

· 论著·临床·

抑郁症患者治疗前后血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平变化

范妮*, 罗雅艳, 张杰, 欧玉芬, 何红波

(广州医科大学附属脑科医院, 广州市惠爱医院, 广东 广州 510370)

*通信作者: 范妮, E-mail: fanni2005@126.com)

【摘要】 目的 探讨抑郁症患者治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)和白细胞介素 18(IL-18)水平变化,进一步确认其在抑郁症发生过程中的作用。方法 纳入符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10)诊断标准的 48 例住院抑郁症患者,招募 64 例健康对照组。采集对照组和患者组治疗前后静脉血,采用 ELISA 试验检测其血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平。收集抑郁症患者既往住院次数、住院时长、病程、发病年龄、用药剂量等临床资料。采用汉密尔顿抑郁量表 17 项版(HAMD-17)评定患者治疗前后抑郁程度。结果 治疗前,患者组血清 TNF- α 和 IL-6 水平均高于对照组[(3.40 \pm 1.46)pg/mL vs. (2.02 \pm 1.39)pg/mL, (2.54 \pm 0.69)pg/mL vs. (0.49 \pm 0.30)pg/mL, P 均 $<$ 0.05];血清 IL-18 水平低于对照组[(23.01 \pm 4.55)pg/mL vs. (35.31 \pm 5.20)pg/mL, P $<$ 0.05]。患者治疗前后血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平比较差异均无统计学意义(P 均 $>$ 0.05)。患者治疗前后 TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平的变化值与既往住院次数、住院天数、病程、发病年龄、抗抑郁药剂量、HAMD-17 评分均无线性相关(P 均 $>$ 0.05)。结论 抑郁症患者的症状改善与血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平变化之间可能并不存在相关性。

【关键词】 抑郁症;细胞因子;TNF- α ;IL-6;IL-18

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号:R479.4

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20200407001

Changes of serum TNF- α , IL-6 and IL-18 levels in depressive disorder patients before and after treatment

Fan Ni*, Luo Yayan, Zhang Jie, Ou Yufen, He Hongbo

(The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Huiai Hospital, Guangzhou 510370, China)

*Corresponding author: Fan Ni, E-mail: fanni2005@126.com)

【Abstract】 Objective To investigate the changes of serum levels of tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-18 (IL-18) in patients with depressive disorder before and after treatment, and to certify their roles in disease development. **Methods** A total of 48 inpatients with depressive disorder (patient group) who met the diagnostic criteria of the international Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) were enrolled, and 64 healthy individuals (control group) were also recruited. Venous blood samples of both groups were collected before and after treatment. Serum TNF- α , IL-6, and IL-18 levels of all selected subjects were detected by ELISA. Clinical data such as the previous hospitalization times, length of stay, course of disease, age of onset and clinical dosage were collected. Depression status of patients was assessed using Hamilton Depression Scale-17 item (HAMD-17). **Results** Before treatment, TNF- α and IL-6 levels in patient group were higher than those in control group [(3.40 \pm 1.46) pg/mL vs. (2.02 \pm 1.39) pg/mL, (2.54 \pm 0.69) pg/mL vs. (0.49 \pm 0.30) pg/mL, P $<$ 0.05], and serum IL-18 level was significantly lower than that in control group [(23.01 \pm 4.55) pg/mL vs. (35.31 \pm 5.20) pg/mL, P $<$ 0.05]. Serum levels of TNF- α , IL-6 and IL-18 showed no significant difference within patient group before and after treatment (P $>$ 0.05). The changes in TNF- α , IL-6 and IL-18 levels before and after treatment were not linearly correlated with previous hospitalization times, length of stay, course of disease, age of onset, clinical dosage and HAMD-17 score (P $>$ 0.05). **Conclusion** No significant correlation is found between the improvement of depressive symptoms and the changes of TNF- α , IL-6, and IL-18 concentrations.

【Keywords】 Depressive disorder; Cytokines; TNF- α ; IL-6; IL-18

基金项目:广东省科技计划项目(项目名称:精神疾病生物样本库的建立及临床应用,项目编号:2019B030316001);广州市科技计划项目创新平台建设计划重点实验室项目(项目名称:广州市精神疾病临床转化实验室,项目编号:201805010009);广州医科大学附属脑科医院中医重大课题(项目名称:精神分裂症患者和抑郁症患者中医辨证分型与血清细胞因子水平变化的相关性,项目编号:HAZY2017002)

抑郁症是一种严重的、反复发作的慢性精神疾病,其发病机制仍不清楚^[1]。研究显示,炎症细胞因子可能参与了抑郁症的发病过程^[2-3]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 18(IL-18)是常见的炎症细胞因子,不仅在炎症免疫反应中具有关键作用,还可调节神经元兴奋性传递、介导神经炎症和神经退行性过程、参与谷氨酸(Glu)、多巴胺(DA)和 5-羟色胺(5-HT)等神经递质代谢,这些都可能在抑郁症的发展过程中发挥关键作用^[4]。因此,TNF- α 、IL-6 和 IL-18 成为抑郁症的病因和病理生理学机制的研究热点。多项研究表明,抑郁症患者血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平较高^[5-8],抗抑郁药治疗可降低其水平^[7,9-12]。然而,亦有研究表明,抗抑郁药治疗不改变甚至增加抑郁症患者以上三种细胞因子水平^[7-8,11]。本课题组前期研究显示,住院抑郁症患者血清 TNF- α 和 IL-6 水平较高,而血清 IL-18 水平较低^[6],本研究进一步分析住院抑郁症患者治疗前后血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平的变化,并分析这一变化情况与患者临床特征的相关性,探索细胞因子在抑郁症发病机制及治疗中的作用。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2012 年 7 月-2013 年 7 月在广州医科大学附属脑科医院(广州市精神病医院)住院治疗的抑郁症患者为研究对象。入组标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)抑郁发作诊断标准;②年龄 18~65 岁;③由临床医生根据患者病情主导治疗(不干预医生治疗方案)。排除标准:①有癫痫、严重头部外伤史、先天性心脏和肺疾病者;②有其他精神或心理相关疾病史;③现患自身免疫性疾病、过敏性疾病或感染性疾病;④有物质滥用史;⑤研究期间出现不可控的危及生命的躯体疾病者。符合入组标准且不符合排除标准共 48 例。同期在广州医科大学附属脑科医院通过广告招募健康人作为对照组。入组标准:①无精神或心理疾病;②自愿参与本研究;③年龄 18~65 岁。排除标准:①有癫痫发作、严重头部外伤、先天性心脏和肺疾病者;②有自身免疫性疾病、过敏性疾病或感染性疾病;③有物质滥用史;④研究期间出现不可控的危及生命的躯体疾病者。符合入组标准且不符合排除标准共 64 例。

应用 PASS 11.0 评估患者组和对照组样本量大小的 power 值,两组样本量大小 power 值为 0.8199。本研究通过广州市精神病医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平检测

研究对象入组后于清晨空腹采集手臂肘静脉血 4 mL,4 000 r/min 离心 15 min 分离血清,分装保存于-80℃。患者于出院前 1 天再次采集静脉血。采用酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked Immune Sorbent Assay, ELISA)试剂盒(eBioscience, San Diego, USA)检测血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平^[6]。TNF- α 、IL-6 和 IL-18 检测灵敏度分别为 0.13 pg/mL、0.3 pg/mL 和 9.0 pg/mL。实验过程无交叉反应现象。用酶标仪(Bio-Rad iMark, California, USA)检测 OD450 nm 处吸光值。具体操作步骤如下:400 μ L 洗液洗酶标板 2 次,加入 100 μ L 标准品或样品;加入 50 μ L 生物素,室温孵育 2 h,洗液洗酶标板 6 次;加入 100 μ L 辣根过氧化物酶(Horseradish peroxidase, HRP)标记链霉素,室温孵育 1 h,洗酶标板 6 次;加入 100 μ L 3,3',5,5'-四甲基联苯胺(3,3',5,5'-tetramethylbenzidine, TMB)显色底物,室温避光孵育 10 min;加入 100 μ L 终止液,使用酶标仪检测 OD450 nm 处标准品和样品的吸光值。

1.3 资料收集与临床症状评估

收集健康对照组的年龄、性别等资料。收集患者的年龄、性别、受教育年限、既往住院次数、住院时长、病程、发病年龄、用药剂量等资料。患者抗抑郁药剂量换算成氟西汀等效剂量^[13]。

采用汉密尔顿抑郁量表 17 项版(Hamilton Depression Scale-17 item, HAMD-17)评定抑郁症患者抑郁症状^[14]。轻度:7 分<HAMD-17 总评分 \leq 17 分;中度:17 分<HAMD-17 总评分 \leq 24 分;重度:24 分<HAMD-17 总评分 \leq 52 分。患者在入院 1 周内和出院前 1 周内进行 HAMD-17 评定。由 2 名具有 5 年以上临床经验的精神科医师进行评定。对 3 例抑郁症患者 HAMD-17 评定进行一致性检验,组内相关系数为 0.90~0.96。

1.4 统计方法

采用 SPSS 15.0 进行统计分析。两组性别比较采用 χ^2 检验,两组年龄比较采用独立样本 t 检验。患者治疗前后的 HAMD-17 评分比较采用配对样本 t 检验,患者组治疗前后与对照组的炎症细胞因

子水平比较采用单因素方差分析,组间浓度比较采用 Bonferroni 检验。采用 Pearson 直线相关分析检测患者炎症细胞因子水平与一般资料和临床资料的相关性,以及检测炎症细胞因子水平改变与症状改善程度的相关性。检验水准 $\alpha=0.05$,均为双侧检验。

2 结 果

2.1 研究对象人口学资料和患者组临床资料

患者组和对照组年龄和性别比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。48例抑郁症患者中,有9例服用氟西汀,14例服用西酞普兰,6例服用帕罗西汀,13例服用舍曲林,6例服用文法拉辛;有13例服用抗精神病药物,5例服用情感稳定剂,23例服用镇静催眠药物。抑郁症患者治疗前后 HAMD-17 评分差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 两组人口学资料及患者组临床资料

变 量	患者组 ($n=48$)	对照组 ($n=64$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	35.43±12.25	32.21±9.26	-1.523	0.132
性别(男/女)	12/36	17/47	0.035	0.852
受教育年限(年)	10.81±2.80	-		
既往住院次数(次)	1.37±0.73	-		
住院时长(天)	44.85±29.14	-		
病程(年)	4.36±2.74	-		
发病年龄(岁)	31.14±11.56	-		
氟西汀等效剂量 (mg/d)	45.57±21.16	-		
治疗前 HAMD-17 评分	31.00±7.47	-		
治疗后 HAMD-17 评分	10.54±7.24	-	20.477	<0.010

注:HAMD-17,汉密尔顿抑郁量表 17 项版

2.2 两组 TNF- α 、IL-6、IL-18 水平比较

患者组治疗前后与对照组 TNF- α 、IL-6、IL-18 水平比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。

治疗前,抑郁症患者血清 TNF- α 和 IL-6 水平高于对照组($P=0.028$ 、 0.008),IL-18 水平低于对照组($P=0.044$)。患者治疗前后血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。治疗后,患者血清 TNF- α 和 IL-6 水平仍高于对照组($P=0.027$ 、 0.007),IL-18 水平低于对照组($P=0.041$)。见表 2。

表 2 患者组和对照组 TNF- α 、IL-6、IL-18 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组 别	TNF- α	IL-6	IL-18	
患者组($n=48$)	治疗前	3.40±1.46	2.54±0.69	23.01±4.55
	治疗后	3.12±0.80	2.11±0.46	21.81±5.12
对照组($n=64$)		2.02±1.39	0.49±0.30	35.31±5.20
F	3.984	4.248	4.795	
P	0.033	0.028	0.023	

2.3 相关分析

抑郁症患者治疗前后 TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平与既往住院次数、住院天数、病程、发病年龄、抗抑郁药治疗剂量、HAMD-17 评分均无线性关系。患者治疗前后 TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平变化值与 HAMD-17 评分变化值无显著相关($r=-0.107$ 、 0.085 、 0.122 , P 均 >0.05)。

3 讨 论

抑郁症患者炎症细胞因子水平异常变化已有报道,提示炎症细胞因子诱发的免疫炎症反应在抑郁症的发病机制中可能起关键作用^[5]。本研究中,抑郁症患者治疗前后血清 TNF- α 和 IL-6 水平均高于健康对照组,与既往研究结果一致^[5-8]。提示抑郁症患者存在炎症细胞因子介导的异常免疫反应。已有研究表明,TNF- α 和 IL-6 水平与抑郁症状严重程度呈正相关^[6,10],然而本研究未得出抑郁症患者治疗前后的 TNF- α 和 IL-6 水平与抑郁症状存在相关性的结果,可能与本研究纳入的患者 HAMD-17 评分较高、病情较严重、病程较长有关。

与 TNF- α 和 IL-6 相比,较少研究报道 IL-18 在抑郁症中的作用。研究表明,抑郁症患者血清 IL-18 水平高于健康对照组^[8],与本课题组前期研究结果一致^[6]。本研究中,抑郁症患者血清 IL-18 水平低于健康对照组。结果的不一致性可能与研究对象的年龄、性别、吸烟习惯、饮酒状况、病程、抑郁症亚型等不同有关。

多项研究显示,抗抑郁药可降低抑郁症患者 TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平,且这些炎症细胞因子水平的降低值与抑郁症状改善程度呈正相关^[7,9-12]。但也有与此不一致的研究结果,如抗抑郁药未改变^[8,11,15-17]或增加^[7,18-19]抑郁症患者的这些细胞因子水平。本研究结果表明,接受抗抑郁药物治疗后,患者的抑郁症状得到改善,但治疗前后的 TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平差异无统计学意义,说明抗抑郁药对血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平可能并无影响。提示抑郁症状的改善与炎症细胞因子水平变化可能不存在直接相关性。抗抑郁药可能通过阻碍炎症细胞

因子对脑部的作用而缓解抑郁症状,而不是直接降低炎症细胞因子水平^[16]。此外,如果增加的TNF- α 、IL-6或降低的IL-18水平是由于免疫系统功能障碍或病原体相关分子过度刺激所致,抗抑郁药物治疗可能对TNF- α 、IL-6和IL-18水平没有影响,除非它们对产生细胞因子的免疫细胞有直接作用。尽管TNF- α 、IL-6和IL-18与抑郁症的病理机制相关,但抗抑郁药物治疗可以缓解抑郁症状而不伴随外周循环细胞因子水平变化,提示抗抑郁药的治疗反应可能独立于炎症性细胞因子水平的变化,炎症细胞因子可能是抑郁症的一个特征标记物而非状态标志物。

综上所述,本研究通过检测抑郁症患者治疗前后的炎症细胞因子水平,发现抑郁症患者存在细胞因子水平异常,且抗抑郁治疗后仍未恢复正常水平。本研究并未发现抑郁症状改善与细胞因子变化之间存在相关性。

本研究的局限性在于:①样本量相对较小,将来的研究应检测更大的样本量、进一步分析血清TNF- α 、IL-6和IL-18水平与抑郁症的关系;②本研究纳入的抑郁症患者不是首发的未用药患者,若纳入首发或未经药物治疗的患者,将更有利于阐明抗抑郁治疗与血清TNF- α 、IL-6和IL-18水平的关系;③本研究的抑郁症患者接受了不同种类的抗抑郁药物治疗,且部分患者同时服用抗精神病药、情感稳定剂、镇静催眠药,均可能对炎症细胞因子水平产生影响;④未控制患者的饮酒状况、吸烟、体质量指数、受教育年限等混杂因素,将来研究应控制相关混杂因素以进行深入研究。

参考文献

- [1] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(1): 22-34.
- [2] Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2018, 30(1): 1-16.
- [3] 于鲁璐,甄凤亚,韩冰,等.丹参多酚酸对慢性应激抑郁大鼠脑内细胞因子和糖皮质激素系统的影响[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(9): 531-535.
- [4] Fan N, Luo YY, Xu K, et al. Relationship of serum levels of TNF- α , IL-6 and IL-18 and schizophrenia-like symptoms in chronic ketamine abusers [J]. *Schizophr Res*, 2015, 169(1-3): 10-15.
- [5] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(5): 446-457.
- [6] Fan N, Luo YY, Ou YF, et al. Altered serum levels of TNF- α , IL-6 and IL-18 in depressive disorder patients [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2017, 32(4): 1-6.
- [7] Chen CY, Yeh YW, Kuo SC, et al. Differences in immunomodulatory properties between venlafaxine and paroxetine in patients with major depressive disorder [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 87: 108-118.
- [8] Al-hakeim HK, Al-Rammahi DA, Al-Dujaili AH. IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNF α proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation [J]. *J Affect Disord*, 2015, 182: 106-114.
- [9] Li Z, Qi D, Chen J, et al. Venlafaxine inhibits the upregulation of plasma tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the Chinese patients with major depressive disorder: a prospective longitudinal study [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(1): 107-114.
- [10] Yoshimura R, Katsuki A, Atake K, et al. Influence of fluvoxamine on plasma interleukin-6 or clinical improvement in patients with major depressive disorder [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13(1): 437-441.
- [11] Więdołcha M, Marcinowicz P, Krupa R, et al. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers—a meta-analysis [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 80(Pt C): 217-226.
- [12] Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Casas-Barquero N, et al. NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder [J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 36: 111-117.
- [13] Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, et al. Effectiveness of antidepressants: meta-analysis of dose-effect relationships in randomized clinical trials [J]. *Br J Psychiatry*, 1999, 174: 297-303.
- [14] Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness [J]. *Br J Soc Clin Psychol*, 1967, 6(4): 278-296.
- [15] Lu Y, Ho CS, Liu X, et al. Chronic administration of fluoxetine and proinflammatory cytokine change in a rat model of depression [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186700.
- [16] Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(12): 2452-2459.
- [17] Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, et al. Alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(5): 4195-4206.
- [18] Warner-Schmidt JL, Vanover KE, Chen EY, et al. Antidepressant effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are attenuated by antiinflammatory drugs in mice and humans [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(22): 9262-9267.
- [19] Vogelzangs N, Beekman AT, van Reedt Dortland AK, et al. Inflammatory and metabolic dysregulation and the 2-year course of depressive disorders in antidepressant users [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(7): 1624-1634.

(收稿日期:2020-04-07)

(本文编辑:陈霞)