

• 论 著 •

青年首发抑郁症患者血清 IFN- γ 、IL-4、TGF- β 1、IL-9、IL-17 水平检测及分析*

姜 洁¹, 张 捷², 尹 科², 许 琦², 何 军^{2 Δ}

(1. 贵阳市白云心血管病医院检验科 550014; 2. 贵州省第二人民医院检验科, 贵阳 550004)

摘要:目的 探讨血清中细胞因子干扰素(IFN)- γ 、白细胞介素-4(IL-4)、转化因子(TGF)- β 1、白细胞介素-9(IL-9)、白细胞介素-17(IL-17)水平在青年首发抑郁症中检测意义。方法 将于贵州省第二人民医院心身科住院的 90 例青年首发抑郁症患者纳入本研究,作为患者组,并且按不同病程(半年以内、半年至 2 年、2 年以上)分为 3 个亚组进行比较。另外,选取 30 例健康体检者作为对照组。血清细胞因子水平用 ELISA 法检测。各细胞因子水平、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)因子间进行 Spearman 相关分析。结果 IL-9 水平在半年至 2 年和 2 年以上组高于对照组($P < 0.05$)。半年以内组:IFN- γ 与精神性焦虑呈负相关($P < 0.05$);IL-9 与躯体性焦虑、全身症状呈正相关($P < 0.05$);IL-17 与忧郁情绪、自杀呈正相关($P < 0.05$)。半年至 2 年组:IFN- γ 与入睡困难、早醒、工作和兴趣呈负相关,与躯体性焦虑呈正相关($P < 0.05$);IL-9 与睡眠不深呈负相关($P < 0.05$);IL-17 与忧郁情绪呈负相关($P < 0.05$)。2 年以上组:IFN- γ 与忧郁情绪、阻滞呈正相关($P < 0.05$);IL-4 与忧郁情绪呈正相关($P < 0.05$)。结论 不同细胞因子在青年首发抑郁症中表现不一,细胞因子可能参与了抑郁症的发生发展。

关键词:首发抑郁症; 细胞因子; 汉密尔顿抑郁量表; 病程; 青年

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.004

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)06-0729-03

Observation on serum IFN- γ , IL-4, TGF- β 1, IL-9 and IL-17 levels from youth patients with first episode depression*

JIANG Jie¹, ZHANG Jie², YIN Ke², XU Qi², HE Jun^{2 Δ}

(1. Department of Clinical Laboratory, Guiyang Baiyun Cardiovascular Disease Hospital, Guiyang, Guizhou 550014, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Guizhou Provincial Second People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550004, China)

Abstract: Objective To explore the significance of serum cytokine interferon-gamma (IFN- γ), interleukin-4 (IL), transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1), interleukin-9 (IL-9), interleukin-17 (IL-17) in detection of youth first-episode depression. **Methods**

Ninety cases of youth first-episode depression as the experimental group were equally divided into 3 groups according to different disease courses (<6 months, 6 months to 2 years, >2 years) and other 30 normal persons served as the control group. The levels of serum cytokines were measured by ELISA. The level of each cytokine and Hamilton Depression Scale (HAMD) score were performed the Spearman correlation analysis. **Results** The IL-9 level in the 6 months to 2 years group and >2 years group was higher than that in the control group ($P < 0.05$); the IFN- γ level was negatively correlated with psychic anxiety ($P < 0.05$); the IL-9 level was positively correlated with the somatic anxiety and systemic symptoms ($P < 0.05$); the IL-17 level was positively correlated with the depressive mood and suicide ($P < 0.05$); the IFN- γ level was positively correlated with difficulty falling asleep, early awakening, work and interest in the 6 months to 2 years group, while positively correlated with somatic anxiety ($P < 0.05$); the IFN- γ level was positively correlated with depressive mood and block in the >2 years group ($P < 0.05$); the IL-4 level was positively correlated with the depressive mood ($P < 0.05$). **Conclusion** Different cytokines play different roles in youth first-episode depression, cytokines may involve in the occurrence and development of depression.

Key words: first-episode depression; cytokine; Hamilton Depression Rating Scale; disease course; youth

抑郁症是一种常见的精神病理状态或综合征,以情感低落、思维迟缓、以及言语动作减少、迟缓为典型症状。其发病原因和机制十分复杂,目前尚处于假说阶段,其中免疫学说的研究主要集中在免疫细胞和细胞因子研究方面^[1]。本研究将患者按不同病程分组,对干扰素(IFN)- γ 、白细胞介素-4(IL-4)、转化因子(TGF)- β 1、白细胞介素-9(IL-9)、白细胞介素-17(IL-17)水平与汉密尔顿抑郁量表(HAMD)因子间的相关性进行了分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2012—2015 年贵州省第二人民医院心身

科住院的青年首发抑郁症患者 90 例纳入本研究作为患者组,其中男 42 例、女 48 例,平均年龄(32.27 \pm 8.47)岁。本研究中青年的年龄标准为世界卫生组织规定的 14~44 岁。纳入条件:符合抑郁发作的诊断标准(ICD-10),抑郁症状为首次发作。排除标准:有酒精及药物滥用者;近半年内使用过免疫调节剂、各种抗抑郁药、锂盐等;接受过电抽搐治疗;有较严重的心、肝肾疾病及其他严重躯体疾病病史;近两周内有感冒、发热等感染性疾病史。另外,选取同期在本院进行健康体检者 30 例作为对照组,排除标准与患者组相同,其中男 11 例、女 19 例,平均年龄(35.52 \pm 7.08)岁。

* 基金项目:贵州省科教青年英才培养工程资助项目[黔省专合字(2012)194号]。

作者简介:姜洁,女,主管技师,主要从事临床生化免疫学方面研究。 Δ 通信作者, E-mail:gzgyhj@163.com。

1.2 仪器与试剂 主要仪器包括北京普朗(DNM-9602)酶标仪, 中科美菱-86℃冰箱。IFN- γ 、IL-4、TGF- β 1、IL-9、IL-17 检测试剂盒为上海瓦兰生物有限公司生产。

1.3 方法 纳入研究者于清晨空腹采集静脉血 4 mL, 37℃水浴置 30 min 后离心(3 000 r/min, 10 min), 分离血清后, 用 EP 管取 1.5 mL 置于-70℃冰箱内保存待测, 操作时严格按照产品说明书进行。

1.4 HAMD 量表评定 应用 17 项 HAMD 量表评定患者的抑郁严重程度, 评定量表使用统一指导语。评定过程按照统一标准, 由经过培训的心理测量师实施, 保证量表评定的一致性与准确性。

1.5 统计学处理 用 SPSS17.0 统计软件进行统计学处理; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验; HAMD 各因子分与 IFN- γ 、IL-4、TGF- β 1、IL-9、IL-17 水平间的相关性采用 Spearman 相关分

析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同病程患者 5 项免疫相关因子的水平 病程在半年至 2 年及 2 年以上患者的 IL-9 水平高于对照组($P < 0.05$), 而 IFN- γ 、IL-4、TGF- β 1、IL-17 与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 病程半年以内患者 5 项免疫相关因子水平与 HAMD 各因子分的相关性分析 IFN- γ 与精神性焦虑呈负相关($P < 0.05$); IL-9 与躯体性焦虑、全身症状呈正相关($P < 0.05$); IL-17 与忧郁情绪、自杀呈正相关($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 病程半年至 2 年患者 5 项免疫相关因子水平与 HAMD 各因子分的相关性分析 IFN- γ 与入睡困难、早醒、工作和兴趣呈负相关, 与躯体性焦虑呈正相关($P < 0.05$); IL-9 与睡眠不深呈负相关($P < 0.05$); IL-17 与忧郁情绪呈负相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 不同病程患者与对照组 5 项免疫相关因子水平的比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

分组	n	病程	IFN- γ	IL-4	TGF- β 1	IL-9	IL-17
患者组	90	半年以内	355.79 \pm 148.93	7.27 \pm 5.92	111.66 \pm 66.41	15.53 \pm 3.88	70.86 \pm 18.54
		半年至 2 年	397.54 \pm 183.92	8.58 \pm 7.09	110.88 \pm 60.42	16.13 \pm 3.57*	68.77 \pm 17.15
		2 年以上	330.64 \pm 131.90	9.09 \pm 7.15	107.48 \pm 48.61	15.93 \pm 3.92*	72.06 \pm 18.18
对照组	30		344.62 \pm 105.98	10.33 \pm 5.61	134.98 \pm 47.44	13.64 \pm 3.73	69.01 \pm 15.78

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 病程半年以内患者 IFN- γ 、IL-4、TGF- β 1、IL-9、IL-17 水平与 HAMD 各因子分的相关性分析

HAMD 因子	IFN- γ		IL-4		TGF- β 1		IL-9		IL-17	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
HAMD 总分	-0.278	0.137	-0.289	0.122	0.033	0.861	0.244	0.195	0.352	0.057
忧郁情绪	-0.313	0.092	-0.119	0.530	0.246	0.191	-0.048	0.802	0.481	0.007
自杀	-0.111	0.559	-0.347	0.060	0.026	0.893	0.010	0.958	0.388	0.034
睡眠不深	-0.052	0.692	0.041	0.831	0.092	0.628	0.025	0.898	0.375	0.041
精神性焦虑	-0.386	0.035	-0.100	0.597	0.025	0.895	0.333	0.072	0.188	0.320
躯体性焦虑	-0.147	0.439	0.155	0.413	-0.230	0.221	0.377	0.040	0.080	0.675
胃肠道症状	-0.280	0.134	-0.202	0.284	-0.101	0.595	0.260	0.165	0.334	0.072
全身症状	-0.179	0.345	-0.073	0.700	-0.041	0.829	0.571	0.001	0.171	0.365
自知力	0.020	0.971	-0.409	0.025	-0.079	0.679	0.069	0.717	-0.055	0.775

表 3 病程半年至 2 年患者 IFN- γ 、IL-4、TGF- β 1、IL-9、IL-17 水平与 HAMD 各因子分的相关性分析

HAMD 因子	IFN- γ		IL-4		TGF- β 1		IL-9		IL-17	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
HAMD 总分	0.080	0.675	0.204	0.281	-0.036	0.852	-0.031	0.870	-0.004	0.985
忧郁情绪	-0.225	0.232	0.092	0.630	0.183	0.333	-0.268	0.152	-0.410	0.024
入睡困难	-0.478	0.008	-0.004	0.982	-0.152	0.42	-0.337	0.068	-0.065	0.734
睡眠不深	0.013	0.905	-0.177	0.093	-0.077	0.470	-0.224	0.033	-0.076	0.477
早醒	-0.400	0.029	-0.092	0.629	-0.119	0.530	-0.303	0.104	-0.020	0.917
工作和兴趣	-0.435	0.016	-0.100	0.601	0.070	0.713	-0.273	0.144	-0.277	0.139
躯体性焦虑	0.273	0.009	0.056	0.596	-0.146	0.168	-0.020	0.853	0.161	0.128

2.4 病程 2 年以上患者 5 项免疫相关因子水平与 HAMD 各因子分的相关性分析 IFN- γ 与忧郁情绪、阻滞呈正相关($P <$

0.05); IL-4 与忧郁情绪呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 病程 2 年以上患者 IFN- γ 、IL-4、TGF- β 1、IL-9、IL-17 水平与 HAMD 各因子分相关性分析

HAMD 因子	IFN- γ		IL-4		TGF- β 1		IL-9		IL-17	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
HAMD 总分	0.310	0.096	0.172	0.363	0.026	0.892	0.034	0.856	0.224	0.233
忧郁情绪	0.434	0.017	0.429	0.018	0.043	0.822	0.115	0.545	-0.103	0.586
工作和兴趣	0.363	0.049	0.127	0.504	0.059	0.755	0.032	0.869	0.011	0.952
阻滞	0.384	0.036	0.347	0.060	-0.166	0.379	-0.023	0.903	-0.109	0.566

3 讨 论

细胞因子是免疫系统中细胞间相互作用的调节者及免疫系统与中枢神经系统间相互作用的关键因子。忧郁情绪通过作用于神经-内分泌免疫网络系统,影响免疫功能,产生相应免疫学改变^[2],研究抑郁症患者血清中的细胞因子水平,进一步认识抑郁症患者的免疫功能状态及细胞因子水平与抑郁症发病的相关性有重要的现实意义。

IFN- γ 与 IL-4 相互拮抗,调控 Th1、Th2 细胞的增殖和功能。TGF- β 1 作为广谱的负调节因子,在免疫调节等方面发挥重要作用。IL-9 和 IL-17 是促炎性因子,在炎症疾病中发挥重要调节作用。本研究观察了青年首发抑郁症不同病程组中 IFN- γ 、IL-4、TGF- β 1、IL-17 的水平,与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。半年至 2 年及 2 年以上组 IL-9 水平均高于对照组,提示机体可能存在免疫激活状态。本研究发现 IL-9 水平随着病程延长而升高,因研究的例数较少,其是否与抑郁症的病理机制有关仍需进一步研究。患者 IFN- γ 、IL-4 水平均为正常,可能机体未发生 Th1 和 Th2 免疫调节失衡。IL-17 作为炎症因子,可能在青年首发抑郁中无改变,与 Kim 等^[3]的报道一致,与国内毛丽娟等^[4]报道的 IL-17 水平升高存在差异,这可能与研究的分组及排除标准有关。有学者研究认为 Th17 细胞的分化可能会受 IL-9 的调节,IL-9 可与 TGF- β 1 协同作用调节天然 CD4⁺ T 细胞分化为 Th17 细胞^[5]。本实验显示,IL-9 水平升高时,IL-17 水平正常,可能在青年首发抑郁患者中 IL-9 水平无关 Th17 细胞分化。Th9 细胞可由 TGF- β 1 作用于 Th2 细胞,由 Th2 细胞转化而来,也可由 IL-4 联合 TGF- β 1 刺激 CD4⁺ 初始 T 细胞而产生^[6],本实验中青年首发抑郁患者血清 IL-4 和 TGF- β 1 水平不高,而 IL-9 水平升高,其原因尚需进一步探讨。

通过不同病程组各免疫相关细胞因子与 HAMD 量表各因子分的相关性分析可知:半年以内组,IFN- γ 与精神性焦虑呈负相关($P < 0.05$);IL-9 与躯体性焦虑、全身症状呈正相关;IL-17 与忧郁情绪、自杀呈正相关;半年至 2 年组,IFN- γ 与入睡困难、早醒、工作和兴趣呈负相关,与躯体性焦虑呈正相关($P < 0.05$);IL-9 与睡眠不深呈负相关;IL-17 与忧郁情绪呈负相关;2 年以上组,IFN- γ 与忧郁情绪、阻滞呈正相关($P < 0.05$);IL-4 与忧郁情绪呈正相关。提示细胞因子在不同病程可能参与了青年首发抑郁的发生发展。本课题组曾报道 IL-9、IL-6、TNF- α 可能参与了重度抑郁症发生发展^[7-9]。

总之,本研究采用了特异度和灵敏度相对较为局限的

ELISA 法,影响因素比化学发光法多,本研究的结果尚需进一步研究证实。细胞因子在抑郁症发病机制中的作用仍存在争议,抑郁症的病因复杂,其生物学异常涉及体内多个系统,各细胞因子间相互关系如何,细胞因子是否对抑郁症的发病起主要作用,还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Postal M, Appenzeller S. The importance of cytokines and autoantibodies in depression[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(1): 30-35.
- [2] Kim YK, Na KS, Shin KH, et al. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(5): 1044-1053.
- [3] Kim Won, Kim Ku, Hwang A, et al. Plasma levels of IL-23 and IL-17 before and after antidepressant treatment in patients with major depressive disorder[J]. *Psychiatry Investig*, 2013, 10(3): 294-299.
- [4] 毛丽娟,田峰,崔晓红,等. 首发抑郁障碍患者血清 IL-17 水平测定及相关研究[J]. *当代医学*, 2012, 18(11): 10-12.
- [5] Elyaman W, Bradshaw EM, Uyttenhove C, et al. IL-9 induces differentiation of TH17 cells and enhances function of FoxP3+ natural regulatory T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(31): 12885-12890.
- [6] Veldhoen M, Uyttenhove C, Van Snick J, et al. Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(12): 1341-1346.
- [7] 何军,毕斌,罗洁,等. 首发重度抑郁症患者不同亚类 T 淋巴细胞产生主要细胞因子水平的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(17): 112-115.
- [8] 何军,毕斌,罗洁,等. 血清 IL-6 水平在首发抑郁症患者中检测价值研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(21): 2978-2982.
- [9] 张丽,何军,毕斌,等. 首发重度抑郁症患者血清中促炎物质水平的检测[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2015, 35(1): 33-36.