

甲状腺功能水平与双相情感障碍相关性的对照研究

陈科 张荣珍 付卫红 冯薇 陈大春

【摘要】 目的 探索甲状腺功能与双相情感障碍的相关性。方法 以符合美国精神疾病分类与诊断标准第4版修订本(DSM-IV-TR)的双相情感障碍诊断标准的患者59例为研究对象,并选取41名健康人作为对照,应用酶联免疫吸附法(ELISA)分别测定所有研究对象的血清甲状腺激素水平,包括TT₃、FT₃、TT₄、FT₄及TSH。选用HAMD、HAMA及Bech-Rafaelsen躁狂量表评估患者组临床症状。结果 双相躁狂组中TT₄、FT₄水平明显高于对照组,FT₃水平明显高于抑郁组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。双相抑郁组中TT₃、FT₃水平明显低于对照组,FT₄水平则明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。按性别分层比较,女性双相躁狂组FT₄水平与对照组相比明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);女性双相抑郁组TT₃明显低于对照组或双相躁狂组,FT₄明显高于对照组,FT₃则明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而男性躁狂组中仅TT₄水平显著高于对照组($P < 0.05$)。在双相抑郁患者中,HAMD总分与FT₄呈负相关($r = -0.34, P = 0.03$)。结论 双相情感障碍患者的甲状腺功能存在一定的改变,不同临床相甲状腺功能改变亦不相同,且这种变化以女性患者明显。

【关键词】 双相情感障碍; 甲状腺激素类; 促甲状腺激素; 临床症状

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.01.007

Association between bipolar disorder and thyroid function CHEN Ke, ZHANG Rong-zhen, FU Wei-hong, et al. Beijing Huilongguan Hospital, Beijing 100096, China

【Abstract】 Objective To explore the association between bipolar disorder and thyroid function. **Methods** A total of 59 bipolar disorder patients diagnosed according to DSM-IV-TR and 41 controls were included. The levels of thyroid hormone, including serum total triiodothyronine (TT₃), free triiodothyronine (FT₃), total thyroxine (TT₄), free thyroxine (FT₄) and thyroid stimulating hormone (TSH) were measured by enzyme linked immunosorbent assay. Hamilton Depression Scale (HAMD), Hamilton Anxiety Scale (HAMA) and Bech-Rafaelsen scale (BRMS) were used to assess the clinical symptoms of the patients. **Results** The mania group showed significantly higher values of TT₄ and FT₄ than control group, and lower value of FT₃ compared with depression group ($P < 0.01$). While the depression group showed significant lower values of TT₃ and FT₃, and higher value of FT₄ compared with control group ($P < 0.05$). Level of FT₄ was significantly higher in female mania group than control group ($P < 0.05$). Level of TT₃ was significantly lower in female depression group compared with mania group and control group ($P < 0.05$). Female depression group showed significant higher level of FT₄, and lower TT₃ compared with control group ($P < 0.05$). Only level of TT₄ was significantly higher in male mania group than control group ($P < 0.05$). In bipolar depression patients, the level of FT₄ was negatively correlated with HAMD score ($r = -0.34, P = 0.03$). **Conclusions** Thyroid function in patients with bipolar disorder shows certain changes. Changes in the level of thyroid hormone were different between mania patients and depression patients, especially in female.

【Key words】 Bipolar disorder; Thyroid hormones; Thyrotropin; Clinical symptoms

甲状腺功能异常和精神疾病的关系很早就得到了临床医生的关注。伦敦临床委员会在1888年就报告了超过100例黏液性水肿患者存在精神异常,包括精神衰退、迟钝、抑郁等表现。现在认为甲状腺

激素对调节神经系统活性有着重要作用,对于情绪及行为也有深度影响。另外,甲状腺激素可能对一些重度情感障碍的表型表达起着调节作用^[1]。心境障碍如重度抑郁或双相障碍往往与外周甲状腺激素代谢紊乱有关^[2],但是关于心境障碍中甲状腺素水平的变化研究的结果并不完全一致。大部分研究发现,在抑郁症患者中三碘甲状腺原氨酸(T₃)水平是降低的^[3]。但是,也有观点指出抑郁症患者可能存在

基金项目:美国国立精神卫生研究所(NIMH)资助项目(H-22472);北京市自然科学基金项目(7162086)

作者单位:100096 北京回龙观医院

通讯作者:陈大春 Email:cdc1963@sina.com

下丘脑—垂体—甲状腺素轴(HPT轴)功能亢进, T_3 水平升高而非下降^[4]。现阶段, 关于双相障碍中躁狂相或抑郁相的甲状腺素水平变化的研究还比较有限, 双相障碍抑郁相的甲状腺素水平变化与单相抑郁是否类似, 躁狂相时甲状腺功能又有哪些变化, 还有待于更进一步的研究。为此本研究收集了北京回龙观医院门诊及住院双相障碍患者的血清 T_3 、甲状腺素(T_4)以及促甲状腺激素(TSH), 通过和健康对照比较, 研究和分析甲状腺功能和双相情感障碍的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 研究组 以2010年9月1日~2012年8月30日在我院门诊与住院病房收治的患者为研究对象。疾病诊断由具有主治医师以上资质的研究医师做出, 并由另一名副主任医师以上资质的研究医生进行复核。入组标准: (1)符合美国精神疾病分类与诊断标准第4版修订本(DSM-IV-TR)的双相情感障碍诊断标准, 目前为躁狂发作或抑郁发作; (2)入组前的2个月内未使用过精神类药物和激素; (3)抗抑郁药物或情感稳定剂使用不超过2周; (4)年龄18~60岁。排除标准: (1)内分泌疾病和严重躯体疾病患者; (2)脑器质精神障碍患者; (3)物质依赖患者; (4)孕妇和哺乳期妇女; (5)目前为混合发作或轻躁狂发作的患者。纳入患者59例, 其中男31例, 女28例, 平均年龄(33 ± 10)岁; 躁狂发作患者26例, 其中男15例, 女11例, 平均年龄(32 ± 12)岁, 本次病程7~140 d, 平均27 d; 抑郁发作患者33例, 其中男16例, 女17例, 平均年龄(34 ± 12)岁, 病程15~999 d, 平均155 d。

1.1.2 对照组 选取同期在医院工作的职工、进修医生、研究生等共41名, 其中男17人, 女24人, 平均年龄(31 ± 5)岁, 无精神疾病史及阳性精神病家族史, 无内分泌疾病及重大躯体疾病, 入组前未服用激素类或任何可能影响内分泌的药物, 未服用任何抗精神药物, 无物质依赖史。躁狂组、抑郁组、对照组性别比例($\chi^2=1.68, P=0.43$), 年龄($F=1.00, P=0.37$)差异无统计学意义。所有受试者在入组前均被详细告知研究相关事项, 并签署知情同意书, 研究经伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 标本的采集与测定 患者经10~12 h禁食, 于6:00空腹抽取外周静脉血10 ml, 置于促凝管内静置半小时, 3 000 r/min离心, 提取血清, -80°C 冰箱内保存。运用酶联免疫吸附法(ELISA)检测, 所用试剂盒均为南京建成生物工程研究所提供, 检测仪器为STEKOL1300分光光度仪, Thermo Multiskan

MK3酶标仪。所有样本由同一人测定, 批内、批间差异分别为5%, 7%。测定过程严格按说明书进行操作。试剂盒正常范围: TT_3 为0.87~1.78 $\mu\text{g/L}$, TT_4 为60.9~122.3 $\mu\text{g/L}$, FT_3 为2.5~3.9 ng/L, FT_4 为6.1~11.2 ng/L, TSH为0.34~5.6 mIU/L。

1.2.2 临床症状的评估 使用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评估患者的抑郁及焦虑症状, 使用Bech-Rafaelsen躁狂量表(BRMS)评估躁狂症状。研究开始前对评估人员进行量表一致性培训, 使ICC(组内相关系数) ≥ 0.75 , 方可实施。

1.3 统计学方法 所有数据采用统计软件SPSS 19.0进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间数据比较采用完全随机设计资料单因素方差分析, 其中方差齐性者采用LSD法检验, 方差不齐者采用Dunnerr's T3法检验。相关性分析采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组间血清甲状腺激素水平比较 见表1。双相躁狂组中 TT_4 、 FT_4 水平明显高于对照组, FT_3 水平明显高于抑郁组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。双相抑郁组中 TT_3 、 FT_3 水平明显低于对照组, FT_4 水平则明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。3组间TSH水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 女性组间甲状腺激素水平比较 见表2。进一步按性别分层, 比较不同性别间甲状腺激素水平的差异。结果显示, 女性双相躁狂组 FT_4 水平与对照组相比明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 女性双相抑郁组 TT_3 明显低于对照组或双相躁狂组, FT_4 明显高于对照组, FT_3 则明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 而 TT_4 和TSH水平在女性3组人群中差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 男性组间甲状腺激素水平比较 见表3。结果显示, 组间比较仅男性躁狂组中 TT_4 明显高于对照组($P < 0.05$), 其余甲状腺激素水平在3组间差异均无统计学意义。

2.4 甲状腺素水平与临床特征的相关性 将患者甲状腺素水平与患者的年龄、总病程、HAMD、HAMA、BRMS量表评分进行单因素相关分析。除HAMD总分与 FT_4 呈负相关外($r=-0.34, P=0.03$), 其他甲状腺素指标与临床指标无相关性。

3 讨论

本研究发现, 与健康人群相比, 双相抑郁患者血清 TT_3 、 FT_3 水平降低, 而血清 FT_4 水平升高; 已有很多关于单相抑郁患者甲状腺素水平研究, 大多数结果是发现在这些患者中血清 T_3 的水平是下降的^[5], 张敏等^[6]的研究表明, 未经治疗的抑郁症患者 T_3 、 T_4

表1 3组间血清甲状腺激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TT ₃ (μ g/L)	TT ₄ (μ g/L)	FT ₃ (ng/L)	FT ₄ (ng/L)	TSH(mIU/L)
躁狂组	26	1.13 ± 0.26	100.5 ± 27.3 ^a	3.25 ± 0.43 ^b	9.5 ± 2.7 ^a	1.95 ± 1.75
抑郁组	33	1.03 ± 0.42 ^a	89.8 ± 24.1	2.99 ± 0.37 ^a	8.8 ± 1.4 ^a	1.86 ± 1.64
对照组	41	1.21 ± 0.14	85.1 ± 18.7	3.17 ± 0.26	7.7 ± 1.1	1.90 ± 1.43
F值		3.29	3.61	4.34	9.56	0.03
P值		0.042	0.031	0.016	< 0.001	0.972

注: 与对照组比较 aP < 0.05; 抑郁组比较 bP < 0.05

表2 女性组间甲状腺激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TT ₃ (μ g/L)	TT ₄ (μ g/L)	FT ₃ (ng/L)	FT ₄ (ng/L)	TSH(mIU/L)
躁狂组	11	1.11 ± 0.22 ^b	88.8 ± 21.2	3.25 ± 0.60	10.4 ± 3.3 ^a	2.20 ± 2.37
抑郁组	17	0.92 ± 0.21 ^a	86.1 ± 26.2	2.85 ± 0.31 ^a	8.9 ± 1.5 ^a	2.13 ± 2.16
对照组	24	1.18 ± 0.13	81.7 ± 20.7	3.07 ± 0.16	7.4 ± 8.0	2.15 ± 0.92
F值		11.09	0.42	4.95	11.15	0.01
P值		< 0.001	0.662	0.011	< 0.001	0.995

注: 与对照组比较 aP < 0.05; 抑郁组比较 bP < 0.05

表3 男性组间甲状腺激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TT ₃ (μ g/L)	TT ₄ (μ g/L)	FT ₃ (ng/L)	FT ₄ (ng/L)	TSH(mIU/L)
躁狂组	15	1.15 ± 0.30	109.1 ± 28.7 ^a	3.25 ± 0.27	8.9 ± 0.2	1.77 ± 1.61
抑郁组	16	1.17 ± 0.54	93.8 ± 22.0	3.15 ± 0.37	8.8 ± 0.1	1.58 ± 0.78
对照组	17	1.26 ± 0.16	89.8 ± 14.8	3.30 ± 0.32	8.1 ± 1.2	1.54 ± 1.00
F值		0.44	3.25	0.92	1.00	0.24
P值		0.65	0.048	0.408	0.375	0.786

注: 与对照组比较 aP < 0.05

水平低于正常, 本研究在双相抑郁患者中亦有类似发现, 而且更进一步发现除了TT₃下降以外, FT₃亦下降, 这些都可能与情绪低落等抑郁表现有关。但国内李强等^[7]和黄佳等^[8]的两项研究则发现, 单相抑郁患者中血清T₃的水平并非下降而是升高的。本研究发现在双相抑郁患者中, FT₄水平明显升高, 与Berent等^[3]及刘福坤等^[9]在单相抑郁患者中的发现相一致, 而Krishna等^[10]在双相抑郁患者的研究结果则相反。这些不同的研究结果提示抑郁障碍发病机制的复杂性和疾病的异质性。

本研究在双相躁狂患者中则发现, 其血清TT₄、FT₄水平明显升高, 抑郁相与躁狂相的甲状腺功能改变并不一致, 表明在双相障碍不同发作的阶段, 甲状腺功能存在不同变化。Krishna等^[10]研究发现, 双相情感躁狂相的患者血清T₃水平升高, 而本研究则发现T₄水平的升高, 因此可以推断躁狂发作中的情绪高涨、易激惹、注意力不集中以及活动增多等表现, 可能与外周甲状腺素水平升高有关。值得注意的是, 本研究的结果是转化前体T₄水平的升高, 而非具有活性的T₃水平升高, 说明躁狂状态中甲状腺素水平变化是复杂、多样的, 任何影响甲状腺素合成、分泌

或外周代谢的因素均有可能造成神经系统活性的改变, 导致出现明显的情感症状^[11]。

双相情感障碍患病率男女之比为1: 1.2^[11], 患病率存在性别差异, 而女性也是甲状腺疾病的危险因素之一, 故本研究按性别分层, 进一步比较了不同性别患者与健康对照间的甲状腺激素水平, 结果表明双相情感障碍患者的甲状腺激素水平的变化存在性别差异, 女性双相障碍患者, 特别是双相抑郁的患者, 甲状腺功能变化比男性更为明显。目前原因尚不十分清楚, 但研究显示这种差异可能源自其他激素水平的差异以及男女生理功能、社会应激事件的差异等。

甲状腺激素在维持正常脑功能中起着至关重要的作用^[12-13]。但是甲状腺激素对于情绪调控的机制尚未明了, 推测可能的机制是甲状腺激素通过与5-HT、谷氨酸以及去甲肾上腺素等神经递质系统相互作用来调控情绪^[12, 14]。目前发现, 大部分原发心境障碍包括双相情感障碍的患者并未发现明显甲状腺疾病^[12]。在本研究中, 尽管双相抑郁或双相躁狂的患者甲状腺功能与健康对照存在差异, 但是各个甲状腺激素水平均在正常范围内, 且TSH未发现明

显改变。由此可见,甲状腺功能微小的变化,就会对双相障碍的临床表现造成显著的影响。

此外,甲状腺素功能变化对双相障碍的疗效及转归也有一定的影响。Lee等^[15]的研究则表明,FT₃或FT₄水平在急性期有一过性的升高,几周后随着病情的缓解,FT₄及FT₄水平均恢复至正常。李强等^[16]在双相躁狂患者中发现,治疗后患者血清T₄是明显下降的。付慧鹏等^[17]研究了90例首次躁狂发作患者甲状腺激素水平治疗前后的变化,经过治疗后,患者躁狂症状好转的同时血清TT₄、TT₃、FT₃、FT₄水平下降,TSH水平回升。临床上还发现,50%以上的难治性双相障碍患者对左甲状腺激素治疗有回应^[18]。基于这些证据,很多教科书和治疗指南均推荐使用甲状腺激素作为难治性心境障碍的辅助治疗^[19]。有报道指出^[20],女性患者对于甲状腺素辅助治疗的反应要好于男性患者。本研究发现女性患者组中甲状腺水平异常较男性患者组更为明显,推测可能与较好的治疗反应有关。

本研究还探讨了不同临床症状对双相情感障碍患者甲状腺激素水平的影响,仅发现双相抑郁患者的FT₄水平与HAMD总分呈负相关,提示FT₄水平较低的患者抑郁症状更为明显。

本研究也存在一定缺陷,如本研究为横断面研究,样本量较小,故对研究结果的推广需要谨慎。今后我们会进一步扩大样本量,并随访患者经过药物治疗后的甲状腺激素水平变化情况,以进一步验证本研究结论,探讨双相障碍患者甲状腺功能改变的性质和意义。

参 考 文 献

[1] Bauer M, Whybrow PC. Thyroid hormone, neural tissue and mood modulation[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2001, 2(2): 59-69.
 [2] Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M. Bipolar disorder[J]. *Lancet*, 2002, 359(9302): 241-247.
 [3] Berent D, Zboralski K, Orzechowska A, et al. Thyroid hormones association with depression severity and clinical outcome in patients with major depressive disorder[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(4): 2419-2425.
 [4] Kirkegaard C, Kørner A, Faber J. Increased production of thyroxine and inappropriately elevated serum thyrotropin in levels in endogenous depression [J]. *Biol Psychiatry*, 1990, 27(5):

472-476.
 [5] 黄成兵,陈桂兵,李坚. 抑郁症患者血清胰岛素及神经内分泌激素的临床研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2012, 12(6): 567-570.
 [6] 张敏,谭利军,谷伟,等. 抑郁症患者血清甲状腺激素相关因素分析[J]. *精神医学杂志*, 2014, 27(1): 27-29.
 [7] 李强,亢万虎,王崑,等. 抑郁症患者血清甲状腺激素水平变异分析[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2004, 25(5): 493-494; 501.
 [8] 黄佳,苑成梅,李春波,等. 甲状腺功能水平与抑郁症的相关性探索[J]. *上海精神医学*, 2010, 22(4): 220-223.
 [9] 刘福坤,李立华,范长河. 首发抑郁症患者抗抑郁治疗前后甲状腺功能水平的变化[J]. *广东医学*, 2014, 34(3): 371-374.
 [10] Krishna VN, Thunga R, Unnikrishnan B, et al. Association between bipolar affective disorder and thyroid dysfunction[J]. *Asian J Psychiatr*, 2013, 6(1): 42-45.
 [11] 沈渔邨. 精神病学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 547-548.
 [12] Bauer M, Goetz T, Glenn T, et al. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders[J]. *J Neuroendocrinol*, 2008, 20(10): 1101-1114.
 [13] Oetting A, Yen PM. New insights into thyroid hormone action[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2007, 21(2): 193-208.
 [14] Zhang Q, Bai Z, Gong Y, et al. Monitoring glutamate levels in the posterior cingulate cortex of thyroid dysfunction patients with TE-averaged PRESS at 3T[J]. *Magn Reson Imaging*, 2015, 33(6): 774-778.
 [15] Lee S, Chow CC, Wing YK, et al. Thyroid function and psychiatric morbidity in patients with manic disorder receiving lithium therapy[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2000, 20(2): 204-209.
 [16] 李强,亢万虎,王崑,等. 双相障碍患者治疗前后甲状腺激素水平的变化[J]. *上海精神医学*, 2005, 17(3): 148-150.
 [17] 付慧鹏,李猛,朱俊敬,等. 心境障碍首次躁狂发作患者血清甲状腺激素水平的研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2013, 23(3): 191-193.
 [18] Extein IL. High doses of levothyroxine for refractory rapid cycling [J]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(10): 1704-1705.
 [19] Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2013, 14(5): 334-385.
 [20] Bauer M, Glenn T, Pilhatsch M, et al. Gender differences in thyroid system function: relevance to bipolar disorder and its treatment[J]. *Bipolar Disord*, 2014, 16(1): 58-71.

(收稿日期: 2016-10-17)