维普资讯 http://www.cqvip.com

抑郁症神经内分泌学的生物学标志

第一医院精神病学教研室 张永芳

目前国内外对抑郁症的诊断大多采用临床症状学的方法，由于诊断标准及看法不一致，特别对一些非典型抑郁症，在诊断率方面有较大差异。因此对抑郁症除临床症状学方面应作深入研究外，也应重视实验室生物学诊断标准的研究。本文就近年来对抑郁症的神经内分泌生物学标志研究的情况作一简略介绍。

地塞米松抑制试验（DST）与抑郁症

情感障碍和肾上腺疾病的关系，早已为临床医师所熟知。临床应用糖皮质激素治疗时，可以发生以情感症状为主要特征的精神障碍。随着神经内分泌学研究的进步，发现肾上腺皮质的活动，是通过下丘脑、垂体前叶来调节的，因此，下丘脑—垂体—肾上腺轴(HPA)活动与情感性精神病的关系便引起人们的注意。近年来有不少作者发现抑郁症患者HPA活动有增高现象，具体表现为血中皮质激素或尿17-羟皮质类固醇浓度升高[1,2]，这并非为应激、焦虑或情绪激动等非特异性因素所致。同时也发现部分抑郁症患者24小时尿中游离皮质醇也增高，大多数作者认为24小时尿中游离皮质醇与血中皮质醇浓度具有密切关系。Gerner[3]和Robert[4]等发现抑郁症患者的脑脊液中皮质醇浓度也较正常人为高。目前研究HPA活动的最好方法是DST，1981年Carroll[5]已将DST方法标准化，并认为DST是诊断内源性抑郁症特异性较强的生物学标志[1,6]。

1. DST的实施方法

根据Carroll意见，患者于测试第一天午夜口服地塞米松1～2mg，于次日24小时内采血测定血浆皮质醇浓度，据Carroll认为，地塞米松以1mg为佳，采血时间以次日下午4时和11时为好。

2. 判断方法

凡两次标本中任何一次皮质醇浓度超过5μg/dl者判断为无抑制作用(即DST阳性)，小于此值者为有抑制作用(DST阴性)。

3. 对DST的评价

（1） 据大多数作者的意见认为，DST对内源性抑郁症的阳性率为50%左右，其敏感度为65～67%，而特异性为91～96%[7,8]，但DST阴性者仍不能排除为抑郁症。双相抑郁症患者躁狂相对DST常为阴性，在抑郁相时常为阳性。

（2） 大多数作者认为DST对鉴别原发性或继发性抑郁症具有重大意义[1,9,10]，据Brown和Shuey研究了49例原发性抑郁症患者，发现有半数患者DST为阳性，而继发性抑郁症无一例阳性。Carroll也有类似的报告，并认为神经性抑郁和非抑郁症患者DST均为阴性。Blumber[11]认为慢性疼痛性抑郁症或隐匿性抑郁症时抑郁症状不明显，或主要表现为某些躯体症状，如能采用DST检查，可能对诊断上有所帮助。

维普资讯 http://www.cqvip.com

（3） 据McAllister[12]及Spar[13]等认为临床上表现类似脑器质性痴呆的抑郁症患者，如DST测定结果为阳性者，经电休克或抗抑郁药物均可获得良好的效果。故DST对抑郁症时的假性痴呆与脑器质性痴呆的鉴别能起到一定的作用。

（4） Aggernaes[7]认为通过动态监测发现抑郁症患者的DST从阳性转变为阴性时常伴随抑郁症的临床症状的好转，也是减或停用抗抑郁药治疗的一个有用的指征，但抑郁症症状虽有所缓解，而DST仍为阳性者，提示患者可能很快又会复发。Fraser[14]也有类似报告；Greden[15]曾给抑郁症患者每周做DST，作为监控抑郁症的治疗和预后，他认为：抑郁症患者DST阳性转变为阴性者常伴有临床症状的缓解，且DST的正常化常先于或同时伴有临床的进步，如DST无正常化者，临床上常预后不佳；抑郁症恶化时，DST常从阴性转变为阳性。

（5） 某些作者认为DST阳性的内源性抑郁症患者用抗抑郁药治疗者有80%者能获效，而DST阴性者仅有40～50%有效。Fraser[14]、Allen[16]认为根据DST测定的结果，对选择有效的抗抑郁药具有参考价值，即DST阳性者预示对去甲肾上腺素(NE)能抗抑郁药反应良好，而DST阴性者则对五羟色胺(5-HT)能药物反应良好。

（6） Lingiaerde[8]认为对内源性抑郁症中的单相或双相不能鉴别。但Schesser[10]认为对单相抑郁症可用DST将其区分为三种亚型：家族性纯抑郁症(FPDD)，DST阳性率为82%；散发性抑郁症(SDD)，DST阳性率为37%；其它精神病家族史的抑郁症(DSD)，DST阳性率为4%，三组间有明显统计学的差异。但也有报告结果并不一致，故DST对抑郁症的分型问题仍需进一步研究。

4. 抑郁症患者DST阳性的机理及意义

正常情况下，丘脑下部产生促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)，作用于垂体能分泌促肾上腺皮质激素(ACTH)，后者通过血循环到达肾上腺皮质，使之分泌皮质激素，当血循环中皮质激素到达一定浓度时，便通过负反馈机制抑制丘脑下部和垂体，使CRF和ACTH生成和释放减少，从而皮质激素分泌也就减少。此外HPA的活动还受边缘系统和更高级中枢的影响。

抑郁症患者的DST呈阳性反应时，提示抑郁症患者有原发性神经内分泌障碍。Carroll曾研究了内源性抑郁症患者血地塞米松廓清和皮质醇浓度之间的关系，可以排除由地塞米松廓清异常引起的DST阳性结果，并推测抑郁症患者DST阳性的机制与Cushing综合征患者的DST阳性机制有类似之处，正常人服用地塞米松之后，通过负反馈机制使HPA活动抑制，但抑郁症患者因为HPA活力增高，负反馈机制发生了障碍，能抵抗地塞米松的抑制作用。Schlesser[10]等认为神经递质NE减少时可引起抑郁症，同时又能降低抑制神经元对边缘系统或丘脑下部某些中枢的促垂体神经的影响，因而引起HPA的活性增加。Sacher[17]认为重性抑郁症的神经内分泌异常是病相期的ACTH和皮质醇的分泌过度，也可认为是下丘脑CRF继发性分泌过度，而CRF的分泌是由5-HT和乙酰胆碱的刺激并可由NE所抑制，而抑郁症的一种神经化学假说认为抑郁症时的下丘脑NE活动耗竭，故可认为抑郁症时皮质醇分泌过度是有NE抑制CRF分泌的缺陷。

促甲状腺激素释放激素(TRH)兴奋试验(TRH/TSH反应)与抑郁症

TRH能使垂体前叶释放TSH、催乳素(PRL)、生长激素(GH)，正常静脉注射TRH后，血清TSH迅速升高，并于15～45分钟内达到高峰，经2—4小时后逐渐恢复到基础水平，这是通过下丘脑—脑下垂体—甲状腺(HPT)系统调节的。而血清TSH反应的差异可以反映HPT轴的障碍。1972年Prange

维普资讯 http://www.cqvip.com

等报告内源性抑郁症患者的TRH兴奋试验迟钝，此后有很多作者也有类似报告。

1. TRH兴奋试验方法

一般在试验前需停药一周，试验前一天晚上禁食，整个试验过程中应保持卧床休息，上午8时插入静脉导管，并于9Am静脉注入TRH(一般用Protirelin)0.5毫克(注射时间为半～1分钟)，一般在注射TRH后15、30、60、90分钟后分别抽血测定TSH浓度，其中以30分钟时为TSH反应的高峰期。注射TRH后所获TSH的最高峰值减去基础TSH值即为最大TSH值(ΔTSH)。正常人的ΔTSH的最低值为5.6μu/ml，故Loosen[18]规定ΔTSH如低于5.0μu/ml者为TRH兴奋试验迟钝。

2. TRH兴奋试验的临床意义

很多作者[6,7,18]认为约有25%的内源性抑郁症患者TRH兴奋试验迟钝，提示某些内源性抑郁症患者有HPT系统功能障碍，但酒精中毒、躁狂症、神经性厌食的TRH兴奋试验也可迟钝，故特异性稍差。据Friedel[6]认为TRH兴奋试验较DST困难，且敏感性也较低，但是当DST呈阴性时有时可以提供内源性抑郁症的生物学诊断依据，因为DST和TRH兴奋试验之间并不完全一致，且DST与TRH兴奋试验是互补的。一般先可作DST，如为阴性者，再作TRH兴奋试验。Aggernaes[7]认为DST再加上TRH兴奋试验能增加神经内分泌诊断的敏感度从50%至65～76%。

正常人及内分泌疾病的病人中，血浆皮质醇浓度增高时，可减弱TRH兴奋试验，而原发性抑郁症的病人常有HPA活性增强现象，故研究血浆皮质醇的升高与TRH兴奋试验迟钝之间的关系是很有意义的。Loosen[18]等曾发现女性抑郁症患者中此二者之间有相互关系，Extein发现有64%的TRH兴奋试验迟钝时，50%的DST为阳性反应，而二者均为异常者占30%。

3. TRH兴奋试验机理

据Loosen[18]认为垂体前叶不仅受外周反馈信息的调节，还受下丘脑神经元的调节，也受乙酰胆碱、NE、多巴胺(DA)、5-HT等递质影响。抑郁症时TRH兴奋试验迟钝可能是TRH分泌过多，垂体受体的调节下降，垂体对TRH的反应降低，此外NE及DA能兴奋而5-HT能抑制TRH，抑郁症时已有证实5-HT活性减低现象。但Lingiaerde[6]等认为DST及TRH兴奋试验异常是NE能不足引起的。

催乳素（PRL）与抑郁症

PRL由脑下垂体前叶细胞分泌，能在卵巢激素的作用下，对已发育完全的具有分泌乳汁的乳腺开始和维持分泌乳汁。丘脑下部能分泌PRL释放抑制因子(PRLIF)以抑制PRL分泌，当DA增多时PRLIF也增多，故有人认为PRLIF可能即为DA。丘脑下部可能有PRL释放因子(PRF)，以促进PRL的分泌。

Lewis发现抑郁症的血浆PRL基础水平较低，当注射methodone后PRL反应有半数较为迟钝，因methodone能引起DA能抑制，使PRL分泌增多，抑郁症时的PRL反应迟钝，提示其病理生理机制是脑下垂体前叶功能障碍或下丘脑神经递质调节系统的障碍。Mendlewicz对抑郁症患者给予TRH后PRL反应也较迟钝(TRH能刺激PRL分泌)，并认为PRL反应迟钝是原发性的。

关于抑郁症的多轴性神经内分泌研究

很多作者对抑郁症的神经内分泌反应异常的研究大多采用测定单轴性神经内分泌反应。Jay[19]对抑郁症患者分别测定了四种神经内分泌反应，甲状腺激素释放激素试验、

维普资讯 http://www.cqvip.com

促性腺激素释放激素试验、胰岛素耐量试验和DST，分别评价HPT轴、HPG轴(hypothalamic—pituitary—gonadel axis)、hypot halamic—pituitary—somatotropic axis 及HPA轴的情况，结果抑郁症患者中58%至少有两种不正常的内分泌反应，27%有三种或三种以上不正常内分泌反应，相反地对照组无一例有超过单一异常内分泌反应说明用多轴性神经内分泌研究对抑郁症的重大意义。Andrew[20]等用TRH对抑郁症患者测定了5种垂体释放的激素(TSH、PRL、LH、FSH)并和对照组进行比较，发现有26.7%的抑郁症有二种或二种以上垂体分泌的激素异常，这些都支持抑郁症时的神经内分泌反应有多轴性异常现象。

抑郁症睡眠脑电图研究

抑郁症时常有严重的睡眠障碍，而睡眠则与脑干睡眠中枢调节有关，并与某些神经递质有关（脑干中的中缝核能产生5-HT，而兰斑能分泌NE），通过对抑郁症患者使用整夜脑电图的监测，很多作者[8,21,22]都发现内源性抑郁症患者睡眠模式具有其独特的改变：

（1） 快眼运动(REM)潜伏期缩短，REM的缩短是指从睡眠开始到第一个REM时期的时间，此时间正常人为90～120分钟，可以随年龄的增高而增加，但抑郁症常显视有较短的REM潜伏期，有些病人可减少50%。

（2） REM活动增加

（3） REM密度增加，即每单位时间内眼快动的次数。

抑郁症时整夜的快眼动次数和REM密度均可增加。Asnis等确认约有1/3的抑郁症患者有皮质醇分泌过多现象，其第一个REM潜伏期有明显缩短现象。反之，当REM潜伏期缩短的抑郁症均有皮质醇分泌过度，因此，内源性抑郁症患者都有这两种生物学标志的异常，而这两种生物学标志具有一定的联系性，这可能在抑郁症时肾上腺活动减低，胆碱能活动过度有关。Gregory[22]等也有类似的报告。Kupfer等认为抑郁症患者的第一个REM潜伏期缩短现象，他与DST和TRH兴奋试验并不完全一致，有时当抑郁症患者的DST和TRH兴奋试验正常时，约有15%的患者有睡眠模式的异常，这样依次使用DST、TRH兴奋试验和连续睡眠脑电图研究，总共可以查出内源性抑郁症患者生物学诊断率高达85%。此外Kupfer还指出睡眠脑电图研究对预测阿密替林的疗效，对抑郁症患者睡眠前给阿密替林50毫克，连续两夜给药后，经脑电图研究，如发现经两夜治疗后REM潜伏期有明显增加者，提示对阿密替林治疗有效，反之提示疗效不佳。

参 考 文 献

[1] 杨 权.国外医学精神病学分册 1982, 2:65
[2] Etligi PG, et al. Am J Psychiat 1977; 134(5):493
[4] Gerner RH, et al. Am J Psychiat 1983; 140(1):92
[4] Robert HG, et al. Am J Psychiat 1983; 140:94
[5] Carroll BJ, et al. Arch Gen Psychiat 1981; 38:15
[6] Friedel RO. J Clin Psychiat 1982; 43(8):28
[7] Aggernaes OH. Acta Psychiat Scand 1983; 67:258
[8] Lingiaerde O. Acta Psychiat Scand (Suppl)1983; 302:36
[9] Brown WA, et al. Arch Gen Psychiat 1980; 37(7):747
[10] Schlesser MA, et al. Arch Gen Psychiat 1980; 37(7):73
[11] Blumber D, et al. J Nerv Ment Dis 1982; 170(7):428
[12] McAllister TW, et al. Am J Psychiat 1982; 139:479
[13] Spar JE, et al. Am J Psychiat 1982; 139:2
[14] Fraser AR. Am J Psychiat 1983; 140(6):786
[15] Greden JF, et al. Arch Gen Psychiat 1983; 40:493

维普资讯 http://www.cqvip.com

白细胞介素2的检测

第二医院 何念海综述 张定凤审校

白细胞介素2是Th细胞产生的一种调节机体免疫功能的重要因子，具有多种生物学效应，已被广泛应用于免疫学的基础研究和临床诊断及治疗。

对白细胞介素2(IL-2)的生物学效应进行鉴定、分离纯化和重组IL-2的制备及临床应用研究都需要对其活性进行检测。因此，建立检测IL-2的实验室方法是开展研究的必要前提。

IL-2活性检测总体上有生物学检测法和免疫学检测法两大类。

生物学检测法的基本原理是通过测定IL-2刺激依赖IL-2的细胞增殖反应来确定IL-2的活性。依据所用细胞的不同而具体操作方法有差异。1978年Gillis, S.等[1,2]建立了鼠杀伤性T细胞系(CTLL)^{3}H-TdR掺入法测定IL-2活性。该方法重复性较好，可重复使用对照样本以利于各检测样本间的比较。用CTLL细胞作指示系统，由于CTLL细胞仅仅依赖于IL-2而增殖，不受其他因子的干扰，因而准确性和敏感性高(200pg/ml)。但该方法不足之处为需用同位素检测仪器和实验者接触同位素。1984年Vos, C.D.等[3]建立了一种检测生理基质中IL-2活性的半定量方法。他们发现ConA激活的C_{57}BL/6鼠胸腺细胞的增殖可被氢化可的松(10^{-6}mol/L)完全抑制，加入ConA激活24小时的鼠脾细胞上清液可逆转这种抑制。IL-1无这种逆转能力。IL-2加消炎痛不仅可恢复氢化可的松抑制的增殖反应，而且还能增强胸腺细胞的刺激反应。前列腺素(PG)则抑制细胞的增殖和IL-2产生。据此建立的半定量方法具有快速、操作简单、花费少等优点，可在免疫药理学中应用。Landegren, U.等[4]利用细胞内广泛存在的溶酶体酶—N-乙酰-β-D氨基已糖酶(2-乙酰胺-2-脱氧-β-D-葡萄糖苷乙酰胺脱氧葡萄糖苷氢化酶)与其底物p-氨酚-N-乙酰-β-D葡萄糖胺的显色反应来估计细胞增殖数量，从而创立了一种敏感、简单、快速的能在微孔板上直接进行分光光度计扫描的检测方法。依据IL-2维持细胞增殖的细胞数量而间接估计IL-2的含量。此法可大量检测IL-2和干扰素，由于可把细胞吸附到有包被物的纤维网上，因而花费少量试剂即可完成试验。该法的敏感性与^{3}H-TdR掺入法相当。1983年Mosmann, T.，1985年Heeg, K.等[5,6]用四甲基偶氮唑蓝(MTT)比色分析法检测细胞线粒体的代谢活性。原理是活细胞能裂解MTT，使其氧化后由淡黄色可溶物形成蓝色晶体状甲臜，甲臜经异丙

[16] Allen RF, et al. Am J Psychiat 1983; 140:786
[17] Sachar EJ, et al. Acta Psychiat Scand 1980; 11:201
[18] Loosen PT, et al. Am J Psychiat 1982; 139(4):405
[19] Jay DA, et al. Arch Gen Psychiat 1983; 40:515
[20] Andrew W, et al. Arch Gen Psychiat 1983; 40:525
[21] Asnis GM, et al. Am J Psychiat 1983, 140(6):750
[22] Grogery MA, et al. Am J Psychiat 1983; 140:750