

文拉法辛对单相抑郁患者 IL-10 和 IL-4 水平的影响

李露露, 王丽莉*, 田甜, 王从辉

(天津市安定医院, 天津 300222)

* 通信作者: 王丽莉, Email: 43663849@qq.com)

【摘要】 目的 观察单相抑郁患者白介素 10(IL-10)、白介素 4(IL-4) 水平及文拉法辛对单相抑郁患者 IL-10 和 IL-4 水平的影响, 探讨 IL-10、IL-4 水平与单相抑郁的关系及文拉法辛的抗抑郁机制。方法 选取 2016 年 6 月-2017 年 12 月于天津市安定医院就诊的符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10) 诊断标准的单相抑郁住院患者 80 例为病例组, 给予文拉法辛治疗 8 周。同期选取天津市安定医院的健康体检者 82 例为对照组。于治疗前和治疗 8 周后采用酶联免疫吸附试验(ELISA) 检测病例组 IL-10、IL-4 水平并用汉密尔顿抑郁量表 24 项版(HAMD-24) 评定疗效, 于入组时用 ELISA 检测对照组 IL-10、IL-4 水平。结果 治疗前, 病例组 IL-10、IL-4 水平均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 8 周后, 病例组 IL-10、IL-4 水平均高于治疗前, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 病例组与对照组 IL-10、IL-4 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 8 周后, 病例组 HAMD-24 总评分及焦虑/躯体化、迟缓、绝望感因子评分均低于治疗前, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。病例组治疗前的 IL-10、IL-4 水平与 HAMD-24 评分呈负相关($r = -0.772, -0.654, P < 0.05$)。结论 单相抑郁的发生可能与 IL-10、IL-4 水平降低相关, 文拉法辛可改善单相抑郁患者的症状, 其可能是通过调节 IL-10、IL-4 水平发挥抗抑郁作用。

【关键词】 单相抑郁; 文拉法辛; 白介素 10; 白介素 4

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2018.05.010

Influence of venlafaxine on interleukin - 10 and interleukin - 4 levels in patients with unipolar depression

Li Lulu, Wang Lili*, Tian Tian, Wang Conghui

(Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China)

* Corresponding author: Wang Lili, E-mail: 43663849@qq.com)

【Abstract】 Objective To observe the level of interleukin - 10 (IL - 10) and interleukin - 4 (IL - 4) and to analyze the effects of venlafaxine on the level of IL - 10 and IL - 4 in patients with unipolar depression, so as to explore the relationship between the levels of IL - 10, IL - 4 and unipolar depression as well as the antidepressant mechanism of venlafaxine. **Methods** A total of 80 patients in Tianjin Anding Hospital were selected as case group from June 2016 to December 2017. All of them were diagnosed with unipolar depression according to the International Classification of Diseases, tenth edition (ICD - 10) diagnostic criteria. All patients were treated with venlafaxine for 8 weeks. Meanwhile, 82 healthy persons from Tianjin Anding Hospital were selected as control group. The levels of IL - 10 and IL - 4 in the case group were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) before treatment and 8 weeks after treatment, and the efficacy was evaluated by Hamilton Depression Scale - 24 items (HAMD - 24). The levels of IL - 10 and IL - 4 in control group were detected by ELISA when they were selected. **Results** Before treatment, the levels of IL - 10 and IL - 4 in case group were lower than those in control group (all $P < 0.05$). After 8 weeks of treatment, the levels of IL - 10 and IL - 4 in case group were higher than those before treatment (all $P < 0.05$), there was no significant difference between the two groups (all $P > 0.05$). After 8 weeks of treatment, the total score of HAMD - 24 and the scores of anxiety/somatization, retardation, despair factor were lower than those before treatment (all $P < 0.05$). Before treatment, the levels of IL - 10 and IL - 4 were negatively correlated with the total score of HAMD - 24 ($r = -0.772, -0.654, P < 0.05$) in case group. **Conclusion** The occurrence of unipolar depression may be related to the decrease of IL - 10 and IL - 4 levels. Venlafaxine can improve the depressive symptoms of patients with unipolar depression, which may play an antidepressant role by regulating the levels of IL - 10 and IL - 4.

【Keywords】 Unipolar depression; Venlafaxine; Interleukin - 10; Interleukin - 4

抑郁症是一种严重危害人类健康的精神疾病, 主要表现为显著、持久的情绪低落、兴趣缺乏、精力下降等^[1]。根据发作类型, 可将抑郁症分为单相抑

郁和双相抑郁, 单相抑郁是指无躁狂发作的单纯抑郁发作, 以抑郁症状为主要和突出表现。抑郁症是自杀的重要危险因素之一, 抑郁症患者的终身自杀

风险为 19%^[2]。据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 预测,到 2020 年抑郁症将成为全球第二大疾病负担源^[3]。抑郁症被认为是一种心理神经免疫紊乱性疾病,其病因与发病机制复杂,目前关于心理神经免疫学的研究主要集中在细胞因子方面,特别是抗炎性细胞因子。抗炎性细胞因子主要包括白介素 13 (Interleukin 13, IL-13)、白介素 10 (IL-10)、白介素 4 (IL-4)、转化生长因子 β_1 (Transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 和脂联素等^[4]。徐说等^[5] 研究显示,抑郁症患者 IL-10、IL-4 水平较正常人群低,抗抑郁治疗后 IL-4 水平升高,Ellul 等^[6] 研究也得到类似结果。但也有研究显示,抑郁症患者 IL-10、IL-4 水平与正常人群无明显差异,抗抑郁治疗后 IL-10、IL-4 水平无明显变化^[7]。文拉法辛为苯乙胺衍生物,是二环类非典型抗抑郁药,具有起效快、不良反应少等特点,已被广泛用于单相抑郁的治疗^[8]。目前关于抑郁症患者的 IL-10、IL-4 水平尚无统一论,相关研究结果存在争议,且关于文拉法辛对单相抑郁患者 IL-10、IL-4 水平影响的研究较少。本研究通过比较单相抑郁患者与健康人群的 IL-10、IL-4 水平并观察文拉法辛对单相抑郁患者 IL-10、IL-4 水平的影响,探讨 IL-10、IL-4 水平与抑郁症的关系及文拉法辛的抗抑郁机制。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2016 年 6 月-2017 年 12 月天津市安定医院收治的单相抑郁住院患者为病例组。入组标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)单相抑郁诊断标准;②汉密尔顿抑郁量表 24 项版 (Hamilton Depression Scale-24 item, HAMD-24) 评分 ≥ 20 分;③入院前 4 周末应用抗抑郁药物。排除标准:①合并脑器质性或其他重大躯体疾病者;②合并酒精或其他物质滥用史者;③妊娠或哺乳期妇女。符合入组标准且不符合排除标准共 80 例。同期选取天津市安定医院的健康体检者为对照组。入组标准:①HAMD-24 评分 < 8 分;②入组前 4 周末应用任何药物。排除标准:①合并脑器质性或其他重大躯体疾病者;②合并酒精或其他物质滥用史者;③妊娠或哺乳期妇女。符合入组标准且不符合排除标准共 82 例。本研究经天津市安定医院伦理委员会审核批准,所有入组对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

病例组给予文拉法辛(怡诺思,75 mg/粒,辉瑞爱尔兰药品公司)治疗,初始剂量 75 mg/d。每日早餐时与食物一同服下。若患者耐受性良好,2 周内逐渐增至 150 mg/d。治疗 8 周。

1.2.2 细胞因子检测

所有受试者于入组后第二天早晨 7:00 由精神科护士采集空腹静脉血 5 mL,室温下静置 1.5 h 后离心(3000 r/min,10 min)。离心后用微型离心管取上层血清 1.5 mL,置于 -70°C 保存待用。采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测 IL-10、IL-4 水平;IL-10 ELISA 和 IL-4 ELISA 试剂盒购于宝生物工程(大连)有限公司。操作步骤^[9]:①准备试剂,平衡至室温。②在 IL-10、IL-4 酶标包被板设标准孔、空白孔。③标准品稀释与加样。④加入酶标抗体。⑤加底物显色液。⑥终止反应。⑦ELISA 检测仪测定光密度 (optical density, OD) 值。以上步骤均严格按照说明书进行操作。

1.2.3 HAMD-24 评定

采用 HAMD-24 评定病例组抑郁症状。HAMD-24 包含 7 类因子,分别为焦虑/躯体化、体重、认知障碍、日夜变化、迟缓、睡眠障碍、绝望感。大部分项目采用 0~4 分的 5 级评分,少数项目采用 0~2 分的 3 级评分。各条目评分之和为总评分,总评分 ≥ 20 分提示存在抑郁症状。总评分越高,抑郁症状越严重。于治疗前及治疗 8 周后由经过统一培训的两名主治以上职称医师在安静的心理评估中心进行 HAMD-24 评定,评定耗时约 20 min。HAMD-24 具有良好的信度及效度^[10]。评定者的评定一致性系数为 0.89,评定抑郁症状时反映症状严重程度的经验真实性系数为 0.92^[11]。

1.3 统计方法

采用 SPSS 19.0 进行统计分析。计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,满足正态分布及方差齐性的计量资料组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。IL-10 和 IL-4 水平与 HAMD-24 评分之间的相关性检验采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较

病例组男性 40 例,女性 40 例;年龄 36~59 岁,平均(41.2 ± 3.8)岁。对照组男性 42 例,女性 40 例;年龄 34~59 岁,平均(38.1 ± 2.4)岁。两组性别、年龄差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

2.2 IL-10、IL-4 水平比较

治疗前 病例组 IL-10、IL-4 水平均低于对照组 差异有统计学意义 [(18.42 ± 3.36) pg/mL vs. (28.36 ± 4.21) pg/mL, (10.15 ± 3.04) pg/mL vs.

(17.32 ± 2.35) pg/mL, P 均<0.05]。治疗 8 周后,病例组 IL-10、IL-4 分别为(25.47 ± 3.82) pg/mL 和(15.34 ± 5.28) pg/mL,均高于治疗前 差异均有统计学意义(P 均<0.05);病例组与对照组 IL-10、IL-4 水平比较 差异无统计学意义(P 均>0.05)。

2.3 HAMD-24 评分比较

治疗 8 周后,病例组 HAMD-24 总评分及焦虑/躯体化、迟缓、绝望感因子评分均低于治疗前,差异均有统计学意义(P 均<0.05);体重、认知障碍、日夜变化、睡眠障碍因子评分与治疗前比较 差异均无统计学意义(P 均>0.05)。见表 1。

表 1 病例组治疗前后 HAMD-24 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

时 间	HAMD-24 评分							总评分
	焦虑/躯体化	体重	认知障碍	日夜变化	迟缓	睡眠障碍	绝望感	
治疗前	9.22 ± 1.42	0.72 ± 0.18	7.21 ± 1.64	0.94 ± 0.38	6.84 ± 1.69	2.48 ± 1.45	5.52 ± 2.07	31.38 ± 3.52
治疗后	4.01 ± 1.26	0.51 ± 0.20	5.82 ± 1.07	0.72 ± 0.28	3.12 ± 0.74	2.01 ± 1.02	2.86 ± 1.22	17.23 ± 2.41
t	4.86	1.32	1.23	0.38	2.42	0.19	6.32	9.68
P	0.012	0.070	0.090	0.450	0.015	0.850	0.013	0.018

注:HAMD-24 汉密尔顿抑郁量表 24 项版

2.4 相关分析

病例组治疗前的 IL-10、IL-4 水平与 HAMD-24

总评分散点图呈线性趋势,见图 1、图 2。相关分析显示 病例组治疗前的 IL-10、IL-4 水平与 HAMD-24 总评分呈负相关($r = -0.772$ 、 -0.654 P 均<0.05)。

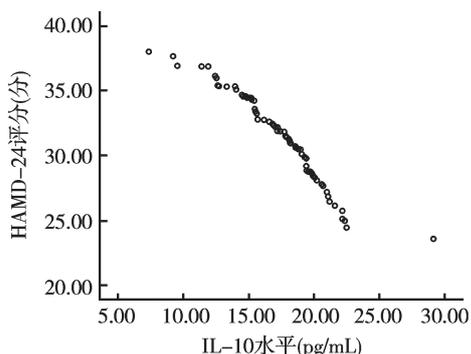


图 1 IL-10 水平与 HAMD-24 总评分散点图

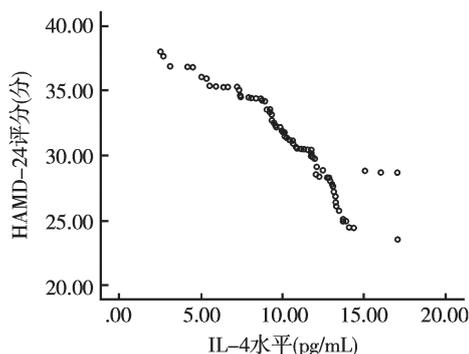


图 2 IL-4 水平与 HAMD-24 总评分散点图

3 讨 论

本研究结果显示 治疗前 单相抑郁患者 IL-10、IL-4 水平均低于健康对照组(P 均<0.05),与既往研究结果一致^[12-13]。进一步相关分析发现 治疗前 病例组 IL-10、IL-4 水平与 HAMD-24 评分呈负相关,与 Holtzman 等^[14]研究结果一致,提示抑郁症的发生可能与 IL-10、IL-4 水平降低相关。细胞因子分为前炎性细胞因子和抗炎性细胞因子,而 IL-10、IL-4 属于抗炎性细胞因子,当抗炎性细胞

因子水平降低时,炎性反应持续时间较长,可引起神经细胞损伤和中枢神经系统 5-羟色胺(5-HT)能过度消耗,产生抑郁情绪。但 Maes 等^[15]研究显示,首发抑郁症患者 IL-10、IL-4 水平与健康对照组比较差异无统计学意义,与本研究结果不一致,可能与研究对象存在差异有关。

经文拉法辛治疗 8 周后,病例组 IL-10、IL-4 水平高于治疗前(P 均<0.05),与对照组比较差异无统计学意义(P 均>0.05);HAMD-24 评分低于治疗前,其中焦虑/躯体化、迟缓、绝望感因子评分均

低于治疗前,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。提示文拉法辛可改善单相抑郁患者的抑郁症状,主要体现在焦虑/躯体化、迟缓、绝望感方面,其可能是通过调节 IL-10、IL-4 水平发挥抗抑郁作用,IL-10、IL-4 水平可能是评价药物治疗抑郁症效果的客观指标。Lang 等^[16] 研究显示,经文拉法辛治疗 6 周后,重度抑郁患者的 IL-10、IL-4 水平较治疗前升高,思维迟缓、情绪低落等症状也得到改善。文拉法辛可能是通过修复损伤的神经元,抑制免疫激活,促进海马内神经前体细胞分泌 5-HT 神经元,提升 5-HT 水平,达到抗抑郁作用。其次,文拉法辛可能通过提高抗炎性细胞因子水平,强化蛋白激酶信号传导,抑制炎症性细胞因子分泌,进一步加强神经细胞对单胺类神经递质的摄取,协同提高中枢系统 5-HT 水平^[17-18]。

综上所述,IL-10、IL-4 水平降低可能与单相抑郁的发生相关,文拉法辛可改善单相抑郁患者的症状,其可能是通过调节 IL-10、IL-4 水平发挥抗抑郁作用。本研究存在一定局限性:首先,样本量较小,采用的抑郁症状评定量单一;其次,未根据研究对象的病程、既往治疗情况等因素进行分层分析。在今后的研究中,建议扩大样本量并针对可能影响结果的重要因素进行分层分析,进一步探讨抑郁症的可能发病机制及文拉法辛的抗抑郁机制。

参考文献

- [1] World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates [EB/OL]. (2017-02-23) [2017-06-05]. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>.
- [2] 张伟伟,李武. 抑郁症患者自杀意念影响因素研究进展[J]. 四川精神卫生,2018,31(1): 79-83.
- [3] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030[J]. PLoS Med,2006,3(11): e442.
- [4] Liu YM, Shen JD, Xu LP, et al. Ferulic acid inhibits neuro-inflammation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. Int Immunopharmacol,2017,45: 128-134.
- [5] 徐说,林文娟. 抗炎性细胞因子与抑郁症[J]. 生物化学与生物物理进展,2014,41(11): 1099-1108.
- [6] Ellul P, Boyer L, Groc L, et al. Interleukin-1 β -targeted treatment strategies in inflammatory depression: toward personalized care [J]. Acta Psychiatr Scand,2016,134(6): 469-484.
- [7] Koo JW, Duman RS. IL-1 β is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress [J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2008,105(2): 751-756.
- [8] 陆林. 沈渔邨精神病学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社,2016: 550.
- [9] 解瑞宁,张恒,张跃兵,等. 抑郁症患者血液营养成分及神经递质炎症因子分析[J]. 中国卫生检验杂志,2018,28(15): 1868-1869,1872.
- [10] 汪向东,王希林,马弘. 心理卫生评定量表手册[J]. 中国心理卫生杂志,1999(增刊): 220-223.
- [11] 赵靖平,郑延平. Hamilton 抑郁量表的信度和效度[J]. 中国心理卫生杂志,1992,6(5): 214-216.
- [12] Dhabhar FS, Burke HM, Epel ES, et al. Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression [J]. J Psychiatr Res,2009,43(11): 962-969.
- [13] Bai YM, Su TP, Li CT, et al. Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls [J]. Bipolar Disord,2015,17(3): 269-277.
- [14] Holtzman S, Abbey SE, Chan C, et al. A genetic predisposition to produce low levels of IL-10 is related to depressive symptoms: a pilot study of patients with end stage renal disease [J]. Psychosomatics,2012,53(2): 155-161.
- [15] Maes M, Song C, Yirmiya R. Targeting IL-1 in depression [J]. Expert Opin Ther Targets,2012,16(11): 1097-1112.
- [16] Lang UE, Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies [J]. Cell Physiol Biochem,2013,31(6): 761-777.
- [17] Murdoch D, Keam SJ. Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive disorder [J]. Drug,2005,65(16): 2379-2404.
- [18] Ibor JJ, Carrasco JL, Prieto R, et al. Effectiveness and safety of venlafaxine extended release in elderly depressed patients [J]. Arch Gerontol Geriatr,2008,46(3): 317-326.

(收稿日期:2018-07-06)

(本文编辑:唐雪莉)