

炎症细胞因子在肝硬化伴抑郁中的作用

卢殿强¹, 何晶², 孙志广³ (1.淮阴医院 肝胆科, 江苏 淮安 223000; 2.江苏省中医院 感染科, 南京 210029; 3.南京中医药大学, 南京 210017)

摘要: 肝硬化患者常伴有不同程度的抑郁症状, 影响疾病的进展及预后。其机制目前尚未明确, 有研究表明免疫功能异常引起的炎症状态在抑郁中发挥重要作用, 现对白细胞介素6、白细胞介素1 β 、肿瘤坏死因子 α 及C-反应蛋白在肝硬化伴抑郁中的作用进行综述。

关键词: 肝硬化; 抑郁; 白细胞介素6; 白细胞介素1 β ; 肿瘤坏死因子 α ; C-反应蛋白

The role of inflammatory cytokines on liver cirrhosis complicated with depression

Lu Dianqiang¹, He Jing², Sun Zhiguang³ (1.Department of Hepatobiliary, Huaiyin Hospital, Huaian 223000, Jiangsu Province, China; 2.Department of Infection, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 3.Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210017, China)

Abstract: Patients with liver cirrhosis often experience varying degrees of depressive symptoms, which affect the progress and prognosis of the disease. The mechanism is still not clear. Some studies showed that inflammatory state caused by immune dysfunction played an important role in depression. The role of interleukin 6, interleukin 1 β , tumor necrosis factor α and C-reactive protein in liver cirrhosis patients with depression were reviewed in this paper.

Key words: Cirrhosis; Depression; Interleukin 6; Interleukin 1 β ; Tumor necrosis factor α ; C-reactive protein

我国慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染人数约为9300万, 每年15%~40%慢性感染者最终会发展为肝硬化、肝衰竭甚至肝癌^[1]。研究表明, 45%乙型肝炎肝硬化患者存在抑郁^[2], 可能与对疾病的恐惧、失眠、社会歧视及自身孤独感等因素有关^[3], 且抑郁程度与肝功能分级密切相关, 可能影响患者预后^[4]。抑郁是神经-内分泌-免疫系统相互作用的失调, 免疫功能异常引起的炎症状态在抑郁中发挥重要作用^[5]。慢性HBV感染者及肝硬化患者均存在一定程度的免疫功能紊乱, 促炎因子与抑郁情绪间相互作用, 可加重肝硬化患者的肝功能损伤程度^[6], 而控制炎症反应对肝硬化及抑郁症状改善均有益。然而目前对肝硬化伴抑郁的发病机制论述相对较少, 故本文对常见炎症细胞因子在肝硬化伴抑郁中的作用进行阐述。

1 炎症反应在肝硬化伴抑郁中作用的研究基础

肝硬化伴抑郁的发病机制目前尚未明确。研究表明, 炎症反应和细胞介导的免疫活化在抑郁症的病理生理机制中发挥关键作用^[7]。炎症因子通

过诱发免疫功能紊乱或激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴而引发抑郁情绪^[8]。精神神经免疫失调诱发抑郁的机制可能是由细胞通路激活炎症反应系统, 进而引起免疫功能、HPA轴/5-羟色胺系统紊乱^[9]; 炎症细胞因子还可对大脑直接作用及诱导糖皮质激素抵抗来刺激HPA轴活性的增加^[10]。而肝脏本身是重要的免疫器官, 可接受内外抗原的刺激而引发复杂的信号级联, 不适当的Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号可能引起肝脏免疫细胞和星状细胞的激活及炎症介质的过度分泌, 导致慢性肝脏炎症、损伤和纤维化^[11]。肝硬化患者血清促炎因子水平随Child-Pugh分级的增加而升高, 而在合并抑郁情绪的肝硬化患者中, 外周血中促炎因子包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)及C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平较无抑郁情绪患者显著升高^[6]。控制炎症反应可减少细胞因子的合成及释放, 抑制库普弗细胞的活化, 促进细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解, 抑制成纤维细胞的增殖, 有利于控制肝硬化进程^[12]。

同时抗炎药可有效改善基线高炎症水平抑郁症患者的情绪^[13]。故炎症反应在肝硬化伴抑郁患者中具有重要作用。

2 炎症细胞因子对肝硬化伴抑郁的影响

2.1 IL-6 IL-6是细菌感染早期的一项敏感指标,机体受炎症刺激后,诱导T淋巴细胞和B淋巴细胞分化,刺激肝细胞合成急性反应蛋白,参与炎症反应。肝硬化患者门脉高压或低蛋白血症等因素可导致肠黏膜屏障受损,肠道菌群移位,引发炎症反应。IL-6作为促炎因子,参与乙型肝炎的慢性化过程,又与肝坏死及肝纤维化程度有关^[14],其可通过诱导黏附因子及其受体表达、加强合成与释放、促进产生及抑制降解而间接促进肝硬化的形成^[12]。

IL-6不仅是下丘脑的激活物,也是HPA的强烈激活剂,可刺激促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和皮质醇的分泌^[15],HPA上调与抑郁程度密切相关^[16],IL-6又与抑郁症呈明显剂量相关^[17]。IL-6在慢性应激刺激状态下通过酪氨酸激酶残基gp130激活信号转导子及转录激活子3(signal transducers and transcriptional activators 3, STAT3),调节CRH表达,影响HPA轴的活性^[18]。研究表明,CRP及脂多糖可诱导外周血单核细胞产生IL-6,为大脑内皮细胞提供IL-1 β 信号,此信号与焦虑行为有关^[19]。使用去甲肾上腺素受体拮抗剂或氨基丁酸激动剂进行干预,可防止反复社交失败(repeated social failures, RSD)诱导的IL-6升高、单核细胞向大脑募集及RSD后的焦虑样行为^[20]。IL-6也会在特异性炎症反应或外源性IL-6给药后刺激皮质醇的产生^[21],抑郁症时血清皮质醇表达显著升高^[22]。外周血IL-6还可增加大脑色氨酸和5-羟吲哚乙酸的浓度,这些与5-羟色胺突触释放增加有关^[23],5-羟色胺如不能被及时灭活而积聚在突触间隙,能够发挥生理效应的5-羟色胺不断减少,最终导致心理疾病的发生^[24]。

2.2 IL-1 β IL-1是由单核细胞、内皮细胞、成纤维细胞及其他类型细胞在应答感染时产生的细胞因子,包括IL-1 α 和IL-1 β 两种类型,是先天免疫和炎症的中枢介质,在多发性炎症疾病中起关键作用。研究表明,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide binding oligomeric domain-like receptor proteins 3, NLRP3)的上升可激活体内下游多种炎症信号转导通路,促进IL-1 β 等炎症因子的成熟与释放,加剧体内急性炎症反应,造成肝脏炎性损伤^[25],而抑制IL-1 β

可通过抑制核转录因子 κ B(nuclear transcription factor kappa B, NF- κ B)和p38信号转导通路减轻肝功能损伤^[26]。抑郁情绪与HPA轴的过度活跃及皮质醇升高等有关,IL-1 β 是应激条件下刺激HPA、促进ACTH及皮质醇分泌的重要介质。外周和脑内注射IL-1 β 可诱导大脑去甲肾上腺素的释放,偶尔观察到的大脑多巴胺的微小变化还会以非选择性方式增加大脑色氨酸浓度和5-羟色胺在脑中的代谢^[27]。IL-1 β 能显著调节中枢突触传递,并受应激调节^[28],还可作用于下丘脑,诱导表达和释放CRH,促进垂体释放ACTH^[29]。IL-1 β 诱导的皮质醇分泌和下丘脑去甲肾上腺素的耗竭由迷走神经介导,电刺激传入迷走神经可诱导IL-1 β 刺激HPA轴^[30],IL-1 β 存在有周围传入迷走神经纤维中细胞因子信号递到孤束的细胞核下丘脑和迷走神经副神经节的结合位点^[31]。同时IL-1 β 对HPA轴的激活依赖于IL-1R1s的非造血细胞,如脑内皮细胞,与造血来源细胞上的IL-1R1s无关^[32]。IL-1 β 还能抑制酪氨酸激酶受体B、介导脑源性生长因子(brain-derived growth factor, BDNF)信号及反应元件结合蛋白^[33],控制BDNF和神经生长因子诱导蛋白表达的转录因子,可调节焦虑/抑郁样行为^[34]。

2.3 TNF- α TNF- α 是一种单核因子,主要由单核细胞和巨噬细胞产生,可刺激机体发生炎症反应。肝硬化患者存在不同程度的肠源性内毒素血症,影响肝纤维化的发生发展,而TNF- α 水平随肠源性内毒素水平的升高而增高^[35]。增高的TNF- α 可直接导致肝窦内皮细胞肿胀,还可通过中性粒细胞和内皮细胞间的相互作用导致肝脏微循环障碍^[36]。同时TNF- α 还能加强肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的趋化性,促使其增殖和转化,消除抑制转化生长因子1 β (transformed growth factor-1 β , TGF-1 β)在人、鼠HSC的分裂增殖,促进ECM的合成和沉积,而HSC的激活剂过多,导致ECM在肝脏内积聚是肝硬化的重要原因^[37]。研究还发现当TNF- α 作用于细胞膜表面时,可与细胞膜表面的人肿瘤坏死因子受体超家族成员1A(tumor necrosis factor type I, TNF-R1)相结合,形成肿瘤坏死因子受体相关因子2复合体,又可与肿瘤坏死因子受体相关死亡域蛋白结合,活化下游的蛋白激酶,激活NF- κ B和c-Jun氨基末端激酶信号转导通路引发炎症反应^[38]。TNF- α 在肝细胞内稳态中发挥重要作用,通过激活凋亡的半胱天冬酶级联反应,诱导死亡信号或激活NF- κ B来诱发生存信号^[39]。TNF- α 水平升高可激活NF- κ B, NF- κ B的活化可放大炎

症信号,形成瀑布式效应,参与抑郁症的炎症反应^[40]。抑郁症患者促炎细胞因子水平升高,细胞免疫功能受损,影响患者脑结构和神经内分泌功能^[41,42]。对于难治性抑郁症患者,TNF- α 拮抗剂英利昔单抗可减轻抑郁症状^[13]。

2.4 CRP CRP是一种环状五聚体蛋白,主要由肝细胞产生,在创伤及急性感染时明显升高,与感染严重程度呈正相关。IL-6亦属于CRP合成的主要刺激因子。研究表明,肝硬化患者炎症反应释放的TNF- α 、IL-1 β 及IL-6等炎症因子与肝组织炎症活动和损伤程度关系密切,可导致超敏CRP迅速升高^[5]。高基线CRP水平与终末期肝病模型(end stage liver disease model, MELD)评分呈正相关,而MELD评分可有效评价各种中晚期肝病的严重程度^[43]。对于Child-Pugh评分 ≥ 8 分的肝硬化患者,持续的CRP ≥ 29 mg/L可独立于年龄、MELD评分及感染等并发症来预测短期病死率^[44]。抑郁患者可出现多种症状,炎症可能与其中特定症状的发病机制有关。横断面研究表明,以血清CRP水平升高来衡量的低度炎症与躯体症状(如疲劳、睡眠受损和活动水平)有关^[45]。有证据表明心理压力和抑郁影响炎症反应,提示炎症是压力和抑郁症间的一个潜在中介^[46],压力可增加炎症水平升高对前额皮质的影响^[47]。在抑郁症患者中,血浆CRP水平与左基底节区谷氨酸水平有关^[48]。邵云峰等^[49]研究表明,首发抑郁症患者自主神经功能紊乱且伴随超敏CRP异常升高。CRP水平越高,蒙哥马利抑郁评分量表症状的总体严重程度越高,在女性中,高CRP与情绪、认知症状、兴趣活动和自杀倾向的严重程度增加有关。皮质醇/CRP比值与负性情绪对愤怒回忆的反应性间存在显著相关性。汉密尔顿量表评分高的参与者,皮质醇/CRP比值降低,提示相对于较高的CRP,皮质醇释放不足,可预测应激诱导的负面情绪反应活性增加。对于HAMD低的受试者,皮质醇/CRP比值不能预测去甲肾上腺素的反应性^[50]。皮质醇/CRP可能是接受抗抑郁治疗或接受压力管理的潜在生物标志物。

3 展望

炎症反应影响肝硬化的进程及预后,同时又与抑郁症的特异性症状有关,如IL-6既与肝组织炎症活动和损伤程度密切相关,又与躯体/神经相关的昼夜情绪变化、注意力集中困难、疲劳和睡眠障碍等症状有关。炎症细胞因子可能通过调节HPA轴、5-羟色胺系统及刺激大脑小胶质细胞等多途径参与

抑郁情绪的调控,同时在肝硬化形成过程中肠源性内毒素血症可激发促炎因子影响肝硬化的进程。因此控制炎症反应既可改善肝组织炎症,又可缓解抑郁症状,为治疗肝硬化伴抑郁提供参考,然而具体机制尚需进一步阐明,且某种炎症因子所对应的有效靶点及指标仍需进一步探索。

参考文献

- [1] 曾祥源,孙克伟.乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗期间进展为原发性肝癌35例临床分析[J].医学临床研究,2016,33(1):180-181.
- [2] 郑明江,曾金生,邓菊珍.乙型肝炎肝硬化患者体内的抗凝血酶-III浓度与病情严重程度相关性的研究[J].临床和实验医学杂志,2014,13(14):1155-1156.
- [3] 黄鑫宇,刘玉,张华颖,等.慢性肝病与抑郁症研究进展[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2018,10(3):37-41.
- [4] 甄英丽,李晓云,张萧谊,等.不同肝功能分级的乙型肝炎肝硬化患者心理及精神状况调查分析[J].肝脏,2017,22(4):348-350.
- [5] Byrne ML, O'Brien-Simpson NM, Mitchell SA, et al. Adolescent-onset depression: are obesity and inflammation developmental mechanisms or outcomes[J]. Child Psychiatry Hum Dev,2015,46(6):839-850.
- [6] 康琼丹,吴丽滨,刘洁.抑郁情绪对肝硬化患者血清hs-CRP、IL-1和IL-6的影响[J].胃肠病学和肝病学杂志,2018,27(7):796-799.
- [7] Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,2011,35(3):664-675.
- [8] Catena-Dell'Osso M, Bellantuono C, Consoli G, et al. Inflammatory and neurodegenerative pathways in depression: a new avenue for antidepressant development[J]. Curr Medchem,2011,18(2):245-255.
- [9] Anisman H, Merali Z, Poulter MO, et al. Cytokines as a precipitant of depressive illness: animal and human studies[J]. Curr Pharm Des,2005,11(8):963-972.
- [10] Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression[J]. Trends Immunol,2006,27(1):24-31.
- [11] Seki E, Brenner DA. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update[J]. Hepatology,2008,48(1):322-335.
- [12] 李望,张超,李方跃,等.生长抑素对瘦素诱导肝星状细胞的活化增殖、PTP1 B表达及JAK2-STAT3通路的影响[J].安徽医科大学学报,2014,49(10):1387-1391.
- [13] Rasion CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers[J]. JAMA Psychiatry,2013,70(1):31-41.
- [14] 李彩东,杨勇卫,田鹏飞,等.乙型肝炎肝硬化患者外周血IFN- γ 、IL-32和IL-6的临床相关性[J].肝脏,2015,20(9):678-680.
- [15] Black PH. Immune system-central nervous system interactions: effect and immunomodulatory consequences of immune system mediators on the brain[J]. Antimicrob Agents Chemother,1994,38(1):7-12.
- [16] Cowen PJ. Cortisol, serotonin and depression: all stressed out[J]. Br J Psychiatry,2002,180:99-100.
- [17] 郭庆捷,曹泽伟.功能性胃肠病的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2010,19(10):1297-1299.
- [18] Girotti M, Donegan JJ, Morilak DA. Influence of hypothalamic IL-6/gp130 receptor signaling on the HPA axis response to chronic stress[J].

- Psychoneuroendocrinology,2013,38(7):1158-1169.
- [19] Niraula A, Witcher KG, Sheridan JF, et al. IL-6 induced by social stress promotes a unique transcriptional signature in the monocytes that facilitate anxiety[J]. *Biological Psychiatry*,2018,85(8):679-689.
- [20] Ramirez K, Niraula A, Sheridan JF. GABAergic modulation with classical benzodiazepines prevent stress-induced neuro-immune dysregulation and behavioral alterations[J]. *Brain Behav Immun*,2016,51:154-168.
- [21] Turnbull AV, Prehar S, Kennedy AR, et al. Interleukin-6 is an afferent signal to the hypothalamo-pituitary-adrenal axis during local inflammation in mice[J]. *Endocrinology*,2003,144(5):1894-1906.
- [22] 周志华, 周海虹, 陆汎, 等. 柴郁温胆汤及其拆方对抑郁大鼠血清ACTH、CORT及海马cAMP的影响[J]. *浙江中医药大学学报*,2010,34(1):58-59.
- [23] Zhang J, Terreni L, De Simoni MG, et al. Peripheral interleukin-6 administration increases extracellular concentrations of serotonin and the evoked release of serotonin in the rat striatum[J]. *Neurochemistry Int*,2001,38(4):303-308.
- [24] Turna B, Nazli O, Demiryoguran S, et al. Percutaneous nephrolithotomy: variables that influence hemorrhage[J]. *Urology*,2007,69(4):603-607.
- [25] 董德嘉, 卢海波, 吴伟, 等. NLRP3、IL-1 β mRNA表达水平与酒精性肝硬化发病相关性及其作用机制分析[J]. *肝脏*,2019,24(3):265-267.
- [26] Yu W, Lan X, Cai J, et al. Critical role of IL-1 β in the pathogenesis of *Agrocybe aegerita* galectin-induced liver injury through recruiting T cell to liver[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2020,521(2):449-456.
- [27] Dunn AJ. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry[J]. *Clin Neurosci Res*,2006,6(1-2):52-68.
- [28] Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression[J]. *Brain Behav Immun*,2007,21(1):9-19.
- [29] Kariagina A, Romanenko D, Ren SG, et al. Hypothalamic-pituitary cytokine network[J]. *Endocrinology*,2004,145(1):104-112.
- [30] Hosoi T, Okuma Y, Nomura Y. Electrical stimulation of afferent vagus nerve induces IL-1 β expression in the brain and activates HPA axis[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*,2000,279(1):R141-R147.
- [31] Quan N, Herkenham M. Connecting cytokines and brain: a review of current issues[J]. *Histol Histopathol*,2002,17(1):273-288.
- [32] Matsuwaki T, Eskilsson A, Kugelberg U, et al. Interleukin-1 beta induced activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis is dependent on interleukin-1 receptors on non-hematopoietic cells[J]. *Brain Behav Immun*,2014,40:166-173.
- [33] Tong L, Prieto GA, Kramár EA, et al. Brain-derived neurotrophic factor-dependent synaptic plasticity is suppressed by interleukin-1 β via p38 mitogen-activated protein kinase[J]. *J Neurosci*, 2012,32(49):17714-17724.
- [34] Rodríguez-Seoane C, Ramos A, Korth C, et al. DISC1 regulates expression of the neurotrophin VGF through the PI3K/AKT/CREB pathway[J]. *J Neurochem*,2015,135(3):598-605.
- [35] 牛春红, 韩德五, 刘近春, 等. TNF- α 和IL-10在肝硬化发生发展中动态变化的研究[J]. *中国病理生理杂志*,2006,22(12):2469-2470.
- [36] 陈序, 李琦. 七氟醚预处理对大鼠肝脏缺血再灌注损伤后TNF- α 、IL-1 β 的影响[J]. *广西医科大学学报*,2012,29(6):841-843.
- [37] Morimoto Y, Gai Z, Tanishima H, et al. TNF deficiency accelerates renal tubular interstitial fibrosis in the latestage of ureteral obstruction[J]. *Exp Mol Pathol*,2008,85(3):207-213.
- [38] 古翠萍, 张沂平. TNF- α 抗肿瘤作用机制新进展[J]. *中国肿瘤*,2007,16(2):102-105.
- [39] Tacke F, Luedde T, Trautwein C. Inflammatory pathways in liver homeostasis and liver injury[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*,2009,36(1):4-12.
- [40] Jiang WD, Tang RJ, Liu Y, et al. Manganese deficiency or excess caused the depression of intestinal immunity, induction of inflammation and dysfunction of the intestinal physical barrier, as regulated by NF- κ B, TOR and Nrf2 signalling, in grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) [J]. *Fish Shellfish Immunol*,2015,6(2):406-416.
- [41] Rethorst CD, Bernstein I, Trivedi MH. Inflammation, obesity and metabolic syndrome in depression: analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [J]. *J Clin Psychiatry*,2014,75(12): e1428-e1432.
- [42] 张海娜, 徐慧, 余旭奔, 等. 辛伐他汀对脂多糖诱导的小鼠抑郁行为及神经炎症的影响[J]. *中国药理学通报*,2017,33(3):373-378.
- [43] Di Martino V, Coutiris C, Cervoni JP, et al. Prognostic value of C-reactive protein levels in patients with cirrhosis[J]. *Liver Transpl*,2015,21(6):753-760.
- [44] Cervoni JP, Thévenot T, Weil D, et al. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2012,56(6):1299-1304.
- [45] Jokela M, Virtanen M, Batty GD, et al. Inflammation and specific symptoms of depression[J]. *JAMA Psychiatry*,2016,73(1):87-88.
- [46] Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression[J]. *Psychological Bulletin*,2014,140(3):774-815.
- [47] de Pablos RM, Villarán RF, Argüelles S, et al. Stress increases vulnerability to inflammation in the rat prefrontal cortex[J]. *J Neurosci*,2006,26(21):5709-5719.
- [48] Haroon E, Fleischer CC, Felger JC, et al. Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression[J]. *Mol Psychiatry*,2016,21(10):1351-1357.
- [49] 邵云峰, 吴爱华, 徐柏延, 等. 首发抑郁症患者血清超敏C反应蛋白水平与心率变异性相关性研究[J]. *中国医药导报*,2014,11(34):34-37.
- [50] Suarez EC, Sundry JS. The cortisol: C-reactive protein ratio and negative affect reactivity in depressed adults[J]. *Health Psychol*,2017,36(9):852-862.

收稿日期: 2019-04-08

卢殿强, 何晶, 孙志广. 炎症细胞因子在肝硬化伴抑郁中的作用[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2020,12(1):6-9.