

首发抑郁症患者西酞普兰治疗前后血清神经肽与细胞因子水平研究

黄茹燕¹,徐 曙^{1*},方 群²,武 欣¹,关承斌¹,乔慧芬¹,李箕君¹

(¹南京医科大学附属脑科医院医学心理科,²研究所,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨首发抑郁症患者西酞普兰治疗前后血清神经肽与细胞因子水平的变化。方法:采用放射免疫分析法检测50例首发未用抗抑郁药患者西酞普兰治疗前后和40例健康对照组血清神经肽[神经肽Y(NPY)、β-内啡肽(β-EP)、胃动素(MTL)]和细胞因子[肿瘤坏死因子α(TNF-α)、胰岛素生长因子-II(IGF-II)]水平,用汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评估情感症状和疗效,并进行统计分析。结果:首发抑郁症患者治疗前血清β-EP(340.31±94.97)pg/ml、TNF-α(14.64±9.23)ng/ml和IGF-II(0.80±0.30)ng/ml水平较对照组均显著增高(均 $P < 0.05$),血清NPY(96.41±32.98)pg/ml水平显著低于对照组($P < 0.05$),药物治疗后IGF-II降低($P < 0.05$),NPY增加($P < 0.05$)。回归分析发现NPY是抑郁症的独立影响因素($P = 0.012$),MTL治疗前后的差值与药物疗效相关($P = 0.016$)。结论:首发抑郁症患者神经肽和细胞因子存在异常,低水平NPY可能是抑郁症的特征性指标,MTL水平上升可能预测疗效。

[关键词] 抑郁症;神经肽类递质;细胞因子

[中图分类号] R749.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)05-641-04

doi:10.7655/NYDXBNS20140521

The changes of serum levels of neuropeptide and cytokines before and after citalopram treatment in the depressive patients with the first episode

Huang Ruyan¹, Xu Shu^{1*}, Fang Qun², Wu Xin¹, Guan Chengbin¹, Qiao Huifen¹, Li Jijun¹

(¹Department of Psychology, ²Research Institution, Nanjing Brain Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the serum levels of neuropeptide and cytokines in first episode depressive patients before and after citalopram treatment. **Methods:** The serum levels of neuropeptide [neuropeptide Y (NPY), β-endorphin (β-EP) and Motilin (MTL)] and cytokines [tumor necrosis factor α (TNF-α) and insulin-like growth factors II (IGF-II)] were measured using radioimmunoassay in 50 first-episode drug-naive depressive patients before and after antidepressant treatment and 40 healthy controls. Severity of depression and treatment efficacy were assessed according to the Hamilton Depression Scale (HAMD-17) and Hamilton Anxiety Scale (HAMA), and analyzed with the SPSS17.0 statistical package. **Results:** The serum levels of β-EP (340.31 ± 94.97 pg/ml), TNF-α (14.64 ± 9.23 ng/ml) and IGF-II (0.80 ± 0.30 ng/ml) were significantly higher in first-episode drug-naive depression patients than controls (all $P < 0.0001$), and serum levels of NPY (96.41 ± 32.98 pg/ml) in depressive patients were significantly lower than control group ($P < 0.0001$). The serum levels of IGF-II reduced ($P < 0.0001$) after 6-week of therapy, while NPY increased ($P < 0.05$). Regression analysis showed that the serum NPY was the important risk factor of depressive ($P = 0.012$), and the change of MTL was the association factor influencing the therapeutic effect ($P = 0.016$). **Conclusion:** The change of serum neuropeptide and cytokines may be involved in pathophysiology of the first episode depressive patients. The low serum NPY may be a potential predictive index for the depressive episode, while the increase of MTL can predict the antidepressant efficacy.

[Key words] depression; neuropeptide; cytokines

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(05): 641-644]

[基金项目] 南京医科大学科技发展基金资助(07NMUM035)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xushu232@sina.com

临床研究发现抑郁症患者接受5-羟色胺或去甲肾上腺素再摄取抑制剂等抗抑郁药物时常延迟3~4周起效,且1/3的患者对常用抗抑郁药物和认

知行为治疗不敏感,提示在神经递质方面,除经典单胺类递质和 γ -氨基丁酸的变化外,肽类神经递质在抑郁发作时也有异常的改变^[1]。以神经肽作为治疗靶点有望突破现有抗抑郁药物的局限^[2]。同时,有研究认为抑郁症患者免疫激活产生的细胞因子可能影响神经递质的代谢^[3],如促炎症细胞因子可激活2,3-吡啶胺双加氧酶,减少5-羟色胺生成,增加神经元内氧化应激,促进神经元变性,导致抑郁样行为发生^[4]。本研究比较首发抑郁症患者西酞普兰治疗前后血清神经肽[神经肽Y(NPY)、 β -内啡肽(β -EP)、胃动素(MTL)]指标的变化和细胞因子[肿瘤坏死因子(TNF- α)、胰岛素生长因子-II(IGF-II)]的变化,探讨其与抑郁症发生和治疗效应的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

抑郁症组:2007年3月~2010年4月在南京医科大学附属脑科医院医学心理科住院的首发未用药抑郁症患者。入组标准:①符合美国精神障碍诊断和统计手册第4版(DSM-IV)的抑郁发作诊断标准;②汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分 ≥ 18 分;③未予抗抑郁药物治疗。排除标准:①合并严重躯体疾病及各种免疫性疾病者;②半年内服用过免疫调节剂和激素制剂;③近2周内有过急性感染或创伤、炎症、发热及过敏史;④孕妇、哺乳期妇女以及未采取有效避孕措施的育龄妇女;⑤既往出现躁狂发作者;⑥合并酒精及药物滥用者;⑦接受过电抽搐治疗者。共有50例纳入本研究,其中男17例,女33例;年龄(18~70)岁,平均(50.48 \pm 11.98)岁;受教育年限6~18年,平均(13.60 \pm 4.45)年;病程(1~12)个月,平均(4.09 \pm 3.65)个月。对患者应用西酞普兰(商品名:喜普妙)治疗,剂量20~30 mg/d,间断使用唑吡坦(商品名:思诺思)以帮助睡眠,剂量5~10 mg/必要时。治疗6周后痊愈28例,显著进步14例,有效5例,无效3例。

健康对照组:40例健康志愿者为本院职工及进修医师,其中男16例,女24例;年龄(20~71)岁,平均(51.34 \pm 15.35)岁;受教育年限6~21年,平均(14.88 \pm 4.10)年。近2周内无感染性疾病史,无既往精神疾病史及精神疾病家族史,体检无异常。所有受试者及患者均对本研究知情并签署知情同意书,两组间年龄、性别和受教育程度经 t 检验或卡方检验,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

临床资料收集与整理由2名副主任医师完成,量表使用一致性检验,Kappa=0.82。用汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评定患者情感症状严重程度和药物疗效,HAMD-17评分 ≤ 7 为痊愈,减分率50%~74%为显著进步,25%~49%为有效, $< 25%$ 为无效。

1.2.2 样本采集和处理

分别抽取对照组、抑郁症患者治疗前、治疗第6周末清晨6:00~6:30空腹静脉血4 ml,EDTA抗凝,3 000 r/min离心10 min,分离血清,置-70℃低温冰箱保存待测。检测指标包括:神经肽Y(NPY)、 β -内啡肽(β -EP)、胃动素(MTL)、肿瘤坏死因子(TNF- α)和胰岛素生长因子-II(IGF-II),均采用放射免疫分析法进行检测。各指标的放射免疫分析药盒均由北京普尔伟业生物技术有限公司提供(批内变异系数均 $< 10%$,批间变异系数均 $< 15%$)。检测方法按分析药盒说明书执行,所有检测均由同一批试剂盒、同一仪器[GC-911,放射免疫计数器(科大创新股份有限公司)]及同一操作人员统一进行。

1.3 统计学方法

采用SPSS17.0统计软件进行分析,采用 t 检验分析血清生化指标在三组间的差异,采用Pearson相关分析各计量资料的相关性,用Logistic回归确立各指标对预测和区分抑郁症的诊断和疗效的贡献度。

2 结果

2.1 抑郁症组治疗前与对照组血清生化指标的比较

采用独立样本 t 检验对首发抑郁症患者和健康对照组进行分析,发现血清NPY、 β -EP和TNF- α 存在显著差异,血清IGF-II存在差异(表1)。

采用二分类Logistic回归分析方法,将各血清学指标作为自变量进入回归方程,自变量筛选方法基于最大似然估计的向前逐步回归法(Forward LR),发现NPY是抑郁症的独立影响因素($P < 0.05$,表2)。

2.2 抑郁症组治疗前后各血清生化指标的比较

采用配对样本 t 检验对病例组患者治疗前后进行分析,血清IGF-II在治疗后降低($P < 0.000 1$),NPY在治疗后增加($P < 0.05$),TNF- α 、 β -EP和MLT无明显变化(表3)。

2.3 抑郁症组治疗后相关血清生化指标变化值与HAMD减分率的相关性

采用Person相关分析发现各生化指标的变化值与HAMD减分率均无相关,但发现细胞因子TNF- α 与IGF-II变化值间存在显著正相关,神经肽

表 1 抑郁症组治疗前与对照组血清指标的比较

Table 1 Comparison of serum neuropeptide and cytokines in first episode depressive patients and control group

指标	抑郁症组(n=50)	对照组(n=40)	t	P
IGF-Ⅱ	0.80 ± 0.30	0.21 ± 0.09	2.17	0.032 8
TNF-α	14.64 ± 9.23	2.80 ± 1.63	8.01	<0.000 1
NPY	96.41 ± 32.98	367.11 ± 65.02	25.63	<0.000 1
β-EP	340.31 ± 94.97	219.14 ± 66.05	7.12	<0.000 1
MLT	291.39 ± 155.68	277.90 ± 69.77	0.51	0.612 4

表 2 抑郁症组和正常对照组相关血清指标的 Logistic 回归

Table 2 Logistic regression analysis of serum neuropeptide and cytokines in depression patients and control group

指标	B	S.E.	Wald	df	P	OR	95%CI	
							Lower	Upper
NPY	0.050	0.020	6.249	1	0.012	1.051	1.011	1.094
Constant	-10.043	3.343	9.025	1	0.003	0.000		

表 3 抑郁症组治疗前后血清指标的比较

Table 3 Comparison of serum neuropeptide and cytokines in first episode depressive patients before and after citalopram treatment

指标	治疗前	治疗后	变化值	t	P
IGF-Ⅱ	0.80 ± 0.30	0.43 ± 0.30	0.37 ± 0.49	5.39	<0.000 1
TNF-α	14.64 ± 9.23	15.57 ± 7.42	-0.93 ± 9.04	0.73	0.470 2
NPY	96.41 ± 32.98	135.56 ± 100.19	-39.15 ± 103.61	2.67	0.010 2
β-EP	340.31 ± 94.97	370.82 ± 125.46	-30.50 ± 154.60	1.40	0.169 3
MLT	291.39 ± 155.68	302.45 ± 168.04	-11.06 ± 115.01	0.68	0.499 8

表 4 抑郁症组治疗后相关血清生化指标变化值与 HAMD 减分率的相关性

Table 4 Pearson correlation analysis of serum measurements and HAMD reductive ratio in depression patients before and after citalopram treatment

	NPY	β-EP	MTL	TNF-α	IGF Ⅱ
HAMD 减分率	0.145	-0.025	-0.156	0.001	-0.033
NPY		-0.288*	-0.136	0.144	0.166
β-EP			-0.080	0.208	0.293*
MTL				0.034	-0.204
TNF-α					0.612**

表 5 与痊愈和未愈相关血清生化指标差值的 Logistic 回归

Table 5 Logistic regression analysis of changes of serum measurements between the remitted and unremitted depression patients

指标	B	S.E.	Wald	df	P	OR	95%CI	
							Lower	Upper
MTL 差值	0.009	0.004	5.858	1	0.016	1.009	1.002	1.016
Constant	-0.219	0.310	0.498	1	0.048	0.804		

NPY 与 β-EP 变化值存在负相关, IGF-Ⅱ 与 β-EP 的变化值存在正相关(表 4)。

2.4 抑郁症组痊愈与未治愈的相关血清指标变化值的 Logistic 回归分析

采用二分类的 Logistic 回归分析方法, 将各血清指标治疗前后变化值作为自变量进入回归方程, 自变量的筛选方法基于最大似然估计的向前逐步回归法(Forward LR), 发现 MTL 差值与药物疗效相关($P < 0.05$, 表 5)。

3 讨论

有研究^[5]显示抑郁症患者脑脊液 NPY 水平低于正常, 而抑郁症自杀者的中枢神经系统 NPY 水平降低更为显著。Nikisel 等^[6]应用西酞普兰治疗 21 例抑郁症患者 4 周后, 发现患者脑脊液 NPY 水平显著升高, 且与 HAMD 分值改变相关。这些均提示 NPY 水平降低可能与抑郁症状相关, 损伤 NPY 及其受体

系统可降低机体缓冲应激有害效应的能力, 从而导致抑郁的发生^[7]。本研究发现抑郁症患者血清神经肽 NPY 与对照组相比存在显著差异, 经治疗后血清 NPY 有升高, 但与正常对照组相比仍存在显著差异, 提示低水平 NPY 可能是抑郁症患者的特征性生化指标。因为外周血 NPY 改变与脑脊液水平具有一致性^[8], 本研究在一定程度上证实了前人的研究结果, 并且经进一步的回归分析发现 NPY 在预测和区分抑郁症组和对照组时具有较好的效能。本研究发现抑郁症组治疗前血清 β-EP 水平高于正常组, 治疗后未有明显变化, 提示首发抑郁患者存在高水平 β-EP, 药物的治疗效应对其血清水平无明显影响。β-EP 与应激和情绪调节有关, 动物实验的结果与本研究一致, 即以慢性轻度不可预见应激制备的抑郁模型大鼠, 其血清 β-EP 水平显著高于正常对照组^[9]。但刘晴晓等^[10]的研究并未发现血清 β-EP 浓度在抑郁症患者组和正常组间存在差异, 造成不一致的原因可能在于该研究的患者虽经药物清洗 1 周或

半月内未服用精神药物,但抑郁发作均>2次,故不能排除慢性病程对β-EP的持续影响。本研究未发现MTL在3组间有差异,但回归分析提示MTL治疗前后差值在预测和区分抑郁症患者治疗后痊愈和未愈时具有较好的效能。MTL是一种胃肠兴奋性激素,同时也是肽类神经递质,有研究发现抑郁患者治疗前MTL较正常组低,在盐酸文拉法辛治疗后随抑郁症状缓解MTL水平明显增高^[11]。本研究虽未发现抑郁患者血清MTL的异常,但在痊愈组MTL有上升趋势,而在未痊愈组有下降趋势,故MTL可作为预示抑郁症转归方向的一种生物学指标,MTL升高预示着较好的抗抑郁疗效。

TNF-α可直接抑制胶质细胞内谷氨酸转运体活性,协同增强谷氨酸的神经毒性作用诱导神经细胞死亡^[12]。研究显示抑郁发作时患者具有更高水平的TNF-α,这种高表达在抑郁发展的作用与抑制海马神经再生作用平行^[13]。TNF-α高表达与抑郁症状严重程度相关,伴抑郁情绪的慢性阻塞性肺疾病患者存在TNF-α高表达,较不伴抑郁情绪的患者有显著差异,且症状程度不同的患者间TNF-α表达也存在差异^[14]。抗炎因子IGF-II与受体结合可促进线粒体生物合成,增强大脑对葡萄糖的利用,参与神经细胞重塑和再生^[15]。在抑郁症动物模型中发现海马背侧区存在IGF-II基因高表达^[16]。本研究结果与前人一致,发现抑郁患者治疗前TNF-α、IGF-II水平均高于对照组,治疗后IGF-II水平虽有下降趋势,但仍高于对照组,提示抑郁患者免疫系统处于激活状态。细胞因子影响脑内神经递质诱发抑郁行为^[3-4]。本研究仅发现抑郁患者经药物治疗后血清IGF-II与β-EP变化值存在正相关,提示IGF-II可能对β-EP的代谢有影响,但不排除两者的变化同为药物效应,其内在机制有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Villanueva R. Neurobiology of major depressive disorder [J]. *Neural Plast*, 2013, 2013: 873278

[2] Catena-Dell'Osso M, Fagiolini A, Marazziti D, et al. Non-monoaminergic targets for the development of antidepressants: focus on neuropeptides [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2013, 13(1): 2-10

[3] Maes M, Leonard BE, Myint A M, et al. The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation in duces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of

detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(3): 702-721

[4] Anisman H, Merali Z, Poulter M O, et al. Cytokines as a precipitant of depressive illness: animal and human studies [J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11(8): 963-972

[5] Kormos V, Gaszner B. Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: from animals to humans [J]. *Neuropeptides*, 2013, 47(6): 401-419

[6] Nikisch G, Agren H, Eap CB, et al. Neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in CSF mark response to antidepressive treatment with citalopram [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2005, 8(3): 403-410

[7] Ishida H, Shirayama Y, Iwata M, et al. Infusion of neuropeptide Y into CA3 region of hippocampus produces antidepressant-like effect via Y1 receptor [J]. *Hippocampus*, 2007, 17(4): 271-280

[8] 郭向阳, 焦富勇, 张新利. 神经肽 Y 在惊厥性疾病患儿血浆和脑脊液中质量浓度变化及临床意义 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2006, 21(11): 840-842

[9] 娄涛, 武小玉. 应激干预训练对大鼠血清β-内啡肽和行为学的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2007, 17(17): 2066-2068

[10] 刘晴晓, 孙静, 侯钢, 等. 抑郁症情绪日夜变化与若干生化指标 [J]. *临床精神医学杂志*, 2009, 19(2): 77-79

[11] 姜俊. 抑郁症患者血浆胃肠激素变化及临床意义 [J]. *中国现代医生*, 2013, 51(32): 38-40

[12] Zou JY, Crews FT. TNF alpha potentiates glutamate neurotoxicity by inhibiting glutamate uptake in organotypic brain slice cultures: neuroprotection by NF kappa B inhibition [J]. *Brain Res*, 2005, 1034(1-2): 11-24

[13] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(5): 446-457

[14] 闫芳, 焦克岗, 郝慧. 血清细胞因子及急性期反应蛋白与 COPD 患者抑郁情绪的相关分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(10): 1514-1516

[15] Cline BH, Steinbusch HW, Malin D, et al. The neuronal insulin sensitizer dicholine succinate reduces stress-induced depressive traits and memory deficit: possible role of insulin-like growth factor 2 [J]. *BMC Neurosci*, 2012, 13: 110

[16] van der Staay FJ, Schuurman T, Hulst M, et al. Effects of chronic stress: a comparison between tethered and loose sows [J]. *Physiol Behav*, 2010, 100(2): 154-164

[收稿日期] 2014-01-23