论著

文章编号:1000-5404(2014)08-0806-05

血清单胺类神经递质及其代谢产物在重度抑郁症及抑郁共病焦虑障碍诊断中的应用

和昱辰[1],张 波[1],瞿 玮[2],宁 洁[2],全弘宇[2],夏 宇[1],姚 远[1],韩 梅[1] (400038 重庆,第三军医大学西南医院:全军检验医学中心[1],临床心理科[2])

[摘要] **目的** 观察血清单胺类神经递质及其代谢产物在抑郁症及抑郁共病焦虑障碍中水平的变化,并探讨其相关性。**方法** 采用高效液相色谱法测定26例抑郁共病焦虑障碍、19例重度抑郁症评定:24项汉密尔顿抑郁量表总分>24和23例正常人血清的单胺类神经递质代谢产物血清肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)、五羟色胺(5-HT)以及二羟基苯乙酸(DOPAC)、高香草酸(HVA)、5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)的浓度,并比较两组上述单胺类神经递质及其代谢产物浓度的变化、比值和相关系数的差异。**结果** 抑郁症组患者血清NE和E的浓度分别为(1.95±1.08)、(2.55±0.96)ng/L,共病组为(4.51±3.4)、(4.06±2.26)ng/L,对照组为(4.71±1.93)、(3.89±2.44)ng/L,3组两两之间相比均具有显著差异($P<0.05$)。共病组血清5-HIAA、HAV的浓度为(0.9±1.5)、(1.58±1.48)ng/L,其浓度与对照组[分别为(0.17±0.08)、(0.76±0.39)ng/L]相比具有显著差异($P<0.05$)。抑郁症组DOPAC与NE、5-HT与5-HIAA、HVA与5-HIAA的有明显的相关性($P<0.05$);同时,抑郁症组与对照组相比,HVA/NE、DOPAC/NE、5-HIAA / NE、5-HT/5-HIAA、DOPAC/HVA比值存在显著差异($P<0.05$),共病组在HVA/NE、5-HT/5-HIAA及DOPAC/ HVA比值有显著差异($P<0.05$)。抑郁症组与共病组各比值间均无显著差异($P>0.05$)。**结论** 血清单胺类神经递质及其代谢产物可反映大脑单胺类神经递质的平衡状态,其水平变化可作为抑郁症诊断生物标志的一个重要参考指标。

[关键词] 抑郁共病焦虑障碍;抑郁症;单胺类神经递质;代谢产物
[中图法分类号] R347;R446.112;R749.404 [文献标志码] A

Value of serum monoamine neurotransmitters and their metabolites in diagnosis of comorbid anxiety and depression and major depressive disorder

He Yuchen[1], Zhang Bo[1], Qu Wei[2], Ning Jie[2], Quan Hongyu[2], Xia Yu[1], Yao Yuan[1], Han Mei[1] ([1]Department of Laboratory Medicine, [2]Department of Psychology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation between comorbid anxiety and depression (CAD) and major depressive disorder (MDD) and the changes of monoamine neurotransmitters and their metabolites in serum. **Methods** HPLC-ECD was used to determine the levels of epinephrine (E), norepinephrine (NE), 5-hydroxytryptamine (5-HT), 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA) and 5-hydroxyindole-3-acetic acid (5-HIAA) in sera from 26 cases of CAD patients (CG group), 19 cases of MDD patients (DG group) and 23 cases of healthy adults (HG group). The concentrations, ratios and correlation coefficients of monoamine neurotransmitters and their metabolites were analyzed. **Results** The concentrations of NE and E were 1.95±1.08 and 2.55±0.96 ng/L, respectively, in the sera from the DG group, 4.51±3.4 and 4.06±2.26 ng/L, respectively, in the sera from the CG group, and 4.71±1.93 and 3.89±2.44 ng/L, respectively, in the sera from the HG group, with significant differences between each two groups ($P<0.05$). The concentration of 5-HIAA and HVA was 0.9±1.5 and 1.58±1.48 ng/L, respectively, in the sera from the CG group, with significant difference from those from the HG group 0.17±0.08 and 0.76±0.39 ($P<0.05$). There was obvious correlation between the changes of DOPAC and NE, 5-HT and 5-HIAA, HVA and 5-HIAA in the DG group. The ratios of 5-HT/5-HIAA, 5-HIAA/NE, HVA/NE and DOPAC/HVA were significantly lower in the DG group than in the HG group ($P<0.05$). The ratios of HVA/NE, 5-HT/5-

[基金项目] 第三军医大学临床创新基金(SWH2012LC12);第三军医大学回国人员启动基金(SWH2011LC022);重庆市科技攻关课题(CSTC2012gg-yyjs10046)
[通信作者] 张 波,E-mail: zhangbocq@aliyun.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140327.1736.004.html(2014-03-27)

HIAA and DOPAC/ HVA in the CG group was significantly different from those in the HG group ($P<0.05$). However, there was no significant difference in the ratios between the DG and CG groups ($P>0.05$).

Conclusion The serum levels of monoamine neurotransmitters and their metabolites reflect their states of equilibrium in the brain, suggesting that the changes of monoamine neurotransmitters and their metabolites can be used as important biomarkers for diagnosis of depression.

[**Key words**] comorbid anxiety and depression; depression; serum monoamine neurotransmitters; metabolites

Supported by the Clinical Innovation Foundation Third Military Medical University (SWH2012LC12), the Starting Funds for Personnel Returning From Overseas of Third Military Medical University (SWH2011LC022) and the Tackling Project of Sciene and Technology of Chongqing (CSTC2012gg-yyjs10046). Corresponding author: Zhang Bo, E-mail: zhangbocq@aliyun.com

据世界卫生组织统计,全球抑郁症的发病率为3.1%,在发达国家接近6.0%,已经成为世界第三大疾患,预计到2020年抑郁症可能成为仅次于心脏病的第二大疾病[1-2]。同时,临床和基础研究显示,60%~90%的抑郁症患者同时具有焦虑症状,而有50%以上的抑郁症患者同时具有符合诊断标准的焦虑障碍[3]。焦虑症也是一种以不愉快和痛苦且常伴有身体不适为主要症状的常见精神性疾病,当同时存在抑郁症和焦虑障碍时,在临床诊断上就称为和抑郁共病焦虑障碍,是精神科最常见的共病形式之一。据WHO和美国Michingan大学流行病学调查[4],共病率达50%。Devane等[5]报道85%的抑郁患者伴有焦虑症状,58%的患者一生有焦虑症的诊断。抑郁和焦虑障碍共病同单独的抑郁症或焦虑症相比,具有症状重、病程慢性化、社会功能损害重、自杀率高和预后差等特征[6]。

目前,抑郁症的诊断还是以临床表现及量表作为主要诊断依据,缺乏影像、实验诊断等客观指标[7]。对抑郁症的研究,也主要集中在中枢神经递质去甲肾上腺素(NE)和5-羟色胺(5-HT)[8],其他单胺类物质及代谢产物与抑郁症的研究报道较少,同时临床研究抑郁症时,通常将轻、中、重度患者一起纳入研究,混淆因素较多。本研究以重度抑郁症患者为主要研究对象,并对比抑郁共病焦虑障碍患者,采用高效液相电化学分析技术检测血清单胺类神经递质及其代谢产物,探讨血清单胺类神经递质及其代谢产物与重度抑郁症及和抑郁共病焦虑障碍的关系,旨在为抑郁症诊断的客观标志物进行探索,提高临床抑郁症诊断的准确性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

抑郁症组:随机选取2012年12月至2013年5月在我院临床心理门诊就诊,并首次诊断为重度抑郁症的患者为研究对象。纳入标准:①符合美国精神疾病诊断与统计手册第4版(DSM-IV)抑郁症的诊断标准;②年龄18~60岁,性别不限;③汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评定:24项HAMD总分>24分。排除标准:①正在接受抑郁症药物治疗的患者;②合并其他精神障碍;③药物、酒精依赖者;④神经系统变性疾病、脑外伤或脑血管病患者以及严重心、肝、肾功能不全、糖尿病等重大躯体疾病患者;⑤近期有过严重感染或手术者;⑥躯体疾病、精神分裂症等所导致的抑郁发作;⑦正在接受激素类药物治疗;⑧怀孕、哺乳妇女及月经期就诊女性。符合上述标准,试验组纳入首诊重度抑郁症患者19例,其中男性8例,女性11例,年龄21~47(29.53±7.35)岁。

抑郁共病焦虑障碍组:根据DSM-IV对共病的规定,将同时符合DSM-IV抑郁障碍和广泛性焦虑障碍诊断标准和惊恐障碍和广泛性焦虑障碍的汉密尔顿焦虑量表(HAMA,14项)评分≥14分的患者归入本组,共26例,其中女性19例,男性7例;年龄16~47(27.92±7.34)岁。

对照组:同期、同年龄段在我院体检的健康体检者23例。入组标准:①无严重躯体疾病或药物依赖者;②目前精神状况良好,无精神障碍史;③无精神病家族史。其中男性8例,女性15例,年龄(29.55±5.49)岁。两试验组与对照组的性别、年龄无显著差异($P>0.05$)。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有受试者知情并签署同意书。

1.2 主要仪器与试剂

主要仪器:高效液相库伦阵列电化学检测器(型号5600A CA-1001, ESA公司,美国)。

主要试剂:肾上腺素(E)、NE、5-HT、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)、高香草酸(HVA)及二羟基苯乙酸(DOPAC)的标准品,3,4二羟基苄胺(DHBA)、1-庚烷磺酸钠(HSA)、柠檬酸、柠檬酸三钠等(购自美国Sigma公司);甲醇和乙腈(购自TEDIA公司);其余试剂均为国产分析纯;实验用水为超纯水。

1.3 实验方法

1.3.1 标本采集 采血时间为每日8:00~11:00之间,女性处于非月经期。抽取受试者肘静脉血3 mL于促凝管中,血标本在室温静置30 min后离心处理(5 000 r/min,4 ℃离心10 min),收集血清样品并置-80 ℃冰箱保存备用。

1.3.2 高效液相色谱分析 标准储备液配制:精密称取NE、E、DOPAC、5-HIAA、5-HT和HVA标准品和内标DHBA各1 mg,用0.1 mol/L的高氯酸溶液配制成浓度为105 μg/L的标准储备液,分装后-80 ℃冻存。取以上标准储备液用0.1 mol/L的高氯酸溶液配制成不同浓度(1.0、2.5、10、40、80、200 ng/mL)的混合标准液。标准储备液分装后置于-80℃冰箱避光保存。以测定标准液峰面积对浓度进行线性回归并计算相

关系数 r^2。结果表明,各标准曲线线性良好。

样品预处理:血清标本从-80 ℃冰箱取出在室温溶解后,取40 μL血清和40 μL的0.4 mol/L高氯酸加入1.5 mL的Eppendorf管中,涡旋混匀15 s,沉淀蛋白,4 ℃条件下14 000×g离心15 min后,取上清液用0.22 μm针头过滤器过滤,滤液作为待测样品。

色谱条件:色谱柱(ESA ACH-250×3,5 μm,200A);流动相:甲醇:乙腈:磷酸盐缓冲液=4:7:89,其中磷酸盐缓冲液:60 mmol/L磷酸二氢钠,50 μmol/L EDTA,2 mmol/LOSA(1-辛烷磺酸钠)。流速0.8 mL/min;柱温25 ℃;工作电压:0.70 V。进样量:40 μL。

伏安曲线:取标准储备液,设置电势为:0、50、100、150、250、300、350、400、450、550、600 mV,进样40 μL,记录峰面积。峰面积为Y轴,电势为X轴,作连线图。根据伏安曲线设置4道电势为:-50、100、300、500 mV,数据处理时取300 mV电势。采集不同浓度标样的色谱积分,按外标法定量计算,建立标准曲线,计算其浓度(ng/L)。

1.4 统计学分析

采用SPSS 13.0统计分析软件,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示。抑郁症组、共病组和对照组血清NE、E、DOPAV、5-HT、5-HIAA、HAV浓度及两组浓度间比值的比较采用单因素方差分析,变量之间相互关系采用直线相关分析,两组患者的HAMD和HAMA评分和血浆单胺类神经递质代谢产物浓度的关系采用Spearman等级相关分析。

2 结果

2.1 抑郁症患者血清单胺类神经递质及其代谢产物浓度

血清单胺类神经递质及其代谢产物浓度检测结果见表1。共病组者血清NE和E与抑郁症组相比具有显著差异($P<0.05$);抑郁症组血清NE和E浓度与对照组相比具有显著差异($P<0.05$);共病组患者血清5-HIAA和HVA的浓度与对照组相比具有显著差异($P<0.05$)。

2.2 血清单胺类神经递质及其代谢物浓度比值的比较

如表2所示。结果显示抑郁症组与对照组相比,HVA/NE、DOPAC/NE、5-HIAA/NE、5-HT/5-HIAA、DOPAC/HVA比值存在显著差异($P<0.05$),共病组在HVA/NE、5-HT/5-HIAA及DOPAC/HVA比值有显著差异($P<0.05$)。抑郁症组与共病组在各比值间均无显著差异($P>0.05$)。结果提示抑郁症患者和抑郁共病焦虑障碍患者在中枢DA、NE能和5-HT能相互转换的平衡关系可能发生紊乱。

2.3 血清单胺类神经递质及其代谢产物之间的直线相关分析

分别对抑郁症组和对照组血清中5-HT与5-HIAA、HVA与5-HIAA、DOPAC与HVA进行直线相关性分析,结果见表3。分析结果显示抑郁症组DOPAC与NE、5-HT与5-HIAA、HVA与5-HIAA有明显的相关性($P<0.05$),共病组、对照组神经递质及其代谢产物之间没有明显相关性,两组5-HT/5-HIAA与HVA/5-HIAA相关系数之间的差异显著($P<0.05$)。结果提示抑郁症患者在中枢DA、NE能和5-HT能的代谢平衡可能存在紊乱,相关性分析可以作为鉴别抑郁症和抑郁共病焦虑障碍患者的区别方法。

2.4 HAMD与HAMA评分与血清单胺类神经递质及其代谢产物浓度的Spearman等级相关分析

对实验组和对照组的血清单胺类神经递质及其代谢产物的浓度与HAMD、HAMA量表评分进行Spearman等级相关分析。结果显示,HAMD与HAMA量表评分与血清单胺类神经递质及其代谢产物浓度间无显著相关性(表4、5)。

表1 各组患者血清单胺类神经递质及其代谢产物浓度比较(ng/L,$\bar{x}\pm s$)

组别	NE	E	DOPAC	5-HIAA	5-HT	HVA
抑郁症组($n=19$)	1.95±1.08[b]	2.55±0.96[b]	100.98±65.45	0.45±0.30	115.65±89.82	1.25±0.63
共病组($n=26$)	4.51±3.40[a]	4.06±2.26[a]	134.48±97.22	0.90±1.50[b]	140±63.83	1.58±1.48[b]
对照组($n=23$)	4.71±1.93	3.89±2.44	122.72±71.57	0.17±0.08	130.62±61.12	0.76±0.39

a:$P<0.05$,与抑郁症组比较;b:$P<0.05$,与对照组比较

表2 各组患者血清单胺类神经递质及其代谢产物比值的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	HVA/NE	DOPAC/NE	5-HIAA/NE	5-HT/5-HIAA	HVA/5-HIAA	DOPAC/HVA
抑郁症组($n=19$)	1.21±1.56[b]	109.77±174.52[b]	0.51±0.91[b]	385.44±396.84[b]	3.70±2.78	92.20±62.40[b]
共病组($n=26$)	0.88±1.18[a]	81.63±110.10	0.32±0.40	346.10±302.79[a]	4.20±5.31	104.25±74.06[a]
对照组($n=23$)	0.18±0.10	28.41±13.91	0.04±0.03	962.45±574.48	5.44±3.80	189.48±124.78

a:$P<0.05$,与抑郁症组比较;b:$P<0.05$,与对照组比较

表3 各组患者血清单胺类神经递质代谢产物之间的直线相关分析

组别	n		HVA与NE	DOPAC与NE	5-HIAA与NE	5-HT与5-HIAA	HVA与5-HIAA	DOPAC与HVA
抑郁症组	19	r值	0.35	-0.50	0.29	0.59	0.70	0.08
		P值	0.13	0.02	0.21	0.01	0.00	0.74
共病组	26	r值	-0.06	-0.29	0.19	-0.12	0.07	0.06
		P值	0.77	0.16	0.35	0.55	0.73	0.78
对照组	23	r值	0.46	0.02	-0.14	-0.42	0.11	0.64
		P值	0.05	0.93	0.55	0.07	0.64	0.57

表 4 各组患者 HAMD 评分和血清单胺类神经递质代谢产物浓度的 Spearman 等级相关分析

组别	n	HAMD 评分	相关系数					
			NE	E	DOPAC	5-HIAA	5-HT	HVA
抑郁症组	19	30.6 ± 3.7	−0.10	0.08	−0.00	0.39	−0.02	−0.17
共病组	26	32.2 ± 5.4	−0.23	−0.11	−0.14	−0.16	−0.01	−0.06
对照组	23	3.7 ± 1.7	0.11	−0.27	−0.32	0.19	−0.14	−0.24

表 5 各组患者 HAMA 评分和血清单胺类神经递质代谢产物浓度的 Spearman 等级相关分析

组别	n	HAMA 评分	相关系数					
			NE	E	DOPAC	5-HIAA	5-HT	HVA
抑郁症组	19	5.68 ± 1.95	0.26	0.25	−0.07	−0.07	−0.08	0.23
共病组	26	24.27 ± 4.29	0.23	0.27	0.19	0.15	−0.42	−0.14
对照组	23	3.43 ± 1.27	−0.40	−0.09	−0.24	−0.28	0.02	−0.26

3 讨论

尽管抑郁症与焦虑障碍共病是临床最常见的共病形式之一，但由于共病的症状不典型、反复多变等原因，使其临床识别率较低。抑郁共病焦虑障碍的发病机制虽未明确，但目前普遍认为，“单胺类神经递质能假说”是其与抑郁症发病及治疗研究的关键[9]。单胺类递质包括 DA、NE 和 5-HT 等。NE 是 E 去 N-甲基后形成的一种神经递质，主要由交感节后神经元和脑内肾上腺素能神经末梢合成和分泌，是后者释放的主要神经递质。1979 年 Zis 等[10]提出了抑郁症的 NE 能假说，认为抑郁症状是由于中枢 NE 减少引起的。本研究发现，抑郁症患者的血清 NE 浓度均显著低于正常对照组（$P<0.05$），但共病组对照组无明显差异（$P>0.05$），提示共病患者存在外周交感神经兴奋性增高，血清 NE 和 E 的浓度能鉴别抑郁症和抑郁共病焦虑障碍患者。同时结果显示抑郁症患者血清中 NE 和 E 的浓度比对照组显著降低，与抑郁症患者神经突触间隙 NE 的浓度减少、代谢降低所引起的 NE 能低下假说相一致。

早在 1965 年 Coppen 等[11]就发现，中枢缺乏 5-HT 能引起抑郁，后来又有不少学者证实这一结论：中枢缺乏 5-HT、NE 能引起抑郁，而焦虑则与 NE 和 5-HT 亢进有关[6]。Paul 等[12]研究得出，突触后膜 5-HT1A 受体和 5-HT2 受体激活均能导致焦虑，而突触后膜 5-HT1A 受体阻断和 5-HT2 受体激活能导致抑郁，而焦虑和抑郁障碍之所以常常共存，是由于两者均存在 5-HT2 受体功能亢进所致，但也有人认为 5-HT1A 受体功能异常可能是两者共存的桥梁[13]。5-HIAA 是 5-HT 经 A 型单胺氧化酶（MAO）作用生成 5-羟吲哚乙醛，在醛脱氢酶的催化下生成的无活性酸性代谢终产物。5-HT 合成、释放、转运、再摄取等任何环节异常都会导致疾病的发生，脑内 5-HT 的减少直接与精神及情绪变化有关。现有研究证实，5-HT 能神经传递机能的减退不仅导致情绪障碍如抑郁与焦虑的形成，而且还可通过影响其他递质的活动诱发抑郁症[14]。本研究发现抑郁症患者 5-HT 的浓度虽比对照组略低，但无统计学差异，这可能与样本量较少及抑郁症发病的复杂性、多因性有关，值得进一步研究；而共病组 5-HT 的浓度略高，且 5-HIAA 的浓度显著高于正常对照组，支持病理性焦虑是由 5-HT 能活性亢进所致的观点[11]，提示 5-HT 能的紊乱在鉴别抑郁症与抑郁共病焦虑障碍有一定的参考价值。DOPAC 即二羟基苯乙酸，是 DA 在 MAO 的作用下生成的代谢中间产物，再经细胞外儿茶酚胺氧化甲基转移酶（COMT）的作用，形成终产物 3-甲氧基-4-羟基乙酸，即 HVA。DA 是下丘脑和脑垂体中的一种关键神经递质，能直接影响人的情绪[15]。其受体有 2 种亚型 D1 和 D2，当 D1 受体功能不足时，前额皮质不再能抑制杏仁核，杏仁核脱抑制性兴奋，引起害怕和病理性焦虑，本研究结果显示共病组患者血清 HVA 比对照组显著增加，DOPAC 略有增加，提示 DA 能在抑郁共病焦虑障碍患者的发病中有一定意义。目前研究认为，抑郁症的发病是以中枢神经系统结构和神经化学物质为基础，神经递质、神经肽等与情绪相关的生物活性物质是其神经生化基础[16]。下丘脑接受 5-HT 能、NE 能与 DA 能 3 个系统共同的神经支配，多种单胺类神经递质网络系统功能失平衡是导致抑郁症发生的关键。研究表明 NE，5-HT 都有神经纤维上行投射至额叶和海马，二者在中枢神经系统中起着重要的调节作用，对认知、行为，尤其在精神、情绪调节中的作用尤为重要。研究证实，大脑中 NE 和 5-HT 系统存在着密切联系，大多数新型抗抑郁药也是通过 NE 和 5-HT 系统同时发挥作用的，在 NE 能神经元遭到破坏的动物模型上，影响 5-HT 的药物不再具有通常的作用；同样，5-HT 能神经元被破坏时，影响 NE 的药物也不再具有其通常的作用[17]。本研究也发现，两组患者同时存在 NE 和 5-HT 系统异常，提示 NE 和 5-HT 之间可能存在某种联系。抑郁症患者脑脊液中单胺类神经递质的变化规律提示无论中枢 5-HT 和/或 NE 功能有无缺陷，均存在两个系统相互关系的紊乱。本研究结果显示血清 5-HIAA 与 NE 在共病组和对照组中均无显著相关性，但抑郁症患者 5-HIAA 与 NE 的比值明显低于对照组，结果与上述发现极为相似，进一步支持上述观点。

另外，DA 能激动剂可影响 5-HT 能系统的活动，同时 5-HT 回收抑制剂可改变 HVA 水平，证明中枢 DA 能和 5-HT 能系统可相互作用、相互影响[18]。临床研究也证实，抑郁症患者脑脊液 HVA 与 5-HIAA 浓度呈显著的正相关关系、HVA/5-HIAA 比值明显低于对

照组,且 HVA/5-HIAA 比值的降低与自杀行为密切相关[19]。本研究发现抑郁症患者血清 HVA 与 5-HIAA 呈显著正相关,而共病组和对照组却无这一现象。同时,抑郁症组和共病组的 5-HT/5-HIAA、DOPAC/HVA 的比值明显低于对照组,抑郁症组 HVA/5-HIAA、5-HT/5-HIAA 相关系数的比值具有显著差异,结果表明抑郁患者 5-HT 代谢增加,因而使 5-HT 能神经活性降低,提示抑郁症患者和抑郁共病焦虑障碍患者不仅存在 DA 系统和 5-HT 系统的异常,还可能存在中枢 DA 和 5-HT 相互转换平衡关系的紊乱,但其相关转换途径略有不同。

本研究结果显示,抑郁症患者血清 NE、E 的浓度明显低于对照组,DOPAC 的浓度略低于对照组,而共病组 E、HVA、5-HIAA、DOPAC 的浓度高于对照组,说明了两组患者在 NE 系统和 DA 系统均可能存在异常。同时,抑郁症患者血清 HVA/NE 的比值及其相关系数明显高于对照组,DOPAC 与 NE 呈显著负相关,DOPAC/NE 比值显著高于对照,提示抑郁症患者和共病患者在中枢 DA 的代谢和 NE 能相互转换的平衡关系也存在着紊乱,故 DA 能和 NE 能的相互关系不能作为区别抑郁症和抑郁共病焦虑障碍患者的途径。

本研究结果显示,3 组患者血清单胺类神经递质及其代谢产物的浓度与各量表评分间无显著相关性,提示血清单胺类神经递质及其代谢产物的浓度与病情的严重程度无关,与文献[20]报道相一致。这可能是因为单胺类神经递质及其代谢产物在个体中的差异大,及样本离散度大有关。另外,由于 60% ~90% 的抑郁症患者同时具有焦虑症状,而有 50% 以上的抑郁症患者同时具有符合诊断标准的焦虑障碍,临床上很难找到单纯性抑郁症患者,故本试验中抑郁症患者也存在达不到焦虑诊断标准的焦虑症状,共病组患者也有可能焦虑的严重程度更高,这可能对本研究的结果产生一定的影响。

本研究分析了单胺类神经递质与其代谢物及 5-HT 能、NE 能与 DA 能 3 个系统的紊乱在重度抑郁症及抑郁共病焦虑障碍及抑郁症的变化,发现抑郁症和抑郁共病焦虑障碍患者确实存在血清单胺类神经递质代谢产物的异常,说明血清单胺类神经递质及其代谢产物能鉴别抑郁症,但与共病组的差异小,不具有特异性,尚不能区别。血清单胺类神经递质及其代谢产物可反映大脑单胺类神经递质的平衡状态,其水平变化可作为重度抑郁症诊断生物标志的一个重要客观参考指标。

参考文献:

[1] Breitenstein B, Scheuer S, Holsboer F. Are there meaningful biomarkers of treatment response for depression? [J]. Drug Discov Today, 2014, pii: S1359-6446(14)00035-X.

[2] Schoepf D, Uppal H, Potluri R, *et al*. Comorbidity and its relevance on general hospital based mortality in major depressive disorder: A naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions[J]. J Psychiatr Res, 2014, 52: 28-35.

[3] Tsuang M T, Taylor L, Faraone S V. An overview of the genetics of psychotic mood disorders[J]. J Psychiatr Res, 2004, 38(1): 3-15.

[4] Kessler R C, Berglund P, Demler O, *et al*. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) [J]. JAMA, 2003, 289 (23): 3095-3105.

[5] Devane C L, Chiao E, Franklin M, *et al*. Anxiety disorders in the 21st century: status, challenges, opportunities, and comorbidity with depression[J]. Am J Manag Care, 2005, 11(12 Suppl): S344-S353.

[6] Bystritsky A, Kerwin L, Feusner J D, *et al*. A pilot controlled trial of bupropion XL versus escitalopram in generalized anxiety disorder[J]. Psychopharmacol Bull, 2008, 41(1): 46-51.

[7] Mitchel A J. Clinical utility of screening for clinical depression and bipolar disorder[J]. Curr Opin Psychiatry, 2012, 25(1): 24-31.

[8] Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 45: 54-63.

[9] Castren E. Is mood chemistry? [J]. Nat Rev Neurosci, 2005, 6(3): 241-246.

[10] Zis A P, Goodwin F K. Novel antidepressants and the biogenic amine hypothesis of depression. The case for iprindole and mianserin[J]. Arch Gen Psychiatry, 1979, 36(10): 1097-1107.

[11] Coppen A, Shaw D M, Malleson A. Changes in 5-hydroxytryptophan metabolism in depression[J]. Br J Psychiatry, 1965, 111: 105-107.

[12] Paul E D, Lowry C A. Functional topography of serotonergic systems supports the Deakin/Graeff hypothesis of anxiety and affective disorders[J]. J Psychopharmacol, 2013, 27(12): 1090-1106.

[13] Stein M B. Neurobiology of generalized anxiety disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2009, 70(Suppl 2): 15-19.

[14] Sumner J A, Vrshek-Schallhorn S, Mineka S, *et al*. Effects of the serotonin transporter polymorphism and history of major depression on overgeneral autobiographical memory[J]. Cogn Emot, 2013 Dec 16, [Epub ahead of print].

[15] Tye K M, Mirzabekov J J, Warden M R, *et al*. Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour[J]. Nature, 2013, 493(7433): 537-541.

[16] Blier P. Neurotransmitter targeting in the treatment of depression[J]. J Clin Psychiatry, 2013, 74(Suppl 2): 19-24.

[17] Quesseveur G, Gardier A M, Guiard B P. The monoaminergic tripartite synapse: a putative target for currently available antidepressant drugs[J]. Curr Drug Targets, 2013, 14(11): 1277-1294.

[18] Clausius N, Born C, Grunze H. The relevance of dopamine agonists in the treatment of depression[J]. Neuropsychiatr, 2009, 23(1): 15-25.

[19] Jokinen J, Nordstrom A L, Nordstrom P. The relationship between CSF HVA/5-HIAA ratio and suicide intent in suicide attempters[J]. Arch Suicide Res, 2007, 11(2): 187-192.

[20] 袁勇贵, 张心保, 吴爱勤, 等. 焦虑和抑郁障碍共病的临床现象学及心理社会因素和生物学研究[J]. 中国临床康复, 2005, 9(4): 231-235.

(**收稿**:2013-12-09;**修回**:2014-03-06)

(编辑 王小寒)