

双相障碍治疗前后催乳素、雌二醇水平的改变 及其与临床疗效的关系

梁伟业 陈科 于健瑾 付卫红 冯薇 陈大春

100096 北京回龙观医院

通信作者: 陈大春, Email: cdc1963@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.11.003

【摘要】目的 探讨双相障碍治疗前后催乳素(PRL)、雌二醇(E2)水平变化及其与临床疗效的关联。**方法** 选取2014年1月—2015年5月收住北京回龙观医院的符合ICD-10标准的双相障碍患者57例(男36例,女21例),其中双相躁狂39例,双相抑郁18例。入组后患者接受药物治疗,治疗时间为6周,采用汉密尔顿抑郁量表24项版(HAMD-24)评估抑郁症状,采用贝克-拉范森躁狂量表(BRMS)评估躁狂症状。使用化学发光免疫分析法检测研究对象周围血中E2、PRL水平。**结果** 与基线相比,治疗后双相障碍患者PRL浓度降低,差异有统计学意义($P=0.01$),E2浓度未见明显升高($P>0.05$)。双相躁狂组PRL水平降低,差异有统计学意义($P=0.01$)。双相抑郁组PRL、E2浓度变化均不明显($P>0.05$)。双相躁狂组治疗前BRMS评分及双相抑郁组治疗后HAMD-24评分均下降,差异有统计学意义(均 $P<0.01$)。躁狂组治疗前PRL水平与BRMS评分呈正相关($r=0.41$, $P<0.01$),躁狂组治疗前后PRL变化值及E2变化值与BRMS减分值呈正相关($r=0.39$, $P<0.01$; $r=0.33$, $P=0.03$)。**结论** 双相障碍、躁狂发作患者治疗后PRL均下降,躁狂发作患者的症状、疗效与PRL水平的变化可能存在一定相关性。

【关键词】 双相情感障碍; 躁狂发作; 抑郁发作; 催乳素; 雌二醇

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(首发2018-2-2131)

Changes of estradiol and prolactin levels before and after treatment and their correlation with clinical efficacy in bipolar disorder patients

Liang Weiye, Chen Ke, Yu Jianjin, Fu Weihong, Feng Wei, Chen Dachun
Beijing Huilongguan Hospital, Beijing 100096, China

Corresponding author: Chen Dachun, Email: cdc1963@sina.com

【Abstract】Objective To investigate the changes of estradiol (E2) and prolactin (PRL) levels before and after treatment and their relationship with clinical efficacy in bipolar disorder patients. **Methods** A total of 57 patients (36 male, 21 female) who met the diagnostic criteria of international disease classification (Tenth Edition)(ICD-10) for bipolar disorder in Beijing Huilongguan Hospital from January 2014 to May 2015 were recruited, among which there were 39 cases of bipolar mania and 18 cases of bipolar depression. After admission, patients were treated with drugs for 6 weeks. Depressive symptoms were assessed by Hamilton Depression Scale-24 items (HAMD-24), and manic symptoms were assessed by Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale (BRMS). The serum E2 and PRL levels in peripheral blood were detected by chemiluminescence immunoassay. **Results** Compared with the baseline, the PRL level decreased after the treatment, and the difference was statistically significant ($P=0.01$), while there was no significant increase in E2 ($P>0.05$). The PRL of the mania phase group decreased, and the difference was statistically significant ($P=0.01$). The changes in PRL and E2 of the depression phase group were not significant ($P>0.05$). After the treatment, the BRMS score of mania phase group and HAMD score of depression phase group were statistically decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.01$). A positive correlation was found between PRL levels and scores of BRMS before treatment in mania phase group ($r=0.41$, $P<0.01$). The change level of PRL and E2 before and after treatment in mania phase group was positively correlated with the reduction of BRMS score ($r=0.39$, $P<0.01$; $r=0.33$, $P=0.03$). **Conclusions** PRL level decreased after the psychiatric medicine treatment in bipolar disorder patients and mania phase patients. There is a correlation between the level of PRL and the manic symptoms and curative effect.

【Key words】 Bipolar disorder; Mania; Depression; Estradiol; Prolactin

Fund program: Capital Health Development Scientific Research Project (2018-2-2131)

双相障碍是以明显而持久的心境高涨或心境低落为主的一组精神障碍,其临床病程多变,预后不良,复发和致残率都很高,据报道其5年复发率>70%,其病程中多数时间处于抑郁状态是致残的主要原因^[1],给患者及其家庭带来了沉重的负担。大量研究表明双相障碍的发生与神经内分泌功能有关,之前多集中在对下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)及下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPT)的研究,而对于下丘脑-垂体-性腺轴(HPG)的研究相对较少。目前机体性激素水平变化、性腺分泌功能紊乱与心境障碍的关联性已得到临床更多的关注^[2]。多数研究认为雌激素与抑郁情绪有关^[3-7],且雌激素对抑郁有一定的治疗作用;有研究表明躁狂患者催乳素(PRL)、雌二醇(E2)的水平高于正常^[8-10];但也有研究发现心境障碍患者性腺轴功能基本正常。可见性激素与情感障碍之间关系复杂,而治疗对性激素水平的影响尚缺乏相关研究。本研究旨在探讨双相障碍患者药物治疗前后性激素水平的变化及其与临床疗效的关系。

一、对象与方法

1. 研究对象: 纳入2014年1月—2015年5月收住北京回龙观医院的患者。入组标准:(1)符合《国际疾病分类(第10版)》(ICD-10)精神与行为障碍分类中双相情感障碍抑郁发作或躁狂发作诊断标准;(2)年龄18~50岁;(3)入组前两个月内未使用过精神类药物和激素;(4)抗抑郁药物或情感稳定剂使用不超过2周。排除标准:(1)合并严重躯体疾病,如糖尿病、高血压、冠心病等;(2)合并明确中枢神经系统疾病、酒精药物依赖、脑外伤等疾病;(3)妊娠或哺乳期、行经期妇女;(4)合并影响PRL、E2的内分泌疾病。共入组患者57例,男36例,女性21例,年龄(33.9±11.8)岁,受教育年限(12.3±3.4)年,首次情感障碍发生年龄(26.1±10.2)岁,总病程56.0(19.5, 120.5)个月。其中目前为躁狂发作(双相躁狂组)39例,男26例,女13例,年龄(32.0±11.0)岁,受教育年限(12.4±3.4)年,首次情感障碍发生年龄(25.2±10.2)岁,总病程48(12, 96)个月;目前为抑郁发作(双相抑郁组)18例,男10例,女8例,年龄(37.9±12.8)岁,受教育年限(11.9±3.5)年,首次情感障碍发生年龄(28.3±10.1)岁,总病程(113.0±83.3)个月。双相躁狂组、双相抑郁组性别比例($\chi^2=0.65, P=0.42$),年龄($t=-1.80, P=0.08$),病程($Z=-0.97, P=0.09$)差异均无统计学意义。所有患者均同意参加本研究并签署知情同意书。本研究获

得北京回龙观医院伦理委员会审核批准。

2. 方法:(1)临床治疗。患者入组后,由临床医师根据病情选用不同治疗方案,双相躁狂组选用喹硫平+丙戊酸钠或奥氮平+丙戊酸钠,双相抑郁选用选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRI)类+喹硫平或SSRI类+丙戊酸钠,治疗周期为6周。(2)临床症状的评定。由2名经过系统培训的主治医师采用汉密尔顿抑郁量表24项版(HAMD-24)评定抑郁症状,采用贝克-拉范森躁狂量表(Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale, BRMS)评定躁狂症状。研究开始前对评定人员进行量表一致性培训,使组内相关系数(ICC) ≥ 0.75 ,方可实施。临床疗效的判断:减分率=(治疗前得分-治疗后得分)/治疗前得分 $\times 100\%$ 。量表治疗前后减分率 $\geq 80\%$ 为痊愈, $\geq 50\%$ 为显效, $\geq 30\%$ 为有效, $< 30\%$ 为无效。(3)PRL、E2水平检测:患者分别于治疗前后2次,经10~12 h禁食,于晨取空腹静脉血5 ml置4℃冰箱保存4 h,充分凝固后离心(3 000 g, 10 min),分离血清,并于-70℃冰箱保存待测,采取化学发光免疫分析法检测血清PRL、E2水平,所用试剂盒均为贝克曼库尔特公司提供,检测仪器为贝克曼库尔特DXI800全自动化学发光免疫分析仪。每个样本测两次,取平均值。所有样本由同一人测定,测定过程严格按说明书进行操作。

3. 统计学方法: 运用SPSS 21.0软件进行数据统计。符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,两组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料采用例数描述,组间比较采用 χ^2 检验。采用Pearson相关分析PRL、E2水平变化率与治疗疗效的关系。所有分析中均采用双尾检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 患者治疗前后血清PRL、E2水平比较:见表1。经过6周治疗后,所有患者PRL水平降低,差异有统计学意义($Z=2.52, P=0.01$),E2水平升高,但未达统计学意义($Z=-1.48, P=0.17$)。双相躁狂组治疗后血清PRL水平降低,差异有统计学意义($P=0.01$),E2变化无统计学意义($P=0.58$)。双相抑郁组治疗后PRL、E2水平较治疗前水平变化均无统计学意义($P=0.89, 0.22$)。

2. 两组患者治疗前后BRMS、HAMD-24评分的比较:见表2。双相躁狂组治疗前后BRMS评分下降,差异有统计学意义($P < 0.01$),其中痊愈26例,显效10例,有效2例,无效1例;双相抑郁组治疗后

表1 治疗前后血清E2、PRL水平比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

时点	所有患者(n=57)		双相躁狂组(n=39)		双相抑郁组(n=18)	
	E2(pg/ml)	PRL(ng/ml)	E2(pg/ml)	PRL(ng/ml)	E2(pg/ml)	PRL(ng/ml)
治疗前	52(33, 74)	31(16, 44)	51(32, 74)	36(20, 47)	57(38, 74)	19(8, 36)
治疗后	68(45, 72)	26(16, 29)	68(43, 71)	26(17, 29)	69(51, 73)	23(14, 29)
Z值	-1.38	2.52	-0.55	2.70	-1.27	0.14
P值	0.17	0.01	0.58	0.01	0.22	0.89

HAMD-24评分下降, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 其中痊愈6例, 显效11例, 有效1例。

表2 双相躁狂及双相抑郁患者治疗前后临床症状评分(分, $\bar{x} \pm s$)

时点	BRMS评分(n=39)	HAMD评分(n=18)
治疗前	25.6 ± 7.01	36.8 ± 10.01
治疗后	5.2 ± 4.51	9.6 ± 3.68
t值	13.47	11.17
P值	< 0.01	< 0.01

3. E2、PRL水平与BRMS、HAMD分数的相关性: 双相躁狂组治疗前PRL水平与BRMS评分呈正相关($r=0.41, P=0.001$), E2水平与BRMS评分不存在相关性($r=0.25, P=0.12$), 双相躁狂组治疗前后PRL变化值与BRMS减分值(治疗前评分与治疗后评分之差)呈正相关($r=0.39, P=0.001$), 治疗前后E2水平的变化值与BRMS减分值呈正相关($r=0.33, P=0.03$)。双相抑郁组治疗前PRL、E2与HAMD评分不存在相关性($r=0.03, P=0.89; r=0.14, P=0.47$), 治疗前后PRL、E2的变化值与HAMD的减分值亦不存在相关性($r=0.04, P=0.79; r=0.14, P=0.85$)。

讨论 双相障碍临床症状与性激素之间关系复杂, 二者之间因果关系尚不清楚, 目前普遍认为双相情感障碍是在5-HT功能活动不足的基础上, 抑郁患者存在去甲肾上腺素(NE)降低, 而躁狂患者存在NE活动亢进。动物实验证明E2可以调节多种神经递质系统, 如增加5-HT突触后膜的活性和NE的再摄取, 有研究表明NE能够促进黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)分泌增加, PRL分泌减少; 5-HT则可抑制LH、FSH分泌, 促进PRL分泌增加^[11]。小剂量的雌激素可促进垂体分泌PRL, 而大剂量的雌激素则抑制PRL的分泌。同时研究报道显示雌激素可能作为单胺氧化酶的抑制剂, 减少对多巴胺和5-HT的分解, 进而产生抗抑郁的作用^[12-13]。双相障碍患者中, 上述这些因素的相互作用导致了性激素水平的异常。本研究显示双相障碍经过药物治疗后PRL

降低, E2变化不明显, 进一步比较双相躁狂治疗后PRL下降, E2无明显变化。国内秦金等^[13]报道男性躁狂患者治疗前后PRL、E2均无明显变化, 本结果与其部分一致, 可能与研究对象、病情严重程度、药物因素, 病程长短及检测方法等不同有关。除上述因素外, 在秦金等报道中, 研究对象仅有男性, 也可能是导致结果不一致原因之一。本研究证实双相抑郁组PRL、E2均无明显差异, 与国内汤翔群等^[14-15]及国外Marsh等^[16]的结果一致, 这些研究均认为抗抑郁治疗对性激素水平无影响。

本研究还显示双相躁狂组治疗前PRL与BRMS评分呈正相关, 治疗前后BRMS评分的减分率与PRL下降呈正相关, 这一结果说明PRL与临床症状及疗效存在一定关联, PRL有可能作为症状改善的预测因子, PRL预测价值尚需要进一步的研究。本研究未能发现抑郁症状的减分率与E2、PRL改变率之间存在相关关系, 这与关承斌和张宁^[17]的研究结果一致, 而与秦金等^[13]研究结果不一致。可能原因与评估症状采用的工具不同, 治疗方式不同等因素有关外, 样本的性别比例不一致亦有关。有研究显示女性抑郁症的患病率是男性的2倍左右, 尤其在经前、产后和围绝经期等激素水平波动较大的时期, 女性患者受情感障碍与性激素之间的关系可能更密切^[16]。

本研究不足之处是未能完全排除入组前药物性激素的影响。未来需进一步扩大样本量, 周密的设计, 并纳入更多可能与情感障碍有关的性激素, 如FSH、LH、睾酮等, 分别按年龄、性别等因素分组进行分析, 更好揭示药物治疗对双相障碍性激素水平影响及其变化与临床症状疗效关联。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为陈大春, 研究实施为梁伟业、陈科、于健瑾, 资料收集为付卫红、冯薇, 论文撰写为梁伟业, 陈大春审校

参 考 文 献

[1] Price AL, Marzani-Nissen GR. Bipolar disorders: a review[J]. Am Fam Physician, 2012, 85(5): 483-493.

- [2] Brummelte S, Galea LA. Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care[J]. *Horm Behav*, 2016, 77: 153-166. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2015.08.008.
- [3] 张迎黎, 贾福军, 郭新胜, 等. 抑郁症患者治疗前后性激素水平的变化及与临床特征的关系[J]. *上海精神医学*, 2003, 15(4): 222-224, 227. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2003.04.012. Zhang YL, Jia FJ, Guo XS, et al. The change of sexual hormone in depressive patients before and after treatment and its relationship with their clinical features[J]. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 2003, 15(4): 222-224, 227.
- [4] 林晨, 张荣珍, 付卫红, 等. 双相障碍与单相抑郁患者雌二醇和催乳素水平对照研究[J]. *四川精神卫生*, 2016, 29(2): 128-131. DOI: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.02.007. Lin C, Zhang RZ, Fu WH, et al. Comparative study of estradiol and prolactin levels in patients with bipolar disorder and unipolar depression[J]. *Sichuan Mental Health*, 2016, 29(2): 128-131.
- [5] Stanikova D, Luck T, Bae YJ, et al. Increased estrogen level can be associated with depression in males[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 87: 196-203. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.10.025.
- [6] Meier TB, Drevets WC, Teague TK, et al. Kynurenic acid is reduced in females and oral contraceptive users: Implications for depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 67: 59-64. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.08.024.
- [7] Slopian R, Pluchino N, Warenik-Szymankiewicz A, et al. Correlation between allopregnanolone levels and depressive symptoms during late menopausal transition and early postmenopause[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(2): 144-147. DOI: 10.1080/09513590.2017.1371129.
- [8] Whalley LJ, Christie JE, Bennie J, et al. Selective increase in plasma luteinising hormone concentrations in drug free young men with mania[J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985, 290(6462): 99-102. DOI: 10.1136/bmj.290.6462.99.
- [9] Hunter R, Christie JE, Whalley LJ, et al. Luteinizing hormone responses to luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) in acute mania and the effects of lithium on LHRH and thyrotrophin releasing hormone tests in volunteers[J]. *Psychol Med*, 1989, 19(1): 69-77. DOI: 10.1017/S003329170001103X.
- [10] 朱云程, 李国海, 马小燕, 等. 双相障碍躁狂发作患者血清甲状腺激素和垂体泌乳素水平的研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2017, 27(2): 111-113. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3220.2017.02.012. Zhu YC, Li GH, Ma XY, et al. Study of serum thyroid hormone and prolactin levels in patients with bipolar mania[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2017, 27(2): 111-113.
- [11] 张镜如. 生理学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 377-420.
- [12] Meinhard N, Kessing LV, Vinberg M. The role of estrogen in bipolar disorder, a review[J]. *Nord J Psychiatry*, 2014, 68(2): 81-87. DOI: 10.3109/08039488.2013.775341.
- [13] 秦金, 孙喜蓉, 张少君, 等. 双相情感障碍患者治疗前后性腺激素水平变化及相关性[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(23): 3466-3468. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.23.007. Qin J, Sun XR, Zhang SJ, et al. Changes of sex hormone levels before and after treatment and their correlation in bipolar disorder patients[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2015, 12(23): 3466-3468.
- [14] 汤翔群, 关红. 围绝经期抑郁症妇女 FSH、LH、E2 激素水平分析[J]. *实验与检验医学*, 2008, 26(6): 671. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2008.06.041.
- [15] 杨剑虹, 沈鑫华, 兰光华. 帕罗西汀抗抑郁治疗前后性激素水平变化[J]. *医药导报*, 2013, 32(10): 1303-1306. DOI: 10.3870/ydyb.2013.10.013.
- [16] Marsh WK, Gershenson B, Rothschild AJ. Symptom severity of bipolar disorder during the menopausal transition[J]. *Int J Bipolar Disord*, 2015, 3(1): 35. DOI: 10.1186/s40345-015-0035-z.
- [17] 关承斌, 张宁. 首次发作抑郁症患者血清性激素水平研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2009, 19(1): 28-30. Guan CB, Zhang N. Study on serum sex hormone level of first-episode depressive patients[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2009, 19(1): 28-30.

(收稿日期: 2018-05-15)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.ndmh.com)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

《神经疾病与精神卫生》杂志编辑部