

血清白介素-2水平表达与卒中后抑郁相关性的Meta分析

杨洋^{1,2}, 田蕊萍¹, 张利侠², 关佳灏²

(1. 西安医学院, 西安 710068; 2. 陕西省人民医院检验科, 西安 710068)

摘要:目的 评价血清白介素-2 (serum interleukin-2, sIL-2)水平表达与卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)的关系。方法 计算机检索中国生物医学文献(CBM), CNKI, WANFANG, PubMed和Embase等数据库, 筛选有关sIL-2与PSD关系的病例对照研究, 检索时间均从建库至2020年3月。根据纳入与排除标准, 最终纳入9篇文献, 共898例样本量, 采用Review Manager 5.3软件进行统计学分析。结果 sIL-2的表达在入院次日PSD组与脑梗死恢复期组间[SMD=4.39, 95%CI (3.38, 5.41), $P<0.000\ 01$]、入院7天PSD组与脑梗死急性期组间[SMD=-1.68, 95%CI (-2.19, -1.16), $P<0.000\ 01$]、入院1月时PSD组与对照组(同期脑梗死组)间[SMD=2.82, 95%CI (0.99, 4.66), $P=0.003$], 以及PSD组中轻度与中度抑郁组间[SMD=1.06, 95%CI (0.35, 1.76), $P=0.003$]、中度与重度抑郁组间[SMD=0.90, 95%CI (0.19, 1.60), $P=0.01$]差异均有统计学意义。结论 目前的文献证据表明, sIL-2水平可能在PSD的发病机制中起重要作用, 并且随着PSD程度的加重而升高。但还需要更多设计良好的前瞻性研究来进行验证。

关键词: 血清白介素-2; 卒中后抑郁; Meta分析

中图分类号: R749.13; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 02-079-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.02.019

Meta Analysis of the Correlation between Serum Interleukin-2 Expression and Post-stroke Depression

YANG Yang^{1,2}, TIAN Rui-ping¹, ZHANG Li-xia², GUAN Jia-hao²

(1. Xi'an Medical University, Xi'an 710068, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: Objective To evaluate the relationship between serum Interleukin-2 (sIL-2) expression and post-stroke depression(PSD). **Methods** Computer was used to search CBM, CNKI, Wanfang database, PubMed and Embase to collect case-control studies about relationship between sIL-2 expression and PSD from creating database to March 2020. According to the inclusion and exclusion criteria, 9 articles were finally included, with a total sample size of 898 cases. Review Manager 5.3 software was used for statistical analysis. **Results** The expression of sIL-2 was observed between the PSD group on the second day of admission and the cerebral infarction convalescence group [SMD=4.39, 95%CI (3.38, 5.41), $P<0.000\ 01$], the PSD group on the first day of admission and the acute phase of cerebral infarction [SMD=-1.68, 95%CI (-2.19, -1.16), $P<0.000\ 01$], and the PSD group on the first month of admission and the control group (the cerebral infarction group at the same period) [SMD=2.82, 95%CI (0.99, 4.66), $P=0.003$], the mild and moderate depression groups [SMD=1.06, 95%CI (0.35, 1.76), $P=0.003$], and moderate and severe depression groups [SMD=0.90, 95%CI (0.19, 1.60), $P=0.01$] in the PSD group had statistical significance. **Conclusion** Current literature evidence suggests that, the level of sIL-2 may play an important role in the pathogenesis of PSD and increase with the severity of PSD, but still need to verify by more prospective studies with large-scale samples and high quality.

Keywords: serum interleukin-2; post-stroke depression; meta-analysis

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是卒中发生后一种常见的精神疾病, 主要表现为抑郁、睡眠障碍、兴趣下降及无价值感, 甚至有自杀倾向, 占有卒中患者的三分之一^[1]。研究显示, PSD可显著影响卒中患者神经功能的恢复, 降低其生活质量, 增加死亡率^[2]。研究人员一直在探索PSD复杂的发病机制, SPALLETTA等^[3]提出“PSD细胞

因子假说”, 认为细胞因子不仅在机体免疫调节系统中发挥作用, 还在神经系统中神经递质的合成、分泌、发挥生理作用等多方面扮演重要角色, 从而将细胞因子与PSD的发病机制联系起来^[4-6]。近年来随着研究的深入, 许多学者认为细胞因子血清IL-2 (serum interleukin-2, sIL-2)与PSD之间存在一定相关性, 但对于其中联系及临床价值看法不一

作者简介: 杨洋(1992-), 女, 在读硕士, 初级检验医师, 研究方向: 临床检验诊断, E-mail: 1484304693@qq.com。

通讯作者: 张利侠, 女, 主任技师, 硕士生导师, E-mail: 2541871021@we.com。

[6,12-19],因此本研究旨在对现有的文献进行综合评价,以评估sIL-2与PSD的发病及抑郁程度的关系,为卒中后抑郁病因学研究提供医学证据。

1 材料与方法

1.1 资料来源

1.1.1 文献来源:计算机检索中国生物医学文献(CBM),CNKI,WANFANG,PubMed,Embase等数据库,筛选有关sIL-2与PSD关系的病例对照研究,检索时间均从建库至2020年3月,无语种限制。将综述、信件、病例报告及评论类型的文章进行排除。

1.1.2 纳入与排除标准:纳入标准:①研究类型:病例对照研究;②研究对象:病例组为PSD患者:卒中诊断需符合1995年全国第四届脑血管病学会议上脑梗死的诊断标准^[7],并经头颅CT和(或)MRI证实;抑郁诊断符合《中国精神障碍分类与诊断标准》(第三版)(CCMD-3)^[8]或国际疾病分类第10版(ICD-10)^[9]的诊断标准,并应用汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)^[10]进行测评,并分为轻度、中度和重度抑郁;对照组为同期脑梗死患者;③结局指标:PSD组及脑梗死组患者入院次日、入院7天时及入院1月时的sIL-2;汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分。

排除标准:①文献综述、个案报道及会议摘要等研究;②重复发表或数据提取不完整的研究;③脑梗死发生前有明确抑郁病史或入组前口服抗抑郁药物治疗者;④重度神经功能缺损或出现明显意识

功能障碍者;⑤严重炎症、感染性疾病者;⑥自身免疫系统性疾病或目前使用免疫抑制剂进行治疗者。

1.2 方法

1.2.1 检索方法:主要中文检索词:“血清白介素-2”“白介素-2”、“卒中后抑郁”、“中风后抑郁”;英文检索词:“Serum interleukin-2”,“Interleukin-2”“IL-2”,“post-stroke depressive”,“post-stroke depression”,“PSD”。由2位研究人员根据文献的纳入与排除标准独立筛选文献、提取相应信息并进行文献质量评价,交叉检查数据是否一致,如遇分歧则经讨论解决或交于第三方裁定。对于每项研究进行主要内容提取,包括:第一作者、发表年份、年龄、性别比、样本量、sIL-2的获取时间和方法以及文献的质量评分。

1.2.2 文献质量评价:初步检索相关文献共572篇,阅读题目后排除重复文献24篇,进行阅读摘要后排除无关文献465篇,排除综述、会议报告相关文献37篇,剩余46篇中阅读全文后对于不符合纳入及排除标准的文献进行剔除,共33篇,排除数据提取不完整的文献4篇,最终纳入9篇文献^[6,12-19]。9篇文献包括898例患者,其中PSD组453例,脑梗死组445例,对符合纳入及排除标准的文献采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)^[11]进行质量评价,分别从“研究对象的选择、病例和对照的可比性、暴露因素的确定”3部分进行评分,总分为9分,分数越高表示文献的质量越好,见表1。

表1 纳入研究文献的基本特征质量评价结果

第一作者	发表年份	年龄(岁)		性别(男/女)		样本量		sIL-2		质量评分(分)
		卒中后抑郁组	脑梗死组	卒中后抑郁组	脑梗死组	卒中后抑郁组	脑梗死组	检验方法	检验时间	
蔡萧君 ^[12]	2017	56±7.03	56±7.03	45/45	15/15	90	30	ELISA法	入院次日	5
李海龙 ^[13]	2016	59.1±8.7	61.2±9.0	24/20	23/22	44	45	ELISA法	入院第7, 28日	5
李玉雄 ^[14]	2018	53.59±6.86	55.28±7.55	21/14	38/25	35	63	ELISA法	入院次日	4
梁炜 ^[6]	2009	61.3±8.9	61.1±9.0	15/13	15/11	28	26	ELISA法	入院次日	4
牛海玲 ^[15]	2015	59.7±9.5	60.4±9.2	20/17	19/18	37	37	ELISA法	入院第7, 28日	5
张乾坤 ^[16]	2019	62.65±7.37	58.57±8.89	22/21	19/18	43	37	ELISA法	入院第7日	5
单小瑞 ^[17]	2019	55.46±10.36	58.30±10.85	13/17	28/5	30	33	流式细胞术	入院第30日	5
林盛 ^[18]	2017	62.5±8.5	63.6±8.4	48/40	60/52	88	112	ELISA法	入院次日	5
朱鸣峰 ^[19]	2012	未提及	未提及	未提及	未提及	58	62	ELISA法	入院第28日	4

1.3 统计学分析 纳入研究的结果使用Review Manager软件5.3版本进行,连续变量以标准化均数差(Standardized mean difference, SMD)作为效应指标,区间估计采用95%置信区间(confidence interval, CI), $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

各文献间统计学异质性分析采用 I^2 检验,对于文献间异质性较小($I^2 \leq 50\%$ 且 $P \geq 0.10$)的采用固定效应模型;文献间存在显著异质性($I^2 > 50\%$ 且 $P < 0.10$)的则采用随机效应模型,必要时行亚组分析或敏感性分析来探索异质性来源及评估结果的稳

定性。

2 结果

2.1 PSD组与脑梗死组不同病程中sIL-2的比较

2.1.1 入院次日：入院次日4篇文献^[6,12,14,18]报道了PSD组与脑梗死组患者入院次日的sIL-2，各文献间存在统计学异质性 ($P < 0.000 01$, $I^2=99%$)，采用随机效应模型；分析结果显示，PSD组患者在入院次日的sIL-2与对照组比较，差异无统计学意义 [SMD=2.82, 95%CI (-0.12,5.77) , $P=0.06$];

按对照组的不同时期分为两个亚组，其中1篇文献^[6]报道了PSD组与脑梗死组恢复期组的sIL-2，Meta分析结果显示，PSD组的sIL-2高于脑梗死急性期组，差异有统计学意义 [SMD=4.39, 95%CI (3.38,5.41) , $P < 0.000 01$]; 有3篇文献^[12,14,18]报道了PSD组与脑梗死组急性期组的sIL-2，Meta分析结果显示，PSD组的sIL-2与脑梗死急性期组相比较，差异无统计学意义 [SMD=2.31, 95%CI (-1.20,5.82) , $P=0.20$]，见图1。

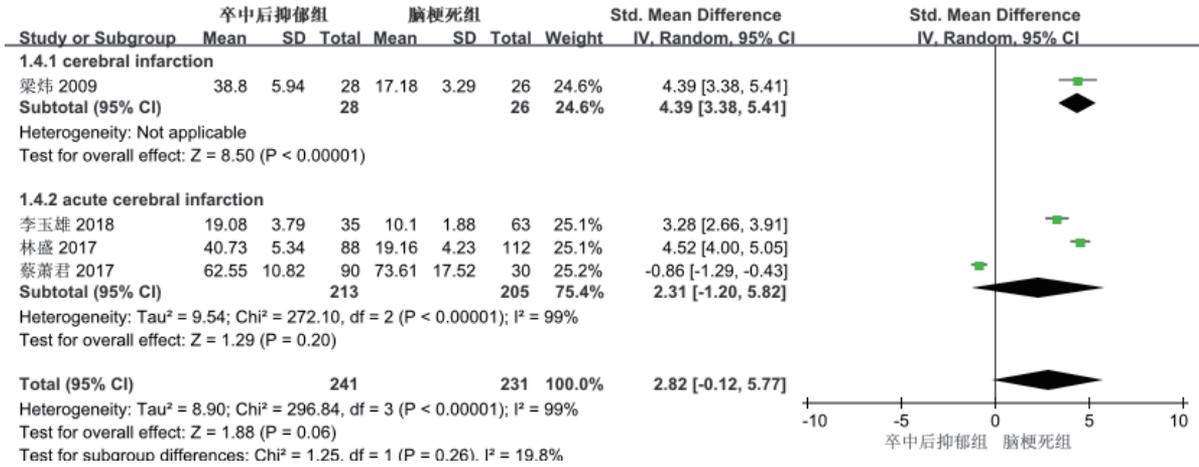


图1 PSD组与脑梗死组入院次日血清IL-2比较的森林图

2.1.2 入院7天：3篇文献^[13,15-16]报道了PSD组与脑梗死组患者入院7天时的sIL-2，各文献间存在统计学异质性 ($P < 0.000 01$, $I^2=94%$)，采用随机效应模型；分析结果显示，PSD组患者在入院7天时的sIL-2与对照组比较，差异无统计学意义 [SMD=-0.52, 95%CI (-1.58,0.54) , $P=0.34$]; 按对照组的不同时期分为两个亚组，其中2篇文献^[13,15]报道了PSD组与脑梗死恢复期组的sIL-2，Meta分

析结果显示，PSD组的sIL-2与脑梗死恢复期组相比较，差异无统计学意义 [SMD=0.05, 95%CI (-0.26,0.35) , $P=0.77$]; 有1篇文献^[16]报道了PSD组与脑梗死组急性期组的sIL-2，Meta分析结果显示，PSD组的sIL-2低于脑梗死急性期组，差异有统计学意义 [SMD=-1.68, 95%CI (-2.19,-1.16) , $P < 0.000 01$]，见图2。

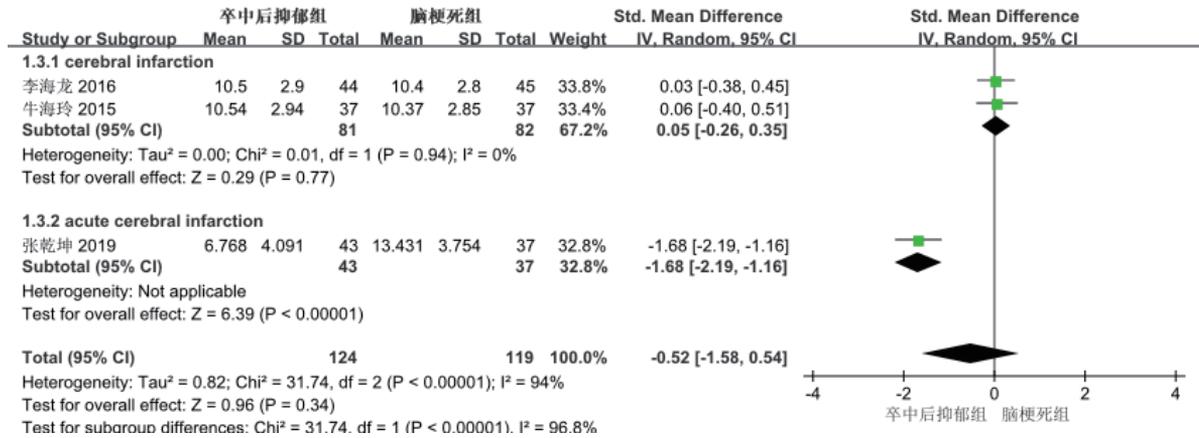


图2 PSD组与脑梗死组入院7天后血清IL-2比较的森林图

2.1.3 入院1月：4篇文献^[13,15,17,19]报道了PSD组与脑梗死组患者入院1月时的sIL-2，各文献间存在统计学异质性 ($P < 0.000 01$, $I^2=97%$)，采用随机效应模型；Meta分析结果显示，PSD组患者在

入院1月时的sIL-2高于对照组，差异有统计学意义 [SMD=2.82, 95%CI (0.99,4.66) , $P=0.003$]，见图3。

2.2 PSD抑郁严重程度与sIL-2的关系

2.2.1 轻、中度 PSD 患者 sIL-2 的比较: 5 篇文献^[12-15,18]报道了轻度及中度 PSD 患者的 sIL-2, 各文献间存在统计学异质性 ($P=0.0005$, $I^2=80%$), 采用随机效应模型; Meta 分析结果显示, 中度抑郁

组的 sIL-2 高于轻度抑郁组, 差异有统计学意义 [$SMD=1.06$, $95\%CI(0.35,1.76)$], $P=0.003$, 见图 4。

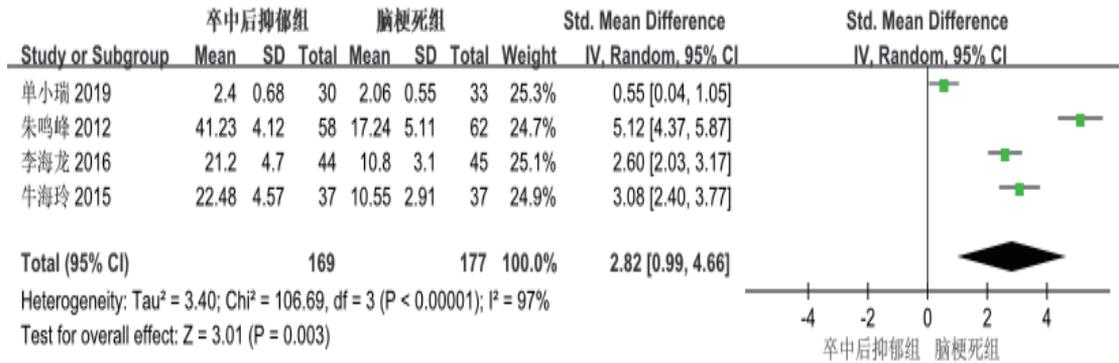


图3 PSD组与脑梗死组入院1月后血清IL-2比较的森林图

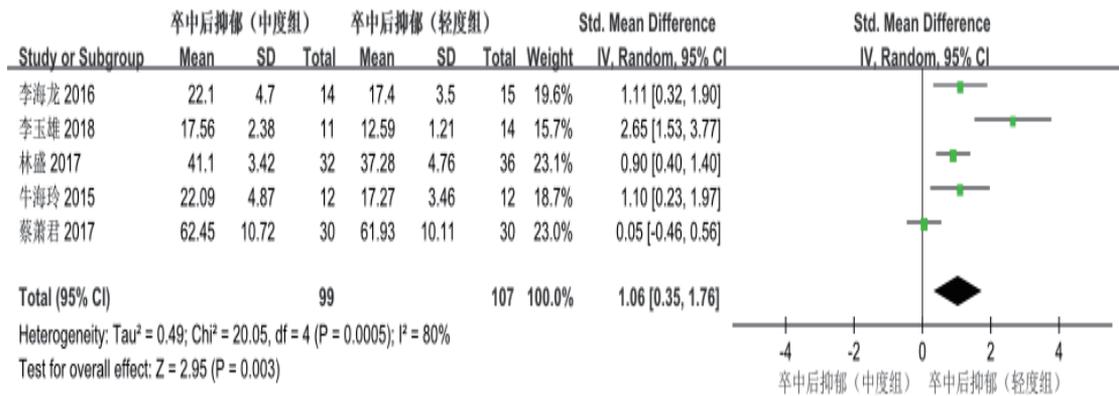


图4 轻度PSD组与中度PSD组血清IL-2比较的森林图

2.2.2 中、重度 PSD 患者 sIL-2 的比较: 5 篇文献^[12-15,18]报道了中度及重度 PSD 患者的 sIL-2, 各文献间存在统计学异质性 ($P=0.0007$, $I^2=79%$), 采用随机效应

模型; Meta 分析结果显示, 重度抑郁组的 sIL-2 高于中度抑郁组, 差异有统计学意义 [$SMD=0.90$, $95\%CI(0.19,1.60)$], $P=0.01$, 见图 5。

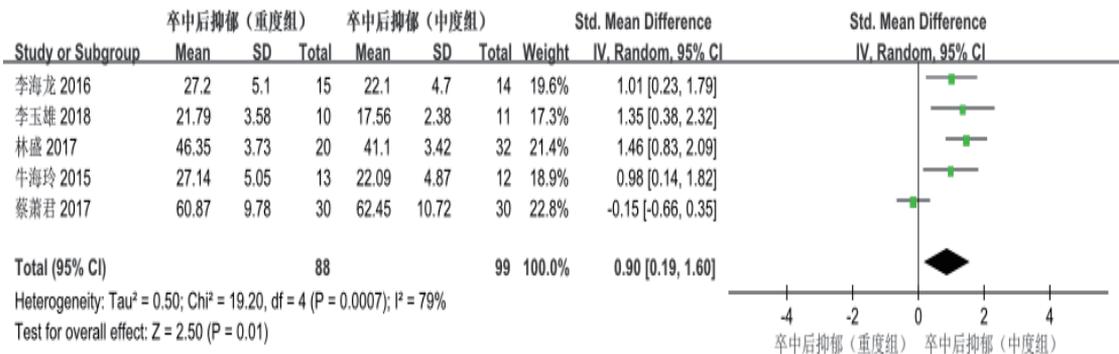


图5 中度PSD组与重度PSD组血清IL-2比较的森林图

2.3 发表偏倚: 由于纳入的研究不足 10 项, 尚未评估发表偏倚, 有可能存在发表偏倚风险。

3 讨论

PSD 是脑梗死后以抑郁情感障碍表现为主的疾病, 不仅影响脑梗死患者的生活质量, 而且一定程度上影响患者的肢体功能恢复, 增加病死率, 及时正确的治疗可显著改善原发疾病的转归及预后^[20-21]。本研究结果提示, sIL-2 与 PSD 的发病有关, 且随

着 PSD 病情严重程度的加重呈现明显的升高趋势。

神经 - 内分泌 - 免疫系统三者之间相互联系, 对于机体内环境的稳定共同发挥作用, 其中中枢神经系统与免疫系统的双向调控联络网, 将免疫细胞与人体在生理、行为、情感和认知等方面的表现联系起来^[22]。脑梗死发生时可对机体产生应激事件, 造成患者躯体障碍及社会能力的丧失, 并可能进一步激活下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴从而导致抑郁

的发生;细胞因子在神经-内分泌-免疫系统之间发挥重要作用,通过改变大脑皮质激素受体功能,导致下丘脑对于皮质激素升高的敏感性丧失,从而整个负反馈的功能严重受损,最终高度激活的下丘脑-垂体-肾上腺轴引起了抑郁状态^[4,18,23]。IL-2是具有多向调节功能的细胞因子,在免疫和炎症的发生和维持中起着十分重要的作用,在缺血性脑损伤时,其可通过刺激内源性受体拮抗剂的产生而实现神经保护作用^[24]。多项研究表明^[6,13-15,17-19],PSD患者的sIL-2表达水平明显升高,提示sIL-2作为联络网中的神经递质,可能在PSD的发病机制中发挥着重要的作用。与此同时,也有部分学者对PSD后sIL-2水平的变化提出了不同的观点,YAMAZAKI K等^[25]认为,当急性脑梗死发生时,机体处于应激状态,体内免疫稳定性遭到破坏,辅助性T细胞过多的转化为Th2细胞,导致机体现有的Th1细胞及其分泌的细胞因子IL-2减少,机体内环境发生变化。DHABHAR等^[26]认为以抑郁情绪作为机体的持续应激源,通过“糖皮质激素级联假说”机制可造成海马功能受损,导致下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进,免疫反应可受到活性亢进的抑制,从而导致IL-2合成减少。张乾坤等^[16]的研究也得出了类似的结论。

本研究结果显示,PSD组患者在入院次日的sIL-2与对照组比较,差异无统计学意义。亚组分析显示,PSD组sIL-2高于脑梗死恢复期组,而与脑梗死急性期比较无差异。分析原因可能是由于脑梗死急性期血清炎症因子在发病24h开始升高,3天左右达到高峰,随后开始逐渐下降,且既往多项研究结果表明PSD伴有单核巨噬细胞或淋巴细胞的激活^[6,13-14,18],从而使PSD患者的sIL-2表达水平升高所致。PSD组患者在入院7天时的sIL-2与对照组比较,差异无统计学意义。亚组分析显示,PSD组sIL-2低于脑梗死急性期组,而与脑梗死恢复期组无差异。入组PSD患者sIL-2水平降低可能是由于卒中早期持续的应激及抑郁情绪共同作用的结果,在一定程度上反映了患者免疫功能的恶化。上述结果提示脑梗死早期检测sIL-2水平可能对监测PSD发生的意义不大。但由于上述研究纳入的文献较少,这一结论还有待于进一步证实。本研究结果显示,PSD组患者在入院1月时的sIL-2明显高于脑梗死组,与既往研究^[13,15,17,19]结果一致,提示sIL-2可能在PSD的发病机制中占有重要地位。本研究结果显示随着PSD患者抑郁病情程度逐渐加重,sIL-2呈明显升高趋势。郭敏等^[5-6]人的研究发现,不同严重程度的PSD患者体内细胞因子的表达水平存在显著性差异,这可能是由于重度PSD导致体内

免疫系统被激活进而产生炎性反应,而轻度及中度PSD的免疫系统可能处于被抑制的状态。史福平等^[27]的研究则认为,细胞因子表达水平随着PSD患者病情严重程度的增加而明显升高,这与本研究结果一致。

本研究严格按照纳入及排除标准尽可能检索国内外相关文献进行筛选,但仍存在以下局限:①纳入的文献数量较少,证据尚不充足;②结果显示文献间存在统计学异质性,可能影响Meta分析的可靠性,其中基础的治疗、检测方法及检测时间等均会导致结果存在明显异质性。

现有文献证据表明,血清IL-2水平与PSD的发病及抑郁严重程度存在一定相关性。提示临床工作中对于sIL-2水平明显升高的脑卒中患者可能需要采取相应的治疗措施,防止PSD的发生或抑郁病情的加重,促进神经功能的恢复从而提高患者的生存质量。但由于受纳入文献质量及数量的限制,结论还有待于更多设计良好的前瞻性研究来进行验证。

参考文献:

- [1] HACKETT M L, PICKLES K. Part I: Frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *International Journal of Stroke*, 2014, 9(8): 1017-1025.
- [2] STERN-NEZER S, EYNGORN I, MLYNASH M, et al. Depression one year after hemorrhagic stroke is associated with late worsening of outcomes[J]. *Neuro Rehabilitation*, 2017, 41(1): 179-187.
- [3] SPALLETTA G, BOSSÙ P, CIARAMELLA A, et al. The etiology of poststroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines[J]. *Molecular Psychiatry*, 2006, 11(11): 984-991.
- [4] IRWIN M R, MILLER A H. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery[J]. *Brain Behavior and Immunity*, 2007, 21(4): 374-383.
- [5] 郭敏,李惠兰,黄影柳,等.脑卒中后抑郁与血清细胞因子的相关性[J]. *中国心理卫生杂志*, 2008, 22(2): 101-104.
GUO Min, LI Huilan, HUANG Yingliu, et al. Relationship between post-stroke depression and serum cytokines [J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2008, 22(2): 101-104.
- [6] 梁炜,张红云,张红梅.脑梗死后抑郁与血清细胞因子的相关性[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2009, 12(15): 40-42.
LIANG Wei, ZHANG Hongyun, ZHANG Hongmei. Correlation between depression and serum cytokines after cerebral infarction[J]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*, 2009, 12(15): 40-42.
- [7] 全国第四届脑血管病学术会议.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 381-383.
The Fourth National Academic Conference on Cerebro-

- vascular Disease. Criteria for the degree of clinical neurological impairment in stroke patients (1995)[J]. *Chin J Neurol*, 1996, 29(6): 381-383.
- [8] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001:145-146.
- Psychiatric Branch of Chinese Medical Association. CCMD-3 classification and diagnostic criteria of mental disorders in China[M]. 3th Ed. Jinan: Shandong Science and Technology Press, 2001:145-146.
- [9] 世界卫生组织. ICD-10 第 V 章初级保健版: 初级保健中精神障碍诊断与治疗指南[M]. 原岩波, 刘琦, 译. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999:976-982.
- World Health Organization. ICD-10 Chapter V Primary Health Care: Guidelines for the diagnosis and treatment of mental disorders in primary health care[M]. YUAN Yanbo, LIU Qi, Translate. Beijing: Chinese Mental Health Journal, 1999: 976-982.
- [10] 张明园, 何燕玲. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2015: 35-39.
- ZHANG Mingyuan, HE Yanling. Psychiatric rating scale manual[M]. Changsha: Hunan Science and Technology Press, 2015: 35-39.
- [11] WELLS G, SHEA B, O'CONNELL D, et al. The newcastle-ottawa scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analyses[J]. *The Ottawa Hospital Research Institute*, 2013, 3:1-4.
- [12] 蔡萧君, 王旭玲, 吴超全, 等. 血清 IL-1 β , IL-2, IL-6 及 TNF- α 与卒中后抑郁的相关性研究[J]. *黑龙江医学*, 2017, 41(12): 1222-1223.
- CAI Xiaojun, WANG Xuling, WU Chaoquan, et al. Correlation of serum IL-1, IL-2, IL-6 and TNF- α with poststroke depression[J]. *Heilongjiang Medical Journal*, 2017, 41(12): 1222-1223.
- [13] 李海龙, 姚慧娟. 脑卒中后抑郁患者血清细胞因子的水平变化及其临床意义[J]. *西南军医*, 2016, 18(3): 249-250.
- LI Hailong, YAO Huijuan. Changes of serum cytokine levels in patients with poststroke depression and its clinical significance[J]. *Journal of Military Surgeon in Southwest China*, 2016, 18(3): 249-250.
- [14] 李玉雄, 郭子运, 张雄新. 脑卒中后抑郁患者的炎症因子和脑源性神经营养因子水平变化及相关性分析[J]. *解放军医药杂志*, 2018, 30(12): 101-104.
- LI Yuxiong, GUO Ziyun, ZHANG Xiongxin. Changes of levels of inflammatory factors and BDNF in patients with post-stroke depression and their correlations [J]. *Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2018, 30(12): 101-104.
- [15] 牛海玲, 马琳, 王廉昌, 等. IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α 在脑卒中后抑郁患者血清中的表达及其临床意义[J]. *现代医学*, 2016, 44(1):89-91.
- NIU Hailing, MA Lin, WANG Lianchang, et al. Expression of IL-1, IL-2, IL-6 and TNF- α in serum of patients with post-stroke depression and their clinical significance[J]. *Modern Medical Journal*, 2016, 44(1): 89-91.
- [16] 张乾坤, 王昊亮, 许帅, 等. 血清白细胞介素-2 和白细胞介素-4 水平与卒中后抑郁的相关性[J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36(1):28-32.
- ZHANG Qiankun, WANG Haoliang, XU Shuai, et al. Correlation between the levels of serum interleukin-2 and interleukin-4 and post stroke depression [J]. *Journal of Xinxiang Medical University*, 2019, 36(1): 28-32.
- [17] 单小瑞, 宋景贵, 徐斌, 等. 脑卒中后抑郁患者辅助性 T 细胞相关细胞因子水平变化及其临床意义[J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36(7):662-664, 669.
- SHAN Xiaorui, SONG Jinggui, XU Bin, et al. Clinical significance of the changes of helper T cell related cytokines in patients with post-stroke depression [J]. *Journal of Xinxiang Medical University*, 2019, 36(7): 662-664, 669.
- [18] 林盛. 初发脑梗死后伴发抑郁和焦虑程度与血清中 Hcy 及 IL-2 水平的相关性研究[J]. *安徽医药*, 2017, 21(5):894-897.
- LIN Sheng. The correlation between depression and anxiety and the level of Hcy and IL-2 in serum of patients with primary cerebral infarction [J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2017, 21(5): 894-897.
- [19] 朱鸣峰. 脑卒中后抑郁与血清中细胞因子水平的相关性[J]. *吉林医学*, 2012, 33(9):1840-1841.
- ZHU Mingfeng. Correlation between poststroke depression and serum cytokine levels[J]. *Jilin Medical Journal*, 2012, 33(9): 1840-1841.
- [20] 高政, 刘启贵, 姜潮. 脑卒中后急性期抑郁障碍相关因素分析[J]. *中国临床康复*, 2002, 6(13):1890-1891, 1893.
- GAO Zheng, LIU Qigui, JIANG Chao. Study on the relative factors of post-stroke depression in stroke acute phase [J]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2002, 6(13): 1890-1891, 1893.
- [21] 区丽明. 脑卒中病人的心理情绪评估[J]. *中国临床康复*, 2002, 6(9): 1241-1243.
- QU Liming. Poststroke psychiatric evaluation [J]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2002, 6(9): 1241-1243.
- [22] MAES M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression[J]. *Neuro Endocrinology Letters*, 2008, 29(3): 287-291.
- [23] HALLENBECK J M. The many faces of tumor necrosis factor in stroke[J]. *Nature Medicine*, 2002, 8(12): 1363-1368.
- [24] 刘川, 邓宇, 赵悦琳. 脑卒中后抑郁与血清同型半胱氨酸水平的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(14): 3510-3511.
- LIU Chuan, DENG Yu, ZHAO Yuelin. Correlation between poststroke depression and serum homocysteine levels[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2013, 33(14): 3510-3511.
- [25] YAMAZAKI K, YANO T, KAMEYAMA T, et al. Clinical significance of serum TH1/TH2 cytokines in patients with pulmonary adenocarcinoma[J]. *Surgery*, 2002, 131(Suppl 1): S236-S241.