

难治性抑郁症患者 MECT 治疗前后血清 VEGF 水平的变化

张敏玲 欧玉芬 古智文 黄 雄 何红波

【摘要】目的 探讨难治性抑郁症(TRD) 患者血清血管内皮生长因子(VEGF) 水平在改良电抽搐治疗(MECT) 治疗前后的变化情况。方法 采用酶联免疫吸附法检测 26 例 TRD 患者 MECT 治疗前后及 27 例正常对照者的血清 VEGF 浓度; 采用汉密尔顿抑郁量表 17 项(HAMD - 17) 评估 TRD 患者的临床症状。组间血清 VEGF 浓度比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验 治疗前后血清 VEGF 浓度变化与 HAMD 总评分的相关性分析使用 Spearman 秩相关。结果 TRD 患者 MECT 治疗后 24 例(92. 3%) 达到治疗有效标准。TRD 组 MECT 治疗前血清 VEGF 水平与对照组差异无统计学意义($P > 0. 05$); MECT 治疗后血清 VEGF 水平有升高趋势, 但差异无统计学意义($P > 0. 05$)。治疗前后血清 VEGF 浓度与 HAMD 总评分变化的相关性有统计学意义($r = -0. 663, P < 0. 01$)。结论 血清 VEGF 水平变化可能对临床疗效的评估有一定参考价值。

【关键词】 改良电抽搐治疗; 难治性抑郁症; 血管内皮生长因子; 汉密尔顿抑郁量表

中图分类号: R749. 4

文献标识码: A

doi: 10. 3969/j. issn. 1007-3256. 2014. 04. 011

Alteration of serum VEGF level after MECT treatment in patients with treatment resistant depression

ZHANG Min - ling¹, OU Yu - fen¹, GU Zhi - wen^{1, 2}, HUANG Xiong¹, HE Hong - bo¹

¹Neuropsychiatric research institute, Guangzhou Brain Hospital, the affiliated hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510370, China

²Neurology Department of Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, China

【Abstract】Objective To investigate the changes of serum VEGF after MECT treatment in TRD patients. **Methods** Twenty - six TRD patients who completed MECT treatment and twenty - seven healthy volunteers were enrolled in current study. Serum VEGF levels were measured by ELISA. Clinical symptoms were evaluated with HAMD - 17. Wilcoxon Rank Sum Test was applied on the differences between TRD patients and healthy volunteers of serum VEGF concentration, as well as the differences before and after MECT treatment in TRD. Spearman correlation was applied to analyze the association between changes of serum VEGF concentration and total HAMD scores. **Results** Of 24(92. 3%) patients had symptom relieves after MECT treatment. In comparison to pre - treatment, TRD patients serum VEGF level was not significantly different from healthy volunteers ($P > 0. 05$). TRD patients Serum VEGF level after MECT treatment exhibited tendency of increase, which was not significant($P > 0. 05$). The relationship between the changes of serum VEGF level and total HAMD scores were significant ($r = -0. 663, P < 0. 01$). **Conclusion** The result indicated that serum VEGF level might be a useful index for clinical evaluation in antidepressant treatment.

【Key words】 Modified electra convulsive therapy; Treatment resistant depression; Vascular endothelial growth factor; Hamilton depression scale

血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 是内皮细胞的特异性丝裂原, 也是一

种有效的血管形成和血管通透性诱导因子^[1], 参与神经过程调节生长、分化、生存, 神经保护和再生^[2-4]。有研究发现 VEGF 对大脑神经的形成和突触的可塑性起重要作用, 参与抑郁症发病机制并可能反映抗抑郁药物的治疗效果^[5]。改良电抽搐治疗(Modified Electra Convulsive Therapy, MECT) 是利用短暂、适量的电流刺激大脑, 在脑内诱发一次癫痫发作, 以达到控制精神症状的一种物理治疗方法。

项目基金: 国家自然科学基金面上项目(81371506); 广东省自然科学基金博士启动项目(S2013040012414)。

作者单位: 510370 广州市脑科医院精神神经科学研究所(张敏玲, 欧玉芬, 古智文, 黄 雄, 何红波); 广州市第一人民医院神经内科(古智文)

通信作者: 何红波, E - mail: vglut2@ 126. com

MECT 是目前公认的对难治性抑郁症 (Treatment resistant depression, TRD) 治疗最为有效的方法,有效率达到 50% ~ 80%^[6], 尽管 MECT 是目前治疗 TRD 最为有效的方法,但其作用机制仍未知。目前尚未有 MECT 治疗对 TRD 患者血清 VEGF 水平影响的相关报道,因此本研究将首次分析 MECT 治疗对 TRD 患者血清 VEGF 水平的变化及与临床症状改善之间的相关性,探讨血清 VEGF 水平检测是否有助于抗抑郁疗效的临床评估。

1 对象和方法

1.1 对象

1.1.1 患者组 来自 2012 年 6 月 - 2012 年 9 月在广州市脑科医院住院的难治性抑郁症患者。入组标准: ①年龄 18 ~ 60 岁; ②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) 中抑郁症或双相情感障碍抑郁发作的诊断标准; ③符合难治性抑郁症标准: 既往使用 2 种或 2 种以上作用机制不同的抗抑郁药足剂量、足疗程治疗仍无效的抑郁症^[7]。④汉密尔顿抑郁量表 17 项版 (Hamilton Depression Scale, HAMD-17) 评分 ≥ 20 分。入组患者均由主管医生提出 MECT 申请,经患者家属同意并签署知情同意书。排除标准: ①合并严重的躯体疾病及其他精神障碍; ②物质滥用或依赖病史、癫痫病史; ③妊娠期或哺乳期妇女; ④既往麻醉剂过敏史; ⑤主管医生从治疗角度认为不适合进行 MECT 治疗。本研究获得广州市脑科医院伦理委员会审核批准。

1.1.2 对照组 来自广州市脑科医院健康职工。入组标准: ①年龄 18 ~ 60 岁。②无符合 CCMD-3 诊断中的任一精神疾病; 既往无严重心、脑、肾等躯体疾病史; 无精神疾病史或精神疾病家族史,无物质滥用或依赖病史。入组对象均自愿报名参加本次研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 研究设计 本研究设计为前瞻性研究,实验设计类型包括 TRD 患者组 MECT 治疗前后的自身配对设计、TRD 患者组与正常对照组成组设计。

1.2.2 标本采集 正常对照组在统一时间点采集清晨空腹肘静脉血 4ml, TRD 患者于 MECT 治疗前和所有 MECT 治疗都完成后 1h 分别采集肘静脉血 4ml 置于促凝管中,室温下放置 30min,然后 4℃离心 10min (3000rpm/min),取血清分装于 0.5ml 离心管中, -70℃ 冰箱保存备用。

1.2.3 标本检测 采用酶联免疫吸附法 (Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA) 测定血清 VEGF 浓度。使用人 VEGF ELISA 试剂盒 (武汉博士德生物工程有限公司),检测范围为 31.2 ~ 2000pg/ml,敏感性 $< 1\text{pg/ml}$,由专职检验师,也是本文第一作者严格按照试剂盒说明书操作规程进行操作,所有标本同一时间检测,每个标本做复孔,取均数作为实验分析数据。在酶联免疫检测仪 (BIO-RAD iMark-TM) 450nm 检测血清中 VEGF 的含量。

1.2.4 量表评定 所有 TRD 患者 MECT 治疗前和 6 ~ 8 次治疗后 24h 分别进行 HAMD-17 评定。其中文版有较好的信度和效度^[8]。疗效的评定标准: 末次评定 HAMD-17 总评分 ≤ 7 分为临床痊愈, HAMD-17 减分率 $\geq 50\%$ 为有效, $< 50\%$ 为无效^[9]。由两名精神科主治医师负责相关量表评定,研究评定前进行一致性训练,评定者间组内相关系数 > 0.70 。

1.2.5 MECT 治疗 使用美国生产的醒脉通电抽搐治疗仪。根据患者的年龄设定治疗剂量 (即能量百分比), MECT 过程由治疗师、麻醉师各一名共同完成,每周 3 次,静脉注射异丙酚 0.8mg/kg 体重,电极放置在两侧颞部。MECT 必须在 ECG、EEG、血氧饱和度、呼吸等监护下进行,以确保患者的安全。MECT 治疗期间 TRD 患者均停止使用抗癫痫药物,术前一天停用苯二氮草类药物,抗精神病药物在开始治疗前减量至中等剂量以下。

1.2.6 统计方法 使用 SPSS13.0 进行分析。本研究数据均为非正态分布,连续型资料采用 Median (p25 ~ p75) 描述,统计推断方法采用独立样品秩和检验及配对资料采用 Wilcoxon 符号秩和检验; 分类资料采用构成比描述,统计推断方法采用 χ^2 检验; 相关分析采用 Spearman 秩相关。

2 结果

2.1 一般资料 TRD 患者组共 26 例,男性 9 例,女性 17 例,平均年龄 29.0 (22.8 ~ 35.3) 岁,其中双相障碍抑郁患者 15 例,单相抑郁患者 11 例,病程 36.0 (9.8 ~ 66.8) 月; 正常对照组共 27 例,男性 10 例,女性 17 例,平均年龄 38.0 (28.0 ~ 43.0) 岁。TRD 患者组和正常对照组的性别差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.034$, $df = 1$, $P > 0.05$); 两组间的年龄差异有统计学意义 ($Z = 2.637$, $P < 0.01$)。

2.2 血清 VEGF 浓度的比较 TRD 患者组治疗前血清 VEGF 水平 34.0 (22.9 ~ 46.1) pg/ml 和正常对照组 29.2 (18.1 ~ 41.1) pg/ml 相比两组间差异无

统计学意义($Z = -1.192, P > 0.05$)。TRD 患者组所有 MECT 治疗完成后血清 VEGF 水平 $43.9(22.0 \sim 59.0)$ pg/ml 和正常对照组 $29.2(18.1 \sim 41.1)$ pg/ml 相比两组间差异无统计学意义($Z = -1.713, P > 0.05$)。其中 3 例 TRD 患者因未能采集 MECT 治疗后的血液样品,故余 23 例 TRD 患者符合 Wilcoxon 符号秩和检验分析,治疗前血清 VEGF 水平 $34.8(22.5 \sim 46.7)$ pg/ml 和治疗后 $43.9(22.0 \sim 59.0)$ pg/ml 比较差异无统计学意义($Z = 0.593, P > 0.05$),尽管差异无统计学意义,但均值呈上升趋势。见图 1。

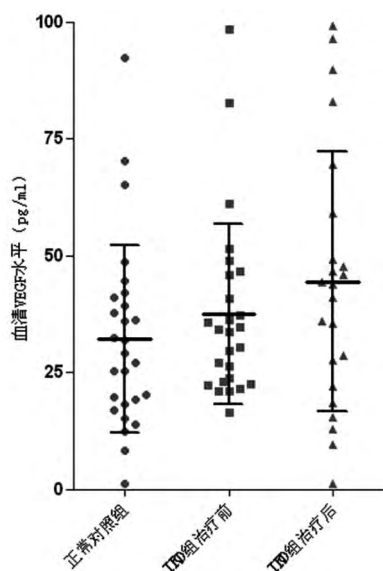


图 1 正常对照组与 TRD 患者组血清 VEGF 水平(Mean \pm SD)。正常对照组(32.2 ± 20.1) pg/ml; TRD 患者在 MECT 治疗前与 6~8 次治疗后分别是: (37.4 ± 19.3) pg/ml 和 (44.5 ± 27.7) pg/ml。

MECT 治疗前,单相抑郁患者血清 VEGF 水平 $34.3(23 \sim 40.9)$ pg/ml 和双相障碍抑郁患者 $33.7(22.5 \sim 51.6)$ pg/ml 相比两组间差异无统计学意义($Z = 0.545, P > 0.05$);完成 MECT 治疗后,单相抑郁患者血清 VEGF 水平 $35.5(17.4 \sim 46.9)$ pg/ml 和双相障碍抑郁患者 $45.3(25.2 \sim 84.6)$ pg/ml 相比两组间差异无统计学意义($Z = -1.260, P > 0.05$);单相抑郁患者治疗前后血清 VEGF 浓度变化[治疗前-治疗后 $2.4(-13.6 \sim 14.6)$ pg/ml]和双相障碍抑郁患者治疗前后血清 VEGF 浓度变化[治疗前-治疗后, $-2.6(-26.3 \sim 11.5)$ pg/ml]相比两组间差异无统计学意义($Z = -0.410, P > 0.05$)。

男性患者治疗前后血清 VEGF 浓度变化[治疗前-治疗后 $5(-5 \sim 29.1)$ pg/ml]和女性患者治疗前后血清 VEGF 浓度变化[治疗前-治疗后, $-6(-27.9 \sim 9.2)$ pg/ml]相比两组间差异无统计学意义($Z = -1.637, P > 0.05$)。

TRD 患者病程 $36(9.8 \sim 66.8)$ 月和 MECT 治疗前后血清 VEGF 浓度变化(治疗前-治疗后, $-1(-14 \sim 11.4)$ pg/ml)的相关性无统计学意义($r = -0.096, P > 0.05$)。

剔除 2 例治疗无效者后进行统计分析, MECT 治疗前 VEGF 水平 $34.3(22.4 \sim 47.4)$ pg/ml 和治疗后 $43.9(24.8 \sim 64.3)$ pg/ml 自身比较无统计学意义($Z = -1.008, P > 0.05$)。

2.3 TRD 患者血清 VEGF 浓度与临床症状的关系 TRD 患者完成所有 MECT 治疗,治疗有效 24 例(92.3%),无效为 2 例(7.7%)。剔除 MECT 治疗后未能采集血液标本的 TRD 患者 3 例,其余 23 例患者治疗前后 HAMD 评分 $26.0(24.0 \sim 27.0)$ 和 $10.0(10.0 \sim 12.0)$ 。Spearman 秩相关分析显示治疗前后血清 VEGF 浓度变化[治疗前-治疗后, $-1.0(-14 \sim 11.4)$ pg/ml]和患者 HAMD 总分变化[治疗前-治疗后, $15.0(12.0 \sim 17.0)$]($r = -0.663, P < 0.01$)呈负相关。

3 讨论

本研究结果显示,TRD 患者的血清 VEGF 浓度在 MECT 治疗前,与正常人群比较差异无统计学意义($P > 0.05$),经 6~8 次 MECT 治疗后尽管差异无统计学意义($P > 0.05$),但均值呈上升趋势。有研究发现 TRD 患者 ECT5~10 次结束后第 1 天血清 VEGF 水平与治疗前比较无显著升高,而 ECT 治疗结束后 1 个月与治疗前比较血清 VEGF 水平升高,这说明 ECT 治疗后 VEGF 水平升高不是直接通过调节基因表达或蛋白翻译,而可能与 ECT 促进海马神经元再生有关^[10]。本研究中治疗前后血清 VEGF 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),可能与采血时间是末次治疗后 1 小时,VEGF 水平未达到峰值有关。尽管总的血清 VEGF 均值治疗前后差异无统计学意义,但是患者 MECT 治疗前后血清 VEGF 浓度变化和患者治疗前后 HAMD 评分变化呈负相关($r = -0.663, P < 0.01$),即 HAMD 减分越明显,血清 VEGF 水平升高越明显,这提示患者临床症状改善同时伴有血清 VEGF 升高。本研究结果提示血清 VEGF 可能对临床疗效评估有一定的参考价值。

寻找能反应抗抑郁治疗疗效的生物学指标,尤其是血清学指标有重要的临床意义。既往较多的研究发现血清脑源性神经营养因子(Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF)通过影响神经元的可塑性起到神经保护作用,与抗抑郁疗效有密切相关性^[11-12]。近期的研究发现 VEGF 也对神经元的突

触可塑性起着重要作用,如调节突触传递等^[13]。压力和抑郁状态可能影响 VEGF 水平^[14],导致 VEGF 在海马中的表达上调,因而 VEGF 被认为参与抗抑郁的机制之一^[15],对海马依赖的学习和记忆功能有重要影响^[16]。动物模型研究表明电休克治疗时 VEGF 在海马的表达上调^[17-18],抗抑郁药物如 SS-RIs、NSRIs 通过 VEGF 介导的信号传导通路诱导海马神经元增生,VEGF 信号通路是潜在的抗抑郁治疗靶点^[19]。而 MECT 作为最有效的治疗方法,对血清 VEGF 水平的影响尚未有相关报道,本研究首次探讨 MECT 治疗对 TRD 患者血清 VEGF 水平的影响,其结果也提示进一步扩大样本量,动态监测血清 VEGF 的变化,将有助于评估血清 VEGF 浓度变化是否有助于临床疗效评估。

本研究存在一些局限性。①本研究入组的难治性抑郁症患者与正常对照组年龄上不匹配,尽管入组对象的年龄 33.0(27.0~41.0)岁与血清 VEGF 水平 30.3(21.1~41.6)pg/ml 的相关性无统计学意义($r = 0.158, P > 0.05$),但年龄可能对血清 VEGF 水平带来一定的影响。②本研究仅检测了治疗结束后 1 小时的血清 VEGF 水平,没有进行随访和动态观察治疗后 VEGF 的变化及其临床症状动态变化情况。③本研究中个别受试血清 VEGF 水平的个体变异程度较大,由于样本量限制,未能进行统计分析判定异常值的可能。④本研究未采用随机分组,药物对 VEGF 的影响不能排除。因此,下一步的研究需要扩大样本量,根据不同的临床症状将患者进一步分组,并结合药物使用情况做全面深入探索。

参 考 文 献

- [1] Plouët J, Moro F, Bertagnoli S, et al. Extracellular cleavage of the vascular endothelial growth factor189 - amino acid form by u- rokinase is required for its mitogenic effect [J]. J Biol Chem, 1997, 272(20): 13390 - 13396.
- [2] Greenberg DA, Jin K. Experiencing VEGF [J]. Nat Genet 2004, 36(8): 792 - 793.
- [3] Schanzer A, Wachs FP, Wilhelm D, et al. Directstimulation of adult neural stem cells in vitro and neurogenesis in vivo by vascularendothelial growth factor [J]. Brain Pathol 2004, 14(3): 237 - 248.
- [4] Storkebaum E, Lambrechts D, Carmeliet P. VEGF: once regarded as a specific angiogenicfactor, now implicated in neuroprotection [J]. Bioessays 2004, 26(9): 943 - 954.
- [5] Warner - Schmidt JL, Duman RS. VEGF as a potential target for therapeutic intervention in depression [J]. Curr Opin Pharmacol, 2008, 8(1): 14 - 19.
- [6] Kosel M, Berney A. Treatment resistant depression: therapy and novel neuromodulatory treatments [J]. Rev Med Suisse, 2012, 8(339): 942 - 945.
- [7] 孙学礼. 难治性抑郁障碍及其药物治疗 [J]. 中国处方药, 2006, 4(10): 9 - 13.
- [8] Zheng YP, Zhao JP, Phillips M, et al. Validity and reliability of the Chinese Hamilton Depression Rating Scale [J]. Br J Psychiatry, 1988, 152: 660 - 664.
- [9] 陈海莹, 李华芳, 况伟宏, 等. 艾司西酞普兰治疗抑郁症的随机双盲对照试验 [J]. 上海精神医学, 2010, 22(5): 300 - 303.
- [10] Minelli A, Zanardini R, Abate M, et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) serum concentration during electroconvulsive therapy (ECT) in treatment resistant depressed patients [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011, 35(5): 1322 - 1325.
- [11] Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain - derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta - analyses and implications [J]. Biol Psychiatry 2008, 64(6): 527 - 532.
- [12] Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, et al. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine [J]. J Psychiatr Res 2009, 43(3): 247 - 254.
- [13] McCloskey DP, Croll SD, Scharfman HE. Depression of synaptic transmission by vascular endothelial growth factor in adult rat hippocampus and evidence for increased efficacy after chronic seizures [J]. J Neurosci 2005, 25(39): 8889 - 8897.
- [14] Katsuura S, Kamezaki Y, Yamagishi N, et al. Circulating vascular endothelial growth factor is independently and negatively associated with trait anxiety and depressive mood in healthy Japanese university students [J]. Int J Psychophysiol 2011, 81(1): 38 - 43.
- [15] Lee JS, Jang DJ, Lee N, et al. Induction of neuronal vascular endothelial growth factor expression by cAMP in the dentate gyrus of the hippocampus is required for antidepressant - likebehaviors [J]. J Neurosci 2009, 29(26): 8493 - 8505.
- [16] Cao L, Jiao X, Zuzga DS, et al. VEGF links hippocampal activitywith neurogenesis, learning and memory [J]. Nat Genet 2004, 36(8): 827 - 835.
- [17] Newton SS, Collier EF, Hunsberger J, et al. Gene profile of electroconvulsive seizures: induction of neurotrophic and angiogenic factors [J]. J Neurosci 2003, 23(34): 10841 - 10851.
- [18] Altar CA, Laeng P, Jurata LW, et al. Electroconvulsive seizures regulate gene expression of distinct neurotrophic signaling pathways [J]. J Neurosci 2004, 24(11): 2667 - 2677.
- [19] Warner - Schmidt JL, Duman RS. VEGF is an essential mediator of the neurogenic andbehavioural actions of antidepressants [J]. Proc Natl Acad Sci USA 2007, 104(11): 4647 - 4652.

(收稿日期: 2014 - 03 - 22)