

慢性阻塞性肺疾病合并焦虑抑郁血清学标志物最新研究进展

陆孝灵^{1*}, 冷静^{2#}, 陈璐¹, 李莉¹, 夏应婷¹

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²云南省第三人民医院呼吸与危重症学科, 云南 昆明

收稿日期: 2024年6月11日; 录用日期: 2024年7月4日; 发布日期: 2024年7月11日

摘要

慢性阻塞性肺疾病是一种异质性肺部状态, 其特征是慢性呼吸系统症状(呼吸困难、咳嗽、咳痰), 其常见的症状包括呼吸困难、咳嗽和咳痰, 还可能会出现焦虑、抑郁等并发症。目前, 慢阻肺患者发生焦虑、抑郁的风险远远高于正常人群, 而焦虑、抑郁的发生可能影响慢阻肺患者的治疗效果, 降低其生活质量。因此, 及时评估慢阻肺患者合并焦虑、抑郁状态具有重要意义。本文就慢阻肺合并焦虑抑郁状态的血清标志物的最新研究进展做一综述。

关键词

慢阻肺, 焦虑, 抑郁, 血清学标记物

Recent Advances in Serological Markers of Anxiety and Depression in Combination with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Xiaoling Lu^{1*}, Jing Leng^{2#}, Lu Chen¹, Li Li¹, Yingting Xia¹

¹School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

²Department of Respiratory and Critical Care, Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan

Received: Jun. 11th, 2024; accepted: Jul. 4th, 2024; published: Jul. 11th, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陆孝灵, 冷静, 陈璐, 李莉, 夏应婷. 慢性阻塞性肺疾病合并焦虑抑郁血清学标志物最新研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 297-304. DOI: 10.12677/acm.2024.1472014

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous lung condition characterized by chronic respiratory symptoms (dyspnoea, cough and sputum), which commonly include dyspnoea, cough and sputum, and may be associated with comorbidities such as anxiety and depression. Currently, the risk of anxiety and depression in patients with COPD is much higher than that in the normal population, and the occurrence of anxiety and depression may affect the therapeutic effect and reduce the quality of life of patients with COPD. Therefore, it is important to assess the combined anxiety and depression status of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a timely manner. In this article, we present a review of the latest research progress on serum markers of anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Anxiety, Depression, Serological Markers

Copyright © 2024 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. 引言

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)简称慢阻肺, 是一种异质性肺部状态, 其特征是慢性呼吸系统症状(呼吸困难、咳嗽、咳痰), 原因与气道异常(支气管炎、细支气管炎)和/或肺泡(肺气肿)相关, 通常表现为持续性、进行性加重的气流阻塞。随着慢阻肺风险因素的不断累积和人口老龄化趋势的加剧, 预计未来几十年慢阻肺的疾病负担将显著上升[1]。慢阻肺作为一种慢性疾病, 其常见的合并症不仅严重影响患者的生活质量, 还会干扰他们对其他健康问题的感知, 从而加剧疾病的预后不良[2] [3]。其中抑郁和焦虑是慢阻肺患者尤为常见的心理合并症, 据估计其患病率分别高达 8.80%和 2.96% [4]。因为它们的症状通常与慢阻肺重叠, 所以抑郁和焦虑的识别和治疗具有挑战性[5]。加之当前临床检测方法的局限性和不足, 患者往往难以得到及时准确的诊断和治疗, 从而错过了最佳的治疗时机。血清生物标志物在慢性阻塞性肺疾病合并焦虑抑郁的早期诊断与监测中占据着举足轻重的地位。这些生物标志物不仅为医生提供了一个客观且精确的衡量标准, 有助于他们更准确地进行疾病诊断, 还能在治疗过程中监测相关指标的动态变化, 从而实时反映疾病的进展情况和治疗效果。本综述旨在深入探讨慢阻肺合并焦虑抑郁时血清生物标志物的研究进展, 以期能为慢阻肺合并焦虑抑郁的早期临床诊治提供有力的科学依据和参考。

2. 病理生理

COPD 合并焦虑抑郁的病理生理机制错综复杂, 当前对于这一关联背后的机制仍不完全清晰[6]。然而, 现有研究揭示了几个可能的危险因素, 包括 COPD 的全身性炎症、频繁的急性加重、吸烟习惯、性别差异以及个体的认知水平等, 这些因素均可能促使 COPD 患者并发焦虑/抑郁[7]。COPD 患者往往承受着长期的心理压力和负性情绪体验, 这些情绪压力可能进一步导致免疫应答的失衡, 从而刺激炎症因子的过度释放, 最终可能发展为焦虑/抑郁的症状[8] [9]。因此, 慢阻肺本身被视为发生焦虑/抑郁的高风险

因素之一[10]。

3. 血清标志物

3.1. 血常规指标

中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是评估机体炎症状态和免疫平衡的重要指标,它综合了中性粒细胞(负责非特异性炎症反应和分泌炎症介质)和淋巴细胞(代表免疫系统的调节)的数量,反应了机体的炎症状态和免疫平衡,比起单一的指标具有更好的预测作用。Long J 等人[11]发现,慢性阻塞性肺病的严重程度和生活质量与抑郁/焦虑症状的发生密切相关,NLR、MLR 和 RDW 可能是评估 COPD 炎症程度的新指标,表明 NLR 可用作检测 COPD 并发抑郁症的潜在生物标记物。

单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)是一种评估炎症状态和免疫系统活性的血液检测指标。Long J 等人[12]在 2023 年进行了一项横断面研究和病例对照研究后指出 MLR 与 COPD 患者的心肺疾病和抑郁密切相关,为临床提供了一个新视角。

红细胞分布宽度(RDW)是反映外周血红细胞体积变化的参数[13]。在一项关于红细胞分布宽度和 COPD 的研究中发现,红细胞分布宽度增加会增加 COPD 患者罹患肺心病的风险,并认为红细胞分布宽度与 COPD 患者的抑郁症状密切相关[14],在同时存在抑郁和/或焦虑的情况下,红细胞分布宽度对 COPD 具有临床诊断价值[11]。

3.2. 凝血标志物

纤维蛋白原(FIB)作为一种重要的急性时相反应蛋白和促炎标志物,Thorax 等人[15]的研究发现与 COPD 恶化密切相关。近年越来越多的学者发现,与同年龄、同性别的健康人相比,有精神症状的病人往往伴有高胆红素,FIB 水平也更高。随着病情的恶化,这种现象会变得更加明显。焦虑、抑郁和睡眠障碍等心理因素的评分与患者的 FIB 水平呈正相关,揭示了心理状态与血液学指标之间的密切关系[16]。窦静波等人[17]的研究则恰恰相反,他们发现血浆中的 FIB 含量相对较低。MG 等人[18]报道,TT、PT、APTT 及 FIB 变化情况有望成为 COPD 合并焦虑/抑郁患者的诊断及疗效判定的指标。这些研究结果之间的差异,凸显了当前对于这一领域认识的不足,需要进一步深入探索。FIB 与抑郁症之间关系的生物机制尚不清楚。现有研究表明,在 FIB 的刺激下会增加白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 等促炎细胞因子的合成,进而增加这些炎症因子的水平[14]。这些促炎细胞因子会激活吡咯啉-2,3-二氧化酶(IDO),导致脑源性神经营养因子失调,从而诱发抑郁症[19]。

D 二聚体作为纤维蛋白降解产物,在评估继发性红细胞生成过多的凝血机制以及反映高凝状态和血栓状态方面发挥着重要作用。研究表明,COPD 患者普遍存在高凝状态,其 D-二聚体水平明显高于健康人群。即使是病情稳定的 COPD 患者,其体内仍存在高凝状态,D-二聚体水平仍显著升高[20]。郝明霞等[21]发现在梗死面积较小、病情较轻的卒中患者中 PT、APTT、TT 延长可能是脑卒中后抑郁(PSD)的危险因素,D-二聚体水平升高可能是 PSD 的保护因素。由此可推断出 D-二聚体可作为 COPD 合并焦虑/抑郁患者的诊断及疗效判定的指标。

3.3. 促炎介质

细胞因子是免疫活性细胞释放的信号分子,具有调节免疫反应的生物活性。它们主要分为两大类:前炎症细胞因子和抗炎症细胞因子。促炎细胞因子如 IL-1、IL-6、IFN- γ (干扰素- γ)和 TNF- α (肿瘤坏死因子- α)通过复杂的机制参与抑郁症的发病。这些细胞因子可直接刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴,增加交感神经系统的活性,抑制海马的神经功能,降低神经可塑性,促进色氨酸(5-羟色氨酸的前体)的分解,从而

对抑郁症的病理过程产生影响[10]。

白细胞介素(ILs)是由白细胞释放的一组小的蛋白或肽信号分子,在调节免疫和炎症反应中起着至关重要的作用。ILs种类繁多,每种都有独特的功能和作用机制,ILs与ldr之间存在密切联系。IL-1 β 是IL-1家族的成员,是IL-1 β 前体被caspase-1激活后的产物。NLRP3炎性体复合体的下调增加了半胱天冬酰胺-1的表达和活性,随后产生了具有生物活性的IL-1 β [22]。COPD患者体内高水平的IL-1 β 已被证明与炎性体活化增加有关[20];Małujło-Balcerska E等人的研究[23]进一步推测,COPD患者血清中IL-1 β 水平的变化可能是导致抑郁的原因之一。

血清一氧化氮(NO)是一种强效的血管活性介质,由内皮NO合酶从精氨酸中产生。在重度抑郁症的病理学研究发现,一氧化氮信号在炎症通路的调节中发挥着重要作用[24]。其中,血清NO浓度与COPD患者的肺功能密切相关;Duan W等人[25]的研究表明,COPD抑郁症患者的血清NO浓度显著升高,提示其可作为AECOPD合并抑郁症的潜在生物标志物。

可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(sTRAIL)是肿瘤坏死因子家族的一员,它不仅参与炎症反应,还在细胞凋亡过程中发挥重要作用。研究表明,COPD患者血清中sTRAIL的高表达与TNF- α 和C反应蛋白等多种炎症因子呈正相关,这表明sTRAIL可能与其他炎症因子协同作用,以减弱肺功能[26]。同时sTRAIL被认为是重度抑郁症的潜在标志物[27],可能与合并抑郁症的发病机制有关[28],这一发现为今后的研究提供了新的方向。

3.4. 其他相关分子

皮质醇(Cortisol)是一种由肾上腺皮质分泌的糖皮质激素,在人体应对压力的过程中发挥着重要作用。它的分泌受下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)的精确调节。在正常生理条件下,HPA轴通过负反馈机制维持激素水平的稳定。然而,在抑郁症等情况下,炎症等因素的影响会导致HPA轴负反馈机制异常,进而诱发HPA轴过度激活,增加血浆皮质醇水平,导致无法有效抑制炎症反应,最终诱发一系列行为变化[29]。这一发现与Du YJ等人的研究结果吻合,他们强调促炎细胞因子和皮质醇在COPD和抑郁症的发病机制中起着关键作用。COPD伴发抑郁症患者唾液皮质醇水平在早晨较低,而在傍晚显著升高,且这种模式与患者的抑郁程度呈负相关,为抑郁症的生物学机制提供了新的见解[30]。对皮质醇的深入研究将有助于加深我们对应激反应机制的理解,并为COPD并发抑郁症的治疗提供新的策略。

γ -氨基丁酸(GABA)是哺乳动物中枢神经系统中一种重要的抑制性神经递质,其功能异常与包括抑郁症在内的多种神经精神疾病密切相关[31]。Duan W等人的一项研究显示,AECOPD合并抑郁症患者的GABA水平明显低于单纯AECOPD患者,这种降低可能与气道炎症加重有关,GABA可能是AECOPD并发抑郁症的独立危险因素[25]。

脑源性神经营养因子(BDNF)是一种促进神经生长的重要蛋白,其前体proBDNF在调节神经细胞结构方面发挥着不同的作用。proBDNF通过激活滋养细胞受体p75,显著减少前脑核中的胆碱能纤维和海马神经元的树突棘,而BDNF则通过酪氨酸激酶B的活性促进这些神经元中的纤维和树突棘的生长。BDNF是一种由119个氨基酸残基组成的分泌型成熟肽,不仅参与神经元的生长和发育,还能调节氧化还原反应转录因子-核因子2相关核因子(Nrf2)的核转位,并激活抗氧化防御。Nrf2是氧化还原平衡的主调节因子,控制着20多种不同的抗氧化防御系统,是氧化还原平衡的主调节因子。它是氧化还原平衡的调节器,控制着20多个抗氧化基因的表达。当BDNF水平降低时,Nrf2转位受到抑制,导致解毒/激活抗氧化酶功能受损,从而导致持续的氧化应激,增加抑郁症的易感性[32]。这项研究揭示了BDNF可能参与COPD并发抑郁症的发病机制,并暗示其作为潜在治疗靶标的可能性,为未来的研究开辟了新方向。

巨噬细胞抑制因子(MIF)是另一种在免疫和炎症反应中发挥核心作用的细胞因子。MIF不仅参与免疫

炎症反应并导致抑郁症的发病,而且在 COPD 的病生中也发挥着重要作用。一项研究称 COPD 患者血清、痰液和支气管肺泡灌洗液中巨噬细胞 MIF 含量较高[19]。因此, MIF 可能是预测 COPD 患者合并抑郁症的潜在筛查指标,为临床诊断和治疗提供了新的视角。

表皮生长因子(EGF)是表皮生长因子家族的一员,具有多种多样的功能,在细胞生长、分化和存活的调控中发挥着核心作用。窦静波等人的研究[17]发现,慢性阻塞性肺疾病患者体内的表皮生长因子水平明显升高,并与焦虑/抑郁有关,这为了解该疾病的发病机制提供了新的线索。

脱碘酶碘甲腺原氨酸(DIO)是重要的免疫炎症标志物,可诱导和/或降解细胞因子,并在调节细胞因子活性方面发挥作用。2 型脱碘酶(DIO2)在炎症状态下上调[28],其活性低下与抑郁症状有关[25],抑郁和焦虑症状往往与 COPD 的症状重叠[5]。所以 DIO 可用于评估 COPD 合并抑郁症的风险[23]。

半乳糖凝集素 3 是唯一由各种人体组织和细胞类型产生的嵌合半乳糖凝集素,主要在上皮细胞和免疫细胞中表达[33]。它通过调节白细胞介素-17 和 MUC5AC 基因的表达,直接影响呼吸道的粘液分泌和睑板腺的炎症状态,因此是状态评估的重要工具[34]。同时,半乳糖凝集素 3 作为抑郁症的炎症标志物,与净蛋白-1 和白细胞介素-33 一起预测抑郁症患者的认知能力下降[35],这表明半乳糖凝集素 3 与 COPD 并发的抑郁症之间可能存在联系。

摄取抑制因子-1 是一种在中枢和外周组织中表达的新型脂肪因子,在睡眠呼吸暂停综合征患者中高度表达,并与患 2 型糖尿病风险增加有关[36]。此外,摄取抑制因子-1 还是稳定型慢性阻塞性肺病肺气肿表型的炎症标志物[37]。在一项基于亚洲人群的荟萃分析中指出该因子的高表达与抑郁风险的增加有关[38],这一发现为理解慢性阻塞性肺病与抑郁之间的关系提供了新的线索。

细胞免疫或体液免疫失衡(Th1/Th2 imbalance) Th1 细胞主导细胞免疫,负责抵御细胞内病原体,而 Th2 细胞负责通过产生抗体抵御细胞外病原体,从而介导体液免疫。病原体进入人体后,会导致 Th1/Th2 比例失调。Yohannes AM 等人[39]开展了一项大型前瞻性队列研究,探讨 Th1/Th2 对 COPD 患者肺功能和抑郁症状的影响,结果表明炎症细胞因子的异常表达可能与 COPD 患者抑郁症状的出现和肺功能下降密切相关,抑郁并发症会对慢性阻塞性肺病患者的生活质量、疾病进展和预后产生负面影响。另一项研究显示,患有 COPD 合并抑郁症的老年患者肺功能显著下降,血清 Th1/Th2 水平显著升高。这表明,血清 Th1/Th2 标记物之间的不平衡可能是评估 COPD 患者抑郁症的潜在预后因素[40]。这些结果不仅为深入了解 COPD 与抑郁之间的关联提供了新的视角,也为未来的治疗策略提供了宝贵的信息。通过调节 Th1/Th2 平衡,我们可以更有效地缓解 COPD 患者的抑郁症状,改善他们的生活质量和预后。

Chen 等人[41]首次发现,抑郁症患者体内的 Th17 细胞水平异常高。尤其在自杀风险的重度抑郁患者中,Th17 细胞水平更高[42]。近年来,抗 IL-17A 治疗成功减轻了 40%患有重度抑郁症(MDD)的银屑病患者们的抑郁症状[43]。啮齿类动物模型研究再次证实了 Th17/IL-17A 与抑郁症之间的密切联系[44]。Roos 等人[45]在从稳定的 COPD 患者获得的肺样本中得 IL-17A 的表达与 COPD 疾病进展相关。有研究表明,Th17 细胞可能在 COPD 和侵袭性肺曲霉病的发病机制中扮演重要角色[46]。Th17 水平的变化可能是评估 COPD 患者患抑郁症可能性的重要标志。

TLRs 是一类天然免疫受体,是天然免疫和获得性免疫之间的桥梁。其中,TLR4 是哺乳动物中发现的第一个 TLR,在肺部健康中发挥着特别重要的作用。当空气污染、吸烟、病毒或细菌感染等有害因素侵袭肺组织时,配体与组织和炎症细胞上的 TLR4 结合,触发细胞内信号通路,进而激活 NF- κ B(核因子- κ B)。这一过程会调节多种炎症介质的表达,尤其是 IL-1 和 TNF- α 等原发性炎症介质的显著增加。这些神经递质的释放还会刺激肺泡巨噬细胞产生大量继发性炎症因子和神经递质,如 IL-8 和 IL-6,进而吸引中性粒细胞参与 COPD 炎症反应,这与 COPD 的发病机制密切相关[47]。Kéri 等人[48]的研究发现重度抑郁患者的 TLR4 表达水平明显高于健康对照组。所有这些结果都说明焦虑抑郁与 TLR4 之间的联系。

蒋明对小鼠的研究也证明了这一点,他发现患有 COPD 的小鼠体内的 TLR4 水平明显高于未患 COPD 的小鼠,这表明 COPD 可能是焦虑抑郁发病的基础[49]。COPD 患者往往因长期处于负面情绪体验中而导致免疫反应失衡,从而引发高水平炎症因子的释放[12],进而可能患上焦虑抑郁。因此,慢性阻塞性肺病被认为是导致焦虑抑郁的高危因素之一[3]。尽管 TLR4 与抑郁症之间的确切关系尚未得到进一步研究,但越来越多的研究已开始表明,TLR4 激活和 TLR4 介导的炎症因子与某些抑郁症状之间存在密切关系,并可能在抑郁症的发生和发展中发挥直接作用[50]。这些发现为今后的研究提供了新的目标。

4. 结论

迄今为止, COPD 患者焦虑和抑郁的病因和病理生理学已在分子水平上得到研究,但发病机制仍不清楚。大量基础研究已经产生了新的生物标志物和治疗靶点,一些临床研究也证明了皮质醇、GABA、MIF、DIO 和 TRAIL 在预测和评估 COPD 方面的潜在价值。遗憾的是, COPD 合并焦虑/抑郁状态的患者症状相互重叠,目前临床上尚缺乏确切的生物标志物去识别。因此,仍需继续进行深入的多学科研究,以了解 COPD 的具体发病机制,确定诊断生物标志物和最佳治疗靶点,改善患者的预后,提高他们的生活质量和生存率。

参考文献

- [1] Singh, D., Agusti, A., Anzueto, A., Barnes, P.J., Bourbeau, J., Celli, B.R., *et al.* (2019) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD Science Committee Report 2019. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1900164. <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
- [2] Miravittles, M., Calle, M., Molina, J., Almagro, P., Gómez, J., Trigueros, J.A., *et al.* (2022) [Translated Article] Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological Treatment of Stable COPD. *Archivos de Bronconeumología*, **58**, T69-T81. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.026>
- [3] García-Sanz, M.T. and González-Barcala, F.J. (2021) COPD Is More than Just Lung Function: Let's Not Forget Depression. *Archivos de Bronconeumología*, **57**, 519-520.
- [4] Izquierdo, J.L., Morena, D., González, Y., Paredero, J.M., Pérez, B., Graziani, D., *et al.* (2021) Manejo clínico de la EPOC en situación de vida real. Análisis a partir de big data. *Archivos de Bronconeumología*, **57**, 94-100. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.12.025>
- [5] Willgoss, T.G. and Yohannes, A.M. (2013) Anxiety Disorders in Patients with COPD: A Systematic Review. *Respiratory Care*, **58**, 858-866. <https://doi.org/10.4187/respcare.01862>
- [6] Pumar, M.I., Gray, C.R., Walsh, J.R., Yang, I.A., Rolls, T.A. and Ward, D.L. (2014) Anxiety and Depression-Important Psycho-Logical Comorbidities of COPD. *Journal of Thoracic Disease*, **6**, 1615-1631.
- [7] 叶志鹏, 陈磊. 慢性阻塞性肺疾病合并焦虑抑郁的研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2019, 18(5): 491-494.
- [8] Tzanakis, N., Hillas, G., Perlikos, F. and Tsiligianni, I. (2015) Managing Comorbidities in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **10**, 95-109. <https://doi.org/10.2147/copd.s54473>
- [9] Pooler, A. and Beech, R. (2014) Examining the Relationship between Anxiety and Depression and Exacerbations of COPD Which Result in Hospital Admission: A Systematic Review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **9**, 315-330. <https://doi.org/10.2147/copd.s53255>
- [10] 钟南山, 蔡闯. 慢性阻塞性肺疾病与焦虑抑郁的关系[J]. 继续医学教育, 2007, 21(16): 17-19.
- [11] Long, J., Ouyang, Y., Duan, H., Xiang, Z., Ma, H., Ju, M., *et al.* (2020) multiple Factor Analysis of Depression and/or Anxiety in Patients with Acute Exacerbation Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 1449-1464. <https://doi.org/10.2147/copd.s245842>
- [12] Long, J., Xu, P., Chen, J., Liao, J., Sun, D., Xiang, Z., *et al.* (2023) Inflammation and Comorbidities of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Cytokines Put on a Mask! *Cytokine*, **172**, Article ID: 156404. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156404>
- [13] Kenneth, K., Marshall, A., Lichtman, J.T., Marcel, L. and Oliver, W.C.M. (2016) Williams Hematology. 9th Edition, McGraw-Hill Education.
- [14] Aydin, M., Altintas, N., Cem Mutlu, L., Bilir, B., Oran, M., Tülübaş, F., *et al.* (2015) Asymmetric Dimethylarginine Contributes to Airway Nitric Oxide Deficiency in Patients with COPD. *The Clinical Respiratory Journal*, **11**, 318-327.

- <https://doi.org/10.1111/crj.12337>
- [15] Ingebrigtsen, T.S., Marott, J.L., Rode, L., Vestbo, J., Lange, P. and Nordestgaard, B.G. (2015) Fibrinogen and A₁-Antitrypsin in COPD Exacerbations. *Thorax*, **70**, 1014-1021. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207561>
 - [16] Poole, L. and Jackowska, M. (2017) The Epidemiology of Depressive Symptoms and Poor Sleep: Findings from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *International Journal of Behavioral Medicine*, **25**, 151-161. <https://doi.org/10.1007/s12529-017-9703-y>
 - [17] 窦静波, 庞红燕, 李云芳, 等. 慢阻肺合并焦虑抑郁、抑郁的血清生物标志物研究[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(12): 926-932.
 - [18] Andersen, M.G., Hvas, C.L., Tønnesen, E. and Hvas, A. (2014) Thromboelastometry as a Supplementary Tool for Evaluation of Hemostasis in Severe Sepsis and Septic Shock. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **58**, 525-533. <https://doi.org/10.1111/aas.12290>
 - [19] Russell, K.E., Chung, K.F., Clarke, C.J., Durham, A.L., Mallia, P., Footitt, J., *et al.* (2016) The MIF Antagonist ISO-1 Attenuates Corticosteroid-Insensitive Inflammation and Airways Hyperresponsiveness in an Ozone-Induced Model of COPD. *PLOS ONE*, **11**, e0146102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146102>
 - [20] McVey, M.J., Steinberg, B.E. and Goldenberg, N.M. (2021) Inflammasome Activation in Acute Lung Injury. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **320**, L165-L178. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00303.2020>
 - [21] 郝明霞. 凝血四项、D-二聚体水平与卒中后抑郁的关联性研究[D]: [硕士学位论文]. 秦皇岛: 华北理工大学, 2023.
 - [22] Rumora, L., Hlapčić, I., Hulina-Tomašković, A., Somborac-Baćura, A., Bosnar, M. and Rajković, M.G. (2020) Pathogen-Associated Molecular Patterns and Extracellular Hsp70 Interplay in NLRP3 Inflammasome Activation in Monocytic and Bronchial Epithelial Cellular Models of COPD Exacerbations. *APMIS*, **129**, 80-90. <https://doi.org/10.1111/apm.13089>
 - [23] Małujło-Balcerska, E., Sipowicz, K. and Pietras, T. (2023) Comparing Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Depressive Disorder in Terms of Inflammation-Related Biomarkers. *Archives of Medical Science*, **19**, 814-819. <https://doi.org/10.5114/aoms/161803>
 - [24] Ghasemi, M. (2019) Nitric Oxide: Antidepressant Mechanisms and Inflammation. *Advances in Pharmacology*, **86**, 121-152.
 - [25] Duan, W. and Cheng, M. (2023) Diagnostic Value of Serum Neuroactive Substances in the Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Depression. *Open Life Sciences*, **18**, Article ID: 20220693. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0693>
 - [26] Klaus, F., Guetter, K., Schlegel, R., Spiller, T.R., Seifritz, E., Cathomas, F., *et al.* (2021) Common and Disorder-Specific Upregulation of the Inflammatory Markers TRAIL and CCL20 in Depression and Schizophrenia. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 19204. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98769-0>
 - [27] Ajala, O., Zhang, Y., Gupta, A., Bon, J., Sciruba, F. and Chandra, D. (2018) Decreased Serum TRAIL Is Associated with Increased Mortality in Smokers with Comorbid Emphysema and Coronary Artery Disease. *Respiratory Medicine*, **145**, 21-27. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.10.018>
 - [28] 张长洪, 张志华, 姬泽萱. 血清可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体、半乳凝素 3、摄食抑制因子-1 与慢性阻塞性肺疾病合并抑郁的相关性分析[J]. 中国医药导报, 2023, 20(29): 116-120.
 - [29] Al-shair, K., Kolsum, U., Dockry, R., Morris, J., Singh, D. and Vestbo, J. (2011) Biomarkers of Systemic Inflammation and Depression and Fatigue in Moderate Clinically Stable COPD. *Respiratory Research*, **12**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-3>
 - [30] Du, Y., Yang, C., Li, B., Wu, X., Lv, Y., Jin, H., *et al.* (2014) Association of Pro-Inflammatory Cytokines, Cortisol and Depression in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Psychoneuroendocrinology*, **46**, 141-152. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.04.020>
 - [31] Lu, K., Hong, Y., Tao, M., Shen, L., Zheng, Z., Fang, K., *et al.* (2022) Depressive Patient-Derived GABA Interneurons Reveal Abnormal Neural Activity Associated with HTR2C. *EMBO Molecular Medicine*, **15**, e16364. <https://doi.org/10.15252/emmm.202216364>
 - [32] 张晓飞, 刘兴宇, 崔建忠, 等. 血清脑源性神经营养因子水平对保守治疗的高血压脑出血患者抑郁情绪的影响[J]. 中国脑血管病杂志, 2019, 16(9): 466-470.
 - [33] Sundqvist, M., Andelid, K., Ekberg-Jansson, A., Bylund, J., Karlsson-Bengtsson, A. and Lindén, A. (2021) Systemic Galectin-3 in Smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Bronchitis: The Impact of Exacerbations. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 367-377.

- <https://doi.org/10.2147/copd.s283372>
- [34] Mammen, M.J., Ali, J., Aurora, A., Sharma, U.C., Aalinkeel, R., Mahajan, S.D., *et al.* (2021) IL-17 Is a Key Regulator of Mucin-Galectin-3 Interactions in Asthma. *International Journal of Cell Biology*, **2021**, Article ID: 9997625. <https://doi.org/10.1155/2021/9997625>
- [35] King, D.R., Salako, D.C., Arthur-Bentil, S.K., Rubin, A.E., Italiya, J.B., Tan, J.S., *et al.* (2021) Relationship between Novel Inflammatory Biomarker Galectin-3 and Depression Symptom Severity in a Large Community-Based Sample. *Journal of Affective Disorders*, **281**, 384-389. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.050>
- [36] 刘亚男, 何宁, 勾璇. 2 型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 Chemerin、Nesfatin-1、Obestatin 的检测水平及意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(24): 2614-2617.
- [37] Leivo-Korpela, S., Lehtimäki, L., Hämäläinen, M., Vuolteenaho, K., Kööbi, L., Järvenpää, R., *et al.* (2014) Adipokines NUCB2/nesfatin-1 and Visfatin as Novel Inflammatory Factors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Mediators of Inflammation*, **2014**, Article ID: 232167. <https://doi.org/10.1155/2014/232167>
- [38] Liu, M., Shen, X., Du, X. and Jiang, H. (2020) Plasma Levels of Nesfatin-1 as a New Biomarker in Depression in Asians: Evidence from Meta-Analysis. *Biomarkers*, **25**, 228-234. <https://doi.org/10.1080/1354750x.2020.1736157>
- [39] Yohannes, A.M., Jin, J.W. and Kunik, M.E. (2022) Benefit-Risk Assessment of Psychotropic Drugs in Older Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Drugs & Aging*, **39**, 323-332. <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00935-0>
- [40] Zhang, T., Wang, G., Li, Q., Yan, P., Sun, J. and Jin, Y. (2023) Relationship between Serum Th1/th2 Imbalance and Depression in Elderly Patients with COPD and Its Clinical Implications. *Technology and Health Care*, **31**, 2047-2058. <https://doi.org/10.3233/thc-230665>
- [41] Chen, Y., Jiang, T., Chen, P., Ouyang, J., Xu, G., Zeng, Z., *et al.* (2011) Emerging Tendency towards Autoimmune Process in Major Depressive Patients: A Novel Insight from Th17 Cells. *Psychiatry Research*, **188**, 224-230. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.10.029>
- [42] Schiweck, C., Valles-Colomer, M., Arolt, V., Müller, N., Raes, J., Wijkhuijs, A., *et al.* (2020) Depression and Suicidality: A Link to Premature T Helper Cell Aging and Increased Th17 Cells. *Brain, Behavior, and Immunity*, **87**, 603-609. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.02.005>
- [43] Griffiths, C.E.M., Fava, M., Miller, A.H., Russell, J., Ball, S.G., Xu, W., *et al.* (2017) Impact of Ixekizumab Treatment on Depressive Symptoms and Systemic Inflammation in Patients with Moderate-To-Severe Psoriasis: An Integrated Analysis of Three Phase 3 Clinical Studies. *Psychotherapy and Psychosomatics*, **86**, 260-267. <https://doi.org/10.1159/000479163>
- [44] Zhang, C., Zhang, Y., Li, Y., Liu, B., Wang, H., Li, K., *et al.* (2019) Minocycline Ameliorates Depressive Behaviors and Neuro-Immune Dysfunction Induced by Chronic Unpredictable Mild Stress in the Rat. *Behavioural Brain Research*, **356**, 348-357. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.07.001>
- [45] Roos, A.B. and Stampfli, M.R. (2017) Targeting Interleukin-17 Signalling in Cigarette Smoke-Induced Lung Disease: Mechanistic Concepts and Therapeutic Opportunities. *Pharmacology & Therapeutics*, **178**, 123-131. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.04.001>
- [46] Guo, L., Wu, X. and Wu, X. (2023) Aspergillus Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases. *The Clinical Respiratory Journal*, **17**, 129-138. <https://doi.org/10.1111/crj.13585>
- [47] Medzhitov, R. (2001) Toll-Like Receptors and Innate Immunity. *Nature Reviews Immunology*, **1**, 135-145. <https://doi.org/10.1038/35100529>
- [48] Kéri, S., Szabó, C. and Kelemen, O. (2014) Expression of Toll-Like Receptors in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Response to Cognitive-Behavioral Therapy in Major Depressive Disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, **40**, 235-243. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.03.020>
- [49] 蒋明, 王昌明, 韩旭惠, 等. COPD 大鼠原代肺动脉平滑肌细胞中 MCP-1、TGF- β 1 和 TLR4 蛋白的检测[J]. 郑州大学学报(医学版), 2017, 52(5): 641-644.
- [50] 梁苗苗, 李宏云, 苗少一, 等. 非药物干预前后慢性阻塞性肺疾病继发焦虑抑郁患者 TLR4、IL-6、TNF- α 的变化及临床意义[J]. 中国健康心理学杂志, 2019, 27(4): 527-532.