

·临床研究·

血清TBARS与BDNF的联合检测 对双相情感障碍患者的诊断价值分析

屠世欢,陈燕梅,董翔

作者单位
青海省第三人民
医院精神科
西宁 810007
收稿日期
2021-03-02
通讯作者
屠世欢
QH40045363@
126.com

摘要 目的:探究血清硫代巴比妥酸反应物(TBARS)和脑源性神经营养因子(BDNF)的联合检测对双相情感障碍(BD)患者的诊断价值。**方法:**纳入90例BD患者为BD组,另选取同期于我院就诊的50例精神分裂症患者为对照组,同期于我院体检中心体检的50例健康成年人为健康组。收集所有受试者的临床资料;采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)和杨氏躁狂评定量表(YMRS)评估BD组患者的躁狂和抑郁情况;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组受试者血清TBARS和BDNF的表达水平;采用Pearson相关性分析分析TBARS、BDNF的表达水平与HAMD、YMRS评分的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线判定TBARS和BDNF单独检测和联合检测的诊断价值。**结果:**BD组和对对照组血清TBARS的表达水平显著高于健康组($P<0.05$),且BD组高于对照组($P<0.05$);BD组和对对照组血清BDNF的表达水平显著低于健康组($P<0.05$),且BD组低于对照组($P<0.05$)。TBARS的表达水平与HAMD评分和YMRS评分呈正相关($P<0.05$);BDNF的表达水平与HAMD评分和YMRS评分呈负相关($P<0.05$)。TBARS检测的敏感度为72.22%,特异度为81.11%,ROC曲线下面积(AUC)为0.729(95%CI 0.655~0.778);BDNF检测的敏感度为76.67%,特异度为75.56%,AUC为0.735(95%CI 0.632~0.778);TBARS+BDNF联合检测对BD诊断的敏感度为87.78%,特异度为91.11%,AUC为0.895(95%CI 0.813~0.955)。**结论:**血清TBARS和BDNF的表达可作为诊断BD的重要生物学标志物,且TBARS+BDNF两者的联合检测与单独检测相比敏感度和特异度更高。

关键词 双相情感障碍;硫代巴比妥酸反应物;脑源性神经营养因子;诊断价值

中图分类号 R741;R749.4+1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssngncj.20210187

本文引用格式:屠世欢,陈燕梅,董翔.血清TBARS与BDNF的联合检测对双相情感障碍患者的诊断价值分析[J].神经损伤与功能重建,2021,16(11):672-674.

双相情感障碍(bipolar disorder, BD)又称躁狂抑郁症,是一类同时有躁狂和抑郁发作的心境障碍性疾病^[1]。流行病学研究表明,在全球范围BD的终身患病率高达2.4%^[2],已成为全球十大致残因素之一,严重影响患者的生活质量和社会功能^[3]。目前BD的发病机制尚不明确,遗传、心理、生化、社会环境等因素与其密不可分^[4]。由于尚无已批准可用于诊断的生物学标志物,故当前BD的诊断仅可依据对患者临床症状的主观辨别,然而BD临床表现多变,导致本病的误诊率和漏诊率较高^[5],因此寻求客观、可靠的生物学标志物对BD的临床诊断及预后评价至关重要。既往研究发现,氧化应激相关因子可能在BD的发生、发展和预后中发挥关键的作用^[6,7],故本研究探究血清硫代巴比妥酸反应物(thiobarbituric acid reactive substances, TBARS)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达水平的联合检测对BD患者的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2018年12月至2020年12月我院收治的BD患者90例为BD组,另选取同期于我院就诊的精神分裂症患者50例为对照组,同期于我院体检中心体检的50例健康成年人为健康组。纳入标准:BD组和对对照组受试者均符合中华医学会神经病学分会

发布的《帕金森病抑郁、焦虑及精神障碍的诊断标准及治疗指南》^[8]中的BD和精神分裂症诊断标准;年龄18~65岁;入院时BD组患者杨氏躁狂评定量表(Young mania rating scale, YMRS)评分 ≥ 12 分,且汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分 ≥ 8 分。排除标准:合并其他精神疾病或严重认知功能障碍的患者;伴长期的药物滥用史或酗酒史;伴免疫系统、血液系统疾病或全身急慢性感染者;恶性肿瘤患者;妊娠或哺乳期女性。所有受试者均自愿参与本研究并签署知情同意书,本研究符合《世界医学大会赫尔辛基宣言》原则及相关伦理要求,经我院医学试验伦理委员会审查通过。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集所有受试者的性别、年龄、受教育程度等,由同一位医务人员采集各受试者的身高、体重,并计算体质量指数(body mass index, BMI)。

1.2.2 评估工具 由2名富有经验的主治医师采用HAMD和YMRS量表对所有受试者进行躁狂和抑郁情况评估。

1.2.3 血清TBARS和BDNF表达的检测 清晨采集所有受试者空腹肘静脉血4 mL,静置30 min后3 000 rpm离心10 min,取上层血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测其中TBARS和BDNF的表达水平,所有操作均严格按照试剂盒说明书进行,ELISA

试剂盒购自美国BioTSZ公司,全自动酶联免疫分析仪购自美国Beckman Coulter公司。

1.3 统计学处理

所有数据经 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以(均数±标准差)表示,t检验,计数资料以率(百分比)表示,χ²检验,相关性分析采用 Pearson 和偏相关性分析,多因素分析采用 Logistic 回归分析,绘制血清 TBARS 和 BDNF 单独以及联合检测的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,比较单独检测和联合检测的诊断价值, P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

健康组 50 例,男 23 例,女 27 例;年龄(44.23±4.16)岁;BMI(22.17±2.32)kg/m²;受教育年限(11.73±2.95)年;未婚 10 例,已婚 31 例,离异或丧偶 9 例。对照组 50 例,男 20 例,女 30 例;年龄(44.18±3.76)岁;BMI(21.96±2.02)kg/m²;病程(3.49±0.64)年;受教育年限(11.13±2.74)年;未婚 14 例,已婚 21 例,离异或丧偶 15 例。BD 组 90 例,男 35 例,女 55 例;年龄(43.84±4.13)岁;BMI(21.38±2.16)kg/m²;病程(3.57±0.86)年;受教育年限(10.93±2.52)年;未婚 29 例,已婚 40 例,离异或丧偶 21 例;HAMD 评分(16.41±2.14)分,YMRS 评分(20.57±4.83)分。各组受试者的一般资料差异均无统计学意义(P>0.05)。

2.2 血清 TBARS 和 BDNF 表达水平比较

BD 组和对照组血清 TBARS 的表达水平高于健康组(P<0.05),且 BD 组高于对照组(P<0.05);BD 组和对照组血清 BDNF 的表达水平低于健康组(P<0.05),且 BD 组低于对照组(P<0.05),见表 1。

表 1 3 组血清 TBARS 和 BDNF 的表达水平比较(̄x±s)

组别	例数	TBARS/(μmol/L)	BDNF/(ng/mL)
健康组	50	7.14±1.26	41.46±4.36
对照组	50	8.65±1.36 ^①	34.24±3.46 ^①
BD 组	90	10.91±1.67 ^{①②}	28.85±3.25 ^{①②}
F 值		109.424	195.511
P 值		<0.001	<0.001

注:与健康组比较, ^①P<0.05;与对照组相比, ^②P<0.05

2.3 BD 组血清 TBARS、BDNF 的表达水平与 HAMD、YMRS 评分的相关性

Pearson 相关性分析结果显示,BD 组 TBARS 的表达水平与 HAMD 评分和 YMRS 评分呈正相关(P<0.05);BDNF 的表达水平与 HAMD 评分和 YMRS 评分呈负相关(P<0.05),见表 2。

表 2 BD 组血清 TBARS、BDNF 的表达水平与 HAMD、YMRS 评分的相关性分析

指标	TBARS		BDNF	
	r 值	P 值	r 值	P 值
HAMD 评分	0.279	0.008	-0.204	0.014
YMRS 评分	0.255	0.011	-0.265	0.009

2.4 血清 TBARS 和 BDNF 对 BD 的诊断价值

TBARS 检测的敏感度为 72.22%,特异度为 81.11%,ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.729(95% CI 0.655~0.778);BDNF 检测的敏感度为 76.67%,特异度为 75.56%,AUC 为 0.735(95% CI 0.632~0.778);TBARS+BDNF 联合检测对 BD 诊断的敏感度为 87.78%,特异度为 91.11%,AUC 为 0.895(95% CI 0.813~0.955),高于 TBARS 或 BDNF 单独检测,见图 1。

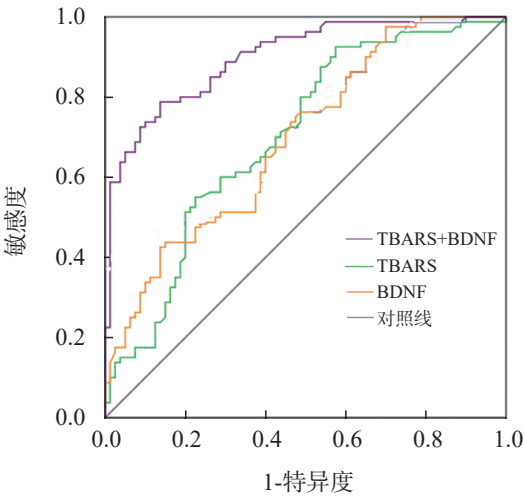


图 1 血清 TBARS 和 BDNF 单独和联合检测的 ROC 曲线图

3 讨论

目前针对 BD 常用的临床检测指标为血清尿酸(serum uric acid, SUA)、胆红素(bilirubin, BIL)和白蛋白(albumin, Alb),三者虽在诊断和预后评价中具有一定的价值,但敏感性和特异性均不高^[9],故诊断仅可依据对患者临床症状的主观辨别,然而 BD 的临床症状表现复杂多变,导致误诊和漏诊的比例较高,故寻求高敏感性和高特异性的客观、可靠的生物学标志物成为目前亟待解决的难题。既往研究^[10,11]表明,炎症介质、氧化应激相关物质、神经营养因子及代谢组学因子等可能参与 BD 发生发展。其中氧化应激的发生可导致机体氧化和抗氧化系统的失衡,引起蛋白质、脂质、DNA/RNA 等的损伤,从而影响神经细胞功能、细胞的修复、神经递质的传递等生理过程,因此氧化应激指标可能为 BD 的潜在生物学标志物之一^[12]。

TBARS 为氧化应激标志物之一,与包括 BD 在内的多种精神疾病的氧化损伤有关^[13]。脂质中的不饱和脂肪酸发生氧化降解后形成丙二醛(malondialdehyde, MDA),后者可与硫代巴比妥酸(thiobarbiturate acid, TBA)反应形成稳定的 TBARS, TBARS 表达水平的高低反映脂质氧化的程度^[14]。Brown 等^[15]的临床研究表明,BD 患者相较于健康对照者存在包括 TBARS、8-羟基-鸟嘌呤脱氧核苷酸(8-hydroxyguanine deoxynucleotide, 8-oxo-dG)、一氧化氮(nitric oxide, NO)等在内的氧化应激指标异常。Scaini 等^[16]的研究发现,TBARS 是 BD 患者体内唯一在抑郁期、躁狂期和缓解期中均呈现高表达的生物学标志物。本研究中,BD 组和对照组血清 TBARS 的表达水平显著高于健康组,且 BD 组高于对照组;Pearson 相关性分析显示,TBARS 的表达

水平与HAMD评分和YMRS评分呈正相关,提示TBARS的表达水平与病情的严重程度有关;TBARS检测的敏感度为72.22%,特异度为81.11%,ROC AUC为0.729(95%CI 0.655~0.778),具有较高的诊断价值。

BDNF为神经营养因子家族中的重要一员,主要分布于视觉系统、顶盖区域、上丘脑等部位,参与中枢神经系统的生长发育、脑部神经分化、神经递质传递以及突触重塑等多个生理过程^[17]。基础研究发现,大鼠抑郁症的发生与大脑海马区内以BDNF为代表的神经营养因子的减少而导致的神经可塑性的减退密切相关^[18]。近年来的临床研究也表明,BD患者或单相抑郁患者均存在血清BDNF表达的失衡,且与HAMD、心境障碍问卷(mood disorder questionnaire, MDQ)和32项轻躁狂症状清单(hypomania checklist-32, HCL-32)评分相关^[19]。本研究中,BD组和对照组血清BDNF的表达水平显著低于健康组,且BD组低于对照组;Pearson相关性分析显示,BDNF的表达水平与HAMD评分和YMRS评分负正相关,提示BDNF的表达水平与病情的严重程度有关;BDNF检测的敏感度为76.67%,特异度为75.56%,AUC为0.735(95%CI 0.632~0.778),具有较高的诊断价值。

BD的发生发展是一个复杂的过程,单一的检测指标可能无法得到准确可靠的结果,而多项指标的联合检测可有效提高诊断的敏感度和特异度。本研究显示,TBARS+BDNF联合检测对BD诊断的敏感度为87.78%,特异度为91.11%,AUC为0.895(95%CI 0.813~0.955),高于TBARS或BDNF单独检测,提示TBARS+BDNF两项指标的联合检测对于提高BD诊断的敏感度和特异度具有较高的应用价值。综上,本研究表明,血清TBARS和BDNF的表达可作为诊断BD的重要生物学标志物,且TBARS+BDNF两者的联合检测与单独检测相比敏感度和特异度更高,具有较高的临床诊断价值。

参考文献

[1] Barbosa IG, Machado-Vieira R, Soares JC, et al. The immunology of bipolar disorder[J]. Neuroimmunomodulation, 2014, 21: 117-122.
[2] Rowland T, Perry BI, Upthegrove R, et al. Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta analyses[J]. Br J Psychiatry, 2018, 213: 514-525.
[3] Vos T, Flaxman AD, Naghavi M. Global burden of disease study 2010

years lived with disability(YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010[J]. Lancet, 2012, 380: 2163-2169.
[4] 李晓虹, 蔡焯基, 刘敏, 等. 心境稳定剂单药或联合治疗对双相躁狂患者外周血单核细胞糖原合成酶激酶3活性的影响[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37: 158-163.
[5] 鲍爽, 任燕, 崔晓红, 等. 双相情感障碍的生物学标志物研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25: 45-49, 55.
[6] Mansur RB, Rizzo LB, Santos CM, et al. Bipolar disorder course, impaired glucose metabolism and antioxidant enzymes activities: A preliminary report[J]. J Psychiatric Research, 2016, 80: 38-44.
[7] Data-Franco J, Singh A, Popovic D, et al. Beyond the therapeutic shackles of the monoamines: new mechanisms in bipolar disorder biology[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2017, 72: 73-86.
[8] 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 帕金森病抑郁、焦虑及精神障碍性障碍的诊断标准及治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46: 56-60.
[9] Tuncel OK, Sarisoy G, Bilgici B, et al. Oxidative stress in bipolar and chizophrenia patients[J]. Psychiatry Res, 2015, 228: 688-694.
[10] Sigitova E, Zdenek Fiar, Jana Hroudova, et al. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2017, 71: 77-103.
[11] Brady RO, Keshavan M. Emergent treatments based on the pathophysiology of bipolar disorder: a selective review[J]. Asian J Psychiatr, 2015, 18: 15-21.
[12] Morris G, Walder K, McGee SL, et al. A model of the mitochondrial basis of bipolar disorder[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 74: 1-20.
[13] Jacoby AS, Vinberg M, Poulsen HE, et al. Increased DNA and RNA damage by oxidation in patients with bipolar I disorder[J]. Transl Psychiatry, 2016, 6: e867.
[14] Slopovsky J, Kucharska J, Obertova J, et al. Plasma thiobarbituric acid reactive substances predicts survival in chemotherapy nave patients with metastatic urothelial carcinoma[J]. Transl Oncol, 2020,14: 100890.
[15] Brown NC, Andreazza AC, Young LT. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder[J]. Psychiatry Res, 2014, 218: 61-68.
[16] Scaini G, Rezin GT, Carvalho AF, et al. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: Evidence, pathophysiology and translational implications[J]. Neuroscie Biobehav Rev, 2016, 68: 694-713.
[17] Kagawa S, Mihara K, Suzuki T, et al. Both Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Interleukin-6 Levels Are Not Associated with Therapeutic Response to Lamotrigine Augmentation Therapy in Treatment-Resistant Depressive Disorder[J]. Neuropsychobiology, 2018, 75: 145-150.
[18] 雷娜, 张学平, 王创. miR-381-3p通过BDNF减轻抑郁症大鼠海马区细胞损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34: 131-136.
[19] 李家君, 张浪, 李娟. 双相障碍抑郁发作及单相抑郁症患者与血清BDNF, GABA, TSH水平的相关性分析[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24: 1781-1784.

(本文编辑:王晶)