

# 双相障碍与单相抑郁患者雌二醇和催乳素水平对照研究

林 晨 张荣珍 付卫红 陈 科 高 岚 冯 薇 边 云 陈大春

( 北京大学回龙观临床医学院 北京 100096

通信作者: 陈大春 E-mail: cdc1963@sina.com)

**【摘要】目的** 探讨双相障碍、单相抑郁患者与健康人群之间雌二醇、催乳素水平差异以及性激素水平与躁狂、抑郁症状之间的相关性。**方法** 选取 2014 年 1 月 - 2015 年 5 月收住北京回龙观医院的符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10) 双相情感障碍、抑郁发作诊断标准的患者 99 例(男性 55 例,女性 44 例)。采用汉密尔顿抑郁量表 24 项版(HAMD-24)、蒙哥马利-艾森贝格抑郁量表(MADRS) 评估抑郁症状,采用贝克-拉范森躁狂量表(BRMS) 评估躁狂症状;选取与患者组性别、年龄及受教育程度相匹配的 42 例健康人作为对照组。采用化学发光免疫分析法检测研究对象周围血中雌二醇、催乳素水平。**结果** 催乳素水平在双相障碍组、单相抑郁组以及健康对照组之间差异有统计学意义( $F=6.575, P<0.05$ ),而三组雌二醇水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),催乳素水平与 BRMS 评分呈正相关( $r=0.361, P=0.033$ ),雌二醇水平与抑郁症状及躁狂症状评分相关均不显著( $P>0.05$ )。**结论** 心境障碍患者存在性激素水平的改变;性激素水平与情感症状严重程度存在相关性。

**【关键词】** 双相情感障碍;单相抑郁;雌二醇;催乳素

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.02.007

## Comparative study of estradiol and prolactin levels in patients with bipolar disorder and unipolar depression

LIN Chen ZHANG Rong-zhen FU Wei-hong CHEN Ke GAO Lan FENG Wei CHEN Da-chun\*

(Huilongguan Clinical Medical School of Peking University, Beijing 100096, China

\* Corresponding author: CHEN Da-chun E-mail: cdc1963@sina.com)

**【Abstract】 Objective** To investigate the differences of the levels of estradiol, prolactin, and the correlation between the level of sex hormones and the symptoms of mania or depression in patients with bipolar disorder and unipolar depression. **Methods** 99 patients (55 male and 44 female) were enrolled in this study from Beijing Huilongguan Hospital, from January 2014 to May 2015, who met the diagnostic criteria of International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) for bipolar disorder and depression. Using Hamilton Depression Scale - 24 item (HAMD-24) and Montgomery - Asberg Depression Rating Scale (MADRS) to assess the depressive symptoms, the Bech - Rafaelsen Mania Rating Scale (BRMS) to assess the manic symptoms. 42 healthy controls subjects matched for gender, age and education level were recruited. The serum estradiol and prolactin levels in peripheral blood were detected by chemiluminescence immunoassay. **Results** The difference of the serum prolactin levels among the bipolar and unipolar depression patients and healthy control group was statistical significant ( $F=6.575, P<0.05$ ), and estradiol levels among the three groups was not statistically significant ( $P>0.05$ ), a correlation was found between prolactin levels and mania symptoms ( $r=0.361, P=0.033$ ), the correlation between estradiol levels and symptoms of depression or manic were not significant ( $P>0.05$ ). **Conclusion** There is a change in the level of sex hormones in patients with mood disorders and there is a correlation between the level of sex hormones and the severity of emotional symptoms.

**【Key words】** Bipolar disorder; Unipolar depression; Estradiol; Prolactin

研究表明,心境障碍患者存在下丘脑-垂体-性腺轴功能紊乱,存在多种性激素水平的改变。首先基因学研究证实,雌激素受体多态性与抑郁症的风险相关<sup>[1]</sup>,但是性激素在抑郁症病因中的作用仍不确定。而性激素水平的确与情绪相关,如在产后抑郁、更年期抑郁患者中,性激素水平的剧烈波动在抑郁症发病中起着至关重要的作用,Westley 等<sup>[2]</sup>发现性腺功能低下的中青年男性患者更容易

患抑郁症。有研究表明,雌激素能改善抑郁症状<sup>[3-4]</sup>,而抗抑郁药物治疗本身会影响性激素水平如催乳素<sup>[5]</sup>,二者相互影响。一些研究结果提示抑郁症患者存在雌激素水平下降,催乳素 (prolactin, PRL)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 水平升高,躁狂患者血催乳素、雌二醇 (estradiol, E2) 水平升高。但是性激素水平与躁狂、抑郁症状之间的相关性研究结果不一致。本研究以心境障碍患者为研

研究对象,并设立正常对照组,旨在探索双相障碍、单相抑郁患者雌激素、催乳素水平差异以及性激素水平与躁狂、抑郁症状之间相关性。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

患者组为 2014 年 1 月 - 2015 年 5 月收住北京回龙观医院的患者。入组标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)精神与行为障碍分类<sup>[6]</sup>中双相情感障碍、抑郁发作、复发性抑郁障碍诊断标准;②年龄 18 ~ 50 岁。排除标准:①合并严重躯体疾病,如糖尿病、高血压、冠心病等;②合并明确中枢神经系统疾病、酒精药物依赖、脑外伤等疾病;③妊娠或哺乳期、行经期妇女。共入组患者 99 例(男性 55 例,女性 44 例),其中单相抑郁组 47 例(男性 23 例,女性 24 例),平均年龄(35.7 ± 12.8)岁,平均受教育年限(12.7 ± 3.7)年,首次情感障碍发生年龄(30.2 ± 12.7)岁,总病程(38.8 ± 52.7)月。双相障碍组 52 例(男性 32 例,女性 20 例),平均年龄(35.6 ± 10.9)岁,平均受教育年限(12.5 ± 3.3)年,首次情感障碍发生年龄(27.4 ± 9.9)岁,总病程(91.8 ± 101.2)月。其中双相障碍目前为躁狂发作(双相躁狂组)35 例(男性 23 例,女性 12 例),平均年龄(33.9 ± 10)岁,平均受教育年限(12.7 ± 3.2)年,首次情感障碍发生年龄(26.6 ± 9.9)岁,总病程(79.0 ± 106.0)月;双相障碍目前为抑郁发作(双相抑郁组)17 例(男性 9 例,女性 8 例),平均年龄(39.0 ± 12.3)岁,平均受教育年限(12.0 ± 3.5)年,首次情感障碍发生年龄(29.0 ± 9.8)岁,总病程(119.6 ± 86.1)月。

对照组为北京回龙观医院周围某社区的健康居民,无精神疾病史及阳性精神病家族史,无内分泌疾病及重大躯体疾病,入组前未服用激素类或任何可能影响内分泌的药物,未服用任何抗精神病药物,无物质依赖史。共纳入 42 名(男性 20 名,女性 22 名),平均年龄(31.1 ± 5.5)岁。

双相障碍组、单相抑郁组、正常对照组性别比例( $\chi^2 = 2.791$ ,  $P = 0.425$ )、年龄( $F = 2.925$ ,  $P = 0.157$ )差异均无统计学意义。双相躁狂组、双相抑郁组、单相抑郁组性别比例( $\chi^2 = 2.344$ ,  $P = 0.310$ )、年龄( $F = 1.070$ ,  $P = 0.347$ )差异均无统计学意义。所有入组人员(患者组及健康对照组)均同意参加本研究

并签署知情同意书。本研究获得北京回龙观医院伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床症状的评定

由两名经过系统培训的主治医师采用汉密尔顿抑郁量表 24 项版(Hamilton Depression Scale - 24 item, HAMD - 24)和蒙哥马利 - 艾森贝格抑郁量表(Montgomery - Asberg Depression Rating Scale, MADRS)评定抑郁症状,采用贝克 - 拉范森躁狂量表(Bech - Rafaelsen Mania Rating Scale, BRMS)评定躁狂症状。研究开始前对评定人员进行量表一致性培训,使 ICC(组内相关系数) ≥ 0.75,方可实施。

#### 1.2.2 雌二醇、催乳素水平检测

患者抽取晨起空腹静脉血 5 ml,离心 10 min (2 500 r/min),去上清液,分离血清,采取化学发光免疫分析法检测血清催乳素、雌二醇水平,所用试剂盒均为贝克曼库尔特公司提供,检测仪器为贝克曼库尔特 DXI800 全自动化学发光免疫分析仪。每个样本测两次,取平均值。所有样本由同一人测定,测定过程严格按说明书进行操作。

### 1.3 统计方法

采用 SPSS18.0 进行数据统计。组间数据比较采用完全随机设计资料单因素方差分析,其中方差齐性者采用 LSD 法检验,方差不齐者采用 Dunnett's T3 法检验。若不符合正态分布则采取非参数检验。检验水准  $\alpha = 0.05$ ,双侧检验,以  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。采用 Pearson 或 Spearman 相关分析催乳素、雌二醇水平与抑郁症状的关系。

## 2 结 果

### 2.1 双相障碍组、单相抑郁组与健康对照组血清雌二醇、催乳素水平比较

双相障碍组、单相抑郁组与健康对照组雌二醇水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),三组催乳素水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。进一步分析催乳素水平在各组之间的差异,提示双相障碍组与单相抑郁组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而两组与健康对照组之间差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 1。

表 1 三组血清雌二醇、催乳素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	雌二醇( pg/ml)	催乳素( ng/ml)
双相障碍组( $n=47$ )	67.9 ± 58.7	38.1 ± 33.9 <sup>a</sup>
单相抑郁组( $n=45$ )	91.3 ± 101.7	33.0 ± 42.1 <sup>a</sup>
健康对照组( $n=42$ )	85.3 ± 83.4	14.2 ± 10.5
<i>F</i>	0.969	6.575
<i>P</i>	0.382	0.002

注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 

## 2.2 双相躁狂组、双相抑郁组、单相抑郁组血清雌二醇、催乳素水平比较

首先对双相躁狂组、双相抑郁组、单相抑郁组催乳素、雌二醇水平均值进行方差齐性检验,提示方差齐,后采用单因素方差分析 Bonferroni 法检验不同组间的催乳素及雌二醇水平,三组间催乳素和雌二醇水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 三组血清雌二醇、催乳素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	雌二醇( pg/ml)	催乳素( ng/ml)
双相躁狂组( $n=31$ )	64.2 ± 52.2	45.8 ± 38.4
双相抑郁组( $n=16$ )	75.5 ± 71.8	23.1 ± 14.5
单相抑郁组( $n=45$ )	91.3 ± 101.7	33.0 ± 42.1
<i>F</i>	0.988	2.152
<i>P</i>	0.376	0.122

## 2.3 相关分析

采用 Pearson 相关分析催乳素、雌二醇水平与 BRMS、HAMD-24 和 MADRS 评分之间的关系,结果显示催乳素水平与 BRMS 评分呈正相关( $r = 0.361$ ),未发现催乳素、雌二醇水平与抑郁量表评分之间有显著相关。见表 3。

表 3 催乳素、雌二醇水平与 BRMS、HAMD-24 和 MADRS 评分相关分析

项 目	相关系数( <i>r</i> )		
	HAMD-24 评分	MADRS 评分	BRMS 评分
催乳素( ng/ml)	0.045	0.031	0.361 <sup>a</sup>
雌二醇( pg/ml)	-0.186	0.030	-0.043

注: <sup>a</sup> $P < 0.05$ 

## 3 讨 论

心境障碍患者存在多种性激素水平的改变,包括雌激素、孕激素、催乳素等。大量研究表明,雌激素水平与情绪相关。首先基因学方面已证明雌激素受体多态性与抑郁症密切相关,其次临床观察发现女性在绝经前后雌激素的水平与抑郁症的发生呈平行关系<sup>[7]</sup>,提示二者关系密切,具体作用机制尚不明确。雌激素由血脑屏障进入大脑,可通过多种方

式影响大脑神经递质活性。众所周知单胺类神经递质缺陷是抑郁症发病的重要假说之一,而雌激素能增加海马及前额叶皮层中 5-HT 递质及脑源性神经营养因子的含量,从而选择性增强去甲肾上腺素活性,间接影响情绪水平<sup>[8-9]</sup>。

催乳素是一种由垂体前叶嗜酸细胞、免疫细胞等分泌的一种蛋白激素。催乳素的分泌既受到下丘脑催乳素抑制因子( RIF) 与催乳素释放因子( PRF) 等激素的调节,又通过短环路反馈进行自我调节。小剂量的雌激素、孕激素可促进垂体分泌催乳素,而大剂量的雌激素、孕激素则抑制催乳素的分泌。促甲状腺素释放激素、5-HT 促进催乳素释放,而多巴胺则抑制催乳素分泌。选择性 5-HT 再摄取抑制剂( SSRI) 如氟米帕明对于去甲肾上腺素作用弱,能提高 5-羟色胺浓度,从而刺激催乳素的分泌。基于此理论,静脉注射 SSRI 后催乳素反应测试被广泛应用以研究 5-HT 系统功能。而 Lykouras 等<sup>[10]</sup>研究发现,心境障碍患者注射氟米帕明后较正常者有更迟钝的催乳素反应,提示情感障碍患者存在 5-HT 功能受损,提示其存在下丘脑-垂体-性腺轴功能紊乱,进而影响情绪改变。

有关性激素与抑郁症的研究中较多的观点是抑郁患者存在 E2 水平下降, PRL、LH 水平升高。蓝晓嫦等<sup>[11]</sup>对 136 例心境障碍患者的研究发现,抑郁症患者血清 PRL 水平显著升高,躁狂患者血 PRL、E2 水平亦显著升高。而本研究结果提示催乳素水平在双相障碍、单相抑郁组及健康对照组中差异有统计学意义,与前述结果大致相同。有研究表明抑郁症患者 HPG 缺陷表现为高睾酮、低雌激素和高孕酮水平<sup>[12-13]</sup>,而 Brown 等<sup>[14]</sup>却发现给予双相抑郁患者孕酮治疗能改善抑郁症状。Wainwright 等<sup>[15]</sup>通过动物实验发现,暴露于慢性应激状态下的性腺功能低下的小鼠,在给予睾酮治疗后,相应的焦虑抑郁症状均有所改善。雌激素水平降低与抑郁症状关系密切<sup>[16]</sup>,对于雌激素敏感的女性抑郁症患者,给予雌二醇治疗后,抑郁症状会得到改善<sup>[17]</sup>,而本研究中雌激素水平在双相障碍组、单相抑郁组及健康对照组中差异无统计学意义,考虑可能受多种因素影响,如抗抑郁剂治疗、患者年龄等。

性激素水平与躁狂症状、抑郁症状之间相关性如何,目前国内外研究较少。多种因素导致催乳素水平升高,如月经量少、泌乳等可引起抑郁症状出现,临床治疗后催乳素水平下降,上述症状可获得改善,提示催乳素水平也与抑郁症状相关<sup>[18]</sup>。本研究结果提示催乳素水平与躁狂症状之间有相关性,而

雌二醇水平、催乳素水平与抑郁症状之间未发现显著相关,这与 Prasad 等<sup>[19]</sup>的研究结果一致,而与 Watrowski 等<sup>[20]</sup>对 102 名 15 ~ 31 岁的女性研究显示的皮质醇和催乳素水平与 Beck 抑郁问卷( BDI) 和 HAMD 评分密切相关这一结果不一致。

本研究存在一些不足之处,如催乳素、雌激素水平受许多因素影响,包括抗抑郁剂治疗、患者体内基础水平、年龄、女性患者月经周期等。应进一步增加样本量,选用未服药首发患者,排除干扰因素,减少倚赖和误差。另外,测得的性激素水平可能不能真正反映患者的体内性激素水平,可增加卵泡生成激素( FSH)、黄体生成激素( LH)、孕酮( P)、睾酮等测定,综合判断。在以后的研究中若能加以改进,则意义更大。

综上所述,心境障碍患者与下丘脑 - 垂体 - 性腺轴关系密切,其作用机制及相互关系如何,目前尚无定论。加大基础方面的研究如动物模型的建立势在必行,同时也应积极开展临床相关研究,以探讨其潜在的关系及可能机制,为心境障碍患者寻找进一步的治疗方法及其干预措施。

## 参考文献

- [1] Keyes K, Agnew - Blais J, Roberts AL, et al. The role of allelic variation in estrogen receptor genes and major depression in the Nurses Health Study [J]. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2015, 50( 12) : 1893 - 1904.
- [2] Westley CJ, Amdur RL, Irwig MS, et al. High rates of depression and depressive symptoms among men referred for borderline testosterone levels [J]. *J Sex Med*, 2015, 12( 8) : 1753 - 1760.
- [3] Xu Y, Sheng H, Tang Z, et al. Inflammation and increased IDO in hippocampus contribute to depression - like behavior induced by estrogen deficiency [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 288: 71 - 78.
- [4] Estrella RE, Landa AI, Lafuente JV, et al. Effects of antidepressants and soybean association in depressive menopausal women [J]. *Acta Pol Pharm*, 2014, 71( 2) : 323 - 327.
- [5] Kim S, Park YM. Serum prolactin and macroprolactin levels among outpatients with major depressive disorder following the administration of selective serotonin - reuptake inhibitors: a cross - sectional pilot study [J]. *PLoS One*, 2013, 8( 12) : e82749.
- [6] 世界卫生组织. ICD - 10 精神与行为障碍分类 [M]. 范肖东, 汪向东, 于欣, 等译. 北京: 人民卫生出版社, 1993.
- [7] Borrow AP, Cameron NM. Estrogenic mediation of serotonergic and neurotrophic systems: implications for female mood disorders [J].

- Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 54: 13 - 25.
- [8] Lokuge S, Frey BN, Foster JA, et al. Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin [J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72( 11) : e1563 - e1569.
- [9] VFrøkjær VG, Pinborg A, Holst KK, et al. Role of serotonin transporter changes in depressive responses to sex - steroid hormone manipulation: a positron emission tomography study [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78( 8) : 534 - 543.
- [10] Lykouras L, Markianos M, Hatzimanolis Y. Prolactin and cortisol responses to acute intravenous clomipramine challenge in patients with mania, depression and healthy controls: evidence for reduced serotonergic responsivity [J]. *Neuropsychobiology*, 2011, 63( 2) : 77 - 81.
- [11] 蓝晓嫦, 钟潇琦, 周永梅. 心境障碍与下丘脑 - 垂体 - 性腺轴的关系 [J]. *临床精神医学杂志*, 2013, 23( 4) : 235 - 237.
- [12] Hardoy MC, Serra M, Carta MG, et al. Increased neuroactive steroid concentrations in women with bipolar disorder or major depressive disorder [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2006, 26( 4) : 379 - 384.
- [13] Milman LW, Sammel MD, Barnhart KT, et al. Higher serum total testosterone levels correlate with increased risk of depressive symptoms in Caucasian women through the entire menopausal transition [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 62: 107 - 113.
- [14] Brown ES, Park J, Marx CE, et al. A randomized, double - blind, placebo - controlled trial of pregnenolone for bipolar depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39( 12) : 2867 - 2873.
- [15] Wainwright SR, Workman JL, Tehrani A, et al. Testosterone has antidepressant - like efficacy and facilitates imipramine-induced neuroplasticity in male rats exposed to chronic unpredictable stress [J]. *Horm Behav*, 2016, 79: 58 - 69.
- [16] Ryan J, Burger HJ, Szoek C, et al. A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women [J]. *Menopause*, 2009, 16( 3) : 509 - 517.
- [17] Studd JW. A guide to the treatment of depression in women by estrogens [J]. *Climacteric*, 2011, 14( 6) : 637 - 642.
- [18] 剑虹, 兰光华. 性激素与抑郁症关系的研究进展 [J]. *浙江临床医学*, 2008, 10( 8) : 1132 - 1133.
- [19] Prasad A, Schisterman EF, Schliep KC, et al. Depressive symptoms and their relationship with endogenous reproductive hormones and sporadic anovulation in premenopausal women [J]. *Ann Epidemiol*, 2014, 24( 12) : 920 - 924.
- [20] Watrowski R, Rohde A, Maciejewska - Jeske M, et al. Hormonal and psychosocial correlates of psychological well - being and negative affectivity in young gynecological - endocrinological patients [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32( 1) : 21 - 24.

( 收稿日期: 2016 - 03 - 17)

( 本文编辑: 吴俊林)