

论著·临床研究

## 碳酸锂对双相障碍患者氧化应激水平的影响

王颖怡<sup>1</sup>, 陆燕华<sup>1</sup>, 耿瑞杰<sup>1</sup>, 程小燕<sup>1</sup>, 黄欣欣<sup>1</sup>, 吕钦谕<sup>2#</sup>, 应启昂<sup>2#</sup>, 易正辉<sup>1</sup>

1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心临床八科, 上海 200435; 2. 上海市民政第三精神卫生中心普通精神科, 上海 200435

[摘要] 目的·探讨双相障碍患者及其不同疾病状态下的氧化应激水平,了解碳酸锂治疗对双相障碍患者氧化应激水平的影响。

方法·选取上海交通大学医学院附属精神卫生中心门诊/住院的双相障碍患者61例(轻躁狂/躁狂发作8例,抑郁发作53例),同时选取49例健康人作为正常对照。双相障碍患者单用碳酸锂治疗,观察6周,在治疗前和6周末采用汉密尔顿抑郁量表17项(Hamilton Depression Scale-17, HAMD<sub>17</sub>)、Young躁狂评定量表(Young Mania Rating Scale, YMRS)及临床疗效总评量表严重程度分量表(Clinical Global Impression-Severity of Illness, CGI-SI)评估患者的临床疗效,同时抽取外周静脉血,检测血浆过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)及丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量。比较双相障碍患者和正常对照组间氧化应激水平的差异,碳酸锂治疗前后氧化应激水平的变化。结果·双相障碍患者SOD水平均低于正常人群( $t=5.403, P=0.000$ ),GSH-Px和MDA水平均高于正常人群( $t=8.371, P=0.000$ ;  $t=6.063, P=0.000$ ),CAT水平在这2组中差异无统计学意义,且4项氧化应激指标在躁狂状态或抑郁状态患者之间无明显差异。GSH-Px、MDA含量在碳酸锂治疗后较治疗前下降,差异有统计学意义( $t=4.352, P=0.000$ ;  $t=2.720, P=0.009$ ),其他氧化应激指标SOD、CAT水平治疗前后无明显变化。碳酸锂治疗后,双相躁狂状态和抑郁状态MDA含量均有明显下降( $t=3.072, P=0.018$ ;  $t=3.532, P=0.001$ ),且躁狂状态下降更明显,而双相抑郁状态的GSH-Px水平有明显下降( $t=2.880, P=0.006$ )。结论·双相障碍患者存在氧化应激损伤;碳酸锂可以调整双相障碍患者氧化应激系统的不平衡,其作用在不同疾病状态下略有差别。

[关键词] 双相障碍; 氧化应激; 心境稳定剂; 锂盐; 作用机制

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.05.009 [中图分类号] R749.4 [文献标志码] A

### Effect of lithium carbonate on oxidative stress in patients with bipolar disorder

WANG Ying-yi<sup>1</sup>, LU Yan-hua<sup>1</sup>, GENG Rui-jie<sup>1</sup>, CHENG Xiao-yan<sup>1</sup>, HUANG Xin-xin<sup>1</sup>, LÜ Qin-yu<sup>1</sup>, YING Qi-ang<sup>2</sup>, YI Zheng-hui<sup>1</sup>

1. Eighth Clinical Department, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201108, China; 2. Department of General Psychiatry, Shanghai Civil Affairs Third Mental Health Center, Shanghai 200435, China

[Abstract] Objective·To explore the effect on oxidative stress status of lithium treatment in bipolar disorder patients. Methods·This was a case-control study of 61 patients with bipolar disorder (8 manic patients and 53 depressed patients) matched with 49 healthy volunteers from Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. Patients with bipolar disorder were treated with lithium carbonate for 6 weeks. The 17 Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17), Young Mania Rating Scale (YMRS), Clinical Global Impression-Severity of Illness (CGI-SI) were used to assess the clinical outcomes at baseline and endpoint. The serum levels of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px) and malondialdehyde (MDA) were measured at baseline and endpoint. The oxidative stress status of the patients and controls was compared, as well as its change after lithium treatment. Results·In the patients with bipolar mania or bipolar depression, the level of SOD was lower ( $t=5.403, P=0.000$ ) and the levels of GSH-Px and MDA were higher ( $t=8.371, P=0.000$ ;  $t=6.063, P=0.000$ ) than those of the normal population, and the level of CAT had no difference in these two groups. There was no difference in the four oxidative stress indicators between the manic state and the depressive state. There were significant differences in plasma GSH-Px and MDA contents after lithium treatment ( $t=4.352, P=0.000$ ;  $t=2.720, P=0.009$ ), while there was no significant difference in plasma SOD and CAT levels after lithium treatment. After treatment with lithium, MDA content in bipolar mania and bipolar depression decreased significantly ( $t=3.072, P=0.018$ ;  $t=3.532, P=0.001$ ), and that in the manic state decreased more. There was a significant decrease in GSH-Px level in bipolar depression ( $t=2.880, P=0.006$ ). Conclusion·Oxidative stress injury exists in the patients with bipolar disorder. Lithium carbonate may adjust the imbalance of oxidative stress in these patients, and its effect in different disease states is slightly different.

[Key words] bipolar disorder; oxidative stress; mood stabilizer; lithium; mechanism

[基金项目] 国家自然科学基金(81671326);上海市科学技术委员会科研计划项目(17411970000);上海市综合医院中西医结合专项(ZHYY-ZXYJHZX-2-201708);上海市精神卫生中心院级课题(2014-YJ-04, 2017-YJ-01)(National Natural Science Foundation of China, 81671326; Research Plan of Shanghai Science and Technology Commission, 17411970000; Shanghai General Hospital Special Integration of Traditional Chinese and Western Medicine, ZHYY-ZXYJHZX-2-201708; Shanghai Mental Health Center Program, 2014-YJ-04, 2017-YJ-01)。

[作者简介] 王颖怡(1994—),女,硕士生;电子信箱:yykingncu@126.com。

[通信作者] 吕钦谕,电子信箱:lvqinyu\_louis@163.com。应启昂,电子信箱:18017311158@163.com。#为共同通信作者。



双相障碍全球终生患病率 (prevalence) 为 2.1%<sup>[1]</sup>; 坚持治疗的患者中, 有大约 37% 的患者 1 年内出现复发 (躁狂发作或抑郁发作), 有近 60% 的患者 2 年内复发<sup>[2]</sup>; 男性自杀死亡率为 7.8%, 女性为 4.9%<sup>[3]</sup>。双相障碍病因未明, 而双相障碍包括分子机制在内的发病机制又非常复杂<sup>[4]</sup>。目前国外的研究认为, 双相障碍患者存在氧化应激损伤, 其是双相障碍发病机制之一。

双相障碍急性期以药物治疗为主。双相障碍患者无论是躁狂发作期还是抑郁发作期, 碳酸锂均为其一线用药。研究<sup>[5]</sup>认为, 碳酸锂有神经保护作用, 且存在氧化应激损伤修复作用, 有利的证据显示心境稳定剂锂盐除了发挥抗炎活性外, 也可以增加超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽的活性 (两者均是重要的抗氧化剂), 减少在双相障碍发病过程中氧化应激的不平衡, 使患者有更好的病程和预后。本研究以双相障碍氧化应激损伤的角度为切入点, 把临床中常用的心境稳定剂碳酸锂作为研究对象, 探讨碳酸锂治疗有效的作用机制。目前国外临床研究结果多不一致。de Sousa 等<sup>[5]</sup>发现双相障碍患者基线期过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 水平高于正常人, SOD/CAT 比值低于正常; 经过锂盐治疗后, SOD 水平明显下降, 双相障碍 II 型患者尤甚; 文中还提到, SOD 的减少可能会降低过氧化氢的形成。另外, 在服用碳酸锂的健康人群中, 也发现 SOD 水平下降。而 Raffa 等<sup>[6]</sup>的研究结果却恰恰相反, 双相障碍患者的 CAT 和 GSH-Px 水平明显低于健康对照组, 提示双相障碍 I 型患者的抗氧化系统受损。这可能与患者的异质性有关。此外, 碳酸锂的作用机制复杂<sup>[7]</sup>, 涉及细胞通路、神经传递以及中枢调控等多方面, 为研究结果的解释增加了难度。故本研究对双相障碍不同的疾病状态进行细分, 从氧化应激的角度深入分析, 探索碳酸锂治疗有效的机制, 为双相障碍的发病机制提供新的线索。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

1.1.1 双相障碍组 本研究选取 2014 年 6 月—2016 年 12 月就诊于上海交通大学医学院附属精神卫生中心 / 上海市心理咨询培训中心门诊或住院的双相障碍患者。入选标准: ①符合《国际疾病与相关健康问题统计分类》(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10) (研究用) 双相障碍临床诊断标准。②年龄 18 ~ 65 岁, 性别不限。③入组时汉密尔顿抑郁量表 17 项 (Hamilton Depression Scale-17, HAMD<sub>17</sub>)

总分 ≥ 17 分或 Young 躁狂评定量表 (Young Mania Rating Scale, YMRS) 评分 ≥ 13 分。④受试人及法定监护人知情同意, 并签署知情同意书。排除标准: ①伴有严重躯体疾病、感染、癫痫。②妊娠或哺乳期妇女, 或计划妊娠者。③符合 ICD-10 (研究用) 酒精、药物依赖, 器质性精神障碍及精神发育迟滞诊断标准的患者。④双相障碍快速循环型或混合性发作。⑤入组前 4 周系统使用碳酸锂者。⑥入组前持续 6 个月使用抗氧化剂或维生素补充剂。⑦动脉粥样硬化、糖尿病、高血压的治疗史。

1.1.2 正常对照组 本研究选取来自上海市精神卫生中心的职工或健康体检者。入选标准: ①年龄 18 ~ 65 岁, 性别不限。②根据 ICD-10 诊断标准无符合诊断的精神障碍。③两系三代无精神疾病家族史。④对研究内容理解并签署知情同意书。排除标准: ①严重脑器质性疾病 (癫痫、肿瘤、脑血管疾病、感染等)。②严重心肝肾等重大躯体疾病。③精神活性物质依赖或滥用者。④入组前持续 6 个月使用抗氧化剂或维生素补充剂。⑤妊娠或哺乳期妇女, 或计划妊娠者。

本研究通过上海交通大学医学院附属精神卫生中心伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

1.2.1 研究设计 根据患者目前不同的疾病状态, 双相障碍患者分为以轻躁狂 / 躁狂发作为表现的双相障碍躁狂状态组 (YMRS 评分 ≥ 13 分), 以抑郁发作为表现的双相障碍抑郁状态组 (HAMD-17 评分 ≥ 17 分)。

(1) 双相障碍组 双相障碍患者入组前使用心境稳定剂 (除碳酸锂) 或抗抑郁药物足量足疗程治疗 [足量指符合《中国双相障碍治疗指南》(第二版)<sup>[8]</sup> / 《中国抑郁障碍治疗指南》(第二版) 的剂量范围, 足疗程指持续用药 6 周 (双相躁狂) / 8 周 (双相抑郁)], 症状持续存在, 病情无进一步改善者。患者入组前未使用碳酸锂, 入组后以《中国双相障碍防治指南》(第二版) 为依据, 碳酸锂初始剂量为 250 mg/d, 根据病情每周可增加 250 mg, 允许治疗剂量范围为 250 ~ 1 000 mg/d (实际剂量范围为 250 ~ 750 mg/d), 每周检测血锂浓度, 血锂有效浓度在 0.8 ~ 1.2 mmol/L。碳酸锂治疗期间允许继续使用原抗抑郁药物和抗精神病药物治疗, 如患者出现失眠或明显的紧张焦虑表现, 可短暂使用苯二氮草类药物, 但不允许联合无抽搐电休克治疗 (modified electroconvulsive therapy, MECT), 共进行为期 6 周的观察。治疗前和治疗 6 周末分别采用 HAMD<sub>17</sub>、YMRS 和临床疗效总评量表严重度分量表 (Clinical Global Impression-Severity of Illness, CGI-SI) 评估患者的疗效。治疗前和碳酸锂治疗 6 周末早晨空腹抽取患者外周静脉血,

评估氧化应激水平, 检测内容包括 SOD、CAT、GSH-Px 水平及过氧化物指标丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量。

(2) 正常对照组 根据一般资料筛选出正常人群, 作为正常对照组。正常人群于早晨空腹抽取 1 次外周静脉血, 用以评估氧化应激水平, 检测内容同双相障碍组。

**1.2.2 统计学方法** 数据采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。2 组患者氧化应激指标经过年龄调整后, 采用独立样本 *t* 检验进行比较。双相障碍组治疗前和治疗后临床量表分值和氧化应激指标的整体分析采用重复测量方差分析, 治疗前后组内比较采用配对样本 *t* 检验。检验水准  $\alpha$  为 0.05, 双侧检验。

### 1.3 研究工具

#### 1.3.1 临床评估

(1) 一般资料调查表 包括性别、年龄、婚姻状况、文化程度、饮酒情况、吸烟情况、慢性躯体疾病、首次发病年龄、病程(月)、住院次数、躁狂发作次数、抑郁发作次数、本次发病持续时间(月)、腹围、体质量指数(body mass index, BMI)。

(2) 临床评估工具 ① HAMD<sub>17</sub><sup>[9]</sup>: 由 Hamilton 于 1960 年编制, 是临幊上评定抑郁状态的量表, 采用交谈与观察的方式评定当时或入组前 1 周的情况; 以总分作为反映病情严重程度的指标, 病情越轻总分越低, 病情越重总分越高。② YMRS<sup>[10]</sup>: 1978 年由 Young RC 提出。主要用来评定躁狂症状以及严重程度, 判断患者近 1 周的病情变化。③ CGI-SI<sup>[11]</sup>: 是一份总体评定量表, 用以评定临床疗效, 评定时间范围一般为 2~4 周。

**1.3.2 血浆生化指标** 抗氧化酶系指标: SOD、CAT 及 GSH-Px。过氧化指标: MDA。本研究所检测的生化指标均选用上海西唐生物科技有限公司提供的试剂盒检测。所有样本由同一人员测定, 测定过程严格按照试剂盒提供的实验方法操作, 每个样本测定 2 次, 取平均值。

### 1.4 评价指标

主要评价指标为碳酸锂治疗前后氧化应激指标变化。次要评价指标为对照组与病例组之间氧化应激指标差异。

### 1.5 血液标本采集

双相障碍患者和正常对照人群均于早晨 7 时空腹抽取肘正中静脉血, 置于 5 mL EDTA 采血管中, 轻摇混匀防止血液凝固, 然后将血样转移到含抑蛋白酶肽的离心管中, 轻摇混匀, 4 ℃下离心 15 min (1 600 × g), 收集上层血浆, 于 -80 ℃冰箱中保存备用。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

共纳入双相障碍患者 61 例 (轻躁狂 / 躁狂发作 8 例, 抑郁发作 53 例), 男性 34 例, 女性 27 例, 年龄 (27.48 ± 10.69) 岁, 首次发病年龄 (22.36 ± 9.00) 岁, 总病程 (67.43 ± 97.82) 月, 本次发作持续时间 (3.83 ± 6.17) 月, 住院次数 (0.28 ± 0.88) 次, 躁狂发作次数 (1.88 ± 1.98) 次, 抑郁发作次数 (3.46 ± 4.24) 次, 腰围 (77.39 ± 8.76) cm, BMI (21.91 ± 2.95) kg/m<sup>2</sup>。共收集正常对照组 49 例, 男性 20 例, 女性 29 例, 年龄 (21.12 ± 2.51) 岁, 腰围 (70.29 ± 8.44) cm, BMI (21.31 ± 2.71) kg/m<sup>2</sup>。双相障碍组和正常对照组在年龄、腰围上差异有统计学意义 ( $t=4.495$ ,  $P=0.000$ ;  $t=5.102$ ,  $P=0.000$ ), 在性别、BMI 上差异无统计学意义 ( $\chi^2=2.421$ ,  $P=0.120$ ;  $t=1.948$ ,  $P=0.053$ )。

### 2.2 双相障碍组与正常对照组氧化应激指标比较

双相障碍组基线期 CAT 水平和正常对照组比较差异无统计学意义 ( $t=0.696$ ,  $P=0.498$ ), SOD 活性较正常对照组降低 ( $t=5.403$ ,  $P=0.000$ ), 而 GSH-Px 和 MDA 水平较正常组升高 ( $t=8.371$ ,  $P=0.000$ ;  $t=6.063$ ,  $P=0.000$ ); 6 周末 CAT 水平和正常对照组比较差异无统计学意义 ( $t=0.090$ ,  $P=0.928$ ), SOD 活性较正常对照组降低 ( $t=3.917$ ,  $P=0.000$ ), 而 GSH-Px 和 MDA 水平较正常组升高 ( $t=6.046$ ,  $P=0.000$ ;  $t=3.000$ ,  $P=0.003$ ) (表 1)。

表 1 双相障碍组碳酸锂治疗前后与正常对照组的氧化应激指标

Tab 1 Oxidative stress of bipolar disorder group before and after lithium carbonate treatment and normal controls

| 项目               | 正常对照组<br>(N=49) | 双相障碍组 (N=61)   |                |
|------------------|-----------------|----------------|----------------|
|                  |                 | 碳酸锂治疗前         | 碳酸锂治疗后         |
| CAT/(pg/mL)      | 1.22 ± 0.51     | 1.29 ± 0.64    | 1.23 ± 0.60    |
| SOD/(pg/mL)      | 137.64 ± 12.47  | 125.00 ± 11.95 | 126.81 ± 15.78 |
| GSH-Px/(nmol/mL) | 151.87 ± 20.95  | 186.00 ± 21.50 | 177.81 ± 23.43 |
| MDA/(nmol/mL)    | 2.81 ± 0.60     | 3.80 ± 1.08    | 3.21 ± 0.78    |
| CGI-SI 评分/分      | -               | 4.46 ± 0.85    | 3.25 ± 1.18    |

根据患者目前不同的疾病状态, 双相障碍患者分为躁狂状态组 (YMRS 评分 ≥ 13 分) 和抑郁状态组 (HAMD-17 评分 ≥ 17 分)。躁狂状态和抑郁状态患者在治疗前 CAT、SOD、GSH-Px、MDA 水平比较, 差异均无统计学意义 ( $t=0.977$ ,  $P=0.333$ ;  $t=0.693$ ,  $P=0.491$ ;  $t=0.164$ ,  $P=0.871$ ;  $t=0.194$ ,  $P=0.847$ ); 躁狂状态和抑郁状态患者在治疗 6 周末 CAT、SOD、GSH-Px、MDA 水平比较, 差异均无统计



学意义 ( $t=0.797, P=0.429$ ;  $t=0.068, P=0.946$ ;  $t=0.430, P=0.669$ ;  $t=1.895, P=0.063$ )；双相障碍躁狂状态组，治疗前后 YMRS 评分有变化，差异有统计学意义 ( $t=6.153, P=0.000$ )，而双相障碍抑郁状态组，治疗前后 HAMD 评

分有变化，差异有统计学意义 ( $t=12.212, P=0.000$ )，治疗前后双相障碍躁狂状态组的 HAMD 评分变化和双相障碍抑郁状态组的 YMRS 评分变化，差异均无统计学意义 ( $t=1.629, P=0.109$ ;  $t=0.344, P=0.741$ ) (表 2)。

表 2 不同疾病状态双相障碍患者碳酸锂治疗前后的氧化应激指标比较

Tab 2 Comparison of oxidative stress in bipolar disorder patients with different disease states before and after lithium carbonate treatment

| 项目               | 双相障碍躁狂状态 (N=8) |                          | 双相障碍抑郁状态 (N=53) |                             |
|------------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------------------|
|                  | 基线期            | 6 周末                     | 基线期             | 6 周末                        |
| CAT/(pg/mL)      | 1.50 ± 0.73    | 1.07 ± 0.56              | 1.26 ± 0.62     | 1.25 ± 0.61                 |
| SOD/(pg/mL)      | 127.75 ± 12.17 | 127.17 ± 25.26           | 124.59 ± 11.98  | 126.76 ± 14.19              |
| GSH-Px/(nmol/mL) | 187.17 ± 18.73 | 181.16 ± 19.96           | 185.83 ± 22.04  | 177.30 ± 24.04 <sup>③</sup> |
| MDA/(nmol/mL)    | 3.87 ± 0.90    | 2.74 ± 0.53 <sup>④</sup> | 3.79 ± 1.11     | 3.29 ± 0.79 <sup>④</sup>    |
| HAMD/ 分          | 3.38 ± 1.92    | 3.13 ± 1.96              | 22.25 ± 6.06    | 8.09 ± 6.67 <sup>⑤</sup>    |
| YMRS/ 分          | 16.25 ± 7.46   | 4.63 ± 4.10 <sup>⑥</sup> | 2.58 ± 2.29     | 1.85 ± 2.58                 |

注：<sup>①</sup>  $P=0.018$ ，<sup>②</sup>  $P=0.006$ ，<sup>③</sup>  $P=0.001$ ，<sup>④</sup>  $P=0.000$ ，与基线期比较。

### 2.3 碳酸锂治疗对双相障碍患者氧化应激指标的影响

MDA 含量在碳酸锂治疗后较治疗前下降 ( $t=4.352, P=0.000$ )，GSH-Px 水平在碳酸锂治疗后较治疗前下降 ( $t=2.720, P=0.009$ )，其他氧化应激指标 CAT、SOD 治疗前后无明显变化 ( $t=0.731, P=0.468$ ;  $t=0.738, P=0.463$ )。从临床疗效指标来看，经过碳酸锂治疗后，CGI-SI 评分有改善 ( $t=7.331, P=0.000$ ) (表 1, 图 1)。

碳酸锂治疗后，双相障碍躁狂状态和抑郁状态

MDA 含量均有明显下降 ( $t=3.072, P=0.018$ ;  $t=3.532, P=0.001$ )，且躁狂状态下降更明显；双相障碍躁狂状态和抑郁状态 CAT 水平均无明显变化 ( $t=1.102, P=0.307$ ;  $t=0.136, P=0.893$ )；双相障碍躁狂状态 GSH-Px 水平无明显变化 ( $t=0.474, P=0.650$ )，而抑郁状态 GSH-Px 水平有明显下降 ( $t=2.880, P=0.006$ )；双相障碍躁狂状态和抑郁状态 SOD 水平均无明显变化 ( $t=0.069, P=0.947$ ;  $t=0.850, P=0.399$ ) (表 2)。

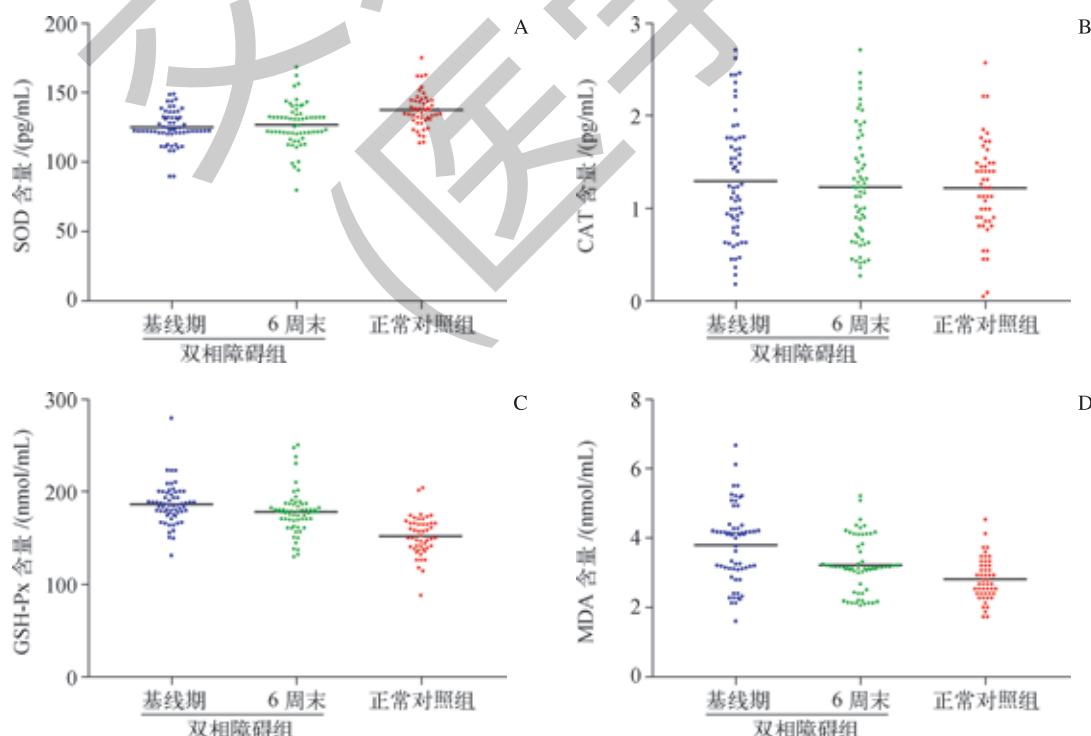


图 1 双相障碍组治疗前后氧化应激水平与正常对照组比较

Fig 1 Oxidative stress before and after treatment in the bipolar disorder group compared with that in the control group



### 3 讨论

我们的研究发现双相障碍患者存在氧化应激损伤和抗氧化酶系统的不平衡，双相障碍患者（躁狂状态或抑郁状态）伴随 SOD 水平下降，GSH-Px 和 MDA 水平升高，而 CAT 水平和正常人群无差异。碳酸锂有较好的疗效，治疗 6 周后，双相障碍患者临床症状严重程度有改善，表现为双相障碍躁狂状态组的患者 YMRS 评分有明显下降，而双相障碍抑郁状态组的患者 HAMD 评分有明显下降，这和许多研究<sup>[12-13]</sup>结果一致。碳酸锂可以降低双相躁狂状态或抑郁状态患者 MDA 水平，也可以降低双相抑郁状态患者的 GSH-Px 水平，但对其他氧化应激指标无影响。碳酸锂对双相躁狂状态或抑郁状态氧化应激水平均有影响，但存在区别。文献<sup>[14]</sup>中也发现因多种因素参与其中影响双相障碍患者氧化应激酶系水平，导致实验结果的异质性。但无论如何，大多学者仍然认为氧化应激指标总体的改变主要来自于酶系的不平衡，而不是一种特定的改变来影响单一的蛋白质<sup>[15]</sup>。

我们发现双相障碍躁狂状态或抑郁状态 SOD 水平下降、GSH-Px 和 MDA 水平升高，这与部分研究<sup>[16-17]</sup>结果较一致，展示出其不平衡的抗氧化系统和增加的氧化应激损伤。我们课题组早期的研究结果<sup>[18]</sup>与此类似：我们发现基线期双相障碍患者和正常人群比较，血浆 MDA、GSH-Px 水平较高，而 SOD 水平较低，CAT 活性则无差异；与抑郁状态相比，MDA 水平在躁狂状态更高，且其水平与 CGI-SI 评分呈正相关。也有不同的研究结果，Machado-Vieira 等<sup>[19]</sup>发现未用药的双相躁狂患者 CAT 活性升高。另一项研究<sup>[20]</sup>结果也有同样发现，但仅仅观察了双相抑郁发作期的患者，患者接受各种各样的治疗手段，并且和其他情绪状态作比较。还有研究分析了不伴抑郁的患者或研究的样本包括了有症状和无症状患者，并且发现和正常人群比较 CAT 水平下降<sup>[6]</sup>；但也有 CAT 水平没有改变的情况<sup>[21]</sup>。另外，我们本次的研究发现双相抑郁患者 GSH-Px 水平升高，这和 Andreazza 等<sup>[20]</sup>的研究结果一致；但也有研究<sup>[22]</sup>结果显示不同情绪状态下 GSH-Px 水平无显著不同。事实上，无论双相障碍躁狂状态、抑郁状态，还是情绪稳定状态，抗氧化系统的不平衡常常提示存在氧化应激的损伤。双相障碍的研究不是单纯地指任何一种情绪阶段的某个特别的抗氧化酶的改变，而是一种不平衡状态。虽然 SOD 和 GSH-Px 平衡潜在的机制不清楚，但是

在疾病发作期表现的抗氧化酶活性高可能和代偿性机制有关，预示着疾病的早期阶段或病情的严重性。而 SOD 的下降也提示疾病状态的消耗性表现，可能预示疾病的进展。缺乏神经营养支持、增加氧化应激以及免疫损伤均和双相障碍疾病进展相关。氧化应激会降低神经营养因子水平，而神经营养因子会提升抗氧化蛋白的表达，也抑制了免疫。MDA 是脂质过氧化的指标，表明细胞膜脂质氧化损伤。我们的研究发现在双相躁狂状态或抑郁状态均有 MDA 升高，预示着疾病所致的过氧化损伤。

锂盐被推荐作为双相障碍的一线治疗，显示出许多神经保护和神经营养的作用。锂盐可以增加脑源性神经营养因子、调节钙离子内流、激活环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)、增加蛋白激酶 B (Akt)、抑制 caspase3 的活性；锂盐还具有神经保护作用，防止谷氨酸兴奋性毒性。针对双相躁狂和健康志愿者的临床前研究发现锂盐可以降低氧化应激水平<sup>[23]</sup>。Andreazza 等<sup>[24]</sup>发现首发未用药的双相障碍抑郁发作患者存在 CAT 和 GSH-Px 水平的升高，SOD/CAT 比值的下降，而 SOD 或硫代硫酸反应物质 (thiobarbituricacid reactive substances, TBARS) 无改变；经过锂盐治疗，TBARS 和 SOD 水平下降，双相Ⅱ型抑郁发作患者中尤甚，且治疗 6 周对锂盐有效者 TBARS 水平下降更显著。提示我们双相障碍早期阶段存在抗氧化酶指标的反应性升高，锂盐的临床有效性体现在降低脂质过氧化物 TBARS 水平。研究结论强调了氧化应激改变在双相障碍病理机制中的作用，以及因为锂盐的抗氧化作用，使得其在预防疾病进展和体现临床疗效方面的应用成为可能。

碳酸锂作用机制复杂。我们的研究探讨碳酸锂治疗后对不同疾病状态下的双相障碍患者氧化和抗氧化系统的影响，具有一定创新性。但本研究也有不足之处：①样本量较少。②外周血浆中氧化应激指标不能真实反映大脑中氧化应激指标的水平。③没有更全面地评估其他的氧化和抗氧化指标。④没有考虑其他可能会影响到氧化和抗氧化系统的因素如精神科药物、共病问题、年龄、病程、吸烟饮酒等。总之，不同疾病状态下双相障碍患者存在氧化应激损伤，碳酸锂可能通过减少 MDA 水平，控制氧化损伤，使临床症状得到改善。今后的研究将进一步扩大样本量，控制影响氧化应激相关指标的因素，对不同的性别和年龄进行分层分析，选取首发未用药的患者进行研究，以疾病状态作为研究对象，细分层次，深入探索，减少偏倚。



## 参·考·文·献

- [1] Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication[J]. Arch Gen Psychiatry, 2007, 64(5): 543-552.
- [2] Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, et al. Relapse and impairment in bipolar disorder[J]. Am J Psychiatry, 1995, 152(11): 1635-1640.
- [3] Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder[J]. Arch Gen Psychiatry, 2011, 68(10): 1058-1064.
- [4] Kim Y, Sanros R, Gage FH, et al. Molecular mechanisms of bipolar disorder: progress made and future challenges[J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 30.
- [5] de Sousa RT, Zarate CA Jr, Zanetti MV, et al. Oxidative stress in early stage bipolar disorder and the association with response to lithium[J]. J Psychiatr Res, 2014, 50: 36-41.
- [6] 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.
- [7] Malhi GS, Outhred T. Therapeutic mechanisms of lithium in bipolar disorder: recent advances and current understanding[J]. CNS Drugs, 2016, 30(10): 931-949.
- [8] 于欣, 方贻儒. 中国双相障碍防治指南 [M]. 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 75-79.
- [9] Hamilton M. Development of a psychiatric rating scale for primary depression[J]. Brit Soc Clin Psychol, 1967, 6(4): 278-296.
- [10] Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity[J]. Br J Psychiatry, 1978, 133: 429-435.
- [11] 吴文源. 临床疗效总评量表 (CGI) [J]. 上海精神医学, 1984, 2: 76-77.
- [12] Miura T, Noma H, Furukawa TA, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis[J]. Lancet Psychiatry, 2014, 1(5): 351-359.
- [13] Song J, Sjölander A, Joas E, et al. Suicidal behavior during lithium and valproate treatment: a within-individual 8-year prospective study of 50,000 patients with bipolar disorder[J]. Am J Psychiatry, 2017, 174(8): 795-802.
- [14] Montero D, Walther G, Perez-Martin A, et al. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention[J]. Obes Rev, 2012, 13(5): 441-455.
- [15] Andrade M, Ritter C, Moreira JC, et al. Oxidative parameters differences during non-lethal and lethal sepsis development[J]. J Surg Res, 2005, 125(1): 68-72.
- [16] Bengesser SA, Lackner N, Birner A, et al. Mood stabilizers, oxidative stress and antioxidative defense in euthymia of bipolar disorder[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2016, 15(4): 381-389.
- [17] Chowdhury MI, Hasan M, Islam MS, et al. Elevated serum MDA and depleted non-enzymatic antioxidants, macro-minerals and trace elements are associated with bipolar disorder[J]. J Trace Elem Med Biol, 2017, 39: 162-168.
- [18] 吕钦谕, 鲍晨曦, 任娟娟, 等. 改良电休克治疗对双相障碍患者氧化应激水平的影响 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2017, 37(10): 1335-1339.
- [19] 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.
- [20] Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients[J]. J Psychiatry Res, 2007, 41(6): 523-529.
- [21] Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, et al. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients[J]. Psychiatry Res, 2003, 121(2): 109-122.
- [22] Fontoura PC, Pinto VL, Matsuura C, et al. Defective nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate signaling in patients with bipolar disorder: a potential role for platelet dysfunction[J]. Psychosom Med, 2012, 74(8): 873-877.
- [23] Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, et al. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder[J]. Cell Biochem Funct, 2002, 20(2): 171-175.
- [24] Andreazza AC, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M, et al. 3-Nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder[J]. J Psychiatry Neurosci, 2009, 34(4): 263-271.

[收稿日期] 2018-11-11

[本文编辑] 邵碧云

