

## 双相情感障碍氧化应激标志物水平的研究进展

宋尚鸿 胡建

150000 哈尔滨医科大学附属第一医院精神卫生中心

通信作者: 胡建, Email: hujian0451@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.06.018

**【摘要】** 双相情感障碍是一种高复发性、高致残率、高自杀率的一种重性精神疾病,其病因和病理机制至今尚未明确。近年随着双相情感障碍氧化应激假说的提出,部分国内外学者对此有了一些新的发现,现对双相情感障碍患者氧化应激标志物水平的国内外研究进行归纳性介绍。

**【关键词】** 双相情感障碍; 氧化应激; 尿酸; 白蛋白类; 综述

**Research progress of oxidative stress markers in bipolar disorder** Song Shanghong, Hu Jian  
Mental Health Center, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China  
Corresponding author: Hu Jian, Email: hujina0451@163.com

**【Abstract】** Bipolar disorder is a severe mental illness with high recurrence rate, high disability rate, and high suicide rate. However, the pathological mechanisms of bipolar disorder is not yet clear. Some international scholars had made a few new discoveries in light of the recently developed oxidative stress hypothesis. This paper summarizes the research on the level of oxidative stress markers in patients with bipolar disorder in China and abroad.

**【Key words】** Bipolar disorder; Oxidative stress; Uric acid; Albumins; Review

双相情感障碍(bipolar disorder)是指临床上既有躁狂或轻躁狂发作,又有抑郁发作的一类心境障碍<sup>[1]</sup>。双相情感障碍的病程为发作性,表现形式多样,其症状很多并不十分典型,就诊率较低,尤其目前缺乏明确的实验室诊断依据,存在较高的漏诊率和误诊率<sup>[2]</sup>。双相情感障碍患者的自残、自杀率相对较高,复发率高达90%,给家庭与社会带来沉重的负担,早期干预对双相情感障碍的治疗至关重要,但诊断的不便给患者的治疗与社会功能的恢复造成不利的影 响,因此找到可以帮助双相情感障碍诊断的生物学标志物很有必要。近年来有部分学者认为氧化应激参与了精神疾病的病理过程<sup>[3]</sup>,能够反映体内氧化应激水平的生物标志物主要有酶类抗氧化物、非酶类抗氧化物及间接参与反应的关键物质,现就以上3类物质尤其是非酶类抗氧化物对双相情感障碍与氧化应激标志物的研究现状作一综述。

### 一、氧化应激

氧化应激是指体内的氧化与抗氧化作用的失衡,机体内倾向于氧化,具体指活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成速率大于清除速率而在体内蓄积,并引起一系列生物反应的过程。ROS主

要包括超氧阴离子、羟自由基、过氧化氢等,ROS性质活泼,ROS蓄积将导致脂质、蛋白质、DNA等多组织损伤,从而导致疾病的发生。人体内存在两类抗氧化系统,分别是酶类抗氧化物和非酶类抗氧化物,常见的酶类抗氧化物有超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、硫氧还蛋白过氧化物酶、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)、过氧化氢酶(catalase, CAT)等。常见的非酶类抗氧化物有尿酸、血浆白蛋白、胆红素、谷胱甘肽、维生素E、维生素C、 $\beta_2$ 胡萝卜素、铜蓝蛋白等。丙二醛(malondialdehyde, MDA)是脂质过氧化的重要代谢产物,它的水平可以反映体内脂质过氧化程度。

二、双相情感障碍与氧化应激标志物的生化指标研究

### (一)酶类抗氧化物

SOD可通过歧化反应催化过氧化氢还原成选择性清除超氧化粒子。CAT可以将过剩的过氧化氢转化为水和氧气,SOD/CAT升高会产生过多的过氧化氢,引起脂质及蛋白过氧化,增加神经元损伤<sup>[3]</sup>。有研究表明,双相I型障碍和II型障碍患者血浆SOD有下降趋势,但没有明显的下降,而CAT水平显著

降低,同时,双相情感障碍和精神分裂症的发生与SOD活性升高有关联<sup>[4]</sup>。Machado-Vieira等<sup>[5]</sup>通过大样本研究发现与对照组相比,未经药物治疗的双相I型躁狂发作患者血浆SOD和CAT活性上升,经锂盐治疗的双相I型躁狂发作患者血浆SOD/CAT比值下降。GPx也可将过氧化氢还原成水和氧气,减少还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)的消耗,作为重要的抗氧化剂,减少GSH的消耗可以提升机体的抗氧化能力,同时GPx可有效抵抗多巴胺诱发的氧化应激。有研究显示,双相I型障碍患者血清中GPx的活性可能影响到其精神病性症状的有无,存在精神病性症状患者的血清GPx活性更高<sup>[6]</sup>。

## (二)非酶类抗氧化物

1. 尿酸: 由于临床上检测酶类抗氧化物质的水平比较困难,所以可以转而检测较易测量的非酶类抗氧化物质。近年来的一些研究发现,嘌呤系统可能参与了双相情感障碍的病理生理过程<sup>[7]</sup>,但检测中枢神经系统的嘌呤系统较为困难。尿酸是人类嘌呤代谢的终产物,中枢和外周血尿酸水平呈很强的正相关,血清尿酸水平可间接反映嘌呤代谢的情况<sup>[8]</sup>。尿酸对机体的氧化还原系统具有双重性,它一方面能够清除体内部分水溶性自由基,起到抗氧化、保护神经作用,另一方面,在特定情况下,尿酸能够生成促进自由基链反应的其他自由基,氧化损伤细胞<sup>[9]</sup>。尿酸可能通过介导氧化应激反应参与双相情感障碍的发病过程,血清尿酸水平在抑郁症、双相情感障碍及其他精神疾病中都有研究。现有的部分研究结果显示双相情感障碍无论是在躁狂发作状态还是抑郁发作状态下的尿酸水平均高于健康对照组<sup>[10-11]</sup>,有研究显示双相I型障碍躁狂发作患者的尿酸水平显著升高<sup>[12]</sup>。在一项针对双相I型障碍躁狂发作患者和精神分裂症复发患者血尿酸水平的大样本研究中,Gültekin等<sup>[13]</sup>发现男性双相I型障碍躁狂发作患者和精神分裂症复发患者的血尿酸水平相似并高于健康男性,且尿酸水平与发病严重程度没有相关性。相对于关于抑郁症与血清尿酸水平的研究,Demirbag等<sup>[14]</sup>和Kesebir等<sup>[15]</sup>的研究显示抑郁症患者血尿酸水平明显低于健康人群,若这些结果可以得到更多试验数据的支持,将为双相情感障碍的诊断以及其抑郁发作与抑郁症的鉴别提供帮助。

2. 白蛋白和胆红素: 作为氧化应激机制的重要成分,双相情感障碍的发病机制与血浆白蛋白及血浆总胆红素的关系也已经展开研究。白蛋白作为非

酶类抗氧化物,能够通过螯合铜离子抑制脂质过氧化,也能够直接清除部分氧自由基<sup>[11]</sup>。胆红素具有强还原性使其作为内源性抗氧化剂已为人所知数十年,作为机体内主要的非酶类抗氧化剂,白蛋白、胆红素、尿酸与抗坏血酸共占血浆总抗氧化能力的85%<sup>[16]</sup>。台湾地区的一项针对双相I型障碍患者血浆白蛋白的研究提示处于急性躁狂期的患者血清白蛋白含量较低<sup>[17]</sup>。国内外对胆红素与精神分裂症关系的研究较多,但针对胆红素与双相情感障碍间关系的研究很少。对于精神分裂症,较多的观点认为胆红素血症与精神分裂症关系密切。而在双相情感障碍的研究中,对于胆红素与双相情感障碍间关系得出的结论不尽相同,De Berardis等<sup>[18]</sup>发现不同阶段的双相I型障碍患者白蛋白和胆红素与健康对照组相比没有差异。而我国学者简炜颖等<sup>[11]</sup>发现对于双相情感障碍(无论是双相I型还是II型)抑郁发作的患者,其血浆白蛋白、总胆红素水平显著低于健康对照组。饮食、躯体健康情况等都有可能造成这种结论差异,要想得出准确的结论,可能还需要更严谨的实验过程。

3. GSH: GSH由谷氨酸、甘氨酸、半胱氨酸组成,GSH水平包括总谷胱甘肽(total glutathione, GSHt)、还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSHr)、氧化型谷胱甘肽(glutathione oxidized, GSSG),其可以保持机体正常的免疫功能,是一种有效的内源性自由基清除剂,谷胱甘肽有效性的降低会增加细胞氧化应激的易损性<sup>[19]</sup>。Rosa等<sup>[20]</sup>通过大样本研究发现与健康对照组相比,双相I型障碍患者血GSHt水平显著降低。Raffa等<sup>[21]</sup>发现与健康对照组相比,精神分裂症患者与双相I型障碍患者的GSHt和GSHr水平均显著下降。Tunçel等<sup>[22]</sup>得出的结论与上述结果不同,他们发现双相I型障碍躁狂发作组患者的SOD和GSH水平与精神分裂症患者急性精神病发作组及健康对照组之间没有显著差异。近来已经有学者尝试采用测量唾液中相关成分的方法开展试验。Ngamchuea等<sup>[23]</sup>在比较双相情感障碍患者与健康对照组唾液中GSH及GSSG水平的试验中发现,相较于对照组,无论是双相I型还是II型患者,其唾液中的GSH和GSSG水平均显著升高,GSH与GSSG的比例没有变化。以唾液为检测样本的方法取样相对容易,只是在使用某些药物时可能会影响患者的唾液分泌,同时,唾液中的GSH可能不能准确反映直接参与双相情感障碍病理生理反应组织中的GSH水平。

4. 褪黑素: 褪黑素, 又称褪黑激素、松果腺素, 是一种由松果体分泌的肽类激素, 褪黑素能减少体内自由基的产生, 具有抗氧化作用<sup>[24]</sup>, 此外, 褪黑素作为内源性同步因子, 能稳定或加强机体昼夜节律, 可通过矫正生物钟和调节内分泌功能从而增强免疫功能, 抗应激及延缓衰老等<sup>[25]</sup>。睡眠障碍及昼夜节律紊乱已经在双相情感障碍患者中得到广泛证实, 双相情感障碍病程中存在褪黑素的分泌紊乱<sup>[26]</sup>, 褪黑素与双相情感障碍等疾病的季节性可能也有关, 褪黑素与双相情感障碍的联系得到了国内外学者的关注。Bumb等<sup>[27]</sup>通过采集和测定单相重度抑郁发作患者和双相情感障碍躁狂发作组及抑郁发作患者组 8:00—11:00 的脑脊液和血清褪黑素水平, 发现双相情感障碍患者(无论是躁狂发作组还是抑郁发作组)脑脊液中的褪黑素水平显著下降, 而血清中褪黑素水平未见明显改变; 重度抑郁发作患者血清中褪黑素水平明显下降, 脑脊液中的褪黑素水平未见明显改变。Kennedy等<sup>[28]</sup>在一天 24 h 内每小时采集并测定一次双相情感障碍抑郁发作患者血液标本中的褪黑素水平, 发现在患者组中不同时段的血清褪黑素水平没有明显的变化, 但在所有情况下血清褪黑素水平明显低于对照组。此两项试验得出的结论并不完全相同, 如今针对褪黑素与双相情感障碍的研究数量不多, 可能需要更多的数据才能得到准确的结论。

### (三) 丙二醛与 6-磷酸葡萄糖脱氢酶

丙二醛是脂质过氧化的重要产物, 可以间接反映体内脂质过氧化的水平。Corbetta等<sup>[29]</sup>发现双相情感障碍患者无论是处于躁狂还是抑郁状态其MDA水平均有升高。6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G6PD)作为磷酸戊糖途径的第一个关键酶, 对维持还原性辅酶 II (NADPH) 有重要作用, NADPH 是抗氧化系统的重要辅助因子<sup>[30]</sup>。G6PD 在脑内尤其丰富, 其水平的降低或活性缺乏被认为与情绪和精神障碍有关。Puthumana和Regenold<sup>[31]</sup>发表的关于大脑中G6PD与双相情感障碍、重度抑郁症及精神分裂症的研究报告中, 他们认为, 在脑内pH得到控制的情况下, 双相情感障碍患者脑内G6PD水平与脑内BA7区域中的氧化应激水平成比例, 同时G6PD的异常与脑内线粒体损伤有关。该试验的对象是自愿捐献的患者遗体, 其中双相情感障碍患者虽未进行分型, 但其试验结果却已明确提示了双相情感障碍患者脑内G6PD水平变化这一现象, 为今后关于双相情感障碍的研究提出了新思路。

### 三、总结与展望

如今, 精神科疾病依然依赖于症状学诊断, 这导致精神疾病存在较高的漏诊率和误诊率, 若能找到明确的生物学指标帮助明确及鉴别诊断将大大改变精神科医生目前所面临的困境。在众多精神疾病的众多假说中, 双相情感障碍的氧化应激假说已存在十余年, 双相情感障碍患者体内存在氧化与抗氧化系统功能紊乱已经得到证实, 但国内外针对此类假说所做的临床试验数量依然有限, 得出的结论不尽相同。其中可能有多方面的原因: 部分试验入组患者间病程长短不一, 跨度较大, 体内受到氧化应激损伤的程度可能不同, 同理, 年龄较大者体内氧化程度与年龄较小者相比也有差异, 为了得到更严谨的试验结论, 可以适当缩小入组者的病程和年龄差距。

诚然, 双相情感障碍患者的病情表现复杂, 部分患者配合性差, 导致试验困难重重。但经过医护人员的努力, 相关研究也必将更加丰富。

**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** 资料收集整理及论文撰写为宋尚鸿, 选题设计及论文修改为胡建

### 参 考 文 献

- [1] 郝伟, 陆林, 李涛, 等. 精神病学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 120-129.
- [2] Kessler RC, 郭万军, 曾卓谦, 等. 世界精神卫生调查行动及其对中国精神障碍流行病学研究的提示[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2010, 36(7): 385-388. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2010.07.001.
- [3] 张晨, 方贻儒. 双相障碍与氧化应激损伤[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2011, 37(2): 122-124. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2011.02.023.
- [4] Steckert AV, Valvassori SS, Moretti M, et al. Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder[J]. Neurochem Res, 2010, 35(9): 1295-301. DOI: 10.1007/s11064-010-0195-2.
- [5] Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects[J]. Neurosci Lett, 2007, 421(1): 33-36. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.05.016.
- [6] 李烜, 李含秋, 张晓菲, 等. 中国汉族人群双相障碍不同疾病状态下的氧化应激损害[J]. 四川精神卫生, 2016, 29(1): 14-18. DOI: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.01.004.  
Li X, Li HQ, Zhang XF, et al. Oxidative stress damage in different phases of bipolar disorder in Chinese Han population[J]. Sichuan Mental Health, 2016, 29(1): 14-18.
- [7] Albert U, De Cori D, Aguglia A, et al. Increased uric acid levels in bipolar disorder subjects during different phases of illness[J]. J Affect Disord, 2015, 173: 170-175. DOI: 10.1016/j.jad.2014.11.005.

- [ 8 ] Machado-Vieira R. Purinergic system in the treatment of bipolar disorder: uric acid levels as a screening test in mania [ J ]. *J Clin Psychopharmacol*, 2012, 32(5): 735-736. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318268391d.
- [ 9 ] 李敏, 郑雪娜, 蒋兴亮. 尿酸与氧化应激的关系 [ J/CD ]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2010, 4(10): 133-135. DOI: 10.3969/cma.j.issn.1674-0785.2010.10.040.
- [ 10 ] Chatterjee SS, Ghosal S, Mitra S, et al. Serum uric acid levels in first episode mania, effect on clinical presentation and treatment response: Data from a case control study [ J ]. *Asian J Psychiatr*, 2018, 35: 15-17. DOI: 10.1016/j.ajp.2018.04.030.
- [ 11 ] 简伟颖, 刘文滔, 阳琼. 双相情感障碍患者检测血浆白蛋白、总胆红素、血清炎症因子和尿酸水平的临床意义 [ J ]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(3): 79-81.  
Jian WY, Liu WT, Yang Q. Diagnostic values of plasma albumin and total bilirubin, serum uric acid and inflammatory cytokines levels in patients with bipolar disorder [ J ]. *Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics*, 2015, 35(3): 79-81.
- [ 12 ] García S, Alberich S, MacDowell KS, et al. Association Between Medication Adherence and Oxidative Stress in Patients With First-Episode Mania [ J ]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 162. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00162.
- [ 13 ] Gültekin BK, Kesebir S, Kabak SG, et al. Are Uric Acid Levels Different from Healthy Subjects in Bipolar Affective Disorder and Schizophrenia: Relationship Between Clinical Improvement and Episode Severity in Male Patients [ J ]. *Noro Psikiyatrs Ars*, 2014, 51(3): 229-232. DOI: 10.4274/npa.y6827.
- [ 14 ] Demirbag R, Yilmaz R, Erel O, et al. The relationship between potency of oxidative stress and severity of dilated cardiomyopathy [ J ]. *Can J Cardiol*, 2005, 21(10): 851-855.
- [ 15 ] Kesebir S, Tatlıdil Yaylaç E, Süner O, et al. Uric acid levels may be a biological marker for the differentiation of unipolar and bipolar disorder: the role of affective temperament [ J ]. *J Affect Disord*, 2014, 165: 131-134. DOI: 10.1016/j.jad.2014.04.053.
- [ 16 ] Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, et al. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates [ J ]. *Clin Sci (Lond)*, 1993, 84(4): 407-412. DOI: 10.1042/cs0840407.
- [ 17 ] Huang TL. Lower serum albumin levels in patients with mood disorders [ J ]. *Chang Gung Med J*, 2002, 25(8): 509-513.
- [ 18 ] De Berardis D, Conti CM, Campanella D, et al. Evaluation of plasma antioxidant levels during different phases of illness in adult patients with bipolar disorder [ J ]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2008, 22(3): 195-200. DOI: 10.1152/jappphysiol.90623.2008.
- [ 19 ] Berk M, Kapczynski F, Andreazza AC, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors [ J ]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35(3): 804-817. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.10.001.
- [ 20 ] Rosa AR, Singh N, Whitaker E, et al. Altered plasma glutathione levels in bipolar disorder indicates higher oxidative stress; a possible risk factor for illness onset despite normal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels [ J ]. *Psychol Med*, 2014, 44(11): 2409-2418. DOI: 10.1017/S0033291714000014.
- [ 21 ] Raffa M, Barhoumi S, Atig F, et al. Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder [ J ]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 39(2): 371-375. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.07.013.
- [ 22 ] Tunçel ÖK, Sartsoy G, Bilgici B, et al. Oxidative stress in bipolar and schizophrenia patients [ J ]. *Psychiatry Res*, 2015, 228(3): 688-694. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.04.046.
- [ 23 ] Ngamchuea K, Batchelor-McAuley C, Williams C, et al. Salivary glutathione in bipolar disorder: A pilot study [ J ]. *J Affect Disord*, 2018, 238: 277-280. DOI: 10.1016/j.jad.2018.05.041.
- [ 24 ] Sandyk R. The accelerated aging hypothesis of Parkinson's disease is not supported by the pattern of circadian melatonin secretion [ J ]. *Int J Neurosci*, 1997, 90(3/4): 271-275. DOI: 10.3109/00207459709000643.
- [ 25 ] 黄雯, 姜荣环. 褪黑素与精神疾病关系的研究进展 [ J ]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(11): 8-11. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.11.003.  
Huang W, Jiang RH. Progress on Relationship between Melatonin and Mental Disease [ J ]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2017, 25(11): 8-11.
- [ 26 ] Takaesu Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature [ J ]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 72(9): 673-682. DOI: 10.1111/pcn.12688.
- [ 27 ] Bumb JM, Enning F, Mueller JK, et al. Differential melatonin alterations in cerebrospinal fluid and serum of patients with major depressive disorder and bipolar disorder [ J ]. *Compr Psychiatry*, 2016, 68: 34-39. DOI: 10.1016/j.comppsy.2016.03.005.
- [ 28 ] Kennedy SH, Kutcher SP, Ralevski E, et al. Nocturnal melatonin and 24-hour 6-sulphatoxymelatonin levels in various phases of bipolar affective disorder [ J ]. *Psychiatry Res*, 1996, 63(2/3): 219-222. DOI: 10.1016/0165-1781(96)02910-1.
- [ 29 ] Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind [ J ]. *Neuron*, 2008, 58(3): 306-324. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.04.017.
- [ 30 ] Wang M, Hu J, Yan L, et al. High glucose-induced ubiquitination of G6PD leads to the injury of podocytes [ J ]. *FASEB J*, 2019, 33(5): 6296-6310. DOI: 10.1096/fj.201801921R.
- [ 31 ] Puthumana JS, Regenold WT. Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in bipolar disorder and schizophrenia: Relationship to mitochondrial impairment [ J ]. *J Psychiatr Res*, 2019, 112: 99-103. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.03.004.

(收稿日期: 2019-04-14)

(本文编辑: 戚红丹)