

急进高原人群血清炎性细胞因子改变及抑郁发生情况分析

袁超, 罗勇军 (第三军医大学 高原军事医学系, 重庆 400038)

【摘要】目的 探讨急进高原人群血清炎性细胞因子水平变化情况及其与抑郁发生的相关性。**方法** 将2015年4月至2016年5月由平原(500米以下)乘飞机急进高原(拉萨, 海拔3658米)的健康中青年320例纳入观察组, 选择同期平原(第三军医大学新桥医院体检中心, 海拔413米)健康体检者60例纳入对照组。将观察组中抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分 ≥ 50 分者纳入高原抑郁组, SDS < 50 分者纳入高原无抑郁组, 比较各组研究对象血清白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)水平, 并分析其与高原抑郁组研究对象抑郁程度的相关性。**结果** 观察组有效调查人数共309例, 其中36例SDS评分 ≥ 50 分, 抑郁发生率为11.65%, 轻度抑郁22例, 中度抑郁9例, 重度抑郁5例。高原抑郁组和高原无抑郁组研究对象IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及IFN- γ 水平均显著高于对照组($P < 0.05$);高原抑郁组研究对象IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及IFN- γ 水平均显著高于高原无抑郁组($P < 0.05$)。随着急进高原者抑郁程度的加重, IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及IFN- γ 水平随之升高($P < 0.05$);Pearson相关分析提示, IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及IFN- γ 水平与急进高原者抑郁程度呈正相关, 相关系数分别为0.582、0.319、0.721、0.461($P < 0.05$)。**结论** 由平原急进高原后, 高原缺氧可导致炎性细胞因子水平升高, 因此应及时改善急进高原人群的缺氧状态, 以降低抑郁的发生率, 减轻抑郁程度。

【关键词】 高原; 缺氧; 抑郁; 炎性细胞因子

Analysis of the changes of inflammatory cytokine and its relationship with depression after fast entering plateau

YUAN Chao, LUO Yong-jun (College of High-altitude Military Medicine, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Corresponding author: LUO Yong-jun, E-mail: luo.yongjun@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the changes of inflammatory cytokine and its relationship with depression after fast entering plateau. **Method** 320 young healthy persons flies at plateau (Lasa, at altitude of 3658 meters) from April 2015 to May 2016 were enrolled into observation group, 60 healthy subjects from plain (Xinqiao Hospital, the Third Military Medical University, 413 meters above sea level) were selected as control group. According to the self-rating depression scale (SDS) observation group patients were divided into depression group (SDS score ≥ 50 points) and non-depression group (SDS score < 50 points). Compared the levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ among the three groups, and analyzed its correlation with the degree of depression in depression group. **Result** The effectively investigated in observation group were 309 cases, 36 cases of subjects' SDS score ≥ 50 points, the incidence of depression was 11.65%, there were 22 cases of mild depression, 9 cases of moderate depression, 5 cases of severe depression. The levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ in depression group and non-depression group were significantly increased than that of control group ($P < 0.05$). The levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ in depression group were significantly increased than that of non-depression group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ were positively correlated with depression levels ($P < 0.05$), the correlation coefficients were 0.582, 0.319, 0.721,

0.461. **Conclusion** Plateau hypoxia can lead to inflammatory cytokine production increasing after fast entering plateau, hypoxia should be improved in a timely to reduce the incidence of depression and depression degree.

【Key words】Plateau; Hypoxia; Depression; Inflammatory cytokines

高原缺氧对人体的影响研究是近年来的热点话题之一。高原地区的缺氧环境可刺激机体产生应激反应,引起复杂的病理生理改变,导致多脏器功能损害^[1,2]。白介素(interleukin, IL)、干扰素(interferon, IFN)及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等是由淋巴细胞、血管内皮细胞、巨噬细胞等产生的具有多种生物活性的细胞因子,可介入机体的炎性反应和免疫反应,在机体的免疫调节中发挥重要的生理作用^[3]。研究显示,部分炎性细胞因子如IL-1、IL-2及TNF- α 等参与了抑郁的发生过程^[4-6]。本研究通过观察急进高原人群血清炎性细胞因子水平的变化情况,对其与抑郁发生的相关性进行了研究,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2015年4月至2016年5月由平原(500米以下)乘飞机急进高原(拉萨,海拔3658米)的健康中青年320例纳入观察组,其中,男280例,女40例;年龄18~58岁,平均(36.21 $\pm$ 12.35)岁。纳入标准:①年龄 $\geq$ 18岁且 $\leq$ 60岁;②初次进入高原。排除标准:①近期存在感染疾病或其他应激性疾病患者;②合并严重肝、肾、心、肺、脑等重要脏器损害患者;③合并精神疾病及既往有抑郁症病史者。选择同期平原(第三军医大学新桥医院体检中心,海拔413米)健康体检者60例纳入对照组,均无精神疾病及抑郁病史,其中男52例,女8例;年龄18~59岁,平均(35.62 $\pm$ 11.23)岁。两组研究对象知情同意后,均签署知情同意书。本研究经过医学伦理委员会批准通过。两组研究对象年龄、性别比例比较均无显著差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集及处理 采集观察组研究对象进入高原地区后第3天清晨空腹肘静脉血3~5 ml,离心半径5 cm, 3000 r/min离心15分钟,分离血清, -20℃冰冻保存。对照组研究对象于体检次日清晨采集空腹肘静脉血3~5 ml,离心半径5 cm,

3000 r/min离心15分钟,分离血清, -20℃冰冻保存。

1.2.2 血清炎性细胞因子测定 采用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测两组研究对象血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及IFN- γ 水平,试剂盒均购于上海江莱生物科技有限公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 抑郁自评量表 采用抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评定两组研究对象受试第7天心理状态。SDS总分 < 50 分为正常, 50~59分为轻度抑郁, 60~69分为中度抑郁, ≥ 70 分为重度抑郁。

1.3 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行数据统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验和方差分析;急进高原不同抑郁程度与炎性细胞因子水平的相关性采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 抑郁发生情况 观察组发放SDS问卷320份,有效问卷309份,有效率为96.56%;对照组发放问卷60份,问卷全部收回,有效率为100.00%。将观察组中SDS评分 ≥ 50 分者纳入高原抑郁组,SDS评分 < 50 分者纳入高原无抑郁组,其中高原无抑郁组共273例,占88.35%。高原抑郁组共36例,抑郁发生率为11.65%,轻度抑郁22例,中度抑郁9例,重度抑郁5例。对照组发生轻度抑郁1例,经调查为人际关系紧张、压力较大引起。

2.2 三组研究对象炎性细胞因子水平比较 高原抑郁组和高原无抑郁组研究对象IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及IFN- γ 水平均显著高于对照组($P < 0.05$),高原抑郁组研究对象IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及IFN- γ 水平均显著高于高原无抑郁组($P < 0.05$)(表1)。

2.3 急进高原不同抑郁程度与炎性细胞因子水平的相关性分析 随着急进高原者抑郁程度的加重,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及IFN- γ 水平随之升高,方差分析提示差异具有显著性($P < 0.05$)。Pearson相关分析显示,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及IFN- γ 水平与急进高

原者抑郁程度呈正相关，相关系数分别为 0.582、0.319、0.721、0.461 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 1 三组研究对象炎症细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	IL-1 β	IL-6	TNF- α	IFN- γ
高原抑郁组 ($n = 36$)	64.21 $\pm$ 16.23 ^{ab}	154.25 $\pm$ 26.21 ^{ab}	189.34 $\pm$ 26.21 ^{ab}	105.26 $\pm$ 26.87 ^{ab}
高原无抑郁组 ($n = 273$)	41.52 $\pm$ 15.26 ^a	121.67 $\pm$ 26.92 ^a	168.23 $\pm$ 25.61 ^a	78.25 $\pm$ 21.23 ^a
对照组 ($n = 60$)	18.05 $\pm$ 10.42	80.98 $\pm$ 21.62	69.82 $\pm$ 11.52	51.67 $\pm$ 19.52

注：IL：白介素；TNF- α ：肿瘤坏死因子- α ；IFN- γ ： γ -干扰素；与对照组比较，^a $P < 0.05$ ；与高原无抑郁组比较，^b $P < 0.05$

表 2 急进高原不同抑郁程度与炎症细胞因子水平的相关性分析 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

抑郁程度	例数 (例)	IL-1 β	IL-6	TNF- α	IFN- γ
轻度抑郁	22	56.21 $\pm$ 17.32	147.32 $\pm$ 27.23	181.46 $\pm$ 26.42	97.82 $\pm$ 27.52
中度抑郁	9	75.32 $\pm$ 12.56	168.23 $\pm$ 18.48	199.32 $\pm$ 15.26	116.05 $\pm$ 19.23
重度抑郁	5	92.41 $\pm$ 9.23	175.32 $\pm$ 8.25	217.43 $\pm$ 15.23	126.23 $\pm$ 9.04
r		0.582	0.319	0.721	0.461
P		< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

注：IL：白介素；TNF- α ：肿瘤坏死因子- α ；IFN- γ ： γ -干扰素

3 讨论

高原具有特殊的地理环境，寒冷、低压、缺氧、干燥可导致机体发生应激反应，造成心、肝、脑、肾等多器官发生不同的生理改变，使机体免疫调节功能紊乱，引起一系列功能蛋白和病理因子改变^[7,8]。程万芳等^[9]研究发现，人体受到缺氧刺激时，血管内皮细胞、星形胶质细胞等会产生一系列的炎症因子如 IL-1、IL-6、TNF- α 参与机体的应激反应。常乐等^[10]研究发现，急进高原者一氧化氮水平低于平原人群，IL-1、IL-6 及 IL-8 水平均明显高于高原人群。杨生岳等^[11]研究发现，高原低氧环境下 IFN- γ 、mRNA 及 IFN- γ 水平均显著升高。另有多项研究均提示进入高原后人体由于缺氧刺激可发生炎症反应，且早期炎症反应是由于细胞因子和炎症趋化因子改变引起而非感染性疾病^[12,13]。本研究检测了首次急进高原的健康人群 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 IFN- γ 水平，结果显示，与平原健康人群比较，急进高原人群的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 IFN- γ 水平明显升高，与上述研究一致。

IL-1、IL-6 及 TNF- α 由粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、小胶质细胞、内皮细胞等多种细胞产生^[12-14]。近年来，神经精神免疫学为精神疾病病理生理过程提供了新的研究方向^[15]。神经系统、内分泌系统及免疫系统与抑郁的发生、发展密切相关。IL-1 是一种多肽调节因子，在人体内主要由 IL-1 α 和 IL-1 β 两种形式，其中 IL-1 β 是一种激活多种免疫细胞产生免疫反应的促炎因子，可通过自分泌和旁分泌刺

激免疫细胞生成和释放炎症介质，引起机体的炎症反应^[16]。Ellul 等^[17]研究显示，IL-1 β 可穿过血-脑脊液屏障，与内源性 IL-1 β 共同作用于下丘脑，诱导促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 释放和 IL-1 受体水平升高。而 ACTH 是神经系统、内分泌系统及免疫系统之间的代表性介质，可在神经-内分泌-免疫网络中发挥双向信息传递作用，可能参与了抑郁的发病过程。本研究 309 例急进高原人群中，SDS 评分 ≥ 50 分共 36 例，抑郁发生率为 11.65%，轻度抑郁共 22 例，中度抑郁 9 例，重度抑郁 5 例。提示急进高原人群发生抑郁较为常见，通过对血清细胞炎症因子检测发现，高原抑郁组研究对象 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 IFN- γ 水平均显著高于高原无抑郁组。提示上述细胞炎症因子可能参与了抑郁的发生过程。笔者分析，高水平的 IL-6、IFN- γ 及 TNF- α 可过度激活丘脑-垂体-肾上腺轴，引起糖皮质激素受体功能减弱，下丘脑和垂体对皮质激素敏感性降低，负反馈受到抑制，引起促肾上腺皮质激素释放激素分泌增加，导致交感神经系统活动过度，进一步引起相应情绪和行为的改变^[18,19]。同时，IL-6、IFN- γ 、TNF- α 可导致脑 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 神经元活性减弱，抑制 5-HT 的合成与释放，而 5-HT 是目前公认的在大脑内可诱发焦虑、抑郁等情绪改变的重要神经递质^[20]。笔者进一步对上述因子与抑郁发生情况进行 Pearson 相关性分析，结果提示，IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 IFN- γ 水平与急进高原者抑郁程度

呈正相关, 相关系数分别为 0.582、0.319、0.721、0.461。表明 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 IFN- γ 水平在急进高原者抑郁的发病机制中具有重要作用。

综上所述, 急进高原人群抑郁的发生由多种炎症细胞因子参与, 首次急进高原的健康人群 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 IFN- γ 水平与抑郁程度呈明显正相关。对于急进高原人群, 应及时改善其缺氧状态, 以降低抑郁的发生率, 减轻抑郁程度。

参考文献

- [1] 周慧茹, 王增平, 张方信. 高原环境胃肠黏膜损伤研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28 (5): 606-609.
- [2] 罗晓红, 郭文静. 高原肺水肿易感基因多态性研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2016, 37 (1): 96-98.
- [3] 武柠子, 马慧萍, 王宁, 等. 脑水肿分子机制的研究进展 [J]. 解放军医药杂志, 2016, 28 (6): 14-18.
- [4] 吴天山, 郭永健, 董笑言, 等. 血清细胞因子水平与结直肠癌患者发生抑郁的关系研究 [J]. 重庆医学, 2014, 43 (17): 2134-2136.
- [5] 苏东安, 杨春, 胡益民, 等. 氯胺酮对抑郁大鼠前额皮层及海马 IL-1 β 和 IL-6 表达的影响 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2014, 14 (1): 16-18.
- [6] 邵棋, 李梅, 王峰, 等. 肺癌抑郁患者与血清细胞因子的关系 [J]. 江苏医药, 2015, 41 (23): 2815-2816, 2819.
- [7] 牛小娟. 血必净对高原 MODS 模型的防治作用研究及与炎症因子表达的关系 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2014.
- [8] 邱友竹. 急进高原人群血管内皮功能变化及与 AMS 关系的临床研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
- [9] 程万芳, 吕红艳, 李佳红. 肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-1 β 对新生儿缺氧缺血性脑病的临床诊断价值 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31 (22): 4750-4753.
- [10] 常乐, 张真, 张晓明, 等. 急进高原驻训部队官兵血清相关细胞因子变化及意义 [J]. 实用医药杂志, 2014, 31 (9): 825-826.
- [11] 杨生岳, 沈君礼, 郭振援, 等. IL-9 和 IFN- γ 在高原地区慢性肺心病发病中的作用 [J]. 临床肺科杂志, 2010, 15 (8): 1090-1091.
- [12] Saito K, Suyama K, Nishida K, et al. Early increases in TNF- α , IL-6 and IL-1 β levels following transient cerebral ischemia in gerbil brain [J]. Neuroscience Letters, 1996, 206(2-3):149-152.
- [13] Xiong L, Yang L. Effects of alkaloid sinomenine on levels of IFN- γ , IL-1 β , TNF- α and IL-6 in a rat renal allograft model [J]. Immunotherapy, 2017, 4(8):785-791.
- [14] Tsubaki M, Takeda T, Kino T, et al. Mangiferin suppresses CIA by suppressing the expression of TNF- α , IL-6, IL-1 β , and RANKL through inhibiting the activation of NF- κ B and ERK1/2 [J]. Am J Transl Res, 2015, 7(8):1371-1381.
- [15] 王莉莉, 王吉波, 梁宏达, 等. 细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IFN- γ 在中枢神经精神狼疮发病中的作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30 (2): 247-251.
- [16] Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases [J]. Nat Rev Rheumatol, 2010, 6(4):232-241.
- [17] Ellul P, Boyer L, Groc L, et al. Interleukin-1 β -targeted treatment strategies in inflammatory depression: toward personalized care [J]. Acta Psychiatr Scand, 2016, 134(6):469-484.
- [18] Kurosawa N, Shimizu K, Seki K. The development of depression-like behavior is consolidated by IL-6-induced activation of locus coeruleus neurons and IL-1 β -induced elevated leptin levels in mice [J]. Psychopharmacology (Berl), 2016, 233(9): 1725-1737.
- [19] 吴盛各, 刘秀峰, 李铺, 等. 卒中后抑郁与抑郁症患者血清细胞因子及超敏 C 反应蛋白水平的对照研究 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2014, 23 (6): 497-499.
- [20] 郑莉明, 史亚飞, 吴皓萌, 等. 中枢 5-HT 能系统在早发性抑郁中的作用研究 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31 (1): 19-23.

收稿日期: 2016-11-29