

双相 I 型障碍抑郁发作患者血清尿酸水平及其影响因素

陈红梅¹ 陈景旭¹ 梁雪梅² 刘可智² 王璇¹ 张立刚¹ 王绍礼¹

(1. 北京大学回龙观临床医学院 北京 100096; 2. 西南医科大学附属医院 四川 泸州 646000)

通信作者: 王绍礼 E-mail: wangshl82@sina.com)

【摘要】目的 调查双相 I 型障碍抑郁发作患者血清尿酸(UA)水平及其影响因素。方法 采用横断面研究,选取双相 I 型障碍抑郁发作患者(患者组)68 例和健康人群(对照组)68 例。采用全自动生化仪检测血清 UA 水平,采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评定患者抑郁严重程度。结果 患者组高尿酸血症(HUA)检出率高于对照组,差异有统计学意义(20.6% vs. 7.4% $P < 0.05$);患者组血清 UA 水平与对照组比较差异有统计学意义 [(310.31 ± 83.35) μmol/L vs. (282.47 ± 78.30) μmol/L, $P < 0.05$];患者组男性 UA 水平高于女性 [(344.40 ± 100.45) μmol/L vs. (296.10 ± 71.59) μmol/L, $P < 0.05$]。相关分析显示:UA 水平与性别和精神病家族史呈负相关($r = -0.28, -0.27$ P 均 < 0.05);与甘油三酯水平呈正相关($r = 0.34$ $P < 0.01$)。逐步多元回归分析显示,性别、阳性精神疾病家族史对血清 UA 水平有明显影响(P 均 < 0.01)。结论 双相 I 型障碍抑郁发作患者 UA 水平增高,并与性别、精神疾病家族史相关。

【关键词】 双相障碍; 抑郁发作; 尿酸; 高尿酸血症

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.01.003

Study on the level and relative factors of serum uric acid in the patients with depressive episodes of bipolar I disorder

CHEN Hong-mei¹, CHEN Jing-xu¹, LIANG Xue-mei², LIU Ke-zhi², WANG Xuan¹,
ZHANG Li-gang¹, WANG Shao-li^{1*}

(1. Beijing HuiLongGuan Hospital, Beijing 100096, China

2. The Affiliated Hospital of South-West Medical University, Luzhou 646000, China

* Corresponding author: WANG Shao-li, E-mail: wangshl82@sina.com)

【Abstract】 Objective To explore the serum levels of uric acid (UA) and relative factors in the patients with depressive episodes of bipolar I disorder. **Methods** The case-control study was used for the investing. A total of 68 inpatients with depressive episodes of bipolar disorder (patient group) and 68 healthy individuals (control group) were enrolled. Serum levels of UA was measured by automatic biochemical analyzer. Hamilton Depression Scale (HAMD) was used to evaluate the severity of depression. **Results** The prevalence rate of hyperuricemia (HUA) was 20.6% in the patient group and 7.4% in the control group ($P < 0.05$). There was a statistical difference in serum UA levels between the patient group and the control group [(310.31 ± 83.35) μmol/L vs. (282.47 ± 78.30) μmol/L, $P < 0.05$], and serum UA levels was higher in men than in women in the patient group [(344.40 ± 100.45) μmol/L vs. (296.10 ± 71.59) μmol/L, $P < 0.05$]. Correlation analysis showed gender and positive family history of mental illness had negatively correlation ($r = -0.28, -0.27$ $P < 0.05$) and triglyceride had positive correlation ($r = 0.34$, $P < 0.01$) with serum levels of UA. Stepwise multiple regression analysis showed gender and positive family history of mental illness were associated with serum levels of UA among the patients ($P < 0.01$). **Conclusion** The serum UA levels in the patients with depressive episodes of bipolar I disorder increases, which is associated with gender, positive family history of mental illness.

【Key words】 Bipolar disorder; Depression; Uric acid; Hyperuricemia

近年研究表明嘌呤功能紊乱可能在双相障碍的病理生理机制中起着重要作用^[1-2]。尿酸(uric acid, UA)是人类嘌呤代谢的唯一终产物,监测血清 UA 水平可间接反映嘌呤代谢情况^[3]。国外研究发现,双相障碍躁狂发作患者血清 UA 水平明显升高^[4-5],监测血清 UA 水平可作为急性躁狂的初筛^[6],而关于双相障碍抑郁发作患者的 UA 水平研

究文献较少。为此,本研究对双相 I 型抑郁发作患者血清 UA 水平及其影响因素进行探讨,为阐明双相障碍的发病机制寻找证据。

1 对象与方法

1.1 对象

患者组:本研究为横断面研究,采取顺序入组方法收集 2014 年 1 月-2015 年 10 月北京回龙观医院

项目基金:首都临床特色应用研究(Z131107002213099)

入院患者。入组标准: ①符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth edition, DSM-IV) 双相 I 型抑郁发作诊断标准; ②年龄 18~60 岁; ③汉族; ④纳入前从未进行精神科药物治疗或停用精神科药物超过 4 周。排除标准: ①伴有其他精神疾病、神经系统疾病或心血管疾病者; ②妊娠期或哺乳期妇女; ③药物、酒精及毒品滥用者; ④目前正在服用降糖药、降脂药、降压药者; ⑤4 周内应用电抽搐治疗, 或 6 个月内应用长效类抗精神病药物治疗者; ⑥正在服用可能影响 UA 水平的其他药物。符合入排标准患者共 68 例, 其中男性 20 例, 女性 48 例; 年龄(37.32 ± 13.79) 岁; HAMD 评分(31.29 ± 7.48) 分; 总病程(0.67~480) 月, 中位数 84 月; 本次病期(0.67~240) 月, 中位数 1.5 月; 受教育年限(8.88 ± 5.28) 年, 有精神病阳性家族史 19 例。对照组来自同期北京回龙观医院职工及周边社区健康志愿者。入组标准: ①无重大躯体疾病或遗传性疾病; ②年龄 18~60 岁; ③汉族; ④无精神障碍史及精神障碍家族史。排除标准: 同研究组。按照性别、年龄进行 1:1 匹配, 纳入健康对照组 68 例, 男性 20 例, 女性 48 例; 平均年龄(37.65 ± 11.12) 岁, 平均受教育年限(12.24 ± 3.10) 年。两组年龄、性别、受教育年限比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 饮食习惯均为荤素杂食。所有入组对象均签署知情同意书, 本研究获得北京回龙观医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

采用自制调查问卷收集被试社会人口学资料(包括年龄、性别等)及临床特征(精神障碍家族史、总病程、精神病史、住院前用药情况及既往治疗情况等)。研究开始前对研究人员进行 HAMD 一致性培训, 使组内相关系数(Intraclass Correlation Coefficient, ICC) ≥ 0.8。测量身高、体重、腰围、臀围。所有受试者脱外衣及鞋, 取立位测量身高及体重, 在肋骨下缘和髂前上棘的中间水平测量腰围, 在股骨粗隆水平面上测量臀围。计算体质指数(BMI)及腰臀比(WHR), BMI = 体重(kg) / 身高(m²), WHR = 腰围(cm) / 臀围(cm)。

1.2.2 血液样本采集及检测

患者于入院次日清晨, 空腹取静脉血 5 ml, 分离血清, 由同一测量技师采用美国 BECKMAN COULTER 全

自动生化分析仪(型号为 AU5800)测定血清 UA 水平, 血清 UA 含量用 PURO-PAP 法, 剂量单位为 μmol/L。按照正常人群实验室检验标准, 男性 UA ≥ 420 μmol/L, 女性 UA ≥ 360 μmol/L 者视为高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)。

1.3 统计方法

所有资料用 Epidata 3.1 输入, 采用 SPSS 19.0 进行分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示, 进行 t 检验或非参数检验; 分类资料以百分构成比(%)表示, 采用 χ^2 检验。按性别分为男性患者组、女性患者组、男性对照组、女性对照组, 四组 UA 水平呈正态分布, 四组间比较使用单因素方差分析, LSD 法进行组间两两比较。分类变量组间比较使用 χ^2 检验; 相关性分析计量连续变量采用 Pearson 相关分析, 定序变量采用 Spearman 相关分析, 多因素归因分析采用多重回归分析, 以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义, 均采用双侧检验。

2 结果

2.1 两组血清 UA 水平和 HUA 检出率比较

两组年龄($t = 0.15$, $P > 0.05$)、性别($\chi^2 = 0.00$, $P = 0.98$)比较差异无统计学意义。患者组 HUA 者 14 例, 检出率为 20.6%; 对照组 HUA 者 5 例, 检出率 7.4%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.96$, $P < 0.05$)。患者组 UA 水平高于对照组($t = -2.01$, $P < 0.05$)。按照性别进行分层分析, 患者组男性与女性之间、对照组男性与女性之间、患者组女性与对照组女性之间的血清 UA 水平差异均有统计学意义($F = 9.18$, $P < 0.01$)。见表 1。患者组男性与对照组男性之间 UA 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 患者组、对照组血清 UA 水平比较($\bar{x} \pm s$, μmol/L)

组别	年龄(岁)	UA 水平
患者组($n = 68$)	37.32 ± 13.80	310.31 ± 83.35 ^a
男性($n = 20$)	35.60 ± 14.50	344.40 ± 100.45 ^b
女性($n = 48$)	38.04 ± 13.58	296.10 ± 71.59 ^c
对照组($n = 68$)	37.65 ± 11.12	282.47 ± 78.30
男性($n = 20$)	35.60 ± 9.94	340.85 ± 89.77 ^b
女性($n = 48$)	38.50 ± 11.56	258.15 ± 58.55

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 组内不同性别比较, ^b $P < 0.05$; 与对照组同性别比较, ^c $P < 0.05$

2.2 患者组不同临床特征间血清 UA 水平比较

精神病家族史阳性患者与阴性患者间血清 UA

水平差异有统计学意义 ($t = 2.22, P < 0.05$); 以 BMI ≥ 25 为界, 把患者分为高 BMI 组和正常 BMI 组, 二者间血清 UA 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 以腰臀比(女性 0.67 ~ 0.80, 男性 0.85 ~ 0.95) 正常与否分界, 把患者组分为正常腰臀比组与异常组, 两组血清 UA 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 以平均病程 8.44 年为界, 把患者

分为长病程组和短病程组, 两组血清 UA 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 以甘油三酯 (TG) ≥ 1.7 mmol/L 为界, 将患者组分为高 TG 组和正常 TG 组, 两组间平均血清 UA 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 以 HAMD 评分 31.29 分为界, 将 HAMD 评分分为高分组和低分组, 两组 UA 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 患者组不同临床特征间血清 UA 水平 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	UA	Z	P	
家族史	阳性组 ($n = 19$)	347.11 \pm 83.90	-2.23	0.03
	阴性组 ($n = 49$)	297.61 \pm 80.24		
BMI	高 BMI 组 ($n = 28$)	322.86 \pm 75.42	-1.61	0.11
	正常 BMI 组 ($n = 40$)	298.03 \pm 88.50		
腰臀比	正常组 ($n = 10$)	341.90 \pm 78.20	-1.26	0.21
	异常组 ($n = 58$)	302.45 \pm 83.86		
病程	长病程组 ($n = 25$)	325.84 \pm 76.56	-1.54	0.12
	短病程组 ($n = 43$)	298.02 \pm 86.78		
TG	高 TG 组 ($n = 27$)	339.44 \pm 93.87	-2.21	0.03
	正常 TG 组 ($n = 41$)	287.71 \pm 70.09		
HAMD 评分	高 HAMD 分组 ($n = 35$)	306.89 \pm 90.61	-0.47	0.64
	低 HAMD 分组 ($n = 33$)	309.70 \pm 77.03		

2.3 患者组血清 UA 水平与各指标的相关性及回归分析

Spearman 相关分析显示, 性别和精神疾病家族史与血清 UA 水平呈显著相关 ($r = 0.28, 0.27, P$ 均 < 0.05), 男性患者血清 UA 水平高于女性, 阳性家族史患者血清 UA 水平高于阴性者。Pearson 相关分析显示, 甘油三酯水平与血清 UA 水平呈正相关 ($r = 0.34,$

$P < 0.01$), 随甘油三酯水平升高血清 UA 水平逐渐升高。而年龄、病程、BMI、腰臀比、高血压、HAMD 评分等与血清 UA 水平未见明显相关 ($P > 0.05$)。以血清 UA 水平为因变量, 以上述因素为自变量, 在 $\alpha = 0.05$ 水平上进行多重回归分析, 进入回归方程的有 2 个因素, 按其对方程的贡献大小依次为性别、精神疾病家族史。见表 3。

表 3 患者组血清 UA 水平与各指标的多重回归分析

相关因素	回归系数	标准误	标准回归系数	t	P
性别	66.83	21.33	0.36	3.13	0.003
阳性家族史	56.69	21.00	0.31	2.70	0.009

3 讨 论

UA 是嘌呤在人体内的最终代谢产物, 存在于核酸中, 参与 DNA 及蛋白质的合成, 来源于肝脏利用谷氨酸的合成、内源性核酸的代谢更新及外源性核酸的分解。腺嘌呤及鸟嘌呤核苷酸在次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶及黄嘌呤氧化酶 (Xanthineoxidase, XOD) 等的作用下形成 UA。正常状态下, 血 UA 通过清除过氧化物、羟基、氧自由基, 抑制过氧化亚硝酸盐介导的硝化反应, 增强红细胞膜质抗氧化, 降低体内的氧化应激水平, 防止细胞溶解凋亡^[7]。当嘌呤代谢紊乱时, 临床表现为外周血 UA 水平升高或

过低。

血清 UA 水平与某些精神疾病关系密切, 例如精神分裂症、帕金森病、抑郁症患者血清 UA 水平下降^[8-10], HUA 可引起认知功能障碍^[11]。近年来, 多项研究显示双相障碍躁狂发作以及缓解期患者血清 UA 水平明显升高^[4, 6, 12-14], UA 水平可以作为区分双相障碍和抑郁症的生物学指标之一^[13]。Jahangard 等^[4]对 57 例双相 I 型躁狂患者进行一项为期 4 周的随机双盲安慰剂对照研究发现, XOD 抑制剂别嘌呤醇辅助治疗能够有效的改善患者的躁狂症状。Ortiz 等^[2]则指出改善嘌呤系统功能紊乱是未来双相障碍治疗的靶目标。目前国内外有个别小样本研

究探讨双相障碍抑郁发作与 UA 水平的关系, Keseribir 等^[13-14] 进行的两项研究(分别为 20 例和 37 例)均发现双相障碍抑郁发作患者血清 UA 水平明显升高, 简炜颖等^[15] 报道 48 例双相障碍抑郁发作患者血清 UA 水平显著高于健康人群, 提出血清 UA 水平可以作为诊断双相障碍的参考指标, 但是这些研究均未排除精神科药物对 UA 水平的可能影响。

由于血清 UA 水平受年龄、性别、种族、遗传因素、饮食习惯、肥胖、高血压、高脂血症、药物等多种因素影响^[16], 因此, 本研究只纳入目前未用药的双相 I 型障碍抑郁发作患者, 并且严格限制种族、躯体情况、用药情况等, 同时纳入年龄、性别相匹配的正常对照。结果发现, 患者组 HUA 发生率高于对照组, 血清 UA 水平亦高于健康人群, 与国内外研究结果一致^[13-14], 这提示血清 UA 水平升高可能与双相障碍抑郁发作有关。结合既往的文献报道, 进一步提示血清 UA 水平升高可见于双相障碍的各种临床状态, 血清 UA 水平升高可能是易患双相障碍的特征性标志之一^[13]。

UA 可能通过它介导的氧化应激参与双相障碍的发病机制。UA 是一种细胞内水溶性氧自由基清除剂, 具有与维生素 C 类似的抗氧化作用, 但在某些情况下(如疏水环境或存在脂质过氧化物), UA 的抗氧化性能减弱甚至消失, 可从抗氧化剂演变为功能强大的促氧化剂。氧化物质过剩与抗氧化物质相对不足可造成神经元氧化应激损伤, 引起细胞膜蛋白脂质过氧化, 导致胞内信号传递异常及细胞结构塑形改变, 从而影响中枢神经营养和能量代谢过程, 导致细胞凋亡和组织损伤^[17-18]。

本研究以血清 UA 水平作为因变量, 以上述临床特征作为自变量进行相关分析, 发现性别、精神病阳性家族史、甘油三酯水平异常与血清 UA 水平相关: 男性 UA 水平普遍高于女性, 有精神病家族史患者 UA 水平高于家族史阴性患者; 甘油三酯水平升高患者血清 UA 水平升高。逐步多元回归分析亦显示男性和阳性精神病家族史是 UA 的危险因素, 故对男性、有精神病家族史患者进行健康宣教, 早期监测 UA 水平, 督促自我管理, 预防 HUA 的发生, 可大大预防心脑血管意外的发生^[19]。

尽管本研究有许多不足, 例如仅仅进行横断面研究, 样本量较小, 未严格统一饮食, 未考虑遗传、吸烟、运动等因素, 但本研究结果仍给我们一些有益的启示。亟需开展设计更完善的科研以探讨双相情感障碍和血清 UA 水平关系, 为阐明双相障碍的发病机制提供理论依据。

参考文献

- [1] Albert U, De Cori D, Aguglia A, et al. Increased uric acid levels in bipolar disorder subjects during different phases of illness[J]. *J Affect Disord*, 2015, 173: 170-175.
- [2] Ortiz R, Ulrich H, Zarate CA Jr, et al. Purinergic system dysfunction in mood disorders: a key target for developing improved therapeutics[J]. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2015, 57: 117-131.
- [3] Burnstock G. Purinergic signalling and disorders of the central nervous system[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(7): 575-590.
- [4] Jahangard L, Soroush S, Haghighi M, et al. In a double-blind randomized and placebo-controlled trial, adjunctive allopurinol improved symptoms of mania in in-patients suffering from bipolar disorder[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(8): 1210-1221.
- [5] Bishnoi RJ. Clinical potential of allopurinol in the treatment of bipolar disorder[J]. *Indian J Psychol Med*, 2014, 36(2): 218-220.
- [6] Machado-Vieira R. Purinergic system in the treatment of bipolar disorder: uric acid levels as a screening test in mania[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2012, 32(5): 735-736.
- [7] Pasalic D, Marinkovic N, Feher-Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders - facts and controversies[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2012, 22(1): 63-75.
- [8] 赵国平, 齐杰, 杨鹤林. 长期住院慢性精神分裂症患者血清尿酸分析及意义[J]. *四川精神卫生*, 2014, 27(6): 519-521.
- [9] 牟春地, 余刚. 尿酸水平与帕金森病关系的研究进展[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2015, 24(1): 88-91.
- [10] Wen S, Cheng M, Wang H, et al. Serum uric acid levels and the clinical characteristics of depression[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(1-2): 49-53.
- [11] 周艾婧, 贾红. 尿酸与认知功能障碍[J]. *泸州医学院学报*, 2014, 37(5): 538-540.
- [12] De Berardis D, Conti CM, Campanella D, et al. Evaluation of plasma antioxidant levels during different phases of illness in adult patients with bipolar disorder[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2008, 22(3): 195-200.
- [13] Keseribir S, Suner O, Yaylaci ET, et al. Increased uric acid levels in bipolar disorder: is it trait or state? [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2013, 27(4): 981-988.
- [14] Keseribir S, Tatildil Yaylaci E, Suner O, et al. Uric acid levels may be a biological marker for the differentiation of unipolar and bipolar disorder: the role of affective temperament[J]. *J Affect Disord*, 2014, 165: 131-134.
- [15] 简炜颖, 刘文滔, 阳琼. 双相情感障碍患者检测血浆白蛋白、总胆红素、血清炎症因子和尿酸水平的临床意义[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 3(35): 79-81.
- [16] 路杰, 崔凌凌, 李长贵. 原发性痛风流行病学研究进展[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(3): 244-247.
- [17] 张晨, 方怡儒. 双相障碍与氧化应激损伤[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37(2): 122-124.
- [18] 张军霞. 尿酸与血管内皮[J]. *中华糖尿病杂志*, 2015, 7(6): 345-349.
- [19] 中国医师协会心血管内科医师分会. 无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识[J]. *中国医学前沿杂志*, 2010, 2(3): 49-55.

(收稿日期: 2016-02-16)

(本文编辑: 唐雪莉)