

• 综 述 •

呼吸系统疾病并发抑郁症的分子机制研究进展

黄庆晖¹, 胡锐宁^{2,3} 综述, 袁 良² 审校

(1. 广州医科大学附属第一医院神经内科, 广东广州 510000; 2. 呼吸疾病国家重点实验室, 广东广州 510000; 3. 广东省南山医药创新研究院, 广东广州 510000)

摘 要: 随着生活环境的恶化和吸烟人数的增多, 呼吸系统疾病的发病率逐年升高, 此类疾病多数病程长, 并发症多, 且病情常反复发作, 而长期处于患病状态, 会对人的心理及精神造成很大压力, 从而容易并发焦虑、抑郁等疾病。近年来, 呼吸系统疾病并发抑郁症备受关注, 且研究者对呼吸系统疾病并发抑郁症的高危因素做了探索, 相关分子机制研究也取得了重大进展。本文将对呼吸系统常见的主要疾病如急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病和肺癌并发抑郁症的分子机制进行综述, 为呼吸系统疾病对神经系统的影响研究、肺与脑间联系的探索提供理论依据。

关键词: 急性呼吸窘迫综合征; 慢性阻塞性肺疾病; 肺癌; 抑郁; 分子机制

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2020. 06. 026

中图法分类号: R749. 2

文章编号: 1673-4130(2020)06-0739-05

文献标识码: A

Advances in molecular mechanism research of respiratory diseases combined with depression

HUANG Qinghui¹, HU Ruining^{2,3}, YUAN Liang²

(1. Neurology Department, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510000, China; 2. State Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou, Guangdong 510000, China; 3. Guangdong Nanshan Pharmaceutical Innovation Research Institute, Guangzhou, Guangdong 510000, China)

Abstract: With the deterioration of living environment and the increase in the number of smokers, the morbidity of respiratory diseases increased year by year. Most of these diseases have long disease duration and many comorbidities, and patients' conditions recurrent attacks. People's psychology and spirit are easy to undertake a lot of stress at a state of illness for a long time, which makes them vulnerable to get anxiety and depression. In recent years, respiratory diseases comorbid depression have attracted much attention, most researchers have explored high-risk factors related to respiratory diseases comorbid depression, and others. Which related molecular mechanisms have also been investigated and made some progress. This article will review the molecular mechanisms of major respiratory diseases such as acute respiratory distress syndrome, chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer comorbid depression. Laying the theoretical foundation for studying of the interaction between the respiratory system and nervous system, for exploring of the connection between the lung and the brain.

Key words: acute respiratory distress syndrome; chronic obstructive pulmonary disease; lung cancer; depression; molecular mechanism

呼吸系统常见疾病如急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 和肺癌等, 此类疾病多数病程长、病情复杂, 从而容易并发焦虑、抑郁。尽管近年来, 这方面的研究不断加深, 尚缺乏概括总结, 因此, 非常有必要理清清楚呼吸系统疾病并发抑郁的分子机制, 本文将就此作以综述。

1 ARDS 并发抑郁症及其分子机制

ARDS 是以肺毛细血管通透性增强、双肺弥漫性炎症浸润为主要病理变化的一种危重疾病, 其以氧合

指数 ≤ 200 mm Hg 和进行性低氧血症为特征, 临床上主要表现为呼吸窘迫、肺功能严重下降和严重缺氧^[1]。ARDS 发病率高, 且病死率随发病时间延长而增加, 在美国每年约有 20 万例, 病死率约为 35%^[2]。近年来, 随着医学的进步, 危重症患者的生存率逐年升高, 但是患者在出院后普遍存在一些预后问题, 尤其是 ICU 幸存的 ARDS 患者神经、心理变化和认知、记忆能力明显下降。一些研究表明, 遭受过肺损伤 (包括 ARDS) 与后期发生抑郁症密切相关^[3]。此外,

对 ARDS 患者的随访跟踪研究也发现其出院后 1~2 年内严重抑郁发生率为 16%~23%^[4],且 53% ARDS 患者存在脑萎缩病变及神经认知功能障碍^[5]。关于 ARDS 抑郁发生的细胞分子机制,目前主要有 3 类理论。

1.1 炎性反应介导学说 炎性反应介导学说已成为最为主流的理论,该理论认为系统性炎症反应与 ARDS 并发抑郁密切相关,且 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 等炎症介质的水平与 ARDS 并发抑郁的严重程度有关,除了系统性炎症之外,血管炎症可能也发挥了重大作用。ARDS 的发病不仅与机体促炎和抗炎平衡被打破有关,而且与复杂炎症细胞因子的级联活化相关,其中 IL-6 与 IL-8 是引发 ARDS 细胞因子风暴的关键炎性细胞因子。研究也发现在老年抑郁患者血清中的 IL-1 β 和 IL-6 水平显著高于健康人^[6-7],这说明促炎因子水平的升高可能与老年 ARDS 并发抑郁症的病理生理有关。近期的一项研究报道,ARDS 导致的抑郁样症状是通过影响嗜中性粒细胞和神经 NADPH 信号通路实现的^[8-9]。因此,ARDS 并发抑郁可能是由于刺激引起的炎症反应的级联放大效应,导致了神经炎症,造成神经功能损伤,最终引发了抑郁。

1.2 神经内分泌功能障碍理论 神经内分泌功能障碍,如胆碱能和肾上腺素能神经功能效应紊乱等,导致一些神经递质如 5'羟色胺、多巴胺的分泌异常,进而神经元损伤,引发抑郁等精神障碍性疾病。

1.3 酸中毒和电解质紊乱理论 酸中毒和电解质紊乱理论认为 ARDS 抑郁的发生主要是由脑缺氧和 CO₂ 潴留引起的。ARDS 患者多数呼吸功能障碍、肺功能不全、换气不足,其肺泡 PO₂ 减低、PCO₂ 增高,因而动脉血中的 PCO₂ 增高,pH 降低,引起高碳酸血症和电解质紊乱等,进而造成起呼吸性酸中毒和 CO₂ 麻醉,使脑组织处于低氧状态,引起脑组织水肿。而脑组织水肿对中枢神经系统造成严重影响,导致抑郁等精神障碍的发生。

综上所述,ARDS 抑郁的发生主要与系统性炎症反应、神经内分泌功能障碍、呼吸性酸中毒和电解质紊乱等的影响有关。

2 COPD 并发抑郁症及其分子机制

COPD 是一种可以预防和治疗的常见疾病,以持续气流受限为特征,通常是由于患者明显暴露于有毒颗粒或气体环境中引起的气道和/或肺泡的慢性炎症^[10],在临床上常表现为呼吸困难、慢性咳嗽、咳痰、胸闷等且反复发作^[11],一旦这些症状不能及时缓解,患者就会出现疼痛、害怕、焦虑及呼吸不畅导致的乏力等各种身体不适^[12],而且长期处于这种状态会诱发其他疾病,影响身体功能,使患者的生活质量不断下降^[13]。

COPD 患者肺功能改善后仍可不同程度地出现神经系统相关疾病,如抑郁和认知记忆功能减退等^[14-15],有学者报道,在 75 例 2 级及以上 COPD 患者中,28% 出现了抑郁(HADS 量表诊断其评分 ≥ 8),而另外有研究报道,在 302 例 COPD 患者中(包括 106 例 1 级患者和 196 例 2 级及以上患者),45% 出现抑郁症状(HADS 量表诊断其评分 ≥ 8)。关于 COPD 并发抑郁症的发生率,不同研究的差异比较大,大致在 8%~80%,但一致认为 COPD 患者比同龄健康人群更容易患抑郁^[16-17]。而且,吸烟或烟草烟雾暴露与大脑功能退化或更严重的抑郁症状密切相关。COPD 患者出现抑郁后,可以引起自我封闭、与周围人群沟通减少、治疗依从性降低等一系列后果,致使病情反复发作和住院,而这又加重了 COPD 患者的焦虑抑郁情绪,形成一个恶性循环。关于 COPD 并发抑郁症的细胞分子机制,目前有以下 3 种理论。

2.1 炎症细胞因子理论 炎症细胞因子理论认为 COPD 患者肺组织中的巨噬细胞产生大量 IL-8、IL-6、TNF- α 和花生四烯酸等炎性介质,其中 TNF- α 促进炎症细胞的游走和浸润,IL-8 诱导炎症介质的大量释放,放大炎症反应,加重气道炎症,导致肺组织结构改变。此外,这些炎症介质可以随血液流动,并通过血脑屏障缺失的位点由特定载体蛋白主动转运透过血脑屏障进入脑内,或被动转运至脑实质内,然后与脑内的细胞因子或相应的受体相结合,影响了机体内分泌功能,进而引起全身炎症和神经炎症或神经递质分泌失调、神经功能受损和情绪调节失常,最终导致抑郁^[18]。而且 COPD 患者的血液及肺泡灌洗液中 IL-6 水平明显升高,抑郁症患者血液中的 IL-6 水平也明显升高,研究也发现血清中 IL-1 β 和 IL-6 水平均与 COPD 并发抑郁的严重程度呈正相关。也有研究认为,COPD 并发抑郁症可能与吸烟或烟草烟雾暴露有关,因为吸烟的 COPD 患者出现抑郁的概率更高^[19],而且抑郁的个体大多有吸烟史。这可能是因为烟草中的尼古丁被吸入后激活机体内的尼古丁乙酰胆碱受体,其不仅直接引起气道和肺部炎症,也能够激活神经炎症,从而导致肺泡灌洗液和海马区都出现 IL-1 β 和 IL-18 的异常表达^[20],进而引起一系列全身性炎症反应,最终导致 COPD 患者抑郁的发生和发展。最近的一项研究表明,在 COPD 患者的肺组织和重度抑郁症患者的单核细胞中均可检测到活化的 NLRP3 炎性小体(转录后的调节因子)表达^[21],其可显著诱导 IL-1 β 和 IL-18 成熟,表明 COPD 并发抑郁症可能与 NLRP3 的激活有关。同时,海马区的 I κ B 降解和核转录因子(NF)- κ B p65 磷酸化,可增强 IL-1 β 和 IL-18 的转录,表明 NF- κ B 炎症通路在 COPD 合并抑郁中也扮演着重要角色^[22]。除此之外,也有一些研究认为炎症通路如 Toll 样受体(TLR)信号通

路、NF- κ B 信号通路等炎症相关通路在 COPD 并发抑郁中具有关键作用。

2.2 下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)功能障碍理论 HPA 轴是神经内分泌系统的重要组成部分,控制对生理、心理压力的反应和应激激素的合成。当刺激作用于机体时,刺激机体合成和释放促肾上腺皮质激素(ACTH)和糖皮质激素进入体循环,并通过血脑屏障进入大脑在中枢神经系统中发挥作用。健康人群的 HPA 轴具有明显的昼夜节律的特征,包括醒来时皮质醇增加和对一系列刺激做出反应^[23-24],一些研究发现,COPD 患者的 HPA 轴活性降低,血清中皮质酮水平显著升高,过高的皮质醇/酮和抑郁的发生密切相关,进一步研究发现慢性注射皮质酮会导致啮齿类动物抑郁。成年人的抑郁和对压力的反应失调密切相关,这反映在 HPA 轴活性的增加上,在重度抑郁患者中,HPA 轴有多种改变,包括促肾上腺皮质激素释放激素水平升高、ACTH 和皮质醇升高、糖皮质激素敏感性降低等。

2.3 其他理论 肿瘤相关抗原黏蛋白 1(MUC1)是一种跨膜黏蛋白,其在急性气道和肺部感染中发挥重要的抗炎作用。据报道,KL-6(MUC1 蛋白的一种亚型)水平在稳定的 COPD 患者的肺、血浆和痰中增加,并受到年龄和吸烟的影响^[25],而吸烟又是抑郁症发生的高危因素,因此,MUC1 可能与 COPD 并发抑郁症有关。此外,也有理论认为 COPD 抑郁是由机体的氧化应激反应和免疫应答失调等介导的。

3 肺癌并发抑郁症及其分子机制

肺癌是临床上最为普遍的恶性肿瘤,全球每年约有 140 万人死于肺癌,随着空气质量的下降和吸烟人数的增多,30 年来我国的肺癌病死率上升了 465%^[26],癌症病情复杂、进展迅速、转移率高,初期症状轻甚至以无症状为主,加上大众防癌意识淡薄,一旦确诊,多数已为晚期,治愈率极低,素有“谈癌色变”之说。肺癌疾病本身的严重性给很多患者造成了严重的心理负担。此外,癌症患者不仅要遭受躯体疼痛及放化疗带来的恶心、呕吐、疲乏、脱发和贫血等各种不良反应,还要承受昂贵的治疗费用所致的巨大经济压力,因此,常常会出现恐惧、无助、悲观、绝望等负面情绪。长期处于这种情绪压力下,会导致抑郁的发生。据国内报道,肺癌患者抑郁发生率为 39%~55%。MUSTIAN 等^[27]研究显示,45%~59%的肺癌患者存在疼痛和躯体症状,其通过神经内分泌系统和免疫系统影响肿瘤的发展和转归,其中有三分之一的患者存在与心理因素密切相关的躯体症状。

肺癌并发抑郁症患者可表现出焦虑的心情(如绝望、偏执以及疑病性等神经症状)、恶劣的心境(如抑郁情绪、兴趣丧失、交流沟通障碍等)以及自主神经功能紊乱(以睡眠障碍为主),这可能是器质性病变的直

接影响,也可能是心理精神疾病的影响。对于肺癌抑郁的发病因素,相关研究已经取得了很大进展,但是肺癌抑郁的发病的细胞分子机制却没有统一的定论,总体来说,发病的细胞分子机制可以归为以下 4 类。

3.1 炎性反应理论 该理论认为在肺癌抑郁的发生进展中,炎症介质起着重大的作用。研究发现^[28],肺癌并发抑郁患者血清炎性细胞因子如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平较健康人群升高,且抑郁的严重程度越高,这些炎症介质的水平就越高,证实了这些炎症介质参与了肺癌抑郁症的发生发展,并与肺癌并发抑郁症的严重程度密切相关。

3.2 免疫应答理论 该理论认为机体的抗肿瘤免疫效应主要是以细胞免疫为主,其中 T 细胞是机体抗肿瘤免疫的中心,且辅助性 T 细胞(CD4⁺)与抑制性 T 细胞(CD8⁺)的水平在一定程度上保持相对平衡以协调机体的免疫平衡,两者的比值能够作为抗肿瘤的免疫调节中的重要指标^[29]。此外,T 细胞亚群 CD3⁺细胞、CD4⁺细胞、CD4⁺/CD8⁺细胞比值及自然杀伤细胞(NK 细胞)与肿瘤的发生、进展、转移和预后也是密切相关。肿瘤患者的 T 细胞处于受抑制状态,表现为 CD3、CD4 细胞数量降低,CD8⁺细胞数量增多,CD4⁺/CD8⁺比值异常。由此可知,肺癌抑郁患者的机体免疫应答功能失调。有研究表明,与非抑郁、焦虑肺癌患者相比,抑郁与焦虑肺癌患者免疫力明显低于非焦虑、抑郁肺癌患者,它能够减轻机体对肿瘤的抵御作用还利于病情的进展,从而加重肺癌患者的抑郁情绪,形成恶性循环。

3.3 神经源性因子理论 该理论认为肺癌刺激中枢神经系统,诱导一些神经源性因子如脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元烯醇化酶(NSE)等的过量产生,导致神经元损伤,进而诱发抑郁。研究表明,肺癌患者的血清中 NSE 水平明显升高,且其水平与抑郁症的严重程度呈正相关^[30],而且抑郁症患者血清中 BDNF 水平降低、NSE 水平升高。因此,肺癌并发抑郁的机制可能与中枢神经系统中过量的 BDNF 和 NSE 等神经源性因子有关。

3.4 其他理论 如自主神经调节紊乱理论,认为肺癌患者的机体调节能力降低,一些生理病理的改变超出其调节能力,给其他并发疾病创造了便利条件,如肺癌患者发生抑郁的概率远远高于健康人。脂类物质代谢紊乱、单胺类物质的过量分泌、各种促凝物质和血栓素的释放、心率改变和血压水平异常等,其结果是加重肺癌患者的躯体症状,从而导致其抑郁情绪加重。HPA 轴和交感神经系统(SNS)功能紊乱理论认为肺癌患者血液中的炎症因子可导致 HPA 轴活性增强和 SNS 兴奋,产生过多的神经因子,从而影响不良情绪的产生,导致抑郁,而抑郁情绪能够通过 HPA 轴促进肺癌发生、发展。

4 总 结

呼吸系统主要的疾病, ARDS, COPD 和肺癌等, 它们并发抑郁的共同机制都是呼吸系统细胞类因子风暴和炎症级联反应, 促炎因子与抗炎因子失衡等引起的神经系统炎症, 表现为患者血液中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症介质的水平显著异常; 5'-羟色胺、多巴胺等神经递质的分泌紊乱。此外, ARDS 并发抑郁的分子机制还与脑缺氧损伤和酸中毒及电解质紊乱密切相关。COPD 并发抑郁的机制和 HPA 轴功能障碍是分不开的, HPA 轴功能障碍引起 ACTH 和糖皮质激素等通过血脑屏障损伤神经组织。肺癌并发抑郁的机制主要是肺癌患者由于癌细胞的侵蚀, 机体的免疫力低下, 免疫应答严重失调, 各脏器功能障碍等导致的自主神经调节紊乱、机体新陈代谢紊乱等综合因素。

呼吸系统疾病并发抑郁症的分子机制错综复杂, 不同疾病涉及的分子机制不同, 除本文提到的机制以外, 还有氧化应激反应理论, 机体内分泌功能障碍等理论。总之, 人是一个有机整体, 呼吸系统的疾病会影响神经系统、内分泌系统、消化系统等功能, 最终表现出来的是各个系统的综合症状, 这就提示临床医生在纠正 ARDS 患者低氧血症、改善 COPD 患者呼吸和减轻肺癌患者疼痛等的同时, 要关注由此诱发的抑郁等其他疾病及患者的心理健康问题, 早期发现并干预神经系统功能的减退, 从而帮助呼吸系统疾病患者降低并发抑郁症的可能性, 提高生存质量。

参考文献

- [1] ARDS D T F, RANIERI V M, RUBENFELD G D, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [2] 黄旺业, 赵志梅. Notch 信号通路及急性肺损伤关系的研究进展[J]. *吉林医学*, 2019, 40(1): 177-179.
- [3] JOSEPH B O, ARONSON F L, ELIZABETH C, et al. Psychiatric symptoms after acute respiratory distress syndrome: a 5-year longitudinal study[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(1): 38-47.
- [4] WILCOX M E, JARAMILLO-ROCHA V, HODGSON C, et al. Long-term quality of life after extracorporeal membrane oxygenation in ARDS survivors: systematic review and meta-analysis[J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(3): 233-243.
- [5] 王志勇, 徐磊. 急性呼吸窘迫综合征存活者长期结局研究进展[J]. *天津医药*, 2018, 46(6): 45-50.
- [6] NG A, TAM W W, ZHANG M W, et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in elderly patients with depression or Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12050.
- [7] VOGELZANGS N, COMIJS H C, OUDE VOSHAAR R C, et al. Late-life depression symptom profiles are differ-

entially associated with immunometabolic functioning[J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 41: 109-115.

- [8] 李丹, 丛竹凯, 吕向鹏, 等. 还原型辅酶 II 氧化酶 NOX 家族在急性肺损伤中的作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(2): 244-247.
- [9] NADEEM A, SIDDIQUI N, AL-HARBI N O, et al. Acute lung injury leads to depression-like symptoms through upregulation of neutrophilic and neuronal NADPH oxidase signaling in a murine model[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 47: 218-226.
- [10] NI W, BAO J, YANG D, et al. Potential of serum procalcitonin in predicting bacterial exacerbation and guiding antibiotic administration in severe COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis[J]. *Infect Dis*, 2019, 51(9): 639-650.
- [11] JOLOBE O M P. Pulmonary thromboembolism, blood gas status and left ventricular function in COPD[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 292: 211.
- [12] YU T, FREI A, TER RIET G, et al. Impact of stressful life events on patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respiration*, 2018, 95(2): 73-79.
- [13] RHEE C K, CHAU N Q, YUNUS F, et al. Management of COPD in Asia: a position statement of the Asian Pacific Society of Respiriology[J]. *Respirol*, 2019, 24(10): 1018-1025.
- [14] Asia Pacific COPD Roundtable Group. Global initiative for chronic obstructive lung disease strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: an Asia-Pacific perspective[J]. *Respirology*, 2005, 10(1): 9-17.
- [15] GALIC K, DODAJ A, CORLUKA-CERKEZ V, et al. Study of depression and anxiety in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Psychiatr Danub*, 2019, 31(Suppl 1): S112-S117.
- [16] HAMMONDS T L. The influence of the caregiver on healthcare outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [D]. Kent, OH: Kent State University, 2015.
- [17] BRATEK A, ZAWADA K, BEIL-GAWELCZYK J, et al. Depressiveness, symptoms of anxiety and cognitive dysfunctions in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): possible associations with inflammation markers: a pilot study[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122(Suppl 1): S83-S91.
- [18] BARCZOK M. COPD—smoking is not the only risk factor[J]. *MMW Fortschr Med*, 2019, 161(13): 66-68.
- [19] MATTE D L, PIZZICHINI M M, HOEPERS A T, et al. Prevalence of depression in COPD: a systematic review and meta-analysis of controlled studies[J]. *Respir Med*, 2016, 117: 154-161.
- [20] DENG X, FU J, SONG Y, et al. Glucocorticoid receptor dysfunction orchestrates inflammasome effects on chronic obstructive pulmonary disease-induced depression: a potential mechanism underlying the cross talk between lung and brain [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 79: 195-206. (下转第 763 页)

- [9] IDLAND A V, SALA-LLONCH R, BORZA T, et al. CSF neurofilament light levels predict hippocampal atrophy in cognitively healthy older adults[J]. *Neurobiol Ag*, 2017, 49(1):138-144.
- [10] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. Washington: Am Psychiatr Assoc, 1994:143-146.
- [11] 胡扬扬, 韩小建, 蒋丽萍. Drp1 的功能调节及其与阿尔茨海默病的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(6):1535-1538.
- [12] 王亮, 孙续国. 阿尔茨海默病中 β 淀粉样变与红细胞异常相关性的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(10):1111-1113.
- [13] 毛洁萍, 丁正同, 杨新玲, 等. 阿尔茨海默病脑 β 淀粉样蛋白的 PET 显像[J]. *中国临床神经科学*, 2009, 17(6):636-642.
- [14] 姜晓辛. Neuregulin-1 在大鼠脊髓缺血损伤中的早期保护作用[D]. 上海: 复旦大学, 2006.
- [15] 薛丽, 廖维靖, 蔺俊斌, 等. 丰富环境对脑缺血大鼠行为学恢复及神经丝蛋白、突触素表达的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32(7):763-767.
- [16] 吕浩, 李海龙, 白娜. 检测痴呆患者尿液中神经丝蛋白的含量对诊断其病情的价值[J]. *当代医药论丛*, 2017, 15(5):124-125.
- [17] PETZOLD A. Neurofilament phosphoforms: surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss[J]. *J Neurol Sci*, 2005, 233(1/2):183-198.
- [18] STEINACKER P, FENEBERG E, WEISHAUPT J, et al. Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: a prospective study on 455 patients[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(1):12-20.
- [19] GUIX F, CORBETT G, CHA D, et al. Detection of aggregation-competent tau in neuron-derived extracellular vesicles[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3):663-667.
- [20] LU A, DISOMA C, ZHOU Y, et al. Protein interactome of the deamidasephosphoribosylformylglycinamide synthetase (PFAS) by LC-MS/MS[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513(3):746-752.
- [21] GAO Y, TAN L, YU J T, et al. Tau in Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Current Alzheimer Research*, 2018, 15(3):283-300.
- [22] CHEN Q, DU Y, ZHANG K, et al. Tau-Targeted Multifunctional Nanocomposite for Combinational Therapy of Alzheimer's Disease[J]. *ACS nano*, 2018, 12(2):1321-1338.
- [23] PEDERSEN J T, SIGURDSSON E M. Tau immunotherapy for Alzheimer's disease[J]. *Trends Molecular Med*, 2015, 21(6):394-402.

(收稿日期:2019-07-08 修回日期:2019-12-10)

(上接第 742 页)

- [21] NACHMIAS N, LANGIER S, BRZEZINSKI R Y, et al. NLRP3 inflammasome activity is upregulated in an in vitro model of COPD exacerbation[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5):e0214622.
- [22] DENG X, FU J, SONG Y. Glucocorticoid receptor dysfunction orchestrates inflammasome effects on chronic obstructive pulmonary disease-induced depression: a potential mechanism underlying the cross talk between lung and brain[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 79:195-206.
- [23] WATERS R P, RIVALAN M, BANGASSER D A, et al. Evidence for the role of corticotropin-releasing factor in major depressive disorder[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 58:63-78.
- [24] SKOLUDA N, STRAHLER J, SCHLOTZ W, et al. Intra-individual psychological and physiological responses to acute laboratory stressors of different intensity[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 51:227-236.
- [25] ISHIKAWA N, MAZUR W, TOLJAMO T, et al. Ageing and long-term smoking affects KL-6 levels in the lung, induced sputum and plasma[J]. *BMC Pulm Med*, 2011, 11:22.
- [26] 翁美芳, 宋正波, 叶萍, 等. 老年肺癌化疗患者抑郁现况调查与分析[J]. *中国急救医学*, 2017, 37(2):259-260.
- [27] MUSTIAN K M, SPROD L K, JANELSINS M, et al. Exercise recommendations for cancer-related fatigue, cognitive impairment, sleep problems, depression, pain, anxiety, and physical dysfunction: a review[J]. *Oncol Hematol Rev*, 2012, 8(2):81-88.
- [28] OZAWA Y, AMANO Y, KANATA K, et al. Impact of early inflammatory cytokine elevation after commencement of PD-1 inhibitors to predict efficacy in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Med Oncol*, 2019, 36(4):33.
- [29] YUAN C, XIANG L, BAI R, et al. MiR-195 restrains lung adenocarcinoma by regulating CD4⁺ T cell activation via the CCDC88C/Wnt signaling pathway: a study based on the Cancer Genome Atlas (TCGA), Gene Expression Omnibus (GEO) and bioinformatic analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(12):263.
- [30] ISHIBASHI N, MAEBAYSHI T, AIZAWA T, et al. Serum tumor marker levels at the development of intracranial metastasis in patients with lung or breast cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(5):1765-1771.

(收稿日期:2019-06-15 修回日期:2019-11-12)