论著

文章编号:1000-5404(2011)21-2274-04

伴抑郁症状的慢性丙型肝炎患者的血清 BDNF 表达与生存质量的相关性分析

曾 妍[1],杨 健[2],况 利[1] (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心[1];400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院消化内科[2])

[摘要] **目的** 研究抗抑郁治疗前后慢性丙型肝炎(chronic Hepatitis C,CHC)合并抑郁患者的血清人脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)水平与其生存质量的关系。**方法** 收集重庆医科大学附一院心理卫生中心、附二院消化内科门诊及住院部 CHC 患者共 46 例,其中 CHC 合并抑郁患者 23 例,随机给予抗病毒加抗抑郁剂治疗或单纯抗病毒治疗,CHC 未伴抑郁患者 25 例给予单纯抗病毒治疗,并收集重庆医科大学健康就读学生、附一院进修生及职工共 30 例做正常对照组。分别收集各组治疗前和治疗 6 个月后血清,ELISA 法测定其 BDNF 水平,肝病患者生命质量测定量表(quality of life scale for patients of liver disease,QOL-LD)和汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression scale,HAMD)分别评估患者生存质量和抑郁程度,SPSS 18.0 进行统计学分析。**结果** ①CHC 合并抑郁组抗抑郁治疗后 QOL-LD 量表中躯体功能、心理功能、症状副作用和总量表分值明显高于治疗前($P<0.05$),HAMD 量表评分较治疗前明显下降($P<0.01$);②HAMD 量表、QOL-LD 量表与血清 BDNF 水平呈显著负相关($r=-0.663$,$P<0.05$;$r=-0.704$,$P<0.05$);③治疗后抗抑郁治疗组血清 BDNF 水平升高($t=-10.582$,$P<0.01$),未抗抑郁治疗组和单纯 CHC 组则无明显变化($P>0.05$)。**结论** 慢性丙型肝炎患者血清 BDNF 水平会随着抑郁症状改善上升,抗抑郁治疗有助于提高患者的生存质量。

[关键词] HCV;抑郁;生存质量;BDNF
[中图法分类号] R512.63; R749.21; R446.11 [文献标志码] A

Correlation between serum levels of BDNF and life quality in patients with chronic hepatitis C complicated with depressive symptoms

Zeng Yan[1], Yang Jian[2], Kuang Li[1] ([1]Center of Mental Health, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [2]Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation between serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and life quality in patients with chronic hepatitis C (CHC) complicated with depressive symptoms before and after antidepressive therapies. **Methods** Forty-six patients with CHC from inpatients and outpatients of the Affiliated Hospitals of Chongqing Medical University were enrolled. Twenty-three of the 46 patients complicated with depressive symptoms were separately treated with antidepressants and antiviral or antidepressants alone, while the other 25 CHC patients without depressive symptoms were treated with antiviral alone. Thirty normal controls were enrolled from healthy students, visiting scholars and staffs from the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. Serum samples were collected from all the patients and normal controls before and 6 months after treatment. ELISA was applied to detect serum levels of BDNF. Life quality and depression were assessed by quality of life scale for patients of liver disease (QOL-LD) and Hamilton Depression Scale (HAMD), respectively. All data were analyzed by SPSS18.0. **Results** ① QOL-LD scores of physical functions, psychological functions, symptoms/side effects and the score of the total scale in CHC patients with depressive symptoms after antidepressive therapy were significantly higher than those before the therapy ($P<0.05$), while patients' HAMD scores were significantly decreased after the treatment ($P<0.01$). ② QOL-LD and HAMD scores were negatively correlated with serum levels of BDNF ($r=-0.663$, $P<0.05$; $r=-0.704$, $P<0.05$); ③ The serum levels of BDNF increased in CHC patients with depressive symptoms after treated by antidepressants and antiviral ($t=-10.582$, $P<0.01$), while no significant changes were observed in CHC patients with depressive symptoms treated by antiviral therapy alone and CHC patients with-

[基金项目] 重庆市卫生局重点项目(2009-1-55);重庆市科委资助项目(CSTC2007BB5318)
[通信作者] 况 利,E-mail:kuangli0308@163.com

out depressive symptoms ($P>0.05$). **Conclusion** Serum levels of BDNF increase following the improvement of depressive symptoms in CHC patients, and antidepressive therapies can improve the life quality of CHC patients.

[**Key words**] hepatitis c virus; depression; life quality; brain-derived neurotrophic factor

Supported by the Key Project of Chongqing Municipal Health Bureau (2009-1-55) and the National Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2007BB5318). Corresponding autho r: Kuang Li, Tel:86-23-89012696, E-mail: kuangli0308@163.com

目前全球丙型肝炎病毒(hepatitis c virus,HCV)感染总人数约为1.23亿,在中国感染丙型肝炎病毒的患者约有3200万[1],且发病率逐年上升。其中约80%的感染者将转为慢性丙型肝炎[1](chronic Hepatitis C,CHC),约20%的CHC患者将发展成终末期肝脏疾病或肝细胞癌[2]。在CHC患者中,伴发严重精神疾病的比例高达60%[3],抑郁是其中常见且具有重要临床意义的严重精神疾病之一[4]。抑郁不仅可降低患者的生活质量,还可降低患者治疗依从性[5],甚至可导致自伤、自杀等严重行为的发生。而随着现代医学模式的转变,患者的心理健康状况逐渐被人们的所重视,因此对此类患者的抑郁症状及时进行治疗具有非常重要的临床意义。但目前国内对此类患者识别率较低,重视程度也有所欠缺,故本研究对此类患者的生活质量进行调查分析,并通过血清人脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)水平变化来客观反映抗抑郁治疗对患者抑郁症状的改善情况[6-7],希望能进一步提高临床对此类患者的识别率和重视程度,为临床治疗提供相应的参考依据,同时为CHC合并抑郁的发病机制提供一定的实验基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2009年9月至2010年10月期间在重庆医科大学附一院心理卫生中心、附二院消化内科门诊及住院部明确诊断为CHC患者(伴或不伴抑郁症状)共48例,其中男性26例,女性22例;CHC合并抑郁者23例,男性13例,女性10例,年龄(29.71±9.26)岁;未伴发抑郁者25例,男性14例,女性11例,年龄(30.57±9.41)岁。入组标准:抗HCV阳性且ALT升高或正常与升高反复波动持续半年以上;排除现患有严重器质性疾病者、服用精神活性物质者、大量吸烟或饮酒者、孕妇或哺乳期妇女或合并HIV、HBV感染者,排除重型肝炎和肝硬化的患者。另外收集了重庆医科大学就读学生或附属医院的健康职工及进修生共30例做正常对照人群,其中男性12例,女性18例,年龄(32.19±10.68)岁。所有入组对象均为自愿参加本项研究并签署知情同意书。

1.2 方法

采用病例对照设计进行研究,分别对患者组(包括CHC合并抑郁患者和单纯CHC患者)和正常对照组进行HAMD量表、QOL-LD量表以及患者血清BDNF水平的测定。各指标的首次测定在CHC患者开始以干扰素为基础的治疗之前进行,并在6个月后进行各项指标的复测。采用随机数字法将CHC合并抑郁患者分为抗抑郁治疗组(共12例)和非抗抑郁治疗组(共11例),对抗抑郁治疗组患者随机选择给予抗抑郁药物帕罗西汀或舍曲林,治疗剂量分别为20~30 mg/d、75~150 mg/d,未伴发抑郁的患者则给予安慰剂治疗。选择聚乙二醇干扰素联合利巴韦林的经典方案[8-9]对入组患者进行抗病毒治疗。

1.3 量表评定

所有入组对象均使用QOL-LD量表进行评定。该量表共有22个题目,每题1~10分评分,对患者躯体功能、心理功能、症状副作用、社会功能和总健康状况五个方面进行评估,各分项分值和总分值越高说明生存质量越好。该量表具有良好的信、效度,能很好地反映患者的生活质量情况[10]。使用HAMD量表评估患者抑郁程度,总分≥20分的患者进入CHC合并抑郁组[10]。

1.4 BDNF水平测定

分别采集正常对照组和CHC患者组服药前以及6个月后的血清,抽取空腹状态下肘部静脉血10 ml,置于未抗凝的塑料试管中,室温下静置2 h后,3 000 r/min离心10 min,取血清放置于-80℃冰箱中备用。

1.5 标本检测

使用人脑源性神经营养因子(BDNF)定量检测试剂盒(ELISA)(96孔板)(R&D Systerms GmbH,德国公司),采用酶联免疫吸附法(ELISA)进行测定,试剂盒检测范围在0.375~12.000 μg/L,按照操作说明书进行操作,ELX-800型酶标仪(美国宝特公司)测定血清BDNF水平。标本测定前避免反复冻融。

1.6 统计分析

所有数据以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示。用社会科学用统计软件包SPSS 18.0进行统计,变量间比较采用方差分析或 t 检验,相关性分析采用直线相关分析。

2 结果

2.1 治疗前后各组HAMD量表评分结果

治疗前后CHC合并抑郁组患者在HAMD量表评分变化差异有显著统计学意义($t=5.223$, $P<0.01$);单纯CHC组和正常对照组前后评分变化差异无统计学意义($t=1.712$, $P>0.05$; $t=2.021$, $P>0.05$)。另一方面,治疗前各组间两两比较结果为,CHC合并抑郁组和单纯CHC组HAMD量表评分明显高于正常对照组($P<0.01$; $P<0.01$),其中CHC合并抑郁组与单纯CHC组的HAMD评分差异有显著差异($P<0.01$);治疗6个月后,各组间两两比较,CHC合并抑郁组HAMD量表评分与单纯CHC患者组之间差异无统计学意义($P>0.05$),而仍高于正常对照组($P<0.05$);CHC合并抑郁组中抗抑郁治疗组经过抗抑郁治疗后HAMD分值明显下降且治疗前后有显著的统计学差异($t=12.950$, $P<0.01$),而未抗抑郁治疗组HAMD分值治疗前后差异无统计学意义($t=2.296$, $P>0.05$),且明显高于正常对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 治疗前后各组HAMD量表评分结果比较情况(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
CHC合并抑郁组	23	22.94±2.48	16.03±6.65[a]
抗抑郁治疗组	12	21.78±1.39	10.00±2.74[a]
未抗抑郁治疗组	11	24.11±2.85	22.10±2.35
单纯CHC组	25	10.83±2.57	9.96±2.69
正常对照组	30	7.73±2.98	7.57±3.20

a:$P<0.01$,与治疗前比较

2.2 治疗前后各组QOL-LD量表评分比较

CHC合并抑郁组中抗抑郁治疗的患者,其治疗前后的躯体功能、心理功能、症状副作用和总量表分值差异均有显著统计学意义($P<0.05$),社会功能在治疗前后无明显变化($P>0.05$);CHC合并抑郁组中未抗抑郁治疗患者和单纯CHC感染者,其治疗前后的躯体功能和总量表分值差异有明显统计学意义($P<0.01$),心理功能、症状副作用、社会功能在治疗前后无明显变化($P>0.05$);见表2。此外,治疗前CHC合并抑郁组与单纯CHC组患者的心理功能有显著性差异($t=2.624$, $P<0.05$),其余各项目差异未显示出统计学意义($P>0.05$)。

表2 各组治疗前后QOL-LD量表评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	躯体功能	心理功能	症状副作用	社会功能	总量表
抗抑郁治疗组	12					
治疗前		33.58±6.71	30.53±7.30	36.79±3.04	25.16±4.72	126.05±12.18
治疗后		40.47±6.57[a]	37.47±5.79[a]	39.37±2.58[b]	26.37±4.69	143.68±10.25[a]
未抗抑郁治疗组	11					
治疗前		34.13±6.77	29.15±6.78	37.46±2.93	24.66±4.12	126.15±13.08
治疗后		39.31±6.58[a]	30.42±6.59	37.89±3.20	25.78±4.31	137.56±12.42[a]
单纯CHC组	25					
治疗前		34.52±5.63	35.13±1.05	36.39±3.95	25.87±0.82	129.78±10.79
治疗后		39.13±6.26[a]	35.48±0.92	37.17±4.06	26.70±0.84	145.09±11.24[a]
正常对照组	30					
初测		53.63±3.78	52.36±2.97	47.00±1.30	43.13±2.36	197.38±6.32
6月后复测		54.13±2.64	53.50±2.56	46.75±1.91	43.00±2.20	196.88±4.29

a:$P<0.01$;b:$P<0.05$,与治疗前比较

2.3 血清BDNF水平变化

治疗前,CHC合并抑郁组与单纯CHC组患者血清BDNF水平明显低于和正常对照组($P<0.05$;$P<0.01$),且CHC合并抑郁组BDNF水平更低($P<0.01$);治疗后CHC合并抑郁组中给予抗抑郁治疗的患者,血清BDNF水平升高,与治疗前相比差异有明显统计学意义($t=-10.582$, $P<0.01$);而未抗抑郁治疗的患者和单纯CHC组患者血清BDNF水平治疗前后差异无统计学意义($t=-0.918$, $P>0.05$;$t=-2.245$, $P>0.05$);见表3。

表3 各组治疗前后血清BDNF水平变化(μg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
CHC合并抑郁组	23	12.29±3.75	19.02±3.84[a]
抗抑郁治疗组	12	11.98±3.86	22.77±4.08[a]
未抗抑郁治疗组	11	12.37±3.91	12.81±5.12
单纯CHC组	25	16.12±3.41	17.97±5.17
正常对照组	30	23.60±3.54	23.18±3.58

a:$P<0.01$,与治疗前比较

2.4 HAMD量表、QOL-LD量表与血清BDNF水平的相关性分析

结果显示,HAMD量表、QOL-LD量表与血清BDNF水平呈显著负相关($r=-0.663$, $P<0.05$; $r=-0.704$, $P<0.05$)。

3 讨论

Bonkovsky[11]认为,CHC是一种与生理性和社会性相关的系统性慢性心身疾病,疾病的发生、发展、治疗效果、转归和患者心理状态关系密切,但由于正式的精神病学的评估需要专业知识,故目前许多伴有抑郁症状的患者未被临床识别并加以治疗。抑郁与其他慢性疾病伴随发生时,可使躯体疾病的症状复杂化、诊断治疗难度增加,导致躯体疾病症状扩大、过度治疗及躯体、社会功能缺陷[12],这不仅造成医疗资源的浪费,也有碍于更进一步的推行现代医疗改革制度。

既往大量的研究均提示,抑郁患者血清BDNF水平低于正常人群,而且其水平高低与其抑郁症状的严重程度呈负相关[6-7]。因此本研究除了使用HAMD量表外,同时对患者BDNF水平进行检测,从生物学水平上对患者抑郁症状进行客观评估。结果显示,CHC患者血清BDNF水平明显低于正常人群,且伴有抑郁症状的患者下降的更为明显。而抗抑郁剂的使用可提高CHC合并抑郁患者血清BDNF水平。这一结果也与既往研究结果相一致[13],再次证实抗抑郁药物确实能够提高抑郁患者血清BDNF水平并显著改善其临床症状。

本研究中QOL-LD量表结果显示,治疗前患者组与正常人群相比,其躯体功能、心理功能、症状副作用以及社会功能明显下降,治疗前CHC合并抑郁患者其心理功能较单纯CHC患者更差,治疗后其心理功能明显改善。这提示抑郁症状的出现确实对患者的生活质量造成了相应的影响,且与目前认为的CHC患者身心健康相关生活质量低于正常人群的结论相一致[14-15]。

加抗抑郁治疗后,CHC合并抑郁患者的躯体功能、心理功能、症状副作用以及总生活质量均得到明显改善,而未使用抗抑郁药物的CHC合并抑郁患者和单纯CHC患者除了躯体功能和总量表分提高以外,其余功能改善并不明显。这提示,抗抑郁剂治疗可有效缓解慢性CHC患者的抑郁症状,并明显提高患者的生活质量。因此在临床上,对此类患者的治疗除了常规使用干扰素抗病毒治疗以外,还有必要注意识别CHC患者抑郁症状并及早干预。

本研究的不足之处在于样本量偏小,实验过程中未观察到干扰素治疗所导致的如抑郁、焦虑等精神症状,但既往已有研究显示,抗抑郁治疗对有CHC合并的抑郁症状亦有明确治疗效果[13,16],此外有研究发现患者在使用干扰素α和利巴韦林治疗时出现的抑郁可能会显著减少丙肝病毒的清除效果[17],但由于本研究并未以达到持久病毒学应答为观察终点,故抗抑郁治疗除了能提高慢性HCV患者生存质量外,是否还还能够有效提高病毒清除效果,非常值得进一步探讨,对CHC患者常规使用抗抑郁剂的必要性也还有待进一步的深入研究。

参考文献:

[1] 周宝桐, 范蕴明, 李德明, 等. 两种聚乙二醇干扰素联合利巴韦林

治疗1b及6a亚型慢性丙型肝炎的疗效[J]. 中国医学科学院学报, 2010, 32(3): 320-323.
[2] 彭劲松, 叶力, 张婷, 等. 阿片类药物的滥用与丙型肝炎病毒感染[J]. 中国药物依赖性杂志, 2008, 17(4): 263-266.
[3] Rifai M A, Gleason O C, Sabouni D. Psychiatric care of the patient with hepatitis C: a review of the literature[J]. Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 2010, 12(6): 1523.
[4] Lim J K, Cronkite R, Goldstein M K, *et al*. The impact of chronic hepatitis C and comorbid psychiatric illnesses on health-related quality of life[J]. J Clin Gastroenterol, 2006, 40(6): 528-534.
[5] Phillips F H, Prebis M, Grumbeck C, *et al*. Effects of recognizing depression with a standardized questionnaire (CES-D) versus patient reporting of depression after a single-standardized question on the outcomes of treatment for hepatitis C with pegylated interferon-α-2b and ribavirin[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010, 22(12): 1435-1442.
[6] Lee B H, Kim Y K. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment[J]. Psychiatry Investig, 2010, 7(4): 231-235.
[7] Autry A E, Monteggia L M. Epigenetics in suicide and depression[J]. Biol Psychiatry, 2009, 66(9): 812-813.
[8] Yang J F, Kao Y H, Dai C Y, *et al*. Comparison of adverse effects related to pegylated interferon-based therapy for patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in Taiwan[J]. Hepatol Int, 2010, 4(4): 732-740.
[9] 唐晓鹏, 赵洪雯, 余荣杰, 等. 小剂量干扰素α联合利巴韦林治疗肾移植术后继发丙型病毒性肝炎患者的疗效观察[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(2): 117-119.
[10] 张作记. 行为医学量表手册[M]. 中华医学电子音像出版社, 2005: 105-108, 225-227.
[11] Bonkovsky H L, Woolley J M. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group[J]. Hepatology, 1999, 29(1): 264-270.
[12] 汪凯, 董毅, 王国颖. 重视躯体疾病与焦虑、抑郁共病的诊断治疗[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(45): 3169-3171.
[13] Lee H Y, Kim Y K. Plasma brain-derived neurotrophic factor as a peripheral marker for the action mechanism of antidepressants[J]. Neuropsychobiology, 2008, 57(4): 194-199.
[14] Chang S C, Ko W S, Wu S S, *et al*. Factors associated with quality of life in chronic hepatitis C patients who received interferon plus ribavirin therapy[J]. J Formos Med Assoc, 2008, 107(6): 454-462.
[15] Sinakos E, Gigi E, Lalla T, *et al*. Health-related quality of life in Greek chronic hepatitis C patients during pegylated interferon and ribavirin treatment[J]. Hippokratia, 2010, 14(2): 122-125.
[16] Sockalingam S, Abbey S E. Managing depression during hepatitis C treatment[J]. Can J Psychiatry, 2009, 54(9): 614-625.
[17] Raison C L, Broadwell S D, Borisov A S, *et al*. Depressive symptoms and viral clearance in patients receiving interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C[J]. Brain Behav Immun, 2005, 19(1): 23-27.

(**收稿**:2011-05-21;**修回**:2011-08-01)
(编辑 栾 嘉)

文章编号:1000-5404(2011)21-2277-01

个案与短篇

原发性输尿管息肉的诊断与治疗

王天刚[1],孟庆军[2],朱海彬[2],高 瞻[2] (453000 河南 新乡,新乡医学院第一附属医院泌尿外科[1];450001 郑州 郑州大学第一附属医院泌尿外科[2])

[**关键词**] 原发性输尿管息肉;诊断;手术;腹腔镜
[**中图法分类号**] R693 [**文献标志码**] B

原发性输尿管息肉是一种良性肿瘤,临床少见,多无典型的临床表现,术前易误诊,导致不必要的输尿管及肾组织切除。因诊断较为困难,既往均采用开放手术。近年随着术前诊断水平提高,腹腔镜切除进入临床应用[1]。我们2000年9月至2010年1月共收治原发性输尿管息肉14例,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组患者男性6例,女性8例,平均30(21~43)岁,病程1个月至15年。左侧8例,右侧6例;位于输尿管上段7例,中段4例,下段3例;间歇性下腹部不适或腰部疼痛7例,肉眼血尿4例,膀胱刺激征4例。均有腰部或下腹部压痛,其中1例女性患者经常出现尿道外口有长条息肉样物脱出,排尿后可缩回。

1.2 诊断方法

尿常规显示RBC,WBC ± ~ + +。彩超显示均有病变部位以上输尿管扩张及不同程度肾积水,其中5例提示输尿管占位;静脉尿路造影(intravenous urography, IVU)示患肾不显影2例,显影不良5例,不规则充盈缺损6例,未见明显异常1例。12例进一步行SCT平扫及增强检查,示肾盂输尿管连接部狭窄3例,提示输尿管显示单个或多发低密度软组织影7例(其中3例考虑输尿管占位,4例考虑良性息肉),输尿管扩张2例。6例IVU或SCT提示输尿管占位者为术前明确手术范围,进一步行输尿管镜检,见其息肉表面光滑、灰白色、条索状,其中4例活检,病理结果均提示输尿管上皮性息肉。术前诊断输尿管占位2例,输尿管息肉9例,输尿管息肉伴有肾盂输尿管连接处狭窄(UPJO)3例。

1.3 手术方法

根据影像学检查,较大(长度>3 cm)及多发息肉,术前疑似输尿管占位,输尿管息肉合并UPJO,及输尿管下段息肉(于膀胱距离过小)均采用开放手术。而单发,或多发但长度<3cm,术前活检为良性者采用腹腔镜手术。①选取3例多发息肉,3例合并UPJO及3例较为复杂者行开放手术:肾盂输尿管连接处息肉及上段输尿管占位采用腰部12肋下切口;术前性质

(下转2289页)

[**通信作者**] 孟庆军,E-mail:mqj11@yahoo.com