

· 论著·临床·

抑郁障碍患者精神运动性迟滞与血浆 G-CSF、M-CSF 水平的相关性

耿艳红^{1,2}, 王嫩媿¹, 刘凤菊¹, 徐逸¹, 汪崇泽¹, 范小荷^{1,3}, 吕钦谕¹, 马玮亮¹, 洪武^{1,4*}

(1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030;

2. 峨眉山市精神病医院, 四川 乐山 614213;


3. 牡丹江医学院附属红旗医院, 黑龙江 牡丹江 157000;

4. 上海市重性精神病重点实验室, 上海 200030

*通信作者: 洪武, E-mail: drhongwu@126.com)

【摘要】 背景 抑郁障碍的发病机制与神经炎症密切相关, 且异质性高, 细化亚型有助于明确抑郁障碍的生物标志物。精神运动性迟滞严重影响抑郁障碍转归, 但其机制尚不清楚。既往研究提示, 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)可能参与伴精神运动性迟滞的抑郁障碍发生过程, 但目前研究不足。目的 分析抑郁障碍患者G-CSF和M-CSF水平与精神运动性迟滞的相关性, 探索伴精神运动性迟滞抑郁障碍的潜在生物学特征。方法 纳入2018年4月—2019年4月在上海市精神卫生中心门诊就诊、符合《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(DSM-5)诊断标准的50例抑郁障碍患者为研究对象。采用汉密尔顿抑郁量表17项版(HAMD-17)评定抑郁障碍严重程度。根据HAMD-17迟滞因子评分对患者分组: 该因子评分 ≥ 8 分者为迟滞组($n=22$), < 8 分者为无迟滞组($n=28$)。同期招募与患者组年龄和性别相匹配的健康对照组共22例。使用Luminex液相悬浮芯片技术检测所有受试者血浆G-CSF和M-CSF水平。采用Spearman相关分析考查抑郁障碍患者HAMD-17迟滞因子评分与血浆G-CSF和M-CSF水平的关系。结果 抑郁障碍患者血浆G-CSF水平低于健康对照组[57.34(39.24, 83.15)pg/mL vs. 71.47(61.20, 79.99)pg/mL, $Z=-2.098$, $P<0.05$]。迟滞组、无迟滞组、健康对照组血浆G-CSF水平差异有统计学意义[63.92(54.60, 89.43)pg/mL vs. 47.80(33.41, 74.66)pg/mL vs. 71.47(61.20, 79.99)pg/mL, $H=8.247$, $P=0.016$]。三组血浆M-CSF水平差异有统计学意义[20.05(16.05, 22.23)pg/mL vs. 13.05(11.43, 17.50)pg/mL vs. 18.95(14.59, 22.88)pg/mL, $H=7.620$, $P=0.022$]。事后两两比较显示, 无迟滞组血浆G-CSF水平低于健康对照组(调整后 $P<0.05$), 迟滞组血浆M-CSF水平高于无迟滞组(调整后 $P<0.05$)。抑郁障碍患者HAMD-17迟滞因子评分与血浆M-CSF水平呈正相关($r=0.348$, $P<0.05$)。结论 抑郁障碍患者精神运动性迟滞可能与血浆M-CSF水平升高有关。

【关键词】 抑郁障碍; 精神运动性迟滞; 细胞因子; 粒细胞集落刺激因子; 巨噬细胞集落刺激因子

开放科学(资源服务)标识码(OSID):  微信扫码二维码
听独家语音释文
与作者在线交流

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20230219002

Correlation of psychomotor retardation with plasma G-CSF and M-CSF levels in patients with major depressive disorder

Geng Yanhong^{1,2}, Wang Meiti¹, Liu Fengju¹, Xu Yi¹, Wang Chongze¹, Fan Xiaohe^{1,3}, Lyv Qinyu¹, Ma Weiliang¹, Hong Wu^{1,4*}

(1. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China;

2. Emeishan Psychiatric Hospital, Leshan 614213, China;

3. Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157000, China;

4. Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders, Shanghai 200030, China

*Corresponding author: Hong Wu, E-mail: drhongwu@126.com)

【Abstract】 **Background** The etiopathogenesis of major depressive disorder (MDD) is strongly associated with neuroinflammation. MDD is a highly heterogeneous psychiatric disorder, and the disease subtyping is an essential step for the

基金项目: 上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项(项目名称: 强化tDCS对难治性抑郁疗效及基于皮层兴奋性和连接的预测研究, 项目编号: 21Y11905600); 上海市“科技创新行动计划”自然科学基金(项目名称: 基于重置生物节律和miR-132调控探索睡眠剥夺快速抗抑郁机制, 项目编号: 21ZR1455100); 上海市精神卫生中心科研课题(项目名称: 基于周细胞功能探讨PDGF-BB/PDGFR β 在抑郁症认知功能损害中的预测价值及机制探索, 项目编号: 2021-YJ02)

identification of biological markers. The presence of psychomotor retardation seriously affects the prognosis of MDD, whereas the underlying mechanism is not yet completely clear. A potential involvement of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) in the pathogenesis of MDD with psychomotor retardation has been suggested in previous studies, but little detailed research has been completed. **Objective** To analyze the correlation of plasma G-CSF and M-CSF levels with psychomotor retardation in patients with MDD, and to explore the potential biological underpinnings of psychomotor retardation in MDD. **Methods** A total of 50 MDD patients who met the diagnostic criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5) and attended the outpatient clinics of Shanghai Mental Health Center from April 2018 to April 2019 were included. The severity of symptoms was assessed using the Hamilton Depression Scale-17 item (HAMD-17). According to the retardation factor in HAMD-17, patients with a score of ≥ 8 were included in retardation group ($n=22$), and those with a score below 8 were included in non-retardation group ($n=28$). Another 22 age- and sex-matched healthy controls were concurrently recruited. Plasma G-CSF and M-CSF levels were measured in all subjects using Luminex liquid suspension chip technology. Spearman correlation analysis was adopted to verify the correlation of retardation factor score in HAMD-17 with plasma G-CSF and M-CSF levels in MDD patients. **Results** Plasma G-CSF levels were decreased in MDD patients compared with healthy controls [57.34(39.24, 83.15)pg/mL vs. 71.47(61.20, 79.99)pg/mL, $Z=-2.098$, $P<0.05$]. A statistical difference was found in plasma G-CSF level [63.92(54.60, 89.43)pg/mL vs. 47.80(33.41, 74.66)pg/mL vs. 71.47(61.20, 79.99)pg/mL, $H=8.247$, $P=0.016$] and plasma M-CSF level [20.05(16.05, 22.23)pg/mL vs. 13.05(11.43, 17.50)pg/mL vs. 18.95(14.59, 22.88)pg/mL, $H=7.620$, $P=0.022$] among retardation group, non-retardation group and healthy control group. The post hoc pairwise comparisons using Bonferroni correction indicated that plasma G-CSF level was lower in non-retardation group compared with healthy control group (adjusted $P<0.05$), and plasma M-CSF level was higher in retardation group compared with non-retardation group (adjusted $P<0.05$). The retardation factor score in HAMD-17 was positively correlated with plasma M-CSF level in MDD patients ($r=0.348$, $P<0.05$). **Conclusion** The prevalence of psychomotor retardation in MDD patients may be related to abnormally elevated plasma M-CSF level. [Funded by Shanghai "Science and Technology Innovation Action Plan" Project in Medical Innovation Research Field (number, 21Y11905600); Shanghai "Science and Technology Innovation Action Plan" Project in Natural Science Field (number, 21ZR1455100); Shanghai Mental Health Center Scientific Research Project (number, 2021-YJ02)]

【Keywords】 Major depressive disorder; Psychomotor retardation; Cytokines; Granulocyte colony-stimulating factor; Macrophage colony-stimulating factor

抑郁障碍是一种异质性较高的临床综合征,目前仍缺乏明确的生物学诊断标准,细化抑郁障碍亚型有助于探索其生物学特征^[1]。精神运动性迟滞是抑郁障碍最主要的临床症状之一。有研究表明,伴精神运动性迟滞的抑郁障碍患者超半数,且此类患者临床症状更严重,自杀风险更高,总体疗效及预后更差^[2]。精神运动性迟滞易成为长期残留症状之一,严重影响抑郁障碍转归。因此,探究伴精神运动性迟滞的抑郁障碍生物标志物,对提高抑郁障碍的诊断准确性、治疗效果以及改善预后具有重要意义。

免疫炎症与抑郁障碍神经病理学改变密切相关^[3-5]。多项研究表明,抑郁障碍与小胶质细胞功能障碍有关,小胶质细胞过度激活导致神经元凋亡,诱发抑郁障碍^[6-8],故抑郁障碍又有“小胶质细胞病”之称^[9]。而粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)对小胶质细胞增殖、分化、促细胞因子分泌以及维持细胞功能等具有关键作用^[10-12]。在动物模型中^[13],暴露于慢性不可预测应激压力下的鼠前额叶皮层中

M-CSF增加,导致突触缺陷和抑郁行为发生。抑郁障碍患者尸检结果显示,其M-CSF水平表达异常^[13-14]。多项研究报道,体外给予G-CSF能改善小鼠慢性应激诱发的抑郁样行为^[15-16]。G-CSF能增强多巴胺释放^[17],而多巴胺神经递质功能异常与精神运动性迟滞有关^[18]。以上研究提示,集落刺激因子可能参与抑郁障碍患者精神运动性迟滞的发生发展。本研究以G-CSF和M-CSF为生物分子靶标,检测伴或不伴精神运动性迟滞的抑郁障碍患者血浆G-CSF和M-CSF水平,分析血浆G-CSF和M-CSF水平与抑郁障碍患者精神运动性迟滞症状的相关性,以期为进一步研究抑郁障碍病理生理机制研究提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2018年4月—2019年4月在上海交通大学医学院附属精神卫生中心门诊就诊的抑郁障碍患者为研究对象。入组标准:①符合《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(Diagnostic and Statistical

Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5) 抑郁障碍诊断标准;②汉密尔顿抑郁量表 17 项版 (Hamilton Depression Scale-17 item, HAMD-17) 评分 ≥ 17 分;③年龄 18~65 岁,汉族;④初中及以上受教育程度。排除标准:①符合 DSM-5 其他诊断;②有癫痫、痴呆等神经系统疾病史;③有内分泌、自身免疫、代谢紊乱病史或其他重大躯体疾病史,如糖尿病、甲状腺疾病、高血压病、心脏病、窄角型青光眼、肿瘤等;④妊娠或哺乳期妇女;⑤目前有严重自杀意念者;⑥3 个月内曾接受过电休克治疗或经颅磁刺激治疗者。符合入组标准且不符合排除标准共 50 例。

同期通过广告招募与患者组年龄和性别相匹配的健康被试作为对照组。入组标准:①年龄 18~65 岁,汉族;②初中及以上受教育程度。排除标准:①目前或既往符合 DSM-5 精神和行为障碍诊断;②有内分泌、自身免疫、代谢紊乱或其他重大躯体疾病史,如糖尿病、甲状腺疾病、高血压病、心脏病、窄角型青光眼、肿瘤等;③入组前一个月内服用过激素、抗生素等可能影响炎症因子水平的药物;④妊娠或哺乳期妇女。符合入组标准且不符合排除标准共 22 例。本研究通过上海交通大学医学院附属精神卫生中心(上海市精神卫生中心)伦理委员会批准(审批号:2018-03)。所有参与者均签署知情同意书。

1.2 一般资料和临床资料采集

采用自制一般资料调查问卷收集被试的人口学资料,包括年龄、性别、受教育年限以及体质指数(BMI)。

使用 HAMD-17 评定患者抑郁障碍严重程度。该量表包括 5 个因子:焦虑/躯体化、体重、认知障碍、迟滞、睡眠障碍。大部分条目采用 0~4 分 5 级评分,少数采用 0~2 分 3 级评分,总评分越高表明抑郁症状越严重。参考既往文献^[19],根据 HAMD-17 迟滞

因子(第 1、7、8、14 项)评分对抑郁障碍患者进行分组, ≥ 8 分者为迟滞组, < 8 分者为无迟滞组。

1.3 集落刺激因子的测定方法

于 8:00-10:30 抽取受试者血液样本。在冷冻 EDTA 涂层管中,4℃ 时以离心半径 17 cm、3 000 r/min 离心 15 min,获取血浆,于-80℃ 冻存待测。由上海市华盈生物医药科技有限公司提供技术支持,使用 Bio-Rad 公司生产的多重抗体检测试剂盒(Bio-Plex Pro Human Cytokine Assay),应用 Luminex 液相悬浮芯片技术检测所有受试者血浆 M-CSF 和 G-CSF 水平。

1.4 统计方法

使用 SPSS 25.0 进行统计分析。采用 Shapiro-Wilk 检验检测数据是否符合正态分布。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 Yates 校正卡方检验。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。非正态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,三组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,对于差异有统计学意义的指标,采用 Bonferroni 校正法进行事后两两比较。采用 Spearman 相关分析考查抑郁障碍患者 HAMD-17 迟滞因子评分与血浆 M-CSF 和 G-CSF 水平的相关性。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 基本资料

本研究共纳入 50 例抑郁障碍患者。根据 HAMD-17 迟滞因子评分, ≥ 8 分者共 22 例,为迟滞组; < 8 分者共 28 例,为无迟滞组。迟滞组、无迟滞组以及健康对照组的年龄、性别、受教育程度以及 BMI 差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。迟滞组 HAMD-17 总评分高于无迟滞组,差异有统计学意义($t=1.972, P<0.05$)。见表 1。

表 1 三组基本资料比较

Table 1 Comparison of basic data among three groups

项 目	迟滞组($n=22$)	无迟滞组($n=28$)	健康对照组($n=22$)	$t/H/\chi^2$	P
年龄 $[M(P_{25}, P_{75})]$, 岁	29.00(23.25, 31.00)	24.00(21.75, 27.25)	26.00(25.00, 30.75)	4.491	0.106
性别 $[n(\%)]$				3.774	0.152
女性	14(63.64)	24(85.71)	18(81.82)		
男性	8(36.36)	4(14.29)	4(18.18)		
受教育年限 $[M(P_{25}, P_{75})]$, 年	16.00(15.00, 16.00)	16.00(15.00, 16.00)	16.00(16.00, 16.00)	1.728	0.421
BMI $[M(P_{25}, P_{75})]$	21.77(17.79, 23.87)	20.30(18.23, 21.38)	20.14(19.38, 22.51)	1.155	0.561
HAMD-17 总评分 $(\bar{x}\pm s)$, 分	24.45 \pm 4.84	21.82 \pm 4.44	-	1.972	0.049

注: BMI, 体质指数; HAMD-17, 汉密尔顿抑郁量表 17 项版

2.2 三组血浆 M-CSF 和 G-CSF 水平比较

抑郁障碍患者血浆 G-CSF 水平低于健康对照组, 差异有统计学意义 ($Z=-2.098, P<0.05$), 两组血浆 M-CSF 水平差异无统计学意义 ($Z=-1.321, P>0.05$)。迟滞组、无迟滞组和健康对照组的血浆 G-CSF 水平差异有统计学意义 ($H=8.247, P=0.016$), 三组血浆 M-CSF 水平差异有统计学意义 ($H=7.620, P=0.022$)。两两比较结果显示, 无迟滞组血浆 G-CSF 水平低于健康对照组, 差异有统计学意义 (调整后 $P<0.05$); 迟滞组血浆 M-CSF 水平高于无迟滞组, 差异有统计学意义 (调整后 $P<0.05$)。见表 2、图 1。

2.3 相关分析

所有抑郁障碍患者 HAMD-17 迟滞因子评分与血浆 M-CSF 水平呈正相关 ($r=0.348, P=0.013$), 与

血浆 G-CSF 水平的相关性无统计学意义 ($r=0.227, P=0.112$)。

表 2 三组血浆 M-CSF 和 G-CSF 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]

Table 2 Comparison of plasma levels of M-CSF and G-CSF among three groups		
组别	血浆 G-CSF 水平	血浆 M-CSF 水平
抑郁障碍患者 ($n=50$)	57.34 (39.24, 83.15)	16.65 (11.74, 21.50)
迟滞组 ($n=22$)	63.92 (54.60, 89.43)	20.05 (16.05, 22.23)
无迟滞组 ($n=28$)	47.80 (33.41, 74.66)	13.05 (11.43, 17.50)
健康对照组 ($n=22$)	71.47 (61.20, 79.99)	18.95 (14.59, 22.88)
Z	-2.098	-1.321
P_1	<0.050	>0.050
H	8.247	7.620
P_2	0.016	0.022
两两比较	无迟滞组<健康对照组	迟滞组>无迟滞组

注: G-CSF, 粒细胞集落刺激因子; M-CSF, 巨噬细胞集落刺激因子; Z, P_1 , 抑郁障碍患者与健康对照组比较; H, P_2 , 迟滞组、无迟滞组和健康对照组比较

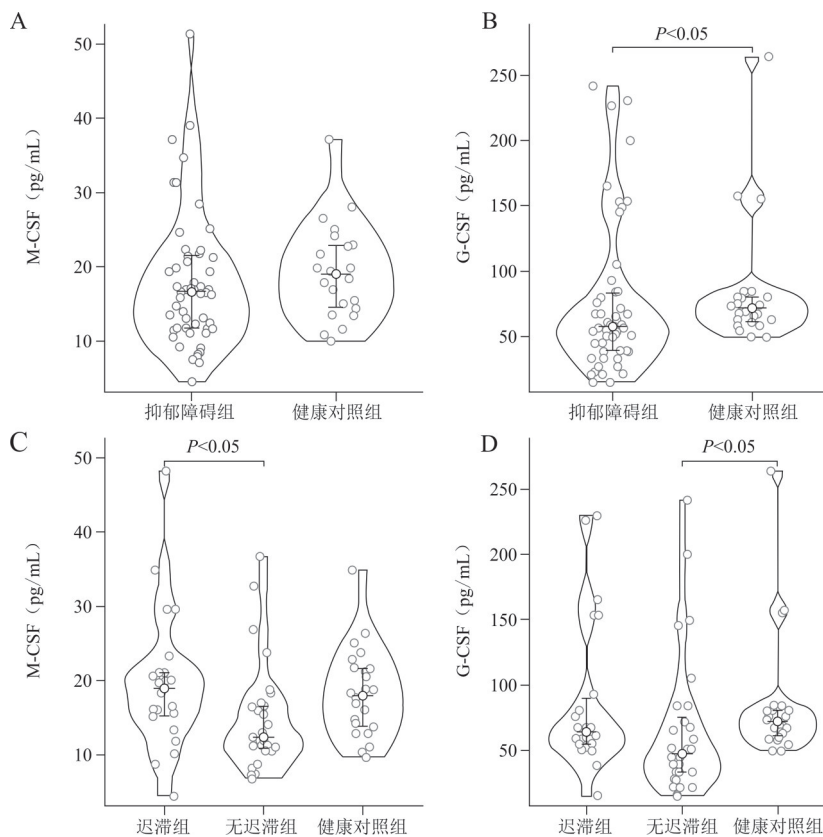


图 1 各组血浆 M-CSF 和 G-CSF 水平比较

Figure 1 Plasma levels of M-CSF and G-CSF in each group

3 讨论

本研究探讨血浆 G-CSF 和 M-CSF 水平与抑郁障碍患者精神运动性迟滞的相关性, 结果显示, 抑郁障碍患者血浆 G-CSF 水平低于健康对照组, 且仅不伴精神运动性迟滞的抑郁障碍患者 G-CSF 水平低于健康对照组。伴精神运动性迟滞的抑郁障碍

患者血浆 M-CSF 水平高于不伴精神运动性迟滞的抑郁障碍患者, 且血浆 M-CSF 水平与精神运动性迟滞严重程度呈正相关。

G-CSF 目前被认为是多种神经退行性疾病的治疗靶点^[10]。多项研究表明, 神经退行性疾病患者的 G-CSF 水平较低^[20-21]。动物实验结果显示, 慢性

不可预测轻度应激大鼠海马体中 G-CSF 表达显著下调,提高 G-CSF 水平有助于改善慢性不可预测应激压力诱导的大鼠抑郁行为^[16]。临床前试验也表明,使用低剂量的 G-CSF 治疗早期帕金森病,有助于改善多巴胺能神经元变性,进而减缓疾病恶化^[22],减轻帕金森病患者共病的抑郁症状^[23]。本研究中,抑郁障碍患者血浆 G-CSF 水平低于健康对照组,提示 G-CSF 可能参与抑郁障碍相关的神经退行性过程。但 Dahl 等^[24]研究显示,抑郁障碍患者 G-CSF 水平高于健康对照组,并随着抑郁症状的缓解恢复正常。而 Lehto 等^[25]研究显示,抑郁障碍患者 G-CSF 水平与健康对照组相比差异无统计学意义。本研究与上述两项研究结果不同,可能是因为本研究关注抑郁障碍患者的精神运动性迟滞症状,入组的患者与其他研究存在差异。本研究中,不伴精神运动性迟滞的抑郁障碍患者血浆 G-CSF 水平低于健康对照组,而在伴精神运动性迟滞的抑郁障碍患者中未观察到这一结果,提示不同症状特征的抑郁障碍患者生物学特征可能存在差异。

本研究结果显示,抑郁障碍患者 HAMD-17 迟滞因子评分与血浆 M-CSF 水平呈正相关。动物实验显示,激活的小胶质细胞通过 M-CSF 受体信号传导驱动神经系统髓鞘改变^[12]。死后抑郁障碍患者背外侧前额叶皮层也表现出 M-CSF 受体表达增加^[13]。神经元 M-CSF 表达水平在压力诱导下升高,引起内侧前额叶皮质中小胶质细胞介导的神经元重塑,导致突触缺陷和焦虑抑郁样行为的发生^[13,26]。但也有研究表明,M-CSF 具有神经保护作用,可改善大鼠的抑郁样行为^[27-28]。以上研究结果存在的差异可能源于抑郁障碍动物模型的异质性。在中枢神经系统的各种病理条件下,神经元和胶质细胞分泌的 M-CSF 增加会激活静息小胶质细胞,在促炎细胞因子作用下偏向神经毒性 M1 样表型分化,导致神经变性,而在抗炎细胞因子作用下偏向神经保护性 M2 样表型分化,有助于神经保护^[9,29-30]。根据“小胶质细胞平衡”假说,心境障碍可能由 M1 型和 M2 型小胶质细胞失衡导致^[31]。当 M1 型小胶质细胞数量多于 M2 型时,会导致神经元凋亡、抑郁发生。故推测,伴精神运动性迟滞的抑郁障碍患者炎症反应可能更重,神经元损伤和抑郁症状更明显。

综上所述,不伴精神运动性迟滞的抑郁障碍患者血浆 G-CSF 水平低于健康对照组,伴精神运动性迟滞的患者 M-CSF 水平高于无迟滞组,且 M-CSF 水平随精神运动性迟滞症状严重程度加重而上升。

提示 M-CSF 与抑郁障碍患者精神运动性迟滞的发病机制可能存在联系,且不同症状特征的抑郁障碍可能具有不同的病理生理过程。本研究局限性:本研究为小样本横断面调查研究,未进行治疗前后自身对照。鉴于抑郁障碍的异质性,未来可扩大样本量,并进行纵向研究以探讨其因果关系;其次,精神运动性迟滞症状评估工具单一,未来可使用多种评估工具进一步验证结果。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Janzing JGE, Birkenhäger TK, van den Broek WW, et al. Psychomotor retardation and the prognosis of antidepressant treatment in patients with unipolar psychotic depression [J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 130: 321-326.
- [3] 唐莉, 宋映旭, 杨雪, 等. 抑郁症的蛋白质组学生物标记物 [J]. *四川精神卫生*, 2022, 35(2): 194-200.
Tang L, Song YX, Yang X, et al. Proteomic biomarkers of depression[J]. *Sichuan Mental Health*, 2022, 35(2): 194-200.
- [4] 刘莹, 傅一笑. 抗炎治疗在抑郁症中使用的疗效研究[J]. *四川精神卫生*, 2020, 33(2): 188-192.
Liu Y, Fu YX. Study on the efficacy of anti-inflammatory therapy in depression disorder [J]. *Sichuan Mental Health*, 2020, 33(2): 188-192.
- [5] Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble [J]. *Neuron*, 2020, 107(2): 234-256.
- [6] Setiawan E, Attwells S, Wilson AA, et al. Association of translocator protein total distribution volume with duration of untreated major depressive disorder: a cross-sectional study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5(4): 339-347.
- [7] Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes [J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(3): 268-275.
- [8] Wang H, He Y, Sun Z, et al. Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 132.
- [9] Guo X, Rao Y, Mao R, et al. Common cellular and molecular mechanisms and interactions between microglial activation and aberrant neuroplasticity in depression [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 181: 108336.
- [10] Chitu V, Biundo F, Stanley ER. Colony stimulating factors in the nervous system [J]. *Semin Immunol*, 2021, 54: 101511.
- [11] Elmore MR, Najafi AR, Koike MA, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor signaling is necessary for microglia viability, unmasking a microglia progenitor cell in the adult brain [J]. *Neuron*, 2014, 82(2): 380-397.
- [12] Marzan DE, Brügger-Verdon V, West BL, et al. Activated

- microglia drive demyelination via CSF1R signaling [J]. *Glia*, 2021, 69(6): 1583-1604.
- [13] Wohleb ES, Terwilliger R, Duman CH, et al. Stress-induced neuronal colony stimulating factor 1 provokes microglia-mediated neuronal remodeling and depressive-like behavior [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(1): 38-49.
- [14] Zhang J, Chang L, Pu Y, et al. Abnormal expression of colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) and transcription factor PU.1 (SPI1) in the spleen from patients with major psychiatric disorders: a role of brain-spleen axis [J]. *J Affect Disord*, 2020, 272: 110-115.
- [15] Ji J, Xiang H, Lu X, et al. A prophylactic effect of macrophage-colony stimulating factor on chronic stress-induced depression-like behaviors in mice [J]. *Neuropharmacology*, 2021, 193: 108621.
- [16] Li H, Li L, Wang Y. G-CSF improves CUMS-induced depressive behaviors through downregulating Ras/ERK/MAPK signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 479(4): 827-832.
- [17] Calipari ES, Godino A, Peck EG, et al. Granulocyte-colony stimulating factor controls neural and behavioral plasticity in response to cocaine [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 9.
- [18] 尹营营. 抑郁症精神运动迟滞及认知功能损害的脑影像遗传学研究[D]. 南京: 东南大学, 2017.
- Yin YY. An association study of imaging genetics with the cognitive impairment and psychomotor retardation in depression [D]. Nanjing: Southeast University, 2017.
- [19] Judge R, Plewes JM, Kumar V, et al. Changes in energy during treatment of depression: an analysis of fluoxetine in double-blind, placebo-controlled trials [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2000, 20(6): 666-672.
- [20] Barber RC, Edwards MI, Xiao G, et al. Serum granulocyte colony-stimulating factor and Alzheimer's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2012, 2(1): 353-360.
- [21] Laske C, Stellos K, Stransky E, et al. Decreased plasma levels of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in patients with early Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2009, 17(1): 115-123.
- [22] Tsai ST, Chu SC, Liu SH, et al. Neuroprotection of granulocyte colony-stimulating factor for early stage Parkinson's disease [J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(3): 409-416.
- [23] Prakash A, Chopra K, Medhi B. Granulocyte-colony stimulating factor improves Parkinson's disease associated with co-morbid depression: an experimental exploratory study [J]. *Indian J Pharmacol*, 2013, 45(6): 612-615.
- [24] Dahl J, Ormstad H, Aass HC, et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 45: 77-86.
- [25] Lehto SM, Huotari A, Niskanen L, et al. Serum IL-7 and G-CSF in major depressive disorder [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(6): 846-851.
- [26] Horchar MJ, Wohleb ES. Glucocorticoid receptor antagonism prevents microglia-mediated neuronal remodeling and behavioral despair following chronic unpredictable stress [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 81: 329-340.
- [27] Gong Y, Tong L, Yang R, et al. Dynamic changes in hippocampal microglia contribute to depressive-like behavior induced by early social isolation [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 135: 223-233.
- [28] Ye T, Wang D, Cai Z, et al. Antidepressive properties of macrophage-colony stimulating factor in a mouse model of depression induced by chronic unpredictable stress [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 172: 108132.
- [29] Bo L, Bo X. Colony stimulating factor 1: friend or foe of neurons? [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(4): 773-774.
- [30] Zhang L, Zhang J, You Z. Switching of the microglial activation phenotype is a possible treatment for depression disorder [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 306.
- [31] 毛睿智, 张晨, 方贻儒. 小胶质细胞和外周血单核细胞在心境障碍中的作用 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2018, 38(5): 552-555.
- Mao RZ, Zhang C, Fang YR. Research progress of microglia and peripheral monocytes in mood disorders [J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*, 2018, 38(5): 552-555.

(收稿日期: 2023-02-19)

(本文编辑: 陈霞)