

·论著·

血清细胞因子水平对癫痫合并抑郁的影响

杨娜^a,李继华^b,李雪梅^a,元小冬^a,侯小强^a,李广强^a

作者单位
华北理工大学附属
开滦总医院 a.神经
内科,b.神经外科
河北 唐山 063000
收稿日期
2017-12-02
通讯作者
李继华
yn0198@163.com

摘要 目的:研究血清细胞因子水平对癫痫合并抑郁的影响。方法:癫痫患者766例纳入研究,进行问卷调查、Beck抑郁量表-II(BDI-II)评分、癫痫相关的耻辱感量表评分、血清细胞因子水平测量,并对相关数据进行统计学分析。结果:本组癫痫患者中抑郁症的患病率为30.3%,其中,轻、中、重症分别为41.3%、34.4%和24.3%。多因素Logistic回归结果显示,在校正了其他混杂因素之后,血清IL-6第2、3、4分位组相对于第1分位组是癫痫合并抑郁的危险因素,血清IL-10第2、3、4分位组相对于第1分位组是癫痫合并抑郁的保护因素。结论:高IL-6水平可能是癫痫合并抑郁的危险因素,高IL-10水平可能是癫痫合并抑郁的保护性因素。
关键词 癫痫;抑郁症;血清细胞因子;危险因素
中图分类号 R741;R742.1;R749 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.10.005

Effect of Serum Cytokines on Depression in Patients with Epilepsy YANG Na^a, LI Ji-hua^b, LI Xue-mei^a, YUAN Xiao-dong^a, HOU Xiao-qiang^a, LI Guang-qiang^a. a. Department of Neurology, b. Department of Neurosurgery, North China University of Science and Technology affiliated Kailuan General Hospital, Hebei Tangshan 063000, China

Abstract **Objective:** To explore the relationship between serum cytokines and depression in epilepsy. **Methods:** A total of 766 patients diagnosed with epilepsy were selected for the study. Patients were evaluated by questionnaire and assessed using the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) scale and epilepsy-related stigma score, and serum cytokine levels were measured. The data obtained were analyzed for statistical significance. **Results:** The prevalence of depressive disorder among patients with epilepsy was 30.3%. Of these, 41.3%, 34.4%, and 24.3% of patients were found to have mild, moderate, and severe depression, respectively. Logistic regression analysis showed that after correcting for confounding factors, compared with the first group of interleukin-6 (IL-6), the second, third, and fourth groups were risk factors for depression combined with epilepsy. On the other hand, compared with the first group of interleukin-10 (IL-10), second, third, and fourth groups were protective factors for depression combined with epilepsy. **Conclusion:** High level of IL-6 may be a risk factor for the incidence of depression in epilepsy. High level of IL-10 may be a protective factor for the incidence of depression in epilepsy.
Key words epilepsy; depression; serum cytokines; risk factor

癫痫发作与机体的免疫功能紊乱相关。癫痫患者细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-6^[1]和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α^[2]显著增高。抑郁症是身心疾病,血清IL-6和IL-8的增加与抑郁症显著相关^[3]。癫痫合并抑郁可加重癫痫本身对患者造成的身心影响^[4]。但癫痫合并抑郁发生是否与血清细胞因子水平相关,目前国内外研究较少^[5]。本研究通过检测比较癫痫及癫痫合并抑郁患者的血清细胞因子水平,分析其对癫痫合并抑郁发生的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

实验设计为横断面研究,样本量确定

依据单样本频率检验(单侧α=0.05,β=0.10),依据本研究50例样本预实验的癫痫合并抑郁患病率34.3%,计算样本量应为766例。从2016年6月开始收集就诊于开滦总医院、开滦林西医院、开滦赵各庄医院、开滦唐家庄医院、开滦范各庄医院、开滦吕家坨医院、开滦荆各庄医院、开滦林南仓医院、开滦钱家营医院、开滦马家沟医院、开滦医院分院共计11家医院的门诊及住院癫痫患者,根据纳入及排除标准依次收集研究对象,到2016年12月共计收集766例,纳入统计运算。

入组标准:年龄≥18岁;符合癫痫临床诊断标准;认知能力无缺陷,能完成问卷;同意参加并签署知情同意书者。排除标准:存在严重神经系统疾患;存在认知及语言功能

损害;既往有抑郁症或焦虑症病史;既往患有恶性肿瘤。根据1981年及1989年国际抗癫痫联盟公布的癫痫发作的分类及癫痫的分类对患者的发作类型及癫痫类型进行分类。

1.2 方法

1.2.1 流行病学调查 设计流行病学调查表,制定统一的填表指南。就诊当日由经过培训的医护人员采取面对面的方式逐项核实确保准确无误。调查内容包括婚姻状况、受教育情况、职业、家庭收入、工作环境等社会人口学因素;包括癫痫的发作类型、发作次数、治疗的药物、疾病的时间等有关癫痫的临床特征。

1.2.2 抑郁评分 采用贝克抑郁量表(Beck Depression Inventory, BDI)-II评分。0~13分为“无抑郁”,14~19分为“轻症抑郁”,20~28分为“中等抑郁”,29~63分为“重度抑郁”^[6]。

1.2.3 耻辱感评分 应用癫痫相关的耻辱感评分表,得分为0为“无耻辱感”,1为“轻度耻辱感”,2为“中度耻辱感”,3为“重度耻辱感”^[7]。

1.2.4 血清细胞因子测量 受检者常规采集静脉血,分离血清,ELISA试剂盒(法国Diacclone公司)检测血清IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α水平。

监管人员每天对收集的资料进行随机抽样检查,检查问卷的完整性,准确性。电话检查问卷的一致性。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件处理数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数 *t* 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;双向有序等级资料的关联分析采用 *Spearman* 等级相关分析;采用多因素 *Logistic* 回归分析血清细胞因子对癫痫合并抑郁的影响;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 本组癫痫合并抑郁的患病率

766例研究对象全部进行BDI-II评分,232例(30.3%)存在抑郁,其中轻度抑郁96例(41.4%),中度抑郁80例(34.5%),重度抑郁56例(24.1%)。

2.2 社会人口学特征

766例癫痫患者均参与问卷调查,合并抑郁232例纳入抑郁组,未合并抑郁534例纳入非抑郁组。其中,男405例(52.9%),合并抑郁114例(28.1%);女361例,合并抑郁118例(32.7%),女性癫痫合并抑郁患病率高于男性($\chi^2=6.20, P<0.05$)。癫痫患者平均年龄(44.46±14.32)岁,其中抑郁组年龄(43.76±14.46)岁,非抑郁组年龄(44.79±14.25)岁,2组差异无统计学意义(*P* > 0.05)。抑郁组中单身、离异/丧偶的比例高于非抑郁组(*P* < 0.05)。教育、就业状况及月人均收入情况组间差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表1。

2.3 临床特征

766例研究对象中,51例(6.7%)有家族性精神疾病史,其中抑郁组21例(41.2%),非抑郁组30例(58.8%),差异无统计学意义($\chi^2=2.06, P>0.05$)。全面性发作330例(43.1%),其中抑郁组171例(51.8%),非抑郁组159例(48.2%),差异无统计学意义($\chi^2=1.09, P>0.05$)。每月癫痫发作次数、耻辱感程度与癫痫合并抑郁呈正相关(*P* < 0.01),而癫痫病史时间、服药情况与癫痫合并抑郁发作无关(*P* > 0.05),见表2。

2.4 血清细胞因子情况

将血清细胞因子IL-6、IL-8、IL-10和TNF-α水平按四分位分成4组,其中IL-6水平与癫痫合并抑郁呈正相关(*r* = 0.37, *P* < 0.01),IL-10水平与癫痫合并抑郁呈负相关(*r* = -0.29, *P* < 0.01),IL-8和TNF-α水平与癫痫合

表1 患者的社会人口特征情况[例(%)]

组别	例数	婚姻状况			教育状况		
		已婚	单身	离异/丧偶	大学及以上	初中/高中	文盲/小学
非抑郁组	534	447(71.8)	50(58.1)	37(56.1)	114(75.5)	341(69.7)	79(62.7)
抑郁组	232	167(27.2)	36(41.9)	29(43.9)	37(24.5)	148(30.3)	47(37.3)
χ^2 值		22.34			4.83		
<i>P</i> 值		<0.01			0.09		

组别	就业状况				月人均收入(四分位)			
	工人	农民	自由职业	失业	1690~2000元	2000~2145元	2145~2300元	2300~3300元
非抑郁组	439(71.8)	15(65.2)	56(61.5)	24(58.5)	137(71.7)	122(63.5)	134(70.2)	141(73.4)
抑郁组	172(28.2)	8(34.8)	35(38.5)	17(41.5)	54(28.3)	70(36.5)	57(29.8)	51(26.6)
χ^2 值		6.85			2.35			
<i>P</i> 值		0.07			0.35			

并抑郁无关($P>0.05$)。

2.5 与癫痫合并抑郁相关的多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归模型中,校正了性别、年龄、婚姻状况、教育状况、职业状况、每月癫痫发作次数、癫痫病史时间、服药情况及耻辱感,血清 IL-6 第 2、3、4 分位组相对于第 1 分位组是癫痫合并抑郁的危险因素,血清 IL-10 第 2、3、4 分位组相对于第 1 分位组是癫痫合并抑郁的保护因素,见表 4。

3 讨论

癫痫合并抑郁的负性情绪对患者身心不利,应及时行相应的干预^[8]。研究显示,抑郁和癫痫有共同的发病机制,均可能有细胞因子的参与^[1,9]。本研究检测血清中 IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α 水平,探讨癫痫合并抑郁与上述血清细胞因子水平的关系。

本研究结果显示癫痫合并抑郁的患病率较高,为 30.3%, 低于美国(47%)^[10]及波兰(49%)^[11]报道的患病率,但高于加拿大报道的患病率(13%)^[12]。其差异可

能与不同国家的社会人口特征不同有关。在临床工作中,必须增强癫痫和抑郁共病的意识,对癫痫患者进行常规的抑郁筛查,并开展心理干预^[13]。

本研究结果显示,癫痫患者血清 IL-6 水平与癫痫合并抑郁发生呈正相关,血清 IL-6 第 2、3、4 分位组相对于第 1 分位组是癫痫合并抑郁的危险因素,随着血清 IL-6 水平增高,癫痫合并抑郁的发病风险逐渐增高,与既往研究结果相似^[5,14]。血清 IL-10 水平与癫痫合并抑郁发生呈负相关,血清 IL-10 第 2、3、4 组相对于第 1 分位组是癫痫合并抑郁的保护因素,与既往研究结果相似^[15,16]。前炎性与抗炎性细胞因子的比值能够反映免疫系统的平衡状态。抑郁症患者前炎性与抗炎性细胞因子的比值升高,免疫系统处于失衡状态。癫痫合并抑郁患者体内免疫细胞处于活化状态,增高的 IL-6 参与了癫痫及癫痫合并抑郁障碍患者的异常免疫应答,而抗炎因子 IL-10 水平减低,致使癫痫合并抑郁发生。目前中国抑郁障碍治疗指南中的药物治疗方面,并未提及免疫调节治疗。建议抗抑郁治疗药物应同时考虑

表2 患者的临床特征[例(%)]

组别	例数	癫痫病史时间				每月癫痫发作次数		
		<5 年	5~10 年	10~15 年	>15 年	0 次	1~3 次	>4 次
非抑郁组	534	246(70.3)	168(70.0)	93(67.4)	27(71.1)	260(80.2)	188(67.6)	86(52.4)
抑郁组	232	104(29.4)	72(30.0)	45(32.6)	11(28.9)	64(19.8)	90(32.4)	78(47.6)
r 值				0.02			0.21	
P 值				0.67			<0.01	

组别	例数	服药情况				耻辱感		
		未服药	1 种药物	>2 种药物	无	轻度	中度	重度
非抑郁组	174(71.0)	107(71.3)	253(68.2)	148(82.2)	160(84.7)	131(64.2)	95(49.2)	
抑郁组	71(29.0)	43(28.7)	118(31.8)	32(17.8)	29(15.3)	73(35.8)	98(50.8)	
r 值			0.03			0.29		
P 值			0.61			<0.01		

表3 患者血清细胞因子水平[例(%)]

组别	例数	IL-6 四分位/(pg/mL)				IL-8 四分位/(pg/mL)			
		0.11~6.43	6.43~10.19	10.19~20.01	20.01~500.01	0.01~46.43	46.43~79.68	79.68~183.75	183.75~3836.03
非抑郁组	534	154(80.6)	148(77.9)	127(66.5)	105(54.1)	137(71.7)	119(62.0)	136(71.2)	142(74.0)
抑郁组	232	37(19.4)	42(22.1)	64(33.5)	89(45.9)	54(28.3)	73(38.0)	55(28.8)	50(26.0)
r 值				0.37				-0.04	
P 值				<0.01				0.28	

组别	例数	IL-10 四分位/(pg/mL)				TNF- α 四分位/(pg/mL)			
		0.10~8.07	8.07~9.21	9.21~10.56	10.56~100.30	0.10~13.85	13.85~18.09	18.09~24.34	24.34~1581.59
非抑郁组	104(55.1)	129(67.2)	147(77.0)	154(79.1)	139(72.8)	135(70.3)	124(66.0)	136(69.7)	
抑郁组	85(44.9)	63(32.8)	44(23.0)	40(20.9)	52(27.2)	57(29.7)	64(34.0)	59(30.3)	
r 值				-0.29				0.03	
P 值				<0.01				0.37	

表4 与癫痫合并抑郁症相关的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P值
IL-10四分位					
第1分位组			41.82		<0.001
第2分位组	-1.05	-0.27	15.10	0.35(0.21~0.59)	<0.001
第3分位组	-1.64	-0.28	32.53	0.19(0.11~0.34)	<0.001
第4分位组	-1.51	-0.29	27.12	0.22(0.13~0.39)	<0.001
IL-6四分位					
第1分位组			74.30		
第2分位组	0.65	0.33	3.91	1.91(1.01~3.61)	0.048
第3分位组	1.49	0.32	21.96	4.45(2.83~8.32)	<0.001
第4分位组	2.47	0.32	60.74	11.83(6.36~22.03)	<0.001
性别	0.68	0.20	11.60	1.97(1.33~2.91)	0.01
婚姻状况					
已婚			28.35		<0.001
单身	1.32	0.30	19.88	3.74(2.10~6.69)	<0.001
离异/丧偶	1.16	0.32	12.87	3.19(1.69~6.00)	<0.001
每月癫痫发作的次数					
0次			8.58		0.14
1~3次	0.19	0.23	0.68	1.21(0.77~1.88)	0.41
≥4次	0.74	0.26	8.27	2.10(1.27~3.47)	0.004
耻辱感					
无			35.64		<0.001
轻度	-0.30	0.32	0.85	0.75(0.40~1.40)	0.36
中度	0.84	0.29	8.59	2.32(1.32~4.07)	0.003
重度	1.19	0.29	17.15	3.29(1.87~5.78)	<0.001

到阻断促炎因子的作用和(或)增加抗炎因子的产生,发挥免疫调节作用。

本研究还表明,女性癫痫患者发生抑郁的风险高于男性。可能与激素水平及在婚姻、就业等环境中处于劣势有关。另外,重、中度耻辱感,单身、离异/丧偶,均增加癫痫患者发生抑郁的危险性。应使患者获得更多关心和帮助,减少自身耻辱感,减少抑郁负面情绪的发生。发作频率较高的患者(≥4次/月)容易发生抑郁,可能与过度担心癫痫的再发有关。故接诊具有以上一种或多种特征的癫痫患者时,应常规进行抑郁量表评分,发现抑郁及时给予治疗。

细胞因子对癫痫合并抑郁的影响尚存在争议,本研究结果提示 IL-6 及 IL-10 与癫痫后抑郁发病有关,在临床常规药物治疗抑郁症的同时,可以考虑针对 IL-6 及 IL-10 等细胞因子的免疫调节治疗。

参考文献

[1] Carmeli E, Beiker R, Morad M. Nitric oxide and interleukin-6 levels in intellectual disability adults with epilepsy[J]. Res Dev Disabil, 2009, 30: 567-571.

[2] Ravizza T, Rizzi M, Perego C, et al. Inflammatory response and glia activation in developing rat hippocampus after status epilepticus[J]. Epilepsia, 2005, 46: 113-117.

[3] Constant A, Castera I, Dantzer R, et al. Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms[J]. Clin Psychiatry, 2005, 66: 1050-1057.

[4] Tsegabrhan H, Negash A, Tesfay K, et al. Co-morbidity of depression and epilepsy in Jimma University specialized hospital, Southwest Ethiopia [J]. Neurology India, 2014, 62: 649-655.

[5] 蒋萍, 刘骅, 郑丽华, 等. 癫痫及癫痫性抑郁障碍患者血清细胞因子的变化研究[J]. 成都中医药大学学报, 2013, 36: 69-71.

[6] Publisher's website. Available from: <http://www.harcourtassessment.com> [Last accessed on 2015 Jan 06].

[7] Jacoby A, Baker G, Smith D, et al. Measuring the impact of epilepsy: The development of a novel scale[J]. Epilepsy Res, 1993, 16: 83-88.

[8] 朱培培, 卓文燕, 陈玲, 等. 癫痫患者焦虑抑郁、社会支持状况与主观幸福感的相关性[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40: 527-531.

[9] Breitbart W, Rosenfeld B, Tobias K, et al. Depression, cytokines, and pancreatic cancer[J]. Psychooncology, 2014, 23: 339-345.

[10] Reisinger EL, Dilorio C. Individual, seizure-related, and psychosocial predictors of depressive symptoms among people with epilepsy over six months[J]. Epilepsy Behav, 2009, 15: 196-201.

[11] Grabowska-Grzyb A, Jedrzejczak J, Nagańska E, et al. Risk factors for depression in patients with epilepsy[J]. Epilepsy Behav, 2006, 8: 411-417.

[12] Fuller-Thomson E, Brennenstuhl S. The association between depression and epilepsy in a nationally representative sample[J]. Epilepsia, 2009, 50: 1051-1058.

[13] 郝丽苹, 朱雨岚. 癫痫与抑郁障碍共病的研究进展[J]. 神经损伤与

功能重建, 2017, 12: 427-429.

[14] Schlatter J, Ortuno F, Cervera-Enguix S. Differences in interleukins' patterns between dysthymia and major depression[J]. Eur Psychiatry, 2001, 16: 317-319.

[15] Song C, Halbreich U, Han C, et al. Imbalance between pro-and anti-inflammatory cytokines, and between Th1 and Th2 cytokines in

depressed patients: the effect of electroacupuncture or fluoxetine treatment [J]. Pharmacopsychiatry, 2009, 42: 182-188.

[16] Dhabhar FS, Burke HM, Epel ES, et al. Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression[J]. Psychiat Res, 2009, 43: 962-969.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第 496 页)

流行病学调查研究估算我国每年有 240 万新发卒中,其发病率及死亡率高于欧美国家^[5]。我国患者接受静脉溶栓的比例较低^[6]。

溶栓治疗越早效果越好。本研究结果也提示,有效组的 ONT 较短,ONT 可能是影响患者预后的预测因素。本院建设脑卒中绿色通道,设立急诊神经科,与 120、急诊科、放射科、检验科及介入科等多部门合作,患者完善头颅 CT 后按照“赫尔辛基卒中模式”^[7],在 CT 床边行 rt-PA 溶栓。采用多种方法进一步缩短 ONT。如让公众迅速识别卒中并采用最有效的就医方法^[6,8],推广“中风 120 专原则^[9]”,与政府合作,建立本地区的“溶栓地图”,让患者及时转运至最近的有资质的医院进行静脉溶栓,甚至血管内治疗等。

本研究结果还显示,有效组的入院血糖低于无效组($P<0.05$),入院时血糖可能是影响预后的独立危险因素,与既往报道结论一致^[10]。可能的机制有:入院时高血糖可能会损害内皮一氧化氮合酶引起凝血因子和血管活性物质平衡失调。导致卒中后血管易形成血栓和血管收缩影响血液回流^[11];高血糖可能会导致降低血浆纤溶酶活性和增加纤溶酶原激活物抑制剂,引起重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)失效^[12]。合并高血糖的脑梗死患者溶栓后易出血转化^[13],血糖控制是溶栓治疗的关键一环,欧洲指南要求血糖低于 10 mmol/L,我国和美国指南要求血糖控制在 7.7~10 mmol/L^[3,8,14]。

综上所述,加强卒中中心建设非常必要,通过健康宣教、与 120 合作、建立卒中绿色通道等各种方法缩短患者发病到溶栓时间;对于溶栓患者应做好血糖监测,严格控制血糖水平。

参考文献

[1] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2008, 359: 1317-1329.

[2] 陆少欢,章静,李志鹏,等. 血糖和糖化血红蛋白水平对急性脑梗死合并 2 型糖尿病患者静脉溶栓效果的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16: 28-31.

[3] 中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2014, 48: 246-257.

[4] Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of atlantis, ecass, and ninds rt-pa stroke trials[J]. Lancet, 2004, 363: 768-774.

[5] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in china: Results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. Circulation, 2017, 135: 759-771.

[6] Wang Y, Liao X, Zhao X, et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in china: Analysis of the results from the chinese national stroke registry (cnsr) [J]. Stroke, 2011, 42: 1658-1664.

[7] Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, et al. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis[J]. Neurology, 2012, 79: 306-313.

[8] Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association[J]. Stroke, 2013, 44: 870-947.

[9] Zhao J, Liu R. Calling for a rapid recognition and response program for stroke in china[J]. Transl Perioper Pain Med, 2016, 1: 1-4.

[10] Saqqur M, Shuaib A, Alexandrov AV, et al. The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke: A multi-centre TCD study[J]. Int J Stroke, 2015, 10: 1087-1092.

[11] Kent TA, Soukup VM, Fabian RH. Heterogeneity affecting outcome from acute stroke therapy: Making reperfusion worse[J]. Stroke, 2001, 32: 2318-2327.

[12] Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, et al. Hyperglycemia: A prothrombotic factor[J]? J Thromb Haemost, 2010, 8: 1663-1669.

[13] 晏小琼,谭倩,郭珍立,等. 急性脑梗死患者静脉溶栓后出血性转化的危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11: 432-433.

[14] European Stroke Organisation Executive C, Committee ESOW. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008[J]. Cerebrovasc Dis, 2008, 25: 457-507.

(本文编辑:唐颖馨)