

· 抑郁症专题 ·

双相抑郁及单相抑郁的免疫及应激相关因子的特征比较

赵茜 尹利 付冰冰 杨帆 吕楠

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病
诊断与治疗北京市重点实验室(赵茜、尹利、付冰冰、杨帆、吕楠); 100069 北京, 首都医科
大学人脑保护高精尖创新中心(赵茜)

通信作者: 吕楠, Email: lvnangirl@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.03.005

【摘要】 目的 比较双相抑郁及单相抑郁在免疫及应激相关因子方面的差异, 探索鉴别单相抑郁与双相抑郁潜在的外周生物标志物。方法 选取首都医科大学附属北京安定医院2018年1—12月的住院患者作为研究对象, 本研究纳入单相抑郁患者933例, 双相抑郁患者546例。对两组人群的一般人口学资料及生物指标进行比较, 生物指标包括C反应蛋白(CRP)、补体3(C3)、补体4(C4)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白A(IgA)、促肾上腺皮质激素(ACTH)及皮质醇。应用Logistic回归分析控制混杂因素, 明确两种抑郁类型与各生物指标的相关性, 并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析上述与双相抑郁相关的人口学及生物学指标对双相抑郁的预测价值。结果 双相抑郁及单相抑郁在C3($Z=3.41, P=0.001$)、IgG($Z=-2.04, P=0.041$)、IgA($Z=-4.30, P<0.001$)、ACTH($Z=2.03, P=0.042$)生物指标方面差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归分析显示, 年龄($OR=0.98, 95\%CI=0.97\sim 0.98$)、性别($OR=0.62, 95\%CI=0.49\sim 0.78$)、C3($OR=3.45, 95\%CI=1.90\sim 6.27$)和IgA($OR=0.80, 95\%CI=0.71\sim 0.91$)与双相抑郁相关。ROC曲线分析示, C3、IgA及年龄单独对双相抑郁及单相抑郁分类的准确性较差, 曲线下面积(AUC)为0.55~0.63, 将上述指进行Logistic回归建模后, 其对双相抑郁预测的AUC为0.66($P<0.05$), 灵敏度为65%, 特异度为63%。结论 年龄偏小、C3水平升高及IgA水平偏低是双相抑郁的相关影响因素; 与单个生物指标相比, 纳入C3、IgA、性别、年龄的联合诊断模型在区分单相抑郁及双相抑郁方面更有效。

【关键词】 单相抑郁; 双相抑郁; 免疫; 应激**基金项目:** 北京市医院管理中心临床医学发展专项“扬帆”计划临床技术创新项目(XMLX202128)**Comparison of immune and stress-related indicators between patients with bipolar depression and unipolar depression** Zhao Qian, Yin Li, Fu Bingbing, Yang Fan, Lyu Nan*The National Clinical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing An Ding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China (Zhao Q, Yin L, Fu BB, Yang F, Lyu N); The Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069, China (Zhao Q)*

Corresponding author: Lyu Nan, Email: lvnangirl@163.com

【Abstract】 Objective To compare the differences of immune and stress related factors between bipolar depression and unipolar depression, and to further explore potential peripheral blood biomarkers of these two kinds of depressions. **Methods** The inpatients of Beijing An Ding Hospital Affiliated to Capital Medical University from January to December 2018 were selected as the research objects. 933 patients with monophasic depression and 546 patients with bipolar depression were included in this study. Demographic data and biochemical indicators were compared between the two groups. The biochemical indicators included C-reactive protein (CRP), complement 3 (C3), complement 4 (C4), immunoglobulin M (IgM), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IgA), adrenocorticotropic hormone (ACTH) and cortisol. Logistic regression analysis was used to control the confounding factors and clarify the correlation between the two types of depression and various biological indexes. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of the above demographic and biological indexes related to bipolar depression. **Results** Bipolar depression and unipolar depression were different in the terms of C3 ($Z=3.41, P=0.001$), IgG ($Z=-2.04, P=0.041$), IgA ($Z=-4.30, P<0.001$) and ACTH ($Z=2.03, P=0.042$), with statistical significance ($P<0.05$). Logistic regression

analysis showed that age ($OR=0.98$, $95\%CI=0.97-0.98$), gender ($OR=0.62$, $95\%CI=0.49-0.78$), C3 ($OR=3.45$, $95\%CI=1.90-6.27$) and IgA ($OR=0.80$, $95\%CI=0.71-0.91$) were associated with bipolar depression. ROC analysis showed that C3, IgA and age alone had poor accuracy in the classification of bipolar depression and monophasic depression, and the area under the curve (AUC) was 0.55–0.63. After logistic regression modeling, the AUC of predicting bipolar depression was 0.66 ($P < 0.05$), the sensitivity was 65%, and the specificity was 63%. **Conclusions** Younger age, higher levels of C3, and lower levels of IgA are related factors of bipolar depression. Compared with a single biological index, the combined diagnostic model including C3, IgA, gender and age is more effective in distinguishing monophasic depression from bipolar depression.

【Key words】 Unipolar depression; Bipolar depression; Immune; Stress

Fund program: Clinical Technology Innovation Project of the Special "Sailing" Program for Clinical Medicine Development of Beijing Hospital Management Center(XMLX202128)

抑郁发作是最常见的精神障碍之一,常见的发作形式包括单相抑郁障碍(抑郁发作、复发性抑郁障碍)和双相障碍抑郁发作^[1]。由于双相抑郁与单相抑郁在抑郁发作期临床表现类似,极易造成误诊。美国国家抑郁及躁狂协会报告,60%的双相抑郁患者被误诊为抑郁障碍,只有20%的抑郁发作患者在寻求治疗的第1年内被诊断为双相障碍^[2]。发病和正确诊断之间的延迟平均为5~10年^[3],一半以上的双相障碍患者未能得到及时有效的治疗^[4]。鉴于双相障碍的渐进性、误诊率高的问题,探索单相抑郁及双相抑郁的特征性生物标志物尤为重要^[5]。

免疫炎症及应激反应相关通路的分子蛋白是鉴别单相抑郁与双相抑郁具有潜在价值的生物标志物^[6]。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种主要的急性期血浆蛋白,可激活经典补体途径并增强吞噬细胞的吞噬作用^[7]。补体3(complement 3, C3)和补体4(complement 4, C4)是补体系统的重要组成部分,参与大脑中突触的时空修剪^[8],影响神经系统发育^[9]。体液免疫中的免疫球蛋白在双相障碍患者中也有不同程度改变,如免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)^[10-11]。双相障碍及抑郁障碍均与大脑中应激相关通路的异常有关^[12],存在下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamo-pituitary-adrenal, HPA)轴过度激活,促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)及皮质醇水平增高^[13-14]。

上述生物指标在临床中易于采集,并且已经发现在精神疾病患者与健康人群中存在差异^[12, 15-16],但既往研究鲜有将上述生物学指标联合起来进行分析。由于单相抑郁及双相抑郁均为复杂精神疾病^[5],单一的生物标志物难以有效区分这两种精神疾病,因此采用多个指标联合建模的方法非常必要^[17-18]。故本研究采用Logistic回归模型联合受试者特征工作(receiver operating characteristic, ROC)曲线进一步将这些生物指标联合起来分析,以期发现鉴别单

相抑郁及双相抑郁的潜在联合生物标志物,为临床决策提供参考。

一、对象与方法

1.研究对象:研究对象均为首都医科大学附属北京安定医院2018年1—12月收治的住院患者。入组标准:(1)符合国际疾病分类第10版(ICD-10)^[19]双相障碍抑郁发作及复发性抑郁障碍的诊断标准,诊断由1名主治医师做出,并由另一名高年资医师进行复核,所有入组患者均处于抑郁发作的急性期;(2)病历资料可靠,无资料信息的缺失。排除标准:(1)诊断为首次抑郁发作的患者;(2)诊断为精神分裂症、精神发育迟滞等精神障碍;(3)存在严重躯体疾病患者;(4)长期住院患者(住院时间大于半年);(5)急性感染期患者及CRP > 10 mg/dl的患者;(6)精神活性物质、酒精或药物滥用者;(7)妊娠期或哺乳期妇女。从首都医科大学附属北京安定医院大数据平台中提取受试者的人口学资料及生物指标数据。单相抑郁组933例,女性666例,男性267例;年龄中位数为49岁。双相抑郁组536例,女性318例,男性218例;年龄中位数为36岁。两组的性别及年龄分布差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

我院大数据平台参与构成京津冀大数据平台,所有携带患者身份信息的数据均被隐去身份识别信息。本研究经过首都医科大学附属北京安定医院伦理委员会同意[编号:(2021)科研第145号]。

2.方法:本研究采取回顾性研究方法,数据来自首都医科大学附属北京安定医院大数据平台,回顾受试者住院病历,根据纳入及排除标准建立数据集。数据集包含受试者的一般人口学资料、临床特征资料及外周血生物指标检测结果。所有受试者均在入院后24~72 h内,于清晨6:00—7:00抽取外周血,本研究采集的生物指标包括CRP、C3、C4、IgA、IgG、IgM、ACTH和皮质醇水平。

3.统计学方法:采用SPSS 20.0统计学软件包进行统计分析,采用Shapiro-Wilk检验检测数据是否

符合正态分布。非正态分布的计量资料用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示; 采用Kruskal-Wallis H 检验比较组间外周血生物指标差异。计数资料用频数或百分率(%)表示, 采用 χ^2 检验进行组间比较。应用线性回归方法对因变量进行多重共线性检验, 各生物学指标的容忍度波动在 0.65 ~ 0.95, 方差膨胀因子波动在 1.11 ~ 1.53, 提示自变量之间不存在多重共线性。采用Logistic回归(前进法)调整协变量。检验水准 $\alpha=0.05$, 双侧检验。采用SigmaPlot 12.0 软件的ROC分析对有差异的实验室指标及Logistic回归建立模型的诊断能力进行评估, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 的大小反映了诊断及诊断准确性, AUC值通常为 0.5 ~ 1.0, 越接近于 1.0 说明诊断效果越好^[20]。

二、结果

1. 双相抑郁及单相抑郁的人口学及生物指标比较: 两组研究对象的性别及年龄比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组间差异有统计学意义的生物指标包括 C3、IgG、IgA 及 ACTH, 见表 1。进一步对性别及年龄进行分层分析, 年龄分层分析选取 25 岁^[21] 及 50 岁^[22-23] 为分界点进行分层分析。在 ≤ 25 岁年龄组中, 双相抑郁与单相抑郁患者中各项生物学指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在 26 ~ 49 岁年龄组中, 双相抑郁患者的 C3 水平高于单相抑郁患者, IgA 水平低于单相抑郁患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 在 ≥ 50 岁年龄组中, 双相抑郁患者的 IgA 水平低于单相抑郁患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2、3。

2. 双相抑郁的影响因素分析: 采用二分类 Logistic 回归(前进法)分析, 纳入两组之间差异有统计学意义的人口学及生物指标, 探索可协助诊断双相障碍的潜在影响因素。纳入回归分析的变量及结

果见表 4。年龄偏小, 女性及 C3 水平升高、IgA 水平偏低是双相抑郁的相关影响因素 ($P < 0.05$)。建立 Logistic 回归方程, 即 $\text{Logit}(P)=1.2X_{C3}-0.025X_{\text{age}}-0.48X_{\text{sex}}-0.22X_{\text{IgA}}+0.25, X_{C3}、X_{\text{age}}、X_{\text{sex}}$ 和 X_{IgA} 分别表示 C3 浓度、年龄、性别及 IgA 浓度。通过该回归方程得到联合因子概率预测值, 并对预测值进行 ROC 分析。

3. 鉴别单相抑郁及双相抑郁的 ROC 分析: 外周血 C3 及 IgA 对双相抑郁及单相抑郁分类的准确性较差, 应用 Logistic 回归模型得到的联合因子概率预测值的 ROC 分析结果, 纳入 C3、IgA、性别、年龄的联合诊断模型在区分单相及双相抑郁方面更为有效 (AUC=0.66)。见表 5 及图 1。

讨论 本研究发现, 双相抑郁及单相抑郁在外周血生物指标 C3、IgG、IgA 及 ACTH 方面存在差异。Logistic 回归控制混杂因素后, 提示年龄、性别、C3 和 IgA 是双相抑郁的影响因素。上述单个生物学指标对双相抑郁及单相抑郁进行分类的准确性较差, 而纳入 C3、IgA、性别、年龄的联合诊断模型对于区分单相抑郁及双相抑郁更为有效。

本研究中, 单相抑郁患者和双相抑郁患者在性别及年龄方面存在差异。单相抑郁患者中女性比例更高, 年龄偏大。该结果与 Huang 等^[24] 的全国流调报告一致, 其报告结果显示, 女性的抑郁障碍患病率明显高于男性 (2.5% 比 1.7%, $P < 0.05$), 而双相障碍的男女比例相当 (0.5% 比 0.4%, $P > 0.05$); 抑郁障碍的患病率在 50 ~ 64 岁最高 (3.2%), 而双相障碍的患病率在 18 ~ 34 岁 (0.5%) 及 35 ~ 49 岁 (0.6%) 两个年龄段更高。总体而言, 抑郁障碍在年龄偏大的患者中比例更高, 而双相障碍在年龄偏低的患者中比例更高, 这与本研究结果一致。

本研究发现, 与单相抑郁相比, 双相抑郁患者的外周血 C3 水平更高。既往研究发现, 双相抑郁^[15, 25]

表 1 两组患者人口学特征及生化指标比较

项目	单相抑郁(n=933)	双相抑郁(n=536)	Z/ χ^2 值	P 值
年龄 [岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	49.00(32.50, 61.00)	36.00(25.00, 54.00)	-8.22	< 0.001
男性 [例(%)]	267(28.62)	218(40.67)	22.37	< 0.001
CRP [mg/dl, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.24(0.18, 0.37)	0.23(0.18, 0.39)	-0.18	0.860
C3 [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.81(0.70, 0.92)	0.83(0.72, 0.99)	3.41	0.001
C4 [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.20(0.16, 0.24)	0.20(0.16, 0.24)	0.06	0.950
IgG [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	10.90(9.57, 12.50)	10.60(9.17, 12.20)	-2.04	0.041
IgM [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.99(0.73, 1.37)	0.95(0.67, 1.39)	-1.88	0.060
IgA [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.01(1.51, 2.76)	1.84(1.28, 2.48)	-4.39	< 0.001
ACTH [pg/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	41.00(27.00, 61.95)	43.95(29.13, 68.25)	2.03	0.042
皮质醇 [μ g/dl, $M(P_{25}, P_{75})$]	16.30(12.65, 20.31)	15.90(12.33, 19.62)	-1.93	0.054

注: CRP C 反应蛋白; C3 补体 3; C4 补体 4; IgG 免疫球蛋白 G; IgM 免疫球蛋白 M; IgA 免疫球蛋白 A; ACTH 促肾上腺皮质激素

表2 双相抑郁及单相抑郁患者不同年龄段各生化指标水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

年龄分组	例数	CRP(mg/dl)	C3(g/L)	C4(g/L)	IgG(g/L)
≤ 25岁	270				
单相抑郁	128	0.20(0.16, 0.31)	0.81(0.67, 0.95)	0.18(0.14, 0.22)	10.75(9.34, 12.30)
双相抑郁	142	0.22(0.17, 0.32)	0.81(0.75, 0.96)	0.19(0.15, 0.23)	10.45(9.13, 11.80)
Z值		0.41	2.50	-0.78	0.43
P值		0.68	0.01	0.43	0.67
26~49岁	571				
单相抑郁	343	0.23(0.18, 0.45)	0.81(0.69, 0.92)	0.20(0.16, 0.24)	10.90(9.70, 12.40)
双相抑郁	228	0.22(0.17, 0.32)	0.83(0.74, 0.96)	1.06(0.72, 1.49)	10.50(9.19, 12.00)
Z值		0.19	2.08	-0.30	-1.96
P值		0.85	0.04 ^a	0.01	0.05
≥ 50岁	628				
单相抑郁	462	0.25(0.19, 0.42)	0.81(0.72, 0.92)	0.21(0.17, 0.25)	10.90(9.54, 12.60)
双相抑郁	166	0.26(0.19, 0.40)	0.85(0.76, 1.01)	0.22(0.18, 0.26)	11.20(9.21, 13.10)
Z值		-0.74	1.57	0.82	-1.36
P值		0.46	0.12	0.41	0.17
年龄分组	例数	IgM(g/L)	IgA(g/L)	ACTH(pg/ml)	皮质醇(μg/dl)
≤ 25岁	270				
单相抑郁	128	1.00(0.78, 1.37)	1.78(1.28, 2.38)	38.00(25.83, 55.48)	13.94(9.97, 17.59)
双相抑郁	142	1.04(0.78, 1.45)	1.53(1.24, 2.11)	43.20(28.03, 70.75)	13.90(10.18, 18.49)
Z值		1.22	-1.52	1.87	-1.75
P值		0.22	0.13	0.06	0.08
26~49岁	571				
单相抑郁	343	1.04(0.78, 1.60)	1.96(1.54, 2.73)	42.20(26.60, 59.70)	15.62(12.51, 19.38)
双相抑郁	228	1.06(0.72, 1.49)	1.88(1.32, 2.47)	44.25(28.28, 68.00)	16.46(12.51, 19.75)
Z值		-2.54	-3.21	1.34	-1.21
P值		0.01	< 0.01	0.18	0.23
≥ 50岁	628				
单相抑郁	462	0.91(0.67, 1.24)	2.14(1.52, 2.87)	42.00(27.50, 64.35)	17.50(13.64, 21.30)
双相抑郁	166	0.79(0.58, 1.07)	2.01(1.35, 2.76)	43.80(30.52, 64.70)	16.14(12.97, 20.24)
Z值		-1.13	-3.10	0.86	-0.65
P值		0.26	< 0.01	0.38	0.52

注: CRP C反应蛋白; C3 补体3; C4 补体4; IgG 免疫球蛋白G; IgM 免疫球蛋白M; IgA 免疫球蛋白A; ACTH 促肾上腺皮质激素

及单相抑郁^[26]均存在补体系统异常,但未在两种抑郁发作中比较补体水平的差异。双相抑郁患者的C3水平较单相抑郁患者升高,提示双相障碍患者中存在更明显的补体系统激活。补体系统参与大脑发育及精神疾病的发生^[27],神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞均表达补体受体并合成补体蛋白^[28-29],调节神经发生^[30]、迁移^[31]及突触修剪^[32]并参与情绪的调控^[33]。研究发现,愤怒、敌意及抑郁情绪的个体C3水平在10年内明显增加,尤其在经历频繁而强烈的愤怒及抑郁体验的患者中,C3水平增加显著^[34]。双相障碍患者存在更大的情感波动及愤怒情绪,可能进一步激活补体系统,影响C3水平。

本研究发现,与单相抑郁相比,双相抑郁患者的外周血IgA水平更低。既往的一些研究发现,与健康人群相比,双相障碍血清的IgA、IgG、IgM水平

升高^[35-36],而另一些研究发现上述免疫球蛋白在双相障碍患者中无变化或减少^[37]。目前的研究缺乏在双相抑郁及单相抑郁间的对比。IgA在双相抑郁患者中水平更低,提示可能存在体液免疫的紊乱。越来越多的研究研究发现,单相抑郁与双相抑郁与潜在感染及氧化应激有关^[38-39],其中体液免疫发挥了重要作用^[40]。本研究也进一步提示单相抑郁与双相抑郁可能存在不同的体液免疫模式。

C3与IgA单独作为生物标志物在区分双相抑郁及单相抑郁的准确性较低。鉴于双相障碍及抑郁障碍均为复杂性疾病,联合多个生物学指标进行分析更为有效,本研究也发现联合多个指标可提高诊断的准确性。Logistic回归模型联合ROC分析已被广泛应用于建立多个联合指标的预测模型^[41-43]。本研究以年龄、性别、抑郁发作期的C3水平及IgA

表3 双相抑郁及单相抑郁患者不同性别各生化指标水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	CRP(mg/dl)	C3(g/L)	C4(g/L)	IgG(g/L)
女性	984				
单相抑郁	666	0.24(0.18, 0.36)	0.81(0.69, 0.92)	0.20(0.16, 0.24)	11.00(9.73, 12.60)
双相抑郁	318	0.23(0.17, 0.37)	0.83(0.71, 0.98)	0.20(0.15, 0.24)	11.00(9.63, 12.90)
Z值		-0.21	2.52	-0.04	0.49
P值		0.83	0.01	0.96	0.63
男性	485				
单相抑郁	267	0.23(0.18, 0.42)	0.83(0.72, 0.93)	0.20(0.17, 0.25)	10.50(9.03, 12.20)
双相抑郁	218	0.23(0.19, 0.40)	0.84(0.74, 0.99)	0.20(0.16, 0.24)	9.93(8.30, 11.50)
Z值		-0.34	1.85	< 0.01	-2.55
P值		0.73	0.06	0.10	< 0.01
组别	例数	IgM(g/L)	IgA(g/L)	ACTH(pg/ml)	皮质醇(μg/dl)
女性	984				
单相抑郁	666	1.07(0.81, 1.51)	2.02(1.52, 2.75)	37.75(24.50, 58.13)	16.38(12.58, 20.88)
双相抑郁	318	1.09(0.78, 1.56)	1.86(1.35, 2.43)	40.10(27.10, 61.55)	15.80(12.27, 20.19)
Z值		0.17	-3.23	1.26	-1.69
P值		0.86	< 0.01	0.21	0.09
男性	485				
单相抑郁	267	0.81(0.62, 1.07)	1.97(1.47, 2.78)	48.90(36.60, 71.50)	16.24(12.79, 19.20)
双相抑郁	218	0.78(0.55, 1.08)	1.76(1.22, 2.52)	54.10(34.88, 78.40)	15.93(12.47, 19.01)
Z值		-1.20	-3.10	0.36	-0.60
P值		0.23	< 0.01	0.72	0.55

注: CRP C反应蛋白; C3 补体3; C4 补体4; IgG 免疫球蛋白G; IgM 免疫球蛋白M; IgA 免疫球蛋白A; ACTH 促肾上腺皮质激素

表4 二分类 Logistic 回归分析双相抑郁的影响因素

变量	回归系数	标准误	OR值	95%CI	P值
年龄	-0.02	< 0.01	0.98	0.97 ~ 0.98	< 0.01
性别	-0.48	0.12	0.62	0.49 ~ 0.78	< 0.01
C3	1.24	0.31	3.45	1.90 ~ 6.27	< 0.01
IgA	-0.22	0.06	0.80	0.71 ~ 0.91	< 0.01

注: C3 补体3; IgA 免疫球蛋白A

水平为联合预测因子, 建立 Logistic 回归模型, 并建立联合预测因子的 ROC 曲线, 其 AUC 为 0.66, 高于其他单一指标, 对预测双相抑郁有一定的准确性。本研究所建立的 Logistic 回归方程可应用于实际临床工作中, 将患者的年龄、性别、C3 及 IgA 水平带入方程中, 通过计算得到概率预测值, 可推测患者罹患双相抑郁的风险。但本研究建立的诊断模型准确度仍不高, 在后续研究中需要纳入更多的生物标志物, 提高诊断模型的准确性。

在进行单因素分析时, IgG 在双相抑郁和单相抑郁患者间存在差异。既往研究发现, IgG 异常与抑郁症密切相关^[11, 14]。但在 Logistic 回归分析建立预测模型时, IgG 未能进入回归方程。IgG 仅在男性的两组患者中存在差异, 提示性别可能是 IgG 的潜在影响因素。故将年龄及性别带入 Logistic 回归方程后, IgG 未能进入回归方程。

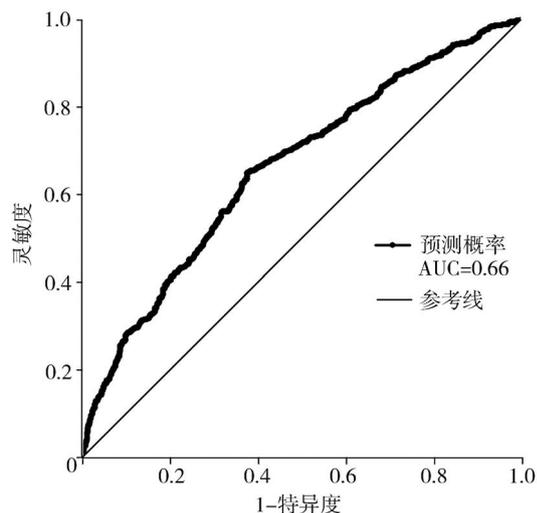
本研究未发现 CRP 及皮质醇在双相抑郁与单相抑郁患者中存在差异。既往研究发现, 与健康对照组比较, CRP 及皮质醇在单相抑郁^[14, 17]及双相障碍^[12, 44]中均存在一定程度的升高, 并与情绪状态和病情严重程度相关^[45-46], 提示 CRP 和皮质醇可能是与疾病状态相关的指标。本研究纳入的均为抑郁发作急性期患者, 两组患者的 CRP 及皮质醇水平可能均存在异常, 因此 CRP 及皮质醇可能不是区别单相抑郁及双相抑郁的潜在生物学标志物。

本研究存在一定的局限性。(1) 首发抑郁患者由于观察期不足, 很可能为潜在的双相障碍患者, 故本研究仅纳入复发抑郁障碍患者, 排除了首发抑郁障碍患者, 尽可能确保抑郁障碍诊断的准确性。另外, 本研究纳入的患者为住院患者, 对疾病确诊前有较为充足的观察期, 并且在三级查房制度下降低了疾病的误诊率。(2) 未设立健康对照组, 由于本研究采用医疗数据库, 因此分析中不包括健康对照组。研究中包含的生化指标已被证明在单相或双相抑郁发作患者与健康对照组间存在差异, 故本研究进一步分析双相抑郁与单相抑郁各生化指标的变化, 探索潜在的生物标志物。(3) 本研究未考虑精神类药物的潜在作用, 未能收集详细的临床特征信息进行分析, 如疾病的病程和频率、症状的严重程

表5 单相抑郁及双相抑郁的ROC曲线分析结果

项目	AUC	95%CI	截断值	P值	灵敏度	特异度	LR+	LR-
年龄(岁)	0.63	0.60 ~ 0.66	34.5	< 0.001	0.48	0.73	1.77	0.71
C3(g/L)	0.55	0.52 ~ 0.58	0.92	< 0.001	0.36	0.73	1.35	0.87
IgA(g/L)	0.56	0.54 ~ 0.60	1.49	< 0.001	0.36	0.76	1.51	0.83
Logistic 回归模型	0.66	0.59 ~ 0.66	0.36	< 0.001	0.65	0.63	1.74	0.56

注: ROC 受试者工作特征; C3 补体3; IgA 免疫球蛋白A; AUC 曲线下面积; CI 置信区间; LR+ 阳性似然比; LR- 阴性似然比



注: AUC 曲线下面积; ROC 受试者工作特征

图1 根据Logistic 回归模型预测单相抑郁及双相抑郁的ROC曲线图

度等。(4) 由于首都医科大学附属北京安定医院大数据平台正在建设运行的初期阶段, 数据采集仍不够完善, 未能采集到完整体重指数、吸烟、饮酒情况等指标, 故未能纳入分析。这也提示大数据平台建设需要进一步完善及更新, 开展更多基于真实世界的研究。

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 试验设计为吕楠、赵茜, 研究实施、资料收集为尹利、杨帆、付冰冰, 论文撰写为赵茜, 论文修订、审校为吕楠

参 考 文 献

[1] Phillips MR, Zhang J, Shi Q, et al. Prevalence, treatment, and associated disability of mental disorders in four provinces in China during 2001-05: an epidemiological survey[J]. Lancet, 2009, 373(9680): 2041-2053. DOI: 10.1016/s0140-6736(09)60660-7.

[2] Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression[J]. Am J Psychiatry, 2001, 158(8): 1265-1270. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.8.1265.

[3] Berk M, Dodd S, Callaly P, et al. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder[J]. J Affect Disord, 2007, 103(1/3): 181-186. DOI: 10.1016/j.jad.2007.01.027.

[4] Lewis FT, Kass E, Klein RM. An overview of primary care assessment and management of bipolar disorder[J]. J Am Osteopath Assoc, 2004, 104(6 Suppl 6): S2-S8.

[5] McIntyre RS, Calabrese JR. Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder[J]. Curr Med Res Opin, 2019, 35(11): 1993-2005. DOI: 10.1080/03007995.2019.1636017.

[6] Frey BN, Andreatza AC, Houenou J, et al. Biomarkers in bipolar disorder: a positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2013, 47(4): 321-332. DOI: 10.1177/0004867413478217.

[7] Osimo EF, Baxter L, Stochl J, et al. Longitudinal association between CRP levels and risk of psychosis: a meta-analysis of population-based cohort studies[J]. NPJ Schizophr, 2021, 7(1): 31. DOI: 10.1038/s41537-021-00161-4.

[8] Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, et al. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination[J]. Cell, 2007, 131(6): 1164-1178. DOI: 10.1016/j.cell.2007.10.036.

[9] Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4 [J]. Nature, 2016, 530(7589): 177-183. DOI: 10.1038/nature16549.

[10] Hamdani N, Bengoufa D, Godin O, et al. Immunoglobulin subclass distribution in bipolar disorder and schizophrenia: potential relationship with latent Toxoplasma Gondii infection[J]. BMC Psychiatry, 2018, 18(1): 239. DOI: 10.1186/s12888-018-1821-9.

[11] 程敏锋, 温盛霖, 王厚亮. 抑郁症患者体液免疫的变化及临床意义[J]. 中国医师杂志, 2010, 12(11): 1546-1547. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2010.11.042.

[12] Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, et al. The HPA axis in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis[J]. Psychoneuroendocrinology, 2016, 63: 327-342. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.014.

[13] Asadikaram G, Khaleghi E, Sayadi A, et al. Assessment of hormonal alterations in major depressive disorder: a clinical study[J]. Psych J, 2019, 8(4): 423-430. DOI: 10.1002/pchj.290.

[14] 田海华, 陈寿林, 徐国安, 等. ACTH、CORT、IL-18、TNF- α 预测抑郁症的临床应用价值分析[J]. 中国医药导报, 2020, 17(2): 101-104.

Tian HH, Chen SL, Xu GA, et al. Clinical application value of ACTH, CORT, IL-18 and TNF- α in predicting depression[J]. China Medical Herald, 2020, 17(2): 101-104.

[15] Tao H, Chen X, Zhou H, et al. Changes of serum melatonin, interleukin-6, homocysteine, and complement C3 and C4 levels in patients with depression[J]. Front Psychol, 2020, 11: 1271. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.01271.

[16] Fernandes BS, Steiner J, Molendijk ML, et al. C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and Meta-analysis[J]. Lancet Psychiatry, 2016, 3(12): 1147-1156. DOI: 10.1016/s2215-0366(16)30370-4.

[17] Shi Y, Song R, Wang L, et al. Identifying Plasma Biomarkers with high specificity for major depressive disorder: a multi-level

- proteomics study[J]. *J Affect Disord*, 2020, 277: 620-630. DOI: 10.1016/j.jad.2020.08.078.
- [18] Wollenhaupt-Aguiar B, Librenza-Garcia D, Bristot G, et al. Differential biomarker signatures in unipolar and bipolar depression: a machine learning approach[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2020, 54(4): 393-401. DOI: 10.1177/0004867419888027.
- [19] WHO. ICD-10 Classification of Mental & Behavioural Disorders[M]. Geneva: World Health Organization, 1993.
- [20] Obuchowski NA, Bullen JA. Receiver operating characteristic (ROC) curves: review of methods with applications in diagnostic medicine[J]. *Phys Med Biol*, 2018, 63(7): 07TR01. DOI: 10.1088/1361-6560/aab4b1.
- [21] Hu C, Geng Y, Feng Y, et al. Demographic and clinical differences between early- and late-onset major depressions in thirteen psychiatric institutions in China[J]. *J Affect Disord*, 2015, 170: 266-269. DOI: 10.1016/j.jad.2014.09.008.
- [22] Creese B, Khan Z, Henley W, et al. Loneliness, physical activity, and mental health during COVID-19: a longitudinal analysis of depression and anxiety in adults over the age of 50 between 2015 and 2020 [J]. *Int Psychogeriatr*, 2021, 33(5): 505-514. DOI: 10.1017/s1041610220004135.
- [23] Portellano-Ortiz C, Garre-Olmo J, Calvó-Pexas L, et al. Depression and associated variables in people over 50 years in Spain[J]. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*, 2018, 11(4): 216-226. DOI: 10.1016/j.rpsm.2016.10.003.
- [24] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224. DOI: 10.1016/s2215-0366(18)30511-x.
- [25] Song YR, Wu B, Yang YT, et al. Specific alterations in plasma proteins during depressed, manic, and euthymic states of bipolar disorder[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2015, 48(11): 973-982. DOI: 10.1590/1414-431x20154550.
- [26] Ruland T, Chan MK, Stocki P, et al. Molecular serum signature of treatment resistant depression[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233(15/16): 3051-3059. DOI: 10.1007/s00213-016-4348-0.
- [27] Kemper C, Köhl J. Back to the future - non-canonical functions of complement[J]. *Semin Immunol*, 2018, 37: 1-3. DOI: 10.1016/j.smim.2018.05.002.
- [28] Bénard M, Gonzalez BJ, Schouff MT, et al. Characterization of C3a and C5a receptors in rat cerebellar granule neurons during maturation. Neuroprotective effect of C5a against apoptotic cell death[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(42): 43487-43496. DOI: 10.1074/jbc.M404124200.
- [29] Veerhuis R, Nielsen HM, Tenner AJ. Complement in the brain[J]. *Mol Immunol*, 2011, 48(14): 1592-1603. DOI: 10.1016/j.molimm.2011.04.003.
- [30] Rahpeymai Y, Hietala MA, Wilhelmsson U, et al. Complement: a novel factor in basal and ischemia-induced neurogenesis[J]. *EMBO J*, 2006, 25(6): 1364-1374. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601004.
- [31] Gorelik A, Sapir T, Haffner-Krausz R, et al. Developmental activities of the complement pathway in migrating neurons[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15096. DOI: 10.1038/ncomms15096.
- [32] Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner[J]. *Neuron*, 2012, 74(4): 691-705. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.03.026.
- [33] Westacott LJ, Humby T, Haan N, et al. Complement C3 and C3aR mediate different aspects of emotional behaviours; relevance to risk for psychiatric disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 99: 70-82. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.09.005.
- [34] Boyle SH, Jackson WG, Suarez EC. Hostility, anger, and depression predict increases in C3 over a 10-year period[J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21(6): 816-823. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.01.008.
- [35] Wade AA, Kuschke RH, Wood LA, et al. Serological observations in patients suffering from acute manic episodes[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2002, 17(4): 175-179. DOI: 10.1002/hup.390.
- [36] Sane AS, Chawla MS, Chokshi SA, et al. Serum immunoglobulin status of psychiatric in-patients[J]. *Panminerva Med*, 1990, 32(2): 88-91.
- [37] Liu Y, Zhang D, Cheng Y, et al. Elevated serum immunoinflammation-related protein complexes are associated with psychosis[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 230(1): 96-101. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.08.029.
- [38] Sigitova E, Fišar Z. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2017, 71(2): 77-103. DOI: 10.1111/pcn.12476.
- [39] Pape K, Tamouza R, Leboyer M, et al. Immunoneuropsychiatry—novel perspectives on brain disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(6): 317-328. DOI: 10.1038/s41582-019-0174-4.
- [40] Herkenham M, Kigar SL. Contributions of the adaptive immune system to mood regulation: mechanisms and pathways of neuroimmune interactions[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 79(Pt A): 49-57. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2016.09.003.
- [41] 沈赞, 秦艳, 陈喆, 等. Logistic 模型联合 ROC 曲线对利奈唑胺致老年患者血小板减少的预测分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(24): 2544-2548. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.24.09.
- [42] 李禄伟, 黄倩, 施佳成, 等. 基于三种统计学方法构建的超重及肥胖人群高血压发病预测模型的分析比较[J]. *现代预防医学*, 2021, 48(11): 2061-2066.
- [43] 阴晴, 刘大东, 邢虎, 等. 应用 Logistic 回归模型和 ROC 曲线评价外周血感染性指标在脓毒症中的诊断价值[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(12): 2955-2957. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.12.042.
- [44] 郭葳, 赵星梅, 王喜苹, 等. C 反应蛋白与双相障碍相关性的 Meta 分析[J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(5): 817-821.
- [45] 陈卫霞. 探讨血清 C 反应蛋白(CRP) 水平与抑郁症患者病情的关系[J]. *中国保健营养*, 2021, 31(13): 241.
- [46] 李永超, 彭亮, 王高华, 等. 炎性因子、皮质醇、5-羟色胺与抑郁严重程度关系的初步研究[J]. *国际精神病学杂志*, 2015, 42(6): 6-9.
- [47] Li YC, Peng L, Wang GH, et al. A preliminary study about associations of inflammatory factors, cortisol, 5-HT and depression severity[J]. *Journal of International Psychiatry*, 2015, 42(6): 6-9.

(收稿日期: 2021-09-09)

(本文编辑: 赵金鑫)