

抑郁症神经内分泌免疫学的研究进展及心理治疗的作用

迟松, 林文娟

(中国科学院心理所脑-行为研究中心, 北京 100101)

中图分类号: B845.3

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2003)01-0077-04

Immunological and Neuroendocrine Changes of Depression and Effect Of Psychotherapy

CHI Song, LIN Wen-juan

Brain-Behavior Research Center of The Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

【Abstract】 Researches over the last decade have shown that depression is associated with various immunological and neuroendocrine changes including changes of immunocyte, cytokine, HPA axis, HPG axis, HPT axis and neurotransmitter. And there is ample evidence of conflicting results among the available studies. This paper summarizes the recent researches on these changes and the possible factors that may account for these conflicting findings as well as the effect of psychotherapy on depression.

【Key words】 Depression; Immunity; Neuroendocrinology; Psychotherapy

抑郁症是一种常见的精神病理状态或综合征。它有着较高的发病率并且发病年龄日趋年轻化, 给人们的生活和工作造成了不同程度的影响。目前抑郁症已成为一个全球关注的疾病并且越来越受到人们的重视。目前对抑郁症神经内分泌免疫学方面的研究取得了很大的进展, 本文对这方面以及心理治疗的作用进行综述。

1 抑郁症的免疫学研究

1.1 免疫细胞的改变

近年来的研究发现抑郁症患者的细胞免疫功能和免疫细胞数目出现改变, 主要包括有丝分裂原刺激的淋巴细胞增生反应降低、白细胞数目增加(主要为中性细胞和单核细胞)、自然杀伤细胞(NK)的数目和活性(NKCA)以及淋巴细胞亚群数目的改变。有丝分裂原刺激的淋巴细胞增生反应随外界环境的不同而变化。住院的重型抑郁(major depression, MD)患者该反应明显下降, 而非住院 MD 患者则无变化; 之后的研究发现随着年龄的增长, MD 患者 T4 细胞的总数和该反应都出现下降; 同样汉姆顿抑郁量表(HAM-D)分数越高, 抑郁程度越重, 该反应越低; 典型 MD 患者在刀豆素 A(ConA) 刺激下增生反应下降, 而非典型者则与对照组没有差异。对于淋巴细胞亚群数目改变的研究结论不尽相同。Schleifer 等发现抑郁症患者总淋巴细胞数下降, 其中 CD3⁺, CD4⁺ 细胞百分率下降而 CD8⁺ 细胞百分率增高^[1],

CD4⁺ / CD8⁺ 比值下降。有些研究认为 CD3, CD4, CD8, CD45RA 及 CD25 可出现系统性激活增高, 而多数研究认为没有改变。关于 NK 细胞数目的报道不一, Ravindran 认为男性而非女性 MD 患者 NK 细胞数明显增加, 在应用抗抑郁治疗后随着症状的减轻可回到正常水平^[2]。与 NK 细胞数目相比, 多数研究认为抑郁症患者的 NKCA 下降, 有研究认为抑郁的男性而不是女性 NKCA 下降。NKCA 下降的机制尚未明确, Frank 等的研究发现由单核细胞或中性粒细胞产生的反应性氧核素(reactive oxygen species, ROS)可能在 NKCA 活性降低中起调节作用, 而且 ROS 水平的升高可能是炎症反应持续增高抑郁症患者的特性^[3]; 此外吸烟、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的过度分泌及血清中可溶性白介素-2受体(sIL-2R)水平增加都可能与 NKCA 的下降有关。

1.2 细胞因子的改变

已知, 给予外源性的细胞因子可使机体出现抑郁症状, 并导致与抑郁有关的神经内分泌和中枢单胺类物质的变化; 同时, 情感障碍或应激都可影响血液循环中细胞因子的浓度, 因此细胞因子的改变被认为与抑郁症的发病有关。目前研究较多的细胞因子为白介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)和干扰素(IFN), 多数研究认为抑郁症前炎症细胞因子 IL-1 β , IL-6, IFN- γ 和 TNF- α 水平增高, 这种增高可能在抑郁症免疫和急性期反应中起重要作用; 抗炎性细胞因子 IL-10 和 IL-1 受体对抗剂(IL-1rA)在 MD 急性反应期(AP)也释放增多, 并与抑郁的严重程度呈明显正相关, IL-1rA 的释放可能抑制了 IL-1 的炎症前作用, 许多抗抑郁药是通过促进 IL-10 和 IL

- 1rA 的分泌而发挥抗抑郁作用; 血清中可溶性白介素- 2、6 受体的水平也增加(sIL- 2R, sIL- 6R)。多数研究还指出 IL- 1 β 、IL- 6、sIL- 6R, sIL- 2R 和 IL- 1rA 可随 MD 症状的改善而下降, 但 Maes 认为 MD 和难治性抑郁患者血浆 IL- 6 和 IL- 1rA 并不随症状的改善而改变, 因此它们可以作为 MD 的特性标志^[4]。Maes 等人还发现血浆 IL- 1 β 、IL- 6 水平与抑郁症皮质醇水平呈显著正相关^[5], 这可能是因为细胞因子受体在中枢神经系统的下丘脑和海马密度最高, IL- 1、IL- 6 可通过对该部位刺激的增加而使下丘脑- 垂体- 肾上腺轴(HPA)活性增强; 同时糖皮质激素的长期增高可能使巨嗜细胞上糖皮质激素受体敏感性降低而使巨嗜细胞产生的前炎症细胞因子增多。细胞因子还可通过影响神经递质的代谢而发挥作用。如 IL- 1 可刺激下丘脑去甲肾上腺素(NA)释放代谢增加并且增强 γ - 氨基丁酸(GABA)的抑制作用; IL- 2 可抑制某些脑区乙酰胆碱(Ach)的释放, 这些神经递质通过影响 CRH 的分泌而引起血浆皮质醇的增高, 这些均与抑郁的产生有关。对于前炎症细胞因子的研究也有相反的结论, Natelson 等用逆转录聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)法测试了 8 个细胞因子的 m- RNA, 没有发现抑郁症病人免疫活性增强, 相反出现减低^[6]。

2 抑郁症的神经内分泌学研究

2.1 HPA 轴的改变

HPA 轴功能亢进是人们认识较早并研究较多的抑郁症生物学特性, 表现为 CRH 分泌增多, 血浆和尿游离皮质醇浓度普遍升高。此外还可出现地塞米松抑制实验(DST)耐受(约 30% 门诊患者, 60% 住院患者), 但该实验并不是抑郁症的特异性改变。应用 DST/CRH 结合实验测试 HPA 轴较单独用 DST 实验敏感, Zobel 等发现对 DST/CRH 反应增强的抑郁症患者比反应正常者复发机率要高 4- 6 倍^[7], 因此该实验可用于预测该病的复发。Anisman 等发现非典型抑郁症患者与对照组相比血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)升高了, 而皮质醇却降低^[8], 因此 HPA 轴活性或许可以作为判断抑郁程度和类型的一项参考, 有助于治疗方案的选择。海马内有大量的糖皮质激素受体, 皮质醇的增高可通过损伤海马, 蓝斑等处而使抑郁症患者产生认知功能障碍, 情绪低下, 失眠等症状。影像学研究发现 MD 患者的双侧海马体积缩小, 垂体和肾上腺体积增大。海马的破坏与 HPA 轴功能亢进互为因果, 海马可抑制 HPA 轴的活

性, 参与该轴应激反应的抑制调节, 它的破坏可使 HPA 轴对多种应激源的敏感性增强, 导致 HPA 轴功能亢进; 同时高水平的糖皮质激素可选择性损伤海马从而使 HPA 轴功能更加亢进。HPA 轴功能的亢进可随抑郁症状的缓解而逐步正常化。

2.2 下丘脑- 垂体- 性腺(HPG)轴的改变

实验室研究发现 HPA 轴功能亢进产生的高水平 CRH 和皮质醇可通过抑制促性腺激素释放激素(GnRH)的分泌而使 HPG 轴活性下降, 从而引起雌激素和睾酮水平降低, 有报道称两者的减低与抑郁症的产生有关, 这也许可解释为什么抑郁症患者往往性欲减低以及女性在经前期和产后抑郁症的发病率往往增高, 而适量应用雌二醇可明显改善女性病人心境。

2.3 下丘脑- 垂体- 甲状腺(HPT)轴的改变

甲状腺激素在调节情绪方面有重要作用, 临床观察发现甲状腺功能低下的患者往往有情绪低落, 运动减少等抑郁症状。抑郁症患者 HPT 轴改变主要是血浆 T4 浓度稍增高, TSH 降低, 但并非所有患者都如此。此外, 约 1/3 患者出现促甲状腺素(TSH)对促甲状腺激素释放激素(TRH)的反应迟钝, 原因可能为皮质醇的增高在垂体部位抑制了 TSH 对 TRH 的反应。Musselman 等还发现抑郁症患者抗甲状腺激素抗体异常增多, 脑脊液中 TRH 浓度增高^[9]。抑郁症 HPT 轴改变的机制尚未明确, 可能为皮质醇的增高抑制了下丘脑 TRH 的分泌, 抑制 TSH 的生成。临床研究发现应用适量的 T3 和 T4 可加强抗抑郁剂的效果, 有效预防难治性抑郁的复发。

2.4 神经递质的改变

目前人们已知 5- 羟色胺(5- HT)和去甲肾上腺素(NE)的降低与抑郁症发病密切相关。皮质醇的增高可诱导肝脏色氨酸吡咯化酶和酪氨酸氨基转化酶, 使血中的色氨酸和酪氨酸降解, 导致中枢 5- HT 和 NE 合成下降; 此外, 由于 5- HT 和 NE 能神经元广泛存在与中枢神经核团中, 过多皮质醇对这些核团的破坏也造成了这些递质的减少。已知 5- HT 可拮抗糖皮质激素与海马中相应受体结合, 减轻糖皮质激素的细胞毒作用^[10], 它的下降使这种保护功能减弱而使抑郁症病情加重。临床上通过抑制两者的再吸收而达到使抑郁缓解的目的。神经递质受体功能改变在抑郁症的发病中也起了重要的作用。研究显示抑郁症患者可出现下丘脑 α 1- NE 受体低敏、5- HT1A 受体功能低下以及 5- HT2A/2C 受体功能亢进, 前者使 α 1- NE 受体抑制 HPA 轴的功能

减弱,后两者使 5-HT 调节 HPA 轴负反馈的功能减弱而进一步导致 HPA 轴功能亢进。已知内源性阿片肽可通过影响下丘脑 CRH 释放而抑制 HPA 轴功能, Bumett 的研究发现抑郁症患者内源性阿片肽水平降低^[11],这可能为抑郁症患者 HPA 轴活性增强的原因之一。此外, Muller 等发现脑中加压素水平增高的神经母细胞瘤患者可出现抑郁症状,手术摘除肿瘤后加压素水平降低同时抑郁症状好转,但给患者静脉注射 CRH 并不能引起 ACTH 和皮质醇的增高^[12],说明加压素不仅与抑郁症状产生有关,其慢性增高还可使 HPA 轴的敏感性降低。

3 影响抑郁症神经内分泌免疫改变的因素

3.1 年龄、性别、住院情况及抑郁程度和类型

许多研究认为老年以及住院抑郁症患者免疫系统的改变更加明显。Schleifer 等发现老年而非年轻 MD 患者出现了 CD4⁺ 和有丝分裂原刺激的淋巴细胞增生反应下降^[1]。Frankenhaeuser 认为行为性应激源在男性比女性更易引起 HPA 轴和交感神经活性增强^[13]。有研究发现男性 MD 患者 NK 细胞表型 (CD16, CD57) 和 NKCA 比健康男性对照明显降低,而女性则没有差异。人们在动物模型中也观察到 NK 细胞活性可随着雌激素的循环周期而发生变化。此外抑郁程度越重免疫改变越明显,研究发现抑郁的严重程度与 NK 细胞活性, CD8 计数呈负相关,其它如 IL-6 升高也与之相关。不同的抑郁症亚型可出现不同的免疫学改变。Rothermundt 等发现忧郁型抑郁症患者在急性期细胞类型正常而 IL-2、IFN- γ 和 IL-10 减少,可随着症状的改善而正常化,而其他类型患者则正相反^[14]。

3.2 机体生物节律的影响

免疫系统有生物节律,可能来源于中枢神经系统的节律。临床观察发现抑郁症患者的生物节律经常发生紊乱。Petitto 等发现 MD 患者在 8am 和 4pm 之间出现 NK 细胞和 NKCA 日间波动性明显降低(相当于白天正常工作夜间休息个体 NK 活性的最高点和最低点),MD 患者与正常对照免疫指标的差异在早晨比晚上更明显^[15]。所以在对抑郁病人进行检测时在固定的时间进行取样是很重要的。

3.3 抑郁症患者的个体特点

包括应激感受性的提高,不适当的应对方式以及植物神经特性如体重,食物摄取,睡眠以及吸烟饮酒量的改变都可以引起生物学的改变。抑郁症患者非适应性的应对方式与免疫指标呈负相关,被动的

应对方式则与抑郁的症状相关; Ravindran 等观察到植物神经特性典型的 MD 患者不如非典型者循环 NK 细胞数增加得明显^[16]。

4 心理治疗对抑郁症的症状和神经内分泌免疫作用

尽管生物学特性是抑郁症产生的一项重要原因,但心理社会因素在抑郁症尤其是老年抑郁症的发病中也起着不可忽视的作用。多项研究表明,心理治疗与药物治疗具有相同的疗效^[17],虽然药物治疗能更快地改善抑郁症状,但心理治疗对于防止抑郁症复发有良好的作用,并且心理治疗没有副作用。

目前对抑郁症的治疗主要以药物为主,但临床治愈率只有约 57%,而且往往复发率较高^[18]。有研究显示抑郁症高皮质醇血症可通过损害海马而破坏机体的认知功能;单胺功能低下可引起神经元营养不良而导致脑萎缩从而产生认知障碍,单胺受体如 5-HT_{2A}R 功能低下也可引起认知障碍,后者阻碍了抑郁症状的缓解,因此改善抑郁症患者认知功能的缺损有助于抑郁症的治疗。目前国外所应用的心理疗法较多,包括催眠,放松,运动,经典条件反射,婚姻疗法,自我揭示和认知行为策略等。对于抑郁症主要以认知行为疗法为主,其中婚姻疗法对于治疗由婚姻问题产生的抑郁最为有效。McEwen 认为体育锻炼可促进中枢 5-HT 的合成,使 NE 合成增加,减轻皮质酮的细胞毒作用,因此行为干预也可能取得较好的治疗效果^[10]。

多项研究显示经过认知行为治疗的病人其生物学的改变可随抑郁症状的好转而正常化。认知行为疗法与地塞米松抑制实验的正常化有关,该疗法还可改善患者的睡眠并促进儿茶酚胺分泌; Joffe 等认为对认知行为治疗有反应的抑郁症患者可出现血浆 T4 和游离 T4 水平的明显降低^[19],这与药物治疗的效果相似。心理干预可通过控制应激源或情绪而增强机体的免疫功能从而增进健康。

心理治疗的效果受到各种因素的限制。研究显示 HPA 轴活性增高的患者对心理治疗反应较差,这支持了临床上对有生物学特性的抑郁症患者进行药物治疗比心理治疗更加有效的观点。Michael 等发现抑郁症患者 24 小时尿游离皮质醇与住院病人对认知行为疗法的反应呈负相关,这可能与高皮质醇血症对抑郁症患者的认知损害有关^[20],这与既往报道的具有内源性特性的抑郁患者对单一的认知行为治疗效果差于非内源性抑郁患者的结论相一致,因为内源性抑郁患者往往 HPA 轴改变较明显。多数研

究认为抑郁的严重程度也可影响心理治疗的效果,对轻到中度抑郁症患者单独进行心理治疗可取得与药物治疗相同的效果,而严重抑郁症患者应该进行药物治疗或与心理治疗联合进行。

5 小 结

综上所述,抑郁症的神经内分泌免疫学改变是相互交织作用的,而抑郁为一种慢性应激状态。应激可导致中枢神经肽的改变继而影响 HPA 轴的功能,后者的改变可能与免疫系统的改变有关。通过药物改变中枢神经肽的含量可使抑郁症状好转,许多生物学特性也可随着症状的好转而正常化。心理治疗被证明是一种有效治疗抑郁症的方法,但心理治疗的疗效与抑郁症的生物学特性之间的关系尚有待于进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Schlerfer SJ, Keller, SE, Bond RN, et al. Major depressive disorder and immunity. Role of age, sex, severity, and hospitalization. *Archives of General Psychiatry*, 1989, 46 (1): 81- 87
- 2 Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z, et al. Circulating lymphocyte subsets in obsessive compulsive disorder, major depression and normal controls. *Journal of Affective Disorders*, 1999, 52 (1- 3): 1- 10
- 3 Frank MG, Hendricks SE, Bessette D, et al. Levels of monocyte reactive oxygen species are associated with reduced natural killer cell activity in major depressive disorder. *Neuropsychobiology*, 2001, 44 (1): 1- 6
- 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. *Cytokine*, 1997, 9 (11): 853- 858
- 5 Maes M, Bosmans E, Meltzer H, et al. Interleukin- 1β: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 1993, 150 (8): 1189- 1193
- 6 Natelson BH, Denny T, Zhou XD, et al. Is depression associated with immune activation? *Journal of Affective Disorders*, 1999, 53 (2): 179- 184
- 7 Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, et al. Cortisol response in the combined dexamethasone/ CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. a prospective study. *Journal of Psychiatric Research*, 2001, 35 (2): 83- 94
- 8 Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, et al. Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typ-

- ical or atypical features. *Molecular Psychiatry*, 1999, 4 (2): 182- 188
- 9 Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and endocrine disorder: focus on the thyroid and adrenal system. *The British Journal of Psychiatry, Supplement*, 1996, (30): 123- 128
- 10 McEwen BS, Conrad CD, Kuroda Y, et al. Prevention of stress- induced morphological and cognitive consequences. *European Neuropsychopharmacology*, 1997, 7 suppl 3: S323- 328
- 11 Bumett FE, Scott LV, Weaver MG, et al. The effect of naloxone on adrenocorticotropin and cortisol release: evidence for a reduced response in depression. *Journal of Affective Disorders*, 1999, 53 (3): 263- 268
- 12 Muller MB, Landgraf R, Keck ME. Vasopressin, major depression, and hypothalamic- pituitary- adrenocortical desensitization. *Biological Psychiatry*, 2000, 48 (4): 330- 333
- 13 Frankenhaeuser M, Dunne E, Lundberg U. Sex differences in sympathetic- adrenal medullary reactions induced by different stressors. *Psychopharmacology (Berl)*, 1976, 47(1): 1- 5
- 14 Rothmundt M, Arolt V, Fenker J, et al. Different immune patterns in melancholic and non- melancholic major depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuro Science*, 2001, 251(2): 90- 97
- 15 Petitto JM, Folds JD, Ozer H, et al. Abnormal diurnal variation in circulating natural killer cell phenotypes and cytotoxic activity in major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 1992, 149 (5): 694- 696
- 16 Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z, et al. Circulating lymphocyte subsets in major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Psychosomatic Medicine*, 1998, 60 (3): 283- 289
- 17 Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ, et al. Treating major depression in primary care practice. Eight- month clinical outcomes. *Archives of General Psychiatry*, 1996, 53: 913- 919
- 18 Elkin I, Shea MT, Watkins JT, et al. National Institute of mental health treatment of depression collaborative research program. general effectiveness of treatments. *Archives of General Psychiatry*, 1989, 46 (11): 971- 982; discussion 983
- 19 Joffe R, Segal Z, Singer W. Change in thyroid hormone levels following response to cognitive therapy for major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 1996, 153 (3): 411- 413
- 20 Thase ME, Dube S, Bowler K, et al. Hypothalamic- pituitary- adrenocortical activity and response to cognitive behavior therapy in unmedicated, hospitalized depressed patients. *The American Journal of Psychiatry*, 1996, 153: 7 886- 891

(收稿日期: 2002- 03- 20)