

本文引用:单小瑞,宋景贵,徐斌,等. 脑卒中后抑郁患者辅助性 T 细胞相关细胞因子水平变化及其临床意义 [J]. 新乡医学院学报,2019,36(7):662-664,669. DOI:10.7683/xyxyxb. 2019. 07. 015.

【临床研究】

脑卒中后抑郁患者辅助性 T 细胞相关细胞因子水平变化及其临床意义

单小瑞¹, 宋景贵², 徐斌², 杜祥景², 苏静², 史莉瑾², 郭双喜², 王旭生¹

(1. 新乡医学院第二附属医院神经内科,河南 新乡 453002;2. 新乡医学院第一附属医院神经内科,河南 卫辉 453100)

摘要: **目的** 探讨脑卒中后抑郁(PSD)患者血清白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-17a(IL-17a)及干扰素- γ (IFN- γ)水平变化及其临床意义。**方法** 选取2016年2~10月新乡医学院第一附属医院神经内科住院治疗的63例脑卒中患者为研究对象,所有患者均完成相应影像学检查,并给予常规内科治疗。根据汉密尔顿抑郁量表评分(HAMD)将患者分为PSD组(HAMD评分 ≥ 8)30例和非PSD组(HAMD评分 ≤ 7)33例,另选择同期在本院体检的性别、年龄相匹配的健康者30例为对照组;流式细胞术检测3组受试者血清IL-2、IL-10、IL-17a及IFN- γ 的表达水平。**结果** PSD组和非PSD组患者治疗后30、90 d血清IL-2、IL-10、IL-17a及IFN- γ 表达水平高于对照组($P < 0.05$)。PSD组和非PSD组患者治疗后90 d血清IL-2、IL-10、IL-17a及IFN- γ 表达水平高于治疗后30 d($P < 0.05$)。PSD组患者治疗后30、90 d血清IL-2、IL-10、IL-17a及IFN- γ 表达水平高于非PSD组($P < 0.05$)。中重度PSD患者治疗后90 d血清IL-2、IL-10、IL-17a及IFN- γ 水平显著高于轻度PSD患者($P < 0.05$)。**结论** 血清IL-2、IL-10、IL-17a及IFN- γ 在PSD患者血清中呈高表达,且与PSD患者抑郁程度相关。

关键词: 脑卒中后抑郁;细胞因子;白细胞介素;干扰素- γ

中图分类号: R749.1⁺3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2019)07-0662-04

Clinical significance of the changes of helper T cell related cytokines in patients with post-stroke depression

SHAN Xiao-rui¹, SONG Jing-gui², XU Bin², DU Xiang-jing², SU Jing², SHI Li-jin², GUO Shuang-xi², WANG Xu-sheng¹

(1. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, Henan Province, China 2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To explore the expression of serum interleukin (IL)-2, IL-10, IL-17a and interferon- γ (IFN- γ) in patients with post-stroke depression (PSD) and their clinical significance. **Methods** A total of 63 stroke patients hospitalized in the department of neurology of the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from February 2016 to October 2016 were selected as research objects. All patients were performed with the corresponding imaging examination and routine medical treatment. According to the Hamilton depression scale score (HAMD), the patients were divided into PSD group (HAMD score ≥ 8 , 30 cases) and non-PSD group (HAMD score ≤ 7 , 33 cases). In addition, 30 cases of healthy patients matched in gender and age during the same period of physical examination in the hospital were selected as the control group. The expression levels of serum IL-2, IL-10, IL-17a and IFN- γ in the three groups were detected by flow cytometry.

Results The serum levels of IL-2, IL-10, IL-17a and IFN- γ in the PSD group and the non-PSD group at 30 and 90 days after treatment were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The expression levels of serum IL-2, IL-10, IL-17a and IFN- γ in the PSD group and non-PSD group at 90 days after treatment were higher than that at 30 days after treatment ($P < 0.05$). The expression levels of serum IL-2, IL-10, IL-17a and IFN- γ in the PSD group were higher than those in the non-PSD group at 30 and 90 days after treatment ($P < 0.05$). The serum IL-2, IL-10, IL-17a and IFN- γ levels of moderate and severe patients were significantly higher than those in patients with mild PSD at 90 days after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum IL-2,

DOI:10.7683/xyxyxb. 2019. 07. 015

收稿日期:2018-02-09

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81471349)。

作者简介:单小瑞(1989-),女,河南驻马店人,硕士研究生在读,研究方向:脑血管病。

通信作者:宋景贵(1962-),男,河南新乡人,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:脑血管病;E-mail: songjg62@126.com。

IL-10,IL-17a and IFN- γ are highly expressed in PSD patients,and correlated with depression degree of PSD patients.

Key words: post-stroke depression;cytokine;interleukin;interferon- γ

脑卒中后抑郁(post-stroke depression,PSD)是一种常见的脑血管疾病并发症,发生于卒中急性期、恢复期等病程的不同阶段。PSD对脑卒中患者的预后会产生不良影响,降低患者的生活质量,国内报道其发病率约36.06%^[1-3]。已有研究发现,脑卒中发病与炎性细胞因子密切相关^[4],但PSD的发生是否与炎性细胞因子的变化相关仍有待进一步研究。因此本研究旨在检测PSD患者血清白细胞介素(interleukin,IL)-2、IL-10、IL-17a及干扰素- γ (interferon- γ ,IFN- γ)等细胞因子的变化,并分析其在临床治疗PSD中的潜在价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年2月至2016年10月新乡医学院第一附属医院神经内科住院治疗的缺血性脑卒中患者为研究对象,所有患者均完成相关的影像学检查,并给予常规内科治疗。病例纳入标准:(1)住院患者;(2)年龄18~70岁,性别不限;(3)经过1~3次的头颅CT或磁共振成像检查,符合中华医学会全国第4次脑血管病学术会议中制定的脑梗死的诊断标准;(4)影像学检查梗死面积>2 cm²;(5)入院前未曾服用抗抑郁药物;(6)意识清醒(或经治疗后1周意识转清),无明显的认知障碍;(7)获得受试者或法定监护人签署知情同意书。排除标准:(1)精神发育迟滞者;(2)严重不稳定躯体疾病者;(3)有癫痫病史、精神疾病史及高热惊厥者;(4)甲状腺疾病、免疫系统疾病、长期慢性炎症患者;(5)聋、哑、失语以及意识障碍而无法配合量表检查;(6)患有或曾患有药源性恶性症状群,严重锥体外系不良反应、明显迟发性运动障碍者;(7)有严重自杀企图或严重兴奋激越者;(8)有严重的肝肾功能、血糖、血脂等实验室检查结果异常者;(9)妊娠或哺乳期妇女,或计划妊娠者;(10)QTc间期 \geq 470 ms者;(11)疾病复发及失访者。本研究纳入患者63例,所有患者入院后随访至治疗后90 d,其中男41例,女22例,年龄29~79(57.4 \pm 10.6)岁,根据汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale,HAMD)评分^[5]将患者分为PSD组(HAMD评分 \geq 8)30例和非PSD组(HAMD评分 \leq 7)33例。PSD组:男13例,女17例,年龄29~69(55.46 \pm 10.36)岁;吸烟史6例,饮酒史10例,合并糖尿病7例,合

并高血压病21例;轻度PSD 12例(8 \leq HAMD \leq 16),中度PSD 13例(17 \leq HAMD \leq 23),重度PSD 5例(HAMD \geq 24)。非PSD组:男28例,女5例,年龄37~79(58.30 \pm 10.85)岁;吸烟史16例,饮酒史15例,合并糖尿病7例,合并高血压病23例;2组患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、合并高血压病、糖尿病比例比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。另选择同期在本院体检的性别、年龄相匹配的健康者30例为对照组,其中男12例,女18例,年龄48~71(60.00 \pm 7.01)岁。本研究已通过医院伦理审查委员会审查,所有入选者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料登记 入院24 h内登记患者的性别、年龄、吸烟、饮酒及基础疾病(高血压病、糖尿病)等情况。

1.2.2 血清细胞因子水平检测 2组患者均在常规治疗后30、90 d时抽取空腹肘正中静脉血3 mL于抗凝管中,3 000 r \cdot min⁻¹离心3 min,取上层血清置于-80℃冰箱保存待测。同期抽取对照组空腹肘静脉血3 mL于抗凝管中,3 000 r \cdot min⁻¹离心3 min,储存于-80℃冰箱中保存。采用流式细胞术(美国Becton-Dickinson公司)检测血清IL-2、IL-10、IL-17a及IFN- γ 水平。人Th1-Th2-Th17细胞高通量液项蛋白定量试剂盒购自北京中原合聚经贸有限公司,操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 应用SPSS 19.0统计软件包进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两两比较采用 t 检验,多组均数比较采用方差分析中的Tukey test检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组受试者血清细胞因子表达水平比较 结果见表1。PSD组和非PSD组患者治疗后30、90 d血清IL-2、IL-10、IL-17a及IFN- γ 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。PSD组和非PSD组患者治疗后90 d血清IL-2、IL-10、IL-17a及IFN- γ 表达水平高于治疗后30 d,差异有统计学意义($P<0.05$)。PSD组患者治疗后30、90 d血清IL-2、IL-10、IL-17a及IFN- γ 表达水平高于非PSD组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 3 组受试者血清 IL-2、IL-10、IL-17a 及 IFN-γ 水平比较

Tab. 1 Comparison of the serum IL-2, IL-10, IL-17a and IFN-γ levels in the three groups (x̄ ± s)

组别	n	IL-2/(μg · L ⁻¹)	IL-10/(μg · L ⁻¹)	IL-17a/(μg · L ⁻¹)	IFN-γ/(μg · L ⁻¹)
对照组	30	1.54 ± 0.31	1.07 ± 0.44	10.96 ± 3.04	0.97 ± 0.43
非 PSD 组	33				
治疗后 30 d		2.06 ± 0.55 ^a	1.82 ± 0.60 ^a	16.69 ± 3.01 ^a	2.28 ± 0.75 ^a
治疗后 90 d		2.18 ± 0.48 ^{ab}	2.00 ± 0.63 ^{ab}	17.59 ± 2.90 ^{ab}	2.43 ± 0.64 ^{ab}
PSD 组	30				
治疗后 30 d		2.40 ± 0.68 ^{ac}	2.27 ± 0.77 ^{ac}	19.02 ± 5.30 ^{ac}	2.94 ± 0.83 ^{ac}
治疗后 90 d		2.67 ± 0.57 ^{abd}	2.47 ± 0.70 ^{abd}	19.68 ± 4.80 ^{abd}	3.11 ± 0.76 ^{abd}

注:与对照组比较^a*P* < 0.05;与治疗后 30 d 比较^b*P* < 0.05;与治疗后 30 d 比较^c*P* < 0.05;与治疗后 90 d 比较^d*P* < 0.05。

2.2 不同程度 PSD 患者治疗后 90 d 血清 IL-2、IL-10、IL-17a 及 IFN-γ 水平比较

结果见表 2。中重度 PSD 患者治疗后 90 d 血清 IL-2、IL-10、IL-17a 及 IFN-γ 水平显著高于轻度 PSD 患者,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 2 不同程度 PSD 患者治疗后 90 d 血清 IL-2、IL-10、IL-17a 及 IFN-γ 水平比较

Tab. 2 Comparison of serum IL-2, IL-10, IL-17a and IFN-γ levels in different degree PSD patients at 90 days after treatment (x̄ ± s)

疾病程度	n	IL-2/(μg · L ⁻¹)	IL-10/(μg · L ⁻¹)	IL-17a/(μg · L ⁻¹)	IFN-γ/(μg · L ⁻¹)
轻度 PSD	12	2.13 ± 0.12	1.94 ± 0.30	16.84 ± 2.69	2.14 ± 0.57
中重度 PSD	18	2.66 ± 0.14	2.04 ± 0.31	20.70 ± 4.22	2.62 ± 0.62
<i>t</i>		9.892	5.264	2.806	2.155
<i>P</i>		0.000	0.000	0.009	0.040

3 讨论

PSD 是脑卒中后表现出来的以抑郁心境为主要表现的情感障碍性疾病,其在脑卒中后发病率高,严重影响患者的康复,及时正确的治疗可显著改善原发疾病的转归及预后^[6-7]。但目前关于 PSD 的发病机制尚未清楚,前期研究表明,PSD 的发生与患者血清中 IL-2、IL-10、IL-17a 及 IFN-γ 等细胞因子表达水平失衡密切相关^[8]。而细胞因子作为神经-内分泌-免疫网络中重要的神经调质,在抑郁症与脑卒中的发病过程中起一定作用^[9]。IL-2 主要由活化 CD4⁺ T 细胞分泌,多数研究均表明,脑卒中后 IL-2 表达增加可加重缺血性脑损伤^[10]。IL-10 是具有多种生物学活性的免疫因子,是一种单肽链糖蛋白,由 178 个氨基酸组成,主要由 Th2 细胞产生,Th0 细胞、Th1 细胞、单核巨噬细胞、活化的肥大细胞也可分泌 IL-10。IL-17a 是由 Th17 细胞分泌的,具有很强的促炎症作用^[11]。IFN-γ 在免疫和炎症的发生和维持中亦起着十分重要的作用。

本研究结果显示,PSD 组患者治疗后 30、90 d 血清 IL-2、IL-10、IL-17a 及 IFN-γ 水平显著高于非 PSD 组,提示 PSD 伴有单核巨噬细胞或淋巴细胞

的激活^[12]。相关研究表明,脑卒中的发生可对机体产生应激事件,这一应激事件可导致患者躯体功能障碍和社会适应功能的丧失,并可能激活下丘脑-垂体-肾上腺轴而促使抑郁发作,而细胞因子可诱导下丘脑、垂体等脑区的皮质激素受体功能改变,导致下丘脑、垂体对皮质激素升高的敏感性丧失,负反馈功能受损,造成下丘脑-垂体-肾上腺轴持久活动过度,从而导致抑郁发生。因此,细胞因子和脑卒中导致抑郁的机制在下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活方面是相似的,进一步从机制上说明了细胞因子与 PSD 的关系^[13]。本研究亦发现,脑卒中后中重度抑郁患者血清 IL-2、IL-10、IL-17a 及 IFN-γ 水平显著高于轻度抑郁患者,提示血清 IL-2、IL-10、IL-17a 及 IFN-γ 水平在一定程度上反映了 PSD 的严重程度。

综上所述,PSD 患者治疗后 30、90 d 血清 IL-2、IL-10、IL-17a 及 IFN-γ 水平高于非 PSD 患者,且与 PSD 患者抑郁程度相关,因此检测脑卒中患者血清 IL-2、IL-10、IL-17a 及 IFN-γ 水平对 PSD 患者早发现、早治疗具有重要意义,可促进患者康复,提高生活质量。

患者疼痛,促进新骨形成,提高患者骨密度,且安全性好。

参考文献:

[1] 金成春,鲍广全. 甲状旁腺激素联合鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松合并 Garden I 型股骨颈骨折临床疗效观察[J]. 中国骨质疏松杂志,2017,23(4):502-505,523.

[2] 姜红峰,彭绍蓉,黄蔡华. 特立帕肽治疗老年性骨质疏松症的疗效及生活质量改善[J]. 医药导报,2017,36(6):622-625.

[3] 张玉民,王献印,张欲燃,等. 壮骨活血颗粒配合鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松性腰椎骨折临床研究[J]. 中医学报,2017,32(2):290-292,296.

[4] KARPONIS A, RIZOU S, PALLIS D, *et al.* Analgesic effect of nasal salmon calcitonin during the early post-fracture period of the distal radius fracture [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2015, 15(2):186-189.

[5] 付文毅,刘德山,高伟. 补肾健脾通络方治疗老年骨质疏松症的临床疗效[J]. 世界中医药,2018,13(11):2792-2794,2799.

[6] 王涛,王军伟,马涛,等. 鲑鱼降钙素应用于老年骨质疏松骨折对患者骨密度及骨 BALP、CICP、CTX- I 等表达影响分析[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(21):2134-2137.

[7] ADLER R A, EL-HAJJ FULEIHAN G, BAUER D C, *et al.* Managing osteoporosis patients after long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American society for bone and mineral research [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(1):16-35.

[8] 位倩. 鲑鱼降钙素联合仙灵骨葆治疗骨质疏松性疼痛 144 例分析[J]. 贵州医药,2015,39(1):41-43.

[9] 刘焱,黄桂成,鲍自立,等. 益肾健脾方联合鲑鱼降钙素治疗退行性骨质疏松症的临床观察[J]. 陕西中医,2016,37(9):

1179-1180.

[10] HADJI P, PAPAIOANNOU N, GIELEN E, *et al.* Persistence adherence and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany Austria Greece and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(10):2479-2489.

[11] 王英东,孙永新. 鲑鱼降钙素联合维生素 D 在预防老年骨质疏松患者全髋关节置换术后跌倒中的应用[J]. 中国医药导刊,2015,17(5):471-472.

[12] BHANDARI K H, ASGHAR W, NEWA M, *et al.* Evaluation of bone targeting salmon calcitonin analogues in rats developing osteoporosis and adjuvant arthritis [J]. *Curr Drug Deliv*, 2015, 12(1):98-107.

[13] 尹璐,高峰. Sky 膨胀式椎体成形器 PKP 术联合鲑鱼降钙素治疗骨质疏松椎体压缩性骨折的疗效观察[J]. 山西医药杂志,2015,44(12):1414-1415.

[14] 金龙,张彤,孙川江,等. 鲑鱼降钙素在骨质疏松患者椎体压缩性骨折椎体成形术后的临床疗效[J]. 医学综述,2017,23(23):4781-4785.

[15] ATBINICI H, SIPAHIOGLU S, AKSOY N, *et al.* Effects of salmon calcitonin treatment on serum and synovial fluid bone formation and resorption markers in osteoporosis patients [J]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2015, 49(2):160-165.

[16] 孙芳芳. 华佗夹脊穴排刺温针法结合鲑鱼降钙素治疗老年性骨质疏松症临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2018,20(1):222-224.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)

(上接第 664 页)

参考文献:

[1] 石丽娜,朱庆雨,荣根满. 脑卒中后抑郁的发病率与临床特点 [J]. 中外医学研究,2012,10(13):142-143.

[2] 蒋玲,荣阳,蔡国明,等. 脑卒中后抑郁症的临床研究[J]. 中外医学研究,2010,8(11):40-42.

[3] 陈凯. 脑卒中后并发抑郁症的临床分析[J]. 中外医学研究,2010,8(5):18-19.

[4] 刘庆冉,张素杰,田倩倩,等. 社区老年脑卒中高危人群抑郁状态筛查及危险因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2014,16(9):954-957.

[5] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙:湖南科学技术出版社,1998:35-39.

[6] 高政,刘启贵. 脑卒中后急性期抑郁障碍相关因素分析[J]. 中国组织工程研究,2002,6(13):1890-1891.

[7] 区丽明. 脑卒中病人的心理情绪评估[J]. 中国组织工程研究,2002,6(9):1241-1243.

[8] SU J A, CHOU S Y, TSAI C S, *et al.* Cytokine changes in the pathophysiology of poststroke depression [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012, 34(1):35-39.

[9] ZAREMBA J. Early TNF- α levels correlate with ischaemic stroke severity [J]. *Acta Neurol Scand*, 2001, 104(5):288-295.

[10] KOLBUS D, LJUNGCRANTZ I, ANDRSSON L, *et al.* Association between CD8⁺ T-cell subsets and cardiovascular disease [J]. *J Intern Med*, 2013, 274(1):41-51.

[11] BUSMAN-SAHAY K O, WRATH T, HUBER S, *et al.* Cytokine crowdsourcing: multicellular production of TH17 associated cytokines [J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 97(3):499-510.

[12] MAES M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative and nitrosative stress and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression [J]. *Biogenic Amines*, 2008, 22(5):186-194.

[13] 陈秀琼,阳初玉,徐薇. 急性脑梗死患者抑郁与病灶部位的相关性研 [J]. 中国实用神经疾病杂志,2008,11(11):16-18.

(本文编辑:杨 博 英文编辑:杨 博)