

本文引用:袁晓梅,高新愿,杨小花. 脑源性神经营养因子、肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-6 与慢性阻塞性肺疾病患者急性加重后抑郁及预后的关系[J]. 新乡医学院学报,2020,37(4):355-358. DOI:10.7683/xxvxxxb.2020.04.012.

### 【临床研究】

# 脑源性神经营养因子、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和白细胞介素-6与慢性阻塞性肺疾病患者急性加重后抑郁及预后的关系

袁晓梅, 高新愿, 杨小花

(新乡医学院第一附属医院呼吸内科,河南 卫辉 453100)

**摘要:** **目的** 探讨血清脑源性神经营养因子(BDNF)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(IL-6)与慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者急性加重后伴发抑郁状态的关系及对其预后的影响。**方法** 选择新乡医学院第一附属医院呼吸内科2015年1月至2019年6月收治的164例COPD急性加重期患者为观察对象,患者均于入院后1 d内开始给予常规治疗,并于治疗前采用酶联免疫吸附试验法检测血清BDNF、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平;治疗前及治疗30 d时检测肺功能,记录1 s用力呼气量占预计值百分比(FEV1% pred)、用力肺活量占预计值百分比(FVC% pred)、1 s用力呼气量/用力肺活量(FEV1/FVC);治疗30 d时采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评定患者的抑郁症状。**结果** 治疗30 d时,164例患者中有89例(54.27%)患者无抑郁症状(非抑郁组),75例(45.73%)患者存在抑郁状态(抑郁组);男、女性患者抑郁状态患病率分别为47.3%(43/91)、43.8%(32/73),男、女患者抑郁状态患病率比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.082, P>0.05$ )。2组患者的性别、年龄及病情程度比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。抑郁组患者治疗前血清BDNF水平显著低于非抑郁组( $P<0.05$ ),血清TNF- $\alpha$ 、IL-6水平显著高于非抑郁组( $P<0.05$ )。治疗前,2组患者的FEV1% pred、FVC% pred、FEV1/FVC值比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );与治疗前比较,2组患者治疗后FEV1% pred、FVC% pred、FEV1/FVC值均显著增高( $P<0.05$ );治疗后,抑郁组患者的FEV1% pred、FVC% pred、FEV1/FVC值均低于非抑郁组( $P<0.05$ )。抑郁组患者治疗前血清BDNF水平与HAMD评分呈负相关( $r=-0.625, P<0.01$ ),与治疗30 d的FEV1% pred、FVC% pred、FEV1/FVC值均呈正相关( $r=0.575、0.601、0.647, P<0.01$ );抑郁组患者治疗前血清TNF- $\alpha$ 和IL-6水平与HAMD均呈正相关( $r=0.565、0.643, P<0.01$ ),与治疗30 d的FEV1% pred、FVC% pred、FEV1/FVC均呈负相关( $r=-0.585、-0.632、-0.715, -0.624、-0.517、-0.825, P<0.01$ )。**结论** COPD急性加重期患者血清BDNF、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平可能与抑郁状态的发生有关,并影响其肺功能的改善。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病;抑郁;脑源性神经营养因子;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;白细胞介素-6

中图分类号: R563.9 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2020)04-0355-04

# Correlation between brain-derived neurotrophic factor, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6 and the depressive state of chronic obstructive pulmonary disease patients after acute exacerbation

YUAN Xiaomei, GAO Xinyuan, YANG Xiaohua

(Department of Respiratory, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between the serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) and the depressive state of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients after acute exacerbation and their influence on the prognosis of patients. **Methods** One hundred and sixty-four patients in acute exacerbation period of COPD admitted to the Department of Respiratory, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from January 2015 to June 2019 were selected as the subjects. All patients were given routine treatment within 1 day after admission, and the serum BDNF, TNF -  $\alpha$ , IL-6 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay before treatment; the pulmonary function was measured before and 30 days after treatment, and the percentage of forced expiratory volume in one second to predicted value (FEV1% pred), the percentage of forced vital capacity to expected (FVC% pred) and the forced expiratory volume in one second /forced vital capacity (FEV1/FVC) were recorded; the depression symptoms of patients was assessed by Hamilton depression scale (HAMD) at 30 days after treatment. **Results** After 30 days treatment, 89 (54.27%) patients had no depressive symptoms (non depressive group) and 75 (45.73%) patients had

DOI:10.7683/xxxyxzb.2020.04.012

收稿日期:2019-11-18

基金项目:新乡医学院第一附属医院博士基金资助项目(编号:xyyfy2014BS-013)。

作者简介:袁晓梅(1973-),女,回族,河南卫辉人,博士,副主任医师,研究方向:呼吸系统疾病。

depressive state (depression group) among the 164 patients. The prevalence of depressive state in male and female patients was 47.3% (43 / 91), 43.8% (32 / 73) respectively; there was no statistic difference in the prevalence of depressive state between male and female patients ( $\chi^2 = 0.082, P > 0.05$ ). There was no significant difference in gender, age and disease severity between the two groups ( $P > 0.05$ ). Before treatment, the serum level of BDNF of patients in depression group was significantly lower than that in the non depression group ( $P < 0.05$ ), and the serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 of patients in the depression group were significantly higher than those in the non depression group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there was no significant difference in FEV1% pred, FVC% pred and FEV1/FVC between the two groups ( $P > 0.05$ ). The FEV1% pred, FVC% pred and FEV1/FVC of patients after treatment were significantly higher than those before treatment in the two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the FEV1% pred, FVC% pred and FEV1/FVC of patients in the depression group were lower than those in the non depression group ( $P < 0.05$ ). The serum level of BDNF was negatively correlated with HAMD score ( $r = -0.625, P < 0.01$ ) and was positively correlated with FEV1% pred, FVC% pred, FEV1/FVC in depression group ( $r = 0.575, 0.601, 0.647; P < 0.01$ ). The serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 were positively correlated with HAMD score ( $r = 0.565, 0.643; P < 0.01$ ), and were negatively correlated with FEV1% pred, FVC% pred, FEV1/FVC in depression group ( $r = -0.585, -0.632, -0.715, -0.624, -0.517, -0.825; P < 0.01$ ). **Conclusion** The BDNF, TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in serum of acute exacerbation of COPD patients may be related to depression and can effect the improvement of pulmonary function.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; depression; brain-derived neurotrophic factor; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; interleukin-6

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者感染时呼吸道中积聚大量炎性细胞,产生大量炎症因子,导致疾病的发生、发展<sup>[1]</sup>。研究发现,COPD 患者急性加重后常出现抑郁状态<sup>[2]</sup>,影响患者病情恢复;抑郁症状的发生与肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(interleukin, IL)-6 等多种炎症因子表达升高有关<sup>[3]</sup>。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)为一种具有促神经生长活性的蛋白,其前体 proBDNF 通过激活 p75 营养素受体而显著降低基底前脑胆碱能神经元的胆碱能纤维和海马神经元的树突棘,而 BDNF 则通过其受体酪氨酸激酶受体 B 增加胆碱能纤维和海马神经元树突棘的数量,二者起到截然不同的调控作用。研究发现,大鼠海马区 BDNF 与 proBDNF 的比例失衡影响到海马神经元的突触可塑性,参与了抑郁的发生,因此,提高大鼠海马区 BDNF / proBDNF 的比值有助于改善抑郁<sup>[4]</sup>。目前,关于血清 BDNF、TNF- $\alpha$ 、IL-6 与 COPD 急性加重后患者伴发抑郁关系的研究较少。本研究对收治的 164 例 COPD 急性加重期患者血清 BDNF、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平与伴发抑郁状况进行观察,旨在探讨血清 BDNF、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平与 COPD 急性加重后患者伴发抑郁状态的关系及其预后的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择新乡医学院第一附属医院呼吸内科 2015 年 1 月至 2019 年 6 月收治的 164 例 COPD 急性加重期患者为观察对象,纳入标准:(1)符合 COPD 诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)急性加重 48 h 内入院;

(3)根据病情给予规范化治疗,患者病情稳定后出院,继续药物治疗,于治疗 30 d 时完成随访;(4)近 15 d 内未接受抗抑郁治疗。排除标准:(1)合并脑卒中、恶性肿瘤、高血压、心肌病、肝肾功能不全、血液系统疾病、代谢性疾病;(2)入院前 15 d 内有外科手术或严重创伤史;(3)合并肺结核、支气管肿瘤或哮喘等呼吸系统疾病;(4)有精神疾病家族史;(5)近 6 个月内有应激性情绪障碍者;(6)存在物质依赖和(或)器质性精神障碍所致抑郁。164 例患者中,男 91 例,女 73 例;年龄 45 ~ 80 ( $62.6 \pm 10.8$ ) 岁;COPD 轻度 12 例,中度 91 例,重度 61 例。本研究经过医院医学伦理委员会批准,入选者均签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 患者均于入院后 1 d 内开始常规治疗,给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(美国辉瑞制药有限公司,进口药品注册证号 H20130301)40 mg 加入  $50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  葡萄糖注射液 100 mL,静脉滴注,每日 1 次,5 d 后停用;多索茶碱注射液(黑龙江省福和星制药有限公司,国药准字 H20000304)0.2 g 加入  $50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  葡萄糖注射液 100 mL,静脉滴注,每 12 h 1 次;硫酸特布他林雾化液(英国 AstraZeneca AB 公司,进口药品注册证号 H20140108)5 mg,雾化吸入,每 12 h 1 次;吸入用布地奈德混悬液(英国 AstraZeneca AB 公司,进口药品注册证号 H20140475,4 mL : 2 mg)8 mL,雾化吸入,每 12 h 1 次;根据病情选用适当抗感染药物;疗程为 10 ~ 14 d,达到 COPD 稳定期出院,院外继续给予常规药物治疗:噻托溴铵粉雾剂(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20060454)1 吸( $18 \mu\text{g}$ )吸入,

每日 1 次;百令胶囊(杭州中美华东制药有限公司,国药准字 Z10910036)0.5 g,口服每日 3 次。

1.3 观察指标

1.3.1 血清 BDNF、IL-6、TNF-α 水平检测 于治疗前抽取患者肘静脉血 3 mL,4 ℃ 3 500 r · min<sup>-1</sup> 离心 15 min,分离血清置于 -20 ℃ 冰箱保存待测。采取酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)法检测血清 BDNF、TNF-α、IL-6 水平,试剂盒均购自美国 RD 公司,严格按照试剂盒说明书方法进行操作。

1.3.2 肺功能测定 所有患者于治疗前、治疗 30 d 时使用 Master Screen 肺功能仪(德国耶格公司)检测肺功能,记录 1 s 用力呼气量占预计值百分比(the percentage of forced expiratory volume in one second to predicted value,FEV1% pred)、用力肺活量占预计值百分比(the percentage of forced vital capacity to expected,FVC% pred)、1 s 用力呼气量/用力肺活量(forced expiratory volume in one second /forced vital capacity,FEV1 /FVC)<sup>[6]</sup>。

1.3.3 患者抑郁状态评估 所有患者治疗 30 d 时采用简易精神状态检查(mini-mental state examination,MMSE)量表评估认知功能以排除痴呆患者。采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale,HAMD)评定患者抑郁症状及严重程度,总分 <7 分为无抑郁症状,7~17 分为轻度抑郁,18~24 分为中度抑郁,>24 分为重度抑郁<sup>[3]</sup>。

1.4 统计学处理 应用 SPSS20.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用成组设计 *t* 检验;计数资料以百分率表示,采用  $\chi^2$  检验;血清 BDNF、TNF-α 和 IL-6 水平与 HAMD 评分及肺功能指标的相关性采用 Pearson 相关分析;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者抑郁状态评定结果 治疗 30 d 时,根据 HAMD 评分结果,164 例患者中有 89 例(54.27%)为无抑郁症状(非抑郁组),75 例(45.73%)患者存在抑郁状态(抑郁组),其中轻、中度抑郁 69 例,重度抑郁 6 例;男、女性抑郁状态患病率分别为 47.3%(43/91)、43.8%(32/73),男、女患者抑郁状态患病率比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.082, P > 0.05$ )。抑郁组 75 例中,男 43 例,女 32 例;年龄 47~80(64.5 ± 10.3)岁;COPD 轻度 5 例,中度 42 例,重度 28 例。非抑郁组 89 例中男 48 例,女 41 例;年龄 45~78(63.2 ± 9.7)岁;COPD 轻度 7 例,中度 49 例,重度 33 例。2 组患者的性别、年龄及

COPD 病情程度比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.2 2 组患者治疗前血清 BDNF、TNF-α 和 IL-6 水平比较 结果见表 1。治疗前,抑郁组患者血清 BDNF 水平显著低于非抑郁组,血清 TNF-α、IL-6 水平显著高于非抑郁组患者组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 1 2 组患者治疗前血清 BDNF、TNF-α 和 IL-6 水平比较  
Tab.1 Comparison of the levels of serum BDNF, TNF-α and IL-6 between the two groups before treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	BDNF/(μg · L <sup>-1</sup> )	TNF-α/(μg · L <sup>-1</sup> )	IL-6/(ng · L <sup>-1</sup> )
非抑郁组	89	10.18 ± 2.45	461.49 ± 78.36	16.42 ± 2.78
抑郁组	75	7.92 ± 1.88 <sup>a</sup>	591.63 ± 103.42 <sup>a</sup>	22.74 ± 4.21 <sup>a</sup>

注:与非抑郁组比较<sup>a</sup>*P* < 0.05。

2.3 2 组患者治疗前后肺功能指标比较 结果见表 2。治疗前,2 组患者的 FEV1% pred、FVC% pred、FEV1/FVC 值比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。与治疗前比较,2 组患者治疗后 FEV1% pred、FVC% pred、FEV1/FVC 值均显著增高,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。治疗后,抑郁组患者 FEV1% pred、FVC% pred、FEV1/FVC 值均低于非抑郁组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 2 2 组患者治疗前后 FEV1% pred、FVC% pred、FEV1/FVC 比较  
Tab.2 Comparison of FEV1% pred, FVC% pred and FEV1/FVC between the two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	FEV1% pred/%	FVC% pred/%	FEV1/FVC/%
非抑郁组	89			
治疗前		37.8 ± 9.1	69.5 ± 17.4	42.6 ± 10.9
治疗后		70.6 ± 13.7 <sup>a</sup>	91.3 ± 23.0 <sup>a</sup>	83.6 ± 22.1 <sup>a</sup>
抑郁组	75			
治疗前		39.4 ± 11.8	71.3 ± 20.0	41.6 ± 9.2
治疗后		58.7 ± 12.5 <sup>ab</sup>	83.7 ± 19.3 <sup>ab</sup>	74.8 ± 19.5 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较<sup>a</sup>*P* < 0.05;与非抑郁组治疗后比较<sup>b</sup>*P* < 0.05。

2.4 抑郁组患者治疗前血清 BDNF、TNF-α、IL-6 水平与抑郁状态和预后的相关性 抑郁组患者治疗前血清 BDNF 水平与 HAMD 评分呈负相关(*r* = -0.625, *P* < 0.01),与治疗 30 d 的 FEV1% pred、FVC% pred、FEV1/FVC 均呈正相关(*r* = 0.575、0.601、0.647, *P* < 0.01)。抑郁组患者治疗前血清 TNF-α 和 IL-6 水平与 HAMD 均呈正相关(*r* = 0.565、0.643, *P* < 0.01),与治疗 30 d 的 FEV1% pred、FVC% pred、FEV1/FVC 均呈负相关(*r* = -0.585、-0.632、-0.715、-0.624、-0.517、-0.825, *P* < 0.01)。

3 讨论

COPD 的主要特征是不完全可逆的气流受限,COPD 患者常伴有多种并发症,抑郁状态是其中的

一种,但往往未获得诊断和治疗,从而影响患者的预后和生活质量。

研究认为,抑郁症是一种神经免疫紊乱性疾病,与炎症应答系统的激活有关<sup>[7]</sup>,免疫反应被激活后,通过释放前炎症细胞因子导致与抑郁症相关的各种行为、神经内分泌改变和神经生物化学改变。中脑核内的多巴胺、肾上腺素和血清素等生物单胺类物质代谢的变化是影响抑郁症病因的潜在途径。细胞因子是由免疫活性细胞分泌的具有调节免疫应答生物活性的信号分子,分为前炎症细胞因子和抗炎细胞因子,前炎症细胞因子如 IL-1、IL-6、 $\gamma$  干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 和 TNF- $\alpha$  等可以通过直接刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴,增强交感神经系统活性、抑制海马神经功能、降低神经可塑性、促进 5-羟色胺的前体物质色氨酸的分解代谢等途径参与抑郁症的发病机制<sup>[7]</sup>。BDNF 是由 119 个氨基酸残基组成的分泌型成熟多肽,其可控制氧化还原敏感转录因子核因子相关因子 2(nuclear factor related factor 2, Nrf 2) 的核转位及抗氧化防御激活, Nrf 2 是氧化还原稳态的一个主要调节器,控制 20 余种抗氧化基因的表达,低 BDNF 水平阻止了 Nrf 2 易位,从而阻止解毒/抗氧化酶的活化,产生持续氧化应激,导致对抑郁的易感性<sup>[8]</sup>。TNF- $\alpha$  诱导单胺类物质过度再摄取,刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴的病理亢进,增加吲哚胺 2,3-双加氧酶活力,从而显著降低血清素的产生,导致了抑郁的发生。

COPD 患者肺组织中的巨噬细胞产生大量 IL-6、TNF- $\alpha$  等前炎症细胞因子,促进炎症细胞的游走和浸润,放大炎症反应,加重呼吸道炎症,产生氧化应激反应,导致了 COPD 的发生和发展<sup>[9]</sup>。而抑郁症与许多前炎症细胞因子的中枢和外周水平升高有关<sup>[10]</sup>。因此,本研究观察了 COPD 急性加重期患者血清炎症细胞因子 BDNF、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平与 COPD 急性加重后伴发抑郁状态的关系及对其预后的影响。

本研究发现,有 45.73% 的 COPD 急性加重患者 30 d 出现抑郁状态,其中以轻、中度抑郁居多;男、女性患者抑郁状态患病率分别为 47.3% (43/91)、43.8% (32/73),患病率与性别无关;另外,本研究显示,抑郁组患者治疗前血清 BDNF 水平显著低于非抑郁组患者,而血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平显著高于非抑郁组患者;而且其血清 BDNF 水平与 HAMD 评分呈负相关,血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平与 HAMD 评分呈正相关;提示高血清 BDNF 水平可能是 COPD 急性加重后出现抑郁状态的保护因素,而 TNF- $\alpha$ 、IL-6 不仅与 COPD 患者肺功能损伤有关,还

促进了抑郁状态的产生。

在本研究中,COPD 急性加重患者经过治疗,其肺功能指标 FEV1% pred、FVC% pred、FEV1/FVC 值与治疗前比较均显著增高,说明治疗后 COPD 患者肺功能均有明显改善;但抑郁组患者的肺功能指标均明显低于非抑郁组,且抑郁组患者治疗前血清 BDNF 水平与治疗 30 d 的 FEV1% pred、FVC% pred、FEV1/FVC 均呈正相关,血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平与治疗 30 d 的 FEV1% pred、FVC% pred、FEV1/FVC 均呈负相关,推测血清 BDNF 水平降低及 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平升高影响了 COPD 患者急性加重后肺功能的改善。

综上所述,COPD 急性加重期患者血清 BDNF、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平与抑郁状态的发生有关,并影响其肺功能改善。临床及早诊断 COPD 伴发抑郁患者并及时进行抗抑郁治疗可能有助于改善患者预后。

#### 参考文献:

- [1] KOLSUM U, ROY K, STARKEY C, *et al.* The repeatability of interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and C-reactive protein in COPD patients over one year[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2009, 4(15): 149-156.
- [2] 赵新国, 黄利华, 黄捷晖, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者情绪状态与 BODE 指数的关系[J]. *江苏医药*, 2014, 40(20): 2406-2408.
- [3] 王艳婕, 曹威, 李庆丽, 等. 阿戈美拉汀联合解郁丸治疗对抑郁症患者炎症因子和脑源性神经营养因子的影响[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2020, 28(1): 61-63.
- [4] LUO L, LI C, DU X, *et al.* Effect of aerobic exercise on BDNF/proBDNF expression in the ischemic hippocampus and depression recovery of rats after stroke[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 362: 323-331.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2014, 6(2): 67-80.
- [6] 袁晓梅, 李华旭, 孙致远, 等. N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能及血清炎症因子的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2018, 35(4): 306-309.
- [7] LIU Y M, SHEN J D, XU L P, *et al.* Ferulic acid inhibits neuro-inflammation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 45: 128-134.
- [8] 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.
- [9] 杨英杰, 刘茂航, 游芳馨, 等. 前炎症细胞因子在抑郁症中的作用[J]. *医学综述*, 2017, 23(22): 4393-4396.
- [10] BARCZOK M. COPD-smoking is not the only risk factor[J]. *MMW Fortschr Med*, 2019, 161(13): 66-68.

(本文编辑:李胜利)