

酒精戒断所致震颤谵妄与非震颤谵妄患者 DNA 氧化损伤的比较

宋 辉¹, 方灵芝¹, 陶用富¹, 叶孝刚¹, 李 静²

(1. 四川省精神卫生中心, 四川 绵阳 621000;

2. 四川大学心理卫生中心, 四川 成都 610041

通信作者: 宋 辉; E-mail: 182321767@qq.com)

【摘要】目的 DNA 氧化损伤标记物 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)与酒精戒断有密切联系, 本研究通过对酒精戒断所致震颤谵妄与非震颤谵妄患者 DNA 氧化损伤的比较, 为临床早发现早治疗提供理论依据。**方法** 将 176 例慢性酒精中毒患者接入院后是否出现震颤谵妄分为震颤谵妄组及非震颤谵妄组, 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 8-OHdG 水平, 采用酒精戒断状态评定量表(CIWA-Ar)评定两组戒断严重程度。**结果** 震颤谵妄组 8-OHdG 水平高于非震颤谵妄组, 差异有统计学意义[(0.58±0.12)ng/ml vs. (0.35±0.13)ng/ml, $P < 0.01$]; 8-OHdG 水平与酒精戒断状态评定量表 CIWA-Ar 评分呈正相关($r = 0.84$); 逐步 Logistic 回归分析显示 8-OHdG($OR = 6.3$)是震颤谵妄的独立危险因素。**结论** 检测外周血 8-OHdG 水平可能有助于酒精戒断所致震颤谵妄的早期诊断及病情判定。

【关键词】 DNA 氧化损伤; 酒精戒断; 震颤谵妄; 8-羟基脱氧鸟苷

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2016.03.012

Comparison of oxidative DNA damage between alcohol-dependent patients with and without delirium tremens

SONG Hui^{1*}, FANG Ling-zhi¹, TAO Yong-fu¹, YE Xiao-gang¹, LI Jing²

(1. Mental Health Center of Sichuan Province, Mianyang 621000, China;

2. Mental Health Center of Sichuan University, Chengdu 610041, China

* Corresponding author: SONG Hui, E-mail: 182321767@qq.com)

【Abstract】 Objective To find out the pathophysiological mechanism of alcohol withdrawal by comparing the serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) between the alcohol-dependent patients with and without delirium tremens, a biomarker of oxidative damage. **Methods** The samples in delirium tremens group and non delirium tremens group were consisted of 176 participants with alcohol withdrawal. 8-OHdG was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Clinic Institute Alcohol Withdrawal Syndrome Scale(CIWA-Ar) were used to assess the severity of alcohol withdrawal. **Results** Patients in the delirium tremens group had significantly higher level of oxidative DNA damage than participants in the non delirium tremens group [(0.58±0.12)ng/mL vs. (0.35±0.13)ng/mL, $P < 0.01$]. Correlation analysis showed that the level of 8-OHdG had a positive correlation with score of the CIWA-Ar ($r = 0.84$). Furthermore, Logistic regression showed that serum level of 8-OHdG was an independent risk factor of the delirium tremens ($OR = 6.3$). **Conclusion** Detecting serum level of 8-OHdG may contribute to the early diagnosis of the delirium tremens.

【Key words】 Oxidative DNA damage; Alcohol withdrawal; Delirium tremens; 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

慢性酒精依赖与高氧化应激相关^[1-2]。由此产生的氧化应激可以诱导细胞生物分子损伤, 如脂质、蛋白质和 DNA, 其中 DNA 损伤尤其危险, 因为它可以改变遗传信息^[3]。DNA 氧化损伤能够产生大量嘌呤羟基化、嘧啶羟基化的碱基修饰产物。其中 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)被认为是 DNA 氧化损伤的标志物^[4-5]。已有研究表明, 8-OHdG 水平与酒精戒断症状的严重程度呈正相关^[6]。震颤谵妄(Delirium Tremens, DT)是慢性酒精中毒患者在

戒断过程中出现一种严重且威胁生命的合并症, 患者可因感染、高热、脱水或衰竭而死亡, 死亡率为 10%~15%^[7-9]。而在慢性酒精中毒住院患者中, 大约有 5% 的患者会发生严重酒精戒断反应震颤谵妄^[10]。一旦出现, 处理起来十分棘手。因此, 预测并及时的治疗被认为是避免严重酒精戒断反应震颤谵妄的基石^[11]。已有研究报道, 8-OHdG 在慢性酒精戒断非震颤谵妄患者中显著升高^[12], 但震颤谵妄患者中 8-OHdG 水平是否升高, 以及和非震颤谵妄患者有无差异, 国内尚无相关研究。从 20 世纪 80

年代开始,学者们陆续提出各自的可预测震颤谵妄的危险因素,这些危险因素的内容涉及酒依赖史(酒量、酒龄等)、既往的戒断症状、既往的躯体疾患、目前的躯体疾患,以及目前体征和症状等,其条目多达 20 个。由于研究样本来源和方法等的不同,研究结果有差异,目前并没有一个相对客观的指标来预测震颤谵妄。而本研究目的就是探明客观的实验室指标以预测震颤谵妄的发生,从而可以进行针对性治疗以降低死亡风险。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入 2013 年 1 月 - 2015 年 1 月四川省精神卫生中心心理综合科住院的 176 例慢性酒精中毒患者。入组标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)慢性酒精中毒诊断标准;②入院时处于戒酒期;③入院时无震颤谵妄和意识障碍;④排除既往有精神分裂症、双相情感障碍、重度抑郁障碍、毒品滥用、帕金森症、严重的肝硬化、严重传染性疾病者等。根据患者在住院戒酒期间是否发生震颤谵妄将所有入组患者分为震颤谵妄(DT)组和非震颤谵妄(NDT)组。两组在性别、婚姻状况、受教育程度、工种方面差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。而 DT 组年龄大于 NDT 组,差异有统计学意义[(45.3 ± 7.6)岁 vs. (40.8 ± 4.3)岁, $P < 0.05$]。DT 组(病例组)共 42 例,均为汉族;男性 41 例,女性 1 例;平均年龄(45.3 ± 7.6)岁;婚姻状况:未婚 5 例,已婚 31 例,离婚 3 例,丧偶 3 例;受教育程度:文盲 7 例,小学 9 例,初中 13 例,高中 11 例,大学 2 例;从事工种:脑力 13 例,体力 29 例。NDT 组(对照组)共 134 例,均为汉族;男性 131 例,女性 3 例;平均年龄(40.8 ± 4.3)岁;婚姻状况:未婚 12 例,已婚 102 例,离婚 13 例,丧偶 7 例;受教育程度:文盲 23 例,小学 31 例,初中 38 例,高中 35 例,大学 7 例;从事工种:脑力 43 例,体力 91 例。所有入组对象均签署知情同意书,本研究获得四川省精神卫生中心伦理委员会批准。

1.2 标本及其保存

所有入组病例采集清晨空腹静脉血 3 mL, 5 000 r/min 离心 5 分钟后提取血清,编号后于 -80℃ 超低温避光保存。

1.3 主要试剂与仪器

上海酶联生物科技生产的血清 8-OHdG ELISA 试剂盒。GQ142G 高速离心机(上海浦东仪器厂),JY 系列电子天平(上海精科),SHA-B 型振荡器(中国上海),-86℃ 超低温冰箱(DW-86L205,雪颈牌),ultrao-SM600 型酶标仪(上海永创)。

1.4 方法

采用酒精戒断状态评定量表(Clinic Institute Alcohol Withdrawal Syndrome Scale, CIWA-Ar)评定戒断严重程度,由训练有素的专业医生每 8 小时评定一次,以 72 小时之内最高值为准^[13];开始给予固定的治疗计划,给予维生素 B₁ 200 mg im qd,地西洋 10 mg tid 及补液支持治疗,而后根据戒断分数灵活调整地西洋剂量。

1.5 统计方法

采用 SPSS19.0 进行统计分析,数据以($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料采用成组 t 检验、计数资料用成组 U 检验;相关分析分别用 Spearman 与 Pearson 法,为筛选震颤谵妄的危险因素,实施两项分类逐步 Logistic 回归分析,以 $\alpha = 0.1$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组饮酒吸烟情况比较

DT 组平均酒龄(22.3 ± 7.6)年,平均酒量(578.6 ± 201.3)g/d,平均吸烟量(29.1 ± 7.6)支/日;NDT 组平均酒龄(21.5 ± 6.4)年,平均酒量(542.5 ± 213.2)g/d,平均吸烟量(24.5 ± 5.8)支/日。两组之间以上三项差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。DT 组 CIWA-Ar 评分高于 NDT 组,差异有统计学意义[(32.5 ± 7.4)分 vs. (14.9 ± 7.3)分, $P < 0.01$]。见表 1。

2.2 两组临床特征及实验室指标比较

两组平均红细胞体积、血小板、谷氨酰转氨酶、谷丙转氨酶差异均无统计学意义(P 均 >0.05);DT 组血钾(3.2 ± 0.4)mEq/L、谷草转氨酶(186.3 ± 101.6)U/L,总胆红素(1.5 ± 0.9)mg/dL,NDT 组血钾(3.8 ± 0.5)mEq/L、谷草转氨酶(89.4 ± 59.6)U/L,总胆红素(0.8 ± 0.5)mg/dL,以上指标两组差异有统

计学意义(P 均 <0.05)。DT 组与 NDT 组 8-OHdG 水平比较差异有统计学意义[(0.58 ± 0.12)ng/mL vs. (0.35 ± 0.13)ng/mL, $P < 0.01$]。见表 1。

表 1 两组人口学资料及临床特征比较

项 目	震颤谵妄组($n=42$)	非震颤谵妄组($n=134$)	P
年龄(岁)	45.3 ± 7.6	40.8 ± 4.3	0.03
婚姻	已婚	31	102
	未婚	5	12
	离婚	3	13
	丧偶	3	7
性别	男性	41	131
	女性	1	3
受教育程度	文盲	7	23
	小学	9	31
	初中	13	38
	高中	11	35
	大学	2	7
工种	脑力劳动者	13	43
	体力劳动者	29	91
平均吸烟量(支/日)	29.1 ± 7.6	24.5 ± 5.8	0.07
平均饮酒量(g/d)	578.6 ± 201.3	542.5 ± 213.2	0.34
平均酒龄(年)	22.3 ± 7.6	21.5 ± 6.4	0.58
CIWA-Ar 评分(分)	32.5 ± 7.4	14.9 ± 7.3	0.001
平均红细胞体积(fL)	98.7 ± 6.8	94.6 ± 7.9	0.09
血小板($\times 10^3$ /uL)	214.6 ± 125.6	198.6 ± 86.9	0.48
血钾(mEq/L)	3.2 ± 0.4	3.8 ± 0.5	0.001
谷氨酰转氨酶(U/L)	857.3 ± 934.6	658.3 ± 814.2	0.21
谷草转氨酶(U/L)	186.3 ± 101.6	89.4 ± 59.6	0.001
谷丙转氨酶(U/L)	90.5 ± 112.6	78.6 ± 89.3	0.31
总胆红素(mg/dL)	1.5 ± 0.9	0.8 ± 0.5	0.006
8-OHdG(ng/mL)	0.58 ± 0.12	0.35 ± 0.13	0.001

2.3 相关分析

将外周血 8-OHdG 水平分别与 CIWA-Ar 评分、年龄、婚姻状况、受教育程度及工种进行相关分析,发现 8-OHdG 与 CIWA-Ar 评分呈正相关($r=0.84, P < 0.01$)。

2.4 震颤谵妄危险因素的 Logistic 回归分析

为观察 DT 组、NDT 组与性别、年龄、受教育程度、民族、工种、实验室指标及血清 8-OHdG 水平的关系,进行两项分类 Logistic 回归分析(forward

stepwise),结果显示 8-OHdG 水平及性别是震颤谵妄的危险因素。见表 2。

3 讨 论

震颤谵妄虽然在酒精依赖者中的发生率并不高,大约为 5%^[10],但因戒断反应住院的慢性酒中毒者中发生 DT 并不少见^[14],而且由于其临床的难以预见性、危害性,历来受到临床医师的关注,同行们一直致力于寻找能够预测震颤谵妄发生的危险因素^[15-17],从而能有效地早期预防和治疗,减少震颤谵妄的发生,从而有效减少伤残率。

表 2 震颤谵妄相关危险因素的 Logistic 回归分析

危险因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
8-OHdG 水平	1.82	0.31	19.34	<0.01	6.3(3.24~13.65)
性别	2.14	0.85	6.24	0.01	9.2(2.35~54.32)
常数	8.64	4.21	8.24	0.01	-

有研究报道,8-OHdG 在慢性酒精戒断非震颤谵妄患者中较普通人群高^[12]。而本研究的相关分析结果同样支持该结论,震颤谵妄组 8-OHdG 水平高于非震颤谵妄组 $(0.58 \pm 0.12) \text{ ng/mL}$ vs. $(0.35 \pm 0.13) \text{ ng/mL}$, $P < 0.01$,戒断反应评分与 8-OHdG 水平呈正相关,即随戒断反应程度的加重,8-OHdG 水平也随之升高。Logistic 回归分析显示 8-OHdG 是震颤谵妄发生的危险因素,可望成为检测震颤谵妄发生的指标。8-OHdG 水平每升高 1 ng/mL,发生震颤谵妄的危险增加约 6 倍 ($OR = 6.3$)。因此,8-OHdG 的上升应该是在机体氧化损伤的基础上,免疫、内分泌共同作用的结果。

本研究中外周血 8-OHdG 水平在酒精戒断过程中升高,且随着病情进展而增加,Logistic 回归分析显示 8-OHdG 是震颤谵妄发病的独立危险因素。检测外周血 8-OHdG 水平对震颤谵妄的早期发现和病情监测意义重大,它可能为我们提供了较敏感的生物标志物,这也有助于严重酒精戒断反应的治疗和患者生活质量的改善。在以后的临床研究中,对于 8-OHdG 检测与震颤谵妄内在机制的临床研究有必要扩大样本含量、严格分层分组、设置正常对照组来消除混杂因素。

参考文献

- [1] Huang MC, Chen CC, Peng FC, et al. The correlation between early alcohol withdrawal severity and oxidative stress in patients with alcohol dependence[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009, 33(1):66-69.
- [2] Huang MC, Chen CH, Peng FC, et al. The alterations of oxidative status during early alcohol detoxification[J]. J Formos Med Assoc, 2009, 108(7):560-569.
- [3] Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, et al. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease[J]. FASEB J, 2003, 17(10):1195-1214.
- [4] Cooke MS, Evans MD, Dove R, et al. DNA repair is responsible for the presence of oxidatively damaged DNA lesions in urine[J]. Mutat Res, 2005, 574(1-2):58-66.
- [5] Jaruga P, Dizdaroglu M. Repair of products of oxidative DNA base damage in human cells[J]. Nucleic Acids Res, 1996, 24(8):

- 1389-1394.
- [6] Eyer F, Schuster T, Felgenhauer N, et al. Risk assessment of moderate to severe alcohol withdrawal - predictors for seizures and delirium tremens in the course of withdrawal[J]. Alcohol Alcoholism, 2011, 46(4):427-433.
- [7] Griffin RE, Gross GA, Teitelbaum HS. Delirium tremens: a review[J]. J Am Osteopath Assoc, 1993, 93(9):924-938.
- [8] Guthrie S. The treatment of alcohol withdrawal[J]. Pharmacotherapy, 1989, 9(3):131-143.
- [9] Cushman P. Delirium tremens: update on an old disorder[J]. J Postgrad Med, 1987, 82(5):117-122.
- [10] Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on pharmacological management of alcohol withdrawal[J]. JAMA, 1997, 278(2):144-1451.
- [11] Chen CH, Pan CH, Chen CC, et al. Increased oxidative DNA damage in patients with alcohol dependence and its correlation with alcohol withdrawal severity[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2011, 35(2):338-344.
- [12] Huang MC, Chen CH, Liu HC, et al. Differential patterns of serum brain-derived neurotrophic factor levels in alcoholic patients with and without delirium tremens during acute withdrawal[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2011, 35(1):126-131.
- [13] Huang MC, Chen CC, Pan CH, et al. Comparison of oxidative DNA damage between alcohol-dependent patients with and without delirium tremens[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2014, 38(10):2523-2528.
- [14] Horstmann E, Conrad E, Daweke H. Severe course of delirium tremens. Results of treatment and late prognosis[J]. Med Klin (Munich), 1989, 84(12):569-573.
- [15] Schuckit MA, Tipp JE, Reich T, et al. The histories of withdrawal convulsions and delirium tremens in 1648 alcohol dependent subjects[J]. Addiction, 1995, 90(10):1335-1347.
- [16] Lechtenberg R, Worner TM. Total ethanol consumption as a seizure risk factor in alcoholics[J]. Acta Neurol Scand, 1992, 85(2):90-104.
- [17] Kraemer KL, Mayo-Smith MF, Calkins DR. Impact of age on the severity, course and complications of alcohol withdrawal[J]. Arch Intern Med, 1997, 157(19):2234-2245.

(收稿日期:2016-04-18)

(本文编辑:陈霞)