

· 临床研究 ·

高压氧辅助治疗对脑卒中后抑郁患者血清细胞因子及抑郁状态的影响及其临床意义

尤志珺 李承晏

【摘要】目的 探讨高压氧(HBO)治疗对脑卒中后抑郁(PSD)患者血清细胞因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)]和抑郁状态的影响及其临床意义。**方法** 将 60 例 PSD 患者随机分为高压氧治疗组(HBO 组)30 例和常规治疗组(常规组)30 例,常规组仅给予临床常规治疗,HBO 组在常规治疗的基础上加用 HBO 治疗。应用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测 HBO 组和常规组治疗前、后血清 TNF- α 及 IL-1 β 的水平。于治疗前与治疗 30 d 后,采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、中国卒中量表(CSS)、改良 Barthel 指数(MBI)评定 2 组的疗效。**结果** 治疗前,脑卒中后重度抑郁患者的血清 TNF- α 、IL-1 β 水平显著高于轻、中度抑郁的患者($P < 0.01$),中度抑郁患者血清 TNF- α 、IL-1 β 水平与轻度抑郁患者比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。HBO 组血清 TNF- α 及 IL-1 β 的水平与常规组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 30 d 后,HBO 组和常规组血清 TNF- α 及 IL-1 β 浓度均有下降($P < 0.05$),且 HBO 组低于常规组($P < 0.01$);HBO 组和常规组 HAMD、CSS、MBI 评分较治疗前均显著下降($P < 0.01$),且 HBO 组各项评分明显优于常规组($P < 0.05$)。**结论** 细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 参与了 PSD 的发生和发展,细胞因子的血清水平可在一定程度上反映 PSD 的严重程度;HBO 辅助治疗能够明显降低 PSD 患者血清 TNF- α 和 IL-1 β 的水平,显著改善患者的抑郁状态。HBO 可能通过减轻脑梗死急性期继发的炎性损伤发挥治疗作用。

【关键词】 高压氧; 脑卒中后抑郁; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-1 β

The effects of hyperbaric oxygenation therapy on serum cytokines and depression in post-stroke depression

YOU Zhi-jun*, LI Cheng-yan. * Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of hyperbaric oxygenation (HBO) therapy on serum cytokines and depression in post-stroke depression (PSD) and to study its clinical implications. **Methods** Sixty patients with PSD were divided into two groups. Patients in routine treatment group (RT group) were treated with routine clinical treatment, whereas those in HBO group were treated with HBO therapy in addition to routine clinical treatment. The serum cytokines of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) before and after 30 days of treatment. All the patients were evaluated with Hamilton depression scale (HAMD), Chinese stroke scale (CSS) and Barthel index (BI). The evaluations were carried out at the 0 and 30 d. **Results** Before treatment, the concentrations of TNF- α and IL-1 β in patients with PSD were significantly higher than those in patients with cerebral infarction without depression ($P < 0.01$), and the serum levels of TNF- α and IL-1 β in those with serious depression were higher than those with moderate and mild depression ($P < 0.01$), and that in moderate depression patients were higher than that in mild depression patients ($P < 0.01$). At the 30th d post-treatment, those parameters all decreased significantly in RT group and HBO group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Moreover, those parameters were lower in HBO group than those in RT group ($P < 0.01$), and HAMD, CSS and BI scores in HBO group were significantly better than that in RT group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusions** Serum cytokines levels increased significantly in patients with PSD and were associated with the severity of depression. Serum cytokines might played an important role in pathogenesis of PSD. HBO therapy could help decrease the levels of TNF- α and IL-1 β . HBO might exert therapeutic effect by reducing secondary the inflammatory injury in acute cerebral infarction.

【Key words】 Hyperbaric oxygenation; Post-stroke depression; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-1 β

近年来,有文献报道^[1,2]细胞因子白细胞介素-1

(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 与抑郁症的发生显著相关,提示这些细胞因子可能在抑郁症的发病机理中起重要作用。高压氧

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2009.10.006

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经内科(尤志珺、李承晏);南阳医学院附属人民医院神经内科(尤志珺)

(hyperbaric oxygen, HBO) 对脑卒中的治疗效果已经得到肯定^[3], 但它对脑卒中后抑郁状态的康复作用以及与细胞因子的关系鲜见报道。为进一步探讨脑卒中后抑郁状态(post-stroke depression, PSD) 发生、发展的病理机制以及 HBO 在细胞水平上对脑卒中后抑郁的康复作用, 本研究观测了脑卒中后抑郁患者 HBO 治疗前、后细胞因子水平变化、抑郁状态以及神经功能缺损程度的改变。现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

选取 2006 年 1 月至 2007 年 12 月在郟阳医学院附属人民医院神经内科住院的脑卒中后抑郁患者共 60 例, 均符合全国第四届脑血管学术会议各类脑血管疾病诊断要点的诊断标准^[4], PSD 的诊断符合中国精神疾病分类方案与诊断标准第 3 版(CCMD-3) 中抑郁症的诊断标准^[5]。排除标准: ①近 2 周有感染性疾病; ②伴发恶性肿瘤; ③伴有免疫性疾病; ④伴有血液系统疾病; ⑤伴有严重的心、肝、肾疾病及糖尿病; ⑥既往有神经、精神病史, 存在意识障碍、语言交流困难等无法配合检查者。将 60 例患者随机分为高压氧治疗组(HBO 组) 和常规治疗组(常规组), 每组患者 30 例, 2 组的性别、年龄、中国脑卒中量表(Chinese stroke scale, CSS) 评分^[6]、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)^[7] 评分等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 详见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例数	男 (例)	女 (例)	年龄 (岁)	CSS 评分 (分)	HAMD 评分(例)		
						8-16分 (轻度)	17-23分 (中度)	≥24分 (重度)
常规组	30	14	16	67.3 ± 7.5	23.7 ± 6.9	8	12	10
HBO 组	30	13	17	67.5 ± 9.0	24.3 ± 7.5	7	13	10

二、治疗方法

HBO 组和常规组均不服用任何抗抑郁药物。

1. 常规组: 采用常规药物治疗, 包括抗血小板聚集、改善微循环、降颅压、营养神经等药物治疗, 并辅以康复训练。

2. HBO 组: 在常规组治疗方法的基础上, 增加 HBO 治疗。HBO 开始治疗时间为入院后 1 ~ 3 d, 排除 HBO 治疗禁忌证, 血压控制在 160/100 mmHg 以下, 心率控制在 55 次/min 以上。采用国产中型多人空气加压氧舱, 治疗压力为 0.22 MPa, 加压时间为 15 ~ 20 min, 减压时间为 20 ~ 25 min, 期间患者稳压吸氧持续 60 min, 每吸氧 30 min 则休息 5 min 改吸舱内空气, 每日 1 次, 10 次为 1 个疗程, 连续治疗 3 个疗程。

三、检测指标和方法

2 组患者均于治疗前和治疗 30 d 后分别采集 1 次清晨空腹静脉血, 每次 5 ml。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定 2 组患者的 TNF- α 和 IL-1 β 的浓度, 所用试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司, 操作方法严格按说明书要求进行。

四、评定方法

2 组患者均于治疗前和治疗 30 d 后进行抑郁评定、神经功能缺损评分和日常生活活动能力(activity of daily living, ADL) 的评定。抑郁评定采用 HAMD 量表, 神经功能缺损程度评定采用 CSS, ADL 评定采用改良 Barthel 指数(Modified Barthel Index, MBI)。

五、统计学分析

应用 SPSS 11.5 版软件包进行统计学分析, 计量资料采用($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用方差分析和 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、治疗前 PSD 患者血清细胞因子 TNF- α 及 IL-1 β 水平比较

治疗前, 重度抑郁患者的血清 TNF- α 、IL-1 β 水平显著高于轻、中度抑郁的患者($P < 0.05$), 中度抑郁患者的血清 TNF- α 、IL-1 β 水平显著高于轻度抑郁($P < 0.05$), 详见表 2。HBO 组和常规组血清 TNF- α 、IL-1 β 的水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 详见表 3。

表 2 不同程度 PSD 患者血清细胞因子 TNF- α 及 IL-1 β 水平的比较($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

抑郁程度	例数	TNF- α	IL-1 β
重度抑郁	20	4.75 ± 0.45 ^{ab}	4.80 ± 0.40 ^{ab}
中度抑郁	25	4.25 ± 0.35 ^b	4.30 ± 0.20 ^b
轻度抑郁	15	3.80 ± 0.45	3.75 ± 0.25

注: 与中度抑郁患者比较, ^a $P < 0.05$; 与轻度抑郁患者比较, ^b $P < 0.05$

表 3 2 组患者治疗前、后血清细胞因子 TNF- α 及 IL-1 β 水平的比较($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α	IL-1 β
常规组	30		
治疗前		4.30 ± 0.50	4.40 ± 0.40
治疗后		4.00 ± 0.56 ^a	4.10 ± 0.50 ^a
HBO 组	30		
治疗前		4.40 ± 0.45	4.35 ± 0.45
治疗后		3.70 ± 0.20 ^b	3.75 ± 0.35 ^b

注: 与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与常规组治疗后比较, ^b $P < 0.05$

二、治疗 30 d 后 2 组患者血清细胞因子 TNF- α 及 IL-1 β 水平比较

治疗 30 d 后, HBO 组和常规组血清 TNF- α 、IL-1 β

的水平明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组治疗后比较,HBO 组血清 TNF- α 、IL-1 β 的水平明显低于常规组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3。

三、2 组患者治疗前和治疗 30 d 后 HAMD、CSS 和 MBI 评分比较

治疗前,2 组患者的 HAMD、CSS 和 MBI 评分比较,差异均无有统计学意义($P > 0.05$)。治疗 30 d 后,HBO 组和常规组各项评分较治疗前均有明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);HBO 组治疗后的各项评分显著优于常规组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 4。

表 4 2 组患者治疗前、后 HAMD、CSS 和 MBI 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	HAMD	CSS	MBI
常规组	30			
治疗前		24.80 $\pm$ 8.90	23.70 $\pm$ 6.90	35.00 $\pm$ 7.80
治疗后		19.20 $\pm$ 7.20 ^a	18.30 $\pm$ 8.20 ^a	50.10 $\pm$ 12.90 ^a
HBO 组	30			
治疗前		24.10 $\pm$ 8.50	24.30 $\pm$ 7.50	36.20 $\pm$ 8.00
治疗后		14.70 $\pm$ 9.00 ^{ab}	14.00 $\pm$ 8.30 ^{ab}	62.40 $\pm$ 11.20 ^{ab}

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与常规组治疗后比较,^b $P < 0.05$

讨 论

一、PSD 患者血清细胞因子 TNF- α 及 IL-1 β 的浓度变化

脑卒中后抑郁是脑血管病常见的并发症,其发生率为 20%~60%^[8]。然而其发病机制目前仍不完全清楚,多数学者倾向于“内源性机制学说”^[9],即脑卒中破坏了去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)能神经元及(或)其通路,NE 和 5-HT 两种神经递质产生低下,从而导致抑郁。近年来有学者提出“抑郁症的细胞因子假说”,认为抑郁症与炎症应答系统激活导致细胞因子的分泌增多有关^[10],是一种心理神经免疫紊乱性疾病^[11],外周免疫激活通过释放前炎性细胞因子导致与抑郁症相关的各种行为、神经内分泌和神经生化的改变。有报道,抑郁症患者血清中 TNF- α 和 IL-1 β 水平较正常人明显升高^[12],说明细胞因子在抑郁症的发病过程中发挥重要作用。有研究表明,作为神经-内分泌-免疫网络中重要的神经调质-细胞因子是潜在下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活因子,脑卒中后大量促炎症细胞因子的过度分泌可导致脑内单胺递质系统功能障碍而引起抑郁^[13]。IL-1 β 能与其他细胞因子如 TNF- α 等协同活化 B 淋巴细胞,使下丘脑和脑干内 NE 的含量下降,前脑、脑干内的色

氨酸含量增加。动物实验也表明,IL-1 β 可诱导机体产生抑郁行为,如运动迟滞、睡眠障碍、疲乏、厌食等功能障碍^[14]。本研究结果显示,PSD 患者血清 TNF- α 、IL-1 β 水平明显高于无抑郁的脑梗死患者,与国外学者研究结果基本一致^[15],而且 PSD 重度抑郁患者血清 TNF- α 、IL-1 β 水平显著高于中度抑郁患者,中度抑郁患者其血清水平显著高于轻度抑郁者,血清 TNF- α 、IL-1 β 水平高低与 PSD 的抑郁的严重程度相一致,即轻度抑郁的 PSD 患者其血清细胞因子水平低,重度抑郁的 PSD 患者其血清细胞因子水平较高,血清细胞因子水平的高低一定程度上反映了 PSD 抑郁程度的轻重,提示 PSD 伴有单核巨噬细胞或淋巴细胞的激活,抑郁状态存在炎性细胞因子的激活,说明细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 与抑郁情绪密切相关,它们参与了 PSD 的发生发展。检测 PSD 患者的细胞因子水平可作为评价 PSD 患者抑郁程度的一项参考指标。这些细胞因子导致抑郁的机制可能有:①细胞因子可引起脑 5-HT 系统功能降低:前炎性细胞因子通过激活色氨酸前体(precursor tryptophan, TRP)代谢酶吲哚胺 2,3-二氧化酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)使突触前 5-HT 神经元活性降低;通过降低血脑屏障摄取 TRP 使血清 TRP 到脑的利用率下降,降低 5-HT 的合成^[16];通过改变突触后 5-HT_{1A} 及 5-HT_{2A} 受体的数目或敏感性影响 5-HT 转运。②细胞因子可造成下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)的过度激活引起相应的行为改变^[17]。

二、HBO 辅助治疗对 PSD 患者抑郁状态及神经功能康复的影响

PSD 患者一般不能积极主动地配合医护人员进行合理规范的康复治疗,严重影响患者全面康复,因此对 PSD 要积极进行干预。目前治疗方法主要是抗抑郁药物治疗,但此类药物治疗起效慢,用药时间长。脑卒中患者多为老年人,且合并症多,对药物的耐受性差。因此本研究尝试在常规治疗基础上应用 HBO 进行辅助干预,以期减少抗抑郁药物的不良反应、增强疗效。

本研究结果表明,经 HBO 治疗后 PSD 患者各项评分均明显低于常规组,HBO 组抑郁状态显著改善,而且在 HBO 治疗过程中未出现气压伤、氧中毒等不良反应,说明 HBO 治疗对 PSD 患者的抑郁状态和神经功能康复疗效确切、安全,从而为临床不能耐受抗抑郁药物治疗的 PSD 患者提供了一种全新的抗抑郁治疗方法。HBO 治疗 PSD 的机制可能有^[18-20]:① HBO 明显改善脑组织的缺血缺氧,促进新的侧支循环建立,阻碍白细胞的激活和细胞黏附,抑制脑缺血

后的炎症反应,减轻脑水肿及缺血后再灌注损伤;②HBO 可刺激机体出现以神经-内分泌紧张度升高为特征的应激反应,促进 NE 分泌,提高抗氧化酶活性,清除自由基;③HBO 增强红细胞的可塑性,改善微循环调节功能,促进新生毛细血管的形成及病灶周围脑细胞轴突的“芽生”,促进脑损伤的恢复。另外,许多患者经 HBO 治疗后,睡眠明显改善、记忆力、思维能力有所提高,说明 HBO 能够调节大脑皮质功能,促进抑郁状态的康复。

三、HBO 辅助治疗对 PSD 患者血清细胞因子 TNF- α 及 IL-1 β 浓度的影响

本研究显示,常规组和 HBO 组患者在治疗 30 d 后血清 TNF- α 、IL-1 β 浓度均有下降,HBO 组明显低于常规组,而且 HBO 组抑郁状态较常规组显著改善,HAMD、CSS 和 MBI 评分明显优于常规组。表明 HBO 辅助治疗能显著降低脑梗死后抑郁患者血清 TNF- α 、IL-1 β 的水平,同时提示机体的炎症状态与抑郁的发生发展转归有着密切的联系,随着细胞因子水平的下降,PSD 患者的抑郁状态也明显减轻。说明采用 HBO 治疗 PSD 可抑制脑组织内白细胞的浸润,减轻白细胞对微循环的影响,维持血脑屏障的完整性,抑制脑缺血后炎症反应和细胞凋亡^[21],从而减轻脑梗死后抑郁状态,促进 PSD 患者的康复。至于 HBO 治疗对 TNF- α 、IL-1 β 发挥作用的详细机制尚待进一步研究。

综上所述,细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 参与了 PSD 的发生和发展,细胞因子血清水平的高低一定程度上反映了 PSD 抑郁程度的轻重;HBO 辅助治疗能够明显降低 PSD 患者血清 TNF- α 和 IL-1 β 的水平,显著改善患者的抑郁状态,为 PSD 患者抑郁康复提供了一种新的治疗途径。

参 考 文 献

- [1] 杨权,林凌云,李景吾,等. 抑郁症患者血清细胞因子水平的研究. 中华精神科杂志,2001, 34:13-15.
- [2] 王从杰,宋波,周娟,等. 抑郁症患者血清白细胞介素-1 β , 6 的水平及其发病机制的对照研究. 四川精神卫生, 2004,17:65-66.
- [3] 李温仁,倪国坛,主编. 高压氧医学. 上海:上海科学技术出版社, 1998:298-300.
- [4] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经科杂志,1996,29:379-380.
- [5] 中华医学会精神科分会,主编. 中国精神障碍分类及诊断标准. 3

版. 济南:山东科学技术出版社, 2001:87-88.

- [6] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 脑卒中患者神经功能缺损程度评分标准(1995). 中华神经科杂志,1996,29:381-382.
- [7] Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol, 1959,32:50-55.
- [8] Johnson JL, Minarik PA, Nystrom KV, et al. Poststroke depression incidence and risk factors: an integrative literature review. J Neurosci Nurs, 2006, 38:316-327.
- [9] Wiart L, Petit H, Joseph P, et al. Fluoxetine in early post-stroke depression: A double-blind placebo-controlled study. Stroke,2000,31: 829-1832.
- [10] Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaupaire R. Cytokines as mediators of depression: What can we learn from animal studies? Neurosci Biobehav Rev,2005,29:891-909.
- [11] Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity:20 years of progress and discovery. Brain Behav Immun, 2007, 21:374-386.
- [12] Yang K, Xie G, Zhang Z, et al. Levels of serum interleukin IL-6, IL-1 β , tumour necrosis factor- α and leptin and their correlation in depression. Aust N Z J Psychiatry, 2007, 41:266-273.
- [13] Tsao C W, Lin Y S, Chen C C, et al. Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2006, 30:899-905.
- [14] Song C, Horrobin D F, Leonard B E. The comparison of changes in behavior, neurochemistry, endocrine, and immune functions after different routes, doses and durations of administrations of IL-1 β in rats. Pharmacopsychiatry,2006,39:88-99.
- [15] Spalletta G, Bossu P, Ciaramella A. The etiology of poststroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines. Mol Psychiatry, 2006,11:984-991.
- [16] Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaupaire R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? Neurosci Biobehav Rev, 2005,29:891-909.
- [17] Pace TWW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. Brain Behav Immun, 2007, 21:9-15.
- [18] 许琳琳,郭根平,沈丰庆. 早期高压氧治疗对急性脑卒中患者功能恢复的影响. 中华物理医学与康复杂志,2005,27:550-551.
- [19] 彭慧平,卢晓欣,汤永建,等. 高压氧对脑缺血再灌注小鼠脑源性神经营养因子及神经细胞结构的影响. 中华物理医学与康复杂志,2005, 27:263-265.
- [20] 尤春景. 用高压氧治疗解决更多的神经疾病康复难题. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27:258.
- [21] Carson S,McDonagh M,Russman B,et al. Hyperbaric oxygen therapy for stroke: a systematic review of the evidence. Clin Rehabil, 2005,19:819-833.

(修回日期:2009-07-19)

(本文编辑:阮仕衡)