

抑郁症与强迫症患者治疗前后血清脑源性神经营养因子、白介素-2 及白介素-6 水平变化及其临床意义

江鸿波, 李莉欣

(云南省泸西县人民医院 神经内科, 云南 卢西, 652400)

摘要: **目的** 探讨抑郁症与强迫症患者治疗前后血清脑源性神经营养因子(BDNF)、白介素-2(IL₂)、白介素-6(IL₆)水平变化及影响因素。**方法** 患者按症状分为抑郁组、强迫组、对照组, 每组 30 例。抑郁组和强迫组在帕罗西汀治疗基础上, 配合心理治疗。酶联免疫吸附法(ELISA)检测 3 组血清 BDNF、IL₂、IL₆水平。治疗前后进行量表评定, 抑郁症状评定采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD), 强迫症状评定采用耶鲁-布朗强迫量表(Y-BOCS)。对抑郁组、强迫组患者血清 BDNF、IL₂、IL₆水平与 HAMD 总分值、Y-BOCS 总分值、病程、年龄、性别之间进行相关分析。**结果** 治疗后抑郁组血清 BDNF 水平较治疗前明显升高, IL₂、IL₆水平较治疗前明显降低, 但 BDNF 水平仍明显低于对照组。治疗后强迫组血清 BDNF 水平较治疗前明显升高, IL₂水平较治疗前明显降低, 但 BDNF 水平仍明显低于对照组。抑郁组血清 BDNF 水平与 HAMD 评分呈负相关($P < 0.05$), 血清 IL₂、IL₆水平与 HAMD 评分呈正相关。强迫组血清 BDNF 水平与 Y-BOCS 评分呈负相关, 血清 IL₆与 Y-BOCS 评分呈正相关。**结论** BDNF、IL₂、IL₆为抑郁症、强迫症的鉴别及诊疗提供可能依据。

关键词: 抑郁症; 强迫症; 脑源性神经营养因子; 白介素-2; 白介素-6

中图分类号: R 749 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2013)01-037-04 **DOI:** 10.7619/jcmp.201301011

The level changes of brain-derived neurotrophic factors, interleukin-2 and interleukin-6 in serum of patients with depression and obsessive-compulsive disorder before and after treatment and their clinical significance

JIANG Hongbo, LI Lixin

(Luxi People's Hospital, Luxi, Yunnan, 652400)

ABSTRACT: Objective To explore the level changes of brain-derived neurotrophic factors (BDNF), interleukin-2 (IL₂) and interleukin-6 (IL₆) in serum of patients with depression and obsessive-compulsive disorder before and after treatment and the influential factors. **Methods** There were 30 cases in depression group (depression patients), 30 cases in obsessive-compulsive disorder group (patients with obsessive-compulsive disorder) and 30 cases in control group. On the basis of paroxetine therapy, the psychological therapy was administered in the depression group and the obsessive-compulsive disorder group. The levels of BDNF, IL₂ and IL₆ in serum of the three groups were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Before and after treatment, the scale assessment was conducted. Hamilton depression rating scale (HAMD) was applied to assess the symptoms of depression while yale-brown obsessive compulsive scale (Y-BOCS) to evaluate obsessive compulsive symptoms. The relative analysis was conducted between the levels of BDNF, IL₂ and IL₆ in serum of patients with depression and obsessive-compulsive disorder and HAMD total

收稿日期: 2012-07-23

基金项目: 中国高校医学期刊临床专项资金(11220224)

通信作者: 李莉欣, Email: ynlxllx@sina.com

score, Y-BOCS total score, disease duration, age and gender. **Results** After treatment, serum BDNF level in the depression group significantly increased, while the levels of IL-2 and IL-6 obviously decreased, but BDNF level was still lower than that in the control group. Serum BDNF level in obsessive-compulsive disorder group conspicuously elevated, whereas IL-2 level markedly reduced, but BDNF level was still lower than that in the control group. In the depression group, serum BDNF level was associated with HAMD score negatively, while the levels of IL-2 and IL-6 in serum were related to HAMD score positively. In the obsessive-compulsive disorder group, serum BDNF level is associated with Y-BOCS score negatively, while serum IL-6 was related to Y-BOCS score positively. **Conclusion** BDNF, IL-2 and IL-6 can provide possible evidences for the identification and diagnosis of depression and obsessive-compulsive disorder.

KEY WORDS: depression; obsessive-compulsive disorder; brain-derived neurotrophic factor; interleukin-2; interleukin-6

抑郁症为情感性精神障碍, 主要特征为显著而持久的情绪低落或心境改变。强迫症是以强迫观念、冲动、行为等症状为主要临床特征的神经症。目前认为, 抑郁症与强迫症的发病机制涉及到神经递质的分泌平衡失调。脑源性神经营养因子(BDNF)具有保护中枢及外周神经细胞的作用, 抑郁药物可增加抑郁患者血清 BDNF 水平。白介素-2(IL-2)和白介素-6(IL-6)具有内分泌、免疫调节等功能, 抑郁症患者伴随着机体免疫功能的改变, 体内 IL-2、IL-6 水平也有一定的改变。本研究以抑郁症与强迫症患者为主要研究对象, 探讨其血清中 BDNF、IL-2、IL-6 水平的变化及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2009 年 5 月—2011 年 12 月, 本院精神卫生中心收治的抑郁症患者 30 例(抑郁组), 其中男 14 例, 女 16 例, 年龄 19~62 岁, 平均(41.3 ± 3.9)岁。同期住院的强迫症患者 30 例(强迫组), 其中男 11 例, 女 19 例, 年龄 20~59 岁, 平均(45.5 ± 6.2)岁。抑郁症和强迫症患者均符合美国精神障碍诊断和统计手册中对抑郁症和强迫症的诊断标准。另选取同期在本院健康体检中心体检的健康人员 30 例(对照组), 男 15 例, 女 15 例; 年龄 22~65 岁, 平均(43.6 ± 4.0)岁。3 组患者年龄、性别等指标无显著差异($P > 0.05$)。

1.2 方法

抑郁组: 帕罗西汀 10 mg/d, 口服, 第 5~7 天加量至 20 mg/d, 第 10~14 天加量至 30 mg/d。强迫组: 帕罗西汀 10 mg/d, 口服, 第 3~5 天加

量至 20 mg/d, 第 7~10 天加量至 30 mg/d, 第 10~14 天加量至 40 mg/d, 持续治疗 8 周。2 组患者在采用帕罗西汀治疗基础上, 配合心理治疗。对照组不进行任何干预。

1.3 观察指标

患者入院后次日清晨肘静脉采血 5 mL, 室温静置 1 h 后, 3 000 r/min 离心 10 min, 收集血清, 酶联免疫吸附法(ELISA)待测血清中 BDNF、IL-2、IL-6 水平。患者治疗前后进行量表评定, 抑郁症状评定采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD), 强迫症状评定采用耶鲁-布朗强迫量表(Y-BOCS)。对抑郁症、强迫症患者血清 BDNF、IL-2、IL-6 水平与 HAMD 总分值、Y-BOCS 总分值、病程、年龄、性别之间进行相关分析。

2 结果

2.1 各组患者治疗前后血清 BDNF、IL-2、IL-6 水平比较

抑郁组治疗前血清 BDNF、IL-2、IL-6 水平与对照组比较, 均有不同程度的升高或降低($P < 0.05$); 治疗后抑郁组血清 BDNF 水平较治疗前明显升高($P < 0.05$), IL-2、IL-6 水平较治疗前明显降低($P < 0.05$), 但 BDNF 水平仍明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后强迫组血清 BDNF 水平较治疗前明显升高($P < 0.05$), IL-2 水平较治疗前明显降低($P < 0.05$), 但 BDNF 水平仍明显低于对照组($P < 0.05$), IL-2 水平仍明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 抑郁组和强迫组患者血清 BDNF、IL-2、IL-6 相关分析

抑郁患者, 血清 BDNF 水平与 HAMD 评

分呈负相关($P < 0.05$), 血清 IL₂、IL₆ 水平与 HAMD 评分呈正相关($P < 0.05$), 见表 2。强迫症患者, 血清 BDNF 水平与 Y-BOCS 评分呈负相关($P < 0.05$), 血清 IL₆ 与 Y-BOCS 评分呈正相关($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 各组治疗前后血清 BDNF、IL₂、IL₆ 水平比较 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

观察指标	对照组	抑郁症组	强迫症组
BDNF/ng·mL ⁻¹			
治疗前	40.11 ± 4.67	20.23 ± 2.94*	19.24 ± 2.14*
治疗后	40.11 ± 4.67	37.23 ± 3.45*#	26.01 ± 3.14*#
IL ₂ /μg·L ⁻¹			
治疗前	2.23 ± 0.32	4.25 ± 0.51*	4.27 ± 0.43*
治疗后	2.23 ± 0.32	2.33 ± 0.21#	3.14 ± 0.32*#
IL ₆ /ng·L ⁻¹			
治疗前	27.56 ± 3.01	38.11 ± 3.34*	28.23 ± 2.18
治疗后	27.56 ± 3.01	28.06 ± 2.36#	27.11 ± 3.01

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与本组治疗前比较, # $P < 0.05$ 。

表 2 抑郁症组患者血清 BDNF、IL₂、IL₆ 水平与 HAMD 总分值、病程、年龄、性别之间相关分析

项目	BDNF		IL ₂		IL ₆	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
HAMD 总分	-0.924	<0.05	0.854	<0.05	0.835	<0.05
病程	-0.856	<0.05	0.705	>0.05	0.639	>0.05
性别	-0.325	>0.05	0.358	>0.05	0.356	>0.05
年龄	-0.201	>0.05	-0.256	>0.05	0.235	>0.05

表 3 强迫症组患者血清 BDNF、IL₂、IL₆ 水平与 Y-BOCS 总分值、病程、年龄、性别之间相关分析

项目	BDNF		IL ₂		IL ₆	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Y-BOCS 总分	-0.834	<0.05	0.564	>0.05	0.856	<0.05
病程	-0.831	<0.05	0.233	>0.05	-0.188	>0.05
性别	-0.125	>0.05	0.325	>0.05	0.314	>0.05
年龄	-0.141	>0.05	0.211	>0.05	0.147	>0.05

3 讨论

BDNF 是神经营养因子家族中的主要成员, 脑组织和外周血中均有 BDNF 的表达, 且血清中 BDNF 与脑组织 BDNF 的合成密切相关。脑中的 BDNF 由神经元和神经胶质细胞产生, 外周血中的 BDNF 主要来源于血小板的释放, 当凝血酶、胶原蛋白等刺激血小板后, 可导致血小板释放 BDNF 水平增加。近年来, 生物学标志与抑郁症的研究为临床研究的热点, 有学者的研究^[1]表明, 抑郁症患者血清中 BDNF 水平明显减少, 且与病情的严重程度呈负相关。随后研究^[2]进一步表明, 抗抑郁药物治疗可以逆转这种效应。目

前, 强迫症患者血清 BDNF 水平的研究尚少。本研究中, 抑郁症和强迫症患者血清 BDNF 水平均明显低于正常人, 经药物治疗后, BDNF 水平显著升高, 抑郁症状越严重, 血清 BDNF 水平越低, 这与国内外的研究^[3-5]相一致。治疗后血清 BDNF 水平与抑郁症状均有改变, 推测与神经可塑性有关。

大量的研究^[6-7]表明, 细胞因子可促使脑内神经元和胶质细胞分泌神经化学物质及激素, 提示细胞因子可能参与特定神经疾病的某种病理生理机制。有学者^[8]提出, 细胞因子通过激发 CRF 对 HPA 轴的活动调节抑郁症的发生发展。抑郁症患者的外周循环、脑脊液、基因表达等均存在相应细胞因子的变化。免疫学因素与强迫症的发病机制研究近年来受到众多学者的关注, 有研究^[9-10]表明, 强迫症儿童的发病与自身免疫反应相关。IL₂ 由活化的淋巴细胞分泌合成, 在体内广泛参与神经、内分泌、免疫反应, 对下丘脑垂体肾上腺轴(HPA 轴)有明显的刺激作用。IL₆ 由单核巨噬细胞、T 细胞、B 细胞分泌, 这些免疫细胞激活后可导致血清 IL₆ 水平的增加, 自身免疫性疾病的患者, 外周血清中 IL₆ 水平存在异常^[11]。

本研究中, 抑郁症患者治疗前血清 IL₂、IL₆ 水平明显高于对照组, 提示免疫激活现象与抑郁症的发病密切相关, 这一观点支持抑郁症免疫反应假说理论^[12]。抑郁症患者的免疫应激状态导致了 IL₂、IL₆ 水平的升高, 进而作用于单胺类神经递质或 HPA 轴, 导致神经-内分泌-免疫网络失衡, 抑郁症状加重。患者经过抗抑郁药物治疗后, 血清 IL₂、IL₆ 水平恢复至正常水平, 提示抑郁症患者随着治疗的进行, 免疫紊乱状态得到纠正。强迫症患者血清 IL₆ 水平与对照组无差异, 这与其他学者的研究结果^[13-15]相一致。经过治疗后, 强迫症患者血清 IL₂ 水平明显降低, 但仍高于对照组, 提示与抑郁症的免疫机制可能有所不同^[16-17]。

参考文献

- [1] Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants[J]. Biol Psychiatry, 2003, 54(1): 70.
- [2] Gervasoni N, Aubry J M, Bondolfi G, et al. Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode[J]. Neuropsych-

- chobiology, 2005, 51(4): 234.
- [3] Karege F, Pefet G, Bondolfi G, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients [J]. *Psychiatry Res*, 2002, 109(2): 143.
 - [4] 李晓照, 陈泽奇, 胡随瑜, 等. 抑郁症患者血清 BDNF 水平与相关因素分析[J]. *中国临床心理学杂志*, 2005, 13(3): 312.
 - [5] Piccinni A, Marazziti D, catena M, et al. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments[J]. *J Affect Disord*, 2008, 105(1-3): 279.
 - [6] Paats M S, Bergen I M, Hanselaar W E, et al. Local and systemic cytokine profiles in non-severe and severe community-acquired pneumonia[J]. *Eur Respir J*, 2012; [Epub ahead of print].
 - [7] Jang M J, Kim H S, Lee H G, et al. Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells Have an Immunomodulatory Effect That Can Control Acute Graft-Versus-Host Disease in Mice[J]. *Acta Haematol*, 2012, 129(4): 197.
 - [8] Kagaya A, Takebagashi M. Plasma concentrations of interleukin-1beta, interleukin-6, soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor alpha of depressed patients in Japan[J]. *Neuropsychobiology*, 2001, 43(1): 59.
 - [9] Black J L, Larnke G T, Walikonis J E. Serologic survey of patients with obsessive compulsive disorder for neuro specific and other autoantibodies[J]. *Psychiatry Res*, 1998, 81(3): 371.
 - [10] Murphy T K, Goodman W K, Fudge M W, et al. B lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive compulsive disorder and Tourette's syndrome [J]. *Am J Psychiatry*, 1997, 154(3): 402.
 - [11] Sluzewska A, Rybakowski J, Rosmans E, et al. Indicators of immune activation in major depression[J]. *Psychiat Res*, 1996, 64(3): 161.
 - [12] Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis [J]. *Pro Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1995, 19(1): 11.
 - [13] Zhang J, Terreni L, De Simoni M G, et al. Peripheral interleukin-6 administration increases extracellular concentrations of serotonin and the evoked release of serotonin in the rat striatum[J]. *Neurochem Int*, 2001, 38(4): 303.
 - [14] 刘进文, 张晓斌, 周宏辉, 等. 复发性抑郁症患者血清脑源性神经营养因子和胶质细胞源性神经营养因子水平的研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 16(9): 29.
 - [15] 范穗强, 孟春想, 洪雨. 中青年与老年抑郁症患者临床特征及药物治疗的对比研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 16(7): 56.
 - [16] 陈卫银, 孙承铭, 王会民, 等. 丹参酮 II A 预处理对局灶性脑缺血模型大鼠 IL-1 β , RelA mRNA 表达的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(9): 2115.
 - [17] 李圣坚, 薛耀明, 李佳, 等. 胰高血糖素样肽-1 通过抑制 NF- κ B 信号通路减轻白介素-1 β 诱导的 INS-1 细胞损伤[J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(9): 2119.

(上接第 36 面)

- [4] Gupta V. Benefits Versus Risks: A prospective audit feeding jejunostomy during esophagectomy[J]. *World J Surg*, 2009, 33(7): 1432.
- [5] Han-Geurts I J, Hop W C, Verhoef C, et al. Randomized clinical trial comparing feeding jejunostomy with nasoduodenal tube placement in patients undergoing oesophagectomy[J]. *Br J Surg*, 2007, 94(1): 31.
- [6] Markides G A, Alkhaffaf B, Vickers J. Nutritional access routes following oesophagectomy-a systematic review[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2011, 65(5): 565.
- [7] Kight C E. Nutrition considerations in esophagectomy patients[J]. *Nutr Clin Pract*, 2008, 23(5): 521.
- [8] 王海军, 李建辉. 经鼻胃镜放置鼻空肠营养管 60 例分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2012, 12(8): 1952.
- [9] 吴志娟, 沈燕, 史屹香, 等. 鼻胃管与鼻肠管应用于晚期食管癌患者的对比研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(20): 15.
- [10] Miyata H, Yano M, Yasuda T, et al. Randomized study of clinical effect of enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer[J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(3): 330.
- [11] Ryan A M, Reynolds J V, Healy L, et al. Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2009, 249(3): 355.
- [12] 胡双玲, 钱惠玉. 饮食护理干预对全胃切除术后饮食相关并发症的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2012(16): 16: 19.
- [13] 赵恒兰, 周亦兵. 胃癌全胃切除术后消化道重建方式与并发症关系的分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2010, 14(3): 98.
- [14] 徐亚香, 李琴. 损伤控制理念在腹腔镜全胃切除术的围术期护理应用研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 16(8): 3.
- [15] 蔡瑞君, 蔡开灿, 王禹冰, 等. 胸、腹腔镜下食管部分切除:附 21 例报告[J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(11): 2607.
- [16] 姚卫洲. 全胃切除术后经留置鼻空肠营养管与空肠造口行肠内营养的效果比较[J]. *海南医学院学报*, 2011, 17(6): 780.