

## 양극성장애에서 Interleukin-12와 Transforming Growth Factor- $\beta$ 1의 치료 전후의 변화\*

최 현 석\*\* · 김 용 구\*\*†

### The Change of Interleukin-12 and Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 Level in Manic Patients after Treatment\*

Hyun-Seok Choi, M.D., \*\* Yong-Ku Kim, M.D, Ph.D. \*\*†

#### ABSTRACT

**Background** : Several studies have suggested that alterations of cytokine level could be related to the pathophysiology of bipolar disorder. In this study, we measured plasma level of Interleukin-12(IL-12), a pro-inflammatory cytokine and transforming growth factor- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1), an anti-inflammatory cytokine before and after treatment in acute manic patients.

**Methods** : The plasma concentrations of IL-12 and TGF- $\beta$ 1 were measured using quantitative ELISA in 18 bipolar disorder patients and 25 normal controls at admission and 6 weeks later. The psychopathology was measured by Brief Psychiatric Rating Scale(BPRS) and Young Mania Rating Scale(YMRS).

**Results** : IL-12 levels were significantly higher in bipolar manic patients than in controls before treatment. Following the 6-week treatment, the IL-12 level was decreased than before treatment, but sustained still higher level than normal control. TGF- $\beta$ 1 level was not significant different between manic patients and normal controls before treatment, but was increased after treatment comparing with before treatment in bipolar patients. The ratio of IL-12 and TGF- $\beta$ 1 was significantly decreased after treatment.

**Conclusion** : Cytokine abnormalities in bipolar disorder might be involved in the pathophysiology of the illness. It is possible that TGF- $\beta$ 1 plays an important role in the regulation of immunological imbalance in bipolar disorder.

**KEY WORDS** : Cytokine · Interleukin · TGF · Bipolar disorder.

\*본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의해 이루어진 것임(A040042).

\*\*고려대학교 의과대학 안산병원 정신과학교실

Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University Ansan Hospital, Ansan, Korea

†교신저자 : 김용구, 경기도 안산시 단원구 고잔동 516

전화) (031) 412-5140, 전송) (031) 412-5144 E-mail) yongku@korea.ac.kr

## 서 론

양극성장애의 원인은 명확히 밝혀져 있지 않으나, 염증반응체계의 활성화와 사이토카인의 변화가 일부 병태생리학적 및 원인적 역할을 하는 것으로 알려져있다.<sup>1-6)</sup> 한 연구에서 양극성장애에서 정상인보다 염증촉진(pro-inflammatory) 사이토카인인 IL-2와 IL-6 수치가 혈중에서 유의하게 상승되어 있다고 보고하였는데 치료제로 사용된 depakote가 이들 면역 인자들에 큰 영향을 주지는 않는다고 하였다.<sup>1)</sup> 반면에 다른 연구에서는 양극성장애 환자에서 비특정 면역 반응이 증가되어 정상인에 비해 IL-2와 IL-6 수치가 상승되어 있었으며 lithium 치료를 통해 상승된 면역 반응이 정상화되는 것이 보고되었다.<sup>2)</sup> 또 다른 연구에서는 양극성장애 환자에서 IL-2 수용체의 수치가 정상군에 비해 상승되어 있었으며 조증 상태의 심각도와 IL-2 수용체 수치와는 상관관계가 있었다고 보고하였다.<sup>3)4)</sup> 하지만 이 연구에서는 다른 이전 연구와는 다르게 IL-6 수용체의 수치는 정상인에 비해 유의한 변화는 없었고, 다만 환자들에서 치료후 IL-2 수용체의 수치가 정상인에서와 다르지 않을 만큼 정상화되는 소견을 보였다. 저자들이 주요정신질환에서 pro-inflammatory cytokine인 IL-12가 어떠한 역할을 하는지 알아본 이전의 연구에서 주요우울장애에서는 IL-12의 수치가 상승되어 있었지만 양극성장애에서는 정상군과 큰 차이가 없었다.<sup>5)</sup>

TGF- $\beta$ 1(transforming growth factor-beta-1)는 염증억제 사이토카인으로 알려져 있고, 염증촉진(pro-inflammatory)사이토카인의 생성을 억제한다. 면역학적 연구에서 TGF- $\beta$ 1이 IL-12에 의한 IFN-gamma의 생성과 T helper 1 세포의 발달을 억제한다는 보고가 있다.<sup>7)</sup> 또한 TGF- $\beta$ 1이 대식세포의 기능을 저하시키며 면역기능의 조절기능을 한다고 한다.<sup>8)9)</sup> 또한 점막 염증 반응에서 pro-inflammatory cytokine인 IL-12와 IFN-gamma의 활성화를 TGF- $\beta$ 1가 간접적으로 억제한다는 보고도 있었다.<sup>10)</sup> 이 때문에 TGF- $\beta$ 1이 염증촉진 사이토카인의 조절과 정신질환의 발현에 조절적 역할을 할 것이라는 추정이 되고 있다.<sup>11)</sup>

현재까지의 양극성장애와 사이토카인과 관련된 연구를 종합해 보면, pro-inflammatory cytokines와 anti-inflammatory cytokines 간의 균형이 이 질환의 병태생

리에 관련이 있을 것으로 가정된다. 따라서 본 연구에서는 급성 양극성장애 환자를 대상으로 1) 치료전에 염증촉진 사이토카인으로 알려진 interleukin-12(IL-12)와 염증억제 사이토카인으로 생각되는 transforming growth factor- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)가 정상인과 차이가 있는가? 2) 양극성장애 환자에서 치료전과 치료 6주후 IL-12와 TGF- $\beta$ 1의 변화가 있는가? 3) IL-12와 TGF- $\beta$ 1의 균형이 치료전 혹은 치료후 변화가 있는가? 4) 사이토카인과 정신병리와 상관관계가 있는가? 를 알아보고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

#### 1) 환자군

2004~2005년 사이에 고려대학교 의료원 안산병원 정신과 병동으로 입원한 환자 중에서 양극성장애로 진단된 18명(남자 9명, 여자 9명)과 정상 대조군 25명(남자 7명, 여자 18명)이 본 연구에 참여하였다. 본 연구에 참여한 양극성장애 환자들은 Diagnostic and Statistical Manual(DSM-IV) 진단 기준<sup>12)</sup>에 합당하였으며 각각의 환자는 Structured Clinical Interview for DSM-IV<sup>13)</sup>에 기초한 임상적 면담으로 진단적 평가를 하였다. 모든 환자들은 연구에 참여할 입원이 필요할 정도의 조증 증상을 지니고 있었다. 또한 환자들은 모두 이전에 기분안정제나 항정신병 약물을 투약 받은 적이 없는 첫 발병이거나 혹은 이전에 4개월 이상은 투약을 하지 않고 있는 상태였다. 연구에 참여하기 전 연구와 관련된 모든 과정들을 환자에게 상세하게 설명한 후에 동의서를 받았다. 환자들의 정신병리적 상태는 숙련된 정신과 의사가 Brief Psychiatric Rating Scale(BPRS)<sup>14)</sup>와 Young mania rating scale(YMRS)<sup>15)</sup>을 이용하여 평가하였다. 각각의 환자들의 증상은 입원 시와 6주 후에 동일한 의사에 의해 측정되었다. 18명의 양극성장애 환자중 6명은 lithium 단독치료(평균 용량 1,050mg; 용량 범위 900~1,200mg)를 받았고, 6명은 divalproate sodium 단독치료(평균 용량 1,000mg; 용량 범위 600~1,200mg), 6명은 lithium과 divalproate sodium 병합치료(lithium 평균 용량 925mg, 용량 범위 600~1,200mg; divalproate sodium 평균 용량 892mg, 용량 범위 750~1,200mg)를 받았다. 7명의 환자에서 정신병적 증상을 조절하기 위

해 risperidone, amisulpride, quetiapine 등의 항정신병 약물을 병용투여하였다.

환자군에서 물질이나 알코올 남용 및 다른 정신과 공존 질환, 감염의 병력, 혹은 연구 이전에 앓고 있던 자가면역질환의 병력이 있는 환자들은 본 연구에서 배제하였다. 환자들은 입원 시 측정된 AST, ALT, alkaline phosphatase, bilirubin, hemoglobin, 혈청 전해질, 혈중 urea 및 creatinine 등의 각종 혈액 검사 및 소변 검사에서 정상 범위에 해당하는 정상 신체 상태였다. 또한 Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), 심전도 (EKG) 및 뇌파검사(EEG)에서도 정상 소견을 보였다. 이러한 실험실 검사는 연구가 종결되는 6주 후에도 반복하여 확인하였으며, 그 결과 입원 시의 검사와 비교하여 유의한 차이를 보이지는 않았다.

## 2) 대조군

정상대조군은 같은 기간에서 고대안산병원에서 정기건강검진을 받기 위해 내원한 사람들 중에서 25명을 모집하였다. 정상대조군의 경우는 숙련된 정신과 의사의 구조화 되지 않은 임상 면담을 시행하여 정신과 질환의 병력이나 가족력, 자가면역 질환의 병력, 물질 혹은 알코올 남용의 병력이 있는 경우 모두 배제하였다. 정상대조군에 참여하는 모든 사람들은 연구에 참여하기 전 2주 이내에 세포성 면역의 이상을 의심하게 하는 감염이나 알려지 질환과 같은 급성 혹은 만성 신체 질환의 병력이 없는 상태였다. 이들은 혈액 화학, 신장기능, 갑상선기능, 간기능, VDRL 검사 및 흉부 X선 검사와 심전도, 뇌파 검사에서 정상 소견을 보였다. 양극성장애 환자군과 정상대조군 사이에 연령, 성별, 체질량지수(body mass index, BMI)의 통계적인 유의한 차이는 없었다. 표 1에서 연구대상자의 인구통계학적 자료들을 제시하였다.

## 3) IL-12 및 TGF-β1의 측정

혈액은 환자군에서 입원 시와 6주 후 두 차례에 걸쳐 채취 하였다. 채혈 당일 공복 상태에서 오전 8시부터 9시 사이에 10ml의 혈액을 lithium heparin 진공 시험관에 채취하여 3800rpm으로 10분간 원심분리를 하였다. 이후 혈장은 분석 실험 전까지 영하 70°C이하의 냉동고에 보관을 하였다. IL-12와 TGF-β1에 대한 사이토카인 분석을 위해 영국의 R&D Systems사의 제품인 quantitative high sensitive human IL-2, TGF-β1 kit를 사용하였으며 quantitative colorimetric sandwich

ELISA 법으로 사이토카인을 정량분석하였다. TGF-β1의 경우는 혈장에서 주로 잠재형(latent form)으로 존재하기 때문에 100 μl의 혈액에 100 μl of 2.5N acetic acid/10M Urea를 첨가하여 활성화를 하였다. 이후 실온에서 10분간 배양을 한 뒤 100 μl 2.7N NaOH/1M HEPES를 첨가하여 중화시켰다.

IL-2와 TGF-β1의 측정은 R&D Systems사의 지침을 따라 실시하였다. monoclonal antibody가 coating된 96well의 microplate에 표준액과 환자의 혈청을 100 μl씩 분주한 후, 실온에서 2시간 배양을 하였고, 각 well에 400 μl의 washing buffer로 3회 세척을 하였다. 그 후 IL-12와 TGF-β1 항체가 결합된 horseradish peroxidase 200 μl를 각 well에 분주한 후 실온에서 2시간 동안 배양을 하였다. 이를 세척한 후 200 μl의 기질을 넣고 20분간 실온배양 후 50 μl의 2N sulfuric acid로 반응을 정지시켰다. Plate의 O.D값은 Organon teknika microwell system을 사용하여 450nm에서 측정을 하였다. IL-12과 TGF-β1의 각각의 최소측정 가능

Table 1. Demographic data of study subjects

	Bipolar disorder (n=18)	Normal controls (n=25)
Sex(male/female)	9/9	7/18
Age(years)	28.9±7.9 (18-49)	30.9±5.4 (19-39)
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.9±2.4	21.9±2.3
Age of onset (years)	27.2±8.6 (17-49)	
Duration of total illness(years)	1.7±1.2 (1-6)	
Numbers of previous admission(n)	0.8±1.5 (0-6)	
Family history (yes/no)	6/12	
Subtypes		
Bipolar mania		
Psychotic	7	
Non-psychotic	11	
Psychopathology score*		
BPRS at admission (n=18)	20.4±8.1	
BPRS at 6 weeks (n=18)	2.4±2.7	
YMRS at admission (n=18)	32.7±7.4	
YMRS at 6 weeks (n=18)	1.9±2.7	

\*BPRS : Brief psychiatric rating scale, YMRS : Young manic rating scale

치(minimal detectable dose)는 2pg/ml, 50pg/ml이며, 검사-재검사 및 검사간 변량 범위(intra and inter assay coefficient of variance)는 10% 이내이다.

#### 4) 통계적 분석

실험군은 연속된 공변량을 비교하기 위해 two-tailed t-test를 사용하였고 이산 공변량은 chi-square test를 사용하여 실험군간의 비교를 하였다. 사이토카인 농도와 임상적으로 평가한 변수들 사이의 관계를 검사하기 위해 Pearson's product moment correlation coefficients를 계산하였다. 귀무 가설은 p값 0.05 이하에서 기각하였고, 통계 처리를 위해 SPSS 12.0 소프트웨어를 사용하였다.

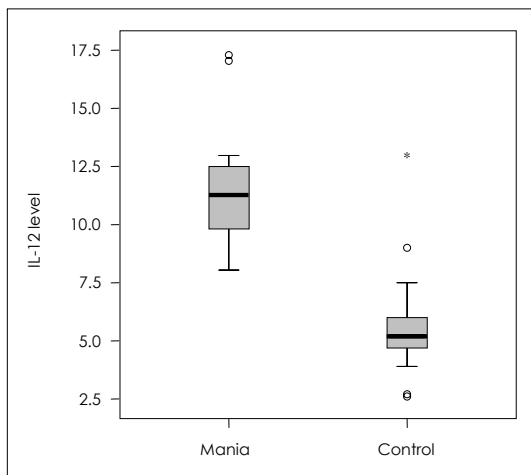
### 연구 결과

#### 1) 대상자들의 인구학적 자료

연구에 참여한 환자 및 정상군의 인구학적 자료는 표1에 제시하였다. 양극성장애 환자군과 정상 대조군 사이에

**Table 2.** Comparison of plasma IL-12 and TGF- $\beta$  levels between bipolar disorder patients and normal controls

	Bipolar disorder (n=18)	Normal controls (n=25)	Statistics
IL-12 (pg/ml)	11.6 ± 2.4	5.5 ± 2.1	t=8.77; df=41, p=.000
TGF- $\beta$ (ng/ml)	12.1 ± 11.1	17.0 ± 11.7	t=-1.39; df=41, p=.172



**Fig 1.** Boxplot of IL-12 level between acute manic patients and normal controls.

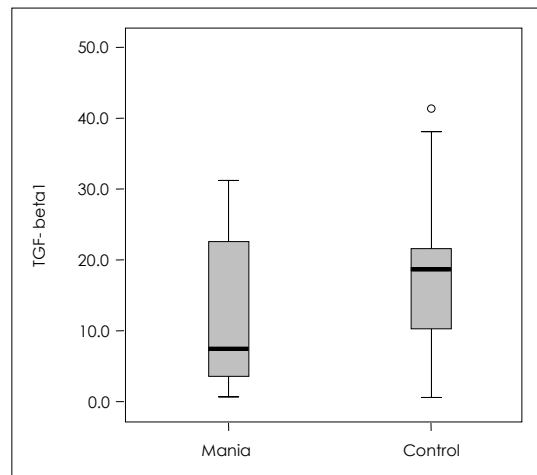
성별( $\chi^2=2.168$ , df=1, p=0.141), 나이(t=-0.988, df=41, p=0.329), 및 체질량지수(t=0.913, df=41, p=0.950) 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

#### 2) 양극성장애 환자와 정상 대조군에서 혈장 IL-12와 TGF- $\beta$ 1 농도

양극성장애 환자와 정상대조군 모두에서 IL-12와 TGF- $\beta$ 1을 측정하였다. 그 결과 환자군에서 치료 전 IL-12의 농도가 정상대조군보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(표 2, 그림 1). 반면 TGF- $\beta$ 1 농도는 정상대조군보다 환자군보다 낮은 경향은 있었으나 통계적 유의성은 없었다(표 2, 그림 2). 또한, 치료전 IL-12와 TGF- $\beta$ 1의 비(ratio)는 환자군과 정상대조군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다(t=0.97, df=41, p=0.336). 조울병 환자에서 IL-12 및 TGF- $\beta$ 1 농도와 연령, 유병기간, 발병 당시의 나이, 입원 횟수, 삽화 횟수, BPRS와 YMRS 점수 등의 임상적 변수들 사이에는 유의한 상관관계가 없었다(구체적 자료 제시안함).

#### 3) 치료 전과 후의 IL-12 and TGF- $\beta$ 1 농도 변화

18명의 양극성장애 환자군 모두 6주 후 두 번째 분석에 참여하였다. 치료 전후의 사이토카인 농도 변화는 paired t-test를 이용하여 분석하였다. IL-12 농도는 6주간의 치료 후에 감소하였으나 정상대조군의 농도보다는 여전히 높은 수치를 유지하였고, TGF- $\beta$ 1 농도 역시 6주간의 치료 후 다소 증가하였으나 유의한 변화를 보이지는 않았다. 하지만 IL-12/TGF- $\beta$ 1의 비는 6주간의 치료



**Fig 2.** Boxplot of TGF-beta1 between bipolar manic patients and normal controls.

**Table 3.** Changes of plasma IL-12 and TGF- $\beta$ 1 levels before and after 6 weeks of treatment in bipolar disorder patients

	Before treatment	After treatment	Statistics
IL-12 (pg/ml)	11.6 $\pm$ 2.4	10.8 $\pm$ 2.1	t=0.99 ; df=17, p=0.34
TGF- $\beta$ 1 (ng/ml)	12.1 $\pm$ 11.1	17.1 $\pm$ 11.2	T=-1.30 ; df=17, p=0.21
IL-12/TGF- $\beta$ 1	3.4 $\pm$ 4.2	1.4 $\pm$ 1.7	t=2.04 ; df=17, p=0.058

후 유의미하게 감소되었다. 그러나 치료 전과 후의 BPRS, YMRS 점수의 변화량과 IL-12 및 TGF- $\beta$ 1의 농도의 변화량 사이에는 유의한 상관관계가 없었다(표 3).

## 고 찰

본 연구에서 중요한 소견은 양극성장애 환자에서 IL-12의 농도가 치료 전에는 높은 수준을 보이다가 치료 후 감소하는 경향을 보이고 치료후에 IL-12와 TGF- $\beta$ 1의 비가 감소한다는 것이다. 이러한 결과는 양극성장애의 발병으로 인해 체내의 염증반응체계가 활성화되어 있다는 것을 시사한다. 이는 양극성장애에서 염증을 촉진하는 T세포 체계의 과활성이 증명된 이전의 연구들과도 일치하는 것이다.<sup>1)2)4)16)</sup> 다만, 기존의 연구들이 염증촉진 사이토카인인 IL-2와 IL-6에 초점을 두고 실험한 것과 달리 본 연구에서는 IL-12의 역할에 초점을 맞추었다. 면역학적으로 염증을 촉진하는 역할을 하는 사이토카인이 여러 종류가 있으나 각각의 사이토카인이 양극성장애에서 어떠한 역할을 하는지 알려지지는 않았으며 각 연구간에 동일한 결과를 보이는 것은 아니다. 하지만 본 연구를 통해 양극성장애의 상태에서 이러한 면역반응이 촉진되어 있다는 것은 재확인할 수 있었고 IL-12도 염증촉진 사이토카인으로서 양극성장애의 병태생리학적 원인으로 작용할 것이라고 추정할 수 있었다.

반면 본 연구에서 양극성장애 환자에서 TGF- $\beta$ 1의 농도는 정상 대조군에 비해 절대수치는 낮은 것으로 나왔으며 치료 후에는 정상 대조군과 유사한 정도로 수치가 증가하는 소견을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 이는 양극성장애에서 TGF- $\beta$ 1의 농도가 정상 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 낮다는 연구<sup>11)</sup>를 추시하지는 못하였지만 본 연구에서 그러한 경향성은 확인할 수 있었다. 이전의 연구에서는 양극성장애에서

TGF- $\beta$ 1의 농도 변화에 대한 연구는 부족하였으나 면역 체계에서 조절적 TGF- $\beta$ 1의 역할에 대한 보고는 찾을 수 있었다. 본 연구를 통해서 TGF- $\beta$ 1가 직접적으로 활성화된 면역 체계를 억제하는지 확인할 수는 없었지만 TGF- $\beta$ 1가 어떠한 경로를 통해 면역 체계의 정상화와 안정화에 기여하고 있다는 경향성을 발견하게 하였다.

또한 양극성장애 환자에서 IL-12의 농도가 치료 전에는 높은 수준을 보이다가 치료 후 감소하는 경향을 보이고 IL-12와 TGF- $\beta$ 1의 비가 감소하는 것은 염증촉진 사이토카인인 IL-12와 염증억제 사이토카인인 TGF- $\beta$ 1이 양극성장애의 병태생리학 및 치료에 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 이는 IL-12의 농도가 치료 후 감소하는 경향이 있으며 TGF- $\beta$ 1가 통계적으로 유의하게 증가하지는 않았지만 증가하면서 염증촉진 사이토카인의 생성을 억제한 효과가 치료 전후의 IL-12/TGF- $\beta$ 1 비의 감소에 기인한 것으로 생각된다. 이는 염증억제 사이토카인의 대표적 물질인 TGF- $\beta$ 1이 염증촉진 사이토카인의 생성을 억제하고 이들 T세포의 활성을 정상화하는데 기여할 것이라고 결론 지었던 기존의 연구 결과를 뒷받침할 수 있다.<sup>7-11)</sup>

본 연구의 제한점으로는 첫째, 이전의 연구와 달리 양극성장애 환자에서 TGF- $\beta$ 1 농도의 저하와 치료 후 증가라는 경향성을 확인할 수 없었는데 이는 6주간의 치료 기간이 실제 TGF- $\beta$ 1의 변화를 반영하기에 연구 기간으로서 너무 짧았을 가능성이 있다. 둘째, 18명을 대상으로 한 연구였기에 통계상의 적은 표본수 때문에 유의성을 검증하지 못하였을 가능성이 있다. 향후 연구에서는 더 큰 표본수로 연구를 시행할 필요가 있다. 셋째, 본 연구에서는 혈액 채취를 입원 시와 6주에 두 차례만 시행하여 치료 기간 동안의 이들 사이토카인의 역동적 변화들을 확인할 수가 없었다. 넷째, 환자들마다 다양한 기분안정제와 항정신병 약물을 투여하고 있는 가운데 각각의 약물들이 연구 결과에 영향을 끼칠 가능성이 있었다. 본 연구에서는 각 약물군으로 분류하여 분석하기에는 그 수가 너무 적었다.

이러한 제한점들에도 불구하고 본 연구를 통해 염증촉진 사이토카인인 IL-12가 염증 촉진의 역할을 하고, 염증 억제 및 조절 사이토카인인 TGF- $\beta$ 1가 이들 염증촉진 사이토카인에 대한 조절 기능을 함으로써 양극성장애에서 중요한 병태생리학적 역할을 하고 있음을 추정할 수 있다. 향후의 연구에서는 이들 사이토카인의 세

부적 역할을 밝혀내고 또한 기분안정제 약물의 효과를 검증할 수 있는 더욱 정확한 대규모 연구를 시행할 계획으로 있다.

**중심 단어 :** 사이토카인 · 인터루킨 · TGF · 양극성장애.

---

## 참고문헌

---

1. Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J Psychiatr Res* 1995;29:141-152.
2. Rapaport MH, Gyulai L, Whybrow P. Immune parameters in rapid cycling bipolar patients before and after lithium treatment. *J Psychiatr Res* 1999;33:335-340.
3. Tsai SY, Chen KP, Yang YY, Chen CC, Lee JC, Singh VK, et al. Activation of indices of cell-mediated immunity in bipolar mania. *Biol Psychiatry* 1999;45:989-994.
4. Tsai SY, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC, Leu SJ. Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. *J Affect Disord* 2001;64:185-193.
5. Kim YK, Suh IB, Kim H, Han CS, Lim CS, Choi SH, et al. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatry* 2002;7:1107-1114.
6. Su KP, Leu SJ, Yang YY, Shen WW, Chou YM, Tsai SY. Reduced production of interferon-gamma but not interleukin-10 in bipolar mania and subsequent remission. *J Affect Disord* 2002;71:205-209
7. Schmitt E, Hoehn P, Huels C, Goedert S, Palm N, Rude E, et al. T helper type 1 development of naive CD4+ T cells requires the coordinate action of interleukin-12 and interferon-gamma and is inhibited by transforming growth factor-beta. *Eur J Immunol* 1994;24:793-798.
8. Barral-Netto M, Barral A, Brownell CE, Skeiky YA, Ellingsworth LR, Twardzik DR, et al. Transforming growth factor-beta in leishmanial infection: a parasite escape mechanism. *Science* 1992;257:545-548.
9. Letterio JJ, Roberts AB. TGF-beta: a critical modulator of immune cell function. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84:244-250.
10. Strober W, Kelsall B, Fuss I, Marth T, Ludviksson B, Ehrhardt R, et al. Reciprocal IFN-gamma and TGF-beta responses regulate the occurrence of mucosal inflammation. *Immunol Today* 1997;18:61-64.
11. Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CS, Lee SW, Leonard BE, et al. T-helper types 1, 2, and 3 cytokine interactions in symptomatic manic patients. *Psychiatry Res* 2004;129:267-272.
12. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed Washington. DC: American Psychiatric Press; 1994.
13. First M, Spitzer RL, Gibbon M, William JB. Structured clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder-Patient Edition (SCID-I/P, version 2.0), Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, New York;1998.
14. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
15. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-435.
16. Breunis MN, Kupka RW, Nolen WA, Suppes T, Denicoff KD, Leverich GS, et al. High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53:157-165.