

## 抑郁症治疗早期炎症相关因子变化对艾司西酞普兰抗抑郁疗效的预测作用

周晶晶 周佳 杨健

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病  
诊断与治疗北京市重点实验室

通信作者: 杨健, Email: yangjian@ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.12.005

**【摘要】目的** 探讨抑郁症患者在艾司西酞普兰治疗早期血浆中炎症相关因子对其急性期抗抑郁疗效的预测作用。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在首都医科大学附属北京安定医院门诊就诊的 85 例抑郁症患者, 均接受艾司西酞普兰治疗 12 周, 根据 12 周疗效将患者分为治疗有效组和治疗无效组。采用液相悬浮芯片技术检测患者基线和治疗 2 周末血浆中 21 种炎症相关因子的水平, 比较治疗有效组和治疗无效组基线至 2 周末的炎症相关因子变化。**结果** 艾司西酞普兰治疗 12 周末, 治疗有效组 62 例(72.94%), 治疗无效组 23 例(27.06%)。以  $P < 0.1$  作为界值, 两组间从基线到 2 周的炎症相关因子变化存在差异者包括血浆粒-巨噬细胞集落刺激因子( $P=0.078$ )、 $\gamma$  干扰素( $P=0.053$ )、白介素 17( $P=0.030$ )、 $\gamma$  干扰素诱导蛋白( $P=0.046$ )、单核细胞趋化因子 1 $\beta$  ( $P=0.080$ ) 以及肿瘤坏死因子( $P=0.087$ )。以年龄、性别、体质指数(BMI) 和上述 6 种因子的变化值构建 Logistic 回归模型, 结果显示受试者工作特征(ROC) 曲线下面积为 0.702, 敏感度为 0.500, 特异度为 0.814。**结论** 炎症相关因子的早期变化可以预测艾司西酞普兰急性期的抗抑郁疗效, 但仍有待大规模独立样本验证。

**【关键词】** 抑郁症; 炎症相关因子; 疗效预测

**基金项目:** 国家重点研发计划(2016YFC1307200); 北京市医院管理中心青年人才培养“青苗”计划(QML20191903); 北京市优秀人才培养资助青年拔尖个人(2018000021223ZK36); 北京市百千万人才工程(2020A38)

### **Predictive effect of changes of inflammatory related factors on the antidepressant efficacy of escitalopram in the early stage of depression treatment** Zhou Jingjing, Zhou Jia, Yang Jian

Beijing Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Mental Diseases, National Center for Clinical Medicine of Mental Disorders, Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100088, China

Corresponding author: Yang Jian, Email: yangjian@ccmu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To explore the role of plasma inflammatory related factors in predicting the antidepressant efficacy of escitalopram in patients with depression in the early stage of treatment. **Methods** A total of 85 patients with major depressive disorder (MDD), who were treated in the outpatient department of Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University from January 2016 to December 2018, were treated with escitalopram for 12 weeks. According to the treatment response, the patients were divided into responders and non-responders. The liquid phase suspension chip technology was used to detect the levels of 21 inflammatory-related factors in the plasma at baseline and 2 week after treatment, and the changes from baseline to week 2 between responders and non-responders were compared. **Results** After 12 weeks of treatment with escitalopram, there were 62 patients (72.94%) in the respond group and 23 patients (27.06%) in the non-respond group. The 2-week change value of plasma granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) ( $P=0.078$ ), interferon gamma (IFN  $\gamma$ ) ( $P=0.053$ ), interleukin 17 (IL-17) ( $P=0.030$ ), interferon gamma inducible protein (IP-10) ( $P=0.046$ ), monocyte chemokine 1 $\beta$  (MCP-1 $\beta$ ) ( $P=0.080$ ) and tumor necrosis factor (TNF  $\alpha$ ) ( $P=0.087$ ) were different between responders and non-responders ( $P < 0.1$ ). The logistic regression model which combinations of age, gender, BMI and the six factors above from baseline to 2 weeks can reflect the efficacy of escitalopram (AUC=0.702; sensitivity, 0.500; specificity, 0.814). **Conclusions** The early changes of

inflammation-related factors can predict the antidepressant effect of escitalopram in acute phase, but it still needs to be verified by large-scale independent samples.

**【 Key words 】** Depression; Inflammation-related factors; Efficacy prediction

**Fund programs:** National Key Research & Development Program of China (2016YFC1307200); "Qingmiao" Program of Beijing Hospital Authority (QMS20191903); Beijing Young Top-Notch Talent Support Project (2018000021223ZK36); Beijing Talents Project (2020A38)

抑郁症(major depressive disorder)是一种高发病率、高致残率及高疾病负担的精神疾病,目前全球患病率约为4.4%,且仍在持续增加<sup>[1]</sup>。药物治疗是现阶段抑郁症的主要治疗手段,医生在选择药物时更多地依靠经验,这种“试错”用药模式的疗效不理想,约有30%的患者在接受多种药物治疗后仍无法得到有效缓解<sup>[2]</sup>,导致疾病病程延长,甚至引发不必要的不良反应。寻找抗抑郁药的早期疗效预测指标是现阶段临床药物治疗抑郁症亟待解决的重要问题。研究表明,炎症与抑郁症发病密切相关,并与抗抑郁药的疗效相关,外周血白细胞介素(IL-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)和C反应蛋白(CRP)在既往研究中均被证实是抑郁症患者中可靠的炎症标志物<sup>[3-4]</sup>。正因如此,近些年来将炎症因子作为抗抑郁药物疗效预测的生物标志物受到越来越多的关注,但既往研究多是关注基线炎症因子对于疾病疗效预测<sup>[5-6]</sup>。本研究拟探讨抑郁症患者抗抑郁药治疗后血浆中炎症相关因子的早期改变是否能够预测其急性期疗效,旨在为抗抑郁药的个体化治疗提供依据。

### 一、对象与方法

1. 研究对象: 选取2016年1月至2018年12月在首都医科大学附属北京安定医院门诊就诊的85例抑郁症患者<sup>[7]</sup>,采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale for Depression-17 item, HAMD-17)评估患者的抑郁严重程度。入组标准:(1)年龄18~65岁,性别不限;(2)符合美国精神疾病诊断和统计手册第IV版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, DSM-IV)重性抑郁障碍诊断标准;(3)首发或复发,不伴有精神病性症状;(4)未经过抗抑郁药系统治疗;(5)HAMD-17总分 $\geq 14$ 分。排除标准:(1)既往有明确的躁狂或轻躁狂发作;(2)既往诊断双相情感障碍、精神分裂症、分裂情感性精神障碍及其他疾病伴发的精神障碍者;(3)既往有酒药依赖及急性中毒史;(4)妊娠期或哺乳期女性;(5)目前有严重自杀风险,HAMD-17自杀风险条目 $\geq 3$ 分;(6)目前有严重躯体疾病;(7)近3个月服用任何抗生

素及其他免疫制剂;(8)既往对艾司西酞普兰不能耐受或治疗无效者;(9)与炎症相关的任何疾病。本研究方案获首都医科大学附属北京安定医院伦理委员会审批[批号:(2016)伦理第(109)号、(2017)伦理第(24)号],所有受试者均签署知情同意书。

2. 研究方法:(1)治疗方案。患者入组后均服用艾司西酞普兰进行急性期治疗12周,药物使用剂量范围为5~20 mg/d,研究期间不使用其他抗抑郁药、抗精神病药物、心境稳定剂或2种抗抑郁药物联合治疗;对于失眠症状允许使用苯二氮草类药物。(2)资料收集。入组前使用简明国际神经精神访谈(Mini-International Neuropsychiatric Interview, MINI)<sup>[8]</sup>作为诊断工具,入组后收集患者的基本信息、病史信息和不良反应等临床资料。在基线及治疗12周末使用HAMD-17评估抑郁严重程度<sup>[9]</sup>。由主治医师以上的临床医生进行诊断和评估,所有研究人员均经过量表一致性培训。本研究共纳入85例患者,但2例患者的2周末血液样本数据缺失,故2周末炎症因子变化值数据为83例患者。(3)炎症因子检测。经过文献复习,采用Milliplex蛋白芯片检测血浆中21种可能与抑郁症相关的炎症因子,包括Eotaxin、成纤维细胞生长因子2(FGF-2)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )、IL-1、IL-12、IL-17A、 $\gamma$ 干扰素诱导蛋白(IP-10)、单核细胞趋化因子1(MCP-1)、巨噬细胞炎性蛋白(MIP)-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、生长因子(VEGF-A)、血小板来源的生长因子(PDGF-BB)、趋化因子LL5(RANTES)、可溶性CD14(sCD14)、血管细胞黏附分子(VCAM-1)、可溶性细胞黏附分子(sICAM-1)、C反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白P(SAP)、脂质运载蛋白(Lipocalin-2)。所有患者于基线和治疗第2周末抽取肘静脉血5 ml于EDTA抗凝管,分离血浆,于-80 $^{\circ}$ C冻存待测。使用液相悬浮芯片系统(美国Luminex公司)检测血浆中的21种炎症因子水平(MILLIPEX<sup>®</sup> MAP多因子检测试剂盒),所有操作均按照试剂盒说明书进行,每个样本均设置复孔,读取样本荧光值,根据标准曲线及稀释比

例计算血浆中每种因子的实际浓度。设定抗抑郁药疗效评价标准,根据受试者口服艾司西酞普兰 12 周是否有效分为急性期治疗有效组及治疗无效组,其中 12 周末 HAMD-17 减分  $\geq 50\%$  为治疗有效,12 周末 HAMD-17 减分  $< 50\%$  为治疗无效。本研究由主治医师以上的临床医生担任研究者及评分员,在研究开始前对研究人员进行量表的一致性培训。

3. 血液标本采集:空腹抽取肘静脉血 5 ml 于 EDTA 抗凝管,分离血浆,分装置于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱冻存待测。

4. 蛋白芯片检测:使用液相悬浮芯片系统(美国 Luminex 公司)检测血浆中的 21 种炎症因子水平(MILLIPLEX<sup>®</sup> MAP 多因子检测试剂盒),所有操作均按照试剂盒说明书进行。血浆根据待测蛋白浓度进行不同比例的稀释,每个样本均设置复孔,读取样本荧光值,根据标准曲线拟合及稀释比例计算血浆中每种因子的实际浓度。

5. 统计学方法:采用 SAS 9.4 统计学软件对所有数据进行分析。原值或以 10 为底的对数转换后符合正态分布者的计量资料用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,不符合正态分布者用中位数和四分位数 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示。正态分布的计量资料组间比较采用独立样本  $t$  检验,非正态分布的计量资料采用秩和检验。计数资料以频数和百分率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以 12 周末是否有效作为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析,考虑研究样本量有限,为了防止有意义的因子漏选,采用  $P < 0.1$  作为筛选界值。对 Logistic 回归分析构建的模型采用受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC) 曲线进行预测能力评估。

## 二、结果

1. 基本资料:本研究共计纳入 85 例患者,其中 12 周末无效者 23 例(27.06%),有效者 62 例(72.94%)。治疗有效组和治疗无效组的年龄、性别、体质指数(BMI)、基线 HAMD-17 总分以及首发比例比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗无效组的 12 周末药物剂量显著高于治疗有效组( $P=0.013$ )。见表 1。

2. 炎症因子水平:筛选治疗有效组和无效组间基线至 2 周的变化值符合因子筛选介值标准( $P < 0.1$ )的炎症细胞因子,分别为 GM-CSF( $P=0.078$ )、IFN- $\gamma$  ( $P=0.053$ )、IL-17( $P=0.030$ )、IP-10( $P=0.046$ )、MCP-1  $\beta$  ( $P=0.080$ ) 和 TNF- $\alpha$  ( $P=0.087$ )。见表 2。

3. 炎症相关因子预测抗抑郁疗效分析:以 12 周末治疗效果(有效、无效)为因变量,以年龄、性别、BMI 及两组间筛查出早期变化的 6 种炎症因子为自变量进行多因素 Logistic 分析,见表 3。

4. 急性期治疗效果的预测模型:年龄、性别、BMI 及 6 种因子构建的 Logistic 回归模型预测疗效中,ROC 曲线下面积为 0.702(95%CI: 0.572 ~ 0.832),取最佳临界值时该模型对疗效预测的敏感度为 0.500,特异度为 0.814。见图 1。

讨论 炎症反应在抑郁症的病理过程中起到重要作用<sup>[5-6, 10]</sup>,既往基础<sup>[11-14]</sup>及临床研究<sup>[15-17]</sup>均证实外周和中枢炎症反应与抑郁症存在密切关联,而抗抑郁药物对抑郁症状的改善可能与其抗炎作用有关。本研究发现,口服艾司西酞普兰治疗 2 周后,血浆中的 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-17、MCP-1  $\beta$ 、GM-CSF 和 IP-10 水平发生改变,联合其改变可以预测艾司西酞普兰 12 周的治疗效果。

上述 6 种因子在既往研究中大多数均被报道与抑郁症或抗抑郁药物治疗密切相关,例如 TNF- $\alpha$  因

表 1 两组抑郁症患者临床资料比较

项目	总体(n=85)	治疗无效组(n=23)	治疗有效组(n=62)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别[例(%)]					
女	53(62.35)	15(65.22)	38(61.29)	0.11	0.740
男	32(37.65)	8(34.78)	24(38.71)		
是否为首次发作[例(%)]					
否	41(48.24)	11(47.83)	30(48.39)	< 0.01	0.963
是	44(51.76)	12(52.17)	32(51.61)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	28.95 $\pm$ 7.56	27.65 $\pm$ 7.42	29.43 $\pm$ 7.62	-1.41	0.159
体质指数(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	22.68 $\pm$ 3.45	22.17 $\pm$ 2.92	22.87 $\pm$ 3.63	-0.84	0.405
基线 HAMD-17 的分值(分, $\bar{x} \pm s$ )	20.60 $\pm$ 4.26	19.87 $\pm$ 4.25	20.87 $\pm$ 4.27	-0.96	0.339
基线药物剂量[ mg/d, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	5(5, 10)	10(5, 10)	5(5, 10)	3.81	0.051
12 周末药物剂量[ mg/d, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	15(15, 20)	20(15, 20)	15(10, 20)	6.16	0.013

注: HAMD 汉密尔顿抑郁量表

表2 抑郁症急性期治疗有效和无效组的炎症因子水平比较

组别	例数	GM-CSF [pg/ml, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	IFN-γ (pg/ml, $\bar{x} \pm s$ )	IL-17 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$ )	IP-10 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$ )	MCP-1β [pg/ml, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	TNF-α (pg/ml, $\bar{x} \pm s$ )
无效组	22	0(0, 0.36)	0.07 ± 0.26	0.06 ± 0.32	0.09 ± 0.18	2.54(-0.90, -5.60)	0.05 ± 0.13
有效组	61	0(-0.16, 0.16)	-0.09 ± 0.34	-0.09 ± 0.27	0.01 ± 0.15	-2.28(-7.05, -3.99)	-0.01 ± 0.14
t/Z值		1.43	1.96	2.20	2.03	1.75	1.73
P值		0.078 <sup>a</sup>	0.053 <sup>b</sup>	0.030 <sup>b</sup>	0.046 <sup>b</sup>	0.080 <sup>a</sup>	0.087 <sup>b</sup>

注: GM-CSF 粒-巨噬细胞集落刺激因子; IFN-γ γ 干扰素; IL-17 白介素17; IP-10 γ 干扰素诱导蛋白; MCP-1β 单核细胞趋化因子1β; TNF-α 肿瘤坏死因子; <sup>a</sup>原值无转换; <sup>b</sup>自然对数转换

表3 抑郁症急性期治疗效果的多因素 Logistic 分析结果

因素	偏回归系数	标准误	Wald χ <sup>2</sup> 值	P值	OR值	95%CI
截距	2.0063	2.8858	0.4834	0.487	-	-
年龄	-0.0354	0.0443	0.6373	0.425	0.965	0.885 ~ 1.053
性别	-0.0824	0.6070	0.0184	0.892	0.921	0.280 ~ 3.027
体质指数	-0.0923	0.0948	0.9482	0.330	0.912	0.757 ~ 1.098
GM-CSF的变化值	0.2383	1.3730	0.0301	0.862	1.269	0.086 ~ 18.714
IFN-γ的变化值	-1.0132	1.9654	0.2658	0.606	0.363	0.008 ~ 17.098
IL-17的变化值	2.1711	1.7299	1.5751	0.210	8.768	0.295 ~ 260.248
IP10的变化值	0.00281	0.0021	1.7245	0.189	1.003	0.999 ~ 1.007
MCP-1β的变化值	-0.00158	0.0426	0.0014	0.970	0.998	0.919 ~ 1.085
TNF-α的变化值	0.1369	0.1461	0.8786	0.349	1.147	0.861 ~ 1.527

注: GM-CSF 粒-巨噬细胞集落刺激因子; IFN-γ γ 干扰素; IL-17 白介素17; IP-10 γ 干扰素诱导蛋白; MCP-1β 单核细胞趋化因子1β; TNF-α 肿瘤坏死因子; - 无数据

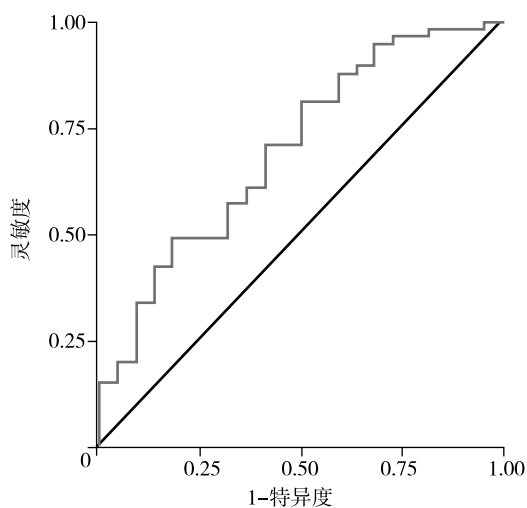


图1 早期炎症因子变化值的疗效预测模型

子,既往研究中显示抑郁症患者中的TNF-α水平显著升高<sup>[18-19]</sup>,而经过8周的舍曲林治疗能够有效地降低TNF-α水平<sup>[20]</sup>。本研究也发现,艾司西酞普兰治疗2周明显降低了血浆中的TNF-α水平。目前,暂未发现不同抗抑郁药物治疗对TNF-α的影响存在差异<sup>[18]</sup>。在IFN-γ的相关研究中发现,成年抑郁患者的IFN-γ水平低于健康对照者<sup>[18, 21-23]</sup>。Pavon等<sup>[21]</sup>发现,未用药抑郁患者的IFN-γ水平

明显降低,这些变化可能归因于高水平的皮质醇。Eugenia等<sup>[24]</sup>围绕IL-17做了相关研究,发现基线高水平的IL-17预示着更好的安非他酮与选择性5-羟色胺再摄取抑制剂联合治疗效果。研究表明抑郁症患者的外周血MCP-1水平明显增高<sup>[25-26]</sup>,而抗抑郁药物治疗能够明显降低MCP-1水平<sup>[26-27]</sup>。既往研究显示,抑郁症患者中的GM-CSF水平显著升高<sup>[28]</sup>,Kiraly等<sup>[29]</sup>发现,抑郁症患者GM-CSF水平升高与抗抑郁药的耐药性存在密切关联。目前,关于IP-10与抑郁症的关系研究相对较少,但既往研究显示抑郁症人群中IP-10水平高于健康人群<sup>[30-32]</sup>,且抗抑郁药物可能会降低IP-10<sup>[31]</sup>。虽然既往围绕上述炎症细胞因子的相关研究均证实了其于抑郁症以及抗抑郁药物治疗紧密关联,但极少有研究将其作为疗效预测因子,仅有Gadad等<sup>[33]</sup>于2017年的研究中发现IFN-γ的变化值与疗效相关,但这项研究并未检测2周末的炎症因子水平。

虽然本研究中的多因素Logistic分析未得出6个炎症相关因子具有独立的疗效预测作用,但考虑结果可能与炎症因子间存在相互作用有关,考虑单一炎症因子疗效预测价值普遍偏低,故在本研究中所筛查出的6个炎症相关因子指标联合建模应用于

艾司西酞普兰的抗抑郁疗效预测模型的建立, 现有模型的敏感度为 0.627, 特异度为 0.818。本研究尝试建立多个炎症相关因子的疗效预测模型, 充分考虑因子间可能的相互作用, 并最终创建一个临床决策工具, 可以共同用于预测抑郁症患者对艾司西酞普兰的治疗反应, 从而帮助临床医生进行治疗选择。虽然先前的研究同样旨在确定预测抑郁症抗抑郁药物治疗结果的模型<sup>[34-36]</sup>, 但很少关注对艾司西酞普兰的反应, 故本研究对于艾司西酞普兰早期疗效预测具有一定的理论指导作用。

但本研究尚存在一些不足, 研究样本量偏小, 未设定 2 周末 HAMD-17 的量表评估, 采用  $P < 0.1$  作为筛选阈值, 未来尚需要独立样本对上述结果进行验证; 同时本研究仅检测了 21 个炎症因子, 未来的深入研究可能还需要联合其他指标寻找到敏感度及特异度更高的疗效预测模型。

综上所述, 本研究提出了一个多因子组合的预测模型, 为艾司西酞普兰治疗抑郁症的个体化预测奠定了基础。免疫系统和其他生物系统之间的关系显然是复杂和多方面的, 本研究的结论有待在更大人群的样本中进行验证。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 本研究的试验设计为杨健, 研究实施、资料收集为周晶晶, 统计分析为周佳, 论文撰写为周晶晶, 论文修订为杨健

### 参 考 文 献

[1] Friedrich M. Depression is the leading cause of disability around the world[J]. JAMA, 2017, 317(15): 1517. DOI: 10.1001/jama.2017.3826.

[2] Rush A, Trivedi M, Wisniewski S, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report[J]. Am J Psychiatry, 2006, 163(11): 1905-1917. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905.

[3] Petralia M, Mazzon E, Fagone P, et al. The cytokine network in the pathogenesis of major depressive disorder. Close to translation?[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(5): 102504. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102504.

[4] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target[J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(1): 22-34. DOI: 10.1038/nri.2015.5.

[5] O'Brien S, Scully P, Fitzgerald P, et al. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy[J]. J Psychiatr Res, 2007, 41(3/4): 326-331. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2006.05.013.

[6] Jha M, Minhajuddin A, Gadad B, et al. Interleukin 17 selectively predicts better outcomes with bupropion-SSRI combination: novel T cell biomarker for antidepressant medication selection[J]. Brain Behav Immun, 2017, 66: 103-110. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.07.005.

[7] Zhou J, Zhou J, Sun ZL, et al. Development and internal validation of a novel model to identify inflammatory biomarkers of a response to escitalopram in patients with major depressive disorder[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 593710. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.593710.

[8] Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan K, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 [J]. J Clin Psychiatry, 1998, 59 Suppl 20: 22-33; quiz 34-57.

[9] Hamilton. A rating scale for depression[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960, 23(1): 56-62.

[10] Levine S, Rabinowitz J, Faries D, et al. Treatment response trajectories and antipsychotic medications: examination of up to 18 months of treatment in the CATIE chronic schizophrenia trial[J]. Schizophr Res, 2012, 137(1/3): 141-146. DOI: 10.1016/j.schres.2012.01.014.

[11] Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression[J]. Biol Psychiatry, 2009, 65(9): 732-741. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029.

[12] Raison C, Lowry C, Rook G. Inflammation, sanitation, and consternation loss of contact with coevolved, tolerogenic microorganisms and the pathophysiology and treatment of major depression[J]. Arch Gen Psychiatry, 2010, 67(12): 1211-1224. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.161.

[13] Dantzer R, O'Connor J, Freund G, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain[J]. Nat Rev Neurosci, 2008, 9(1): 46-57. DOI: 10.1038/nrn2297.

[14] O'Connor J, Lawson M, André C, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2, 3-dioxygenase activation in mice[J]. Mol Psychiatry, 2009, 14(5): 511-522. DOI: 10.1038/sj.mp.4002148.

[15] Ma M, Ren Q, Zhang J, et al. Effects of brilliant blue G on serum tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and depression-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2014, 12(1): 31-36. DOI: 10.9758/cpn.2014.12.1.31.

[16] Zhang JC, Wu J, Fujita Y, et al. Antidepressant effects of trkB ligands on depression-like behavior and dendritic changes in mice after inflammation[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2014, 18(4): pyu077. DOI: 10.1093/ijnp/pyu077.

[17] Wang L, Wang R, Liu L, et al. Effects of SSRIs on peripheral inflammatory markers in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. Brain Behav Immun, 2019, 79: 24-38. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.02.021.

[18] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A Meta-analysis of cytokines in major depression[J]. Biol Psychiatry, 2010, 67(5): 446-457. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033.

[19] 张育勤, 孙琳, 范开华, 等. 国内抑郁症与白介素-6相关性的 Meta 分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40(7): 425-433. DOI: 10.3936/j.issn.1002-0152.2014.07.010.

Zhang YQ, Sun L, Fan KH, et al. The meta-analysis on the correlation between depression and interleukin-6 [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2014, 40(7): 425-433.

- [ 20 ] Kim Y, Na K, Shin K, et al. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder[ J ]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2007, 31(5): 1044-1053. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.03.004.
- [ 21 ] Sinead M. O'Brien S, Fitzgerald P, et al. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy[ J ]. J Psychiatr Res, 2007, 41(3/4): 326-331. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2006.05.013.
- [ 22 ] Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy[ J ]. Clin Dev Immunol, 2007, 2007: 76396. DOI: 10.1155/2007/76396.
- [ 23 ] Pavón L, Sandoval-López G, Hernández M, et al. Th2 cytokine response in major depressive disorder patients before treatment[ J ]. J Neuroimmunol, 2006, 172(1/2): 156-165. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.08.014.
- [ 24 ] Eugenia HM, Danelia M, Mayra PT, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors and immunomodulator on cytokines levels: an alternative therapy for patients with major depressive disorder[ J ]. Clin Dev Immunol, 2013, 2013: 267871. DOI: 10.1155/2013/267871.
- [ 25 ] Hernández M, Mendieta D, Martínez-Fong D, et al. Variations in circulating cytokine levels during 52 week course of treatment with SSRI for major depressive disorder[ J ]. Eur Neuropsychopharmacol, 2008, 18(12): 917-924. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2008.08.001.
- [ 26 ] Jha M, Minhajuddin A, Gadad B, et al. Interleukin 17 selectively predicts better outcomes with bupropion-SSRI combination: novel T cell biomarker for antidepressant medication selection[ J ]. Brain Behav Immun, 2017, 66: 103-110. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.07.005.
- [ 27 ] Kohler C, Freitas T, Maes M, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies[ J ]. Acta Psychiatr Scand, 2017, 135(5): 373-387. DOI: 10.1111/acps.12698.
- [ 28 ] Myung W, Lim S, Woo H, et al. Serum cytokine levels in major depressive disorder and its role in antidepressant response[ J ]. Psychiatry Investig, 2016, 13(6): 644-651. DOI: 10.4306/pi.2016.13.6.644.
- [ 29 ] Milenkovic V, Sarubin N, Hilbert S, et al. Macrophage-derived chemokine: a putative marker of pharmacological therapy response in major depression?[ J ]. Neuroimmunomodulation, 2017, 24(2): 106-112. DOI: 10.1159/000479739.
- [ 30 ] Dahl J, Ormstad H, Aass H, et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery[ J ]. Psychoneuroendocrinology, 2014, 45: 77-86. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.03.019.
- [ 31 ] Kiraly D, Horn S, Van Dam N, et al. Altered peripheral immune profiles in treatment-resistant depression: response to ketamine and prediction of treatment outcome[ J ]. Transl Psychiatry, 2017, 7(3): e1065. DOI: 10.1038/tp.2017.31.
- [ 32 ] Ho P, Yen C, Chen C, et al. Changes in cytokine and chemokine expression distinguish dysthymic disorder from major depression and healthy controls[ J ]. Psychiatry Res, 2016, 248: 20-27. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.12.014.
- [ 33 ] Gadad BS, Jha MK, Grannemann BD, et al. Proteomics profiling reveals inflammatory biomarkers of antidepressant treatment response: findings from the CO-MED trial[ J ]. J Psychiatr Res, 2017, 94: 1-6. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.05.012.
- [ 34 ] Wong M, Dong C, Maestre-Mesa J, et al. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response[ J ]. Mol Psychiatry, 2008, 13(8): 800-812. DOI: 10.1038/mp.2008.59.
- [ 35 ] Fanelli G, Benedetti F, Wang S, et al. Reduced CXCL1/GRO chemokine plasma levels are a possible biomarker of elderly depression[ J ]. J Affect Disord, 2019, 249: 410-417. DOI: 10.1016/j.jad.2019.02.042.
- [ 36 ] Rethorst C, South C, Rush A, et al. Prediction of treatment outcomes to exercise in patients with nonremitted major depressive disorder[ J ]. Depress Anxiety, 2017, 34(12): 1116-1122. DOI: 10.1002/da.22670.

(收稿日期: 2021-06-25)

(本文编辑: 赵金鑫)