

炎症因子在冠心病合并焦虑、 抑郁患者中的研究 进展

蔡梦珊¹, 白斯特¹, 马 骞¹, 姜 馨^{2*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院, 心血管内科, 陕西 西安

收稿日期: 2021年9月11日; 录用日期: 2021年10月2日; 发布日期: 2021年10月14日

摘 要

冠心病患者常伴发焦虑、抑郁, 而焦虑抑郁等精神因素是心血管疾病的重要危险因素, 推动着冠心病的发生发展。炎症在冠心病发病中的作用得到了众多研究的证实, 其在焦虑抑郁中的作用近年来也日益受到关注。本文结合国内外研究进展对炎症因子在焦虑抑郁及冠心病发病中的作用机制进行综述。

关键词

冠心病, 炎症因子, 抑郁, 焦虑

Research Progress of Inflammatory Factors in Patients with Coronary Heart Disease Complicated with Anxiety and Depression

Mengshan Cai¹, Site Bai¹, Qian Ma¹, Xin Jiang^{2*}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Shanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 11th, 2021; accepted: Oct. 2nd, 2021; published: Oct. 14th, 2021

*通讯作者。

文章引用: 蔡梦珊, 白斯特, 马骞, 姜馨. 炎症因子在冠心病合并焦虑、抑郁患者中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(10): 4463-4469. DOI: [10.12677/acm.2021.1110654](https://doi.org/10.12677/acm.2021.1110654)

Abstract

Coronary heart disease is often accompanied by anxiety, depression, and mental factors such as anxiety and depression. It is a significant risk factor of cardiovascular disease and promotes the occurrence and development of coronary heart disease. Many studies have confirmed the role of inflammation in the pathogenesis of coronary heart disease in the past, and the role of inflammation in anxiety and depression has attracted more and more attention in recent years. In this paper, we reviewed the mechanism of inflammatory factors in the pathogenesis of anxiety, depression and coronary heart disease.

Keywords

Coronary Heart Disease (CHD), Inflammatory Cytokines, Depression, Anxiety

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 冠心病合并焦虑、抑郁情绪障碍的流行病学

随着社会经济的发展,国民生活方式的变化,心血管疾病对居民健康的影响越加显著。目前统计结果显示心血管病死亡占城乡居民总死亡原因的首位,农村中为45.91%,城市中为43.56% [1]。并且心血管病给居民和社会带来的经济负担日渐加重,已成为重大的公共卫生问题,因此早期识别、早期干预有重要意义,了解冠心病的危险因素,是识别并进行干预的基础。

大量研究表明,焦虑、抑郁在冠心病(CHD)患者中高发[2]。流行病学调查显示,7.0%~49.5%的CHD患者合并焦虑抑郁症状,尽管焦虑抑郁在冠心病患者中高发,但却常被忽视,对冠心病的影响则主要表现为:患者的治疗依从性、增加其急性发作的次数并使住院频率增加,降低患者的运动耐力及生活质量,导致死亡率增加。急性冠脉综合征后焦虑、抑郁的出现导致致命性和非致命性心脏事件的风险增加了两倍。在没有基础冠心病的个体中,严重抑郁症与一系列心血管疾病的发病有关。此外,心肌梗死后的抑郁状态与心血管不良结局风险增加有关[3]。另一方面,冠心病是焦虑、抑郁的一个危险因素,急性冠脉综合征事件后严重抑郁症的患病率至少增加了三倍[4]。

在我们提倡生物-心理-社会医学的新型治疗模式下,为了更好地管理和治疗冠心病,我们需要更加重视心理疾病对冠心病的不良影响。

2. 炎症因子在冠心病中的重要作用

CHD病理基础是冠状动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)。近年来研究发现,AS不只是简单的脂质沉积,也是一种炎症性疾病。炎症在AS过程中的血管内皮损伤、斑块破裂以及血栓形成中起着重要作用[5]。

在炎症因子的研究过程中,目前研究较多的炎症标志物及炎症介质主要有C反应蛋白,可溶性白细胞黏附分子,如白介素-1、白介素-6、白介素-8、肿瘤坏死因子、和巨噬细胞产生的金属蛋白酶族、环氧合酶等。其中CRP在促进动脉粥样硬化的炎症反应中具有直接的影响[6]。Caligiuri等的研究中发现AS的炎症过程导致血液炎症细胞因子和其他急性反应产物水平升高。如不稳定型心绞痛,心肌梗死和高度预后不良患者的C反应蛋白(CRP)和白细胞介素6(IL-6)、纤维蛋白原,白介素-1(IL-1)和白介素8(IL-8)

也升高[7]。

Roy 等[8]的研究认为 hs-CRP 可作为急性冠脉综合征患者短期内心血管事件再次发生的独立预测因子。Luc 等的一项研究中发现, 消除白介素-6 的影响, CRP 与冠心病危险性的相关性明显下降[9]。Blankenberg 等在心肌梗死前瞻性流行病学研究 PRIME 中就 IL-18 和冠心病发病率的相关性分析, 在急性心肌梗死和不稳定型心绞痛病人的血清中, IL-8 的水平明显比稳定性心绞痛的病人高, 消除射血分数, IL-6、CRP 的影响, IL-8 的血清水平仍是预测冠心病事件的一个独立因子并且价值高于 C 反应蛋白、白细胞介素 6、纤维蛋白原等炎症因子[10]。

3. 冠心病与焦虑、抑郁情绪障碍相关的炎症因子及机制

研究显示, 焦虑、抑郁情绪障碍与冠心病发病风险之间在显著联系, 众多细胞因子可能与潜在的生物学发病机制有关[11] [12]。炎症因子在冠心病中起到的重要作用已经得到很多研究的证实, 对于炎症因子对大脑内主导情绪的区域细胞间的相互作用, 我们缺乏详细且全面的认识。下面我们具体阐述下各个炎症因子在焦虑、抑郁中具有的相关作用。

3.1. 白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1)

IL-1 是一个多功能的促炎症细胞因子家族, 几乎所有有核细胞均能产生 IL-1, 其主要是由活化的巨噬细胞分泌的促炎细胞因子。IL-1 有多种生物学作用, 其配体主要有白介素-1 α (IL-1 α)和白介素-1 β (IL-1 β)两个亚型, 他们与 IL-1 受体结合, 可触发多种炎症相关基因的转录, 影响免疫反应起始及放大, 且没有种属特异性(IL-1 α 除外), 具有介导炎症反应、促进 T 细胞和 B 细胞的增殖与分化, 参与免疫调节、影响代谢、刺激造血细胞及引起发热等作用[13]。近年来, 许多研究发现, IL-1 与抑郁症的病因、病理学机制相关[14]。其机制主要包括:

1) IL-1 可使下丘脑促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)的产生增加, 激活 HPA 轴, 刺激促肾上腺皮质激素(ACTH)和生长激素(GH)的分泌, 抑制催乳素(PRL)的释放[15]。Carpenter 等在研究中发现抑郁患者中通常有皮质醇分泌过多, 导致血浆皮质醇水平显著升高, 高水平的皮质醇可致大脑海马萎缩, 海马神经紊乱则可导致包括认知功能障碍、焦虑抑郁等情绪障碍[16]。

2) IL-1 可激活核因子信号通路, 通过调节神经可塑性, 减弱对神经的营养支持, 使神经发生减少, 从而导致星形胶质细胞和少突胶质细胞的凋亡[17]。

3) IL-1 β 可通过抑制星形胶质细胞对谷氨酸的摄取, 并上调星形胶质细胞中的死亡蛋白人凋亡相关因子配体, 可能介导神经元损伤, 从而产生相应的行为变化[18]。因此 IL-1 β 被认为是诱导焦虑抑郁等情绪障碍的重要细胞因子。抗 IL-1 通路的单克隆抗体可能是有助于治疗抑郁症研究的方向靶点。

3.2. 白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)

IL-6 是中性粒细胞、单核细胞和心肌细胞释放的另一种炎症介质, IL-6 既可由小胶质细胞、星形胶质细胞、内皮细胞和某些神经元在中枢产生, 也可由 T 细胞和巨噬细胞在外周产生, 增强白细胞的细胞毒活性和募集。白细胞介素-6 横断面研究的荟萃分析证实, 抑郁症患者的循环 CRP 和炎症细胞因子(如白细胞介素 6 (IL-6))的平均浓度高于对照组[19]。在大脑中, 核因子和 IL-6 之间的相互作用可能对神经可塑性影响而导致抑郁相关性行为[20]。IL-6 对情绪影响的一个可能机制是抑制海马神经发生; 此外它还可以增加吲哚胺-2,3-双加氧酶在中枢及外周免疫感受性细胞类型中的表达[21] [22], 从而降解色氨酸, 降低 5-羟色胺(5-HT)和褪黑素所需前体的可用性而导致抑郁症状[23]。此外, IL-6 还可以调节突触可塑性、神经元发育和存活以及神经发生。有研究表明, 抑郁症患者大脑中 IL-6 升高有两个来源, 外周循环的 IL-6

进入大脑以及大脑原发产生的 IL-6, 外周血 IL-6 可进入大脑并发挥中枢作用, Hodes 等人的相关研究支持外周血 IL-6 在抑郁症中的作用, 并建议外周血 IL-6 阻断治疗抑郁症。有两项研究正在测试新的抗炎药, 如抗 IL-6、IL-6R 通路的单克隆抗体[24]针对特定炎症细胞因子(如 IL-6、IL-6R)的单克隆抗体可能有助于治疗抑郁症。IL-6R 扩展了细胞的功能, IL-6 可以通过反式信号与任何表达 *gp130* 的细胞进行通讯, 从而减轻了对膜结合 IL-6R 的需求。脑内 IL-6 升高、IL-6R 升高或两者共同作用均可导致反式信号转导的升高[25]。一项针对 29 名类风湿关节炎患者的开放标签研究报告称, 在使用托西立珠单抗(抗 IL-6 受体抗体)治疗 6 个月后, 该治疗降低了医院焦虑和抑郁量表的抑郁得分[26], 目前尚不清楚直接阻断 IL-6 受体是否能有效降低抑郁症状的严重程度。需要更多的临床研究来明确白介素-6 抗体是否能改善伴有严重抑郁症和白介素-6 升高或其信号转导的患者的抑郁。

3.3. 白细胞介素-17 (Interleukin-17, IL-17)

白细胞介素-17 通过中性粒细胞的募集和基质金属蛋白酶的激活来驱动炎症过程, 促进血脑屏障的破坏和促进巨噬细胞和单核细胞进入神经系统, Kebir 等人(2007)报告了在多发性硬化病变的血脑屏障水平上 IL-17 和 IL-22 受体的表达, 并证明 IL-17 和 IL-22 在体外对血脑屏障结构的改变起到了作用[27]。IL-17 和 IL-22 受体在血脑屏障内皮细胞(BBB)上的表达导致 Th17 细胞与 BBB 紧密连接结合。这会破坏紧密连接, Th17 细胞随后在 BBB 中传播, 为释放颗粒酶 B 而杀死神经元奠定了基础, 导致髓鞘和神经抗原释放, 最后产生抗神经细胞抗原的抗体[28]。此外, 对人细胞的体外研究表明, Th17 淋巴细胞可通过释放颗粒酶 B, 有效地越过这一屏障, 杀死神经元, 促进中枢神经系统的损伤和进一步炎症细胞的浸润。在维持炎症反应中起着关键作用, 其存在与自身免疫性疾病密切相关, Th17 细胞被认为与中枢神经系统自身免疫和神经免疫紊乱的诱导有关[29]。因此它是一个有吸引力的治疗靶点。IL-17 的致病作用与自身免疫过程在抑郁症中的相互关系尚不清楚, 这是一个新的研究视角, 也可能为研究抑郁症的自身免疫机制提供了新的靶点。

3.4. 白细胞介素-18 (Interleukin-18, IL-18)

IL-18 是由巨噬细胞、树突细胞等产生的一种干细胞因子, 可参与调节机体免疫反应。IL-18 在慢性炎症、自身免疫性疾病和各类癌症及传染病中都会表达[30], 目前的研究认为, IL-18 可加速动脉粥样斑块的形成, 协同参与冠心病的发生与发展。IL-18 单倍型可通过影响杏仁核反应活性, 间接影响高压条件下的情绪和焦虑症状[31]。杏仁核是大脑情绪调节中最重要的区域, 而神经成像发现炎症增加了杏仁核的活性的同时, 杏仁核对压力的敏感度增加也促进了炎症因子的产生[32]。杏仁核对压力的敏感度越高, 炎症因子就越多, 越影响杏仁核的活动, 从而对与焦虑障碍相关的神经回路产生炎症的前馈效应[33], 所以抑制血清中 IL-18 水平有可能成为稳定抑郁和焦虑情绪的一种新型治疗方式。

3.5. 肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF- α)

TNF 是一种多功能细胞因子, 可分为 TNF- α 和 TNF- β 两种。其中 TNF- α 主要由中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等产生; TNF- β 主要由活化的淋巴细胞产生。两者均具有诱导炎症反应、抗肿瘤、抗感染、调节免疫反应等功能。TNF- α 在 CHD 形成过程中参与斑块形成、血管内膜增厚、内皮功能紊乱的重要因素之一[34]。而在中枢神经系统中, TNF- α 的主要来源是被激活的小神经胶质细胞, 与 IL-6 的部分作用一样, 还可以抑制海马神经发生及增加吲哚胺-2,3-双加氧酶在中枢及外周免疫感受性细胞类型中的表达, 从而影响海马神经及 5-HT 的代谢导致抑郁症状[35]。TNF- α 对神经元祖细胞有明显的抗增殖活性[36] [37], 可导致神经元死亡或诱导细胞凋亡[38], 从而产生与焦虑、抑郁障碍相关的症状。

3.6. C-反应蛋白(C Reaction Protein, CRP)

CRP是肝脏对IL-6和IL-1刺激的反应合成的一种非特异性急性期蛋白,是一种急性期炎性反应产物,有大量研究表明血清中CRP水平升高与动脉粥样硬化密切相关,是冠心病的危险因素之一[39]。CRP在急性损伤、感染或其他炎症刺激后分泌到血液中,微炎症状态时,血清中CRP水平显著增高,血清中增高的CRP可通过对单胺类神经递质产生作用,间接影响脑神经突触内的单胺递质浓度及合成。最终导致单胺递质功能下降,进而诱发抑郁的发生[40]。CRP是急性期反应的标志物,广泛用于精神病和低水平炎症的指标,并且与心血管风险相关,包括心肌梗死、中风、心脑血管性猝死和外周血管疾病。对抑郁症患者进行常规CRP筛查,识别和治疗炎症原因,可以降低总体疾病相关死亡率和发病率。改善炎症状态的公共卫生干预措施可以降低与许多疾病相关的死亡率和发病率。由于抗炎药不可能对所有抑郁症患者起效,而测定CRP水平将有助于抑郁症患者对消炎药的选择[41]。

4. 研究展望

近年来,双心医学的研究让人们开始详尽地了解情感障碍与心血管疾病之间的相互影响,炎症是心血管疾病的潜在危险因素,焦虑、抑郁增加了心血管疾病的风险,同时也是心肌梗死预后不良的标志。对于焦虑、抑郁合并冠心病患者的炎症水平的管控便显得十分重要。尽管抑郁症和心血管疾病之间的双向联系已经有了较完善的研究,很多相关的问题使用生理心理因素仍不能完全将其解释清楚。因此在将来的研究中采取一种更跨学科的方法,在这种方法中,寻求心理生理因素和行为因素的融合,从而更好地了解焦虑、抑郁中低度炎症的患病率以及与炎症相关的因素,为今后的研究和临床实践提供参考。

基金项目

基金资助课题或获奖项目及编号:陕西省重点研发计划,2019ZDLSF01-01-01。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9): 833-854.
- [2] Aburuz, M.E. (2018) Persistent Anxiety and In-Hospital Complications after Acute Coronary Syndrome. *International Journal of Health Sciences*, **12**, 50-56.
- [3] Herbison, P., Tie, C.L., Tang, E., Bermingham, B. and Wong, C.-K. (2015) Components of Depression and 6-Year Mortality after an Acute Coronary Syndrome. *American Journal of Medicine*, **128**, 540.e1-540.e6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.11.029>
- [4] Abed, M.A., Kloub, M.I. and Moser, D.K. (2014) Anxiety and Adverse Health Outcomes among Cardiac Patients: A Biobehavioral Model. *Journal of Cardiovascular Nursing*, **29**, 354-363. <https://doi.org/10.1097/JCN.0b013e318292b235>
- [5] Toutouzas, K., Benetos, G., Drakopoulou, M., Deligianni, C., Spengos, K., Stefanadis, C., et al. (2015) Incremental Predictive Value of Carotid Inflammation in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **46**, 272-274. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007526>
- [6] Ruparelina, N., Chai, J.T., Fisher, E.A. and Choudhury, R.P. (2017) Inflammatory Processes in Cardiovascular Disease: A Route to Targeted Therapies. *Nature Reviews Cardiology*, **14**, 133-144. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.185>
- [7] Cimmino, G., Loffredo, F.S., Morello, A., D'Elia, S., De Palma, R., Cirillo, P., et al. (2017) Immune-Inflammatory Activation in Acute Coronary Syndromes: A Look into the Heart of Unstable Coronary Plaque. *Current Cardiology Reviews*, **13**, 110-117.
- [8] Roy, D., Quiles, J., Avanzas, P., Arroyo-Espiguero, R., Sinha, M. and Kaski, J.C. (2006) A Comparative Study of Markers of Inflammation for the Assessment of Cardiovascular Risk in Patients Presenting to the Emergency Department with Acute Chest Pain Suggestive of Acute Coronary Syndrome. *International Journal of Cardiology*, **109**, 317-321. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.06.030>
- [9] Luc, G., Bard, J.M., Juhan-Vague, I., Ferrieres, J., Evans, A., Amouyel, P., et al. (2003) C-Reactive Protein, Interleu-

- kin-6, and Fibrinogen as Predictors of Coronary Heart Disease: The PRIME Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **23**, 1255-1261. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000079512.66448.1D>
- [10] Blankenberg, S., Luc, G., Ducimetière, P., Arveiler, D., Ferrières, J., Amouyel, P., *et al.* (2003) Interleukin-18 and the Risk of Coronary Heart Disease in European Men: The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation*, **108**, 2453-2459. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000099509.76044.A2>
- [11] Kamath, J., Prpich, G. and Jillani, S. (2015) Sleep Disturbances in Patients with Medical Conditions. *Psychiatric Clinics of North America*, **38**, 825-841. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.07.011>
- [12] Irwin, M.R., Olmstead, R. and Carroll, J.E. (2016) Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biological Psychiatry*, **80**, 40-52. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.014>
- [13] Weber, C., Shantsila, E., Hristov, M., Caligiuri, G., Guzik, T., Heine, G.H., *et al.* (2016) Role and Analysis of Monocyte Subsets in Cardiovascular Disease. Joint Consensus Document of the European Society of Cardiology (ESC) Working Groups "Atherosclerosis & Vascular Biology" and "Thrombosis". *Thrombosis and Haemostasis*, **116**, 626-637. <https://doi.org/10.1160/TH16-02-0091>
- [14] Fioranelli, M., Bottaccioli, A.G., Bottaccioli, F., Bianchi, M., Rovesti, M. and Rocchia, M.G. (2018) Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 2031. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02031>
- [15] Krumm, B., Xiang, Y. and Deng, J. (2014) Structural Biology of the IL-1 Superfamily: Key Cytokines in the Regulation of Immune and Inflammatory Responses. *Protein Science*, **23**, 526-538. <https://doi.org/10.1002/pro.2441>
- [16] Carpenter, L.L., Carvalho, J.P., Tyrka, A.R., Wier, L.M., Mello, A.F., Mello, M.F., *et al.* (2007) Decreased Adrenocorticotropic Hormone and Cortisol Responses to Stress in Healthy Adults Reporting Significant Childhood Maltreatment. *Biological Psychiatry*, **62**, 1080-1087. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.002>
- [17] Mak, A., Tang, C.S. and Ho, R.C. (2013) Serum Tumour Necrosis Factor-Alpha Is Associated with Poor Health-Related Quality of Life and Depressive Symptoms in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **22**, 254-261. <https://doi.org/10.1177/0961203312471872>
- [18] Suh, M., Choi-Kwon, S. and Kim, J.S. (2014) Sleep Disturbances after Cerebral Infarction: Role of Depression and Fatigue. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **23**, 1949-1955. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.029>
- [19] Howren, M.B., Lamkin, D.M. and Suls, J. (2009) Associations of Depression with C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine*, **71**, 171-186. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181907c1b>
- [20] Nishino, H., Hida, H., Takei, N., Kumazaki, M., Nakajima, K. and Baba, H. (2000) Mesencephalic Neural Stem (Progenitor) Cells Develop to Dopaminergic Neurons More Strongly in Dopamine-Depleted Striatum than in Intact Striatum. *Experimental Neurology*, **164**, 209-214. <https://doi.org/10.1006/exnr.2000.7426>
- [21] Thornton, P., Pinteaux, E., Gibson, R.M., Allan, S.M. and Rothwell, N.J. (2006) Interleukin-1-Induced Neurotoxicity Is Mediated by Glia and Requires Caspase Activation and Free Radical Release. *Journal of Neurochemistry*, **98**, 258-266. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03872.x>
- [22] Monje, M.L., Toda, H. and Palmer, T.D. (2003) Inflammatory Blockade Restores Adult Hippocampal Neurogenesis. *Science*, **302**, 1760-1765. <https://doi.org/10.1126/science.1088417>
- [23] Bowen, K.K., Dempsey, R.J. and Vemuganti, R. (2011) Adult Interleukin-6 Knockout Mice Show Compromised neurogenesis. *NeuroReport*, **22**, 126-130. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3182383430a44>
- [24] Khandaker, G.M., Oltean, B.P., Kaser, M., Ramana, R., Jadon, D.R., Dibben, C.R.M., *et al.* (2018) Protocol for the Insight Study: A Randomised Controlled Trial of Single-Dose Tocilizumab in Patients with Depression and Low-Grade Inflammation. *BMJ Open*, **8**, Article ID: e025333. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025333>
- [25] Hunter, C.A. and Jones, S.A. (2017) Corrigendum: IL-6 as a Keystone Cytokine in Health and Disease. *Nature Immunology*, **18**, Article No. 1271. <https://doi.org/10.1038/ni1117-1271b>
- [26] Traki, L., Rostom, S., Tahiri, L., Bahiri, R., Harzy, T., Abouqal, R., *et al.* (2014) Responsiveness of the EuroQol EQ-5D and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tocilizumab. *Clinical Rheumatology*, **33**, 1055-1060. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2609-z>
- [27] Kebir, H., Kreyborg, K., Ifergan, I., Dodelet-Devillers, A., Cayrol, R., Bernard, M., *et al.* (2007) Human T_H17 Lymphocytes Promote Blood-Brain Barrier Disruption and Central Nervous System Inflammation. *Nature Medicine*, **13**, 1173-1175. <https://doi.org/10.1038/nm1651>
- [28] Kawanokuchi, J., Shimizu, K., Nitta, A., Yamada, K., Mizuno, T., Takeuchi, H., *et al.* (2008) Production and Functions of IL-17 in Microglia. *Journal of Neuroimmunology*, **194**, 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2007.11.006>
- [29] Othy, S., Jairaman, A., Dynes, J.L., Dong, T.X., Tune, C., Yeromin, A.V., *et al.* (2020) Regulatory T Cells Suppress

- Th17 Cell Ca²⁺ Signaling in the Spinal Cord during Murine Autoimmune Neuroinflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **117**, 20088-20099. <https://doi.org/10.1073/pnas.2006895117>
- [30] Bergamo, F., Maruzzo, M., Basso, U., Montesco, M.C., Zagonel, V., Gringeri, E., *et al.* (2014) Neoadjuvant Sirolimus for a Large Hepatic Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa). *World Journal of Surgical Oncology*, **12**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-46>
- [31] Swartz, J.R., Prather, A.A., Di Iorio, C.R., Bogdan, R. and Hariri, A.R (2017) A Functional Interleukin-18 Haplotype Predicts Depression and Anxiety through Increased Threat-Related Amygdala Reactivity in Women but Not Men. *Neuropsychopharmacology*, **42**, 419-426. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.129>
- [32] Li, M., Kouzmina, E., Mccusker, M., Rodin, D., Boutros, P.C., Paige, C.J., *et al.* (2017) Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Associations with Major Depression in Cancer Patients. *Psycho-Oncology*, **26**, 2149-2156. <https://doi.org/10.1002/pon.4316>
- [33] Lam, D., Ancelin, M.L., Ritchie, K., Freak-Poli, R., Saffery, R. and Ryan, J. (2018) Genotype-Dependent Associations between Serotonin Transporter Gene (*SLC6A4*) DNA Methylation and Late-Life Depression. *BMC Psychiatry*, **18**, Article No. 282. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1850-4>
- [34] 韩秋青. 肿瘤坏死因子与冠心病及冠脉旁路移植术的关系[J]. 吉林医学, 2010, 31(12): 1689-1690.
- [35] Luzina, I.G., Todd, N.W., Sundararajan, S. and Atamas, S.P. (2015) The Cytokines of Pulmonary Fibrosis: Much Learned, Much more to Learn. *Cytokine*, **74**, 88-100. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.11.008>
- [36] Bagdonas, E., Raudoniute, J., Bruzauskaite, I. and Aldonyte, R. (2015) Novel Aspects of Pathogenesis and Regeneration Mechanisms in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **10**, 995-1013. <https://doi.org/10.2147/COPD.S82518>
- [37] Sasayama, D, Hattori K., Wakabayashi, C., Teraishi, T., Hori, H., Ota, M., *et al.* (2013) Increased Cerebrospinal Fluid Interleukin-6 Levels in Patients with Schizophrenia and Those with Major Depressive Disorder. *Journal of Psychiatric Research*, **47**, 401-406. <https://doi.org/10.1016/j.jcyto.2014.11.008>
- [38] Christoffel, D.J., Golden, S.A. and Russo, S.J. (2011) Structural and Synaptic Plasticity in Stress-Related Disorders. *Reviews in the Neurosciences*, **22**, 535-549. <https://doi.org/10.1515/RNS.2011.044>
- [39] The Emerging Risk Factors Collaboration (2010) C-Reactive Protein Concentration and Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Mortality: An Individual Participant Meta-Analysis. *Lancet*, **375**, 132-140. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61717-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61717-7)
- [40] Valkanova, V., Ebmeier, K.P. and Allan, C.L. (2013) CRP, IL-6 and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis Of Longitudinal Studies. *Journal of Affective Disorders*, **150**, 736-744. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.004>
- [41] Khandaker, G.M., Zuber, V., Rees, J.M.B., Carvalho, L., Mason, A.M., Foley, C.N., *et al.* (2020) Shared Mechanisms between Coronary Heart Disease and Depression: Findings from a Large UK General Population-Based Cohort. *Molecular Psychiatry*, **25**, 1477-1486. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0395-3>