

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.15.015

抑郁症患者血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 水平与病情严重程度及认知功能的关系研究 *

郭小兵^{1,2} 丰 雷^{1,2} 赵 馨^{1,2} 张国富^{3Δ} 王丽娜⁴

(1 首都医科大学附属北京安定医院精神科 北京 100088; 2 首都医科大学人脑保护高精尖创新中心 北京 100070;

3 南京医科大学附属无锡精神卫生中心 江苏 无锡 214002; 4 新乡医学院第二附属医院精神科 河南 新乡 453002)

摘要 目的:探讨抑郁症患者血清白介素-6(IL-6)、白介素-18(IL-18)、胶质纤维蛋白(GFAP)、同型半胱氨酸(Hcy)水平与病情严重程度、认知功能的关系。**方法:**纳入首都医科大学附属北京安定医院、南京医科大学附属无锡精神卫生中心及新乡医学院第二附属医院 2019 年 1 月~2019 年 12 月收治的抑郁症患者 100 例,根据 17 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分分成轻度组($n=42$, HAMD-17 评分为 8~16 分)、中度组($n=35$, HAMD-17 评分为 17~23 分)以及重度组($n=23$, HAMD-17 评分 ≥ 24 分)。比较三组患者血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 水平。根据蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估结果分成认知障碍组($n=29$)、非认知障碍组($n=71$),比较两组血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 水平。经 Pearson 线性相关模型分析抑郁症患者血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 与 HAMD-17 评分、MoCA 评分的相关性。**结果:**中、重度组的血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 及 HAMD-17 评分较轻度组明显升高,且重度组高于中度组($P<0.05$)。认知障碍组血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 较非认知障碍组明显升高,延迟记忆、抽象思维、注意力、记忆力、视空间执行能力、语言流畅、定向力、命名评分及 MoCA 总分较非认知障碍组明显降低($P<0.05$)。血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 与 HAMD-17 评分呈正相关($P<0.05$),其与延迟记忆、抽象思维、注意力、记忆力、视空间执行能力、语言流畅、定向力评分及 MoCA 总分呈负相关($P<0.05$)。**结论:**血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 随抑郁症患者的抑郁程度加重而升高,且在有认知障碍的抑郁患者中明显更高,上述四指标均与 HAMD-17、MoCA 评分具一定相关性,或可作为评估抑郁症患者病情的辅助指标。

关键词:抑郁症;白介素-6;白介素-18;胶质纤维蛋白;同型半胱氨酸;认知功能;病情严重程度

中图分类号:R749.06 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)15-2872-05

Study on the Relationship between Serum IL-6, IL-18, GFAP, Hcy Levels and Severity of Illness and Cognitive Function in Patients with Depression*

GUO Xiao-bing^{1,2}, FENG Lei^{1,2}, ZHAO Xin^{1,2}, ZHANG Guo-fu^{3Δ}, WANG Li-na⁴

(1 Department of Psychiatry, Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100088, China;

2 Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing, 100070, China;

3 Wuxi Mental Health Center Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu, 214002, China;

4 Department of Psychiatry, The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan, 453002, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between serum levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18), glial fibrillary acidic protein (GFAP), homocysteine (Hcy), severity of illness and cognitive function in patients with depression. **Methods:** 100 cases of depression patients admitted to Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University, Wuxi Mental Health Center Affiliated to Nanjing Medical University and The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College from January 2019 to December 2019 were included. According to the 17 Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) scores, they were divided into mild group ($n=42$, HAMD-17 score of 8-16 points), moderate group ($n=35$, HAMD-17 score of 17-23 points) and severe group ($n=23$, HAMD-17 score ≥ 24 points). The serum levels of IL-6, IL-18, GFAP and Hcy were compared among the three groups. They were divided into cognitive impairment group ($n=29$) and non-cognitive impairment group ($n=71$) according to Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) score results. The serum levels of IL-6, IL-18, GFAP and Hcy were compared between the two groups. The correlation between serum IL-6, IL-18, GFAP, Hcy and HAMD-17 score and MoCA score of depression patients were analyzed by Pearson linear correlation model. **Results:** Serum IL-6, IL-18, GFAP, Hcy and HAMD-17 scores of the moderate group and severe group were significantly higher than those of the mild group, and the severe group was higher than the moderate group ($P<0.05$). The levels of serum IL-6, IL-18, GFAP and Hcy in the cognitively impaired group were significantly higher than those in the non-cognitively impaired group, delayed memory, abstract thinking, attention, memory, visual space execution ability, language fluency, orientation, naming score and total score of MoCA

* 基金项目:北京市自然科学基金项目(4182005)

作者简介:郭小兵(1978-),男,硕士,副主任医师,研究方向:抑郁症、双相情感障碍及焦虑症, E-mail: bjadyvip@126.com

Δ 通讯作者:张国富(1977-),男,硕士,副主任医师,研究方向:精神分裂症及精神康复, E-mail: zhangGF_7711@163.com

(收稿日期:2021-01-26 接受日期:2021-02-21)

were significantly lower than those of the non-cognitive impairment group ($P<0.05$). Serum IL-6, IL-18, GFAP, Hcy were positively correlated with HAMD-17 scores ($P<0.05$), and were negatively correlated with MoCA scores for delayed memory, abstract thinking, attention, memory, visuospatial executive ability, language fluency, orientation scores and total score of MoCA ($P<0.05$). **Conclusion:** The serum levels of IL-6, IL-18, GFAP and Hcy increased with the severity of depression, and are significantly higher in patients with cognitive impairment. The above four indicators are correlated with HAMD-17 and MoCA scores, and may be used as auxiliary indicators to evaluate the condition of patients with depression.

Key words: Depression; Interleukin-6; Interleukin-18; Glial fibrillary acidic protein; Homocysteine; Cognitive function; Severity of illness

Chinese Library Classification(CLC): R749.06 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)15-2872-05

前言

抑郁症是比较常见的一种情感/心境障碍疾病,主要表现为情绪低落、悲伤、思维迟缓、认知损害、厌世、兴趣缺乏等^[1]。该病发生机制尚未彻底明确,临床认为可能与神经内分泌、遗传、社会心理等存在关联^[2]。目前,临床在抑郁症诊断方面尚缺乏特殊检查手段以及明确的实验室指标,仍主要依赖于病人的客观、主观体征予以判断,导致漏诊、误诊率高^[3]。研究指出,在抑郁症病例中,约50%~65%的患者无法彻底恢复健康,且留有后遗症,这可能是因其出现认知障碍所致^[4]。因此,临床需寻求可靠指标对抑郁症病情进行准确评估越发重要。近年来研究发现抑郁症患者机体处于炎症状态,白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白介素-18(Interleukin-18, IL-18)等细胞因子可能参与了该病进展,并增加心血管病发生风险,影响预后^[5,6]。此外,还有研究提示,同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)与抑郁症发病有关,其在抑郁症患者中的表达高于正常人群,但具体机制未能明确^[7]。胶质纤维蛋白(Glial fibrillary acidic protein, GFAP)是中枢神经系统内重要的骨架蛋白,能反映脑组织受损程度,对评估抑郁症后认知功能损害有一定意义^[8]。基于此,本研究旨在分析血清IL-6、IL-18、GFAP、Hcy水平与抑郁症患者病情严重程度、认知功能的关系,为该病评估提供思路,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取首都医科大学附属北京安定医院、南京医科大学附属无锡精神卫生中心及新乡医学院第二附属医院2019年1月~2019年12月收治的抑郁症患者100例,纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁,符合抑郁症的相关诊断标准^[9],首发抑郁患者;(2)患者配合完成了研究设计的血清学检测和相关评分测验;(3)病例资料完整;(4)患者对研究内容知情同意且签署了知情同意书;(5)近6个月内未接受电抽搐治疗或长效抗抑郁药物治疗。

除标准:(1)既往有严重躯体性疾病者;(2)合并急/慢性感染、神经系统疾病、内分泌疾病者;(3)妊娠、哺乳期女性;(4)既往有精神发育迟缓病史者;(5)既往有癫痫病史者;(6)患抑郁症前已出现认知功能异常者;(7)抑郁伴共病严重者。根据17项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD-17)^[9]评估抑郁程度。正常及轻度、中度、重度抑郁的总分范围分别为 ≤ 7 分、8~16分、17~23分、 ≥ 24 分。根据评分结果分成轻度组($n=42$)、中度组($n=35$)以及重度组($n=23$)。三组基线资料比较无差异($P>0.05$),见表1。研究方案获对应医院医学伦理委员会批准。

表1 三组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data among three groups

Groups	Gender(n)		Age(years)	Education degree (n)			
	Male	Female		Primary school and below	Junior middle school	High school	College or above
Mild group($n=42$)	24	18	37.93 $\pm$ 10.62	5	8	12	17
Moderate group($n=35$)	20	15	35.47 $\pm$ 9.96	6	8	10	11
Severe group($n=23$)	14	9	37.18 $\pm$ 9.43	4	8	5	6
F/χ^2	0.101		0.575			0.713	
P	0.951		0.565			0.488	

1.2 观察指标及方法

(1) 血清指标检测:所有患者入组后,均检测血清IL-6、IL-18、GFAP、Hcy水平并进行比较。采集空腹肘静脉血4 mL,离心时间=10 min,转速=3500 r/min,离心半径=8 cm,分离血清,放置在低温冰箱等待检测。经酶联免疫吸附法测定血清IL-6、IL-18、GFAP、Hcy水平。检测过程如下:①取出待测样本

与所检测指标的试剂盒,在室温状态下等待复温,将反应板取出;②以1:100比例,利用样本缓冲液对样本进行稀释;③分别取标准品、阴性对照、阳性对照、稀释后样品各100 μ L,加入微孔中,在室温下反应30 min;④待微孔板温育完毕后洗板,经缓冲液进行3次清洗,待清洗完毕,倒置微孔板,经吸水纸拍打,清除残留的液体;⑤取酶结合物100 μ L滴入各微孔,在室温下

反应 30 min,再次经缓冲液进行 3 次清洗;⑧ 取底物液 100 μ L 滴入各微孔内,在室温下反应 10 min;⑨ 取终止液 100 μ L 滴入各微孔,使反应终止;⑩ 在终止液加入微孔后 30 min 内予以比色,在比色之前,需将微孔板轻微振动,以便液体均匀扩散;⑪ 在 30 min 内完成检测 (波长 =450 nm),经赛默飞 Varioskan LUX 多功能酶标仪读取吸光度值。(2)认知功能评估:利用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment,MoCA)评估患者的认知功能,根据评分结果分成认知障碍组(n=29)、非认知障碍组(n=71)。MoCA 评分标准^[10]:该量表包括延迟记忆、抽象思维、注意力、记忆力、视空间执行能力、语言流畅、定向力、命名 8 个项目,总分为 30 分,若受检者受教育年限<12 年,则需加 1 分,校正偏倚,总分 ≥ 26 分提示认知功能正常,否则提示有认知障碍,该量表信度系数为 0.760。

1.3 统计学方法

采用 SPSS21.0 软件行数据分析,计数资料用率(%)表示,行 χ^2 检验。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较行 t 检验,三组间比较行方差分析。经 Pearson 线性相关模型分析抑郁症患者血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 与 HAMD 评分、MoCA 评分的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 及 HAMD-17 评分比较

重度组、中度组的血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 及 HAMD-17 评分显著高于轻度组,且重度组各指标均高于中度组($P<0.05$),见表 2。

表 2 三组血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 及 HAMD-17 评分比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of serum IL-6, IL-18, GFAP, Hcy and HAMD-17 scores among the three groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	IL-6(ng/L)	IL-18(pg/mL)	GFAP(ng/L)	Hcy(μ g/L)	HAMD-17 score (score)
Mild group(n=42)	31.45 $\pm$ 5.62	181.29 $\pm$ 30.52	985.74 $\pm$ 23.72	14.57 $\pm$ 1.78	12.35 $\pm$ 3.24
Moderate group(n=35)	37.91 $\pm$ 4.80 [°]	247.53 $\pm$ 28.31 [°]	1129.78 $\pm$ 25.07 [°]	16.29 $\pm$ 1.05 [°]	20.46 $\pm$ 2.11 [°]
Severe group(n=23)	45.85 $\pm$ 5.56 ^{° °}	321.57 $\pm$ 33.89 ^{° °}	1216.73 $\pm$ 36.14 ^{° °}	18.24 $\pm$ 1.23 ^{° °}	28.42 $\pm$ 2.07 ^{° °}
F	54.929	159.723	584.130	49.354	284.924
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with mild group, [°] $P<0.05$; compared with moderate group, ^{° °} $P<0.05$.

2.2 认知障碍组、非认知障碍组血清指标比较

认知障碍组的血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 显著高于非认

知障碍组($P<0.05$),见表 3。

表 3 认知障碍组、非认知障碍组血清指标比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of serum indexes between cognitive impairment group and non-cognitive impairment group($\bar{x} \pm s$)

Groups	IL-6(ng/L)	IL-18(pg/ml)	GFAP(ng/L)	Hcy(μ g/L)
Cognitive impairment group(n=29)	40.92 $\pm$ 6.96	281.28 $\pm$ 34.86	1142.28 $\pm$ 20.75	17.13 $\pm$ 0.55
Non-cognitive impairment group(n=71)	35.43 $\pm$ 3.86	218.55 $\pm$ 29.97	1067.63 $\pm$ 24.84	15.56 $\pm$ 0.72
t	5.035	9.052	14.266	10.542
P	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 认知障碍组、非认知障碍组 MoCA 评分比较

认知障碍组延迟记忆、抽象思维、注意力、记忆力、视空间执行能力、语言流畅、定向力、命名评分及 MoCA 总分均低于非认知障碍组($P<0.05$),见表 4。

2.4 血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 与 HAMD-17、MoCA 评分的相关性分析

经 Pearson 线性分析显示,血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 与 HAMD-17 评分呈正相关($P<0.05$),其与延迟记忆、抽象思维、注意力、记忆力、视空间执行能力、语言流畅、定向力评分及 MoCA 总分呈负相关 ($P<0.05$),与命名评分无明显相关性 ($P>0.05$)。见表 5。

3 讨论

近年来,全球抑郁症患病率逐年升高,现已成为影响人们生活以及身体健康的常见疾病^[11]。抑郁症患者存在悲观、情绪低落、丧失兴趣等表现,容易产生厌世、自杀心理,导致死亡率升高^[12,13]。有学者指出,抑郁症患者机体 IL-6、IL-18 等炎症因子水平升高,可导致其所介导的免疫机制出现异常,促进抑郁症发病、进展^[14,15]。另有研究发现,Hcy 可能将过度兴奋谷氨酸受体激活,诱发应激反应,并致 DNA 受损,诱发神经毒性,致脑功能、脑结构改变,从而增加抑郁风险^[16]。GFAP 对认知功能、神经元功能具有调节作用,其表达异常也可促进抑郁发病^[17]。由此可见,血清 IL-6、IL-18、GFAP 以及 Hcy 均可能参与了抑郁发病过程。但现阶段,临床对于上述血清因子与抑郁严重度、认知障碍的关系尚未完全明确,我们就此展开研究。

本结果显示,与轻度、中度抑郁者相比,重度抑郁者的血清

表 4 认知障碍组、非认知障碍组 MoCA 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of MOCA scores between cognitive impairment group and non-cognitive impairment group(score, $\bar{x} \pm s$)

Groups	Delayed memory	Abstract thinking	Attention	Memory	Visual space execution ability	Language fluency	Orientation	Naming	Total score
Cognitive impairment group(n=29)	2.45± 0.76	0.79± 0.23	4.73± 0.46	3.92± 0.24	2.36± 1.15	2.47± 0.36	3.65± 1.15	2.17± 0.28	22.54± 3.02
Non-cognitive impairment group(n=71)	3.58± 0.52	0.99± 0.26	5.92± 0.31	4.33± 0.48	4.52± 0.38	2.66± 0.29	4.32± 0.38	2.39± 0.31	28.71± 0.44
t	8.568	3.604	15.028	4.373	14.132	2.767	4.384	3.308	16.901
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.007	0.000	0.001	0.000

表 5 血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 与 HAMD-17、MoCA 评分的相关性分析

Table 5 Correlation analysis of serum IL-6, IL-18, GFAP, Hcy and HAMD, MOCA scores

Indexes		IL-6(ng/L)		IL-18(pg/mL)		GFAP(ng/L)		Hcy(μg/L)	
		r	P	r	P	r	P	r	P
HAMD-17 score(score)		0.795	0.000	0.720	0.000	0.728	0.000	0.711	0.000
MoCA score(score)	Delayed memory	-0.719	0.000	-0.836	0.000	-0.812	0.000	-0.748	0.000
	Abstract thinking	-0.804	0.000	-0.577	0.045	-0.749	0.000	-0.761	0.000
	Attention	-0.580	0.041	-0.751	0.000	-0.792	0.000	-0.615	0.004
	Memory	-0.654	0.000	-0.604	0.009	-0.724	0.000	-0.732	0.000
	Visual space execution ability	-0.795	0.000	-0.699	0.000	-0.706	0.000	-0.658	0.000
	Language fluency	-0.645	0.000	-0.714	0.000	-0.735	0.000	-0.744	0.000
	Orientation	-0.706	0.000	-0.767	0.000	-0.776	0.000	-0.758	0.000
	Naming	-0.413	0.069	-0.398	0.076	-0.465	0.061	-0.388	0.083
	Total score of MoCA	-0.782	0.000	-0.825	0.000	-0.744	0.000	-0.697	0.000

IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 升高,且随着抑郁程度加重而升高。IL-6 是评估机体炎症的常用因子,其表达水平升高会引起自主神经处于紊乱状态^[18]。IL-6 分泌与抑郁症的发生互为因果,当血清 IL-6 水平上调,意味着机体存在炎症,可激活淋巴细胞、单核巨噬细胞,致免疫机制紊乱,并影响单胺类神经递质的表达,诱发抑郁或致抑郁加重^[19],而抑郁情绪可导致心理应激反应,引起免疫应激,从而进一步上调血清 IL-6 水平,二者的相互作用形成一个恶性循环,能引发内分泌、神经系统失衡,加重免疫机制紊乱,且抑郁程度越重,患者的免疫紊乱状态越明显,因此血清 IL-6 含量上调^[20]。研究表明,IL-18 在皮层、海马、下丘脑、小脑中均存在表达,当发生脑损伤后,其在血清内表达含量升高,且与正常人相比,抑郁症者的血清 IL-18 明显上调^[21]。本研究提示抑郁越重,血清 IL-18 越高,可能的机制在于:(1)抑郁程度越重,导致小胶质细胞、星形胶质细胞受损越重,致其介导的 IL-18 释放量增加,使其表达升高^[22];(2)抑郁患者的神经胶质细胞受损严重程度与抑郁程度呈正相关,患者细胞损害越重,可反过来影响血清 IL-18 含量,致其表达升高^[23]。GFAP 参与了多种生物功能运转,如细胞增殖、维护血脑屏障等。既往研究指出,在抑郁早期,机体会启动自我保护机制,为了使神经元损害减轻,可刺激星形胶质细胞形成,致 GFAP 在血清内表达升高^[24],而抑郁越重,可能保护机制作用越明显,致血清 GFAP 上

调越显著。Hcy 与心血管、脑血管病发生密切相关,近年来,研究认为,Hcy 能将细胞外信号调节激酶激活,引起氧化应激,产生神经毒性,诱发抑郁^[25]。而抑郁程度越重,可能氧化应激相应加重,导致 Hcy 含量升高。因此,临床可通过测定血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 水平,评估抑郁患者的病情程度。

本结果提示,与非认知障碍者相比,认知障碍者的血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 含量更高。抑郁症患者认知障碍的发生机制非常复杂,可能与氧化应激、中枢神经损害加重有关,而研究证实,血清 IL-6、IL-18 参与了氧化应激进展过程,其表达水平越高,表明氧化应激越重,导致神经元功能受损,引起认知障碍^[26]。GFAP 能反映星形胶质细胞的变化,在病理情况下,其能迅速被活化,出现胞体肿大表现,且分布非常密集,阻断了神经细胞通讯路径,一旦星形胶质细胞分泌量过大,则可促进炎性介质分泌,致海马神经受损,引起认知障碍^[27]。Hcy 是脑损伤标记物,其能通过提升线粒体内活性氧化物质含量,抑制 DNA 甲基化,将半胱氨酸天冬酶激活,促使抗凋亡基因表达下降,加重神经元细胞损害^[28]。

本结果显示,血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 与 HAMD 评分呈正相关,而与延迟记忆、抽象思维、注意力、记忆力、视空间执行能力、语言流畅、定向力评分及 MoCA 总分呈负相关。HAMD-17 评分是评估抑郁程度的常用评分量表,其分值越高,

表明抑郁程度越重。MoCA 评分在成人认知功能评估中应用广泛,其分值越高,表明认知功能越好。本研究发现,随着血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 表达越高,HAMD-17 评分越高,MoCA 评分越低,提示上述四项表达越高,抑郁程度和认知障碍越严重。上述因子加重抑郁症患者抑郁和认知障碍的机制可能如下:血清 IL-6、IL-18 均为炎症因子,二者升高后可能会加重机体炎症,引起免疫机制紊乱,促进氧化应激等机制,影响单胺类神经递质表达,加重抑郁程度,且二者升高还能通过氧化应激作用,导致神经元细胞受损,诱发认知障碍^[29]。而 GFAP、Hcy 则可能分别通过影响星形胶质细胞、抗凋亡基因表达,引起神经毒性,促进抑郁与认知障碍进展^[30]。临床可将上述四项血清指标作为监测抑郁患者病情程度、认知功能变化的重要指标。此外,本研究也有局限性,如仅选择 100 例病例,分成三组后每组样本较少,且未分析各指标与预后的关系,日后将扩大样本量进行探讨。

综上,抑郁症患者的抑郁程度加重及认知障碍均与血清 IL-6、IL-18、GFAP、Hcy 水平升高有关,检测上述指标有助于评估抑郁症患者的病情。

参考文献(References)

- [1] Sabbagh JJ, Cordova RA, Dali Z, et al. Targeting the FKBP51/GR/Hsp90 Complex to Identify Functionally Relevant Treatments for Depression and PTSD [J]. *Acs Chem Biol*, 2018, 13 (8): 2288-2299
- [2] 张斌杰, 刘健, 刘梦婉, 等. 重复经颅磁刺激治疗抑郁症的神经机制探索及疗效预测研究进展[J]. *医疗卫生装备*, 2020, 41(4): 89-96
- [3] Marvanova M, McGrane IR. Treatment Approach and Modalities for Management of Depression in Older People[J]. *Sr Care Pharm*, 2021, 36(1): 11-21
- [4] Douglas KM, Gallagher P, Robinson LJ, et al. Prevalence of cognitive impairment in major depression and bipolar disorder [J]. *Bipolar Disorder*, 2018, 20(3): 260-274
- [5] Chan CHY, Ji XW, Chan JSM, et al. Effects of the integrative mind-body intervention on depression, sleep disturbances and plasma IL-6[J]. *Psychother Psychosom*, 2017, 86(1): 54-56
- [6] Swartz JR, Prather AA, Iorio CRD, et al. A Functional interleukin-18 haplotype predicts depression and anxiety through increased threat-related amygdala reactivity in women but not men [J]. *Neuropsychopharmacol*, 2017, 42(2): 419-426
- [7] Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression [J]. *Pharmacology*, 2016, 29(6): 522-528
- [8] 王伟, 刘伟志. 星形胶质细胞在抑郁症发病机制中的研究进展[J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38(12): 1549-1555
- [9] Vindbjerg E, Makransky G, Mortensen EL, et al. Cross-cultural psychometric properties of the hamilton depression rating scale[J]. *Can J Psychiat*, 2018, 64(1): 39-46
- [10] Krist L, Keller T, Sebald L, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample of Turkish migrants living in Germany[J]. *Aging Ment Health*, 2017, 23(1): 30-37
- [11] Bhattarai D, Shrestha N, Paudel S. Prevalence and factors associated with depression among higher secondary school adolescents of Pokhara Metropolitan, Nepal: a cross-sectional study [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(12): e044042
- [12] 钟晓波, 范洁, 李慧, 等. 双相障碍抑郁发作及单相抑郁症患者血清 T3、T4、TSH 和 BDNF 水平的相关性分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(13): 2576-2580
- [13] Liu Y, Dai D, Huang K, et al. The efficacy and safety of acupuncture for patients with post-percutaneous coronary intervention depression: A protocol for systematic review and meta analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(50): e23510
- [14] Rodriguez-Morales AJ, Hoyos-Guapacha KL, Vargas-Zapata SL, et al. Would be IL-6 a missing link between chronic inflammatory rheumatism and depression after chikungunya infection?[J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(7): 1149-1151
- [15] 赵超亮, 谢飞, 范大庆, 等. 高龄抑郁症患者血清 BDNF、SP、IL-18 表达水平分析[J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(1): 63-65
- [16] Kang HJ, Stewart R, Bae KY, et al. Predictive value of homocysteine for depression after acute coronary syndrome [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (42): 69032-69040
- [17] 王宇红, 谭小雯, 赵洪庆, 等. 左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠海马星形胶质细胞 GFAP、S100B 的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2017, 26(8): 1808-1811
- [18] Bahramabadi R, Fathollahi MS, Hashemi SM, et al. Serum levels of IL-6, IL-8, TNF- α , and TGF- β in Chronic HBV-Infected patients: Effect of depression and anxiety[J]. *Lab Med*, 2017, 49(1): 41-46
- [19] Kovacs D, Eszlari N, Petschner P, et al. Interleukin-6 promoter polymorphism interacts with pain and life stress influencing depression phenotypes[J]. *J Neural Transm*, 2016, 123(5): 541-548
- [20] Lin F, Feng W, Huang D, et al. Changes of serum il-6 and tnf-A and their relationships with depression severity in patients with post-stroke depression [J]. *Acta Medica Mediterr*, 2018, 34 (2): 403-407
- [21] 田海华, 陈寿林, 徐国安, 等. ACTH、CORT、IL-18、TNF- α 预测抑郁症的临床应用价值分析[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(2): 101-104
- [22] Santos M, Carvalho S, Lima L, et al. Influence of il-18 genetic polymorphisms in antidepressant treatment phenotypes [J]. *Eur Psychiat*, 2015, 30(4): 725-725
- [23] 毕斌, 何军, 罗洁, 等. 血清 IL-6、IL-18 及 TNF- α 水平对抑郁症首次发作的诊断价值[J]. *贵州医科大学学报*, 2016, 41(5): 546-550
- [24] 李涛, 胡晓科, 范超望, 等. 首发抑郁症患者血清 GFAP、NSE、Hcy 水平与认知功能的关系 [J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(24): 3601-3604
- [25] Li Y, Cao LL, Liu L, et al. Serum levels of homocysteine at admission are associated with post-stroke depression in acute ischemic stroke[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(5): 1-7
- [26] 谢泽敏, 王明星, 周志强, 等. 炎症因子参与神经病理性疼痛 - 抑郁共病的研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2017, 38(7): 656-659
- [27] Oeckl P, Halbgebauer S, Anderl-Straub S, et al. Glial fibrillary acidic protein in serum is increased in alzheimer's disease and correlates with cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 67(2): 481-488
- [28] Jelodar G, Javid Z, Sahraian A, et al. Saffron improved depression and reduced homocysteine level in patients with major depression: A Randomized, double-blind study [J]. *Avicenna J Phytomed*, 2018, 8 (1): 43-50
- [29] 胡明会, 李亚琼, 张浩, 等. 基于抑郁症动物模型炎症机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2019, 25(12): 2294-2298
- [30] 李涛, 胡晓科, 范超望, 等. 首发抑郁症患者血清 GFAP、NSE、Hcy 水平与认知功能的关系 [J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(24): 3601-3604