

• 论 著 •

双样本孟德尔随机化研究炎症蛋白因子与抑郁症的因果关联^{*}

黄绍伟¹, 杨 薇², 许秀峰³, 廉 坤^{4△}
(1. 云南省传染病医院/云南省心理卫生中心重症医学科, 云南 昆明 650101; 2. 玉溪市第二人民医院精神科, 云南 玉溪 653100; 3. 昆明医科大学第一附属医院精神科, 云南 昆明 650032; 4. 昆明医科大学第二附属医院神经外科, 云南 昆明 650101)

[摘 要] **目的** 通过双样本孟德尔随机化分析探讨炎症蛋白因子与抑郁症之间的因果关联。**方法** 利用公开基因谱数据获得 91 种炎症蛋白因子及抑郁症的 2 种遗传基因数据, 采用逆方差加权法 (IVW) 进行双样本孟德尔随机化分析。采用异质性检验、多效性检验、Leave-one-out 检验进行敏感性分析, 用比值比 (OR) 值及 95% 可信区间 (95% CI) 对炎症蛋白因子和抑郁症的因果关系进行解释。**结果** IVW 提示炎症蛋白因子 CD40 受体 (CD40L) 与抑郁症的因果风险呈负相关 ($OR=0.999, 95\%CI\ 0.999\sim1.000, P=0.035$)。炎症蛋白因子转化生长因子- α (TGF- α) 与抑郁症的因果风险呈正相关 ($OR=1.001, 95\%CI\ 1.000\sim1.003, P=0.047$)。**结论** 通过双样本孟德尔随机化分析进一步阐述了 91 种炎症蛋白因子中 CD40L、TGF- α 与抑郁症之间存在因果关联。

[关键词] 孟德尔随机化; 炎症蛋白因子; 抑郁症; 全基因组关联研究; 单核苷酸多态性; 工具变量
DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.04.002 **中图法分类号:**R749.4
文章编号:1009-5519(2025)04-0822-06 **文献标识码:**A

Two-sample Mendelian randomization study on the causal association between inflammatory protein factors and depression^{*}

HUANG Shaowei¹, YANG Wei², XU Xiufeng³, LIAN Kun^{4△}

(1. Department of Critical Care Medicine, Yunnan Provincial Hospital of Infectious Disease/Yunnan Mental Health Center, Kunming, Yunnan 650101, China; 2. Department of Psychiatry, The Second People's Hospital of Yuxi, Yuxi, Yunnan 653100, China; 3. Department of Psychiatry, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China; 4. Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To explore the causal relationship between inflammatory protein factors and depression by two-sample Mendelian randomization analysis. **Methods** The data of 91 inflammatory protein factors and two genetic genes of depression were obtained by using the public gene spectrum data, and the inverse variance weighting method (IVW) was used for two-sample Mendelian randomization analysis. Heterogeneity test, pleiotropic test, and Leave-one-out test were used for sensitivity analysis. The odds ratio (OR) value and 95% confidence interval (95% CI) were used to explain the causal relationship between inflammatory protein factors and depression. **Results** IVW suggested that the inflammatory protein factor CD40 receptor (CD40L) was negatively correlated with the causal risk of depression ($OR=0.999, 95\%CI\ 0.999-1.000, P=0.035$). Inflammatory protein factor transforming growth factor- α (TGF- α) was positively correlated with the causal risk of depression ($OR=1.001, 95\%CI\ 1.000-1.003, P=0.047$). **Conclusion** The causal relationship between CD40L, TGF- α and depression in 91 inflammatory protein factors are further elaborated by two-sample Mendelian randomization analysis.

[Key words] Mendelian randomization; Inflammatory protein factor; Depression; Genome-wide association study; Single nucleotide polymorphism; Instrumental variables

^{*} 基金项目: 云南省精神心理疾病临床医学研究中心专项基金课题(202102AA100058)。
作者简介: 黄绍伟(1984—), 本科, 主治医师, 主要从事内科危重症医学、感染性疾病及心理学临床研究工作。 △ 通信作者, E-mail: kunzi725@126.com。
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250319.1041.022\(2025-03-19\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250319.1041.022(2025-03-19))

抑郁症是一种令人衰弱的精神疾病,通常与情绪低落和快感缺失有关,具体病因尚不完全清楚,但可能与遗传、生化因素、神经递质异常、心理社会因素、个体生活经历、性别、年龄、激素异常、生育等因素有关。抑郁症具有遗传因素,但由于该疾病的多基因性,目前的样本量仍难以阐明其遗传因素^[1]。炎症蛋白因子有自身的基因特性,可借助炎症蛋白因子的基因特性进一步研究与抑郁症之间的因果关联。

炎症蛋白因子在炎症和多种疾病中具有重要功能,其中参与炎症反应的各类细胞因子称为炎性细胞因子^[2-3]。依据炎症蛋白因子在人体内的功能效应将其分为促炎及抗炎蛋白因子,两者之间的动态平衡是维持机体处于正常免疫状态、生理状态及自身稳定性的关键因素^[3]。早有相关研究发现抑郁症与巨噬细胞过度分泌炎症蛋白因子有关。ESCALONA 和 FAWCETT^[4]发现抑郁症患者的外周炎性标志物和炎症蛋白因子增加。假若要建立特定的炎症蛋白因子浓度与抑郁症风险之间联系观察性研究往往受到样本量、实验条件等因素的限制。近年,随着分析方法的发展,孟德尔随机化(MR)具有自身的优越性,可进一步利用 MR 分析研究两者之间的因果关联。

MR 研究是一种利用遗传变异作为因果推断的方法,遗传变异随机分布,与其他可能存在的混杂因素无关。遗传变异的原则遵循孟德尔遗传法则,即父母等位基因被随机分配给后代,类似于随机对照试验(RCT)中的随机分组过程,利用遗传变异不受常见的混杂因素影响,如后天的自然环境和社会因素等因素的影响。因此,MR 方法在观察性研究的因果推断领域得到了广泛应用。本研究利用 MR 分析大量遗传数据来确定炎症蛋白因子与抑郁症的因果关联。

1 材料与方法

1.1 研究设计 应用 R(版本 4.2.2)软件和双样本 MR(版本 0.5.6)分析炎症蛋白因子与抑郁症的因果关联。双样本 MR 的实现必须满足 3 个基本条件:(1)选择与暴露(炎症蛋白因子)密切相关的遗传变异单核苷酸多态性(SNPs)作为工具变量(IVs);(2)IVs(炎症蛋白因子)与结局(抑郁症)、混杂因素(其他精神疾病等)无关;(3)仅通过炎症蛋白因子而不是通过其他途径影响结局(抑郁症)。

1.2 数据来源 暴露因素的炎症蛋白因子全基因组关联研究(GWAS)汇总统计数据来源于已发表文章中公布招募的 11 个队列,共计 14 824 名参与者使用全基因组遗传数据和血浆蛋白质组学数据荟萃分析^[5],最终研究包括了 91 种炎症蛋白因子。结局抑郁症的遗传数据是来自英国生物银行数据库(<https://gwas.mrcieu.ac>),搜索 GWAS ID:ukb-d-F5_DEPRESSIO 可找到。该研究是 391 194 名欧洲血统男性及女性个体,包括 1 145 例抑郁症患者和 390 049 个对照。本研究基于公开数据的研究,无需额外伦理批准或同意。

1.3 IVs 经过一系列严格的步骤获得有效炎症蛋白因子,即 IVs。第一步,从暴露的 GWAS 汇总统计数据中筛选出与炎症蛋白因子密切相关的 SNPs,设置参数为 $p < 5 \times 10^{-6}$ 。第二步,对所选 SNPs 进行连锁不平衡聚类,参数设置为 $R^2 < 0.001$,遗传距离阈值为 105 kb。第三步,从抑郁症特征 GWAS 汇总统计数据中提取相应 SNPs,并将上述 2 组 SNPs 进行协调,去除具有中间等位基因频率的回文 SNPs,保留剩余的 SNPs 作为主要 IVs。第四步,对每个 SNP 进行 Steger's 检验,以确定暴露的 R^2 大于结果的 R^2 。在“错误”方向测试的 SNPs 被排除在外。最后,对 SNPs 进行了“MR-PRESSO”检验以排除具有多效性的 SNPs 后再进一步进行 MR 分析。当 F 统计量 > 10 时,认为炎症蛋白因子与暴露有很强的相关性,使用方差 R^2 和 F 统计量来评估炎症蛋白因子的强度,以避免弱基因导致的偏倚。计算方法为 $F = R^2(N - K - 1) / [K(1 - R^2)]$,其中 R^2 为暴露期间选定 SNPs 的累积解释方差, K 为最终分析的 SNPs 数量, N 为选定 GWAS 的样本数量。

1.4 统计学处理 使用 R 语言相关的 ggplot2、foreach 等软件包、相关函数及分析方法。评估因果效应的 MR 方法主要有逆方差加权法(IVW)、MR-Egger 回归法、加权中位数、加权众数法、简单模式。本研究以 IVW 作为主要的 MR 方法来评估炎症蛋白因子与抑郁症特征之间的因果关联。IVW 方法是一种整合 SNPs Wald 比值的 meta 分析,可以假设 IVs 只能通过特定的暴露(炎症蛋白因子)来影响结局(抑郁症)。如果每个 SNP 没有水平多效性,IVW 方法可以实现无偏的因果估计。加权中位数方法和 MR-Egger 方法作为 MR 分析的补充来评估暴露因素(炎症蛋白因子)和结局(抑郁症)水平多效的偏倚。由于潜在的遗传变异,MR-Egger 方法的估计可能不准确。加权中位数方法的偏差较小,但精度较低,特别是水平多效性的 IVs 值大于一半时。以每单位标准差(SD)的比值比(OR)计算连续性状的因果估计,以每单位 SD 的对数 OR 计算分类性状的结果。有必要对 MR 分析结果进行一系列的敏感性分析,以评估潜在的异质性和水平多效性。使用 Cochran's Q 检验来评估选定的 IVs 效应大小的异质性。如果 $P > 0.05$,说明无异质性,则考虑以固定效应 IVW 法为主;否则,采用随机效应模型。MR-Egger 中截距的 P 值用于检验定向多效效应。若 $P > 0.05$,则无多效性。本研究还进行了留一法(Leave-one-out analysis)剔除分析,探讨剔除其中每一个被选中的 SNPs 对整体结果的影响。

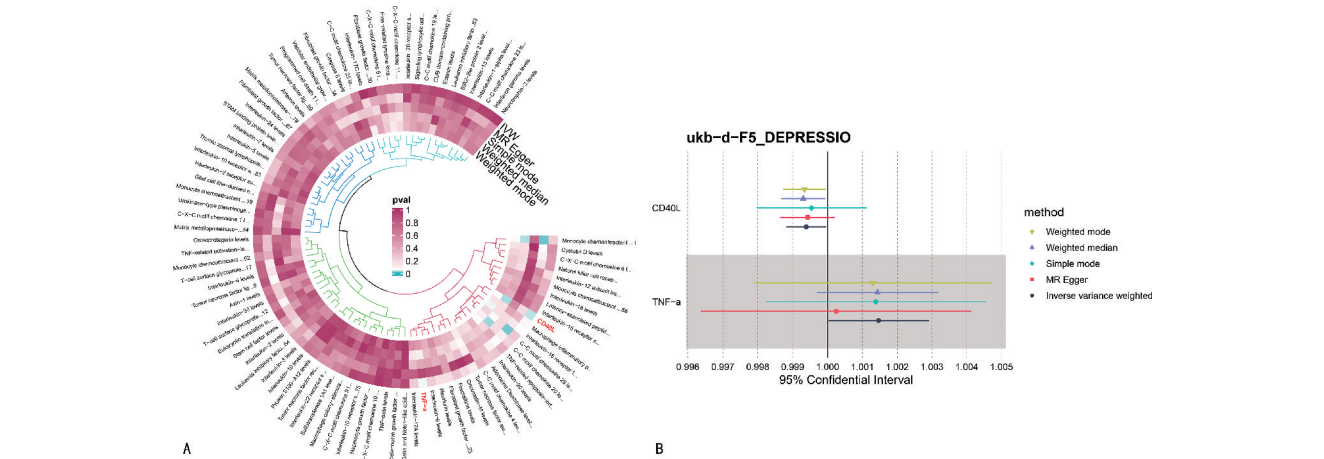
2 结果

2.1 炎症蛋白因子与抑郁症的因果效应 以 IVW 为主的分析提示炎症蛋白因子 CD40 受体(CD40L)与抑郁症的因果风险呈负相关[OR = 0.999, 95%可信区间(95%CI) 0.999 ~ 1.000, $P = 0.035$];炎症蛋白因子转化生长因子- α (TGF- α)与抑郁症的因果风险呈

正相关($OR = 1.001, 95\% CI\ 1.000 \sim 1.003, P = 0.047$)。见图 1、表 1。

2.2 炎症蛋白因子 CD40L、TGF-α 对抑郁症 5 种方

法分析 IVW 方法中炎症蛋白因子 CD40L、TGF-α 对抑郁症的因果效应见表 1、图 2。

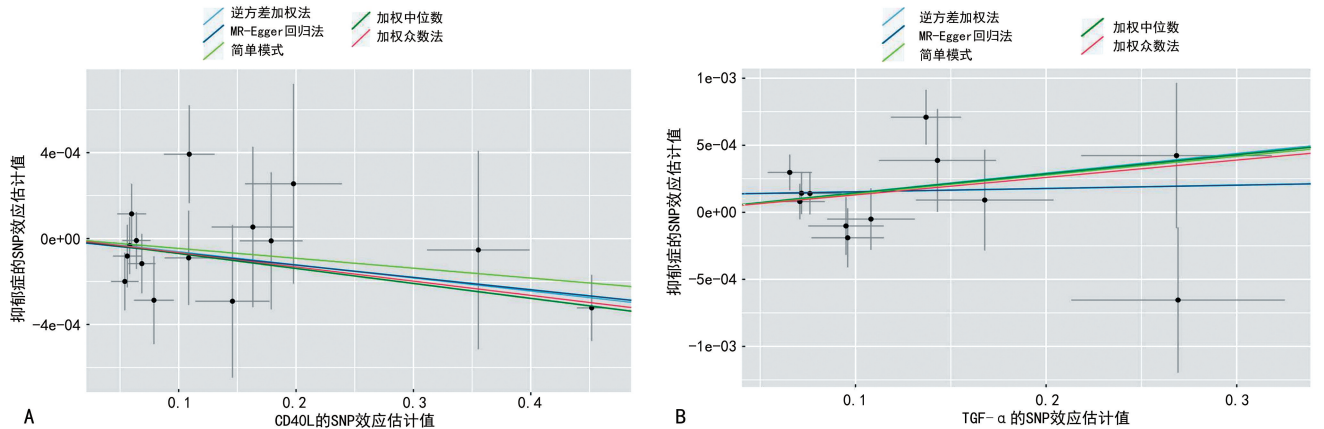


注:A. 炎症蛋白因子与抑郁症的 5 种 MR 方法结果的环状图;标识红色的炎症蛋白因子 CD40L、TGF-α 为暴露变量中显著的炎症蛋白因子,颜色阴影反映了 P 值的大小;B. CD40L 和 TGF-α 5 种 MR 分析的森林图;CD40L、TGF-α 为暴露变量中显著的炎症蛋白因子,横线反映 5 种不同 MR 方法的分析结果。

图 1 炎症蛋白因子 CD40L、TGF-α 与抑郁症的 5 种 MR 方法分析结果

表 1 炎症蛋白因子 CD40L、TGF-α 与抑郁症的 MR 分析结果

炎症蛋白因子	方法	效应量	标准误差	OR	95%CI	P
CD40L	加权众数法	-6.96E-04	3.11E-04	0.921	0.889~0.953	0.064
	加权中位数	-6.61E-04	3.21E-03	0.999	0.998~0.999	0.034
	简单模式	-4.60E-04	8.06E-04	0.999	0.998~1.001	0.600
	MR-Egger 回归法	-5.73E-04	4.03E-04	0.999	0.998~1.001	0.018
	IVW 法	-6.11E-04	2.91E-04	0.999	0.999~1.000	0.035
TGF-α	加权众数法	1.30E-03	0.002	1.001	0.996~1.004	0.471
	加权中位数	1.43E-03	0.001	1.001	0.999~1.003	0.110
	简单模式	1.39E-03	0.002	1.001	0.999~1.002	0.435
	MR-Egger 回归法	2.47E-04	0.002	1.001	0.996~1.004	0.903
	IVW 法	1.46E-03	0.001	1.001	1.000~1.003	0.047



注:散点图示中每个点表示一个 SNP 位点,横坐标是 SNPs 对暴露变量(炎症蛋白因子)的效应,纵坐标是 SNPs 对结局变量(抑郁症)的效应,颜色线表示 MR 拟合结果。A. 炎症蛋白因子 TGF-α 与抑郁症存在正向因果关联;β 值正值表示暴露变量增加会导致结果变量增加,即 TGF-α 与抑郁症存在正向因果关联。B. 炎症蛋白因子 CD40L 与抑郁症存在负向因果关联;β 值负值表示暴露变量增加会导致结果变量降低,即 CD40L 与抑郁症存在负向因果关联。

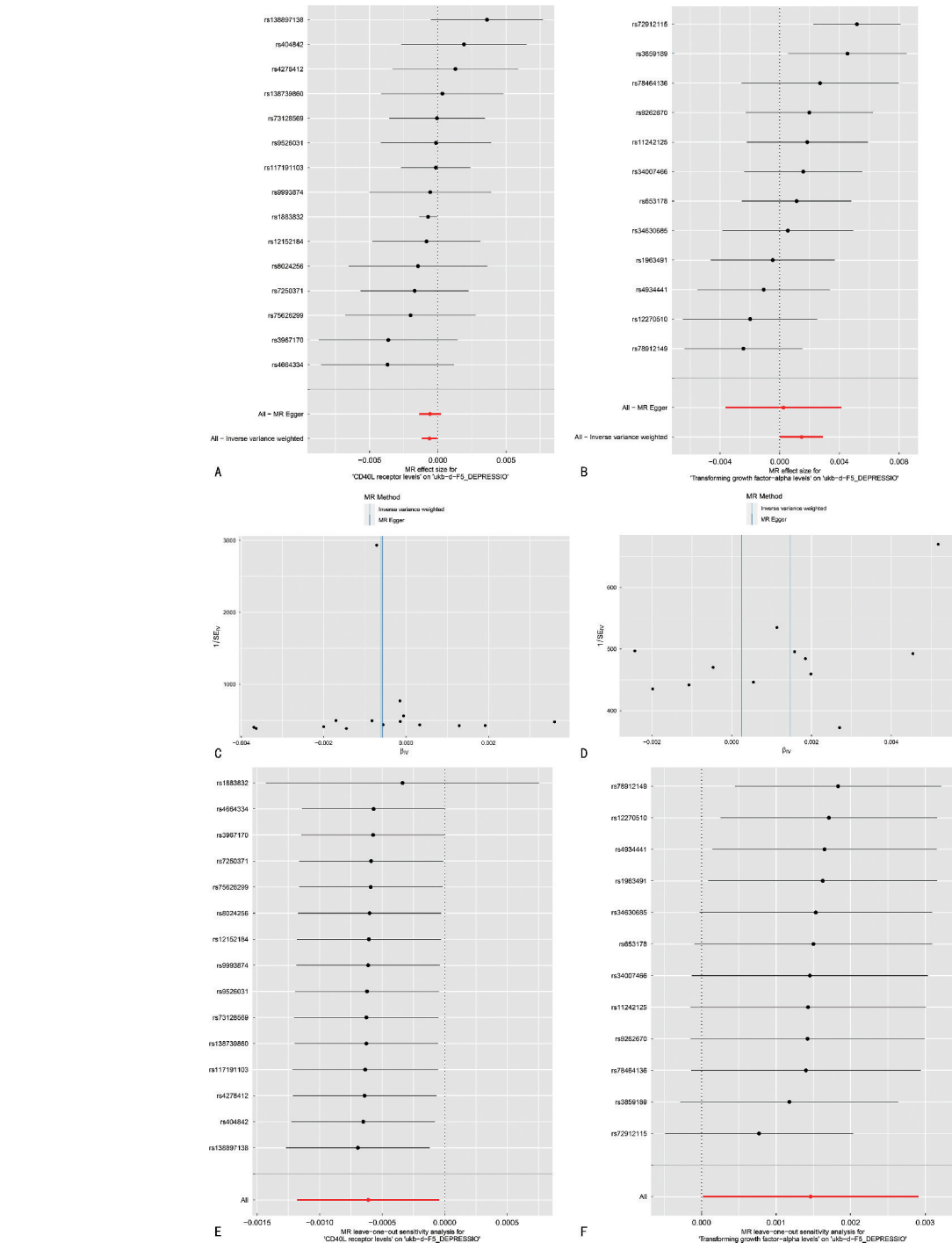
图 2 炎症蛋白因子 CD40L、TGF-α 与抑郁症的因果效应图

2.3 MR 敏感性分析 本研究进行了一系列的敏感性分析来评估上述结果的稳健性(表 1)。在 MR 分析中,没有发现水平多效性,即本研究中无混杂因素,因

为所有 MR-Egger 截距为 0 且截距检验 $P > 0.05$ 。此外, Cochran's Q 检验未发现任何异质性, $P > 0.05$ 。剔除单个 SNP 的遗漏测试,表明 MR 估计是

稳定的。炎症蛋白因子 CD40L、TGF- α 与抑郁症 MR 结果的森林图(图 3A、B)的每条水平实线表示用 Wald 比值方法基于单个 SNP 估算的结果;完全在 0 左边表示该 SNP 推算出炎症蛋白因子与抑郁症发病风险存在负向关联;完全在 0 的右侧表示炎症蛋白因子与抑郁症发病风险存在正向关联;跨过 0 的表示结果不显著。所以单个 SNP 的结果可能有问题,只有综合所有 SNP 分析得到:TGF- α 与抑郁症存在正向关联;CD40L 与抑郁症存在负向关联。简单来说,MR 之所以被视为 RCT 是因为遵循 MR 分组定律,

从图 3C、D 漏斗图呈现对称性分布,可见随机分组分布,没有明显异质性即研究效应与准确性之间偏差较小。来自不同平台、实验、人群等的 IVs 可能存在异质性,从而影响 MR 分析的结果。从留一法(Leave-one-out analysis)敏感性分析(图 3E、F)判断每个 SNP 对 MR 分析结果的影响,如果有离群值需要去掉后重新分析。TGF- α All 值大于 0 即在右侧没有发生大的改变表示结果可靠;CD40L All 值小于 0 即在左侧没有发生大的改变表示结果可靠。均逐个剔除某个 SNP 后结果变化不大。



注: A. CD40L 与抑郁症 MR 分析的森林图;B. TGF- α 与抑郁症 MR 分析的森林图;C. CD40L 与抑郁症 MR 分析的漏斗图;D. TGF- α 与抑郁症 MR 分析的漏斗图;E. CD40L 与抑郁症 MR 分析的留一法图;F. TGF- α 与抑郁症 MR 分析的留一法图。

图 3 炎症蛋白因子 CD40L、TGF- α 与抑郁症的 MR 分析结果的敏感性分析图

3 讨 论

抑郁症是一种常见心境障碍精神疾病,有报道显示,全球约 3 亿人受到该疾病的困扰,但其发病机制尚不明确,炎症蛋白因子与抑郁症的因果关联一直是心理学和生物医学领域关注的热点^[6]。通过对炎症蛋白因子与抑郁症的相关研究,可以更好地了解抑郁症的发生机制,并为抑郁症的早期诊断和治疗提供新的思路和方法。有研究显示,炎症蛋白因子可能参与了抑郁症的发病过程,炎症蛋白因子的表达异常可以直接导致抑郁症状的进展^[7]。炎症蛋白因子是一类在炎症反应中产生的蛋白质,其异常表达与多种疾病的发展相关,可以通过多种途径参与机体的免疫过程。抑郁症患者外周血中促炎性细胞因子的水平升高,炎症蛋白因子可能通过激活炎症途径及调节神经递质的释放等机制,对抑郁症的发生和发展产生影响。炎症蛋白因子通过激活垂体-下丘脑-肾上腺轴,神经元凋亡和突触可塑性的改变促进神经元环境中的氧化应激,导致体内皮质醇水平的升高,通过调节血脑屏障通透性和神经炎症介质的释放等机制,进而影响抑郁症病情。有学者提出促炎性细胞因子和抗炎细胞因子水平失衡在抑郁障碍中起致病性作用^[8]。炎症蛋白因子也是抑郁症诊断的潜在生物学标志物,抑郁症患者体内有高水平的促炎介质,如白细胞介素-1 (IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),它们刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴增加糖皮质激素的释放。此外,炎症失调已逐渐被确定为抑郁症的重要因素,以及遗传和表观遗传因素。

尽管本研究利用遗传变异的原则并遵循孟德尔遗传法则研究炎症蛋白因子与抑郁症的因果关联提供了新的见解,但是也存在一定的局限性。首先,即使进行了多项敏感性分析,也不能完全评估水平多效性。其次,由于样本个体信息的不完整性,无法对样本人群进行进一步的分类分析。第三,本研究的数据主要来自于欧美人群,因此这将限制本研究结果的普适性。最后,本研究使用了相对较宽松的阈值来评估结果,这可能会增加一些假阳性。目前已有研究发现抑郁症患者的外周血及中枢神经系统中常常观察到炎症蛋白的增高表达,非典型抑郁症患者的急性期蛋白及部分促炎性细胞因子水平升高更为显著。大量证据已经表明,促炎性细胞因子,如 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 在抑郁症患者中升高。相关研究发现,抑郁症患者 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-18、IL-33、IL-37 等炎症蛋白因子的表达水平异常^[9]。有研究显示,抑郁症患者脑组织和血清中 IL-1 β 水平会升高^[10]。既往研究显示,抑郁症患者的 IL-6、C 反应蛋白、 γ 干扰素 (IFN- γ)、IL-10 和 TNF- α 等炎症蛋白因子水平升高^[11-14]。本研究从 91 种炎症蛋白因子中发现了 TGF- α 与 CD40L 2 个显著的炎症蛋白因子,炎症蛋白因子由一组异质蛋白质组成,具有局部和全身效应,由细胞表面受体介导,控制大多数细胞类型的生长、分化和功能。CD40L 也称为 CD154、gp39,也是

肿瘤坏死因子相关激活蛋白 (TRAP) 的一种具有三聚体结构的 II 型跨膜蛋白,也属于 TNF 家族,是 CD40/TNFRSF5 的配体,特异性表达于活化的 CD4⁺ T 淋巴细胞^[15-16]。CD40L 的激活在免疫应答中起着关键作用,通过与 CD40L 的结合,CD40L 能够促进 B 淋巴细胞的抗体产生和类固醇合成,增强巨噬细胞的吞噬能力和抗原递呈,促进 T 淋巴细胞的增殖和功能调节。据报道显示,缺乏 CD40L 导致罕见的慢性脊髓灰质炎,并显著加重了中枢神经系统中的脱髓鞘病理学^[17]。CD40L 的表达通常是可诱导的并仅限于造血系统的细胞,如血小板、粒细胞、活化的 T 淋巴细胞、活化的 B 细胞和活化的自然杀伤 (NK) 细胞,但在内皮细胞和平滑肌细胞上是弱表达^[18]。TGF- α 是生长因子家族的成员,结构上与表皮生长因子 (EGF) 对细胞生长、增殖及分化起着重要相似作用的一类蛋白质。该研究中炎症蛋白因子 TGF- α 与抑郁症之间存在正向因果关联,炎症蛋白因子 CD40L 与抑郁症之间存在负向因果关联。炎症蛋白因子由多种细胞产生具有广泛调节细胞功能的多肽分子,主要通过靶细胞膜表面的受体相结合并将信号传递到细胞内部作用于全身多系统并对细胞间相互作用、增殖分化和效应功能起到发挥广泛多样的生物学调节功能。炎症蛋白因子作用特点为多效性、重叠性、协同性、拮抗性和双重性等。体内的各种炎症蛋白因子之间并不是孤立存在的,而是有着复杂的相互作用,它们之间通过合成和分泌相互调节,受体表达的相互调节、生物学效应的相互影响等组成一个复杂的细胞因子网络。

关于与抑郁症相关性的研究众多,例如生物节律紊乱、肥胖、脓毒症、血液代谢物、肠道微生物、神经递质及免疫应答等都有大量的研究涉及,本研究仅利用公开基因组数据获得 91 种炎症蛋白因子及抑郁症的 2 种遗传基因数据,采用 IVW 为主进行 MR 分析,也存在一定的局限性。研究中 CD40L 和 TGF- α 是炎症蛋白因子的 2 个重要成员,其对抑郁症的影响可能与炎症反应和神经递质系统的紊乱有关。炎症反应可以导致神经递质的异常释放,进而加重抑郁症的症状。CD40L 和 TGF- α 作为炎症蛋白因子,在抑郁症发展过程中可能发挥重要的调控作用。CD40L 在炎症反应中可以激活免疫细胞,进而产生炎症反应。ZHANG 等^[19] 研究表明抑郁症患者的 CD40L 水平低于健康对照组。一项关于 59 个差异蛋白研究中^[19] 通过 Lasso 回归得到 6 个特征蛋白,包括下调蛋白 CD40L,并且与抑郁症患者症状的严重程度独立相关,同时推测下调 CD40L 水平可能会降低其保护性免疫应答,从而导致抑郁症的发生。本研究发现抑郁症患者中 CD40L 与抑郁症呈负向关联。抑郁症发病的机制由多种通路或因素共同或分别致病,一种理论是不能完美阐述的。有学者研究显示,一项 460 例抑郁症患者 IL-18 水平增加、血清对氧磷酶-1 水平减少会加重临床症状^[20]。一项分析研究显示,2 609 例抑郁症病例中炎症蛋白因子 IL-1 β 和 IL-6 与抑郁症有

关^[21]。OSIMO 等^[22]分析证实抑郁症与促炎性细胞因子有关。有学者研究发现,抑郁症患者中 IL-4、IL-10、IFN- γ 及 TNF- α 相对较低^[23]。一项综合性荟萃分析报道了抑郁症个体中 IL-18 水平显著增加^[24]。有临床研究已经报道了抑郁症患者中 IL-1 β 水平升高^[10,25]。RANTES 是一种趋化炎症蛋白因子,在免疫应答和炎症过程中起着至关重要的作用,一项独立研究报道了与对照组相比,抑郁症患者中 RANTES 水平更高^[26]。此外也有研究显示,与健康受试者相比,IFN- γ 水平在抑郁症中产生了相互矛盾的结果,一项荟萃分析研究发现差异较小^[24],一项研究发现抑郁症患者细胞因子水平显著较高^[27]。最近有研究揭示了 IL-18 与总汉密顿抑郁量表-17 评分之间的负相关性,特别是在患有抑郁症的女性患者中。不同的研究其结果有所区别,然而本研究中,TGF- α 作为一种细胞增殖因子,在抑郁症中的表达也受到炎症反应的调节^[28]。本研究提示炎症蛋白因子 CD40L 和 TGF- α 与抑郁症之间存在因果关联。这一发现为更好地理解抑郁症的发病机制提供了新的线索,并为开发新的治疗策略提供了新的方向。

总而言之,本研究仅通过双样本 MR 探索 91 种炎症蛋白因子中 TGF- α 及 CD40L 与抑郁症风险之间的因果关联。但本研究没有证据表明其他炎症蛋白因子和抑郁症之间存在因果关联,进一步的分析也未发现多效性和异质性的证据。仍需更深入研究和验证或全面阐明炎症蛋白因子与抑郁症的关联,以便科学探讨其作用机制和调节因素,并为抑郁症的预防和治疗提供更好的精准化策略。

参考文献

- HOWARD D M, ADAMS M J, CLARKE T K, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 343-352.
- 苏文君, 曹志永, 蒋春雷. 抑郁症的炎症机制及诊疗新策略[J]. *生理学报*, 2017, 69(5): 715-722.
- 史心怡. 炎性细胞因子与抑郁症的相关性研究进展[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- ESCALONA R, FAWCETT J. Pramipexole in treatment resistant-depression, possible role of inflammatory cytokines[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 363.
- ZHAO J H, STACEY D, ERIKSSON N, et al. Genetics of circulating inflammatory proteins identifies drivers of immune-mediated disease risk and therapeutic targets[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(9): 1540-1551.
- HERRMAN H, KIELING C, MCGORRY P, et al. Reducing the global burden of depression: a lancet-world psychiatric association commission[J]. *Lancet*, 2019, 393(10189): e42-e43.
- LEONARD B E. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2018, 30(1): 1-16.
- WANG H Y, LI P, ZHANG Y P, et al. Cytokine changes in different types of depression: specific or general? [J]. *Neurol Psych Brain Res*, 2020, 36(6): 39-51.
- 施蕾, 郑瑀, 许琳洁, 等. 抑郁症与白介素关系的研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2021, 48(1): 4-6.
- JIN K Y, LU J, YU Z B, et al. Linking peripheral IL-6, IL-1 β and hypocretin-1 with cognitive impairment from major depression[J]. *J Affect Disord*, 2020, 277: 204-211.
- WANG M, WEI J X, YANG X, et al. The level of IL-6 was associated with sleep disturbances in patients with major depressive disorder[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 1695-1700.
- SHI Y C, SONG R Z, WANG L P, et al. Identifying plasma biomarkers with high specificity for major depressive disorder: a multi-level proteomics study[J]. *J Affect Disord*, 2020, 277(12): 620-630.
- CHEN S Z, ZHANG Y Q, YUAN Y G. The combination of serum BDNF, cortisol and IFN-gamma can assist the diagnosis of major depressive disorder[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17(8): 2819-2829.
- TANG W, LIU H Y, CHEN L X, et al. Inflammatory cytokines, complement factor H and anhedonia in drug-naïve major depressive disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 95(7): 238-244.
- BOSMANS L A, BOSCH L, KUSTERS P J H, et al. The CD40-CD40L Dyad as immunotherapeutic target in cardiovascular disease[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(1): 13-22.
- ANGELI F B, VERDECCHIA P, SAVONITTO S, et al. Soluble CD40 ligand and outcome in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2022, 60(1): 118-126.
- SAADI F, CHAKRAVARTY D, KUMAR S, et al. CD40L protects against mouse hepatitis virus-induced neuroinflammatory demyelination[J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(12): e1010059.
- ENELL S K, DERONIC A, HÄGERBRAND K, et al. Rationale and clinical development of CD40 agonistic antibodies for cancer immuno-therapy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(12): 1635-1646.
- ZHANG E, HUANG Z F, ZANG Z J, et al. Identifying circulating biomarkers for major depressive disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14(8): 1230246.
- JIA X N, GAO Z H, HU H L. Microglia in depression: current perspectives[J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(6): 911-925.
- NG A, TAM W W, ZHANG M W, et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in elderly patients with depression or alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12050.
- OSIMO E F, PILLINGER T, RODRIGUEZ I M, et al. Inflammatory markers in depression: a meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 901-909.
- BUSPAVANICH P, ADLI M, HIMMERICH H, et al. Faster speed of onset of the depressive episode is associated with lower cytokine serum levels (IL-2, -4, -6, -10, TNF- α and IFN- γ) in patients with major depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 141(9): 287-292.

(下转第 835 页)

Nutr,2024,17;1-37.

[11] THOMAS S D,JHA N K,JHA S K,et al. Pharmacological and molecular insight on the cardioprotective role of apigenin[J]. *Nutrients*,2023,15(2):385.

[12] WENG X,LUO X,DAI X,et al. Apigenin inhibits macrophage pyroptosis through regulation of oxidative stress and the NF-κB pathway and ameliorates atherosclerosis [J]. *Phytother Res*,2023,37(11):5300-5314.

[13] 廉振颖,阎星羽,朱霞琳,等. 黄柏酮对肺癌细胞核糖体合成、增殖的影响及机制[J]. *山东医药*,2021,61(31):22-25.

[14] ALLEMAILEM K S,ALMATROUDI A,ALHARBI H O A,et al. Apigenin:a bioflavonoid with a promising role in disease prevention and treatment [J]. *Biomedicines*, 2024,12(6):1353.

[15] BALASUBRAMANIAN A,HSU A Y,GHIMIRE L,et al. The palmitoylation of gasdermin D directs its membrane translocation and pore formation during pyroptosis [J]. *Sci Immunol*,2024,9(94):eadn1452.

[16] CAI W,WU Z,LAI J,et al. LDC7559 inhibits microglial activation and GSDMD-dependent pyroptosis after subarachnoid hemorrhage[J]. *Front Immunol*,2023,14:1117310.

[17] TAN Y,LIU Q,LI Z,et al. Pyroptosis-triggered pathogenesis:new insights on antiphospholipid syndrome[J]. *Front Immunol*,2023,14:1155222.

[18] 雷紫琴,栾飞,高铭,等. 细胞焦亡与心血管疾病的关系及中医药防治研究进展[J]. *中国中药杂志*,2023,48(7):1779-1791.

[19] LI H,YANG D H,ZHANG Y,et al. Geniposide suppresses NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis via the AMPK signaling pathway to mitigate myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Chin Med*,2022,17(1):73.

[20] ROBINSON K S,TOH G A,ROZARIO P,et al. ZAKα-driven ribotoxic stress response activates the human NLRP1 inflammasome [J]. *Science*,2022,377(6603):328-335.

[21] SWANSON K V,DENG M,TING J P. The NLRP3 inflammasome:molecular activation and regulation to therapeutics[J]. *Nat Rev Immunol*,2019,19(8):477-489.

[22] ZHANG Z,VENDITTI R,RAN L,et al. Distinct changes in endosomal composition promote NLRP3 inflammasome activation[J]. *Nat Immunol*,2023,24(1):30-41.

[23] LIU S,TAN M,CAI J,et al. Ribosome-targeting antibiotic control NLRP3-mediated inflammation by inhibiting mitochondrial DNA synthesis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024,210:75-84.

[24] WATT K E,MACINTOSH J,BERNARD G,et al. RNA Polymerases I and III in development and disease[J]. *Semin Cell Dev Biol*,2023,136:49-63.

[25] LAFARGA M,LERGA A,ANDRES M A,et al. Apoptosis induced by methylazoxymethanol in developing rat cerebellum:organization of the cell nucleus and its relationship to DNA and rRNA degradation[J]. *Cell Tissue Res*,1997,289(1):25-38.

[26] SAMALI A,GILJE B,DØSKELAND S O,et al. The ability to cleave 28S ribosomal RNA during apoptosis is a cell-type dependent trait unrelated to DNA fragmentation [J]. *Cell Death Differ*,1997,4(4):289-293.

[27] DEGEN W G,PRUIJN G J,RAATS J M,et al. Caspase-dependent cleavage of nucleic acids[J]. *Cell Death Differ*, 2000,7(7):616-627.

[28] STEHLIK C,KRAJEWSKA M,WELSH K,et al. The PAAD/PYRIN-only protein POP1/ASC2 is a modulator of ASC-mediated nuclear-factor-kappa B and pro-caspase-1 regulation[J]. *Biochem J*,2003,373(Pt 1):101-113.

[29] WANG C,LIU Y,ZHANG Y,et al. Targeting NAT10 protects against sepsis-induced skeletal muscle atrophy by inhibiting ROS/NLRP3[J]. *Life Sci*,2023,330:121948.

[30] ZHANG X,CHAO P,JIANG H,et al. Integration of three machine learning algorithms identifies characteristic RNA binding proteins linked with diagnosis,immunity and pyroptosis of IgA nephropathy[J]. *Front Genet*, 2022,13:975521.

[31] ZHOU C,YANG T,CHEN H,et al. Prognostic value of different radiation-related cell death genes in patients with lung adenocarcinoma [J]. *Radiother Oncol*, 2024, 195:110259.

(收稿日期:2024-11-18 修回日期:2025-01-28)

(上接第 827 页)

[24] KÖHLER C A,FREITAS T H,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.

[25] ZOU W,FENG R J,YANG Y. Changes in the serum levels of inflammatory cytokines in antidepressant drug-naïve patients with major depression [J]. *PLoS One*, 2018,13(6):e0197267.

[26] MAŁUJŁO-BALCERSKA E,KUMOR-KISIELEWSKA A,SZEMRAJ J,et al. Chemokine (C-C motif) ligand 5 (RANTES) concentrations in the peripheral blood of patients with a depressive disorder [J]. *Pharmacol Rep*, 2022,74(4):759-768.

[27] LEE H,SONG M,LEE J,et al. Prospective study on cytokine levels in medication-naïve adolescents with first-episode major depressive disorder [J]. *J Affect Disord*, 2020,266(4):57-62.

[28] MIN X,WANG G W,CUI Y L,et al. Association between inflammatory cytokines and symptoms of major depressive disorder in adults[J]. *Front Immunol*,2023,14 (2):1110775.

(收稿日期:2024-04-29 修回日期:2024-11-28)