

· 定性系统综述 ·

酒精使用障碍共病抑郁障碍机制研究进展

杨小玉¹, 孔祥娟², 蒋凤霞³, 刘传新^{1*}

(1. 济宁医学院精神卫生学院, 山东 济宁 272067;

2. 山东省戴庄医院, 山东 济宁 272051;

3. 济宁市荣复军人医院, 山东 济宁 272100

*通信作者: 刘传新, E-mail: liuchuanxin2003b@163.com)

【摘要】 本文对近年来国内外关于酒精使用障碍与抑郁障碍共病的相关机制研究的最新进展进行综述, 从遗传基础、神经生化、神经免疫及神经内分泌等方面阐述其共病机制, 指出当前研究的不足, 并预测未来的研究方向, 为酒精使用障碍共病抑郁障碍的临床治疗提供新的思路。

【关键词】 酒精使用障碍; 抑郁障碍; 共病; 研究进展

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.6+2

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20210926001

Research progress on mechanism of comorbid alcohol use disorder and depressive disorder

Yang Xiaoyu¹, Kong Xiangjuan², Jiang Fengxia³, Liu Chuanxin^{1*}

(1. School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272067, China;

2. Shandong Daizhuang Hospital, Jining 272051, China;

3. Rongfu Military Hospital of Jining, Jining 272100, China

*Corresponding author: Liu Chuanxin, E-mail: liuchuanxin2003b@163.com)

【Abstract】 In this paper, the latest research progress on the mechanism of comorbid alcohol use disorder and depressive disorder at home and abroad is elucidated from genetic, neurochemical, neuroendocrine and neuroimmunologic perspectives. It aims to identify the gaps in current research and predict future research directions, providing a further basis for the clinical management of comorbid alcohol use disorder and depressive disorder.

【Keywords】 Alcohol use disorder; Depressive disorder; Comorbidity; Research progress

酒精使用障碍是一种慢性复发性脑部疾病,其特征是个体尽管明白饮酒会带来明显问题,但仍无法停止或控制饮酒行为,已成为一个严重的全球性公共卫生问题。2012年世界卫生组织的数据显示,在全球范围内,有害酒精使用导致330万人死亡,占全球死亡总数的5.9%;饮酒所致的疾病负担占全世界疾病负担的5.1%^[1]。抑郁障碍也是一种常见的神经精神障碍,主要表现为显著且持续的情绪低落,常伴有兴趣和意志活动减退,甚至产生自伤自杀等危险行为。抑郁障碍的确切发病机制尚不清楚,可能与遗传、神经递质、神经内分泌功能改变

和社会心理因素等有关。2015年全球疾病负担研究显示,重度抑郁障碍是全球致残的第三大原因^[2]。流行病学数据显示,酒精使用障碍和抑郁障碍在临床样本中的共病率高达43%~48%^[3-4]。二者共病对疾病的治疗和预后均存在不良影响。酒精使用障碍加重了抑郁障碍的症状,反之亦然。这也许可以解释为什么酒精使用障碍和抑郁障碍共病患者发生自杀、疾病复发和不良生活事件等风险更大^[4]。然而,二者共病的机制尚未完全阐明,可能在一定程度上影响临床中更优治疗策略的选择。本文从遗传基础、神经生化、神经免疫及内分泌等方面对国内外关于酒精使用障碍和抑郁障碍共病机制的相关研究进行综述,以期临床工作提供新的研究思路。

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(项目名称:酒精依赖共病抑郁障碍患者复饮相关风险因素的研究,项目编号:202003090418)

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

1.1.1 资料来源

由第一作者、第二作者和第三作者分别对中国知网、万方、维普、PubMed 及 Web of Science 数据库进行检索,检索时限为建库至 2021 年 8 月 30 日。

1.1.2 检索策略

中文检索词:酒精依赖、酒精成瘾、慢性酒精中毒、酒精使用障碍、酒精滥用、抑郁障碍、抑郁症、抑郁综合征。英文检索词:Alcohol Dependence、Alcohol Addiction、Alcoholism、Chronic Alcoholic Intoxication、Alcohol Use Disorder、Alcohol Use Disorders、Alcohol Abuse、Ethanol Abuse、Depressive Disorders、Depressive Disorder、Depressive Neuroses、Depressive Neurosis、Depression、Depressions、Depressive Syndrome、Depressive Syndromes。中文检索式:(酒精依赖 or 酒精成瘾 or 慢性酒精中毒 or 酒精使用障碍 or 酒精滥用) and (抑郁障碍 or 抑郁 or 抑郁症 or 抑郁综合征) and (神经生理 or 病理生理 or 机制 or 发病机理 or 病因 or 原因),检索出 59 篇中文文献;利用手工检索、文献追溯方法检索出 4 篇中文文献。共 63 篇中文文献。英文检索式:((((((((("Alcoholism"[Mesh]) OR (Alcohol Dependence[MeSH Terms])) OR (Alcohol Addiction[MeSH Terms])) OR (Chronic Alcoholic Intoxication[MeSH Terms])) OR (Alcohol Use Disorder*[MeSH Terms])) OR (Alcohol Abuse[MeSH Terms])) OR (Ethanol Abuse[MeSH Terms])) AND (((((Depressive Disorder*[MeSH Terms]) OR (Depressive Neuro*[MeSH Terms])) OR (Depression*[MeSH Terms])) OR (Depressive Syndrome*[MeSH Terms]))) AND (((((((((((caus*[Title/Abstract]) OR (patho*[Title/Abstract])) OR (etiology[Title/Abstract])) OR (mechanism*[Title/Abstract])) OR (dysfunction[Title/Abstract])) OR (histopathological[Title/Abstract])) OR (physiopathology[Title/Abstract])) OR (neurobiology[Title/Abstract])) OR (neurophysiology[Title/Abstract])) OR (nervous physiology[Title/Abstract])),检索出 1 522 篇英文文献;利用手工检索、文献追溯等方法检索出 49 篇英文文献;共 1 571 篇英文文献。

1.2 文献纳入及排除标准

纳入标准:①中英文文献;②抑郁、酒精使用障碍及相关发病机制的文献;③已发表的文献。排除标准:①重复的文献;②会议摘要;③质量低的文献;④无法提取数据的文献;⑤病例报告。对于存在争议的文献,由所有作者共同讨论决定是否纳入。

1.3 文献筛选与质量评估

文献的筛选由第一作者、第二作者及第三作者协作完成;第一作者初筛排除重复文献;第二和第三作者阅读文章的标题及摘要,筛选符合文章主题的文献并由第四作者审阅。第四作者对文献进行质量评估,纳入的文献整体质量较好。

2 结 果

2.1 纳入文献基本情况

初步检索共获得中英文文献 1 634 篇。其中最早的文献发表于 1948 年,最新的文献发表于 2021 年。通过删除重复文献,对标题、摘要及全文进行阅读,最终纳入文献 42 篇。由于目前发表的与本文主题相关的中文文献原始研究少且质量不高,故最终纳入的均为英文文献。文献筛选流程图见图 1。

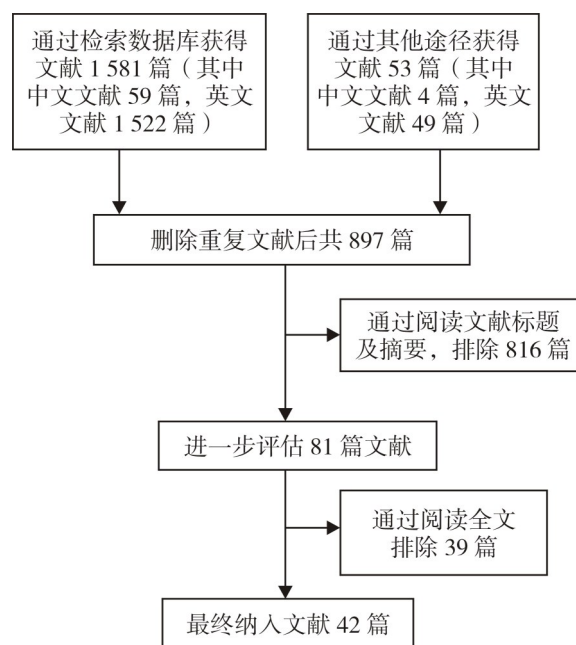


图 1 文献筛选流程图

2.2 酒精使用障碍与抑郁障碍共病机制

2.2.1 遗传基础

既往双生子研究表明,抑郁障碍与酒精使用障

碍存在大量的基因重叠^[5]。在一项酒精使用障碍和抑郁障碍共病的基因连锁研究中,Nurnberger等^[6]分析了来自酒精中毒遗传学的合作研究(Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism, COGA)的数据集,发现1号染色体上的一个位点(120 cm附近区域)包含易使人酗酒、抑郁或两者兼有的基因。候选基因研究报告了可能导致抑郁障碍与酒精使用障碍的基因。Wang等^[7]研究表明,*CHRM2*基因5'末端的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)与酒精依赖和重度抑郁症之间存在很强的相关性,但后续的研究未能重复此相关性^[8]。近年来,随着全基因组关联研究(Genome-wide association study, GWAS)的快速发展,且其在区分疾病相关基因位点方面的作用更加强大,正逐渐取代精神遗传学领域传统的基因连锁分析和其他候选基因研究。已有部分研究利用GWAS数据测试酒精使用障碍和抑郁障碍之间是否具有相关性。例如,Zhou等^[9]分析酒精使用障碍和抑郁障碍的GWAS数据,结果表明,二者具有共同的遗传易感性,并发现脑信号蛋白3A(semaphorin 3A, Sema3A)基因变异与非裔美国参与者的酒精使用障碍和抑郁障碍共病相关,且这种相关性可复制。Sema3A属于信号素家族,它是一类参与轴突引导和神经元连接的分泌蛋白和膜蛋白。现有证据表明,Sema3A与包括精神分裂症和阿尔茨海默病在内的许多神经精神疾病有关。然而,Sema3A变异如何导致酒精使用障碍和抑郁障碍共病仍有待确定。Polimanti等^[10]对来自精神病基因组学联盟和英国生物银行的GWAS数据进行分析,结果表明抑郁障碍与酒精使用障碍之间具有遗传相关性,且抑郁障碍对酒精使用障碍存在一定影响,但并未发现酒精使用障碍对抑郁障碍存在影响的证据。此外,Meta分析表明,携带5-羟色胺转运蛋白相关多态性区域(serotonin transporter protein transporter-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)纯合S等位基因的个体共患重度抑郁障碍和酒精依赖的风险增加^[11]。5-HTTLPR是5-羟色胺转运体(serotonin transporter protein, 5-HTT)基因启动子区域的一个功能性多肽,它主要有两种等位基因:S等位基因和L等位基因,通过调控5-HTT基因的表达可调节5-羟色胺(5-HT)从突触间隙到突触前神经元的运输。5HTT的损伤与抑郁症和酒精依赖等多种精神疾病的易感性有关^[11]。因此,神经元的发育、连接和信号转导基因的传递失调可能会引起神

经发育中断,并影响皮质和其他涉及执行功能、情绪处理和奖赏功能的脑区,进而导致二者共病。此外,考虑到与复杂疾病相关(包括共病的临床表现)的基因影响很小,且单个变异在总变异中所占比例非常低,所以需要更大样本量的研究以阐明这种共病的遗传结构。

2.2.2 神经生化

2.2.2.1 奖赏系统

Höflich等^[12]研究表明,抑郁障碍患者在奖赏处理过程中皮层下和边缘区域(尾状核、丘脑和前扣带回皮层、壳核和脑岛)的激活减少,且伏隔核(nucleus accumbens, Acb)作为腹侧纹状体(ventral striatum, VS)的一部分,它的活动降低反映了奖赏功能的丧失,会导致患者出现快感缺失等抑郁症状。此外,奖赏处理过程中纹状体激活减少与快感缺失严重程度也存在一定关联^[12]。

大量证据表明,VS作为奖赏系统的中心节点,被酒精相关的线索激活,从而产生对酒精的渴望。酒精通过不同的作用机制导致Acb中DA释放增加,触发了酒精的奖赏记忆从而产生依赖行为。相反地,通过降低Acb中DA水平,可以减少酒精使用^[13]。此外,利用功能磁共振对酒精使用障碍患者进行酒精相关线索奖赏记忆的唤起,接受药物干预后,患者左侧腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)及双侧杏仁核活动下降,对酒精的渴求程度降低^[14]。因此,酒精使用障碍与抑郁障碍发病机制均与奖赏回路功能失调有关,中脑边缘奖赏回路功能障碍可能参与了这两种疾病共病的神经生物学机制。

2.2.2.2 奖赏系统神经递质水平变化

抑郁障碍与大脑神经递质水平变化有关,而酒精也与大脑中的DA、谷氨酸(Glu)及5-HT等神经递质相互作用,导致这些神经递质功能失调^[15]。提示酒精使用障碍和抑郁障碍共病可能涉及大脑内(特别是中脑边缘奖赏系统)多种神经递质水平的变化。

慢性轻度应激(the chronic mild stress, CMS)抑郁动物模型研究显示,CMS抑郁大鼠的Acb中DA能活动降低,且突触内DA数量减少^[16]。同时,Fu等^[17]研究表明,虽然急性酒精暴露会增加成年雄性Long-Evans大鼠边缘结构中VTA的DA神经元放

电、DA 释放以及 DA 神经元激活数量增加,但长期酒精戒断会降低 VTA 中 DA 神经元活性和 Acb 中细胞外 DA 水平,并使大鼠产生抑郁样行为。然而,导致这种 DA 功能减退的机制尚不清楚。近期研究显示,酒精戒断期间下丘脑外侧缰核(the lateral habenula, LHb)神经元的过度活跃可能会抑制 VTA 中 DA 能神经元并导致 DA 功能减退,从而引起快感缺失和焦虑等症状^[17-18]。

Glu 是中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质。而 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptors, NMDARs)和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors, AMPARs)是离子型 Glu 受体的两个亚型,均是酒精的作用目标,并与酒精使用障碍等多种神经精神疾病有关。AMPARs 由四个亚基组成,尤其是 GluA1 亚基在饮酒和觅酒行为中起着重要作用^[18]。Li 等^[18]研究显示,具有明显抑郁症状的戒酒 Long-Evans 大鼠的 LHb AMPARs 和钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II(calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII)活性增加;而抑制 LHb AMPARs、CaMKII 和 LHb 神经元活动可减轻大鼠抑郁症状、减少饮酒和觅酒行为;相反,激活 LHb AMPARs 会诱导未饮酒大鼠的抑郁样行为。LHb 在抑郁状态和酒精戒断时过度活跃,使突触前 Glu 释放增加,从而激活 CaMKII,进而磷酸化 GluA1 C 端的第 831 位丝氨酸,增强 AMPARs 的活性,从而促进饮酒行为、增加抑郁症状^[19]。这些结果表明,抑制 LHb 中 AMPARs 和 CaMKII 的活性可以改善抑郁样行为并减少酒精消耗。此外,正如该研究所示,向 LHb 内输注 AMPARs 拮抗剂 6,7-二硝基喹啉-2,3-二酮(6,7-dinitroquinoxaline-2,3-dione, DNQX)减少了大鼠的饮酒量及抑郁样的行为。未来研究靶向抑制 CaMKII-AMPARs 信号通路的药物可能对酒精使用障碍和抑郁障碍共病个体有效。

因此,LHb 的过度活跃和增强的 Glu 能传递可能是抑郁障碍与酒精使用障碍建立联系的神经生化机制。此外,在发现 NMDARs 拮抗剂氯胺酮具有显著抗抑郁作用的基础上,也有研究表明氯胺酮对酒精使用障碍具有一定的影响。在人类中,氯胺酮可通过阻断 NMDARs 的活动而干扰饮酒相关不良奖赏记忆的再巩固以减少有害饮酒^[20]。在成年 Wistar 雄性大鼠中,氯胺酮(每日腹腔内注射

2.5 mg/kg)可减轻酒精戒断诱发的抑郁症状^[21]。考虑到探索氯胺酮等新疗法的必要性,未来研究应进一步评估该药物的临床疗效和滥用的可能性,以便尽早应用于临床。

Nishikawa 等^[22]研究显示,与健康受试者相比,酒精使用障碍患者大脑前额叶皮层中 5-HT 合成减少。此外,选择性繁殖的高饮酒量大鼠的 Acb、大脑皮层、纹状体、间隔核、海马和下丘脑 5-HT 以及 5-HT_{1A} 受体浓度下降^[23]。同时,临床研究结果表明选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)能减少非应激小鼠的酒精摄入量^[24]。

2.2.3 神经免疫

饮酒和抑郁均会对个体的免疫功能产生影响。Meta 分析显示,抑郁障碍患者外周血 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平增高^[25]。抑郁障碍患者的外部和内部应激源,可能导致其肠道通透性增加,进而导致革兰氏阴性菌的脂多糖易位,从而激活免疫系统,IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 等肠道黏膜屏障功能受损的免疫因子水平也随之升高。这些途径可能导致神经可塑性降低、毒性增加、退行性变以及细胞凋亡等神经病变,可能是抑郁障碍发病的病理生理学机制^[26]。

Mayfield 等^[27]指出,酒精可能通过改变肠道菌群的组成及其功能、增加肠道黏膜的通透性以及改变肠道免疫稳态等多种途径诱发肠道炎症。在慢性酒精使用中,这些变化使细菌从肠腔转移至外周,且渗漏的细菌产物(如脂多糖)会引起肝脏炎症并将促炎细胞因子(包括 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α)释放到体循环中^[27]。外周产生的细胞因子和趋化因子和/或它们的信号最终传递到大脑的多个区域,进一步激活大脑小胶质细胞和星形胶质细胞以产生中枢神经系统炎症细胞因子^[28]。大脑内促炎细胞因子会激活吲哚胺 2,3-双加氧酶,该酶将色氨酸从产生 5-HT 途径转移到神经毒性犬尿氨酸代谢途径;色氨酸的消耗和犬尿氨酸途径下游产生的神经毒性代谢物都可能引发抑郁障碍^[29-30]。考虑到酒精使用障碍与抑郁障碍共病率较高,Neupane 等^[31]分别检测了伴和不伴抑郁障碍的酒精使用障碍患者血清 IL-6、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ 水平,结果显示伴抑郁障碍的酒精使用障碍患者 IL-6、TNF- α 和 IFN- γ 水平较不伴抑郁障碍者更高。此外,Guan 等^[32]研究表明,脂多糖可以诱导雄性 Sprague-Dawley 大鼠炎

症细胞因子水平上调、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达降低。同样,人类慢性饮酒也伴随着海马区 BDNF 表达降低以及血浆 BDNF 蛋白水平降低^[33]。慢性酒精暴露的雄性 Sprague-Dawley 大鼠模型表明,通过使用选择性 BDNF 酪氨酸激酶 B 受体激动剂(7,8-二氢黄酮)来增强 BDNF 的作用可消除戒断诱导的抑郁样行为^[34]。鉴于酒精使用障碍与抑郁障碍在神经免疫系统各方面重叠的病理生理变化,二者的神经免疫变化可能在以某种方式协调进而导致共病。因此,有望从病理生理学层面采用新的方法来干预酒精使用障碍与抑郁障碍共病。

2.2.4 神经内分泌

酒精使用障碍患者和抑郁障碍患者通常出现下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamus-pituitary-adrenocortical, HPA)功能障碍、高皮质醇血症及雄激素减少。与女性相比,男性与酒精使用障碍的联系更紧密,且男性的性激素水平与抑郁和幸福感之间的联系更密切^[35]。

在男性中,难治性抑郁症患者及重度抑郁合并 HIV 者通常具有较低的睾酮水平^[36]。脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)作为睾酮和雌二醇的前体激素,DHEA 及雌二醇水平降低与抑郁症状有关^[37]。此外,HPA 轴功能紊乱与抑郁障碍相关,抑郁障碍患者 HPA 轴可能存在过度活跃,导致其最终产物皮质醇水平升高^[38]。

同样,在酒精使用障碍患者和中度慢性饮酒(尚未达到酒精使用障碍的程度)个体中,也表现出睾酮和 DHEA 水平降低、皮质醇基础水平升高^[39-40]。长期大量饮酒的患者在酒精戒断期间 HPA 轴过度激活,皮质醇分泌昼夜节律紊乱,且大部分患者在酒精戒断 1~4 周后重新建立正常的皮质醇分泌模式^[39]。高皮质醇血症可能导致去甲肾上腺素(NE)和 5-HT 神经传递的改变,根据儿茶酚胺假说,抑郁障碍可能与大脑突触间隙 NE 及 5-HT 浓度降低有关^[38]。相比之下,酒精摄入会抑制下丘脑-垂体-性腺(hypothalamus-pituitary-gonadal, HPG)轴并抑制睾酮的产生,睾酮抑制可能进一步加重抑郁障碍和酒精使用障碍患者的抑郁情绪^[41]。临床前动物模型研究表明^[42],与男性相比,女性的酒精戒断症状严重程度较低,在长期饮酒后可能更有能力维持内源性孕烯醇酮水平,且别孕烯醇酮具有抗焦虑和抗抑郁的特性;故与男

性相比,女性患者的酒精戒断症状较轻、戒断时间较短。提示别孕烯醇酮类似物可能有助于减轻酒精使用障碍和抑郁障碍共病患者的临床症状。

3 小结与展望

尽管酒精使用障碍和抑郁障碍共病已被广泛报道,但二者共病的潜在机制尚不明确。本文综述了酒精使用障碍和抑郁障碍共病的潜在遗传基础、神经生化、神经免疫及神经内分泌的改变。越来越多的证据表明酒精使用障碍和抑郁障碍之间存在遗传重叠,但目前检测到的遗传变异位点有限,且这些位点导致二者共病的分子机制仍有待确定。此外,随着 GWAS 样本量增加,未来研究可纳入不同种族和性别的共病患者探究遗传相关性和因果机制。虽然已经确定了酒精使用障碍和抑郁障碍共病涉及大脑奖赏区域神经递质的变化,但这些功能区域与神经递质是如何协作并共同整合信息,尚未完全阐明,且由于受到伦理学和技术限制,许多研究主要通过开展动物实验,仍需进一步研究以开发治疗酒精使用障碍与抑郁障碍共病的靶向疗法。与抑郁障碍和酒精使用障碍共病的大脑功能变化以及与肠道渗漏和细菌脂多糖易位有关的免疫紊乱的研究还不多,可作为进一步研究的目标。需要注意的是,鉴于酒精使用障碍与抑郁障碍病因及致病机制的复杂性,且目前国内外开展二者共病的临床研究较少,对于其共病的潜在复杂病因,未来仍需进一步探索。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018[M]. World Health Organization, 2019: 62-87.
- [2] Hay SI, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet, 2017, 390(10100): 1260-1344.
- [3] Pettinati HM, O'Brien CP, Dundon WD. Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target[J]. Am J Psychiatry, 2013, 170(1): 23-30.
- [4] Huang H, Zhu Z, Chen H, et al. Prevalence, demographic, and clinical correlates of comorbid depressive symptoms in Chinese psychiatric patients with alcohol dependence [J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 499.
- [5] Kendler KS, Prescott CA, Myers J, et al. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric

- and substance use disorders in men and women [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(9): 929–937.
- [6] Nurnberger JI, Foroud T, Flury L, et al. Evidence for a locus on chromosome 1 that influences vulnerability to alcoholism and affective disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(5): 718–724.
- [7] Wang JC, Hinrichs AL, Stock H, et al. Evidence of common and specific genetic effects: association of the muscarinic acetylcholine receptor M2 (CHRM2) gene with alcohol dependence and major depressive syndrome [J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(17): 1903–1911.
- [8] Cohen-Woods S, Gaysina D, Craddock N, et al. Depression Case Control (DeCC) Study fails to support involvement of the muscarinic acetylcholine receptor M2 (CHRM2) gene in recurrent major depressive disorder [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(8): 1504–1509.
- [9] Zhou H, Polimanti R, Yang BZ, et al. Genetic risk variants associated with comorbid alcohol dependence and major depression [J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(12): 1234–1241.
- [10] Polimanti R, Peterson RE, Ong JS, et al. Evidence of causal effect of major depression on alcohol dependence: findings from the psychiatric genomics consortium [J]. *Psychol Med*, 2019, 49(7): 1218–1226.
- [11] Oo KZ, Aung YK, Jenkins MA, et al. Associations of 5HTTLPR polymorphism with major depressive disorder and alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis [J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2016, 50(9): 842–857.
- [12] Höflich A, Michenthaler P, Kasper S, et al. Circuit mechanisms of reward, anhedonia, and depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22(2): 105–118.
- [13] Volkow ND, Morales M. The brain on drugs: from reward to addiction [J]. *Cell*, 2015, 162(4): 712–725.
- [14] Beck A, Pelz P, Lorenz RC, et al. Effects of high-dose baclofen on cue reactivity in alcohol dependence: a randomized, placebo-controlled pharmacofMRI study [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, 28(11): 1206–1216.
- [15] Ross S, Peselow E. The neurobiology of addictive disorders [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2009, 32(5): 269–276.
- [16] Di Chiara G, Tanda G. Blunting of reactivity of dopamine transmission to palatable food: a biochemical marker of anhedonia in the CMS model? [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1997, 134(4): 371–377.
- [17] Fu R, Zuo W, Shiwalkar N, et al. Alcohol withdrawal drives depressive behaviors by activating neurons in the rostromedial tegmental nucleus [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(8): 1464–1475.
- [18] Li J, Kang S, Fu R, et al. Inhibition of AMPA receptor and CaMKII activity in the lateral habenula reduces depressive-like behavior and alcohol intake in rats [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 126: 108–120.
- [19] Li K, Zhou T, Liao L, et al. β CaMKII in lateral habenula mediates core symptoms of depression [J]. *Science*, 2013, 341(6149): 1016–1020.
- [20] Das RK, Gale G, Walsh K, et al. Ketamine can reduce harmful drinking by pharmacologically rewriting drinking memories [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5187.
- [21] Getachew B, Tizabi Y. Both ketamine and NBQX attenuate alcohol-withdrawal induced depression in male rats [J]. *J Drug Alcohol Res*, 2019, 8: 236069.
- [22] Nishikawa M, Diksic M, Sakai Y, et al. Alterations in brain serotonin synthesis in male alcoholics measured using positron emission tomography [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2009, 33(2): 233–239.
- [23] Sari Y, Johnson VR, Weedman JM. Role of the serotonergic system in alcohol dependence: from animal models to clinics [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2011, 98: 401–443.
- [24] Tomkins DM, Le AD, Sellers EM. Effect of the 5-HT₃ antagonist ondansetron on voluntary ethanol intake in rats and mice maintained on a limited access procedure [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1995, 117(4): 479–485.
- [25] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(5): 446–457.
- [26] Maes M, Kubera M, Mihaylova I, et al. Increased autoimmune responses against auto-epitopes modified by oxidative and nitrosative damage in depression: implications for the pathways to chronic depression and neuroprogression [J]. *J Affect Disord*, 2013, 149(1–3): 23–29.
- [27] Mayfield J, Ferguson L, Harris RA. Neuroimmune signaling: a key component of alcohol abuse [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2013, 23(4): 513–520.
- [28] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(1): 22–34.
- [29] O'Connor JC, André C, Wang Y, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2, 3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guérin [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(13): 4200–4209.
- [30] Dantzer R, O'Connor JC, Lawson MA, et al. Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(3): 426–436.
- [31] Neupane SP, Lien L, Martinez P, et al. High frequency and intensity of drinking may attenuate increased inflammatory cytokine levels of major depression in alcohol-use disorders [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(10): 898–904.
- [32] Guan Z, Fang J. Peripheral immune activation by lipopolysaccharide decreases neurotrophins in the cortex and hippocampus in rats [J]. *Brain Behav Immun*, 2006, 20(1): 64–71.
- [33] Joe KH, Kim YK, Kim TS, et al. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with alcohol dependence [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, 31(11): 1833–1838.
- [34] Briones TL, Woods J. Chronic binge-like alcohol consumption in

- adolescence causes depression-like symptoms possibly mediated by the effects of BDNF on neurogenesis [J]. *Neuroscience*, 2013, 254: 324-334.
- [35] Castanho TC, Moreira PS, Portugal-Nunes C, et al. The role of sex and sex-related hormones in cognition, mood and well-being in older men and women[J]. *Biol Psychol*, 2014, 103: 158-166.
- [36] Johnson JM, Nachtigall LB, Stern TA. The effect of testosterone levels on mood in men: a review [J]. *Psychosomatics*, 2013, 54 (6): 509-514
- [37] Samaras N, Papadopoulou MA, Samaras D, et al. Off-label use of hormones as an antiaging strategy: a review [J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 9: 1175-1186.
- [38] Mello AF, Mello MF, Carpenter LL, et al. Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis[J]. *Braz J Psychiatry*, 2003, 25(4): 231-238.
- [39] Lovallo WR. Cortisol secretion patterns in addiction and addiction risk[J]. *Int J Psychophysiol*, 2006, 59(3): 195-202.
- [40] Kumari S, Mittal A, Dabur R. Moderate alcohol consumption in chronic form enhances the synthesis of cholesterol and C-21 steroid hormones, while treatment with *Tinospora cordifolia* modulate these events in men[J]. *Steroids*, 2016, 114: 68-77.
- [41] Cornelius JR, Salloum IM, Mezzich J, et al. Disproportionate suicidality in patients with comorbid major depression and alcoholism[J]. *Am J Psychiatry*, 1995, 152(3): 358-364.
- [42] Becker JB, Koob GF. Sex differences in animal models: focus on addiction[J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(2): 242-263.

(收稿日期:2021-09-26)

(本文编辑:陈霞)