

神经病学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000311

血液 C-反应蛋白水平与抑郁症关系的系统评价

刘 钊, 陈建军, 周 健, 谢 鹏

(重庆医科大学神经科学研究中心, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨社区和临床人群中血液 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平与抑郁症的关系。**方法:**使用 Cochrane Library、PubMed、Web of knowledge、Ebsco、中国生物医学文献数据库、中国学术期刊全文数据库、万方数据库以及维普中文科技期刊全文数据库,检索和筛选抑郁症 CRP 水平的病例对照研究,检索日期至 2013 年 10 月。对纳入文献进行质量评价和数据提取后,用 Review manager 5.0 软件进行 Meta 分析。**结果:**Meta 分析纳入文献共 13 篇,其中抑郁患者 2 779 例,正常对照人群 6 189 例。结果显示男性、女性及总抑郁人群血液 CRP 均高于正常对照人群,结果具有统计学差异:总人群 $WMD=0.32(95\%CI=0.13\sim 0.51, P=0.000)$;男性人群 $WMD=0.33(95\%CI=-0.02\sim 0.69, P=0.070)$;女性人群 $WMD=0.29(95\%CI=0.06\sim 0.52, P=0.020)$ 。**结论:**抑郁患者血液 CRP 水平明显增高,对抑郁症的早期发现和准确诊断具有重要的指导意义。

【关键词】抑郁症;C-反应蛋白;Meta 分析

【中图分类号】R749.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-01-16

Association of blood C-reactive protein with depression: a systematic review

Liu Zhao, Chen Jianjun, Zhou Jian, Xie Peng

(Institute of Neurosciences, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To assess the association of depression with C-reactive protein (CRP) in community and clinical samples. **Methods:** Databases of Cochrane Library, Pubmed, Web of Knowledge, Ebsco, CBM, CNKI, CECDB and CQVIP were used to search and filter relevant literatures of CRP level of depression up to October 2013. The quality of the literatures was assessed and the data were extracted. Review manager 5.0 was used to do analysis. **Results:** Thirteen literatures were enrolled in the study including 2 779 depression patients and 6 189 healthy controls. The results showed that CRP were higher in the male, female and the total population than in the control, with statistical differences: total $WMD=0.32(95\%CI=0.13\text{ to }0.51, P=0.000)$; male $WMD=0.33(95\%CI=-0.02\text{ to }0.69, P=0.070)$; women $WMD=0.29(95\%CI=0.06\text{ to }0.52, P=0.020)$. **Conclusion:** Depression and CRP are positively associated in the clinical and community samples, which is useful for the early detection of depression and the accurate diagnosis of depression.

【Key words】depression; C-reactive protein; Meta analysis

抑郁症是一种常见的精神疾病,可由遗传和心理社会因素引起,以显著而持久的心境低落为主要临床特征,且心境低落与其处境不相称,严重者可出现自杀念头和行为。据世界卫生组织统计,抑郁症已成为世界第四大疾病,预计到 2020 年,可能成为仅次于冠心病的第二大疾病。由于免疫系统和神经内分泌系统存在相互作用,因此继神经递质和神经内分泌假说之后,免疫功能紊乱假说也成为抑郁

症病理机制研究的热点^[1-2]。

C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种能与肺炎链球菌 C 多糖体反应形成复合物的急性期反应蛋白,正常人体内含量较低,在炎症或应激状态下,血浆 CRP 水平会迅速升高,且与机体损伤程度呈正相关^[3]。CRP 可以激活补体和加强吞噬细胞的吞噬而起调理作用,从而清除入侵机体的病原微生物和损伤、坏死、凋亡的组织细胞,在机体的天然免疫过程中发挥重要的保护作用。相关研究指出在抑郁、敌视和愤怒等不良心理情绪下,伴随体内去甲肾上腺素水平的升高,血浆 CRP 也可显著增加,而且不良心理状态越明显,其血浆 CRP 水平也越高^[4]。基于血液 CRP 水平的众多研究,拟通过 Meta 分析

作者介绍:刘 钊, Email: liuzhao3362@163.com,

研究方向:精神疾病与神经疾病。

通信作者:谢 鹏, Email: xiepeng@cqmu.edu.cn。

基金项目:国家重大科学研究(973)计划资助项目(编号:2009CB918302)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20150127.1506.007.html>

(2014-05-23)

来探讨其与抑郁症的关系,为抑郁症的早期发现和客观诊断提供便利。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准和排除标准

1.1.1 研究类型 文献均为设计良好的病例对照研究。

1.1.2 研究对象 文献中研究对象为抑郁症患者,符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》(CCMD-3)和国际疾病分类第 10 版(ICD-10)的抑郁症诊断标准,汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分 ≥ 17 分。

1.2 检索策略

使用 Cochrane Library、PubMed、Web of knowledge、Ebsco、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(CECDB)、维普中文科技期刊全文数据库(CQVIP)检索和筛选抑郁症 CRP 水平研究相关文献,以“C-reactive protein”、“CRP”、“depression”、“major depression”、“minor depression”、“melancholia”、“dysthymia”、“depressed mood”、“depressive symptoms”、“抑郁症”以及“C-反应蛋白”等作为检索词进行自由和主题检索,不限年限,截至日期为 2013 年 10 月。

1.3 纳入以及排除标准

文献纳入标准:(1)抑郁症患者符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》(CCMD-3)和国际疾病分类第 10 版(ICD-10)的抑郁症诊断标准, HAMD 评分 ≥ 17 分;(2)研究对象无严重躯体疾病,血常规、肝肾功能、体格检查结果等无明显异常;(3)研究对象至少半年内未用过免疫抑制剂及免疫增强剂,2 周内未服用抗精神病药物,无酒精和药物滥用史;(4)研究对象有明确性别分组信息;(5)国内外杂志发表的所有相关文献。

文献排除标准:(1)研究对象伴有严重的或不稳定的心、肝、肾、内分泌等内科疾病;(2)研究对象有其他精神疾病和精神发育迟滞;(3)研究对象有酒精和药物滥用史,孕妇、哺乳妇女及月经期女性;(4)研究对象无性别分组信息;(5)2 篇数据相同的文献以第 1 次发表的为准,二次发表的文献以杂志级别最高的为准。

1.4 数据提取

数据由 2 位评论员独立提取,内容包括从纳入文献中提取文献的作者、样本量、男女比例、血浆 CRP 含量、血浆 CRP 测量方法等,在数据提取后,2 位评论员进行数据对比,讨论不一致的地方,并尽可能对缺失信息进行补充。

1.5 文献质量评价

根据 Cochrane Reviewer Handbook 5.1 推荐的质量评价标准,纽卡斯-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Quality Scale, NOS)评价纳入文献质量。评价内容包括研究人群选择、可比性、暴露评价和结局评价,满分为 9 分。

1.6 统计分析

数据统计分析采用 RevMan 5.1 软件,使用随机效应模型。随机效应模型能够假设和解释变异,包括文献内的变异和文献间的变异对效应的潜在影响,这尤其适用于异质性存在的情况^[5]。在保证 CRP 单位和测定方法一致的情况下可采用加权均数差(WMD),否则应采用标准均数差(SMD)分析^[6]。将 0.05 定为检验水准, $P \leq 0.05$ 表示有统计学差异。若 Q 检验的 P 值 >0.1 ,表明异质性检验无统计学意义,同质性较好。以分析结果中每个研究的效应量为横坐标,以效应量的标准误差为纵坐标绘制漏斗图显示发表偏倚进行发表偏倚评估。考虑到人种、地域、年龄等因素可能对结果有影响,故进行亚组分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过数据库检索,初步筛选相关文献为 1 151 篇(其中 Cochrane Library 96 篇、Pubmed 620 篇、Web of knowledge 243 篇、Ebsco 54 篇、CBM 26 篇、CNKI 48 篇、CECDB 27 篇、CQVIP 37 篇)。通过阅读标题、摘要,排除综述及与本次研究不相关文献 1 128 篇。对剩余 23 篇文献查找全文,排除未达到纳入标准的文献,并对论文中所引参考文献进行检索防止漏检,最后共纳入 13 篇(其中英文 12 篇,中文 1 篇)。文献检索流程及结果详见图 1。纳入文献基本信息见表 1。

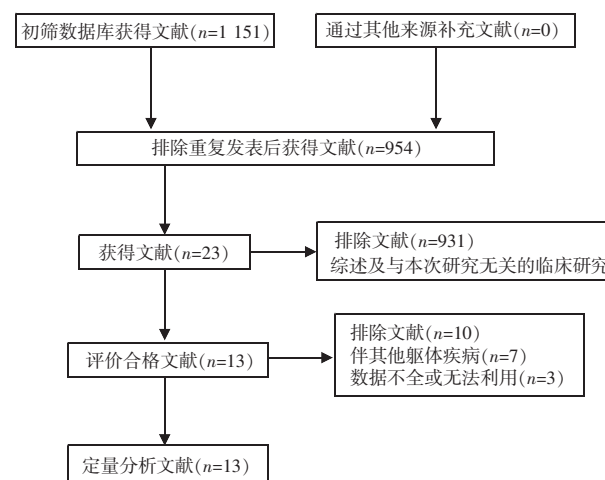


图 1 文献检索流程及结果

Fig.1 Process of literature screening and results

2.2 文献质量评价

采用非随机研究偏倚风险评估方法(NOS)^[20-21]对纳入研究的方法学质量进行评估。NOS 包括研究对象选择(4 个条目,4 分)、组间可比性(1 个条目,2 分)和结果测量(3 个条目,3 分),总共 9 分。如遇分歧则讨论解决,必要时根据第三方意见进行商议,最后达成一致意见。质量评价结果见表 2。

表 1 纳入文献基本信息

Tab.1 Information of the literatures

纳入文献	抑郁组			正常组			评价量表	国家
	样本量	男/女	年龄 ($\bar{x} \pm s$)	样本量	男/女	年龄 ($\bar{x} \pm s$)		
Almeida 2007 ^[7]	24	24/0	76.6 $\pm$ 4.4	1 666	1 666/0	75.4 $\pm$ 4.1	GDS-15	澳大利亚
Joyce 1992 ^[8]	21	21/0	34.2 $\pm$ 10.1	12	12/0	31.5 $\pm$ 4.1	SCID	新西兰
Kling 2006 ^[9]	18	0/18	41 $\pm$ 12	18	0/18	36 $\pm$ 10	SCID	美国
Miller 2005 ^[10]	36	0/36	26.6 $\pm$ 6.6	36	0/36	26.6 $\pm$ 6.6	DSM-IV	美国
Naghashpour 2011 ^[11]	45	0/45	37.26 $\pm$ 6.5	53	0/53	36.45 $\pm$ 6.02	BDI	伊朗
Henningsson 2008 ^[12]	26	0/26	42	155	0/155	42	DSM-IV	瑞典
杨 坤 2005 ^[13]	33	9/24	42.1 $\pm$ 13.1 女 44.5 $\pm$ 10.8 男	23	7/16	38.3 $\pm$ 8.5 女 42.9 $\pm$ 15.2 男	HAMD	中国
Becking 2013 ^[14]	553	163/390	41.2 $\pm$ 12.5 女 56.3 $\pm$ 11.7 男	140	167/263	40.5 $\pm$ 14.3 女 56.4 $\pm$ 11 男	CIDI	荷兰
Doğan 2011 ^[15]	248	60/188	54.6 $\pm$ 9.8 女 50.82 $\pm$ 0.61 男	1 692	914/778	57.5 $\pm$ 11 女 50.07 $\pm$ 0.47 男		土耳其
Häfner 2011 ^[16]	574	314/260	51.03 $\pm$ 0.63 女 33.8 $\pm$ 9.3 男	973	533/440	50.06 $\pm$ 0.48 女 31.2 $\pm$ 4.4 男	DEEX	德国
Huang 2007 ^[17]	23	6/17	36.4 $\pm$ 10.5 女 42 $\pm$ 11 男	31	18/13	29.7 $\pm$ 3.1 女 43 $\pm$ 10 男	SCID	中国台湾
Panagiotakos 2004 ^[18]	46	20/26	46 $\pm$ 12 女 43.7 $\pm$ 12.6 男	606	340/266	40 $\pm$ 10 女 43.7 $\pm$ 12.6 男	ZDRS	希腊
Vogelzangs 2012 ^[19]	1 132	369/763	40.9 $\pm$ 12.9 女	494	193/301	40.9 $\pm$ 12.9 女	DSM-IV	荷兰

表 2 纳入研究的质量评价

Tab.2 Evaluation on quality of included trials

纳入研究	①	②	③	④	⑤-A	⑤-B	⑥	⑦	⑧	NOS总分 (分)
Almeida 2007	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Joyce 1992	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Kling 2006	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Miller 2005	1	1	1	0	1	0	1	1	1	7
Naghashpour 2011	1	1	1	0	1	0	1	1	1	7
Henningsson 2008	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7
杨 坤 2005	1	1	1	0	1	0	1	1	1	7
Becking 2013	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Doğan 2011	1	1	1	0	1	1	1	1	1	8
Häfner 2011	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Huang 2007	1	1	1	0	1	0	1	1	1	7
Panagiotakos 2004	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Vogelzangs 2012	1	1	1	1	0	1	1	1	1	8

①病例确定是否恰当;②病例的代表性;③对照的选择;④对照的确定;⑤-A/B:基于设计和分析所得的病例和对照的可比性;⑥暴露因素的确定;⑦病例和对照的暴露是否采用了相同的确定方法;⑧无应答率

2.3 亚组分析

2.3.1 性别亚组分析 男性组纳入文献共 9 篇,其中抑郁患者 986 例,正常对照 3 850 例;女性组纳入文献共 11 篇,其中抑郁症患者 1 793 例,正常对照 2 339 例。采用随机效应模型分析,总人群 $WMD=0.32(95\%CI=0.13\sim0.51)$,结果具有统计学差异;男性组 $d=0.33(95\%CI=-0.02\sim0.69)$,合并效应量

的检验 $Z=1.83, P=0.07$,结果无统计学差异;女性组 $d=0.29(95\%CI=0.06\sim0.52)$,合并效应量的检验 $Z=2.43, P=0.02$,结果具有统计学差异(见图 2),表明抑郁症患者血液 CRP 水平较正常对照人群明显升高,但是男性人群中的差异没有统计学意义,而女性抑郁症患者血液 CRP 水平较正常对照女性人群升高。

2.3.2 年龄亚组分析 将纳入分析人群按年龄分为 3 组,其中<40 岁年龄组纳入文献 4 篇,其中抑郁患者 125 例,正常对照 132 例;40~50 岁年龄组纳入文献共 6 篇,其中抑郁症患者 1 808 例,正常对照 1 726 例;>50 岁年龄组纳入文献共 3 篇,其中抑郁症患者 846 例,正常对照 4 331 例。采用随机效应模型分析,<40 岁年龄组 $d=0.21(95\%CI=-0.39\sim0.82)$,合并效应量的检验 $Z=0.68, P=0.49$, 结果无统计学差异;40~50 岁年龄组 $d=0.53(95\%CI=0.30\sim0.75)$,合并效应量的检验 $Z=$

4.56, $P=0.000$, 结果具有统计学差异,表示血液 CRP 水平在 40~50 岁抑郁人群升高;>50 岁年龄组 $d=-0.12(95\%CI=-0.22\sim-0.01)$,合并效应量的检验 $Z=2.19, P=0.03$, 结果具有统计学差异,表明>50 岁抑郁症患者血液 CRP 水平较正常对照人群明显降低(见图 3)。

2.3.3 地域亚组分析 将纳入分析人群按地域差异分为 2 组,其中亚洲组纳入文献 4 篇,其中抑郁患者 101 例,正常对照 1 732 例;欧美洲组纳入文献 9 篇,其中抑郁患者 2 678 例,

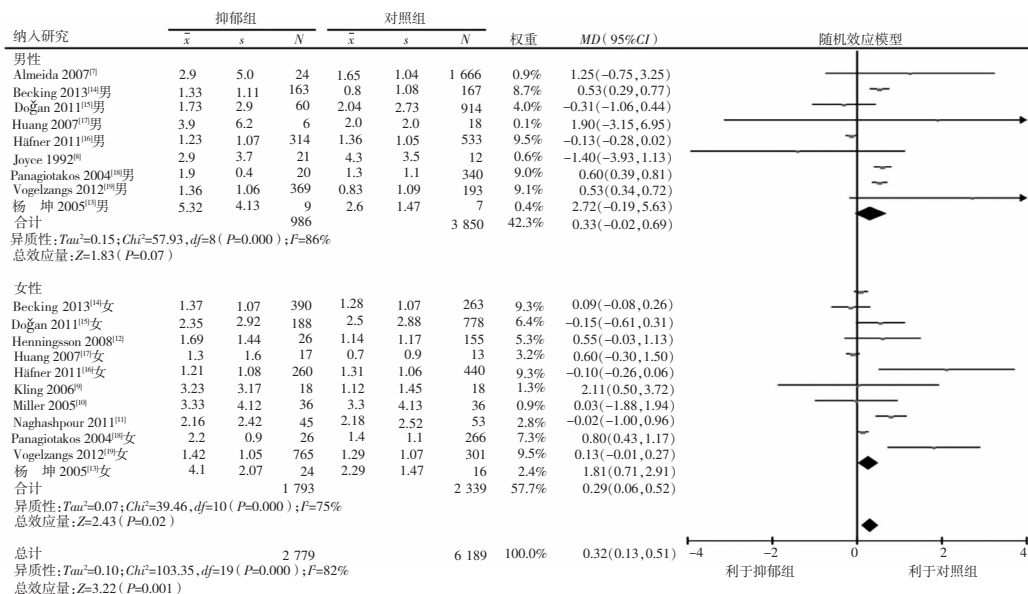


图 2 男性和女性人群血液 CRP 水平 Meta 分析结果

Fig.2 Meta analysis results of CRP levels in different gender groups

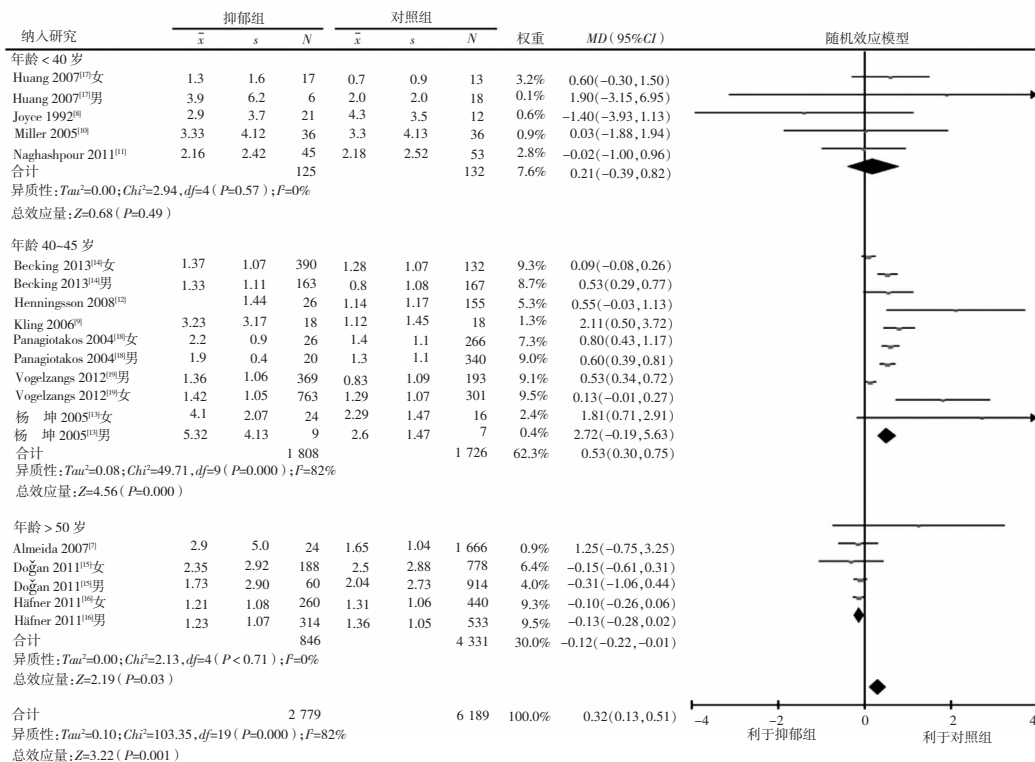


图 3 不同年龄段人群血液 CRP 水平 Meta 分析结果

Fig.3 Meta analysis results of CRP levels in different age groups

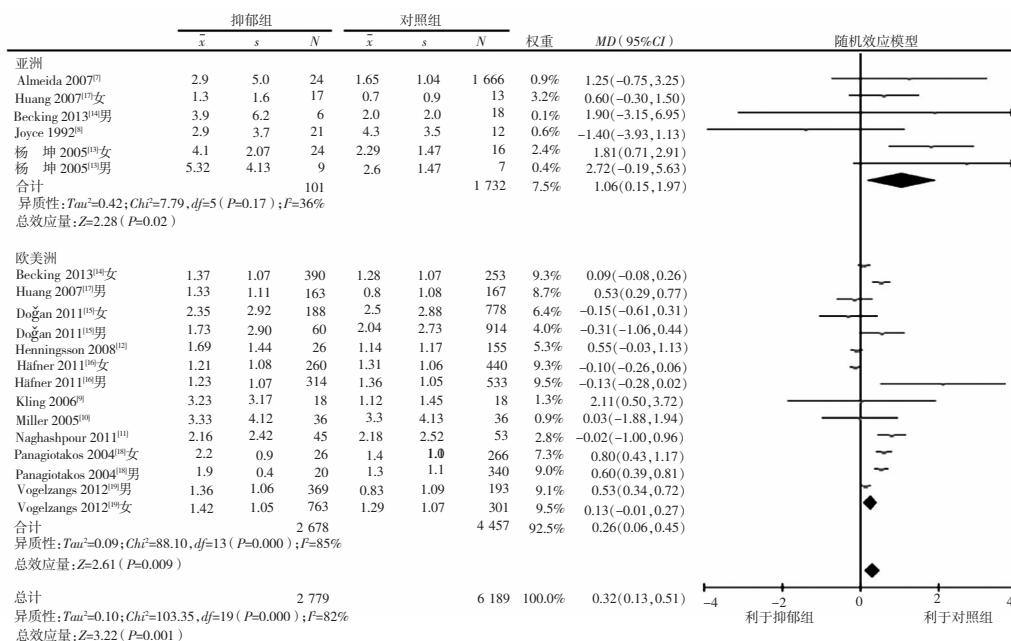


图 4 不同地域人群血液 CRP 水平 Meta 分析结果

Fig.4 Meta analysis results of CRP levels in different region groups

正常对照 4 457 例。采用随机效应模型分析,亚洲组 $d=1.06$ ($95\%CI=0.15\sim1.97$),合并效应量的检验 $Z=2.28$, $P=0.02$;欧美洲组 $d=0.26$ ($95\%CI=0.06\sim0.45$),合并效应量的检验 $Z=2.61$, $P=0.009$,结果均具有统计学差异(见图 4),表明不同地域抑郁症患者血液 CRP 水平均较正常对照人群升高。

2.3.4 发表的偏倚检测 以纳入文献做倒漏洞图分析发现,文献在图中分布不对称(图 5),表明可能存在发表偏倚。这可能是阴性的实验结果得不到充分发表所致。

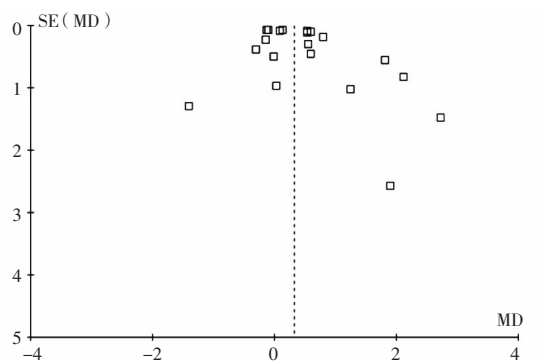


图 5 倒漏洞图

Fig.5 Funnel plot

3 讨论

抑郁症发生与遗传、生物化学、心理、社会和环境等多种因素有关,其发病机制涉及神经、内分泌、免疫等多系统改变。抑郁症的神经递质和神经内分泌假说认为抑郁症患者存在大脑 5-羟色胺受体和

下丘脑-垂体-肾上腺轴等多系统的生物学改变^[22-23]。由于人体神经系统、内分泌系统和免疫系统之间有交互作用,因此,免疫系统功能紊乱不仅能导致机体内分泌系统疾病,也可引起心理、精神、行为和性格等的改变,其机制可能涉及单胺递质与免疫细胞相应受体的相互作用,或者下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进致肾上腺皮质激素增多诱导的免疫抑制等。由此可见,神经系统和内分泌系统的病理改变均可通过免疫系统的功能改变发挥效应。目前已有大量文献表明抑郁症患者存在广泛的免疫系统功能异常,但研究结论不完全一致,部分表现为免疫抑制,其他则表现为免疫亢进。

性别亚组分析发现,男性组和女性组的结果都有显著的异质性;年龄亚组分析发现,“年龄<40 岁”和“年龄>50 岁”组的结果没有异质性,但“年龄 40~50 岁”组的结果有显著的异质性;地域亚组分析发现,亚洲组的结果没有异质性,但欧美洲的结果有显著的异质性。这些结果表明,抑郁症患者体内的 CRP 水平可能受性别、年龄、地域等因素的影响,不同文献纳入不同的抑郁症患者所得的结果可能有一定的不同。

CRP 是一种正性高灵敏的急性时相反应蛋白,主要是在白细胞介素 6 等细胞因子调节下由炎症淋巴因子刺激肝脏和上皮细胞合成,是反映体内炎症活动的精确、客观指标^[24]。在疾病的早期炎症反应

时,CRP 通过经典途径激活补体系统,调理吞噬功能,促使内源性或外源性配体物质的清除。CRP 水平增高可使与之关系密切的前炎性细胞因子过度分泌,从而导致去甲肾上腺素和 5-羟色胺系统功能障碍,引起抑郁症状^[25]。

针对血液 CRP 水平的众多研究,通过逐步筛选,纳入 13 篇相关文献进行 Meta 分析,结果发现抑郁症患者血液 CRP 水平较正常人群显著升高,表明疾病发生过程中以 CRP 为代表的炎性细胞因子表达异常,可能参与疾病的发生发展,患者可能伴有单核巨噬细胞或淋巴细胞的激活,从而引发 CRP 分泌增加。

本研究也存在一定的局限性,原因为:纳入的各研究选择的抑郁症诊断标准略有差异,有中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版、美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版、国际疾病分类第 10 版(ICD-10);抑郁症的严重程度也有差异;纳入文献可能存在一定的发表偏倚。因此,在以后的研究中将纳入更多高质量的相关文献,提高抑郁症 CRP 水平 Meta 分析的可信度。

参 考 文 献

- [1] Raedler TJ. Inflammatory mechanisms in major depressive disorder [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2011, 24(6): 519-525.
- [2] Rothermundt M, Arolt V, Peters M, et al. Inflammatory markers in major depression and melancholia [J]. *J Affect Disord*, 2001, 63(1-3): 93-102.
- [3] 黄万祥,唐任光. 婴幼儿肺炎 C-反应蛋白与白细胞及血糖水平联合检测的临床价值[J]. *实用医技杂志*, 2007, 6(16): 102-105.
- [4] Mozes B, Shabtai E, Zucker D. Differences in quality of life among patients receiving dialysis replacement therapy at seven medical centers [J]. *J Clin Epidemiol*, 1997, 50(9): 1035-1043.
- [5] Swardfager W, Herrmann N, Mazereeuw G, et al. Zinc in depression: a meta-analysis [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(12): 872-878.
- [6] Harris RJ, Bradburn MJ, Deeks JJ, Harbord RM, et al. Meta: Fixed- and random-effects meta-analysis [J]. *Stata*, 2008, 8(1): 3-28.
- [7] Almeida OP, Norman P, Hankey GJ, et al. The association between C-reactive protein concentration and depression in later life is due to poor physical health: results from the Health in Men Study (HIMS) [J]. *Psychol Med*, 2007, 37(12): 1775-1786.
- [8] Joyce PR, Hawes CR, Mulder RT, et al. Elevated levels of acute phase plasma proteins in major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 1992, 32(11): 1035-1041.
- [9] Kling MA, Alesci S, Csako G, et al. Sustained low-grade pro-inflammatory state in unmedicated, remitted women with major depressive disorder as evidenced by elevated serum levels of the acute phase proteins C-reactive protein and serum amyloid A [J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(4): 309-313.
- [10] Miller GE, Rohleder N, Stetler C, et al. Clinical depression and regulation of the inflammatory response during acute stress [J]. *Psychosom Med*, 2005, 67(5): 679-687.
- [11] Naghashpour M, Amani R, Nutr R, et al. Riboflavin status and its association with serum hs-CRP levels among clinical nurses with depression [J]. *J Am Coll Nutr*, 2011, 30(5): 340-347.
- [12] Henningsson S, Baghaei F, Rosmond R, et al. Association between serum levels of C-reactive protein and personality traits in women [J]. *Behav Brain Funct*, 2008, 4: 16.
- [13] 杨 坤, 张中兴, 谢光荣, 等. 抑郁症患者血清细胞因子及 C 反应蛋白和锌水平值得关注的变化 [J]. *中国临床康复*, 2005, 9(20): 37-39.
- [14] 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: e314.
- [15] Doğan Y, Onat A, Kaya H, et al. Depressive symptoms in a general population: associations with obesity, inflammation, and blood pressure [J]. *Cardiol Res Pract*, 2011(2011): 740957.
- [16] Häfner S, Emeny RT, Lacruz ME, et al. Association between social isolation and inflammatory markers in depressed and non-depressed individuals: results from the MONICA/KORA study [J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(8): 1701-1707.
- [17] Huang TL, Lin FC. High-sensitivity C-reactive protein levels in patients with major depressive disorder and bipolar mania [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(2): 370-372.
- [18] anagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoshoou C, et al. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people: the ATTICA study [J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(6): 492-499.
- [19] Vogelzangs N, Duivis HE, Beekman AT, et al. Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation [J]. *Transl Psychiatry*, 2012, 2: e79.
- [20] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [C]. 3rd Symposium on Systematic Reviews: Beyond the Basics, 2000.
- [21] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [22] Szewczyk B, Albert PR, Rogaeva A, et al. Decreased expression of Freud-1/CC2D1A, a transcriptional repressor of the 5-HT 1A receptor, in the prefrontal cortex of subjects with major depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010, 13(8): 1089-1101.
- [23] 屈 娅, 冯正直. 下丘脑-垂体-肾上腺轴在抑郁症发病中的作用 [J]. *局解手术学杂志*, 2004, 13(1): 57-60.
- [24] Vaccarino V, Johnson BD, Sheps DS, et al. Depression, inflammation, and incident cardiovascular disease in women with suspected coronary ischemia: the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored WISE study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(21): 2044-2050.
- [25] Dixon JB, Hayden MJ, Lambert GW, et al. Raised CRP levels in obese patients: symptoms of depression have an independent positive association [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16(9): 2010-2015.

(责任编辑: 冉明会)