

路优泰对抑郁症患者血清细胞因子的影响

蔡 巍 王战坤 黄淑如 卢震亚 楼 鸣

路优泰(neurostan)是圣约翰草(*St. Johns wort*),又名贯叶连翘的提取物,其中含贯叶金丝桃素、金丝桃素、伪金丝桃素和黄酮醇甙等成分,这些成分具有抗抑郁、焦虑和烦躁不安等作用。2002 年 7 月—2003 年 2 月,我们对路优泰进行了抗抑郁的疗效及对其血清细胞因子(包括白细胞介素 1β 、 6 (IL- 1β 、IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、干扰素(IFN- γ))的影响观察,现将结果报告如下。

临 床 资 料

52 例患者诊断符合 CCMD-2-R 抑郁症或双相情感障碍抑郁发作的标准^[1],无心、肝、肾、内分泌、肿瘤等严重躯体疾病,近期无急慢性感染、创伤、炎症、发热及过敏史,排除经过 2 种抗抑郁药正规疗程 4 周治疗无效的难治性患者。52 例中男 23 例,女 29 例;平均年龄 36.5 ± 11.2 岁;汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)17 项评分为 $18 \sim 24$ 分,平均 21.6 ± 4.1 分;其中单项抑郁症患者 29 例,双相抑郁症患者 23 例;病情程度^[1]:轻度 22 例,中度 30 例。对照组 33 例,为门诊健康体检者,男 14 例,女 19 例;平均年龄 35.1 ± 12.3 岁。

方 法

1 治疗方法 所有患者均停药 1 周后开始用路优泰(每片路优泰膜衣片含干燥圣约翰草提取物 300mg,其中含贯叶金丝桃素 9mg,金丝桃素和伪金丝桃素 0.36~0.80mg,德国威玛舒培博士药厂生产)每次 1 片,每日 3 次口服,疗程为 6 周。睡眠困难者合用小剂量佐匹克隆、唑吡坦等药,均无其他合并用药情况和其他疗法治疗。

2 量表评定 于治疗前、治疗过程中第 2、4、6 周末分别评定 HAMD 及汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)分数,计算总分及 HAMD 各因子积分。

3 细胞因子测定 测定当天上午 8:00 取空腹静脉血 4ml,离心,取抗凝血清 300 μ l,置 -30°C 冰箱待查,采用双抗体夹心 ELISA 法(试剂盒购于深圳晶美

生物技术有限公司)测定。

4 统计学方法 采用 t 检验,相关分析计算 Pearson 相关系数。所有数据用 SPSS 10.0 软件包进行统计学分析。

结 果

1 疗效标准 以 HAMD 减分率计算,痊愈:HAMD 减分率 $\geq 75\%$,显著进步:HAMD 减分率为 $50\% \sim 74\%$,进步:HAMD 减分率 $49\% \sim 30\%$,无效:HAMD 减分率为 $< 30\%$ 。

2 疗效 52 例患者中痊愈 24 例(46.2%),显著进步 17 例(32.7%),进步 6 例(11.5%),无效 5 例(9.6%);其中 29 例单项抑郁症患者疗效分别为 14 例(48.3%)、9 例(31.0%)、3 例(10.3%)及 3 例(10.3%),23 例双相抑郁症患者疗效分别为 10 例(43.5%)、8 例(34.8%)、3 例(13.0%)及 2 例(8.7%)。

3 52 例患者治疗前后不同时间 HAMD 及 HAMA 的评分结果 见表 1。治疗 2 周时,HAMD 和 HAMA 总分就较治疗前明显下降,随着治疗时间延长,HAMD 和 HAMA 总分进一步下降,治疗到 6 周时,HAMD 和 HAMA 的平均减分率分别达 65.8%及 64.0%。

表 1 52 例患者治疗前后不同时间 HAMD 和 HAMA 的评分结果 (分, $\bar{x} \pm s$)

量表类别	治疗前	治疗后		
		2 周	4 周	6 周
HAMD	20.8 ± 3.3	$15.8 \pm 2.5^*$	$11.1 \pm 4.8^{*\triangle}$	$7.1 \pm 3.3^{*\triangle}$
HAMA	18.9 ± 3.9	$13.2 \pm 5.1^*$	$7.3 \pm 8.8^{*\triangle}$	$6.8 \pm 7.1^{*\triangle}$

注:与治疗前比较,* $P < 0.01$;与治疗 2 周比较, $\triangle P < 0.01$

4 52 例患者治疗前后血清细胞因子测定结果 见表 2。抑郁症患者血清细胞因子均比对照组高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后上述各细胞因子明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.1$)且 IL-6、TNF- α 值基本恢复正常。

表 2 52 例患者治疗前后血清细胞因子测定结果比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别例数	IL- 1β	IL-6	TNF- α	IFN- γ
对照 33	20.8 ± 13.5	28.6 ± 12.3	18.4 ± 21.4	14.6 ± 17.3
治疗 52	治疗前 $35.2 \pm 21.8^{**}$	$64.5 \pm 16.5^{**}$	$27.2 \pm 14.7^*$	$160.4 \pm 38.4^{**}$
	治疗后 $24.9 \pm 15.3^{\triangle}$	$28.8 \pm 22.3^{\triangle\triangle}$	$18.7 \pm 10.6^{\triangle\triangle}$	$36.2 \pm 19.8^{\triangle\triangle}$

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与本组治疗前比较, $\triangle P < 0.05$, $\triangle\triangle P < 0.01$

5 抑郁症患者血清细胞因子与 HAMD 分数的相

关性分析见表 3。将 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 含量与 HAMD 量表总分及各因子积分进行相关性分析,发现 IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 与 HAMD 量表总分呈显著正相关,IL-1 β 和 TNF- α 与认知障碍、IL-6 与焦虑/躯体化、IFN- γ 与绝望感呈明显的正相关。

表 3 52 例患者血清细胞因子与 HAMD 积分相关性分析 (r)

	IL-1 β	IL-6	TNF- α	IFN- γ
HAMD 总分	0.436 *	0.223	0.527 **	0.686 **
焦虑/躯体化	0.208	0.579 **	0.147	0.208
绝望感	0.069	-0.029	0.269	0.591 **
认知障碍	0.396 *	-0.217	0.737 **	0.254
体重	0.037	0.176	-0.252	0.159
日夜变化	0.037	0.096	0.146	-0.304
阻滞	0.065	0.237	-0.023	0.176
睡眠障碍	-0.163	-0.245	0.301	0.168

注:*为相关性显著水平为 5%,**为相关性水平为 1%
6 不良反应 5 例患者出现一过性头晕,3 例口干,2 例轻度恶心,1 例头痛,1 例心动过速,无其他严重不良反应。

讨 论

许多研究表明细胞因子可能在抑郁症的发病机制中起重要的作用,抑郁症患者血浆细胞因子的浓度升高,并认为升高的细胞因子可以作为抑郁症的一种状态指标^[2,3]。Kagaya 等^[3]发现抑郁症患者血浆的 IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF- α 浓度均显著高于健康人,Sakuma 等^[4]报告抑郁症患者血浆 IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、GM-CSF 和 IFN- γ 的水平增高,治疗后 HAMD 得分明显下降,上述细胞因子也相应下降。本研究不仅显示了抑郁症患者 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 各值比健康人明显增高,且 IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 与 HAMD 量表总分呈显著正相关,IL-1 β 、TNF- α 与认知障碍、IL-6 与焦虑/躯体化、IFN- γ 与绝望感呈明显的正相关,说明上述细胞因子在抑郁症的发病过程中起了一定作用。

路优泰是纯天然植物圣约翰草,又名贯叶连翘的提取物,它是以圣约翰草开花前不久或开花期所得的植物地上部分作为提取物精炼而成^[5]。动物实验表明,路优泰能非特异、竞争性地抑制 5-HT、NE、DA 重吸收泵对三者的重吸收,下调突触前膜——肾上腺素受体密度,使 3 种神经递质在突触前膜与肾上腺素受体结合的机会减少,使 3 种神经递质在突触前膜的吸收减少,反馈地增加 3 种神经递质的合成和释放,最终导致它们在突触间隙的堆积,起到抗抑郁作用^[6]。路优泰对单胺氧化酶 A、B(MAO-A、MAO-B)有较弱的

万方数据

抑制作用,从而抑制 3 种神经递质过多的破坏,相对增加了突触间隙神经递质浓度的增加,从而起到了抗抑郁作用^[7]。此外,路优泰还能调节下丘脑-垂体-甲状腺轴功能亢进,改善抑郁症状^[8]。另有研究表明,路优泰有免疫刺激作用,并能抑制 P 物质(一种神经肽)引起的 IL-6 的合成增加^[9]。

本研究通过 6 周的治疗,抑郁症患者 HAMD 和 HAMA 的积分均明显下降,并使相应增高的细胞因子下降,进一步提示了细胞因子的激活可能是抑郁症的发病原因之一,同时显示路优泰有良好的抗抑郁和抗焦虑作用及路优泰抗抑郁的可能机制。

参 考 文 献

- 1 Melinda W, Terence LC, Kichard LV, et al. Case Definitions for Public Health Surveillance EB. 1990 ;39(NO. RR—13): 11—13.
- 2 Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior : mechanisms and implications. Ann NY Acad Sci 2001 ;933:222—234.
- 3 Kagaya A, Takebagashi M. Plasma concentrations of interleukin-1 beta, interleukin-6, soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor alpha of depressed patients in Japan. Neuropsychobiology 2001 ;43:59—62.
- 4 Sakuma S, Higashi Y, Sato N. Tacroliaus suppressed the production of cytokines involved in atopic dermatitis by direct stimulation of human PBMC system. Int-Immunopharmacol 2001 ;1:1219—1226.
- 5 Hippus H. St John's Wort (hypericum perforatum)—a herbal antidepressant. Curr Med Res Opin 1998 ;14:171—183.
- 6 Rommelspacher H, Siemanowitz B, Mannel M. Acute and chronic of a dry methanolic extract of hypericum perforatum and a hyperforin-rich extract on dopaminergic and serotonergic neurones in rat nucleus accumbens. Pharmacopsychiatry 2001 ;34:s119—126.
- 7 Gnerre C, Von-Poser GL, Frrraz A, et al. Monoamice oxidase inhibitory activity of some hypericum species native to South Brazil. J Pham Pharmacol 2001 ;53:1273—1279.
- 8 Butterweec V, Winterhoff H, Herkenham M. St John's Wort, Hypericin, and imipramine : a comparative analysis of mRNA levels in brain areas involves in HPA axis control following short-term and long-term administration in normal and stressed rats. Mol-Psychiatry 2001 ;6:547—564.
- 9 Fiebich BL, Hollig A, Lieb K. Inhibition of substance P-induced cytokine synthesis by St John's Wort extracts. Pharmacopsychiatry 2001 ;34:S26—S28.