论著

文章编号:1000-5404(2005)05-0454-04

抑郁症状中学生的自动思维与血清细胞因子关系的研究

冯正直[1],张大均[2],杨国愉[1] ([1]第三军医大学心理健康教育中心,重庆 400038;[2]西南师范大学教科所,重庆 400715)

提 要:目的 探讨抑郁症状中学生自动思维与血清细胞因子水平的关系。**方法** 用问卷法、放射免疫法检测49名抑郁症状中学生和32名正常中学生的抑郁程度、血清白细胞介素(IL)-2、IL-6、IL-8和肿瘤细胞坏死因子-α(TNF-α)。**结果** ①抑郁症状中学生的血清IL-2、IL-6、TNF-α水平显著低于正常对照组;②抑郁症状中学生血清TNF-α、IL-2和IL-6与Beck、Zung氏抑郁总分和自主思维总分呈显著的负相关,与IL-8呈显著的正相关;③Beck抑郁量表和负性自主思维量表中的部分因子与血清IL-2、IL-6,TNF-α水平呈负相关。**结论** 青少年抑郁症状伴有免疫抑制的表现,可能存在与临床抑郁症不同的免疫学机制。

关键词:中学生;抑郁症状;白细胞介素;细胞因子

中图法分类号:R392.11; R395.1; R749.42 **文献标识码**:A

Relationship between cognition and serum cytokines in middle school students with depressive symptoms

FENG Zheng-zhi[1], ZHANG Da-jun[2], YANG Guo-yu[1] ([1]Educational Center of Mental Health, College of Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038; [2] Department of Pedagogy, Southwest China Normal University, Chongqing 400715, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between cognition and serum cytokines in middle school students with depressive symptoms. **Methods** The serum levels of interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), and tumor necrosis factor-α (TNF-α) were measured in 49 middle school students with depressive symptoms and 32 normal controls by adopting scales and radioimmunology methods. **Results** ①The serum levels of IL-2, IL-6, and TNF-α in middle school students with depressive symptoms were significantly lower than those in the controls. ② Serum levels of IL-2, IL-6, and TNF-α in depressive subjects were negatively correlated with the total scores of Beck, Zung and Automatic Thoughts Questionnaire (ATQ), but serum IL-8 levels were positively and significantly correlated with total Beck, Zung and ATQ scores. ③ Serum levels of IL-2, IL-6, and TNF-α were correlated negatively with Beck and ATQ factors. **Conclusion** Depressive symptoms in middle school students are accompanied by signs of immunosuppression. The immunological mechanisms may be different from the clinical major depression.

Key words: middle school student; depressive symptom; interleukin; cytokine

青少年抑郁分为抑郁情绪、抑郁症状和抑郁性神经症3种类型,中学生抑郁症状是影响中学生心理健康的主要问题之一[1]。许多研究表明,抑郁症患者的血清细胞因子水平显著增加,特别是白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤细胞坏死因子-α(TNF-α)等明显升高[2~6],提示细胞因子可能在抑郁症的发病机制中起着重要作用[7];但是,部分研究表明抑郁患者的细胞因子水平没有显著变化[8,9],甚至有显著降低[10]。对于这不一致的结果,有研究者认为可能与:①抑郁症患者IL水平与疾病所处阶段、抑郁症状的程度、性别、年龄等诸因素有关;②研究对象纳入标准、样本数量、研究方法以及检测指标的差异[10];③这些研究主要是在临床抑郁症患者、动物模型中进行,而非临床、中等程度的抑郁的研究较少[5]。故本研究选择非临床抑郁症状青少年进行研究,以期为揭示青少年抑郁的免疫学特征提供实验依据。

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 抑郁症状组 49例,其中男性23名,女性26名;年龄为(15±3)岁。样本收集时间为2002年1-8月。49名被试是从重庆市、四川省初一至高三的6 538名中学生中选取。被试及家长、学校对本研究过程知情并同意参加。入组标准:①符合贝克抑郁量表(BDI)和钟氏(Zung)抑郁量表的抑郁症状的诊断标准[11];②年龄11~19岁,女生处于非月经期;③无严重的躯体疾病,无合并其它精神疾病;④至少半年内未服用过免疫

基金项目:国家社会科学基金资助项目(OOBSH025)
Supported by the National Social Science Foundation of China (OOBSH025)

作者简介:冯正直(1964-),男,四川省西充市人,博士,副教授,主要从事教育与发展心理方面的研究,发表论文35篇。电话:(023)68752269, E-mail: FZZ100@163.net

收稿日期:2004-06-10;**修回日期**:2004-10-28

调节剂和激素制剂；⑤至少2周内未服用过任何精神药物及解热镇痛药；⑥近2周内无急、慢性感染，无创伤、炎症、发热及过敏史；⑦无酒精及药物滥用史[6]。

1.1.2　对照组　　均为自愿参加本研究的身体健康的重庆、四川省初一至高三的中学生，共32名，其中男性15名，女性17名；年龄为(15±3)岁。入组标准：无精神疾病史及精神疾病家族史，其余同抑郁症组入组标准第②～⑦条。

1.2　心理测验量表

1.2.1　Beck抑郁自评问卷(BDI)　　该问卷共有21项，每项有4种可供选择的答案，根据症状轻重按无(0分)、轻度(1分)、中度(2分)和重度(3分)四级评分。各项问题所反映的症状分别为：(A)忧愁；(B)悲观；(C)失败感；(D)满意感缺失；(E)自罪感(或内疚感)；(F)受惩罚感；(G)自我失望感；(O)工作困难；(P)睡眠障碍；(Q)疲乏感；(R)食欲丧失；(S)体重减轻；(T)疑病感；(U)性兴趣。抑郁的诊断参照有关文献，按DBI问卷总分≤4分，无抑郁或极轻微；5～13分，轻度；14～20分，中度；21分或更高，重度，作为判断存在轻度、中度、重度抑郁症状的界限值[11]。

1.2.2　ZUNG氏抑郁量表　　Willian. W. K. Zung于1965年编制，用于评估抑郁状态的轻重程度及其在治疗中的变化，为自评量表(self-Depression Scale，SDS)。该问卷由20个陈述句和相应问题条目组成。每1条目相当于1个有关症状。20个条目反映抑郁的4组特异性症状：①精神性-情感性症状；②躯体性障碍；③精神运动障碍；④抑郁的心理障碍。每1条目均按1、2、3、4四级评分，根据最适合受试者情况的时间频度圈出1(从无或偶尔)，或2(有时)，或3(经常)，或4(总是如此)。其中有10个条目是反应计分。按SDS问卷总分≤40，无抑郁；41～47，为轻微至轻度抑郁；48～55，为中度抑郁；≥56，为重度抑郁[12]。

1.2.3　自动思维问卷　　自动思维问卷(the automatic thoughts questionnaire，ATQ)是为评价与抑郁有关的自动出现的消极思想的频度，由Hollon & Kendall (1980)设计的。ATQ涉及4个层面：①个体适应不良及对改变的渴求；②消极的自我概念与消极期望；③自信心不足；④无助感。频度分5组评分：1＝无；2＝偶尔；3＝有时；4＝经常；5＝持续存在，有较好的信度与效度[13]。

1.3　方法

1.3.1　样本采集和储存　　均由重庆市第三军医大学西南医院的护士采取血样标本，一次抽取肘静脉血6 ml。待血样标本的血液凝固后分离出血清，装入试管置于－40 ℃冰箱内保存待测。

1.3.2　测定方法　　人IL-2、IL-6、TNF-α和IL-8试剂盒购自北京中国人民解放军军事科学院。测定方法为放射免疫分析的竞争-抑制性结合法。操作方法严格按说明书进行。每种细胞因子的测定均为一次完成。

1.4　统计学处理

将资料整理、编码与数量化后输入SPSS数据库，应用SPSS 9.0统计软件进行t检验和Pearson相关分析。

2　结果

2.1　抑郁症状中学生与对照组的血清TNF-α、IL-8、IL-2和IL-6的水平比较

从表1得知，抑郁症状中学生的IL-2、IL-6、TNF-α水平显著低于正常对照组($P<0.01$)，而IL-8两组的水平的差异无显著性。

表1　抑郁症状中学生与对照组的血清TNF-α、IL-8、IL-2和IL-6水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1　Comparison of the serum levels of TNF-α, IL-8, IL-2, and IL-6 in depressive middle school students with the controls

	n	TNF-α	IL-8	IL-2	IL-6
Depressive	49	0.76±0.27	0.37±0.08	3.36±0.42	33.39±21.72
Control	32	1.07±0.15**	0.35±0.03	4.48±0.64**	108.47±23.65**
t		5.872**	1.351	9.407**	14.681**

**：$P<0.01$，*vs* depressive

2.2　抑郁症状中学生Beck、Zung和自主思维总分与血清细胞因子水平的相关系数

表2显示，抑郁症状中学生血清TNF-α、IL-2和IL-6与Beck、Zung氏抑郁总分和自主思维总分呈显著的负相关，即中学生抑郁症状程度越高，这3种细胞因子的水平越低，但与IL-8呈显著的正相关。

表2　抑郁症状中学生血清细胞因子水平与Beck、Zung和自主思维总分相关系数($n=49$)

Tab 2　Correlation analysis of the serum cytokine levels with scores of Beck, Zung, and ATQ in depressive middle school students ($n=49$)

	TNF-α	IL-8	IL-2	IL-6
Beck scores	－0.61**	0.36**	－0.71**	－0.84**
Zung scores	－0.61**	0.39**	－0.69**	－0.82**
ATQ scores	－0.58**	0.40**	－0.68**	－0.84**

**：$P<0.01$

2.3　抑郁症状中学生Beck量表项目因子与血清细胞因子水平相关系数

见表3，Beck量表中抑郁部分因子与血清IL-2、IL-6、TNF-α水平呈负相关；而与IL-8只是忧愁、自我失望、性欲减退因子呈正相关。其中，TNF-α和IL-6较好地反映了抑郁症状的认知因子，且抑郁症状中学生的认知因子对免疫学的作用意义不同。

表3　抑郁症状组血清细胞因子水平与Beck量表项目分相关系数($n=49$)

Tab 3　Correlation analysis of the serum cytokine levels with item scores of Beck in depressive middle school students ($n=49$)

Item	TNF-α	IL-8	IL-2	IL-6
A-Sadness	—	0.2364*	—	－0.3571**
B-Pessimism	－0.2272*	—	—	—
C-Sense of failure	—	—	—	－0.3937**
D-Dissatisfaction	—	—	—	－0.3365**
E-Guilt	—	—	－0.2406*	
F-Punishment	—	—	—	－0.3507**
G-Self-dislike	－0.2178*	0.2303*	—	－0.2883**
H-Self-accusations	—	—	—	－0.3514**
I-Suicidal ideas	－0.2720*	—	—	－0.3353**
J-Crying	—	—	—	－0.3275**
K-Irritability	—	—	—	—
L-Social withdrawal	－0.3236**	—	—	—
M-Indecisiveness	－0.3544**	—	—	－0.3659**
N-Body image change	—	—	—	－0.2598*
O-Work difficulty	—	—	—	－0.4843**
P-Insomnia	－0.2472*			
Q-Fatigability	－0.2419*	—	—	－0.4610**
R-Loss of appetite	—	—	—	－0.2645**
S-Weight loss	—	—	－0.2401*	—
T-Somatic preoccupation	—	—	－0.2359*	—
U-Loss of libido	－0.2770*	0.2939**	—	—

*：$P<0.05$，**：$P<0.01$

2.4 抑郁症状中学生自主思维量表项目因子与血清细胞因子水平相关系数

从表4中可以看见，所有负性自主思维因子都与IL-6呈显著的负相关；而不同的负性认知因子对细胞免疫因子的作用不尽相同。结果提示，负性的自主思维可能与免疫功能抑制有关。

表4 抑郁症状中学生血清细胞因子水平与自主思维量表项目分相关系数（$n=49$）

Tab 4 Correlation analysis of the serum cytokine levels with item scores of ATQ in depressive middle school students ($n=49$)

	TNF-α	IL-8	IL-2	IL-6
1	-0.2624*	—	—	-0.4783**
2	-0.2703*	—	—	-0.3992**
3	—	-0.3087**	-0.2984**	-0.5077**
4	—	-0.2773**	—	-0.4444**
5	—	—	—	-0.4183**
6	-0.3128**	—	—	-0.4754**
7	—	—	—	-0.5993**
8	-0.3012**	—	—	-0.3613**
9	-0.3352**	—	—	-0.5845**
10	—	—	—	-0.5752**
11	-0.4206**	—	—	-0.5504**
12	-0.2975**	—	—	-0.4955**
13	-0.2711**	—	—	-0.3193**
14	—	—	-0.2302*	-0.3659**
15	-0.3115**	—	—	-0.4426**
16	—	-0.2419*		-0.3974**
17	—	—	-0.2343*	-0.3251**
18	—	—	—	-0.2793*
19	-0.2615*	—	—	-0.4050**
20	—	-0.3007**	-0.2280*	-0.4917**
21	—	—	—	-0.5045**
22	-0.3238**	—	-0.2690*	-0.4755**
23	—	—	—	-0.4294**
24	-0.2317*	—	—	-0.3551**
25	-0.2493*	—	—	-0.4362**
26	—	-0.2224*	—	-0.4069**
27	—	—	—	-0.3760**
28	-0.2898**	—	—	-0.3414**
29	-0.2988**	—	—	-0.3857**
30	—	—	—	-0.2504*

*：$P<0.05$，**：$P<0.01$

3 讨论

本研究的试剂盒购自中国人民解放军军事科学院，采用的是抗原竞争放免方法，其灵敏度、特异性及稳定性均达到方法学所要求的指标。

本研究结果显示抑郁症状中学生组血清IL-6、IL-2、TNF-α水平比对照组显著降低，提示中学生抑郁症状有免疫抑制现象。进一步分析表明，抑郁症状中学生血清细胞因子水平与Beck、Zung氏和自主思维总分呈显著负相关，IL-6的负相关水平达到了0.82以上，IL-2、TNF的负相关也达到了0.58以上（表2），这说明抑郁症状中学生血清细胞因子水平可能反映抑郁症状水平。

可能的原因是：①IL-6、TNF、IL-2属多效性细胞因子，具有广泛的生理和心理效应。在外周，参与炎症免疫反应，其作用可能是抑制免疫，使细胞免疫反应下调。在中枢，具有调节基因表达的作用，如可诱导下丘脑加压素和催产素基因表达；还可诱导下丘脑释放促皮质激素释放激素（CRH），以及诱导杏仁核和海马释放CRH和加压素等。这些效应可以解释对免疫功能的抑制[9]。②可能与被试、抑郁类型选取有关。报道抑郁患者血清细胞因子水平增高的研究，被试大多是临床重症抑郁症患者，而本研究的被试是非临床抑郁症状中学生。Herbert等[12]、Anisman等[10]在综述大量抑郁的研究文献后发现，抑郁存在不同的类型，在不同类型的抑郁中，免疫细胞因子的作用不尽相同。在临床重度抑郁症中，免疫系统被激活，产生炎性反应，而在轻度、中度抑郁中，可能免疫系统被抑制。中学生抑郁症状是轻、中度的非临床性抑郁，表现为免疫系统被抑制，这提示青少年抑郁症状可能存在不同的免疫学机制。③以前的研究也有矛盾或不一致的地方，如Maes等[3]的实验结果，细胞因子升高与色氨酸缺乏存在着矛盾等，姚辉等[13]推断，按Maes的研究结果，从心理-神经-免疫来看，也可能出现IL-6与抑郁水平呈负相关。在重度抑郁症的研究中，部分研究者的结果也不一致[8,9]。④以前多位学者研究的被试在年龄、文化程度等方面存在较大的差异，而我们的被试是属于同质的中学生。

进一步分析细胞因子与抑郁症状中学生的认知特点的关系发现，血清IL-2、IL-6和TNF-α与Beck抑郁量表中的部分认知因子和负性自主思维因子呈负相关。临床研究表明，无精神障碍的躯体疾病患者在进行细胞因子的治疗中，可以出现与抑郁相关的症状[14]，如抑郁情绪、精神运动性迟滞、对躯体关注增强、思维迟缓、认知障碍等，如常用于治疗恶性肿瘤的TNF-α可致心境低落、认知和记忆障碍，最终导致抑郁症[15]。动物实验也证明给予外源性的细胞因子可以引起快感缺乏、焦虑、抑制求食行为和记忆障碍[15]；同时，临床抑郁症患者的IL-6、TNF-α与汉密顿抑郁因子部分相关[16]。本研究结果为这些研究提供了支持。但并没有发现睡眠障碍、运动迟滞单独改变细胞因子水平，也没有发现个别认知因子与某个细胞因子单独有关。这提示抑郁症状中学生的负性认知弥散性影响血清细胞因子。值得注意的是，IL-8与Beck抑郁量表中的部分认知因子呈负相关，而与负性自主思维的部分因子呈正相关，我们将进一步对这一现象进行研究探讨。

参考文献：

[1] Compas B E, Ey S, Grant K E. Taxonomy, assessment, and diagnosis of

depression during adolescence [J]. Psychological Bulletin, 1993, 124 (20): 323 - 344.
[2] Maes M, Meltzer H Y, Bosmans E, *et al*. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression[J]. J Affect Disord, 1995, 34(4): 301 - 309.
[3] Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis[J]. Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry, 1995, 19 (1): 11 - 38.
[4] Maes M, Bosmans E, De Jongh R, *et al*. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression[J]. Cytokine, 1997, 9(11): 853 - 858.
[5] Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system[J]. Adv Exp Med Biol, 1999, 461(1): 25 - 46.
[6] 范长河，谢光荣，陈凤华，等. 抑郁症患者血清炎症细胞因子和急性期反应蛋白水平及其意义[J]. 中国神经精神疾病杂志，2000，26(5)：272 - 275.
[7] Maier S F, Watkins L R. Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition[J]. Psychol Rev, 1998, 105(1): 83 - 107.
[8] Brambilla F, Maggioni M. Blood levels of cytokines in elderly patents with major depressive disorder[J]. Acta Psychiatr Scand, 1998, 97(4): 309 - 313.
[9] 屈 娅，冯正直. 下丘脑-垂体-肾上腺轴在抑郁症发病中的作用[J]. 局解手术学杂志，2004，13(1)：57 - 60
[10] Anisman H, Kokkinidis L, Merali Z. Further evidence for the depressive effects of cytokines: anhedonia and neurochemical changes[J]. Brain Behav Immun, 2002, 16(5): 544 - 556.
[11] 汪向东，王希林，马 弘. 心理卫生评定量表手册[M]. 北京：中国心理卫生杂志社，1999. 191 - 216.
[12] Herbert T B, Cohen S. Depression and immunity: a meta-analytic review [J]. Psychol Bull, 1993, 113(3): 472 - 486.
[13] 姚 辉，肖 红，候 钢. 抑郁症患者白细胞介素2、6对照研究[J]. 临床精神医学杂志，2001，11(5)：272 - 273.
[14] Capuron L, Ravaud A, Dantzer R. Timing and specificity of the cognitive changes induced by interleukin-2 and interferon-alpha treatments in cancer patients[J]. Psychosom Med, 2001, 63(3): 376 - 386.
[15] 张艳美. 抑郁症与细胞因子[J]. 国外医学精神病学分册，2000，27(2)：122 - 124.
[16] Irwin M. Immune correlates of depression[J]. Adv Exp Med Biol, 1999, 461(1): 1 - 24.

（编辑 薛国文）

文章编号：1000-5404(2005)05-0457-01

个案与短篇

7例SARS患者激素治疗后骨坏死回顾性调查

Retrospective investigation on 7 cases of osteonecrosis after steroid treatment in SARS

游绍莉，辛绍杰，李保森，荣义辉，王 岩，赵 军 （解放军302医院感染二科，北京 100039）

严重急性呼吸综合征(SARS)患者应用激素治疗可减轻症状，度过急性肺损伤期，然而激素应用出现的骨坏死令医学同仁关注及担忧，我们就我院SARS患者激素治疗后出现的7例骨坏死进行随访10个月，现就随访到的情况进行探讨。

1 资料与方法

1.1 患者来源

我院收治的SARS患者56例，男28例，女28例，年龄18～74岁，平均年龄31.34岁，其中7例出现骨坏死，对其进行10个月的跟踪调查。

1.2 急性期激素治疗原则

甲泼尼龙静脉点滴3～6 mg·kg^{-1}·d^{-1}，对于极重型，在冲击治疗时甲泼尼龙可用至7～10 mg·kg^{-1}·d^{-1}，体温正常、肺部病灶开始吸收后激素逐步减量。

1.3 统计学方法

应用Stata软件进行χ^2检验及t检验。

2 结果

2.1 一般情况

7例患者主要表现是股骨头的坏死，都为双侧，可一侧轻，一侧重，但也可出现股骨头外的损伤，如膝关节周围胫骨、股骨(4例)、全身小关节周围(1例)的坏死。56例患者激素用量大于5 600 mg的2例患者均出现骨坏死。坏死组与其他患者比较见表1。

表1 7例出现骨坏死患者与其他患者情况比较

组别	性别比（男：女）	激素用量（mg，$\bar{x}\pm s$）	年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	急性期病情（重症：非重症）
骨坏死组	4:3	4 600.00±2 727.63	31.31±10.99	4:3
非骨坏死组	24:25	3 261.22±1 235.72	34.00±13.37	22:27
P值	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

2.2 病情发展经过

该7例患者出院后即感明显关节酸痛，出院3个月时行MRI检查出现异常，X线骨盆检查及双髋CT检查及CT骨密度检查未发现异常。出院6个月双髋CT检查7例患者均见异常，2例髋关节活动受明显限制。出院10个月，经治疗6例患

（下转465页）

作者简介：游绍莉(1972－)，女，贵州省雷山县人，硕士研究生，主治医师，主要从事传染病方面的研究，发表论文10余篇。电话：(010)66881822
通讯作者：辛绍杰，电话：(010)66933422
收稿日期：2004-07-05；修回日期：2004-10-23