

双相情感障碍患者的炎症标记物与情感状态相关性研究

吴云 李海艳 王莹 吴跃波

[摘要] **目的** 评估不同炎症标记物与双相情感障碍(BD)患者不同情感评分的相关性。**方法** 选择BD患者71例,并选择同期65例健康体检人群作为对照组。收集纳入研究者的一般临床资料以及白介素6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hsCRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)指标,运用杨氏躁狂评定量表(YMRS)和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评估BD患者的情感状态。分析不同炎症标记物与YMRS和HAMD评分之间的相关性。**结果** BD组白细胞计数、中性粒细胞计数、单核细胞计数、CRP、IL-6和TNF- α 水平均高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=4.85、8.13、5.89、9.60、16.97、9.39, P 均 <0.05)。BD-I组的首发年龄明显大于BD-II组,确诊时间明显短于BD-II组,YMRS得分高于BD-II组,HAMD得分低于BD-II组,躁狂相比比例明显高于BD-II组,抑郁相比比例明显低于BD-II组,差异均有统计学意义(t 分别=3.79、4.58、5.35、7.77; χ^2 分别=23.25、31.22, P 均 <0.05)。BD患者hsCRP水平、IL-6水平与YMRS、HAMD评分呈正相关(r 分别=0.35、0.53; 0.37、0.50, P 均 <0.05)。**结论** 慢性轻度炎症反应可能是BD的一个重要病理生理特征机制。炎症状态(hsCRP和IL-6水平)与情感状态之间(YMRS及HAMD)存在关联性。

[关键词] 双相情感障碍; 白介素6; 超敏C反应蛋白; 躁狂; 抑郁

Correlation between inflammatory markers and emotional status in patients with bipolar disorder WU Yun , LI Haiyan, WANG Ying, et al. Department of Psychiatry, Second People's Hospital of Lishui City, Lishui 323000, China.

[Abstract] **Objective** To assess the correlation between different inflammatory markers and different emotional scores in patients with bipolar disorder (BD). **Methods** Totally 71 patients with BD were enrolled as BD group and 65 healthy people in the same period were selected as the control group. The general clinical data and interleukin-6 (IL-6), hypersensitivity C-reactive protein (hsCRP), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were collected. The emotional status of BD patients was evaluated by Young's mania rating scale (YMRS) and the Hamilton depression rating scale (HAMD). The correlation between different inflammatory markers and YMRS and HAMD scores was analyzed. **Results** The white blood cell count, neutrophil count, monocyte count, CRP, IL-6, TNF- α levels of BD group were significantly higher than those of control group ($t=4.85, 8.13, 5.89, 9.60, 16.97, 9.39, P<0.05$). The initial age of the BD-I group was significantly greater than BD-II group, and the diagnosis time was significantly shorter than BD-II group, the YMRS score was significantly higher than BD-II group, and the HAMD score was significantly lower than BD-II group ($t=3.79, 4.58, 5.35, 7.77, P<0.05$). The proportion of mania of the BD-I group was significantly higher than that of BD-II group, and the proportion of depression was significantly lower than that of BD-II group ($\chi^2=23.25, 31.22, P<0.05$). The hsCRP and IL-6 levels of BD patients were positively correlated with YMRS and HAMD scores ($r=0.35, 0.53; 0.37, 0.50, P<0.05$). **Conclusion** Chronic mild inflammatory response may be an important pathophysiological mechanism of BD. The inflammatory factors (IL-6 and hsCRP levels) are positively related to emotional status (YMRS and HAMD scores).

[Key words] bipolar disorder; interleukin-6; hypersensitivity C-reactive protein; mania; depression

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.05.013

作者单位: 323000 浙江丽水, 丽水市第二人民医院精神科(吴云、王莹), 老年科(李海艳); 丽水市中心医院医学检验中心(吴跃波)

双相情感障碍(bipolar disorder, BD)是一种相对常见的严重精神疾病, 全世界终生患病率为

2.4%,并且是全球残疾的十大原因之一^[1]。目前, BD的诊断并没有可靠的生物学标记物,主要依靠临床访谈,因此缺乏客观性、可靠性和有效性。导致正确诊断和治疗的时间会延迟6~10年^[2]。鉴于早期诊断及治疗的疗效更好^[3],因此需要寻找合适的生物标记物进行分析,其中免疫及炎症过程被认为在BD发展过程中的起到重要作用,但是既往研究未能对BD患者情感状态(兴奋、躁狂症、抑郁)进行分类评估。因此,本次研究拟评估各种炎症标记物的水平与BD情感状态评分之间的相关性,拟早期区分BD患者的不同情感状态或与其他情感疾病鉴别。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性收集丽水市第二人民医院2017年3月至2018年9月期间BD患者71例为BD组,其中男性49例、女性22例;平均年龄为(42.75±4.92)岁。纳入标准:①结合临床表现病史及评估标准诊断为BD的患者;②有完整的精神病学检查和实验室资料;③纳入研究前至少一个月内未服用药物。排除标准:①患有其他类型的精神疾病;②合并严重急性躯体疾病或其他器质性疾病;③有酒精和毒性或其他精神类药物滥用史;④妊娠或哺乳期妇女。并选择同时期本院按照性别、年龄匹配筛选出的65例健康体检人群作为对照组。所有患者家属均签署了临床研究治疗知情同意书。本次研究通过本院医学伦理委员会审查。

1.2 方法 收集所有研究对象的年龄、性别、体重指数一般资料。晨起空腹状态取肘静脉血5 ml,室温下在3 000 r/min转速下离心10 min,检测白细胞计数、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hsCRP)、白介素6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)。BD组患者入院3 d内完善实验室检查,入院1周内完成杨氏躁狂评定量表(Young mania rating scale, YMRS)和汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale, HAMD)评分。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件完成。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立t检验;计数资料采用例数(%)进行描述,采用 χ^2 检验。采用Spearman相关性检验分析变量之间的相关性。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较见表1

表1 两组临床及实验室资料

临床参数	BD组 (n=71)	对照组 (n=65)
年龄/岁	42.75 ± 4.92	44.20 ± 5.33
性别(男/女)	49/22	35/30
体重指数/kg/m ²	22.92 ± 4.05	23.11 ± 3.89
白细胞计数/×10 ⁹ /L	6.73 ± 2.31*	5.30 ± 0.57
中性粒细胞/×10 ⁹ /L	4.52 ± 1.68*	2.64 ± 0.84
淋巴细胞/×10 ⁹ /L	1.66 ± 0.53	1.65 ± 0.92
单核细胞/×10 ⁹ /L	0.49 ± 0.15*	0.36 ± 0.10
hsCRP/mg/L	1.52 ± 0.25*	1.10 ± 0.26
IL-6/pg/ml	16.60 ± 3.55*	7.20 ± 2.83
TNF-α/pg/ml	3.34 ± 1.16*	1.86 ± 0.54

注:*,与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,BD组在白细胞计数、中性粒细胞计数、单核细胞计数、hsCRP、IL-6和TNF-α水平上均明显高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别为4.85、8.13、5.89、9.60、16.97、9.39, P 均 < 0.05),两组年龄、体重指数、淋巴细胞水平、性别比较,差异均无统计学意义(t 分别为1.65、0.27、0.06, $\chi^2=3.30$, P 均 > 0.05)。

2.2 BD组患者依据美国精神障碍诊断与统计手册第5版分为典型的BD-I型和BD-II型两亚组。两亚组之间临床参数比较见表2。

表2 BD组患者不同分型之间临床参数比较

临床参数	BD-I组(n=40)	BD-II组(n=31)
首发年龄/岁	28.75 ± 3.54*	25.20 ± 4.35
确诊时间/月	21.43 ± 2.50*	24.65 ± 3.42
本次发作时相/例(%)		
躁狂相	32(80.00)*	7(22.58)
混合相	3(7.50)	0
抑郁相	5(12.50)*	24(77.42)
YMRS/分	18.18 ± 3.65*	13.84 ± 3.01
HAMD/分	6.93 ± 1.94*	11.90 ± 3.40

注:*,与BD-II组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,BD-I组的首发年龄明显大于BD-II组,确诊时间明显短于BD-II组,YMRS得分高于BD-II组,HAMD得分低于BD-II组,躁狂相比

例明显高于BD-Ⅱ组,抑郁相比例明显低于BD-Ⅱ组,差异均有统计学意义(t 分别=3.79、4.58、5.35、7.77; χ^2 分别=23.25、31.22, P 均 <0.05)。

2.3 BD患者炎症标记物与YMRS及HAMD相关性分析见表3

表3 BD患者炎症标记物与情感状态的相关性分析

实验室指标	YMRS		HAMD	
	r	P	r	P
白细胞计数	0.31	>0.05	0.21	>0.05
中性粒细胞	0.25	>0.05	0.25	>0.05
单核细胞计数	0.22	>0.05	0.31	>0.05
hsCRP	0.35	<0.05	0.53	<0.05
IL-6	0.37	<0.05	0.50	<0.05
TNF- α	0.26	>0.05	0.34	>0.05

由表3可见,BD患者白细胞计数、中性粒细胞计数、单核细胞计数、TNF- α 均与YMRS评分及HAMD评分无明显相关性(P 均 >0.05)。hsCRP水平、IL-6水平与YMRS、HAMD评分呈正相关(P 均 <0.05)。

3 讨论

既往研究认为促炎细胞因子通过其神经可塑性、神经传递、氧化应激和神经内分泌功能在BD发展过程中发挥作用^[4,5]。然而炎症状态和情绪障碍之间的关系仍然难以确定^[6],本次研究拟评估不同炎症标记物与不同情感评分的相关性。

本次研究结果显示BD患者的白细胞计数、中性粒细胞以及单核细胞计数均明显高于对照组(P 均 <0.05),说明BD患者白细胞和中性粒细胞水平较健康人群有不同程度的升高^[7]。此外,本次研究结果显示BD-I型患者的首发年龄明显大于BD-II型,并且确诊时间明显早于BD-II组。这与既往研究相似,均表明BD-II(P 均 <0.05)型临床上较难诊断,常将BD-II型患者误诊为抑郁症^[8]。且本次研究结果亦证实BD-I型患者YMRS得分高于BD-II组,HAMD得分低于BD-II组,躁狂相比例明显高于BD-II组,抑郁相比例明显低于BD-II组。

既往研究中白细胞介素和TNF- α 以及hsCRP被认为是BD的潜在血液生物标志物,并可能在不同的情感状态下发生变化^[4,5,9]。本次研究同样也证实,与对照组相比,IL-6、hsCRP和TNF- α 在BD患者中明显升高。但仅IL-6和hsCRP水平被发现与情感状态评分具有相关性。这与既往研究相似,Haapakoski等^[10]研究发现IL-6、sIL-6R和hsCRP在

躁狂症中显著升高,但在双相抑郁症中没有升高。这可能是因为IL-6做为炎症级联中的主要细胞因子之一,可以刺激CRP的产生,并且其可溶性受体sIL-6R介导其促炎作用。此外,抑郁状态的CRP水平升高可能会增加在短时间内切换到躁狂发作的风险。并且CRP升高可能与BD和精神分裂症患者认知功能障碍的严重程度有关^[11]。尽管有研究证实IL-6介导增加了BD患者的神经损伤进程,引起IL-6的升高和脑源性神经营养因子水平降低^[12]。但是目前还不清楚与情绪障碍相关的炎症是如何缓解的,以及这种炎症过程最初是如何触发的。最近研究发现BD患者中血浆TNF相关分子水平略有增加,TNF/sTNFRs比值显著增加,但全血中TNF mRNA降低,这表明来源与其他细胞的TNF较来源与白细胞的TNF多,因此尽管TNF和TNF受体的水平升高表明在BD中可能存在促炎状态,但尚不清楚在抑郁情绪阶段的作用机制^[13]。但本次研究未发现TNF- α 与情感状态评分之间具有相关性。

本次研究局限性在于,首先样本量较小,仍需进一步多中心大样本量研究证实该结论。其次,本回顾性研究的时间跨度较大,部分病例的化验指标收集不全,因此未能对脑源性神经营养因子等脑脊液标记物水平进行分析。最后,由于炎症标记物仅在一个时刻被测量,因此不可能得出关于BD患者炎症标记物纵向变化情况,并且单一炎症标记物的敏感性和特异性不高,因此下一步需在纵向研究中评估这些生物标志物的组合在BD中的应用价值。

参考文献

- Rowland T, Perry BI, Upthegrove R, et al. Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses[J]. Br J Psychiatry, 2018, 213(3): 514-525.
- Saunders KE, Bilderbeck AC, Price J, et al. Distinguishing bipolar disorder from borderline personality disorder: a study of current clinical practice[J]. Eur Psychiatry 2015, 30(8): 965-74.
- Joyce K, Thompson A, Marwaha S. Is treatment for bipolar disorder more effective earlier in illness course? A comprehensive literature review[J]. Int J Bipolar Disord 2016, 4(1): 19.
- van den Amele S, Fuchs D, Coppens V, et al. Markers of inflammation and monoamine metabolism indicate accelerated aging in bipolar disorder[J]. Front Psychiatry, 2018, 9(2): 250. (下转第438页)

因此,蛛网膜下腔硫酸镁的应用的有效性 & 安全性需要进一步大样本、多中心的研究去证实。

综上所述,蛛网膜下腔 50 mg 硫酸镁可以延长小剂量布比卡因的术后镇痛时间,减少术后阿片类药物的使用量,降低恶心呕吐的发生率,提高患者镇痛满意度,并不增加副作用。

参考文献

- Ngan Kee WD. The use of vasopressors during spinal anaesthesia for caesarean section [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, 30(3): 319-325.
- Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. Prevention of hypotension during spinal anaesthesia for caesarean delivery: an effective technique using combination phenylephrine infusion and crystalloid cohydration [J]. *Anesthesiology*, 2005, 103(4): 744-750.
- Arzola C, Wiczorek PM. Efficacy of low-dose bupivacaine in spinal anaesthesia for Caesarean delivery: systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(3): 308-318.
- 肖飞, 陈新忠, 徐文平, 等. 鞘内注射硫酸镁对重度子痫前期患者腰麻剖宫产的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2015, 34(2): 120-124.
- 肖飞, 刘林, 徐文平, 等. 鞘内注射硫酸镁对腰麻剖宫产时布比卡因半数有效剂量的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35(5): 357-361.
- Bromage PR. A comparison of the hydrochloride and carbon dioxide salts of lidocaine and prilocaine in epidural analgesia [J]. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 1965, 16(10): 55-69.
- Aya AG, Mangin R, Vialles N, et al. Patients with severe preeclampsia experience less hypotension during spinal anaesthesia for elective cesarean delivery than healthy parturients: a prospective cohort comparison [J]. *Anesth Analg*, 2003, 97(3): 867-872.
- Xiao F, Xu WP, Zhang XM et al. ED50 and ED95 of intrathecal bupivacaine coadministered with sufentanil for cesarean delivery under combined spinal-epidural in severely preeclamptic patients [J]. *Chin Med J*, 2015, 128(3): 285-290.
- Unlugenc H, Ozalevli M, Gunduz M, et al. Comparison of intrathecal magnesium, fentanyl, or placebo combined with bupivacaine 0.5% for parturients undergoing elective cesarean delivery [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(3): 346-353.
- Shoeibi G, Sadegi M, Girozian A, et al. The additional effect of magnesium sulfate to lidocaine in spinal anaesthesia for cesarean section [J]. *Int J Pharmacol*, 2007, 3(2): 425-427.

(收稿日期 2018-09-12)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第434页)

- Ritter P, Brandt M, Schrepf W, et al. Role of the IL-6-Receptor expression in CD14+ monocytes in modulating sleep in patients with bipolar disorder [J]. *J Affect Disord*, 2018, 239(11): 152-160.
- Haroon E, Raison CL, Miller AH, et al. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior [J]. *Neuropsychopharmacol*, 2012, 37(1): 137-162.
- Tatay-Manteiga A, Balanza-Martinez V, Bristot G, et al. Clinical staging and serum cytokines in bipolar patients during euthymia [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 77(2): 194-201.
- Birmaher B, Merranko JA, Goldstein TR, et al. A risk calculator to predict the individual risk of conversion from subthreshold bipolar symptoms to bipolar disorder I or II in youth [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2018, 57(10): 755-763.e4.
- Queissner R, Pilz R, Dalkner N, et al. The relationship between inflammatory state and quantity of affective episodes in bipolar disorder [J]. *Psychoneuroendocrinol*, 2018, 90(12): 61-67.
- Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, et al. Cumulative metaanalysis of interleukins 6 and 1beta, tumour necrosis factor alpha and C-reactive protein in patients with major depressive disorder [J]. *Brain Behav Immunity*, 2015, 49(3): 206-215.
- Bai Y, Su T, Li C, et al. Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar disorder [J]. *Bipolar Disord*, 2015, 17(5): 269-277.
- Jehn CF, Becker B, Flath B, et al. Neurocognitive function, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and IL-6 levels in cancer patients with depression [J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 287(4): 88-92.
- Hoseth EZ, Ueland T, Dieset I, et al. A study of TNF pathway activation in schizophrenia and bipolar disorder in plasma and brain tissue [J]. *Schizophr Bull*, 2017, 43(4): 881-890.

(收稿日期 2018-10-18)

(本文编辑 蔡华波)