

• 论 著 •

小脑梗死患者入院时 TNF- α 、IL-6、白细胞计数、中性粒细胞百分比与脑梗死后抑郁的关系*

陈劲松¹, 周谦武², 林 富¹, 汪 瞻³, 李 桃³, 邓秀良³

(1. 广东省深圳市龙华区人民医院神经内科, 广东深圳 518109; 2. 广东省惠州市第一人民医院神经内科, 广东惠州 516000; 3. 广东省深圳市龙华区人民医院临床心理科, 广东深圳 518109)

摘 要:目的 研究小脑梗死患者入院时肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞计数及中性粒细胞百分比与脑梗死后抑郁的关系。方法 选取 2016 年 1 月至 2018 年 6 月在深圳市龙华区人民医院、惠州市第一人民医院就诊的急性脑梗死患者 234 例, 根据头部 MRI 检查结果分为小脑梗死组和非小脑梗死组, 非小脑梗死组又分为脑叶梗死组、基底节梗死组、丘脑梗死组及脑干梗死组。所有患者入院后 24 h 内检测白细胞计数、中性粒细胞百分比、IL-6 和 TNF- α 水平, 采用患者健康问卷-9 进行抑郁评估。分析脑梗死后抑郁与各指标间的关系。结果 小脑梗死组抑郁患者比例为 75.5%, 高于其他各组。基底节梗死组、小脑梗死组、脑干梗死组抑郁患者中性粒细胞百分比、白细胞计数均高于非抑郁患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 丘脑梗死组抑郁患者中性粒细胞百分比、白细胞计数均低于非抑郁患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。234 例脑梗死患者中, 抑郁与非抑郁患者 IL-6 和 TNF- α 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 抑郁患者白细胞计数、中性粒细胞百分比均高于非抑郁患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。小脑梗死组与非小脑梗死组抑郁患者 IL-6、TNF- α 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 小脑梗死组抑郁患者白细胞计数、中性粒细胞百分比均高于非小脑梗死组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 脑梗死患者入院时白细胞计数、中性粒细胞百分比升高可能与脑梗死后抑郁有关, 且梗死部位不同, 抑郁状态的严重程度也不相同, 以小脑梗死患者抑郁的发生率最高; IL-6 和 TNF- α 水平与脑梗死后抑郁无明显关系。

关键词:小脑梗死; 白细胞计数; 中性粒细胞百分比; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6; 脑梗死后抑郁

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.13.010

中图法分类号:R743.33

文章编号:1673-4130(2020)13-1576-05

文献标识码:A

The relationship between TNF- α , IL-6, leukocyte count, neutrophil percentage and post-infarction depression in patients with cerebellar infarction*

CHEN Jinsong¹, ZHOU Qianwu², LIN Fu¹, WANG Zhan³, LI Tao³, DENG Xiuliang³

(1. Department of Neurology, Longhua District People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518109, China; 2. Department of Neurology, Huizhou First People's Hospital, Huizhou, Guangdong 516000, China; 3. Department of Clinical Psychology, Longhua District People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518109, China)

Abstract: Objective To study the relationship between tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), leukocyte count, neutrophil percentage and post-infarction depression in cerebellar infarction patients.

Methods From January 2016 to June 2018, 234 patients with acute cerebral infarction were selected from Longhua District People's Hospital and Huizhou First People's Hospital. According to the results of head MRI, the patients were divided into cerebellar infarction group and non-cerebellar infarction group. The non-cerebellar infarction group was further divided into cerebral lobe infarction group, basal ganglia infarction group, thalamus infarction group and brainstem infarction group. The leukocyte count, neutrophil percentage, IL-6 and TNF- α levels were measured within 24 h after admission. The Patient Health Questionnaire-9 was used for depression assessment. The relationship between post-infarction depression and each index was analyzed. **Results** The proportion of patients with depression in cerebellar infarction group was 75.5%, higher

* 基金项目:广东省医学科研基金青年项目(B2013410);广东省深圳市龙华新区科技创新资金项目(20160831A1030203)。

作者简介:陈劲松,男,主治医师,主要从事脑血管病、脑部肿瘤、颅内感染的基础与临床研究。

本文引用格式:陈劲松,周谦武,林富,等.小脑梗死患者入院时 TNF- α 、IL-6、白细胞计数、中性粒细胞百分比与脑梗死后抑郁的关系[J].

than that in other groups. The neutrophil percentage and leukocyte count in patients with depression in basal ganglia infarction group, cerebellar infarction group and brainstem infarction group were higher than those in patients without depression, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The neutrophil percentage and leukocyte count in patients with depression in thalamic infarction were lower than those in patients without depression, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Among the 234 patients with cerebral infarction, there was no significant difference in IL-6 and TNF- α levels between patients with depression and without depression, and the differences were statistically significant ($P > 0.05$). The leukocyte count and neutrophil percentage in patients with depression were higher than those in patients without depression ($P < 0.05$). There was no significant difference in IL-6 and TNF- α levels between patients with depression in cerebellar infarction group and non-cerebellar infarction group, and the differences were statistically significant ($P > 0.05$); the leukocyte count and neutrophil percentage in patients with depression in cerebellar infarction group were higher than those in non-cerebellar infarction group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The increase of leukocyte count and neutrophil percentage in patients with cerebral infarction may be related to post-infarction depression. In addition, the severity of depression varies with the location of infarction, and the incidence of depression is the highest in patients with cerebellar infarction. The levels of IL-6 and TNF- α are not significantly related to post-infarction depression.

Key words: cerebellar infarction; leukocyte count; neutrophil percentage; tumor necrosis factor- α ; interleukin-6; post-infarction depression

近年来研究发现,精神分裂症、抑郁症等精神障碍可能都与小脑病变有关,小脑在情感有关的神经、精神症状的发病机制中可能发挥了非常重要的作用^[1]。小脑损伤后可表现为行为、情感障碍,执行功能、视空间功能、语言功能损伤等^[2-3]。神经生物学研究表明,神经免疫,尤其是炎症在精神障碍发病机制中可能起了非常重要的作用。近期一项 Meta 分析显示,抑郁症患者急性发作期外周血白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平明显升高,经过抗抑郁治疗后 IL-6 水平明显下降,提示炎症可能参与了抑郁症的发病过程^[4]。小脑梗死在脑梗死患者中占比不高,相关研究尤其是小脑梗死患者炎症相关指标与脑梗死后抑郁关系方面的研究较少,本研究就小脑梗死患者入院时 IL-6、TNF- α 、白细胞计数及中性粒细胞百分比与脑梗死后抑郁的关系做了初步探讨,现将

结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入 2016 年 1 月至 2018 年 6 月在深圳市龙华区人民医院、惠州市第一人民医院神经内科就诊的急性脑梗死患者 234 例,其中男 154 例,女 80 例;平均年龄(55.91 ± 12.25)岁;平均住院天数(10.18 ± 3.55)d。脑梗死患者均经头部 MRI 证实并确定为首次急性脑梗死,符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》制订的诊断标准^[5]。根据头部 MRI 检查结果将所有患者分为小脑梗死组(53 例)和非小脑梗死组(181 例),非小脑梗死组又分为脑叶梗死组(41 例)、基底节梗死组(53 例)、丘脑梗死组(44 例)及脑干梗死组(43 例)。5 组患者性别、吸烟史、住院天数、年龄、收缩压、舒张压等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),有可比性,见表 1。

表 1 各组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	男 [<i>n</i> (%)]	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	住院天数 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),d]	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$,mm Hg)
脑叶梗死组	41	25(61.0)	19(46.3)	9.0(4.0~14.0)	59.12 $\pm$ 9.79	151.76 $\pm$ 25.48	92.12 $\pm$ 14.27
基底节梗死组	53	40(75.5)	23(43.4)	11.0(4.0~16.0)	54.28 $\pm$ 12.31	153.09 $\pm$ 25.76	93.83 $\pm$ 14.28
丘脑梗死组	44	25(56.8)	20(45.5)	8.5(4.0~13.5)	53.43 $\pm$ 11.98	153.61 $\pm$ 22.41	96.68 $\pm$ 14.51
脑干梗死组	43	26(60.5)	21(48.8)	10.0(5.0~13.0)	54.53 $\pm$ 11.76	157.70 $\pm$ 22.66	94.12 $\pm$ 13.30
小脑梗死组	53	38(71.7)	25(47.2)	11.0(5.0~14.0)	58.21 $\pm$ 13.93	151.21 $\pm$ 20.12	88.85 $\pm$ 14.43
$\chi^2/H/F$		5.569	0.318	1.506	2.025	0.536	2.028
<i>P</i>		0.234	0.989	0.193	0.092	0.710	0.901

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)脑梗死患者均完善头部 MRI 检查,并明确为新发脑梗死病灶;(2)发病时间 ≤ 7 d;(3)患者人口学特征、临床及影像学资

料完整;(4)意识清楚,无智能障碍,能配合检查;(5)无明显言语表达和理解障碍;(6)同意加入本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)年龄 < 18 岁或 > 85

岁;(2)有明显感染相关的临床症状,如发热、咳嗽或明确的其他器官感染等;(3)3 个月内有重大创伤、手术、输血史;(4)合并重要器官器质性疾病,如恶性肿瘤、心脏病、肝病等;(5)合并较严重的血液系统疾病和免疫系统疾病;(6)使用激素、抗菌药物或其他免疫抑制药物等;(7)既往有焦虑、抑郁等情感障碍病史。

1.3 方法

1.3.1 抑郁程度评估 应用美国精神医学会推荐的患者健康问卷-9(PHQ-9)^[6]进行抑郁评估。患者出院后第 90 天由患者或其家属进行 PHQ-9 评分,根据得分评定抑郁程度,<5 分为非抑郁,5~9 分为轻度抑郁,>9 分为中重度抑郁;抑郁包括轻度抑郁和中重度抑郁。

1.3.2 检测方法 所有研究对象入院后 24 h 内采集静脉血 2 管,其中一管乙二胺四乙酸抗凝全血检测白细胞计数、中性粒细胞百分比;另一管加入促凝剂,3 000 r/min 离心 8 min,离心后取上清液检测 IL-6 和 TNF-α 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;偏态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 5 组不同抑郁程度患者所占比例比较 5 组不同抑郁程度患者所占比例不同。小脑梗死组非抑郁

患者 13 例(24.5%),轻度抑郁患者 35 例(66.0%),中重度抑郁患者 5 例(9.4%);抑郁患者所占比例为 75.5%,高于其他各组。见表 2。

2.2 5 组抑郁与非抑郁患者 IL-6、TNF-α、白细胞计数及中性粒细胞百分比比较 5 组抑郁与非抑郁患者 IL-6 和 TNF-α 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);基底节梗死组、小脑梗死组、脑干梗死组抑郁患者中性粒细胞百分比、白细胞计数均明显高于非抑郁患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);丘脑梗死组抑郁患者中性粒细胞百分比、白细胞计数均低于非抑郁患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);脑叶梗死组抑郁患者与非抑郁患者中性粒细胞百分比及白细胞计数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 5 组不同抑郁程度患者所占比例比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	非抑郁	轻度抑郁	中重度抑郁	合计
脑叶梗死组	41	22(53.7)	11(26.8)	8(19.5)	19(46.3)
基底节梗死组	53	33(62.3)	13(24.5)	7(13.2)	20(37.7)
丘脑梗死组	44	28(63.6)	11(25.0)	5(11.4)	16(36.4)
脑干梗死组	43	22(51.2)	11(25.6)	10(23.3)	21(48.8)
小脑梗死组	53	13(24.5)	35(66.0)	5(9.4)	40(75.5)

2.3 抑郁和非抑郁患者 IL-6、TNF-α、白细胞计数及中性粒细胞百分比比较 234 例脑梗死患者中,抑郁与非抑郁患者 IL-6 和 TNF-α 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);抑郁患者白细胞计数、中性粒细胞百分比均明显高于非抑郁患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 5 组抑郁与非抑郁患者 IL-6、TNF-α、白细胞计数及中性粒细胞百分比比较

组别	抑郁情况	<i>n</i>	IL-6	TNF-α	中性粒细胞百分比	白细胞计数
			($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	($\bar{x} \pm s$, %)	[$M(P_{25} \sim P_{75})$, $\times 10^9/L$]
脑叶梗死组	抑郁	19	84.35±32.41	15.45±3.80	66.11±13.19	7.32(5.97~10.02)
	非抑郁	22	82.14±35.62	14.18±4.03	67.92±11.28	7.19(5.56~9.87)
基底节梗死组	抑郁	20	83.12±32.56	14.45±4.12	70.56±17.84	10.34(6.62~16.79)
	非抑郁	33	80.76±33.42	14.49±4.12	61.20±14.60 ^a	6.70(5.78~8.92) ^a
丘脑梗死组	抑郁	16	84.23±32.57	14.23±4.57	58.23±6.57	6.32(4.90~10.87)
	非抑郁	28	85.16±33.84	15.34±4.32	65.16±23.84 ^a	7.85(5.96~12.21) ^a
脑干梗死组	抑郁	21	82.43±30.27	14.43±4.27	72.43±15.27	8.86(6.87~15.71)
	非抑郁	22	81.91±29.49	14.91±4.49	61.91±19.49 ^a	6.75(5.76~10.64) ^a
小脑梗死组	抑郁	40	84.90±34.12	14.90±4.19	74.90±14.10	10.42(6.23~15.24)
	非抑郁	13	84.42±32.88	14.42±4.88	64.42±8.88 ^a	6.30(4.45~8.12) ^a

注:与同组抑郁患者比较,^a $P < 0.05$ 。

表 4 抑郁和非抑郁患者 IL-6、TNF-α、白细胞计数及中性粒细胞百分比比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-6(pg/mL)	TNF-α(ng/mL)	白细胞计数($\times 10^9/L$)	中性粒细胞百分比(%)
抑郁	116	84.22±33.03	14.68±4.19	8.93±2.78	69.80±8.70
非抑郁	118	82.73±33.05	14.67±4.37	6.78±1.54	63.90±3.04
<i>t</i>		0.366	0.076	4.072	6.882
<i>P</i>		0.714	0.939	<0.001	<0.001

表 5 小脑梗死组与非小脑梗死组抑郁患者 IL-6、TNF-α、白细胞计数及中性粒细胞百分比比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-6(pg/mL)	TNF-α(ng/mL)	白细胞计数($\times 10^9$ /L)	中性粒细胞百分比(%)
小脑梗死组	40	84.90±34.12	14.90±4.19	8.81±2.86	71.54±14.60
非小脑梗死组	76	83.53±31.95	14.46±4.19	7.52±2.47	65.30±9.92
<i>t</i>		0.282	0.370	2.990	2.920
<i>P</i>		0.770	0.712	0.004	0.005

2.4 小脑梗死组与非小脑梗死组抑郁患者 IL-6、TNF-α、白细胞计数及中性粒细胞百分比比较 小脑梗死组与非小脑梗死组抑郁患者 IL-6、TNF-α 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);小脑梗死组抑郁患者白细胞计数、中性粒细胞百分比均高于非小脑梗死组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

3 讨 论

脑梗死患者在恢复期都存在不同程度的精神障碍^[7],包括抑郁、焦虑、认知障碍、疲劳和病感失认症等。已经明确精神障碍的生物学因素主要有遗传因素、神经生化因素、神经内分泌因素及脑结构和脑功能的异常等,而脑梗死后抑郁的生物学机制可能跟单胺类递质系统平衡失调,下丘脑-腺垂体-肾上腺(HPA)轴功能异常,前额叶皮质回路中断,神经突触可塑性改变,谷氨酸神经传递改变,以及过多的促炎症细胞因子影响等密切相关。

本研究比较了脑叶梗死、基底节梗死、丘脑梗死、脑干梗死、小脑梗死 5 个不同病灶部位脑梗死患者出院后第 90 天的 PHQ-9 评分情况,结果显示,小脑梗死组患者抑郁的人数比例明显高于其他各组,提示首次发作的急性小脑梗死康复期患者更容易出现抑郁状态。陈宇等^[8]探讨了脑梗死病灶分布部位与脑梗死后抑郁发生的相关性,发现相关性从大到小的顺序依次是小脑与脑干、额颞顶叶皮质区、枕叶皮质区、左额极距离,证实小脑梗死患者较易出现抑郁,与本研究结果类似。LASSALLE-LAGADEC 等^[9]研究发现,脑梗死后抑郁患者小脑体积明显减小,且减小程度与病情严重程度相关;交叉性小脑神经功能联系不全引起的小脑功能低下可能参与了脑梗死后抑郁的发生。重新认识小脑认知和情感的调节功能,对于探索通过小脑刺激来治疗精神障碍有重要意义^[10]。

本研究所有脑梗死患者中,抑郁患者入院时白细胞计数、中性粒细胞百分比均明显高于非抑郁患者;基底节梗死组、小脑梗死组、脑干梗死组抑郁患者中性粒细胞百分比、白细胞计数均明显高于非抑郁患者;且小脑梗死组抑郁患者白细胞计数、中性粒细胞百分比高于非小脑梗死组。提示脑梗死患者入院时白细胞计数、中性粒细胞百分比升高可能与脑梗死后抑郁相关,尤其是小脑梗死患者。多项研究表明,抑郁症患者特别是有明显自杀倾向的患者体内炎症因

子、细胞因子及相应受体,如 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平均明显高于健康人群,炎症因子水平与抑郁症状严重程度呈明显正相关;抑制或下调这些炎症因子水平或者上调外周血脑源性神经营养因子水平则可以明显改善患者的抑郁症状^[11]。TORRES-PLATAS 等^[12]分析了抑郁自杀患者的大脑皮质,结果显示其背侧前扣带回白质中处于“预激状态”的小胶质细胞明显增多,细胞因子等炎症成分合成明显增加,而该区是心境障碍发病的重要区域之一,炎症因子能够激活该区域并提高对外界潜在威胁的敏感性,从而产生情绪变化^[13-16]。研究认为,外周血炎症细胞及产物通过特定机制和通路转运入脑,与神经元结合共同发挥作用,从而影响神经营养、神经突触的可塑性、神经细胞的凋亡,最终损伤情感神经环路^[17-18];这同时也说明中枢神经系统与外周免疫系统的联系非常密切,其功能紊乱可能是某些神经、精神疾病的发病机制之一。还有研究表明,细胞因子等炎症因子对 HPA 轴的过度激活增加了抑郁及相关疾病的患病风险,这在老年患者中表现最为明显^[19]。但本研究中丘脑梗死组抑郁患者中性粒细胞百分比、白细胞计数均低于非抑郁患者($P<0.05$),与上述相关研究的结果不一致,考虑与分组后样本量较少有关,导致结果存在偏倚。此外,IL-6、TNF-α 水平在脑梗死抑郁与非抑郁患者之间比较差异无统计学意义($P>0.05$),且在不同梗死部位的抑郁与非抑郁患者间比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示 IL-6 和 TNF-α 水平可能与脑梗死后抑郁无关^[20]。

4 结 论

综上所述,脑梗死患者入院时白细胞计数、中性粒细胞百分比升高可能与脑梗死后抑郁有关,且梗死部位不同,抑郁状态的严重程度也不相同,以小脑梗死患者抑郁的发生率最高;而 IL-6 和 TNF-α 水平与脑梗死后抑郁无明显关系。但是本研究由于样本量较小,且只涉及入院时前 1 个时间点的相关指标水平情况,未对随访期间内的指标水平变化情况进行监测,可能导致研究结果存在偏倚,在今后的研究中将进一步完善。

参考文献

[1] ROBINSON R G, JORGE R E. Post-stroke depression: a

- review[J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(3):221-231.
- [2] SCHMAHMANN J D, WEILBURG J B, SHERMAN J C. The neuropsychiatry of the cerebellum-insights from the clinic[J]. *Cerebellum*, 2007, 6(3):254-267.
 - [3] HOCHÉ F, GUELL X, VANGEL M G, et al. The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale [J]. *Brain*, 2018, 141(1):248-270.
 - [4] GOLDSMITH D R, RAPAPORT M H, MILLER B J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(12):1696-1709.
 - [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682.
 - [6] WILLIAMS N. PHQ-9[J]. *Occup Med (Lond)*, 2014, 64(2):139-140.
 - [7] TU J, WANG L X, WEN H F, et al. The association of different types of cerebral infarction with post-stroke depression and cognitive impairment[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(23):e10919.
 - [8] 陈宇, 吴明祥, 陈文娇, 等. 早期脑梗死后抑郁与梗死灶部位的相关性分析[J]. *医学临床研究*, 2018, 35(4):625-627.
 - [9] LASSALLE-LAGADEC S, CATHELINE G, MAYO W, et al. Cerebellum involvement in post-stroke mood: a combined ecological and MRI study[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 212(2):158-160.
 - [10] KOMABA Y, MISHINA M, UTSUMI K, et al. Crossed cerebellar diaschisis in patients with cortical infarction: logistic regression analysis to control for confounding effects[J]. *Stroke*, 2004, 35(2):472-476.
 - [11] KOHLER O, BENROS M E, NORDENTOFT M, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(12):1381-1391.
 - [12] TORRES-PLATAS S G, CRUCEANU C, CHEN G G, et al. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides [J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 42:50-59.
 - [13] PASSOS I C, VASCONCELOS-MORENO M P, COSTA L G, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression[J]. *Lancet Psychiatry*, 2015, 2(11):1002-1012.
 - [14] JIANG M, QIN P, YANG X. Comorbidity between depression and asthma via immune-inflammatory pathways: a meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2014, 166:22-29.
 - [15] STEINER J, GOS T, BOGERTS B, et al. Possible impact of microglial cells and the monocyte-macrophage system on suicidal behavior[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2013, 12(7):971-979.
 - [16] MILLER A H, RAISON C L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(1):22-34.
 - [17] 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.
 - [18] ILIFF J J, GOLDMAN S A, NEDERGAARD M. Implications of the discovery of brain lymphatic pathways[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(10):977-979.
 - [19] STETLER C, MILLER G E. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research [J]. *Psychosom Med*, 2011, 73(2):114-126.
 - [20] FAHMI R M, ELSAID A F. Infarction size, interleukin-6, and their interaction are predictors of short-term stroke outcome in young Egyptian adults[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(10):2475-2481.

(收稿日期:2019-11-12 修回日期:2020-02-01)

(上接第 1575 页)

- [17] YASHWANT K, ALKA B, RANJANA W M. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of connective tissue diseases: a journey revisited[J]. *Diagn Pathol*, 2009, 4(5):1-10.
- [18] 刘会彩. 抗中性粒细胞胞浆抗体检测在系统性红斑狼疮患者中的诊断价值[J]. *中国伤残医学*, 2014, 20(6):170-171.
- [19] 高琦, 杨林. 41 例抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎临床分析[J]. *临床肾脏病杂志*, 2018, 18(6):348-352.
- [20] 丁艳琴, 朱红, 姚婉贞, 等. 抗中性粒细胞胞浆抗体阳性的弥漫性间质性肺病的临床分析[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2011, 43(2):222-227.
- [21] 吴超民, 金花, 卢进昌, 等. 熊果酸对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤肺中性粒细胞活性的作用[J]. *国际呼吸杂志*, 2018, 38(10):731-736.
- [22] 秦红群, 马雅强, 马顺高, 等. 1 318 例抗中性粒细胞胞浆抗体检测结果分析[J]. *医学理论与实践*, 2016, 29(9):1137-1138.

(收稿日期:2019-11-01 修回日期:2020-01-16)