

抑郁症患者外周血辅助性T细胞与抗抑郁药疗效的相关性研究

李光 张玲 刘敏 贺毅 孙作厘

100020 首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科(李光); 100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室(张玲、刘敏、贺毅、孙作厘)

通信作者: 孙作厘, Email: zuolisun83@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.07.003

【摘要】目的 探讨抑郁症患者辅助T淋巴细胞(Th)1与Th2亚型的变化及其与抗抑郁药治疗效果的相关性。**方法** 纳入2020年10月至2021年12月在首都医科大学附属北京安定医院就诊的37例抑郁症患者作为抑郁症组,选取年龄、性别等相匹配的39名健康者作为健康对照组。采用17项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评估患者的疾病严重程度,并计算治疗前后HAMD-17的减分率,减分率 $\geq 50\%$ 为治疗应答, $< 50\%$ 为治疗无应答。通过流式细胞术检测所有受试者外周血Th1和Th2细胞比例,比较治疗前抑郁症组和健康对照组Th细胞比例差异。对抑郁症患者进行为期8~12周的抗抑郁治疗,比较治疗前后治疗应答组和治疗无应答组患者的Th细胞比例差异。采用Spearman相关分析患者Th细胞亚群比例与HAMD-17评分的相关性。**结果** 抑郁症组治疗前Th1细胞比例为 $(43.61 \pm 24.27)\%$,高于健康对照组的 $(26.13 \pm 18.56)\%$,差异有统计学意义($t=-3.538, P < 0.01$)。抗抑郁治疗后,抑郁症组患者HAMD-17总分为 (10.73 ± 7.02) 分,低于治疗前的 (20.68 ± 4.24) 分,差异有统计学意义($t=8.566, P < 0.01$)。共31例患者于治疗后完成Th细胞的检测,将患者分为治疗无应答组(13例)和治疗应答组(18例),重复测量方差分析显示,组别和时间的交互作用对Th1细胞比例的影响差异有统计学意义($F=7.306, P=0.011$);治疗无应答组治疗前的Th1细胞比例高于治疗应答组 [$(7.19 \pm 1.62)\%$ 比 $(5.31 \pm 2.38)\%$],且治疗后低于治疗前 [$(4.29 \pm 2.10)\%$ 比 $(7.19 \pm 1.62)\%$],差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。相关性分析显示,抑郁症患者治疗前后HAMD-17减分率与治疗前Th1细胞比例呈负相关($r=-0.429, P=0.008$),与治疗前后Th2/Th1细胞比值呈负相关($r=-0.357, P=0.048$),与治疗前后Th1细胞比例呈正相关($r=0.591, P < 0.001$)。**结论** 抑郁症患者外周血Th1细胞比例检测有助于抗抑郁药治疗效果的早期预测。

【关键词】 抑郁症; 辅助T淋巴细胞; 疗效

基金项目: 国家自然科学基金项目(82171525)

Correlation analysis between peripheral blood helper T cells and antidepressant efficacy in patients with depression

Li Guang, Zhang Ling, Liu Min, He Yi, Sun Zuoli

Department of Gastroenterology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China (Li G); Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, the National Clinical Research Center for Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China (Zhang L, Liu M, He Y, Sun ZL)

Corresponding author: Sun Zuoli, Email: zuolisun83@163.com

【Abstract】Objective To explore the changes of helper T lymphocytes (Th)1 and Th2 subtypes in patients with depression and their relationships with the efficacy of antidepressant treatment. **Methods** A total of 37 patients with depression treated in Beijing Anding Hospital affiliated to Capital Medical University from October 2020 to December 2021 were selected as depression group. Another 39 healthy individuals whose age and gender matched were enrolled as the control group. The 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) was used to evaluate the disease severity of the patients. The reduction rate of HAMD-17 score before and after treatment was calculated. It was treatment response if the score reduction rate is equal or higher than 50%, otherwise it was treatment non-response. The proportion of Th1 and Th2 cells in peripheral blood of all subjects was detected by flow cytometry, and the differences of Th1 and Th2 cell ratio between depression group and

control group was compared before treatment. Patients with depression were treated with antidepressants for 8–12 weeks. The proportion of Th cells in the treatment response group and the treatment non-response group were compared before and after treatment. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between the proportion of Th cell subsets and HAMD-17 score. **Results** The proportion of Th1 cells in depression group was $(43.61 \pm 24.27)\%$ before treatment, which was higher than that in control group $(26.13 \pm 18.56)\%$. The difference was statistically significant ($t=-3.538, P < 0.01$). After antidepressant treatment, the total score of HAMD-17 in the depression group was (10.73 ± 7.02) , lower than that before treatment (20.68 ± 4.24) , and the difference was statistically significant ($t=8.566, P < 0.01$). A total of 31 patients completed the detection of Th cells after treatment. The patients were divided into treatment non-response group (13 cases) and treatment response group (18 cases). Repeated measurement analysis of variance showed that the interaction of group and time had a statistically significant effect on the proportion of Th1 cells ($F=7.306, P=0.011$); The proportion of Th1 cells in the treatment non-response group before treatment was higher than that in the treatment response group [(7.19 ± 1.62) vs (5.31 ± 2.38)], and lower than that before treatment [(4.29 ± 2.10) vs (7.19 ± 1.62)], the difference was statistically significant (all $P < 0.01$). Correlation analysis showed that the score reduction rate of HAMD-17 in patients with depression before and after treatment was negatively correlated with the proportion of Th1 cells before treatment ($r=-0.429, P=0.008$), negatively correlated with the ratio of Th2/Th1 cells before and after treatment ($r=-0.357, P=0.048$), and positively correlated with the proportion of Th1 cells before and after treatment ($r=0.591, P < 0.001$). **Conclusions** The detection of Th1 cell proportion in peripheral blood is helpful for early prediction of the antidepressant efficacy in patients with depression.

【Key words】 Depressive disorder; Helper T lymphocytes; Efficacy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82171525)

抑郁症是临床常见的一种情感性精神障碍, 疾病负担重, 病因复杂。目前, 临床一线抗抑郁药起效较慢, 并且约有 1/3 的患者对抗抑郁药治疗反应欠佳^[1]。临床抗抑郁药的使用主要依赖于医生经验, 缺乏客观生物标志物。因此, 探究能够有效预测抗抑郁药疗效的生物标志物为临床治疗提供客观指标具有重要意义^[2]。炎性相关因子作为抑郁症生物标志物的价值得到了越来越多的研究证实, 但大部分研究都关注炎性因子在抑郁症患者中的变化, 而炎性因子参与的免疫学基础尚不明确^[3-4]。作为免疫系统至关重要的组成部分之一, 淋巴细胞及其亚群分别在机体的炎性反应中发挥着不同作用。T淋巴细胞亚群水平反映机体的细胞免疫功能, 其中辅助T淋巴细胞(helper T lymphocytes, Th)在免疫调控中具有重要作用, 其细胞比例的变化与炎性因子的水平密切相关^[5-6]。Th细胞一般可分为Th1和Th2两种类型, 这两种Th细胞与抑郁症症状及疗效的关系尚不明确^[7-10]。因此, 本研究通过检测抑郁症患者治疗前后外周血中Th1和Th2细胞比例, 分析Th细胞与抑郁症症状以及抗抑郁治疗的关系, 探讨其作为抗抑郁药预测生物标志物的潜在价值。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选取2020年10月至2021年12月在首都医科大学附属北京安定医院就诊的37例抑郁症患者为研究对象。抑郁症患者纳入标准: (1) 年龄15~60岁; (2) 符合DSM-IV重性抑郁障碍诊断标

准, 通过国际神经精神科简式访谈问卷证实诊断^[11]; (3) 本次抑郁发作未经过抗抑郁药系统治疗(连续服用某种抗抑郁药物治疗 ≥ 6 周); (4) HAMD-17总分 ≥ 17 分; (5) 小学及以上文化程度, 能够正确理解量表的内容。抑郁症患者排除标准: (1) 既往有明确的躁狂或轻躁狂发作; (2) 有其他精神疾病史, 既往诊断为双相情感障碍、精神分裂症、分裂情感性精神障碍及其他疾病伴发的精神障碍; (3) 有乙醇及药物滥用; (4) 处于妊娠期或哺乳期; (5) 目前有严重自杀风险, HAMD-17中自杀风险条目评分 ≥ 3 分; (6) 既往有较严重的心、肝、肾等躯体疾病。同时期社会招募39名健康者作为健康对照组。入选者的年龄、性别与患者匹配, 小学及以上文化程度; 经临床定式访谈无精神疾病, 无精神疾病家族史, 其他排除标准同抑郁症患者。本研究经首都医科大学附属北京安定医院伦理委员会批准[伦理批号: (2020) 科研第(106)号], 所有受试者自愿参与本研究并签署知情同意书。

2. 调查工具: 采用自制调查问卷收集所有受试者的一般人口学资料, 包括年龄、性别、身高、体重、家族史等。采用HAMD-17评估抑郁症患者的抑郁严重程度^[12]。

3. 抗抑郁药治疗: 所有患者在入组后均接受系统的药物治疗, 其中28例(75.7%)患者使用艾司西酞普兰, 1例(2.7%)患者使用氟西汀, 6例(16.2%)患者使用舍曲林, 1例(2.7%)患者使用氟伏沙明, 1例

(2.7%)患者使用阿戈美拉汀进行治疗。药物剂量由主治医师根据患者的治疗情况进行调整。治疗后8~12周末采用HAMD-17评估患者的抑郁治疗情况,计算治疗前后HAMD-17的减分率以评估疗效,减分率 $\geq 50\%$ 为治疗应答, $< 50\%$ 为治疗无应答。

4. 淋巴细胞分离:健康对照者于入组后,抑郁症患者于治疗前后采用4 ml肝素抗凝管采集静脉血,上下颠倒7~8次充分混合,用于分离淋巴细胞。采用等体积Ficoll淋巴细胞分离液进行密度梯度离心,800 g离心25 min后吸取白膜层细胞,加入pH=7的磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤2次后收集单个核细胞,用200 μ l PBS重悬细胞后进行流式细胞检测。

5. 细胞表面染色和流式细胞检测:将细胞悬液200 μ l加入4种不同的胞外抗体,包括CD3、CD4、CXCR3、CCR6抗体,同时加入鉴定细胞是否存活的染料FVS780,于4 $^{\circ}$ C中共同孵育30 min以标记Th1、Th2细胞。孵育后用预冷的PBS洗涤2次(400 g,4 $^{\circ}$ C,5 min)。过滤后采用流式细胞检测仪(生产厂家:美国BD公司;型号:FACSCanto)检测细胞数量。采用FACSDiva(8.0)软件分析Th1和Th2的细胞数量及在CD4 $^{+}$ T细胞中的比例。

6. 统计学方法:采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后组内比较采用配对 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数[$M(P_{25}, P_{75})$]描述,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料采用频数、百分数(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验。治疗前后的Th细胞比例经平方根或者对数转换后符合正态分布,采用重复测量方差分析法,治疗前后组内比较采用配对样本 t 检验,各时间点组间比较采用独立样本 t 检验。抑郁症患者外周血Th细胞比例与HAMD-17评分的相关性采用Spearman相关分析。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 抑郁症组和健康对照组受试者一般人口学资料及临床资料比较:本研究共纳入39名健康对照,37例抑郁症患者,其中21例(56.76%)患者为首次发病;37例患者治疗前的HAMD-17总分为(20.68 \pm 4.24)分。两组受试者年龄、性别、体重指数、治疗前Th2细胞比例以及Th2/Th1比值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。抑郁症组有家族史者比例、Th1细胞比例高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2. 治疗应答组和治疗无应答组抑郁症患者一般人口学资料及临床资料比较:经过8~12周的抗抑郁治疗,37例抑郁症患者的HAMD-17总分为(10.73 \pm 7.02)分,低于治疗前,减分率为(48.00 \pm 33.88)%,差异有统计学意义($t=8.566, P < 0.01$)。治疗后仅有31例抑郁症患者完成Th细胞比例的检测。治疗前31例患者的Th1细胞比例为44.50(26.95, 60.80)%,Th2细胞比例为19.80(6.80, 30.20)%,Th2/Th1细胞比值为0.40(0.13, 1.01),与治疗后的26.90(13.50, 36.10)%、8.60(4.30, 33.80)%、0.46(0.26, 1.08)比较,差异均无统计学意义($t=1.682, 0.570, -0.840$;均 $P > 0.05$)。

治疗后,22例(59.46%)患者对治疗有应答,15例(40.54%)患者对治疗无应答。治疗应答组和治疗无应答组患者年龄、性别、体重指数、家族史、首次发病情况以及治疗前HAMD-17总分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者治疗后HAMD-17总分及HAMD-17减分率比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表2。

完成治疗且进行Th细胞比例检测的31例抑郁症患者中治疗应答者18例,治疗无应答者13例。重复测量方差分析结果显示,组别和时间的交互作用对两组患者Th1细胞比例的影响差异有统计学意义($F=7.306, P < 0.05$);时间对两组患者Th1细胞比

表1 抑郁症组和健康对照组受试者一般人口学资料及治疗前Th细胞比较

项目	健康对照组(n=39)	抑郁症组(n=37)	$t/\chi^2/Z$ 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	28.18 \pm 7.27	29.13 \pm 6.56	-0.596	0.553
男性[例(%)]	20(51.28)	14(37.84)	1.388	0.239
体重指数(kg/m 2 , $\bar{x} \pm s$)	23.00 \pm 3.50	22.89 \pm 4.12	0.542	0.589
有家族史[例(%)]	0(0)	10(27.03)	12.138	<0.001
治疗前Th1细胞比例(% , $\bar{x} \pm s$)	26.13 \pm 18.56	43.61 \pm 24.27	-3.538	0.001
治疗前Th2细胞比例[%, $M(P_{25}, P_{75})$]	7.00(1.60, 38.60)	19.80(6.80, 30.20)	-1.419	0.156
治疗前Th2/Th1细胞比值[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.29(0.10, 1.03)	0.40(0.13, 1.01)	-0.275	0.783

注:Th辅助T淋巴细胞

例的影响差异有统计学意义($F=5.115, P < 0.05$); 治疗无应答组患者治疗前Th1细胞比例低于治疗应答组, 治疗无应答组患者治疗后Th1细胞比例低于治疗前, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$), 见表3。

3. 抑郁症患者HAMD-17评分与Th细胞的相关性: 抑郁症患者治疗前Th1细胞比例与治疗前后HAMD-17减分率呈负相关($P < 0.01$); 治疗前后HAMD-17减分率与治疗前后Th1细胞比例呈正相关($P < 0.01$), 与治疗前后Th2/Th1细胞比值的变化呈负相关($P < 0.05$)。见表4。

讨论 炎症与抑郁症的关系得到了越来越多的研究证实。流行病学调查研究显示, 抑郁症状在慢性炎症患者中越来越常见, 如类风湿性关节炎等^[13]。随着研究的深入, 显示在抑郁症患者中, 尤其是在药物治疗效果欠佳的患者中, 炎症相关因子升高, 主要表现为干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、TNF、IL-6等促炎因子的增加以及促炎因子与抗炎因子(IL-4、IL-10等)比例严重失衡^[14-15]。研究表明, 急

性发作的抑郁症患者较慢性发作患者抗炎因子降低更显著, 且病程短的患者较病程长的患者降低更显著^[16], 提示抑郁症患者, 尤其是急性发作的抑郁症患者外周血促炎/抗炎因子比例失衡更严重, 但其潜在的免疫学机制尚不明确。

炎症因子的产生与免疫细胞有关。Th1细胞具有一定的促炎作用, 分泌IFN- γ 、TNF- α 等; Th2细胞具有一定的抗炎作用, 分泌IL-4、IL-10等。在健康人中, Th1和Th2细胞处于平衡状态, 但在应激情况下这种平衡被破坏, 可能造成促炎/抗炎因子的比例失衡^[17]。相关研究报道, 抑郁症患者Th1细胞增加, Th2细胞减少, Th1/Th2细胞比例增加^[7, 9]。相关研究利用主要由Th1细胞分泌的IFN- γ 和Th2细胞分泌的IL-4的比例观察Th1和Th2的失衡状态, 结果显示抑郁症患者血浆IFN- γ /IL-4比值显著高于对照组; 经过8周的抗抑郁治疗后, 患者的IFN- γ /IL-4比值显著降低^[9]。更有报道显示, 给予抗炎因子如IL-10的拮抗剂能够显著改善模型动物的抑郁样行

表2 治疗应答组和治疗无应答组抑郁症患者一般人口学资料及治疗前后HAMD-17评分比较

项目	治疗应答组(n=22)	治疗无应答组(n=15)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	27.79 \pm 6.30	31.09 \pm 6.64	-1.531	0.135
男性[例(%)]	9(40.91)	5(5/15) ^a	0.218	0.641
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.31 \pm 3.74	22.28 \pm 4.68	0.745	0.461
有家族史[例(%)]	7(31.82)	3(3/15) ^a	0.632	0.427
首次发病[例(%)]	14(63.64)	7(7/15) ^a	1.046	0.306
治疗前HAMD-17总分(分, $\bar{x} \pm s$)	20.73 \pm 4.19	20.60 \pm 4.45	0.088	0.930
治疗后HAMD-17总分(分, $\bar{x} \pm s$)	6.38 \pm 3.23	17.00 \pm 6.39	-5.917	<0.001
HAMD-17减分率(% , $\bar{x} \pm s$)	69.50 \pm 13.01	16.47 \pm 30.10	6.426	<0.001

注: HAMD-17 17项汉密尔顿抑郁量表; ^a分母小于20, 以分数表示

表3 治疗应答组和治疗无应答组抑郁症患者治疗前后Th细胞比较

项目	治疗应答组(n=18)		治疗无应答组(n=13)		组别		时间		组别时间交互	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	F值	P值	F值	P值	F值	P值
Th1细胞比例 [% , $M(P_{25}, P_{75})$]	33.60(18.60, 54.40)	29.70(14.90, 59.30)	54.30(39.60, 69.70)	16.20(9.25, 30.05)						
SQRT_Th1细胞 比例($\bar{x} \pm s$)	5.31 \pm 2.38	5.56 \pm 2.41	7.19 \pm 1.62 ^a	4.29 \pm 2.10 ^b	0.318	0.577	5.115	0.031	7.306	0.011
Th2细胞比例 [% , $M(P_{25}, P_{75})$]	17.70(3.75, 30.23)	8.85(5.73, 25.63)	19.80(10.40, 30.20)	6.10(4.05, 40.10)						
SQRT_Th2细胞 比例($\bar{x} \pm s$)	3.83 \pm 2.36	3.59 \pm 1.95	4.32 \pm 1.42	3.86 \pm 2.63	0.597	0.446	0.340	0.564	0.035	0.854
Th2/Th1细胞比值 [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.38(0.09, 1.58)	0.33(0.12, 1.18)	0.40(0.19, 0.62)	0.65(0.32, 1.94)						
Log_Th2/Th1细胞 比值($\bar{x} \pm s$)	-0.44 \pm 0.78	-0.42 \pm 0.53	-0.48 \pm 0.42	-0.20 \pm 0.55	0.399	0.533	0.904	0.350	0.622	0.437

注: Th 辅助T淋巴细胞; SQRT 数据经平方根转换; Log 数据经对数转换; ^a与治疗应答组治疗前比较, $P=0.002$; ^b与本组治疗前比较, $P=0.002$

表4 抑郁症患者Th细胞比例与抑郁症状的相关性分析

项目	治疗前 HAMD-17 总分		治疗前后 HAMD-17 减分率	
	r值	P值	r值	P值
治疗前				
Th1 细胞比例	-0.283	0.090	-0.429	0.008
Th2 细胞比例	0.072	0.670	-0.100	0.558
Th2/Th1 细胞比值	0.122	0.473	0.040	0.813
治疗后-治疗前				
Th1 细胞比例	0.296	0.106	0.591	<0.001
Th2 细胞比例	-0.009	0.963	-0.020	0.913
Th2/Th1 细胞比值	-0.012	0.948	-0.357	0.048

注: Th 辅助T淋巴细胞; HAMD-17 17项汉密尔顿抑郁量表

为。本研究结果显示, 抑郁症患者Th1细胞比例高于健康对照组, 这一结果与上述文献报道一致; 但Th2细胞比例以及Th2/Th1细胞比值与健康对照组比较, 差异无统计学意义, 与上述文献报道结果不一致。造成不一致的原因可能与抑郁症疾病的异质性有关。另外, 由于Th1、Th2细胞可以互相转化, 比如乙型转化生长因子(TGF- β)可以通过Treg细胞调控Th1与Th2细胞的平衡^[18]; 而其他免疫细胞或者炎症因子有转化调节作用^[19-20], 所以免疫细胞的比例可能在疾病的不同阶段均存在差异。基于各种免疫细胞复杂的相互调节制约机制, 在以后的研究中应该从更全面的角度探索各种免疫细胞亚群与抑郁症的关系。

为了探讨Th1细胞比例与抗抑郁治疗的关系, 本研究对抑郁症患者进行了8~12周的治疗后随访, 结果显示抑郁症患者Th1细胞比例的增加主要发生于治疗无应答的患者中, 且治疗后显著下降。进一步的相关性分析结果提示, 患者治疗前的Th1细胞比例及治疗前后Th1细胞比例的变化均与治疗后的症状改善存在相关性。这些结果均提示Th1细胞比例可以作为潜在的抗抑郁药疗效预测标志物, 但机制不清。据报道, 可能与Th1细胞分泌的炎症因子IFN- γ 和TNF- α 有关。作为促炎因子, IFN- γ 和TNF- α 在抑郁症患者及动物模型中均显著增加, 针对这两种炎症因子的拮抗剂能有效改善抑郁行为^[21]。Meta分析结果显示, TNF- α 在抑郁症患者中显著增加, 抗抑郁治疗仅能显著降低应答者的TNF- α 水平, 提示TNF- α 可能作为疗效预测标志物^[22], 这与本研究Th1细胞的结果相似。此外, Fornaro等^[23]的研究结果提示Th1、IFN- γ 和TNF- α 在抗抑郁治疗应答和无应答者中存在显著差异, 无应答者中的Th1细

胞因子增加并且有促5-HT能作用, 故推测这可能是一种代偿机制。关于TNF- α 和IFN- γ 增加诱发抑郁行为的机制也有研究分析。据报道, 这两种炎症因子能够通过其脑中的受体炎性通路激活小胶质细胞, 促进其他炎症因子的释放, 导致神经元损伤, 继而引发抑郁行为^[24]。IFN- γ 还可以通过JAK/STAT1通路激活小胶质细胞, 损害海马的神经发生并导致抑郁样行为和认知缺陷^[25]。另外, IFN- γ 与抑郁症状及抗抑郁药疗效的关系可能与色氨酸代谢通路有关。IFN- γ 是色氨酸代谢中吲哚胺2, 3-双加氧酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO)的有效诱导剂。应激可以增加大鼠皮层IFN- γ 和IDO的水平, 接受抗抑郁治疗后, 应答大鼠脑和脾脏中的IFN- γ 和IDO水平均显著降低, 而这种降低在无应答大鼠中不显著^[26]。在应答大鼠中的IDO水平的降低可能使色氨酸更多地生成5-HT, 从而缓解抑郁症状。反之, 色氨酸通过IDO转化生成犬尿氨酸增多, 会导致炎性水平增加^[27], 加重抑郁症状。

本研究分析抗抑郁药治疗与外周血Th细胞的关系, 显示治疗前Th1细胞比例在抑郁症治疗无应答患者中增加, 且和抗抑郁治疗效果相关, 治疗后下降, 提示治疗前Th1细胞比例检测有助于抗抑郁药治疗效果的早期预测。但本研究还有许多不足之处: 研究样本量过小、抗抑郁治疗用药复杂、治疗后部分患者未检测外周血Th细胞比例。今后将进一步扩大样本量, 观察短期或长期单一用药对Th细胞的影响, 并进一步探索其作用机制。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计、论文修订为孙作厘, 研究实施、资料收集、数据分析为李光、张玲、刘敏、贺毅, 论文撰写为李光

参 考 文 献

- [1] Pandarakalam JP. Challenges of treatment-resistant depression[J]. Psychiatr Danub, 2018, 30(3): 273-284. DOI: 10.24869/psyd.2018.273.
- [2] Jones C, Nemeroff CB. Precision psychiatry: biomarker-guided tailored therapy for effective treatment and prevention in major depression[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1305: 535-563. DOI: 10.1007/978-981-33-6044-0_27.
- [3] Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble[J]. Neuron, 2020, 107(2): 234-256. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.002.
- [4] Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: a review[J]. Eur J Neurosci, 2021, 53(1): 151-171. DOI: 10.1111/ejn.14720.
- [5] Saravia J, Chapman NM, Chi H. Helper T cell differentiation[J]. Cell Mol Immunol, 2019, 16(7): 634-643. DOI: 10.1038/s41423-019-0220-6.

- [6] Petersone L, Edner NM, Ovcinnikovs V, et al. T Cell/B Cell Collaboration and autoimmunity: an intimate relationship[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1941. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01941.
- [7] Huang TL, Lee CT. T-helper 1/T-helper 2 cytokine imbalance and clinical phenotypes of acute-phase major depression[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2007, 61(4): 415-420. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2007.01686.x.
- [8] Schiweck C, Valles-Colomer M, Arolt V, et al. Depression and suicidality: a link to premature T helper cell aging and increased Th17 cells[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 603-609. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.02.005.
- [9] Myint AM, Leonard BE, Steinbusch HW, et al. Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression[J]. *J Affect Disord*, 2005, 88(2): 167-173. DOI: 10.1016/j.jad.2005.07.008.
- [10] Szałach ŁP, Lisowska KA, Cubała WJ. The influence of antidepressants on the immune system[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2019, 67(3): 143-151. DOI: 10.1007/s00005-019-00543-8.
- [11] Lu J, Huang YQ, Liu ZR, et al. Validity of Chinese version of the composite international diagnostic interview-3.0 in psychiatric settings[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(18): 2462-2466. DOI: 10.4103/0366-6999.164930.
- [12] Zimmerman M, Martinez JH, Young D, et al. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale[J]. *J Affect Disord*, 2013, 150(2): 384-388. DOI: 10.1016/j.jad.2013.04.028.
- [13] Jamshidi T, Ghanei Gheshlagh R, Eftekar F, et al. Prevalence of depression among Iranian patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Open Access Rheumatol*, 2019, 11: 53-59. DOI: 10.2147/OARRR.S191459.
- [14] 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]. *J Psychiatr Res*, 2009, 43(11): 962-969. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.05.010.
- [15] Groh A, Jahn K, Walter M, et al. TNF- α increase in a cohort of depressive patients[J]. *Dis Markers*, 2021, 2021: 8897421. DOI: 10.1155/2021/8897421.
- [16] Buspavanich P, Adli M, Himmerich H, et al. Faster speed of onset of the depressive episode is associated with lower cytokine serum levels (IL-2, -4, -6, -10, TNF- α and IFN- γ) in patients with major depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 141: 287-292. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.06.033.
- [17] Assaf AM, Al-Abbassi R, Al-Binni M. Academic stress-induced changes in Th1- and Th2-cytokine response[J]. *Saudi Pharm J*, 2017, 25(8): 1237-1247. DOI: 10.1016/j.jsps.2017.09.009.
- [18] Sanjabi S, Oh SA, Li MO. Regulation of the immune response by TGF- β : from conception to autoimmunity and infection[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(6): a022236. DOI: 10.1101/eshperspect.a022236.
- [19] Zhang L, Lin S, Zheng Y, et al. Matrine regulates Th1/Th2 balance to treat eczema by upregulating interferon- γ [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2020, 20(6): 3378-3386. DOI: 10.1166/jnn.2020.17417.
- [20] Li Q, Liu Y, Wang X, et al. Regulation of Th1/Th2 and Th17/Treg by pDC/mDC imbalance in primary immune thrombocytopenia[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(15): 1688-1697. DOI: 10.1177/15353702211009787.
- [21] Uzzan S, Azab AN. Anti-TNF- α compounds as a treatment for depression[J]. *Molecules*, 2021, 26(8): 2368. DOI: 10.3390/molecules26082368.
- [22] Liu JJ, Wei YB, Strawbridge R, et al. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(2): 339-350. DOI: 10.1038/s41380-019-0474-5.
- [23] Fornaro M, Rocchi G, Escelsior A, et al. Might different cytokine trends in depressed patients receiving duloxetine indicate differential biological backgrounds[J]. *J Affect Disord*, 2013, 145(3): 300-307. DOI: 10.1016/j.jad.2012.08.007.
- [24] Ma K, Zhang H, Baloch Z. Pathogenetic and therapeutic applications of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in major depressive disorder: a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5): 733. DOI: 10.3390/ijms17050733.
- [25] Zhang J, He H, Qiao Y, et al. Priming of microglia with IFN- γ impairs adult hippocampal neurogenesis and leads to depression-like behaviors and cognitive defects[J]. *Glia*, 2020, 68(12): 2674-2692. DOI: 10.1002/glia.23878.
- [26] Duda W, Curzytek K, Kubera M, et al. Interaction of the immune-inflammatory and the kynurenine pathways in rats resistant to antidepressant treatment in model of depression[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 527-538. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.05.039.
- [27] Gustafsson A, Prgomet Z, Jankovskaja S, et al. Effect of IFN- γ on the kynurenine/tryptophan ratio in monolayer-cultured keratinocytes and a 3D reconstructed human epidermis model[J]. *J Dermatol Sci*, 2020, 99(3): 177-184. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2020.07.005.

(收稿日期: 2022-02-07)

(本文编辑: 赵金鑫)