

首发抑郁患者经氟西汀与米氮平联合治疗前后 血中细胞因子水平的变化研究

黄邦锋,卓妙芳,吴志杰,高镇松

(汕头市第四人民医院检验科,广东汕头 515021)

摘要:目的 分析米氮平与氟西汀联合治疗对首发抑郁患者血清白细胞介素(IL)-2、IL-6 及肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平的影响。方法 将 2016 年 12 月至 2017 年 4 月 120 例首发抑郁患者按照随机数字表法分为对照组与观察组,每组 60 例。对照组患者采用马普替林治疗,观察组采用米氮平联合氟西汀治疗。治疗前及治疗 3 个月后采用酶联免疫吸附试验检测 IL-2、IL-6 及 TNF- α 水平,并采用抑郁自评量表(SDS)进行评分,观察治疗期间 2 组患者产生的不良反应。**结果** 2 组患者治疗前 IL-6、TNF- α 及 IL-2 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组患者上述指标较治疗前均明显降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者治疗 3 个月期间产生困倦感、口干的患者例数分别为 8、5 例,对照组分别为 18、13 例,2 组比较差异有统计学意义($\chi^2=3.905, P=0.048; \chi^2=3.870, P=0.049$)。观察组临床治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=8.086, P=0.004$)。SDS 评分与血清 IL-2、IL-6 及 TNF- α 水平呈显著正相关($r=0.839\ 5, 0.876\ 6, 0.791\ 8, P<0.05$)。**结论** 米氮平联合氟西汀可有效降低患者的 IL-2、IL-6 及 TNF- α 水平,在治疗首发抑郁症方面值得临床推广。

关键词:米氮平; 氟西汀; 首发抑郁症; 细胞因子**中图法分类号:**R749.4+1**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2018)21-3278-03

抑郁症又称为抑郁障碍,主要的临床症状表现为心境低落、思维迟缓、意志活动减退等,同时还会伴有认知功能损伤与自杀行为等症状,已成为危害人类精神健康的重要精神疾病^[1]。目前临床中治疗首发抑郁症的常用药物为米氮平与氟西汀,可有效降低患者的白细胞介素(IL)-2、IL-6 及肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平^[2]。本研究分析了米氮平与氟西汀对首发抑郁患者血清 IL-2、IL-6 及 TNF- α 水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016 年 12 月至 2017 年 4 月本院收治的 120 例首发抑郁患者,按照随机数字表法分为对照组与观察组,每组 60 例。纳入标准:(1)发病年龄为 18~60 岁。(2)未出现其他的精神疾病。(3)无其他合并的心、肝、肾等重要脏器功能障碍。(4)未服用相关的抗抑郁药物。排除标准:(1)符合除抑郁以外的其他精神疾病诊断标准的患者。(2)心、脑血管疾病,以及高血压患者。对照组患者服用马普替林进行治疗,其中男 25 例,女 35 例,年龄 31~44 岁,平均(37.51 \pm 3.26)岁;观察组服用米氮平联合氟西汀进行治疗,其中男 18 例,女 42 例,年龄 32~49 岁,平均(40.13 \pm 2.28)岁。2 组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准后进行。

1.2 仪器与试剂 Thermo Multiskan MK3 酶标仪, Thermo Wellwash MK2 洗板机,37 $^{\circ}$ C 温育箱, Ther-

mo F3 移液器,上海百蕊生物公司 IL-2 酶联免疫吸附试验(ELISA 法)检测试剂盒,批号为 401170506,上海百蕊生物公司 IL-6 ELISA 法检测试剂盒,批号为 401170409,上海百蕊生物公司 TNF- α ELISA 法检测试剂盒,批号为 401170411。校准品及质控品为上海百蕊生物公司配套产品。

1.3 方法

1.3.1 检测方法 2 组患者均在治疗前,以及治疗 3 个月后抽取静脉血,分别放置于不同的试管中,待血液标本凝固后,采用 3 500 r/min 离心 10 min,然后吸取标本中的血清(不能及时测定的标本,将血清标本置于-20 $^{\circ}$ C 保存,复融后检测)采用 ELISA 法在酶标仪上定量检测 IL-2、IL-6 及 TNF- α 等细胞因子水平。严格按说明书操作,选择 5 点定标,以标准物水平为横坐标,OD 值为纵坐标,绘制标准曲线。然后做质控,质控通过后再行样品检测。

1.3.2 治疗方法 对照组:口服马普替林,每天服用量为 25 mg,每次 25 mg,每天 1 次,依据患者病情的轻重酌情增加药量,最大增加至 200 mg/d。观察组:口服米氮平(每次 15 mg,每天 1 次)联合氟西汀(每次 20 mg,每天 1 次),依据患者病情的轻重酌情增加药量,最大增加至 40 mg/d。

1.3.3 观察指标 由本研究团队中工作 5 年以上的 2 名精神科执业医师对患者临床治疗效果进行评估,判断为有效、显效、无效。总有效率=(有效例数+显效例数)/每组总例数 \times 100%。采用抑郁自评量表(SDS)在治疗前及治疗 3 个月对患者进行评分,包

括 20 个项目,采用 4 级评分法,总分=粗分×1.25 后取整数,其中 53~62 分为轻度抑郁,>62~72 分为中度抑郁,72 分以上为重度抑郁。观察 2 组患者治疗 3 个月期间的不良反应,包括中枢神经系统反应与自主神经系统反应,如困倦感、口干等症状。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间

比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者治疗前后的细胞因子水平比较 2 组患者治疗前 IL-6、TNF- α 及 IL-2 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2 组患者上述指标均明显降低,与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组上述指标明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后的细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	IL-6		TNF- α		IL-2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	54.15±8.89	44.28±9.15*	13.74±2.52	6.86±3.76*	5.83±2.15	4.26±2.75*
观察组	60	51.13±7.85	39.29±10.15*	12.14±3.52	4.13±3.44*	5.97±2.87	3.14±1.25*
<i>t</i>		1.072	2.828	1.074	4.149	0.302	2.872
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

2.2 2 组患者不良反应发生情况比较 观察组患者治疗 3 个月期间产生困倦感、口干的患者例数分别为 8、5 例,对照组分别为 18、13 例,2 组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 3.905, P = 0.048; \chi^2 = 3.870, P = 0.049$)。

2.3 2 组患者的临床治疗有效率比较 观察组临床治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.086, P = 0.004$),见表 2。

表 2 2 组患者的临床治疗有效率比较[n(%)]

组别	n	有效	显效	无效	总有效率
对照组	60	35(58.33)	13(21.67)	12(20.00)	48(80.00)
观察组	60	42(70.00)	16(26.67)	2(3.33)	58(96.67)

2.4 所有患者治疗前后细胞因子水平与 SDS 评分的关系 治疗 3 个月后,所有患者的血清 IL-2、IL-6 及 TNF- α 水平与 SDS 评分均明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步进行相关分析发现,SDS 评分与血清 IL-2、IL-6 及 TNF- α 水平呈显著正相关($r = 0.8395, 0.8766, 0.7918, P < 0.05$)。见表 3 及图 1~3。

表 3 所有患者治疗前后细胞因子水平与 SDS 评分($\bar{x} \pm s, n = 120$)

时间	SDS 评分(分)	IL-6(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	IL-2(pg/mL)
治疗前	78.0±11.3	51.13±7.85	12.14±3.52	5.97±2.87
治疗后	36.0±8.2	39.29±10.15	4.13±3.44	3.14±1.25
<i>t</i>	15.34	7.53	8.39	3.69
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

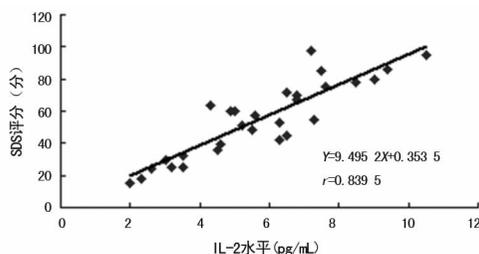


图 1 SDS 评分与 IL-2 的相关分析

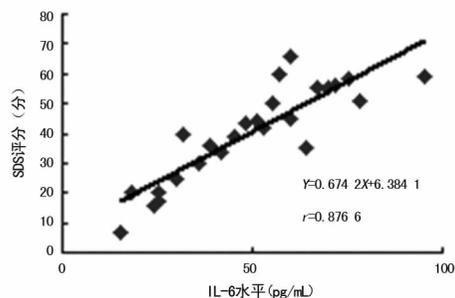


图 2 SDS 评分与 IL-6 的相关分析

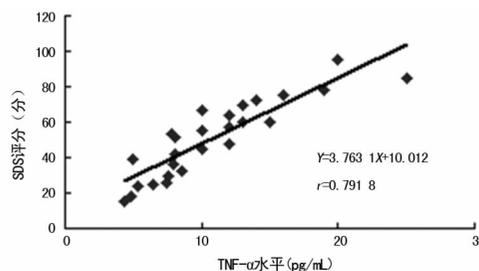


图 3 SDS 评分与 TNF- α 的相关分析

3 讨 论

目前我国抑郁症的患病率为 4.4%,同时女性患者多于男性患者^[3]。抑郁症的主要临床特征为具有明显并且持续时间较长的心情低落现象,并且该疾病

具有较强的反复性,若未予以重视,患者将会出现意志活动减退、思维迟缓等现象,甚至会产生极端行为,不仅对患者,同时对患者家庭产生严重影响,因此必须对患者采取及时有效的治疗^[4]。对于该疾病的治疗方针主要包括如下三方面内容:(1)提升患者的治愈率,消除患者的不良行为;(2)提高患者的生存质量;(3)预防该疾病的再次复发。

经典观点认为抑郁的发生主要与单胺类神经递质如 5-羟色(5-HT)及去甲肾上腺素(NE)水平低下有关。近年来随着医疗水平的不断发展,发现抑郁症与免疫系统功能紊乱有紧密关联,尤其是与细胞因子异常分泌更具有紧密联系,主要包括 IL-2、IL-6 及 TNF- α 等^[5]。经米氮平联合氟西汀治疗后,随 SDS 评分降低,血细胞因子水平也相应降低,且呈直线相关,细胞因子水平与 SDS 评分密切相关。而当其水平处于平衡状态时,患者的抑郁症状将会有所改善^[6]。这也说明炎症反应与抑郁症病情有密切的关系^[7]。

马普替林与米氮平或者氟西汀都是临床中治疗抑郁症的药物,然而二者在药效方面却存在一定的差异。马普替林通过口服会有良好的吸收效果,然而吸收的时间较长,当服用该药物 9~15 h 后,才会有效地发挥药效,并且药物消除的半衰期为 40 h^[8],同时服用该药物会减慢胃肠的正常运转,若患者服用的药物量过多,则会使胃肠运转更加缓慢,并且药物进入全身血液循环的相对量为 65%~75%,并未完全发挥所有功效^[9]。而氟西汀的消除半衰期为 5~6 h^[10],时间远长于马普替林,服用氟西汀后,药物将在较短时间内发挥药效,同时服用该药物不会对肠胃造成刺激,不会减慢胃肠的正常运转,具有良好的吸收功能^[11]。氟西汀进入全身血液循环的相对量高达 90%,可有效地发挥药物的所有功效,有效地抑制 IL-2、IL-6 及 TNF- α 等细胞因子水平升高^[12],其对细胞因子代谢的影响机制在于能够将多余的细胞因子进行消除,并伴随身体的新陈代谢排出体外。除此之外,服用氟西汀后,患者出现的不良反应较少,具有较高的安全性^[13]。

本研究中对照组患者采用马普替林治疗,观察组采用米氮平联合氟西汀治疗,治疗 3 个月后,观察组 IL-2、IL-6 及 TNF- α 水平明显低于对照组,采用米氮平联合氟西汀治疗产生的药物不良反应明显少于采用马普替林治疗,而且观察组患者的临床治疗有效率明显高于对照组患者。说明米氮平联合氟西汀治疗抑郁症具有明显的优势,这可能是由于选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)类抗抑郁药,例如氟西汀可以通过 p38MAPK 和 NF- κ B 两条信号通路的机制来产生抗炎作用,并且氟西汀还能够抑制细胞因子基因的表达^[14]。

综上所述,本研究认为服用米氮平联合氟西汀对

于治疗首发抑郁症具有显著疗效,不仅可有效改善患者的临床症状,增强患者对抗疾病的信心,同时可有效地提升患者的康复率^[15],更能为临床医师提供更为可靠的诊疗依据,可作为未来一段时间治疗首发抑郁症的首选方式^[16]。由于本次研究样本容量有限,因而关于米氮平与氟西汀对首发抑郁患者血清 IL-2、IL-6 及 TNF- α 水平的远期影响仍需今后大样本研究进一步观察。

参考文献

- [1] 张雅红,薛芬,闫青红,等.不同 SSRIs 对首发抑郁症患者疗效及社会功能改善作用比较[J].精神医学杂志,2012,25(2):85-86.
- [2] 王华永,李佩虔,马元业.米安色林对首发抑郁症的临床疗效[J].四川精神卫生,2014,27(2):162-163.
- [3] 马素杰,王润泽,马元业.阿戈美拉汀治疗首发抑郁症的临床效果[J].四川精神卫生,2016,29(4):319-322.
- [4] 胡维,张才溢,王佳佳,等.氟西汀对首发迟滞性抑郁症患者血清超敏 C 反应蛋白水平的影响及其与病情的相关性研究[J].精神医学杂志,2015,28(2):106-108.
- [5] 田博,刘彬.抗抑郁药物对抑郁症患者血清细胞因子的影响[J].精神医学杂志,2012,28(6):430-431.
- [6] 赵来田,李庆方,杨洁,等.米氮平与氟西汀治疗老年期首发抑郁症对照研究[J].临床心身疾病杂志,2011,17(2):106-107.
- [7] 杨媛.炎症反应与抑郁症[J].神经疾病与精神卫生,2016,16(3):271-274.
- [8] 余新良.米氮平与氟西汀治疗抑郁症对照观察[J].中国实用神经疾病杂志,2012,15(7):15-16.
- [9] 余早勤,张程亮,向道春,等.不同抗抑郁药在小鼠体内的时辰药理学研究[J].中国神经精神疾病杂志,2014,40(12):705-709.
- [10] 冀伟.米氮平与阿米替林对首发抑郁症患者脑电图的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2014,40(14):25-26.
- [11] 赵玉香.文拉法辛缓释剂与氟西汀治疗抑郁症的疗效及安全性分析[J].临床心身疾病杂志,2016,22(z2):98.
- [12] 袁刚,叶文莉.文拉法辛缓释剂与帕罗西汀治疗抑郁症的对照研究[J].临床精神医学杂志,2014,24(1):42-44.
- [13] 李卫军,金丝畅.度洛西汀与文拉法辛缓释剂治疗抑郁症对照研究[J].临床心身疾病杂志,2012,18(6):509-510.
- [14] 刘德祥.氟西汀抑制脂多糖诱导的小胶质细胞炎症介质释放及其机制的研究[D].济南:山东大学,2011.
- [15] 谢洪武,陈日新,徐放明,等.首发抑郁症患者前额叶皮质氢质子磁共振波谱研究[J].中国神经精神疾病杂志,2012,38(6):329-333.
- [16] 杜建彬,邱亚峰.无抽搐电休克治疗对首发抑郁症患者视觉 P300 的影响[J].临床精神医学杂志,2013,23(3):203-204.