

اثر داروی ضد افسردگی آمی تریپتیلین بر روی سیستم ایمنی

دکتر نعمت‌ا... خوانساری، استاد گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر پرویز جعفری، محقق، دانشگاه نیوجرسی آمریکا
دکتر جان دوکان، محقق، دانشگاه نیوجرسی آمریکا

The Effect of Anti-Depressant Amitriptyline on the Immune System

SUMMARY

We have studied the effect of amitriptyline, a tricyclic anti-depressant drug on several immune parameters of the Balb/c mice in order to evaluate its immunomodulatory effects. Results showed that amitriptyline will potentiates all of the immunocytes functions except for the production of PGE₂ by LPS stimulated monocytes. We have also showed that amitriptyline can normalise the immunosuppressive effect of dexamethasone on mice (experimental stress). These results suggest that one of the mechanisms of action of the tricyclic anti-depressant drugs might be through the modulation of the immune system which has been suppressed by stress or distress.

خلاصه

میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از داروی فوق تزریق شد. سپس، طحال آنها برداشته شد و سلولهای لنفاوی طحال برای بلاست ترانسفورماسیون بوسیله میتوزهای مختلف، MLC و ترشح سیتوکاینهای Igs، IL-1، IL-2، PGE₂ آزمایش شدند. نتایج بدست آمده نشان داد که در موشهای سالم مقدار PGE₂ در

در این مطالعه، اثر داروی ضد افسردگی آمی تریپتیلین بر روی پارامترهای سیستم ایمنی ارزشیابی گردید. آزمایشهایی بر روی دو سری از موشهای سالم و موشهایی که بوسیله دگزامتازون سیستم ایمنی آنها تضعیف شده بود (با ایجاد استرس تجربی) انجام گرفت. به موشهای هر دو گروه روزانه بمدت یک هفته ۴۵

خواهد شد. پس جای تعجب نخواهد بود اگر مشاهده شود که داروهای ضدافسردگی اثر مفیدی روی سیستم ایمنی بدن داشته باشند. یکی از مکانیسمهای عمل داروهای ضدافسردگی اثرات ضددرد و آرام‌کننده آنها است (۶)، درحقیقت با بالا بردن سطح تحمل و مقاومت (tolerance) بدن سبب جلوگیری از یک استرس روانی و یا فیزیکی می‌شوند. مطالعات اخیر نشان داده که در اثر استرس میزان ترشح ACTH سرم بالایی رود و ازدیاد ترشح ACTH سبب ضعف سیستم ایمنی می‌شود بنابراین، جلوگیری از استرس یعنی برطرف نمودن ضعف سیستم ایمنی که در اثر بالا رفتن میزان ACTH ایجاد شده است (۱).

باتوجه به مطالب فوق، آزمایشگاه ما برآن شد تا اثر یکی از داروهای ضدافسردگی بنام آمی‌تریپتیلین را که مصرف زیادی در آمریکا دارد، روی سیستم ایمنی موشهای نوع Balb/c مطالعه نماید.

روشها

موشهای از نوع Balb/c ماده که حدود سنین شش تا هشت هفته بودند به چهارگروه، هر گروه متشکل از چهار موش، که در قفسهای جداگانه با آب و غذای کنسانتره استاندارد و از نظر حرارت اطاق و مقدار نور روزانه نیز برابر استاندارد توصیه شده نگهداری می‌شدند، تقسیم شدند. بعد از یک هفته که موشها به محیط جدید عادت نمودند، تجربیات آغازگردید. در این موقع تمام موشها بظاهر سالم و عاری از هرگونه عوارض آشکار بودند. یک گروه بعنوان کنترل در نظر گرفته شد و به آنها روزانه به مقدار ۰/۳ میلی‌لیتر محلول سرم فیزیولوژیک تزریق شد. به گروه دوم روزانه ۰/۳ میلی‌لیتر از محلول حاوی ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دگزامتازون تزریق شد و بعد از دو ساعت ۰/۳ میلی‌لیتر از محلول آمی‌تریپتیلین حاوی ۴۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شد. گروه چهارم روزانه ۰/۳ میلی‌لیتر محلول حاوی ۴۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن آمی‌تریپتیلین تزریق شد؛ تزریقات داخل صفاقی بودند و این کار مدت یک هفته ادامه داشت. بعد از اتمام تزریقات،

اثر تزریق آمی‌تریپتیلین کاهش یافته، در صورتیکه سنتز و ترشح بقیه سیتوکاینها و همچنین (proliferation) سلولهای طحال در مجاورت میتوزنها افزایش پیدا کرده بود، این پارامترها که در موشهایی که به آنها دگزامتازون تزریق شده بود کاهش یافته بود با تزریق آمی‌تریپتیلین جبران گردید. نتایج حاصل حاکی از آن است که آمی‌تریپتیلین اثر تقویتی بر روی سیستم ایمنی دارد و در درمان دپرسیونهای روانی که یک نوع استرس نیز محسوب می‌شوند با تقویت سیستم ایمنی می‌تواند از عوارض ناشی از استرس جلوگیری نماید.

مقدمه

شواهد موجود نشان می‌دهد که استرسهای فیزیکی، شیمیایی، روانی و محیطی باعث تضعیف سیستم ایمنی می‌شوند (۱). این ضعف سیستم ایمنی اغلب سبب بروز بیماریهای عفونی و یا ایجاد تومورهای بدخیم می‌گردد (۲). برای جلوگیری از این پدیده، دو راه حل را می‌توان در نظر گرفت: از بین بردن استرس و یا تقویت سیستم دفاعی بدن، باتوجه به ازدیاد منابع استرس در دنیای صنعتی امروز بویژه وجود استرسهای محیطی، از بین بردن استرس حتی کم نمودن میزان استرس وارده بسیار مشکل یا غیرممکن می‌باشد. بنابراین، بهترین چاره برای جلوگیری از عوارض استرس، تقویت نمودن سیستم دفاعی بدن می‌تواند باشد. خوشبختانه مطالعات اخیر حاکی از آن است که می‌توان با استفاده از مواد تقویت‌کننده سیستم دفاعی اثرات زیان‌آور استرسها را به حداقل رسانید (۴). تعداد بسیاری از این مواد تقویت‌کننده سیستم ایمنی تاکنون شناخته شده و به مصرف گرفته شده‌اند. اگرچه استفاده از این مواد هر ساله افزایش می‌یابد ولی متأسفانه، اغلب، مکانیسم اثر آنها کاملاً شناخته نشده است.

رابطه بسیار نزدیکی بین سیستمهای دفاعی، عصبی و غدد درون‌ریز با یکدیگر سبب می‌شود که این سیستمها یکدیگر را تحت کنترل مداوم داشته باشند (۵)، در نتیجه، اختلال در اعمال فیزیولوژیکی یکی از این سیستمها باعث اختلال در دیگری نیز

آنتی ژن می‌باشد و بنابراین، نتایج حاصل بیانگر این است که آمی‌تریپتیلین می‌تواند پاسخ ایمنی را تقویت نماید. همانطوری که این نتایج نشان می‌دهد اثر تضعیف‌کنندهٔ دگزامتازون نیز بوسیلهٔ این داروی ضدافسردگی جبران می‌شود و بحد طبیعی می‌رسد.

تست MLC نیز که یک شاخص تحریک‌پذیری و فعال‌شدن سلولهای T سیتوتوکسیک است بوسیلهٔ تزریق آمی‌تریپتیلین افزایش می‌یابد. همچنین این تجربیات حاکی از آن است که اثر تضعیف‌کنندهٔ دگزامتازون روی سلولهای سیتوتوکسیک را می‌توان با آمی‌تریپتیلین خنثی نمود (جدول ۱).

اثر داروی ضدافسردگی آمی‌تریپتیلین روی ترشح ایمونوگلوبولینها و سیتوکاینهای مختلف که بوسیلهٔ سلولهای B (ایمونوگلوبولینها)، سلولهای T (IL-2) و ماکروفاژها (IL-1, PGE₂) سنتز و ترشح می‌شوند در جدول ۲ نشان داده شده است. این نتایج نشان می‌دهد که داروی فوق ترشح Igs (immunoglobulines) IL-1 و IL-2 را که بوسیلهٔ تزریق دگزامتازون کاهش پیدا کرده بودند می‌تواند افزایش دهد تا بحدی که به میزان طبیعی برسند. در غیاب اثر دگزامتازون، داروی فوق اثر تقویت‌کننده روی سنتز و ترشح سیتوکاینهای فوق دارد. در مورد PGE₂ که یک عامل سرکوبگر برای سیستم ایمنی محسوب می‌شود این تنظیم معکوس انجام می‌شود، یعنی با تزریق دگزامتازون مقدار PGE₂ افزایش پیدامی‌کند درحالی‌که با تزریق آمی‌تریپتیلین مقدار ترشح این سیتوکاین کاهش یافته و به مقدار طبیعی می‌رسد بنابراین، ممکن است که افزایش فعالیت سلولهای لنفاوی که در نتیجهٔ تزریق داروی ضدافسردگی مشاهده می‌شود از طریق اثر این دارو بر روی ماکروفاژها باشد که سبب کاهش ترشح PGE₂ می‌شود.

بحث

امروزه این عقیده که انواع استرسها اعم از روانی، فیزیکی و یا دارویی سبب ازدیاد ACTH می‌شوند (۱۱) و ACTH سبب کاهش اعمال فیزیولوژیک سیستم ایمنی می‌شود کاملاً مقبول

موشها را از طریق جدانمودن سر کشته، طحال را خارج نموده و سلولهای طحال را جدا و سپس آزمایشهای زیر بطور *in vitro* انجام شد:

(۱) مقدار ایمونوگلوبولین ترشح شده از سلولهای طحال که در حضور Pokeweed mitogen به مقدار ۱۰ میلی‌گرم برای هر میلی‌لیتر بمدت یک هفته کشت شده بودند، به روش ELISA مشخص شد. روش این تست در مقاله‌های قبلی آمده است (۷).

(۲) مقدار IL-2 ترشح شده بوسیلهٔ سلولهای طحال که در مجاورت PHA (فیتو همآگلوتینین) به مقدار ۲ میکروگرم در هر میلی‌لیتر بمدت چهار و هشت ساعت کشت شده بودند بوسیلهٔ تست بیولوژیک طبق روش به چاپ رسیده (۸) اندازه‌گیری شد.

(۳) مقدار IL-1 و PGE₂ بعد از کشت سلولهای طحال در مجاورت لیپو پلی ساکارید (LPS) به مقدار ۵ میکروگرم در هر میلی‌لیتر و بمدت چهار و هشت ساعت بوسیلهٔ کیتهای تجارتي اندازه‌گیری شد.

(۴) اثر میتوزهای PHA و Concanavalin-A (Con-A) روی سلولهای طحال طبق روشهای به چاپ رسیده (۹) انجام شد.

(۵) تست MLC که نمایانگر تکثیر سلولهای سیتوتوکسیک در اثر تحریک بوسیلهٔ سلولهای غیرمتجانس می‌باشد به روش متداول انجام گردید (۱۰).

کلیهٔ تجربیات سه بار تکرار شد و نتایج بدست آمده از این تجربیات با استفاده از روشهای آماری t-test محاسبه و ارائه گردید.

نتیجه

نتایج بدست آمده از مطالعهٔ اثر داروی آمی‌تریپتیلین بر روی تکثیر سلولهای T بوسیلهٔ PHA و Con-A نشان می‌دهد که داروی فوق اثر تقویت‌کننده برای این سلولها دارد (جدول ۱). تکثیر، اولین مرحله از پاسخ ایمنی علیه یک مادهٔ خارجی یا

داروهای سه‌حلقه‌ای جلوگیری نمود. البته مهمتر از این یافته تئوری دیگری است که از این تحقیق نتیجه می‌شود، به این صورت که آیا می‌توان از داروهای تقویت‌کننده سیستم ایمنی مثل immunomodulators برای رفع عوارض ناشی از افسردگی استفاده نمود؟ این نوع داروها برخلاف داروهای سه‌حلقه‌ای عاری از عوارض جانبی و سمی شدید هستند و می‌توان آنها را بمدت زیادی و با عوارض جانبی بسیار محدود تجویز نمود بنابراین، ممکن است این داروها قادر باشند با تأثیرگذاردن روی سیستم اعصاب مرکزی با همان مکانیسمی که داروهای سه‌حلقه‌ای روی سیستم ایمنی اثر دارند متتها درخلاف جهت، عوارض ناشی از استرسهای روانی و افسردگی را برطرف نمایند. تحقیقات آینده در این زمینه به یقین جواب این سؤالات را خواهد داد.

در این تجربیات ما کوششی برای یافتن تمام مکانیسمهای اثر آمی‌تریپتیلین روی سیستم ایمنی ننمودیم ولی بنظر می‌رسد که حداقل یکی از مکانیسمهای موجود ممکن است از طریق اثر مستقیم این دارو روی سنتز و ترشح فاکتور منفی سیستم ایمنی یعنی PGE_2 باشد که مقدار آن با تزریق آمی‌تریپتیلین کاهش قابل توجهی پیدا می‌کند (جدول ۲). تحقیقات بیشتری نیاز است تا تمام مکانیسمهای درگیر در این زمینه را روشن نماید.

واقع شده است (۲). این ضعف سیستم ایمنی عامل بروز بسیاری از بیماریهایی است که معمولاً در سنین بالا و در اثر کهنسالی ایجاد می‌شوند. مثل ذات‌الریه‌های میکروبی و ویروسی و انواع مختلف سرطانها (۴). اگر تحریکات سیستم ایمنی که بوسیله استرس بروز می‌کنند سبب تضعیف سیستم ایمنی شود تقویت این سیستم هم بایستی اثر مثبت بر روی سیستم عصبی داشته باشد، زیرا غالب اعمال فیزیولوژیک بدن بصورت بازخوردی (feedback) عمل می‌نمایند و تنظیم می‌شوند. در این تجربیات ما برآن شدیم تا این فرضیه را مطالعه نمائیم و دریابیم که آیا داروهای سه‌حلقه‌ای (tricyclic) که یک کاهش‌دهنده ترشح نورآدرنالین هستند و همچنین خاصیت آنتی‌کولینرژیک نیز دارند (۱۲) می‌توانند روی سیستم ایمنی اثر بگذارند؟ نتایج بدست‌آمده از این تجربیات نشان داد که تئوری ما صحیح بود و آمی‌تریپتیلین که یک داروی سه‌حلقه‌ای است می‌تواند روی سنتز و ترشح سیتوکاینهای مهم که در پاسخ و تنظیم پاسخهای ایمنی نقش اساسی دارند اثر نموده و کاهش ترشح آنها را که در اثر استرس تجربی (تزریق دگزامتازون) ایجاد شده بود جبران نماید. این یافته بسیار مهم است، زیرا برای اولین بار مشاهده می‌شود که با تجویز این نوع داروها می‌توان از ضعف سیستم ایمنی که در اثر افسردگی ایجاد می‌شود با

جدول (۱)- مطالعه اثر داروی ضدافسردگی آمی تریپتیلین بر روی تکثیر سلولهای طحال در خارج از بدن

MLC CPM	Con-A ($1\mu\text{g/ml}$)	PHA ($2\mu\text{g/ml}$)	مواد تزریق شده
13530 ± 1238	163830 ± 1209	97290 ± 3015	سرم فیزیولوژی
8874 ± 964 (۰/۶)	89141 ± 1969 (۰/۵)	54650 ± 1241 (۰/۶)	دگزامتازون***
10921 ± 671 (۰/۸)	151362 ± 1178 (۰/۹)	134682 ± 993 (۱/۴)	دگزامتازون + ELAVIL***
15719 ± 1033 (۱/۲)	201367 ± 1395 (۱/۲)	176373 ± 1302 (۱/۸)	ELAVIL

* ۴۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن، تزریق روزانه بطور داخل صفاقی (IP) بمدت یک هفته
** شاخص تحریک

*** ۴۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن، تزریق روزانه بطور داخل صفاقی (IP) بمدت یک هفته

جدول (۲)- مطالعه اثر داروی ضدافسردگی آمی تریپتیلین بر روی تولید سیتوکاینهای مختلف بوسیله سلولهای طحال در خارج از بدن

PGE ₂ $\mu\text{g/ml}$	IL-2 cpm	IL-1 cpm	Igs* $\mu\text{g/ml}$	مواد تزریق شده
39 ± 4	8965 ± 612	5492 ± 421	23 ± 2	سرم فیزیولوژی
55 ± 7 (۱/۴)	3781 ± 446 (۰/۴)	2832 ± 119 (۰/۵)	$11 \pm 1/5$ (۰/۴۷)	دگزامتازون**
$32 \pm 4/5$ (۱/۲)	10947 ± 874 (۱/۲)	6824 ± 573 (۱/۲)	31 ± 6 (۱/۳)	دگزامتازون + ELAVIL***
36 ± 5 (۰/۹)	12794 ± 932 (۱/۴)	8102 ± 397 (۱/۴)	29 ± 3 (۱/۲)	ELAVIL

* Igs (ایمونوگلوبولینهای A, G, M)

** ۴۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن، تزریق روزانه بطور داخل صفاقی (IP) بمدت یک هفته

*** ۴۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن، تزریق روزانه بطور داخل صفاقی (IP) بمدت یک هفته

REFERENCES

- 1) Khansari, N, Murgu, AJ, & Faith, RE. (1990). Effect of stress on the immune system. *Immunol. Today*, 11,170-175.
- 2) Tecoma, ES, & Huey, LY. (1985). Psychic distress and immune response. *Life Sci.*, 36, 1799-1812.
- 3) Lock, S. (1982). Stress, adaptation and immunity: Studies in human. *Gen. Hospit. Psych.*, 4, 49-58.
- 4) Calabrese, JR, Kling, MA, & Gold, PW. (1987). Alteration in immunocompetence during stress, bereavement and depression: Focus on neuroendocrine regulation. *Am. J. Psych.* 144, 1123-1134.
- 5) Grossman, CJ. (1984). Regulation of the immune system by sex steroids. *Endocr. Rev.*, 5, 435-455.
- 6) Testa, R, Angelico, P, Abbiate, GA. (1987). Effect of citalopram, amineptine, imipramine and nortriptyline on stress-induced (footshock) analgesia in rats. *Pain*, 29, 247-255.
- 7) Khansari, N, Gustad, T. (1991). Effect of long-term, low dose growth hormone therapy on immune function and life expectancy of mice. *Mech. Aging Dev.*, 57, 87-100.
- 8) Khansari, N, Whitten, HD, Chou, YK, & Fudenberg, HH. (1984). Effect of polyvinyl pyrrolidone derivative compound on production of IL-1 by monocytes. *Biomed. & Pharmacother.*, 38, 308-311.
- 9) Khansari, N, Beauclair, K, & Gustad, T. (1989). Separation of bovine lymphocytes and granulocytes from blood by use of elutriation. *Am. J. Vet. Res.*, 50, 1263-1265.
- 10) Khansari, N, Petrini, M, Ambrogi, F, Goldschmit-Clermont, P, & Fudenberg, HH. (1984). Role of autorosette forming cell in antibody synthesis in vitro. *Immunobiol.*, 166, 1-11.
- 11) Mathews, PM, Forelich, CJ, & Sibbitt, WL. (1983). Enhancement of natural cytotoxicity by beta endorphin. *J. Immunol.*, 130, 1858-1662.
- 12) Gorizynski, RM, & Holms, W. (1989). Neuroleptic and anti-depressant drug treatment abolishes conditioned immunosuppression in mice. *Brain, Behav. Immun.*, 3, 312-319.