

中文摘要

外周血细胞参数在抑郁症中的临床价值

目的:

抑郁症是一种常见的精神障碍性疾病,具有高患病率、高复发率、高自杀率等特点,已经成为我国危害公众健康的严重公共卫生问题。近年来,国内外学者对抑郁症的病因及发病机制进行了多项研究,但研究结果尚无统一定论。本研究旨在探讨抑郁症发生的相关危险因素,寻找可靠的生物标志物,以期对抑郁症的诊治提供新思路。

方法:

招募 2020 年 6 月-2021 年 5 月就诊于长春市第六医院心理门诊的抑郁症患者为病例组,共 97 名;另招募并筛选同时期就诊于吉林大学第一医院与抑郁组性别、年龄相匹配的 96 名健康体检者为对照组。记录抑郁组患者的临床特征,包括人口学资料(年龄、性别、户籍、婚姻、受教育程度、是否为独生子女、抑郁症家族史等);病史资料(汉密尔顿抑郁量表 24 项(Hamilton Depression Scale, HAMD)总分及各因子得分、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分、及是否有自杀倾向等)。分别收集两组血常规化验指标,包括中性粒细胞(Neutrophil, Neu)计数、淋巴细胞(Lymphocyte, Lym)计数、血小板计数、红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW),并计算得出 NLR(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、PLR(platelet to lymphocyte ratio, PLR)。应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。利用 HAMD-24 评分将患者分为轻中度及重度抑郁组,对比分析两组患者临床特征之间的差别。分别比较抑郁组与健康组、轻中度抑郁组与重度抑郁组之间血液指标间的差异,应用 Spearman 相关分析上述血液指标与 HAMD-24 项总分及各因子分的相关性,应用二元 logistic 回归分析影响抑郁症发生的独立危险因素,利用受试者工作特性曲线(Receiver Operator Characteristic Curve, ROC)评价其对抑郁症的诊断价值。

结果:

1、抑郁组患者的平均发病年龄为 39.44 岁, 女性患者比例 (67.0%) 高于男性 (33.0%)。婚姻状态为已婚的患者占比(74.2%)较多,户籍地为城市的患者占比(58.8%)稍高于农村(41.2%),无抑郁症家族史的患者占比(79.4%)较高,独生子女占比 32.0%,非独生子女则占比 68.0%。轻中度抑郁与重度抑郁组间婚姻状况、户籍所在地、是否独生子女、抑郁症家族史分布无差异 ($P>0.05$)。重度抑郁组中具有高中及以上文化程度的个体占比 (78.0%) 高于轻中度抑郁组 (57.4%) ($P<0.05$)。重度抑郁组伴有焦虑的个体比例 (96.0%) 明显高于轻中度抑郁组 (74.5%) ($P<0.01$), 且重度抑郁组的 HAMA 评分的平均值 (29.88 分) 也较轻中度抑郁组 (19.07 分) 高 ($P<0.001$)。重度抑郁组具有自杀倾向的个体比例 (78.0%) 高于轻中度抑郁组 (40.4%), 差异具有统计学意义 ($P<0.001$)。

2、抑郁组 Neu、NLR 水平显著高于对照组 (均 $P<0.001$), 抑郁组 Lym 水平低于对照组 ($P<0.05$)。抑郁组 RDW 水平显著高于对照组 ($P<0.01$), 抑郁组与健康组两组间 PLR 水平无显著性差异 ($P>0.05$)。男性重度抑郁症患者的 RDW 水平高于轻中度抑郁组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 其余指标无明显的统计学差异。

3、Neu 水平与自杀评分呈正相关, 有统计学意义 ($r_s=0.219, P<0.05$); RDW 与睡眠障碍评分呈正相关, 有统计学意义 ($r_s=0.235, P<0.05$)。

4、经二元 logistic 回归分析发现 NLR、RDW 是抑郁症的独立危险因素。

5、 NLR 预测抑郁发生的曲线下面积 (AUC) 是 0.709 (95%CI: 0.636-0.782), NLR 诊断抑郁症的最佳截断值为 1.69; 敏感性和特异性分别是 76.3%和 56.3%。RDW 预测抑郁发生的曲线下面积 (AUC) 是 0.643 (95%CI: 0.566-0.721), RDW 诊断抑郁症的最佳截断值为 12.45%; 敏感性和特异性分别是 61.9%和 64.6%。Neu、RDW 两者联合预测抑郁发生的曲线下面积 (AUC) 为 0.725 (95%CI: 0.654-0.796); 敏感性和特异性分别是 75.3%和 61.5%。

结论:

1、女性、受教育程度较高是抑郁症发生的危险因素, 重度抑郁组与轻中度抑郁组相比, 焦虑评分更高, 有自杀倾向的个体比例更高;

2、Neu、Lym、NLR、RDW 与抑郁症的发生有关，其中 NLR、RDW 是预测抑郁症发生的可靠的外周生物标志物；PLR 与抑郁症的发生无关。RDW 与男性抑郁的严重程度相关；

3、Neu 水平的升高与抑郁症患者的自杀倾向相关，RDW 水平升高与抑郁症患者的睡眠障碍相关。

关键词：

抑郁症，中性粒细胞计数，淋巴细胞计数，中性粒细胞与淋巴细胞比值，血小板与淋巴细胞比值，红细胞分布宽度

Abstract

Clinical value of peripheral blood cell parameters in depression

Object:

Depression is a common mental disorder with high prevalence, recurrence, and suicide rates, and has become a serious public health problem that endangers public health in our country. In recent years, many studies on the etiology and pathogenesis of depression have been conducted by scholars from home and abroad, but the results have shown several contradictions. The aim of this study is to explore risk factors for depression and search for reliable biomarkers that may shed new light on the diagnosis of depression.

Methods:

A total of 97 patients with depression who visited the psychological clinic of Changchun sixth Hospital from June 2020 to May 2021 were recruited as the case group. In addition, a total of 96 healthy subjects who were admitted to the First Hospital of Jilin University during the same period and matched in gender and age to the case group were screened as the control group. The clinical characteristics of the case group were recorded, including demographic characteristics (age, gender, household registration, marriage status, education level, whether for the only-child, family history of depression), medical history (total score of 24 items of Hamilton Depression Scale (HAMD-24) and scores of each factor, Hamilton Anxiety Scale (HAMA) score, and suicidal tendency). Blood routine indexes of the two groups were collected, including Neutrophil count (Neu), Lymphocyte count (Lym), platelet count and red blood cell distribution width (RDW). Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were calculated. SPSS 26.0 software was used for statistical analysis. The HAMD-24 score was used to divide patients into mild-moderate and severe case groups, the differences in clinical characteristics between the two groups were analyzed. The differences in blood routine indexes were compared between the case and control groups, the mild-moderate case group and the severe case group, respectively.

Spearman correlation was used to analyze the correlation between the aforementioned blood indexes and the HAMD-24 score and each factor score, and binary logistic regression was used to analyze the independent risk factors that influence the occurrence of depression. Receiver Operator Characteristic Curve (ROC) was used to evaluate its diagnostic value for depression.

Results:

1. The mean age of onset in the case group was 39.44 years. The proportion of females with depression (67.0%) was higher than that of males (33.0%). Married patients accounted for more (74.2%), the proportion of urban patients (58.8%) was slightly higher than rural patients (41.2%), and patients with no family history of depression accounted for a higher proportion (79.4%). Only children accounted for 32.0 percent and non-only children accounted for 68.0 percent. There were no differences in marital status, household registration type, whether for the only-child or family history of depression between mild-moderate depression and severe case groups ($P > 0.05$). The proportion of individuals with high school education or above in the major depression group (78.0%) was higher than that in the mild-moderate depression group (57.4%) ($P < 0.05$). The proportion of individuals with anxiety in the major depression group (96.0%) was significantly higher than that in the mild-moderate depression group (74.5%) ($P < 0.001$), and the mean HAMA score in the major depression group (29.88 points) was higher than that in the mild-moderate depression group (19.07 points) ($P < 0.001$). The proportion of individuals with suicidal tendency in major depression group (78.0%) was higher than that in mild-moderate depression group (40.4%), and the difference was statistically significant ($P < 0.001$).

2. The levels of Neu and NLR in the case group were significantly higher than those in the control group (all $P < 0.001$), and the level of Lym in the case group was lower than that in the control groups ($P < 0.05$). RDW levels in the case group were significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$). There were no significant differences in PLR levels between the case and control group ($P > 0.05$). RDW level in male patients with major

depression was higher than that in the mild-moderate depression group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), but there was no significant statistical difference in other indicators.

3. Neu was positively correlated with suicide score, with statistical significance ($r_s = 0.219$, $P < 0.05$). RDW was positively correlated with sleep disorders, with statistical significance ($r_s = 0.235$, $P < 0.05$).

4. Binary logistic regression analysis showed that NLR 、 RDW were independent risk factors for depression.

5. The area under the curve (AUC) of NLR for predicting depression was 0.709 (95%CI: 0.636-0.782), and the best truncation value of NLR for diagnosing depression was 1.69. The sensitivity and specificity were 76.3% and 56.3%, respectively. The area under the curve (AUC) of RDW for predicting depression was 0.643 (95%CI: 0.566-0.721). The best cutoff value of RDW for diagnosing depression was 12.45%, with sensitivity and specificity of 61.9% and 64.6%, respectively. The area under the curve (AUC) of Neu and RDW combined to predict depression was 0.725 (95%CI: 0.654 - 0.796). The sensitivity and specificity were 75.3% and 61.5%, respectively.

Conclusions:

1. Females and higher levels of education are risk factors for depression. Compared with the mild-moderate depression group, the major depression group has higher anxiety scores and a higher percentage of individuals with suicidal tendency.

2. Neu, Lym, NLR and RDW are related to the prevalence of depression, and NLR and RDW are reliable peripheral biomarkers to predict the occurrence of depression. PLR is not associated with the occurrence of depression, whereas RDW may be associated with the severity of depression in males.

3. Increased Neu levels are associated with suicidal tendencies in depressed patients, and RDW levels are associated with sleep disturbances in depressed patients.

Keywords:

Depression, neutrophil count, lymphocyte count, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, red blood cell distribution width

目 录

第 1 章 绪论.....	1
第 2 章 综述.....	3
2.1 抑郁症的诊断标准及严重程度评定工具	3
2.1.1 抑郁症的诊断标准.....	3
2.1.2 抑郁症严重程度的评定工具.....	3
2.2 抑郁症的流行病学特征	3
2.3 抑郁症的遗传学研究	4
2.4 抑郁症的神经影像学研究	4
2.5 抑郁症的发病机制	5
2.5.1 单胺类神经递质及其受体假说.....	5
2.5.2 下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失常假说.....	5
2.5.3 神经可塑性与神经营养因子假说.....	5
2.5.4 炎症与细胞因子假说.....	6
2.5.5 兴奋性氨基酸假说.....	6
2.5.6 肠道菌群失调假说.....	6
2.6 抑郁症治疗的研究进展	7
2.6.1 药物治疗.....	7
2.6.2 物理治疗.....	8
2.6.3 心理治疗和其他.....	8
第 3 章 资料与方法.....	9
3.1 研究对象	9
3.2 研究方法	9
3.2.1 临床资料收集及量表评估.....	9
3.2.2 样本收集.....	9

3.2.3 统计分析.....	10
第4章 结果.....	11
4.1 抑郁组与健康对照组的一般资料	11
4.1.1 抑郁组与健康对照组基本信息对比	11
4.1.2 不同严重程度抑郁组的人口学资料及病史资料对比	11
4.2 抑郁组与健康对照组血液指标比较	12
4.3 不同严重程度抑郁组的血液指标对比	14
4.4 抑郁组血液指标与 HAMD-24 评分的相关性分析.....	15
4.5 抑郁症影响因素的二元 logistic 回归分析	16
4.6 ROC 曲线分析 NLR、RDW 对抑郁症的诊断价值	16
第5章 讨论.....	18
5.1 抑郁症人群的一般临床特征	18
5.2 抑郁症与炎症反应	19
5.3 抑郁症与 Neu、Lym、NLR 的关系	19
5.4 抑郁症与 PLR 的关系	20
5.5 抑郁症与 RDW 的关系	21
5.6 研究的局限性	22
第6章 结论.....	23
参考文献.....	24
作者简介及在学期间所取得的科研成果.....	30
致 谢.....	31

英文缩略词注释表

缩略词	英文全称	中文全称
Neu	neutrophil	中性粒细胞
Lym	Lymphocyte	淋巴细胞
NLR	neutrophil t lymphocyte ratio	中性粒细胞与淋巴细胞比值
IL-1	Interleukin-1	白细胞介素-1
TNF- α	Tumor necrosis factor- α	肿瘤坏死因子- α
PLR	platelet to lymphocyte ratio	血小板与淋巴细胞比值
RDW	red blood cell distribution width	红细胞分布宽度
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition	《精神障碍诊断与统计手册》第五版
SDS	Zung Self-rating Depressive Scale, SDS	Zung 抑郁自评量表
BDI-II	Beck Depression Inventory-II	Beck 抑郁量表第 2 版
PHQ-9	Patient health questionnaire	患者健康问卷抑郁症状候群量表
HAMD	Hamilton Depression Scale	汉密尔顿抑郁量表
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Scale	蒙哥马利抑郁量表
DALYs	disability adjusted life years	残疾调整生命年
GWAS	genome-wide association studies	全基因组关联研究
SIRT1	sirtuin1	去乙酰化酶基因
LHPP	phospholysine phosphohistidine inorganic pyrophosphate phosphatase	磷酸赖氨酸磷酸组氨酸无机焦磷酸酶基因
VBM	Voxel-based morphometry	基于体素的形态学测量分析方法
5-HT	5-hydroxyptamine	5-羟色胺
TCA	tricyclic antidepressant	三环类抗抑郁药物
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitors	选择性五羟色胺再摄取抑制剂
HPA	hypothalamic-pituitary-adrenal	下丘脑-垂体-肾上腺轴
BDNF	brain-derived neurotrophic factor	脑源性神经营养因子
CRP	C-reactive protein	C 反应蛋白
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid	N-甲基-D 天冬氨酸
GABA	γ -aminobutyric acid	γ -氨基丁酸
MAOI	moncamine oxidast inhibitor	单胺氧化酶抑制剂
SNRIs	selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors	5-羟色胺与去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂

rTMS	repetitive transcranial magnetic stimulation	重复经颅磁刺激
tDCS	transcranial direct current stimulation	经颅直流电刺激
DBS	deep brain stimulation	深部脑刺激
VNS	vagus nerve stimulation	迷走神经刺激
HAMA	Hamilton Anxiety Scale	汉密尔顿焦虑量表
ROC	receiver operator characteristic curve	受试者工作特征曲线
DRD2	dopamine D2 receptor	多巴胺 D2 受体
PSGL-1	P-selectin ligand 1	P-选择素配体-1
NETs	Neutrophil extracellular traps	中性粒细胞胞外诱捕网
MPV	mean platelet volume	平均血小板体积

第 1 章 绪论

抑郁症是一种常见的慢性精神障碍性疾病，以持续的心境低落、愉快感缺乏为主要特征，可伴有不同程度的认知行为改变^[1]。据 WHO 一项统计资料表明，抑郁症已成为我国疾病负担的第二大疾病类型^[2]。抑郁症具有高复发率的特点，终身抑郁症的发病率大约在 15-18%^[3]。抑郁症不仅会给患者的精神和工作带来一定的影响，同时会给家庭和社会带来一定的经济负担。自杀行为是抑郁症最严重的后果，抑郁症患者死于自杀的风险约为 10-15%^[4]。

有关抑郁症的发病机制较为复杂，病因也尚不明确，目前大多数学者认为抑郁症是由遗传、心理、社会环境等多因素导致的疾病^[5]。基因-环境因素相互作用在抑郁症的病因学中具有重要意义，经过量化抑郁症的遗传度大约为 37%，压力性事件、父母的抚养方式和家庭贫困等个体的环境因素对抑郁症的发生具有一定影响^[6]。

抑郁与炎症反应的关系已经在多项研究中被证实^[7, 8]，中性粒细胞（Neutrophil, Neu）作为白细胞亚型中最丰富的一种，是对炎症最早做出反应的免疫细胞，主要参与非特异免疫炎症反应^[9]，淋巴细胞(Lymphocyte, Lym)则主要代表了特异性免疫调控途径^[10]。中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil to lymphocyte ratio, NLR）将二者结合起来较单一指标更能反映全身炎症状态^[11]，其水平越高，表明机体越处于炎症失衡状态。与白细胞介素-1（Interleukin-1, IL-1）、肿瘤坏死因子- α （Tumor necrosis factor- α , TNF- α ）等相比，NLR 具有临床易获得、廉价，方便等优点。NLR 可以作为多种神经系统疾病的生物标志物^[12]。目前对于 NLR 和抑郁症的关系，国内外学者进行了许多探索^[13-15]。血小板与淋巴细胞比值（platelet to lymphocyte ratio, PLR）同样作为炎症反应程度的指标，其与抑郁症相关的研究较少。

红细胞分布宽度（red blood cell distribution width, RDW）可对红细胞体积异质性进行评估，最初应用于贫血的诊断、鉴别诊断及疗效评估。既往研究表明 RDW 与急性冠脉综合征、脑卒中等血栓性疾病的预后有关^[16, 17]。近来发现 RDW 易受到疾病炎症状态影响，与炎症指标 CRP、血沉等密切相关^[18]。Shafiee 等人在伊朗东北部所进行的一项由 9274 名 35-65 岁的参与者组成的队列研究表明，抑郁男性患者的 RDW 显著高于健康男性；然而，他们发现这种关系在女性中却不太显著^[19]。

本文是一篇关于 Neu、Lym、NLR、PLR、RDW 与抑郁症的研究，研究目的在于

阐明炎症反应与抑郁症的关系,为进一步阐明抑郁症的发病机制提供证据以及为抑郁症的诊治提供新思路。

第 2 章 综述

2.1 抑郁症的诊断标准及严重程度评定工具

2.1.1 抑郁症的诊断标准

目前抑郁症的诊断常采用的标准为《精神障碍诊断与统计手册》第五版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5)。根据 DSM-5, 抑郁症主要表现为过去 2 周内几乎每天都出现以下 5 个或者以上的症状: 心境低落、愉悦感丧失、失眠或睡眠过多、精神运动性阻滞或激越、体重或食欲明显增加或减少、易疲劳、负罪感、思考或集中注意力的能力减退、反复想到死亡, 其中至少一项是心境低落或愉悦感丧失。此外, 上述症状需引起具有临床意义的痛苦或导致日常功能严重受损; 症状不能归因于某种物质或其他疾病; 不能用任何精神疾病解释; 从未有躁狂发作或轻躁狂发作。

2.1.2 抑郁症严重程度的评定工具

临床上应用多种标准化的评定量表来评定抑郁症的严重程度。其中, 由患者自我报告的量表, 包括 Zung 抑郁自评量表 (Zung Self-rating Depressive Scale, SDS)、Beck 抑郁量表第 2 版 (Beck Depression Inventory-II, BDI-II)、患者健康问卷抑郁症状症候群量表 (Patient health questionnaire, PHQ-9); 由患者和临床医生评定的量表, 包括汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Scale, HAMD)、蒙哥马利抑郁量表 (Montgomery-Asberg Depression Scale, MADRS)。这些量表是根据抑郁状态的有关症状来制定的, 应根据使用目的及人群的不同选择合适的评定工具, 其得分情况可反映受试者的抑郁严重程度。

2.2 抑郁症的流行病学特征

全球大约有 3.22 亿人患有抑郁症, 占人口比例的 4.4%^[20]。据调查资料显示, 全球由抑郁症导致残疾调整生命年(disability adjusted life years, DALYs)的数量占有所有 DALYs 的 1.85%^[21]。Ren 等人的统计资料表明, 自 1990 年至 2017 年我国重性抑郁症

的患病率自 1902/10 万上升到 2030/10 万；截至 2017 年我国大约有 5636 万人患有抑郁症，占全球比例的 21.3%^[22]。一项纳入 8215 名年龄大于 60 岁的老年人的研究显示，居住地为农村是抑郁症的危险因素，可能与农村青年劳动力流向城市导致空巢老人增多和相对较薄弱的医疗资源有关^[23]。2019 年我国女性抑郁症患病率为 4453.79/10 万人，男性为 2619.93/10 万人；女性抑郁症的 DALY 值为 472.28 万人年，男性的 DALY 值为 283.93 万人年^[24]，这些数据均提示女性为抑郁症易感人群。既往认为受教育程度较高是抑郁症的保护因素，得益于受教育程度较高，获得预防 and 治疗的卫生资源机会较高^[25]。

2.3 抑郁症的遗传学研究

早期双生子研究表明，抑郁症具有中度遗传性^[26]。抑郁症的一级亲属患抑郁症的风险会增加 2-4 倍左右^[27]。目前为止，全基因组关联研究（genome-wide association studies, GWAS）已发现多种与抑郁症发生相关的基因。2017 年一项对中国汉族女性复发抑郁症患者进行的 GWAS 分析，发现去乙酰化酶基因（sirtuin1, SIRT1）的 rs12415800 位点及磷酸赖氨酸磷酸组氨酸无机焦磷酸酶基因（phospholysine phosphohistidine inorganic pyrophosphate phosphatase, LHPP）的 rs35936514 位点与抑郁症的风险有关^[28]。另外，转录组学相关的研究也成为抑郁症病因探究的新线索，这些发现有助于更好的阐释抑郁症发生的病理生理机制。

2.4 抑郁症的神经影像学研究

近年来，随着影像技术的不断进步，使我们对于大脑的结构和功能有了更好的了解。神经影像学研究表明边缘-丘脑-皮层网络等神经环路与抑郁症的发生有关^[29]。Grieve 等人利用基于体素的形态学测量分析方法（Voxel-based morphometry, VBM）对抑郁症患者脑区结构变化进行分析，结果表明，抑郁症患者前额叶回路区域灰质体积较健康组减少^[30]。海马结构的变化可能是抑郁症发生的病理生理基础，多项研究表明抑郁症患者的海马体积减小^[31, 32]。Arone 等人研究发现，在使用西酞普兰进行抗抑郁治疗后，通过 VBM 计算抑郁症患者的海马灰质体积较前增加^[33]。总体上，神经影像学检查作为一种非侵入检查手段同其他基础研究相结合，从多维度揭示了抑郁症复

杂的神经生物学机制。

2.5 抑郁症的发病机制

2.5.1 单胺类神经递质及其受体假说

20 世纪中叶, 研究人员发现抗高血压药物利血平会引发抑郁症, 可能是由于利血平会耗竭脑内单胺类递质。单胺类神经递质包括 5-羟色胺 (5-hydroxyptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素、多巴胺的水平在抑郁症患者体内降低被多数临床实验所证明。大部分抗抑郁药物包括三环类抗抑郁药物 (tricyclic antidepressant, TCA)、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 由此衍生出来, 但这些药物起效慢, 且仅对 1/3-1/2 的患者有效^[34, 35], 表明单胺类神经递质假说存在一定的局限性。有研究者发现抑郁症患者脑中突触后膜 5-HT 敏感性和 5-HT 受体数量明显降低^[36]。因此, 神经递质及其受体的失调, 均可能与抑郁症的发生有关。

2.5.2 下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失常假说

下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 是人体神经内分泌免疫网络的调节枢纽, 具有维持内环境稳定的功能。压力性生活事件往往与抑郁症的发生有关, 是由于机体处于应激状态时, HPA 轴会被激活, 促使促肾上腺皮质激素释放激素和糖皮质激素的分泌增加; 过量的糖皮质激素会负反馈抑制 HPA 轴的活性。但持续性应激会导致糖皮质激素受体脱敏, 负反馈调节出现障碍, HPA 轴持续亢进, 最终导致抑郁症的发生^[37]。过量的糖皮质激素已被证明与三个大脑区域的改变有关, 包括内侧前额叶皮层、海马体和杏仁核, 它们是与情绪处理及学习和记忆有关的脑区^[38]。

2.5.3 神经可塑性与神经营养因子假说

神经可塑性是指神经元细胞在结构和功能上对内外环境刺激和损伤做出反应从而进行自我修复的能力。抑郁症患者海马体积缩小可能是由于海马神经元过度凋亡、再生降低及突触可塑性降低导致的^[39], 并且既往研究认为海马萎缩程度与严重程度及抑郁症持续时间呈正相关^[40]。神经可塑性破坏可能是抑郁症发生的关键环节。脑源性

神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是一种促进神经元存活和突触再生的神经营养蛋白。既往研究发现抑郁症患者血清 BDNF 降低^[41], 这提示 BDNF 可能在抑郁症的病理生理学中发挥了一定作用。抗抑郁药物氟西汀可以增加大鼠海马齿状回、腹侧被盖区和伏隔核中的 BDNF 基因表达^[42]。

2.5.4 炎症与细胞因子假说

抑郁与炎症呈双向关系, 即炎症反应导致抑郁发生, 抑郁会加重炎症进展^[43]。这种双向性体现在抑郁和炎症性疾病的平行关系上, 抑郁症患者自身免疫性疾病的发病率增加, 在患有炎症疾病的患者中抑郁症发病率更高^[44]。既往研究证实抑郁症患者较健康人群相比, 其体内多种炎症因子水平升高, 如 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、TNF- α 、IL-1 等^[45, 46]。Faith 等人所进行的包括 NLR、RDW 及其他炎症指标的病例对照研究结果指出, 抑郁症患者的 NLR、RDW 水平高于健康对照组, 并且在接受 SSRIs 治疗后这种差异消失^[47], 这表明 NLR 及 RDW 有望成为预测抑郁症发生的外周生物标志物。炎症因子可能通过影响 HPA 轴激活、神经递质系统和神经可塑性在抑郁症的发病机制中发挥作用^[48]。

2.5.5 兴奋性氨基酸假说

谷氨酸是哺乳动物脑内重要的兴奋性氨基酸, 既往研究发现抑郁症患者血浆和脑脊液中代谢型谷氨酸水平升高^[49, 50], 其导致抑郁症发生的可能致病机制是过量的谷氨酸激活了神经元细胞膜上的 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA), 导致钙离子通道开放, 大量钙离子内流, 细胞内钙超载, 造成神经元变性甚至死亡^[51]。 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 是脑内重要的抑制性神经递质, 可抑制兴奋性神经递质的释放。研究发现抑郁症患者枕叶皮质区 GABA 含量降低^[52]; 这提示我们抑郁症的发生可能与兴奋性神经递质与抑制性神经递质之间的失衡有关。

2.5.6 肠道菌群失调假说

肠道菌群在神经精神障碍的形成中发挥着重要作用, 其主要原因是肠道微生物的失调。瑞士乳杆菌、干酪乳杆菌、乳杆菌等细菌被发现具有抗抑郁作用^[53]。Jiang 等人通过细菌基因测序分析发现, 抑郁症患者肠道致病肠杆菌科和致炎性菌所占比例显著

升高,而抗炎菌科比例明显降低^[54]。提取抑郁症患者的肠道菌群植入无菌小鼠体内,会导致其出现抑郁样行为^[55]。以上研究表明肠道菌群失调与抑郁症发病存在一定的相关性。肠道微生物及其代谢物可能是通过肠-脑轴参与调节神经-内分泌-免疫网络系统调控机体的行为、情绪及认知功能。肠道菌群参与抑郁症发病的机制尚无定论,目前主要的理论集中在肠道菌群可促使炎症激活、干扰单胺类神经递质水平、激活 HPA 轴从而影响抑郁症的发生。通过维持肠道菌群稳态改善抑郁情绪及行为,有望成为抑郁症治疗的新靶点。

虽然人们对于抑郁症的研究从未间断,但各种致病因素的致病机制有待进一步阐明,从多角度探索抑郁症的根源,确定神经生物学靶点,从而指导临床实施更为有效的治疗措施仍然是十分必要的。

2.6 抑郁症治疗的研究进展

2.6.1 药物治疗

临床上常用的抗抑郁药物可分为以下几类:单胺氧化酶抑制剂(monocamine oxidast inhibitor, MAOI)、TCA、SSRI、5-羟色胺与去甲肾上腺素双重再摄取抑制药(selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs)、5-羟色胺受体拮抗剂等。目前,使用药物仍然是抑郁症治疗的主要途径,但这些药物往往具有起效慢、副作用多、停药易复发等缺点。

随着国内外学者对抑郁症发病机制的进一步探索,一些新型抗抑郁药物被开发。比如NMDA受体拮抗剂艾司氯胺酮,其新型喷鼻剂获得美国食品和药物管理局(FDA)批准于美国上市,并获得欧盟委员会(EC)批准,可用于治疗成人难治性重度抑郁症。艾司氯胺酮的快速抗抑郁机制是通过拮抗皮质及边缘系统中抑制性中间神经元的NMDA受体而减少GABA释放,以此削弱抑制性中间神经元对突触前谷氨酸能神经元的抑制作用,最终增强兴奋性突触的活动^[56]。Ardalan 等人发现艾司氯胺酮能够促进微血管的生长,进而改善神经突触的可塑性及神经元的活性^[57]。此外,阿戈美拉汀一种新型的抗抑郁药,已被应用于抑郁症治疗的一线用药,其主要通过激动褪黑素受体发挥抗抑郁作用。与传统药物相比,阿戈美拉汀不会出现严重的停药反应。近年来,非典型抗精神病药,如利培酮、奥氮平、阿立哌唑等在抑郁症治疗中的作用逐渐显现。

临床研究证实非典型抗精神病药物与常规抗抑郁药物联用可以更好地改善抑郁症状^[58]。

59]。

2.6.2 物理治疗

早在 1983 年电休克治疗就被应用于精神疾病的治疗上，被认为是一种抑郁症的有效治疗手段，其利用一定电流对患者头部进行放电，导致患者出现短暂意识丧失从而达到治疗目的，尤其适用于伴有精神症状的抑郁症患者。近些年来，许多新兴的物理方法逐渐应用于抑郁症的临床治疗中，如经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)等。rTMS 是一种新型的、非侵入式的脑刺激技术，逐渐被应用于抑郁症的一线治疗。相比于电休克治疗，rTMS 不需要造成患者意识丧失，实施方法较为简便，通过在患者清醒状态下对其特定的皮质部位给予重复刺激，改变刺激频率而分别达到兴奋或抑制局部大脑皮质功能，从而缓解抑郁症状^[60]。

此外，还有一些侵入性治疗手段，如深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)和迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)等，也被证明能有效地改善患者的抑郁症状。

2.6.3 心理治疗和其他

尽管药物治疗等手段可达到一定的效果，但是基于患者个体的疾病特点，实施心理干预仍然是十分必要的。抑郁症的心理治疗包括认知疗法、人际关系治疗、行为疗法、群体治疗、家庭治疗等。具体采用哪种治疗方法，应根据治疗师的能力和患者的依从性等综合来决定。一些其他治疗方法，包括光照疗法、运动疗法、针灸疗法等也被发现有益于改善患者的抑郁症状^[61-63]。

目前对于抑郁症的治疗多采用综合治疗，即药物治疗、物理治疗和心理治疗的选择性联合。综合全病程治疗可以有效提高临床治愈率，有助于彻底消除临床症状，尽早恢复患者的社会功能，预防复发。

第3章 资料与方法

3.1 研究对象

选取 2020 年 6 月-2021 年 5 月就诊于长春市第六医院心理门诊的抑郁症患者。入组标准：（1）由两名精神科医生来评估患者的抑郁情况，抑郁症的诊断符合 DSM-5；（2）采用 HAMD-24 项进行评分，且评分>20 分；（3）18-65 周岁；（4）两周内未服用改善情绪、睡眠类的相关药物。排除标准：（1）合并其他精神类疾病；（2）妊娠期或哺乳期患者；（3）合并有其他严重疾病，如心血管疾病、肝、肾功能衰竭等。

筛选同时期就诊于吉林大学第一医院的健康体检者，筛选年龄、性别相匹配者作为对照组。入组标准：（1）无其他任何精神类疾病；（2）HAMD-24 评分≤8 分。排除标准：同抑郁组排除标准。

3.2 研究方法

3.2.1 临床资料收集及量表评估

对符合纳入及排除标准的抑郁组患者，收集其临床基线资料包括年龄、性别、职业、婚姻状况、文化程度、户籍所在地、是否独生子女、抑郁症及其他精神疾病家族史，HAMD-24 评分、汉密尔顿焦虑量表（Hamilton Anxiety Scale, HAMA）评分等。对照组收集其年龄、性别等信息。HAMD-24 由 7 个因子组成，即焦虑躯体化、认知障碍、日夜变化、体重减轻、阻滞、睡眠障碍、绝望感。总分大于 20 分考虑有轻或中度抑郁，大于 35 分为严重抑郁。HAMA 评分大于 14 分，认为有焦虑。

3.2.2 样本收集

收集两组患者空腹静脉血 2 毫升，送检验科化验血常规，分别记录血常规各项指标，包括 Neu 计数、Lym 计数、血小板计数（Platelet, Plt）、RDW，由此计算得出 $NLR = \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$, $PLR = \text{血小板计数} / \text{淋巴细胞计数}$ 。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/695210210041011114>