

· 研究简报 ·

胃癌患者抑郁程度与血清细胞因子水平间的相关性分析

朱利楠 陈帅 樊青霞 曹素霞 李恒芬

【摘要】目的 研究胃癌患者抑郁程度与血清细胞因子水平间的相关性。**方法** 共选取胃癌患者 76 例,根据其健康问卷(PHQ-9)评分将其分为有抑郁组(34 例)及无抑郁组(42 例),同时选取性别、年龄均与胃癌患者相匹配的健康体检者 38 例纳入健康组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组对象血清白介素-2(IL-2)、可溶性白细胞介素-2 受体(SIL-2R)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达水平。对各组对象检测数据进行组间比较,同时采用 Pearson's 相关系数分析各细胞因子表达水平与抑郁程度间的相关性。**结果** 3 组对象 IL-2、sIL-2R 及 TNF- α 表达水平组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$);有抑郁组 TNF- α 水平 $[(200.55 \pm 48.61) \text{ pg/ml}]$ 、无抑郁组 TNF- α 水平 $[(189.98 \pm 43.21) \text{ pg/ml}]$ 组间差异无统计学意义($P > 0.05$),但 2 组患者 TNF- α 水平均明显高于健康组 $[(72.48 \pm 23.81) \text{ pg/ml}]$ ($P < 0.01$);有抑郁组 IL-2 水平 $[(64.58 \pm 18.23) \text{ pg/ml}]$ 明显低于无抑郁组 $[(78.54 \pm 20.89) \text{ pg/ml}]$ ($P < 0.01$);且 2 组患者 IL-2 水平均明显低于健康组 $[(95.11 \pm 24.86) \text{ pg/ml}]$ ($P < 0.05$);有抑郁组 SIL-2R 水平 $[(117.84 \pm 22.69) \text{ pg/ml}]$ 明显高于无抑郁组 $[(99.10 \pm 18.66) \text{ pg/ml}]$ ($P < 0.01$);且 2 组患者 SIL-2R 水平均明显高于健康组 $[(84.66 \pm 14.63) \text{ pg/ml}]$ ($P < 0.05$)。经相关性分析发现,胃癌患者抑郁严重程度与 IL-2 水平呈负相关($r = -0.295, P < 0.05$),与 sIL-2R 水平呈正相关($r = 0.334, P < 0.05$)。**结论** IL-2、sIL-2R 水平与胃癌患者抑郁程度间具有一定相关性,推测上述细胞因子在胃癌患者抑郁发病过程中可能起主要中介作用。

【关键词】 抑郁症状; 胃癌; 细胞因子

目前有资料统计,约有 34% ~ 58% 的肿瘤患者存在抑郁症状^[1],其发病机制目前尚未明确。相关研究表明,抑郁患者在发病过程中通常伴有细胞因子水平改变,但关于细胞因子与胃癌患者抑郁程度间的相关性目前鲜见报道。本研究通过检测 76 例胃癌患者和 38 例正常人血清白介素-2(interleukin 2, IL-2)、可溶性白细胞介素-2 受体(soluble interleukin-2 receptor, SIL-2R)及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 水平,以探讨上述细胞因子表达与胃癌患者抑郁程度间的相关性。现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

共选取 2012 年 2 月至 2012 年 6 月期间在郑州大学第一附属医院、新乡市中心医院门诊及住院治疗的胃癌患者 76 例。患者纳入标准包括:①已施行胃癌根治术治疗,术后病理证实为胃癌,术后辅助化疗和(或)放疗结束 1 年以上,定期复查未见肿瘤复发、转移;②近 2 周内无严重负性刺激事件;③近 2 周未使用各种生物制剂、免疫抑制剂、抗抑郁药或抗焦虑药等;④无自身免疫性疾病或免疫缺陷病史;⑤近 1 周无感染性疾病病史或发热史。

采用患者健康问卷(the patient health questionnaire, PHQ-9)对入选对象进行评定,PHQ-9 问卷是一个简短的抑郁自评问卷,主要评定受试者近 2 周内抑郁状况,共包括 9 个条目,每个条目得分为 0 ~ 3 分,其中 0 分表示无症状,3 分表示几乎每天都有症状,如受试者 PHQ-9 总分 ≥ 10 分则表示患有抑郁^[2]。

本研究将 PHQ-9 得分 < 9 分的患者纳入无抑郁组,将 PHQ-9 得分 ≥ 10 分的患者纳入有抑郁组。无抑郁组共有患者 42 例,其中男 26 例,女 16 例;年龄 33 ~ 73 岁,平均 (54 ± 5) 岁;胃癌组织学类型包括鳞癌 5 例,中高分化腺癌 13 例,低分化腺癌 9 例,黏液腺癌 6 例,印戒细胞癌 2 例,混合型 3 例,其他类型 4 例;PHQ-9 总分为 (4.3 ± 2.4) 分。有抑郁组共有患者 34 例,其中男 20 例,女 14 例;年龄 35 ~ 74 岁,平均 (52 ± 6) 岁;胃癌组织学类型包括鳞癌 4 例,中高分化腺癌 10 例,低分化腺癌 7 例,黏液腺癌 4 例,印戒细胞癌 1 例,混合型 3 例,其他类型 5 例;PHQ-9 总分为 (15.3 ± 3.1) 分。2 组患者性别、年龄、肿瘤类型等经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。另外本研究同期选取性别、年龄均与胃癌患者相匹配的 38 例体检正常者纳入健康组,共有男 22 例,女 16 例;年龄 37 ~ 72 岁,平均 (55 ± 7) 岁;PHQ-9 总分为 (3.89 ± 1.21) 分。

二、细胞因子检测

上述 3 组对象均于早上 6:30 ~ 8:00 期间空腹抽取肘静脉血 5 ml,在自然状态下放置 30 min,然后离心(4000 r/min) 10 min,取上清液置于 -70°C 低温冰箱内保存待测。IL-2、sIL-2R 及 TNF- α 检测采用双抗体夹心酶联吸附法检测,试剂盒均为美国 Bioss 公司产品。

三、统计学分析

本研究所得计量数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 SPSS 16.0 版统计学软件包进行数据分析,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,选用 Pearson's 相关系数分析各细胞因子水平与抑郁程度间的相关性, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义或具有显著相关性。

结 果

一、三组对象血清细胞因子水平比较

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.05.023

基金项目:河南省教育厅科技攻关项目(2011A320033)

作者单位:450013 郑州,郑州大学第一附属医院肿瘤科(朱利楠、樊青霞),精神医学科(曹素霞、李恒芬);新乡市中心医院心理科(陈帅)

通过对比有抑郁组、无抑郁组及健康组血清 IL-2、sIL-2R 及 TNF- α 水平,发现 3 组对象上述细胞因子表达水平组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$);进一步分析发现,有抑郁组、无抑郁组 TNF- α 表达组间差异无统计学意义($P > 0.05$),但两组患者 TNF- α 水平均显著高于健康组($P < 0.05$);有抑郁组患者 IL-2 水平明显低于无抑郁组($P < 0.05$);且两组患者 IL-2 水平均明显低于健康组($P < 0.05$);有抑郁组 sIL-2R 水平明显高于无抑郁组($P < 0.05$),且两组患者 sIL-2R 水平均显著高于健康组($P < 0.05$)。具体数据见表 1。

表 1 3 组对象血清 IL-2、sIL-2R 及 TNF- α 表达水平比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-2 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	sIL-2R (pmol/ml)
有抑郁组	42	64.58 $\pm$ 18.23 ^{ab}	200.55 $\pm$ 48.61 ^a	117.84 $\pm$ 22.69 ^{ab}
无抑郁组	34	78.54 $\pm$ 20.89 ^a	189.98 $\pm$ 43.21 ^a	99.10 $\pm$ 18.66 ^a
健康组	38	95.11 $\pm$ 24.86	72.48 $\pm$ 23.81	84.66 $\pm$ 14.63

注:与健康组比较,^a $P < 0.05$;与无抑郁组比较,^b $P < 0.05$

二、胃癌患者抑郁程度与细胞因子间的相关性分析

通过 Pearson's 相关性分析发现,有抑郁组患者其血清 IL-2、sIL-2R 表达水平与 PHQ-9 总分均具有显著相关性[相关系数 r 分别为 -0.295 ($P < 0.05$) 和 0.334 ($P < 0.05$)],而 TNF- α 表达水平与 PHQ-9 总分无明显相关性(相关系数 r 为 2.238 , $P > 0.05$)。

讨 论

肿瘤作为一种心理应激因素可导致患者出现抑郁症状,如兴趣减退、情绪低落、悲观、缺乏主动性、思维迟缓、饮食及睡眠差等,严重者甚至可出现自杀倾向,给患者家庭及社会均造成沉重负担,同时抑郁又可诱发肿瘤或加速肿瘤恶化,造成病情加重,故如何缓解肿瘤患者抑郁症状,对改善其预后、生活质量及心理健康水平等均具有重要意义。

本研究结果发现,有抑郁组患者 IL-2 水平明显低于无抑郁组($P < 0.05$),且两组患者 IL-2 水平均明显低于健康组($P < 0.05$),相关性分析表明 IL-2 水平与患者抑郁程度间具有负相关性。另外有抑郁组患者 sIL-2 水平明显高于无抑郁组($P < 0.05$),且两组患者 sIL-2R 水平均明显高于健康组($P < 0.05$)。上述结果均与 Baik 等^[3-6]报道数据基本一致。在机体正常状态下,sIL-2R 主要由激活的 T 细胞释放,其含量水平可作为反映机体免疫系统激活程度的敏感指标。胃癌患者其血清中 sIL-2R 水平较正常人明显增高,这可能是由于胃癌等负性因素不断刺激机体,促使激活的淋巴细胞数量增多,从而导致 sIL-2R 释放增加、血清中 sIL-2R 含量提高^[7-8]。近年来涉及 sIL-2R 与抑郁相关性的 Meta 分析结果表明,抑郁症患者血清中 sIL-2R 水平明显高于对照组^[9];本研究亦发现入选胃癌患者血清 sIL-2R 水平与其抑郁程度间具有正相关性。上述结果提示,入选胃癌患者 IL-2 水平降低、sIL-2R 水平升高可能是肿瘤应激及抑郁情绪共同作用的结果,反映患者免疫功能进一步恶化;而血清中 IL-2 及 sIL-2R 水平可能是胃癌伴抑郁患者重要的生物学指标,其表达水平能在一定程度上反映患者抑郁病情。

本研究中有抑郁组、无抑郁组患者 TNF- α 水平组间差异无统计学意义($P > 0.05$),但两组患者 TNF- α 水平均明显高于健

康组($P < 0.05$),与 Correia 等^[10-11]研究结果基本一致,提示胃癌作为一种心理应激因素可影响人体免疫功能。相关研究报道,严重的心理应激可促使机体 CD4/CD8 T 细胞比值和自然杀伤(natural killer,NK)细胞活性发生变化,并可影响 T 细胞和单核细胞内部反应性,从而导致患者出现免疫功能紊乱^[12]。目前国内、外均鲜见涉及血清 TNF- α 与肿瘤患者抑郁相关性的报道,本研究结果提示 TNF- α 水平与胃癌患者抑郁程度间可能无明显关联性,其确切情况还有待进一步研究证实。

综上所述,本研究结果表明 IL-2、sIL-2R 水平与胃癌患者抑郁程度间具有一定相关性,提示其发病过程中有免疫系统多种细胞因子参与,如通过干预相关细胞因子水平是否能改善患者预后及抑郁程度,为临床治疗肿瘤伴抑郁患者提供了一种全新思路,值得临床进行相关方面的研究。

参 考 文 献

- [1] Jacobsen PB, Jim HS. Psychosocial interventions for anxiety and depression in adult cancer patients: achievements and challenges. CA Cancer J Clin, 2008, 58: 214-230.
- [2] 张明园. 精神科评定量表手册. 长沙: 湖南科学出版社, 1993: 81-127.
- [3] Baik YH, An JY, Noh JH, et al. Can serum interleukin-2 receptor alpha predict lymph node metastasis in early gastric cancer. J Korean Surg Soc, 2012, 82: 143-148.
- [4] Forones NM, Mandowsky SV, Lourenco LG. Serum levels of interleukin-2 and tumor necrosis factor-alpha correlate to tumor progression in gastric cancer. Hepatogastroenterology, 2001, 48: 1199-1201.
- [5] Eller T, Vasar V, Shlik J, et al. The role of IL-2 and soluble IL-2R in depression and antidepressant response. Curr Opin Investig Drugs, 2009, 10: 638-643.
- [6] Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005, 29: 201-217.
- [7] Saito H, Tsujitani S, Ikeguchi M, et al. Serum level of a soluble receptor for interleukin-2 as a prognostic factor in patients with gastric cancer. Oncology, 1999, 56: 253-258.
- [8] 于庆生, 刘弋, 侯勇, 等. 胃癌术后早期小肠内滴注健脾通里中药对血清 IL-2、sIL-2R 和 IL-12 的影响. 中国中西医结合杂志, 2005, 25: 710-713.
- [9] Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. J Affect Disord, 2012, 139: 230-239.
- [10] Correia M, Cravo M, Marques-Vidal P, et al. Serum concentrations of TNF-alpha as a surrogate marker for malnutrition and worse quality of life in patients with gastric cancer. Clin Nutr, 2007, 26: 728-735.
- [11] Kanda K, Komekado H, Sawabu T, et al. Nardilysin and ADAM proteases promote gastric cancer cell growth by activating intrinsic cytokine signalling via enhanced ectodomain shedding of TNF- α . EMBO Mol Med, 2012, 4: 396-411.
- [12] Maccalli C, Scaramuzza S, Parmiani G. TNK cells (NK2D + CD8 + or CD4 + T lymphocytes) in the control of human tumors. Cancer Immunol Immunother, 2009, 58: 801-808.

(修回日期: 2013-04-10)

(本文编辑: 易 浩)