

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.08.016

巨噬细胞迁移抑制因子与慢性阻塞性肺疾病合并抑郁的相关性分析

吴凯怡, 吕学东[△], 何海艳

南通大学第二附属医院呼吸与危重症医学科, 江苏南通 226001

摘要:目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并抑郁与血清巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)、白细胞介素(IL)-6、C反应蛋白(CRP)水平的相关性。方法 选取2021年1月至2022年4月在该院呼吸科就诊的69例稳定期COPD患者作为研究对象。根据汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分结果将69例COPD患者分为COPD合并抑郁组(HAMD评分 ≥ 7 分)和COPD非抑郁组(HAMD评分 < 7 分)。比较COPD非抑郁组与COPD合并抑郁组患者血清MIF、IL-6、CRP水平,以及慢性阻塞性肺疾病自我评估测试(CAT)评分。并进行血清MIF水平与HAMD评分及CAT评分的相关性分析。采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)评估血清MIF、IL-6、CRP水平预测COPD患者发生抑郁的价值,采用多因素Logistic回归分析影响COPD患者发生抑郁的相关因素。结果 (1)COPD非抑郁组与COPD合并抑郁组患者BMI、CAT评分、血氧分压(PO_2)、HAMD评分、合并症、受教育程度、既往1年急性加重次数比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(2)与COPD非抑郁组比较,COPD合并抑郁组患者血清MIF、IL-6及CRP水平均明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(3)相关性分析结果显示,COPD患者血清MIF、IL-6、CRP水平与HAMD评分均呈正相关($r = 0.343, 0.302, 0.278, P < 0.05$)。(4)ROC曲线分析结果显示,血清MIF水平对COPD患者是否抑郁的预测价值最高,曲线下面积为0.818,最佳截断值为860.82 pg/mL时,预测COPD合并抑郁的灵敏度为83.9%,特异度为78.9%。(5)多因素Logistic回归分析结果显示,血清MIF水平升高、血清IL-6水平升高、血清CRP水平升高、CAT评分增加、 PO_2 减低、受教育程度减低是COPD合并抑郁的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 COPD合并抑郁患者血清MIF水平升高,其对COPD患者发生抑郁具有较高的预测价值。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 抑郁; 巨噬细胞迁移抑制因子

中图法分类号:R563.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)08-1090-06

Analysis of correlation between macrophage migration inhibitory factor and depression in COPD

WU Kaiyi, LYU Xuedong[△], HE Haiyan

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China

Abstract: Objective To investigate the correlation in the levels of macrophage migration inhibitory factor (MIF), interleukin (IL)-6 and C-reactive protein (CRP) of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with depression. **Methods** From January 2021 to April 2022, 69 patients with stable COPD who admitted to the respiratory department of the Second Affiliated Hospital of Nantong University were selected. According to Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), 69 patients with COPD were divided into COPD with depression group (≥ 7 points) and COPD without depressed group (< 7 points). The levels of serum MIF, IL-6, CRP and Chronic Obstructive Lung Disease Self-Assessment Test (CAT) score were compared between the two groups. The correlations between the level of serum MIF and HAMD score and CAT score were analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve were used to evaluate the value of serum MIF, IL-6 and CRP levels in predicting the occurrence of depression in patients with COPD. Logistic regression analysis was used to analyze the related factors affecting the occurrence of depression in patients with COPD. **Results** (1) Compared with COPD without depression group, there were significant differences in Body Mass Index (BMI), CAT score, PO_2 , HAMD score, complications, education level and the number of acute exacerbation in the past year in the COPD with depression group ($P < 0.05$). (2) Compared with the COPD without depression group, the levels of serum MIF, IL-6 and CRP in the COPD with depression group were significantly higher ($P < 0.05$). (3) Correlation analysis showed that there was a positive correlation between serum MIF, IL-6 and CRP level and HAMD score in patients with COPD ($r = 0.343, 0.302, 0.278, P <$

0.05)。(4) ROC curve showed that serum MIF level had the highest predictive value for depression in COPD patients, area under the curve was 0.818, cut-off value was 860.82 pg/mL, and the sensitivity and specificity of predicting depression in COPD patients were 83.9% and 78.9%。(5) Multivariate Logistic regression analysis showed that the elevated MIF levels, elevated serum IL-6 levels, elevated serum CRP levels, increased CAT scores, decreased PO₂ levels, and decreased educational attainment are independent risk factors for COPD associated with depression ($P < 0.05$)。 **Conclusion** The serum of MIF level in the COPD patients with depression is elevated, which has a high predictive value for the occurrence of depression in COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; depression; macrophage migration inhibitory factor

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是呼吸系统最常见的疾病之一,它通常与明显暴露于有害颗粒或气体引起的肺部炎症反应有关^[1]。抑郁和焦虑是 COPD 患者常见的合并症。抑郁能够降低 COPD 患者的生活质量和对疾病治疗的渴望,与 COPD 的不良预后与较高的病死率有关^[2]。由于抑郁与 COPD 的症状有重叠,所以它很难被临床识别和治疗^[3]。因此,寻找能够早期识别 COPD 合并抑郁和判断病情严重程度的生物标志物显得尤为重要。近年来,巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)的免疫炎症假说受到广泛关注,它提出 MIF 参与抑郁的病理生理过程,同时 MIF 还通过参加促炎反应与神经通路及神经递质相互作用^[4]。目前,关于 MIF 与 COPD 合并抑郁的关系研究较少。本研究拟通过对 COPD 患者血清 MIF、白细胞介素(IL)-6、C 反应蛋白(CRP)水平与 COPD 合并抑郁的相关性进行分析,为临床提供新的预测 COPD 合并抑郁的指标,并指导 COPD 合并抑郁的治疗,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 4 月在本院呼吸科就诊的 69 例稳定期 COPD 患者作为研究对象,其中男 36 例,女 33 例;吸烟者 49 例;平均年龄(73.8 ± 7.4)岁;平均病程(17.8 ± 6.9)年。纳入标准:COPD 患者根据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》进行定义。COPD 合并抑郁的诊断标准符合中华医学会制定的 COPD 诊断标准及精神病学中对抑郁状态的诊断标准。HAMD17 项评分 ≥ 7 分判断为抑郁。排除标准:(1)免疫功能低下的成人(合并 HIV、过去 5 年的恶性肿瘤诊断、全身化疗、严重肝肾功能受损)患者;(2)因认知、健康或其他原因无法进行肺活量测定的患者;(3)认知功能异常、无法参与问卷调查的神经系统障碍及身体运动障碍的患者;(4)COPD 急性加重期及有精神障碍诊疗病史,如既往明确诊断过焦虑状态、抑郁状态、双相情感障碍及精神分裂的患者;(5)合并其他导致精神症状的基础疾病,如脑梗死、脑出血、肝性脑病、肺性脑病、肾性脑病患者。所有患者均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会审核批准,伦理批号:2021KT062。

1.2 标本收集 所有患者采集清晨空腹肘静脉血 5

mL,室温环境下 3 000 r/min 离心 20 min,采用 EP 管收集离心所得上层血清,标记好患者信息,置于-80 ℃超低温冰箱保存待测。采用 ELISA 对血清 MIF、IL-6、CRP 水平进行检测,ELISA 试剂盒均购于 Abcam 公司。所有操作严格按照说明书执行。

1.3 肺功能测定及动脉血气分析 肺功能测定采用本院的肺功能测定仪,并由专业人员进行测定。动脉血气分析采用本院的血气分析仪,患者采取平卧位或坐位,由专业人员采集,采集血液标本部位为桡动脉。

1.4 抑郁状态评定与慢性阻塞性肺疾病自我评估(CAT)评分及分组标准 抑郁状态评分采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)17 项版本,这项量表由经过培训的 2 名评定者对患者进行联合检查,检查结束后,这 2 名评定者分别独立评分。如评分有分歧,由 2 位评定者商量决定。总分 < 7 分为正常;总分 7~17 分,可能有抑郁;总分 $> 17 \sim 24$ 分,肯定有抑郁;总分 > 24 分,严重抑郁。CAT 评分为 COPD 患者自我测试评估表,由患者独立完成问卷,分值为 0~40 分,分值越高表明病情越严重。总分 < 10 分表明病情轻微;10 分 $\leq$ 总分 ≤ 20 分表明病情中等;20 分 $<$ 总分 ≤ 30 分表明病情严重;总分 > 30 分表明病情非常严重。

1.5 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数表示,两组间比较采用 χ^2 检验。参数分布的资料相关性分析采用 Pearson 相关;非参数分布的资料相关性分析采用 Spearman 相关。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)用于分析 COPD 患者血清 MIF、IL-6、CRP 预测抑郁的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COPD 合并抑郁组和 COPD 非抑郁组一般资料情况比较 根据 HAMD 评分将 69 例 COPD 患者分为 COPD 合并抑郁组(HAMD 评分 ≥ 7 分)31 例和非抑郁组(HAMD 评分 < 7 分)38 例。COPD 合并抑郁组 and COPD 非抑郁组一般资料比较见表 1。由表 1 可见,COPD 非抑郁组和 COPD 合并抑郁组体质量指数(BMI)、CAT 评分、血氧分压(PO₂)、HAMD 评分、合

并症、受教育程度、既往 1 年急性加重次数(住院次数 ≥ 1 次或 ≥ 2 次中度发作)比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组性别、年龄、病程、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)占预计值%、月收入、吸烟、独居等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 COPD 合并抑郁组和 COPD 非抑郁组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$ 或 n]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	CAT 评分	病程(年)	FEV ₁ 占预计值%	PO ₂ (mm Hg)
COPD 非抑郁组	38	74.2±7.8	22.5±3.5	14.4±2.7	17.2±7.5	65.2±12.5	75.9±10.7
COPD 合并抑郁组	31	73.3±7.0	19.1±3.2	17.9±4.5	18.9±5.8	61.7±11.4	66.6±9.2
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>		0.507	4.177	-3.797	-1.049	1.184	3.804
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

组别	<i>n</i>	月收入 (元)	HAMD 评分	性别		吸烟		独居	
				男	女	是	否	是	否
COPD 非抑郁组	38	5 000(3 425,6 050)	5(3,5)	17	21	11	27	27	11
COPD 合并抑郁组	31	4 200(3 500,5 000)	17(10,21)	19	12	9	22	16	15
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>		-1.693	0.002	1.875		0.001		2.747	
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05		>0.05		>0.05	

组别	<i>n</i>	合并症		受教育程度(高中及以上)		既往 1 年急性加重次数(住院次数 ≥ 1 次或 ≥ 2 次中度发作)	
		无	有	否	是	否	是
COPD 非抑郁组	38	20	18	23	15	27	11
COPD 合并抑郁组	31	9	22	11	20	14	17
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>		3.902		4.284		4.746	
<i>P</i>		<0.05		<0.05		<0.05	

表 2 COPD 合并抑郁组和 COPD 非抑郁组血清 MIF、IL-6、CRP 水平比较[$M(P_{25},P_{75})$,pg/mL]

组别	<i>n</i>	MIF	IL-6	CRP
COPD 非抑郁组	38	590.93(390.885,782.68)	23.88(19.77,32.09)	3.74(0.38,5.34)
COPD 合并抑郁组	31	1 234.39(895.06,1 753.43)	30.45(23.88,50.17)	6.23(3.89,11.80)
<i>Z</i>		-4.526	-3.134	-3.674
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 MIF、IL-6、CRP 水平与 HAMD 评分及肺功能分级的相关性 COPD 患者血清 MIF、IL-6、CRP 水平与 HAMD 评分均呈正相关($r=0.343,0.302,0.278,P<0.05$)。COPD 患者血清 MIF 水平与肺功能分级无关($r=0.154,P=0.21$);血清 IL-6 水平与肺功能分级呈正相关($r=0.404,P<0.05$);血清 CRP 水平与肺功能分级呈正相关($r=0.054,P<0.05$)。

2.4 COPD 患者血清 MIF、IL-6、CRP 水平预测抑郁的价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 MIF 水平对 COPD 患者是否有抑郁的预测价值最高,AUC 为 0.818,最佳截断值为 860.82 pg/mL 时,预测 COPD 合并抑郁的灵敏度为 83.9%,特异度为 78.9%。见图 1、表 3。

2.2 COPD 合并抑郁组和 COPD 非抑郁组患者血清 IL-6、CRP、MIF 水平比较 与 COPD 非抑郁组比较,COPD 合并抑郁组患者血清 MIF、IL-6 及 CRP 水平均明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

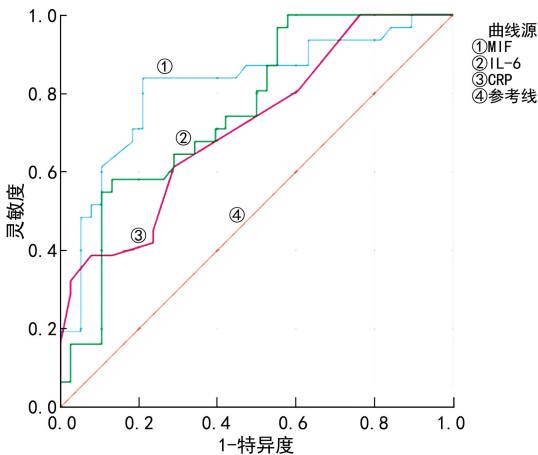


图 1 COPD 患者血清 MIF、IL-6、CRP 预测抑郁的 ROC 曲线

2.5 COPD 合并抑郁影响因素的多因素 Logistic 回

归分析 以 COPD 患者是否合并抑郁作为因变量,血清 MIF 水平、血清 IL-6 水平、血清 CRP 水平、CAT 评分、PO₂、合并症、受教育程度、既往 1 年急性加重次数作为自变量。分类变量赋值方式:(1)合并症,无合并症=0,有合并症=1;(2)受教育程度,高中以下=0,高中及高中以上=1;(3)既往 1 年急性加重次数,未住院或中度以上急性发作<1 次=0,住院次数≥1 次或中度及以上发作≥2 次=1。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 MIF 水平升高、血清 IL-6 水平升高、血清 CRP 水平升高、CAT 评分增加、PO₂ 减

低、受教育程度减低是 COPD 合并抑郁的独立危险因素($P<0.05$)。COPD 患者血清 MIF 水平每增加 1 pg/mL 导致其患抑郁的风险增加 1.002 倍;IL-6 水平每增加 1 pg/mL 导致其患抑郁的风险增加 1.080 倍;CRP 水平每增加 1 pg/mL 导致其患抑郁的风险增加 1.210 倍;CAT 评分每增加 1 分导致其患抑郁的风险增加 1.608 倍;PO₂ 水平每减少 1 mm Hg 导致其患抑郁的风险增加 0.897 倍;未受教育(高中及以上)导致其患抑郁的风险增加 0.004 倍。见表 4。

表 3 COPD 患者血清 MIF、IL6、CRP 水平预测抑郁的效能

指标	AUC	95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
MIF	0.818	0.713~0.924	860.82 pg/mL	83.9	78.9	0.628
IL-6	0.719	0.599~0.839	28.81 pg/mL	61.3	71.1	0.324
CRP	0.758	0.646~0.871	5.81 pg/mL	58.1	86.8	0.449

表 4 COPD 合并抑郁影响因素的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	标准误差	Wald χ^2	自由度	P	OR(95%CI)
MIF	0.002	0.001	3.102	1	0.018	1.002(1.001~1.004)
IL-6	0.077	0.045	2.898	1	0.039	1.080(1.060~1.181)
CRP	0.191	0.086	4.871	1	0.027	1.210(1.022~1.433)
CAT 评分	0.475	0.170	7.810	1	0.005	1.608(1.152~2.243)
PO ₂	-0.108	0.054	4.014	1	0.045	0.897(0.807~0.998)
合并症	-2.274	1.370	2.754	1	0.097	0.103(0.007~1.509)
受教育程度	-3.072	1.295	5.628	1	0.018	0.046(0.004~0.586)
既往 1 年急性加重次数	0.314	1.110	0.080	1	0.777	1.368(0.155~12.045)

3 讨 论

COPD 是一种常见的、可预防和治疗慢性呼吸系统疾病。到 2030 年,COPD 预计将成为全球第 3 大死亡原因^[5]。COPD 常伴一些合并症,包括冠状动脉疾病、心力衰竭、糖尿病、肺动脉高压、阻塞性睡眠呼吸暂停、骨质疏松症、抑郁和焦虑等^[2],使 COPD 的治疗更加棘手,其中抑郁和焦虑是 COPD 患者发病率较高的合并症^[6-7]。根据 2 项 Meta 分析评估,COPD 患者合并抑郁的患病率分别为 24.6%和 27.1%,而非 COPD 者的患病率分别为 11.7%和 10.0%^[8-9]。有研究表明,多达 55.0%的 COPD 患者被临床诊断为抑郁和/或焦虑^[10]。COPD 合并抑郁与患者生活质量下降、医疗花费增加、频繁急性加重及病死率增加密切相关^[11-12]。抑郁和焦虑往往与 COPD 的临床症状有重叠,且不易被临床医生察觉和重视,所以对于 COPD 患者合并抑郁的筛查很有必要。

COPD 合并抑郁发生的机制目前尚未完全阐明,有研究提出可能与全身炎症反应、缺氧、氧化应激、吸烟、皮质类固醇激素的使用和肠道微生物群等有关,

这些因素之间似乎又相互影响^[13]。有研究报道显示,抑郁与炎症反应有关,炎症反应在 COPD 合并抑郁的病理生理过程中有重要作用^[14-15]。重度抑郁的特征是 IL-6 和其他炎症细胞因子水平升高^[16]。肿瘤坏死因子(TNF)- α 与 COPD 患者的抑郁评分具有相关性^[4]。COPD 除了是一种炎症性肺部疾病外,还存在系统性炎症反应,炎症反应标志物 IL-6 和 CRP 水平升高,表明炎症反应可能是 COPD 患者合并抑郁的重要机制之一。

在已发现的许多与神经精神障碍有关的炎症因子中,MIF 是较为重要的^[17]。MIF 作为一种重要的先天免疫上游调节器,在炎症反应信号传导与神经精神障碍的相互作用中具有重要作用^[18]。MIF 是由活化的 T 淋巴细胞分泌的对巨噬细胞随机迁移具有抑制作用的可溶性细胞外炎症因子^[19]。MIF 在下丘脑垂体前叶表达,随后在应激或炎症刺激下释放入循环,被认为可参与免疫炎症反应,在抑郁的发病过程中起重要作用^[19-20]。LEYTON-JAIMES 等^[21] 研究表明,抑郁患者血清 MIF 水平明显高于健康对照组,

与低抑郁症状组比较,高抑郁症状组 MIF 水平更高。外周血 MIF 水平与抑郁的严重程度相关,且 MIF 基因敲除小鼠抑郁样行为明显减少^[21]。MIF 参与抑郁的发病机制可能与炎症反应通路与神经回路和神经递质的相互作用有关。外周免疫炎症反应产生的 MIF、IL-6 等细胞因子可通过血脑屏障入脑,进而直接作用于星形胶质细胞、小基质细胞、神经元等导致抑郁行为^[4]。MIF 不仅通过免疫炎症反应参与抑郁的发病机制,还参与 COPD 的病理生理过程。有研究发现,COPD 患者血清、痰液和支气管肺泡灌洗液巨噬细胞中 MIF 水平较高^[22-23]。COPD 患者肺组织中 MIF 水平明显升高,且 MIF mRNA 表达水平与 FEV₁、FEV₁/FVC 水平均呈正相关。MIF 与核因子- κ B 信号通路密切相关,它可促使核因子- κ B 核内与相应的 DNA 序列结合而释放大量炎症因子,如 IL-6、IL-8、TNF- α 等参与 COPD 的生理病理过程^[8]。因此,同时参与抑郁和 COPD 发病过程的 MIF 可能可以作为预测 COPD 合并抑郁患者的筛查指标。

为了进一步探讨 MIF 在 COPD 合并抑郁中的作用,本研究对 COPD 合并抑郁患者的 MIF、IL-6、CRP 水平与 COPD 合并抑郁患者的相关性进行研究,结果显示:(1)COPD 合并抑郁组患者血清 MIF 水平明显高于 COPD 非抑郁组,且血清 MIF 水平与 HAMD 评分呈正相关;(2)与 CRP、IL-6 比较,MIF 诊断 COPD 患者合并抑郁的价值更高,可作为预测 COPD 合并抑郁的有效检测指标。与 COPD 非抑郁组比较,COPD 合并抑郁组 CAT 评分更高,合并症更多,既往 1 年急性加重次数更多,PO₂ 更低。因此,对 COPD 合并抑郁患者应高度重视。对影响 COPD 患者抑郁的多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 MIF 水平升高、血清 IL-6 水平升高、血清 CRP 水平升高、CAT 评分增加、PO₂ 减低、受教育程度减低是 COPD 合并抑郁的独立危险因素。低氧可能通过增强氧化应激反应及炎症因子产生参与抑郁的发病机制。CAT 评分高的患者因症状明显容易诱发其不良情绪,出现负面、抑郁情绪。本研究并未发现 COPD 非抑郁患者和 COPD 合并抑郁患者肺功能之间的差异,针对气流受限与抑郁的关系仍需进一步研究。

综上所述,COPD 合并抑郁患者血清 MIF 水平升高,其水平与 CAT 评分及 HAMD 评分均呈正相关性。MIF 水平升高是预测 COPD 合并抑郁的独立危险因素,且对 COPD 发生抑郁具有较高的预测价值。本研究的样本量有限,未来仍需进一步扩大样本量来进一步证实,有助于未来应用 MIF 作为临床上 COPD 合并抑郁的筛查指标。

参考文献

[1] LABAKI W W, ROSENBERG S R. Chronic obstructive

pulmonary disease[J]. *Annals Internal Med*, 2020, 173 (3):17-32.

[2] SIKJAER M G, LØKKE A, HILBERG O. The influence of psychiatric disorders on the course of lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis [J]. *Respir Med*, 2018, 135:35-41.

[3] ZHANG X, YIN C, TIAN W, et al. Effects of cognitive behavioral therapy on anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and systematic review[J]. *Clin Respir J*, 2020, 14(10): 891-900.

[4] WANG C, ZHOU J, WANG J, et al. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):248.

[5] REHMAN A U, MUHAMMAD S A, TASLEEM Z, et al. Humanistic and socioeconomic burden of COPD patients and their caregivers in malaysia[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):22598.

[6] LI Z, RUAN M, CHEN J, et al. Major depressive disorder: advances in neuroscience research and translational applications[J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37(6):863-880.

[7] HUANG Y, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3):211-224.

[8] 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.

[9] ZHANG M W, HO R C, CHEUNG M W, et al. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2011, 33(3):217-223.

[10] UNDERNER M, CUEVIER A, PEIFFER G, et al. The influence of anxiety and depression on COPD exacerbations[J]. *Rev Mal Respir*, 2018, 35(6):604-625.

[11] GARDENER A C, EWING G, KUHN I, et al. Support needs of patients with COPD: a systematic literature search and narrative review[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13:1021-1035.

[12] KOKTURK N, POLATLI M, OGUZULGEN I K, et al. Adherence to COPD treatment in Turkey and Saudi Arabia: results of the ADCARE study[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13:1377-1388.

[13] PELGRIM C E, PETERSON J D, GOSKER H R, et al. Psychological co-morbidities in COPD: targeting systemic inflammation, a benefit for both? [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 842:99-110.

[14] PEIFFER G, UNDERNER M, PERRIOT J, et al. COPD, anxiety-depression and cognitive disorders: does inflammation play a major role? [J]. *Rev Mal Respir*, 2021, 38 (4):357-371.

[15] MILLER A H, RAISON C L. The role (下转第 1099 页)

[5] 魏景美,汪晓洲,缙沙坦联合卡托普利治疗老年高血压患者的临床效果[J]. 中国医药导报,2019,16(7):88-91.

[6] 张淑萍,戴伶俐,王亚军,等. 血管紧张素转化酶抑制剂对β淀粉样蛋白 1-42 痴呆模型大鼠氧化应激相关因子的影响[J]. 中国组织工程研究,2021,25(35):5650-5655.

[7] 罗涵. 卡托普利的快速抗抑郁作用及其机制[D]. 武汉:华中科技大学,2018.

[8] 张广华,张长春,窦丽蝶,等. 艾司西酞普兰联合计算机化认知行为治疗对老年抑郁患者神经功能与抑郁焦虑的影响[J]. 国际精神病学杂志,2019,46(4):659-662.

[9] 李怀苏,周雯,曾天芳,等. 阿茨海默病患者睡眠结构异常与认知功能 MMSE、MoCA 评分的相关性研究[J]. 医学临床研究,2019,36(10):1890-1892.

[10] SEARLE K, BLASHKI G, KAKUMA R, et al. Current needs for the improved management of depressive disorder in community healthcare centres, Shenzhen, China: a view from primary care medical leaders[J]. Int J Ment Health Syst,2019,13:47.

[11] BAEK I C, LEE E H, KIM J H. Differences in anxiety sensitivity factors between anxiety and depressive disorders[J]. Depress Anxiety,2019,36(10):968-974.

[12] 赵洪庆,王宇红,孟盼,等. 左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠星形胶质细胞功能的影响及其机制[J]. 中华中医药杂志,2021,36(6):3162-3166.

[13] WANG L, KLOET A D, PATIA D, et al. Increasing brain angiotensin converting enzyme 2 activity decreases anxiety-like behavior in male mice by activating central Mas receptors[J]. Neuropharmacology,2016,105:114-123.

[14] 黄红,李燕,周燕,等. 老年高血压患者血管紧张素转换酶和醛固酮合酶基因多态性与肾素血管紧张素醛固酮的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2020,22(1):15-19.

[15] 王翠玉,张燕锋. 血清 Lp-PLA2、BDNF 及 Ang1-7 表达水平与血管性痴呆患者病情严重程度的相关性[J]. 卒中与神经疾病,2020,27(4):474-478.

[16] RITA M, PAOLA C, MATTEO D B, et al. Vitamin D, Homocysteine, and folate in subcortical vascular dementia and alzheimer dementia[J]. Front Aging Neurosci,2017,9:169.

[17] 陈建军,刘扬河,曾校. 血浆 Hcy、ALP、IL-17 在老年缺血性脑卒中患者中的表达及与颅内血管病变的关系[J]. 河北医药,2021,43(6):815-818.

[18] MADATHIL S K, DENG-BRYANT Y, WILFRED B S, et al. Alterations in brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor-1 protein levels after penetrating ballistic-like brain injury in rats[J]. J Trauma Acute Care Surg,2017,83(1):16-24.

[19] BELVIRANLI M, OKUDAN N, KABAK B, et al. The relationship between brain-derived neurotrophic factor, irisin and cognitive skills of endurance athletes[J]. Phys Sportsmed,2016,44(3):290-296.

[20] 雷雨,刘伟,包黎. 抑郁症患者血清鸢尾素水平与认知功能的关系[J]. 精神医学杂志,2020,33(4):281-283.

(上接第 1094 页)

of inflammation in depression; from evolutionary imperative to modern treatment target[J]. Nat Rev Immunol, 2016,16(1):22-34.

[16] OSIMO E F, PILLINGER T, RODRIGUEZ I M, et al. Inflammatory markers in depression: a meta-analysis of mean differences and variability in 5 166 patients and 5 083 controls[J]. Brain Behav Immun, 2020, 87: 901-909.

[17] CUELLAR-BARBOZA A B, SÁNCHEZ-RUIZ J A, RODRIGUEZ-SANCHEZ I P, et al. Gene expression in peripheral blood in treatment-free major depression[J]. Acta Neuropsychiatr, 2020, 10: 1-10.

[18] CHEN X, CHEN Y, QI D, et al. Multifaceted interconnections between macrophage migration inhibitory factor and psychiatric disorders[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2022, 112: 110422.

[19] PETRALIA M C, MAZZON E, FAGONE P, et al. Pathogenic contribution of the macrophage migration inhibitory factor family to major depressive disorder and emerging tailored therapeutic approaches[J]. J Affect Disord, 2020, 263: 15-24.

[20] BORSINI A, BENEDETTO M G, GIACOBBE J, et al. Pro- and anti-inflammatory properties of interleukin (IL6) in vitro: relevance for major depression and for human hippocampal neurogenesis[J]. Internat J Neuropsychopharmacol, 2020, 23(11): 738-750.

[21] LEYTON-JAIMES M F, KAHN J, ISRAELSON A. Macrophage migration inhibitory factor: a multifaceted cytokine implicated in multiple neurological diseases[J]. Exp Neurol, 2018, 301(Pt B): 83-91.

[22] HUSEBØ G R, BAKKE P S, GRØNSETH R, et al. Macrophage migration inhibitory factor, a role in COPD[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 311(1): 1-7.

[23] RUSSELL K E, CHUNG K F, CLARKE C J, et al. The MIF antagonist ISO-1 attenuates corticosteroid-insensitive inflammation and airways hyperresponsiveness in an ozone-induced model of COPD[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146102.

(收稿日期:2022-10-10 修回日期:2023-02-12)

(收稿日期:2022-10-09 修回日期:2023-02-20)