 1225-1236
- [25] Wang Y, Ni J, Zhai L, et al. Inhibition of activated astrocyte ameliorates lipopolysaccharide- induced depressive-like behaviors. *J Affective Disord*, 2019, 242: 52-59
- [26] 孙一鸣, 张青玉, 李雪婷, 等. 星形胶质细胞焦亡与抑郁症发生的相关性. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(10): 869
- [27] Terreros-Roncal J, Moreno-Jiménez EP, Flor-García M, et al. Impact of neurodegenerative diseases on human adult hippocampal neurogenesis. *Science*, 2021, 374(6571): 1106-1113
- [28] Kim IB, Park SC. Neural circuitry-neurogenesis coupling model of depression. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2468
- [29] Malberg JE, Hen R, Madsen TM. Adult neurogenesis and antidepressant treatment: the surprise finding by rodent and the field 20 years later. *Biol Psychiatry*, 2021, 90(2): 96-101
- [30] Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(3): 530-543
- [31] Planchez B, Surget A, Belzung C. Adult hippocampal neurogenesis and antidepressants effects. *Curr Opin Pharmacol*, 2020, 50: 88-95
- [32] Pandey GN, Rizavi HS, Ren X, et al. Toll-like receptors in the depressed and suicide brain. *J Psychiatric Res*, 2014, 53: 62-68
- [33] Zhang K, Lin W, Zhang J, et al. Effect of Toll-like receptor 4 on depressive-like behaviors induced by chronic social defeat stress. *Brain Behav*, 2020, 10(3): e01525
- [34] Qiu X, Wu G, Wang L, et al. *Lactobacillus delbrueckii* alleviates depression-like behavior through inhibiting toll-like receptor 4 (TLR4) signaling in mice. *Ann Transl Med*, 2021, 9(5): 366
- [35] Bai H, Chen S, Yuan T, et al. Paeoniflorin ameliorates neuropathic pain-induced depression-like behaviors in mice by inhibiting hippocampal neuroinflammation activated via TLR4/NF- κ B pathway. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2021, 25(3): 217-225
- [36] Huang Y, Xu W, Zhou R. NLRP3 inflammasome activation and cell death. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(9): 2114-2127
- [37] Komleva YK, Lopatina OL, Gorina YV, et al. Expression of NLRP3 inflammasomes in neurogenic niche contributes to the effect of spatial learning in physiological

- conditions but not in Alzheimer's type neurodegeneration. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(5): 1355-1371
- [38] Zhang C, Yang Y, Gao Y, et al. NaF-induced neurotoxicity via activation of the IL-1 β /JNK signaling pathway. *Toxicology*, 2022, 469: 153132
- [39] Zhang Y, Liu L, Liu YZ, et al. NLRP3 inflammasome mediates chronic mild stress-induced depression in mice via neuroinflammation. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(8): pyv006
- [40] Chang L, Graham PH, Ni J, et al. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in the treatment of prostate cancer radioresistance. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 96(3): 507-517
- [41] Zhang Y, Yin HY, Rubini P, et al. A possible causal involvement of neuroinflammatory, purinergic P2X7 receptors in psychiatric disorders. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2022. doi: 10.2174/1570159X20666220302152400
- [42] Mishra A, Behura A, Kumar A, et al. P2X7 receptor in multifaceted cellular signalling and its relevance as a potential therapeutic target in different diseases. *Eur J Pharmacol*, 2021, 906: 174235
- [43] Murphy N, Lynch MA. Activation of the P2X₇ receptor induces migration of glial cells by inducing cathepsin B degradation of tissue inhibitor of metalloproteinase 1. *J Neurochem*, 2012, 123(5): 761-770
- [44] Gölöncsér F, Baranyi M, Balázsfői D, et al. Regulation of hippocampal 5-HT release by P2X₇ receptors in response to optogenetic stimulation of median raphe terminals of mice. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 325
- [45] Nie L, Ma D, Quinn JP, et al. Src family kinases activity is required for transmitting purinergic P2X₇ receptor signaling in cortical spreading depression and neuroinflammation. *J Headache Pain*, 2021, 22(1): 146
- [46] Borbély É, Simon M, Fuchs E, et al. Novel drug developmental strategies for treatment-resistant depression. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(6): 1146-1186
- [47] Zhang Y, Bi X, Adebisi O, et al. Venlafaxine improves the cognitive impairment and depression-like behaviors in a cuprizone mouse model by alleviating demyelination and neuroinflammation in the brain. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 332
- [48] Wang L, Wang R, Liu L, et al. Effects of SSRIs on peripheral inflammatory markers in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*, 2019, 79: 24-38
- [49] Rosenblat JD, McIntyre RS. Efficacy and tolerability of minocycline for depression: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Affective Disord*, 2018, 227: 219-225
- [50] Zhang J, He H, Qiao Y, et al. Priming of microglia with IFN- γ impairs adult hippocampal neurogenesis and leads to depression-like behaviors and cognitive defects. *Glia*, 2020, 68(12): 2674-2692
- [51] Zhang C, Zhang YP, Li YY, et al. Minocycline ameliorates depressive behaviors and neuro-immune dysfunction induced by chronic unpredictable mild stress in the rat. *Behav Brain Res*, 2019, 356: 348-357
- [52] Kohler O, Krogh J, Mors O, et al. Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2016, 14(7): 732-742