

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.32.023
文章编号: 1005-8982 (2018) 32-0117-04

抑郁症患者血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平及其意义

陆梅娟¹, 莫亚莉²

(1. 浙江省湖州市第三人民医院 心身科, 浙江 湖州 313000; 2. 浙江省杭州市第七人民医院 精神科, 浙江 杭州 310013)

摘要: 目的 探讨抑郁症患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8 (IL-8)、细胞间黏附分子 (ICAM-1)、核因子- κ B (NF- κ B) 水平及其意义。**方法** 选择 2016 年 1 月-2017 年 12 月在该院就诊的抑郁症患者 80 例作为抑郁症组, 健康体检者 80 例作为对照组。采用酶联免疫吸附实验测定血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平。采用汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评定患者的抑郁情绪。**结果** 抑郁症组患者血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平和 HAMD 评分高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平和 HAMD 评分低于治疗前 ($P < 0.05$)。抑郁症患者血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平与 HAMD 评分呈正相关 ($P < 0.05$)。抑郁症患者血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1 与 NF- κ B 水平呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论** 抑郁症患者血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平升高, 炎症反应参与抑郁症的发病过程。

关键词: 抑郁症; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-8; 细胞间黏附分子; 核因子- κ B。

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

Serum levels of TNF- α , IL-8, ICAM-1 and NF- κ B and their significance in patients with depression

Mei-juan Lu¹, Ya-li Mo²

(1. Department of Psychosomatic Division, Huzhou Third People's Hospital, Huzhou, Zhejiang 313000, China;
2. Department of Psychiatry, Hangzhou Seventh People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310013, China)

Abstract: Objective To investigate the serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 8 (IL-8), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and nuclear factor- κ B (NF- κ B) in the patients with depression and their significance. **Methods** Eighty patients with depression treated in Huzhou Third People's Hospital from January 2016 to December 2017 were selected as the depression group and 80 healthy persons were selected as the control group. Serum TNF- α , IL-8, ICAM-1 and NF- κ B levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Patients' depressive mood was assessed using the Hamilton Depression Scale (HAMD). **Results** The serum levels of TNF- α , IL-8, ICAM-1 and NF- κ B, and HAMD scores in the depression group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The serum TNF- α , IL-8, ICAM-1 and NF- κ B levels and HAMD scores after treatment were lower than those before treatment in the depression group ($P < 0.05$). The serum TNF- α , IL-8, ICAM-1 and NF- κ B levels were positively correlated with HAMD scores in the patients with depression ($P < 0.05$). The levels of serum TNF- α , IL-8 and ICAM-1 in the patients with depression were negatively correlated with the level of NF-

κ B ($P < 0.05$). **Conclusions** The serum levels of TNF- α , IL-8, ICAM-1 and NF- κ B are elevated in the patients with depression. The inflammatory responses are involved in the pathogenesis of depression.

Keywords: depression; tumor necrosis factor- α ; interleukin 8; intercellular adhesion molecule; nuclear factor- κ B

抑郁症是一种心境障碍或情感障碍, 发病机制复杂^[1]。研究发现, 免疫异常引起的炎症反应在抑郁症发生中具有重要作用, 如抑郁症患者肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等多种炎症因子水平升高^[2]。核因子- κ B (factor- κ B, NF- κ B) 为一种中心转录因子, TNF- α 、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1) 为受 NF- κ B 调控的前炎症递质^[3-4], 在多种疾病的炎症反应中发挥作用, 但抑郁症患者血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平及其相关性尚不清楚, 本文对其进行研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2016 年 1 月-2017 年 12 月在浙江省湖州市第三人民医院就诊的抑郁症患者 80 例作为抑郁症组, 健康体检者 80 例作为对照组。抑郁症组患者年龄 (33.14 ± 8.78) 岁; 男性 42 例, 女性 38 例; 总病程 (41.23 ± 24.35) 个月, 本次病程 (5.63 ± 3.24) 个月; 对照组年龄 (32.74 ± 4.12) 岁; 男性 41 例, 女性 39 例。抑郁症组与对照组年龄、性别比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.1.1 纳入标准 年龄 16 ~ 60 岁, 资料完整, 自愿参与研究。

1.1.2 排除标准 妊娠期、哺乳期女性, 合并其他精神疾病者, 严重躯体疾病者, 6 个月内服用激素制剂和免疫调节剂者, 14 d 内服用解热镇痛药及精神药物者, 有炎症、创伤、发热史者, 急慢性感染者, 酒精和药物滥用史者。

1.2 方法

1.2.1 抑郁症治疗 抑郁症组患者给予帕罗西汀 (浙江尖峰药业有限公司, 规格: 20 mg, 批准日期: 2015 年 5 月 26 日, 国药准字: H20040533) 治疗 6 周 (20 mg/次, 1 次/d, 口服), 治疗期间不合用其他治疗。

1.2.2 血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平测定 抑郁症组患者抽取治疗前后外周静脉血, 对照组患者抽取体检当日外周静脉血。分离血清, 采用酶联免疫吸附实验测定血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平, 试剂盒购自上海沪震生物公司。

1.2.3 汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分 采用 HAMD 量表评定患者精神情况, HAMD 量表评分 0 ~ 8 分为正常, 9 ~ 19 分为可能抑郁, 20 ~ 34 分为抑郁, >35 分为严重抑郁症。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用独立样本 t 检验或配对 t 检验, 相关性分析用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平和 HAMD 评分比较

两组患者血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平和 HAMD 评分比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 抑郁症组血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平和 HAMD 评分高于对照组。见表 1。

表 1 两组患者血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平和 HAMD 评分比较 ($n=80$, $\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α / (ng/L)	IL-8 / (ng/L)	ICAM-1 / (ng/L)	NF- κ B / (ng/L)	HAMD 评分
对照组	178.78 \pm 74.27	19.04 \pm 6.53	167.58 \pm 31.25	96.47 \pm 28.78	6.35 \pm 3.24
抑郁症组	263.12 \pm 81.03	68.49 \pm 9.03	237.46 \pm 51.24	186.38 \pm 47.39	35.28 \pm 7.64
t 值	6.863	39.690	10.414	14.504	31.181
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 抑郁症患者治疗前后血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平和 HAMD 评分比较

抑郁症患者治疗前后血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、

NF- κ B 水平和 HAMD 评分比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平和 HAMD 评分低于治疗前。见表 2。

表 2 抑郁症患者治疗前后血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平和 HAMD 评分比较 ($n = 80, \bar{x} \pm s$)

时间	TNF- α / (ng/L)	IL-8 / (ng/L)	ICAM-1 / (ng/L)	NF- κ B / (ng/L)	HAMD 评分
治疗前	263.12 \pm 81.03	68.49 \pm 9.03	237.46 \pm 51.24	186.38 \pm 47.39	35.28 \pm 7.64
治疗后	194.35 \pm 74.24	24.62 \pm 6.64	184.26 \pm 35.47	108.35 \pm 32.16	8.47 \pm 3.52
差值	68.77 \pm 12.14	43.87 \pm 9.56	53.20 \pm 6.37	78.06 \pm 16.57	26.73 \pm 2.41
t 值	50.667	41.044	74.699	42.136	99.203
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 抑郁症患者血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平与 HAMD 评分的相关性

抑郁症患者血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平与 HAMD 评分呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 抑郁症患者血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平与 HAMD 评分的相关性

指标	r 值	P 值
TNF- α	0.617	0.000
IL-8	0.563	0.000
ICAM-1	0.641	0.000
NF- κ B	0.592	0.000

2.4 抑郁症患者血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1 与 NF- κ B 水平的相关性

抑郁症患者血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1 与 NF- κ B 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 抑郁症患者血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1 与 NF- κ B 水平的相关性

指标	r 值	P 值
TNF- α	0.627	0.000
IL-8	0.574	0.000
ICAM-1	0.612	0.000

3 讨论

抑郁症的发病机制包括心理应激、单胺递质功能紊乱、海马损伤等。大量研究表明, 神经系统-内分泌系统-免疫系统联系密切, 并相互作用, 任何一个方面异常都可引起其他环节异常。免疫功能异常引起的炎症状态在抑郁症发生中的作用引起大家关注^[5]。

抑郁症免疫方面的研究集中在细胞因子和免疫细胞方面^[6-7]。抑郁症患者常伴有免疫细胞数量变化和免疫功能下降, 抑郁症患者外周细胞免疫功能受损, 促炎细胞因子水平升高, 免疫细胞因子影响局部脑结构和神经内分泌功能^[6-7]。抑郁症的炎症细胞因子学说认为, 免疫细胞核炎症细胞因子在心理-神经-免疫功能失衡中具有重要作用, 神经-免疫的相互作用和炎症反应过程参与抑郁症的发病。

NF- κ B 为核转录因子, 具有多项调节作用, 主要以 P65 和 P50 形成的二聚体形式存在, 在多种免疫活性细胞、毛细血管内皮细胞、肾小球上皮细胞等多种细胞中广泛表达^[8]。NF- κ B 正常情况下以失活状态存在于细胞质中, 当细胞受到外界因素刺激时, NF- κ B 被活化, 并转入细胞核, 调整 TNF- α 、IL-8、ICAM-1 等多种炎症相关因子的基因表达, TNF- α 等因子的释放增加可进一步激活 NF- κ B, 激活的 NF- κ B 促进大量 IL-8 等细胞因子的产生和释放, 导致最初的炎症信号被扩大, 形成瀑布式炎症反应^[9]。TNF- α 、IL-8 和 ICAM-1 等细胞因子都受 NF- κ B 调控。TNF- α 有巨噬细胞和单核细胞产生, 是一种单核因子, 可增加过氧化物阴离子的产生、刺激细胞脱颗粒、促进中性粒细胞黏附, 从而刺激机体炎症反应的发生^[10]。TNF- α 还可促进白细胞介素-2 等淋巴因子的生成, 临床上在心血管疾病、恶性肿瘤、感染性疾病等多种疾病的病理生理过程中发挥重要作用^[11]。IL-8 是由上皮细胞和巨噬细胞等分泌的一种细胞因子, 主要生物学活性是吸引中性粒细胞并激活中性粒细胞, IL-8 和中性粒细胞接触后, 中性粒细胞发生形态变化, 并游走到反应部位释放活性物质, 导致机体局部发生炎症反应^[12-13]。ICAM-1 可介导细胞与细胞外基质间, 以及细胞与细胞间相互黏连的一种跨膜糖蛋白, 可促进白细胞聚集、黏附和浸润, 促进

淋巴细胞活化,介导免疫炎症反应,ICAM-1 的持续表达可引起组织器官的损伤^[14-15]。抑郁症患者存在免疫炎症反应,如张海娜等^[16]研究发现抑郁行为小鼠额叶皮层 TNF- α 、NF- κ B p65 蛋白水平升高;钟笑梅等^[17]研究发现老年抑郁症患者血清 IL-6 和 IL-8 水平升高,认为老年抑郁症患者存在免疫失调,慢性炎症反应可能是认知损害的影响因素;马柯等^[18]研究显示 TNF- α 为促炎细胞因子,在抑郁症的发生、发展和药理机制中发挥重要作用。

本研究发现,抑郁症患者血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水著升高,经治疗后血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平下降,血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1 与 NF- κ B 水平呈正相关,表明抑郁症患者存在免疫炎症反应,抑郁症患者 NF- κ B 激活, NF- κ B 激活后促进 TNF- α 、IL-8、ICAM-1 等炎症递质基因表达,参与抑郁症的炎症反应。TNF- α 作为前炎症细胞因子,其水平升高后激活 NF- κ B, NF- κ B 活化反过来进一步促进 TNF- α 分泌,导致炎症信号放大,形成瀑布式的炎症反应。本研究还发现,抑郁症患者血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平与 HAMD 评分呈正相关,表明血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平与抑郁症患者的严重程度有关,可用于反映抑郁症患者的病情严重程度。

综上所述,抑郁症患者血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平升高, NF- κ B 可能为抑郁症炎症的中介因子, NF- κ B 的活化促进炎症细胞因子的表达,参与抑郁症的免疫炎症反应,血清 TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B 水平还可用于评估抑郁症的严重程度。

参 考 文 献:

- [1] KIECOLT-GLASER J K, DERRY H M, FAGUNDES C P. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat[J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(11): 1075-1091.
- [2] 马春燕,张晨. 抑郁症神经炎症机制研究进展[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(14): 33-35.
- [3] MA W, SHEN D, LIU J, et al. Statin function as an anti-inflammation therapy for depression in patients with coronary artery disease by downregulating interleukin-1 β [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(2): 129-135.
- [4] ZHANG Y, ZHAO Y, PAN F, et al. EGb761 attenuates depressive-like behaviours induced by long-term light deprivation in C57BL/6J mice through inhibition of NF- κ B-IL-6 signalling pathway[J]. *Cent Eur J Immunol*, 2016, 41(4): 350-357.
- [5] BYRNE M L, O'BRIEN-SIMPSON N M, MITCHELL S A, et al. Adolescent-onset depression: are obesity and inflammation developmental mechanisms or outcomes[J]. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2015, 46(6): 839-850.
- [6] MAZZA M, MARANO G, TRAVERSI G, et al. The complex interplay of depression, inflammation and omega-3: state of the art and progresses in research[J]. *Clin Ter*, 2015, 166(3): e242-e247.
- [7] RETHORST C D, BERNSTEIN I, TRIVEDI M H. Inflammation, obesity, and metabolic syndrome in depression: analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)[J]. *J Clin Psychiatry*, 2014, 75(12): e1428-e1432.
- [8] CAVIEDES A, LAFOURCADE C, SOTO C, et al. BDNF/NF- κ B signaling in the neurobiology of depression[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(21): 3154-3163.
- [9] JIANG W D, TANG R J, LIU Y, et al. Manganese deficiency or excess caused the depression of intestinal immunity, induction of inflammation and dysfunction of the intestinal physical barrier, as regulated by NF- κ B, TOR and Nrf2 signalling, in grass carp (*ctenopharyngodon idella*)[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2015, 46(2): 406-416.
- [10] YRONDI A, SPORER M, Péran P, et al. Electroconvulsive therapy, depression, the immune system and inflammation: a systematic review[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(1): 29-51.
- [11] KÖHLER C A, FREITAS T H, MAES M, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2017, 135(5): 373-387.
- [12] BAHRAMABADI R, FATHOLLAHI M S, HASHEMI S M, et al. Serum levels of IL-6, IL-8, TNF- α , and TGF- β in chronic hbv-infected patients: effect of depression and anxiety[J]. *Lab Med*, 2017, 49(1): 41-46.
- [13] BARRY A, O'HALLORAN K D, MCKENNA J P, et al. Plasma IL-8 signature correlates with pain and depressive symptomatology in patients with burning mouth syndrome: results from a pilot study[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(2): 158-165.
- [14] KIECOLT-GLASER J K, FAGUNDES C P, ANDRIDGE R, et al. Depression, daily stressors and inflammatory responses to high-fat meals: when stress overrides healthier food choices[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(3): 476-482.
- [15] JUENGST S B, KUMAR R G, FAILLA M D, et al. Acute inflammatory biomarker profiles predict depression risk following moderate to severe traumatic brain injury[J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2015, 30(3): 207-218.
- [16] 张海娜,徐慧,余旭奔,等. 辛伐他汀对脂多糖诱导的小鼠抑郁行为及神经炎症的影响[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(3): 373-378.
- [17] 钟笑梅,王艳华,吴章英,等. 老年抑郁症患者血清 IL-6, IL-8 水平及其与认知功能的关系研究[J]. *临床医学工程*, 2016, 23(7): 943-945.
- [18] 马柯,张洪秀,王广燕,等. TNF- α 在抑郁症中的作用和机制研究[J]. *生命科学*, 2015, 27(5): 574-581.

(童颖丹 编辑)