

自身免疫病伴抑郁障碍的研究进展

杨兴洁 施旺红 杨业兵

当今社会,有许多的躯体疾病伴发情绪障碍,这些疾病的发生、发展、转归过程中,情绪因素发挥了愈来愈重要的作用。有证据表明,自身免疫病患者中普遍存在着抑郁或焦虑情绪。国内李晓峰等^[1]调查表明,32.4% 系统性红斑狼疮(SLE)患者存在抑郁,而且在 SLE 患者中,较年轻、病情活动程度高、和病程长的患者易患抑郁。另据报道,53% 类风湿性关节炎患者具有抑郁的表现,如易激怒、性兴趣减退、能力减少、睡眠障碍、绝望、生活空虚感。Zautra 等^[2]发现,类风湿性关节炎患者比其他非自身免疫病的关节炎患者更容易对日常生活中的应激性事件在心理上做出反应。还有资料表明,有原发性系统性硬化病的病人与对照组相比在“可能的”临床焦虑(48%)以及“可能的”临床抑郁(32%)中具有显著的更高的评分。结果显示那些原发性系统性硬化病人常常有精神症状以及恶劣心境,而这将影响到他们的生活质量^[3]。可以看出,自身免疫病患者伴随抑郁的现象并非少数,其存在也并非偶然,其内部可能存在着某种必然的联系。下面,从非生物学因素和分子生物学因素进行综述。

一、非生物学因素的研究

1. 自身免疫病患者中年龄因素对抑郁的影响:一些文献表明,年龄分布与抑郁患者有明显的相关性,如:儿童青少年期、产后期、更年期、老年期都是抑郁症高发的年龄阶段。在自身免疫病患者中,据 Plach^[4]报道,类风湿性关节炎(RA)与社会经历、身体状况及年龄分布有关系,与中年妇女相比,老年人报告有更高的角色平衡,及更低的抑郁分值,尽管老年人有较差的身体状况及伴发更多的健康问题。

2. 自身免疫病患者中社会关系对抑郁的影响:很多研究表明,人际关系、社会关怀程度与自身免疫病患者中抑郁情绪具有很明显的相关。人口统计学因素中,“患类风湿性关节炎后外出的减少”和“较高的教育程度”是抑郁的显著影响因素,而“患类风湿性关节炎后朋友的减少”与焦虑性人格密切相关,“患类风湿性关节炎后外出的减少”和“希望加入类风湿性关节炎学习组”这两个因素则与焦虑状态密切相关^[5]。

此外,“没有配偶”在统计学上对抑郁具有很明显的作用。还有研究发现,与家庭成员的人际关系以及每日高类固醇剂量与自杀有明显的相关^[6]。

3. 情绪变化对自身免疫病的影响:国内研究表明,类风湿性关节炎活动期患者存在焦虑情绪障碍,提示情绪障碍可能在类风湿性关节炎的病情发展过程中起一定的作用,由于类风湿性关节炎病程长,病情反复,可致畸形,影响日常生活和工作,甚至丧失生活自理能力,使患者逐渐产生情绪变化,而情绪变化可进一步导致或加剧免疫紊乱,导致病情反复^[7]。

4. 躯体症状对自身免疫病伴随抑郁的影响:一些躯体症状的反复出现,可以影响自身免疫病患者的情绪,进而引起情绪障碍。国内研究发现,抑郁症可能与类风湿关节炎病人疼痛的增加有关,可能与他们对应激的增加,以及对应激和疼痛反应

的增加有关^[8]。

5. 文化程度对自身免疫病患者伴随抑郁的影响:文化程度的高低与抑郁发生具有统计学意义。国内学者研究发现,抑郁发生率文化程度初中以下者明显高于高中以上者^[9]。同样的研究表明,发现文化程度低及病程较短者抑郁发生率较高。

二、自身免疫病患者共发抑郁的生物学证据

以上是从非生物学因素来探讨自身免疫病与抑郁之间的关系,现在不少学者从生物学角度,分子水平来研究它们之间的关系。急性应激对免疫产生复杂的影响,大概是通过生理应激系统的有差别的激活作用。慢性应激与免疫系统的抑制有关系,而且有证据表明免疫系统可能不能随时间而出现适应伴随社交破裂以及精神上的抑郁的应激。从国内外近几年来的文献中,发现以下几方面应该重点关注。

1. 雌激素在两种疾病中的作用 (1)雌激素在自身免疫病中的作用:雌激素可能会促发系统性红斑狼疮,因为有资料表明,育龄妇女与同龄男性之比为 9:1,而在绝经期男女之比仅为 3:1,女性的非性腺活动期(<13 岁, >55 岁) SLE 发病率显著减少,妊娠可诱发 SLE,与妊娠期激素水平改变有关^[10]。

雌激素可调节 T、B、NK 细胞、巨噬细胞、内皮细胞和基质细胞等多种免疫细胞的活性。T 细胞是雌激素作用的主要靶细胞,雌激素水平的改变会导致 T 细胞调节功能的紊乱,也是自身免疫疾病形成的重要因素。Kim 等人^[11]研究后发现,高水平的雌激素不仅可以调节初始 CD4⁺T 细胞的分化方向,而且还可抑制 Th1 细胞和增强 Th2 细胞的功能。同时也表明雌激素等多种因素对活化的初始 CD4⁺T 细胞分化的调节作用较 Th1 和 Th2 细胞更为敏感。雌激素缺乏所致 T 细胞功能缺陷是形成干燥综合症自身免疫性组织缺损的重要原因,雌激素通过 Fas 介导进一步影响上皮靶细胞。在 ER CD8⁺T 细胞的表达高于 CD4⁺T 细胞,因而雌激素可使脾脏 CD8⁺T 细胞的集落形成远多于 CD4⁺T 细胞^[12]。

(2)雌激素在抑郁中的作用:我们在研究雌激素时发现,雌激素对中枢神经递质具有多种作用,包括像抗抑郁药物和抗精神病药物一样,具有调节心境和行为的作用。雌激素的抗精神病作用可能受 5-HT 和 DA 受体所调节。

此外,雌激素还可增强单胺类活性和突触后 5-羟色胺能效应,增加 5-羟色胺能受体数量和神经递质的转运和吸收。雌激素还降低了多巴胺 D2 受体的敏感性和丘脑下部谷氨酸脱羧酶的活性,增加了氨基丁酸受体^[13]。雌激素对人类情绪和行为中枢的作用是复杂的,对脑的不同区域具有不同的作用。对神经结构和神经生理总的作用,是阻止神经退行性变,选择性刺激神经递质,许多功能似乎与抑郁症病理生理学假设和治疗有关^[14]。由上所述,雌激素虽然在两种疾病中具有不同的作用,可是这种相关性也是值得我们注意的地方。

2. 细胞因子在两种疾病中的作用:细胞因子是指由生物有机体的免疫细胞(如 T 细胞)和非免疫细胞合成和分泌的一组异质性多肽调节因子。通过内毒素(脂多糖)内源性释放细胞因子会产生情感障碍(如抑郁以及焦虑)和记忆紊乱。而且,受试者血中的细胞因子很明确地与抑郁症状具有显著的相关性。

(1) 白细胞介素在自身免疫病中的作用 : 白细胞介素在这两种疾病的相关方面 ,起到了很重要的作用。最近一些研究发现细胞因子与情感障碍的关系主要是其通过对神经递质的影响来实现的。细胞因子对单胺类神经递质代谢有明显作用。抑郁症患者血清趋炎细胞因子包括 IL-6 和快反应蛋白下降 ,致使脑中 5-HT 水平下降。IL-1 以及相对低的 IL-6 和 TNF- α 增加游离的色氨酸和 5-HT 代谢物 ,更重要的是 IL-1 被认为是 5-HT 转运体的调节物。

在这方面 ,国内发现 ,与正常人相比活动期 SLE 患者 IL-2mRNA 表达水平降低而 IL-2RmRNA 表达水平增高^[15]。活动期 MS 较稳定期和对照组 IL-2 mRNA 表达显著增高 ,而 TGF- β 表达明显降低。稳定期患者的 IL-2mRNA 表达明显降低 ,TGF- β 表达明显增高 ,与活动期各相应指标对比 ,其差异也有显著性意义。提示这些细胞因子参与 MS 自身免疫的过程。

(2) 白细胞介素在抑郁中的研究 :同时 ,抑郁症患者中 ,国内姚辉等^[16]研究发现 ,抑郁症组治疗前血浆 IL-2 ,IL-6 水平明显高于正常对照组 ,经过 4 周抗抑郁剂治疗后 ,随着病情显著好转 IL-2 ,IL-6 水平较治疗前显著降低 ,治疗前后 IL-2 ,IL-6 的差值呈显著的负相关。这提示 ,抑郁症患者可能伴有免疫激活和炎症反应 ,抑郁症患者存在中枢 5-羟色胺和去甲肾上腺素功能低下 ,IL-2 ,IL-6 可影响中枢的 5-羟色胺活动。据国外学者 Lutgendorf 等^[17]研究发现 ,抑郁病人 IL-6 升高 ,并且与抑郁严重程度成正比。最近国内杨坤等^[18]研究发现 ,抑郁症患者血清 IU6、TNF- α 、CRP 水平显著高于正常对照组 ,抑郁症患者存在单核巨噬细胞的激活 ,再次证实了抑郁症患者存在细胞因子介导的免疫异常。这就给我们研究白细胞介素在两病的发生及其相关性方面提供了可循的证据。

3. 免疫细胞在抑郁患者的变化 :国内汤艳清等^[19]研究发现 ,抑郁症患者的 CD₃、CD₄ 细胞数降低 ,提示抑郁症患者细胞免疫功能低下 ,而 CD4/CD8 比值下降进一步揭示抑郁症患者不仅存在免疫功能低下 ,还存在着严重的免疫稳态失衡 ,与抑郁症患者神经-内分泌-免疫系统之间复杂的相互作用机制紊乱有关。另一方面 ,本研究结果提示的男性研究组 CD₃、CD₄、CD₄/CD₈ 比值降低以及 CD8 升高与男性对照组比较差异显著 ,而女性研究组上述四项免疫指标与女性对照组相比虽有相类似的变化趋势 ,但差异不显著 ,可能与女性患者组样本量较小有关 ,也可能由于免疫反应的性别差异所致。

三、小结

自身免疫病患者普遍存在着抑郁情绪 ,而情绪因素在它的发生、发展、转归过程中发挥了愈来愈重要的作用。精神压力和精神疾病能损害免疫系统功能。这种改变的发生机制可能与细胞因子的激活以及其他较好地免疫系统的炎症介质有关 ,它们都能引起行为上的改变。我们从非生物学因素和生物学因素(激素水平、细胞因子、免疫细胞等多方面)对其进行了综述 ,以加深人们对自身免疫病患者伴抑郁障碍的认识 ,以期提高自身免疫病的临床疗效提供参考。使更多的临床医生注

意患者的情绪变化问题 ,减少自身免疫病患者伴发抑郁的几率 ,更好的提高人们的生活质量。

参 考 文 献

- 1 李晓峰 ,李晓兰 . 系统性红斑狼疮患者抑郁情况的调查 . 现代护理 2004 ,4 :350-351.
- 2 Zautra AJ ,Hamilton NA ,Potter P ,et al. Field research on the relationship between stress and disease activity in rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci ,1999 ,22 :397-412.
- 3 Valtysdottir ST ,Gudbjornsson B ,Lindqvist U ,et al. Anxiety and depression in patients with primary Sjogren's syndrome. J Rheumatoid ,2000 ,27 :165-169.
- 4 Plach SK ,Napholz I ,Kelber ST ,et al. Social health and age differences associated with depression: cytokines and other inflammatory mediators may underlie illness-associated depressive symptoms disorders in women with RA. Arthritis Rheum 2004 ,51 :408-412.
- 5 Takeda T ,Morimoto N ,Kinukawa N ,et al. Factors affecting depression and anxiety in female Japanese patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatoid 2000 ,18 :735-738.
- 6 Ishikura R ,Morimoto N ,Tanaka K ,et al. Factors associated with anxiety ,depression and suicide ideation in female outpatients with SLE in Japan. Clin Rheumatol 2001 ,20 :394-400.
- 7 周小香 ,卢卉 . 类风湿性关节炎患者情绪障碍的探讨 . 中华医学研究杂志 2003 ,3 :8-10.
- 8 Zautra AJ ,Smith BW. Depression and reactivity to stress in older women with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Psychosom Med ,2001 ,63 :687-696.
- 9 唐福林 ,巫斌 ,魏蔚 ,等 . 系统性红斑狼疮抑郁症状的临床调查 . 中华风湿病学杂志 2003 ,7 :272-274.
- 10 叶任高 . 内科学 . 第 6 版 . 北京 :人民卫生出版社 2003 . 909.
- 11 Kim S ,Liva SM ,Dalai MA ,et al. Estriol ameliorates autoimmune de-myelinating disease :implication for multiple sclerosis cytokines and other inflammatory mediators may underlie illness-associated depressive symptoms erosion. Neurology ,1999 ,52 :1230.
- 12 Ishimaru N ,Saegusa K ,Yanagi K ,et al. Estrogen deficiency accelerates autoimmune exocrinopathy in murine Sjogren-syndrome through fas-mediated apoptosis. Am J Pathol ,1999 ,155 :173-181.
- 13 Halbreich U ,Rojansky N ,Palter S ,et al. Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women. Biol Psychiatry ,1995 ,37 :434-441.
- 14 于学文 ,高成阁 . 雌激素的抗抑郁作用 . 中华妇产科杂志 ,2003 ,38 :113-114.
- 15 张红娟 ,王宗发 ,彭学标 ,等 . 系统性红斑狼疮患者外周血单核细胞中 IL-2 及临床意义 . 第三军医大学学报 2001 ,21 :355-356.
- 16 姚辉 ,陶颂纲 ,张晓斌 ,等 . 抑郁症患者抗抑郁治疗前后细胞免疫及单胺类神经递质代谢产物的变化特征 . 中国临床康复 ,2004 ,8 :2978-2979.
- 17 Lutgendorf SK ,Garand L ,Buckwahr KC ,et al. Life stress , mood disturbance , and elevated interleukin-6 in healthy older women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci ,1999 ,54 :434-439.
- 18 杨坤 ,张中兴 ,王长虹 ,等 . 抑郁症患者帕罗西汀治疗前后血清细胞因子 C-反应蛋白和锌水平变化的研究 . 中国行为医学科学 2005 ,14 :792-794.
- 19 汤艳清 ,谢光荣 ,李艳苓 ,等 . 抑郁症患者血中 T 细胞亚群数量及相关因素的研究 . 中国临床心理学杂志 2004 ,12 :279-281.

(收稿日期 2006 - 01 - 11)

(本文编辑 :冯学泉)