

# 老年消化道癌症患者抑郁与免疫抑制酸性蛋白的关系

李荣, 许青, 郭静, 钱建新, 顾小强, 武清, 原凌燕, 王杰军

李荣, 许青, 郭静, 钱建新, 顾小强, 武清, 原凌燕, 王杰军, 中国人民解放军第二军医大学长征医院肿瘤科 上海市 200070  
通讯作者: 王杰军, 200070, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学长征医院肿瘤科. jiejunw@cscsco.org.cn  
电话: 021-66540109-7045  
收稿日期: 2007-03-01 接受日期: 2007-03-31

## Relationship between depression and serum immunosuppressive acid protein in patients with advanced digestive tract cancers

Rong Li, Qing Xu, Jing Guo, Jian-Xin Qian, Xiao-Qiang Gu, Qing Wu, Ling-Yan Yuan, Jie-Jun Wang

Rong Li, Qing Xu, Jing Guo, Jian-Xin Qian, Xiao-Qiang Gu, Qing Wu, Ling-Yan Yuan, Jie-Jun Wang, Department of Medical Oncology, Changzheng Hospital of the Second Military Medical University, Shanghai, 200070, China  
Correspondence to: Jie-Jun Wang, Department of Medical Oncology, Changzheng Hospital of the Second Military Medical University, Shanghai, 200070, China. jiejunw@cscsco.org.cn  
Received: 2007-03-01 Accepted: 2007-03-31

### Abstract

**AIM:** To explore the relationships among depression, the degree of immunosuppressive acidic protein (IAP), and the percentage of CD3, CD4, CD8, and NK in elderly patients with advanced digestive tract cancers; and to determine the effects of antidepressant therapy.

**METHODS:** Forty-three elderly patients with advanced digestive tract cancers were randomly enrolled in the study and divided into two groups. The degree of depression was evaluated by the Zung self-rating depression scale (SDS). IAP was examined by simple agar diffusion. Immunological parameters such as the percentage of T-lymphocyte subsets and natural killer (NK) cells in peripheral blood were determined and compared between the two groups of patients by flow cytometry. Patients who were depressed according to the scores of the SDS took antidepressant therapy. After patients were assessed as normal, the immunological parameters were

again determined.

**RESULTS:** The depression rate was 44%. SDS was positively correlated with the level of IAP ( $r = 0.549, P < 0.01$ ), negatively correlated with the percentages of CD3 and CD4 ( $r = -0.163, P < 0.001$  and  $r = -0.163, P < 0.001$ ), and had no relationship with the percentages of NK or CD8 ( $r = 0.262, P > 0.05$  and  $r = 0.611, P > 0.05$ ). The two groups showed significant differences of IAP, CD3 and CD4 (IAP:  $908.33 \pm 275.75$  mg/L vs  $537.60 \pm 282.64$  mg/L,  $P < 0.01$ ; CD3:  $67.05 \pm 13.12$  vs  $73.27 \pm 8.03$ ,  $P < 0.05$ ; and CD4:  $36.68 \pm 11.29$  vs  $43.72 \pm 9.16$ ,  $P < 0.05$ ) between the depressed and non-depressed groups. The change of IAP before and after antidepressant therapy was statistically significant ( $P < 0.01$ ). The levels of CD3, CD4, CD8, and NK between the two groups showed no obvious changes ( $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** There is a high rate of depression in elderly patients with cancers of the digestive tract. Antidepressant treatment was found to improve immune function.

**Key Words:** Depression; Immunosuppressive acidic protein; Simple agar diffusion; Flow cytometry; Immunity; Neoplasm; Elderly

Li R, Xu Q, Guo J, Qian JX, Gu XQ, Wu Q, Yuan LY, Wang JJ. Relationship between depression and serum immunosuppressive acid protein in patients with advanced digestive tract cancers. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(18):2067-2070

### 摘要

**目的:** 研究晚期消化道癌症患者抑郁与免疫抑制酸性蛋白(immunosuppressive acidic protein, IAP)等之间关系, 并观察抗抑郁治疗后上述指标的变化, 探讨抑郁与免疫功能之间关系。

**方法:** 采用Zung量表对晚期消化道癌症患者43例行抑郁测评的同时采用单向免疫琼脂扩散法检测外周血IAP含量, 采用流式细胞仪检测外周血CD3, CD4, CD8和NK细胞百分比, 根据Zung测评结果, 以百忧解对抑郁患者进

### ■背景资料

免疫抑制酸性蛋白(IAP)是首先由Tamura *et al* 1981年于晚期胃癌患者腹水中分离出的一种与正常血清成份 $\alpha$ 1酸性糖蛋白的糖链结构不同的糖蛋白, 在肿瘤性疾病和非肿瘤性疾病患者血清内都会有所升高。

## ■研究前沿

本研究以IAP与肿瘤合并抑郁之间的关系为切入点,以老年消化道癌症患者为研究对象,通过分析认为二者之间存在密切联系,但仍待大样本量研究的进一步验证。

行干预,抑郁纠正的同时再次检测上述指标。

**结果:** 本组患者抑郁的发生率为44%;抑郁评分与IAP呈正相关( $r = 0.549, P < 0.01$ ),与CD3, CD4呈负相关( $r = -0.163, P < 0.001$ ;  $r = -0.163, P < 0.001$ ),与NK, CD8无相关( $r = 0.262, P > 0.05$ ;  $r = 0.611, P > 0.05$ );抑郁组与非抑郁组数据分析表明IAP, CD3和CD4有显著差异(IAP:  $908.33 \pm 275.75$  mg/L vs  $537.60 \pm 282.64$  mg/L,  $P < 0.01$ ; CD3:  $67.05 \pm 13.12$  vs  $73.27 \pm 8.03$ ,  $P < 0.05$ ; CD4:  $36.68 \pm 11.29$  vs  $43.72 \pm 9.16$ ,  $P < 0.05$ );抗抑郁治疗后IAP变化明显( $P < 0.05$ ), CD3, CD4, CD8, NK无明显变化(均 $P > 0.05$ )。

**结论:** 老年晚期消化道癌症患者抑郁与免疫功能相关,伴发抑郁的患者免疫功能低下,抗抑郁治疗后免疫功能改善。

**关键词:** 抑郁; 免疫抑制酸性蛋白; 免疫; 单向免疫琼脂扩散法; 流式细胞仪; 癌症; 老年人

李荣, 许青, 郭静, 钱建新, 顾小强, 武清, 原凌燕, 王杰军. 老年消化道癌症患者抑郁与免疫抑制酸性蛋白的关系. 世界华人消化杂志 2007;15(18):2067-2070

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2067.asp>

## 0 引言

随着中国步入老龄化社会,老年人的身心健康倍受关注。而在老龄化社会进程中,消化道肿瘤发病率逐年增高,抑郁的发生率也呈现攀升趋势。研究老年晚期癌症患者抑郁与免疫功能的的关系对提高患者生活质量进而改善肿瘤患者的预后具有深远意义。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2003-08/2005-04第二军医大学附属长征医院肿瘤科收治的癌症患者。入组标准: (1)病理确诊的IV期消化道癌症患者; (2)年龄 $\geq 60$ 岁; (3)入组前半个月未接受化疗、放疗和手术治疗; (4)既往无精神病史、家族中无抑郁症病史,无严重认知障碍,自愿合作,共入组43例,胃癌16例,大肠癌24例,食管癌3例,其中男27例,女16例。年龄60-85(平均 $67 \pm 6.5$ )岁; IAP试剂盒购自中科院上海细胞生物研究所, T细胞亚群及NK细胞检测试剂购自晶美生物工程有限公司,流式细胞仪为Cytomics™ FC500系列,美国Beckman Coulter公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 抑郁自评量表的填写** 由入组患者在完全

表 1 SDS评分与免疫检测指标之间相关性分析

	CD3	CD4	NK	CD8	IAP
抑郁评分					
Pearson	-0.449 <sup>b</sup>	-0.481 <sup>b</sup>	0.170	0.221	0.572 <sup>b</sup>
Correlation					
Sig.(2-tailed)	0.002	0.001	0.274	0.153	0.000

<sup>b</sup> $P < 0.01$ .

安静状态下填写Zung氏抑郁自评量表(Zung's self-rating depression scale, SDS). 按照国内常规结果, SDS评分大于或等于42分者为抑郁组. SDS评分小于42分者为非抑郁组. 抑郁组和非抑郁组的患者在第2天晨起抽取静脉血进行检测。

**1.2.2 抑郁组** 在患者知情同意的情况下从第2天早晨开始给予百忧解(20 mg)进行干预, 2 wk后,再次填写Zung氏抑郁自评量表,对于SDS评分变为小于42分者为抑郁情绪纠正,停止干预,抽血检测. SDS评分依然大于42分者,为抑郁情绪未纠正,继续干预. 在第4周再次填写量表,如果SDS评分小于42分,则停止干预的同时采血检测. 在干预4 wk后仍未纠正者出组。

**1.2.3 外周血液中IAP, NK, CD3, CD4, CD8的检测** 采取患者空腹静脉血,严格按照试剂盒说明书,采用单向免疫琼脂扩散法检测IAP;采用免疫荧光法,在上海市长征医院基因治疗中心实验室应用流式细胞仪检测NK细胞, T淋巴细胞亚群。

**统计学处理** 所有结果均输入计算机来用SPSS 11.5统计软件处理。

## 2 结果

**2.1 抑郁测评结果** 非抑郁组(SDS评分 $< 42$ 分),共24例,占56%。抑郁组(SDS评分 $\geq 42$ 分)19例,占总数的44%,共有18例患者接受了干预治疗,抑郁纠正的共11例。

**2.2 SDS评分与免疫检测指标之间的相关性** SDS评分与IAP呈正相关( $r = 0.549, P < 0.000$ ),与CD3( $r = -0.163, P < 0.001$ ), CD4( $r = -0.163, P < 0.001$ )呈负相关,与NK( $r = 0.262, P > 0.05$ ), CD8( $r = 0.611, P > 0.05$ )无相关(表1)。

**2.3 免疫检测指标** 抑郁组IAP高于非抑郁组, CD3, CD4低于非抑郁组,差别有显著统计学意义,而NK, CD8之间差别无显著统计学意义(表2)。

**2.4 抑郁患者干预前后免疫功能变化** 肿瘤患者抑郁情绪纠正后IAP的变化有显著统计学差异( $P < 0.05$ ),而CD3, CD4, CD8, NK的变化无显著

表 2 2组患者IAP, CD3, CD4, CD8, NK的比较(mean ± SD)

抑郁与否	CD3(%)	CD4(%)	NK(%)	CD8(%)	IAP(mg/L)
抑郁	67.05 ± 13.12 <sup>a</sup>	36.68 ± 11.29 <sup>a</sup>	16.99 ± 13.11	31.69 ± 6.49	908.33 ± 275.75 <sup>b</sup>
非抑郁	73.27 ± 8.03	43.72 ± 9.16	13.81 ± 7.34	29.85 ± 5.96	537.60 ± 282.64

<sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01.统计意义(*P*>0.05)(表3).

### 3 讨论

年龄是影响抑郁发病率的重要因素之一, 抑郁的发病率随年龄的不同而变化, 30岁左右的患者抑郁发病率开始增高, 中年发病率下降, 60岁后又逐渐升高, 80岁后老年人的发病率直线上升<sup>[1]</sup>. 肿瘤患者更容易罹患抑郁, 合并抑郁的肿瘤患者预后差<sup>[2]</sup>, 对这种现象的解释是抑郁情绪通过下丘脑-垂体-肾上腺素轴影响免疫功能. 但是关于抑郁与免疫功能之间关系研究的结果不一, 有报道认为合并抑郁者的免疫功能低下, 主要表现为细胞免疫功能的下降, 相反, 有些研究发现合并抑郁者的免疫功能激活, 主要表现为细胞因子的分泌及急性期蛋白的增多<sup>[3]</sup>. 考虑这种研究结果的不一致性除了与研究方法不同有关外, 也与纳入研究对象的标准不同有关. 根据Walford的衰老自身免疫学说, 随着人体的衰老, T细胞的免疫功能明显下降. 而且, 不同部位、不同分期的肿瘤患者免疫功能的差异显著<sup>[4]</sup>. 因此在研究抑郁与免疫功能之间关系时, 应该排除年龄、不同部位肿瘤、肿瘤的不同分期等混杂因素的影响. 但是, 至今未见以晚期老年消化系统肿瘤为研究对象的报道.

在既往研究抑郁与免疫功能之间关系时, 最常采用的免疫检测指标是体现细胞免疫的T淋巴细胞亚群. 在本实验中, 除采用了常用的T淋巴细胞亚群外, 还采用了在研究肿瘤预后方面常用的监测指标-IAP. IAP是首先由Tamura *et al*<sup>[5]</sup>于1981年从晚期胃癌患者的腹水中分离出的一种糖蛋白, 是由肝细胞、巨噬细胞、粒细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞及肿瘤细胞合成和分泌的. Nakashima *et al*<sup>[6]</sup>通过体外实验证实IAP可抑制植物血凝素诱导的淋巴细胞的增殖, 并对NK细胞活性有抑制作用. Shibata *et al*<sup>[7]</sup>通过动物实验证实IAP可延缓变态反应的发生, 还可以抑制抗体产生. 大量文献报道肿瘤患者体内IAP呈不同程度增高, 并与肿瘤的进展呈负相关,

表 3 抑郁患者干预前后自身对照

	<i>t</i>	df	Sig. (2-tailed)
IAP-干预后IAP	2.583	10	0.027
NK-干预后NK	0.499	10	0.629
CD3-干预后CD3	0.544	10	0.598
CD4-干预后CD4	-0.590	10	0.568
CD8-干预后CD8	1.022	10	0.331

不同研究通过对食管癌<sup>[8]</sup>肾癌<sup>[9]</sup>的分析表明IAP可在一定程度上提示患者的预后, IAP高的往往预后差. 但是, 未见关于IAP与抑郁之间关系的报道. 通过采用双变量相关分析癌症患者抑郁评分与IAP、T细胞亚群、NK细胞之间的关系, 发现本组癌症患者抑郁发生率为44%, 国内马博 *et al*<sup>[10]</sup>对消化系统癌症患者抑郁情绪进行调查的研究结果与此相似.

我们还发现伴随抑郁评分的增高, IAP升高, CD3, CD4降低, 进一步分析表明抑郁组和非抑郁组IAP, CD3, CD4的差别有显著统计学差异, 经抗抑郁治疗后IAP变化显著(*P*<0.01), 提示老年肿瘤患者抑郁与免疫功能密切相关, 合并抑郁的患者免疫功能低下, 抗抑郁治疗后免疫功能改善. 研究中发现抑郁组与非抑郁组CD3, CD4阳性前T细胞亚群差别有意义, CD8, NK并没有差别, Zhou *et al*<sup>[11]</sup>的研究结果与此不一致. 在国内外采用T细胞亚群作为免疫检测指标研究肿瘤患者抑郁与免疫功能之间关系的研究结果并不完全一致, 除了与不同实验方法有关外, 也与T细胞亚群的不同功能有关. 同样表达CD3表面抗原的T细胞亚群的免疫细胞既可以发挥免疫辅助作用(CD3CD4), 也可以发挥免疫抑制作用(CD3CD32), 由此导致检测T细胞亚群的结果并不完全一致.

目前抑郁的诊断主要依靠主观判断, 没有客观的实验室指标, 给抑郁的诊断和治疗带来不便, 可能也是目前抑郁识别率低的原因之一<sup>[12]</sup>. 本研究发现IAP不仅与抑郁评分密切相关, 而且

### ■ 相关报道

大量研究发现, IAP既可以抑制细胞免疫, 也可以抑制体液免疫, 并在肿瘤的筛查、诊断、分期、评定肿瘤治疗效果以及协助选择治疗方法等方面具有重要的价值. 但是关于IAP与抑郁之间关系的报道, 至今未见.

#### ■同行评价

本文分析了老年人消化道肿瘤与IAP之间的关系,提示老年肿瘤患者在治疗的同时应注意情绪的变化,文章层次清楚,结构合理,文笔流畅,有一定的科学性。

抑郁组与非抑郁组IAP水平有明显差别,抗抑郁治疗后IAP的变化有显著意义,提示在晚期老年消化系统癌症患者中IAP与抑郁密切相关。由此,作者推测,在晚期老年消化系统肿瘤患者中,IAP可以作为评价抑郁的客观指标,但有待大样本量的临床试验的验证。

#### 4 参考文献

- 1 Lavretsky H, Kumar A. Practical geriatrics: clinically significant nonmajor geriatric depression. *Psychiatr Serv* 2003; 54: 297-299
- 2 Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1588-1601
- 3 Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 201-217
- 4 Lutgendorf SK, Sood AK, Anderson B, McGinn S, Maiseri H, Dao M, Sorosky JL, De Geest K, Ritchie J, Lubaroff DM. Social support, psychological distress, and natural killer cell activity in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7105-7113
- 5 Tamura K, Shibata Y, Matsuda Y, Ishida N. Isolation and characterization of an immunosuppressive acidic protein from ascitic fluids of cancer patients. *Cancer Res* 1981; 41: 3244-3252
- 6 Nakashima T, Tanaka M, Okamura S. Survey of immunosuppressive acidic protein and other immunological parameters in head and neck cancer patients. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 939-945
- 7 Shibata Y, Tamura K, Ishida N. In vivo analysis of the suppressive effects of immunosuppressive acidic protein, a type of alpha 1-acid glycoprotein, in connection with its high level in tumor-bearing mice. *Cancer Res* 1983; 43: 2889-2896
- 8 Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, Matsubara H, Miyazawa Y, Shihatori T, Hayashi H, Aoki T, Sugaya M, Gunji Y, Kobayashi S, Ochiai T. Prognostic value of preoperative serum immunosuppressive acidic protein in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2003; 16: 102-106
- 9 Nakaigawa N, Yao M, Kondo K, Kishida T, Noguchi K, Kubota Y, Nagashima Y, Kawano N, Inayama Y, Nozawa A. Chromophobe renal cell carcinoma: a clinicopathological study of 16 cases. *Hinyokika Kyo* 2006; 52: 1-6
- 10 马博, 李中琦, 马志敏. 消化系统癌症病人抑郁情绪和细胞免疫的研究. *中国行为医学科学* 2002; 11: 49-50
- 11 Zhou FL, Zhang WG, Wei YC, Xu KL, Hui LY, Wang XS, Li MZ. Impact of comorbid anxiety and depression on quality of life and cellular immunity changes in patients with digestive tract cancers. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2313-2318
- 12 Lloyd-Williams M. Difficulties in diagnosing and treating depression in the terminally ill cancer patient. *Postgrad Med J* 2000; 76: 555-558

电编 张敏 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

## 中国学术期刊综合引证报告(2006)

**本刊讯** 根据《中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)》2005年6182种统计刊源析出的214万条中国期刊引文数据库及CNKI“中国期刊网”中心网站2005-01/12全文下载记录(1.5亿篇次)的大样本数据统计分析得到:世界华人消化杂志[标准刊号: ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R; 类目名称: 医药科学\临床医学\呼吸及消化系统疾病(YK5.2.3)]总被引频次为2471, 影响因子为0.661, 5年影响因子为0.644, 即年指标为0.079, 他引总引比为0.73, 被引期刊数为491, 被引半衰期为4.6, 2005载文量为768, 基金论文比为0.44, Web即年下载率为0.6. [中国学术期刊(光盘版)电子杂志社; 中国科学文献计量评价研究中心].