

血清炎症细胞因子水平与抗抑郁疗效的关系

申永辉 陈致宇 张学平 胡希文 王晟东 唐光政

【摘要】目的 探讨血清炎症细胞因子水平与抗抑郁疗效的关系。**方法** 对 91 例抑郁症患者进行选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)单药治疗 4 周,采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评估抗抑郁疗效,ELISA 法检测治疗前后血清 IL-6、TNF- α 水平,并分析其与 HAMD-17 评分的关系。**结果** 抗抑郁治疗 4 周时,显效 70 例,非显效(好转+无效)21 例。显效组与非显效组治疗前血清 IL-6、TNF- α 水平及 HAMD-17 评分比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后显效组上述指标均低于非显效组(均 $P < 0.05$)。显效组血清 IL-6 减分率、TNF- α 减分率与 HAMD-17 减分率均呈正相关($r=0.461, 0.397$, 均 $P < 0.05$);非显效组血清 IL-6 减分率、TNF- α 减分率与 HAMD-17 减分率均无关(均 $P > 0.05$)。血清 TNF- α 减分率对 HAMD-17 减分率有正向预测作用。**结论** 抑郁症患者经 SSRI 类药物 4 周,其血清炎症细胞因子水平及 HAMD-17 评分均明显下降,且血清炎症细胞因子水平与抑郁症状的改善有关;血清 TNF- α 水平的有效降低预示抗抑郁疗效较好。

【关键词】 抑郁症 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 炎症细胞因子

Relationship between serum inflammatory cytokine levels and antidepressant efficacy SHEN Yonghui, CHEN Zhiyu, ZHANG Xueping, et al. Hangzhou Mental Health Clinical College, Anhui Medical University, Hangzhou 310013, China

【Abstract】Objective To investigate the relationship between serum inflammatory cytokine levels and antidepressant efficacy. **Methods** Ninety one patients with depression were treated with selective 5-serotonin reuptake inhibitor (SSRI) for 4 wks. The efficacy of antidepressant was evaluated by Hamilton Depression Scale (HAMD-17), the level of serum IL-6 and TNF- α before and after treatment was detected by ELISA. The relationship between serum inflammatory cytokine levels and HAMD-17 score was analyzed. **Results** At 4 wks of antidepressant treatment, 70 cases were apparently effective, and 21 cases were not apparently effective (improvement + invalid). There were no significant differences in serum IL-6, TNF- α levels before treatment between apparently effective group and non-apparently effective group (all $P > 0.05$), and the above indexes were significantly lower in the apparently effective group after treatment than those in non-apparently effective group (all $P < 0.05$). The serum IL-6 reduction rate, TNF- α reduction rate and HAMD-17 reduction rate were positively correlated in the apparently effective group ($r=0.461, 0.397, P < 0.05$), and the serum IL-6 reduction rate and TNF- α reduction rate of non-apparently effective group were not correlated with the HAMD-17 reduction rate (all $P > 0.05$). Serum TNF- α reduction rate had a positive predictive effect on HAMD-17 reduction rate. **Conclusion** The serum inflammatory cytokine levels after treatment are associated with the efficacy of SSRI therapy in patients with depression.

【Key words】 Depression SSRI Inflammatory cytokines

抑郁症是以显著、持久的情绪低落为主要临床特征的一种精神障碍性疾病,具有高发病率、高致残率、

高致死率、高疾病负担的特点。据估计,至 2030 年抑郁症所占伤残损失健康生命年将达到全球第 1 位^[1]。Dantzer 等^[2]根据大量临床观察及动物实验结果,提出了“抑郁症的炎症细胞因子假说”,认为激活的免疫系统分泌炎症细胞因子与抑郁症的发生存在一定关系。经过 20 年研究,初步了解抑郁症的发生与炎症细胞因子水平异常存在着某种客观的联系,推测抗抑郁治疗的作用是通过抑制促炎症细胞因子、促进抗炎细胞因子分泌实现的^[3-5]。目前,关于抑郁症患者血清细胞因子水平的研究较多,但是关于血清炎症细胞因子水平与

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.13.2018-3109

基金项目:杭州市卫生科技计划(一般)项目(2015A33)

作者单位:310013 安徽医科大学杭州精神卫生临床学院(杭州市第七人民医院)心身科(申永辉、唐光政),精神科(陈致宇),老年精神科(张学平),情感障碍科(胡希文),分子生物学实验室(王晟东)

通信作者:陈致宇, E-mail:hzczy536@163.com

抗抑郁疗效的关系研究较少,本文对此进行了研究,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2016 年 10 月至 2017 年 10 月杭州市第七人民医院门诊或住院的抑郁症患者 91 例。纳入标准:(1)符合美国精神医学学会《精神障碍诊断与统计手册(第五版)》的抑郁症诊断标准,由中级及以上职称医师进行评定,汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分 ≥ 24 分;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)首次就诊且未使用过抗抑郁药物及电休克治疗;(4)患者能配合完成量表评定,能理解并遵守研究要求。排除标准:(1)患有其他精神障碍或使用精神活性物质所致精神障碍;(2)患有免疫性疾病或近 1 年服用过免疫抑制剂,患有严重躯体疾病或严重药物过敏,患过脑器质性疾病或其他可能影响脑结构及功能的疾病;(3)近 2 周有过感染性疾病史、外伤、发热;(4)妊娠或哺乳期女性,或目前未采取医学上认可的有效避孕措施而可能怀孕者。本研究经医院医学伦理委员会审批通过,所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 抗抑郁治疗 使用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)类药物对患者进行抗抑郁治疗,治疗药物有氟西汀(20mg/片,生产批号 5187A5187AA.6267A6267AC,礼来苏州制药有限公司)、帕罗西汀(20mg/片,批号 16060532,中美天津史克制药有限公司)、舍曲林(50mg/片,生产批号 N95207,辉瑞制药有限公司)、氟伏沙明(50mg/片,生产批号 640803,荷兰苏威制药有限公司)、西酞普兰(20mg/片,生产批号 160623201,西安杨森制药有限公司)和艾司西酞普兰(10mg/片,生产批号 2502958,西安杨森制药有限公司)等。从上述药物中选择单药治疗,1~2 周内达到有效治疗剂量。

1.2.2 抗抑郁疗效评估 在抗抑郁治疗前及治疗 4 周时,由经培训的心理测量师使用 HAMD-17 进行抗抑郁疗效评估。HAMD-17 评分 ≤ 7 分为无抑郁,17~<24 分

为轻、中度抑郁, ≥ 24 分为重度抑郁。HAMD-17 减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$;HAMD-17 减分率 $<25\%$ 为无效,25%~<50%为好转, $\geq 50\%$ 为显效;本研究将好转、无效归为非显效。

1.2.3 炎症细胞因子水平检测 在抗抑郁治疗前及治疗 4 周时,采集患者早晨 6:00~7:00 空腹外周静脉血 5ml,迅速离心(2 000r 离心 20min),分离血清于 -70°C 低温冰箱内保存备用。使用 ELISA 试剂盒(生产批号 0217170140、0217170193,美国 Ray Biotech)检测患者血清 IL-6、TNF- α 水平,操作步骤参照试剂盒说明书进行;使用酶标仪(型号 iMark,美国 Bio-Rad Laboratories)测定吸光度,结合各标准品浓度梯度绘制标准曲线,根据该曲线线性关系求得各样本吸光度对应的炎症细胞因子浓度。炎症细胞因子减分率=(治疗前水平-治疗后水平)/治疗前水平 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验。两组患者治疗后血清炎症细胞因子减分率与 HAMD-17 减分率的关系采用 Pearson 相关分析,回归预测采用线性回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本情况比较 抗抑郁治疗 4 周后,显效 70 例,非显效 21 例。显效组男 32 例,女 38 例;年龄 18~56(28 ± 6)岁;受教育年限 5~19(14.1 ± 2.5)年。非显效组男 9 例,女 12 例;年龄 20~53(31 ± 5)岁;受教育年限 9~19(14.9 ± 1.7)年。两组患者性别、年龄、受教育年限比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后血清炎症细胞因子水平及 HAMD-17 评分比较 治疗前血清 IL-6、TNF- α 水平及 HAMD-17 评分比较,两组差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后,两组上述指标比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),均为显效组低于非显效组,见表 1。

表 1 两组患者血清炎症细胞因子水平及 HAMD-17 评分比较

组别	n	IL-6 水平(pg/ml)		TNF- α 水平(pg/ml)		HAMD-17 评分(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
显效组	70	29.4 ± 5.1	12.9 ± 2.7	485.1 ± 69.8	154.5 ± 38.3	29.2 ± 3.3	10.7 ± 2.7
非显效组	21	30.6 ± 2.6	20.6 ± 3.9	509.2 ± 30.3	298.9 ± 10.1	31.0 ± 2.2	22.3 ± 3.8
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.3 两组患者血清炎症细胞因子减分率与 HAMD-17 减分率的相关性 显效组血清 IL-6 减分率、TNF- α 减

分率与 HAMD-17 减分率均呈正相关($r=0.461$ 、 0.397 ,均 $P<0.05$);非显效组血清 IL-6 减分率、TNF- α 减分

率与 HAMD-17 减分率均无关(均 $P > 0.05$)。

2.4 显效组血清炎症细胞因子减分率与 HAMD-17 减分率的线性回归分析 以显效组 HAMD-17 减分率为因变量, 血清 IL-6 减分率、TNF- α 减分率为自变量进行线性回归分析, 结果显示血清 TNF- α 减分率对 HAMD-17 减分率有正向预测作用, 见表 2。

表 2 显效组血清炎症细胞因子减分率与 HAMD-17 减分率的线性回归分析

自变量	回归系数	标准误(SE)	t 值	P 值	标准化 β	R ² 值
IL-6 减分率	0.028	0.076	0.363	0.718	0.440	0.002
TNF- α 减分率	0.299	0.110	0.084	0.001	0.397	0.258

3 讨论

本研究结果发现 SSRI 类抗抑郁药物治疗前, 显效组与非显效组血清 IL-6、TNF- α 水平比较差异均无统计学意义, 而治疗后显效组均明显低于非显效组; 这与既往研究结果一致^[6]。相关研究发现, 抑郁症治疗抵抗与 IL-6、TNF- α 水平有关^[7-8]。亦有研究发现, 难治性抑郁症与基线 IL-6 水平较高有关^[9]。这提示对治疗前炎症生物标志物(尤其是 IL-6、TNF- α 水平)进行评估, 可能有助于指导难治性抑郁症的治疗决策。对于抗抑郁药物治疗后出现差异的疗效及炎症细胞因子水平, 可能与抑郁症发病的多种病理、生理机制有关。因此, 有必要深入探讨血清炎症细胞因子水平与抗抑郁疗效的关系, 以评估其在抗抑郁治疗中作为替代观察指标的潜在作用。

本研究结果发现, 显效组血清 IL-6 减分率、TNF- α 减分率与 HAMD-17 减分率均呈正相关。相关研究表明, 炎症与抑郁存在双向关系, 可能是其中一个过程能驱动另一个过程^[10-12]。一项纳入 54 项研究的荟萃分析结果表明, 促炎症细胞因子(特别是 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平)与抑郁症状存在关联^[13]。越来越多证据表明, 使用药物抗炎治疗后, 抑郁症状明显改善, 同时促炎症细胞因子水平明显降低^[10, 14]。本研究对显效组血清 IL-6 减分率、TNF- α 减分率与 HAMD-17 减分率进行线性回归分析, 结果显示血清 TNF- α 减分率对 HAMD-17 减分率有正向预测作用, 与既往研究结果相似^[6, 15-16]。本研究结果表明, 抑郁症患者经 SSRI 类药物抗抑郁治疗后, 血清炎症细胞因子水平下降与抑郁症状的改善存在关联, 如血清 TNF- α 水平的有效降低预示抗抑郁疗效较好。

综上所述, 抑郁症患者经 SSRI 类药物治疗 4 周, 其血清炎症细胞因子水平及 HAMD-17 评分均明显下

降, 且血清炎症细胞因子水平与抑郁症状的改善有关; 血清 TNF- α 水平的有效降低预示抗抑郁疗效较好。本研究部分证实了抑郁症的炎症细胞因子假说, 但也存在一定的缺陷, 如样本量较小、取样范围有限等; 此外, 本研究采用 SSRI 同类药物且单一用药进行抗抑郁治疗, 而不同药物可能存在差异, 对炎症细胞因子的作用也可能不一。

4 参考文献

- [1] Smith K. Mental health: a world of depression[J]. Nature, 2014, 515(7526):181.DOI:10.1038/515180a.
- [2] Dantzer R, Wollman E, Vitkovic L, et al. Cytokines and depression: fortuitous or causative association[J]. Mol Psychiatry, 1999, 4(4): 328-332.
- [3] Furtado M, Katzman MA. Examining the role of neuroinflammation in major depression[J]. Psychiatry Res, 2015, 229(1-2): 27-36.DOI:10.1016/j.psychres.2015.06.009.
- [4] Dantzer R, Wollman EE, Vitkovic L, et al. Cytokines, stress, and depression. Conclusions and perspectives[J]. Adv Exp Med Biol, 1999, 461: 317-329.DOI:10.1007/978-0-585-37970-817.
- [5] Kim YK, Na KS, Myint AM, et al. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2016, 64: 277-284.DOI:10.1016/j.pnpbp.2015.06.008.
- [6] Amitai M, Taler M, Carmel M, et al. The Relationship Between Plasma Cytokine Levels and Response to Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment in Children and Adolescents with Depression and/or Anxiety Disorders[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2016, 26(8):727-732. DOI:10.1089/cap.2015.0147.
- [7] Huang MH, Chen MH, Tu PC, et al. Elevated tumor necrosis factor- α receptor subtype 1 and the association with abnormal brain function in treatment-resistant depression[J]. J Affect Disord, 2018, 235: 250-256.DOI:10.1016/j.jad.2018.04.037.
- [8] Haroon E, Daguanno AW, Woolwine BJ, et al. Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder[J]. Psychoneuroendocrinology, 2018, 95: 43-49.DOI:10.1016/j.psyneuen.2018.05.026.
- [9] Kruse JL, Congdon E, Olmstead R, et al. Inflammation and Improvement of Depression Following Electroconvulsive Therapy in Treatment-Resistant Depression[J]. J Clin Psychiatry, 2018, 79(2):152-159. DOI:10.4088/JCP.17m11597.
- [10] Liu CS, Adibfar A, Herrmann N, et al. Evidence for Inflammation-Associated Depression[J]. Curr Top Behav Neurosci, 2017, 31:3-30.DOI:10.1007/785420162.
- [11] Phillips C, Fahimi A. Immune and Neuroprotective Effects of Physical Activity on the Brain in Depression[J]. Front Neurosci, 2018, 12:498.DOI:10.3389/fnins.2018.00498.

- [12] Brundin L, Bryleva EY, Thirtamara RK. Role of Inflammation in Suicide: From Mechanisms to Treatment[J]. Neuropsychopharmacology, 2017,42(1):271–283.DOI:10.1038/npp.2016.116.
- [13] Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder[J]. Brain Behav Immun, 2015, 49:206–215.DOI:10.1016/j.bbi.2015.06.001.
- [14] Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers[J]. JAMA Psychiatry, 2013, 70(1): 31–41. DOI:10.1001/2013.jamapsychiatry.4.
- [15] Weinberger JF, Raison CL, Rye DB, et al. Inhibition of tumor necrosis factor improves sleep continuity in patients with treatment resistant depression and high inflammation[J]. Brain Behav Immun, 2015, 47:193–200.DOI:10.1016/j.bbi.2014.12.016.
- [16] Fond G, Hamdani N, Kapczinski F, et al. Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: a systematic qualitative review[J]. Acta Psychiatrica Scand, 2014, 129(3):163–179.DOI:10.1111/acps.12211.
- (收稿日期:2018-12-14)
(本文编辑:陈丹)

(上接第 1369 页)

- in schizophrenia[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2006, 2:531–536. DOI:10.2147/ndt.2006.2.4.531.
- [13] Knowles EE, Weiser M, David AS, et al. The puzzle of processing speed, memory, and executive function impairments in schizophrenia: fitting the pieces together[J]. Biological Psychiatry, 2015, 78(11):786–793. DOI:10.1016/j.biopsych.2015.01.018.
- [14] Wright B, Peters E, Ettinger U, et al. Effects of environmental noise on cognitive (dys)functions in schizophrenia: a pilot within-subjects experimental study[J]. Schizophr Res, 2016, 173(1–2):101–108. DOI:10.1016/j.schres.2016.03.017.
- [15] Talreja BT, Shah S, Kataria L. Cognitive function in schizophrenia and its association with socio-demographics factors[J]. Ind Psychiatry J, 2013,22(1):47–53. DOI:10.4103/0972-6748.123619.
- [16] Li HJ, Xu Y, Zhang KR, et al. Homotopic connectivity in drug-naive, first-episode, early-onset schizophrenia[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2015, 56(4):432–443. DOI: 10.1111/jcpp.12307.
- [17] Kalwa A, Rzewuska M, Borkowska A. Cognitive dysfunction progression in schizophrenia-Relation to functional and clinical outcome[J]. Arch Psychiatry Psychother,2012,24(1):5–13.
- [18] Laere E, Tee SF, Tang PY. Assessment of Cognition in Schizophrenia Using Trail Making Test: A Meta-Analysis[J]. Psychiatry Investig, 2018,15(10):945–955.DOI:10.30773/pi.2018.07.22.
- [19] Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls[J]. Schizophr Bull, 2015, 41(5):1095–1104. DOI:10.1093/schbul/sbu198.
- [20] Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia:an updated metanalysis of the scientific evidence[J]. BMC Psychiatry,2012, 12(1):1–20.DOI:10.1186/1471-244X-12-64.
- [21] Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L, et al. Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2014, 158(1–3):156–162. DOI:10.1016/j.schres.2014.06.034.
- [22] 周晨辉,王志仁,刘小蕾,等.精神分裂症患者认知功能损害的机制及治疗进展[J].国际精神病学杂志,2017,44(2):204–206.DOI:10.13479/j.cnki.jip.2017.02.003.
- [23] Meler MH, Caspi A, Reichenberg A, et al. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study[J]. The American Journal of Psychiatry, 2014, 171(1):91–101. DOI:10.1176/appi.ajp.2013.12111438.
- [24] Seidman LJ, Giuliano AJ, Meyer EC, et al. Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis[J]. Archives of General Psychiatry, 2010, 67(6):578–588. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2010.66.
- [25] Seidman LJ, Cherkertzian S, Goldstein JM, et al. Neuropsychological performance and family history in children at age 7 who develop adult schizophrenia or bipolar psychosis in the New England Family Studies[J]. Psychological Medicine, 2013, 43(1): 119–131.DOI: 10.1017/s0033291712000773.
- [26] Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam TG, et al. Second generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia—a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2015,131(3):185–196. DOI:10.1111/acps.12374.
- (收稿日期:2018-12-02)
(本文编辑:陈丹)