

老年抑郁症患者帕罗西汀治疗前后 MMP-2、MCP-1、E-selectin 及 AOPPs 的变化

赵凤娟^{1,2}, 景丽君³, 成珂⁴, 郝伟⁵, 施旺红¹

1. 第四军医大学医学心理系, 陕西 西安 710032; 2. 总参谋部军训部西安第二干休所卫生所, 陕西 西安 710000;
3. 解放军兰州军区总医院保健一部, 甘肃 兰州 730050; 4. 总装备部无锡第二离职干部休养所, 江苏 无锡 214000;
5. 兰州军区 21 集团军 68206 部队, 甘肃 临夏 721000

摘要: **目的** 分析老年抑郁症患者帕罗西汀治疗前后免疫功能相关细胞因子基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、E-选择素 (E-selectin) 及高级氧化蛋白产物 (AOPPs) 变化, 探讨老年抑郁症与各细胞因子的关系, 为老年抑郁症的临床治疗提供参考依据。 **方法** 选择 2012 年 10 月至 2014 年 10 月 86 例老年抑郁症患者为研究对象 (抑郁症组), 采用帕罗西汀治疗, 另选择正常老年人 86 例为对照组, 所有对象取清晨静脉血, 运用 Western-blot 蛋白印迹法检测 MMP-2、MCP-1 表达水平, ELISA 和分光光度计法检测 E-selectin、AOPPs 水平。 **结果** 抑郁症组患者治疗前 MMP-2、MCP-1、E-selectin、AOPPs 水平均高于对照组 (P 均 < 0.05), 治疗后较治疗前和对照组明显下降 (P 均 < 0.05)。 **结论** 在老年抑郁症患者发病中 MMP-2、MCP-1、E-selectin 及 AOPPs 可能起重要作用, 细胞因子的变化可能通过影响患者的免疫功能, 进而在抑郁症的发生、发展中发挥重要影响。

关键词: 抑郁症, 老年; 基质金属蛋白酶-2; 单核细胞趋化蛋白-1; E-选择素; 高级氧化蛋白产物; 细胞因子; 免疫功能

中图分类号: R 749 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)12-1578-04

Changes of MMP-2, MCP-1, E-selectin and AOPPs before and after anti-depression treatment with paroxetine in senile depression patients

ZHAO Feng-juan*, JING Li-jun, CHENG Ke, HAO Wei, SHI Wang-hong

* Department of Medical Psychology, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shanxi 710032, China

Corresponding author: SHI Wang-hong, E-mail: shiwangh@fmmn.edu.cn

Abstract: Objective To study the changes of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), E-selectin and advanced oxidation protein products (AOPPs) before and after anti-depression treatment with paroxetine in patients with senile depression and explore the association of senile depression with aforementioned cytokines in order to provide reference for clinic treatment of senile depression. **Methods** Eighty-six senile depression patients treated by paroxetine between October 2012 and October 2014 were selected as research objects (depression group). Eighty-six healthy senile subjects were selected as control group. Collecting the early morning venous blood samples, MMP-2 and MCP-1 expressions were detected by Western-blot method, and E-selectin and AOPPs levels were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and spectrophotometer method, respectively. **Results** The levels of MMP-2, MCP-1, E-selectin and AOPPs before treatment in depression group were all significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$), and were significantly lower after treatment than those before treatment and control group (all $P < 0.05$). **Conclusions** MMP-2, MCP-1, E-selectin and AOPPs may play an important role in pathogenesis of senile depression. The changes of cytokines may exert important influence in occurrence and development of senile depression through the influencing immune functions of patients.

Key words: Depression, senile; Matrix metalloproteinase-2; Monocyte chemotactic protein 1; E-selectin; Advanced oxidation protein products; Cytokine; Immune function

WHO 统计全球抑郁障碍患病率为 4% ~ 6%, 在 60 岁以上老年人中罹患抑郁症的比例呈逐年上升趋势, 目前已达 12% ~ 17%, 而老年抑郁症患者的死亡率约为 35%。在我国, 截至 2014 年底, 60 岁以上老年人口已达 2.12 亿, 占总人口的 15.5%^[1]。老年抑郁症具有病程长、反复发作的特点, 在对老年人的精神和躯体产生严重影响的同时, 给家庭和社会造成巨大的负担^[2]。近年来, 免疫系统之间的关系在抑郁症中的作用越来越受到人们的重视, 有观点认为, 细胞因子介导的免疫功能紊乱是抑郁症的发病机制之一, 并成为抑郁症研究的热点^[3]。抑郁症和免疫功能及炎症因子密切相关, 给大鼠脑室注射白介素(IL)-1 可引起大鼠出现厌食、认知功能和记忆损害、疼痛等抑郁症或慢性应激的表现^[4]。目前, 国内对老年抑郁症患者与基质金属蛋白酶-2 (Metalloproteinase-2, MMP-2)、单核细胞趋化蛋白-1 (Monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)、E-选择素 (E-selectin) 及高级氧化蛋白产物 (Advanced oxidation protein products, AOPPs) 相关性的报道较少, 为探讨上述指标在老年抑郁症发病中的作用, 我们对老年抑郁患者抗抑郁治疗前后血清细胞因子进行测定, 以探讨老年抑郁症发生的可能分子机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

抑郁症组: 收集 2012 年 10 月至 2014 年 10 月在第四军医大学西京医院心身科住院的老年抑郁症患者 86 例。入选标准: (1) 符合美国精神疾病诊断统计手册第 4 版 (DSMIV) 和中国精神疾病分类和诊断标准第 3 版 (CCMD-3) 抑郁症的诊断标准、心理健康症状自评量表 (SCL-90) 2 级或因子分 33 分及老年 ZUNG 抑郁量表 > 121 分者。(2) 年龄 > 60 岁。(3) 近 6 个月内未采用过任何免疫调节剂、激素、抗抑郁药及电抽搐等治疗。排除标准: 恶性肿瘤、近期有严重感染性疾病、酮症酸中毒、血液性疾病、不稳定型心绞痛、高血钾及血糖控制不稳定者。入选患者均签署知情同意书。其中男 50 例, 女 36 例; 年龄 67 ~ 86 岁。对照组: 选取同期社区及干休所 86 例身心健康的正常老年人, 均无精神病家族史、恶性肿瘤、近期无严重感染性疾病、脑卒中、不稳定型心绞痛、高血钾及血糖控制不稳定者; 其中男 45 例, 女 41 例; 年龄 66 ~ 86 岁。参加者均签署知情同意书。两组性别、年龄等比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

抑郁症组患者治疗方案为: 帕罗

西汀 10 mg/d, 口服, 第 5 ~ 7 天加量至 20 mg/d, 第 10 ~ 14 天加量至 30 mg/d。疗程 4 周。

1.2.2 样本采集

抑郁症组治疗前后和对照组均于清晨 6 时一次采集外周静脉血 5 ml, 置于肝素抗凝管中, 低温离心 3 000 r/min × 10 min 后取血清放置于 -70℃ 冰箱贮存。

1.2.3 检测方法

(1) Western-blot 蛋白印迹法测定 MMP-2、MCP-1 表达, SDS-PAGE 进行电泳分离, 半干法将蛋白转移至硝酸纤维素膜, 封闭, 洗膜, 加入 1:600 稀释的兔抗大鼠 MMP-2、MCP-1 一抗, 4℃ 过夜, 用洗膜液漂洗后加入 1:1 000 稀释的二抗, 摇床 1 h, TBST 冲洗 3 遍, 每次 5 min, 加 ECL 荧光液显色, 上机检测。用目标条带与内标条带 (β -actin) 的积分吸光度值 (Integrated absorbance, IA) 的比值的百分率表示 MMP-2 和 MCP-1 的表达水平。(2) 酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测 E-selectin、AOPPs, 试剂盒均购自上海蓝基生物工程公司, 按照 ELISA 试剂盒说明书要求测定血浆 E-selectin 水平, 采用分光光度法检测血清 AOPPs 浓度。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析, 所有实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用成组 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者 MMP-2 表达水平比较

抑郁症组患者治疗前 MMP-2 表达水平高于对照组 ($P < 0.05$), 治疗后较治疗前和对照组明显下降 (P 均 < 0.05)。见图 1、表 1。

2.2 患者 MCP-1 表达水平比较

抑郁症组患者治疗前 MCP-1 表达水平高于对照组 ($P < 0.05$), 治疗后较治疗前和对照组明显下降 (P 均 < 0.05)。见图 2、表 1。

2.3 患者 E-selectin 水平比较

抑郁症组患者治疗前 E-selectin 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 治疗后较治疗前和对照组明显下降 (P 均 < 0.05)。见表 1。



图 1 两组患者 MMP-2 表达水平比较

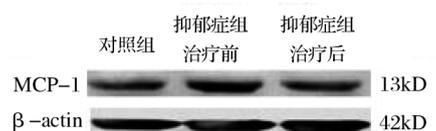


图 2 两组患者 MCP-1 表达水平比较

表 1 两组患者 MMP-2、MCP-1、E-selectin、AOPPs 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | MMP-2 ($A_{MMP-2}/A_{\beta-actin}$) | MCP-1 ($A_{MCP-1}/A_{\beta-actin}$) | E-selectin (ng/ml) | AOPPs (mmol/L) |
|------|----|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|------------------|
| 对照组 | 86 | 0.87 ± 0.05 | 0.72 ± 0.04 | 91.70 ± 11.05 | 94.68 ± 10.32 |
| 抑郁症组 | | | | | |
| 治疗前 | 86 | 1.01 ± 0.06 * | 0.85 ± 0.04 * | 102.00 ± 10.36 * | 105.12 ± 12.77 * |
| 治疗后 | 86 | 0.76 ± 0.05 ** | 0.61 ± 0.03 ** | 83.27 ± 10.00 ** | 90.31 ± 10.50 ** |

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与抑郁症组治疗前比较,** $P < 0.05$ 。

2.4 患者 AOPPs 浓度比较 抑郁症组患者治疗前 AOPPs 浓度高于对照组 ($P < 0.05$),治疗后较治疗前和对照组明显下降 (P 均 < 0.05)。见表 1。

3 讨论

以往多认为抑郁症和免疫功能抑制相关,但近年越来越多的证据表明,抑郁症患者机体内存在免疫功能的激活现象,免疫功能的激活参与了抑郁症患者的病理过程和发病过程^[5]。有研究显示,抑郁症患者的血清中 IL-6、肿瘤坏死因子 α 和 C 反应蛋白水平均显著高于正常组^[6],证实存在患者体内存在单核巨噬细胞的激活,表明抑郁症和细胞因子介导的免疫异常现象相关。细胞因子中,炎症反应起始的转录因子 NF- κ B 的增强能引起睡眠障碍和睡眠缺失感等多种抑郁症状^[7]。Chang-Quan 等^[8]进行的关于老年抑郁症患者免疫功能改变的荟萃分析结果提示:在老年抑郁症患者中,中性粒细胞增多、CD4⁺/CD8⁺ 比率增加、淋巴细胞减少、NK 细胞活性降低。细胞因子可能通过损伤情感中枢的神经可塑性对抑郁症患者产生重要影响。动物实验研究显示,细胞因子具有营养神经作用,促进神经元生长,增强大鼠的认知功能、降低其疼痛感,但过度、过长时间的细胞因子激活反而会增强氧化应激、影响神经元的交叉作用及记忆功能,从而引起抑郁症状^[9]。国内外的实验均表明,免疫激活或急性、长期应激引起的促炎细胞因子都会抑制中枢神经系统的神经元,导致抑郁症状的产生^[10-12]。

MMPs 是一组降解细胞外基质 (ECM) 的主要酶系,能特异性降解变性胶原、基底膜 IV 型胶原及弹性蛋白,破坏基底膜、促进炎症过程中有关细胞的迁移以及 ECM 重建^[13]。本研究中,老年抑郁症患者抗抑郁治疗后 MMP-2 水平明显降低。其原因可能为:(1)促发炎症反应进而导致抑郁症状出现;(2)细胞因子具有较强的神经内分泌效应,是神经-内分泌-免疫网络中重要的神经递质。

MCP-1 又称单核细胞趋化和激活因子,体内和体外实验均证实,MCP-1 对单核细胞具有趋化活性,激活单核细胞和巨噬细胞,并释放溶菌酶,具有上调单核细胞和巨噬细胞粘附分子如 integrin 家族 $\beta 2$ 组和

$\alpha 4$ 分子的表达和细胞因子 IL-1、IL-6 的产生作用^[14]。本研究中老年抑郁症患者治疗后 MCP-1 水平明显下降,其机制可能为:(1)通过影响神经再生和神经细胞的存活发挥作用;(2)与受体 KDR/Flk-1 信号通路相关;(3)可影响神经突触的可塑性^[15]。

E-selectin 的生物学功能主要为在细胞激活过程中其表达迅速变化,这种变化既发生在转录水平,亦发生在翻译水平。E-selectin 在创伤过程、休克反应、脓毒血症中起着重要作用,介导淋巴细胞向周围淋巴结的归巢^[16]。Kalousová 等^[17]研究发现 2 型糖尿病大血管病变组血清 E-selectin 显著增高。本研究中,与抗抑郁治疗前比较,治疗后患者 E-selectin 水平明显降低,提示 E-selectin 同样和老年抑郁症患者的产生具有相关性,其原因可能为:(1)E-selectin 与临床疾病密切相关,在机体中起反馈免疫调节作用;(2)在白细胞的迁移中发挥重要作用,从而参与机体炎症反应、免疫反应等;(3)参与细胞内外的信号传递。

AOPPs 是一个直接涉及到调控生理活动的蛋白质的氧化应激指标,参与炎症反应、氧化应激、血管钙化等过程^[18]。体外研究发现,AOPPs 可引起中性粒细胞和单核细胞的呼吸爆发,诱导单核细胞生成更多活性氧,提示 AOPPs 自身能促进氧化应激,故推测,氧化应激加速 AOPPs 生成,AOPPs 又进一步促进氧化应激,由此形成的正反馈机制可导致持续的氧化应激状态^[19]。本研究中 AOPPs 浓度下降可能和抗抑郁治疗后降低体内星形细胞和小神经胶质细胞释放的过氧化物从而限制氧化应激反应有关,此过程会帮助恢复神经生理的改变,提高患者的行为和认知功能,减少抑郁症状的表达^[20]。

本研究中抑郁症组患者经治疗后,MMP-2、MCP-1、E-selectin 及 AOPPs 水平均低于正常对照组,分析其原因为抗抑郁治疗后,机体免疫功能下降,进而炎症反应水平降低,炎症因子指标均存在不同程度下降趋势。此外可能与给予治疗药物剂量、服药间隔时间略有差异和不同机体敏感性差别相关,有待今后进一步完善。

综上所述,MMP-2、MCP-1、E-selectin 和 AOPPs

等细胞因子是免疫系统与中枢神经系统和内分泌系统之间信息交流的重要信息分子,和老年抑郁症的发生、发展存在密切联系,但是其具体作用机制和信号通路有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 罗鹏,廖涛,伍文彬,等.轻度认知障碍与抑郁情绪相关性探讨[J].中国老年学杂志,2011,31(10):1854-1855.
- [2] Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, et al. How is sleep quality affected by the psychological and symptom distress of advanced cancer patients? [J]. Palliat Med, 2009, 23(1):46-53.
- [3] Tilleux S, Hermans E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders[J]. J Neurosci Res, 2007, 85(10):2059-2070.
- [4] Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2007, 6(3):219-233.
- [5] Steiner J, Biela H, Brisch R, et al. Immunological aspects in the neurobiology of suicide; elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide[J]. J Psychiatr Res, 2008, 42(2):151-157.
- [6] Luijckendijk HJ, Tiemeier H, van den Berg JF, et al. Heart failure and incident late-life depression[J]. J Am Geriatr Soc, 2010, 58(8):1441-1448.
- [7] Steunenbergh B, Beekman AT, Deeg DJ, et al. Personality predicts recurrence of late-life depression[J]. J Affect Disord, 2010, 123(1/3):164-172.
- [8] Chang-Quan H, Zheng-Rong W, Yong-Hong L, et al. Education and risk for late life depression; a meta-analysis of published literature[J]. Int J Psychiatry Med, 2010, 40(1):109-124.
- [9] Viikki M, Anttila S, Kampman O, et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF) polymorphism is associated with treatment resistant depression[J]. Neurosci Lett, 2010, 477(3):105-108.
- [10] Ruiz de Almodovar C, Lambrechts D, Mazzone M, et al. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system[J]. Physiol Rev, 2009, 89(2):607-648.
- [11] Tamburella A, Micale V, Navarra A, et al. Antidepressant properties of the 5-HT4 receptor partial agonist, SL65. 0155: behavioral and neurochemical studies in rats[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009, 33(7):1205-1210.
- [12] Greene J, Banasr M, Lee B, et al. Vascular endothelial growth factor signaling is required for the behavioral actions of antidepressant treatment; pharmacological and cellular characterization[J]. Neuropsychopharmacology, 2009, 34(11):2459-2468.
- [13] Polgreen LE, Thomas W, Orchard PJ, et al. Effect of recombinant human growth hormone on changes in height, bone mineral density, and body composition over 1-2 years in children with Hurler Hunter syndrome[J]. Mol Genet Metab, 2014, 111(2):101-106.
- [14] Rong X, Mo X, Ren T, et al. Neuroprotective effect of erythropoietin-loaded composite microspheres on retinal ganglion cells in rats[J]. Eur J Pharm Sci, 2011, 43(4):334-342.
- [15] Brugière O, Thabut G, Suberbielle C, et al. Relative impact of human leukocyte antigen mismatching and graft ischemic time after lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2008, 27(6):628-634.
- [16] 赵学礼,王芳.血清L-选择素、一氧化氮及低密度脂蛋白胆固醇在2型糖尿病大血管病变中的作用[J].临床荟萃,2008,23(7):489-490.
- [17] Kalousová M, Zima T, Tesar V, et al. Relationship between advanced glycoxidation end products, inflammatory markers/acute-phase reactants, and some autoantibodies in chronic hemodialysis patients[J]. Kidney Int Suppl, 2003(84):S62-S64.
- [18] Witko-Sarsat V, Gausson V, Nguyen AT, et al. AOPP-induced activation of human neutrophil and monocyte oxidative metabolism; a potential target for N-acetylcysteine treatment in dialysis patients[J]. Kidney Int, 2003, 64(1):82-91.
- [19] Wallin R, Wajih N, Greenwood GT, et al. Arterial calcification: a review of mechanisms, animal models, and the prospects for therapy[J]. Med Res Rev, 2001, 21(4):274-301.
- [20] Wang AY, Wang M, Woo J, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients; a prospective study[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(1):159-168.

收稿日期:2015-08-25 修回日期:2015-09-24 编辑:王国品