

双相障碍抑郁发作患者甲状腺功能指标、催乳素及雌二醇变化的临床意义

章文峰¹, 杜志明², 杨晓江³

(泉州市第三医院, 1. 中西医结合老年精神科; 2. 精神科病房三病区; 3. 精神科病房四病区, 福建 泉州 362011)

【摘要】目的: 探讨双相障碍抑郁发作患者治疗前后甲状腺功能指标、催乳素(PRL)、雌二醇(E2)变化情况及其对疗效的预测效能。**方法:** 根据治疗效果不同将 90 例双相障碍抑郁发作患者分为无效组($n=28$)和有效组($n=62$), 比较治疗前后及不同疗效患者血清甲状腺功能指标、PRL 及 E2 水平, 筛选存在差异的指标, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估其对双相障碍抑郁发作患者疗效的预测效能。**结果:** 治疗后, 患者促甲状腺激素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)及 E2 水平高于治疗前($P<0.05$); 治疗前后, 患者游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)及 PRL 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 无效组患者 TSH、T3、T4 及 E2 水平低于有效组($P<0.05$); 不同疗效患者 FT3、FT4 及 PRL 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。经 ROC 分析, 当 $TSH \leq 2.272 \mu IU/mL$ 时, 预测双相障碍抑郁发作患者预后不良的灵敏度为 67.7%, 特异度为 57.1%; 当 $T3 \leq 1.630 \text{ nmol/L}$ 时, 灵敏度为 69.4%, 特异度为 57.1%; 当 $T4 \leq 92.455 \text{ nmol/L}$ 时, 灵敏度为 62.9%, 特异度为 60.7%; 当 $E2 \leq 59.030 \text{ pg/mL}$ 时, 灵敏度为 77.4%, 特异度为 46.4%; 四者联合预测的灵敏度为 79.0%, 特异度为 78.6%。**结论:** 双相障碍抑郁发作患者治疗后 TSH、T3、T4 及 E2 水平均升高, 治疗无效患者上述指标升高幅度较小, 四者联合可用于患者预后的辅助预测。

【关键词】 双相障碍抑郁发作; 甲状腺功能; 催乳素; 雌二醇; 疗效; 预测效能

【中图分类号】 R749.4 **【文献标志码】** A

Clinical significance of changes in thyroid function, prolactin and estradiol in patients with bipolar disorder and depressive episode

ZHANG Wen-feng¹, DU Zhi-ming², YANG Xiao-jiang³

(1. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Geriatric Psychiatry; 2. The Third Ward of Department of Psychiatric; 3. The Fourth Ward of Department of Psychiatric, Quanzhou Third Hospital, Quanzhou 362011, Fujian, China)

【Abstract】Objective: To investigate the changes of thyroid function, prolactin (PRL) and estradiol (E2) in patients with depressive episode of bipolar disorder before and after treatment, and their predictive efficacy. **Methods:** 90 patients with depressive episode of bipolar disorder were selected as the research objects. They were divided into ineffective group ($n=28$) and effective group ($n=62$) according to the treatment effects. The serum thyroid function indicators, PRL and E2 levels before and after treatment and patients with different curative effects were compared, and the indicators with differences were screened. The ROC curve was used to evaluate its predictive efficacy for the efficacy of patients with depressive episode of bipolar disorder. **Results:** After treatment, the levels of thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), thyroxine (T4) and E2 were higher than those before treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in the levels of free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) and PRL before and after treatment ($P>0.05$). After treatment, the levels of TSH, T3, T4 and E2 in the ineffective group were lower than those in the effective group ($P<0.05$). There was no significant difference in the levels of FT3, FT4 and PRL among patients with different therapeutic effects ($P>0.05$). According to ROC analysis, when $TSH \leq 2.272 \mu IU/mL$, the sensitivity and specificity of predicting the poor prognosis of patients with bipolar depression were 67.7% and 57.1%, respectively. When $T3 \leq 1.630 \text{ nmol/L}$, the sensitivity was 69.4%, and the specificity was 57.1%, When $T4 \leq 92.455 \text{ nmol/L}$, the sensitivity was 62.9%, and the specificity was 60.7%. When $E2 \leq 59.030 \text{ pg/mL}$, the sensitivity was 77.4%, and the specificity was 46.4%. The sensitivity and specificity of the combined prediction were 79.0% and 78.6%, respectively. **Conclusion:** After treatment, the levels of TSH, T3, T4 and E2 in patients with depressive episode of bipolar disorder increased, but the increase of the above indicators is small in patients with ineffective treatment. The combination of the four can be used to predict the prognosis of patients.

[Key words] Depressive episode of bipolar disorder; Thyroid function; Prolactin; Estradiol; Efficacy; Predictive Effectiveness

双相障碍属于慢性精神疾病之一,其主要特征包括抑郁与躁狂发作^[1],其中抑郁发作患者的主要症状包括情绪失落、失眠以及活动降低等,严重者甚至可能产生自杀的意念或行为^[2]。双相障碍的发病机制尚未完全清晰,目前已知的可能诱因包括遗传、环境以及生活事件等^[3]。甲状腺功能与双相情感障碍密切相关,且患者躁狂发作、抑郁发作或混合发作时均可表现为甲状腺功能异常^[4-5]。此外,当双相障碍患者症状减轻后,其催乳素(prolactin, PRL)水平有一定程度下降^[6-7],其发作与催乳素水平联系较为紧密。双相障碍患者雌二醇(E2)水平在经过治疗后增长幅度较为明显^[8],可能是预测疗效的有效指标之一。虽然上述研究发现甲状腺功能指标、催乳素、雌二醇水平变化与双相障碍抑郁发作密切相关,但将三者联合尚未见报道。本研究拟探讨双相障碍抑郁发作患者治疗前后上述指标的变化情况,并评估治疗后甲状腺功能指标、PRL、E2水平及三者联合对双相障碍抑郁发作患者疗效的预测效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年6月至2022年6月泉州市第三医院收治的90例双相障碍抑郁发作患者为研究对象。其中,男性31例,女性59例;年龄(29.13 ± 11.06)岁;病程(18.35 ± 8.62)个月。纳入标准:(1)符合双相情感障碍及抑郁发作诊断标准^[9];(2)年龄18~65岁;(3)积极配合治疗;(4)临床资料完整;(5)均知晓全部试验内容并签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他精神类疾病或精神活性物质滥用、物质依赖症;(2)合并恶性肿瘤、内分泌系统及重度躯体疾病;(3)重要脏器功能严重受损;(4)抑郁症状为药物或结构性脑病所引起;(5)哺乳期、妊娠期妇女。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 双相障碍抑郁发作患者均接受

常规抗抑郁治疗,治疗方案由临床医师结合患者实际情况制定,治疗方案包括药物治疗、改良电抽搐治疗或二者联合治疗,其中主要治疗药物包括五-羟色胺再摄取抑制剂、氯氮平、利培酮、喹硫平、碳酸锂、阿立哌唑及齐拉西酮等,均连续治疗8周。

1.2.2 疗效评估^[8] 采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)分数下降率评估治疗效果,临床痊愈,HAMD-17总分降低 $\geq 75\%$;显效:HAMD-17总分降低50~75%;有效:HAMD-17总分降低25~50%;无效:HAMD-17总分降低 $< 25\%$ 。本研究中,临床痊愈、显效、有效患者依次为15例、28例、19例,均纳入有效组($n = 62$),28例无效患者纳入无效组($n = 28$)。

1.2.3 实验室指标测定 分别于治疗前、治疗8周后,取空腹状态下静脉血5 mL,离心分离血清保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下待测。采取化学发光免疫分析仪(型号:CL-2000i,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)测定患者血清促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)及PRL、E2水平。每个血清样本均由同组人员测定3次,取平均值。

1.3 统计学分析

采用SPSS23.0软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估TSH、T3、T4、E2及四者联合对患者预后不良的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后患者甲状腺功能指标、PRL、E2水平比较

治疗后,患者TSH、T3、T4及E2水平高于治疗前,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);治疗前后,患者FT3、FT4及PRL水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 治疗前后患者甲状腺功能指标、PRL、E2水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TSH($\mu\text{IU/ml}$)	FT3(pmol/l)	FT4(pmol/l)	T3(nmol/L)	T4(nmol/L)	PRL(ng/ml)	E2(pg/ml)
治疗前	1.98 ± 0.32	4.47 ± 0.23	12.74 ± 4.57	1.46 ± 0.19	86.67 ± 7.29	21.06 ± 7.98	55.97 ± 11.13
治疗后	$2.32 \pm 0.37^*$	4.53 ± 0.45	12.18 ± 3.75	1.68 ± 0.20	93.29 ± 7.72	21.47 ± 8.09	63.94 ± 7.78
t 值	5.758	1.060	0.909	7.837	5.918	0.339	5.563
P 值	< 0.001	0.291	0.364	< 0.001	< 0.001	0.735	< 0.001

2.2 治疗后不同疗效患者甲状腺功能指标、PRL、E2水平比较

治疗后,无效组患者TSH、T3、T4及E2水平低于有效组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);不同

疗效患者 FT3、FT4 及 PRL 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗后不同疗效患者甲状腺功能指标、PRL、E2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TSH ($\mu\text{IU/ml}$)	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	T3 (nmol/L)	T4 (nmol/L)	PRL (ng/mL)	E2 (pg/mL)
无效组 ($n = 28$)	2.13 \pm 0.36	4.55 \pm 0.44	12.26 \pm 4.23	1.58 \pm 0.20	90.51 \pm 7.05	21.70 \pm 8.42	61.92 \pm 7.39
有效组 ($n = 62$)	2.40 \pm 0.34	4.52 \pm 0.46	12.14 \pm 3.54	1.73 \pm 0.18	93.58 \pm 7.74	21.36 \pm 8.01	63.88 \pm 8.01
t 值	3.482	0.240	0.145	3.618	2.361	0.184	2.293
P 值	0.001	0.811	0.885	<0.001	0.020	0.854	0.024

2.3 TSH、T3、T4、E2 及四者联合对双相障碍抑郁发作患者治疗效果的预测效能

ROC 分析结果显示,当 TSH $\leq 2.272 \mu\text{IU/mL}$ 时,预测双相障碍抑郁发作患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.700,灵敏度为 67.7%,特异度为 57.1%;当 T3 $\leq 1.630 \text{ nmol/L}$ 时,AUC 为 0.719,灵

敏度为 69.4%,特异度为 57.1%;当 T4 $\leq 92.455 \text{ nmol/L}$ 时,AUC 为 0.658,灵敏度为 62.9%,特异度为 60.7%;当 E2 $\leq 59.030 \text{ pg/mL}$ 时,AUC 为 0.638,灵敏度为 77.4%,特异度为 46.4%;四者联合预测的 AUC 为 0.810,灵敏度为 79.0%,特异度为 78.6%。见表 3 及图 1。

表 3 TSH、T3、T4、E2 及四者联合对双相障碍抑郁发作患者治疗效果的预测效能

指标	AUC 值	P 值	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	95% CI
TSH	0.700	0.003	2.272 $\mu\text{IU/mL}$	67.7	57.1	0.249	0.585 ~ 0.814
T3	0.719	0.001	1.630 nmol/L	69.4	57.1	0.265	0.607 ~ 0.832
T4	0.658	0.017	92.455 nmol/L	62.9	60.7	0.236	0.541 ~ 0.774
E2	0.638	0.036	59.030 pg/mL	77.4	46.4	0.238	0.516 ~ 0.760
四者联合	0.810	<0.001	-	79.0	78.6	0.576	0.707 ~ 0.914

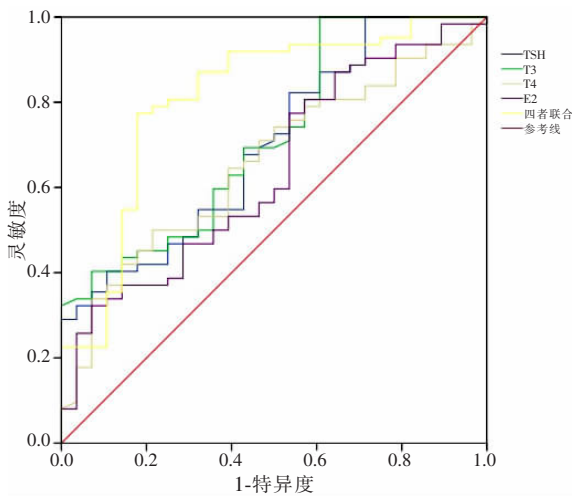


图 1 TSH、T3、T4、E2 及四者联合预测双相障碍抑郁发作患者治疗效果的 ROC 曲线图

3 讨论

双相障碍发作表现为明显而持久的心境高涨或心境低落,其中躁狂兴奋状态的持续时间从几周到几个月不等,而抑郁状态通常比躁狂发作时间更长,有时会持续数年,并且在老年时往往比躁狂更为突出,是致残的主要原因^[10-12]。积极的药物治疗是治疗双相障碍抑郁发作的关键环节^[13],但目前针对其疗效评估尚缺乏有效标准。甲状腺功能亢进与抑郁症患病风险增加相关^[14],Kuš 等^[15]研究发现,即使

是甲状腺功能的微小变化也可能增加重度抑郁症、双相情感障碍等心境障碍的发生风险。Makarow-Gronert 等^[16]发现,抑郁症及双相障碍的女性患者均表现为 TSH 水平升高。近年来,性激素水平与情绪变化密切相关^[17],陈雪春等^[18]指出,产后抑郁患者血清 E2、PRL 水平下降,并提出可将其作为监测指标反映产妇产后抑郁状态。徐晓津等^[19]以精神分裂症伴抑郁患者为研究对象,发现治疗后其血清 PRL 水平明显升高。梁伟业等^[20]指出,双相障碍躁狂发作患者治疗后血清 PRL 水平下降,但抑郁发作患者中尚未得出该结论。

本研究中,治疗后,患者 TSH、T3、T4 及 E2 水平高于治疗前($P < 0.05$),无效组患者 TSH、T3、T4 及 E2 水平低于有效组($P < 0.05$),四者联合预测的 AUC 为 0.810,灵敏度为 79.0%,特异度为 78.6%,预测效能较高,分析其作用机制可能为:(1)在双相障碍的各个阶段,均可能伴有下丘脑-垂体-甲状腺轴功能障碍,甲状腺功能相关指标与人类大脑代谢活动密切相关,可能通过影响血清素、单胺能系统,引起情绪低落(抑郁)、暴躁等一系列神经精神状态^[21-23]。而对双相障碍抑郁发作患者采取相应治疗措施,可能通过抑制 5-羟色胺的重吸收,对促甲状腺激素释放激素(TRH)产生抑制,从而表现为 TSH、T3、T4 水平升高。(2)雌激素分泌异常可通过

影响神经递质间相互作用参与部分情感障碍的发生发展,其具体途径可能包括促进谷氨酸能系统的传递、抑制 γ -氨基丁酸分泌、促进多巴胺及5-羟色胺的释放与代谢等^[24]。因此,双相障碍抑郁发作患者经过治疗后,E2作为活性最强的雌激素表现为水平上升。本研究并未发现PRL与双相障碍抑郁发作患者疗效的相关性,与王永良等^[8]研究结论一致,但不同于梁伟业等^[20]研究结论,分析其原因可能是由于样本选择的不同,本研究以双相障碍抑郁发作为研究对象,不同于既往的双相障碍躁狂发作患者。

综上,双相障碍抑郁发作患者治疗后TSH、T3、T4及E2水平均升高,治疗无效患者上述指标升高幅度较小,四者联合可用于患者预后的辅助预测,具有一定临床应用价值。

参考文献

[1] 曹长杰,刘学勤,张广亚,等.丙戊酸钠结合富马酸噻吨平对双相障碍躁狂患者临床疗效及BRMS、SDSS评分的影响[J].中南医学科学杂志,2022,50(1):125-127.

[2] Calabrese JR,Durgam S,Satlin A, et al. Efficacy and safety of lumateperone for major depressive episodes associated with bipolar I or bipolar II disorder: A phase 3 randomized placebo-controlled trial [J]. *American Journal of Psychiatry*, 2021, 178 (12): 1098-1106.

[3] Esaki Y,Obayashi K,Saeki K, et al. Preventive effect of morning light exposure on relapse into depressive episode in bipolar disorder [J]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*,2021,143(4):328-338.

[4] Bauer M,Whybrow PC. Role of thyroid hormone therapy in depressive disorders[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*,2021,44(11):2341-2347.

[5] Zhao S,Zhang X,Zhou Y, et al. Comparison of thyroid function in different emotional states of drug-naïve patients with bipolar disorder[J]. *BMC Endocrine Disorders*,2021,21(1):210.

[6] 王金成,殷慧,刘玉梅,等.双相障碍患者血清PRL、IL-6、甲状腺功能和执行功能变化的临床意义分析[J].国际检验医学杂志,2022,43(1):36-41.

[7] Culpepper L,Vieta E,Kelly DL, et al. Minimal effects of cariprazine on prolactin levels in bipolar disorder and schizophrenia [J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2022, 18: 995-1011.

[8] 王永良,王敬巍,李士龙.双相障碍抑郁发作患者治疗前后E2、PRL、CRP水平变化及其与疗效的关系[J].国际精神病学杂志,2022,49(3):458-461.

[9] 黄晶晶,赵敏,肖泽萍,等.ICD-11精神与行为障碍(草案)诊断类别与标准修订进展[J].中华精神科杂志,2017,50(5):

340-344.

[10] 郭城伟,张玲.双相情感障碍患者经过急性期治疗后残留抑郁症状与社会功能的相关性研究[J].川北医学院学报,2021,36(8):978-981.

[11] Miller JN,Black DW. Bipolar disorder and suicide: A review [J]. *Current Psychiatry Reports*,2020,22(2):6.

[12] Chakrabarty T,Keramatian K,Yatham LN. Treatment of mixed features in bipolar disorder: An updated view [J]. *Current Psychiatry Reports*,2020,22(3):15.

[13] Grunze A,Amann BL,Grunze H. Efficacy of carbamazepine and its derivatives in the treatment of bipolar disorder [J]. *Medicina (Kaunas)*,2021,57(5):433.

[14] Bode H,Ivens B,Bschor T, et al. Hyperthyroidism and clinical depression: A systematic review and meta-analysis [J]. *Translational Psychiatry*,2022,12(1):362.

[15] Kuš A,Kjaergaard AD,Marouli E, et al. Thyroid function and mood disorders: A mendelian randomization study [J]. *Thyroid*,2021,31(8):1171-1181.

[16] Makarow-Gronert A,Margulska A,Strzelecki D, et al. Comparison of thyroid-stimulating hormone levels in adolescents with schizophrenia, bipolar disorder, unipolar depression, conduct disorders, and hyperkinetic disorders [J]. *Medicine (Baltimore)*,2021,100(49):e28160.

[17] 张达明,宋志娇.围绝经期妇女抑郁焦虑不同治疗方式与血清性激素5-羟色胺水平的关系[J].中国药物与临床,2020,20(14):2338-2340.

[18] 陈雪春,陈景洲.产后抑郁与分娩前后血清Hcy、E2、5-HT、催乳素水平的相关性[J].中国妇幼健康研究,2022,33(6):20-24.

[19] 徐晓津,房茂胜,缪楹,等.阿立派唑治疗精神分裂症伴抑郁的效果及对血清催乳素和糖脂代谢的影响[J].解放军医药杂志,2019,31(3):76-79.

[20] 梁伟业,陈科,于健瑾,等.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[J].神经疾病与精神卫生,2018,18(11):768-771.

[21] 彭宇辉,陈雪,石晓聪,等.下丘脑-垂体-内分泌轴功能紊乱与女性糖尿病患者伴发抑郁的相关性[J].中国妇幼保健,2020,35(11):1979-1983.

[22] Frankiensztajn LM,Elliott E,Koren O. The microbiota and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, implications for anxiety and stress disorders [J]. *Current Opinion in Neurobiology*, 2020,62:76-82.

[23] 王娜,傅希玥,张帆,等.甲状腺激素及脑源性神经营养因子前体水平与抑郁症的关系研究[J].中国全科医学,2020,23(9):1100-1104.

[24] 荣小凡.雌激素及其受体在产后抑郁发病机制中的研究进展[J].实用妇产科杂志,2020,36(3):204-207.

(收稿日期:2022-11-14

修回日期:2022-12-26)