

血清细胞因子水平与结直肠癌患者发生抑郁的关系研究

吴天山¹, 郭永健², 董笑言³, 关 丽^{4△}

(1. 新疆医科大学第一附属医院急救中心外科, 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学第一附属医院泌尿外科, 乌鲁木齐, 830054; 3. 新疆维吾尔自治区巴楚县人民医院普外科 843800; 4. 新疆医科大学第一附属医院消化内科, 乌鲁木齐 830054)

摘要:目的 研究结直肠癌患者抑郁程度与血清细胞因子水平间的相关性。方法 选取结直肠癌患者 96 例, 根据健康问卷(PHQ-9)评分将其分为抑郁组($n=52$)及无抑郁组($n=44$), 同时选取健康体检者 40 例纳入健康组。采用 ELISA 检测各组对象血清白细胞介素-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 表达水平差异均具有统计学意义($P<0.05$); 抑郁组、无抑郁组 TNF- α 表达水平差异无统计学意义($P>0.05$), 但两组患者 TNF- α 水平均显著高于健康组($P<0.05$); 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($P<0.05$); 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($P<0.05$)。经相关性分析发现, 结直肠癌患者抑郁严重程度与 IL-2 水平呈负相关($r=-0.259, P<0.05$), 与 SIL-2R 水平呈正相关($r=0.412, P<0.05$)。结论 IL-2、SIL-2R 水平与结直肠癌患者抑郁程度间具有一定相关性, 可推测上述细胞因子在结直肠癌患者抑郁发病过程中可能起中介作用。

关键词:抑郁; 结直肠肿瘤; 细胞因子

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.17.009

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)17-2134-03

Relationship between serum cytokines and depression in patients with colorectal cancer

Wu Tianshan¹, Guo Yongjian², Dong Xiaoyan³, Guan Li^{4△}

(1. Department of Surgery, Emergency Center, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Wulumuqi, Xinjiang 830054, China; 2. Department of Urology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Wulumuqi, Xinjiang 830054, China; 3. Department of General Surgery, Bachu County People's Hospital, Bachu, Xinjiang 843800, China; 4. Department of Digestion Internal Medicine, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Wulumuqi, Xinjiang 830054, China)

Abstract: **Objective** To explore the correlation between serum cytokines and the depression degree in the patients with colorectal cancer. **Methods** 96 cases of colorectal cancer were selected and divided into 2 groups according to the patients health questionnaire(PHQ-9); the depression group (52 cases) and the non-depression group (44 cases), and 40 healthy cases were recruited as the control. Serum interleukin-2 (IL-2), soluble interleukin-2 receptor (SIL-2R) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). The detection results were compared among various groups. And the correlation between the expression of various cytokines and the depression degree was analyzed by the Pearson's correlation coefficient. **Results** The levels of IL-2, SIL-2R and TNF- α had statistical differences among 3 groups ($P<0.05$); no statistical difference in the TNF- α expression was noted between the depression and the non-depression groups ($P>0.05$), but which in these two groups was higher than that in healthy group ($P<0.05$); the IL-2 level in the depression group was significantly lower than that in the non-depression group ($P<0.05$); the SIL-2 R level in the depression group was obviously higher than that in the non-depression group ($P<0.05$), moreover, which in these two groups was higher than that in the healthy group ($P<0.05$). By correlation analysis, the depression degree in the patients with colorectal cancer was negatively correlated with the IL-2 level ($r=-0.259, P<0.05$) and positively correlated with the SIL-2R level($r=0.412, P<0.05$). **Conclusion** The levels of IL-2 and SIL-2R have certain correlation with the depression degree in the patients with colorectal cancer, it is speculated that the above cytokines may play a mediating role in the pathogenesis process of depression in the colorectal cancer patients.

Key words: depression; colorectal neoplasms; cytokines

结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 据流行病学资料显示, 该病的发病率及病死率均呈逐年上升的趋势^[1]。研究发现多数结直肠癌患者存在抑郁症状, 其发病机制目前尚未明确^[2]。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, 但关于细胞因子与结直肠癌患者抑郁程度间的相关性的研究较少。本研究通过检测 96 例结直肠癌患者和 40 例健康人血清白细胞介素-2(interleukin 2, IL-2)、可溶性白细胞介素-2 受体(soluble inter-

leukin-2 receptor, SIL-2R)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)水平,以探讨上述细胞因子表达与结直肠癌患者抑郁程度间的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年1~6月本院住院治疗的结直肠癌患者96例。纳入标准:(1)患者已行结直肠癌根治术治疗,术后病理结果可证实;(2)患者术后所行辅助放、化疗结束时间超过1年,复查未见复发、转移迹象;(3)2周内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)无遗传性疾病或与自身免疫相关性疾病;(5)1周内无发热或感染性疾病病史。

1.2 方法

1.2.1 调查问卷 采用患者健康问卷(the patient heal questionnaire, PHQ-9)^[3]对入选对象进行评定,PHQ-9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总分大于或等于10分则表示患有抑郁。本研究将PHQ-9<9分的患者纳入无抑郁组,将PHQ-9 $\geq$ 10分的患者纳入抑郁组。抑郁组共有患者52例,其中男34例,女18例;年龄32~74岁,平均(53.4 $\pm$ 4.6)岁;结直肠癌组织学类型包括黏液癌8例,腺癌39例,未分化癌5例;PHQ-9得分为(4.4 $\pm$ 2.3)分。无抑郁组共有患者44例,其中男28例,女16例;年龄34~73岁,平均(52.5 $\pm$ 6.3)岁;结直肠癌组织学类型包括黏液癌5例,腺癌24例,未分化癌5例;PHQ-9得分为(14.8 $\pm$ 3.2)分。两组患者性别、年龄、肿瘤类型等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。另外本研究选取同期40例体检健康者纳入健康组,共有男23例,女17例;年龄36~72岁,平均(55.2 $\pm$ 7.1)岁;PHQ-9得分为(4.1 $\pm$ 1.3)分,本组体检者性别、年龄与结直肠癌患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2.2 细胞因子检测 上述3组对象的采血时间均为06:00~08:00,空腹抽取静脉血5 mL,在自然状态下放置30 min,然后4 000 r/min离心10 min,取上清液置于一70℃低温冰箱内保存待测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测IL-2、SIL-2R及TNF- α ,试剂盒均为美国Biosome公司产品。

1.3 统计学处理 应用SPSS13.0软件进行统计学处理。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 χ^2 检验及 t 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, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞因子水平变化 通过对比抑郁组、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($P<0.05$);抑郁组、无抑郁组TNF- α 表达差异无统计学意义($P>0.05$),但两组患者TNF- α 水平均显著高于健康组($P<0.05$);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($P<0.05$);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($P<0.05$),见表1。

2.2 结直肠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,抑郁组患者其血清IL-2、SIL-2R表达水平与PHQ-9得分均具有显著相关性($r=-0.259, P<$

0.05和 $r=0.412, P<0.05$),而TNF- α 表达水平与PHQ-9得分无明显相关性($r=2.194, P>0.05$)。

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	<i>n</i>	IL-2 (pmol/mL)	SIL-2R (pmol/mL)	TNF- α (pg/mL)
有抑郁组	52	65.3 $\pm$ 17.2 ^{ab}	118.1 $\pm$ 22.5 ^a	199.4 $\pm$ 46.7 ^{ab}
无抑郁组	44	77.9 $\pm$ 21.2 ^a	98.8 $\pm$ 18.7 ^a	188.9 $\pm$ 31.2 ^a
健康组	40	96.3 $\pm$ 22.4	85.3 $\pm$ 14.3	71.5 $\pm$ 24.7

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

3 讨论

结直肠癌迄今为止病因、发病机制尚未完全阐明,目前认为它是机体在多种致癌因素作用下,体内抑癌/致癌基因失衡,免疫功能缺陷或紊乱,局部组织细胞异常增生而形成的新生物^[4-5]。同多数恶性肿瘤患者一样,当被确诊为结直肠癌后,患者对这种恶性心理应激往往形成各种强烈的情绪反应,例如焦虑、抑郁、否认等^[6]。另一方面,手术、抗肿瘤药物、放疗等治疗,以及与治疗有关的疼痛、恶心、呕吐、感染等不良反应,也是使患者产生消极、焦虑、抑郁情绪和失去治疗信心的重要因素,并且直接影响患者的生活质量,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,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。另外抑郁组患者SIL-2R水平明显高于无抑郁组($P<0.05$),且两组患者SIL-2R水平均明显高于健康组($P<0.05$)。上述结果均与Baik等^[7-8]的报道基本一致。在人体正常生理状态下,T细胞被激活后释放SIL-2R^[9],导致血液中SIL-2R水平升高,可作为反映机体免疫系统激活程度的敏感指标^[10]。结直肠癌患者血清中SIL-2R水平较健康人明显增高,分析原因可能是结直肠癌患者的负性因素不断刺激机体,从而激活患者体内更多的淋巴细胞,导致血清中的SIL-2R释放增加。近年与SIL-2R相关的Meta分析结果表明,SIL-2R与患者的抑郁情绪有关^[11],患者血清中SIL-2R水平较健康对照组明显升高;本研究亦发现入选结直肠癌患者血清SIL-2R水平与其抑郁程度间具有正相关性。上述结果提示,入选结直肠癌患者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水平可能是结直肠癌伴抑郁患者重要的生物学指标,患者的抑郁程度在一定程度上与IL-2及SIL-2R水平有关。

本研究中抑郁组、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Kanda等^[12-13]研究结果基本一致,提示结直肠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,患者身体及心理的应激反应可促使机体CD4/CD8 T细胞比值^[14]和自然杀伤(natural killer, NK)细胞^[15]活性发生变化,影响了T细胞及单核细胞的功能,导致患者自身免疫作用低下。本研究结果显示TNF- α 水平与结直肠癌患者抑郁程

度间可能无明显关联性,但由于病例数的限制,具体有无关联尚有待进一步研究。

综上所述,本研究结果表明 IL-2、SIL-2R 水平与结直肠癌患者抑郁程度间具有一定相关性,提示在结直肠癌发病过程中有免疫系统多种细胞因子参与,患者抑郁程度与细胞因子的参与有关,临床中可通过检测细胞因子水平评估患者的抑郁程度,通过干预细胞因子的水平来调整患者的抑郁情绪,为临床治疗肿瘤伴抑郁患者提供思路,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 卢小可,吴迪,李莺,等.腹腔镜结肠癌根治术治疗结肠癌伴肠梗阻的疗效[J].中华消化外科杂志,2013,12(7):546-547.
- [2] 梁栋.结肠癌合并肠梗阻手术治疗 46 例[J].重庆医学,2010,39(16):2214-2215.
- [3] 李振华,肖亚洲,谢知,等.病人健康问卷抑郁量表(PHQ-9)在农村社区老年人群中的应用[J].中国临床心理学杂志,2011,19(2):171-174.
- [4] 乌新林,林凯金,苏秀兰,等.人结肠癌相关成纤维细胞的原代培养及其生物学特性[J].中华实验外科杂志,2012,29(11):2201-2204.
- [5] 高志冬,叶颖江,杨晓东,等.高龄结肠癌患者接受完整结肠系膜切除手术的可行性研究[J].中华胃肠外科杂志,2012,15(10):1023-1026.
- [6] 胡根,俞一峰,李森,等.结肠癌、直肠癌患者围术期的焦虑抑郁状况及影响因素分析[J].实用临床医药杂志,2012,16(5):32-35,40.
- [7] Baik YH, An JY, Noh JH, et al. Can serum interleukin-2 receptor alpha predict lymph node metastasis in early gastric cancer? [J]. J Korean Surg Soc, 2012, 82(3): 143-

148.

- [8] Eller T, Vasar V, Shlik J, et al. The role of IL-2 and soluble IL-2R in depression and antidepressant response[J]. Curr Opin Investig Drugs, 2009, 10(7): 638-643.
- [9] 沈方程,张红杰,王亚民,等.白细胞介素-23 受体基因多态性与中国江苏地区汉族炎症性肠病的关系[J].中华消化杂志,2011,31(9):587-590.
- [10] 史新龙,马家驰,杨熊飞,等.白细胞介素 1 α 及其受体拮抗剂对大肠癌细胞增殖、侵袭的影响[J].中国普通外科杂志,2012,21(10):1231-1235.
- [11] 师天元,郭新胜,张红亚,等.首发精神分裂症和首发抑郁症患者血浆白细胞介素及其可溶性受体的对照研究[J].中国神经精神疾病杂志,2009,35(1):26-29.
- [12] 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-alpha[J]. Embo Mol Med, 2012, 4(5): 396-411.
- [13] Kawada M, Seno H, Kanda K, et al. Chitinase 3-like 1 promotes macrophage recruitment and angiogenesis in colorectal cancer [J]. Oncogene, 2012, 31(26): 3111-3123.
- [14] 汪付兵,陈志芬,陈大平,等.白细胞介素-7 促进 CD8⁺ T 细胞干扰素- γ 的分泌增强小鼠抗乳腺肿瘤的免疫效应[J].中华实验外科杂志,2012,29(2):233-236.
- [15] 杨秀华,张羽,韩波,等.肝细胞癌患者外周血中调节性 T 细胞、NK 细胞及 NKT 细胞的表达及意义[J].哈尔滨医科大学学报,2010,44(3):227-229.

(收稿日期:2013-09-16 修回日期:2014-01-03)

(上接第 2133 页)

知功能损害严重的比例逐渐增加,在日常生活中越来越需要得到协助。这可能与脑白质长期慢性缺血引起的代谢异常,间接地导致了额颞顶部的皮质功能异常,从而出现皮层与皮层下的协同作用减弱以及皮层与皮层下环路病变引起执行能力下降有关^[8-9]。

综上所述,脑白质疏松患者的认知功能障碍以轻度损害为主,但随着脑白质疏松程度的加重而逐渐下降,特别是对记忆力、注意力和计算力的影响更明显;日常生活能力也越来越差。因此认知功能障碍和日常生活能力可作为监测 LA 患者病情的重要指标。

参考文献:

- [1] 郭洪志.脑白质疏松症[J].临床神经病学杂志,2002,15(1):3-4.
- [2] Aharon-peretz J, Cummings JL, Hill MA. Vascular dementia and dementia of the Alzheimer type. cognition, ventricular size, and leukoaraiosis[J]. Arch Neurol, 1988, 45(7):719-721.
- [3] 黄振宇,杨茜,廖书胜.2 型糖尿病合并脑白质疏松症对患者认知功能的影响[J].右江医学,2013,41(1):10-12.
- [4] Libon DJ, Price CC, Giovannetti T, et al. Linking MRI hy-

perintensities with patterns of neuropsychological impairment; evidence for a threshold effect[J]. Stroke, 2008, 39(3):806-813.

- [5] Delano-Wood L, Abeles N, Sacco JM, et al. Regional white matter pathology in mild cognitive impairment: differential influence of lesion type on neuropsychological functioning [J]. Stroke, 2008, 39(3):794-799.
- [6] 段立晖,何月,彭巧玲,等.不同严重程度脑白质疏松症患者认知功能障碍的初步研究[J].医学研究生学报,2011,24(11):1162-1164.
- [7] 袁俊亮,王双坤,彭朋,等.脑白质疏松症患者认知功能障碍的特征分析[J].中华医学杂志,2012,92(3):147-151.
- [8] Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update[J]. J Psychosom Res, 2002, 53(2):647-654.
- [9] Viana-Baptista M, Bugalho P, Jordao C, et al. Cognitive function correlates with frontal white matter apparent diffusion coefficients in patients with leukoaraiosis[J]. J Neurol, 2008, 255(3):360-366.

(收稿日期:2013-11-11 修回日期:2014-02-24)