

功能性消化不良患者血浆脑肠肽及白介素 6 与精神心理因素关系的研究

黄更珍, 贺国斌, 周晓晴, 陈福敏, 杜宗汉, 陈 杰, 张耀丹

作者单位: 637000 四川,南充市中心医院消化内科(黄更珍,周晓晴,陈福敏,杜宗汉,陈 杰); 637000 四川,川北医学院附属医院消化内科(贺国斌),老年科(张耀丹)

作者简介: 黄更珍(1983-),男,医学硕士,住院医师,研究方向:功能性胃肠病和消化系统肿瘤的诊治。E-mail:53914005@qq.com

通讯作者: 贺国斌(1970-),男,医学硕士,教授,研究方向:炎症性肠病、功能性胃肠病的诊治。E-mail:huxiangsanren@sina.com

[摘要] **目的** 探讨功能性消化不良(FD)患者外周血浆神经肽 S 受体-1(NPSR1)、降钙素基因相关肽(CGRP)、白介素 6(IL-6)的水平变化与精神心理因素的关系。**方法** 选取 136 例 FD 患者,其中餐后不适综合征(PDS)组 77 例,上腹痛综合征(EPS)组 59 例,以同期 40 名健康人作为对照组,采用抑郁自评量表(SDS)、焦虑自评量表(SAS)对 FD 患者的焦虑、抑郁情况进行评估,采用 ELISA 法检测血浆中 NPSR1、IL-6、CGRP 的浓度,分析 FD 不同亚型 NPSR1、IL-6、CGRP 及其与焦虑、抑郁之间的相关性。**结果** PDS 组、EPS 组的焦虑、抑郁评分均高于对照组($P < 0.01$),PDS 组焦虑评分高于 EPS 组($P < 0.01$)。PDS 组中,SAS 评分与 SDS 评分呈正相关($P < 0.05$)。FD 组中,NPSR1 水平与焦虑评分呈负相关($P < 0.01$);PDS 组中,NPSR1 水平与焦虑评分呈负相关($P < 0.05$)。**结论** FD 患者存在明显焦虑、抑郁,精神心理因素与 FD 的发生密切相关,在 PDS 组患者中更明显,焦虑、抑郁对 FD 的发生起促进作用,它在 FD 不同亚型的发病中所起的作用存在差异。NPSR1 参与调节 FD 患者的焦虑情绪,PDS 组患者的焦虑情绪影响 NPSR1 的分泌,对焦虑或抑郁的 FD 患者进行药物治疗及心理治疗等综合治疗措施,能提高疗效,改善患者的生活质量。

[关键词] 消化不良; 白介素 6; 降钙素基因相关肽; 神经肽 S 受体-1; 精神心理因素

[中图分类号] R 57 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)02-0127-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.02.09

The relationship between psychological factors and the levels of NPSR1, CGRP and IL-6 in patients with peripheral blood plasma of functional dyspepsia HUANG Geng-zhen, HE Guo-bin, ZHOU Xiao-qing, et al. Department of Gastroenterology, Nanchong Central Hospital, Sichuan 637000, China

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between psychological factors and the levels of NPSR1, CGRP and IL-6 in patients with peripheral blood plasma of functional dyspepsia (FD). **Methods** One hundred and thirty-six FD patients were divided into PDS group ($n = 77$) and EPS group ($n = 59$). During the same period of the treatment 40 healthy people without FD and other disease were collected as the control group. The related data were recorded by using Self-Rating Depression Scale (SDS) and Self-Rating Anxiety Scale (SAS). The anxious and depressive symptoms were compared among the PDS, EPS and the control group. The anxious and depressive symptoms were compared between the PDS and EPS groups. The levels of NPSR1, IL-6 and CGRP were detected using ELISA. The relationship between the levels of NPSR1, IL-6 and CGRP and the patients' anxious and depressive symptoms was analyzed. **Results** The scores of anxiety in the PDS group and the EPS group were higher significantly than the those in the control group ($P < 0.01$). The scores of anxiety in the PDS group were significantly higher than those in the EPS group ($P < 0.01$). In the PDS group, the scores of SAS were positively related to the scores of SDS ($P < 0.05$). In the FD group, the level NPSR1 was negatively related to the scores of anxiety ($P < 0.01$). In the PDS group, the level of NPSR1 was negatively related to the scores of anxiety ($P < 0.05$). **Conclusion** The psychological factors are positively related to the occurrence of FD. NPSR1 plays an important role in the regulation of anxiety in FD patients.

[Key words] Dyspepsia; Interleukin-6; Calcitonin gene-related peptide; Neural peptide S receptor 1; Psychological Factors

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 的病因及发病机理尚未完全阐明,可能与胃肠动力异常、胃排空延迟、幽门螺杆菌感染、内脏高敏感性、精神心理因素、遗传易感性、脑肠肽等因素密切相关^[1,2]。近年来,有关于脑肠肽与 FD 的研究逐渐增多,受到广泛关注。我们选取 2014-03 ~ 2015-06 在川北医学院附属医院消化科门诊符合 FD 诊断标准的 136 例患者纳入研究,进一步探讨 FD 患者血浆神经肽 S 受体-1 (NPSR1)、白介素 6 (IL-6) 和降钙素基因相关肽 (CGRP) 水平变化与精神心理因素的关系。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014-03 ~ 2015-06 在川北医学院附属医院消化内科门诊就诊的符合 FD 罗马Ⅲ诊断标准的患者 136 例,其中男 38 例,女 98 例,年龄 19 ~ 58 (41.3 ± 6.7) 岁。依据罗马Ⅲ诊断标准^[3]分为餐后不适综合征 (PDS) 组和上腹痛综合征 (EPS) 组,其中 PDS 组 77 例,EPS 组 59 例。同时选择本地区同期 40 名健康志愿者作为对照组,其中男 17 例,女 23 例,年龄 21 ~ 50 (41.8 ± 10.3) 岁。

1.2 方法

1.2.1 焦虑自评量表^[4] (Self-Rating Anxiety Scale, SAS)/抑郁自评量表^[5] (Self-Rating Depression Scale, SDS)测定方法 包含 20 个项目,用于评定患者的主观感受是否伴有焦虑/抑郁,其标准分值为所评分值乘以 1.25 取整数部分;50 ~ 59 分为轻度焦虑/抑郁,60 ~ 69 分为中度焦虑/抑郁,70 分以上为重度焦虑/抑郁。

1.2.2 NPSR1、IL-6、CGRP 检测方法 IL-6 试剂盒购自深圳欣博盛生物科技有限公司,NPSR1 和 CGRP 试剂盒购自河南华美生物工程有限公司。取受检者空腹静脉血 3 ml,放置 30 min 以上,然后置于多管架自动离心机中 2 500 转/min,离心 7 min,用移液器提取血浆分装至 EP 管中并编号,保存于 -70 ℃ 冷柜中待检,均采用酶联免疫法检测 FD 患者血浆中 NPSR1、IL-6、CGRP 的浓度。

1.3 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理,计量资料经正态性检验,正态分布资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,经方差齐性检验,方差齐性的采用 *t* 检验,方差不齐的采用 K-W 检验和 Nemenyi 秩和检验,比较多组间的数据应用单因素方差分析 (One Way-ANOVA),计数资料采用 χ^2 检验,相关分析采用正态分布 Pearson 或非正态分布 Spearman 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组焦虑评分、抑郁评分比较 PDS 组焦虑评分、抑郁评分高于 EPS 组 (*P* < 0.01)。PDS 组、EPS 组焦虑评分、抑郁评分明显高于对照组 (*P* < 0.01)。见表 1。

表 1 三组焦虑评分、抑郁评分比较 [$(\bar{x} \pm s)$, 分]

组 别	例数	焦虑评分	抑郁评分
PDS 组	77	47.22 ± 5.32 ^{△*}	48.10 ± 5.53 ^{△*}
EPS 组	59	43.73 ± 5.59 [△]	45.93 ± 4.83 [△]
对照组	40	31.68 ± 1.51	34.87 ± 4.95
<i>F</i>	—	34.320	114.397
<i>P</i>	—	0.000	0.000

注:与对照组比较,[△]*P* < 0.01;与 EPS 组比较,**P* < 0.01

2.2 三组血浆脑肠肽及 IL-6 水平比较 PDS 组和 EPS 组 NPSR1、CGRP 水平较对照组明显减低 (*P* < 0.01),PDS 组 NPSR1、CGRP 浓度明显低于 EPS 组 (*P* < 0.01);PDS 组和 EPS 组中 IL-6 水平明显高于对照组 (*P* < 0.01),但 PDS 组 IL-6 水平明显低于 EPS 组 (*P* < 0.01)。见表 2。

表 2 三组血浆脑肠肽及 IL-6 浓度比较 [$(\bar{x} \pm s)$, pg/ml]

组 别	例数	NPSR1	CGRP	IL-6
PDS 组	77	169.01 ± 29.88 ^{△*}	118.84 ± 21.98 ^{△*}	87.47 ± 5.47 ^{△*}
EPS 组	59	187.66 ± 26.89 [△]	131.81 ± 26.37 [△]	93.67 ± 4.32 [△]
对照组	40	202.50 ± 17.56	168.93 ± 11.96	68.33 ± 4.48
<i>F</i>	—	1367.507	58.680	281.831
<i>P</i>	—	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,[△]*P* < 0.01;与 EPS 组比较,**P* < 0.01

2.3 NPSR1、CGRP、IL-6 与焦虑、抑郁相关性 FD 组中,焦虑评分与抑郁评分呈正相关 (*P* < 0.05),NPSR1 水平与焦虑评分呈负相关 (*P* < 0.01);在 PDS 组中,焦虑评分与抑郁评分呈正相关 (*P* < 0.05),NPSR1 水平与焦虑评分呈负相关 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 FD 组及其亚型组焦虑、抑郁与 NPSR1、CGRP 及 IL-6 之间的相关性

	PDS 组	EPS 组
焦虑评分与抑郁评分	<i>r</i> = 0.239	<i>r</i> = -0.078
	<i>P</i> = 0.036	<i>P</i> = 0.057
NPSr1 与焦虑评分	<i>r</i> = -0.252	<i>r</i> = 0.0148
	<i>P</i> = 0.027	<i>P</i> = 0.912
CGrP 与焦虑评分	<i>r</i> = -0.122	<i>r</i> = 0.218
	<i>P</i> = 0.288	<i>P</i> = 0.973

续表 3

	PDS 组	EPS 组
IL-6 与焦虑评分	$r = -0.09$	$r = 0.086$
	$P = 0.435$	$P = 0.518$
NPSr1 与抑郁评分	$r = 0.064$	$r = -0.084$
	$P = 0.579$	$P = 0.529$
CGRP 与抑郁评分	$r = 0.057$	$r = 0.033$
	$P = 0.623$	$P = 0.806$
IL-6 与抑郁评分	$r = -0.097$	$r = -0.027$
	$P = 0.401$	$P = 0.84$

3 讨论

3.1 FD 是指缺乏任何能解释症状的器质性、系统性或代谢性疾病的证据的情况下,起源于胃、十二指肠区域的消化不良症状表现,包括餐后饱胀感、早饱、上腹痛、上腹烧灼感,分为上腹痛综合征(epigastric pain syndrome, EPS)和餐后不适综合征(postprandial distress syndrome, PDS)^[3]。在西方国家,FD 在普通人群的发生率约为 20% ~ 25%,占消化内科就诊人数的 20% ~ 40%^[6,7]。FD 发病机制尚未完全阐明,目前有关脑肠肽与 FD 的研究成为当前的研究热点之一。

3.2 神经肽 S 受体-1(neural peptide S receptor 1, NPSR1)是分布于神经系统和胃肠道的肽类,由胃肠道细胞表达,参与炎症、焦虑及伤害性刺激等,研究发现 NPSR1 参与胃肠道功能遗传易感性,与肠上皮细胞功能障碍、结肠运动及感觉功能、餐后饱胀等密切相关,可能扰乱功能性胃肠病(FGID)患者的胃肠道功能^[8]。也有研究显示它可能与其他神经递质相互作用而调节焦虑与应激反应^[9,10]。降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)是广泛分布于中枢和外周神经系统的神经肽,可使肠道运动增强,加快肠内容物的排泄,促使血液回流。CGRP 和其特异的受体结合后能激活细胞内的腺苷酸环化酶和蛋白激酶 A2 依赖的蛋白磷酸化过程,导致脊髓背根的神经元去极化,进而活化神经元。FD 患者 CGRP 表达异常引起胃肠道感觉过敏可能是通过外周与中枢神经两条途径来实现的^[11]。白介素 6(interleukin-6, IL-6)是一种炎性细胞因子,能促进原始骨髓源细胞的生长和分化,增强自然杀伤细胞的裂解功能。有文献研究^[12]表明 IL-6 与抑郁的发生相关,IL-6 与抑郁症呈明显剂量-反应关系。

3.3 研究资料^[13,14]显示 FD 患者有焦虑、抑郁等心理障碍,心理变化影响胃肠运动及感觉功能。目前

有关精神心理因素与 FD 关系的研究较多,但分歧明显。有学者^[15]研究发现 FD 患者精神心理因素与其消化不良症状具有明显相关性,Aro 等^[16]发现焦虑与 PDS,而非 EPS 存在明显相关。然而 Mujakovic 等^[17]发现 FD 与抑郁、躯体化症状有关,白春峰等^[18]认为焦虑、抑郁是功能性消化不良的危险因素,张凤玉等^[19]认为患者的焦虑、抑郁状态与胃肠道症状的严重程度密切相关,流行病学研究^[20,21]发现,FD 患者常伴有睡眠质量下降甚至出现睡眠障碍,有研究^[22]表明 FD 患者心理状况的改善与胃肠道症状的缓解密切相关。

3.4 本研究中对 FD 患者焦虑、抑郁情况进行调查分析,FD 患者在焦虑、抑郁方面的评分较高,其抑郁、焦虑与对照组相比差异有统计学意义,PDS 组焦虑、抑郁评分明显高于 EPS 组,PDS 组中焦虑评分与抑郁评分呈正相关,提示精神心理因素与 FD 的发生密切相关,尤其在 PDS 中更为明显,焦虑、抑郁对 FD 的发生起促进作用。本研究结果显示,FD 组、PDS 组 NPSR1 与焦虑呈负相关,提示 NPSR1 参与调节 FD 患者焦虑情绪,FD 患者焦虑情绪影响 NPSR1 的分泌,NPSR1 调控焦虑的可能机制:(1)通过影响脑肠轴,降低内脏的敏感性,降低患者的心理应激反应,从而调控焦虑;(2)通过调节中枢神经系统、自主神经系统和肠神经系统,从而调节内脏感觉及运动;(3)通过介导其他胃肠激素的释放与表达来调节胃肠道感觉和运动功能。本研究显示,PDS 组及 EPS 组中 NPSR1 与焦虑的关系并不一样,因此推测精神心理因素在 FD 不同亚型的发病中所起的作用存在差异,可能与 FD 的发病涉及多种机制有关,这与樊力红等^[23]研究并不一致。

综上所述,精神心理因素在 FD 的发生中发挥重要的作用。患者中抑郁和焦虑情绪比较严重,精神心理因素通过脑肠轴机制发生作用,焦虑、抑郁障碍使胃肠道运动及其分泌功能发生紊乱影响内脏敏感性导致 FD 的发生,但其具体机制尚需进一步研究。

参考文献

- 1 Futagami S, Shimpuku M, Yin Y, et al. Pathophysiology of functional dyspepsia[J]. J Nippon Med Sch, 2011,78(5):280-285.
- 2 李 建. 功能性消化不良临床研究的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2011,31(13):2599-2601.
- 3 Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders[J]. Gastroenterology, 2006, 130(5):1466-1479.
- 4 王征宇,迟玉芬. 焦虑自评量表(SAS)[J]. 上海精神医学,1984, 2:73-74.

- 5 Hamilton M. A rating scale for depression[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960, 23(1):56-62.
- 6 于 方. 功能性消化不良发病机制的研究进展[J]. 中国疗养医学, 2013, 22(6):515-517.
- 7 Oustamanolakis P, Tack J. Dyspepsia: organic versus functional[J]. J Clin Gastroenterol, 2012, 46(3):175-190.
- 8 Camilleri M, Carlson P, Zinsmeister AR, et al. Neuropeptide S receptor induces neuropeptide expression and associates with intermediate phenotypes of functional gastrointestinal disorders[J]. Gastroenterology, 2010, 138(1):98-107.
- 9 赵正卿, 李雁鹏, 赵 菲, 等. 神经肽 S: 睡眠-觉醒相关新型神经肽[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13(5):372-376.
- 10 常 民, 彭雅丽, 李 威, 等. 神经肽 S 的功能与构效关系研究进展[J]. 生物物理学报, 2009, 25(3):175-182.
- 11 于 涛, 赵利娜, 陈其奎. 脑肠肽与功能性消化不良[J]. 现代消化及介入诊疗, 2012, 17(4):241-245.
- 12 Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta analysis[J]. Psychosom Med, 2009, 71(2):171-186.
- 13 梁列新. 功能性消化不良的心理社会因素研究[J]. 胃肠病学, 2008, 13(2):125-128.
- 14 全甲钊, 曲 波, 王蓓蓓, 等. 功能性消化不良的发病机制[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(9):785-790.
- 15 何 萍. 影响功能性消化不良的危险因素分析[J]. 中国现代医生, 2013, 51(7):147-148.
- 16 Aro P, Talley NJ, Ronkainen J, et al. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III criteria) in a Swedish population-based study[J]. Gastroenterology, 2009, 137(1):94-100.
- 17 Mujakovic S, de Wit NJ, van Marrewijk CJ, et al. Psychopathology is associated with dyspeptic symptom severity in primary care patients with a new episode of dyspepsia[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 29(5):580-588.
- 18 白春峰, 吕 静, 陈恩信. 功能性消化不良危险因素分析[J]. 中国现代医生, 2012, 50(23):7-9, 11.
- 19 张凤玉, 史 勇. 心理社会因素与功能性消化不良的关系[J]. 海南医学, 2011, 22(1):80-82.
- 20 郭晓鹤, 李贞娟, 朱艳丽, 等. 功能性消化不良与睡眠障碍的相关分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2011, 20(9):836-838.
- 21 Gathaiya N, Locke GR 3rd, Camilleri M, et al. Novel associations with dyspepsia: a community-based study of familial aggregation, sleep dysfunction and somatization[J]. Neurogastroenterol Motil, 2009, 21(9):922-969.
- 22 付朝伟, 徐 飏, 陈维清, 等. 中国大城市肠易激综合征和功能性消化不良患者抑郁和焦虑现况研究[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(3):151-154.
- 23 樊力红, 林真真, 梁普莹. 功能性消化不良患者抑郁焦虑状态分析[J]. 中国实用医刊, 2013, 40(5):42-45.

[收稿日期 2016-07-04][本文编辑 刘京虹]

博硕论坛·论著

奥沙利铂与紫杉醇分别联合 5-Fu 在胃癌根治术后的应用效果比较

卞俊杰, 田国防

作者单位: 453000 河南, 新乡市中心医院肿瘤内一科

作者简介: 卞俊杰(1981-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 恶性肿瘤的内科治疗。E-mail: 2658200988@qq.com

【摘要】 目的 比较奥沙利铂(L-OHP)及紫杉醇(PTX)分别联合 5-氟尿嘧啶(5-Fu)化疗方案在胃癌根治术后的应用效果及安全性。**方法** 选取 2010-06~2013-05 该院收治的 66 例胃癌根治术后患者作为研究对象, 按入院顺序编号半随机分为 A、B 两组各 33 例。A 组采用奥沙利铂联合 5-Fu 术后辅助化疗方案, B 组采用紫杉醇联合 5-Fu 方案, 均随访 2 年, 统计肿瘤复发率、转移率、患者无瘤生存率、总生存率及毒副反应发生率。**结果** A 组、B 组术后 1 年、2 年肿瘤复发、转移率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。A、B 组术后 1 年、2 年无瘤生存率、总体生存率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。A 组Ⅲ~Ⅳ度中性粒细胞减少、恶心、呕吐、周围神经毒性、发热、肝功能异常发生率略高于 B 组, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 奥沙利铂与紫杉醇分别联合 5-Fu 在胃癌根治术后辅助化疗中均有确切疗效, 患者均可耐受, 安全性较高。

【关键词】 奥沙利铂; 紫杉醇; 5-Fu; 胃癌根治术; 化疗

【中图分类号】 R 735.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2017)02-0130-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.02.10