

# 抑郁发作患者与正常人血浆孤啡肽含量的对照研究

王丽娜<sup>1</sup>, 刘兰芬<sup>2</sup>, 张敬悬<sup>2</sup>, 赵贵芳<sup>2</sup>

(1.山东大学医学院, 山东 济南 250012; 2.山东省精神卫生中心, 山东 济南 250014)

【摘要】 目的:探讨抑郁发作患者血浆孤啡肽(OFQ)水平的变化,为抑郁发作的起病、诊断、治疗等寻找新的生物学指标。方法:筛选 45 例抑郁发作患者和 31 例正常人,应用放射免疫(RIA)法分别测定其血浆 OFQ 浓度,比较抑郁组与对照组血浆 OFQ 水平,抑郁组 OFQ 含量与各量表总分的相关性,分析相关的影响因素。结果:①抑郁组血浆 OFQ 水平显著高于对照组( $t=4.65, P<0.01$ )。②抑郁组 OFQ 含量与 HAMD、MADRS、HAMA 总分均呈显著正相关。③血浆 OFQ 含量的影响因素主要有家人的关心、睡眠状况、家庭和睦、自杀观念或未遂史和总病程。结论:血浆 OFQ 水平的变化可能与抑郁发作的发病机制相关并反映疾病的严重程度。

【关键词】 抑郁发作; 孤啡肽

中图分类号: R395.2

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2009)01-0048-03

## A Control Study of Orphanin FQ in Patients with Depression and Health Adults

WANG Li-na, LIU Lan-fen, ZHANG Jing-xuan, et al

Medical College of Shandong University, Jinan 250012, China

【Abstract】 **Objective:** To investigate the changes of plasma orphanin FQ (OFQ) level in patients with bipolar and unipolar depression. **Methods:** 45 patients with depression and 31 health adults were studied. The concentrations of plasma OFQ were measured by radioimmunoassay (RIA). **Results:** ① Compared with the healthy controls, the level of plasma OFQ was significantly higher in patients with depression ( $t=4.65, P<0.01$ ). ② The plasma OFQ level was positively correlated to HAMD, MADRS and HAMA. ③ Many factors affected the level of plasma OFQ, including insomnia, family relationship, history of suicide, etc. **Conclusion:** The changes of plasma OFQ level may play a role in the pathogenesis of depression and reflect the severity of disease.

【Key words】 Depression; Orphanin FQ

孤啡肽(orphanin FQ, OFQ)又称痛敏素(nociceptin),是 1995 年发现的内源性类阿片活性肽<sup>[1,2]</sup>。OFQ 广泛分布于中枢神经系统和外周组织,参与调节多种不同的生物学功能<sup>[3-6]</sup>。有动物实验研究认为,孤啡肽及其受体在中枢能够影响 5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺等神经递质的释放及转运<sup>[7-12]</sup>,从而调节心境。本研究旨在通过对抑郁发作患者和正常人血浆 OFQ 水平的对照研究,探讨 OFQ 与抑郁发作之间的相关性。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

经医院伦理委员会批准和患者知情同意,筛选山东省精神卫生中心 2007 年 8 月至 2008 年 3 月门诊或住院抑郁发作患者 45 例(男 20 例,女 25 例;单相抑郁 24 例,双相抑郁 21 例),分别符合精神病分类方案与诊断标准第四版(DSM-IV)中重性抑郁障碍和双相型障碍抑郁发作的诊断标准,且 24 项

汉密顿抑郁量表(HAMD)总分 $\geq 20$ 分,年龄 19-63 岁,平均  $40.91 \pm 14.46$  岁。另外筛选性别、年龄、受教育程度等基础人口学资料与抑郁组相匹配的 31 例(男 15 例,女 16 例)健康成人作为对照组,年龄 19-62 岁,平均  $40.61 \pm 13.29$  岁。排除标准包括:孕期、哺乳期女性;伴有任何其他精神障碍者;存在严重的躯体疾病或神经系统疾病、近期外伤或近一周内感染或发热者;物质和酒精依赖者;近一个月参与其他临床研究;沟通有困难或不合作者。

### 1.2 方法

1.2.1 研究工具 采用 24 项汉密顿抑郁量表(HAMD)、蒙哥马利抑郁量表(MADRS)和汉密顿焦虑量表(HAMA)等评定入组时患者的症状特点和病情严重程度。

1.2.2 人员培训及一致性评定 首先选择 5 名具有丰富临床经验的精神科主治医师进行培训,熟悉入组标准及排除标准、整个试验流程以及各量表评定方法,并于试验前选择抑郁症患者 10 名,由各位医师独立评定,一致性检验显示, Kappa 值分别为: 0.811(HAMD)、0.790(MADRS)和 0.734(HAMA)。

【基金项目】 山东省卫生厅科研基金资助项目(2005HW115)

通讯作者: 刘兰芬

1.2.3 标本采集 于清晨 7 时分别抽取各研究对象空腹肘静脉血 2ml, 置于含 10%EDTA<sup>K2</sup> 的塑料指形管中, 轻摇混匀防止血液凝固, 然后将血样转移到含抑蛋白酶肽(0.6TIU/ml) 的离心管中, 轻摇混匀, 4℃, 1600×g, 离心 15 分钟, 收集血浆, 于-70℃冰箱中保存待测。

1.2.4 标本检测 应用放射免疫分析法 (RIA) 测定各标本的 OFQ 含量, 试剂盒由美国 phoenix 公司提供, 操作程序严格按照 RIA 药盒说明进行。

2 结 果

2.1 抑郁发作患者与正常人血浆 OFQ 含量比较

抑郁组血浆 OFQ 水平为 18.58±4.12 pg/ml, 对照组血浆 OFQ 水平为 13.92±4.53 pg/ml。抑郁组显著高于对照组( $t=4.65, P<0.01$ )。两组性别差异均不显著。

2.2 抑郁组 OFQ 与 HAMD、MADRS 及 HAMA 的相关

抑郁组 OFQ 含量与 HAMD、MADRS 及 HAMA 总分的相关系数分别为 0.574、0.643、0.338,  $P<0.05-0.01$ 。

2.3 抑郁组血浆 OFQ 含量的影响因素分析

逐步回归分析显示, 影响抑郁组 OFQ 含量的因素主要有家人的关心、睡眠状况、家庭和睦、自杀观念或未遂史、总病程。见附表。

附表 抑郁组 OFQ 含量的影响因素分析

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	<i>t</i>	<i>P</i>
	B	Std. Error	Beta		
(Constant)	6.367	1.662		3.831	0.000
家人的关心	1.160	0.354	0.355	3.278	0.002
睡眠状况	1.304	0.432	0.293	3.017	0.005
家庭和睦	1.389	0.470	0.338	2.956	0.005
自杀观念或未遂史	-1.055	0.297	-0.351	-3.553	0.001
总病程	0.119	0.038	0.306	3.103	0.004

3 讨 论

孤啡肽(OFQ)作为内源性阿片肽家族的成员发现于 1995 年, 是 1994 年发现的阿片样孤儿受体(opioid-like orphanin receptor 1, ORL1)的内源性配体<sup>[3,13]</sup>。孤啡肽的化学结构(17 肽)与强啡肽 A 有一定的相似性, 但却介导与传统的阿片类物质所不同的生物学作用<sup>[14,15]</sup>。国外研究发现, 孤啡肽对大脑中枢 5-HT(皮质<sup>[7]</sup>、下丘脑、海马<sup>[8]</sup>、背缝神经核、伏核<sup>[9]</sup>)、NE(蓝斑<sup>[10]</sup>、大脑皮质<sup>[7,11]</sup>)和 DA(伏核、纹状体<sup>[12]</sup>)等递质的释放及转运均有抑制作用, 而 5-HT、NE、DA 等属于单胺类神经递质, 其合成、释放或代

谢异常均可导致抑郁发作<sup>[16]</sup>。由此可见, 孤啡肽系统在中枢能够使 5-HT、DA、NE 等单胺类神经递质的功能活动降低, 从而直接或间接发挥其致抑郁样生物学作用。

国外有关 OFQ 的研究虽较多, 但多侧重于基础研究及动物试验研究。多项研究结果表明, 脑室内注射选择性孤啡肽受体阻滞剂[Nphe<sup>1</sup>, Arg<sup>14</sup>, Lys<sup>15</sup>]N/OFQ-NH<sub>2</sub>(UFP-101)<sup>[17,18]</sup>、[Nphe<sup>1</sup>]N/OFQ(1-13)-NH<sub>2</sub><sup>[19]</sup>和 J-113397<sup>[20]</sup>可使大鼠及小鼠产生抗抑郁样效应, 而且这一作用可被 OFQ 逆转<sup>[18,21]</sup>。国内一项关于产后抑郁症患者血浆 OFQ 的临床研究显示, 产后抑郁症患者血浆 OFQ 水平显著增高, 其与 5-HT 及 DA 的含量呈显著负相关, 表明孤啡肽与产后抑郁症的发生发展密切相关<sup>[22]</sup>。另一项研究发现抑郁症患者血浆 OFQ 含量明显高于正常人, 该研究认为血浆 OFQ 可作为抑郁症评估的参考指标<sup>[23]</sup>。以上研究的证据强烈支持 OFQ 与抑郁发作相关。

本研究采用病例对照研究的方法, 通过测定单、双相障碍抑郁发作患者与正常人血浆 OFQ 的含量, 探讨血浆 OFQ 与抑郁发作的相关性。结果显示: 抑郁组血浆 OFQ 水平较对照组明显增高, 并与 HAMD、MADRS 总分呈显著正相关, 这与上述国内两项研究结果相似, 由此推测血浆 OFQ 水平的变化可能参与抑郁发作的发病机制并且反映抑郁症状的严重程度, 提示测定血浆 OFQ 含量可能作为判断抑郁发作患者病情严重程度的参考指标。抑郁组 OFQ 与 HAMA 总分亦呈一定程度正相关, 可能与焦虑与抑郁症状产生的生化学机制部分相同有关系, Stahl<sup>[24]</sup>的研究认为焦虑抑郁均与 5-HT<sub>2</sub> 受体超敏、功能亢进有关。

本研究通过对可能影响血浆 OFQ 含量的因素进行多元线性回归分析发现, 影响抑郁组血浆 OFQ 含量的因素主要有家人的关心、睡眠状况、家庭和睦、自杀观念或未遂史、总病程。这为临床医生及科普工作者预防抑郁症的发生及复发增加了新线索, 为进一步的临床研究提供了参考依据。

参 考 文 献

1 Meunier JC, Mollereau C, Toll L, et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. Nature, 1995, 377:532-535

2 Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, et al. Orphanin FQ: A neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor. Science, 1995, 270:792-794

3 Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, et al. ORL1, a novel member of the opioid receptor family: Cloning, func-

- tional expression and localization. FEBS Lett, 1994, 341(1): 33-38
- 4 Witta J, Palkovits M, Rosenberger J, et al. Distribution of nociceptin/orphanin FQ in adult human brain. Brain Res, 2004, 997(1):24-29
  - 5 Sumei Liu, Hong-Zhen Hu, Jun Rren, et al. Pre- and post-synaptic inhibition by nociceptin in guinea pig small intestine myenteric plexus in vitro. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 281(1):237-246
  - 6 Nothacker HP, Reinscheid RK, Mansour A, et al. Primary structure and tissue distribution of the orphanin FQ precursor. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(16):8677-8682
  - 7 Berger B, Rothmaier AK, Franziska W, et al. Presynaptic opioid receptors on noradrenergic and serotonergic neurons in the human as compared to the rat neocortex. Br J Pharmacol, 2006, 148(6):795-806
  - 8 Gyenge M, Hantos M, Laufer R, et al. Effect of nociceptin on histamine and serotonin release in the central nervous system. Acta Pharm Hung, 2006, 76(3):127-132
  - 9 Tao R, Ma Z, Thakkar MM, et al. Nociceptin/orphanin FQ decreases serotonin efflux in the rat brain but in contrast to a kappa-opioid has no antagonistic effect on mu-opioid-induced increases in serotonin efflux. Neuroscience, 2007, 147(1):106-116
  - 10 Connor M, Vaughan CW, Chieng B, et al. Nociceptin receptor coupling to a potassium conductance in rat locus coeruleus neurones in vitro. Br J Pharmacol, 1996, 119: 1614-1618
  - 11 Marti M, Stocchi S, Paganini F, et al. Pharmacological profiles of presynaptic nociceptin/orphanin FQ receptors modulating 5-hydroxytryptamine and noradrenaline release in the rat neocortex. Br J Pharmacol, 2003, 138(1):91-98
  - 12 Liu Z, Wang Y, Zhang J et al. Orphanin FQ: An endogenous antagonist of rat brain dopamine transporter. Neuroreport, 2001, 12(4):699-702
  - 13 Judd AK, Kaushanskaya A, Tuttle DJ, et al. N-terminal modifications leading to peptide ORL1 partial agonists and antagonists. J Pept Res, 2003, 62(5):191-198
  - 14 Kotlinska J, Rafalski P, Biala G, et al. Nociceptin inhibits acquisition of amphetamine-induced place preference and sensitization to stereotypy in rats. Eur J Pharmacol, 2003, 474(2-3):233-239
  - 15 Zaveri N. Peptide and nonpeptide ligands for the nociceptin/orphanin FQ receptor ORL1: Research tools and potential therapeutic agents. Life Sci, 2003, 73(6):663-678
  - 16 沈渔邨, 主编. 精神病学. 第四版. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 426-454
  - 17 Calo' G, Rizzi A, Rizzi D, et al. [Nphe<sup>1</sup>, Arg<sup>14</sup>, Lys<sup>15</sup>]nociceptin-NH<sub>2</sub>, a novel potent and selective antagonist of the nociceptin/orphanin FQ receptor. Br J Pharmacol, 2002, 136:303-311
  - 18 Gavioli EC, Marzola G, Guerrini R, et al. Blockade of nociceptin/orphanin FQ-NOP receptor signaling produces antidepressant-like effects: pharmacological and genetic evidences from the mouse forced swimming test. Eur J Neurosci, 2003, 17:1987-1990
  - 19 Calo' G, Guerrini R, Bigoni R, et al. Characterization of [Nphe<sup>1</sup>]nociceptin(1-13)NH<sub>2</sub>, a new selective nociceptin receptor antagonist. Br J Pharmacol, 2000, 129:1183-1193
  - 20 Ozaki S, Kawamoto H, Itoh Y, et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of J-113397, a potent and selective non-peptidyl ORL1 receptor antagonist. Eur J Pharmacol, 2000, 402:45-53
  - 21 Redrobe JP, Calo' G, Regoli D, et al. Nociceptin receptor antagonists display antidepressant-like properties in the mouse forced swimming test. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2002, 365:164-167
  - 22 胡电, 古航, 熊英, 等. 产后抑郁症与孤啡肽及单胺类递质的相关性研究. 中国神经精神疾病杂志, 2003, 29(5): 321-322
  - 23 郑洪波, 王斌, 张璐璐, 等. 抑郁症患者与健康人血浆孤啡肽含量的初步研究. 国际医药卫生导报, 2007, 13(1):4-6
  - 24 Stahl SM. Mixed depression and anxiety: Serotonin1A receptors as a common pharmacologic link. J Clin Psychiatry, 1997, 58:20-26

(收稿日期:2008-06-28)

(上接第41页)

- 9 Davison ML, Chen TH. Parameter invariance in the rasch model. The Annual Meeting of the American Educational Research Association, Chicago, 1991
- 10 Schumacker RE, Randall E. Rasch-based factor analysis of dichotomously scored item response data. The Annual Meeting of the American Educational Research Association, Chicago, 1991
- 11 Kyngdon A. The rasch model from the perspective of the representational theory of measurement. Theory and Psychology, 2008, 18(1):89-109
- 12 Borsboom D, Scholten AZ. The rasch model and conjoint measurement theory from the perspective of psychometrics. Theory and Psychology, 2008, 18(1):111-117
- 13 Lord FM, Novick MR. Statistical theories of mental test scores. Reading MA: Addison-Wesley, 1968
- 14 Wright BD, Masters GN. Rating scale analysis. Chicago: MESA Press, 1982
- 15 郭庆科. 心理测验的原理与应用. 北京: 人民军医出版社, 2002. 98
- 16 顾海根. 心理与教育测量. 北京: 北京大学出版社, 2008. 122-128
- 17 Johnson W, Spinath F, Krueger RF, et al. Personality in Germany and Minnesota: An IRT-Based Comparison of MPQ Self-Reports. Journal of Personality, 2008, 76(3): 665-698

(收稿日期:2008-10-24)