

本文引用格式:高春元,刘晓云,沙宏亮,等.抑郁症患者血清FOXO1 IL-9表达及其与疾病严重程度的关系[J].

安徽医学,2023,44(4):460-463.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.04.021

抑郁症患者血清FOXO1 IL-9表达及其与疾病严重程度的关系

高春元 刘晓云 沙宏亮 王 雪

[摘要] 目的 探讨转录因子叉头框蛋白O1(FOXO1)、白细胞介素9(IL-9)在抑郁症患者血清中的表达情况及其与抑郁严重程度的关系。方法 选取2020年6月至2021年6月于青海省第三人民医院精神科就诊并确诊为抑郁症的患者145例为观察组,根据汉密尔顿抑郁症评定量表(HAMD)评定患者病情,并据此分为轻度组(45例)、中度组(61例)、重度组(39例),同期选取110例健康体检人群为对照组。收集观察组及对照组一般资料并比较;采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测各组血清中FOXO1、IL-9的表达水平;Pearson法分析抑郁症患者血清FOXO1、IL-9表达水平的相关性及二者与HAMD评分的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析抑郁症患者血清FOXO1、IL-9水平诊断抑郁症的价值。结果 抑郁症患者血清中FOXO1、IL-9表达水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);重度组、中度组患者血清中FOXO1和IL-9表达水平均高于轻度组,且重度组上述指标均高于中度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。抑郁症患者血清中FOXO1、IL-9表达水平与HAMD评分呈明显正相关($r=0.546, 0.464, P$ 均 <0.05),FOXO1与IL-9表达水平呈正相关($r=0.353, P<0.05$);ROC曲线结果显示,血清FOXO1、IL-9水平诊断抑郁症的曲线下面积(AUC)分别为0.877、0.714,灵敏度分别为87.00%、70.00%,特异度分别为81.40%、70.93%,二者联合诊断抑郁症的AUC为0.913,高于单一指标检测,敏感度为69.00%,特异度为95.35%。结论 FOXO1和IL-9在抑郁症患者血清中均呈高水平,二者表达水平随着抑郁程度的加重逐渐增加,且二者联合检测可能作为诊断抑郁症的潜在血清标志物。

[关键词] 抑郁症;转录因子叉头框蛋白O1;白细胞介素-9;严重程度

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.04.021

抑郁症是一种常见的精神疾病,具有高患病率及高自杀率等特点^[1]。中国精神卫生调查显示,我国有超过9500万的抑郁症患者,且存在低龄化趋势,给社会及公共医疗卫生服务带来重大负担^[2-3]。目前,对抑郁症的总体识别率依然较低,尤其是早期识别^[4-5]。因此,对抑郁症进行分析诊断和病情严重程度评估具有重要意义。抑郁症发病机制十分复杂,目前尚处于假说阶段,其中免疫学说的研究主要集中于免疫细胞和细胞因子研究方面^[6]。白细胞介素-9(interleukin 9, IL-9)是过敏、自身免疫和抗肿瘤效果的重要参与者,可能参与重度抑郁症的发生发展^[8-9]。转录因子叉头框蛋白O1(forkhead box O1, FOXO1)在神经元凋亡、细胞周期和免疫中发挥重要作用^[10]。Buttrick等^[11]研究表明,FOXO1在辅助T细胞9(helper T cell 9, Th9)的分化中起重要作用,而Th9可产生IL-9,因此,FOXO1与IL-9之间可能存在调控关系。目前,FOXO1、IL-9与抑郁症患者病情程度的关系尚未完全阐明。本研究旨在通过检测抑郁症患者血清中FOXO1、IL-9的表达情况,探讨其与抑郁症严重程度的关系及其对抑郁症病情发展的临床价值,旨在为抑郁症早期诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年6月至2021年6月来青海省第三人民医院精神科就诊并确诊为抑郁症的患者145例为观察组,选取110例健康体检人群为对照组。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。观察组患者根据汉密尔顿抑郁症评定量表(Hamilton depression scale, HAMD)评定患者病情, ≤ 7 分为无抑郁,8~16分为轻度抑郁,17~23分为中度抑郁, ≥ 24 分为重度抑郁,本研究观察组轻度抑郁者45例,中度抑郁者61例,重度抑郁者39例。纳入标准:①所有患者均符合《国际疾病分类》第10次修订本^[12]中抑郁症的诊断标准;②首次发病,之前均未接受任何药物治疗。排除标准:①严重精神病患者,意识不清且无法正常沟通;②近期有服用过抗抑郁类药物;③有阿尔兹海默症、焦虑症、躁狂症等疾病;④有感染性疾病、免疫系统功能缺陷者。本研究经我院伦理委员会批准通过(批号:2020-04220013)。

1.2 方法 采集研究对象空腹静脉血5 mL,离心处理后 -80°C 保存备用。采用酶联免疫吸附(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测各组血清中

表 1 两组患者一般资料比较

指标	观察组 (n=145)	对照组 (n=110)	t/χ^2 值	P 值
年龄	30.33±6.41	29.21±6.25	1.397	0.164
性别			0.086	0.770
男	58(40.00)	46(41.82)		
女	87(60.00)	64(58.18)		
出生地			0.558	0.455
农村	91(62.76)	74(67.27)		
非农村	54(37.24)	36(32.73)		
婚姻状况			0.928	0.335
未婚/离异	80(55.17)	54(49.09)		
已婚	65(44.83)	56(50.91)		
文化程度			1.459	0.227
高中及以下	54(37.24)	33(30.00)		
大学及以上	91(30.00)	77(70.00)		

FOXO1、IL-9 表达水平,具体操作步骤按照 ELISA 试剂盒说明书进行。人 IL-9 ELISA 试剂盒购自江西艾博因生物科技有限公司,人 FOXO1 ELISA 试剂盒购自于上海酶联生物科技有限公司。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 进行统计学分析,其中计数资料采用百分比表示,进行 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,进行 t 检验,多组数据可利用单因素方差分析。采用 Pearson 法分析 FOXO1、IL-9 表达的相关性及二者与 HAMD 评分的相关性。利用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评价血清 FOXO1 与 IL-9 水平对抑郁症患者的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清中 FOXO1、IL-9 水平及 HAMD 评分比较 观察组血清 FOXO1、IL-9 表达水平和 HAMD 评分均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者血清中 FOXO1、IL-9 水平及 HAMD 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FOXO1 (ng/mL)	IL-9 (pg/mL)	HAMD 评分 (分)
观察组	145	9.56±1.31	16.23±3.34	20.27±2.36
对照组	110	6.35±1.35	13.55±2.57	3.88±0.89
t 值		16.428	5.285	60.766
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:IL-9 为白细胞介素-9,FOXO1 为转录因子叉头框蛋白 O1,HAMD 评分为汉密尔顿抑郁症评定量表评分。

2.2 不同抑郁程度患者血清 FOXO1、IL-9 水平及 HAMD 评分比较 重度组、中度组血清中 FOXO1 和 IL-9 表达水平以及 HAMD 评分高于轻度组,且重度组

上述指标均高于中度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同抑郁程度患者血清 FOXO1、IL-9 水平及 HAMD 评分比较

组别	例数	FOXO1(ng/mL)	IL-9(pg/mL)	HAMD 评分 (分)
轻度组	45	8.25±0.92	14.51±3.12	12.53±2.89
中度组	61	9.44±1.26 ^①	16.39±3.33 ^①	19.44±2.15 ^①
重度组	39	11.25±1.85 ^{①②}	17.95±3.59 ^{①②}	30.45±2.08 ^{①②}
F 值		35.380	7.737	411.134
P 值		<0.001	0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^① $P<0.05$;与中度组比较,^② $P<0.05$ 。IL-9 为白细胞介素-9,FOXO1 为转录因子叉头框蛋白 O1,HAMD 评分为汉密尔顿抑郁症评定量表评分。

2.3 抑郁症患者 FOXO1、IL-9 表达水平与 HAMD 评分的相关性 Pearson 法分析结果显示,抑郁症患者血清中 FOXO1、IL-9 水平均与 HAMD 评分呈正相关($r=0.546$, $r=0.464$, $P<0.05$)。抑郁症患者血清中 FOXO1、IL-9 二者水平呈明显正相关($r=0.353$, $P<0.05$)。见图 1~3。

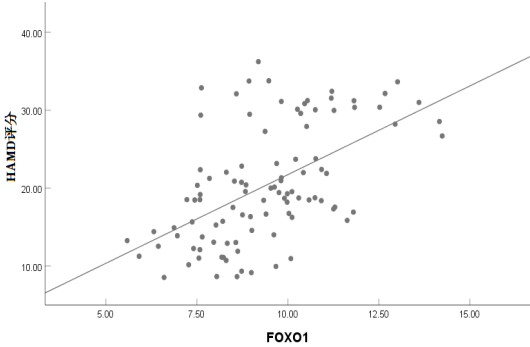


图 1 FOXO1 与 HAMD 评分的相关性(n=145)

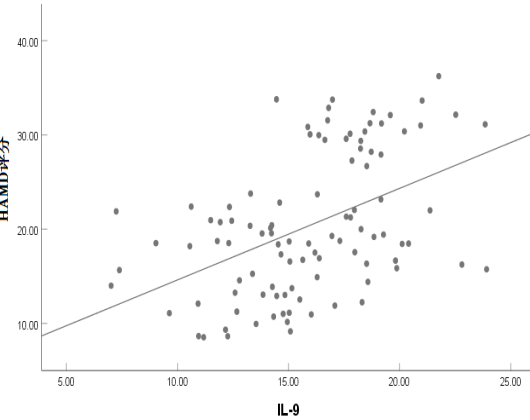


图 2 IL-9 与 HAMD 评分的相关性(n=145)

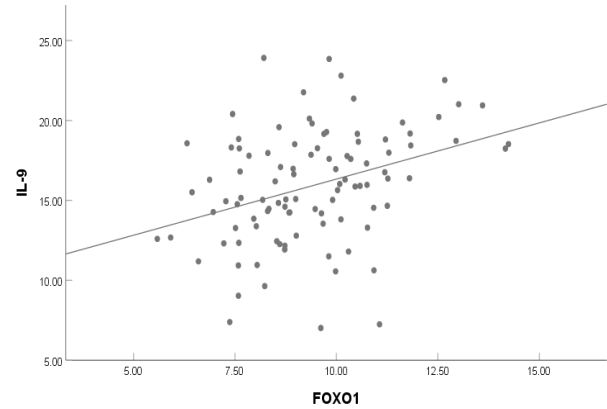


图3 FOXO1与IL-9的相关性($n=145$)

2.4 FOXO1、IL-9 水平对抑郁症患者的诊断价值 以血清 FOXO1、IL-9 作为检验变量,是否发生抑郁症作为状态变量进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 FOXO1、IL-9 联合检测抑郁症的 AUC 较 IL-9 单独检测的 AUC 升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),较 FOXO1 单独检测的 AUC 升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。血清 FOXO1、IL-9 联合检测的敏感度与血

清中 FOXO1 单独检测的敏感度比较差异有统计学意义($\chi^2=9.441, P=0.002$),与血清 IL-9 水平单独检测的敏感度比较差异无统计学意义($\chi^2=0.024, P=0.878$);血清 FOXO1、IL-9 二者联合检测的特异度较血清中 FOXO1、IL-9 单独检测的特异度升高,差异均有统计学意义($\chi^2=8.147, P=0.004; \chi^2=18.291, P<0.001$)。见图 4,表 4。

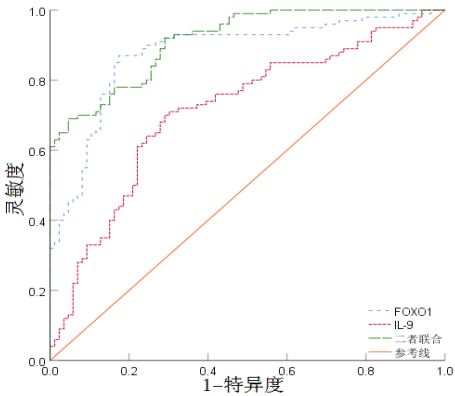


图4 血清 FOXO1、IL-9 诊断抑郁症的 ROC 曲线

表 4 血清 FOXO1 和 IL-9 水平诊断抑郁症的 ROC 曲线分析

指标	截断值	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI
FOXO1	8.08 ng/mL	0.877	87.00(87/100)	81.40(70/86)	0.821~0.920
IL-9	14.82 pg/mL	0.714	70.00(70/100)	70.93(61/86)	0.643~0.777
联合诊断		0.913	69.00(69/100)	95.35(82/86)	0.863~0.949

注:IL-9 为白细胞介素-9,FOXO1 为转录因子叉头框蛋白 O1。

3 讨论

随着社会的发展及生活节奏的不断加快,人们的生活压力逐渐增大,抑郁症的发病率也逐年上升。目前,该病的临床治疗方法主要有药物治疗、心理治疗等,但康复效果不佳,且大部分患者病情易反复发作,对患者的生活以及正常社交产生严重影响。因此,找到可以检测抑郁症患者的生物学指标至关重要。

IL-9 是一种多效性细胞因子,对造血祖细胞、免疫细胞(T 细胞、B 细胞和肥大细胞)和上皮细胞具有多效作用,并在各种免疫相关疾病中发挥作用,如过敏性炎症、寄生虫感染、自身免疫性疾病和移植排斥等^[13]。近年来,很多研究报道了关于促炎免疫反应在抑郁症的发生以及发展过程中的作用。Jin 等^[14]研究显示,重度抑郁症患者脑组织及血清中 IL-1 β 水平升高,与抑郁症患者认知功能密切相关。陆梅娟等^[15]研究显示抑郁症患者血清 IL-8、TNF- α 、NF- κ B 均高于健康人群。本研究结果显示,抑郁症患者血清中 IL-9 水平显著升高,表达水平随着抑郁症患者病情程度的加重而上调,提示 IL-9 与抑郁症的关系密切,随着疾病严重而上调明显。可能由于抑郁症患者体内发生炎症反应,机体

存在免疫激活状态,进而刺激了 IL-9 过表达。而 IL-9 作为促炎因子进一步通过促炎性反应,破坏免疫平衡,引发机体的免疫紊乱,刺激体内其他炎性细胞因子的释放,从而加重病情进展。因此,临床可通过监测 IL-9 的表达水平,在其过度表达时采取合理的抗炎措施,提前干预。此外,本研究相关性分析结果显示,IL-9 与 HAMD 评分密切相关,进一步表明 IL-9 水平变化可能作为判断抑郁症病情严重程度的潜在指标。本研究中 IL-9 预测抑郁症的 AUC 为 0.714,敏感度为 70.00%,特异度为 70.93%,IL-9 预测抑郁症的敏感度及特异度均不高,需联合其他功能互补的指标来弥补自身缺点。

FOXO1 也称为 FKHR(叉头横纹肌肉瘤转录因子),表达于内皮细胞以及中枢神经系统、脂肪组织、肝脏、胰腺和肌肉组织中^[16]。FOXO1 参与如能量代谢、细胞周期停滞、抗氧化应激、促进细胞凋亡等许多重要的生理功能,并被认为是参与炎症反应的调节^[17],也可增强 IL-9 的分化及分泌^[18]。此外,有研究^[19]表明,激活沉默信息调节因子 1/FOXO1 自噬相关通路可减轻抑郁症小鼠的抑郁行为。然而,FOXO1 及 IL-9 在抑郁症中

发挥的作用尚不清楚。本研究结果显示,FOXO1在抑郁症患者血清中显著上调,并随着抑郁症病情加重而逐渐升高,以上结果提示FOXO1可能在抑郁症疾病发展中发挥重要作用。本研究通过相关性分析得到FOXO1与HAMD评分、IL-9均具有显著相关性,进一步证明FOXO1、IL-9表达异常与抑郁症患者病情程度密切相关。大量研究证实免疫炎症是抑郁症重要的机制之一,贯穿疾病的发生、发展过程^[20-21]。笔者推测FOXO1在疾病中作用机制可能是当机体处于压力以及疾病状态下时,免疫系统出现紊乱,辅助性T细胞等细胞会大量分泌IL-9,而FOXO1在辅助T细胞的分化中有重要的作用,促进了T细胞分泌IL-9,进一步诱导了炎性细胞因子产生,激活全身炎症以及免疫反应,从而参与抑郁症疾病进展。但其具体机制是否通过调节炎症因子来实现的,还需进一步探究,此为本文研究的不足之处,将在今后的研究中完善实验设计并验证。本研究发现,FOXO1与IL-9二者联合诊断抑郁症的临床价值优于单一指标,据此,从临床角度和社会效益角度出发,笔者认为FOXO1联合IL-9预测抑郁症效果更好。

综上所述,FOXO1和IL-9在抑郁症患者血清中均呈高表达,二者水平变化与抑郁症的严重程度密切相关,二者联合检查可有效对抑郁症进行诊断及评估。

参考文献

- [1] RIHMER Z, RIHMER A. Depression and suicide—the role of underlying bipolarity[J]. *Psychiatr Hung*, 2019, 34(4):359–368.
- [2] LU J, XU X, HUANG Y, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(11):981–990.
- [3] PITSILLOU E, BRESNEHAN S M, KAGARAKIS EA, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(1):753–770.
- [4] 汪贞,舒菊红. 抑郁症患者治疗前后自尊水平与疾病严重程度的相关性研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2021, 42(24):2202–2204.
- [5] 胡少华. 难治性抑郁症及其诊断治疗[J]. *四川精神卫生*, 2022, 35(1):1–5.
- [6] 姜洁,张捷,尹科,等. 青年首发抑郁症患者血清IFN- γ 、IL-4、TGF- β 1、IL-9、IL-17水平检测及分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(6):729–731.
- [7] LAMERS F, MILANESCHI Y, SMIT JH, et al. Longitudinal association between depression and inflammatory markers: results from the netherlands study of depression and anxiety[J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(10):829–837.
- [8] LEE J E, ZHU Z, BAI Q, et al. The role of interleukin-9 in cancer[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(4):2017–2022.
- [9] RAJAMANICKAM A, BABU S. Determining the frequencies of Th9 cells from whole blood[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1585: 83–92.
- [10] 杨慧丽,陈星宇,郑维红. 氧化应激通过激活Cdk5抑制FOXO1的神经元损伤及其机制[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2019, 40(3):399–405.
- [11] BUTTRICK T S, WANG W, YUNG C, et al. FOXO1 promotes Th9 cell differentiation and airway allergy[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):818.
- [12] HEDEGAARD H, JOHNSON R L, GARNETT M F, et al. The international classification of diseases, 10th revision, clinical modification (ICD-10-CM) external cause-of-injury framework for categorizing mechanism and intent of injury[J]. *Natl Health Stat Report*, 2019, (136):1–22.
- [13] HE Y, DONG L, CAO Y, et al. IL-9 and Th9 Cells in Tumor Immunity[J]. *Adv Exp Med Biol*. 2020, 1240(1):35–46.
- [14] JIN K, LU J, YU Z, et al. Linking peripheral IL-6, IL-1 β and hypocretin-1 with cognitive impairment from major depression[J]. *J Affect Disord*, 2020, 277:204–211.
- [15] 陆梅娟,莫亚莉. 抑郁症患者血清TNF- α 、IL-8、ICAM-1、NF- κ B水平及其意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(32): 117–120.
- [16] 翁小坤,孙菲,于静萍. 叉头框蛋白O与恶性肿瘤的研究进展[J]. *癌症进展*, 2021, 19(6):541–544.
- [17] 张云,高博,许海军. 柴胡皂苷D基于PI3K/AKT/FoxO1调节神经炎症发挥抗抑郁作用[J]. *实用药物与临床*, 2021, 24(5):395–399.
- [18] 陈静,官蓂,唐琳,等. 辅助性T细胞9的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(21):2670–2673.
- [19] 邓志英,龙景新,顾晖,等. 右美托咪定调控Sirt1/FOXO1介导的自噬通路对抑郁症大鼠认知功能的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(5):858–865.
- [20] 杨凤梅,黄世敬. 抑郁症、脑白质病和中风的免疫炎症机制研究现状[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(12): 2020–2024.
- [21] 张京婧,朱道民,张玉,等. 抑郁症病人维生素D和C反应蛋白与糖脂代谢的相关性[J]. *安徽医药*, 2020, 24(6):1121–1126.

(2022-07-11收稿)

(本文编校:刘菲,胡欣)