

乙型肝炎肝硬化患者的负性情绪对血清 ACTH、NPY 的影响

姜付泉 薛晓琳 王天芳 吴秀艳

摘要 目的 探讨乙型肝炎肝硬化患者的负性情绪对血清促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)及神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)的影响。**方法** 将 617 例乙型肝炎肝硬化患者按照负性情绪的判定方法分为负性情绪组(415 例)和无负性情绪组(202 例),记录两组患者 Child-Pugh 不同分级例数,比较两组患者肝功能情况;采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组患者血清 ACTH、NPY 水平。**结果** 负性情绪组 Child-Pugh 分级与无负性情绪组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.65$, $P=0.72$);与无负性情绪组比较,负性情绪组血清 NPY 水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),两组 ACTH 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 本研究纳入的乙型肝炎肝硬化患者的负性情绪与血清 ACTH 水平无关,与相对低浓度的血清 NPY 水平有关。

关键词 乙型肝炎肝硬化;负性情绪;促肾上腺皮质激素;神经肽 Y

Effect of Negative Emotions on Serum Levels of Adrenocorticotrophic Hormones and Neuropeptide Y in Hepatitis B Liver Cirrhosis Patients JIANG Fu-quan, XUE Xiao-lin, WANG Tian-fang, and WU Xiu-yan Basic Medical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029)

ABSTRACT Objective To explore the effect of negative emotions on serum levels of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and neuropeptide Y (NYP) in hepatitis B liver cirrhosis (HBLC) patients. **Methods** Totally 617 HBLC patients were assigned to the negative emotion group (415 cases) and the non-negative emotion group (202 cases) judged by negative emotions. Case numbers of various grading Child-Pugh were recorded in the two groups. Their liver functions were compared between the two groups. Serum levels of ACTH and NPY were detected using double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the two groups. **Results** There was no statistical difference in Child-Pugh grading between the two groups ($\chi^2=0.65$, $P=0.72$). Compared with the non-negative emotional group, serum ACTH levels decreased significantly in the negative emotion group with statistical difference ($P<0.05$). There was no statistical difference in serum ACTH levels between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The negative emotion of HBLC patients was not related to the serum ACTH level, but to relatively lower-concentration serum NPY levels.

KEYWORDS hepatitis B liver cirrhosis; negative emotions; adrenocorticotrophic hormone; neuropeptide Y

肝硬化(liver cirrhosis)是一种常见的由不同病因引起的肝慢性、进行性、弥漫性病变,具有多并发症、病程迁延、进行性加重、治疗棘手、高患病率、高病死率

等特点。对慢性乙型肝炎肝硬化患者的心理状态调查与分析中发现,肝硬化患者由于病程长、症状不易改善、预后差而极易产生抑郁和焦虑等负性情绪^[1]。在对慢性乙型肝炎肝硬化患者情绪改变的相关因素分析中,慢性乙型肝炎肝硬化患者焦虑抑郁评分与病程呈正相关,与收入呈负相关^[2]。但目前从情绪产生的生理机制以及个体对应激性刺激的觉知方面,选取对应的指标来探讨其相关性的研究还比较少。由于个体对应激性刺激的觉知会诱发下丘脑通过两条途径来调节生理反应,本研究将乙型肝炎肝硬化患者分为有负性

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(No. 2011CB505105);北京中医药大学创新团队项目(No. 2011CXTD08)

作者单位:北京中医药大学基础医学院(北京 100029)

通讯作者:薛晓琳, Tel: 13671320241, E-mail: bjxuexiaol@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 10. 1196

情绪和无负性情绪组,从两条途径中各选择一项与其密切相关的指标即促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)及神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)进行观察,并以相关量表为工具,探讨乙型肝炎肝硬化患者的负性情绪对血清 ACTH、NPY 水平的影响。

资料与方法

1 诊断标准 乙型肝炎肝硬化诊断参照 2000 年 9 月中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会在西安联合修订的《病毒性肝炎防治方案》^[3],分期标准参考《慢性乙型肝炎防治指南》^[4]。

2 纳入标准 (1)符合乙型肝炎肝硬化诊断标准者;(2)年龄 18~65 岁;(3)签署知情同意书者。

3 排除标准 (1)并发有原发性肝癌的患者;(2)并发有其他系统严重感染的患者;(3)合并有诊断明确的、非肝炎肝硬化相关的五官、心脑血管、呼吸系统、泌尿系统、内分泌和造血系统严重原发性疾病患者;(4)应用特殊治疗,如干扰素等治疗后出现明显不良反应的患者;(5)曾行脾切除术或经颈静脉肝内门腔静脉分流术的患者;(6)妊娠、哺乳期妇女。

4 负性情绪的采集、判定 课题组前期研究对负性情绪的采集与判定制定了四诊信息采集表^[5],表中涉及负性情绪的内容包括:抑郁类症状:忧愁、不愉快、委屈、想哭;焦虑类症状:紧张、担忧、坐卧不宁且对日常生活或工作有影响;烦躁情绪类症状:烦闷不安,躁扰不宁;恐惧情绪类症状:经常存在对某种物体、处境或社交场合,略感害怕、提心吊胆,并伴有心悸、气促、汗出、颤抖、面色改变;急躁易怒类症状:性情急躁、爱发脾气。患者依据自身近两周的情况填写上述内容,每一类中有一项以上的症状符合,则认为患者具有该类症状。若具有上述 1 类或 1 类以上的任何症状者,则被认为该患者具有负性情绪。不具有任何 1 类者,则被认为该患者无负性情绪。

5 一般资料 617 例 2011 年 9 月—2012 年 12 月在中国人民解放军第 302 医院、湖北省中医院、首都医科大学附属北京地坛医院、首都医科大学附属北京佑安医院、北京中医药大学东方医院、中国中医科学院西苑医院、首都医科大学附属北京中医院、广西中医药大学附属医院 8 家三甲医院就诊乙型肝炎肝硬化患者。男性 462 例(74.88%),女性 155 例(25.12%),平均年龄(48.85 ± 9.41)岁,代偿期患者 227 例,失代偿期患者 389 例。根据有无负性情绪分为负性情绪组(415 例)和无负性情绪组(202 例)。

负性情绪组男性 310 例(74.70%),女性 105 例(25.30%),年龄 22~65 岁,平均(49.03 ± 9.36)岁,代偿期患者 158 例(38.07%),失代偿期患者 257 例(61.93%);无负性情绪组男性 152 例(75.25%),女性 50 例(24.75%),年龄 19~65 岁,平均(48.47 ± 9.52)岁,代偿期患者 69 例(34.16%),失代偿期患者 133 例(65.84%)。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

6 肝功能分级检测 Child-Pugh 评分是目前广泛应用的肝功能分级系统^[6],本研究采用 Child-Pugh 分级标准^[7]评估患者肝功能情况,记录两组患者 Child-Pugh 不同分级例数,比较两组患者肝功能情况。

7 血清 ACTH、NPY 采集及测定方法 两组患者晨起空腹抽肘静脉血 5 mL,以 EDTA 或肝素抗凝剂摇匀后,2~8℃离心分离血浆,置-20℃或-80℃待测,采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,严格按照试剂盒(检测 NPY 的试剂盒生产厂家:Elabscience,生产批号:AK0015JUL10006;检测 ACTH 的试剂盒生产厂家:Elabscience,生产批号:AK0015APR07002)使用说明进行。所有患者 1 周内测定完毕。

8 数据采集及质量控制 采用 Excel 建立数据库,并完成双人双机背靠背录入,对两次录入的数据进行核查,根据原始数据核对两次录入不一致的数据并修改。研究开始前对临床研究人员进行培训,确保临床信息采集的准确性。原始数据由负责人统一保管,对数据的录入结果进行核查,审核通过后由主要研究者和统计分析人员进行锁库,锁库后数据文件不得再做改动。由课题组人员拟定详细的统计方案,对数据进行分析。

9 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计数资料采用例数和百分比[例(%)]的形式表示,运用 χ^2 检验进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态资料采用两组独立样本的 t 检验;偏态资料,采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组肝功能分级比较(表 1) 负性情绪组 Child-Pugh 分级与无负性情绪组比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.65, P = 0.72$)。

2 两组患者血清 ACTH、NPY 水平比较(表 2) 与无负性情绪组比较,负性情绪组血清 NPY 水平明显

降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组 ACTH 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者 Child-Pugh 分级比较 [例(%)]

组别	例数	Child-Pugh 分级		
		A 级	B 级	C 级
负性情绪	415	160(68.97)	166(66.94)	89(64.96)
无负性情绪	202	72(31.03)	82(33.06)	48(35.04)

表 2 两组患者血清 ACTH、NPY 水平比较 (秩均值)

组别	例数	ACTH(pg/mL)	NPY(pg/mL)
负性情绪	415	318.78	284.13*
无负性情绪	202	288.91	358.45

注:与无负性情绪组比较,* $P < 0.05$

讨 论

肝硬化的中医学发生机理与肝藏血主疏泄功能失常后引起的病机特点相一致^[8]。肝主疏泄之所谓“疏泄”,其中枢神经生物学机制在整体上与调节下丘脑-垂体-肾上腺轴有关^[9]。疏泄的意思是疏通畅达全身气机,肝的特点是喜条畅顺达,恶抑郁不舒,这均与情志有关。所以肝主疏泄的重要功能之一就是调畅情志,且直接伤肝是情志致病的主要方式^[10]。情志与情绪不同,情志重视的是情绪的生理机制和情绪在疾病发生、发展和预防过程中的作用,是情绪的表现^[11]。情绪从本质上看包含正性情绪和负性情绪^[12],典型的负性情绪主要包含抑郁和焦虑这两种情绪状态。现代研究已经证实,情绪的发生与大脑边缘系统中的下丘脑、杏仁核群、隔区和海马的活动直接相关,因此,边缘系统为肝主疏泄的调控中枢^[13]。肝为刚脏,五志对应怒。肝疏泄失常,调畅情志作用失常,机体的情绪也会随着上述的变化做出相应的反应。

2005 年,Bechara A 等^[14]提出了情绪环路模型(emotion circuit model)来解释情绪产生的生理机制。假设在大脑皮层和皮下结构与躯体的反应状态之间存在一个称为身体环路(body loop)的功能回路负责加工各种情绪信息和身体反应,人们不同的情绪感受来源为外周生理反应模式在中枢脑区的映射。发现躯体状态的变化可通过神经内分泌等通路反馈到中枢,从而影响个体的主观感受和决策行为。下丘脑是情绪反应的重要表达中枢,个体对应激性刺激的知觉,会诱发下丘脑通过两条途径来调节生理反应:下丘脑-垂体-肾上腺-皮质激素;下丘脑-交感神经-肾上腺髓质-肾上腺素和去甲肾上腺素。

ACTH 主要来自于垂体前叶的分泌,是由 39 个氨基酸组成的一种线性多肽,是下丘脑-垂体-肾上腺轴(the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)的重要成员,它通过对皮质激素及促肾上腺皮质素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)的调节使 HPA 轴维持正常活性并促进肾上腺的发育。一般在紧张、焦虑或抑郁时促肾上腺皮质素的分泌量会增加。程宇航等^[15]的研究结果显示,抑郁症患者血浆 ACTH 的含量较健康人增高。本研究结果没有显示出纳入的乙型肝炎肝硬化患者的负性情绪与血清 ACTH 水平有密切关系。人类情绪的活动可能是一个涉及多层次结构系统相互作用的脑功能网络,涉及到多种生物学指标的相互作用,因此乙型肝炎肝硬化患者的负性情绪与 ACTH 的关系还有待于进一步研究。

NPY 是由 36 个氨基酸残基组成的神经活性肽,主要来源于交感神经血管周围纤维末端和肾上腺髓质。在中枢神经系统 NPY 广泛分布于与情感障碍密切相关的脑区^[16]。近年来,神经肽类物质在情感障碍发病机制中的作用被广泛关注^[17],且 NPY 与应激反应的强度有关^[18]。2012 年 Mickey BJ 等^[19]研究结果提示 NPY 涉及情绪调节和情感障碍,NPY 可能影响情感处理的过程^[20]。研究证实,NPY 可能通过下调下丘脑源性神经营养因子的表达水平和下丘脑-垂体-肾上腺轴的活动来发挥抗抑郁效果^[21]。抑郁症患者的外周与中枢神经系统 NPY 表达均降低^[22]。在焦虑行为发生时,机体的自身保护机制促使 NPY mRNA 表达,抑制交感神经的过度兴奋,减少儿茶酚胺的释放,缓解焦虑作用^[23]。本研究结果显示,乙型肝炎肝硬化患者按照负性情绪的判定方法,可分为有负性情绪组和无负性情绪组,且无负性情绪患者的血清 NPY 水平高于有负性情绪组患者。同样的肝疏泄失常,但是对于无负性情绪组患者,可能是负性情绪发生时机体促使 NPY 表达,抑制交感神经的过度兴奋,缓解负性情绪作用。

本研究从情绪产生的生理机制方面选取相应的生物学指标,按照肝硬化的中医发生机理,探讨乙型肝炎肝硬化患者的负性情绪与血清 NPY、ACTH 的相关性,试图为肝主疏泄调畅情志的具体中枢神经机制提供依据。本研究的不足之处在于样本量偏小,进一步研究需扩大样本量,选取多种生物学指标,以期探讨乙型肝炎肝硬化患者的负性情绪与生物学指标间的相关性。

(致谢:特别感谢李永纲、杨慧银、孙凤霞、江宇泳、

刘燕玲、郭朋、陈盛铎、张秋云、李秀慧、毛德文、张厂、刘汶、葛舰、田露、李宁、赵丰润、赵丽红、王思颖、李昕、李婷婷提供的帮助)

参 考 文 献

- [1] 武文柳, 兰凤敏. 心理干预对肝硬化病人抑郁和焦虑状态的影响[J]. 现代临床护理, 2009, 8(4): 49-51.
- [2] 叶蕾, 朱肖鸿, 朱翔贞. 慢性乙型肝炎肝硬化患者情绪改变及相关因素分析[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(2): 97-98.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [4] 贾继东, 李兰娟. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 肝脏, 2011, 16(1): 2-16.
- [5] 葛舰, 薛晓琳, 王天芳, 等. 乙型肝炎肝硬化患者疲劳与负性情绪的关系研究[J]. 天津中医药, 2014, 31(2): 81-82.
- [6] 何益, 熊伍军. 天冬氨酸转氨酶与丙氨酸氨基转移酶比值和 Child Pugh 评分对肝硬化预后的评估[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2005, 13(6): 28-30.
- [7] 陈灏珠主编. 实用内科学[M]. 第 10 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 1673-1689.
- [8] 薛晓琳, 王天芳, 李昕, 等. 从“肝藏血主疏泄”功能失调角度探讨肝硬化的发生机理[J]. 世界中医药, 2013, 8(2): 121-124.
- [9] 严灿, 徐志伟. 肝主疏泄调畅情志功能的中枢神经生物学机制探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(5): 459-462.
- [10] 乔明琦, 王文燕, 张惠云, 等. 肝气逆肝气郁两证病因流行病学调查及情志致病方式研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 37(2): 117-119.
- [11] 宋炜熙, 胡随瑜. 论情志与情绪的异同[J]. 山东中医药大学学报, 2003, 27(4): 252.
- [12] 黄丽, 杨廷忠, 季忠民. 正负性情绪量表的中国人适用性研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2003, 17(1): 54-56.
- [13] 岳广欣, 陈家旭, 王竹风. 肝主疏泄的生理学基础探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(2): 1-3.
- [14] Bechara A, Damasio H, Antonio R. The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision[J]. Games Econom Behav, 2005, 52: 336-372.
- [15] 程宇航, 何山, 王敏玲, 等. 抑郁症患者血浆精氨酸加压素与促肾上腺皮质激素增高的关系[J]. 临床精神医学杂志, 2012, 22(4): 258-260.
- [16] Heilig M. The NPY system in stress, anxiety and depression[J]. Neuropeptides, 2004, 38(4): 213-224.
- [17] Morales-Medina JC, Dumont Y, Quirion R. A possible role of neuropeptide Y in depression and stress[J]. Brain Res, 2010, 1314: 194-205.
- [18] 房财富, 唐洪梅, 廖小红, 等. 肠激安胶囊对 IBS-D 模型大鼠脑肠轴中 NPY mRNA 表达及 ACTH 含量的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(7): 948-952.
- [19] Mickey BJ, Zhou Z, Heiteg MM, et al. Emotion processing, major depression, and functional genetic variation of neuropeptide Y[J]. Arch Gen Psychiatry, 2011, 68(2): 158-166.
- [20] Domschke K, Dannlowski U, Hohoff C, et al. Neuropeptide Y (NPY) gene: impact on emotional processing and treatment response in anxious depression[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2010, 20(5): 301-309.
- [21] Gelfo F, Tirassa P, De Bartolo P, et al. NPY intra-peritoneal injections produce antidepressant-like effects and down-regulate BDNF in the rat hypothalamus[J]. CNS Neurosci Ther, 2012, 18(6): 487-492.
- [22] 杨敏. 帕罗西汀对抑郁症患者血浆中 P 物质和神经肽 Y 的影响[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(6): 1042-1043.
- [23] 王金宝, 朱秀娥, 刘纪猛, 等. 大鼠焦虑模型血浆神经肽 Y 的变化[J]. 医药论坛杂志, 2008, 29(5): 5-7.

(收稿: 2014-09-24 修回: 2015-07-28)