

# 难治性抑郁症患者免疫内分泌及 REM 睡眠结构研究

万 好 李玉芳 高安民

**【摘要】目的** 探讨难治性抑郁症患者的下丘脑-垂体-肾上腺轴、细胞免疫调节功能及 REM 睡眠结构。方法 选择符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(CCMD-3)单相抑郁发作诊断标准的难治性抑郁症患者和非难治性抑郁症患者各 30 例。采用汉密尔顿焦虑(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)分别评定焦虑、抑郁症状。测定白细胞介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、皮质醇,采用多导睡眠记录仪监测整夜睡眠。结果 ①难治性抑郁症共病焦虑、重度抑郁组血清皮质醇、IL-6、TNF- $\alpha$  高于非难治性抑郁组,差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $0.01$ )。②IL-6 浓度与 HAMD 总评分、认识障碍因子分、HAMA 总评分、躯体性焦虑因子分呈正相关( $r = 0.395 \sim 0.635$ ,  $P < 0.05$  或  $0.01$ )。TNF- $\alpha$  浓度与 HAMA 总评分、躯体性焦虑因子分呈正相关( $r = 0.522, 0.563$ ,  $P < 0.01$ )。③难治性抑郁组 REM 睡眠密度增加,持续时间、周期缩短( $P < 0.05$  或  $0.01$ ),与抑郁严重程度呈正相关( $r = 0.492$ ,  $P < 0.01$ )。结论 下丘脑-垂体-肾上腺轴功能异常和细胞免疫调节紊乱可能参与难治性抑郁症的发病机制。REM 睡眠密度可能提示难治性抑郁症的严重程度和预后。

**【关键词】** 难治性抑郁症; 细胞因子; 皮质醇; REM 睡眠

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.04.012

## Study of the neuroendocrine immune system and REM sleep in treatment resistant depression patients

WAN Hao LI Yu-fang, GAO An-min.

Qingdao Mental Health Center Qingdao 266034, China

**【Abstract】Objective** The study investigated mechanisms underlying dysregulations of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cellular immune, and the structure of REM sleep in treatment resistant depression patients. **Methods** 30 treatment resistant depression patients, 30 treatment non-resistant depression patients and 30 normal controls were involved in the study. All the subjects completed general condition questionnaire, while HAMD and HAMA were evaluated by the researcher. Cortisol, IL-6 and TNF- $\alpha$  were detected. The whole night sleep was monitored by Polysomnography. The  $t$  test,  $\chi^2$  test, Pearson correlation, analysis of variance and stepwise regression analysis were used to analysis with SPSS 10.0. **Results** ①The serum levels of cortisol, IL-6 and TNF- $\alpha$  in comorbid anxiety and severity TRD groups were significantly higher than that in TNRD patients ( $P < 0.05$  or  $0.01$ ). ②The serum level of IL-6 was positively related to the scores of HAMD and HAMA, cognitive disturbance and somatic anxiety ( $r = 0.395 \sim 0.635$ ,  $P < 0.05$  or  $0.01$ ). The serum level of TNF- $\alpha$  was positively correlated with the scores of HAMA and somatic anxiety ( $r = 0.522, 0.563$ ,  $P < 0.01$ ). ③TNRD patients showed significantly decline in duration and period of REM ( $P < 0.05$  or  $0.01$ ), increased REM density which correlated well with the severity of depression ( $r = 0.492$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** The dysfunction of HPA axis and cellular immune activity may be involved in the pathophysiology of TRD. REM density may hint the severity and prognosis in TRD.

**【Key words】** Treatment resistant depression, Cytokines, Cortisol, REM sleep

研究显示,有 19% ~ 34% 抑郁症患者第一次抗抑郁治疗完全无效,12% ~ 15% 仅部分有效<sup>[1]</sup>,国内外学者将疗效欠佳的抑郁症称之为难治性抑郁症(Treatment Resistant Depression, TRD)。难治性抑郁症生物学成因复杂,1991 年 Smith<sup>[2]</sup>提出细胞因子与某些抑郁症的发生有关,且可以通过激发促皮质素释放因子对下丘脑-垂体-肾上腺轴

(HPA) 的活动产生调节。还有研究认为 TRD 患者促肾上腺皮质激素水平升高,提示与应激密切相关的下丘脑-垂体-肾上腺轴损害严重<sup>[3]</sup>。近年来关于抑郁症的研究多集中于免疫、内分泌因素,对其睡眠结构的研究较少。然而失眠也是抑郁症复燃和复发的危险因素<sup>[4]</sup>,尤其快速眼动期(Rapid Eye Movement, REM)潜伏期缩短更被认为是重性抑郁的生物学指标。故本研究将难治性抑郁症的 REM 睡眠与免疫、内分泌综合进行研究分析。

作者单位: 266034 青岛市精神卫生中心

## 1 对象与方法

1.1 对象 TRD 组: 采用随机数字表法选择 2012 年 5 月 - 2013 年 6 月青岛市精神卫生中心住院和门诊的抑郁症患者。入组标准: ①符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disease, third edition, CCMD-3) 单相抑郁发作的诊断标准; 当次发作经过至少两种不同机制的抗抑郁药足量足疗程治疗而疗效不佳者, 即汉密尔顿抑郁量表 17 项版 (Hamilton Depression Scale, HAMD-17) 减分率 < 50%, 药物治疗剂量应达最小有效剂量的 3 倍以上、或达最大有效剂量的 2/3, 足疗程应是达阈剂量后充分治疗 4 周。②HAMD-17 总评分  $\geq 17$  分; ③年龄 18 ~ 58 岁, 性别不限; ④受试者或其监护人知情同意。排除标准: ①有严重躯体疾病等; ②半年内使用过免疫抑制剂及免疫增强剂, 应用电抽搐治疗; ③2 周内服用过抗精神病药物及抗抑郁药物、情感稳定剂; ④合并其他精神疾病和精神发育迟滞; ⑤有酒精和药物滥用史; ⑥怀孕、哺乳妇女及月经期女性; ⑦血常规、生化、心电图及体检结果无明显异常; ⑧无严重自杀或自伤倾向。共 30 例入组, 其中男性 10 例, 女性 20 例; 平均年龄 (45.38  $\pm$  13.28) 岁, 平均病程 (4.66  $\pm$  2.53) 年。

对照组: 非难治性抑郁组 (Treatment Non-resistant Depression, TNRD 组), 为同期的首发抑郁症患者。入组标准: 符合 CCMD-3 单相抑郁发作的诊断标准, 其他入组标准及排除标准同 TRD 组。共 30 例入组, 其中男性 8 例, 女性 22 例; 平均年龄

(40.28  $\pm$  10.33) 岁, 平均病程 (3.37  $\pm$  2.18) 年。

1.2 方法 入组患者抗抑郁治疗前或停药 2 周清洗后, 早晨 8 时一次抽取肘静脉血 5ml, 采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法测定 IL-6, TNF- $\alpha$ , 采用放免法测定皮质醇。入组患者治疗前一天监测睡眠结构, 使用美国 embla 多导睡眠监测仪连续同步记录被试者夜间 5 ~ 9 小时的多导睡眠监测的生理参数, 主要包括脑电、眼电、肌电、心电、呼吸参数和血氧饱和度。入组患者采用一般情况问卷、HAMD、汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Anxiety Scale, HAMA) 评定。HAMD 评分  $\geq 24$  分者为重度抑郁, HAMD 评分 < 24 分者为轻中度抑郁。在治疗前及治疗 8 周末由两名主治医师进行量表评定, 一致性检验 Kappa 值为 0.87。

1.3 统计方法 应用 SPSS10.0 软件进行  $t$  检验、 $\chi^2$  检验、Pearson 相关性分析、多元回归分析。

## 2 结果

2.1 两组一般资料比较 TRD 组与 TNRD 组平均年龄分别为 (42.18  $\pm$  13.16) 岁、(38.37  $\pm$  10.47) 岁, 起病年龄分别为 (41.54  $\pm$  3.08) 岁、(39.58  $\pm$  5.35) 岁, 差异均无统计学意义 ( $P$  均 > 0.05); TRD 组病程 (3.62  $\pm$  2.34) 年, TNRD 组 (2.38  $\pm$  2.01) 年, 差异有统计学意义 ( $P$  < 0.05); 药物平均日量 TRD 组 (45.35  $\pm$  8.47) mg 高于 TNRD 组 (33.56  $\pm$  6.21) mg, 差异有统计学意义 ( $P$  < 0.01)。

2.2 两组 HAMD、HAMA 评分比较 TRD 组 HAMD、HAMA 评分及认识障碍、躯体性焦虑因子分均高于 TNRD 组 ( $P$  < 0.01)。见表 1。

表 1 两组 HAMD、HAMA 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	HAMD 评分	认识障碍因子	HAMA 评分	躯体性焦虑因子
TRD 组 (n=30)	34.59 $\pm$ 6.13 <sup>b</sup>	7.24 $\pm$ 1.72 <sup>b</sup>	19.62 $\pm$ 5.91 <sup>b</sup>	8.35 $\pm$ 2.93 <sup>b</sup>
TNRD 组 (n=30)	28.32 $\pm$ 1.67	3.97 $\pm$ 1.96	16.38 $\pm$ 1.17	5.34 $\pm$ 1.26

注: TRD 组与 TNRD 组比较, <sup>a</sup> $P$  < 0.05, <sup>b</sup> $P$  < 0.01。

2.3 不同严重程度的 TRD 和 TNRD 的血清皮质醇、细胞因子浓度比较 重度 TRD 组血清皮质醇、IL-6、TNF- $\alpha$  浓度均高于轻中度抑郁组和 TNRD 组, 差异有统计学意义 ( $P$  < 0.05 或 0.01)。相关分

析表明, IL-6 浓度与 HAMD 总评分 ( $r = 0.635$ ,  $P$  < 0.01), 认识障碍因子分 ( $r = 0.395$ ,  $P$  < 0.05) 均呈正相关。见表 2、3。

表 2 不同严重程度的 TRD 和 TNRD 的血清皮质醇、细胞因子浓度比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	皮质醇 (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	TNF- $\alpha$ (pg/ml)
重度抑郁组 (n=20)	340.46 $\pm$ 91.56 <sup>a</sup>	14.61 $\pm$ 4.98 <sup>b</sup>	28.01 $\pm$ 3.72 <sup>b</sup>
轻中度抑郁组 (n=10)	305.21 $\pm$ 88.22	9.98 $\pm$ 4.32	15.63 $\pm$ 6.24
TNRD 组 (n=30)	240.32 $\pm$ 90.64	8.92 $\pm$ 5.66	13.56 $\pm$ 6.73

注: 重度抑郁组与轻中度抑郁组、TNRD 组比较, <sup>a</sup> $P$  < 0.05, <sup>b</sup> $P$  < 0.01。

表 3 IL-6 和 TNF- $\alpha$  浓度与 HAMD 的相关分析( $r$ )

	IL-6 浓度	TNF- $\alpha$ 浓度
HAMD 评分	0.635 <sup>b</sup>	0.331
焦虑/躯体化	0.355	0.265
体重减轻	0.114	0.109
认识障碍	0.395 <sup>a</sup>	0.148
迟缓	0.202	0.347
睡眠障碍	0.086	0.077

注: 直线相关分析,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

## 2.4 抑郁焦虑共病与皮质醇、细胞因子浓度关系

难治性抑郁症 HAMA 总分  $\geq 14$  分者为抑郁焦虑共病组, HAMA 总分  $< 14$  分者为无共病组。共病组血清皮质醇、IL-6、TNF- $\alpha$  浓度均高于无共病组和 TNRD 组( $P < 0.01$ )。相关分析表明, IL-6 和 TNF- $\alpha$  浓度与 HAMA 总评分( $r = 0.503, 0.522, P < 0.01$ )、躯体性焦虑因子分( $r = 0.479, 0.563, P < 0.01$ )均呈正相关。见表 4、5。

表 4 共病组与无共病组血清皮质醇、细胞因子浓度比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	皮质醇(ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	TNF- $\alpha$ (pg/ml)
共病组( $n = 8$ )	417.18 $\pm$ 89.22 <sup>a</sup>	19.16 $\pm$ 5.39 <sup>a</sup>	45.81 $\pm$ 4.96 <sup>a</sup>
无共病组( $n = 22$ )	301.06 $\pm$ 91.23	10.76 $\pm$ 5.24	15.89 $\pm$ 5.95
TNRD 组( $n = 30$ )	240.32 $\pm$ 90.64	8.92 $\pm$ 5.66	13.56 $\pm$ 6.73

注: 共病组与无共病组和 TNRD 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ 。表 5 IL-6 和 TNF- $\alpha$  浓度与 HAMA 的相关分析( $r$ )

项目	IL-6 浓度	TNF- $\alpha$ 浓度
HAMA 总分	0.503 <sup>b</sup>	0.522 <sup>b</sup>
精神性焦虑	0.298	0.171
躯体性焦虑	0.479 <sup>b</sup>	0.563 <sup>b</sup>

注: 直线相关分析,<sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

组较 TNRD 组 REM 密度增加( $P < 0.01$ ), 持续时间、周期缩短( $P < 0.05$ )。相关分析表明, REM 密度与 HAMA 总评分( $r = 0.492, P < 0.05$ )、躯体性焦虑因子分( $r = 0.543, P < 0.05$ )、迟缓因子分( $r = 0.511, P < 0.05$ )呈正相关。见表 6、7。

## 2.5 TRD 组与 TNRD 组 REM 睡眠结构比较 TRD

表 6 TRD 组与 TNRD 组 REM 睡眠结构比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	潜伏期(分)	持续时间(分)	密度(单位/分)	周期(次)
TRD 组( $n = 30$ )	76.87 $\pm$ 15.73	41.48 $\pm$ 22.11 <sup>a</sup>	2.33 $\pm$ 0.38 <sup>b</sup>	2.76 $\pm$ 0.95 <sup>a</sup>
TNRD 组( $n = 30$ )	78.61 $\pm$ 18.34	54.88 $\pm$ 23.14	1.07 $\pm$ 0.45	3.92 $\pm$ 1.07

注: TRD 组与 TNRD 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ 。表 7 REM 睡眠与 HAMD 的相关分析( $r$ )

组别	REM 潜伏期	REM 时间	REM 周期数	REM 密度
HAMD 总分	-0.378	-0.264	-0.215	0.492 <sup>a</sup>
焦虑/躯体化	-0.056	-0.252	-0.354	0.543 <sup>a</sup>
体重减轻	-0.377	-0.361	-0.277	0.128
认识障碍	-0.298	0.088	0.166	0.215
迟缓	-0.343	-0.122	0.268	0.511 <sup>a</sup>

注: 直线相关分析,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

IL-6 能使海马和前额叶内的 5-羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)神经元活动增加, 还可激活星形和小神经胶质细胞, 通过反馈促进其他细胞因子的生成, 影响 DA、5-HT、去甲肾上腺素(NE)神经递质及下 HPA 轴, 促发抑郁。TNF- $\alpha$  参与机体的细胞和体液免疫, 影响中枢神经递质的释放。本研究发现, 难治性抑郁症患者中的重度抑郁、共病焦虑者, 血清皮质醇、细胞因子 IL-6、TNF- $\alpha$  高于轻中

度、无共病及非难治性抑郁症患者, 表明难治性抑郁症疗效欠佳可能与细胞因子 IL-6、TNF- $\alpha$  处于高水平, 使海马和前额叶内的 5-HT 神经元活动及释放降低, 并且通过其他细胞因子的影响使 DA、NE 神经递质及下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴紊乱有关。重度抑郁、共病焦虑者患者皮质醇的浓度均高于轻中度、无共病及非难治性抑郁症组, 提示前者的 HPA 轴负反馈机制紊乱及海马受损明显。随着受损时间的延长, 抑郁症状加重, 对治疗反应差, 与李喆等<sup>[3]</sup>研究结果一致。本研究还发现, IL-6 与

# 抑郁症患者的积极情绪状况及与应对方式 和社会支持的关系

刘林林 江源 王川 杨业兵 陈清刚 龙鲸

**【摘要】**目的 了解抑郁症患者的积极情绪、特质应对方式和社会支持状况。方法 采用方便取样法对天津安定医院 14 例抑郁症住院患者和 18 例健康人分别进行正性负性情绪量表(PANAS)、特质应对方式问卷(TCSQ)和领悟社会支持(PSSS)的评估。结果 抑郁组积极情绪、积极应对方式和领悟社会支持低于对照组,差异有统计学意义( $t = -5.53, P < 0.01; t = -3.76, P < 0.01; t = -2.35, P < 0.05$ )。抑郁组消极应对方式高于对照组,差异有统计学意义( $t = 1.15, P < 0.05$ )。抑郁患者的积极情绪和积极应对方式存在相关,有统计学意义( $r = 0.54, P < 0.05$ )。结论 抑郁症患者的积极情绪和积极应对方式较少,感到较少的社会支持。抑郁患者的积极情绪和积极应对方式相关。

**【关键词】** 抑郁症;积极情绪;应对方式;社会支持

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.04.013

## Positive mood , coping style and social support in patients with major depression

LIU Lin - lin<sup>1</sup> , JIANG Yuan<sup>2</sup> , WANG Chuan<sup>1</sup> , YANG Ye - bing<sup>3</sup> , CHEN Qing - gang<sup>1</sup> , LONG Jing<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tianjin Anding Hospital , Tianjin 300000 , China

<sup>2</sup>China Astronaut Research and Training Center , Beijing 100000 , China

<sup>3</sup>Navy General Hospital , Beijing 100000 , China

**【Abstract】Objective** To explore the positive mood , coping style and social support in patients with major depression.

HAMD 评分呈正相关, TNF- $\alpha$  与 HAMA 评分呈正相关, 与有关报道一致<sup>[5-6]</sup>, 进一步提示 IL-6、TNF- $\alpha$  可能反映抑郁焦虑的严重程度。

抑郁症患者多导睡眠研究中最突出的发现是 REM 潜伏期缩短, 这是一项除了受年龄、抑郁程度和亚型的影响外具有特征性的异常改变<sup>[7]</sup>。本研究难治性抑郁组 REM 密度、持续时间、周期较非难治组增加。提示 REM 密度增加也是抑郁症 REM 睡眠最有意义的改变之一<sup>[7]</sup>。本研究 REM 密度与 HAMD 评分、躯体性焦虑因子分、迟缓因子分呈正相关, 表明患者的抑郁程度越重, 迟缓(阻滞)症状越严重, 则 REM 睡眠的密度增加也越明显。进一步说明 REM 睡眠的密度增加可作为抑郁症临床诊疗的一项具有参考价值的生物学指标。

虽然抑郁症有着复杂的神经内分泌、免疫调节机制, 没有单一的生物学指标可评估, 其生物学的研究结果也不一致。但对于难治性抑郁症皮质醇、细胞因子、REM 睡眠的研究, 可以使我们对病理生理机制产生更多新的认识, 尤其是 REM 睡眠可能提供早期的预估, 为治疗、预后提供依据。

## 参 考 文 献

- [1] 饶冬萍, 唐牟尼, 徐贵云. 难治性抑郁症的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2008, 35(1): 13-16.
- [2] Smith RS. The macrophage theory of depression[J]. Med Hypothesis, 1991, 35(4): 298-306.
- [3] 李喆, 孙学礼, 黄颐, 等. 难治性抑郁患者认知功能特点及其与神经内分泌的相关性研究[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(8): 575-579.
- [4] Dombrowski AY, Cyranowski JM, Mulsant BH, et al. Which symptoms predict recurrence of depression in women treated with maintenance interpersonal psychotherapy? [J]. Depress Anxiety, 2008, 25(12): 1060-1066.
- [5] 杨坤, 谢光荣, 张中兴, 等. 抑郁症患者血清细胞因子、C-反应蛋白和锌水平的变化及其临床意义[J]. 中国临床心理学杂志, 2005, 13(4): 474-479.
- [6] Suarez EC. Plasma interleukin-6 is associated with psychological coronary risk factors: moderation by use of multivitamin supplements[J]. Brain Behav Immun, 2003, 17(4): 296-303.
- [7] Kupfer DJ, Monk TH, Barchas JD. Biological rhythms and mental disorders[M]. New York: Guilford Press, 1988: 11-19.

(收稿日期: 2014-04-11)