

# 气体信号分子 CO 和 H<sub>2</sub>S 与抑郁症之间的 的相关研究

程素满<sup>1</sup>, 陈金峰<sup>2</sup>, 李志榕<sup>1</sup>

(1. 开封市第五人民医院, 中国河南 开封 475003; 2. 开封大学 化学工程学院, 中国河南 开封 475000)

**摘要:** 为了探讨气体信号分子一氧化碳(carbon monoxide, CO)及硫化氢(hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S)与抑郁症之间的关系。选取抑郁症患者 40 例作为实验组, 同时选取健康人 40 例作为对照组, 两组在年龄、性别、肝功能、肾功能、血糖浓度等基本资料方面均无统计学差异( $P>0.05$ ), 同时检测两组血浆 CO、H<sub>2</sub>S 的浓度和过氧化氢酶(catalase, CAT)的活性。研究发现实验组血浆 CO 含量和 CAT 活性均高于对照组, 而 H<sub>2</sub>S 的含量低于对照组, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ); 实验组血浆中 CO 和 H<sub>2</sub>S 的含量呈直线负相关关系, 但和 CAT 没有直接关系。结果提示内源性 CO、H<sub>2</sub>S 与抑郁症之间存在着一定关系, 氧化应激参与了反应。

**关键词:** 抑郁症; 一氧化碳(CO); 硫化氢(H<sub>2</sub>S)

中图分类号: R395.4

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2014)05-0407-04

## Role of Plasma Carbon Monoxide and Hydrogen Sulfide in Depression

CHENG Su-man<sup>1</sup>, CHEN Jin-feng<sup>2</sup>, LI Zhi-rong<sup>1</sup>

(1. The Fifth People's Hospital of Kaifeng City, Kaifeng 475003, Henan, China; 2. The Chemical Engineering College, Kaifeng University, Kaifeng 475000, Henan, China)

**Abstract:** To investigate the role of carbon monoxide (CO) and hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) in patients with depression. A total of 40 patients with depression and 40 healthy persons were employed in the current study, who did not show significant differences in age, sex, liver damage, renal function and blood glucose concentration ( $P>0.05$ ). Plasma levels of CO and H<sub>2</sub>S concentrations as well as catalase activity were determined in both depression and healthy groups. The result showed both of plasma CO level and catalase activity in depression group were significantly higher than that in healthy group, while plasma H<sub>2</sub>S level was lower in patients with depression compared with the healthy group ( $P<0.05$ ). Further data analysis indicated that the plasma level of CO and H<sub>2</sub>S in depression patients was negatively correlated. Briefly, endogenous plasma CO and H<sub>2</sub>S might play important roles in the regulation of depression, and oxidative stress was involved in the reaction.

**Key words:** depression; carbon monoxide (CO); hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S)

(*Life Science Research*, 2014, 18(5): 407~410)

抑郁症具有高发病、高复发、高致残和发病年龄广泛的特点, 目前已成为全球关注的重要精神心理疾病。抑郁症发生的病理生理过程与神经内分泌功能紊乱、神经递质代谢障碍及神经可塑性

的异常等一系列脑内细胞功能的改变有关<sup>[1]</sup>。抑郁症患者体内去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)或多巴胺(dopamine, DA)水平降低或其受体功能低下, 下丘

收稿日期: 2014-05-12; 修回日期: 2014-06-19

基金项目: 开封市科技局重点计划项目(130368)

作者简介: 程素满 (1975-), 女, 河南开封人, 副主任医师, 硕士, 主要从事精神病学的临床及研究工作, Tel: 0371-23924021, E-mail: cjfchengssman@163.com。

脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)通过与脑内单胺类神经递质的相互作用,可能参与抑郁症的发病过程<sup>[2]</sup>。而谷氨酸受体也与抑郁症的发生关系密切<sup>[3]</sup>,其中甲基-D-天冬氨酸受体通过上调海马组织中BDNF因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)起到抗抑郁作用<sup>[4]</sup>,进一步研究暗示抑郁状态下海马神经重塑障碍可能和对细胞生长、发育和凋亡起调控作用的Notch1信号系统有关<sup>[5]</sup>。但关于气体信号分子H<sub>2</sub>S(hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S)和CO(carbon monoxide, CO)是否参与了抑郁症的发生报道不多,文中探讨这两种气体信号分子在抑郁发病中的变化和效应,及与过氧化氢酶(catalase, CAT)之间的关系,为深入研究抑郁症的发病机制提供依据。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

来自2012年08月~2013年05月开封市第五人民医院的抑郁症患者。纳入标准:1)符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第3版(CCMD-3)抑郁症诊断标准;2)汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)17项总分 $\geq 17$ 分和汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA) $\geq 14$ 分。排除标准:1)器质性精神障碍所致抑郁;2)精神活性物质和非成瘾物质所致抑郁。共收集40例患者,其中男21例,女19例,年龄30~50岁,平均(43.2 $\pm$ 4.2)岁。同时选取健康体检者为对照组,纳入标准:1)无躯体疾病和精神疾病;2)无精神活性物质滥用史。共收集对照组40例,其中男23例,女17例,年龄30~50岁,平均(41.8 $\pm$ 4.0)岁。两组在性别、年龄方面的比较经统计学处理,均无显著性差异( $P>0.05$ )。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 标本采集及处理

对照组及实验组均取清晨空腹静脉血2 mL,置于肝素处理过的抗凝管中,4 000 r/min离心10 min,分离血浆,EP管密封后立即-70℃保存待测,测定前将标本室温复融,4 000 r/min离心10 min,取适量上清进行测定。

#### 1.2.2 血浆中H<sub>2</sub>S、CO和CAT的检测方法

血浆中H<sub>2</sub>S测定采用去蛋白法进行,首先在试管中加入0.5 mL 10 g/L醋酸锌和0.1 mL血浆样本,震荡混匀,再分别加入0.5 mL 20 mmol/L对苯二胺盐酸盐和0.5 mL 30 mmol/L三氯化铁,

室温孵育20 min使显色完全,最后加入10%三氯醋酸1 mL使蛋白完全沉淀,加2.5 mL蒸馏水补足体积至5 mL,充分混匀,6 000 r/min离心5 min,吸取上清液,用分光光度计检测670 nm波长处的吸光度,根据H<sub>2</sub>S标准曲线计算上清液中H<sub>2</sub>S的含量;血浆中CO的测定,按照上海博舜生物提供的人CO ELISA检测试剂盒操作步骤进行操作;采用钼酸铵比色法测定CAT的活性,CAT活性单位定义为:37℃,pH 7.0时,每分钟分解1  $\mu$ mol/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>所需的酶量。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS19.0统计软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\pm s$ )表示,实验组和对照组血浆中CO、H<sub>2</sub>S的浓度和CAT的活性比较均采用独立样本 $t$ 检验,实验组中H<sub>2</sub>S、CO和CAT的关系采用Spss软件Pearson相关分析进行,检验水准 $\alpha$ 为0.05。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

为了排除肝功能、肾功能不全者、血液系统疾病等,对对照组和实验组的一般临床资料进行检测(见表1),两组在肝功能、肾功能、血糖浓度、电解质平衡等基本资料方面比较均无统计学差异( $P>0.05$ ,表1)。

表1 两组的临床指标

Table 1 Clinical data from the two groups

Clinical data	n=40	
	Control group	Experimental group
Glutamic-pyruvic transaminase/(mmol·L <sup>-1</sup> )	32.4 $\pm$ 3.6	35.1 $\pm$ 3.0*
Glutamic oxalocetic transaminase/(mmol·L <sup>-1</sup> )	28.3 $\pm$ 2.1	27.7 $\pm$ 2.4*
Total protein/(g·L <sup>-1</sup> )	65.8 $\pm$ 4.2	63.7 $\pm$ 4.4*
Blood urea nitrogen/(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.3 $\pm$ 0.8	4.4 $\pm$ 0.8*
Creatinine/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	87.7 $\pm$ 6.2	91.5 $\pm$ 6.8*
Blood glucose/(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.9 $\pm$ 0.8	5.0 $\pm$ 0.5*
K <sup>+</sup> /(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.5 $\pm$ 0.7	4.4 $\pm$ 0.9*
Cl <sup>-</sup> /(mmol·L <sup>-1</sup> )	107.0 $\pm$ 7.9	105.0 $\pm$ 8.2*
Na <sup>+</sup> /(mmol·L <sup>-1</sup> )	142.0 $\pm$ 10.8	148.0 $\pm$ 11.1*

注: \*与对照组比较,  $P>0.05$ 。

Notes: \*: Compared with the control group,  $P>0.05$ .

### 2.2 对照组和实验组血浆CO和H<sub>2</sub>S浓度的比较

对照组和实验组血浆中CO含量分别为(46.2 $\pm$ 4.18)  $\mu$ mol/L和(65.3 $\pm$ 5.29)  $\mu$ mol/L,两者差异具有显著的统计学意义( $t=10.70$ ,  $P=0.005$ );对照组和实验组血浆中硫化氢的含量分别是(54.9 $\pm$ 6.50)  $\mu$ mol/L和(36.6 $\pm$ 3.28)  $\mu$ mol/L(见表2),两者差异具有显著的统计学意义( $t=14.34$ ,  $P=0.002$ )。

表 2 两组中 CO 和 H<sub>2</sub>S 的浓度和 CAT 活性(n=40)  
Table 2 The concentration of CO, H<sub>2</sub>S and the activity of CAT from the two groups(n=40)

	Control group	Experimental group
CO/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	46.2 $\pm$ 4.18	65.3 $\pm$ 5.29*
H <sub>2</sub> S/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	54.9 $\pm$ 6.50	36.6 $\pm$ 3.28*
CAT/(kU $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	12.8 $\pm$ 2.47	21.5 $\pm$ 3.70*

注: \*与对照组比较,  $P<0.05$ 。

Notes: \*: Compared with the control group,  $P<0.05$ .

### 2.3 实验组血浆 H<sub>2</sub>S 和 CO 浓度的相关性

在实验组血浆中, H<sub>2</sub>S 和 CO 浓度呈负相关性 ( $r=-0.814$ ,  $P=0.018$ ), 如图 1 所示, 而在对照组中两者没有显著相关性( $r=0.252$ ,  $P=0.21$ )。

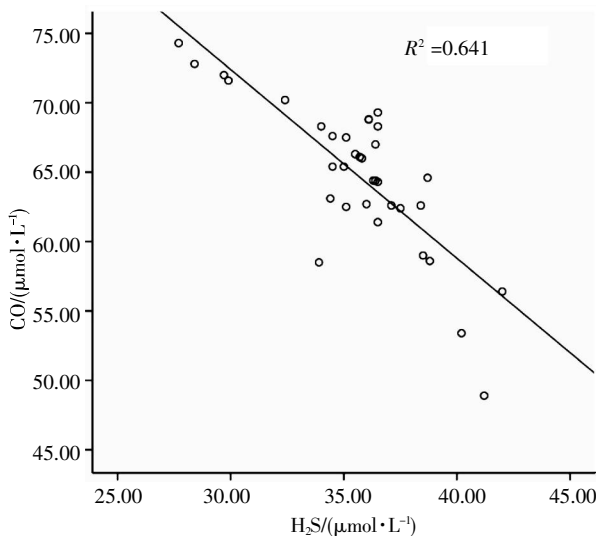


图 1 实验组 H<sub>2</sub>S 和 CO 的相互关系

Fig.1 The correlation of H<sub>2</sub>S and CO from experimental group

### 2.4 对照组与实验组血浆 CAT 活性的比较

氧化应激与气体信号分子间存在着密切关系, 为此测得对照组和实验组血浆中 CAT 的活性分别是 (12.8 $\pm$ 2.47) kU/L 和 (21.5 $\pm$ 3.70) kU/L, 见表 2, 两者差异具有显著的统计学意义 ( $t=8.87$ ,  $P=0.005$ ), 如表 2 所示, 但实验组中 CAT 的活性和 H<sub>2</sub>S 和 CO 的含量没有显著相关性( $r=0.152$ ,  $P=0.15$ ;  $r=0.276$ ,  $P=0.23$ )。

## 3 讨论

近年的研究暗示气体信号分子参与抑郁症的发生。一氧化氮(nitric oxide, NO)作为神经系统重要的信使分子和神经递质可能在抑郁症的发病机制和病程中起重要作用。NO 主要通过两方面对其脑部起损害作用, 一是通过损伤 DNA、蛋白质和磷脂膜加速自由基氧化反应进程, 如对海马神

经元损伤, 过量的 NO 可生成毒性代谢产物而损伤其他神经元; 二是通过促进 HPA 轴, 引起高糖皮质激素的分泌, 从而损伤脑组织。NO 与 H<sub>2</sub>S 与 CO 气体信号分子体系之间存在着相似的性质以及相互作用和影响, 例如外源性 H<sub>2</sub>S 能降低 NO 含量, 增加 CO 含量<sup>[6]</sup>。CO 主要由血红素加氧酶(heme oxygenase, HO) 氧化分解血红素产生, 有重要的保护功能和治疗作用。低浓度 CO 通过丝裂原激活的蛋白激酶有关途径特异地和选择性地抑制脂多糖诱导的肿瘤坏死因子 TNF $\alpha$ 、白介 IL-1 $\beta$  和巨噬细胞炎性蛋白-1 $\beta$  表达, 增加脂多糖诱导的抗炎细胞因子 IL-10 表达<sup>[7]</sup>, CO 能抑制视网膜缺血的细胞凋亡和神经炎, 减少神经元的缺血和再灌注损伤引起神经细胞的死亡<sup>[8]</sup>, 如果对神经组织中 CO 主要产生酶血红素氧合酶 HO-2 的选择性缺失就会增加细胞凋亡, 导致小脑颗粒层中的神经元死亡增加<sup>[9]</sup>。CO 作为一种新型的神经递质参与学习和记忆过程、长时程增强效益、脊索神经痛觉传递、括约肌松弛、激素的释放等系列中枢神经系统活动。CO 作为中枢神经系统一个重要的发热介质, 可通过前列腺素依赖性途径和部分依赖于可溶性鸟苷酸环化酶的激活而升高体温<sup>[10]</sup>。本实验通过采集人体外周静脉血, 用 ELISA 法检测实验组和对照组血浆 CO 水平, 研究结果显示, 实验组 CO 水平较对照组高, 两组数据的差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), 分析认为, CO 参与了抑郁症的发生。

H<sub>2</sub>S 作为一种新型气体信号分子, 主要来自于依赖于 5'-磷酸吡多醛的胱硫醚- $\beta$ -合成酶(cystathionine- $\beta$ -synthase, CBS)和胱硫醚- $\gamma$ -裂解酶(cystathionine- $\gamma$ -lyase, CES)催化胞浆内 L-半胱氨酸底物作用而产生。H<sub>2</sub>S 参与学习和记忆的调节, 发挥类似神经递质的中枢调节作用, 参与了精神分裂症认知功能障碍的病理生理过程<sup>[11]</sup> 和老年性痴呆(alzheimers disease, AD)患者认知能力下降的过程, 且后者随 CBS 活性的降低而下降<sup>[6]</sup>, 能以 cAMP 作为信号转导的第二信使而增加 NMDA 受体的活动, 增强海马长时程增强的诱导<sup>[12]</sup>。H<sub>2</sub>S 还能对抗氧化应激, 保护神经元, 促进抗氧化酶的生成, 减轻神经元内 HClO、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、Hcy、 $\beta$ -淀粉样蛋白、MPP<sup>+</sup>等因素引起的氧化应激损伤<sup>[13]</sup>。研究结果也发现实验组 H<sub>2</sub>S 的含量低于对照组( $P<0.05$ ), 分析认为 H<sub>2</sub>S 浓度的降低与抑郁症的发生存在着关系, 同时与 CO 之间存在着负相关性, 而且实验

组 CAT 的活性大于正常对照组, 这可能与机体为防止出现某些氧化应激症状, 抗氧化剂产生补偿性活性, 防止自由基产生高度破坏性有关<sup>[14]</sup>, 说明信号分子间存在着相互协调和交互的关系。CO 和 H<sub>2</sub>S 气体信号分子关系的深入研究将对抑郁症的发生机理提供重要的临床价值。

### 参考文献(References):

- [1] 李则攀, 张晨, 方贻儒. 细胞因子在抑郁症中的作用机制[J]. 中国神经精神疾病杂志 (LI Ze-zhi, ZHANG Chen, FANG Yi-ru. Effect and mechanism of cytokine in depression[J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases), 2013, 39(2): 115-119.
- [2] 李喆, 孙学礼. 下丘脑-垂体-肾上腺轴与抑郁症的相关性[J]. 中国临床康复 (LI Zhe, SUN Xue-li. Correlation between hypothalamus-pituitary-adrenal gland and depression[J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation), 2006, 10(42): 130-133.
- [3] 王楠, 张广芬. 谷氨酸受体在抑郁症中的作用[J]. 医学研究生学报(WANG Nan, ZHANG Guang-fen. Roles of glutamate receptors in depression[J]. Journal of Medical Postgraduates), 2012, 25(3): 304-307.
- [4] 胡益民, 杨春, 周志强, 等. N-甲基-D-天冬氨酸受体及其亚型受体拮抗剂对抑郁大鼠的影响[J]. 医学研究生学报(HU Yi-min, YANG Chun, ZHOU Zhi-qiang, et al. Antidepressant effect of NMDA receptor and its sub-receptor antagonists in rats[J]. Journal of Medical Postgraduates), 2012, 25(10): 1012-1014.
- [5] 李元, 戴志萍, 隋毓秀. 抑郁状态下大鼠海马 Notch1 信号系统的改变[J]. 中国神经精神疾病杂志(LI Yuan, DAI Zhi-ping, SUI Yu-xiu. The altered change of Notch1 signaling in depressed rats[J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases), 2011, 37(11): 641-645.
- [6] 陈涛, 贾佳, 周发明, 等. 硫化氢对阿尔茨海默病大鼠海马信号分子一氧化氮和一氧化碳的影响[J]. 中国老年保健医学 (CHEN Tao, JIA Jia, ZHOU Fa-min, et al. Effects of hydrogen sulfide on nitric oxide and carbon monoxide in hippocampus of Alzheimer's Disease rats[J]. Chinese Journal of Geriatric Care), 2012, 10(2): 11-14.
- [7] OTTERBEIN L E, BACH F H, ALAM J, et al. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway[J]. Nature Medicine, 2000, 6(4): 422-428.
- [8] SCHALLNER N, FUCHS M, SCHWER C L, et al. Postconditioning with inhaled carbon monoxide counteracts apoptosis and neuroinflammation in the ischemic rat retina[J]. PLoS One, 2012, 7(9): 1-14.
- [9] DORÉ S, GOTO S, SAMPEI K, et al. Heme oxygenase-2 acts to prevent neuronal death in brain cultures and following transient cerebral ischemia[J]. Neuroscience, 2000, 99(4): 587-592.
- [10] JANG C G, LEE S J, YANG S I, et al. Carbon monoxide as a novel central pyrogenic mediator[J]. Archives of Pharmacal Research, 2002, 25(3): 343-348.
- [11] 张国富, 任彩丽, 祁曙光, 等. 精神分裂症血浆硫化氢、同型半胱氨酸水平及其关系[J]. 中国神经精神疾病杂志(ZHANG Guo-fu, REN Cai-li, QI Shu-guang, et al. Analysis plasma levels and the correlation of hydrogen sulfide and homocysteine in Schizophrenia[J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases), 2010, 36(8): 504, 512.
- [12] KIMURA H. Hydrogen sulfide induces cyclic AMP and modulates the NMDA receptor[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2000, 267(1): 129-133.
- [13] HU L F, LU M, TIONG C X, et al. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide on Parkinson's disease rat models[J]. Aging Cell, 2010, 9(2): 135-146.
- [14] 金小荣, 秦俊法, 楼蔓藤, 等. 氧化应激与艾滋病[J]. 广东微量元素科学 (JIN Xiao-rong, QIN Jun-fa, LOU Man-teng, et al. Oxidative stress and AIDS[J]. Guangdong Trace Elements Science), 2009, 16(8): 1-20.