

复发性抑郁障碍患者尿酸水平及其相关因素分析

冉柳毅¹, 况利², 刘川¹, 彭琦³, 鲁元星³, 李雅兰¹, 王我¹(1. 重庆医科大学附属大学城医院心理卫生中心, 重庆 401331; 2. 重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心, 重庆 400016;
3. 重庆医科大学附属大学城医院体检中心, 重庆 401331)

【摘要】目的:探讨复发性抑郁障碍患者外周血清尿酸水平, 及与临床特征的相关性。**方法:**对 128 例复发性抑郁障碍患者(复发抑郁障碍组)、120 例首发抑郁障碍患者(首发抑郁障碍组)和 252 例健康对照者(正常对照组)行血清尿酸检测, 同时采用 9 条目患者健康问卷(patient health questionnaire-9, PHQ-9)、广泛性焦虑障碍量表(generalized anxiety disorder-7, GAD-7)评定复发抑郁障碍组和首发抑郁障碍组抑郁焦虑症状的严重程度。**结果:**①多重线性回归分析提示, 复发抑郁障碍组($\beta=-0.327, P<0.001$)和首发抑郁障碍组($\beta=-0.154, P<0.001$)血清尿酸水平低于正常对照组, 复发抑郁障碍组($\beta=-0.169, P<0.001$)血清尿酸水平低于首发抑郁障碍组, 差异均有统计学意义。②复发抑郁障碍组血清尿酸水平与本次发作时间呈负相关($r=-0.242, P<0.001$)。**结论:**抗氧化性能的下降可能与抑郁障碍有关, 复发性抑郁障碍患者的抗氧化水平显著降低, 且与本次发作时间相关。

【关键词】复发性抑郁障碍; 首发抑郁障碍; 尿酸; 氧化应激

【中图分类号】R749.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-12-05

An analysis of serum uric acid and its effect in patients with recurrent depressive disorder

Ran Liuyi¹, Kuang Li², Liu Chuan¹, Peng Qi³, Lu Yuanxing³, Li Yalan¹, Wang Wo¹(1. Center for Mental Health Services, University-Town Hospital of Chongqing Medical University;
2. Center for Mental Health Services, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;
3. Physical Examination Center, University-Town Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate serum uric acid in peripheral blood and its association with clinical features in patients with recurrent depressive disorder. **Methods:** Serum uric acid was measured in 128 patients with recurrent depressive disorder (recurrent depressive disorder group), 120 patients with first-episode depressive disorder (first-episode depressive disorder group), and 252 healthy controls (control group). Patient health questionnaire-9 (PHQ-9) and generalized anxiety disorder-7 (GAD-7) were applied to assess the severity of depression and anxiety in the two diseased groups. **Results:** ① Multiple linear regression analysis was performed and the results showed that the recurrent depressive disorder group and first-episode depressive disorder group had significantly lower serum uric acid levels than the control group ($\beta=-0.327, P<0.001$; $\beta=-0.154, P<0.001$), and the recurrent depressive disorder group had a significantly lower serum uric acid level than the first-episode depressive disorder group ($\beta=-0.169, P<0.001$). ② The serum uric acid level in the recurrent depressive disorder group was negatively correlated with the duration of episode ($r=-0.242, P<0.001$). **Conclusion:** Reduced antioxidative capacity might be associated with depressive disorder. Patients with recurrent depressive disorder have significantly reduced levels of antioxidant, which is also associated with the duration of episode.

【Key words】 recurrent depressive disorder; first-episode depressive disorder; uric acid; oxidative stress

作者介绍: 冉柳毅, Email: ranliuyi@163.com,

研究方向: 生物精神病学-临床生物标记物。

通信作者: 王我, Email: 157521663@qq.com

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目(编号: 81671360); 重庆

市卫计委面上资助项目(编号: 2015MSXM065)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190529.1654.016.html>

(2019-05-30)

据世界卫生组织统计,全球约有 3.5 亿抑郁障碍患者,终生患病率为 3.02%^[1],该病给社会带来重大经济负担。抑郁障碍的大部分疾病负担是其反复发作的后果,复发率高达 64%^[2],个体复发率随着发作次数的增加而增加^[3]。迄今为止,该病的病理机制未完全清楚。越来越多的证据显示,氧化应激可能参与了抑郁障碍的病理生理机制,机体抗氧化能力下降,引起氧化应激增加,可能导致情感障碍^[4-5]。

众所周知,尿酸是人体嘌呤代谢的最终产物,其较强的抗氧化能力能够清除过氧化物和羟自由基,占人体血液中抗氧化能力的 60%以上,血液中尿酸水平可间接反映体内的抗氧化状态^[6-7],外周血尿酸水平与脑脊液水平高度相关^[8]。虽然,有研究提示复发性抑郁障碍患者血浆丙二醇浓度的升高与病情严重程度和认知损伤有关^[9],但是对复发性抑郁障碍患者的抗氧化物水平及与临床特征的关系知之甚少。本研究的目的是为了明确复发性抑郁障碍患者的血清尿酸水平,分析尿酸水平与临床特征的相关性,为复发性抑郁障碍的优化治疗策略提供基础依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2017 年 1 月至 2018 年 7 月就诊于重庆医科大学附属大学城医院心理卫生中心门诊及住院的复发性抑郁障碍患者(复发抑郁障碍组)和首发抑郁障碍患者(首发抑郁障碍组)。

复发抑郁障碍组入组标准:①符合《国际疾病与相关问题统计分类》(international statistical classification of diseases and related health problems, ICD-10):F33 复发性抑郁障碍的诊断标准,既往至少有 1 次抑郁发作;②汉族,年龄 18~60 岁,小学及以上文化程度;③PHQ-9 评分 ≥ 10 分;④患者本人或其法定监护人签署本研究的知情同意书。排除标准:①当前或既往有其他精神障碍;②合并神经系统变性疾病、脑外伤或脑血管病;③合并严重或慢性躯体疾病,如内分泌系统、循环系统、自身免疫性疾病及肝肾功能异常;④有物质依赖或滥用史;⑤妊娠及哺乳期妇女;⑥近 1 个月内有使用非甾体类抗炎药、噻嗪类利尿剂、类固醇、维生素 E、肌苷、辅酶 Q₁₀ 和其他可能影响尿酸水平的药物。纳入复发抑郁障碍组 128 例,男性 30 例,女性 98 例。

首发抑郁障碍组入组标准:①符合 ICD-10:F32 抑郁发作的诊断标准,本次发作为首次发作;②汉族,年龄 18~60 岁,小学及以上文化程度;③PHQ-9 评分 ≥ 10 分;④患者本

人或其法定监护人签署本研究的知情同意书。排除标准:同复发抑郁障碍组①~⑥。纳入首发抑郁障碍组 120 例,男性 31 例,女性 89 例。

正常对照组为重庆医科大学附属大学城医院的健康体检者及职工。入组标准:①既往及当前无精神疾病和明确的躯体疾病;②无精神疾病家族史;③汉族,年龄 18~60 岁,小学及以上文化程度。排除标准:同复发抑郁障碍组①~⑥。纳入正常对照组 252 例,男性 62 例,女性 190 例。

本研究通过重庆医科大学附属大学城医院伦理委员会的批准,所有研究对象签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集及量表评定 所有患者由 2 名精神科高年资主治医师以上医师明确诊断,在采血当日采集一般人口学资料(年龄、性别、受教育年限)和临床资料(发病年龄、总病程、本次发作持续时间等),采用 PHQ-9、GAD-7 评估患者组抑郁和焦虑症状的严重程度。

1.2.2 血样的采集和处理 所有患者均在入院后第 2 天清晨空腹状态下采集肘静脉 3 mL(非抗凝),室温下静置 1 h,4℃下离心,分离血清。

1.2.3 血清尿酸水平检测 采用 BS-800M 型全自动生化分析仪-1 检测血清尿酸水平,用尿酸酶-过氧化物酶法测定。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。正态分布数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;组间均数比较采用独立样本 t 检验或单因素方差分析;计数资料采用卡方检验;发病年龄、本次发作时间以及总病程呈偏态分布,结果采用中位数(下四分位数,上四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]描述,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;采用多重线性回归模型分析三组血清尿酸水平的差异,将血清尿酸水平作为因变量,组别作为自变量(2=复发组,1=首发组,0=对照组)同时控制性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)等变量;复发抑郁障碍组和首发抑郁障碍组的血清尿酸水平与临床特征的相关性分析采用 Pearson 和 Spearman 法;检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 3 组社会人口学资料及临床特征

3 组间性别($\chi^2=0.192, P=0.909$)、年龄($F=1.357, P=0.258$)、BMI($F=2.133, P=0.120$)及受教育年限($F=0.785, P=0.457$)的差异无统计学意义,血清尿酸水平的差异有统计学意义($F=31.504, P<0.001$)。复发抑郁障碍组的本次发作时间低于首发抑郁障碍组($Z=-2.465, P<0.05$)、总病程高于首发抑郁障碍组($Z=-12.100, P<0.001$),而复发抑郁障碍组和首发抑郁障碍组发病年龄($Z=-1.712, P=0.087$)、PHQ-9 总分($t=0.056, P=0.955$)、GAD-7 总分($t=0.706, P=0.481$)及抗抑郁药物使用($\chi^2=2.108, P=0.147$)的差异无统计学意义。见表 1。

表 1 社会人口学资料及临床特征比较

人口学资料及临床特征	复发抑郁障碍	首发抑郁障碍组	正常对照组	$F/Z/t/\chi^2$ 值	P 值
社会人口学资料					
例数	128	120	252	—	—
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	35.64 ± 13.52	33.21 ± 13.49	34.56 ± 9.45	1.357	0.258
性别 (女, %)	76.5	74.1	75.3	0.192	0.909
受教育年限 (年, $\bar{x} \pm s$)	11.97 ± 3.19	11.99 ± 3.31	12.36 ± 3.45	0.785	0.457
BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	21.08 ± 2.75	21.57 ± 2.89	21.69 ± 2.60	2.133	0.120
临床特征					
发病年龄[岁, $M(Q_L, Q_U)$]	29.00 (18.00, 41.75)	29.00 (20.00, 43.75)	—	-1.712	0.087
本次发作时间[月, $M(Q_L, Q_U)$]	3.00 (2.00, 6.00)	4.00 (2.00, 7.00)	—	-2.465	<0.05
总病程 (月, $M(Q_L, Q_U)$]	36.00 (16.00, 80.00)	4.00 (2.00, 7.00)	—	-12.100	<0.001
PHQ-9 ($\bar{x} \pm s$)	17.17 ± 4.92	17.20 ± 5.30	—	0.056	0.955
GAD-7 ($\bar{x} \pm s$)	11.37 ± 6.12	11.89 ± 5.33	—	0.706	0.481
抗抑郁药物使用 (%)					
未使用药物	23.4	31.7	—	2.108	0.147
SSRI	62.5	60.0	—	—	—
SNRI	14.1	8.3	—	—	—
血清尿酸 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	259.81 ± 50.46	285.33 ± 47.67	303.53 ± 52.60	31.504	<0.001

注:SSRI,选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂;SNRI;5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂

2.2 各组血清尿酸水平的比较

以血清尿酸水平为因变量,将单因素回归分析中有统计学意义的年龄、性别及 BMI 纳入多重线性回归分析,结果显示,控制年龄、性别及 BMI 后,与正常对照相比,复发抑郁障碍组 ($\beta=-0.327, P<0.001$) 和首发抑郁障碍组 ($\beta=-0.154, P<0.001$) 血清尿酸水平降低,差异有统计学意义。与首发抑郁障碍组相比,复发抑郁障碍组血清尿酸水平降低,差异有统计学意义 ($\beta=-0.169, P<0.001$)。

2.3 复发抑郁障碍组和首发抑郁障碍组尿酸水平与临床特征的相关性分析

经相关分析,在复发抑郁障碍组中血清尿酸水平与本次发作时间呈负相关 ($r=-0.242, P<0.001$),但与发病年龄 ($r=-0.021, P=0.724$)、总病程 ($r=-0.090, P=0.142$)、PHQ-9 总分 ($r=0.070, P=0.430$)、GAD-7 总分 ($r=0.143, P=0.109$) 的相关性均无统计学意义。在首发抑郁障碍组中血清尿酸水平与本次发作时间 ($r=0.048, P=0.452$)、发病年龄 ($r=-0.069, P=0.272$)、PHQ-9 总分 ($r=0.008, P=0.930$)、GAD-7 总分 ($r=0.113, P=0.219$) 的相关性均无统计学意义。

3 讨 论

氧化应激指机体在遭受有害刺激时自由基产生过多,体内氧化与抗氧化作用失衡,未被清除的自由基在体内积聚,对组织细胞产生氧化损伤^[10]。研究发现,内源性抗氧化物的降低对抑郁障碍的发病

起重要作用^[11]。尿酸作为一种内源性抗氧化物、自由基清除剂、铁螯合剂,其抗氧化性能可减少氧化应激损伤,对神经系统具有保护作用。2 项荟萃分析发现,低尿酸水平与抑郁障碍相关^[4,12]。国内 Wen 等^[13]、印度 Chaudhari 等^[11]及荷兰 Black 等^[7]的临床研究均发现,抑郁障碍患者的尿酸水平降低,然而也有不一致的报道^[14]。

本研究发现,复发性抑郁障碍患者和首发抑郁障碍患者血清尿酸水平均低于正常对照,提示无论是复发还是首发的抑郁障碍患者,体内的抗氧化水平都处于低下状态,这与既往的研究结果一致^[7,11,13]。本研究还发现,复发性抑郁障碍患者的血清尿酸水平低于首发抑郁障碍患者,提示复发性抑郁障碍患者的抗氧化水平更低,可能存在更严重的氧化损伤,推测抗氧化性能的严重紊乱可能与抑郁障碍的复发有关,但这一结论需要大样本、纵向随访的进一步验证。此外,Black 等^[7]发现抑郁障碍患者血清尿酸水平与症状严重程度和持续时间呈负相关,具有剂量-反应关系。本研究发现复发性抑郁障碍患者尿酸水平与本次发作持续时间呈负相关,尿酸水平越低,症状持续时间越长,提示尿酸水平在复发性抑郁障碍的疾病活动中具有一定的作用。较低的尿酸水平意味着较重的氧化损伤,这种损伤可能与

本次复发的持续时间有关,但是横向的病例对照研究无法确认尿酸的变化是疾病活动的原因还是结果。

综上所述,低尿酸水平的个体意味着较低的抗氧化防御能力,抗氧化防御能力的降低使得机体抵抗氧化应激对生物膜脂质、活性蛋白和 DNA 损伤的能力减退^[15],大脑更容易受到氧化应激的损害,这种损害不仅可能增加个体患抑郁障碍的风险,也可能是抑郁障碍复发的机制之一^[16]。探讨复发性抑郁障碍患者与抗氧化水平的关系,揭示尿酸在复发性抑郁障碍中的作用,对有效预防疾病复发有十分重要的价值。

本研究有一定局限性,虽然排除了许多影响尿酸水平的慢性躯体疾病和药物,但忽视了生活习惯对尿酸的影响,如运动、饮食、饮酒等因素。氧化应激损伤和抗氧化防御机制是动态变化的过程,在单个时间点上对个体外周标记物的测量无法体现其动态变化的复杂性。除此之外,样本量偏小也是本研究的不足。排除混杂因素、纵向随访、增加样本量是未来研究的侧重点。尿酸能否作为抑郁障碍复发的预测因素或预防复发的新途径还需要进一步的研究证实。

参 考 文 献

- [1] Smith K. Mental health;a world of depression[J]. *Nature*,2014,515(7526):181.
- [2] Yiend J,Paykel E,Merritt R,et al. Long term outcome of primary care depression[J]. *J Affect Disord*,2009,118(1-3):79-86.
- [3] Kessing LV,Hansen MG,Andersen PK,et al. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders—a life-long perspective[J]. *Acta Psychiatr Scand*,2004,109(5):339-344.
- [4] Liu T,Zhong S,Liao X,et al. A meta-analysis of oxidative stress markers in depression[J]. *PLoS One*,2015,10(10):e0138904.
- [5] Palta P,Samuel LJ,Miller ER,et al. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies[J]. *Psychosom Med*,2014,76(1):12-19.
- [6] Ames BN,Cathcart R,Schwiers E,et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer;a hypothesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,1981,78(11):6858-6862.
- [7] Black CN,Bot M,Scheffer PG,et al. Uric acid in major depressive and anxiety disorders[J]. *J Affect Disord*,2018,225:684-690.
- [8] Bowman GL,Shannon J,Frei B,et al. Uric acid as a CNS antioxidant[J]. *J Alzheimers Dis*,2010,19(4):1331-1336.
- [9] Talarowska M,Galecki P,Maes M,et al. Malondialdehyde plasma concentration correlates with declarative and working memory in patients with recurrent depressive disorder[J]. *Mol Biol Rep*,2012,39(5):5359-5366.
- [10] Bouvier E,Brouillard F,Molet J,et al. Nrf2-dependent persistent oxidative stress results in stress-induced vulnerability to depression[J]. *Mol Psychiatry*,2017,22(12):1701-1713.
- [11] Chaudhari K,Khanzode S,Khanzode S,et al. Clinical correlation of alteration of endogenous antioxidant-uric acid level in major depressive disorder[J]. *Indian J Clin Biochem*,2010,25(1):77-81.
- [12] Jiménez-Fernández S,Gurpegui M,Díaz-Atienza F,et al. Oxidative stress and antioxidant parameters in patients with major depressive disorder compared to healthy controls before and after antidepressant treatment;results from a meta-analysis[J]. *J Clin Psychiatry*,2015,76(12):1658-1667.
- [13] 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.
- [14] Lyngdoh T,Bochud M,Glaus J,et al. Associations of serum uric acid and SLC2A9 variant with depressive and anxiety disorders;a population-based study[J]. *PLoS One*,2013,8(10):e76336.
- [15] Maes M,Mihaylova I,Kubera M,et al. Increased 8-hydroxy-deoxyguanosine,a marker of oxidative damage to DNA,in major depression and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome[J]. *Neuro Endocrinol Lett*,2009,30(6):715-722.
- [16] Moylan S,Maes M,Wray NR,et al. The neuroprogressive nature of major depressive disorder:pathways to disease evolution and resistance,and therapeutic implications[J]. *Mol Psychiatry*,2013,18(5):595-606.

(责任编辑:唐秋姗)