

基于氧化应激和炎症的抑郁症外周血液生物标志物研究进展

张文烜, 陈允恩*

华北理工大学心理与精神卫生学院, 河北省心理健康与脑科学重点实验室, 河北 唐山

收稿日期: 2024年12月26日; 录用日期: 2025年3月7日; 发布日期: 2025年3月17日

摘要

目前, 抑郁症(major depressive disorder, MDD)的发病率较高, 而关于MDD的诊断缺少客观依据, 生物标志物的研究将有望改善MDD诊断依赖于主观判断这一现状。氧化应激假说和炎症假说是现今较为公认的MDD的病理性机制, 也是MDD生物标志物研究的理论基础。外周生物标志物能够一定程度地反映机体的氧化应激或炎症水平, 同时具有简单、经济、易于获取等优点。因此, 本研究在相关理论假说的基础之上, 就近几年MDD外周血液生物标志物的研究进行综述, 以期为未来的研究提供借鉴和帮助。其中, 最有潜力的MDD外周生物标志物分别是胆红素、尿酸、中性粒细胞与淋巴细胞比值。

关键词

抑郁症, 外周生物标志物, 氧化应激, 炎症, 胆红素, 尿酸

Research Progress of Peripheral Blood Biomarkers of Depression Based on Oxidative Stress and Inflammation

Wenxuan Zhang, Yunen Chen*

Hebei Key Laboratory of Mental Health and Brain Science, School of Psychology and Mental Health, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: Dec. 26th, 2024; accepted: Mar. 7th, 2025; published: Mar. 17th, 2025

Abstract

Currently, the incidence of major depressive disorder (MDD) is high, and there is a lack of

*通讯作者。

文章引用: 张文烜, 陈允恩. 基于氧化应激和炎症的抑郁症外周血液生物标志物研究进展[J]. 生物医学, 2025, 15(2): 350-356. DOI: 10.12677/hjbm.2025.152041

objective basis for the diagnosis of MDD. Biomarker research is expected to improve the status quo that the diagnosis of MDD relies on subjective judgement. The oxidative stress and inflammation hypotheses are nowadays more widely accepted pathological mechanisms affecting MDD, and they are also the theoretical basis for MDD biomarker research. Peripheral biomarkers can reflect the level of oxidative stress or inflammation to a certain extent, and at the same time, they have the advantages of simplicity, economy, and easy access. Therefore, on the basis of relevant theoretical hypotheses, this study reviews the research on peripheral blood biomarkers for MDD in recent years, with a view to providing reference and help for future research. Among them, the most promising peripheral biomarkers of MDD are bilirubin, uric acid, and neutrophil-to-lymphocyte ratio, respectively.

Keywords

Depression, Peripheral Biomarkers, Oxidative Stress, Inflammation, Bilirubin, Uric Acid

Copyright © 2025 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

抑郁症(major depressive disorder, MDD)是世界范围内最严重的精神疾病之一。患者在临床表现上呈现出高异质性和高共病性的特点,再加上对 MDD 的发病机制尚未完全了解,种种原因极大地增加了医生对患者临床诊断和治疗方案选择的困难。因此,生物标志物的研究是至关重要的。基因组学、蛋白质组学、代谢组学等的出现为生物标志物的研究提供了新的技术加持,但是其成本比较高昂,在临床实验室中并不常见。因此,研究者们开始关注外周血液生物标志物。一方面,它可以较好地反映生物体内的生理变化情况;另一方面,它简单、经济、易于测量,通过常规的血液检查即可获得,适用于大规模的临床研究。因此,本文就 MDD 外周生物标志物的生物学基础及主要实证研究进行综述。

2. 抑郁症的神经生物学基础

2.1. 氧化应激假说

人体在进行有氧代谢的过程中,会产生活性氧(ROS),如超氧阴离子、过氧化氢、羟基自由基等。ROS 是一种高活性分子,能化学地改变细胞结构,导致细胞和组织受损[1]。简言之,氧化应激(OS)就是活性氧产生过多或者抗氧化能力不足,导致需氧生物体受到损伤。其中,活性氧可以通过脂质过氧化、酶失活和 DNA 修饰等生物反应损伤细胞;而抗氧化系统薄弱,即酶促类和非酶促类抗氧化剂含量不足,同样会因无法清除过多的自由基而导致细胞受损。虽然氧化应激与抑郁症之间的关系尚未完全了解,但过往研究发现,MDD 患者的前额叶皮层和海马体的胶质细胞数量和密度显著减少[2]。氧化应激可以导致中枢神经系统中的神经元和胶质细胞丢失。因此,氧化应激在 MDD 的病因学研究中占有重要的位置。

2.2. 炎症假说

免疫系统能够保护人体免受传染性病原体和其他许多类型的伤害,而炎症或炎症反应是免疫系统激活的结果,通常表现为局部反应,由刺激、损伤或感染引起。其中,细胞因子是影响细胞功能和相互作用的小蛋白质,有促炎作用或抗炎作用。过度或长时间的炎症细胞因子活动会干扰多种神经功能,反过来又会影响神经回路的功能,包括与情绪和认知有关的功能[3]。许多类型的免疫细胞和机制可以维持体

内平衡,但它们失调往往会导致疾病,越来越多的证据表明,这种失调也会发生在包括 MDD 在内的精神疾病中[4]。

3. 氧化应激标志物

人体可以通过抗氧化防御系统保护自身免受损伤,以非酶抗氧化剂构成的细胞外液抗氧化防御体系中,胆红素(TBIL)、尿酸(UA)和白蛋白(ALB)三个生化参数指标加起来约占血浆抗氧化能力的 85%,能有效地代表外周抗氧化剂的水平[5]。

3.1. TBIL

TBIL 作为一种内源性抗氧化剂,能够调节体内的氧化还原反应,通过减少 ROS 的产生,阻止其造成严重损伤。研究发现,血清胆红素水平轻度至中度升高与氧化应激相关疾病较好的预后相关[6]。近年来, TBIL 的相关研究更多地聚焦于区分 MDD 与双相情感障碍(BD)。研究证实,在 BD 患者中,直接胆红素(DBIL)被大量消耗用来抵消氧化应激的产物,导致体内分泌更多的间接胆红素(IBIL)来弥补氧化反应的损失。与 MDD 患者相比, BD 患者的 DBIL 水平较低,IBIL 水平较高[7] [8]。这意味着 TBIL 可以作为鉴别 MDD 和 BD 的生物标志物。但是,一项研究在区分双相躁狂状态和双相抑郁状态后发现,双相抑郁状态组和 MDD 组在 TBIL 和 ALB 差异上无统计学意义[9]。另外,一项报告 TBIL 水平和 MDD 严重程度之间潜在关系的研究发现,难治性抑郁症患者比非难治性抑郁症患者的 TBIL 水平更低,而且较低的 TBIL 水平似乎与更多的终生自杀企图相关[10]。最后,也有部分研究关注于 MDD 共病问题。研究发现,即使是轻微的缺血性中风,共病 MDD 的患病率依然很高,较高水平的 IBIL 可以降低患卒中后抑郁(PSD)的风险[11],IBIL 是糖尿病与抑郁症共病的生物标志物[12]。

3.2. UA

UA 同样也是一种强大的内源性非酶抗氧化剂,能够清除自由基和防止抗坏血酸氧化,在抗氧化系统中发挥着非常关键的作用,可能成为辅助 MDD 诊断的生物标志物。研究表明, MDD 的严重程度与 UA 水平呈负相关,并且 MDD 患者的 UA 水平可能仅在特定的范围内表现出差异[13],但是,也有研究发现 MDD 的严重程度与 UA 水平呈正相关[14],这可能与患者是否存在低度炎症有关[15]。UA 也可能是预测 MDD 患者自杀风险的潜在生物标志物。有自杀风险的 MDD 患者 UA 水平显著低于非自杀 MDD 患者,而这一结果仅在女性患者中表现出来[16]。最后,UA 是 PSD 预测的潜在生物标志物。入院时较低基线水平的 UA 与出院时 PSD 的存在相关,且在 300 $\mu\text{mol/L}$ 后,随着 UA 水平的增加,患者出现 PSD 的风险显著下降[12]。

3.3. ALB

ALB 是一种急性期蛋白,可以通过结合 ROS 和活性氮(RNS)发挥抗氧化剂的作用。近几年 MDD 与 ALB 的相关研究比较少,已知的研究表明 MDD 与 ALB 之间存在显著的负相关关系[17] [18],这一结果支持 ALB 作为 MDD 辅助筛查的生物标志物。此外,较低的 ALB 水平意味着慢性肾病患者出现抑郁症状的风险增加[19];而且预示着近期有自杀企图的个体会出现更严重的抑郁症状,但这一结果仅在 45 岁以上的 MDD 患者中出现[20]。

4. 炎症标志物

MDD 与全身免疫激活有关,通过测量产生这些介质的血液细胞参数,可以更便捷地确定炎症水平。常规免疫细胞计数(ICRs)能够表明先天免疫反应和适应性免疫反应之间的平衡,是反映炎症程度的良好

指标。

4.1. 中性粒细胞与淋巴细胞的比值(NLR)

NLR 可能是一种新的预测 MDD 的炎症标志物, 是绝对中性粒细胞与绝对淋巴细胞的比值。其优点主要表现为它反映了两种互补的免疫通路, 淋巴细胞负责保护和调节各成分, 中性粒细胞则通过分泌各种炎症介质吞噬或使细胞凋亡, 并且受其他混杂因素的影响较小[21]。在单相抑郁的研究中发现, 双向抑郁的 NLR 指数要高于单相抑郁患者, 因此, NLR 具有成为单相抑郁鉴别标志物的潜力。而在与 BD 以及其他常见精神疾病的比较中发现, 双相躁狂症的 NLR 水平显著高于其他精神疾病, 这意味着躁狂期可能存在最为严重的炎症反应[22], 这表明 NLR 可能作为预测躁狂状态的生物标志物。另外, 也有研究支持 NLR 作为 MDD 自杀行为易感性的标志物, 并且在尽可能保证敏感性和特异性的条件下, 确定了 NLR 的临界值为 1.30 [23]。但是也有研究得出不同的结果, 以青少年为研究对象的调查表明, 抑郁的严重程度虽然与 NLR 之间存在显著的相关性, 但是不能预测 MDD 患者的自杀企图[24]。这可能与特定年龄群体所表现出来的炎症反应程度不同有关, 也可能受到其他混杂因素的影响。最后, 国内一项成年人队列研究发现, NLR 水平增加仅与女性抑郁症状相关, 而与男性无关[25], 这表明性别可能也是影响 NLR 水平的重要调节因素。

4.2. 单核细胞与淋巴细胞的比值(MLR)、红细胞分布宽度(RDW)

MLR 和 RDW 同样是有前景的外周炎症标志物, 然近几年的相关研究还比较少。MLR 对于鉴别单相抑郁发作具有重要意义。与单相抑郁症相比, 双相抑郁症患者表现出更高的 MLR 水平[26]。此外, MLR 可能是 MDD 自杀风险的可靠指标。近期有自杀企图的 MDD 患者 MLR 显著增加, 并且该结果不会因药物治疗产生较大波动[27]。但是这可能与患者对抗抑郁药物治疗有无反应有关, 抗抑郁药物降低了治疗反应者的 MLR, 但对抗抑郁药物无反应者, MLR 保持不变[28]。这意味着 MLR 是区分患者对抗抑郁药物有无反应的关键因素。RDW 是一种定量测量红细胞大小变异性的指标, 在成年人群中, MDD 患者的 RDW 与抑郁的严重程度有关, 但是针对青春期女性 MDD 的研究结果恰恰相反[29], 这表明 RDW 对女性青少年 MDD 患者的诊断评估没有临床价值。另外, RDW 可能是预测 PSD 的有效指标。患者入院时高水平的 RDW 与术后 3 个月的抑郁有明显关系, 因此, RDW 可能是治疗 PSD 的有效靶点[30]。

除上述通过常规体检可以获得的指标外, 炎症细胞因子也是评估生物体炎症水平的重要生物标志物。大部分研究表明, 相较于健康对照组, MDD 患者的血液中 IL-6、TNF 及 C 反应蛋白(CRP)的水平均呈现出一定程度的升高[31] [32]。此外, MDD 不同类型可能会表现出细胞因子水平的不同变化。研究发现, 非忧郁症患者表现为促炎状态, 而忧郁症患者则相反, 表现为促炎细胞因子的产生减少[33] [34]。

5. 展望

总的来说, 虽然不同的研究中氧化应激和炎症生物标志物的结果存在差异, 但这可能是受到被试样本来源、抑郁严重程度不同等因素的影响。而生物标志物可以帮助诊断、评估 MDD 的严重程度, 预测结果和指导选择适当的治疗方案, 研发新型的抗抑郁药物。通过外周血液获取相关生化指标, 更加简单、经济、便于重复测量, 并且不需要额外的试剂或技术加持。但是, 通过对文献的梳理发现, 目前的研究还存在一些不足, 未来的研究或许可以从以下几个方面进行扩展。

首先, 适当开展大规模队列研究。目前, 大多数有关 MDD 生物标志物的研究主要集中在临床患者中, 且被试量少, 而针对社区人群的队列研究不够充分。明确出现抑郁症状的个体在生物指标上的差异, 有助于早发现早预防, 避免抑郁症状转变为更严重的抑郁症, 维护广大群众的心理健康。

其次, 联合使用多种生物标志物。通过对文献的梳理可以发现, 研究者们大多以单个或几个生物标志物为研究对象, 并分别比较其在 MDD 群体中的差异。这种方法存在一个明显的问题, 即单一 MDD 生物标志物的特异性和敏感性较低。此外, 也有较少的研究尝试以多种氧化应激或炎症标志物来构建 MDD 预测模型。虽然目前对 MDD 的发病机制尚未完全了解, 但可以确定氧化应激和炎症相互强化, 共同影响着 MDD 的发生发展。因此, 在未来的研究中, 或可开展联合多种生物标志物的相关研究, 这有助于 MDD 的全面诊断和治疗。

最后, 结合心理、社会因素。根据生物-心理-社会模型, 导致 MDD 的风险因素可以从生物因素到社会因素, 再到心理因素。因此, MDD 的发生发展是多种因素共同作用的结果, 单纯使用生物学的指标是不够的。应用系统网络模型将有利于构建 MDD 相关模型。该模型认为, 系统是通过不同层面的元素间的关联联系而成的, 突出了系统中元素间的相互影响。因此, 利用该模型将生理、心理和社会三方面因素共同纳入 MDD 模型当中, 或许可以在一定程度上提高 MDD 的诊断和治疗效果。

综上所述, 目前最有潜力的 MDD 外周生物标志物分别是胆红素(TBIL)、尿酸(UA)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)。

参考文献

- [1] Kalyanaraman, B. (2013) Teaching the Basics of Redox Biology to Medical and Graduate Students: Oxidants, Antioxidants and Disease Mechanisms. *Redox Biology*, **1**, 244-257. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.01.014>
- [2] Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C. and MacQueen, G.M. (2004) Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering from Depression: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, **161**, 598-607. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.598>
- [3] Dantzer, R., O'Connor, J.C., Freund, G.G., Johnson, R.W. and Kelley, K.W. (2008) From Inflammation to Sickness and Depression: When the Immune System Subjugates the Brain. *Nature Reviews Neuroscience*, **9**, 46-56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- [4] Beurel, E., Toups, M. and Nemeroff, C.B. (2020) The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*, **107**, 234-256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
- [5] Maxwell, S.R., Dietrich, T. and Chapple, I.L.C. (2006) Prediction of Serum Total Antioxidant Activity from the Concentration of Individual Serum Antioxidants. *Clinica Chimica Acta*, **372**, 188-194. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.04.015>
- [6] Sedlak, T.W. and Snyder, S.H. (2004) Bilirubin Benefits: Cellular Protection by a Biliverdin Reductase Antioxidant Cycle. *Pediatrics*, **113**, 1776-1782. <https://doi.org/10.1542/peds.113.6.1776>
- [7] Zhu, Y., Ji, H., Niu, Z., Liu, H., Wu, X., Yang, L., et al. (2022) Biochemical and Endocrine Parameters for the Discrimination and Calibration of Bipolar Disorder or Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, **13**, Article 875141. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.875141>
- [8] Zhu, T., Liu, X., Wang, J., Kou, R., Hu, Y., Yuan, M., et al. (2023) Explainable Machine-Learning Algorithms to Differentiate Bipolar Disorder from Major Depressive Disorder Using Self-Reported Symptoms, Vital Signs, and Blood-Based Markers. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **240**, Article 107723. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107723>
- [9] Gong, Y., Lu, Z., Kang, Z., Feng, X., Zhang, Y., Sun, Y., et al. (2022) Peripheral Non-Enzymatic Antioxidants as Biomarkers for Mood Disorders: Evidence from a Machine Learning Prediction Model. *Frontiers in Psychiatry*, **13**, Article 1019618. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1019618>
- [10] Buoli, M., Capuzzi, E., Caldiroli, A., Ceresa, A., Esposito, C.M., Posio, C., et al. (2022) Clinical and Biological Factors Are Associated with Treatment-Resistant Depression. *Behavioral Sciences*, **12**, Article 34. <https://doi.org/10.3390/bs12020034>
- [11] Wang, Y., Sun, W., Miao, J., Zhu, Z., Liang, W., Qiu, X., et al. (2023) Nomogram Including Indirect Bilirubin for the Prediction of Post-Stroke Depression at 3 Months after Mild Acute Ischemic Stroke Onset. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article 1093146. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1093146>
- [12] Song, X., Zheng, Q., Zhang, R., Wang, M., Deng, W., Wang, Q., et al. (2021) Potential Biomarkers for Predicting Depression in Diabetes Mellitus. *Frontiers in Psychiatry*, **12**, Article 731220. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.731220>
- [13] Meng, X., Huang, X., Deng, W., Li, J. and Li, T. (2020) Serum Uric Acid a Depression Biomarker. *PLOS ONE*, **15**,

- e0229626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229626>
- [14] 葛晓丹, 张玉龙, 许雪荣, 等. 尿酸水平与老年抑郁症患者躯体化症状的关系[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(4): 551-553, 568.
 - [15] Rhee, S.J., Lee, H. and Ahn, Y.M. (2021) Association between Serum Uric Acid and Depressive Symptoms Stratified by Low-Grade Inflammation Status. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 20405. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99312-x>
 - [16] Chen, J., Feng, J., Zhang, L., Liu, Y., Yang, F., Wang, S., et al. (2020) Association of Serum Uric Acid Levels with Suicide Risk in Female Patients with Major Depressive Disorder: A Comparative Cross-Sectional Study. *BMC Psychiatry*, **20**, Article No. 477. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02891-8>
 - [17] 徐静, 史九波, 张凤岐, 等. 血清 C-反应蛋白、白蛋白、前白蛋白、肿瘤坏死因子- α 水平与抑郁症患者 HAMD 评分的关系[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(4): 682-685.
 - [18] Al-Marwani, S., Batieha, A., Khader, Y., El-Khateeb, M., Jaddou, H. and Ajlouni, K. (2023) Association between Albumin and Depression: A Population-Based Study. *BMC Psychiatry*, **23**, Article No. 780. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05174-0>
 - [19] Cao, J., Qiu, W., Yu, Y., Li, N., Wu, H. and Chen, Z. (2022) The Association between Serum Albumin and Depression in Chronic Liver Disease May Differ by Liver Histology. *BMC Psychiatry*, **22**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03647-8>
 - [20] Ambrus, L. and Westling, S. (2019) Inverse Association between Serum Albumin and Depressive Symptoms among Drug-Free Individuals with a Recent Suicide Attempt. *Nordic Journal of Psychiatry*, **73**, 229-232. <https://doi.org/10.1080/08039488.2019.1610056>
 - [21] Ivković, M., Pantović-Stefanović, M., Dunjić-Kostić, B., Jurišić, V., Lačković, M., Totić-Poznanović, S., et al. (2016) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicting Suicide Risk in Euthymic Patients with Bipolar Disorder: Moderatory Effect of Family History. *Comprehensive Psychiatry*, **66**, 87-95. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.01.005>
 - [22] Bulut, N.S., Yorguner, N. and Çarkaxhiu Bulut, G. (2021) The Severity of Inflammation in Major Neuropsychiatric Disorders: Comparison of Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios between Schizophrenia, Bipolar Mania, Bipolar Depression, Major Depressive Disorder, and Obsessive Compulsive Disorder. *Nordic Journal of Psychiatry*, **75**, 624-632. <https://doi.org/10.1080/08039488.2021.1919201>
 - [23] Velasco, Á., Rodríguez-Revuelta, J., Olié, E., Abad, I., Fernández-Peláez, A., Cazals, A., et al. (2020) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: A Potential New Peripheral Biomarker of Suicidal Behavior. *European Psychiatry*, **63**, e14. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.20>
 - [24] Puangsri, P. and Ninla-aesong, P. (2021) Potential Usefulness of Complete Blood Count Parameters and Inflammatory Ratios as Simple Biomarkers of Depression and Suicide Risk in Drug-Naive, Adolescents with Major Depressive Disorder. *Psychiatry Research*, **305**, Article 114216. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114216>
 - [25] Meng, G., Wang, L., Wang, X., Chi, V.T.Q., Zhang, Q., Liu, L., et al. (2019) Association between Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Depressive Symptoms among Chinese Adults: A Population Study from the TCLSIH Cohort Study. *Psychoneuroendocrinology*, **103**, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.01.007>
 - [26] Koureta, A., Asimakopoulos, L.O., Bozikas, V.P. and Agorastos, A. (2023) Immune Cell Ratios Are Higher in Bipolar Affective than Unipolar Depressive Disorder and Modulated by Mood Episode: A Retrospective, Cross-Sectional Study. *Brain Sciences*, **13**, Article 448. <https://doi.org/10.3390/brainsci13030448>
 - [27] Petho, B., Tenyi, T., Herold, R., Osvath, P., Voros, V., Simon, D., et al. (2024) Investigation of Peripheral Inflammatory Biomarkers in Association with Suicide Risk in Major Depression. *European Psychiatry*, **67**, S792-S793. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.1651>
 - [28] Puangsri, P., Jinanarong, V. and Ninla-aesong, P. (2023) Impact of Antidepressant Treatment on Complete Blood Count Parameters and Inflammatory Ratios in Adolescents with Major Depressive Disorder. *Journal of Psychiatric Research*, **157**, 26-35. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.11.017>
 - [29] Kriegmair, V., Sigrist, C., Vöckel, J., Kaess, M. and Koenig, J. (2023) Red Cell Distribution Width and Depressive Symptoms: A Failed Replication in Female Adolescents. *The World Journal of Biological Psychiatry*, **24**, 754-759. <https://doi.org/10.1080/15622975.2023.2203222>
 - [30] Zhou, X., Li, Y., Sun, Z., Mu, L. and Ma, Y. (2023) Elevated Red Blood Cell Distribution Width Levels Predict Depression after Intracerebral Hemorrhage: A 3-Month Follow-Up Study. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article 1077518. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1077518>
 - [31] Maes, M., Yirmiya, R., Noraberg, J., Brene, S., Hibbeln, J., Perini, G., et al. (2008) The Inflammatory & Neurodegenerative (I&ND) Hypothesis of Depression: Leads for Future Research and New Drug Developments in Depression.

- Metabolic Brain Disease*, **24**, 27-53. <https://doi.org/10.1007/s11011-008-9118-1>
- [32] Miller, A.H., Maletic, V. and Raison, C.L. (2009) Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry*, **65**, 732-741. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>
- [33] Rothermundt, M., Arolt, V., Fenker, J., Gutbrodt, H., Peters, M. and Kirchner, H. (2001) Different Immune Patterns in Melancholic and Non-Melancholic Major Depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **251**, 90-97. <https://doi.org/10.1007/s004060170058>
- [34] Rothermundt, M., Arolt, V., Peters, M., Gutbrodt, H., Fenker, J., Kersting, A., *et al.* (2001) Inflammatory Markers in Major Depression and Melancholia. *Journal of Affective Disorders*, **63**, 93-102. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00157-9](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00157-9)