

论著·临床研究

细胞因子和神经递质双重监测在乳腺癌患者伴发抑郁症防治中的研究^{*}

朱 青^{1,2}, 王 健^{3△}, 杨 蕙⁴, 孟 盼², 柳 卓²

(1. 湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院药学部, 湖南长沙 410013; 2. 湖南中医药大学/
湖南省中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室培育基地, 湖南长沙 410208;
3. 长沙市第三医院药学部, 湖南长沙 410015; 4. 湖南中医药大学第一附属医院中心实验室, 湖南长沙 410007)

摘 要: **目的** 探讨细胞因子和单胺类神经递质在乳腺癌伴发抑郁患者体内的水平及其对该病临床防治的重要意义。 **方法** 对 124 例乳腺癌住院患者进行抑郁评估, 并根据评分结果, 将其分为乳腺癌伴抑郁组 71 例, 乳腺癌不伴抑郁组 53 例; 同时选取身心健康的女性 45 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测各组患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)、多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)水平, 并分析其与乳腺癌伴发抑郁症的相关性。 **结果** 组间比较结果表明, 与对照组比较, 乳腺癌伴发或不伴发抑郁组患者血清 IL-6、TNF- α 均显著升高($P < 0.01$), 但仅乳腺癌伴发抑郁症患者血清 DA、5-HT 水平显著降低($P < 0.01$)。与乳腺癌不伴发抑郁组比较, 伴发抑郁症的乳腺癌患者血清 IL-6、TNF- α 水平显著升高而 DA、5-HT 水平显著降低($P < 0.01$)。Pearson 分析显示, IL-6、TNF- α 与乳腺癌伴发抑郁症呈正相关, 而 DA、5-HT 与乳腺癌伴发抑郁症则呈负相关($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, TNF- α 是乳腺癌伴发抑郁症发生的独立危险因素($P < 0.05$)。 **结论** 细胞因子水平增加和单胺类神经递质水平降低与乳腺癌伴发抑郁症的发生发展密切相关, 可作为临床监测的重要参考指标。

关键词: 炎症因子; 神经递质; 乳腺癌; 抑郁症

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.05.018

中图法分类号: R737.9; R446.1

文章编号: 1673-4130(2019)05-0579-04

文献标识码: A

Double monitoring of cytokines and neurotransmitters in the prevention and treatment of depression in breast cancer patients^{*}

ZHU Qing^{1,2}, WANG Jian^{3△}, YANG Hui⁴, MENG Pan², LIU Zhuo²

(1. Department of Pharmacy, Hu'nan Cancer Hospital/the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, Hu'nan 410013, China; 2. Hu'nan Key Laboratory of Chinese Materia Media Powder and Innovative Drugs Established by Provincial and Ministry Training Bases/Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hu'nan 410208, China; 3. Department of Pharmacy, Third Hospital of Changsha, Changsha, Hu'nan 410015, China; 4. Department of Central Laboratory, First Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hu'nan 410007, China)

Abstract: **Objective** To investigate the levels of cytokines and monoamine neurotransmitters in breast cancer patients with depression and their significance in clinical prevention and treatment of breast cancer. **Methods** Totally 124 inpatients with breast cancer were assessed for depression, and according to the score results, they were divided into 71 breast cancer patients with depression group and 53 breast cancer patients without depression group. At the same time, 45 healthy women were selected as the control group. Serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), dopamine (DA) and serotonin (5-HT) were measured by ELISA in each group, and their correlation with depression in breast cancer was analyzed. **Results** Compared with the control group, the serum levels of IL-6 and TNF- α in breast cancer patients with or without depression were significantly higher ($P < 0.01$), but the serum levels of DA and 5-HT in breast cancer patients with depression were significantly lower ($P < 0.01$). Compared with breast cancer patients

^{*} 基金项目: 湖南省中医药管理局资助课题(201779); 湖南省教育厅优秀青年基金资助项目(17B201)。

作者简介: 朱青, 女, 主管药师, 主要从事抗肿瘤专业临床药师相关研究。 △ 通信作者, E-mail: 546863658@qq.com。

本文引用格式: 朱青, 王健, 杨蕙, 等. 细胞因子和神经递质双重监测在乳腺癌患者伴发抑郁症防治中的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(5): 579-581.

without depression, the serum levels of IL-6 and TNF- α in breast cancer patients with depression increased significantly, while the levels of DA and 5-HT decreased significantly ($P<0.01$). Pearson analysis showed that IL-6 and TNF- α were positively correlated with depression in breast cancer, while DA and 5-HT were negatively correlated with depression in breast cancer ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that TNF- α was an independent risk factor for depression associated with breast cancer ($P<0.05$). **Conclusion** Increased levels of cytokines and decreased levels of monoamine neurotransmitters are closely related to the occurrence and development of depression in breast cancer, which can be used as an important reference index for clinical monitoring.

Key words: cytokines; neurotransmitters; breast cancer; depression

乳腺癌已成为全球女性中发病率和病死率均居首位的恶性肿瘤^[1]。近年来的研究一致认为,癌症患者普遍表现出明显的情绪不稳定,特别是抑郁情绪。同时,抑郁会减少癌症患者 20%~30% 的生存时间^[2]。促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 被认为与乳腺癌的发生密切相关^[3], 同时也参与了抑郁症的发生和发展^[4], 其是否与乳腺癌伴发抑郁症相关, 值得关注。此外, 多巴胺 (DA) 和 5-羟色胺 (5-HT) 等单胺神经递质被认为与抑郁症的发生密切相关, 其在乳腺癌伴发抑郁症患者体内是否也发生了改变, 笔者查阅文献尚未见报道。故本研究分别检测了乳腺癌伴发和不伴发抑郁症患者外周血中细胞因子和单胺神经递质的水平, 并通过对比分析, 深入探讨上述指标与乳腺癌伴发抑郁症的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 1—12 月在湖南省肿瘤医院住院的乳腺癌患者为研究对象。纳入标准: 21~65 岁女性乳腺癌患者; 疾病分期为 I~IV 期; 在过去的 3 个月内完成了乳腺癌的初步治疗 (手术、放疗、化疗), 但未接受内分泌治疗; 患者本人交流清晰, 自愿配合调查; 近 2 周末使用各种生物制剂、免疫抑制剂、抗抑郁药、抗焦虑药、其他精神病类用药; 无自身免疫性疾病或免疫缺陷病史, 且近 2 周无感染性疾病病史和发热史。排除标准: 导致认知功能存在障碍的风险因素, 如自身免疫疾病或胰岛素依赖型糖尿病; 长期使用类固醇或激素类药物; 2 周内发生重大生活应激事件发生等。另随机选取身心健康的女性 45 例作为对照组。所有纳入研究的患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 量表评定 研究对象入组后, 采用贝克抑郁自评量表 (BDI), 由 2 名精神科主治医师对所有被试者进行抑郁程度判定。根据评分结果, 将所有乳腺癌患者分为两组: 乳腺癌伴抑郁组 71 例; 乳腺癌不伴抑郁组 53 例。

1.2.2 细胞因子和单胺类神经递质检测 入选患者

于早晨 6:00—8:00 抽取空腹静脉血, 采用 4℃ 1 200 r/min 离心 15 min 后, 收集血清。随后采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测血样中 IL-6、TNF- α 等细胞因子和 DA、5-HT 等单胺类神经递质的水平, 检测方法严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件分析数据。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间均数比较采用单因素方差分析。血 IL-6、TNF- α 、DA、5-HT 与乳腺癌患者发生抑郁的相关性采用 Pearson 相关分析。乳腺癌患者伴发抑郁的相关危险因素分析采用二元 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞因子检测结果 与对照组比较, 乳腺癌患者无论是否伴有抑郁症, 其血清中的 IL-6、TNF- α 等炎性因子水平均显著升高 ($P<0.01$)。而与未伴发抑郁的乳腺癌患者相比, 伴发抑郁后, 患者血清中炎症因子水平进一步显著增强 ($P<0.01$)。见表 1。

表 1 血清中 IL-6 和 TNF- α 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)			
组别	<i>n</i>	IL-6	TNF- α
对照组	45	7.933 $\pm$ 3.989	12.833 $\pm$ 6.359
乳腺癌不伴发抑郁组	53	13.880 $\pm$ 3.943*	20.245 $\pm$ 9.089*
乳腺癌伴发抑郁组	71	18.825 $\pm$ 5.739*#	33.868 $\pm$ 9.293*#

注: 与对照组比较, * $P<0.01$; 与乳腺癌不伴发抑郁组比较, # $P<0.01$

2.2 单胺类神经递质检测结果 与对照组比较, 乳腺癌伴发抑郁患者血清中 5-HT、DA 等神经递质水平显著降低 ($P<0.01$), 但不伴发抑郁的乳腺癌患者血液中的神经递质未见有显著性差异。与乳腺癌不伴发抑郁组比较, 伴发抑郁组患者血清神经递质亦显著降低 ($P<0.01$)。见表 2。

表 2 血清中 5-HT 和 DA 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)			
组别	<i>n</i>	5-HT	DA
对照组	45	87.490 $\pm$ 20.255	9.398 $\pm$ 2.985
乳腺癌不伴发抑郁组	53	81.365 $\pm$ 22.456	8.952 $\pm$ 2.483
乳腺癌伴发抑郁组	71	50.799 $\pm$ 22.705*#	4.657 $\pm$ 2.071*#

注: 与对照组比较, * $P<0.01$; 与乳腺癌不伴发抑郁组比较, # $P<0.01$

2.3 IL-6、TNF-α、DA、5-HT 与乳腺癌伴发抑郁症的相关性分析 Pearson 分析发现,IL-6 和 TNF-α 与乳腺癌伴发抑郁症患者的 BDI 评分呈正相关,*r* 值分别为 0.348 和 0.887,差异有统计学意义($P<0.05$)。而 DA 和 5-HT 与 BDI 评分呈负相关,*r* 值分别为-0.763 和-0.838,差异也具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 血清 IL-6、TNF-α、DA、5-HT 与乳腺癌伴发抑郁症的相关性

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
IL-6	0.348	0.003
TNF-α	0.887	0.000
5-HT	-0.763	0.000
DA	-0.838	0.000

2.4 乳腺癌患者伴发抑郁症的相关危险因素 以乳腺癌是否伴发抑郁症为应变量,以 IL-6、TNF-α、DA、5-HT 为自变量,进行二元 Logistic 回归分析。结果显示,TNF-α 是乳腺癌患者伴发抑郁症的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 乳腺癌伴发抑郁症的相关危险因素分析

指标	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald	Exp(<i>B</i>)	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
IL-6	1.283	0.781	2.702	3.608	0.781~16.665	0.100
TNF-α	0.643	0.324	3.934	1.903	1.008~3.594	0.047
5-HT	-0.206	0.111	3.427	0.814	0.654~1.012	0.064
DA	-2.356	1.208	3.806	0.095	0.009~1.011	0.051

3 讨 论

抑郁的发生不仅可直接影响患者的情绪和认知,影响患者的生活质量,而且会导致乳腺癌的预后不良。杨明慧等^[5]研究认为,乳腺癌化疗后合并抑郁患者存在总体认知和记忆功能下降现象,并推测抑郁可能进一步加重乳腺癌术后或化疗后的认知障碍。故寻找乳腺癌并发抑郁症患者的异常血液指标,有助于更好地进行乳腺癌并发抑郁症的临床防治工作。

促炎细胞因子 IL-6 和 TNF-α 被认为与乳腺癌的发生发展密切相关。乳腺癌患者血清 IL-6 表达显著高于健康人群,且乳腺癌越严重,IL-6 水平越高^[6]。而 TNF-α 在预后较差的三阴性乳腺癌中表达率更高,且与乳腺浸润性导管癌的发展、侵袭、转移及耐药有关^[7]。此外,IL-6 和 TNF-α 等细胞因子与非器质性抑郁症之间也存在着密切的联系,其可通过激活患者下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)引起神经-内分泌紊乱,进而导致抑郁症的发生。本研究结果发现,与对照组比较,乳腺癌伴发及不伴发抑郁症患者的血清 IL-6 和 TNF-α 水平显著升高。与乳腺癌不伴发抑郁症患者相比,伴发抑郁症的乳腺癌患者血清细胞因子水平显著升高,差异有统计学意义。进一步通过

Pearson 分析发现,IL-6 和 TNF-α 水平与乳腺癌患者的抑郁程度呈正相关。采用二元 Logistic 分析发现,TNF-α 是乳腺癌伴发抑郁症发生的危险因素。故研究认为,乳腺癌患者的抑郁发生与其血清 IL-6 和 TNF-α 的水平变化密切相关。实时监测患者血清中 IL-6 和 TNF-α 水平对于乳腺癌伴发抑郁症的早期诊断具有重要的临床价值。

5-HT 和 DA 等神经递质与抑郁的发生密切相关,但临床脑部测量难度较大,故通过检测血液中神经递质的水平反映脑部水平得到了更加广泛的认可和应用^[8-9]。较多临床研究已证实,抑郁症患者血清 5-HT 和 DA 水平明显降低,抗抑郁治疗可有效逆转其在外周循环中的水平^[10]。但是在乳腺癌并发抑郁症患者体内,单胺神经递质水平是否异常,尚未见报道。本研究发现,与对照组比较,乳腺癌无抑郁症患者循环血中的 5-HT 和 DA 水平均无显著性差异;但乳腺癌伴发抑郁症患者血清 5-HT 和 DA 水平显著降低。进一步通过 Pearson 分析发现,5-HT 和 DA 与乳腺癌患者的抑郁程度呈负相关。因此,检测乳腺癌伴发抑郁症患者的 5-HT 和 DA 水平,对于有效防治乳腺癌伴发抑郁症,针对性预防患者情绪异常和认知功能下降,具有较好的参考价值。

4 结 论

IL-6、TNF-α 等细胞因子不仅可有效反映出机体的炎症状态,还可影响中枢神经递质 5-HT 和 DA 等的合成和分泌,参与抑郁症等脑疾病的发生^[11]。故本实验认为,细胞因子水平增加与单胺类神经递质水平降低可能参与了乳腺癌伴发抑郁症的发生发展,可用于乳腺癌伴发抑郁症的临床监测。

参考文献

[1] 师金,梁迪,李道娟,等. 全球女性乳腺癌流行情况研究[J]. 中国肿瘤,2017,26(9):683-690.

[2] ZABORA J, BRINTZENHOFESZOC K, CURBOW B, et al. The prevalence of psychological distress by cancer site[J]. Psychooncol, 2001, 10(1):19-28.

[3] 林曼,林秋生. 乳腺癌患者血清 TNF-α 和 IL-6 水平观察及临床意义[J]. 中国实用医药,2017,12(19):51-52.

[4] 马衡. 文拉法辛联合小剂量氨磺必利对重度抑郁症患者血清 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平的影响[J]. 泰山医学院学报,2018,39(1):73-74.

[5] 杨明慧,程怀东,陈振东,等. 乳腺癌化疗后抑郁情绪对其认知功能影响的研究[J]. 安徽医科大学学报,2015,50(5):645-647.

[6] 孙平,张洋,张静. 乳腺癌患者血清内 IL-6 和 CCL-18 的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学,2015,23(8):1072-1074.

[7] 晏曼婧. 跨模型 TNF 在乳腺癌中的表达及化疗抵抗作用的研究[D]. 武汉:华中科技大学,2014. (下转第 585 页)

度(56.43%),在临床中对于 AMH 低于 1.60 ng/mL 的女性需要关注其卵巢储备功能,尤其是针对有生育需求的适龄妇女,能够在一定程度上反映出其卵巢功能异常情况,而且不受其他指标的影响^[9]。同时,也发现卵巢储备功能异常患者采用 AMH 的检出率为 86%,采用 FSH 检出率为 76%,采用 AMH 联合 FSH 检查的检出率为 94%($P<0.05$);这主要是由于 FSH 作为能够促进卵泡成熟的激素,其对于卵巢储备功能的预测会随着月经周期变化而变化。有研究显示,FSH 值 ≥ 10 U/L,对患者的卵巢储备功能预测水平较高,但灵敏度存在一定的差异^[10],妇女的基础 FSH 水平在不同的月经周期会存在波动现象,但是基础 FSH 正常者波动范围较小,波动范围较大也会反映出卵巢储备能力下降。而且,在卵巢储备功能下降初期,AMH 就会出现改变,就正常排卵的女性,AMH 和 FSH 都能准确反映出卵巢生殖储备功能的下降及对将来储备功能的预测^[11-12];本研究采用 FSH 检测的临界值为 7.56 mIU/mL,灵敏度低于 AMH,AMH 对早期卵巢储备功能下降灵敏度更高。不过,两者联合的异常检出率更高。在临床对卵巢储备功能进行评估的时候,虽然单一采用 AMH 检测也可以具有较高的检出率,但是采用 FSH 联合 AMH 进行评测效果更佳,在对卵巢储备功能进行检查的时候可以根据患者情况选择采用 AMH 和(或)FSH 水平测定结果进行预测。

4 结 论

女性的卵巢储备功能可以通过 AMH 或 FSH 等指标进行评价,AMH 检测的稳定性更高,优于 FSH 的检测稳定性,而且 AMH 联合 FSH 检查的检出率更高,临床对卵巢功能筛查可以选择联合检查,避免漏诊情况发生,而对于早期卵巢功能异常患者可以采用 AMH 检查,避免不必要的医疗浪费。

参考文献

- [1] 徐金龙,王依屹,蒋国静,等.血清抗苗勒氏管激素检测在多囊卵巢综合征中的临床应用[J].国际检验医学杂志,2017,38(1):35-36.
- [2] 徐慧玉,冯瑛,曾琳,等.育龄女性月经周期内及周期间血
- (上接第 581 页)
- [8] 张春荣,王帅.疏肝解郁胶囊对脑卒中后抑郁患者血浆去甲肾上腺素及多巴胺水平的影响[J].医药导报,2014,33(2):197-199.
- [9] 李永超,彭亮,王高华,等.炎症因子、皮质醇、5-羟色胺与抑郁严重程度关系的初步研究[J].国际精神病学杂志,2015,42(6):6-9.
- [10] 王佩蓉,杨春玉.中西医结合治疗抑郁症的疗效及对患者

- 清抗苗勒管激素水平的变化研究[J].实用妇产科杂志,2017,33(5):358-362.
- [3] PANKHURST M W. A putative role for anti-Müllerian hormone (AMH) in optimising ovarian reserve expenditure. [J]. J Endocrinol,2017,233(1):R1.
- [4] 王虎生,阮祥燕,李雪,等.抗苗勒管激素与抑制素 B 对多囊卵巢综合征的临床预测价值[J].首都医科大学学报,2017,38(4):492-497.
- [5] RODRIGUEZWALLBERG K A, WIKANDER I. Abstract P2-12-05: predictive value of serum anti-Müllerian hormone (AMH) in the outcome of emergency fertility preservation treatments indicated by breast cancer[J]. Cancer Res,2017,77(4 Supplement):P2-12.
- [6] VAN TILBORG T C, DERKSSMEETS I A P, BOS A M E, et al. Serum AMH levels in healthy women from BRCA1/2 mutated families: are they reduced[J]. Hum Reprod,2016,31(11):2651.
- [7] 高姗,李荷馨,谭季春,等.育龄妇女的年龄与血清抗苗勒管激素水平的关系[J].实用妇产科杂志,2017,33(5):394-395.
- [8] 彭龙平,邵永,王岑岑,等.血清抗苗勒管激素与精液参数的相关性分析[J].中华男科学杂志,2017,23(6):531-535.
- [9] MECZEKALSKI B, CZYZYK A, KUNICKI M, et al. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in its assessment [J]. J Endocrinol Invest,2016,39(11):1259-1265.
- [10] 卫婷婷,陈贤政,石兰英,等.坤泰胶囊调节抗苗勒氏管激素水平改善卵巢功能的研究概况[J].中医杂志,2018,64(1):74-77.
- [11] 陈瑛,郁琦.高龄妊娠相关问题:年龄与卵巢功能--对卵巢衰老的认识[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(1):68-70.
- [12] KOTANIDIS L, NIKOLETTOS K, PETOUSIS S, et al. The use of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels and antral follicle count (AFC) to predict the number of oocytes collected and availability of embryos for cryopreservation in IVF. [J]. J Endocrinol Invest,2016,39(12):1459-1464.

(收稿日期:2018-09-11 修回日期:2018-11-22)

- 血清单胺类神经递质的影响[J].中华中医药学刊,2017,35(5):1336-1339.
- [11] 牛海玲,马琳,王廉昌,等. IL-1、IL-2、IL-6、TNF- α 在脑卒中后抑郁患者血清中的表达及其临床意义[J].现代医学,2016,44(1):89-91.

(收稿日期:2018-09-21 修回日期:2018-12-09)