

外周血免疫炎症指标在疾病早期区分 单相抑郁的价值

吕楠 李金红 付冰冰 王瀚 黄娟 张蒙 赵茜

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神疾病医学中心 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(吕楠、李金红、付冰冰、王瀚、
黄娟、张蒙、赵茜); 100069 北京, 首都医科大学人脑保护高精尖创新中心(赵茜)

通信作者: 赵茜, Email: zqanding@ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.04.002

【摘要】目的 探索可在疾病早期区分双相抑郁与单相抑郁的外周血免疫炎症指标并构建预测模型, 为双相抑郁与单相抑郁的早期鉴别、早期治疗提供依据。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2019 年 12 月在首都医科大学附属北京安定医院住院 ≥ 2 次, 且首次入院时诊断为抑郁障碍的患者 487 例, 根据此后住院记录中的诊断分为单相抑郁组 357 例和双相抑郁组 130 例。通过倾向性评分匹配法, 两组各纳入 102 例患者。比较两组患者首次住院时的一般资料及中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、C 反应蛋白(CRP)、补体 3(C3)、补体 4(C4)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)。采用二项 Logistic 回归分析控制混杂因素, 探索双相抑郁的早期预测因子。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析免疫炎症因子对双相抑郁的早期预测价值。**结果** 单相抑郁组与双相抑郁组的 NLR、MLR、C3、CRP 比较差异有统计学意义($Z=2.004$ 、 3.062 、 2.333 、 2.233 ; $P < 0.05$)。二项 Logistic 回归分析显示, MLR($OR=1.631$, $95\%CI=1.206 \sim 2.194$) 和 C3($OR=1.195$, $95\%CI=1.033 \sim 1.383$) 是双相抑郁的影响因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, Logistic 回归模型预测双相抑郁的 AUC 为 0.669, 敏感度为 78.4%, 特异度为 53.9%。**结论** MLR 及 C3 水平升高可能是双相抑郁的早期预测指标。

【关键词】 抑郁症; 双相抑郁; 免疫; 炎症; 鉴别诊断

基金项目: 国家自然科学基金(82101600); 北京市医院管理中心培育计划项目(PX2022076)

The value of peripheral immunoinflammatory markers to distinguish bipolar depression from unipolar depression in the early stage Lyu Nan, Li Jinhong, Fu Bingbing, Wang Han, Huang Juan, Zhang Meng, Zhao Qian

Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, National Clinical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China (Lyu N, Li JH, Fu BB, Wang H, Huang J, Zhang M, Zhao Q); the Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069, China (Zhao Q)

Corresponding author: Zhao Qian, Email: zqanding@ccmu.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the peripheral blood immunoinflammatory indicators that can distinguish bipolar depression from unipolar depression in the early stage of the disease, and build a prediction model to provide evidence for the early identification and early treatment of bipolar depression. **Methods** Patients who have been hospitalized at least 2 times in Beijing Anding Hospital, Capital Medical University between January 2013 and December 2019 were recruited as research subjects. A total of 487 patients diagnosed with major depressive disorder at the first admission were included, who were divided into unipolar depression group (357 cases) and bipolar depression group (130 cases) according to whether they were diagnosed with bipolar disorder in the subsequent admission records. 102 patients were included in each of the two groups by the propensity score matching method. The demographic data and immunoinflammatory factors of the first hospitalization were compared between the two groups. The selected immunoinflammatory factors include neutrophil count to lymphocyte count ratio (NLR), monocyte count to lymphocyte count ratio (MLR),

platelet count to lymphocyte count ratio (PLR), C-reactive protein (CRP), complement 3 (C3), complement 4 (C4), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin M (IgM). Binomial Logistic regression analysis was used to control confounding factors to explore the early predictors for bipolar disorder. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the early predictive value of the selected immunoinflammatory factors for bipolar disorder. **Results** There were statistical differences in NLR, MLR, C3 and CRP between unipolar depression group and bipolar depression group ($Z=2.004, 3.062, 2.333, 2.233; P < 0.05$). Binomial Logistic regression analysis showed that MLR ($OR=1.63, 95\%CI=1.206-2.194$) and C3 ($OR=1.195, 95\%CI=1.033-1.383$) were early predictors of bipolar depression. ROC analysis showed that the AUC of Logistic regression model for predicting bipolar depression was 0.669, with a sensitivity of 78.4% and a specificity of 53.9%. **Conclusions** Elevated MLR and C3 levels may be an early predictor of bipolar depression.

【Key words】 Depressive disorder; Bipolar depression; Immunity; Inflammation; Differential diagnosis

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82101600); Beijing Municipal Administration of Hospitals Incubating Program (PX2022076)

双相障碍是一种高复发率、高致残率的严重慢性精神疾病,主要表现为抑郁和躁狂交替或混合发作,并伴有生理、心理、认知、行为等方面的异常。双相抑郁和单相抑郁具有相似的临床表现,双相障碍患者的大部分症状期为抑郁期,只有20%的双相障碍患者在寻求治疗的第1年内得到正确诊断^[1]。目前,仍缺乏双相抑郁早期诊断的生物标志物^[2]。因此,亟需在疾病早期探索客观有效的生物学标志物来区分双相抑郁与单相抑郁,以助于双相障碍的早期诊断及干预。

多数研究发现免疫炎症系统在心境障碍的发病中发挥重要作用^[3-5]。炎性因子在单、双相抑郁的鉴别诊断方面存在潜在价值。研究表明,双相抑郁患者的促炎因子水平更高,尤其是IL-6和可溶性肿瘤坏死因子受体(sTNFR1)及CRP^[6-7],提示双相抑郁患者可能比单相抑郁患者存在更明显的炎症反应^[8-9]。也有研究表明,双相抑郁患者中促炎细胞因子TNF- α 和IL-13的治疗前水平显著低于单相抑郁患者^[10]。

在精神病学的免疫和炎症研究中,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)和单核细胞/淋巴细胞比值(monocyte/lymphocyte ratio, MLR)是经济且易于获得的炎症指标。荟萃分析表明,双相障碍患者具有比健康人群更高的NLR和PLR^[11-12],而较高的NLR和PLR可能预示着更多的情绪发作和住院治疗次数^[13]。此外,补体3(complement 3, C3)和补体4(complement 4, C4)也是实验室易于获得的外周血指标。C3及C4参与炎症反应及突触剪切,与精神障碍的发生发展有关^[14]。脑脊液中高浓度的免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)会导致抑郁样行为^[15],既往研究也发现血清免

疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)可能是区别单、双相抑郁的潜在标志物^[16]。

上述研究表明免疫炎症在单、双相抑郁中均发挥一定作用,即使在相同的心境状态下,单、双相抑郁也可能呈现不同的免疫炎症因子水平。既往针对双相抑郁的生物标志物的研究,选择的疾病时期多是在双相障碍完全发展的阶段,即可被明确诊断为双相障碍的时期;而针对处于疾病早期,即容易被误诊为单相抑郁的阶段的研究较少,而这一段时期是双相障碍早期诊断及干预的关键时期。因此,本研究分析双相抑郁早期与单相抑郁的特征性生物标志物,以期对双相抑郁的早期诊断和治疗提供依据。

对象与方法

一、研究对象

选取2013年1月至2019年12月在首都医科大学附属北京安定医院多次住院的患者为研究对象。纳入标准:(1)在病案数据库中的住院记录 ≥ 2 次;(2)首次住院时被诊断为单相抑郁,首发或复发;(3)病历资料可靠,无重要信息缺失。排除标准:(1)任何1次住院被诊断为精神分裂症、分裂情感性障碍等其他精神障碍;(2)合并器质性精神障碍;(3)合并严重躯体疾病;(4)入院时存在急性感染;(5)存在精神活性物质、酒精或药物滥用;(6)处于妊娠期或哺乳期。根据患者后续的住院记录(第2次及以上)是否更改诊断为双相障碍将患者分为单相抑郁组和双相抑郁组。单相抑郁组:首次和此后多次住院均诊断为单相抑郁。双相抑郁组:首次住院诊断为单相抑郁,在第2次及以后多次住院中依据ICD-10诊断为双相障碍,(轻)躁狂发作、抑郁发作及混合发作均可。根据ICD-10进行诊断^[17],诊断经过1名主治医师及

1名副主任及以上医师确定。本研究从首都医科大学附属北京安定医院大数据平台中提取研究对象的一般资料及外周血免疫生化指标。该平台参与构成京津冀大数据平台,已经过首都医科大学附属北京安定医院伦理委员会审核批准[(2021)科研第145号],所有携带患者身份信息的数据均被去标签化处理。

二、方法

1.研究方法:本研究为回顾性队列研究。采集患者首次住院时的一般资料及外周血免疫炎症指标。外周血免疫炎症指标包括NLR、MLR、PLR、CRP、C3、C4、IgA、IgM、IgG,均为患者首次入院后72 h内采集的外周血检测结果。比较单相抑郁组及双相抑郁组在首次入院时各人口学特征、临床特征及外周血免疫炎症指标的差异,探索可预测双相障碍的早期生物学标志物。

2.统计学方法:采用SPSS 20.0统计学软件进行统计分析。采用倾向性评分匹配法对单相抑郁组及双相抑郁组的混杂因素进行控制,卡钳值设置为0.01^[18-19],按照1:1无放回的方法对两组间的年龄、性别及体重指数进行匹配,各组纳入1~2例患者。采用Shapiro-Wilk检验检测数据是否符合正态分布,非正态分布的计量资料用中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Kruskal-Wallis H检验。计数资料用频数、百分数(%)表示,组间

比较采用 χ^2 检验。采用二项Logistic回归(前进法)调整协变量并构建回归模型,在纳入回归分析时转化连续型变量数值,转化值=原数值 $\times 10$ 。采用SigmaPlot 12.0软件进行受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析,对有差异的各项指标及Logistic回归模型的预测能力进行评估。采用ROC曲线下面积(area under curve, AUC)反映预测的准确性,其数值越接近于1.0表明其效果越好^[20]。检验水准 $\alpha = 0.05$,双侧检验。

结 果

1.单相抑郁组及双相抑郁组的一般资料及免疫炎症指标比较:单相抑郁组纳入357例患者,双相抑郁组纳入130例患者,采用1:1倾向性评分匹配法,共有204例患者数据纳入分析,其中单相抑郁及双相抑郁组各102例。两组患者年龄、性别、婚姻状况、吸烟、饮酒、家族史及体重指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。双相抑郁组NLR、MLR、CRP、C3水平较单相抑郁组高,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组PLR、C4、IgA、IgM、IgG比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.双相抑郁患者的预测因素分析:以单相抑郁和双相抑郁为因变量(单相抑郁=0,双相抑郁=1),以单因素分析中有统计学意义的变量为自变量进行二项Logistic回归分析。结果显示,MLP及C3水平

表1 单相抑郁组和双相抑郁组患者一般资料及免疫炎症指标比较

项目	单相抑郁组(n=102)	双相抑郁组(n=102)	Z/ χ^2 值	P值
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	41.00(28.75, 53.00)	41.00(28.75, 52.00)	-0.108	0.914
男性[例(%)]	36(35.3)	34(33.3)	0.087	0.768
已婚[例(%)]	67(65.7)	66(64.7)	0.022	0.883
吸烟[例(%)]	18(17.6)	18(17.6)	0	1.000
饮酒[例(%)]	6(5.9)	10(9.8)	1.805	0.298
既往有家族史[例(%)]	29(28.4)	35(34.3)	0.820	0.365
在职[例(%)]	94(92.2)	90(88.2)	0.887	0.346
体重指数[kg/m^2 , $M(P_{25}, P_{75})$]	23.45(21.29, 26.14)	23.51(21.11, 26.17)	0.190	0.849
NLR[$M(P_{25}, P_{75})$]	2.45(1.75, 3.59)	2.75(2.00, 3.94)	2.004	0.045
MLR[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.20(0.15, 0.27)	0.23(0.18, 0.33)	3.062	0.002
PLR[$M(P_{25}, P_{75})$]	134.34(108.40, 158.70)	144.26(112.75, 186.18)	1.764	0.078
CRP[mg/dl , $M(P_{25}, P_{75})$]	0.21(0.16, 0.27)	0.25(0.17, 0.44)	2.233	0.026
C3[g/L , $M(P_{25}, P_{75})$]	0.86(0.73, 0.99)	0.93(0.78, 1.06)	2.333	0.020
C4[g/L , $M(P_{25}, P_{75})$]	0.20(0.15, 0.23)	0.20(0.16, 0.25)	1.124	0.261
IgA[g/L , $M(P_{25}, P_{75})$]	1.97(1.49, 2.86)	2.18(1.75, 2.67)	0.770	0.441
IgM[g/L , $M(P_{25}, P_{75})$]	1.03(0.75, 1.52)	1.06(0.74, 1.34)	-0.694	0.488
IgG[g/L , $M(P_{25}, P_{75})$]	11.20(9.82, 12.53)	11.30(9.71, 12.93)	0.623	0.533

注: NLR 中性粒细胞/淋巴细胞比值; MLR 单核细胞/淋巴细胞比值; PLR 血小板/淋巴细胞比值; CRP C反应蛋白; C3 补体3; C4 补体4; IgA 免疫球蛋白A; IgM 免疫球蛋白M; IgG 免疫球蛋白G

升高是双相抑郁的危险因素($P < 0.05$), 见表2。回归方程: $\text{Logit}(P) = 0.486X_{\text{MLR}} + 0.179X_{\text{C3}} - 2.770$ (X_{MLR} 及 X_{C3} 分别表示 $\text{MLR} \times 10$ 及 C3 浓度 $\times 10$)。

3. 免疫炎症指标预测双相抑郁的ROC曲线: MLR 、 C3 单独区别单相抑郁和双相抑郁的预测效果较差, AUC 分别为 0.625、0.594, 应用 Logistic 回归模型得到联合因子概率值, 显示区别单、双相抑郁的预测效果提升, AUC 为 0.669, 见表3、图1。

讨 论

本研究纳入的所有患者在基线期(首次住院)时均诊断为单相抑郁, 随着疾病的进展, 双相障碍的诊断逐渐明晰, 如果在疾病的早期就能预测患者的疾病走向, 识别潜在的双相障碍患者, 对这部分患者进行早期干预, 能够改善其预后。本研究探索了外周血免疫炎症指标在疾病早期区分单、双相抑郁的价值, 结果显示两组患者外周血 NLR 、 MLR 、 CRP 及 C3 水平比较, 差异有统计学意义; 二项 Logistic 回归分析结果显示, MLR 及 C3 是双相抑郁的危险因素, 联合 MLR 及 C3 的诊断模型对区分单、双相抑郁具有早期预测价值。

NLR 可能是早期区分单、双相抑郁的生物学指标。相关研究表明, 双相障碍患者的 NLR 高于健康人群^[21], 双相抑郁患者的外周血 NLR 及全身炎症指数高于单相抑郁患者^[22]。本研究结果是对既往研究结果的补充, 提示 NLR 在疾病的早期即已出现变化。中性粒细胞是免疫防御的第一道防线, 通过分泌各种炎症介质(如细胞因子)发挥吞噬和凋亡作用。淋巴细胞是特异性炎症介质, 具有调节和保护

功能^[12, 23]。因此, NLR 是两种不同免疫途径的综合反映, 比单独使用任何一个参数都更具预测性。 NLR 可能有助于检测炎症反应及与双相障碍相关的细胞因子级联反应^[23]。虽然在本研究中 NLR 未能最终纳入 Logistic 回归方程, 但仍提示 NLR 是双相抑郁的潜在预测因子。

双相抑郁患者的 MLR 高于单相抑郁患者, 对双相障碍的早期诊断具有提示作用。既往研究表明, 双相障碍患者的 MLR 高于健康对照者, 而在躁狂发作时更为明显^[23]。荟萃分析显示, 与单相抑郁相比, 双相躁狂发作时患者的 MRL 升高^[12]。本研究结果也提示双相抑郁患者在疾病早期可能存在更高的炎症水平。 MLR 参与双相障碍的发生, 其潜在机制为慢性激活的单核细胞-巨噬细胞产生细胞因子和炎症化合物, 影响神经可塑性, 通过遗传和环境双重作用引发情绪症状^[24]。Padmos 等^[25] 报道, 大部分双相障碍患者的单核细胞具有与患者实际心境状态相吻合的炎症基因表达。本研究单独使用 MLR 作为双相抑郁的早期预测因子, 其预测效能为 62.5%, 建立 Logistic 回归模型, MLR 及 C3 均被纳入回归模型中, 但联合模型对诊断效能的提升有限(66.9%), 也提示 MLR 可能是双相抑郁疾病早期更为重要的影响因素。

PLR 是外周血中一个重要的炎症指标, 活化的血小板通过白细胞启动炎症过程。血小板激活后会释放 5-HT 并分泌多种炎症细胞因子, 参与精神疾病的发生^[26]。既往研究显示 PLR 、平均血小板体积与双相障碍相关^[23], PLR 可能是躁狂发作的独立预测因子^[21]。本研究结果显示, PLR 与双相抑郁不存在

表2 双相抑郁影响因素的二项 Logistic 回归分析

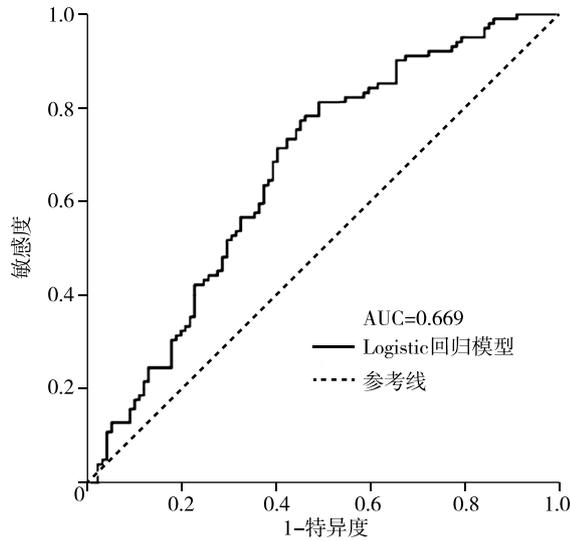
变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
MLR	0.486	0.153	10.160	0.001	1.631	1.206 ~ 2.194
C3	0.179	0.074	5.772	0.016	1.195	1.033 ~ 1.383
常量	-2.770	0.783	12.520	< 0.001	0.063	-

注: MLR 单核细胞/淋巴细胞比值; C3 补体3

表3 免疫炎症指标预测双相抑郁的ROC曲线

变量	AUC	截断值	95%CI	P 值	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
MLR	0.625	0.155	0.525 ~ 0.725	0.001	0.284	0.922	3.626	0.776
C3	0.594	0.995	0.492 ~ 0.697	0.020	0.784	0.373	1.250	0.579
NLR	0.581	2.185	0.478 ~ 0.684	0.045	0.431	0.706	1.467	0.806
CRP	0.590	0.265	0.487 ~ 0.693	0.040	0.735	0.480	1.415	0.551
Logistic 回归模型	0.669	0.524	0.571 ~ 0.767	< 0.001	0.784	0.539	1.702	0.400

注: ROC 受试者工作特征; MLR 单核细胞数与淋巴细胞数比值; C3 补体3; NLR 中性粒细胞/淋巴细胞比值; CRP C反应蛋白; AUC 曲线下面积



注: ROC 受试者工作特征; AUC 曲线下面积

图1 Logistic 回归模型预测双相抑郁的 ROC 曲线

相关性,可能因为在双相抑郁与单相抑郁患者中 PLR 均有升高,两组间差异无统计学意义;另外可能是由于 PLR 不是双相障碍早期的特异性生物标志物,而在疾病其他时期作用更加凸显。

本研究结果显示,双相障碍患者在其早期抑郁发作时 CRP 水平高于单相抑郁患者,支持 CRP 可能是双相障碍的早期预测因子。Becking 等^[27]的研究表明,CRP 水平高可能是向双相转换的早期预警信号。荟萃分析表明,与健康人群相比,CRP 在双相抑郁和心境正常期间中度升高,在躁狂发作时升高更为明显^[7],以上结果一定程度支持本研究的发现。CRP 是一种对炎症刺激产生反应的急性期蛋白,血清高浓度的 CRP 可以增加血脑屏障的通透性,使 CRP 进入中枢神经系统,促进 IL-6 和干扰素- γ 等细胞因子的释放增加,BDNF 合成减少,介导神经元损伤^[28]。CRP 已被认为是双相障碍心境发作有价值的指标之一。

本研究结果显示,C3 水平升高可能是双相抑郁的独立预测因子。既往研究显示,与单相抑郁比较,双相抑郁及精神分裂症患者的 C3 水平更高^[29],与本研究的结果一致。本研究进一步证明在双相抑郁患者未完全发展为临床可识别的双相障碍时,即已经出现了 C3 水平升高,具有早期诊断价值。C3 属于补体系统,补体系统异常被认为与精神疾病有关,如在精神分裂症患者中发现外周血 C3 蛋白水平升高^[30],C3 的浓度与症状严重程度呈正相关^[31]。抑郁障碍伴有自杀行为的患者前额叶皮层中 C3 表达

增加,慢性压力介导的 C3 表达增加会诱发抑郁样行为^[32]。本研究结果显示,C3 及 MLR 单独作为预测因子对双相抑郁的早期预测效果欠佳,将其与 MLR 作为联合指标,可以提升预测的准确性。由于双相障碍是一种复杂的精神疾病,涉及不同的病因病理机制,需要不同维度的多个生物学指标共同构建预测模型,从而提高预测的准确性。

本研究存在一定的局限性:(1)未设立健康对照人群。由于本研究从数据库中提取数据分析,因此分析中未能包含健康人群。(2)未考虑精神科用药对免疫炎症因子的影响,在今后的研究中需要详细记录患者的用药信息,并纳入分析。(3)未能对患者的抑郁严重程度进行量化,如相关症状量表评估。(4)未能用诊断量表对患者的诊断进行复核,但所有患者均经过三级医师查房最终确定诊断,一定程度可以确保本研究诊断的准确性。随着大数据库平台的完善,在以后的研究中将进一步探索免疫炎症指标与单、双相抑郁症状严重程度的关联。

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 试验设计为吕楠、赵茜,研究实施、资料收集为李金红、付冰冰、王瀚、黄娟、张蒙,统计分析、论文撰写、论文修订为吕楠、赵茜审校

参 考 文 献

- [1] Berk M, Dodd S, Callaly P, et al. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder[J]. J Affect Disord, 2007, 103(1/3): 181-186. DOI: 10.1016/j.jad.2007.01.027.
- [2] Grande I, Berk M, Birmaher B, et al. Bipolar disorder[J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1561-1572. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)00241-x.
- [3] Köhler CA, Freitas TH, 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.
- [4] Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, et al. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies[J]. Biol Psychiatry, 2013, 74(1): 15-25. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.01.007.
- [5] Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, et al. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis[J]. J Psychiatr Res, 2013, 47(9): 1119-1133. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.05.018.
- [6] Solmi M, Suresh Sharma M, Osimo EF, et al. Peripheral levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-1 β across the mood spectrum in bipolar disorder: a meta-analysis of mean differences and variability[J]. Brain Behav Immun, 2021, 97: 193-203. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.07.014.

- [7] Fernandes BS, Steiner J, Molendijk ML, et al. C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3(12): 1147-1156. DOI: 10.1016/s2215-0366(16)30370-4.
- [8] Bai YM, Chen MH, Hsu JW, et al. A comparison study of metabolic profiles, immunity, and brain gray matter volumes between patients with bipolar disorder and depressive disorder[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 42. DOI: 10.1186/s12974-020-1724-9.
- [9] Chang HH, Chen PS. C-reactive protein as a differential biomarker of bipolar versus unipolar depression: Response[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2017, 18(1): 73-74. DOI: 10.1080/15622975.2016.1208845.
- [10] Mao R, Zhang C, Chen J, et al. Different levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with unipolar and bipolar depression[J]. *J Affect Disord*, 2018, 237: 65-72. DOI: 10.1016/j.jad.2018.04.115.
- [11] Marazziti D, Torrigiani S, Carbone MG, et al. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, and monocyte/lymphocyte ratios in mood disorders[J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(36): 5758-5781. DOI: 10.2174/0929867328666210922160116.
- [12] Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: a meta-analysis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 84(Pt A): 229-236. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.03.012.
- [13] Melo MCA, Garcia RF, de Araújo CFC, et al. Clinical significance of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in bipolar patients: an 18-month prospective study[J]. *Psychiatry Res*, 2019, 271: 8-14. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.10.077.
- [14] Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4 [J]. *Nature*, 2016, 530(7589): 177-183. DOI: 10.1038/nature16549.
- [15] Menachem A, Chapman J, Deri Y, et al. Immunoglobulin-mediated neuro-cognitive impairment: new data and a comprehensive review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013, 45(2): 248-255. DOI: 10.1007/s12016-013-8357-z.
- [16] 赵茜, 尹利, 付冰冰, 等. 双相抑郁及单相抑郁的免疫及应激相关因子的特征比较[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2022, 22(3): 177-183. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.03.005.
- Zhao Q, Yin L, Fu BB, et al. Comparison of immune and stress-related indicators between patients with bipolar depression and unipolar depression[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2022, 22(3): 177-183.
- [17] WHO. ICD-10 Classification of Mental & Behavioural Disorders[J]. Diagnostic Criteria for Research, 1993.
- [18] Xu RH, Zhou LM, Wong EL, et al. Satisfaction with patient engagement and self-reported depression among hospitalized patients: a propensity-score matching analysis[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 751412. DOI: 10.3389/fpsy.2022.751412.
- [19] Lin KF, Wu HF, Huang WC, et al. Propensity score analysis of lung cancer risk in a population with high prevalence of non-smoking related lung cancer[J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1): 120. DOI: 10.1186/s12890-017-0465-8.
- [20] Obuchowski NA, Bullen JA. Receiver operating characteristic (ROC) curves: review of methods with applications in diagnostic medicine[J]. *Phys Med Biol*, 2018, 63(7): 07TR01. DOI: 10.1088/1361-6560/aab4b1.
- [21] Fusar-Poli L, Natale A, Amerio A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratio in bipolar disorder[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(1): 58. DOI: 10.3390/brainsci11010058.
- [22] Dionisie V, Filip GA, Manea MC, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, a novel inflammatory marker, as a predictor of bipolar type in depressed patients: a quest for biological markers[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(9): 1924. DOI: 10.3390/jcm10091924.
- [23] Inanli I, Aydin M, Çaliskan AM, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as systemic inflammatory markers in different states of bipolar disorder[J]. *Nord J Psychiatry*, 2019, 73(6): 372-379. DOI: 10.1080/08039488.2019.1640789.
- [24] Beumer W, Gibney SM, Drexhage RC, et al. The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes[J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 92(5): 959-975. DOI: 10.1189/jlb.0212100.
- [25] Padmos RC, Van Baal GC, Vonk R, et al. Genetic and environmental influences on pro-inflammatory monocytes in bipolar disorder: a twin study[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(9): 957-965. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.116.
- [26] Dietrich-Muszalska A, Wachowicz B. Platelet haemostatic function in psychiatric disorders: effects of antidepressants and antipsychotic drugs[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2017, 18(8): 564-574. DOI: 10.3109/15622975.2016.1155748.
- [27] Becking K, Boschloo L, Vogelzangs N, et al. The association between immune activation and manic symptoms in patients with a depressive disorder[J]. *Transl Psychiatry*, 2013, 3(10): e314. DOI: 10.1038/tp.2013.87.
- [28] Gorgulu Y, Uluturk MK, Palabiyik O. Comparison of serum BDNF, IL-1 β , IL-6, TNF- α , CRP and leucocyte levels in unipolar mania and bipolar disorder[J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2021, 33(6): 317-322. DOI: 10.1017/neu.2021.25.
- [29] Lyu N, Xing G, Yang J, et al. Comparison of inflammatory, nutrient, and neurohormonal indicators in patients with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 137: 401-408. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.03.010.
- [30] Chen Y, Zhao Z, Lin F, et al. Associations between genotype and peripheral complement proteins in first-episode psychosis: evidences from C3 and C4 [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 647246. DOI: 10.3389/fgene.2021.647246.
- [31] Li H, Zhang Q, Li N, et al. Plasma levels of Th17-related cytokines and complement C3 correlated with aggressive behavior in patients with schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2016, 246: 700-706. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.10.061.
- [32] Crider A, Feng T, Pandya CD, et al. Complement component 3a receptor deficiency attenuates chronic stress-induced monocyte infiltration and depressive-like behavior[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70: 246-256. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.03.004.

(收稿日期: 2022-11-09)

(本文编辑: 赵金鑫)