

안지오텐신전환효소 및 사이토카인 혈장 레벨과 재발성 우울증의 연관성 : 예비 연구

차의과학대학교 분당차병원 정신건강의학과,¹ 차의과학대학교 의학전문대학원 약리학교실²
 손호영¹ · 이선우¹ · 김민정¹ · 이강수¹ · 이상혁¹ · 권민수² · 김보라¹

Association of Plasma Levels of Angiotensin-Converting Enzyme and Cytokines with Recurrent Depression : A Preliminary Study

Hoyoung Sohn, MD,¹ Sun-Woo Lee, MD,¹ Min-Kyoung Kim, MD,¹ Kang Soo Lee, MD,¹
 Sang-Hyuk Lee, MD,¹ Min-Soo Kwon, MD,² Borah Kim, MD¹

¹Department of Psychiatry, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

²Department of Pharmacology, School of Medicine, CHA University, Seongnam, Korea

Objectives Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and plasma levels of cytokines, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), have previously been determined to be associated with depression. The purpose of this study was to investigate the association of plasma levels of ACE and cytokines with recurrent depression.

Methods A total of 52 participants (14 male, 38 female, aged 43.9 ± 14.0 years) were enrolled after being diagnosed with depression by experienced psychiatrists using the Mini International Neuropsychiatric Interview from the outpatient clinic of the Department of Psychiatry, CHA Bundang Medical Center. The participants completed blood sampling, the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), the Beck Depression Inventory, the Beck Anxiety Inventory, and the Scale for Suicidal Ideation.

Results ACE plasma levels are higher in patients with recurrent depression (27.4 ± 10.4 U/L) than in patients with newly diagnosed depression (19.1 ± 7.7 U/L) ($p = 0.004$). The levels of cytokines, such as TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10, are not significantly different between the two groups. Additionally, the ACE plasma level is negatively correlated with a reduction in the HAMD over six weeks ($r = -0.429$, $p = 0.046$, $n = 22$).

Conclusions The current findings show that plasma ACE levels may be associated with recurrent depression and further suggest that the renin-angiotensin system could play a role in recurrent depression.

Key Words Depressive disorder · Angiotensin-converting enzyme · Inflammation · Interleukins.

Received: December 7, 2016 / Revised: December 23, 2016 / Accepted: January 23, 2017

Address for correspondence: Borah Kim, MD

Department of Psychiatry, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea

Tel: +82-31-780-2966, Fax: +82-31-780-5583, E-mail: borahkim27@gmail.com

서 론

우울증의 병인에 대해 모노아민 가설(monoamine hypothesis)이 오랫동안 연구의 초점이 되어 왔다. 모노아민 가설에서는 도파민(dopamine), 노르에피네프린(norepinephrine)과 세로토닌(serotonin) 등의 모노아민들의 불균형이 우울증의 발생에 핵심적인 역할을 한다고 본다.¹⁾ 하지만 모노아민 가설만으로는 우울증의 다양한 양상들을 모두 설명하기는 어

려웠기 때문에 시상하부-뇌하수체-부신축(hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, 이하 HPA 축)을 비롯한 호르몬 조절의 이상 등의 가설이나 면역이론 등이 제시되었다. 이 중, HPA 축의 활성 증가는 포유류의 특징적인 스트레스 반응으로 만성 스트레스와 우울증 사이의 관계를 명확하게 보여준다.

최근의 실험적, 유전학적 연구들에 따르면 안지오텐신II(angiotensin II)와 안지오텐신전환효소(angiotensin-con-

verting enzyme, 이하 ACE) 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계통(renin-angiotensin-aldosterone system)의 핵심 요소들이 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 등 뇌하수체 호르몬의 분비와 간섭할 수 있으며, 코르티코트로핀분비호르몬(corticotropin-releasing hormone, CRH)의 촉진 효과를 증가시키는 등의 방법으로 HPA 축의 활성화에 기여하는 것으로 보인다.²³⁾ ACE와 우울증 사이의 연관성을 시사하는 연구들은 주로 ACE 유전자의 다형태(polymorphism)와 우울증 사이의 관련성을 조사한 유전학 연구들로, ACE 유전자의 다형태가 기분 장애, 조현병의 우울증상의 심각도 및 우울증의 발병 나이 등과 연관성이 있다는 것을 보고하고 있다.⁴⁻⁶⁾ ACE 유전자의 다형태가 코티솔(cortisol) 분비 증가와 연관성이 있다는 연구 등을 고려할 때 ACE와 우울증의 연관성은 HPA 축의 이상을 매개로 하는 것으로 추정해볼 수 있다. 하지만 지금까지 우울증 재발과 ACE의 연관성에 관한 연구, 특히 ACE의 혈장 레벨과의 연관성을 다룬 연구는 수행되지 않았다. ACE 유전자의 다형태와 ACE의 혈장 레벨과 연관성에 대해서는 여러 연구를 통해 알려져 있으므로⁷⁻¹¹⁾ 이런 연구는 ACE와 우울증의 연결고리를 완성하기 위해서 더욱 필요하다.

한편, 우울증의 병태생리에서 면역반응이 중요한 역할을 하고 있다고 보고하는 연구들이 늘어가면서 말초혈액에서 측정된 사이토카인(cytokine) 레벨 역시 우울증의 생물학적 표지자로 주목받고 있다.¹²⁾ 우울증과 tumor necrosis factor- α (이하 TNF- α), interleukin(이하 IL)- β , IL-6, IL-4, IL-2, IL-8, IL-10, interferon(IFN)- γ 와의 연관성을 조사한 연구들에 대한 메타분석(meta-analysis)에서 TNF- α 와 IL-6이 우울증 환자군에서 유의하게 높은 것으로 나타났다.¹³⁾ 또한, 항염증사이토카인(anti-inflammatory cytokine)으로 알려진 IL-4와 IL-10의 감소가 스트레스 취약성(stress vulnerability)과 연관이 있으며¹⁴⁾ 염증성사이토카인(pro-inflammatory cytokine)으로 분류되는 IL-6의 높은 레벨이 사회적 스트레스에 대한 감수성(susceptibility)을 높인다는 보고도 있었다.¹⁵⁾ 하지만 아직 이들과 우울증 재발 사이의 연관성에 관한 보고는 없었다.

이에 본 연구에서는 유전학 연구들에서 확인된 ACE 유전자 다형태와 우울증의 연관성에서 한 걸음 더 나아가 말초혈액에서 측정된 ACE 레벨이 우울증 초발군 및 재발군에서 차이가 있을 것이고, 치료 반응에도 관계가 있을 것이라는 가설을 세웠다. 또한, 현재까지 우울증과의 연관성이 보고되어 온 사이토카인 TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 등의 레벨과 우울증 재발과의 관련성을 검증하기 위해 본 연구를 계획하였다.

방 법

연구 참여자

참여자들은 분당차병원 정신건강의학과에 2015년 10월부터 2016년 4월까지 우울증으로 처음 내원했거나 2개월 이상 증상이 없다가 재발하여 내원한 환자들을 정신건강의학과 전문의의 외래 진료실에서 선별하여 모집하였다. 환자들은 17세에서 70세 사이로, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition(DSM-IV)¹⁶⁾ 기준으로 주요 우울장애를 만족하는 이들을 대상으로 했으며, Mini International Neuropsychiatric Interview(이하 MINI)¹⁷⁾¹⁸⁾를 시행하여 주요우울장애의 진단기준에 합당한 것으로 최종 확인이 되는 경우에만 연구에 참여하도록 했다. 배제기준은 조현병, 양극성 정동장애, 분열정동장애의 과거력, 임신 혹은 수유 가능성, 기질적 정신질환 또는 지적 장애, 입원치료가 필요할 정도의 술 혹은 약물 의존성, 심각한 신체 질환(암, 항암치료 등), ACE 레벨에 영향을 줄 수 있는 고혈압 약물 복용 등이었다. 모든 참여자들은 채혈 및 평가자에 의한 척도인 해밀턴 우울증 척도(Hamilton Depression Rating Scale, 이하 HAMD),¹⁹⁾²⁰⁾ 자기보고식 척도인 벡 우울척도(Beck Depression Inventory, 이하 BDI)²¹⁾²²⁾와 벡 불안척도(Beck Anxiety Inventory, 이하 BAI)²³⁾²⁴⁾ 및 벡 자살생각척도(Scale for Suicidal Ideation, 이하 SSI)²⁵⁾²⁶⁾ 등의 검사가 시행되었다.

참여자들은 최초 베이스라인평가 후 외래 추적관찰 시 3주, 6주, 12주 시점에 HAMD, BDI, BAI, SSI 등의 검사를 받았다. 참여자들이 사용한 약물은 3주 시점 기준으로 escitalopram(26명), paroxetine(6명), venlafaxine(5명), fluoxetine(4명), sertraline(4명), duloxetine(4명), desvenlafaxine(2명), mirtazapine(1명) 등이었고, escitalopram으로 환산한 평균 약물용량은 11.5 ± 6.5 mg이었다(duloxetine, desvenlafaxine 제외).²⁷⁾

모든 연구 절차는 차의과학대학교 분당차병원 의학연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의 하에 진행되었으며, 모든 피험자들에게 연구참여에 대한 동의서를 설명한 뒤, 자필 서명을 받았다.

혈청 안지오텐신전환효소 측정법

혈청 안지오텐신전환효소(ACE) 레벨은 Roche Hitachi P-module 장비에 ACE Kinetic(BÜHLMANN Laboratories AG, Schönenbuch, Switzerland)을 사용하여 Enzymatic 방법으로 제조사의 지시에 따라 측정되었다.²⁸⁻³²⁾

혈청 사이토카인 측정법

혈청 사이토카인레벨은 Bio-Plex[®] assay(Bio-Rad, Hercules, CA, USA)를 사용하여 측정되었다. TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10의 최하 측정 한계는 각각 1.2, 2.1, 0.2, 1.0 pg/mL였다. 사이토카인 레벨은 제조사의 지시에 따라 측정 및 분석하였다.¹⁴⁾

통계 분석

연속형 변수의 비교를 위해서 독립표본 T-검정(independent t-test)을 사용하였으며, 범주형 변수(categorical variable)의 비교를 위해서는 카이제곱 검정(χ^2 -test)을 사용하였다. 상관 관계는 이변량 상관계수-Pearson 상관분석을 통해 확인하였다. 통계 분석은 윈도우용 Statistical Package for Social Sciences(SPSS) 22.0(IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 통해 이루어졌다.

결 과

총 52명의 시험 대상자의 결과가 분석되었고, 인구학적 특징은 다음과 같다(Table 1). 초기 MINI 상 주요우울장애 초발이 24명, 재발이 28명이었으며, 이들은 초기 베이스라인 평가 시 초발군과 재발군 사이에 HAMD, BDI, BAI, SSI 등의 지표에서 차이를 보이지 않았다.

ACE 레벨은 초발군 19.1 ± 7.7 U/L, 재발군 27.4 ± 10.4 U/L로 초발군에 비해 재발군에서 유의하게 높았다($p = 0.004$). TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 등의 사이토카인 레벨은 초발군과 재발군에서 유의한 차이가 발견되지 않았다.

또한, 전체 환자군을 대상으로 시행한 상관분석 결과, 초기 ACE 레벨은 치료 6주 뒤 HAMD의 감소된 수치와 음의 상

관 관계가 있었다. 이 결과를 통해 베이스라인 ACE 레벨이 낮은 환자일수록 치료 6주 후 HAMD로 측정하였을 때 우울감이 더 많이 감소되었음을 알 수 있다(Fig. 1). 한편, BDI, BAI, SSI 등의 지표에서는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다.

사이토카인에 대한 상관분석에서는 염증성사이토카인인 IL-6 레벨이 3주간 SSI의 감소 수치와 음의 상관 관계가 있었다. 이는 베이스라인 IL-6 레벨이 낮을수록 치료 초기에 SSI 점수 감소가 유의하게 더 컸음을 보여준다(Fig. 2).

고 찰

본 연구에서는 우울증의 초발군과 재발군에서 ACE, 사이토카인 레벨의 차이가 있다는 것을 검증하고자 분석을 진행하였다. 그 결과 우울증 재발군이 초발군보다 ACE 레벨이 유의하게 높음을 발견하였다. 또한, ACE 레벨은 6주간 HAMD

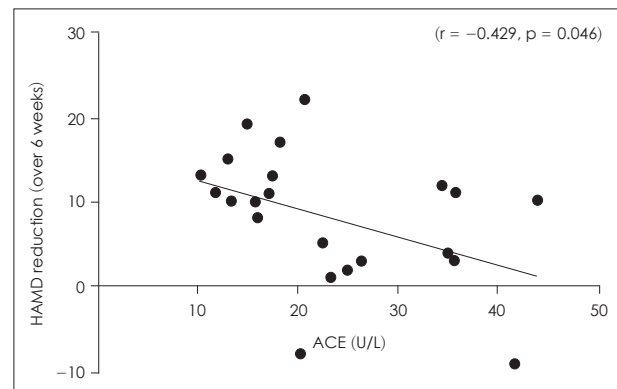


Fig. 1. Correlation between plasma levels of angiotensin-converting enzyme (ACE) and a reduction in the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) over six weeks (for all the participants) ($n = 22$).

Table 1. Social demographic characteristics, depression rating scales scores and plasma levels of ACE and cytokines of participants

	First-onset depression	Recurrent depression	†	p
Sex, male/female (n)	7/17	7/21		0.764*
Age	41.75 \pm 16.03	45.71 \pm 12.06	-1.016	0.314
HAMD	20.50 \pm 6.19	19.86 \pm 7.01	0.348	0.730
BDI	18.29 \pm 12.24	16.64 \pm 13.57	0.457	0.650
BAI	22.60 \pm 13.41	20.06 \pm 11.63	0.610	0.546
SSI	8.47 \pm 6.88	11.05 \pm 7.76	-1.083	0.286
ACE (U/L)	19.07 \pm 7.71	27.41 \pm 10.40	-3.045	0.004
TNF- α (pg/mL)	4.11 \pm 4.47	2.69 \pm 0.92	1.524	0.135
IL-4 (pg/mL)	1.21 \pm 1.43	1.16 \pm 1.05	0.135	0.893
IL-6 (pg/mL)	1.07 \pm 1.38	0.70 \pm 0.58	1.208	0.234
IL-10 (pg/mL)	10.13 \pm 6.82	12.43 \pm 10.60	-0.805	0.426

* : Fisher's exact test. HAMD : Hamilton Depression Rating Scale, BDI : Beck Depression Inventory, BAI : Beck Anxiety Inventory, SSI : Scale for Suicidal Ideation, ACE : angiotensin-converting enzyme, TNF- α : tumor necrosis factor- α , IL-4 : interleukin-4, IL-6 : interleukin-6, IL-10 : interleukin-10

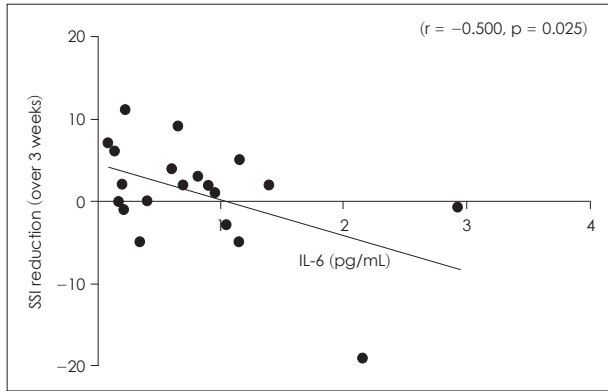


Fig. 2. Correlation between plasma levels of interleukin-6 (IL-6) and a reduction in the Scale for Suicidal Ideation (SSI) over 3 weeks (for all the participants) (n = 20).

의 감소된 수치와 음의 상관관계를 보였는데, 이는 HAMD로 우울증의 상태를 연속해서 측정했을 때 ACE 수치가 높을수록 6주간 우울증이 덜 호전되었다는 것을 의미한다. 이러한 결과는 대부분 초발군에 의한 영향인 것으로 나타났다($r = -0.717, p = 0.013, n = 11$). 이러한 상관성이 BDI 연속 측정에서 나타나지 않은 이유는 BDI가 우울증 환자에서 시간에 따라 상당히 안정적으로 나타나는 태도나 인지를 측정하기에 우울 척도들 중 비교적 초기 호전 정도를 작게 측정할 가능성이 있기 때문인 것으로 보인다.³³⁾

최근 레닌-안지오텐신-알도스테론계통의 활성을 증가시키는 유전자 다형태(Angiotensin receptor type 1(A1166C) CC genotype)가 우울증과 연관이 있다는 연구³⁴⁾와 ACE의 다형태가 기분 장애와 연관이 있다는 연구 결과⁴⁾가 보고되었다. 이러한 연구들 중에는 우울증 진단 자체뿐 아니라 ACE 유전자의 다형태가 조현병의 우울증상과 같은 증상 자체의 심각도와 연관성을 보고하는 연구⁵⁾도 있다. 또한, ACE의 다형태가 우울증의 발병 나이와 연관이 있다는 보고⁶⁾도 있어, ACE가 우울증의 발병 기전에서 중요한 역할을 할 것이라고 예상할 수 있다.

이러한 연관성은 레닌-안지오텐신-알도스테론계통이 미세아교세포(microglia)의 활성을 통해 신경염증과 연관이 있거나,³⁵⁾ ACE가 스트레스에 대한 반응에 있어 중추신경계와 면역계 사이의 소통에 관여³⁶⁾하기 때문인 것으로 보인다. 또한, ACE 유전자의 다형태는 코티솔 분비 증가와 연관²⁾이 있거나, 물질 P(substance P)를 분해하는 ACE의 역할을 고려했을 때 이를 통해 ACE 다형태가 기분 장애(affective disorders)에 대한 감수성(susceptibility)에 영향을 미쳤을 가능성⁴⁾도 있다. 이러한 경로를 표적으로 하여 안지오텐신 전환효소 억제제(ACE inhibitors)를 우울증에서의 인지기능 개선에,³⁷⁾ 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin II AT1 receptor blocker)

를 뇌의 염증을 줄이는 데에³⁸⁾ 사용해 볼 수 있는 가능성도 제시되고 있다.

결론적으로, 기존 연구에서 알려졌던 ACE와 우울증 간의 연관성을 실제 환자의 혈청에서 ACE의 레벨을 측정함으로써 초발과 재발 우울증 환자 군에서 ACE 레벨이 차이가 있고, 또한 ACE 레벨이 높은 경우 HAMD로 측정된 치료 반응이 좋지 않다는 것을 직접적으로 확인했다는 것에 본 연구의 의의가 있다. 향후 연구에서는 실제 해당 환자에서 ACE 다형성이 혈청에서의 ACE 레벨과 관련이 있는지 확인하고, 이것이 환자에서의 뇌영상학적 소견과 관련성이 있는지 확인해 보려고 한다.

사이토카인 레벨은 초발군과 재발군에서 차이가 없었는데, 기존에 대부분의 연구들이 우울증 환자와 정상 대조군에서 사이토카인 레벨의 차이를 본 것³⁹⁻⁴²⁾과는 달리, 초발군과 재발군의 급성기에 측정된 사이토카인 레벨은 차이가 없었다는 최근 연구 결과와 일치하는 결과였다.⁴³⁾ 따라서, 현재로서는 사이토카인 레벨이 우울증상과 연관성은 있지만 우울증 환자 중 초발군과 재발군으로 나누었을 때 급성기에는 차이가 없는 것으로 추측할 수 있다. 또한, 전체 연구 참여자를 대상으로 한 상관분석에서 염증성사이토카인인 IL-6 레벨이 낮을수록 3주간 SSI 점수 감소가 더 컸다는 결과는 현재까지 알려진 IL-6의 우울증과의 상관관계를 다시 확인해주는 것이었다.

본 연구의 제한점은 첫째, 연구 참여자 수가 상대적으로 적다는 점으로 현재 연구 참여자를 지속적으로 모집 중으로 추후 후속 연구를 통해 더 많은 수를 대상으로 검증할 필요가 있다. 둘째, 현재 초기의 ACE 레벨만 측정된 상태였기 때문에 초기의 ACE 레벨뿐 아니라 이후 추적 관찰 시 ACE 레벨의 변화가 HAMD 등으로 측정된 우울증상의 감소와 일치하는 경향이 있는지는 확실하지 않으므로 이에 관해서 후속 연구가 필요할 것으로 보인다.

결론적으로, 초기에 측정된 혈장 ACE 레벨이 재발군에서 초발군에 비해 유의하게 높았다는 점, 이후 추적관찰 시 ACE 레벨이 높을수록 우울감의 호전이 잘 이루어지지 않는다는 사실을 처음으로 확인하였다는 데에 본 연구의 의의가 있다.

중심 단어: 우울장애 · 안지오텐신전환효소 · 염증 · 인터루킨.

Acknowledgments

본 연구는 보건복지부의 재원으로 정신건강기술개발사업단의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호 : HM15CI094).

연구자 주도 평가, 자료 정리, 혈액 샘플 정리 및 분주에 정신건강 의학과 김세웅, 김경민, 유승택, 강은경, 오종수, 황혜진 선생님께 도움을 받았습니다. 혈액 샘플 운반 및 혈청 분리를 도와주신 차의과

학대학교 의학과 약리학교실 박민정, 유민정 씨에게도 감사의 말씀을 전합니다.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69 Suppl E1:4-7.
- Ancelin ML, Carrière I, Scali J, Ritchie K, Chaudieu I, Ryan J. Angiotensin-converting enzyme gene variants are associated with both cortisol secretion and late-life depression. *Transl Psychiatry* 2013;3:e322.
- Armando I, Volpi S, Aguilera G, Saavedra JM. Angiotensin II AT1 receptor blockade prevents the hypothalamic corticotropin-releasing factor response to isolation stress. *Brain Res* 2007;1142:92-99.
- Arinami T, Li L, Mitsushio H, Itokawa M, Hamaguchi H, Toru M. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with both brain substance P contents and affective disorders. *Biol Psychiatry* 1996;40:1122-1127.
- Hui L, Wu JQ, Ye MJ, Zheng K, He JC, Zhang X, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with schizophrenia and depressive symptom severity in a Chinese population. *Hum Psychopharmacol* 2015;30:100-107.
- Stewart JA, Kampman O, Huuhka M, Anttila S, Huuhka K, Lehtimäki T, et al. ACE polymorphism and response to electroconvulsive therapy in major depression. *Neurosci Lett* 2009;458:122-125.
- McKenzie CA, Abecasis GR, Keavney B, Forrester T, Ratcliffe PJ, Julier C, et al. Trans-ethnic fine mapping of a quantitative trait locus for circulating angiotensin I-converting enzyme (ACE). *Hum Mol Genet* 2001;10:1077-1084.
- McKenzie CA, Julier C, Forrester T, McFarlane-Anderson N, Keavney B, Lathrop GM, et al. Segregation and linkage analysis of serum angiotensin I-converting enzyme levels: evidence for two quantitative-trait loci. *Am J Hum Genet* 1995;57:1426-1435.
- Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343-1346.
- Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992;51:197-205.
- Zhu X, Bouzekri N, Southam L, Cooper RS, Adeyemo A, McKenzie CA, et al. Linkage and association analysis of angiotensin I-converting enzyme (ACE)-gene polymorphisms with ACE concentration and blood pressure. *Am J Hum Genet* 2001;68:1139-1148.
- Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol* 2016;16:22-34.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446-457.
- Han A, Yeo H, Park MJ, Kim SH, Choi HJ, Hong CW, et al. IL-4/10 prevents stress vulnerability following imipramine discontinuation. *J Neuroinflammation* 2015;12:197.
- Hodes GE, Pfau ML, Leboeuf M, Golden SA, Christoffel DJ, Bregman D, et al. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:16136-16141.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed., text rev.). Washington, DC: American Psychiatric Association;2000.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
- Yoo SW, Kim YS, Noh JS, Oh KS, Kim CH, Namkoong K, et al. Validity of Korean version of the mini-international neuropsychiatric interview. *Anxiety Mood* 2006;2:50-55.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- Yi JS, Bae SO, Ahn YM, Park DB, Noh KS, Shin HK, et al. Validity and reliability of the Korean version of the Hamilton Depression Rating Scale (K-HDRS). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:456-465.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
- Lee YH, Song JY. A study of the reliability and the validity of the BDI, SDS, and MMPI-D scales. *Korean J Clin Psychol* 1991;10:98-113.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893.
- Yook SP, Kim ZS. A clinical study on the Korean version of Beck anxiety inventory: comparative study of patient and non-patient. *Korean J Clin Psychol* 1997;16:185-197.
- Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: the scale for suicide ideation. *J Consult Clin Psychol* 1979;47:343-352.
- Shin MS. An empirical study of the mechanism of suicide: validation of the scale for escape from the self [dissertation]. Seoul: Yonsei University;1992.
- Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, Ogawa Y, Takeshima N, Cipriani A, et al. Dose equivalents of antidepressants: evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2015;180:179-184.
- Beneteau B, Baudin B, Morgant G, Giboudeau J, Baumann FC. Automated kinetic assay of angiotensin-converting enzyme in serum. *Clin Chem* 1986;32:884-886.
- Hurst PL, Lovell-Smith CJ. Optimized assay for serum angiotensin-converting enzyme activity. *Clin Chem* 1981;27:2048-2052.
- Lieberman J. Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med* 1975;59:365-372.
- Ronca-Testoni S. Direct spectrophotometric assay for angiotensin-converting enzyme in serum. *Clin Chem* 1983;29:1093-1096.
- Thomas L. *Labor und diagnose*. Frankfurt: TH Books Verlag Ges.; 2000. p.53-56.
- Cusin C, Yang H, Yeung A, Fava M. Rating scales for depression. In: Baer L, Blais MA, editors. *Handbook of clinical rating scales and assessment in psychiatry and mental health*. New York: Humana Press;2010. p.14.
- Saab YB, Gard PR, Yeoman MS, Mfarrej B, El-Moalem H, Ingram MJ. Renin-angiotensin-system gene polymorphisms and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1113-1118.
- Rodriguez-Perez AI, Borrajo A, Rodriguez-Pallares J, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. Interaction between NADPH-oxidase and rho-kinase in angiotensin II-induced microglial activation. *Glia* 2015;63:466-482.
- Smith AK, Maloney EM, Falkenberg VR, Dimulescu I, Rajeevan MS. An angiotensin-I converting enzyme polymorphism is associated with allostatic load mediated by C-reactive protein, interleukin-6 and cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:597-606.
- Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Maes M, Fernandes BS, Berk M, et al. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? *BMC Med* 2016;14:9.

- 38) Benicky J, Sánchez-Lemus E, Honda M, Pang T, Orecna M, Wang J, et al. Angiotensin II AT1 receptor blockade ameliorates brain inflammation. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:857-870.
- 39) Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2452-2459.
- 40) Sukoff Rizzo SJ, Neal SJ, Hughes ZA, Beyna M, Rosenzweig-Lipson S, Moss SJ, et al. Evidence for sustained elevation of IL-6 in the CNS as a key contributor of depressive-like phenotypes. *Transl Psychiatry* 2012;2:e199.
- 41) Voorhees JL, Tarr AJ, Wohleb ES, Godbout JP, Mo X, Sheridan JF, et al. Prolonged restraint stress increases IL-6, reduces IL-10, and causes persistent depressive-like behavior that is reversed by recombinant IL-10. *PLoS One* 2013;8:e58488.
- 42) Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J Affect Disord* 2014;169:15-20.
- 43) Talarowska M, Szemraj J, Galecki P. The role of interleukin genes in the course of depression. *Open Med* 2016;11:41-48.