临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001304

双相情感障碍患者甲状腺功能水平的分析

靳佳佳[1]，冉柳毅[1]，王　我[1]，何静澜[2]，况　利[1]
（1. 重庆医科大学附属大学城医院心理卫生中心，重庆　401331；
2. 重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心，重庆　400016）

【摘　要】目的：探讨双相情感障碍躁狂/轻躁狂发作、抑郁发作与混合发作患者甲状腺功能。**方法**：采用化学发光免疫分析法测定来自重庆医科大学附属大学城医院心理卫生中心双相情感障碍躁狂/轻躁狂发作患者（62 例）、抑郁发作患者（71 例）与混合发作患者（26 例）以及该院体检中心 203 名性别、年龄匹配的正常对照（对照组）血清促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）、游离三碘甲腺原氨酸（free triiodothyronine，FT3）、游离甲状腺素（free thyroxine，FT4）、三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine，T3）及甲状腺素（thyroxine，T4）水平。**结果**：双相情感障碍躁狂/轻躁狂发作者 TSH 水平低于[1.650（0.803，2.400）vs. 2.100（1.610，3.030），$P<0.01$]、FT4 水平高于[18.420（15.530，20.060）vs. 16.600（14.890，17.640），$P<0.01$]对照组；抑郁发作者 T3、T4 水平[1.580（1.180，1.890）vs. 1.770（1.610，1.990），84.170（62.540，97.940）vs. 95.54（86.020，109.500），$P<0.01$]均低于对照组；混合发作者 T3 水平[1.440（1.273，1.783）vs. 1.770（1.610，1.990），$P<0.01$]低于对照组。与躁狂/轻躁狂发作者相比，抑郁发作者 T4、FT4 水平均更低[96.39（76.768，123.040）vs. 84.170（62.540，97.940），18.420（15.530，20.060）vs. 16.520（13.670，19.080），$P<0.05$]。有双相家族史患者血浆中 TSH 水平高于无家族史双相患者（2.735 ± 2.240 vs. 1.892 ± 1.276，$P=0.039$）；女性双相患者 T3、T4 水平均低于正常女性对照（1.362 ± 0.674 vs. 1.769 ± 0.290，78.407 ± 39.180 vs. 96.396 ± 22.635，$P=0.000$）。**结论**：双相情感障碍抑郁发作、躁狂发作、混合发作时甲状腺功能均有异常，但三者的改变各不相同。

【关键词】双相情感障碍；躁狂/轻躁狂发作；抑郁发作；混合发作；甲状腺功能
【中图分类号】R749.4+1　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2016-09-18

作者介绍：靳佳佳，Email：1216496442@qq.com，
研究方向：情绪障碍与自杀。
通信作者：况　利，Email：kuangli0308@163.com。

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170609.1111.018.html
（2017-06-09）

organ dysfunction and outcome inpatients with severe sepsis[J]. Intensive Care Med，2008，34(6)：1046-1053.

[13] 左晓霞，周亚欧，龚艳晖，等. 类风湿关节炎患者外周血高迁移率族蛋白 1 表达[J]. 中华内科杂志，2007，46(7)：547-550.

[14] Wähämaa H，Schierbeck H，Hreggvidsdottir H，et al. High mobility group box protein 1 in complex with lipopolysaccharide or IL-1 promotes an increased inflammatory phenotype in synovial fibroblasts [J]. Arthritis Res Ther，2011，13(4)：136.

[15] Liu-Bryan RT. Chondrocyte innate immune MyD88-dependent signaling drives pro-catabolic effects of the endogenous TLR2/TLR4 ligands LMW-HA and HMGB1[J]. Arthritis and Rheumatism，2010，62(7)：2004.

[16] Palumbo R，De Marchis F，Pusterla T，et al. Src family kinases are necessary for cell migration induced by extracellular HMGB1[J]. J Leukoc Biol，2009，8(6)：617-623.

[17] Steenvoorden MM，Huizinga TW，Verzijl N，et al. Activation of receptor for advanced glycation end products in osteoarthritis leads to increased stimulation of chondrocytes and synoviocytes[J]. Arthritis & Rheumatology，2006，54(1)：253-263.

[18] Hreggvidsdottir HS，Ostberg T，Wahamaa H. The alarmin HMGB1 acts in synergy with endogenous and exogenous danger signals to promote inflammation[J]. Leukoc Biol，2009，86(3)：655-662.

[19] Ke X，Jin G，Yang Y，et al. Synovial fluid HMGB-1 levels are associated with osteoarthritis severity[J]. Clin Lab，2015，61(7)：809-818.

[20] Terada C，Yoshida A，Nasu Y，et al. Gene expression and localization of high-mobility group box chromosomal protein-1(HMGB-1) in human osteoarthritic cartilage[J]. Acta Med Okayama，2011，65(6)：369-377.

[21] Li ZC，Cheng GQ，Hu KZ，et al. Correlation of synovial fluid77 HMGB-1 levels with radiographic severity of knee osteoarthritis[J]. Clin Invest Med，2011，34(5)：298-303.

[22] Leclerc P，Wähämaa H，Idborg H，et al. IL-1β/HMGB1 complexes promote The PGE2 biosynthesis pathway in synovial fibroblasts[J]. Scand J Immunol，2013，77(5)：350-360.

[23] Guan J，Liu Z，Li F，et al. Increased synovial fluid YKL-40 levels are linked with symptomatic severity in knee osteoarthritis patients [J]. Clin Lab，2015，61(8)：991-997.

[24] Dong T，Chang H，Zhang F，et al. Calcitonin gene-related peptide can be selected as a predictive biomarker on progression and prognosis of knee osteoarthritis[J]. Int Orthop，2015，39(6)：1237-1243.

（责任编辑：冉明会）

Analysis of thyroid function of patients with bipolar disorder

Jin Jiajia[1], *Ran Liuyi*[1], *Wang Wo*[1], *He Jinglan*[2], *Kuang Li*[1]

(*1. Mental Health Center, the University-Town Hospital of Chongqing Medical University;*

2. Mental Health Center, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】***Objective***: To explore the thyroid function of patients with bipolar disorder mania/hypomania episode, depressive episode and mixed episode. ***Methods***: Chemiluminescence immunoassay was used to test the serum thyroid stimulating hormone(TSH), free triiodothyronine (FT3), serum free thyroxine (FT4), triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) level in 62 bipolar mania/hypomania episode patients, 71 depressive episode patients, 26 mixed episode patients and 203 normal controls. Experimental group and normal controls group were collected from the University-Town hospital of Chongqing Medical University. ***Results***: Compared with that in the control group, TSH level was significantly lower[1.650(0.803, 2.400) vs. 2.100(1.610, 3.030), $P<0.01$] and FT4 level was significantly higher[18.420(15.530, 20.060) vs. 16.600(14.890, 17.640), $P<0.01$] in the bipolar mania/hypomania patients. T3 and T4 levels were significantly lower[1.580(1.180, 1.890) vs. 1.770(1.610, 1.990), 84.170(62.540, 97.940) vs. 95.54(86.020, 109.500), $P<0.01$] in the depression episode patients, T3 level was significantly lower[1.440(1.273, 1.783) vs. 1.770(1.610, 1.990), $P<0.01$] in the mixed episode patients than that in the control group. The T4, FT4 levels were significantly higher[96.39(76.768, 123.040) vs. 84.170(62.540, 97.940), 18.420(15.530, 20.060) vs. 16.520(13.670, 19.080), $P<0.05$] in mania/hypomania episode patients than in depression episode patients. TSH levels in serum of bipolar patients with a family history was higher(1.786 ± 1.3601 vs. 2.229 ± 1.7511, $P<0.05$) than that of patients without a family history; T3 and T4 level were lower in women with bipolar disorder than in normal patients(1.362 ± 0.674 vs. 1.769 ± 0.290, 78.407 ± 39.180 vs. 96.396 ± 22.635, $P=0.000$). ***Conclusion***: Thyroid function is abnormal when bipolar depressive episode, manic, mixed attack happens, but the abnormity of each are not identical.

【Key words】bipolar affective disorder; mania/hypomania episode; depressive episode; mixed episode; thyroid function

双相情感障碍是一种以情感异常高涨或低落为特征的常见精神疾病，其终生患病率为 2.6%~7.8%[1]。目前其病因仍不清楚，遗传因素、家庭环境、生活事件均有可能诱发此病[2]。甲状腺激素在婴儿时期会影响脑、神经的生长发育，在成人阶段甲状腺激素也会影响成熟的大脑[3]。一项研究显示，与健康对照组相比，甲状腺功能亢进或减退可能会增加双相情感障碍患者再次住院的风险[4]，而因甲状腺功能亢进或减退住院的患者也较正常人群有更高患抑郁症或双相情感障碍的风险[2]。这一发现有利于阐明甲状腺激素在精神障碍特别是情绪障碍中的作用。根据国际疾病分类-10(ICD-10)，双相情感障碍急性期主要可以分为躁狂/轻躁狂发作、抑郁发作及混合发作三种临床状态。国内外文献报道，躁狂/轻躁狂发作和混合发作在甲状腺功能异常方面有着显著不同[5-7]。粟幼嵩等发现缓解期及发作期躁狂/轻躁狂首发患者与抑郁首发患者的甲状腺功能异常存在不同，发作期躁狂/轻躁狂首发组三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)水平高于抑郁首发组[8]。因此，本研究通过比较双相情感障碍抑郁发作、躁狂/轻躁狂发作与混合发作患者血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、FT3、FT4、T3 及甲状腺素(thyroxine, T4)水平，分析首发与复发、男性与女性以及是否有家族史的双相情感障碍患者血清甲状腺功能水平的差异，从而探讨双相情感障碍与血清甲状腺水平的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

病例来自 2015 年 4 月至 2016 年 8 月在重庆医科大学附属大学城医院心理卫生中心门诊就诊及住院的双相情感障碍患者。入组标准：①符合国际精神与行为障碍分类第 10 版双相情感障碍的诊断标准；②1 年内未接受电休克治疗；③半年内未接受锂盐治疗。排除标准：①患其他类型精神疾病者；②入组前有酒精、毒品或其他精神活性物质滥用者；③合并内分泌疾病和(或)严重躯体疾病者；④妊娠和哺乳期妇女。共收集 159 例，躁狂/轻躁狂发作患者 62 例、抑郁发作患者 71 例、混合发作患者 26 例，其中女性 98 例，男性 61 例，年龄 11~71 岁，平均年龄(26.78 ± 12.43)岁。

对照组来自同期该院健康体检者，既往或目前无神经精

神疾病、脑器质性疾病；无精神疾病家族史。对照组共 203 例，女性 125 例，男性 78 例，年龄 15~51 岁，平均年龄（25.13 ± 8.619）岁。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集及量表评定 所有门诊及住院患者由 2 名精神科高年资主治级别以上医师明确诊断，并由经过培训的精神科医生进行结构式访谈，采集一般人口学资料（包括性别、年龄等）和临床资料（首发年龄、既往史、目前情况等）。

1.2.2 血样的采集和处理 所有患者入组后在 72 h 内测定甲状腺功能，血液在早上 8 点至 10 点抽取。其中排除有原发性甲状腺功能异常的患者。使用一次性 EDTA 抗凝真空采血管抽取肘静脉血 2 mL，采用化学发光免疫分析法测定 TSH、FT3、FT4、T3、T4 浓度。

1.3 统计学方法

数据使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。3 组病例组与对照组间性别采用卡方检验，年龄采用单因素方差分析（不满足方差齐性，采用 Dunnett *T*3 检验）。双相情感障碍组中抑郁发作、躁狂/轻躁狂发作、混合发作与对照组的血浆 TSH、FT3、FT4、T3、T4 水平以均数±标准差表示，由于以上资料不满足正态分布，所以抑郁发作、躁狂/轻躁狂发作、混合发作与对照组的血清 TSH、FT3、FT4、T3、T4 水平以中位数（四分位数）[$M(Q_1,Q_3)$]表示，采用非参数检验（Kruskal-Wallis' 检验）。不同临床特征的双相情感障碍患者甲状腺功能水平比较采用独立样本 *t* 检验。

2 结 果

2.1 一般人口学资料

双相情感障碍躁狂/轻躁狂发作组、抑郁发作组、混合发作组与对照组比较年龄及性别差异均无统计学意义（表 1）。

表 1 4 组人口学资料比较

Tab.1 Comparison of demographic data among four groups

	例数	年龄（岁）	性别（男/女）
躁狂/轻躁狂	62	26.581 ± 13.118	26/36
抑郁	71	25.620 ± 11.145	27/44
混合	26	30.423 ± 13.799	8/18
对照	203	25.133 ± 8.619	78/125
F/χ^2 值		2.098	0.972
P 值		0.100	0.808

2.2 双相情感障碍急性期不同临床状态患者 TSH、FT3、FT4、T3、T4 水平比较

将双相情感障碍组中抑郁发作组、躁狂/轻躁狂发作组、混合发作组与对照组，4 组采用非参数检验（Kruskal-Wallis' 检验）后得出，TSH、T3、T4、FT4 水平 4 组间均存在差异，差异均有统计学意义（*P*=0.000），FT3 水平 4 组间差异无统计学意义（*P*=0.230）。其中，躁狂/轻躁狂发作患者血浆中 TSH 水平低于对照组（*Z*=-3.835，*P*=0.001）；抑郁发作患者 T3、T4 水平低于对照组（*Z*=-3.735，*P*=0.001；*Z*=-4.428，*P*=0.000），混合发作患者 T3 水平低于对照组（*Z*=-3.453，*P*=0.003）；躁狂/轻躁狂发作患者血清 T4、FT4 水平高于抑郁发作患者（*Z*=3.478，*P*=0.003；*Z*=2.969，*P*=0.018）。见表 2。

2.3 不同临床特征的双相情感障碍患者甲状腺功能水平比较

女性双相患者 T3、T4 水平均低于女性正常对照 T3（*t*=-5.592，*P*=0.000）、T4（*t*=-4.047，*P*=0.000）水平，差异均有统计学意义；而男性双相患者 TSH、FT3、FT4、T3、T4 水平与正常对照男性相比差异无统计学意义。

双相情感障碍组中首发双相情感障碍患者与复发双相情感障碍患者 TSH、FT3、FT4、T3、T4 水平之间差异无统计学意义。

有双相家族史患者血清中 TSH 水平高于双相无家族史患者（*t*=-2.130，*P*=0.039），差异有统计学意义；而两组间 FT3、FT4、T3、T4 水平差异均无统计学意义。见表 3。

表 2 急性期不同临床状态患者 TSH、FT3、FT4、T3、T4 水平比较[$M(Q_1,Q_3)$]

Tab.2 Comparison of TSH, FT3, FT4, T3, T4 level in acute stage patients at different clinical states[$M(Q_1,Q_3)$]

组别	例数	TSH（μIU/mL）	FT3（pmol/L）	FT4（pmol/L）	T3（nmol/L）	T4（nmol/L）
躁狂发作	62	1.650(0.803,2.400)	4.580(4.005,5.295)	18.420(15.530,20.060)	1.625(1.250,2.053)	96.39(76.768,123.040)
抑郁发作	71	1.790(1.120,2.900)	4.620(4.060,4.990)	16.520(13.670,19.080)	1.580(1.180,1.890)	84.170(62.540,97.940)
混合发作	26	2.215(1.055,3.225)	4.490(3.653,4.945)	16.530(14.355,20.060)	1.440(1.273,1.783)	86.935(74.843,99.938)
对照组	203	2.100(1.610,3.030)	4.670(4.280,5.030)	16.600(14.890,17.640)	1.770(1.610,1.990)	95.54(86.020,109.500)
整体比较：*P* 值		0.001	0.230	0.001	0.000	0.000
多重比较：	躁狂 vs. 抑郁	-1.714,0.519		2.969,0.018[a]	0.973,1.000	3.478,0.003[a]
Z 值，*P* 值	躁狂 vs. 混合	-2.062,0.235		2.057,0.238	1.598,0.660	1.844,0.392
	躁狂 vs. 对照	-3.835,0.001[b]		3.948,0.000[b]	-2.384,0.103	-0.041,1.000
	抑郁 vs. 混合	-0.802,1.000		-0.155,1.000	0.891,1.000	-0.759,1.000
	抑郁 vs. 对照	-1.875,0.365		0.413,1.000	-3.735,0.001[c]	-4.428,0.000[c]
	混合 vs. 对照	-0.358,1.000		0.444,1.000	-3.453,0.003[d]	-2.096,0.216

注：a，与抑郁发作比较，*P*<0.05；b、c、d：与正常对照比较，*P*<0.01

表 3 不同临床特征的双相情感障碍患者甲状腺功能水平比较

Tab.3 Comparison of TSH, FT3, FT4, T3, T4 level in patients with different clinical features

指标		例数	TSH (μIU/mL)	t值	P值	FT3(pmol/L)	t值	P值	FT4(pmol/L)	t值	P值	T3(nmol/L)	t值	P值	T4(nmol/L)	t值	P值
性别	病例男性	61	1.882±1.010	-1.599	0.112	4.917±0.945	-0.941	0.349	18.064±3.110	-0.334	0.709	1.869±1.674	-0.124	0.901	89.071±45.959	-1.105	0.272
	对照男性	78	2.151±0.964			5.044±0.514			18.756±15.942			1.896±0.333			96.282±24.899		
	病例女性	98	2.199±1.831	-0.822	0.413	4.390±0.731	-0.736	0.463	16.873±3.952	-0.094	0.925	1.362±0.674	-5.592	0.000*	78.407±39.180	-4.047	0.000
	对照女性	125	2.367±0.965			4.454±0.508			16.969±10.410			1.769±0.290			96.396±22.635		
发病情况	首发	40	1.712±1.188	-1.677	0.096	4.690±0.754	0.834	0.406	17.988±3.209	1.307	0.193	1.597±0.801	0.253	0.801	88.364±43.752	1.019	0.310
	复发	119	2.198±1.668			4.559±0.888			17.109±3.823			1.542±1.291			80.527±41.000		
家族史	有	35	2.735±2.240	-2.130	0.039a	4.448±0.727	1.128	0.261	17.115±3.804	0.390	0.697	1.790±2.064	-1.324	0.187	83.080±4.000	-0.092	0.927
	无	124	1.892±1.276			4.633±0.887			17.391±3.669			1.490±0.779			82.334±41.253		

3 讨 论

下丘脑-垂体-甲状腺轴功能障碍可能存在于双相情感障碍的各个阶段，但是甲状腺激素在双相情感障碍中的病理生理作用仍有待澄清。甲状腺激素在成年大脑的代谢活动中具有关键作用，能对单胺能、血清素系统产生影响，可能与某些神经精神表现相关，如情绪低落、暴躁等[3,7]。既往研究发现甲状腺轴功能异常不但与双相情感障碍病理生理及临床过程相关[3,11-12]，而且可能与混合特征、情绪不稳定、预后不良等有关[13-14]。Chang 等[5]研究发现双相情感障碍混合发作患者血液 TSH 水平明显高于、T4 水平明显低于双相情感障碍躁狂发作患者。有研究结果显示双相情感障碍躁狂状态患者 T4 轻度增高，与正常对照相比[15]，而在双相情感障碍的混合状态[9]及抑郁症[16]中呈低水平。Bauer 等[6]发现脑中甲状腺激素的减少可能是双相情感障碍快速循环发展的危险因素[17]。而双相情感障碍中混合发作患者体内增高的 TSH 可能增加疾病快速循环的风险。

本研究发现双相情感障碍抑郁发作患者 T3、T4 水平低于对照组，提示抑郁发作患者甲状腺功能水平较低，这与既往研究中双相情感障碍抑郁发作患者 HPT 轴异常结果基本一致[5]。躁狂/轻躁狂发作患者血清 T4、FT4 高于抑郁发作患者。T4、FT4 浓度在躁狂/轻躁狂发作时升高，这可能是躁狂状态下患者容易出现烦躁、易怒的生物学原因。躁狂/轻躁狂发作患者 TSH 浓度水平低于对照组，FT4 水平高于对照组。显示躁狂/轻躁狂发作者 HPT 功能水平亢进，在体内，T4 以结合型甲状腺素和 FT4 的形式存在，虽然 FT4 的含量极少，却能进入组织细胞发挥生理作用，而 FT4 的灵敏度明显高于 T4[18]，这可能是躁狂/轻躁狂发作时 FT4 高于抑郁发作者及对照组，而 T4 高于抑郁发作但在和对照组比较中无明显差异的原因。躁狂/轻躁狂发作与抑郁发作及混合发作的不一致性，可能表明 3 种状态的生理机制是不同的。混合发作患者血浆中 T3 浓度低于对照组。该结果与既往研究结果是基本一致的[5-6,15]。甲状腺激素（特别是 T3）与 DA、NE 等神经递质系统有共同的生物合成酪氨酸的前体[19]，甲状腺激素的异常可能会通过 DA、NE 等神经递质影响患者情绪，出现冲动躁狂及快速循环等表现。既往研究发现提示甲状腺激素-儿茶酚胺受体的相互作用可能是甲状腺功能异常引起双相情感障碍临床表现的基础[20]。

另外，在本研究中还发现，女性双相情感障碍患者 T4、T3 水平均低于正常对照女性，而男性患者与男性对照之间无统计学差异。女性患者甲状腺功能更易受到影响，这可能与女性性激素水平与甲状腺功能水平的紧密关系相关[21]。有双相情感障碍家族史的患者 TSH 水平高于无家族史的患者。这一结果提示双相情感障碍受遗传因素影响，可能和 HPT 轴基因相关。TSH 浓度是甲状腺功能受损后最早发生变化的指标，本研究中有家族史的患者 TSH 浓度更高，提示有家族史的患者体内甲状腺功能可能更容易出现紊乱，且可能存在家族聚集性。Hillegers 等[23]通过对双相情感障碍患者后代的观察研究发现，双亲中有双相情感障碍的小孩更容易出现甲状腺自身免疫疾病，并且可能患上精神疾病的风险更大。既往研究显示，家族史是导致双相情感障碍发生的一个危险因素[24-26]，其遗传度达 44%~54%[27]。

综上所述，本研究发现双相情感障碍各个临床相中均存在甲状腺功能水平的异常。各个临床相的

异常结果各不相同，提示双相情感障碍病理生理机制极为复杂，躁狂/轻躁狂发作、抑郁发作及混合发作在甲状腺功能方面可能存在不同的生物学机制。有双相家族史患者甲状腺功能发现的差异，本课题组将在后续工作中继续深入研究。由于本研究样本量较小，需扩大样本量，进一步明确各个临床状态双相情感障碍患者与甲状腺水平的关系，以期指导未来的临床工作。

参 考 文 献

[1] 沈渔邨. 精神病学[M]. 5 版. 北京：人民卫生出版社，2009：544-591.

[2] Calabrese JR，Shelton MD，Bowden CL，et al. Bipolar rapid cycling：focus on depression as its hallmark[J]. J Clin Psychiatry，2001，62(s14)：34-41.

[3] Bauer M，Goetz T，Glenn T，et al. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders[J]. J Neuroendocrinol，2008，20(10)：1101-1114.

[4] Thomsen AF，Kessing LV. Increased risk of hyperthyroidism among patients hospitalized with bipolar disorder[J]. Bipolar Disord，2005，7(4)：351-357.

[5] Chang KD，Keck PE Jr，Stanton SP，et al. Differences in thyroid function between bipolar manicand mixed states[J]. Biol Psychiatry，1998，43(10)：730-733.

[6] Zarate CA，Tohen M，Zarate SB. Thyroid function tests in first-episode disorder manic and mixed types[J]. Biol Psychiatry，1997，42(4)：302-304.

[7] 王筱兰，侯 钢，朱荣鑫，等. 双相情感障碍神经内分泌功能对照研究[J]. 临床精神医学杂志，2009，19(6)：379-381.

[8] 粟幼嵩，陈 俊，洪 武，等. 以抑郁或躁狂首次发病的双相障碍患者临床特征及甲状腺功能水平回顾性分析[J]. 中华精神科杂志，2016，49(1)：42-46.

[9] Cassidy F，Wilson WH，Carroll BJ. Leukocytosis and hypoalbuminemia in mixed bipolar states：evidence for immune activation[J]. Acta Psychiatr Scand，2002，105(1)：60-64.

[10] Joffe RT，Young LT，Cooke RG，et al. The thyroid and mixed affective states[J]. Acta Psychiatr Scand，1994，90(2)：131-132.

[11] Bauer M，Berman S，Stamm T，et al. Levothyroxine effects on depressive symptoms and limbic glucose metabolism in bipolar disorder：a randomized，placebo-controlled positron emission tomography study[J]. Mol Psychiatry，2016，21(2)：229-236.

[12] Müller-Oerlinghausen B，Berghöfer A，Bauer M. Bipolar disorder[J]. Lancet，2002，359(9302)：241-247.

[13] Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder[J]. J Thyroid Res，2011，2011：306-367.

[14] Swann AC，Lafer B，Perugi G，et al. Bipolar mixed states：an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure，course of illness，and diagnosis[J]. Am J Psychiatry，2013，170(1)：31-42.

[15] Kirkegaard C，Bjørum N，Cohn D，et al. Thyrotrophin-releasing hormone(TRH) stimulation test in manic-depressive illness[J]. Arch Gen Psychiatry，1978，35(8)：1017-1021.

[16] Swartz CM. Albumin decrement in depression and cholesterol decrement in mania[J]. J Affect Disord，1990，19(3)：173-176.

[17] Bauer MS，Whybrow PC. Rapid cycling bipolar affective disorder：Ⅱ. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine：a preliminary study[J]. Arch Gen Psychiatry，1990，47(5)：435-440.

[18] Boelaert K，Franklyn JA. Thyroid hormone in health and disease[J]. J Endocrinol，2005，187(1)：1-15.

[19] Bei ES，Salpeas V，Alevizos B，et al. Pattern of heat shock factor and heat shock protein expression in lymphocytes of bipolar patients：increased HSP70-glucocorticoid receptor heterocomplex[J]. J Psychiatr Res，2013，47(11)：1725-1736.

[20] Evans DL，Strawn SK，Haggerty JJJr. Appearance of mania in drug-resistant bipolar depressed patients after treatment with L-triiodothyronine[J]. J Clin Psychiatry，1986，47(10)：521-522.

[21] 朱炜琴. 11 849 例健康体检人群甲状腺结节流病行学调查[J]. 中国疗养医学，2013，22(8)：748-749.

[22] Craddock N，Jones I. Molecular genetics of bipolar disorder[J]. Br J Psychiatry，2001，178(S41)：128-133.

[23] Hillegers MH，Reichart CG，Wals M，et al. Signs of a higher prevalence of autoimmune thyroiditis in female offspring of bipolar parents[J]. Eur Neuropsychopharmacol，2007，17(6-7)：394-399.

[24] Souery D，Lipp O，Serretti A，et al. European collaborative project on affective disorders：interactions between genetic and psychosocial vulnerability factors[J]. Psychiatr Genet，1999，8(4)：197-205.

[25] Mrad A，Mechri A，Rouissi K，et al. Clinical characteristics of bipolar I patients according to their family history of affective disorders[J]. Encephale，2007，33(5)：762-767.

[26] Postab RM，Altshulercd LL，Kupkae R，et al. Illnesses in siblings of US patients with bipolar disorder relate to multigenerational family history and patients severity of illness[J]. J Affect Disorders，2017，207：313-319.

[27] Victorin A，Meltzer-Brody S，Kuja-Halkola R，et al. Heritability of perinatal and genetic overlap with nonperinatal depression[J]. Am J Psychiatry，2016，173(2)：158-165.

（责任编辑：张辉洁）